

白藜芦醇通过调控 SIRT1 抑制卵巢癌细胞生长及 Wnt 信号通路的研究

王丽娟¹, 史惠蓉²

1. 驻马店中心医院 妇科, 河南 驻马店 463000

2. 郑州大学第一附属医院 妇科, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 研究白藜芦醇对卵巢癌 A2780 细胞生长的影响, 并探讨其作用机制。方法 运用 MTT 法检测白藜芦醇 (50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$) 对 A2780 细胞的抑制率; 白藜芦醇+pcDNA3.1 组 (转染 pcDNA3.1)、白藜芦醇+pcDNA3.1-SIRT1 组 (转染 pcDNA3.1-SIRT1) 均用脂质体法转染, 加入白藜芦醇 (200 $\mu\text{mol/L}$) 处理; 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测细胞中信息调节因子 1 (SIRT1)、 β -catenin、c-Myc 的 mRNA 水平; Western blotting 法检测细胞中 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 蛋白表达; 流式细胞术检测细胞凋亡率。结果 与对照组比较, 白藜芦醇 (50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$) 处理组细胞增殖抑制率、凋亡率均显著升高 ($P < 0.05$), 且白藜芦醇 (200 $\mu\text{mol/L}$) 组细胞中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白水平均显著降低 ($P < 0.05$), 可失活 Wnt 信号通路; 过表达 SIRT1 可逆转白藜芦醇对 A2780 细胞增殖及 Wnt 信号通路的失活作用。结论 白藜芦醇可调控 SIRT1 抑制卵巢癌细胞增殖, 促进凋亡, 其促凋亡机制可能与失活 Wnt 信号通路有关。

关键词: 白藜芦醇; 信息调节因子 1; 卵巢癌; Wnt 信号通路; β -catenin; c-Myc

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)03-0675-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.021

Resveratrol inhibits ovarian cancer cell growth and Wnt signaling pathway by regulating SIRT1

WANG Li-juan¹, SHI Hui-rong²

1. Department of Gynecology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To study the effects of resveratrol on cell proliferation and apoptosis of A2780 cells, and explore its mechanism. **Methods** MTT assay was used to detect inhibition rate of A2780 cells with resveratrol (50, 100, 200, and 400 $\mu\text{mol/L}$); Resveratrol + pcDNA3.1 group (transfected pcDNA3.1), and resveratrol + pcDNA3.1-SIRT1 group (transfected pcDNA3.1-SIRT1) were transfected into A2780 cells by liposome method, and treated with resveratrol (200 $\mu\text{mol/L}$); The mRNA levels of SIRT1, β -catenin, and c-Myc were detected by qRT-PCR. The protein expression of SIRT1, β -catenin, and c-Myc were detected by Western blotting. The apoptosis rate of each group was detected by flow cytometry. **Results** Compared with the blank control group, the inhibition rate and apoptosis rate were significantly increased ($P < 0.05$) in A2780 cells with resveratrol (50, 100, 200, and 400 $\mu\text{mol/L}$), and the mRNA and protein levels of SIRT1 were significantly decreased ($P < 0.05$) in the resveratrol (200 $\mu\text{mol/L}$) group, which could inactivate the Wnt signaling pathway. Overexpression SIRT1 reversed the inhibitory effect of resveratrol on A2780 cell proliferation and the inactivation of Wnt signaling pathway. **Conclusion** Resveratrol can inhibit ovarian cancer cell proliferation and promote apoptosis in ovarian cancer cells by regulating SIRT1, and its pro-apoptotic mechanism may be relate to inactivated Wnt signaling pathway, which will provide a basis for resveratrol treatment of ovarian cancer.

Key words: resveratrol; SIRT1; ovarian cancer; Wnt signaling pathway; β -catenin; c-Myc

卵巢癌是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于宫颈癌和宫体癌, 但其死亡率居各类妇科肿瘤之首, 对妇女的健康造成严重威胁^[1]。目前临床上主要采取外科手术并辅助化疗的方案对

卵巢癌进行治疗, 但卵巢癌在化疗过程中极易产生耐药性。白藜芦醇 (resveratrol, RES) 为从毛叶藜芦中分离而得的一种酚类化合物。其在自然界广泛存在, 葡萄、花生、决明、藜芦等多种植物中均含

收稿日期: 2018-10-16

作者简介: 王丽娟 (1974—), 女, 汉, 副主任医师, 研究方向为妇产科。E-mail: pn7939597@163.com

白藜芦醇及其苷^[2]。大量研究已证实,白藜芦醇具抗癌、抗氧化、抗炎、抗心血管疾病等功效^[3-4]。也有研究证实,白藜芦醇对卵巢癌具有显著效果,但其作用机制尚未完全清楚。信息调节因子 1 (sirtuin type 1, SIRT1) 作为 Sir2 的同源体,含 1 个高度保守的催化核心序列,广泛存在于哺乳动物染色质中,依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺), 其为机体 DNA 损伤、代谢应激、炎症和癌症的关键调节因子^[5]。研究发现 SIRT1 在不同条件下作为癌基因或抑癌因子发挥作用,免疫细胞和癌细胞均受 SIRT1 的影响^[6-7]。史贵月等^[8]研究发现, SIRT1 可作为致癌因子参与卵巢癌细胞的上皮-间质转化 (EMT) /丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路及耐药。本研究以人卵巢癌 A2780 细胞为研究对象,观察白藜芦醇对 A2780 细胞增殖、凋亡的影响并探讨其作用机制,为白藜芦醇的临床应用提供支持。

1 材料

1.1 细胞

A2780 细胞购自美国菌种保存中心 (ATCC)。

1.2 试剂

白藜芦醇购自 Sigma 公司,批号 Q1707-1,质量分数 99%; 脂质体 LipofectamineTM 2000、pcDNA3.1、Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒购自北京索莱宝公司; MTT 试剂盒、RPMI 1640 培养基、胎牛血清、逆转录反应试剂盒均购自美国 Sigma 公司; SIRT1、 β -catenin、c-Myc、 β -actin 一抗、二抗购自美国 Ambobio 公司; qRT-PCR 试剂盒购自 Takara 公司; BCA 法蛋白定量试剂盒购自碧云天公司。

1.3 仪器

Becton Dickinson 流式细胞仪购自美国 BD 公司; SLAN-96P/SLAN-96R 实时荧光定量 PCR 仪购自上海宏石医疗科技有限公司。

2 方法

2.1 细胞培养

用含有 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基培养 A2780 细胞,置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。

2.2 MTT 实验

取对数生长期细胞,调整浓度为 1×10^5 个/mL,加入 96 孔板,每孔 0.1 mL。设对照组和白藜芦醇 50、100、200、400 $\mu\text{mol/L}$ 组,加入不同浓度的白藜芦醇处理细胞 24 h,每组设 3 个复孔。另设对照组和白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组,细胞分别培养 0、6、12、24、48 h。MTT 法检测各组细胞增殖抑制率,

加入 20 μL 5 g/L 的 MTT 溶液,继续培养 4 h,取出后吸去上清,每孔加入 150 μL DMSO,在酶标仪上震荡,使结晶充分溶解,在 490 nm 波长下检测细胞吸光度 (A) 值,计算细胞增殖抑制率。

$$\text{增殖抑制率} = 1 - A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

2.3 流式细胞术检测细胞凋亡

取对数生长期细胞,调整浓度为 1×10^5 个/mL,加入 96 孔板,每孔 0.1 mL。设对照组和白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组,加入白藜芦醇处理细胞 24 h,每组设 3 个复孔。用结合缓冲液 500 μL 悬浮细胞,取 100 μL ,分别加入 5 μL 的 Annexin V-FITC 和 PI,混匀,室温避光静置 15 min。采用流式细胞仪分析测定结果。

$$\text{细胞凋亡率} = \text{早期凋亡率} + \text{晚期凋亡率}$$

2.4 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 基因表达水平

取对数生长期细胞,调整浓度为 1×10^5 个/mL,加入 96 孔板,每孔 0.1 mL。设对照组和白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组,每组设 3 个复孔,加入白藜芦醇处理细胞 24 h。用 Trizol 法提取细胞样本总 RNA 并定量。按照逆转录反应试剂盒说明书要求操作,合成 cDNA。按照 qRT-PCR 试剂盒说明书操作步骤要求检测 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 基因表达水平。反应结束后以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 的相对表达水平。实验重复 3 次。

2.5 Western blotting 法检测 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 蛋白表达水平

取对数生长期细胞,调整细胞浓度为 10^5 个/mL 加入 6 孔板,每孔 1 mL。设对照组和白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组,加入白藜芦醇处理细胞 24 h,每组设 3 个复孔。RIPA 裂解后,提取总蛋白,BCA 法进行蛋白定量后变性,进行 SDS 蛋白电泳, PVDF 转膜,脱脂奶粉封闭 2 h,一抗 (1:500) 4 °C 孵育过夜。洗膜后用辣根过氧化物酶标记的二抗 (1:1000) 37 °C 孵育 2 h。结束后加入显影混合液,显影曝光。以目的条带灰度值与 β -actin 灰度值的比值表示目的蛋白 SIRT1、 β -catenin、c-Myc 的相对表达情况。

2.6 过表达 SIRT1 对白藜芦醇作用的影响

细胞分为对照组 (未用白藜芦醇处理)、白藜芦醇组 (200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇)、白藜芦醇 + pcDNA 3.1 组 (转染 pcDNA 3.1)、白藜芦醇 + pcDNA3.1-SIRT1 组 (转染 pcDNA3.1-SIRT1)。采用脂质体法转染 A2780 细胞,加入 200 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 24 h,

按照“2.2~2.4”项下方法进行 MTT、qRT-PCR、Western blotting 实验。

2.7 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间数据比较采用单因素方差分析，两两比较采用 SNK-*q* 检验。

3 结果

3.1 不同浓度的白藜芦醇对 A2780 细胞增殖的影响

MTT 法检测白藜芦醇对 A2780 细胞增殖的影响，结果（表 1）表明，随着白藜芦醇浓度增加，其对 A2780 细胞的增殖抑制率逐渐升高，且组间比较差异显著 ($P < 0.05$)，表明白藜芦醇对细胞增殖的抑制作用具有浓度依赖性。选取白藜芦醇对 A2780 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50}) 值，即 200 $\mu\text{mol/L}$ 用作后续实验浓度。

用白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 处理 A2780 细胞 6、12、24、48 h 后检测细胞的增殖抑制率。结果（表 2）表明，与对照组比较，随着白藜芦醇作用时间的延长，其对 A2780 细胞增殖的抑制率均显著升高 ($P < 0.05$)，且具有时间依赖性，因此后续实验中选择作用时间为 24 h。

3.2 白藜芦醇对 A2780 细胞凋亡的影响

运用流式细胞术检测白藜芦醇处理 24 h 后 A2780 细胞的凋亡率，结果（图 1）表明，对照组和白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞的凋亡率分别为 $(0.46 \pm 0.11)\%$ 、 $(20.16 \pm 6.01)\%$ 。与对照组比较，白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.05$)。

表 1 不同浓度白藜芦醇对 A2780 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 1 Effect of different concentrations of resveratrol on proliferation of A2780 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	C/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	增殖抑制率/%
对照	—	—
白藜芦醇	50	$31.48 \pm 5.41^*$
	100	$43.19 \pm 4.94^{*\#}$
	200	$51.12 \pm 5.12^{*\#\&}$
	400	$71.76 \pm 6.12^{*\#\&S}$

与对照组比较: $^*P < 0.05$; 与白藜芦醇 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与白藜芦醇 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较: $^{\&}P < 0.05$; 与白藜芦醇 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 组比较: $^S P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group; $^{\#}P < 0.05$ vs resveratrol 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group; $^{\&}P < 0.05$ vs resveratrol 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group; $^S P < 0.05$ vs resveratrol 200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ group

表 2 白藜芦醇作用不同时间对 A2780 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 2 Effects of resveratrol on proliferation of A2780 cells at different time ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	t/h	增殖抑制率/%
对照	—	—
白藜芦醇	6	$21.78 \pm 3.43^*$
	12	$39.47 \pm 4.08^{*\#}$
	24	$53.16 \pm 4.19^{*\#\&}$
	48	$56.71 \pm 5.03^{*\#\&}$

与对照组比较: $^*P < 0.05$; 与 6 h 组比较: $^{\#}P < 0.05$; 与 12 h 组比较: $^{\&}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs control group; $^{\#}P < 0.05$ vs 6 h group; $^{\&}P < 0.05$ vs 12 h group

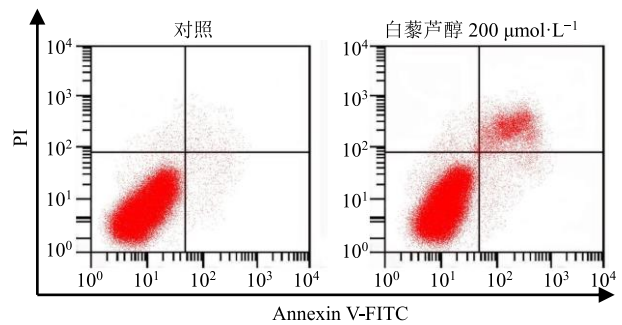


图 1 白藜芦醇对 A2780 细胞凋亡的影响

Fig. 1 Effect of resveratrol on apoptotic of A2780 cells

3.3 白藜芦醇对 A2780 细胞中 SIRT1 基因和蛋白表达的影响

运用 qRT-PCR 检测细胞中 SIRT1 mRNA 表达，Western blotting 检测细胞中 SIRT1 蛋白表达（图 2 和表 3），与对照组比较，白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞中 SIRT1 mRNA 和蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$)。

3.4 白藜芦醇对 A2780 细胞 Wnt 通路相关基因和蛋白表达的影响

检测白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 处理后细胞 β -catenin、c-Myc mRNA 及蛋白表达。结果（图 3 和表 4）表明，与对照组比较，白藜芦醇 200 $\mu\text{mol/L}$ 组细胞中 β -catenin、c-Myc mRNA 和蛋白表达均显著降低 ($P < 0.05$)。

3.5 过表达 SIRT1 对白藜芦醇作用的影响

结果表明（图 4 和表 5），与对照组比较，白藜芦醇组、白藜芦醇+pcDNA 3.1 组细胞增殖抑制率均显著升高，细胞内 β -catenin、c-Myc mRNA 和蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。与白藜芦醇组

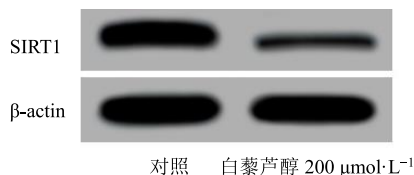


图 2 白藜芦醇对 A2780 细胞 SIRT1 蛋白表达的影响
Fig. 2 Effect of resveratrol on expression of SIRT1 protein in A2780 cells

表 3 白藜芦醇对 A2780 细胞 SIRT1 mRNA 和蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of resveratrol on expression of SIRT1 mRNA and protein in A2780 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	C/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	相对表达量	
		SIRT1 mRNA	SIRT1 蛋白
对照	—	0.84 ± 0.04	0.91 ± 0.05
白藜芦醇	200	0.19 ± 0.01*	0.12 ± 0.02*

与对照组比较: * $P < 0.05$, 表 4 同

* $P < 0.05$ vs control group, same as table 4

表 4 白藜芦醇对 A2780 细胞 β -catenin、c-Myc mRNA 和蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effects of resveratrol on expression of β -catenin and c-Myc mRNA and protein in A2780 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	C/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	mRNA 相对表达量		蛋白相对表达量	
		β -catenin	c-Myc	β -catenin	c-Myc
对照	—	1.03 ± 0.12	1.09 ± 0.11	0.41 ± 0.04	0.53 ± 0.05
白藜芦醇	200	0.67 ± 0.05*	0.61 ± 0.06*	0.26 ± 0.02*	0.25 ± 0.03*

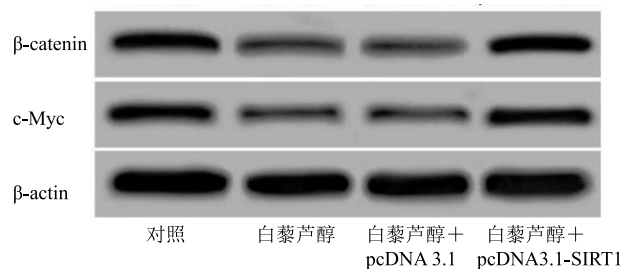


图 4 过表达 SIRT1 对白藜芦醇作用的影响
Fig. 4 Effects of overexpression of SIRT1 on effect of resveratrol

表 5 过表达 SIRT1 对白藜芦醇作用的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Effects of overexpression of SIRT1 on effect of resveratrol ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	增殖抑制率/%	mRNA 相对表达量		蛋白相对表达量	
		β -catenin	c-Myc	β -catenin	c-Myc
对照	0.00 ± 0.00	1.11 ± 0.09	1.16 ± 0.11	0.45 ± 0.04	0.53 ± 0.05
白藜芦醇	49.19 ± 7.85*	0.51 ± 0.04*	0.49 ± 0.03*	0.27 ± 0.03*	0.23 ± 0.02*
白藜芦醇 + pcDNA 3.1	46.61 ± 6.98*	0.56 ± 0.05*	0.52 ± 0.06*	0.29 ± 0.03*	0.28 ± 0.02*
白藜芦醇 + pcDNA3.1-SIRT1	5.32 ± 2.13#&	1.13 ± 0.08#&	1.15 ± 0.09#&	0.42 ± 0.02#&	0.51 ± 0.04#&

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与白藜芦醇组比较: # $P < 0.05$; 与白藜芦醇 + pcDNA3.1 组比较: & $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs resveratrol group; & $P < 0.05$ vs resveratrol + pcDNA3.1 group

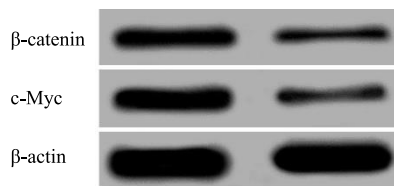


图 3 白藜芦醇对 A2780 细胞 β -catenin、c-Myc 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of resveratrol on expression of β -catenin and c-Myc proteins in A2780 cells

和白藜芦醇 + pcDNA3.1 组比较, 白藜芦醇 + pcDNA3.1-SIRT1 组细胞增殖抑制率显著降低, β -catenin、c-Myc mRNA 和蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$)。可见, 过表达 SIRT1 逆转了白藜芦醇对 A2780 细胞增殖及 Wnt 信号通路的抑制作用。

4 讨论

白藜芦醇又名芪三酚、3,4',5-三羟基芪, 为多种中药及水果均含有的具有防癌抗癌、抗氧化、抗炎

等作用的天然产物^[9-10]。最新研究显示, 白藜芦醇可激活 Sirtuins 抗衰老酶, 成为研究的热点^[11]。伍莉等^[12]研究发现, 白藜芦醇可抑制 A2780 细胞增殖、使细胞出现凋亡形态学改变、诱导凋亡, 且其抑制细胞增殖和诱导凋亡的能力呈时间和剂量依赖性。本研究运用 MTT 法、流式细胞术检测白藜芦醇对 A2780 细胞增殖、凋亡的影响, 发现白藜芦醇可抑制 A2780 细胞增殖, 促进凋亡, 且呈浓度依赖性。这与前人的研究结果吻合。

SIRT1 是酵母沉默信息调节因子 2 (Sir2) 的同源体,其功能的发挥依赖 NAD^+ [13]。核定位的 SIRT1 因其能去乙酰化组蛋白,可通过不同的信号通路参与机体代谢,延长寿命,控制细胞分化、增殖、凋亡及抑制炎症等[14-15]。谢可炜等[16]研究发现, SIRT1 可介导白藜芦醇和 DLL4 (Delta-like 4) 激活跨膜受体蛋白 Notch。孙军营等[17]研究发现,白藜芦醇可上调 SIRT1、基质金属蛋白 II 型胶原蛋白、聚蛋白多糖,揭示 SIRT1 激活剂白藜芦醇可促进软骨细胞外基质的合成并抑制其降解。本研究运用 qRT-PCR 检测了白藜芦醇对 A2780 细胞中 SIRT1 表达的影响,发现白藜芦醇可下调 SIRT1 表达水平。这与白藜芦醇在软骨细胞中对 SIRT1 的作用相反。

Wnts 因子是一类分泌糖蛋白,其在肿瘤生长和发展的多种生物学过程中均发挥重要作用[18]。目前认为 Wnts 蛋白通过以下 2 种方式调节信号:其一为经典 Wnt 通路即 β -catenin 激活下游因子的通路,其二为非经典 Wnt 通路则为非 β -catenin 依赖方式激活下游信号,包括 JNK 激活和细胞骨架重排的细胞极性通路、Wnt/ Ca^{2+} 通路[19]。经典 Wnt 信号通路中 β -catenin 移至细胞核,并与 T 细胞因子、淋巴增强因子、转录因子联合调节细胞周期、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 和原癌基因 C-MYC[20]。大量研究证实, Wnt 信号通路与卵巢癌的发生发展及预后密切相关。Cao 等[21]研究发现上皮性卵巢癌细胞中乳腺癌转移抑制因子 1 样蛋白 (BRMS1L) 表达下调,且过表达 BRMS1L 可抑制上皮性卵巢癌 EOC 细胞迁移和侵袭,敲低 BRMS1L 促进 EOC 转移,此机制与 EMT、Wnt/ β -catenin 信号传导有关。Hui 等[22]在卵巢癌的研究中发现,丙二酚可调节基因表达谱,增加卵巢癌 SKOV3 和 A2780 细胞的迁移、侵袭并诱导 EMT,其机制为通过卵巢癌的经典 Wnt 信号途径促进上皮细胞向间充质细胞的转变。Yu 等[23]发现,慢病毒沉默 SIRT1 后, Wnt 信号通路受到抑制,并抑制小鼠软骨细胞 ATDC5 增殖和分化,促进细胞凋亡。本研究检测了白藜芦醇对 A2780 细胞中 Wnt 相关基因 β -catenin、c-Myc mRNA 和蛋白表达的影响,发现白藜芦醇可失活 Wnt 信号通路。进一步研究发现,过表达 SIRT1 可逆转白藜芦醇对 A2780 细胞增殖及 Wnt 信号通路的抑制作用,这与 Yu 等[23]的研究结果相吻合。

综上所述,白藜芦醇可通过下调 SIRT1 抑制

卵巢癌细胞生长,其机制可能与失活 Wnt 信号通路有关,本研究结果为白藜芦醇治疗卵巢癌的临床应用提供依据。

参考文献

- [1] 孙 玮,李红雨,臧星卉,等. 上皮性卵巢癌组织中 Slug 和 E-cadherin 的表达 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(3): 374-378.
- [2] Baczkó I, Light P E. Resveratrol and derivatives for the treatment of atrial fibrillation [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1348(1): 68-74.
- [3] Ozkan O V, Yuzbasioglu M F, 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.
- [4] Dong W, Li N, Gao D, et al. Resveratrol attenuates ischemic brain damage in the delayed phase after stroke and induces messenger RNA and protein express foe angiogenic factors [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(3): 709-714.
- [5] Simic P, Williams E O, Bell E L, et al. SIRT1 suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition in cancer metastasis and organ fibrosis [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(4): 1175-1186.
- [6] Yang H, Bi Y, Xue L, et al. Multifaceted modulation of SIRT1 in cancer and inflammation [J]. *Crit Rev Oncog*, 2015, 20(1/2): 49-64.
- [7] Simmons G E J, Pruitt W M, Pruitt K. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1): 950-965.
- [8] 史贵月,毕芳芳,杨 清. BRCA1、SIRT1 与卵巢癌关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(9): 1757-1760.
- [9] Mei Y Z, Liu R X, Wang D P, et al. Biocatalysis and biotransformation of resveratrol in microorganisms [J]. *Biotechnol Lett*, 2015, 37(1): 9-18.
- [10] 刘 顺,李赫宇,赵 玲. 白藜芦醇降尿酸、抗炎作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 29(2): 304-307.
- [11] 王欣欣,马珊珊,孟 楠,等. hUC-MSCs 和白藜芦醇对 AD 小鼠学习记忆能力及脑内 SIRT1 信号通路的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2016, 51(5): 576-579.
- [12] 伍 莉,田景鸣. 白藜芦醇抑制人卵巢癌细胞株 A2780 细胞增殖及凋亡诱导作用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008(6): 596-597.
- [13] Cerutti R, Pirinen E, Lamperti C, et al. NAD^+ -dependent activation of Sirt1 corrects the phenotype in a mouse model of mitochondrial disease [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(6): 1042-1049.
- [14] Wang Y, Li D, Ma G, et al. Increases in peripheral SIRT1: A new biological characteristic of asthma [J].

- Respirology*, 2015, 20(7): 1066-1072.
- [15] 路富林, 余琦, 魏明. 运动预处理对大鼠心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(3): 323-327.
- [16] 谢可炜, 魏凯, 顾明颖, 等. 白藜芦醇通过 Sirtuin1 激活足细胞 Notch1 信号 [J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(4): 296-302.
- [17] 孙军营, 林健静, 栾昕宇, 等. 沉默信息调节因子 1 基因对软骨细胞胞外基质影响的体外研究 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2018, 11(6): 448-453.
- [18] Cruciat C M, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(3): a015081.
- [19] Polakis P. Wnt signaling in cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(5): a008052.
- [20] 郭玉霞, 马利国, 陈递林, 等. Wnt 信号通路成分相关因子在卵巢癌中的表达以及临床预后价值 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(13): 1518-1521.
- [21] Cao P L, Zhao S, Sun Z G, *et al.* BRMS1L suppresses ovarian cancer metastasis via inhibition of the β -catenin-wnt pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1): 214-221.
- [22] Hui L, Li H Y, Lu G, *et al.* Low dose of bisphenol a modulates ovarian cancer gene expression profile and promotes epithelial to mesenchymal transition via canonical Wnt pathway [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164(2): 527-538.
- [23] Yu F, Yuan Y, Li D, *et al.* The effect of lentivirus-mediated SIRT1 gene knockdown in the ATDC5 cell line via inhibition of the Wnt signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2018, doi: 10.1016/j.cellsig.2018.09.016.