

论著·基础研究

白藜芦醇对小鼠结肠癌细胞 CT26 增殖的影响

黄诗琪, 杨 梦, 童 玲, 陆红丽, 黄 旭, 许文燮

上海交通大学基础医学院解剖与生理学系, 上海 200025

[摘要] **目的**·观察白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 对小鼠结肠癌细胞 CT26 增殖以及凋亡的影响, 并探讨其中相关的分子机制。**方法**·梯度浓度 20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 的 RSV 孵育细胞后, CCK-8 试剂盒检测 RSV 对 CT26 细胞增殖的影响; Hoechst 33342 活细胞染色液检测 RSV 对细胞凋亡的影响; Western blotting 技术对细胞中凋亡相关的蛋白 (Bax、Bcl-2), 核转录因子 (NF- κB) 以及 Akt、PTEN 的表达量进行检测。**结果**·RSV 能够抑制 CT26 细胞的增殖并促进其凋亡, 抑制作用具有浓度依赖性。RSV 能使细胞核内的 NF- κB 蛋白的表达量下调, 细胞质内的 NF- κB 上调; Bax 及 PTEN 蛋白表达量上调, Bcl-2 下调, Akt 蛋白的磷酸化下调。**结论**·RSV 能够抑制 CT26 细胞的增殖, 其作用可能与上调 Bax 和 PTEN 蛋白, 下调 Bcl-2、Akt 磷酸化及 NF- κB 活性有关。**[关键词]** 白藜芦醇; 结肠癌; 细胞增殖; 凋亡; 小鼠
[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.10.005 **[中图分类号]** R735.3 **[文献标志码]** A

Effect of resveratrol on proliferation of CT26 colonic cancer cells

HUANG Shi-qi, YANG Meng, TONG Ling, LU Hong-li, HUANG Xu, XU Wen-xie

Department of Anatomy and Physiology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of resveratrol (RSV) on proliferation of mouse colonic cancer cells CT26 and its underlying molecular mechanisms. **Methods**·CT26 cells were incubated with 20, 40, 60, 80 and 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV respectively for 24 h. The effect of RSV on cell proliferation was tested with CCK8 kits. The effect of RSV on cell apoptosis was detected by living cell dye Hoechst 33342. The plasma protein and nucleoprotein of the cells were extracted separately by using the nuclear protein and cell plasma protein extraction kits. And the expressions of apoptosis related proteins (Bax and Bcl-2), PTEN, NF- κB and Akt were detected by Western blotting. **Results**·RSV inhibited the proliferation of CT26 cells. The inhibitory effect was dose-dependent. Treatment with RSV promoted the apoptosis of CT26 cells. The expression of NF- κB protein in the cell nucleus was down-regulated compared to the control cells, and the expression of NF- κB in the cytoplasm was up-regulated in the CT26 cells after 24 h incubation with RSV. In the CT26 cells after 24 h incubation of RSV, the expressions of Bax and PTEN were up-regulated, the expression of Bcl-2 was down-regulated, and the phosphorylation of Akt protein was down-regulated. **Conclusion**·RSV can inhibit the proliferation of colon cancer cells in mice, which may be associated with Bax, Bcl-2, NF- κB , p-Akt and PTEN.

[Key words] resveratrol; colonic cancer; proliferation; apoptosis; mouse

白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 是一种天然的多酚类物质, 最初是在葡萄中被发现; 同样在其他一些植物中, 例如常见的花生以及桑葚等, 也是含量丰富的。在临床研究中, 学者们也发现 RSV 具有极强的药用效果^[1], 它不仅具有抗氧化的作用, 在血管疾病中, 它还能够抑制血小板聚集; 所以在临床应用中, 常被用来预防冠状动脉粥样硬化性心脏病及其他动脉硬化相关疾病^[2]。

近年的研究^[3]又表明, RSV 能抑制多种肿瘤细胞增殖并促进其凋亡。例如对肺癌、肝癌、乳腺癌和结肠癌细胞等已经有许多的研究, 但是其中的具体分子机制仍然是我们需要探索揭示的。

结肠癌是一类常见的消化系统恶性疾病, 死亡率极高, 在所有癌症中仅次于肺癌和肝癌。随着对结肠癌的研究逐渐深入, 发现结肠癌的发生、发展是一个多步骤、多阶段的过程, 在这一复杂持久的发病过程中受到了多个基因和蛋白的调控^[4]。目前在临床治疗中, 主要运用手术和化学治疗的方案, 但是效果并不是很理想。我国中医药资源丰富, 从传统中医药中寻找抗肿瘤成分将有助于改善结肠癌化学治疗效果, 提高肿瘤的综合疗效。

以往的研究^[4]表明, RSV 能够明显抑制人结肠癌细胞 HCT116 的增殖并促进其凋亡, 这种作用可能与其促进抑癌基因 *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) 表达, 抑制

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (31571180) (National Natural Science Foundation of China, 31571180)。

[作者简介] 黄诗琪 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: jessicashiqi@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 许文燮, 电子信箱: wenxiexu@sjtu.edu.cn。



PI3K/Akt 活化有关^[4]。在人结肠癌细胞 SW480 中, RSV 被发现能够通过抑制核转录因子 (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 的活化, 从而达到抗炎症效果^[5]。此外, RSV 能够明显上调凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 的比值^[6]。有研究^[7]证明, 在 Bcl-2 蛋白的调节位点上有与 NF- κ B 结合的位点。但是在小鼠结肠癌细胞 CT26 中, 是否也存在 PTEN/Akt 通路与 NF- κ B/Bcl-2 通路的改变, 两者之间是否有联系目前还未阐明。本研究旨在通过探讨 RSV 对小鼠结肠癌细胞 CT26 增殖、凋亡的影响, 以及其中可能的分子机制, 为临床上 RSV 治疗结肠癌提供进一步的依据。

1 材料和方法

1.1 试剂

小鼠结肠癌细胞系 CT26 (上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所), RSV (Sigma 公司, 美国), 二甲基亚砜 (DMSO) (Biomol 公司, 美国), DMEM 和 Opti-MEM 培养基、含 EDTA 的胰蛋白酶和胎牛血清 (Gibco 公司, 美国), CCK-8 试剂盒、Hoechst 33342 活细胞染色液 (100 \times) 和凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax、NF- κ B 一抗 (上海碧云天生物科技公司), PTEN、p-Akt、Akt 一抗 (CST 公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 细胞培养或传代之前, 将需要的培养基和试剂放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 二氧化碳培养箱中预热 30 min; 取出培养箱中培养的细胞, 吸去旧培养液, PBS 轻洗一遍后, 加入胰酶, 消化 4 min; 然后加入完全培养基, 吹打均匀, 移至新 EP 管中; 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心机中, 1 000 $\times g$ 离心 5 min; 弃去上清, 留下沉淀即为所需细胞; 加入新鲜培养基, 轻吹混匀; 将细胞悬液平均分配在 2 个培养皿中; 加入适量新鲜培养基, 盖上皿盖, 上下左右轻晃, 使细胞均匀分布; 将培养皿放置于二氧化碳培养箱中培养。

1.2.2 药物孵育 先用 DMSO 配制 RSV 高浓度母液, 后用完全细胞培养基 (含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液) 对母液进行稀释。用含有不同浓度 RSV 的培养液对细胞进行孵育, 放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 二氧化碳恒温培养箱中常规培养 24 h 后进行检测。

1.2.3 细胞增殖检测 实验前 1 d 将细胞培养于 96 孔板中备用, 并加入梯度浓度 20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ 的 RSV 孵育细胞, 盖上皿盖轻晃将培养基摇匀, 放入二氧化碳培养箱; 24 h 后取出细胞, 加入 CCK-8 试剂, 轻晃摇匀, 将培养皿放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育 1 h; 取出细胞, 锡

纸避光, 然后使用酶标仪在 450 nm 测定吸光度值。

1.2.4 细胞凋亡检测 实验前 1 d 将细胞培养至 6 孔板中, 并根据实验需要加入一定浓度的实验药物并轻晃摇匀, 放入二氧化碳培养箱中培养过夜; 取出细胞, 加入 Hoechst 33342 活细胞染色剂, 轻晃使之充分混匀; 放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育 10 min, 使用移液枪吸去含染料的培养液, 并用 PBS 洗涤细胞 2~3 次, 之后将 6 孔板放置于显微镜下观察细胞的形态。

1.2.5 细胞核蛋白和细胞质蛋白的提取 取出试剂盒中的 3 种试剂, 室温下溶解并置于冰上备用; 按 6 孔板每孔 200 μL 的量吸取抽提试剂 A 和核蛋白抽提试剂, 并加入蛋白酶抑制剂; 取出细胞吸去培养液, 用 PBS 重悬细胞, 放入 EP 管中 1 000 $\times g$ 离心 3 min, 留下细胞沉淀; 按照 10:1 的比例加入含有蛋白酶抑制剂的细胞质蛋白抽提试剂 A, 涡旋并静置; 加入 10 μL 细胞质蛋白抽提试剂 B, 涡旋并静置; 离心吸取上清液即为细胞质蛋白。然后在剩下的沉淀中加入 50 μL 含蛋白酶抑制剂的细胞核蛋白抽提试剂, 反复涡旋、静置 3 次; 最后离心得到的上清液即为细胞核蛋白。

1.2.6 Western blotting 技术 配制 SDS-PAGE 凝胶, 上样; 设置 90 V、90 min 进行电泳; 设置 90 V、120 min, 冰上进行转膜; 转膜结束, 将膜放入 5% 脱脂牛奶中, 慢摇封闭 1 h; 洗膜后, 加入一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中孵育过夜; 然后按照 1:1 000 (TBST) 的比例配制二抗, 室温孵育 1 h; TBST 洗膜 3 次; 配制显影液, 使用 BioRad 显影仪显影。

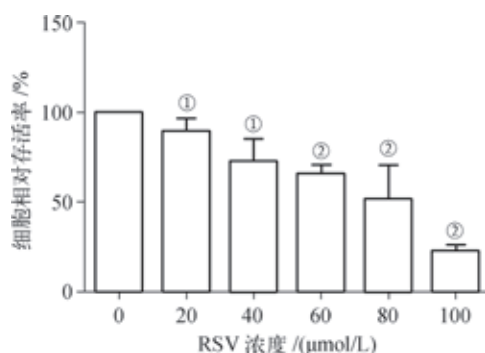
1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析及作图, 实验中所有数据均重复 3 次及以上。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 Student's t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RSV 对 CT26 细胞增殖的影响

首先利用 CCK8 试剂盒检测了 20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 孵育 24 h 后, 对 CT26 细胞存活率的影响。结果 (图 1) 显示, RSV 能够抑制 CT26 细胞的增殖, 而且抑制效果呈现浓度依赖性, 浓度越高, 抑制作用越明显。20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 分别使 CT26 细胞数量减少至 $(89.06 \pm 6.58)\%$ 、 $(72.73 \pm 11.06)\%$ 、 $(66.01 \pm 4.46)\%$ 、 $(51.84 \pm 1.65)\%$ 和 $(22.55 \pm 2.78)\%$, 其中 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 对增殖的抑制作用最为明显。以上结果说明 RSV 以浓度依赖性的方式抑制 CT26 细胞的增殖。



注: ^① $P=0.001$, ^② $P=0.000$, 与对照组 (即浓度为 0 μmol/L) 比较。

图 1 不同浓度 RSV 对 CT26 细胞存活率的影响

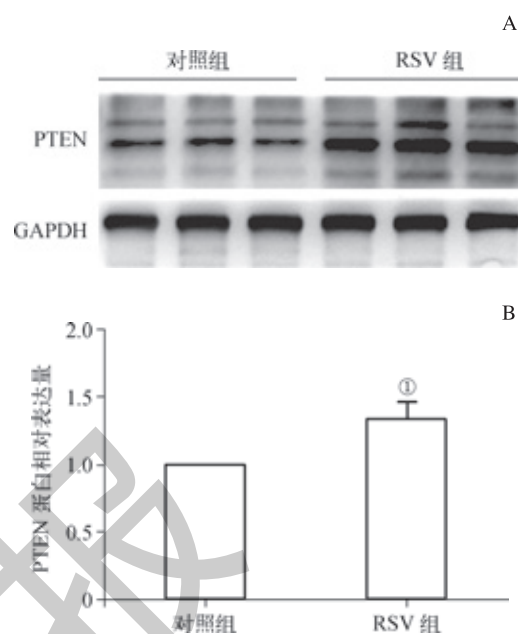
Fig 1 Effects of treatment with different concentrations of RSV on the survival of CT26 cells

2.2 RSV 对 CT26 细胞凋亡的影响

根据之前的实验结果, RSV 能够抑制 CT26 细胞的增殖, 所以推测 RSV 同时能够促进 CT26 细胞的凋亡。利用 Hoechst 33342 活细胞染色剂, 对使用 100 μmol/L RSV 孵育 24 h 后的 CT26 细胞进行染色, 再用荧光显微镜对细胞进行检测, 之后再对细胞的相对凋亡率进行统计。结果显示, RSV 孵育后的细胞, 大多数细胞的细胞核呈现致密状态, 其凋亡率为 $(82.61 \pm 5.84)\%$, 相比于对照组的 $(13.12 \pm 2.06)\%$ 明显上调。以上结果说明 RSV 的处理会促进 CT26 细胞的凋亡。

2.3 RSV 对 CT26 细胞中 PTEN 蛋白表达的影响

使用 Western blotting 技术对经过 100 μmol/L RSV 孵育 24 h 后的细胞中 PTEN 蛋白的表达量进行检测。结果 (图 2) 显示, RSV 组 PTEN 的表达量上调, 为对照组的 (1.28 ± 0.05) 倍 ($P=0.016$)。以上实验结果表明, PTEN 可能与 RSV 调节 CT26 的作用有关。



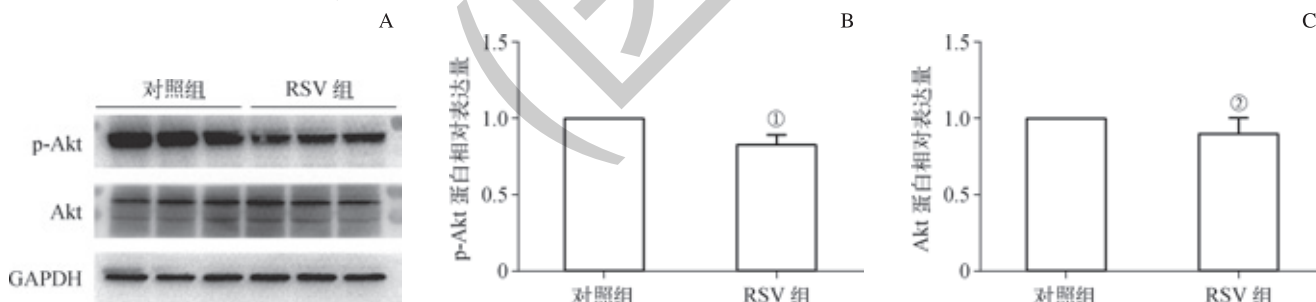
注: A. 100 μmol/L RSV 处理 24 h 对 CT26 细胞中 PTEN 蛋白表达的影响; B. 蛋白相对定量。① $P=0.016$, 与对照组相比。

图 2 RSV 对 CT26 细胞中 PTEN 蛋白表达的影响

Fig 2 Effects of treatment with RSV on expression of PTEN in CT26 cells

2.4 RSV 对 CT26 细胞中 p-Akt 蛋白表达的影响

使用 Western blotting 技术对经过 100 μmol/L RSV 孵育 24 h 后的细胞中 Akt 蛋白以及 p-Akt 蛋白的表达量进行检测。结果 (图 3) 显示, RSV 组细胞中 Akt 的磷酸化水平下调为对照组的 $(78 \pm 2)\%$ ($P=0.009$); 而 Akt 总蛋白的表达量为对照组的 $(85 \pm 5)\%$ ($P=0.040$)。以上实验结果说明 RSV 的孵育能够促使 Akt 蛋白的磷酸化水平下调, 提示 RSV 可能通过调节 Akt 通路来影响 CT26 的增殖。



注: A. 100 μmol/L RSV 处理 24 h 对 CT26 细胞中 p-Akt 及 Akt 蛋白表达的影响; B. p-Akt 蛋白相对定量; C. Akt 蛋白相对定量。① $P=0.009$, ② $P=0.040$, 与对照组相比。

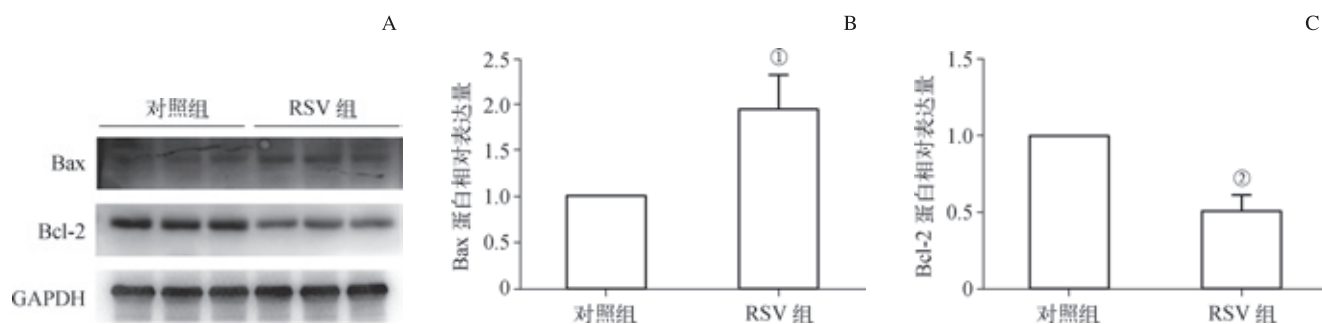
图 3 RSV 对 CT26 细胞中 p-Akt 及 Akt 蛋白表达的影响

Fig 3 Effects of treatment with RSV on expressions of p-Akt and Akt in CT26 cells

2.5 RSV 对 CT26 细胞中凋亡相关蛋白表达的影响

使用 Western blotting 技术对经过 100 μmol/L RSV 孵育 24 h 后的细胞中 Bax 以及 Bcl-2 蛋白的表达量进行检测。结果 (图 4) 显示, 实验组细胞中 Bax 的表达量明显上调,

为对照组的 (1.96 ± 0.37) 倍 ($P=0.003$); 相反 Bcl-2 的表达量明显下调, 为对照组的 $(48 \pm 10)\%$ ($P=0.005$)。以上实验结果说明 RSV 可能通过调节 Bax/Bcl-2 的比值来调节 CT26 细胞的凋亡率。



注: A. 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 处理 24 h 对 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响; B. Bax 蛋白相对定量; C. Bcl-2 蛋白相对定量。^① $P=0.003$, ^② $P=0.005$, 与对照组相比。

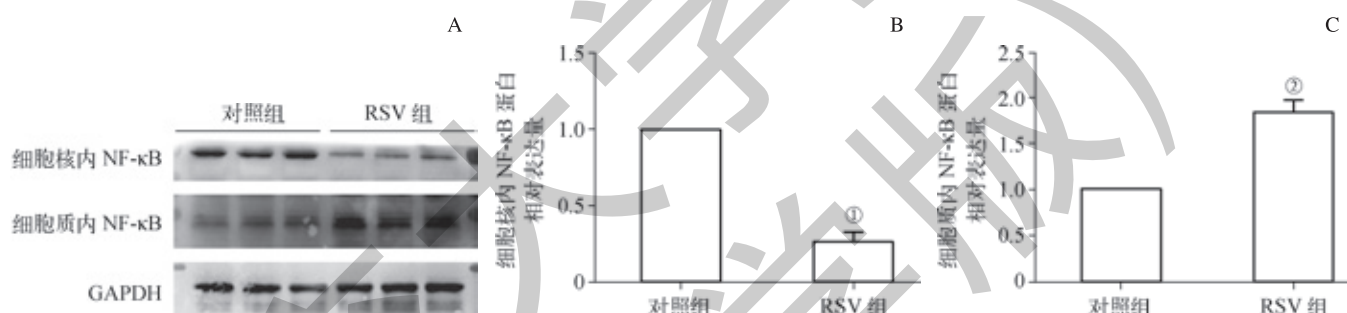
图 4 RSV 对 CT26 细胞中 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响

Fig 4 Effects of treatment with RSV on expressions of Bax and Bcl-2 in CT26 cells

2.6 RSV 对 CT26 细胞胞质以及核内 NF- κ B 蛋白表达的影响

使用 Western blotting 技术对经过 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 孵育 24 h 后的 CT26 细胞的细胞核以及细胞质中 NF- κ B 蛋白的表达量进行检测。结果 (图 5) 显示, RSV 组细胞核中 NF- κ B

蛋白表达下调, 为对照组的 $(25 \pm 2)\%$ ($P=0.000$); RSV 组细胞质中 NF- κ B 蛋白表达上调, 为对照组的 (1.76 ± 0.03) 倍 ($P=0.001$)。以上实验结果说明 RSV 对 CT26 细胞增殖的抑制作用与 NF- κ B 蛋白的激活有关, 提示 RSV 可能通过激活 NF- κ B 蛋白从而改变 Bax/Bcl-2 蛋白的表达量。



注: A. 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 处理 24 h 对 CT26 细胞核及细胞质内 NF- κ B 蛋白表达的影响; B. 细胞核内 NF- κ B 蛋白相对定量; C. 细胞质内 NF- κ B 蛋白相对定量。^① $P=0.000$, ^② $P=0.001$, 与对照组相比。

图 5 RSV 对 CT26 细胞核内及细胞质内 NF- κ B 蛋白表达的影响

Fig 5 Effects of treatment with RSV on expressions of nucleus and cytoplasm NF- κ B in CT26 cells

3 讨论

结肠癌每年全世界有超过 100 万的新增病例。目前, 尽管在机制研究和临床治疗方面取得了一定的进步, 但是每年全世界仍有大约 50 万人死于结肠癌。目前的药物治疗方案在耐受性、疗效和交叉抗性方面都有缺陷^[8], 因此寻找一个合适的药物至关重要。

RSV 是一种天然的苯酚, 对多种肿瘤细胞都能起到有效的化学预防作用^[8]。近年来已经有许多文章对 RSV 的抗肿瘤作用进行了探讨^[5, 9]。研究^[10]表明 RSV 能够抑制乳腺肿瘤小鼠中出现的肿瘤病变, 并抑制小鼠皮肤癌模型中的肿瘤发生。这些数据表明, RSV 作为一种潜在的癌症化学药物在疾病治疗中的作用值得研究^[3]。RSV 能够通过介导不同的信号通路, 促进不同组织部位的癌细胞凋亡, 或者明显抑制其增殖; 在人结肠癌 HCT116 细胞中发现, RSV

能够明显抑制细胞的增殖并促进其凋亡。本文初期的实验结果显示, 在体外, 使用 RSV 孵育 CT26 细胞 24 h 后, 细胞的存活率降低, 死亡率升高, 说明 RSV 对 CT26 细胞呈现抑制增殖以及促进凋亡的作用, 这也进一步证实了 RSV 对结肠癌细胞的抑制作用。

之后对 RSV 影响细胞增殖、凋亡中可能的分子机制做了具体的探索。细胞凋亡是受基因调控的一种细胞主动的自杀形式。Bax 和 Bcl-2 是 Bcl-2 家族的主要成员, 它们在肿瘤进展或抑制线粒体功能障碍的内在凋亡途径中发挥关键作用。研究表明, 一些内外界的因素可以通过协调这个家族的蛋白表达之间的平衡, 来影响细胞的增殖以及凋亡^[6]。本研究对经过 100 $\mu\text{mol/L}$ RSV 孵育 24 h 后的细胞中 Bax 以及 Bcl-2 蛋白的表达量进行了检测, 实验结果显示, RSV 的处理使 Bax 蛋白表达上调, Bcl-2 蛋白表达下调, 提示 RSV 通过上调 Bax/Bcl-2 的比值, 使 CT26 细

胞的存活率下降。

研究表明,在 Bcl-2 蛋白的调节位点上有与 NF- κ B 结合的位点。目前已经有很多文章报道了 NF- κ B 蛋白参与人类肿瘤的发生^[11],其中 2015 年 De Simone 等^[12]发现白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等细胞因子可以通过激活 NF- κ B 蛋白,促进结直肠癌细胞的生长;2004 年 Aggarwal 等^[4]发现黄酮类物质是人类结肠癌细胞 HT-29 凋亡的诱导物质,它通过下调核转录因子 NF- κ B 的 mRNA 含量来诱导人类结肠癌细胞 HT-19 的凋亡;另外也有报道^[13]验证了一些化合物对人类结肠癌细胞的影响机制,例如染料木黄酮能够通过抑制 NF- κ B 相关通路,同时上调 Bax 并下调 Bcl-2 蛋白表达量,诱导人类结肠癌细胞 LoVo 和 HT-29 的凋亡。本研究分别检测了经过 100 μ mol/L RSV 孵育 24 h 后的 CT26 细胞中的细胞核及细胞质内 NF- κ B 蛋白表达含量。结果显示,经过 RSV 处理后的细胞质中 NF- κ B 蛋白表达明显下调,说明 RSV 通过抑制 NF- κ B 蛋白的核移位,从而抑制 CT26 细胞的增殖,但是其中具体的作用机制,还需要进一步的研究验证。

Akt 也被称为蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB),是一种相对分子质量约为 60 000 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶^[14],处于多条信号通路的重要交叉点^[15],可调节细胞因子、生长因子^[16]和癌基因 Ras 激活的细胞生存信号,在

真核生物的调控网络中普遍存在。之前对于 Akt 通路在结肠癌发生过程中的作用也有许多的报道^[17],其中 2014 年 Liu 等^[18]报道了 RSV 通过上调 PTEN 的表达量同时下调 Akt 蛋白的磷酸化水平,从而抑制人结肠癌细胞的分化,并促进其凋亡;PTEN (又称 MMAC1, mutated in multiple advanced cancers 1) 是一种新发现的抑癌基因,在细胞生长、凋亡、黏附、迁移、浸润等方面具有重要作用^[19]。PTEN 与癌症相关的研究已经有很多的报道^[20]。2015 年 Zhang 等^[15]在结肠癌细胞 Lovo 上阐明了 PTEN/PI3K/Akt/NF- κ B/paxillin 通路在结肠癌细胞增殖中的作用,即 PTEN 通过下调 Akt/NF- κ B 通路抑制 paxillin 蛋白的表达,从而抑制结肠癌细胞的增殖。在本研究中,检测了经过 100 μ mol/L RSV 孵育 24 h 后的 CT26 细胞中 PTEN 以及 p-Akt 蛋白的表达量。实验结果显示,RSV 的处理会使 PTEN 蛋白表达量上调,同时 Akt 蛋白磷酸化水平下调。

本研究使用 RSV 在体外处理小鼠结肠癌细胞系 CT26,观察到 RSV 抑制 CT26 增殖并促进其凋亡。在 RSV 处理细胞后,细胞内 PTEN 表达上调,Akt 通路被抑制,同时 NF- κ B 活性下调,Bcl-2 蛋白的表达减少,提示 PTEN/Akt 通路与 NF- κ B 的调节存在一定的联系。具体机制需进一步实验研究。

参 考 文 献

- [1] Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties[J]. *Curr Drug Metab*, 2009, 10(6): 530-546.
- [2] Je HD, Lee MH, Jeong JH, et al. Protective effect of resveratrol on agonist-dependent regulation of vascular contractility via inhibition of rho-kinase activity[J]. *Pharmacology*, 2010, 86(1): 37-43.
- [3] Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes[J]. *Science*, 1997, 275(5297): 218-220.
- [4] Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies[J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(5A): 2783-2840.
- [5] Carter LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): R209-R225.
- [6] Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, et al. Is Bax/Bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer?[J]. *Iran Biomed J*, 2015, 19(2): 69-75.
- [7] Chang MS, Lee HS, Jung EJ, et al. Cell-cycle regulators, bcl-2 and NF- κ B in Epstein-Barr virus-positive gastric carcinomas[J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(5): 1265-1272.
- [8] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 493-506.
- [9] Singh CK, Ndiaye MA, Ahmad N. Resveratrol and cancer: challenges for clinical translation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6): 1178-1185.
- [10] Fu Y, Chang H, Peng X, et al. Resveratrol inhibits breast cancer stem-like cells and induces autophagy via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102535.
- [11] Xia Y, Shen S, Verma IM. NF- κ B, an active player in human cancers[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 823-830.
- [12] De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth[J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3493-3503.
- [13] Luo Y, Wang SX, Zhou ZQ, et al. Apoptotic effect of genistein on human colon cancer cells via inhibiting the nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11483-11488.
- [14] Chen J, Elfiky A, Han M, et al. The role of Src in colon cancer and its therapeutic implications[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(1): 5-13.
- [15] Zhang LL, Mu GG, Ding QS, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) represses colon cancer progression through inhibiting paxillin transcription via PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(24): 15018-15029.
- [16] Sahlberg SH, Spiegelberg D, Glimelius B, et al. Evaluation of cancer stem cell markers CD133, CD44, CD24: association with AKT isoforms and radiation resistance in colon cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94621.
- [17] Danielsen SA, Eide PW, Nesbakken A, et al. Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(1): 104-121.
- [18] Liu YZ, Wu K, Huang J, et al. The PTEN/PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin signaling pathways are involved in the inhibitory effect of resveratrol on human colon cancer cell proliferation[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1): 104-112.
- [19] Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors[J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 24.
- [20] 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[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27214-27226.

[收稿日期] 2018-02-28

[本文编辑] 邵碧云

