

- [18] 张坤, 张宏义, 杨宏等. 替莫唑胺与尼莫司汀治疗恶性脑胶质瘤的疗效对比观察[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(4): 924-925.
- [19] 杨立辉, 闫建民, 王双豹等. 鸦胆子油乳联合尼莫司汀治疗颅内恶性胶质瘤临床疗效观察[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2015, 28(6): 340-342.
- [20] Hafazalla K, Sahgal A, Jaja B, et al. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review[J]. *Onco-target*, 2018, 9(72): 33623-33633.
- [21] Donovan LE, Lassman AB. Chemotherapy Treatment and Trials in Low-Grade Gliomas[J]. *Neurosurg clin N Am*, 2019, 30(1): 103-109.
- [22] Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1344-1355.
- [23] 李靖远, 许在华, 孙靖迟等. 脑胶质瘤 EGFR 基因及对放化疗预后的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(1): 32-34.
- [24] Clarke JL, Molinaro AM, Phillips JJ, et al. A single-institution phase II trial of radiation, temozolomide, erlotinib, and bevacizumab for initial treatment of glioblastoma[J]. *Neuro oncol*, 2014, 16(7): 984-990.
- [25] Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(4): 522-532.
- [26] Brown NF, Carter T, Kitchen N. Dabrafenib and trametinib in BRAFV600E mutated glioma[J]. *CNS Oncol* 2017, 6: 291-296.
- [27] Pellegatta S, Savoldo B, Di Ianni N, et al. Constitutive and TNF α -inducible expression of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in glioblastoma and neurospheres: Implications for CAR-T cell therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(430): aao2731.
- [28] Polyzoidis S, Tuazon J, Brazil L, et al. Active dendritic cell immunotherapy for glioblastoma: Current status and challenges[J]. *Br J Neurosurg* 2015, 29(2): 197-205.
- [39] Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 150-161.
- [30] Friedman GK, Nan L, Haas MC, et al. γ 134.5-deleted HSV-1-expressing human cytomegalovirus IRS1 gene kills human glioblastoma cells as efficiently as wild-type HSV-1 in normoxia or hypoxia[J]. *Gene Ther* 2015, 22(4): 348-355.

白藜芦醇治疗胶质瘤研究进展

周德君, 袁洁 综述 费智敏 审校

上海中医药大学附属曙光医院神经外科, 上海 201203

摘要:神经胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,其特点有起病隐匿、发病率高、致死率高、复发率高、治愈率低等。目前脑胶质瘤的主要临床治疗包括手术切除、放射治疗及药物化疗等,但均不能取得满意疗效。近年来,国内外大量研究显示,中药活性成分具有治疗胶质瘤的作用,诸如白藜芦醇、人参皂苷、姜黄素、紫杉醇、榄香烯等,其作用机制牵涉广泛。本文查阅近年关于白藜芦醇抗胶质瘤研究的文献,分析其作用机制与研究进展,对现有研究文献进行总结,旨在为今后科研思路及临床治疗提供新的参考依据。

关键词:胶质瘤; 白藜芦醇; 作用机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.026

神经胶质瘤是人类最常见的颅内原发性恶性肿瘤,占原发恶性脑肿瘤的 77%^[1]。按肿瘤细胞在病理学的恶性程度,可分为 I—IV 级。目前公认的恶性胶质瘤标准治疗方案是手术切除肿瘤,术后

辅以放疗及替莫唑胺化疗。但即使通过手术联合放化疗等积极治疗,复发率仍较高,患者生存期较短。白藜芦醇是一种非黄酮类的天然多酚类物质,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、预防心血管疾病等功

收稿日期: 2018-11-28; 修回日期: 2019-04-16

作者简介: 周德君(1993-),男,研究生,硕士在读,主要从事中西医结合神经外科方向研究。

通信作者: 费智敏(1968-),男,硕士,主任医师,主要从事中西医结合神经外科方向研究。

效,且具有低毒性。20 世纪 70 年代在葡萄中发现含有白藜芦醇,经研究发现在许多如虎杖、桑椹等中药材中也含有该成分。白藜芦醇抗肿瘤的能力主要体现在激活肿瘤细胞凋亡,同时抑制氧化应激、炎症反应和肿瘤细胞增殖^[2]。白藜芦醇对胶质瘤、胃癌、大肠癌、鼻咽癌、乳腺癌等恶性肿瘤均有治疗作用^[3-6]。本文主要对白藜芦醇抗胶质瘤作用机制的研究进行综述。

1 白藜芦醇抗胶质瘤的机制研究

1.1 白藜芦醇可促进胶质瘤细胞凋亡并抑制细胞增殖

细胞在接受凋亡信号后,凋亡调控分子之间相互作用,Caspase 级联活化,引起细胞内蛋白质降解,细胞结构破坏,进而导致细胞凋亡。胡火军等^[7]发现白藜芦醇可通过细胞凋亡途径作用于脑胶质瘤 U87 细胞,抑制细胞生长,促进 Bax 及 Bid 表达并抑制 Bcl-2 表达,且具有时间依赖性及剂量依赖性。

1.1.1 白藜芦醇可通过调节 miRNA 促进胶质瘤细胞凋亡 Wang 等^[8]指出,白藜芦醇可以抑制大鼠 C6 胶质瘤的细胞增殖,阻滞细胞 S 期,并诱导细胞凋亡,可对颅内 C6 胶质瘤系细胞的体内生长进行抑制,从而延长颅内胶质瘤大鼠的存活时间。这一机制在于白藜芦醇可显著下调特异性 miRNA,主要包括 miR-21, miR-19,并改变其靶向性和关键基因在胶质瘤发展中的表达,如 p53, PTEN, EGFR, STAT3, COX-2, NF- κ B 和 PI3K/AKT/mTOR 通路。另有研究^[9]发现,白藜芦醇可以使胶质瘤 U251 细胞存活率明显降低,并降低 I κ B 磷酸化、p65 蛋白水平和 NF- κ B 转录活性,这提示白藜芦醇可经多种信号通路诱导 U251 细胞凋亡。此外白藜芦醇还可抑制 miR-21 的表达,可以起到抑制 NF- κ B 的活性的作用,提示白藜芦醇可以通过调控 miR-21 来诱导胶质瘤细胞的凋亡。

1.1.2 白藜芦醇可通过诱导 p53 基因表达促进胶质瘤细胞凋亡 P53 基因是重要的人体抗癌基因,其中野生型可诱导肿瘤细胞凋亡,突变型则会促进癌变。Clark 等人^[10]表明,白藜芦醇能有效抑制胶质瘤 U87 细胞及胶质瘤干细胞的增殖和浸润,机制在于白藜芦醇可降低 Akt 磷酸化,并诱导并激活 p53 的表达从而导致下游 P53 靶基因的转录,此外,该研究还指出白藜芦醇在口服和静脉注射时生物利用度较低,鞘内注射可有效增加局部药

物浓度,且无明显毒性。Nanog 基因在多种肿瘤细胞中表达,它在肿瘤的发生发展中发挥重要作用,p53 激活也是抑制 Nanog 基因的一个重要因素。Sato 等^[11]提出,白藜芦醇作用于胶质瘤细胞可通过激活 p53/p21 通路,抑制 Nanog 基因的表达。郭培中等^[12]经研究发现,白藜芦醇作用于胶质瘤细胞,可明显降低 Wnt/ β -catenin、p53 和 p21 的表达水平,提示白藜芦醇可以通过抑制 Wnt/ β -catenin/p53 信号通路,诱导人胶质瘤细胞凋亡并抑制其增殖。

1.1.3 白藜芦醇可通过影响 EGFR 通路促进胶质瘤细胞凋亡 受体酪氨酸激酶(RTK)参与胶质瘤的生长、迁移及侵袭等过程,表皮生长因子受体(EGFR)是其家族成员,而 EGFR 信号通路在胶质瘤的发生发展过程中起重要作用。多亮氨酸重复区免疫球蛋白样蛋白(LRIG)共有 3 个成员,即 LRIG1、LRIG2、LRIG3,其中,LRIG1 是一种内源性人类 RTK 抑制蛋白,在脑组织尤其是胶质细胞中有较高表达,可诱导人脑胶质瘤细胞的凋亡。Liu 等^[13]发现,白藜芦醇作用于胶质瘤细胞,可使 LRIG1 的 mRNA 及蛋白表达水平上调,并下调 EGFR 表达水平,提示白藜芦醇可通过上调 LRIG1 基因表达抑制胶质瘤的生长和增殖,促进其凋亡。EGFR 的突变或者过表达可以导致脑胶质瘤细胞,其 III 型突变体(EGFRvIII)为最常见的突变,其表达与胶质瘤的侵袭能力呈正相关,与预后及治疗效果呈负相关。石玉生等^[14]认为,白藜芦醇对表达 EGFRvIII 的胶质瘤细胞具有抑制增殖及诱导凋亡的作用,且可降低胶质瘤细胞中 EGFRvIII 的表达水平。

1.1.4 白藜芦醇通过其他方式促进胶质瘤细胞凋亡的机制 Cilibiasi 等^[15]发现,白藜芦醇作用于胶质瘤细胞,能够调节 Wnt 信号通路相关基因的表达,降低 β -catenin 表达水平,诱导 c-myc 基因表达水平大幅下降,而 Twist1 和 Snail1 蛋白是上皮间质转化(EMT)过程的两个关键激活因子,白藜芦醇又能够下调 Twist1 和 Snail1 的表达,从而起到抑制胶质瘤细胞增殖生长的作用。锌指蛋白 36(Tristetraprolin, TTP)是一种 AREs 结合蛋白,它可以调节原癌基因、抗凋亡基因及免疫凋亡基因的衰变。Ryu 等^[16]证实,白藜芦醇可以通过激活 TTP,通过控制 mRNA 3'非翻译区(3'-UTR)的 ARE 元件活性,使尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)和尿激酶纤溶酶

原激活物受体 (uPAR) 失稳,诱导胶质瘤细胞凋亡。白藜芦醇可通过提升 TTP 的表达对胶质瘤细胞起到抑制生长和诱导凋亡的作用。胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 因其可促进肿瘤细胞凋亡的作用,几年来称为抗肿瘤治疗的一个新的靶点,细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 具有调节肿瘤细胞生长及分化的作用,王瑞等^[17]认为,白藜芦醇可通过增强 IGFBP-3 的表达,抑制 ERK 信号通路的活性,来促进脑胶质瘤细胞的凋亡。

1.2 白藜芦醇可抑制胶质瘤细胞迁移及侵袭的能力

白藜芦醇能够有效抑制人脑胶质瘤细胞的迁移及侵袭能力^[18]。在抑制胶质瘤细胞侵袭能力方面,基质金属蛋白酶 (MMPs) 可以降解细胞外基质中的蛋白成分及破坏肿瘤侵袭的组织学屏障。MMP-2 是该蛋白家族的主要成员,它在胶质瘤细胞中呈高表达且与恶性程度密切相关。熊伟等^[19]通过研究指出,白藜芦醇可抑制 U87 细胞中 NF- κ B 的亚单位 p65 蛋白的转录活性从而抑制 MMP-2 的表达和活性水平。Jiao 等^[20]指出,白藜芦醇通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号转导通路和 MMP-2 表达,可有效抑制胶质瘤细胞的黏附、侵袭和迁移能力,其机制可能是 PI3K/Akt 信号通路参与白藜芦醇对 NF- κ B 的抑制作用,从而抑制 MMP-2 的表达。EMT 在胶质瘤侵袭过程中起重要作用,诱导和激活 EMT 的转录因子包括 Twist1、Slug、Zeb 和 Snail 等,白藜芦醇作用于胶质瘤细胞,可有效抑制 Twist1、Slug 和 Snail 三种转录因子对胶质瘤细胞 EMT 的诱导作用,且可有效抑制 MMP-2 的表达水平,证实白藜芦醇可有效抑制胶质瘤细胞的侵袭和转移^[21]。Li 等^[22]认为,白藜芦醇治疗胶质瘤的机制在于其可通过 Hedgehog 信号通路抑制 EMT 过程。

2 白藜芦醇联合化疗治疗胶质瘤的机制研究

白藜芦醇与替莫唑胺联用,可增强替莫唑胺对胶质瘤细胞的化疗效果。Yang 等^[23]指出,白藜芦醇可通过抑制 Wnt 信号通路的激活以及下调 MGMT 的表达而联合 TMZ 诱导胶质瘤细胞发生凋亡。黄惠勇等^[24]提出,白藜芦醇可通过下调 NF- κ B 信号通路及上调野生型 p53 蛋白表达降低耐药基因 MGMT 的表达,增强胶质瘤细胞对替莫唑胺的药物敏感性。Xu 等^[25]经研究发现,替莫唑胺与白藜芦醇在抗胶质瘤过程中具有协同作用,其合用机制可

能是抑制磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 导致肿瘤细胞死亡,且胶质瘤细胞对 TMZ/RES 灌注纳米粒子的吸收率很高。Li 等^[26]通过实验提出,白藜芦醇通过激活 DNA 双链断裂/pATM/pATR/p53 通路,明显加强替莫唑胺对胶质瘤细胞内的 DNA 损伤,提升替莫唑胺诱导的胶质瘤干细胞凋亡,可通过降低调控蛋白 p-STAT3 的活化来抑制胶质瘤干细胞的自我更新和增殖,并可通过上调 p53 表达,诱导胶质瘤干细胞凋亡,两者联用对胶质母细胞瘤患者效果显著。此外,替莫唑胺可引起胶质瘤细胞周期 G2 期阻滞且造成 DNA 损伤反应,Filippi-Chiela 等^[27]认为,白藜芦醇与替莫唑胺联合使用,可通过抑制 G2/M 期的阻滞和诱导有丝分裂障碍来增加替莫唑胺对胶质瘤细胞的毒性,来降低胶质瘤细胞的增殖能力,并提升替莫唑胺的慢性影响。

3 白藜芦醇联合放疗治疗胶质瘤的机制研究

近年来,诸多研究显示白藜芦醇可作为一种增敏剂用于联合放疗治疗胶质瘤,白藜芦醇联合放疗,可有效通过增强抗增殖和促凋亡分子的表达,抑制增殖和抗凋亡的分子,从而通过多途径诱导细胞死亡^[28]。Wang 等^[29]认为,白藜芦醇可作为治疗恶性胶质瘤的辐射增敏剂。SU-2 是胶质瘤干细胞耐药细胞株,经研究发现,白藜芦醇可抑制 SU-2 细胞增殖且增强辐射敏感性,白藜芦醇和电离辐射联合使用可诱导 SU-2 细胞分化,明显增加了胶质瘤细胞的自噬和凋亡水平,且显著减轻了电离辐射引起的 DNA 损伤的修复。Firouzi 等^[30]的研究表明,白藜芦醇与碘脱氧尿苷 (IUdR) 和 6MV 的射线辐射联合使用,可显著降低 U87 胶质母细胞瘤细胞的菌落总数及诱导其细胞的 DNA 损伤。其作为一种缺氧诱导因子 1 α 抑制剂 (HIF-1 α) 结合 IUdR 可做为放射增敏剂有效杀灭胶质瘤细胞。

4 白藜芦醇联合其他方式治疗胶质瘤的机制研究

除去与替莫唑胺、放疗联合治疗胶质瘤,尚有研究显示白藜芦醇分别与去乙酰化酶 (SIRT2) 和组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂等联合也可有效治疗胶质瘤。Sayd 等^[31]经研究发现,SIRT2 与白藜芦醇联合使用,可以在人胶质瘤干细胞的原代培养中起到抑制增殖的作用。而通过 siRNA 阻断 SIRT2 活性或下调 SIRT2 的表达,则可以抵消白藜芦醇对胶质瘤细胞增殖的抑制作用^[32]。Vargas 等^[33]认为细胞衰老是细胞分裂发生时所不可逆的,因此诱导细胞衰老可用于治疗癌症。他们经研

究得出数据显示,HDAC 抑制剂与白藜芦醇可联合促进人脑和大鼠胶质瘤细胞衰老。

近年来也有许多研究发现,白藜芦醇的衍生物也同样具有治疗胶质瘤的作用。作为白藜芦醇的衍生物聚羟基二苯基乙烯化合物,紫檀芪具有良好的抗胶质瘤作用。它能显著抑制脑胶质瘤细胞的增殖和侵袭能力,并能诱导胶质瘤细胞凋亡。Yu 等人^[34]发现,紫檀芪作用于胶质瘤细胞,可以降低 Bcl-2 和 Bax 的表达。 ϵ -葡萄素(ϵ -Vifelin)是一种白藜芦醇的二聚体,对肿瘤细胞具有抗增殖及促进凋亡作用,有研究^[35]发现,低浓度顺铂和 ϵ -葡萄素联合应用可在胶质瘤 C6 细胞内检测到 caspase-8、-9、-3 的激活,证实其可诱导胶质瘤细胞凋亡。此外,3,5,4'-三甲氧基苯乙烯(TMS)是一种白藜芦醇类似物,TMS 可在胶质瘤细胞周期的 G2/M 期引起细胞大量聚集,有研究^[36]通过 TMS 联合单宁酸作用于胶质瘤细胞,通过线粒体膜电位丢失及 Caspase-3 裂解水平等方面证实,TMS 可以通过诱导 p53 信号通路的表达,抑制大鼠的 C6 细胞和人脑胶质瘤细胞的增殖并诱导其细胞凋亡 TMS 可诱导胶质瘤细胞凋亡。

5 总结

综上所述,白藜芦醇作为一种从天然药材中提取的多酚类物质,其毒性低,其作用于胶质瘤细胞的机制体现在多途径、多靶点,经上述诸多体内外实验,已经证实其对抗胶质瘤的作用有效。在研究白藜芦醇抗胶质瘤细胞作用机制的同时,也应关注其对放疗化疗等治疗手段的协同作用,如白藜芦醇可通过下调 MGMT 的表达而增强替莫唑胺对胶质瘤的治疗效果,但具体作用机制仍未明确。白藜芦醇作用于胶质瘤有明显效果,也为今后治疗胶质瘤提供了一种新的途径,但是胶质瘤治疗胶质瘤的作用机制复杂,因此,要探清白藜芦醇治疗胶质瘤作用机制,还须行进一步的深入研究。

参 考 文 献

- [1] Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma [J]. Nat Clin Pract Neurol. 2006, 2 (9): 494-503.
- [2] Ko JH, Sethi G, Um JY, et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy [J]. Int J Mol Sci. 2017, 18 (12): 2589.
- [3] Zulueta A, Caretti A, Signorelli P, et al. Resveratrol: A potential challenger against gastric cancer [J]. World J Gastroenterol. 2015, 21 (37): 10636-10643.
- [4] Demoulin B, Hermant M, Castrogiovanni C, et al. Resveratrol induces DNA damage in colon cancer cells by poisoning topoisomerase II and activates the ATM kinase to trigger p53-dependent apoptosis [J]. Toxicol In Vitro. 2015, 29 (5): 1156-1165.
- [5] Huang TT, Lin HC, Chen CC, et al. Resveratrol induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells via activation of multiple apoptotic pathways [J]. J Cell Physiol. 2011, 226 (3): 720-728.
- [6] Chimento A, Sirianni R, Saturnino C, et al. Resveratrol and Its Analogs As Antitumoral Agents For Breast Cancer Treatment [J]. Mini Rev Med Chem. 2016, 16 (9): 699-709.
- [7] 胡火军,陈谦学.白藜芦醇对脑胶质瘤 U87 细胞增殖的抑制作用及机制[J]. 中华实验外科杂志. 2014, 31 (2): 319-321.
- [8] Wang G, Dai F, Yu K, et al. Resveratrol inhibits glioma cell growth via targeting oncogenic microRNAs and multiple signaling pathways [J]. Int J Oncol. 2015, 46 (4): 1739-1747.
- [9] Li H, Jia Z, Li A, et al. Resveratrol repressed viability of U251 cells by miR-21 inhibiting of NF- κ B pathway [J]. Mol Cell Biochem. 2013, 382 (1-2): 137-143.
- [10] Clark PA, Bhattacharya S, Elmayan A, et al. Resveratrol targeting of AKT and p53 in glioblastoma and glioblastoma stem-like cells to suppress growth and Infiltration [J]. J Neurosurg. 2017, 126 (5): 1448-1460.
- [11] Sato A, Okada M, Shibuya K, et al. Resveratrol promotes proteasome-dependent degradation of Nanog via p53 activation and induces differentiation of glioma stem cells [J]. Stem Cell Res. 2013, 11 (1): 601-610.
- [12] 郭培中,杨晓梅,龚业莉,等.白藜芦醇诱导人胶质瘤细胞 U251 增殖抑制与凋亡的作用研究[J]. 中华中医药学刊. 2017, 35 (5): 1094-1096.
- [13] Liu L, Zhang Y, Zhu K, et al. Resveratrol inhibits glioma cell growth via targeting LRIG1 [J]. J BUON. 2018, 23 (2): 403-409.
- [14] 石玉生,林水苗,邓晓刚,等.白藜芦醇对过表达 EGFR 的 III 型突变体的胶质瘤细胞的生长抑制作用[J]. 神经解剖学杂志. 2013, 29 (4): 351-354.
- [15] Cilibrasi C, Riva G, Romano G, et al. Resveratrol Impairs Glioma Stem Cells Proliferation and Motility by Modulating the Wnt Signaling Pathway [J]. PLoS One. 2017, 12 (1): e0169854.
- [16] Ryu J, Yoon NA, Seong H, et al. Resveratrol Induces Glioma Cell Apoptosis through Activation of Tristetraprolin [J]. Mol

- 在白藜芦醇抑制脑胶质瘤 C6 细胞增殖中的作用[J]. 中国生物制品学杂志. 2015, 28(8):795-799.
- [18] 何宁,徐天娇,王宁宁,等. 白藜芦醇对人胶质瘤细胞迁移能力的影响[J]. 生物技术世界. 2015, (7):16.
- [19] 熊伟,黄惠勇,章翔,等. 白藜芦醇对胶质瘤 U87 细胞 MMP-2 表达和活性水平的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志. 2013, 12(4):293-296.
- [20] Jiao Y, Li H, Liu Y, et al. Resveratrol Inhibits the Invasion of Glioblastoma-Initiating Cells via Down-Regulation of the PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Pathway [J]. Nutrients. 2015, 7(6):4383-4402.
- [21] 赵雨艳,宋扬,陈勇,等. 白藜芦醇对胶质瘤 U87 细胞上皮-间质转化的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版). 2018, 44(5):943-948.
- [22] Li J, Chong T, Wang Z, et al. A novel anti-cancer effect of resveratrol: reversal of epithelial? mesenchymal transition in prostate cancer cells [J]. Mol Med Rep. 2014, 10(4):1717-1724.
- [23] Yang HC, Wang JY, Bu XY, et al. Resveratrol restores sensitivity of glioma cells to temozolamide through inhibiting the activation of Wnt signaling pathway [J]. J Cell Physiol. 2018, doi: 10.1002/jcp.27409.
- [24] 黄惠勇,林洪,苏保义,等. 白藜芦醇通过 NF- κ B 依赖途径下调 MGMT 增强胶质瘤细胞对替莫唑胺药物的敏感性[J]. 中华神经医学杂志. 2014, 13(2):114-120.
- [25] Xu H, Jia F, Singh PK, et al. Synergistic anti-glioma effect of a co-loaded nano-drug delivery system [J]. Int J Nanomedicine. 2016, 12:29-40.
- [26] Li H, Liu Y, Jiao Y, et al. Resveratrol sensitizes glioblastoma-initiating cells to temozolamide by inducing cell apoptosis and promoting differentiation [J]. Oncol Rep, 2016, 35(1):343-351.
- [27] Filippi-Chiela EC, Thomé MP, Bueno e Silva MM, et al. Resveratrol abrogates the temozolamide-induced G2 arrest leading to mitotic catastrophe and reinforces the temozolamide-induced senescence in glioma cells [J]. BMC Cancer. 2013, 13:147.
- [28] Kma L. Synergistic effect of resveratrol and radiotherapy in control of cancers [J]. Asian Pac J Cancer Prev. 2013, 14(11):6197-6208.
- [29] Wang L, Long L, Wang W, et al. Resveratrol, a potential radiation sensitizer for glioma stem cells both in vitro and in vivo [J]. J Pharmacol Sci. 2015, 129(4):216-225.
- [30] Firouzi F, Khoei S, Mirzaei HR. Role of resveratrol on the cytotoxic effects and DNA damages of iododeoxyuridine and megavoltage radiation in spheroid culture of U87MG glioblastoma cell line [J]. Gen Physiol Biophys. 2015, 34(1):43-50.
- [31] Sayd S, Junier MP, Chneiweiss H. SIRT2, a multi-talented deacetylase [J]. Med Sci (Paris). 2014, 30(5):532-536.
- [32] Sayd S, Thirant C, El-Habr EA, et al. Sirtuin-2 activity is required for glioma stem cell proliferation arrest but not necrosis induced by resveratrol [J]. Stem Cell Rev. 2014, 10(1):103-113.
- [33] Vargas JE, Filippi-Chiela EC, Suhre T, et al. Inhibition of HDAC increases the senescence induced by natural polyphenols in glioma cells [J]. Biochem Cell Biol. 2014, 92(4):297-304.
- [34] Yu L, Zhong Z, Sun H, et al. Effect of pterostilbene on glioma cells and related mechanisms [J]. Am J Transl Res. 2016, 8(12):5211-5218.
- [35] özdemir F, Apaydın E, Önder NI, et al. Apoptotic effects of ϵ -viniferin in combination with cis-platin in C6 cells [J]. Cytotechnology. 2018, 70(3):1061-1073.
- [36] Zielińska-Przyjemska M, Kaczmarek M, Krajka-Kuźniak 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 [J]. Toxicol In Vitro. 2017, 43:69-75.