

白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠免疫功能的影响

李 研

摘 要 **目的** 研究白藜芦醇(resveratrol, Res)对荷卵巢癌大鼠免疫功能的影响。**方法** 通过右腋窝皮下注射接种卵巢癌 NUTU-19 细胞悬液的方法制备荷卵巢癌大鼠模型,取 50 只模型大鼠随机分为:模型对照组、白藜芦醇(200、100、50mg/kg)治疗组和顺铂 2mg/kg 治疗组(阳性对照);白藜芦醇各治疗组隔天灌胃给药 1 次,顺铂组隔天腹腔注射给药 1 次,共给药治疗 5 次。治疗完成后,观察比较各组大鼠一般状态及皮下肿瘤生长情况;处死动物后剥取肿瘤组织,称量瘤重量并计算抑瘤率;通过四甲基偶氮唑盐(MTT)染色法测定各组大鼠脾淋巴细胞转化率;通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组大鼠血清中白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量;通过流式细胞仪检测各组大鼠血中 T 淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)百分率,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值;通过苏木精-伊红(HE)染色观察肿瘤组织病理性形态学变化。**结果** 与模型对照组比较,白藜芦醇治疗组大鼠皮毛松散、饮食差状况减轻,瘤体减小、活动度差、硬度差,以 200mg/kg 治疗组效果最为显著;白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组肿瘤重量显著减轻且抑瘤率显著升高($P < 0.05$);脾淋巴细胞转化率显著升高($P < 0.05$);血清中 IL-2 和 TNF- α 含量均显著降低($P < 0.05$);白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组血液中 CD4⁺百分率显著升高($P < 0.05$),白藜芦醇 200mg/kg 治疗组 CD8⁺百分率显著升高,CD4⁺/CD8⁺ 比值显著升高($P < 0.05$);白藜芦醇治疗组肿瘤组织呈现片状坏死、瘤细胞皱缩等病理性形态学变化,以 200mg/kg 治疗组最为明显。**结论** 白藜芦醇能够显著提高卵巢癌大鼠免疫功能,作用机制可能与其能够有效降低炎症因子(IL-2、TNF- α)水平,提高 CD4⁺、CD8⁺百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值有关。

关键词 白藜芦醇 卵巢癌 大鼠 免疫功能

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.05.030

Effects of Resveratrol on Immune Function of Ovarian Cancer Rats. Li Yan. Second Department of Gynecology, Handan Central Hospital, Hebei 056001, China

Abstract **Objective** To investigate the effects of resveratrol(Res) on immune function of ovarian cancer rats. **Methods** Fifty ovarian cancer rat models made by injecting ovarian cancer cell line NUTU-19 were divided randomly into five groups: model control group, Res(200, 100, 50mg/kg) groups and Cisplatin 2mg/kg group, the Res were given by intragastric administration (ig) and the Cisplatin was given by intraperitoneal injection for 5 times, once every two days. The general states was observed, the tumor weight were detected, and inhibition rate was calculated. The spleen lymphocyte transformation rate was detected by MTT; and the content of interleukin-2(IL-2) and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were detected. The present of CD4⁺, CD8⁺ in blood were detected, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺; the histopathological changes of tumor tissue was observed by HE staining. **Results** Compared with model control group, the rats in Res groups appeared fur loose, poor diet, significantly reduced the tumor, poor activity, the hardness difference. The tumor weight were significantly decreased and the inhibition rate were significantly increased($P < 0.05$). The spleen lymphocyte transformation rate of Res(200, 100mg/kg) groups were significantly increased($P < 0.05$). The content of IL-2 and TNF- α in serum were significantly decreased($P < 0.05$). The CD4⁺ present in blood were significantly increased($P < 0.05$). The CD8⁺ present in blood of Res 200mg/kg group was significantly increased ($P < 0.05$). The ratio of CD4⁺/CD8⁺ of Res(200, 100mg/kg) groups were significantly increased ($P < 0.05$). Necrosis presentation, tumor cell shrinkage and other pathological morphological changes appeared in Res (200, 100mg/kg) groups. **Conclusion** Res could effectively improve the immune function of ovarian cancer rat, which perhaps related to its effects of reducing the inflammatory cytokines (IL-2, TNF- α) levels and increasing CD4⁺, CD8⁺ percentages and CD4⁺/CD8⁺ ratio.

Key words Resveratrol; Ovarian cancer; Rat; Immune function

白藜芦醇(resveratrol, Res)是一种天然存在的多

酚类化合物,广泛存在于葡萄、虎杖、花生等植物或其果实中。经药理学研究发现,Res 具有抗炎、抗氧化、降糖调脂等多种生物活性^[1-3]。近年来,郑丽维等^[4]

通过动物实验研究发现,Res能够有效抑制胃癌细胞增殖并促进其凋亡。曹泉^[5]研究发现,白藜芦醇对肝癌也具有一定的治疗作用。本实验通过右腋窝皮下注射接种卵巢癌 NUTU-19 细胞悬液的方法制备荷卵巢癌大鼠模型,以顺铂为阳性对照,研究白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠免疫功能的影响,并探讨其可能的作用机制。

材料与方法

1. 细胞和动物:低分化上皮性卵巢癌细胞株 NUTU-19 购自上海桥杜商贸有限公司细胞中心。清洁级雌性 Fischer 344 大鼠,体重 130~150g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,适应性饲养 1 周后进行实验。

2. 药物与试剂:白藜芦醇(陕西慧科植物开发有限公司,批号:140125,纯度 $\geq 98\%$);顺铂(山东齐鲁制药有限公司,10 毫克/支);二甲基亚砜(DMSO,美国 Sigma 公司);RPMI1640 培养基(美国 Gibco 公司);胎牛血清(杭州四季青公司);四甲基偶氮唑盐试剂盒(MTT,美国 Sigma 公司);Annexin V 细胞凋亡检测试剂盒(德国 Bendermed 公司);IL-2、TNF- α 酶联免疫(ELISA)试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司);其余试剂均为分析纯。

3. 主要仪器:超净工作台(苏州净化设备一厂);HF90/HF240 CO₂ 细胞培养箱(香港 Heal Force 公司);酶标仪(美国 BIO-RAD 公司);流式细胞仪(美国 BD 公司);BI-2000 医学图像分析系统(成都泰盟科技有限公司);倒置光学显微镜(日本 Olympus 公司);石蜡切片机(德国 SLEE 公司);分析天平(上海天平仪器厂)。

4. 动物模型制备与分组:将对数生长期卵巢癌 NUTU-19 细胞调整浓度为 2×10^7 个/毫升,无菌条件下注射接种于 Fischer 344 大鼠右腋窝皮下,接种量 0.2ml 细胞悬液,10 天后右腋皮下出现约 0.4cm × 0.4cm 肿瘤即认为造模成功。取 50 只模型大鼠随机分为模型对照组、白藜芦醇(200、100、50mg/kg)治疗组和顺铂 2mg/kg 治疗组(阳性对照);白藜芦醇各治疗组每两天灌胃给药 1 次,顺铂治疗组每两天腹腔注射给药 1 次,模型对照组同步给予等体积生理盐水,共给药 5 次;治疗完成后,观察各组大鼠一般状况,并观察各组瘤体特征。

5. 瘤重量的测定以及抑瘤率的计算:治疗完成后,颈椎脱臼处死动物,剖取肿瘤组织,通过分析天平分别称量各组大鼠肿瘤组织重量并计算抑瘤率:抑瘤

率(%) = (空白荷瘤组平均瘤重 - 各实验组平均瘤重) / 空白荷瘤组平均瘤重 × 100%。

6. 脾淋巴细胞转化率的测定:经乙醚麻醉后处死动物,0.5% 碘伏液浸泡 5min 后,开腹取脾脏组织,剪碎、研磨、200 目筛过滤,制备单细胞悬液,1500r/min 离心 10min,弃上清,加入 10ml NH₄Cl,37℃ 水浴 10min 后用 PBS 溶液洗涤两次,将细胞悬浮于 2ml 培养液中并浓度为 2×10^6 /ml。将每只大鼠的细胞悬液分 6 孔接种于 96 孔培养板中,其中 3 孔加培养液 100 μ l PHA 液(实验孔),另 3 孔加培养液 100 μ l(对照孔),37℃、5% CO₂ 培养箱内培养 48h;每孔加入 20 μ l MTT 溶液(5mg/ml),继续培养 4h 后去上清,每孔加入 DMSO 200 μ l,振荡 10min 后通过酶标仪测定波长 490nm 处细胞吸光度(A)值,以刺激指数(SI)值反映脾淋巴细胞转化率,SI = PHA 刺激孔 A 平均值 / 细胞对照孔 A 平均值。

7. 血清中炎症因子水平的测定:麻醉后经腹主动脉取血,1500r/min 离心 10min 后取血清,按照 ELISA 试剂盒操作方法步骤,通过酶标仪平行测定各组大鼠血清中 IL-2、TNF- α 含量水平。

8. 血液中 CD4⁺、CD8⁺ 百分率的测定及 CD4⁺ / CD8⁺ 比值的计算:麻醉后经腹主动脉取血,10000r/min 离心 5min 后弃上清,PBS 洗涤 2 次,加 70% 乙醇 5ml 混匀,于 4℃ 环境放置 48h 后,离心去除乙醇,PBS 洗涤,用约 1ml PBS 溶液打散细胞团后加水解酶 Rnase 5 μ l(10mg/ml),37℃ 环境放置 1h 后加入碘化丙啶(100 μ g/ml)染液,室温避光孵育 30min,然后通过流式细胞仪进行分析检测 CD4⁺、CD8⁺ 百分率并计算 CD4⁺ / CD8⁺ 比值。

9. 肿瘤组织病理性形态学变化:待所取肿瘤组织重量称量完成后,将瘤体置于 4% 多聚甲醛溶液中进行固定,经石蜡包埋、切片、展片处理后,进行常规 HE 染色,最后通过光学显微镜观察肿瘤组织病理性形态学变化。

10. 统计学方法:运用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用 One-way ANOVA 分析,两两比较采用 LSD 检验;计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠及肿瘤生长的影响:接种卵巢癌 NUTU-19 细胞前,各 Fischer 344 大鼠生长状态良好;接种癌细胞 3 天后,大部分大鼠出现皮

毛松散、饮食差的状况;右侧腋窝皮下局部约 0.4cm×0.4cm 的肿瘤,质硬、活动、与胸壁不粘连。经白藜芦醇治疗后,荷瘤大鼠皮毛松散、饮食差状况减轻,瘤体减小、活动度差、硬度差,以 200mg/kg 治疗组效果最为显著。

2. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠瘤重量及抑瘤率的影响:与模型对照组比较,白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组和顺铂治疗组瘤重量显著减轻且抑瘤率显著升高($P<0.05$, $P<0.01$);白藜芦醇 200mg/kg 治疗组瘤重量和抑瘤率较顺铂治疗组均差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 1。

表 1 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠瘤重量及抑瘤率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
模型对照组	—	0.85±0.19	0.00±0.00
顺铂治疗组	2	0.48±0.14**	43.17±3.52**
白藜芦醇治疗组	200	0.50±0.16**	41.64±4.75**
	100	0.57±0.20*	32.53±3.29**
	50	0.68±0.24	23.90±2.68**

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

3. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠脾淋巴细胞转化率的影响:与模型对照组比较,白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组和顺铂治疗组大鼠脾淋巴细胞转化率显著升高($P<0.05$);白藜芦醇 200mg/kg 治疗组脾淋巴细胞转化率较顺铂治疗组差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 2。

4. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠血清中炎性因子水平的影响:与模型对照组比较,白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组和顺铂治疗组大鼠血清中 IL-2、

表 2 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠脾淋巴细胞转化率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	脾淋巴细胞转化率 (%)
模型对照组	—	1.31±0.06
顺铂治疗组	2	1.17±0.05**
白藜芦醇治疗组	200	1.19±0.06**
	100	1.22±0.08*
	50	1.26±0.10

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

TNF- α 含量水平均显著降低($P<0.05$);与顺铂治疗组比较,白藜芦醇 200mg/kg 治疗组 IL-2 含量显著降低($P<0.05$),TNF- α 含量差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 3。

5. 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠血液中 CD4⁺、CD8⁺百分率及 CD4⁺/CD8⁺比值的影响:与模型对照组比较,白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组和顺铂治疗组大鼠血液中 CD4⁺百分率显著升高($P<0.05$),其中 200mg/kg 治疗组和顺铂治疗组 CD8⁺百分率显著升高($P<0.05$);白藜芦醇(200、100mg/kg)治疗组 CD4⁺/CD8⁺比值显著升高($P<0.05$);白藜芦醇 200mg/kg 治疗组与顺铂治疗组比较均无显著性差异($P>0.05$),结果见表 4。

表 3 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠血清中炎性因子水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	IL-2 (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
模型对照组	—	114.92±20.53	230.51±32.97
顺铂治疗组	2	78.16±14.84**	124.18±23.65**
白藜芦醇治疗组	200	69.82±13.07**	135.49±24.92**
	100	85.90±18.51*	170.86±27.19*
	50	101.27±21.83	196.74±31.58

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 白藜芦醇对荷卵巢癌大鼠血液中 CD4⁺、CD8⁺百分率及 CD4⁺/CD8⁺比值的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
模型对照组	—	20.85±10.36	23.17±12.45	0.90±0.48
顺铂治疗组	2	25.19±12.05*	16.80±6.26**	1.52±0.46**
白藜芦醇治疗组	200	24.83±11.62*	17.04±5.93**	1.46±0.51**
	100	22.54±9.37	18.91±5.80*	1.19±0.37*
	50	21.62±7.48	20.74±6.15	1.02±0.36

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

6. 白藜芦醇对卵巢肿瘤组织形态学变化的影响:模型对照组大鼠荷肿瘤组织细胞呈椭圆形,胞质饱满,胞核增大,胞核呈两个或多个,核仁深染;白藜芦醇各治疗组和顺铂治疗组肿瘤组织细胞呈现皱缩、核染色质浓集,出现不同程度的片状坏死区,以白藜芦

醇 200mg/kg 治疗组最为显著,见图 1。

讨 论

卵巢癌、宫颈癌和子宫内膜癌是女性生殖系统发生率最高的三大恶性肿瘤,其中卵巢癌由于缺乏精准的诊断方法,早期诊断率低,年病死率约 9.5/10 万,

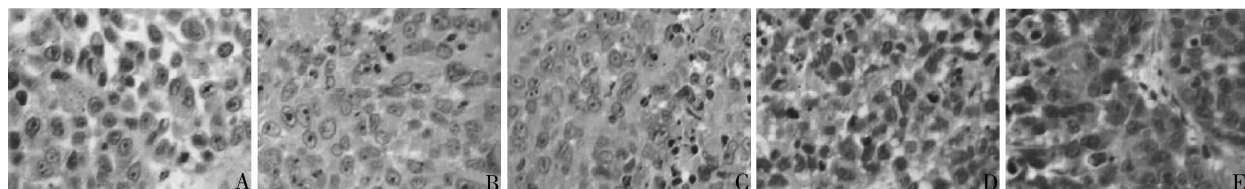


图 1 白藜芦醇对卵巢肿瘤组织形态学变化的影响 (HE, $\times 400$)

A. 正常对照组; B. 白藜芦醇 200mg/kg 治疗组; C. 白藜芦醇 100mg/kg 治疗组; D. 白藜芦醇 50mg/kg 治疗组; E. 顺铂 2mg/kg 治疗组

居妇科恶性肿瘤之首^[6]。目前,临床上对于卵巢癌的治疗主要以手术清除联合术后化疗为主,该治疗方案能够暂时清除并抑制肿瘤细胞生长,但 3 年复发率仍高于 50%、5 年生存率仍不足 30%。张雯碧^[7]研究发现肿瘤细胞耐药性的产生是导致化疗失败和肿瘤复发的主要原因,为新型抗卵巢癌药物的研发提供了新的思路。建立易复制且稳定的动物模型是药理学研究的基础,荷卵巢癌大鼠模型的制备主要有两种方法,即细胞悬液接种法和套管针组织块移植法,其中细胞悬液接种法具有操作简单、成功率高(90%以上)、潜伏期短、生长速度快的特点^[8]。肿瘤种植部位多选择原位、腹腔、皮下等部位,其中皮下种植具有操作简单、便于观察,可以根据不同时期肿瘤体积了解肿瘤的生长优点,是目前采用最多的移植瘤模型构建方法;NUTU-19 是由 Fischer 344 大鼠卵巢上皮自发恶性转化形成,属于低分化腺癌;NUTU-19 皮下接种不会引起动物的免疫反应并且对顺铂等常用化疗药物高度敏感^[9,10]。因此,本实验选择腋窝皮下注射接种卵巢癌 NUTU-19 细胞悬液的方法制备荷卵巢癌大鼠模型。

张朋等^[11]研究发现,白藜芦醇在致癌期、癌症早期、发展期、转移期等癌症发生、发展的各个阶段均具有抑制作用。赵丹懿等^[12]研究发现,白藜芦醇能够下调 *bel-2* 基因表达并上调炎性细胞因子 IL-6、IL-12、TNF- α 表达而表现出对肝癌细胞 Bel-7402 增殖的抑制作用。本实验通过右腋窝皮下注射接种卵巢癌 NUTU-19 细胞悬液的方法制备荷卵巢癌大鼠模型,并以顺铂为阳性对照药物进行研究发现,白藜芦醇(200、100mg/kg)能够诱导肿瘤组织细胞坏死、降低肿瘤重量、提高抑瘤率,提示白藜芦醇具有抑制卵巢肿瘤生长的作用。

运行正常的免疫系统对保持机体健康、预防肿瘤的发生具有非常重要的作用,脾脏是机体最大的外周免疫器官,是 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞接受抗原刺激产生免疫应答的重要场所,其中脾淋巴细胞转化百

分率是监测机体细胞免疫功能最基本的指标^[13]。白介素-2(IL-2)是一种在恶性肿瘤免疫应答反应中起着重要调节作用的细胞因子^[14]。Boyman 等^[15]和 Mikula-Pietrasik 等^[16]通过动物体内实验研究发现,IL-2 对免疫功能的影响与自身浓度和作用时间等因素密切相关,具有促进肿瘤细胞免疫耐受的作用。TNF- α 又名肿瘤坏死因子,当机体处于肿瘤、炎症等病理状态时,体内 TNF- α 合成及分泌增加,过量 TNF- α 不仅可以抑制 IgG 和 IgM 的产生,还可能导致 T 淋巴细胞不能对肿瘤细胞产生正常的免疫反应。CD4⁺ 和 CD8⁺ 是成熟 T 淋巴细胞表面的两种主要标志,其中 CD4⁺ 分子是主要组织相容性复合物(MHC-2)类抗原的受体,CD8⁺ 分子是 MHC-1 类抗原的受体,二者共同介导细胞免疫应答反应。Jeong 等进一步研究发现,CD4⁺/CD8⁺ 比值在机体免疫反应及免疫调节中具有重要作用,其比值变化能够准确反映出机体免疫状态。本研究发现,白藜芦醇(200、100mg/kg)能够有效提高荷卵巢癌大鼠脾淋巴细胞转化率,降低 IL-2 和 TNF- α 含量水平,提高 CD4⁺、CD8⁺ 百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值,提示白藜芦醇具有提高荷卵巢癌大鼠免疫功能的作用。

综上所述,白藜芦醇能够有效改善荷卵巢癌大鼠免疫功能,表现出对卵巢肿瘤生长的抑制作用,其作用机制可能与白藜芦醇能够有效提高脾淋巴细胞转化率,降低 IL-2 和 TNF- α 含量水平,提高 CD4⁺、CD8⁺ 百分率及 CD4⁺/CD8⁺ 比值有关。

参考文献

- Chen B, Xue J, Meng X, *et al.* Resveratrol prevents hypoxia-induced arginase II expression and proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells via Akt-dependent signaling[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(4): 317-325
- Ozkan OV, Yuzbasioglu MF, Ciralik H, *et al.* Resveratrol, a natural antioxidant, attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218(3): 251-258
- 吕秀萍. 白藜芦醇改善糖尿病大鼠脂代谢的作用及机制的初步探讨[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(6): 721-725

(转第 90 页)

提示 PYM 可能通过激活 CHOP 通路介导 HUVEC 细胞凋亡。但当 PYM 药物浓度达到 $100\mu\text{g/ml}$ 时 CHOP 表达量较 $10\mu\text{g/ml}$ 下降,可能是由于药物浓度过大细胞坏死占主导地位。目前,虽然笔者对 CHOP 的上游调节机制有了一定的了解,但其下游的调节机制还不清楚。目前研究认为 CHOP 途径主要与抗凋亡基因 Bcl-2 表达下调、活性氧增加等因素有关^[15]。

综上所述,本研究表明,低浓度的 PYM 作用 HUVEC 细胞后内质网应激水平上调,其介导的 CHOP 凋亡途径可能是 PYM 药物作用于血管瘤的主要机制之一。但是否还有其他信号分子、信号通路的参与有待于进一步研究。

参考文献

- 1 黄益灯,陈建福,夏思文,等. 电子喉镜下平阳霉素注射治疗下咽及喉部巨大血管瘤[J]. 南方医科大学学报,2006,26(4):492-494
- 2 莫小春,周玮,董吉顺. 海绵窦海绵状血管瘤的影像诊断及病理特征分析[J]. 医学研究杂志,2014,43(7):140-144
- 3 Zheng JW, Mai HM, Zhang L, *et al.* Guidelines for the treatment of head and neck venous malformations[J]. Int J Clin Exp Med, 2013,6(5):377-389
- 4 甄永苏,李电东. 抗肿瘤抗生素平阳霉素研究与临床应用 40 年[J]. 中国抗生素杂志,2009,34(10):577-580
- 5 Huang YD, Li P, Tong X, *et al.* Effects of bleomycin A5 on caspase-3, P53, bcl-2 expression and telomerase activity in vascular endothelial cells[J]. Indian J Pharmacol, 2015,47(1):55-58
- 6 Huang YD, Li P, Xia SW, *et al.* Proapoptotic effect and the mechanism of action of pingyangmycin on cavernous hemangiomas[J]. Exp

Ther Med, 2014,7(2):473-477

- 7 Eva S, Susan EL, Adrienne M. *et al.* Mediators of endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis [J]. EMBO reports, 2006,7(9):880-885
- 8 Scull CM, Tabas I. Mechanisms of ER stress - induced apoptosis in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011,31(12):2792-2797
- 9 Gonzalez - Gronow M, Selim MA, Papalas J, *et al.* GRP78: a multifunctional receptor on the cell surface [J]. Antioxid Redox Signal, 2009,11(9):2299-2306
- 10 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Differ, 2004,11(4):381-389
- 11 McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, *et al.* Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down regulating BCL-2 and perturbing the cellular redox state [J]. Mol Cell Biol, 2001,21(4):1249-1259
- 12 Kouroku Y, Fujita E, Tanida I, *et al.* ER stress (PERK/eIF2 α phosphorylation) mediates the poiygutamine - induced LC3 conversion, an essential step for autophagy formation [J]. Cell Death Differ, 2007,14(2):230-239
- 13 Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008,7(12):1013-1030
- 14 Diane RF, Constantinos K. The PERK/eIF2 α /AFT4 module of the UPR in hypoxia resistance and tumor growth [J]. Cancer Biol Ther, 2006,5(7):723-728
- 15 Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress[J]. Nat Cell Biol, 2011,13(3):184-190
(收稿日期:2015-10-08)
(修回日期:2015-12-07)

(上接第 125 页)

- 4 郑丽维,郑国华,葛莉. 白藜芦醇对胃癌 MGC-803 细胞增殖抑制作用[J]. 中国公共卫生, 2009, 25(12):1466-1467
- 5 曹泉. 白藜芦醇对人肝癌细胞株 SMMC-7721 增殖和凋亡的影响[J]. 中南药学, 2009, 7(8):605-608
- 6 Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al.* Cancer Statistics, 2010 [J]. Ca Cancer J Clin, 2010, 60(5):277-300
- 7 张雯碧. 卵巢癌化疗耐药相关基因与预后的研究进展[J]. 国外医学妇产科学分册, 2007, 3(34):193-196
- 8 Malist ST, East N, Boraschi D, *et al.* Effects of intraperitoneal recombinant interleukin-1 beta in intraperitoneal human ovarian cancer xenograft models: comparison with the effects of tumour necrosis factor [J]. Br J Cancer, 1992, 65(5):661-666
- 9 梁华茂,姜洁,孔北华,等. Fisher 344 大鼠上皮性卵巢癌动物模型的建立及其生物学特性[J]. 现代妇产科进展, 2003, 12(5):267-269
- 10 郭文菁,曲迅,杨美香,等. 罗勒多糖对荷 NuTu-19 卵巢癌大鼠模型的作用研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(8):1467-1470

- 11 张朋,孙媛,姚媛媛,等. 白藜芦醇对女性生殖系统肿瘤作用的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2015, 4:403-407
- 12 赵丹懿,戴朝霞,陈骏,等. 白藜芦醇对肝癌细胞 Bel-7402 的抑制作用及其效应机制分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 07:6-8
- 13 官佳懿,张永红,崔德凤,等. 绿原酸对小鼠脾脏淋巴细胞体外增殖和分泌功能的影响[J]. 中国农学通报, 2013, 29(29):27-31
- 14 Baribeau S, Chaudhry P, Parent S, *et al.* Resveratrol inhibits cisplatin-induced epithelial-to-mesenchymal transition in ovarian cancer cell lines[J]. PLoS One, 2014, 9(1):1-12
- 15 Boyman O, Sprent J. The role of interleukin 2 during homeostasis and activation of the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(3):180-190
- 16 Mikula - Pietrasik J, Sosińska P, Książek K. Resveratrol inhibits ovarian cancer cell adhesion to peritoneal mesothelium in vitro by modulating the production of $\alpha 5 \beta 1$ integrins and hyaluronic acid[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(3):624-630
(收稿日期:2015-10-26)
(修回日期:2015-11-16)