

# 白皮杉醇抗肿瘤作用研究进展

王凤仙<sup>1</sup>, 陈慧茹<sup>2</sup>, 解伟<sup>2\*</sup>, 王进<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>上海中医药大学研究生院, 上海 201203; <sup>2</sup>上海健康医学院药学院, 上海 201318; <sup>3</sup>上海中医药大学, 上海 201203

**摘要:**白皮杉醇是一种化学结构类似于白藜芦醇的天然小分子化合物, 具有抗氧化、清除自由基、抗菌、抗炎、抗白血病、抗细胞增殖、提高免疫调节能力、抗癌、防癌等生物活性。白皮杉醇的抗氧化、抗侵袭等生物活性强于白藜芦醇, 而其抗肿瘤作用机制尚未明确。近年, 白皮杉醇在抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡及抑制肿瘤细胞侵袭和迁移方面的作用越来越受到广泛关注, 本文通过文献查阅对白皮杉醇抗肿瘤作用的最新研究进展进行归纳总结, 旨在为白皮杉醇进一步开发成抗肿瘤药物奠定理论基础和实验依据。

**关键词:**白皮杉醇; 白藜芦醇; 抗肿瘤作用; 作用机制

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020)5-0893-07

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.5.024

## Research progress on anti-tumor effects of piceatannol

WANG Feng-xian<sup>1</sup>, CHEN Hui-ru<sup>2</sup>, XIE Wei<sup>2\*</sup>, WANG Jin<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Graduate School, Shanghai 201203, China;

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China;

<sup>3</sup>Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract:** Piceatannol is a kind of nature small molecule compound with a chemical structure similar to resveratrol. It has many bioactivities, including but not limited to: antioxidant, scavenging free radicals, antibacterial, anti-inflammatory, anti-leukemia, anti-cell proliferation, improving the ability of immune regulation, anti-cancer, prevention of cancer and so on. By comparing with resveratrol, piceatannol is stronger than resveratrol in aspects of biological activities about anti-oxidation and anti-invasion perspective. However, the antitumor mechanism of piceatannol has not been clarified yet. For the past few years, piceatannol has attracted more and more attention in aspects of inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, and inhibiting tumor cell invasion ability and migration ability. It is scientific paper and journal has summarized the anti-tumor effect mechanism of piceatannol referenced based on the latest research to piceatannol. This paper is to afford a theoretical foundation and experimental basis for further development of piceatannol into use of antitumor drugs.

**Key words:** piceatannol; resveratrol; anti-tumor effects; mechanism of action

白皮杉醇(piceatannol, PIC)是一种广泛存在于葡萄、甘蔗、百香果、越橘属浆果、大黄、桂皮、白茶树和大戟属植物等多种水果和植物中的多酚类化合物<sup>[1]</sup>, 已被证实具有抗氧化、清除自由基、抗菌、抗炎、抗衰老、抗白血病、抗细胞增殖、提高免疫调节能力、心血管保护、防癌、抗癌等生物活性<sup>[2-4]</sup>。白藜芦醇(resveratrol)是一种具有多种生物活性的有益于人体健康的天然抗氧化剂, 白皮杉醇是白藜芦醇的

衍生物, 白皮杉醇的化学结构具有比白藜芦醇更多的羟基基团, 经研究证实白皮杉醇具有比白藜芦醇更高的抗氧化活性<sup>[5]</sup>, 同时, 白皮杉醇的毒副作用相对较低, 不易对机体产生副作用<sup>[6]</sup>。本文通过查阅白皮杉醇抗肿瘤作用的相关文献, 对白皮杉醇抗肿瘤作用及其作用机制等方面进行综述, 为其后续药物开发和临床应用提供理论参考依据。

### 1 白皮杉醇的理化性质

白皮杉醇是二苯乙烯类化合物, 除了苯环上3-位碳上连有的单羟基外, 化学结构与白藜芦醇相似。Rossi等<sup>[7]</sup>用X射线衍射分析白皮杉醇和白藜芦醇的晶体结构, 指出由于邻位酚羟基的影响使得白皮

收稿日期: 2019-11-25 接受日期: 2020-04-01

基金项目: 国家自然科学基金(81703401); 上海市教育委员会和上海市教育发展基金会“晨光计划”(18CG72)

\*通信作者 Tel: 86-21-65887579; E-mail: wangj@sumhs.edu.cn, xiew@sumhs.edu.cn

杉醇的 B 环含有较强的分子内氢键,认为邻位酚羟基的存在增强了白皮杉醇捕获不成对电子的能力,分子内氢键和离域效应稳定了半醌式白皮杉醇的自由基,使白皮杉醇的活性强于白藜芦醇。白皮杉醇与白藜芦醇相比熔点低、分子量稍高,为灰白色粉末<sup>[8]</sup>,顺反式两种结构均可溶于乙醇和二甲基亚砜

(DMSO),不溶于水;而白藜芦醇为白色针状结晶<sup>[9]</sup>,顺反式结构易溶于甲醇、乙醇、氯仿、乙醚等有机溶剂中,难溶于水,在避光和中性 pH 条件下稳定性较好<sup>[10]</sup>。白皮杉醇和白藜芦醇的分子结构和理化特性分别见表 1 和图 1。

表 1 白皮杉醇和白藜芦醇的分子结构和理化特性<sup>[11,12]</sup>

Table 1 Molecular structure and physicochemical properties of piceatannol and resveratrol<sup>[11,12]</sup>

参数 Parameter	白皮杉醇 Piceatannol	白藜芦醇 Resveratrol
名称 Name	3,3',4,5'-四羟基-反式二苯乙烯	3,4',5-三羟基-二苯乙烯
分子式 Molecular formula	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
分子量 Molecular weight	244.24	228.24
熔点 Melting point	226 ~ 223 °C	253 ~ 255 °C
溶解性 Solubility	溶于甲醇和 DMSO,不溶于水	易溶于甲醇、乙醇等有机溶剂,不溶于水
吸光度 Absorbance	吸光度在 322 nm 处最大	吸光度在 308 nm 处最大

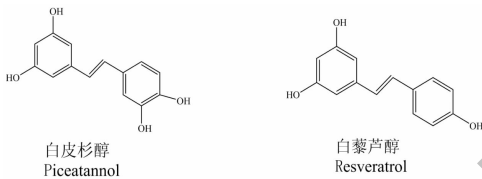


图 1 白皮杉醇和白藜芦醇的化学结构

Fig. 1 The chemical structure of piceatannol and resveratrol

## 2 白皮杉醇对肿瘤细胞的作用

### 2.1 前列腺癌

Li 等<sup>[13]</sup>将前列腺癌细胞系 DU145 细胞经不同浓度的 PIC(0.5、10、20、40 和 80 μmol/L)作用不同的时间(12、24、36 和 48 h),研究发现,白皮杉醇可抑制前列腺癌细胞株 DU145 的增殖,随时间延长肿瘤细胞存活率降低;划痕和 Transwell 侵袭实验结果显示给予药物干预的 DU145 细胞的迁移和侵袭能力显著低于空白对照组,说明白皮杉醇能够明显抑制 DU145 细胞的迁移和侵袭能力。白皮杉醇能在信使 RNA 水平上降低 DU145 细胞中 MMP-9、uPA 和 VEGF 的分泌,使 MMP-2 的组织抑制剂蛋白水平呈浓度依赖性升高,抑制 STAT3 的磷酸化,还可以降低表皮生长因子(EGF)诱导的白细胞介素 IL-6 的分泌,影响前列腺癌细胞 DU145 的生长、迁移和侵袭能力,结果表明,白皮杉醇对 IL-6/STAT3 信号的抑制可能是其调控 DU145 细胞迁移侵袭相关蛋白表达的机制之一<sup>[14]</sup>。另有文献报道,白皮杉醇通

过抑制 CDK 的活性,阻断 G1 细胞周期的发展,抑制前列腺癌 DU145 细胞的增殖<sup>[15]</sup>;白皮杉醇将前列腺癌细胞 AD 和 AI CaP 的细胞周期阻滞在 G1/S 期、LNCaP 和 PC-3 的细胞周期阻滞在 S 期而抑制细胞的生长<sup>[16]</sup>,通过增加 DU145 细胞内 caspase-8、caspase-9、caspase-7、caspase-3 表达和抑制 PARP 蛋白的表达量,增加线粒体的通透性使细胞色素 C 从线粒体向细胞质释放,增加 Bid、Bax、Bik、Bok 和 Fas 蛋白水平,抑制 Mcl-1 和 Bcl-xL 的蛋白水平,表明白皮杉醇可以通过激活 caspases 通路抑制 DU145 细胞的生长和诱导其凋亡<sup>[17]</sup>。Dias 等<sup>[18]</sup>采用 5 ~ 6 周龄的雄性裸鼠灌胃给予 50 mg/kg 的白皮杉醇,隔两天给药一次,两周后,小鼠接种 LNCaP-Luc 细胞,再继续给药 5 周,实验结果发现,白皮杉醇能够有效抑制肿瘤的形成和发展,与对照组相比,经过白皮杉醇治疗后的小鼠血清中促炎细胞因子 IL-6 明显降低,肿瘤体积明显降低。

### 2.2 乳腺癌

Ko 等<sup>[19]</sup>发现白皮杉醇能够抑制三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MA-231 的迁移、侵袭和黏附能力,其机制可能与抑制 MMP-9 的活性、增加 PTEN 的表达、抑制 PI3K/AKT 信号通路,阻断 NF-κB 的激活有关。在人类乳腺癌中 Ras 基因的突变是不常见的,但在 60% ~ 70% 的人乳腺癌中发现 Ras 蛋白的大量增多<sup>[20]</sup>,Song 等<sup>[21]</sup>通过对含有突变的 H-Ras 基因乳腺表皮细胞株 MCF10A 的一系列研究表明,

白皮杉醇能够抑制 H-Ras 诱导的 MMP-2 蛋白表达和 AKT 的磷酸化活性且其对含有突变的 H-Ras 基因乳腺表皮细胞株 MCF10A 的抑制效果强于白藜芦醇;体外激酶测定实验结果表明,白皮杉醇抑制含有突变的 H-Ras 基因乳腺表皮细胞株 MCF10A 中 PI3K 和 PIP<sub>3</sub> 的表达,抑制乳腺癌细胞的生长、侵袭和迁移。有研究表明,在乳腺癌 Cal51 细胞株中通过 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活使 PD-L1 的表达量上调 4.5 倍,白皮杉醇或白藜芦醇与抗 PD-L1 免疫抑制剂联合用药之后能有效的阻断 PD-1/PD-L1 相互作用,避免肿瘤细胞发生免疫逃逸,起到治疗肿瘤的效果<sup>[22]</sup>。Song 等<sup>[23]</sup>将 4T1 乳腺癌细胞注射到同系雌性 BALB/c 小鼠的乳房脂肪垫中,一天后以每天 10 和 20 mg/kg 灌胃给药 30 天,研究发现,白皮杉醇可降低肿瘤组织中转录因子 P-NF $\kappa$ B p65、P-STAT3 和 HIF-1 $\alpha$  的表达以及多种参与细胞周期进程调节的蛋白(Ki67、Cyclin D1、Cyclin A、CDK2、CDK4),血管生成因子(VEGF-A、VEGFR-2、VE-cadherin、CD31)和淋巴管生成因子(VEGF-C、LYVE-1)以及巨噬细胞浸润,白皮杉醇显著增加肿瘤组织中的凋亡细胞以及 Bax 的表达,降低了肿瘤组织中 Bcl-2 的表达;体外实验显示白皮杉醇能抑制乳腺癌 4T1 细胞和单核细胞的迁移,抑制 MCP-1 和 M-CSF 的分泌,结果表明,肿瘤微环境的改变(巨噬细胞、转录因子等)是白皮杉醇抑制肿瘤增殖,血管生成和淋巴管生成的重要机制,从而抑制了乳腺肿瘤的生长和转移。

### 2.3 结直肠癌

对于结直肠癌细胞,有研究表明白皮杉醇能够影响结直肠癌 Caco-2 细胞株的生长、增殖、分化及细胞周期的分布,白皮杉醇对 Caco-2 和 HCT-116 细胞的生长呈剂量依赖的关系,Caco-2 细胞在药物 200  $\mu$ mol/L 下作用 24 h,细胞增殖率约为 83.7%  $\pm$  2.9%,72h 后细胞增殖率约为 60.0%  $\pm$  3.2%,HCT-116 细胞在药物 200  $\mu$ mol/L 下作用 72 h 后细胞增殖率约为 58.3%  $\pm$  3.1%。细胞周期实验结果分析可得,在 HCT-116 细胞中,正常细胞的周期分布分别为 G0/G1 占 36.39%  $\pm$  0.74%,S 占 46.53%  $\pm$  0.65%,G2/M 占 17.09%  $\pm$  1.38%,药物浓度 100  $\mu$ mol/L 作用 24 h 后,G0/G1 占 13.33%  $\pm$  0.22%,S 占 76.23%  $\pm$  0.82%,G2/M 占 10.44%  $\pm$  1.03%,白皮杉醇可将细胞周期阻滞在 S 期;除此之外,白皮杉醇抑制 Cyclin D1、Cyclin B1 和 CDK4 的表达,降低了 p27<sup>Kip1</sup> 的积累<sup>[24]</sup>。白皮杉醇可以将结直肠癌细

胞 SW620 抑制在 G2/M 期促进细胞凋亡,使 S 期的细胞积累可能于 PD-L1 的表达有关,上述研究提示,白皮杉醇可能具有双重作用机制:一是诱导 PD-L1,使肿瘤细胞对抗 PD-L1 抗体的识别变得敏感;另一种是可以减少癌细胞逃避免疫监视的效果,通过诱导凋亡直接诱导细胞周期阻滞、DNA 损伤增加和破坏癌细胞<sup>[22]</sup>。白皮杉醇通过促进结直肠癌细胞 HCT116 和 HT29 中的 miR-129 的表达,然后抑制 Bcl-2 的表达从而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[25]</sup>。

### 2.4 白血病

研究表明,白皮杉醇能够诱导 Fas 和 FasL 的上调,促进 mRNA 的转录,下调 XIAP 的表达来诱导白血病细胞系的凋亡<sup>[9]</sup>;Siedlecka 等<sup>[26]</sup>发现白皮杉醇通过使细胞内 LC3-II 蛋白水平升高和 p62/SQSTM1 蛋白水平降低激活白血病 MOLT-4 细胞中的自噬,通过磷脂酰丝氨酸外在化,caspase-3 激活,线粒体膜电位破坏,核小体 DNA 片段化,PARP1 裂解,染色质浓缩和细胞核片段化诱导 MOLT-4 细胞的凋亡,MOLT-4 细胞在长时间暴露于白皮杉醇后,发现白皮杉醇对 MOLT-4 细胞产生的毒性作用减弱,所以白皮杉醇有可能成为潜在的治疗白血病化学治疗剂。也有报道表明白皮杉醇通过下调抗凋亡基因 Bcl-2 和 cIAP-2 的表达,使 caspase 通路激活,从而诱导细胞的凋亡<sup>[27]</sup>,对于白血病 HL-60 细胞,白皮杉醇也能够诱导其凋亡,并呈剂量和时间依赖性关系<sup>[28]</sup>。

### 2.5 肝癌

不同浓度的白皮杉醇对肝癌细胞通过不同的代谢方式影响细胞的增殖作用,Kita 等<sup>[29]</sup>报道,当白皮杉醇浓度在 25 ~ 50  $\mu$ mol/L 之间时能够将肝癌 AH109A 细胞株的细胞周期阻滞在 G2/M 期,从而抑制肿瘤细胞的生长,当白皮杉醇浓度在 100  $\mu$ mol/L 时,通过促进细胞的凋亡抑制肿瘤细胞的生长。

### 2.6 黑色素瘤

白皮杉醇在 1.5 和 10  $\mu$ mol/L 作用 8 h 时,对黑色素瘤细胞的活性没有明显的抑制作用,100  $\mu$ mol/L 时增加作用时间大于 8 h 后对细胞活性产生明显的抑制作用,且能将 Sk-Mel-28 细胞阻滞在 G2/M 期,降低 G0/G1 和 S 期的细胞数量,随着白皮杉醇浓度和作用时间的增加,Cyclins A、Cyclins E 和 Cyclins B1 的表达水平下调,诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。Du 等<sup>[31]</sup>研究发现,microRNA-181a 在白皮

杉醇处理的细胞中的表达水平明显高于正常对照组,在黑色素瘤组织中的表达水平低于邻近正常组织,Bcl-2 是 miR-181a 的靶基因,所以白皮杉醇处理后 microRNA-181a 表达增加,促进 Bcl-2 的表达,诱导黑色素瘤细胞的凋亡。

## 2.7 其他

研究发现,白皮杉醇对人骨髓瘤细胞 OPM-2、U-266、RPMI-8226、MPC-11 细胞的 IC<sub>50</sub> 值分别是 33、32、24、33 μmol/L,对正常细胞 CCD-18Co 的 IC<sub>50</sub> 值超过 60 μmol/L,浓度在 60 μmol/L 时对正常细胞 CCD-18Co 没有影响<sup>[32]</sup>。白皮杉醇和顺铂联用可有效增强对喉癌细胞的杀伤作用有关<sup>[33]</sup>。白皮杉醇和吉西他滨联用能够有效增强吉西他滨对肺癌 A549、NSCLC 细胞株的细胞毒性和凋亡作用<sup>[34]</sup>。研究表明,白皮杉醇能够增强 p53 介导的促凋亡蛋白 NOXA 的表达,通过泛素-蛋白酶途径增加 XIAP 降解,增强 caspase-3 的激活,白皮杉醇和顺铂联用之后能够通过 P53、XIAP 和线粒体裂变的影响增强顺铂对卵巢癌的敏感性<sup>[35]</sup>。白皮杉醇对 U2OS 细胞的 IC<sub>50</sub> 约为 46.97 μmol/L,可下调细胞周期依赖性调节蛋白 CyclinB、CDC2 和 CDK3,阻碍调控 G2 期蛋白复合物的形成,使细胞周期阻滞在 G2/M 期,抑制蛋白激酶 B 的活性,活化 caspase 及其家族相关蛋白,激活 p53 基因,活化 P53 通道相关蛋白,促

进 Bcl-2 抑制 Bax 等蛋白表达,诱导细胞凋亡,发挥其抑癌作用<sup>[36]</sup>。有研究发现,用壳聚糖/聚乳酸包埋的白皮杉醇纳米粒对肝癌、肺癌和乳腺癌细胞也均具有体外凋亡活性,促进肿瘤细胞的凋亡,从而导致癌细胞存活率下降<sup>[37]</sup>。人类乙二醛酶 I(GLO I) 是糖酵解的副产物甲基乙二醛(MG)解毒的限速酶,是癌症的潜在治疗靶标,Takasawa 等<sup>[38]</sup>发现白皮杉醇对 GLO I 的表达有强烈的抑制作用,通过对 GLO I 表达的抑制,抑制肺癌 NCI-H522 细胞的增殖。

## 3 白皮杉醇抗肿瘤作用机制

通过上述白皮杉醇对各种肿瘤细胞的研究结果表明,白皮杉醇通过抑制多种信号通路机制发挥抗肿瘤作用:白皮杉醇通过抑制 ROS 潜在的侵袭活性来抑制癌细胞的增殖和凋亡<sup>[39]</sup>;通过抑制 STAT3 信号通路的激活,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭作用<sup>[16]</sup>;通过扰乱细胞周期中 G2/M、G1/S 和 S 期的进展来抑制细胞生长等<sup>[17,22,24,28,30]</sup>;通过激活 caspases 抑制 DU145 细胞的生长和诱导其凋亡<sup>[14]</sup>;能够抑制 Cyclin D1、Cyclin B1 和 CDK4 的表达,降低 p27<sup>Kip1</sup> 的积累,增强 Cyclin E 的表达,使细胞周期阻滞在 S 期抑制肿瘤细胞的生长促进肿瘤细胞凋亡的能力<sup>[24]</sup>。白皮杉醇对不同肿瘤细胞株的抗肿瘤作用机制详见表 2 和图 2。

表 2 白皮杉醇抗肿瘤作用机制  
Table 2 Anti-tumor mechanism of piceatannol

癌症类型 Cancer type	细胞株 Cell line	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
肝癌 Liver cancer	AH109A	抑制 ROS 潜在的侵袭活性	28
白血病 Leukemia	HL-60	下调 Bcl-2 和 cIAP-2 蛋白表达,使 caspase 通路激活	27
前列腺癌 Prostatic cancer	DU145、NRP-154 LNCaP、PC-3	抑制 JAK1、JAK2 活性;抑制 AKT/mTOR 信号通路, MMP-9、uPA 活性和 VEGFA 的分泌;抑制 CDK4 和 CDK2 活性	12, 14, 16, 17, 40, 41
结直肠癌 Colorectal cancer	Caco-2、HCT-116、 HCT116、SW480、SW620、HT29	上调 cyclin E 和 A、PD-L1 表达	22, 24
卵巢癌 Ovarian cancer	OV2008、A2780s、A2780cp、 OVCAR-432、SKOV3	增强 p53 介导的促凋亡蛋白 NOXA 的表达,泛素-蛋白酶途径增加 XIAP 降解,增强 caspase-3 的激活	34
喉癌 Larynx cancer	Hep-2	下调 BCL-2 蛋白表达水平	33
骨肉瘤 Osteosarcoma	U2OS	下调 CyclinD1、CDC2 和 CDK3 蛋白表达,活化 caspase 及其家族相关蛋白,激活 P53 基因,活化 P53 通路相关蛋白,促进 Bcl-2 抑制 Bax 等蛋白表达	36
肺癌 Lung cancer	A549	下调 Bcl-2 蛋白表达水平,上调 Bax 蛋白表达水平	34
乳腺癌 Breast cancer	H-Ras MCF10A、MDA-MB-231、MCF-7、 BT549、SKBR3、Ca151、BT474	抑制 MMP-2、MMP-9 上调,增加 PTEN 表达,衰减 PI3K/AKT 通路,阻断 NF-κB 激活;抑制 PR-Erk1/2-c-Myc 细胞信号通路;上调 PD-L1 表达	19, 21, 22

续表 2(Continued Tab. 2)

癌症类型 Cancer type	细胞株 Cell line	作用机制 Mechanism of action	参考文献 Ref.
淋巴瘤 Lymphoma	BJAB	使 Caspase-3 通路激活,通过 CD95/Fas 信号通路,诱导细胞凋亡	42
膀胱癌 Bladder cancer	T24 ,HT1376	增强 p21/WAF1、Fas/APO-1 和 mFasL 表达	43

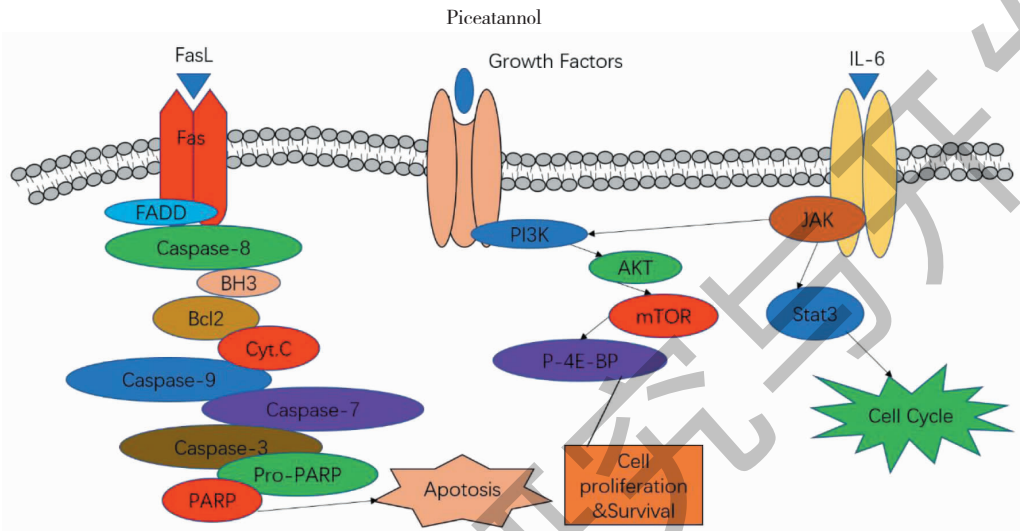


图 2 白皮杉醇抗肿瘤作用信号通路图

Fig. 2 Signal pathway diagram of anti-tumor effect of piceatannol

## 5 结语和展望

目前研究已证实白皮杉醇是一种 Syk 家族激酶抑制剂、淋巴瘤细胞系 BJAB 和原发性白血病淋巴瘤母细胞凋亡的强诱导剂、人类 SK-Mel-28 黑色素瘤细胞凋亡的强诱导剂、Wnt/ $\beta$ -catenin 途径的抑制剂和骨髓瘤细胞凋亡的有效诱导剂<sup>[30,32,42,44]</sup>。对多种肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭都有一定的抑制作用,其抗肿瘤作用机制研究是现如今国内外研究的热点。

白皮杉醇来源十分广泛是一种很好的天然产物,在中药大黄、葡萄、百香果、甘蔗等中都能看到其踪影。韩国、印度、欧洲等主要从细胞和分子水平确证白皮杉醇生物活性方面研究比较多,对其在整体动物的药效学及临床试验方面的研究甚少,其临床治疗的有效性尚未明确,因此,如要进一步的开发和应用,仍需进行大量的科学实验研究。白皮杉醇与其他抗肿瘤药物联合用药,增强药物的抗肿瘤作用或降低其毒副作用,有望成为治疗肿瘤的一个新的治疗方法,虽然目前发现白皮杉醇可以作用于多种信号通路,但其抗肿瘤作用机制尚未明确,生物表达

系统和技术方面也不够完善和成熟,需要我们进一步的去探索和研究,尽早确定白皮杉醇抗肿瘤作用的药用价值。

## 参考文献

- Mohamed AS, et al. A comprehensive review on the chemotherapeutic potential of piceatannol for cancer treatment, with mechanistic insights [J]. J Agr Food Chem, 2016, 64: 725-737.
- Shah U, et al. Novel anticancer agents from plant sources [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11: 16-23.
- Rimando AM, et al. Resveratrol, pterostilbene and piceatannol in vaccinium berries [J]. J Agr Food Chem, 2004, 52: 4713-4719.
- Cao Y, et al. Overview of cellular mechanisms and signaling pathways of piceatannol [J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2019, 14: 1-6.
- Pei L, et al. Structure-antioxidant activity relationship of resveratrol and its analogues [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29: 1277-1283.
- Lu Y. A theoretical study on the reaction mechanisms of sev-

- eral plant polyphenols scavenging radical in vivo [D]. Harbin: Harbin University of Science and Technology (哈尔滨理工大学), 2017.
- 7 Rossi M, et al. Crystal and molecular structure of piceatannol; scavenging features of resveratrol and piceatannol on hydroxyl and peroxy radicals and docking with transthyretin [J]. *J Agr Food Chem*, 2008, 56: 10557-10566.
  - 8 Zeng CJ, et al. Study on the interactions between piceatannol, resveratrol and bovine serum albumin by fluorescence spectroscopy [J]. *Northwest Pharm J (西北药学杂志)*, 2014, 29: 10-14.
  - 9 Liu WH, et al. Piceatannol induces Fas and FasL upregulation in human leukemia U937 cells via Ca<sup>2+</sup> +/p38 $\alpha$  MAPK mediated activation of c-Jun and ATF-2 pathways [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42: 1498-1506.
  - 10 Qu Y, et al. Advances in research on resveratrol [J]. *Modern Food (现代食品)*, 2017, 10: 27-28.
  - 11 Rossi M, et al. Crystal and molecular structure of piceatannol; scavenging features of resveratrol and piceatannol on hydroxyl and peroxy radicals and docking with transthyretin [J]. *J Agr Food Chem*, 2008, 56: 10557-10566.
  - 12 Piotrowska H, et al. Biological activity of piceatannol; leaving the shadow of resveratrol [J]. *Mutat Res-Rev Mutat*, 2012, 750: 60-82.
  - 13 Li ZC, et al. Piceatannol inhibits prostate cancer cell proliferation, migration and invasion [J]. *Chin J Path (中国病理生理杂志)*, 2017, 33: 1130-1133.
  - 14 Kwon GT, et al. Piceatannol inhibits migration and invasion of prostate cancer cells; possible mediation by decreased interleukin-6 signaling [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23: 228-238.
  - 15 Lee YM, et al. Piceatannol, a natural stilbene from grapes, induces G1 cell cycle arrest in androgen-insensitive DU145 human prostate cancer cells via the inhibition of CDK activity [J]. *Cancer Lett*, 2009, 285: 166-173.
  - 16 Hsieh TC, et al. AKT/MTOR as novel targets of polyphenol piceatannol possibly contributing to inhibition of proliferation of cultured prostate cancer cells [J]. *ISRN Urol*, 2012, 2012: 272697.
  - 17 Kim EJ, et al. The grape component piceatannol induces apoptosis in DU145 human prostate cancer cells via the activation of extrinsic and intrinsic pathways [J]. *J Med Food*, 2009, 12: 943-951.
  - 18 Dias SJ, et al. Trimethoxy-resveratrol and piceatannol administered orally suppress and inhibit tumor formation and growth in prostate cancer xenografts [J]. *Prostate*, 2013, 73: 1135-1146.
  - 19 Ko HY, et al. Piceatannol suppresses breast cancer cell invasion through the inhibition of MMP-9; involvement of PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *J Agr Food Chem*, 2012, 60: 4083-4089.
  - 20 Timothy C, et al. Prognostic significance of the expression of a ras protein with a molecular weight of 21,000 by human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1987, 47: 5290-5293.
  - 21 Song NR, et al. Piceatannol suppresses the metastatic potential of MCF10A human breast epithelial cells harboring mutated H-ras by inhibiting MMP-2 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32: 775-784.
  - 22 Lucas J, et al. Upregulation of PD-L1 expression by resveratrol and piceatannol in breast and colorectal cancer cells occurs via HDAC3/p300-mediated NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53: 1469-1480.
  - 23 Song H, et al. Inhibition of tumor progression by oral piceatannol in mouse 4T1 mammary cancer is associated with decreased angiogenesis and macrophage infiltration [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26: 1368-1378.
  - 24 Wolter, et al. Piceatannol, a natural analog of resveratrol, inhibits progression through the S phase of the cell cycle in colorectal cancer cell lines [J]. *J Nutr*, 2002, 132: 298-302.
  - 25 Jin CY, et al. Piceatannol-induced apoptosis is reversed by N-acetyl-L-cysteine through restoration of XIAP expression [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41: 1372-1378.
  - 26 Siedlecka K K, et al. Induction of autophagy, apoptosis and acquisition of resistance in response to piceatannol toxicity in MOLT-4 human leukemia cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 59: 12-25.
  - 27 Kim YH, et al. Induction of apoptosis by piceatannol in human leukemic U937 cells through down-regulation of Bcl-2 and activation of caspases [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19: 961-967.
  - 28 Morales P, et al. Selective apoptotic effects of piceatannol and myricetin in human cancer cells [J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32: 986-993.
  - 29 Kita Y, et al. Antiproliferative and antiinvasive effect of piceatannol, a polyphenol present in grapes and wine, against hepatoma AH109A cells [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012: 672416.
  - 30 Larrosa M, et al. The grape and wine polyphenol piceatannol is a potent inducer of apoptosis in human SK-Mel-28 melanoma cells [J]. *Eur J Nutr*, 2004, 43: 275-284.
  - 31 Du M, et al. Piceatannol induced apoptosis through up-regulation of microRNA-181a in melanoma cells [J]. *Biol Res*, 2017, 50: 36-46.
  - 32 Schmeel FC, et al. Piceatannol exhibits selective toxicity to multiple myeloma cells and influences the Wnt/ beta-catenin

- pathway[J]. *Hematol Oncol*,2014,32:197-204.
- 33 Duan CX. Mechanism about how piceatannol enhances anti-tumor effect of cisplatin on laryngeal cancer Hep-2 cells[J]. *Cancer Res Prev Treat (肿瘤防治研究)*,2018,45:367-370.
- 34 Xu B, et al. Piceatannol enhances the antitumor efficacy of gemcitabine in human A549 non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Res*,2015,22:213-217.
- 35 Farrand L, et al. Piceatannol enhances cisplatin sensitivity in ovarian cancer via modulation of p53, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), and mitochondrial fission [J]. *J Biol Chem*,2013,288:23740-23750.
- 36 Ma R, et al. The role and mechanism of piceatannol against osteosarcoma cells line U2OS *in vitro* [A]. Thesis of the 14th annual conference of integrated traditional Chinese and western medicine(第十四届中田中西医结合基础理论学术年会论文),2018.
- 37 Dhanapal J, et al. Chitosan/poly (lactic acid)-coated piceatannol nanoparticles exert an *in vitro* apoptosis activity on liver, lung and breast cancer cell lines [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*,2018,46:274-282.
- 38 Takasawa R, et al. Piceatannol, a natural trans-stilbene compound, inhibits human glyoxalase I [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2017,27:1169-1174.
- 39 Ferreira MJ, et al. Interaction between doxorubicin and the resistance modifier stilbene on multidrug resistant mouse lymphoma and human breast cancer cells [J]. *Anticancer Res*,2006,26:3541-3546.
- 40 Larrosa M, et al. Grape polyphenol resveratrol and the related molecule 4-hydroxystilbene induce growth inhibition, apoptosis, S-phase arrest, and upregulation of cyclins A, E, and B1 in human SK-Mel-28 melanoma cells [J]. *J Agr Food Chem*,2003,51:4576-4584.
- 41 Schneider Y, et al. Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells [J]. *Cancer Lett*,2000,158:85-91.
- 42 Wieder T, et al. Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts [J]. *Leukemia*,2001,15:1735-1742.
- 43 Kuo PL, et al. The grape and wine constituent piceatannol inhibits proliferation of human bladder cancer cells via blocking cell cycle progression and inducing as/membrane bound Fas ligand-mediated apoptotic pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*,2008,52:408-418.
- 44 Torres-Hernandez A, et al. Targeting SYK signaling in myeloid cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Oncogene*,2019,38:4512-4526.

(上接第 819 页)

- 12 Cui Y, Li JH, Wang Y, et al. Isolation of a strong antialgal *Streptomyces* strain and study on its antialgal activities [J]. *Acta Ecol Sin(生态学报)*,2008,28:5691-5697.
- 13 Zhang BH, Chen W, Li HQ, et al. L-valine, an antialgal amino acid from *Streptomyces jujiangensis* JXJ 0074<sup>T</sup> [J]. *Appl Microbiol Biot*,2016,100:4627-4636.
- 14 Zhang BH, Cheng J, Chen W, et al. *Streptomyces lushanensis* sp. nov., a novel actinomycete with anti-cyanobacterial activity [J]. *J Antibiot*,2015,68(1):5-8.
- 15 Zhang BH, Ding ZG, Li HQ, et al. Algicidal activity of *Streptomyces eurocidicus* JXJ-0089 metabolites and their effects on *Microcystis* physiology [J]. *Appl Environ Microb*,2016,82:5132-5143.
- 16 Feng Y, Chang XX, Zhao LX, et al. Nanaomycin A methyl ester, an actinomycete metabolite; Algicidal activity and the physiological response of *Microcystis aeruginosa* [J]. *Ecol Eng*,2013,53:306-312.
- 17 Qian H, Li JJ, Pan XJ, et al. Effects of streptomycin on growth of algae *Chlorella vulgaris* and *Microcystis aeruginosa* [J]. *Environ Toxicol*,2012,27:229-237.
- 18 Schrader KK, Rimando AM, Duke SO. Natural compounds for the management of undesirable freshwater phytoplankton blooms [J]. *Studies Nat Prod Chem*,2002,26:351-389.
- 19 Yu TT, Zhang BH, Li HQ, et al. Alga-lysing activity of an actinomycete to *Microcystis aeruginosa* [J]. *J Ecol Rural Environment(生态与农村环境学报)*,2011,27(2):58-63.
- 20 Guo SZ. Scanning electron microscopy technology and its application [M]. Xiamen: Xiamen University Press(厦门大学出版社),2006,128.
- 21 Furuswa G, Yoshikawa T, Yasuda A, et al. Algicidal activity and gliding motility of *Saprospira* sp. SS98-5 [J]. *Can J Microbiol*,2003,49(2):92-100.