

单酚类抗氧化剂及其衍生物的抗肿瘤作用及机制

高干, 周艺, 刘杰, 李程, 江相兰, 牟杰* (徐州医科大学药学院, 江苏 徐州 221000)

摘要: 目的 筛选单酚类抗氧化剂衍生物以发现新型抗肿瘤药物。方法 参考国内外相关文献, 对单酚类抗氧化剂及其衍生物的抗肿瘤作用的机制和构效关系进行综述。结果 结构修饰后的单酚类衍生物比单酚抗氧化剂的抗肿瘤活性及稳定性明显提高。结论 通过对抗氧化活性较高的单酚类衍生物构效关系进行研究, 将有可能为临床提供更多的安全、有效药物。

关键词: 单酚类抗氧化剂; 抗肿瘤; 构效关系; 机制

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)04-0613-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.04.031

Antineoplastic Activities and Its Possible Mechanisms of the Monophenolic Antioxidants

GAO Gan, ZHOU Yi, LIU Jie, LI Cheng, JIANG Xianglan, MOU Jie* (College of Pharmacy, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the novel antineoplastic drugs by screening the monophenolic derivatives with high antioxidant activity. **METHODS** According to the literature in recent years, monophenolic antioxidants and their derivatives were discussed about the clinical research and mechanism. **RESULTS** The derivatives of monophenolic antioxidant were more stable or more effective than monophenolic antioxidant in antineoplastic activity. **CONCLUSION** As the research of the structure-activity relationship moves along, it will be possible to provide more safe and effective drugs for clinical through the modification of monophenolic antioxidants.

KEY WORDS: monophenolic compounds; antineoplastic; structure-activity relationship; mechanisms

肿瘤作为仅次于心血管疾病的世界第2号“杀手”, 已成为常见且严重威胁人类生命和健康的主要疾病之一。对具有活性的天然产物进行结构修饰和改造, 是寻找新型抗肿瘤药物的有效途径之一。

抗氧化剂能否抗肿瘤, 在科学界有着很大的争议^[1-3]。但大量文献证明多酚类抗氧化剂能抑制肿瘤的发生和发展^[4-5]。相比于多酚复杂的结构, 单酚的分子量小且具有较优的脂水分配系数, 更利于在体内的吸收利用。单酚类化合物包括苯酚、萘酚和蒽酚, 具有抗炎^[6]、抗过敏^[7]、心血管保护^[8]等多种药理作用。近年来, 以苯酚为母体的抗氧化剂表现出良好的抗肿瘤活性^[9-10], 逐渐引起人们的关注。由于酚羟基的不稳定性, 单酚类化合物易变质, 因此对单酚类抗氧化剂的酚羟基及其他位点进行结构修饰, 成为抗肿瘤药物研发的新思路。本文选择了3种从天然产物中提取的活性较

高的单酚化合物(即丹皮酚、姜酚及生育三烯酚), 综述了结构修饰的原则和方法, 通过对其衍生物抗肿瘤作用的构效关系及可能的机制进行分析, 为发现新型抗肿瘤药物的研发提供参考。

1 丹皮酚及其衍生物的抗肿瘤作用

1.1 丹皮酚

丹皮酚即 2-羟基-4-甲氧基苯乙酮, 是中药徐长卿和丹皮的主要有效成分之一, 具有抗菌消炎、解热镇痛、镇静催眠和抗肿瘤等多种生物活性, 结构式见图1。

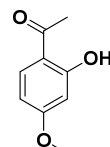


图1 丹皮酚结构图

Fig. 1 Structure of paeonol

基金项目: 地方高校国家级大学生创新创业训练计划项目(201510313028); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划立项项目(201510313028Z); 江苏省新药研究与临床药学重点实验室主任基金(ZR-XY201403); 徐州医学院药学院教育教学改革课题(2015-18)

作者简介: 高干, 男, 硕士生 Tel: 18361206577 E-mail: gaogan720@126.com *通信作者: 牟杰, 女, 博士, 副教授 Tel: (0516)83262137 E-mail: mou.jie@126.com

丹皮酚能促进 SD 大鼠白细胞中致癌物质 2-氨基芴的乙酰化^[11], 并提高人结肠癌细胞中 *N*-乙酰转移酶(*N*-acetyltransferase, NAT)的活性^[12], 促进致癌物芳胺类化合物的代谢。动物实验发现发现丹皮酚可促进 HepA 荷瘤小鼠血清中 TNF- α 及 IL-2 的生成, 降低 bcl-2/bax 比率, 通过调节机体的免疫系统发挥抗肿瘤效应^[13]。

多药联用实验发现丹皮酚与多柔比星、柔红霉素、长春新碱及长春花碱等抗肿瘤药联用, 能降低多重耐药(multiple resistant bacteria, MDR)肿瘤细胞株 K562/ADM 的 IC₅₀ 值, 同时提高肿瘤细胞内化疗药物的浓度, 呈现协同作用^[14]。

丹皮酚可以使人结肠癌 LoVo 细胞^[15]、HT-29 细胞^[16]、人乳腺癌 Bcap-37 细胞及 MDA-MB-453 细胞^[17]、食道癌 SEG-1 和 Eca-109 细胞株^[18]的细胞周期在 S 期发生阻滞, 使 S 期细胞比例增加, 诱导肿瘤细胞凋亡。其中对人肝癌 HepG₂ 细胞的抑瘤效应可能与其抑制 NF- κ B 活性, 与 TNF- α 协同诱导 HepG₂ 细胞的凋亡^[19]。

1.2 丹皮酚羰基侧链衍生物

王江恺等^[20]对丹皮酚的羰基进行修饰, 合成了 30 个丹皮酚衍生物, 采用 MTT 法对 30 个化合物的体外抗肿瘤活性进行了评价。体外生物试验结果表明合成的化合物 **13** 对人肿瘤细胞具有一定的抑制作用, 其对乳腺癌 MCF-7 细胞和人宫颈癌 Hela 细胞的抗肿瘤活性是对照品丹皮酚活性的 8 倍以上, 结构式见图 2。综合化合物的结构与效果, 发现丹皮酚羰基侧链为直链时, 拥有较高的抑制效果。

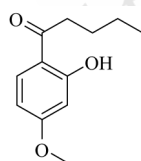
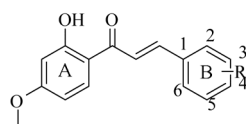


图 2 丹皮酚羰基侧链衍生物结构图

Fig. 2 Structure of the carbonyl derivatives of paeonol

1.3 丹皮酚查耳酮类衍生物

Juvalé 等^[21]对丹皮酚羰基进行修饰, 合成了 7 个丹皮酚查耳酮衍生物, 结构式见图 3。使用 MCF-7MX 与 MDCK BCRP 2 种细胞系进行活性筛选及构效关系分析, 结果发现化合物 **2b** 中 B 环上 3 与 4 位都为甲氧基时, 抑制作用最强。

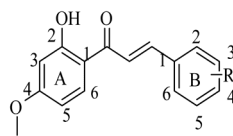


- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| (2a) R=H | (2b) R=4-OCH ₃ |
| (2c) R=3,4-OCH ₃ | (2d) R=3-OCH ₃ |
| (2e) R=2-Cl | (2f) R=4-Cl |
| (2g) R=3,4-Cl | |

图 3 丹皮酚查耳酮衍生物结构图(Juvalé)

Fig. 3 Structure of the chalcone derivative of paeonol (Juvalé)

Kachadourian 等^[22]合成了 30 个查耳酮类衍生物, 其中以丹皮酚为原料合成了 6 个查耳酮类衍生物, 结构式见图 4。并对化合物进行了构效关系研究, 然而文中并没有给出化合物药效活性数据, 只是发现在 A 环的 4 位引入甲氧基, B 环的 2 位引入 Cl 显示了良好的细胞内谷胱甘肽的生物合成活性以及 Nrf2 转录活性, 具有良好的抗肿瘤作用。



- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 3a R=2,3-di-OCH ₃ | 3b R=2,4-di-OCH ₃ |
| 3c R=2,5-di-OCH ₃ | 3d R=2,6-di-OCH ₃ |
| 3e R=2,4,6-tri-OCH ₃ | 3f R=2,6-di-Cl |

图 4 丹皮酚查耳酮类衍生物结构图(Kachadourian)

Fig. 4 Structure of the chalcone derivatives of Paeonol (Kachadourian)

1.4 丹皮酚砷类衍生物

祁俊生等^[23]通过丹皮酚与对氨基苯砷酸(阿散酸)的重氮反应和偶合反应, 得到偶氮砷化合物, 其中化合物 **4e** 对 HepG₂ 的抑制率最高, 结构见图 5。该类砷化物主要通过诱导细胞凋亡来实现对肿瘤细胞的杀伤作用, 流式细胞仪检测发现该类化合物诱导细胞凋亡具有周期特异性, 主要特异性抑制细胞 G₀/G₁ 期, 使 S 期和 G₂/M 期细胞比例增加。

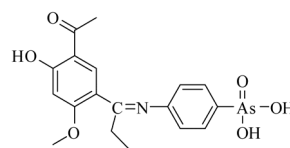


图 5 丹皮酚砷类衍生物 4e 结构图

Fig. 5 Structure of the arsenic derivative of paeonol (4e)

张留记等^[24]按生物电子等排法将祁俊生报道的化合物进行结构修饰, 得到化合物 **5f**, 结构见图 6。化合物 **5f** 对人大肠癌细胞株 HT-29、人肝癌细胞株 HepG₂ 和人胃癌细胞株 BGC-823 均有抑制作用, 且其抑制作用和药物溶度以及作用时间呈正相关, 最高抑制率达到 92%, 高于单独使用丹皮酚(抑制率 65%)和单独使用对氨基苯砷酸(抑制率 78%)。

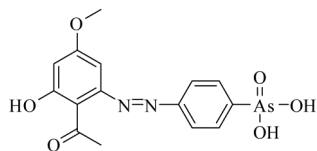


图6 丹皮酚砷类衍生物 **5f** 结构图

Fig. 6 Structure of the arsenic derivative of paeonol (**5f**)

1.5 丹皮酚羰基衍生物构效关系初步分析

王学军等^[25]以间苯二酚为原料, 经过酰化、成醚反应合成了 15 个丹皮酚及其衍生物, 结构式见图 7。通过 MTT 法对这 15 个化合物进行了体外抗肿瘤活性测试。**6a~6h** 的抑制肿瘤能力表明: 苯环取代基的总体弱于直链烷烃取代, 而在直链烷烃取代衍生物中碳原子为 4 的 **6c** 抑制肿瘤的作用最好; 从 **6i~6m** 的抑制能力看出 4-甲氧基是丹皮酚的增效官能团, 侧链碳原子数为 4 的 **6k** 抑制肿瘤作用最强, 推测酮羰基的侧链延长可能会增加丹皮酚的抗肿瘤作用, 但对侧链碳原子数与活性的关系未做进一步探讨。

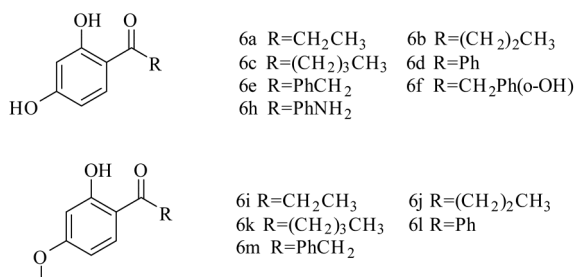


图7 丹皮酚羰基及酚羟基衍生物结构图

Fig. 7 Structure of the carbonyl and phenolic hydroxyl derivatives of paeonol

2 6-姜酚及生育三烯酚的抗肿瘤作用

2.1 6-姜酚

6-姜酚是生姜的主要活性成分之一, 具有抗氧化、抗肿瘤和抗炎等多种生物学活性, 其中抗肿瘤的作用最受关注, 结构式见图 8。

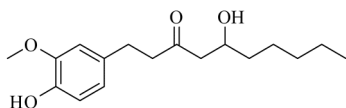


图8 6-姜酚结构图

Fig. 8 Structure of 6-Gingerol

姜酚诱导肿瘤细胞凋亡是其发挥抗肿瘤作用的主要机制之一。姜酚可以通过影响细胞凋亡的信号转导通路来诱导凋亡的产生。Nigam 等^[26]用苯并芘(B[a]P)诱导小鼠皮肤肿瘤模型, 6-姜酚处理

组可以延迟肿瘤发生、减少肿瘤细胞的聚集以及缩小肿瘤体积; 细胞周期分析发现 6-姜酚处理组 sub-G1 峰显著升高; Western blot 试验发现 6-姜酚能增加 B[a]P 抑制 p53 及 bax 的能力, 降低 bcl-2 和 Survivin 蛋白的表达, 促进细胞色素 C 释放, 升高凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1) 的表达。与非肿瘤对照组相比, 6-姜酚处理组表现出了更强的抗肿瘤生成作用, 肿瘤组织凋亡倾向提高。曾慧兰等^[27]发现 6-姜酚诱导 K562 细胞凋亡与氧化应激、细胞周期调控、凋亡信号转导、生物合成和糖代谢等相关蛋白有关。

鉴于姜酚分离纯化困难, 目前绝大部分研究仅集中于姜酚的体外实验, 衍生化及构效关系分析还未广泛开展。姜酚的衍生物姜酚脒虽然提高了化合物的稳定性, 但活性却有所降低。相信随着分离提纯技术的不断提高, 姜酚衍生物必将成为有潜力的抗肿瘤先导化合物。

2.2 生育三烯酚

生育三烯酚主要来自棕榈油和大麦麸皮, 是维生素 E 的主要成分, 化学结构为含有类异戊二烯侧链的苯并吡喃类化合物, 结构见图 9。

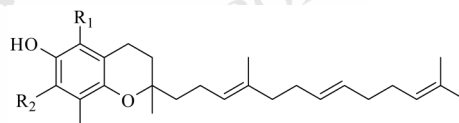


图9 生育三烯酚的结构图

Fig. 9 Structure of tocotrienols

生育三烯酚能选择性地抑制肿瘤细胞生长。McInyre 等^[28]分别研究了生育酚和生育三烯酚对肿瘤发生前细胞 CL-SI, 肿瘤细胞-SA, 恶性鼠乳腺上皮细胞+SA 的生长抑制作用。相比于生育三烯酚, 生育酚对这 3 种肿瘤细胞的抑制作用不明显。3 种肿瘤细胞中+SA 对生育三烯酚最敏感, 而 CL-SI 对生育三烯酚最不敏感。由此可见, 生育三烯酚比生育酚具有更强的抑制肿瘤细胞生长作用。Zhang 等^[29]观察到 δ -生育三烯酚可诱导人结肠癌 SW620 细胞凋亡, 24 h 后 IC_{50} 值为 $15.18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此外, 生育三烯酚还可以抑制多种肿瘤细胞的增殖和生长, 包括乳腺癌^[30], 结肠癌^[31], 肝癌^[32]等。

生育三烯酚的抗肿瘤机制尚不完全清楚, 可能是通过抑制 AKT 磷酸化和抗血管生成作用抑制肿瘤生长。

Xiong 等^[33]报道, γ -生育三烯酚可以通过诱导 SHP-1 上调从而抑制三阴性乳腺癌肿瘤细胞中的 STAT3 的磷酸化激活, 以达到抑制肿瘤增殖的作用。Sylvester 等^[34]提出了生育三烯酚可以同时降低 AKT 的磷酸化和 PI3K/AKT 通路的活化, 从而达到抑制 AKT 依赖型乳腺癌的增值。而 PI3K/AKT 通路是另一个三阴性乳腺癌发病的启动基因。由此可见, 生育三烯酚对 STAT3 和 AKT 的作用表明生育三烯酚在抑制三阴性乳腺癌的增殖中发挥重要的作用。

在抗血管生成方面, Nakagawa 等^[35]分别使用了小鼠背部气囊实验和鸡胚绒毛尿囊膜实验探讨生育三烯酚在体内抑制血管生成的特征。在鼠背气囊实验中, 于肿瘤移植小鼠饮食中添加富含生育三烯酚的油脂 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (相当于生育三烯酚 $4.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可抑制新生血管的增加。鸡胚绒毛尿囊膜实验显示生育三烯酚抑制了鸡胚绒毛尿囊膜心血管的形成。细胞实验发现生育三烯酚显著降低了成纤维细胞生长因子诱导的细胞增殖、迁移和管形成。以上实验结果均表明生育三烯酚在抗血管生成上有着优势。

生育三烯酚所具有的这些特性仅仅限于某些特定组织中, 目前对其相关的确切作用机制和构效关系知之甚少, 需做进一步的研究。

3 讨论

单酚类抗氧化剂药理活性广泛, 毒性较低, 引起了国内外学者的广泛关注。通常认为其抗肿瘤活性可能与该类化合物分子具有的氧化特征有关。由于在肿瘤细胞中存在还原环境, 含有氧化基团的分子进入肿瘤细胞后会与细胞发生氧化还原作用, 使细胞不能进行正常的分裂。但是由于其来源有着一定的局限性, 水溶性和脂溶性较差, 在肠道内吸收甚少或者完全不吸收, 同时羟基在体内迅速与葡萄糖醛酸结合代谢导致活性较低, 限制了它的临床应用。通过结构改造可以改善物理性质, 扩大应用范围。

通过构效分析, 发现丹皮酚 C_1 位的酮羰基为抗肿瘤活性的必需基团; 酮羰基侧链延长会增加抗肿瘤活性; C_2 位羟基醚化后的侧链越长, 活性越低; C_4 位的甲氧基可能是抗肿瘤的增效官能团; C_5 位通过还有不饱和键的砷酸结构可以起到抗肿瘤的协同作用。

姜酚结构中 C_3 位羰基和 C_5 位羟基活性高, 不

稳定, 通过成酐或酯化保护后, 虽然提高了化合物的稳定性, 但也降低了抗肿瘤活性。

生育三烯酚不饱和侧链有 α 、 β 、 γ 3 种构型, 其中 γ -生育三烯酚表现出较高的抗肿瘤活性。

通过构效分析, 利用酯化、烷基化、引入不饱和基团等多种方法对其母核进行结构修饰, 对增加单酚类化合物稳定性, 改善细胞膜通透性, 提高生物利用度, 具有显著意义。

REFERENCES

- [1] HEANEY M L, GARDNER J R, KARASAVVAS N, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8031-8038.
- [2] YUN J, MULLARKY E, LU C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH [J]. *Science*, 2015, 350(6266): 1391-1396.
- [3] BJELAKOVIC G, NIKOLOVA D, SIMONETTI R G, et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2004, 364(9441): 1219-1228.
- [4] LIN H M, ZHENG X H, ZHOU J, et al. Anticancer and antioxidant effects of glucosinolates and isothiocyanates progress [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药理学), 2015, 32(4): 513-520.
- [5] CAI Y, LUO Q, SUN M, et al. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer [J]. *Life Sci*, 2004, 74(17): 2157-2184.
- [6] LI Y J, BAO J X, XU J W, et al. Vascular dilation by paeonol—a mechanism study [J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(3/4): 169-176.
- [7] DU Q, FENG G Z, SHEN L, et al. Paeonol attenuates airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of ovalbumin-induced asthma [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(10): 1010-1016.
- [8] LIU J Y, CHEN Y L, LOH S H, et al. Magnolol depresses urotensin-II-induced cell proliferation in rat cardiac fibroblasts [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36(7): 711-716.
- [9] 田伟. 和厚朴酚诱导乳腺癌细胞程序性坏死、协同、增敏 Etoposide 抗肿瘤机制研究[D]. 浙江大学, 2013.
- [10] FU S, WU Y. Research progress in anti-neoplastic mechanisms of gossypol and derivatives [J]. *Med Recap* (医学综述), 2011, 17(4): 524-526.
- [11] CHANG H L, HUNG C F, YEH C C, et al. Paeonol promoted 2-aminofluorene and p-aminobenzoic acid acetylations by mononuclear leucocytes from Sprague-Dawley rats [J]. *Cytobios*, 2000, 103(404): 149-158.
- [12] CHUNG J G. Paeonol promotion of DNA adduct formation and arylamines N-acetyltransferase activity in human colon tumour cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 1999, 37(4): 327-334.
- [13] SUN G P, SHEN Y X, ZHOU A W, et al. Study on immunomodulation and antitumor activity of paeonol in HepA tumor mice [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2003, 19(2): 160-162.
- [14] SUN H J, WANG X Q, YU L M, et al. The study of paeonol for MDR's reverse action [J]. *Prog Anatomical Sci* (解剖科学进展), 2000, 6(1): 59-62.
- [15] LU M, TAN S Y. Effects of Paeonol on cell proliferation and

- apoptosis in human colorectal cancer LoVo cells and its mechanisms [J]. *China Med Her*(中国医药导报), 2014, 11(7): 23-27.
- [16] YE J M, DENG T, ZHANG J B. Influence of paeonol on expression of COX-2 and p27 in HT-29 cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(35): 4410-4414.
- [17] TANG M B, CAI J W, LIU W G, et al. Effects of paeonol on growth inhibition of human breast cancer cells [J]. *J Chin Oncol*(肿瘤学杂志), 2014, 20(4): 276-281.
- [18] SUN G P, WAN X, XU S P, et al. Antiproliferation and apoptosis induction of paeonol in human esophageal cancer cell lines [J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(8): 723-729.
- [19] QIAN C J, YAO J, WANG J W, et al. Effects of paeonol on human hepatoma cell line HepG2 apoptosis and NF- κ B signal passage [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*(中国中医药科技), 2010, 17(1): 48-49.
- [20] 王江恺. 丹皮酚及其衍生物的合成与抗肿瘤活性研究[D]. 西北大学, 2010.
- [21] JUVALE K, PAPE V F, WIESE M. Investigation of chalcones and benzochalcones as inhibitors of breast cancer resistance protein [J]. *Bioorg Medi Chem*, 2012, 20(1): 346-355.
- [22] KACHADOURIAN R, DAY B J, PUGAZHENTI S, et al. A synthetic chalcone as a potent inducer of glutathione biosynthesis [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(3): 1382-1388.
- [23] QI J S, XU J, WANG Y L, et al. Characterization of paeonol and its derivatives [J]. *J Western Chongqing Univ(Nat Sci Ed)*(渝西学院学报: 自然科学版), 2005, 4(4): 16-18.
- [24] 张留记, 屠万倩, 侯惠鸣, 等. 抗癌活性成分丹皮酚衍生物的制备方法: 中国, 1772756A [P]. 2006-05-17.
- [25] WANG X J, LIU J L, WANG J K. Synthesis and anti-tumor activity of paeonol and its derivatives [J]. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2012, 47(1): 72-76.
- [26] NIGAM N, GEORGE J, SRIVASTAVA S, et al. Induction of apoptosis by [6]-gingerol associated with the modulation of p53 and involvement of mitochondrial signaling pathway in B[a]P-induced mouse skin tumorigenesis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(4): 687-696.
- [27] ZENG H L, HAN X A, GU C, et al. Comparative protein analysis of K562 cell apoptosis induced by 6-gingerol [J]. *J Chin Med Mater*(中药材), 2010, 33(5): 753-758.
- [28] MCINTYRE B S, BRISKI K P, GAPOR A, et al. Antiproliferative and apoptotic effects of tocopherols and tecotrienols on preneoplastic and neoplastic mouse mammary epithelial cells [J]. *Proc Soc Exp Bio Med*, 2000, 224(4): 292-301.
- [29] ZHANG J S, LI D M, HE N, et al. A paraptosis-like cell death induced by δ -tocotrienol in human colon carcinoma SW620 cells is associated with the suppression of the Wnt signaling pathway. [J]. *Toxicology*, 2011, 285(1/2): 8-17.
- [30] COMITATO R, NESARETNAM K, LEONI G, et al. A novel mechanism of natural vitamin E tocotrienol activity: involvement of ERbeta signal transduction [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(2): E427-437.
- [31] XU W, DU M, ZHAO Y, et al. γ -Tocotrienol inhibits cell viability through suppression of β -catenin/Tcf signaling in human colon carcinoma HT-29 cells. [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 800-807.
- [32] ABDUL RAHMAN SAZLI F, JUBRI Z, ABDUL RAHMAN M, et al. Gamma-tocotrienol treatment increased peroxiredoxin-4 expression in HepG2 liver cancer cell line [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 1-7.
- [33] XIONG A, YU W, LIU Y, et al. Elimination of ALDH+ breast tumor initiating cells by docosahexanoic acid and/or gamma tocotrienol through SHP-1 inhibition of Stat3 signaling [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(5): 420-430.
- [34] SYLVESTER P W, AYOUB N M. Tocotrienols target PI3K/Akt signaling in anti-breast cancer therapy [J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2013, 13(7): 1039-1047.
- [35] NAKAGAWA K, SHIBATA A, YAMASHITA S, et al. *In vivo* angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotrienol [J]. *J Nutr*, 2007, 137(8): 1938-1943.

收稿日期: 2016-07-28

(本文责编: 曹粤锋)