# 白藜芦醇抗乳腺癌的研究进展Δ

高庆东[1*]，段旭昉[2]，李　妍[3]，许　涛[1]，于洋洋[1]，白国栋[4]（1.佳木斯市中医医院药剂科，黑龙江 佳木斯　154002；2.佳木斯市向阳区人民医院药剂科，黑龙江 佳木斯　154002；3.黑龙江中医药大学附属第四医院药剂科，哈尔滨　150006；4.佳木斯市中医医院制剂室，黑龙江 佳木斯　154002）

**中图分类号**　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）11-1408-05
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.22

**摘　要**　乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中高居榜首，具有侵袭性强、恶性程度高、预后差的特征。白藜芦醇是一种植物抗氧化剂，在对抗乳腺癌发生和发展中具有潜在的多效性。本文通过评估多个体外和体内研究以探索白藜芦醇干预乳腺癌的作用机制，发现白藜芦醇可通过诱导细胞凋亡，调控自噬，抑制糖酵解，调节肿瘤微环境、基质金属蛋白酶、上皮-间质转化、耐药蛋白等的表达，来削弱乳腺癌细胞的增殖和存活能力，抑制乳腺癌细胞的生长、转移和侵袭，逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药。白藜芦醇的临床试验研究数量有限，主要是关于其对乳腺癌的预防作用，这可能是影响全面评估白藜芦醇抗癌效果的原因之一。

**关键词**　白藜芦醇；乳腺癌；细胞凋亡；自噬；糖酵解；肿瘤微环境；细胞侵袭；细胞转移；耐药

## Research on the role of resveratrol against breast cancer

GAO Qingdong[1], DUAN Xufang[2], LI Yan[3], XU Tao[1], YU Yangyang[1], BAI Guodong[4] (1. Dept. of Pharmacy, Jiamusi Hospital of TCM, Heilongjiang Jiamusi 154002, China; 2. Dept. of Pharmacy, Jiamusi Xiangyang District People's Hospital, Heilongjiang Jiamusi 154002, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Fourth Affiliated Hospital of Heilongjiang University of TCM, Harbin 150006, China; 4. Preparation Room, Jiamusi Hospital of TCM, Heilongjiang Jiamusi 154002, China)

**ABSTRACT**　Breast cancer (BC) ranks first in the incidence rate of female malignant tumor, the notable features of which include high invasive behavior, high malignant degree and poor prognosis. Resveratrol, a plant antioxidant, has been identified as a potential therapeutic agent for the occurrence and progress of BC. This article explores the mechanism of resveratrol intervention in BC by evaluating several *in vitro* and *in vivo* studies. It was found that resveratrol can weaken the proliferation and survival ability of BC cells, suppress their growth, metastasis, and invasion, and reverse their resistance to adriamycin by promoting cell apoptosis, regulating autophagy, inhibiting glycolysis and regulating the tumor microenvironment, expressions of matrix metalloproteinases, epithelial-mesenchymal transition and drug-resistant proteins, etc. The limited number of clinical trial studies on resveratrol, mainly focusing on prevention effect of it on breast cancer, may be one of the reasons that affect the comprehensive evaluation of the anti-cancer efficacy of resveratrol.

**KEYWORDS**　resveratrol; breast cancer; cell apoptosis; autophagy; glycolysis; tumor microenvironment; cell invasion; cell metastasis; drug resistance

乳腺癌是中国女性中最常见的恶性肿瘤之一，具有侵袭性强、恶性程度高、预后差的特征。《2022年全国癌症报告》显示，中国每年新增乳腺癌发病人数接近42万，乳腺癌位居女性癌症发病率第一[1]。临床上根据乳腺肿瘤组织中荷尔蒙受体（hormone receptor，HR），包括雌激素受体（estrogen receptor，ER）和孕激素受体（progesterone receptors，PR），以及表皮生长因子2（epidermal growth factor receptor 2，HER2）的表达状况，主要将乳腺癌分为3种类型，即Luminal型乳腺癌（HR阳性/HER2阴性）、HER2阳性型乳腺癌和三阴型乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC），其中TNBC约占临床乳腺癌总病例数的10%～20%[2]。TNBC因具有高异质性、强侵袭性，且缺乏有效靶向治疗手段，是乳腺癌中最致命的亚型。乳腺癌是一种异质性疾病，其治疗策略取决于亚型特征。内分泌治疗是Luminal型乳腺癌首选的治疗方法之一。HER2阳性型乳腺癌通常使用靶向HER2

Δ **基金项目**　黑龙江省重点研发计划重点领域专项（No. 2022ZXJ03B18）

＊ **第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：生药学。E-mail：qingdonggao123@163.com

的药物治疗，如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等。化疗是TNBC的常规治疗手段之一，但骨髓抑制和耐药性等问题限制了化疗等传统治疗手段在TNBC中的治疗效果。因此，需要开发其他治疗手段或辅助疗法以提高乳腺癌的治疗效果。

白藜芦醇是一种在葡萄、浆果等植物中大量存在的二苯乙烯类似物。白藜芦醇以反式和顺式异构体存在，其中反式异构体由于具有较高的稳定性和生物活性，被认为是白藜芦醇抗癌的主要成分；而其顺式异构体由于结构和活性不稳定，所以研究较少。已有研究发现，白藜芦醇可通过多种途径干预乳腺癌的发生和发展，包括诱导自噬、抑制糖酵解以及调节肿瘤微环境等。综合来看，白藜芦醇在对抗乳腺癌发生和发展中具有潜在的多效性，可能成为未来乳腺癌治疗的重要组成部分。本文围绕白藜芦醇干预乳腺癌的作用机制和逆转乳腺癌细胞的治疗耐受性，介绍了白藜芦醇通过诱导乳腺癌细胞凋亡、阻滞细胞周期以及调控自噬和糖酵解等方式干预乳腺癌发展，并逆转乳腺癌对化疗和放疗耐受性的研究进展。此外，本文还讨论了白藜芦醇在乳腺癌预防方面的临床试验现状，以期为推动白藜芦醇在乳腺癌治疗和预防领域的应用和发展提供参考。

## 1 白藜芦醇干预乳腺癌发展的作用机制

### 1.1 白藜芦醇削弱乳腺癌细胞的增殖和存活能力

#### 1.1.1 诱导细胞凋亡，阻滞细胞周期

肿瘤细胞群数量扩大的能力不仅取决于细胞增殖率，还取决于细胞凋亡率。肿瘤细胞会进化出多种策略来限制或规避细胞凋亡。已有研究发现，白藜芦醇处理小鼠乳腺癌细胞4T1后，可诱导细胞凋亡，并将细胞周期阻滞在S期[3]。在MDA-MB-231和BT-549 TNBC细胞中，白藜芦醇可增强B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）抑制剂诱导的细胞凋亡作用[4]。白藜芦醇处理MDA-MB-231 TNBC细胞后，以剂量依赖性的方式抑制了DNA聚合酶δ催化亚基1 mRNA和蛋白的表达，进而使得一系列抗凋亡蛋白[包括聚（ADP-核糖）聚合酶1、增殖细胞核抗原和Bcl-2等]表达下调，同时使得凋亡效应蛋白[如裂解的聚（ADP-核糖）聚合酶1和裂解的胱天蛋白酶3（caspase-3）]表达增加，最终诱导细胞凋亡[5]。白藜芦醇还可与褪黑素协同诱导人乳腺癌细胞MCF-7凋亡[6]。白藜芦醇与索拉非尼联合应用也可增强MCF-7细胞的凋亡[7]，相较于单药治疗，联合治疗可使细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平、肿瘤蛋白53表达水平和Bcl-2相关X蛋白/Bcl-2以及线粒体膜电位的降低幅度更大，凋亡蛋白酶激活因子1、切割型caspase-9（cleaved caspase-9）、cleaved caspase-3和裂解的聚（ADP-核糖）聚合酶酶原的表达上调，细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白B1的表达减少。由此可知，白藜芦醇可通过诱导乳腺癌细胞凋亡、阻滞细胞周期，来展现良好的抗癌活性。

#### 1.1.2 调控自噬

自噬是细胞自我降解的过程，通过包裹受损或老化的细胞成分形成自噬体，并分解为基本分子，以维持细胞内环境。自噬在癌症发展中是一把双刃剑。已有研究发现，白藜芦醇可通过增加沉默信息调节蛋白3和磷酸化AMP活化蛋白激酶的表达上调4T1细胞和异种移植小鼠的自噬相关基因和蛋白水平，并诱导自噬体的形成，从而发挥抗癌作用；而使用自噬阻断剂3-甲基腺嘌呤或敲降自噬效应蛋白1可消除白藜芦醇的抗癌作用[8]。在MDA-MB-231 TNBC细胞中，白藜芦醇也可通过调控AMP活化蛋白激酶信号通路诱导细胞自噬[9]。在压力条件下（如营养不足、缺氧或治疗压力），癌细胞可利用自噬作为生存机制，分解并利用自身细胞成分，维持能量平衡和生存，而自噬是播散性休眠乳腺癌细胞存活的关键。因此，抑制休眠乳腺癌细胞中的自噬通路会促进损坏的线粒体和ROS积累，进而诱导乳腺癌细胞凋亡[10]。白藜芦醇与雷帕霉素联合治疗可同时防止蛋白激酶B激活和自噬的上调，从而诱导乳腺癌细胞凋亡[11]。由此可知，在不同的微环境下，白藜芦醇可通过调控自噬，发挥抑制乳腺癌发展的作用。

#### 1.1.3 抑制糖酵解

瓦氏效应理论认为，癌细胞更倾向于利用糖酵解途径产生能量以满足快速生长和增殖的需求，而增加乳腺癌细胞的糖酵解可促进癌症的发展[12]。6-磷酸果糖激酶1（6-phosphofructokinase，PFK）是糖酵解途径中的一个关键酶，其活性与细胞的葡萄糖消耗量直接相关。白藜芦醇可通过促进PFK从完全活跃的四聚体解离成活性较低的二聚体，直接抑制PFK活性，从而抑制癌细胞的糖降解，降低癌细胞的活力[13]。白藜芦醇在糖酵解中的作用及其对乳腺癌细胞增殖的影响机制仍待进一步探索。

### 1.2 白藜芦醇调节肿瘤微环境

肿瘤微环境是指由肿瘤细胞周围的细胞、分子和细胞外组分构成的复杂生态系统。肿瘤微环境通过相互作用、信号转导和细胞间通讯，为肿瘤提供生存和生长的支持，同时也影响着免疫反应、血管生成和药物抵抗等多个方面。白藜芦醇是一种天然抗氧化剂，可在缺氧环境下上调抗氧化相关基因（如超氧化物歧化酶3和*FAM213B*）表达，提高过氧化氢酶活性和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平，从而导致还原性细胞微环境，引发癌细

胞死亡[9]。多项研究表明，白藜芦醇可通过调节肿瘤微环境中的免疫反应发挥抗肿瘤效果[14-15]。白藜芦醇处理转移性乳腺癌小鼠后，可提高其肺部$CD8^+$ T细胞的细胞毒性和Ⅰ型细胞因子γ干扰素以及白细胞介素2的表达水平，这可能与肺部$CD8^+$ T细胞和$CD4^+$ T细胞中程序性死亡蛋白-1表达下调有关[14]。除此之外，白藜芦醇还可将乳腺癌小鼠肺部的巨噬细胞转化为具有抗肿瘤作用M1表型，从而提高其抗肿瘤免疫力[15-16]。白藜芦醇与姜黄素、槲皮素联合治疗乳腺癌小鼠时，可增加肿瘤微环境中T细胞的聚集，减少中性粒细胞和巨噬细胞的聚集，并抑制肿瘤浸润淋巴细胞向免疫抑制细胞亚群的发展，包括$CD4^+$ T细胞向T辅助2型、肿瘤相关中性粒细胞向N2型以及肿瘤相关巨噬细胞向M2型的发展[17]。由此可见，白藜芦醇既可作为抗氧化剂诱导癌细胞死亡，又可通过调节肿瘤微环境中的免疫反应来抑制肿瘤生长和转移。

### 1.3 白藜芦醇抑制乳腺癌细胞侵袭和转移

基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）能够通过降解细胞外基质，促进肿瘤的侵袭和转移。已有研究发现，MMP-10和MMP-3的表达水平在乳腺癌患者中升高，因此其可作为乳腺癌的诊断因子[18]。降低MMP-1表达水平有利于预防乳腺癌细胞的转移和侵袭[19]。降低MMP-2和MMP-9等MMPs的表达水平可诱导乳腺癌细胞凋亡[20]。由此可见，对于阻断MMPs活性药物的研发和应用可能有助于抑制乳腺癌的发展和转移，这为乳腺癌的治疗提供了新的策略。

转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）可促进MMP-2、MMP-9的表达，参与膜降解[21]。抑制TGF-$\beta_1$表达可降低MMP-2、MMP-9和MMP-12的mRNA和蛋白表达水平，且能显著抑制N-钙黏蛋白、波形蛋白和蜗牛家族转录抑制因子的蛋白表达，从而抑制癌细胞的迁移和侵袭[22]。已有研究发现，白藜芦醇可上调上皮型钙黏蛋白的表达，抑制波形蛋白的表达，通过抑制上皮-间质转化途径抑制MDA-MB-231 TNBC细胞的侵袭和迁移[23-24]。白藜芦醇能够调节MDA-MB-231 TNBC细胞中多个关键蛋白的表达水平，包括抑制MMP-2、MMP-9、纤连蛋白、α-平滑肌肌动蛋白、磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶、磷酸化蛋白激酶B等表达和上调E-钙黏蛋白的表达，从而降低MDA-MB-231 TNBC细胞的侵袭性，并在TNBC小鼠模型中通过提升局部抗肿瘤免疫力来抑制TNBC的肺转移[14]。由此可见，白藜芦醇通过抑制MMPs和TGF-β的表达，有效遏制了乳腺癌细胞的侵袭和迁移，从而具备干预乳腺癌转移的潜力。

## 2 白藜芦醇逆转乳腺癌细胞治疗耐受性

### 2.1 白藜芦醇逆转乳腺癌细胞的化疗耐药性

乳腺癌获得性耐药是指乳腺癌患者暴露于特定化疗药物后逐渐形成的耐药状态，其机制包括细胞抵抗和非细胞抵抗，涉及多种因素，如肿瘤微环境、药物外排蛋白、特定酶活性或药物作用靶点的改变，细胞特定程序的变化等。已有研究发现，白藜芦醇可通过靶向微小核糖核酸（microRNA，miR）-122-5p调节抗凋亡蛋白Bcl-2和细胞周期依赖性激酶的表达水平，从而增强阿霉素耐药MCF-7细胞的化疗敏感性[25]。白藜芦醇亦可通过升高阿霉素耐药MCF-7细胞中miR-519c水平，抑制ATP结合盒转运蛋白G2和核糖核酸结合蛋白的表达，从而发挥逆转耐药作用[26]。除此之外，白藜芦醇还可通过抑制乳腺癌细胞的上皮-间质转化并调节Sir2样蛋白1与β-连环蛋白之间的相关性，增强乳腺癌细胞对阿霉素的协同敏感性[27]。由此可知，白藜芦醇在增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性方面发挥了积极作用。

### 2.2 白藜芦醇增强乳腺癌细胞放疗敏感性

放疗是乳腺癌治疗最重要的方法之一。然而，该方法的有效性受到辐射抗性的限制。已有研究发现，白藜芦醇和电离辐射联合使用可引起MCF-7细胞的抗氧化酶活性显著下降、ROS积累，从而增强电离辐射的治疗效果[28]。白藜芦醇还可以显著减少5-氟尿嘧啶联合γ射线干预的MCF-7细胞的菌落数，是MCF-7细胞的潜在放射增敏剂[29-30]。

综上所述，白藜芦醇可通过逆转化疗耐药和增强化疗、放疗敏感性来发挥抗乳腺癌作用。

## 3 白藜芦醇与乳腺癌相关的临床试验

尽管针对白藜芦醇在乳腺癌中的应用已有多项实验和临床前研究，但其临床研究数量有限，目前的临床试验主要探索白藜芦醇在预防癌症发生中的作用。一项临床研究发现，40名健康志愿者连续29 d每天摄入0.5、1.0、2.5或5.0 g白藜芦醇后，其血中胰岛素样生长因子1与胰岛素样生长因子结合蛋白3的表达水平均较摄入白藜芦醇前显著下降，尤其在2.5 g剂量时下降得最为明显；胰岛素样生长因子1与胰岛素样生长因子结合蛋白3水平的降低可能有助于增强癌症的化学预防活性[31]。另有一项研究对39名具有较高乳腺癌发病风险的女性志愿者进行为期12周不同剂量（5、50 mg）的白藜芦醇治疗，结果发现，白藜芦醇可下调前列腺素$E_2$的表达，从而减少Ras抑癌基因家族成员1α的甲基化[32]。但目前白藜芦醇的临床试验数量仍十分有限，仅小样本规模的临床试验可能导致结果的统计意义有限，并且难以

推广到更大的人群范围。这可能是影响全面评估白藜芦醇抗癌效果的原因之一。

## 4 结论与展望

本文通过评估多个体外和体内研究，揭示了白藜芦醇在乳腺癌治疗中的作用。白藜芦醇能够通过诱导细胞凋亡、调控自噬（诱导和抑制均有）、抑制糖酵解来削弱乳腺癌细胞的增殖和存活能力。白藜芦醇既可作为抗氧化剂直接诱导乳腺癌细胞死亡，又可通过调节肿瘤微环境以及MMPs、TGF-β、上皮-间质转化和相关分子途径的表达，来抑制乳腺癌细胞的生长、转移和侵袭。此外，白藜芦醇可通过抑制ATP结合盒转运蛋白G2和核糖核酸结合蛋白的表达，以及抑制乳腺癌细胞的上皮-间质转化并调节Sir2样蛋白1与$\beta$-连环蛋白之间的相关性，来增强乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性或逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性；还可通过引发氧化损伤来增强乳腺癌细胞对放疗的敏感性。

然而，白藜芦醇的疏水性、非选择性、光解和化学不稳定性以及在角质层的低渗透性限制了其广泛应用，但这些局限性可以通过优化递送系统来解决。白藜芦醇的另一个局限性是白藜芦醇及其不同制剂形式的临床试验研究数量有限，这限制了研究者对其在乳腺癌患者体内分布、代谢和潜在副作用的了解。尽管针对白藜芦醇在乳腺癌治疗中的作用及其机制已开展多项临床前研究，但仍需要开展白藜芦醇及其不同制剂在体内的分布、代谢和毒理的临床前和临床研究，以探讨其不同制剂的生物相容性及其对乳腺癌的有效性。

## 参考文献


[1] 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.
ZHENG R S，CHEN R，HAN B F，et al. Analysis on the prevalence of malignant tumors in China in 2022[J]. Chin J Oncol，2024，46(3)：221-231.

[2] NEDELJKOVIĆ M，DAMJANOVIĆ A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer：how we can rise to the challenge[J]. Cells，2019，8(9)：957.

[3] WU H，CHEN L，ZHU F F，et al. The cytotoxicity effect of resveratrol：cell cycle arrest and induced apoptosis of breast cancer 4T1 cells[J]. Toxins（Basel），2019，11(12)：731.

[4] SAKAMOTO T，TANIMOTO K，EGUCHI H，et al. Resveratrol exhibits diverse anti-cancer activities through epigenetic regulation of E-cadherin and p21 in triple-negative breast cancer cells[J]. Breast Cancer，2023，30(5)：727-738.

[5] LIANG Z J，WAN Y，ZHU D D，et al. Resveratrol mediates the apoptosis of triple negative breast cancer cells by reducing POLD1 expression[J]. Front Oncol，2021，11：569295.

[6] AGHAZ F，ASADI Z，SAJADIMAJD S，et al. Codelivery of resveratrol melatonin utilizing pH responsive sericin based nanocarriers inhibits the proliferation of breast cancer cell line at the different pH[J]. Sci Rep，2023，13(1)：11090.

[7] MONDAL A，BENNETT L L. Resveratrol enhances the efficacy of sorafenib mediated apoptosis in human breast cancer MCF7 cells through ROS，cell cycle inhibition，caspase 3 and PARP cleavage[J]. Biomed Pharmacother，2016，84：1906-1914.

[8] WANG J，HUANG P，PAN X F，et al. Resveratrol reverses TGF-$\beta_1$-mediated invasion and metastasis of breast cancer cells via the SIRT3/AMPK/autophagy signal axis[J]. Phytother Res，2023，37(1)：211-230.

[9] CHENG T T，WANG C，LU Q Q，et al. Metformin inhibits the tumor-promoting effect of low-dose resveratrol，and enhances the anti-tumor activity of high-dose resveratrol by increasing its reducibility in triple negative breast cancer[J]. Free Radical Bio Med，2022，180：108-120.

[10] VERA-RAMIREZ L，VODNALA S K，NINI R，et al. Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence[J]. Nat Commun，2018，9(1)：1944.

[11] ALAYEV A，BERGER S M，KRAMER M Y，et al. The combination of rapamycin and resveratrol blocks autophagy and induces apoptosis in breast cancer cells[J]. J Cell Biochem，2015，116(3)：450-457.

[12] KIM N H，SUNG N J，YOUN H S，et al. Gremlin-1 activates Akt/STAT3 signaling，which increases the glycolysis rate in breast cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun，2020，533(4)：1378-1384.

[13] GOMEZ L S，ZANCAN P，MARCONDES M C，et al. Resveratrol decreases breast cancer cell viability and glucose metabolism by inhibiting 6-phosphofructo-1-kinase[J]. Biochimie，2013，95(6)：1336-1343.

[14] HAN X，ZHAO N，ZHU W W，et al. Resveratrol attenuates TNBC lung metastasis by down-regulating PD-1 expression on pulmonary T cells and converting macrophages to M1 phenotype in a murine tumor model[J]. Cell Immunol，2021，368：104423.

[15] SICA A，MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization：*in vivo* veritas[J]. J Clin Invest，2012，122(3)：787-795.

[16] CHEUK I W，CHEN J，SIU M，et al. Resveratrol en-

hanced chemosensitivity by reversing macrophage polarization in breast cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 854-863.

[17] LI C C, XU Y J, ZHANG J F, et al. The effect of resveratrol, curcumin and quercetin combination on immunosuppression of tumor microenvironment for breast tumor-bearing mice[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 13278.

[18] PISKÓR B M, PRZYLIPIAK A, DĄBROWSKA E, et al. Plasma level of MMP-10 may be a prognostic marker in early stages of breast cancer[J]. J Clin Med, 2020, 9(12): 4122.

[19] SHUNMUGA PRIYA V, PRADIBA D, AARTHY M, et al. In-silico strategies for identification of potent inhibitor for MMP-1 to prevent metastasis of breast cancer[J]. J Biomol Struct Dyn, 2021, 39(18): 7274-7293.

[20] OZKAN E, BAKAR-ATES F. Potentiation of the effect of lonidamine by quercetin in MCF-7 human breast cancer cells through downregulation of MMP-2/9 mRNA expression[J]. An Acad Bras Cienc, 2020, 92(4): e20200548.

[21] ZHANG K J, LIU X L, HAO F Y, et al. Targeting TGF-$\beta_1$ inhibits invasion of anaplastic thyroid carcinoma cell through SMAD2-dependent S100A4-MMP-2/9 signalling [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5): 2196-2209.

[22] JIANG L Y, XIE X, BI R, et al. Knockdown of Linc00511 inhibits TGF-β-induced cell migration and invasion by suppressing epithelial-mesenchymal transition and down-regulating MMPs expression[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109049.

[23] SUN Y, ZHOU Q M, LU Y Y, et al. Resveratrol inhibits the migration and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer by reversing TGF-$\beta_1$-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1131.

[24] YANG M D, SUN Y, ZHOU W J, et al. Resveratrol enhances inhibition effects of cisplatin on cell migration and invasion and tumor growth in breast cancer MDA-MB-231 cell models *in vivo* and *in vitro*[J]. Molecules, 2021, 26(8): 2204.

[25] ZHANG W, JIANG H T, CHEN Y J, et al. Resveratrol chemosensitizes adriamycin-resistant breast cancer cells by modulating miR-122-5p[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 16283-16292.

[26] 梁睿, 翟溯澜, 王柳燕, 等. 白藜芦醇调控miR-519c逆转乳腺癌多柔比星耐药作用机制研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(15): 1066-1071.
LIANG R, ZHAI S L, WANG L Y, et al. Effect and mechanisms of resveratrol reversing breast cancer cells' doxorubicin resistance by regulating and controlling miR-519c[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2019, 26(15): 1066-1071.

[27] JIN X X, WEI Y Z, LIU Y S, et al. Resveratrol promotes sensitization to doxorubicin by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and modulating SIRT1/β-catenin signaling pathway in breast cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(3): 1246-1257.

[28] KOMOROWSKA D, GAJEWSKA A, HIKISZ P, et al. Comparison of the effects of resveratrol and its derivatives on the radiation response of MCF-7 breast cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9511.

[29] AGHAMIRI S, JAFARPOUR A, ZANDSALIMI F, et al. Effect of resveratrol on the radiosensitivity of 5-FU in human breast cancer MCF-7 cells[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 15671-15677.

[30] DA COSTA ARALDI I C, BORDIN F P R, CADONÁ F C, et al. The *in vitro* radiosensitizer potential of resveratrol on MCF-7 breast cancer cells[J]. Chem Biol Interact, 2018, 282: 85-92.

[31] BROWN V A, PATEL K R, VISKADURAKI M, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis[J]. Cancer Res, 2010, 70(22): 9003-9011.

[32] ZHU W Z, QIN W Y, ZHANG K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer[J]. Nutr Cancer, 2012, 64(3): 393-400.

（收稿日期：2024-01-23　修回日期：2024-05-22）
（编辑：邹丽娟）