

紫橐蕞诱导人胃癌SGC-7901细胞凋亡

冯云佳楠 邵淑丽* 张希锐 夏 燕 张伟伟 朱少伟

(齐齐哈尔大学生命科学与农林学院, 齐齐哈尔 161006)

摘要 该文主要研究不同浓度紫橐蕞对人胃癌SGC-7901细胞增殖和凋亡的影响并分析细胞凋亡的可能机制。用不同浓度紫橐蕞作用人胃癌SGC-7901细胞48 h后, 通过MTT法检测细胞活性, 荧光显微镜下观察细胞形态变化, 流式细胞术检测细胞凋亡率和细胞周期, qRT-PCR和Western blot检测**bax**(B-cell lymphoma-2 associated X)及**bcl-2**(B-cell lymphoma-2)mRNA和蛋白表达水平。结果显示, 紫橐蕞处理细胞48 h的 IC_{50} 值为53.44 $\mu\text{g/mL}$, 显微镜下可观察到明显凋亡现象, 随着药物浓度的增加早期凋亡和晚期凋亡所占百分比均不断增加, 细胞阻滞于 G_1 期, **bcl-2**基因表达下降, **bax**基因表达增加。综上所述, 在一定浓度范围内, 紫橐蕞能抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 呈剂量依赖性, 并可上调**bax**基因表达, 下调**bcl-2**基因表达。

关键词 紫橐蕞; 胃癌SGC-7901细胞; 凋亡; **bax**; **bcl-2**

The Induction of Apoptosis in Human Gastric Cancer SGC-7901 Cells by Pterostilbene

Feng Yunjianan, Shao Shuli*, Zhang Xirui, Xia Yan, Zhang Weiwei, Zhu Shaowei

(College of Life Sciences and Agriculture and Forestry, Qiqihar University, Qiqihar 161006, China)

Abstract Human gastric cancer SGC-7901 cells were used to observe the effect of pterostilbene on cells proliferation and cells apoptosis, and analysis the expression of **bax** (B-cell lymphoma-2 associated X) and **bcl-2** (B-cell lymphoma-2), which providing theoretical basis for mechanisms of apoptosis. MTT assay was used to determine SGC-7901 cells activity, fluorescence microscope were used to detect apoptosis, flow cytometry to detect cell apoptosis rate and cell cycle. The mRNA and protein levels of **bax** and **bcl-2** were measured by qRT-PCR and Western blot with different concentrations of pterostilbene treating human gastric cancer SGC-7901 cells after 48 h. The results showed that the IC_{50} was 53.44 $\mu\text{g/mL}$, the cells treated with pterostilbene showed a typical apoptotic morphology, with the increase of drug concentration in the early apoptosis and late apoptosis percentage increased and the G_1 arrest was induced significantly after treated with pterostilbene after the SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h in this study. The results suggested that pterostilbene inhibited the proliferation of SGC-7901 cells in a dose-dependent manner and induced the apoptosis of gastric cancer cells through up-regulation of **bax** and down-regulation of **bcl-2**.

Keywords pterostilbene; SGC-7901 cells; apoptosis; **bax**; **bcl-2**

收稿日期: 2016-09-01 接受日期: 2016-11-24

黑龙江省自然科学基金(批准号: C201241)、黑龙江省教育厅科学技术项目(批准号: 12511611)和齐齐哈尔大学研究生创新项目(批准号: YJSCX2016-ZD09)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0452-2738219, E-mail: shshl32@163.com

Received: September 1, 2016 Accepted: November 24, 2016

This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (Grant No. C201241), the Project of Science and Technology of Heilongjiang (Grant No. 12511611) and the Project of Graduate Innovation in Qiqihar University (Grant No. YJSCX2016-ZD09)

*Corresponding author. Tel: +86-452-2738219, E-mail: shshl32@163.com

网络出版时间: 2017-02-27 15:27:16 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170227.1527.010.html>

胃癌被认为是全世界最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率居高不下^[1]。目前,化疗是胃癌治疗的重要手段之一,但临床上常用的化疗药物毒副作用较大。因此,寻找低毒高效的具有抗癌作用的天然产物,探讨其抗癌机制已成为胃癌治疗的研究热点。紫檀芪是一种芪类化合物,提取自小浆果如蓝莓、葡萄等^[2],其毒副作用较低,资源丰富、容易获取^[3],具有抗氧化、抗病原微生物^[4]以及抑制乳腺癌细胞^[5]、肺癌细胞^[6]、食道癌细胞^[7]等增殖作用,但对胃癌作用机制尚不明确。因此,本实验以人胃癌SGC-7901细胞研究对象,探讨紫檀芪对细胞增殖和凋亡的影响及其机制,为临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

人胃癌SGC-7901细胞株购于中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所。紫檀芪购于南通飞宇有限责任公司。高糖的DMEM培养基干粉购于Gibco公司。通用型qRT-PCR试剂盒购于北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司。Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒、DNA提取试剂盒、罗丹明(Rho123)均购于上海碧云天生物技术有限公司。优级胎牛血清、蛋白提取试剂盒、UNIQ-10柱式Trizol总RNA抽提试剂盒、PI染料、RNA提取试剂盒、bax和bcl-2抗体均购于生工生物工程(上海)股份有限公司。二抗购于Odyssey公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞生长曲线的测定 常规培养人胃癌SGC-7901细胞,以每瓶细胞 1×10^5 /mL的浓度进行传代培养,共接种21瓶。采用台盼蓝拒染法对细胞进行计数。每天各测3瓶,计算平均值,连续计数7 d,应用GraphPad软件作图,绘制生长曲线。

1.2.2 细胞存活率的测定 在对数生长期的胃癌SGC-7901细胞中分别加入终浓度为0、40、60、80、100、120、140 $\mu\text{mol/L}$ 的紫檀芪,培养24、48、72 h后收集细胞,PBS洗涤2次并重悬,0.5%台盼蓝染色,在光学显微镜下数出拒染的活细胞个数,按公式计算细胞增殖抑制率,进而得到细胞的半数抑制浓度,即 IC_{50} 值,据此确定紫檀芪作用细胞浓度。

细胞的增殖抑制率 $=1-(\text{试验组的平均活细胞}$

数/对照组的平均活细胞数) $\times 100\%$ 。

1.2.3 荧光显微镜下观察人胃癌SGC-7901细胞变化 向对数生长期的人胃癌SGC-7901细胞中分别加入终浓度为0、40、45、50、55、60 $\mu\text{mol/L}$ 的紫檀芪,培养细胞48 h,PBS洗涤2次,加入200 μL 吖啶橙,静止3 min,用488 nm蓝色光激发,荧光显微镜下观察细胞核形态变化并拍照。

1.2.4 Annexin V-FITC法检测细胞凋亡 向对数生长期人胃癌SGC-7901细胞中分别加入终浓度为0、40、50、60 $\mu\text{mol/L}$ 的紫檀芪,培养细胞48 h。收集细胞,预冷的PBS洗涤2遍,并将细胞重悬于500 μL 结合缓冲液中,再向悬液中分别加入5 μL 的Annexin V-FITC染液和5 μL 的碘化丙啶(propidium iodide, PI)染液,室温下避光反应30 min后,进行流式细胞仪的上机检测,Annexin V-FITC为绿色荧光,PI为红色荧光。

1.2.5 流式细胞术检测细胞周期变化 向对数生长期人胃癌SGC-7901细胞中,分别加入终浓度为0、40、50、60 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪,培养细胞48 h,收集细胞后,预冷的PBS重悬细胞,转移至1.5 mL离心管,2 000 r/min离心3 min,弃上清,加入1 mL预冷的75%乙醇,吹匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 固定18 h。离心弃上清,用预冷的PBS重悬细胞,离心弃上清,加入0.5 mL PI染色液,重悬细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴避光30 min,用流式细胞仪在激发波长488 nm处检测。

1.2.6 qRT-PCR检测bax、bcl-2 mRNA表达水平 收集并提取经0、40、50、60 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h后的人胃癌SGC-7901细胞总RNA,反转录成cDNA。反应体系为:25 μL Hotstart Fluo-PCR mix,21 μL ddH₂O,2 μL cDNA,上下游引物各1 μL 。bax基因上游引物序列(F):5'-AAG CTG AGC GAG TGT CTC AAG-3',下游引物序列(R):5'-CAA AGT AGA AAA GGG CGA CAA C-3';bcl-2基因上游引物序列(F):5'-ATG TGT GTG GAG AGC GTC AAC-3',下游引物序列(R):5'-AGA CAG CCA GGA GAA ATC AAA C-3'。每个实验重复3次,数据以 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行计算。

1.2.7 Western blot检测bax、bcl-2蛋白表达水平 收集并提取经0、40、50、60 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h后的人胃癌SGC-7901细胞蛋白质。蛋白质变性处理后,经SDS-PAGE凝胶电泳分离,考马斯亮蓝染色,转膜,封闭液封闭,一抗4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,PBS洗涤,二抗室温孵育1 h,PBS洗涤,在Odyssey红外荧光扫描成像系

统中进行扫描检测。

2 结果

2.1 人胃癌SGC-7901细胞生长曲线

人胃癌细胞株SGC-7901生长曲线如图1所示。由图可知, 人胃癌SGC-7901细胞的对数生长期在2~5 d, 依据细胞生长情况选择3 d加药。

2.2 人胃癌SGC-7901细胞生长抑制曲线

人胃癌SGC-7901细胞生长抑制曲线见图2, 与对照组相比, 随着紫檀芪浓度的增加, 细胞抑制率增强, 呈剂量依赖性。

紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞24 h的 IC_{50} 值为63.863 $\mu\text{mol/L}$, 48 h时的 IC_{50} 值为53.441 $\mu\text{mol/L}$, 72 h时的 IC_{50} 值为40.402 $\mu\text{mol/L}$, 曲线拟合结果见表1。选取作用48 h的 IC_{50} 值前后设置浓度梯度, 进行

后续实验。

2.3 荧光显微镜下人胃癌SGC-7901细胞形态

光显微镜下人胃癌SGC-7901细胞形态见图3。与对照组相比, 药物处理组细胞体积缩小, 细胞核呈绿色或暗绿色荧光, 核浓集或碎裂, 细胞核显示致密浓染的亮黄色荧光。出现大小不等、形态不规则的碎片, 出现明显的凋亡小体。

2.4 紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞凋亡影响

紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞凋亡影响结果见图4和表2。未经紫檀芪处理的细胞主要为活细胞, 随着药物浓度的增大凋亡早期细胞所占比例不断增加, 凋亡晚期细胞所占比例也呈增加趋势, 当达到一定浓度后凋亡早期细胞逐渐减少。

2.5 紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞周期的影响

紫檀芪对人胃癌细胞SGC-7901细胞周期的影

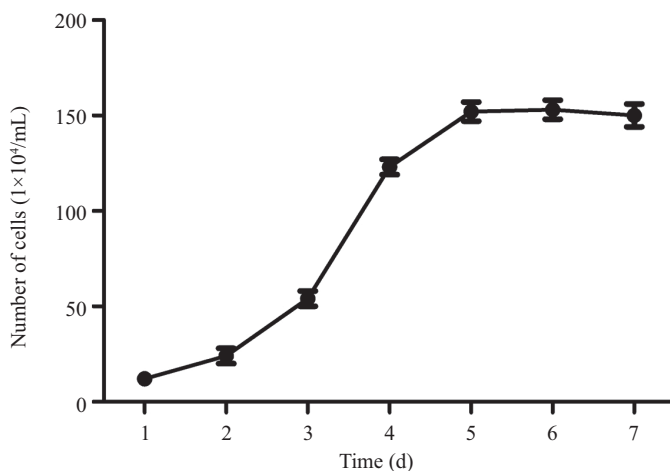


图1 SGC-7901细胞生长曲线

Fig.1 The growth curve of SGC-7901 cells

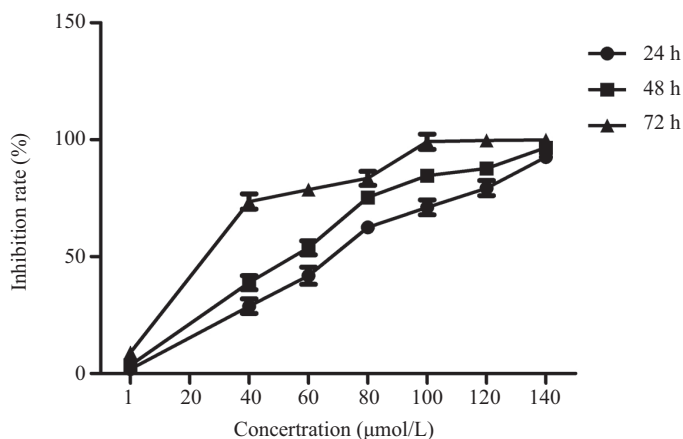
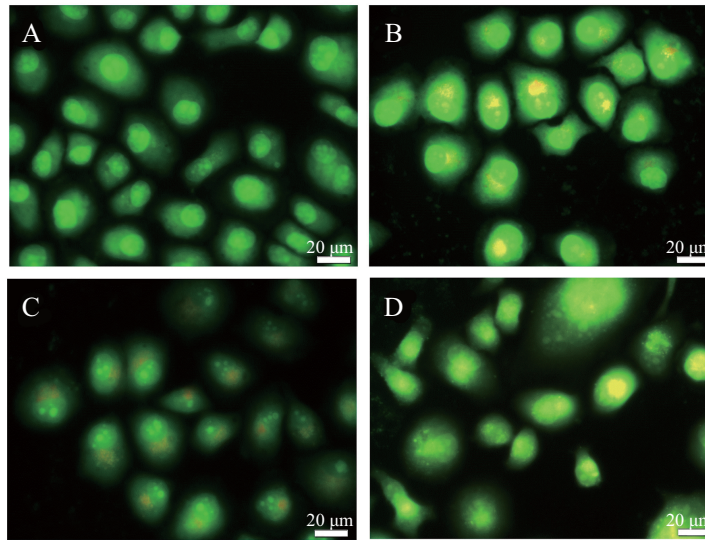


图2 紫檀芪对SGC-7901细胞的生长抑制曲线

Fig.2 The growth inhibition curve of pterostilbene on SGC-7901 cells

表1 紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞曲线拟合结果
Table 1 The results of curve fitting on SGC-7901 cells

时间(h)	回归方程	半抑制浓度($\mu\text{mol/L}$)	R^2	F	P
Time (h)	Regression equation	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)			
24	$Y=1.517X-4.755$	63.863	0.989	444.981	<0.01
48	$Y=1.424X-12.546$	53.441	0.954	103.929	<0.01
72	$Y=1.333X-26.360$	40.402	0.793	19.115	<0.01



A: 0 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞形态; B: 40 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞形态; C: 50 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞形态; D: 60 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞形态。

A: cellular morphology of SGC-7901 cells treated with 0 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; B: cellular morphology of SGC-7901 cells treated with 40 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; C: cellular morphology of SGC-7901 cells treated with 50 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; D: cellular morphology of SGC-7901 cells treated with 60 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h.

图3 荧光显微镜下紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞48 h细胞形态

Fig.3 The cell morphology of human gastric cancer SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h under fluorescence microscope

表2 紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞48 h后Annexin V-FITC/PI凋亡检测

Table 2 Annexin V-FITC/PI apoptosis detection of SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h

浓度($\mu\text{mol/L}$)	早期凋亡细胞量(%)	晚期凋亡细胞量(%)
Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	Early apoptosis cells (%)	Late apoptosis cells (%)
0	1.81 \pm 0.19	2.00 \pm 0.98
40	5.35 \pm 0.25*	7.32 \pm 0.23*
50	6.80 \pm 0.46*	10.92 \pm 0.31*
60	7.70 \pm 0.56*	11.80 \pm 0.27*

* $P<0.05$, 与对照组相比。

* $P<0.05$ vs control (0 $\mu\text{mol/L}$) group.

响见图5。与对照组相比, G₁期随着紫檀芪浓度的加大不断增加, S期与G₂期均随着药物浓度的加大不断减少, 因此阻滞发生于G₁期。

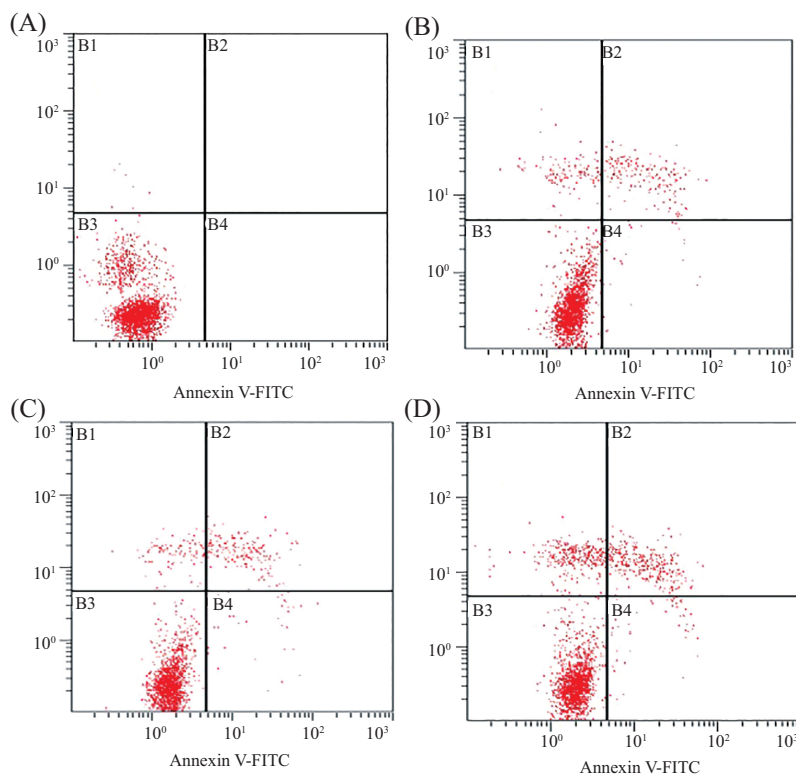
2.6 紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞*bax*、*bcl-2* mRNA表达水平影响

紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞*bax*、*bcl-2* mRNA表达影响结果见图6。结果显示, 与对照组相比, 不同

浓度的紫檀芪作用SGC-7901细胞48 h后*bax* mRNA表达水平显著升高($P<0.05$, $P<0.01$), *bcl-2* mRNA表达水平显著降低($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.7 紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞*bax*、*bcl-2*蛋白表达水平影响

紫檀芪对人胃癌SGC-7901细胞*bax*、*bcl-2*蛋白表达影响结果见图7。结果显示, 与未对照组相比,



A: 0 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞凋亡情况; B: 40 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞凋亡情况; C: 50 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞凋亡情况; D: 60 $\mu\text{mol/L}$ 紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞凋亡情况。

A: cells apoptosis of SGC-7901 cells treated with 0 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; B: cells apoptosis of SGC-7901 cells treated with 40 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; C: cells apoptosis of SGC-7901 cells treated with 50 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h; D: cells apoptosis of SGC-7901 cells treated with 60 $\mu\text{mol/L}$ pterostilbene for 48 h.

图4 紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞48 h后Annexin V-FITC/PI凋亡检测

Fig.4 Annexin V-FITC/PI apoptosis detection of SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h

不同浓度的紫檀芪作用SGC-7901细胞48 h后bax蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), bcl-2蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

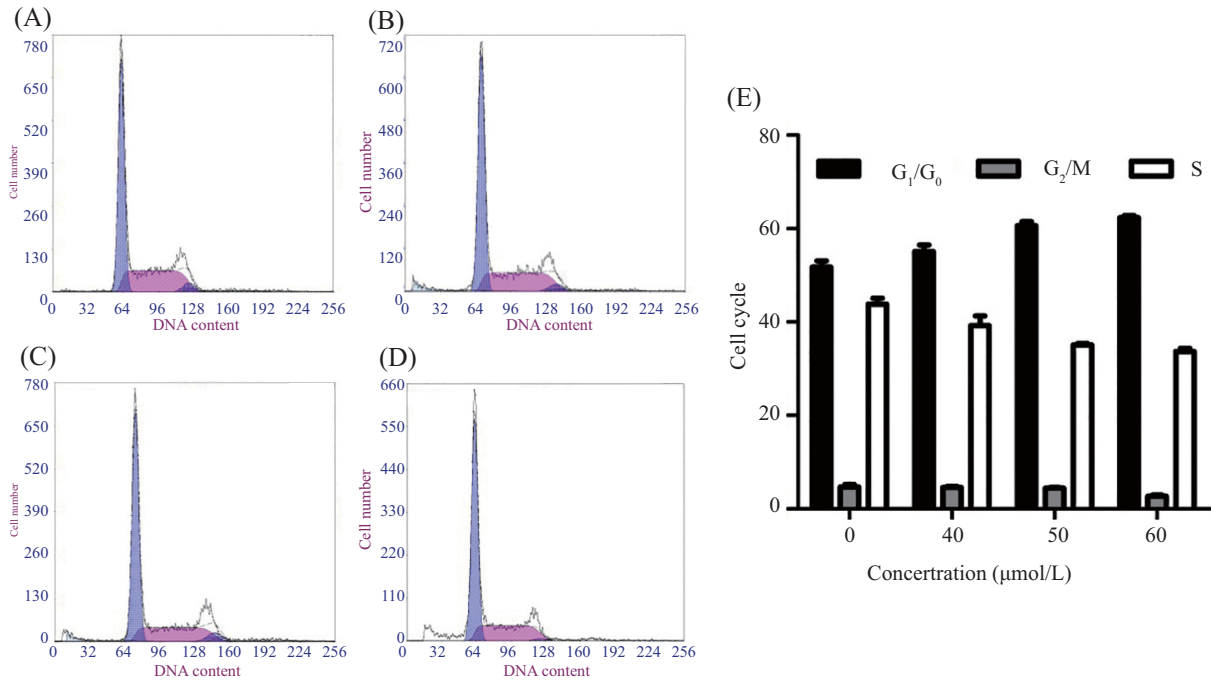
3 讨论

紫檀芪是一种提取于紫檀、蓝莓等植物中的白芦藜醇同源物, 广泛存在于自然界中, 同时它也是一种植物抗毒素, 属抗体性物质^[8]。恶性肿瘤是由体内细胞发生突变后无限增殖, 且不受调控而形成。恶性肿瘤细胞可侵犯、破坏相邻的组织和器官, 也可转移至其他器官形成新的肿瘤, 所以如何抑制肿瘤细胞生长和促进肿瘤细胞凋亡是当前肿瘤研究的主要方向。近年研究表明, 紫檀芪对肺癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞和白血病细胞等均有抑制作用^[9], 但其对胃癌细胞作用及作用机制尚未明确。本研究探讨了紫檀芪对SGC-7901细胞增殖和细胞周期的影响。结果表明, 紫檀芪可显著抑制细胞增殖并呈剂量依赖性。胃癌SGC-7901细胞经紫檀芪处理

48 h后, 随着药物浓度的增高 G_1 期细胞增多, S期与 G_2 期减少, 说明, 细胞被阻滞于细胞周期的 G_1 期。此外, 有研究表明, 紫檀芪处理卵巢癌SKOV-3细胞后, 细胞周期阻滞于 G_1 期^[7], 与本实验结果类似。但处理人结肠癌HT29细胞后, 细胞周期阻滞于S期^[10]。其结果不同可能由于细胞种类的不同, 紫檀芪将不同细胞阻滞于细胞周期的不同时期。

Sun等^[10]研究表明, 紫檀芪可诱导体外培养的人结肠癌HT29细胞, 通过阻滞细胞周期的进程从而抑制细胞的增殖, 诱导细胞凋亡。本实验结果显示, 一定浓度范围内紫檀芪可诱导人胃癌SGC-7901细胞凋亡, 并呈剂量依赖性。这与Bhakkijalakshmi等^[11]在紫檀芪介导胰腺 β 细胞凋亡研究中得到的结果相一致。

细胞凋亡过程在生物体内起到至关重要的作用, 尤其在生物体的个体发育、细胞更新和细胞内环境稳态等方面, 该过程是由基因调控的复杂过程^[12]。其中涉及到诸多参与细胞凋亡的因子, 如bcl-2家族中的bcl-2、bax、bad等, 本研究选择bcl-2家族中的凋亡

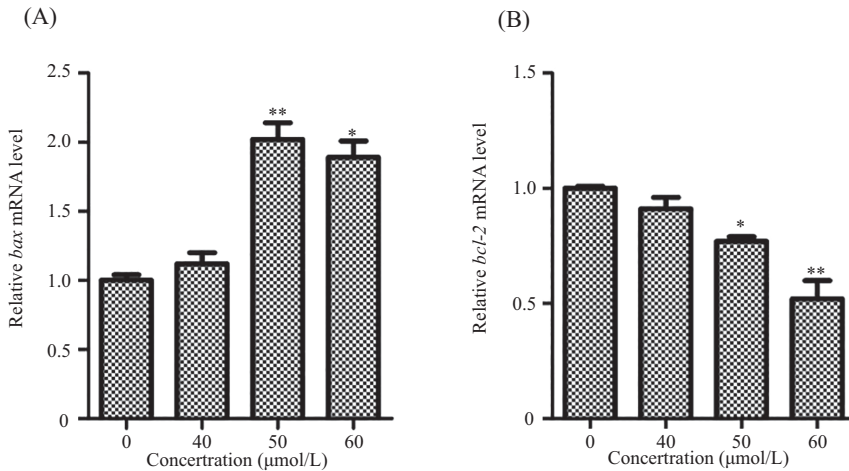


A: 0 μmol/L紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞周期分布; B: 40 μmol/L紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞周期分布; C: 50 μmol/L紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞周期分布; D: 60 μmol/L紫檀芪处理48 h的人胃癌SGC-7901细胞周期分布; E: 紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞48 h各周期细胞比率。

A: cell cycle distribution of SGC-7901 cells treated with 0 μmol/L pterostilbene for 48 h; B: cell cycle distribution of SGC-7901 cells treated with 40 μmol/L pterostilbene for 48 h; C: cell cycle distribution of SGC-7901 cells treated with 50 μmol/L pterostilbene for 48 h; D: cell cycle distribution of SGC-7901 cells treated with 60 μmol/L pterostilbene for 48 h; E: the cell cycle of SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h.

图5 紫檀芪作用人胃癌SGC-7901细胞48 h后细胞周期分布

Fig.5 The cell cycle distribution of SGC-7901 cells treated with pterostilbene for 48 h



A: qRT-PCR检测*bax* mRNA表达水平; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组比较。 B: qRT-PCR检测*bcl-2* mRNA表达水平; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与对照组(0 μmol/L)相比。

A: expression levels of *bax* mRNA by qRT-PCR; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group. B: expression levels of *bcl-2* mRNA by qRT-PCR; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group (0 μmol/L).

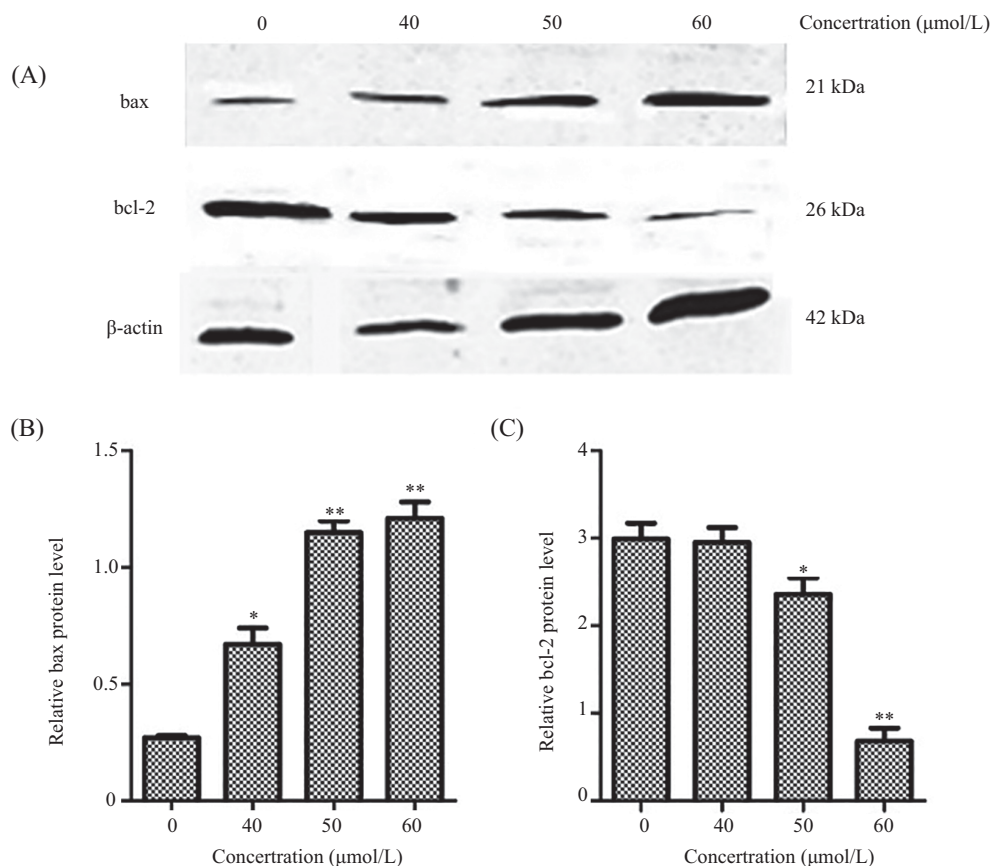
图6 紫檀芪对*bax*和*bcl-2* mRNA水平的影响

Fig.6 The effect of the pterostilbene on mRNA level of *bax* and *bcl-2*

相关基因*bcl-2*、*bax*进行深入研究。结果显示,紫檀芪处理胃癌SGC-7901细胞48 h后,*bax*基因表达水平上升,*bcl-2*基因表达水平下降。在相关研究中,*bax*

表达上调与*bcl-2*表达下调,同样使乳腺癌MCF-7细胞^[13]和HepG5细胞发生凋亡^[14]。

综上所述,紫檀芪可抑制胃癌SGC-7901细胞的



A: Western blot检测bax和bcl-2蛋白表达。B: bax蛋白表达水平分析; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与对照组比较。C: bcl-2蛋白表达水平分析; * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与对照组比较。

A: expression of bax and bcl-2 protein by Western blot. B: statistic analysis of bax protein levels; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control group. C: statistic analysis of bcl-2 protein levels; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs control group.

图7 紫檀芪对bax和bcl-2蛋白水平的影响

Fig.7 The effect of the pterostilbene on protein level of bax and bcl-2

增殖, 将细胞阻滞于G₁期, 并可上调bax基因和下调bcl-2基因表达, 诱导细胞凋亡。因此, 紫檀芪为改善胃癌等癌症的临床治疗方法, 提供新的依据及广阔的应用前景。

参考文献 (References)

- 于丽娜, 高彩霞, 马俊, 郝雯瑾, 郑秋生. 胃癌抗氧化治疗的研究进展. 中国药学(英文版)(Yu Lina, Gao Caixia, Ma Jun, Hao Wenjin, Zheng Qiusheng. Research progress on the antioxidant therapy for gastric cancer. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences) 2016; (6): 466-76.
- 胡丹丹, 毕爽, 姜远英, 王彦. 紫檀芪诱导白念珠菌凋亡的研究. 中国真菌学杂志(Guo Dandan, Bi Shuang, Jiang Yuanying, Wang Yan. Pterostilbene induces apoptosis in *Candida albicans*. Chinese Journal of Mycology) 2016; 11(2): 75-8.
- Alosi JA, Mcdonald DE, Schneider JS, Privette AR, Mcfadden DW. Pterostilbene inhibits breast cancer *in vitro* through mitochondrial depolarization and induction of caspase-dependent apoptosis. J Surg Res 2010; 161(2): 195-201.
- Mannal PW, Alosi JA, Schneider JG, Mcdonald DE, Mcfadden DW. Pterostilbene inhibits pancreatic cancer *in vitro*. J Gastrointest Surg 2010; 14(5): 873-9.
- Dong J, Guo H, Chen Y. Pterostilbene induces apoptosis through caspase activation in ovarian cancer cells. Eur J Gynaecol Oncol 2016; 37(3): 342-7.
- Huang WC, Chan ML, Chen MJ, Tsai TH, Chen YJ. Modulation of macrophage polarization and lung cancer cell stemness by MUC1 and development of a related small-molecule inhibitor pterostilbene. Oncotarget 2016; 7(26): 39363-75.
- Feng Y, Yang Y, Fan C, Di S, Hu W, Jiang S, et al. Pterostilbene inhibits the growth of human esophageal cancer cells by regulating endoplasmic reticulum stress. Cell Physiol Biochem 2015; 38(3): 1226-44.
- Schneider JG, Alosi JA, Mcdonald DE, Mcfadden DW. Effects of pterostilbene on melanoma alone and in synergy with inositol hexaphosphate. Am J Surg 2009; 198(5): 679-84.
- 冯英同, 刘红岗, 庞赛楠, 杨阳, 闫小龙, 李小飞, 等. PUMA在紫檀芪诱导食管癌EC109细胞凋亡中的作用. 现代肿瘤医学(Feng Yingtong, Liu Honggang, Pang Sainan, Yang Yang, Yan Xiaolong, Li Xiaofei, et al. Effects of PUMA on the apoptosis of esophageal cancer EC109 cell line induced by pterostilbene. Journal of Modern Oncology) 2015; 23(6): 731-35.

- 10 Sun Y, Wu X, Cai X, Song M, Zheng J, Pan C, *et al.* Identification of pinostilbene as a major colonic metabolite of pterostilbene and its inhibitory effects on colon cancer cells. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(9): 1924-32.
- 11 Bhakkiyalakshmi E, Shalini D, Sekar TV, Rajaguru P, Paulmurugan R, Ramkumar KM. Therapeutic potential of pterostilbene against pancreatic beta-cell apoptosis mediated through Nrf2. *Br J Pharmacol* 2014; 171(7): 1747-57.
- 12 刘盛楠, 邵淑丽, 隋文静, 张伟伟, 赵彬, 陈微微. 白藜芦醇诱导肺癌A549细胞凋亡. *基因组学与应用生物学*(Liu Shengnan, Shao Shuli, Zhang Weiwei, Zhao Bin, Chen Weiwei. Resveratrol induces the apoptosis of human lung cancer A549 cells. *Genomics and Applied Biology*) 2015; 34(4): 685-91.
- 13 Lin B, Li D, Zhang L. Oxymatrine mediates Bax and Bcl-2 expression in human breast cancer MCF-7 cells. *Pharmazie* 2016; 71(3): 154-7.
- 14 Zan X, Cui F, Li Y, Yang Y, Wu D, Sun W, *et al.* Hericium erinaceus polysaccharide-protein HEG-5 inhibits SGC-7901 cell growth via cell cycle arrest and apoptosis. *Int J Biol Macromol* 2015; 76: 242-53.