

紫檀芪抗肿瘤作用机制研究进展

张晓雁 张娇 徐丽群 马志强 狄守印 高原 李小飞 闫小龙 张红梅

【摘要】 紫檀芪(3,5-二甲氧基-4'-羟基二苯乙烯)是一种主要存在于蓝莓、葡萄和花榈木中的多酚类化合物。已有的研究发现紫檀芪具有抗肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌等多种肿瘤的抗癌作用。其作用机制涉及调控影响多种肿瘤生物学特性。此外,紫檀芪具有比白藜芦醇更高的生物利用度和生物活性,其抗肿瘤作用和机制值得深入探讨和研究。

【关键词】 紫檀芪; 肿瘤; 凋亡; 增殖; 侵袭

Emerging Actions of Pterostilbene on Cancer Research

Xiaoyan ZHANG^{1,2,3}, Jiao ZHANG², Liqun XU^{2,3}, Zhiqiang MA², Shouyin DI², Yuan GAO², Xiaofei LI², Xiaolong YAN², Hongmei ZHANG¹

¹Department of Clinical Oncology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; ³Battalion 5, the First Brigade of Cadets, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Hongmei ZHANG, E-mail: zhm@fmmu.edu.cn;

Xiaolong YAN, E-mail: yanxiaolong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Pterostilbene (3,5-dimethoxy-4'-hydroxystilbene) is a polyphenolic compound primarily found in blueberries, grapes, and a tree wood, pterocarpus marsupium. Studies demonstrate that pterostilbene inhibits a variety of cancers, such as lung, breast, stomach, colon, etc. The anti-cancer activities are related to the regulation of several hallmarks of cancer. Moreover, pterostilbene exhibits much greater bioavailability and bioactivity than resveratrol which warrants further investigation in the anti-cancer functions and mechanisms.

【Key words】 Pterostilbene; Neoplasms; Apoptosis; Proliferation; Invasion

This paper was supported by the grant from National Natural Science Foundation of China (No.81572699)(to Hongmei ZHANG) and (No.81871866)(to Xiaolong YAN).

紫檀芪(3,5-二甲氧基-4'-羟基二苯乙烯)主要存在于蓝莓、葡萄、花榈木等植物中^[1,2]。紫檀芪是白藜芦醇(3,4',5-三羟基二苯乙烯)的二甲基衍生物^[3],二者具有相似的生物活性,包括抗肿瘤、抗血脂障碍、治疗糖尿病以及心血管和神经保护作用,其机制与抗炎和抗氧化作用相关^[1,2],但紫檀芪较白藜芦醇的抗氧化和抗肿瘤活性作用更强^[1]。由于第3和第5位的羟基替换为甲氧基,紫檀芪与白藜芦醇相比,其亲脂性和口服吸收率增加,半衰期延长,因而具有更高的生物利用度^[4]。研究发现使用较低浓

度剂量的紫檀芪(5 μmol/L-10 μmol/L)后,具有清除活性氧簇的功效而发挥抗紫外线诱导皮肤癌发生的作用^[5]。此外,当紫檀芪维持在相对高浓度剂量(>20 μmol/L)时则具有显著的抗肿瘤作用^[6-9],包括诱导肿瘤细胞凋亡^[2,7,10-13],抑制肿瘤细胞增殖^[1,2,11,14-16]、侵袭和转移^[17-20]及血管生成^[13,17,21],抑制肿瘤干细胞特性^[15,22-25]。

1 紫檀芪与肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞最基本的特征就是失去调控而可以无限增殖^[26],而紫檀芪可作用于多种信号通路进而抑制肿瘤细胞增殖^[2,14-16]。研究表明,高浓度紫檀芪(50 μmol/L)诱导G₁期阻滞,低浓度紫檀芪(<10 μmol/L)诱导S期阻滞,但其机制仍不清楚^[16]。紫檀芪上调细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制物p53、p21、p27和p16蛋白表达,从而抑制CDK2/4/6和细胞周期蛋白cyclin

本文受国家自然科学基金(No.81572699, No.81871866)资助

作者单位: 710032 西安,第四军医大学西京医院肿瘤科(张晓雁,张红梅); 710038 西安,第四军医大学唐都医院胸外科(张晓雁,张娇,徐丽群,马志强,狄守印,高原,李小飞,闫小龙); 710032 西安,第四军医大学学员一旅五营(张晓雁,徐丽群)(通讯作者:张红梅, E-mail: zhm@fmmu.edu.cn; 闫小龙, E-mail: yanxiaolong@fmmu.edu.cn)

A、cyclin E表达, 导致胃癌AGS细胞的细胞周期阻滞于G₀期/G₁期, 但cyclin D1表达未受影响^[2,27]。低浓度紫檀芪激活毛细血管扩张共济失调突变(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)基因编码的ATM蛋白激酶, 随后磷酸化检测点激酶1/2(checkpoint kinase 1/2, CHK1/2)导致下游配体分子p53激活, 造成永生生化人支气管上皮细胞中S期阻滞^[16]。在S期阻滞的淋巴瘤细胞中, 紫檀芪上调细胞周期CHK2和组蛋白2A变异体(histone family 2A variant, H2AX)磷酸化, 下调cyclin A2和CDK2并抑制细胞分裂周期基因25A(cell division cycle gene 25A)表达, 抑制肿瘤细胞增殖^[11]。紫檀芪通过抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)表达, 减少其下游信号通路中AKT、mTOR和ERK1/2蛋白磷酸化, 导致破坏G₁期/S期转换, 抑制氨基甲酸酯诱导的小鼠肺癌细胞增殖^[15,28]。研究表明, 紫檀芪下调miR-17、miR-20a和miR-106b表达, 恢复第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物(phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)表达, 进而抑制前列腺癌DU145和22RV1细胞增殖^[15,29]。紫檀芪激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)通路并通过减少脂肪酸合酶和乙酰辅酶A羧化酶表达抑制脂肪合成, 进而抑制前列腺癌细胞增殖^[1,30]。在结肠癌HT-29细胞系中, 紫檀芪调控Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路, 降低 β -catenin、cyclin D1和c-MYC蛋白表达水平, 抑制肿瘤细胞增殖^[14]。此外紫檀芪抗增殖作用机制与下调AKT表达^[2]和上调锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)表达有关^[2]。

2 紫檀芪与肿瘤细胞凋亡

凋亡是一种程序性细胞死亡机制, 不损伤邻近正常细胞并且降低局部炎症^[31,32], 因而激活凋亡是化疗药物抗肿瘤的重要机制^[31,33]。紫檀芪具有诱导多种肿瘤细胞发生凋亡的作用, 包括膀胱癌^[2,13]、肺癌^[2,7]、乳腺癌^[1,2]、结肠癌^[2,10]、前列腺癌^[2,15]、胃癌^[2,27]、胰腺癌^[34]、淋巴瘤^[11]和口腔肿瘤^[12]等。紫檀芪可以降低线粒体膜电位^[11,34], 上调线粒体促凋亡蛋白家族成员Bax^[11,27]、Bak^[10]、Bad^[10,27]和Bid^[10,27]的表达, 下调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)^[11]和Bcl-x1蛋白^[15], 进而增加线粒体释放细胞色素C^[34]和线粒体促凋亡蛋白(second mitochondria-derived activator of caspases, Smac)^[34], 二者在胞质中激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋

白水解酶9(cysteinyl aspartate specific proteinase, caspase 9)和caspase3^[12], 因而诱导肿瘤细胞发生内源性凋亡。

此外, 研究发现紫檀芪处理后可促进T淋巴细胞白血病细胞HUT78^[2,35]和胃腺癌细胞(gastric adenocarcinoma cell, AGS)^[2,27]自杀相关因子(factor associated suicide, Fas)和Fas配体蛋白表达增加, 形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signal complex, DISC)激活caspase8, 进而活化caspase3、caspase6、caspase7导致细胞凋亡^[36]。此外, 紫檀芪可以激活肺癌和食管癌细胞^[8]发生内质网应激, 上调一系列内质网应激相关分子的表达, 如磷酸化的RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PKR-like ER kinase, PERK)、需肌醇酶1(inositol-requiring kinase 1, IRE1)、转录激活因子4(activating transcription factor 4, ATF4)和CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP), 同时促进钙离子由内质网进入细胞质, 进而通过上调Bax和caspase3表达并降低Bcl-2水平导致内质网源性的细胞凋亡^[7]。研究表明, 紫檀芪主要通过抑制蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和p70核糖体蛋白S6激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)活性并激活细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)诱导膀胱癌T24细胞发生自噬; 研究进一步发现, 使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)和巴弗洛霉素A1(Baf A1)预处理后, 紫檀芪诱导的肿瘤细胞凋亡增加, 细胞活性降低, 表明自噬在此过程中抵抗细胞凋亡促进肿瘤细胞存活^[13]。然而, Ko等^[12]发现紫檀芪分别与自噬抑制剂3-MA和BafA1共同处理人口腔鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SAS)和口腔表皮样癌(oral epidermoid carcinoma-Meng 1, OEC-M1)细胞系时, 肿瘤细胞的活性大幅增加, 提示自噬与凋亡协同作用促进肿瘤细胞死亡。出现以上两种不同结果的原因目前尚不清楚, 推测与肿瘤的组织背景和基因背景不同以及紫檀芪诱导的自噬程度不同有关, 低水平的自噬可促进细胞存活, 而高水平的自噬则诱导凋亡促进细胞死亡^[4]。

3 紫檀芪与肿瘤侵袭和转移

紫檀芪可抑制三阴性乳腺癌MDA-MB-231和Hs578t细胞系的侵袭, 通过上调E-钙粘蛋白(E-cadherin)和抑制锌指转录因子Snail、Slug和ZEB1以及波形蛋白(vimentin)的表达, 进而抑制上皮间质转化; 此外, 紫檀芪显著增加微小RNA(microRNA, miR)-205表达导致Src蛋白表

达减少,进而抑制乳腺癌侵袭转移^[18]。在M2型肿瘤相关巨噬细胞(M2-polarized tumor-associated macrophage, M2 TAM)共培养的乳腺癌MCF7和MDA-MB-231细胞系中,紫檀芪抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),导致miR-488表达增加,通过上调E-cadherin同时抑制Twist1和vimentin从而抑制乳腺上皮间质转化,降低肿瘤细胞转移特性^[37]。紫檀芪抑制AKT、ERK1/2和c-Jun氨基末端激酶1/2(c-Jun N-terminal kinase, JNK1/2)磷酸化,进而通过抑制NF- κ B、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)和SP-1核转运以及基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-plasminogen activator, u-PA)的启动子结合活性来抑制MMP-2和u-PA转录表达,抑制口腔鳞状细胞癌SCC-9细胞侵袭^[19]。研究表明,紫檀芪通过下调蛋白激酶C、表皮生长因子和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、ERK、p38、JNK和AKT磷酸化,进而抑制NF- κ B和激活子蛋白-1(activator protein-1, AP-1)转录因子,导致抑制MMP-9表达,有效抑制对苯二甲酸(terephthalic acid)介导肿瘤转移^[20]。紫檀芪可促进鼠源性路易斯肺癌(Lewis lung carcinoma)细胞中AKT磷酸化,抑制ERK磷酸化,抑制聚合纤维连接蛋白(poly fibronectin, polyFN)组装,进而抑制癌细胞定植在小鼠肺中^[9],提示紫檀芪具有抗肺癌细胞肺转移的能力。研究发现,乳腺癌细胞发生脑转移时,脑转移肿瘤细胞表达高水平c-Met,激活c-Met信号通路可促进肿瘤细胞与脑血管内皮细胞粘附,此外,活化的c-Met可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)诱导白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)表达,进而诱导肿瘤相关星形胶质细胞分泌c-Met的配体肝细胞生长因子(hepatocyte-growth factor, HGF),形成了c-Met启动和维持的前馈机制并产生恶性循环,为转移肿瘤细胞创造有利的微环境;而紫檀芪通过降低c-Met mRNA表达来抑制c-Met信号通路,从而抑制肿瘤细胞发生脑转移^[17]。在乳腺癌MDA-MB-231细胞系中,紫檀芪降低Ras相关C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)活性,减少威奥综合征蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP)家族富含脯氨酸同源蛋白2(WASP/Verprolin homologous protein 2, WAVE2)、肌动蛋白相关蛋白2/3(Actin related protein, Arp2/3)的表达^[38],进而抑制肿瘤细胞侵袭和迁移。这些研究证明紫檀芪抑制上皮间质转化、基质金属蛋白酶以

及多种信号转导通路具有一定治疗潜力,为控制肿瘤侵袭和转移提供新的治疗方式。

4 紫檀芪与肿瘤血管生成

血管生成是促血管生长因子和内源性抗血管生成因子协调作用的复杂过程,例如VEGF和血管抑素(angiostatin)、内皮抑素(endostatin)。正常情况下二者处于平衡状态,而在肿瘤中平衡被打破,激活血管系统,使血管生成过度,例如有血管生成的肿瘤细胞一般比非血管生成肿瘤细胞分泌更多的VEGF^[21]。研究表明,PI3K/AKT/mTOR通路促进血管生成并在大多数人体肿瘤中激活,活化的PI3K激活AKT,进而磷酸化结节性硬化复合体蛋白2(tuberous sclerosis complex-2, TSC-2),抑制TSC-1/TSC-2复合物生成,从而解除对Ras蛋白脑组织同源类似物(Ras homology enriched in brain, Rheb)的抑制作用,激活mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1),进而抑制真核起始因子4E结合蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 4E-BP1),解除对真核起始因子4E(eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF-4E)的抑制,促进缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)表达,进而诱导VEGF表达,VEGF可与血管内皮细胞作用,增加血管通透性并促进血管内皮细胞增殖,促进血管生成^[21],而经紫檀芪处理的膀胱癌细胞中AKT和mTOR活性降低,抑制上述过程,进而抑制肿瘤血管再生^[13]。此外,紫檀芪处理脑内转移性肿瘤细胞时,通过降低c-Met mRNA表达抑制c-Met,进而抑制MAPK,降低IL-1 β 表达,从而显著抑制IL-8和趋化因子(c-x-c基序)配体1(chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1)表达,并抑制IL-8和CXCL1介导的白细胞介素8/c-x-c趋化因子受体1(interleukin (IL)-8/C-X-C chemokine receptor 1, CXCR1)信号通路,最终抑制血管生成^[17]。目前有关紫檀芪在肿瘤血管生成方面作用的研究较少,其作用机制仍需进一步阐明。

5 紫檀芪与肿瘤干细胞

研究发现,紫檀芪处理能够减少经 γ 射线(5 Gy)照射后肝细胞癌CD133(+)Mahlavu细胞中肿瘤干细胞富集,预防肿瘤球形成,减少干性基因表达,增加CD133(+)Mahlavu肿瘤干细胞凋亡并抑制其侵袭和迁移特性^[39]。在乳腺肿瘤干细胞中,紫檀芪可减少hedgehog

蛋白表达从而抑制其与跨膜受体patched相互作用释放smoothed蛋白,进一步抑制PI3K和AKT,因而降低糖原合成酶激酶-3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 蛋白磷酸化,进而增加β-catenin磷酸化并促进其降解,因而导致下游c-Myc和cyclin D1蛋白表达下降并降低细胞表面抗原CD44表达,最终抑制乳腺肿瘤干细胞干性^[22]。在高侵袭性乳腺癌MDA-MB-231-luc-D3H2LN细胞系中,紫檀芪增加miR-143和miR-200c的表达,导致Ago2表达增加,进而抑制乳腺癌干细胞特性^[15];紫檀芪增加多形性成胶质细胞瘤中miR-205表达,导致葡萄糖调节蛋白78 (78 kDa glucose regulated protein, GRP78) 蛋白表达下降,进而抑制胶质瘤干细胞特性同时增加放疗敏感性^[23];紫檀芪通过增加miR-448数量下调NF-κB表达,并抑制上皮间质转化调控蛋白Twist1和vimentin以及增加E-cadherin表达,进而抑制M2型肿瘤相关巨噬细胞诱导的肿瘤干细胞增多和乳腺癌细胞的转移特性^[24]。值得注意的是,肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞在促进炎症、增殖、免疫编辑和上皮间质转化以及随后的转移中发挥关键作用^[25],提示以其为靶点的新的癌症治疗方法。Huang等^[25]发现,紫檀芪通过下调附膜蛋白粘蛋白1 (mucin 1, MUC1)、NF-κB、β-catenin、Sox2和CD133降低M2型肿瘤相关巨噬细胞共培养的肺癌细胞中肿瘤干细胞的百分比,并且抑制肿瘤干细胞的自我更新能力。

6 展望

紫檀芪可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤增殖、侵袭和转移、抑制血管生成以及肿瘤干细胞活性等发挥抗肿瘤作用。值得注意的是,在诱导肿瘤细胞凋亡过程中,紫檀芪诱导的自噬可发挥促进和抵抗凋亡两种不同作用^[4],然而其分子机制尚未阐明,仍需进一步深入研究。紫檀芪具有显著的抗炎作用,可以抑制皮肤、胰腺和结肠等器官组织的炎症损伤,而炎症在促进肿瘤进展中具有重要作用^[40],但紫檀芪的抗炎作用在肿瘤治疗及其机制方面的研究在国内外尚未见报道,值得深入研究。此外,肿瘤干细胞的存在能够启动和维持肿瘤生长^[24],而紫檀芪可减少肿瘤干细胞形成并抑制其肿瘤特性和干细胞特性,为肿瘤治疗提供新的开发治疗剂和未来药物的线索。此外,研究^[2]发现紫檀芪具有抑制细胞色素P450 CYP1A1和CYP1B1催化活性以及清除过氧自由基的作用,从而保护正常细胞对抗致癌物的作用,因此紫檀芪除具有抗肿瘤作用外,还具有预防癌症发生作用。尽管目前大

多可获得数据表明紫檀芪具有药理活性且无显著毒性作用,但仍需要更严谨的临床实验,将体外发现与体内生物利用相联系,才能将饮食或治疗剂量的紫檀芪标准化为不同的疗法。因此,紫檀芪的抗肿瘤作用机制及其生物安全性仍需进一步深入研究。

参考文献

- 1 Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(1): 134-147. doi: 10.1016/j.jfda.2016.07.004
- 2 Kosuru R, Rai U, Prakash S, et al. Promising therapeutic potential of pterostilbene and its mechanistic insight based on preclinical evidence. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789: 229-243. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.046
- 3 Xie B, Xu Z, Hu L, et al. Pterostilbene inhibits human multiple myeloma cells via ERK1/2 and JNK pathway *in vitro* and *in vivo*. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): pii: E1927. doi: 10.3390/ijms17111927
- 4 Chen RJ, Lee YH, Yeh YL, et al. Autophagy-inducing effect of pterostilbene: A prospective therapeutic/preventive option for skin diseases. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(1): 125-133. doi: 10.1016/j.jfda.2016.10.022
- 5 Li H, Jiang N, Liang B, et al. Pterostilbene protects against UVB-induced photo-damage through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent Nrf2/ARE pathway in human keratinocytes. *Redox Rep*, 2017, 22(6): 501-507. doi: 10.1080/13510002.2017.1329917
- 6 Zielinska-Przyjemska M, Kaczmarek M, Krajka-Kuzniak V, et al. The effect of resveratrol, its naturally occurring derivatives and tannic acid on the induction of cell cycle arrest and apoptosis in rat C6 and human T98G glioma cell lines. *Toxicol In Vitro*, 2017, 43: 69-75. doi: 10.1016/j.tiv.2017.06.004
- 7 Ma Z, Yang Y, Di S, et al. Pterostilbene exerts anticancer activity on non-small-cell lung cancer via activating endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8091. doi: 10.1038/s41598-017-08547-0
- 8 Feng Y, Yang Y, Fan C, et al. Pterostilbene inhibits the growth of human esophageal cancer cells by regulating endoplasmic reticulum stress. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3): 1226-1244. doi: 10.1159/000443071
- 9 Wang YJ, Lin JF, Cheng LH, et al. Pterostilbene prevents AKT-ERK axis-mediated polymerization of surface fibronectin on suspended lung cancer cells independently of apoptosis and suppresses metastasis. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 72. doi: 10.1186/s13045-017-0441-z
- 10 Priego S, Feddi F, Ferrer P, et al. Natural polyphenols facilitate elimination of HT-29 colorectal cancer xenografts by chemoradiotherapy: a Bcl-2- and superoxide dismutase 2-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(10): 3330-3342. doi: 10.1158/1535-7163
- 11 Kong Y, Chen G, Xu Z, et al. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in diffuse large B-cell lymphoma cells. *Sci Rep*, 2016, 6: 37417. doi: 10.1038/srep37417
- 12 Ko CP, Lin CW, Chen MK, et al. Pterostilbene induce autophagy on

- human oral cancer cells through modulation of Akt and mitogen-activated protein kinase pathway. *Oral Oncol*, 2015, 51(6): 593-601. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.007
- 13 Chen RJ, Ho CT, Wang YJ. Pterostilbene induces autophagy and apoptosis in sensitive and chemoresistant human bladder cancer cells. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(12): 1819-1832. doi: 10.1002/mnfr.201000067
- 14 Paul S, DeCastro AJ, Lee HJ, *et al*. Dietary intake of pterostilbene, a constituent of blueberries, inhibits the beta-catenin/p65 downstream signaling pathway and colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 2010, 31(7): 1272-1278. doi: 10.1093/carcin/bgq004
- 15 Sayeed MA, Bracci M, Lucarini G, *et al*. Regulation of microRNA using promising dietary phytochemicals: Possible preventive and treatment option of malignant mesothelioma. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 1197-1224. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.075
- 16 Lee H, Kim Y, Jeong JH, *et al*. ATM/CHK/p53 pathway dependent chemopreventive and therapeutic activity on lung cancer by pterostilbene. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162335. doi: 10.1371/journal.pone.0162335
- 17 Xing F, Liu Y, Sharma S, *et al*. Activation of the c-Met pathway mobilizes an inflammatory network in the brain microenvironment to promote brain metastasis of breast cancer. *Cancer Res*, 2016, 76(17): 4970-4980. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3541
- 18 Su CM, Lee WH, Wu AT, *et al*. Pterostilbene inhibits triple-negative breast cancer metastasis via inducing microRNA-205 expression and negatively modulates epithelial-to-mesenchymal transition. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(6): 675-685. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.01.005
- 19 Lin CW, Chou YE, Chiou HL, *et al*. Pterostilbene suppresses oral cancer cell invasion by inhibiting MMP-2 expression. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(10): 1109-1120. doi: 10.1517/14728222.2014.947962
- 20 Pan MH, Chiou YS, Chen WJ, *et al*. Pterostilbene inhibited tumor invasion via suppressing multiple signal transduction pathways in human hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1234-1242. doi: 10.1093/carcin/bgp121
- 21 Karar J, Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Front Mol Neurosci*, 2011, 4: 51. doi: 10.3389/fnmol.2011.00051
- 22 Wu CH, Hong BH, Ho CT, *et al*. Targeting cancer stem cells in breast cancer: potential anticancer properties of 6-shogaol and pterostilbene. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(9): 2432-2441. doi: 10.1021/acs.jafc.5b00002
- 23 Huynh TT, Lin CM, Lee WH, *et al*. Pterostilbene suppressed irradiation-resistant glioma stem cells by modulating GRP78/miR-205 axis. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(5): 466-475. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.11.015
- 24 Dandawate PR, Subramaniam D, Jensen RA, *et al*. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. *Semin Cancer Biol*, 2016, 40-41: 192-208. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.09.001
- 25 Huang WC, Chan ML, Chen MJ, *et al*. Modulation of macrophage polarization and lung cancer cell stemness by MUC1 and development of a related small-molecule inhibitor pterostilbene. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39363-39375. doi: 10.18632/oncotarget.8101
- 26 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. doi: 10.1007/978-1-4614-3209-8_82
- 27 Pan MH, Chang YH, Badmaev V, *et al*. Pterostilbene induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric carcinoma cells. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(19): 7777-7785. doi: 10.1021/jf071520h
- 28 Chen RJ, Tsai SJ, Ho CT, *et al*. Chemopreventive effects of pterostilbene on urethane-induced lung carcinogenesis in mice via the inhibition of EGFR-mediated pathways and the induction of apoptosis and autophagy. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(46): 11533-11541. doi: 10.1021/jf302778a
- 29 Dhar S, Kumar A, Rimando AM, *et al*. Resveratrol and pterostilbene epigenetically restore PTEN expression by targeting oncomiRs of the miR-17 family in prostate cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27214-27226. doi: 10.18632/oncotarget.4877
- 30 Lin VC, Tsai YC, Lin JN, *et al*. Activation of AMPK by pterostilbene suppresses lipogenesis and cell-cycle progression in p53 positive and negative human prostate cancer cells. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(25): 6399-6407. doi: 10.1021/jf301499e
- 31 Ma Z, Yang Y, Fan C, *et al*. Melatonin as a potential anticarcinogen for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 46768-46784. doi: 10.18632/oncotarget.8776
- 32 Lowe SW, Lin AW. Apoptosis in cancer. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 485-495.
- 33 Plaimee P, Weerapreeyakul N, Barusruks S, *et al*. Melatonin potentiates cisplatin-induced apoptosis and cell cycle arrest in human lung adenocarcinoma cells. *Cell Prolif*, 2015, 48(1): 67-77. doi: 10.1111/cpr.12158
- 34 Mannal PW, Alosi JA, Schneider JG, *et al*. Pterostilbene inhibits pancreatic cancer *in vitro*. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(5): 873-879. doi: 10.1007/s11605-010-1164-4
- 35 Tolomeo M, Grimaudo S, Di Cristina A, *et al*. Pterostilbene and 3'-hydroxypterostilbene are effective apoptosis-inducing agents in MDR and BCR-ABL-expressing leukemia cells. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(8): 1709-1726. doi: 10.1016/j.biocel.2005.03.004
- 36 Yin XM. Bid, a critical mediator for apoptosis induced by the activation of Fas/TNF-R1 death receptors in hepatocytes. *J Mol Med (Berl)*, 2000, 78(4): 203-211.
- 37 Mak KK, Wu AT, Lee WH, *et al*. Pterostilbene, a bioactive component of blueberries, suppresses the generation of breast cancer stem cells within tumor microenvironment and metastasis via modulating NF-kappaB/microRNA 448 circuit. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(7): 1123-1134. doi: 10.1002/mnfr.201200549
- 38 Ko HS, Kim JS, Cho SM, *et al*. Urokinase-type plasminogen activator expression and Rac1/WAVE-2/Arp2/3 pathway are blocked by pterostilbene to suppress cell migration and invasion in MDA-MB-231

cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(4): 1176-1179. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.115

39 Lee CM, Su YH, Huynh TT, *et al.* BlueBerry isolate, pterostilbene, functions as a potential anticancer stem cell agent in suppressing irradiation-mediated enrichment of hepatoma stem cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 258425. doi: 10.1155/2013/258425

40 Dvorakova M, Landa P. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. *Pharmacol Res*, 2017, 124: 126-145. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.002

(收稿: 2018-08-12 修回: 2018-09-14 接受: 2018-09-16)

(本文编辑 南娟)



Cite this article as: Zhang XY, Zhang J, Xu LQ, *et al.* Emerging Actions of Pterostilbene on Cancer Research. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(12): 931-936. [张晓雁, 张娇, 徐丽群, 等. 紫檀芪抗肿瘤作用机制研究进展. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(12): 931-936.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.12.01

• 消息 •

新书预告：介入呼吸内镜并发症及处理（预计2018年底正式出版！）

新书预告-内容简介

由煤炭总医院王洪武教授联合国内外多位介入肺脏医学领域的专家撰写的《介入呼吸内镜并发症及处理》一书，近期将由人民卫生出版社出版发行。该书由中华医学会呼吸病学分会主任委员陈荣昌教授亲自做序，并给予高度评价。这是国内外首部关注呼吸介入并发症的书，特别值得期待。

全书共分五篇，前两篇重点介绍支气管镜诊治过程中发生的并发症及防治措施；第三篇重点介绍呼吸内镜介入过程中对内镜设备的损伤情况及如何维护；第四篇重点介绍因呼吸内镜清洗消毒不规范造成交叉感染的预防及处理；第五篇则重点介绍介入呼吸内镜医护人员发生职业损伤的情况及防治。

本书认真总结了各种呼吸内镜介入操作可能发生的并发症及其防治策略，同时涵盖了呼吸内镜介入操作过程中对内镜的损伤以及对医护人员的职业危害等临床实践中需要关注的问题，无论是对于临床一线工作的医务人员还是专注于呼吸介入治疗研究探索的专家学者，都是非常有益的参考书。

新书抢先看

王洪武，主任医师，现任煤炭总医院副院长，学术委员会主任委员，首席专家，兼呼吸内科主任、肿瘤内科主任及职业病科主任。硕士研究生导师，2002年享受国务院政府特贴。北京健康促进会呼吸及肿瘤介入诊疗联盟主席、中国抗癌协会光动力治疗分会主任委员、国家卫健委呼吸内镜专家委员会委员、中国研究型医院学会常务理事、中华医学会呼吸分会介入治疗学组常委等。

从事呼吸系统疾病及肿瘤研究30余年，特别擅长肺结节病、肺癌、肝癌、食管癌、前列腺癌等方面的诊治；在国内率先开展了多项肿瘤微创靶向治疗技术，特别是在呼吸内镜的应用和影像引导下的介入治疗方面有很深的造诣。

在国内外发表论文200余篇，参编专著近20部，主编专著15部，其中《肿瘤微创治疗技术》、《电子支气管的临床应用》、《肿瘤超低温冷冻治疗》、《癌性疼痛的综合治疗》、《支气管镜介入治疗》等已成为相关领域的重要参考工具书。