

# 橙皮苷抗肿瘤活性研究进展\*

夏荣木 综述, 陆红玲<sup>△</sup> 审校

(遵义医学院生物化学与分子生物学教研室, 贵州遵义 563000)

**[摘要]** 橙皮苷是一种广泛存在于中草药及其他植物中的天然黄酮类化合物, 以柑橘属植物中的含量最为丰富。目前已有研究表明, 橙皮苷具有包括抗肿瘤在内的多种生物学效应。本文就橙皮苷在肝癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、前列腺癌及其他罕见癌症的发生、发展、迁移及侵袭过程中的作用进行综述, 通过总结橙皮苷在大量研究报道中的抗癌效应, 揭示新的预防或治疗癌症的方法。

**[关键词]** 橙皮苷; 黄酮类化合物; 肿瘤

**[中图分类号]** R730.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)21-2846-04

现有研究表明橙皮苷具有包括抗炎、抗氧化、抗血液凝固、提升机体免疫力、心血管系统保护、神经保护、降糖降脂及抗肿瘤在内的多种有益作用。由于天然提取物的安全性较现有化疗药物更佳, 因此最近越来越多的研究关注其抗肿瘤活性。本文就最近 10 年的相关文献, 综述橙皮苷抗肿瘤活性的研究进展。为进一步拓展橙皮苷的应用总结经验, 为其将来的应用提供理论方向。

## 1 橙皮苷的抗肝癌活性

橙皮苷在体内具有多种有益的作用, 肝脏保护是其中的一种。ELSHAZLY 等<sup>[1]</sup>的研究表明二甲基亚硝胺能够诱导大鼠肝脏纤维化, 该效应通过检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及碱性磷酸酶和总/直接胆红素等生化指标得到确认; 但是经过 100 mg/kg 或者 200 mg/kg 的橙皮苷处理相应的时间后, 上述肝脏纤维化的指标得到相应的逆转, 二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝脏纤维化程度也得到缓解。此外, ARINC 等<sup>[2]</sup>的体外实验表明, 橙皮苷及其他黄酮类化合物能够抑制鱼类肝脏中 CYP1A1 和谷胱甘肽-S-转移酶的活性, 这可能有助于橙皮苷在癌症治疗中的应用。有研究发现, 橙皮苷能够直接抑制二甲基亚硝胺和二羟甲基丁酸诱导的肝内癌结节数目, 该过程可能与其调控了 ALT、AST、乳酸脱氢酶(LDH)及超氧化物歧化酶(SOD)等蛋白活性相关<sup>[3-4]</sup>。

抑制肿瘤生长和诱导其发生细胞凋亡一直是肿瘤治疗的一个重要策略<sup>[5]</sup>。YUMNAM 等<sup>[6]</sup>发现橙皮苷诱导肝癌 HepG2 细胞发生了副凋亡(paraptosis), 该过程可能与橙皮苷激活 ERK1/2 信号通路相关。YUMNAM 等<sup>[7]</sup>进一步的实验表明, 橙皮苷能够通过诱发肝癌 HepG2 细胞的细胞线粒体功能紊乱和钙负荷增加, 从而诱发细胞发生副凋亡, 进一步丰富了橙皮苷诱导肝癌细胞死亡发生的机制。与此不同的是, BANJERDPONGCHAI 等<sup>[8]</sup>发现, 橙皮苷能够通过激活肝癌 HepG2 细胞内 Caspase-9、Caspase-8

及 Caspase-3 的活化, 证实橙皮苷能够诱导肝癌细胞发生凋亡。进一步的结果表明, 橙皮苷诱导肝癌细胞发生凋亡的机制与死亡受体信号通路及 Bcl/Bax 蛋白家族的平衡相关。此外, 大量研究表明, 基质金属蛋白酶(MMPs)家族与癌症转移具有高度相关性<sup>[9]</sup>。在一个乙醛诱导的细胞侵袭模型当中, 橙皮苷明显抑制细胞发生转移的数量, 这是因为其抑制了乙醛诱导的 MMP-9 活性和减少了其 mRNA 的表达。由乙醛诱导的核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 或者激活蛋白 1(AP-1)启动子的呈剂量依赖性的增加可以被橙皮苷逆转。此外, 橙皮苷以一种剂量依赖性的方式抑制乙醛诱导的 I $\kappa$ B 活性, p38 和 JNK 激酶信号调控 AP-1 磷酸化。橙皮苷在肝癌细胞株 HepG2 中能够抑制 MMP-9 转录、分泌和活性, 减少细胞的侵袭<sup>[10-11]</sup>。

## 2 橙皮苷抗乳腺癌活性

转染携带有绿色荧光蛋白- $\alpha$  tubulin 基因的载体进入人乳腺癌 MCF-7 细胞中之后, 使用橙皮苷作用于该细胞, 发现橙皮苷能够抑制 MCF-7-GFP- $\alpha$  tubulin 细胞的增殖, 但是具体机制尚未被阐明<sup>[12]</sup>。此外, 低浓度橙皮苷能够通过抑制 P 糖蛋白(Pgp)的表达, 降低乳腺癌细胞排出化疗药物的能力, 提升阿霉素在细胞内聚集, 从而提升化疗敏感性<sup>[13]</sup>。在橙皮苷处理 MCF-7 细胞期间, 高浓度橙皮苷能够诱导细胞发生凋亡; 在此过程中, 观察到典型的细胞膜皱缩和 DNA 断裂片段。此外, 实验还观察到了谷胱甘肽的消耗, 这说明橙皮苷改变了乳腺癌细胞内的氧化平衡, 从而调控其生长<sup>[14]</sup>。

橙皮苷除了对多种因素引起的肝脏和肾脏损伤都具有保护作用之外, 对乳腺癌的发生也具有一定的预防作用。芳香化酶或者细胞色素 P450 酶是雌二醇和雌酮合成限速酶。乳腺癌的发生与雌激素水平具有密切关系, 抗雌激素生成是其治疗策略之一<sup>[15]</sup>。口服富含橙皮苷的食物能够影响芳香化酶的活性。通过实时荧光定量 PCR 检测了橙皮苷对三阴乳腺癌 MCF-7 细胞芳香化酶转录水平的影响, 但结果表明芳

\* 基金项目: 贵州省教育厅自然科学研究招标项目(黔教合 KY 字[2015]375); 贵州省研究生教育教学改革重点课题(黔教研合 JG 字[2016]010)。 作者简介: 夏荣木(1991-), 检验技师, 硕士, 主要研究领域为肿瘤分子生物学。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: l\_hongling2@163.com。

香化酶转录水平在其作用后呈上调表达<sup>[16]</sup>。此外,橙皮苷能够通过调节 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路影响 AP-1 和 C/EBP 结合到芳香化酶的启动子上,从而调控其转录水平。另外的研究表明,橙皮苷能够通过抗氧化效应及稳定细胞膜和其他方式抑制二甲苯蒽和二羟甲基丁酸诱导的乳腺肿瘤的发生<sup>[3]</sup>。

### 3 橙皮苷抗结直肠癌活性

在直肠癌 SNU-C4 细胞中,橙皮苷处理能够诱导细胞产生凋亡小体,并引发细胞核浓缩,DNA 断裂等典型的细胞凋亡形态改变。更深入的研究表明,由橙皮苷诱导细胞发生凋亡的过程中,Bcl-2 发生下调,Bax 和 Caspase-3 的表达升高。此外,橙皮苷能够以剂量依赖性的方式促进 Caspase-3 的裂解和活化<sup>[17]</sup>。此外,橙皮苷能够通过抑制 Aurora-A 介导的 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  和 mTOR 信号通路而诱发细胞发生凋亡和自噬,从而在体内达到抗氧化偶氮甲烷诱导的结肠癌效应<sup>[18]</sup>。在这过程中,橙皮苷处理后提升了细胞周期调控因子 p53-p21 轴的相互作用,同时显著上调了 PTEN 的表达和下调了 Aurora-A 介导的 p-PI3K 和 p-Akt 水平,这可能是橙皮苷作用的靶点。某些含有橙皮苷的药物也能够产生抗肿瘤效应。胃肠安主要成分为橙皮苷,研究表明,口服胃肠安能够显著抑制结肠癌的发生<sup>[19]</sup>。胃肠安与 5-FU 联合用药能够明显抑制结肠癌肿瘤的生长。同时处理后动物癌胚抗原(CEA)、 $\beta$ -catenin 和 MMP-7 的表达水平也显著降低。SAIPRASAD 等<sup>[20]</sup>证实橙皮苷能够改变氧化偶氮甲烷诱导的结肠癌的炎症标志物的表达。该结果暗示橙皮苷可能通过改变肿瘤微环境而抑制其转移和侵袭的能力。不过 HOSSEINIMEHR 等<sup>[21]</sup>发现,环磷酰胺口服治疗结肠癌在第 4、7、10、14 天时会导致患者白细胞明显减少,但是橙皮苷处理后会在第 4、7 天增加白细胞数量。橙皮苷和环磷酰胺共同口服会减少环磷酰胺抑制肿瘤生长的效应,这可能是由于其抗氧化作用或它在肝脏当中与环磷酰胺代谢有相互作用所致。

炎症反应是一种重要的致癌因素。当大鼠用橙皮苷和地奥司明预处理或者后处理之后,大鼠结肠的炎症反应明显减弱,该研究暗示橙皮苷可能通过缓解动物的炎症反应而抑制肿瘤的发生<sup>[22]</sup>。另外的研究发现,在氧化偶氮甲烷(AOM)诱导的老鼠结肠中,橙皮苷处理 4 周后能够减少细胞增殖核抗原(PCNA)的水平<sup>[20]</sup>。此外,橙皮苷能够显著提升肝脏谷胱甘肽-S 转移酶(GST)和醌还原酶(QR)及结肠黏膜 GST 活力。在这个研究中,橙皮苷在致癌物质处理的老鼠结肠当中减少了多种细胞因子,例如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和 IL-6 和炎症酶(COX-2 和 iNOS)mRNA 的表达,并增加红系衍生的核因子 2 相关因子 2(Nrf2)mRNA 的表达。已有研究表明,Nrf2 转录因子能够调控 GST 和 QR 的表达,这在亲电子反应性和氧化解毒过程中至关重要,此过程主要对突变和肿瘤反应起作用。另一方面,橙皮苷

减少细胞因子产物的活力有助于减少慢性炎症,该炎症与肿瘤发生严格相关。

### 4 橙皮苷抗肺癌活性

BALAKRISHNAN 等<sup>[23]</sup>证实尼古丁能够显著促进肺部组织 MMPs 家族成员的表达,同时还能显著提升肺组织的氧化应激水平,这两者都是肺癌发生的关键因素。但是橙皮苷能够明显减弱尼古丁诱导的 MMPs 表达,同时也能缓解体内的氧化应激水平,从而抑制肺癌的发生。该结果也提示橙皮苷可能对尼古丁诱发的其他疾病也具有防护作用。KAMARAJ 等<sup>[24]</sup>的研究表明,苯并芘能够诱发小鼠肺部发生多种癌前病变,其中主要包括脂质过氧化物、CEA、血清特异的芳香烃羟化酶水平及其他氧化标志物水平上升;同时 SOD 及其他的抗氧化标志物水平降低,但是橙皮苷能够逆转上述改变。结果提示橙皮苷能够通过抑制肺部的氧化应激水平和炎症反应而抑制肺癌发生。随后该课题组进一步证实,苯并芘处理后减弱了肺组织抗氧化系统,包括 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽-S 转移酶、还原性谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C 等水平发生显著改变。在橙皮苷预先或者延后处理后,上述指标几乎恢复正常,这表明它可以用作预防性制剂<sup>[25]</sup>。

BIRSU 等<sup>[26]</sup>发现橙皮苷能够诱导两种肺癌细胞发生凋亡并抑制其增殖,但是对正常的肺部纤维母细胞没有呈现出细胞毒性。通过基因芯片技术,研究者证实橙皮苷诱导肺癌细胞凋亡与多种信号通路相关,其中以免疫反应相关通路,如 NK- $\kappa$ B 等信号通路的相关性最大。MMPs 与血管生成、侵袭和转移紧密相关。研究表明,橙皮苷能够显著抑制尼古丁诱导的正常肺组织的 MMPs 家族成员的表达<sup>[23]</sup>。该结果提示橙皮苷可能抑制肺癌细胞的 MMPs 表达而减弱肺癌的侵袭力。另外的研究也证实,橙皮苷也可以通过抑制血管生成和转移效应从而抑制肿瘤生长和侵袭<sup>[27]</sup>。肺癌可以导致肥大细胞密度(MCD)增加、COX-2, MMP-2 和 MMP-9 的表达增加,但是橙皮苷可以通过抑制 COX-2 的表达而减少肥大细胞密度,因此可以减少血管生成和侵袭的机会。此外,MMPs 也与上皮间质转化(EMT)相关<sup>[28]</sup>,提示橙皮苷可能通过调节 EMT 的相关分子水平影响其进程。另外,橙皮苷处理后,肺癌 A549 细胞的增殖受到抑制。进一步研究发现橙皮苷能够通过调节线粒体通路相关蛋白水平,从而诱导细胞发生凋亡。同时橙皮苷对细胞周期相关蛋白 cyclin D1 及其上游蛋白 P21 和 P53 的表达产生抑制,从而使细胞周期停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,实现其抑制肺癌 A549 细胞增殖和诱导凋亡的作用<sup>[29]</sup>。

### 5 橙皮苷对其他癌症的治疗效果

橙皮苷能够诱导多种癌症细胞发生凋亡,在造血系统肿瘤 NALM-6 细胞<sup>[30]</sup>和宫颈癌 HeLa 细胞<sup>[31]</sup>中也展现了相似的效应。但是橙皮苷诱导 NALM-6 细胞发生凋亡的机制是通过调节 NF- $\kappa$ B 和 P53 信号通路,而其作用于 HeLa 细胞则是经由内质网应激的过程所介导。LEE 等<sup>[12]</sup>发现橙皮苷能够抑制雄激素诱

导的雄激素非依赖型前列腺癌 PC-3 和 DU-145 细胞及雄激素依赖型前列腺癌 LNCaP 细胞的增殖。但是研究者未进一步探索其具体的分子机制。与前述结果相似的是,橙皮苷同样能够提高艾氏腹水瘤对阿霉素的敏感性,研究者在荷瘤免疫缺陷的小鼠中证实了该效应<sup>[32]</sup>。有研究则发现,橙皮苷能够通过抗氧化作用抑制二羟甲基丁酸和氨基三醋酸铁诱导的肾癌发生<sup>[3,33]</sup>。在动物实验中,局部使用橙皮苷能够明显降低紫外线(UVB)诱导的表皮细胞内氧化应激的发生。这可能是因为橙皮苷提升了 DNA 修复酶的活性。此外,免疫蛋白印迹表明 UVB 暴露 24 h 和 48 h 后,表皮细胞 P53 水平升高,这种升高在应用橙皮苷之后更加明显。由于 P53 在 DNA 修复调控当中扮演了重要的角色,当 DNA 损伤应答时它的表达可被橙皮苷刺激而增强。总之,橙皮苷增强了小鼠表皮 DNA 光损伤的修复及 P53 表达的增加,这表明橙皮苷可能抑制皮肤肿瘤的发生。

## 6 总结与展望

橙皮苷具有多种生物学效应,在抗肿瘤方面,其主要的靶点是 NF- $\kappa$ B 通路;同时在不同类型的肿瘤细胞中也激活了不同的凋亡和促凋亡通路。橙皮苷也可能通过不同途径抑制细胞增殖;此外,橙皮苷还能够通过抑制侵袭相关分子的表达而抑制肿瘤的侵袭能力;也有研究表明其与肿瘤的耐药性相关,通过橙皮苷处理后,肿瘤的耐药性能够有所缓解。在整体水平研究中,结果证实橙皮苷能够抑制多种致癌物质诱发的癌症发生。总的来说,目前的研究表明橙皮苷可能是一种潜在的多靶点抗肿瘤药物。但是由于目前的研究大多集中在体外水平,因此将来要在临床中应用橙皮苷,需要更多的临床前研究确定其剂量及适应证。

## 参考文献

- [1] ELSHAZLY S M, MAHMOUD A A. Antifibrotic activity of hesperidin against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(6): 559-567.
- [2] ARINC E, YILMAZ D, BOZCAARMUTLU A. Mechanism of inhibition of CYP1A1 and glutathione S-transferase activities in fish liver by quercetin, resveratrol, naringenin, hesperidin, and rutin[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(1): 137-144.
- [3] HAMDY S M, SAYED O N, ABDEL LATIF A K M, et al. Hesperidin and tiger nut reduced carcinogenicity of DMBA in female rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016(83): 718-724.
- [4] FERNANDEZ-BEDMAR Z, ANTER J, ALONSO-MORAGA A, et al. Demethylating and anti-hepatocarcinogenic potential of hesperidin, a natural polyphenol of Citrus juices[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(6): 1653-1662.
- [5] NM-AC G. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data[J]. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1561-1571.
- [6] YUMNAM S, PARK H S, KIM M K, et al. Hesperidin induces paraptosis like cell death in hepatoblastoma, HepG2 cells: involvement of ERK1/2 MAPK corrected[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101321.
- [7] YUMNAM S, HONG GE, RAHA S, et al. Mitochondrial dysfunction and Ca<sup>2+</sup> overload contributes to hesperidin induced paraptosis in hepatoblastoma cells, HepG2[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(6): 1261-1268.
- [8] BANJERDPONGCHAI R, WUDTIWAI B, KHAW-ON P, et al. Hesperidin from Citrus seed induces human hepatocellular carcinoma HepG2 cell apoptosis via both mitochondrial and death receptor pathways[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(1): 227-237.
- [9] BROWN G T, MURRAY G I. Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis[J]. *J Pathol*, 2015, 237(3): 273-281.
- [10] YEH M H, KAO S T, HUNG C M, et al. Hesperidin inhibited acetaldehyde-induced matrix metalloproteinase-9 gene expression in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2009, 184(3): 204-210.
- [11] LEE K H, YEH M H, KAO S T, et al. The inhibitory effect of hesperidin on tumor cell invasiveness occurs via suppression of activator protein 1 and nuclear factor-kappaB in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Toxicol Lett*, 2010, 194(1/2): 42-49.
- [12] LEE C J, WILSON L, JORDAN M A, et al. Hesperidin suppressed proliferations of both human breast cancer and androgen-dependent prostate cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(Suppl 1): S15-19.
- [13] FEBRIANSAH R, PUTRI D D, NURULITA N A, et al. Hesperidin as a preventive resistance agent in MCF-7 breast cancer cells line resistance to doxorubicin[J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2014, 4(3): 228-233.
- [14] NANDAKUMAR N, RENGARAJAN T, BALAMURUGAN A. Modulating effects of hesperidin on key carbohydrate-metabolizing enzymes, lipid profile, and membrane-bound adenosine triphosphatases against 7, 12-dimethylbenz(a) anthracene-induced breast carcinogenesis[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(5): 504-516.
- [15] PEART O. Breast intervention and breast cancer treatment options[J]. *Radiol Technol*, 2015, 86(5): 535M-558M; quiz 559-62.
- [16] LI F, YE L, LIN SM, et al. Dietary flavones and flavonones display differential effects on aromatase (CYP19) transcription in the breast cancer cells MCF-7[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 344(1/2): 51-58.
- [17] PARK H J, KIM M J, HA E, et al. Apoptotic effect of hesperidin through caspase3 activation in human colon cancer cells, SNU-C4[J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(1/2): 147-151.
- [18] SAIPRASAD G, CHITRA P, MANIKANDAN R A. Hesperidin induces apoptosis and triggers autophagic markers through inhibition of Aurora-A mediated phosphoinositide-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin and glycogen synthase kinase-3 beta signalling cascades in experimental colon carcinogenesis[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(14): 2489-2507.

- [19] TAO L, YANG J K, GU Y, et al. Weichang'an and 5-fluorouracil suppresses colorectal cancer in a mouse model [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 1125-1139.
- [20] SAIPRASAD G, CHITRA P, MANIKANDAN R A. Hesperidin alleviates oxidative stress and downregulates the expressions of proliferative and inflammatory markers in azoxymethane-induced experimental colon carcinogenesis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(4): 425-440.
- [21] HOSSEINIMEHR S J, JALAYER Z, NAGHSHVAR F, et al. Hesperidin inhibits Cyclophosphamide-Induced tumor growth delay in mice [J]. *Integr Cancer Ther*, 2012, 11(3): 251-256.
- [22] SEZER A, USTA U, KOCAK Z, et al. The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(2): 152-156.
- [23] BALAKRISHNAN A, MENON V P. Effect of hesperidin on matrix metalloproteinases and antioxidant status during nicotine-induced toxicity [J]. *Toxicology*, 2007, 238(2/3): 90-98.
- [24] KAMARAJ S, RAMAKRISHNAN G, ANANDAKUMAR P, et al. Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice [J]. *Invest New Drugs*, 2009, 27(3): 214-222.
- [25] KAMARAJ S, ANANDAKUMAR P, JAGAN S, et al. Hesperidin attenuates mitochondrial dysfunction during benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25(1): 91-98.
- [26] BIRSU CINCIN Z, UNLU M, KIRAN B, et al. Anti-proliferative, apoptotic and signal transduction effects of hesperidin in non-small cell lung cancer cells [J]. *Cell Oncol* (Dordr), 2015, 38(3): 195-204.
- [27] KAMARAJ S, ANANDAKUMAR P, JAGAN S, et al. Modulatory effect of hesperidin on benzo(a)pyrene induced experimental lung carcinogenesis with reference to COX-2, MMP-2 and MMP-9 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1/3): 320-327.
- [28] GONZALEZ D M, MEDICI D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344): re8.
- [29] XIA R, SHENG X, XU X, et al. Hesperidin induces apoptosis and G0/G1 arrest in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 464-472.
- [30] GHORBANI A, NAZARI M, JEDDI-TEHRANI M, et al. The citrus flavonoid hesperidin induces p53 and inhibits NF-kappa B activation in order to trigger apoptosis in NALM-6 cells; involvement of PPAR gamma-dependent mechanism [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(1): 39-46.
- [31] WANG Y, YU H, ZHANG J, et al. Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest [J]. *BMC Cancer*, 2015(15): 682-689.
- [32] KHEDR N F, KHALIL R M. Effect of hesperidin on mice bearing Ehrlich solid carcinoma maintained on doxorubicin [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9267-9275.
- [33] SIDDIQI A, HASAN S K, NAFEES S, et al. Chemopreventive efficacy of hesperidin against chemically induced nephrotoxicity and renal carcinogenesis via amelioration of oxidative stress and modulation of multiple molecular pathways [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(3): 641-653.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-03-16)

(上接第 2845 页)

- [16] FERDER M, INSERRA F, MANUCHA W, et al. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(11): C1027-C1039.
- [17] SCRAGG R, SOWERS M, BELL C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(7): 713-719.
- [18] TRIVEDI T, ZHENG Y, FOURNIER P G J, et al. The vitamin D receptor is involved in the regulation of human breast cancer cell growth via a ligand-independent function in cytoplasm [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26687-26701.
- [19] WEINSTEIN S J, MONDUL A M, KOPP W, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, vitamin D-binding protein and risk of prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(12): 2940-2947.
- [20] MONDUL A M, WEINSTEIN S J, VIRTAMO J, et al. Influence of vitamin D binding protein on the association between circulating vitamin D and risk of bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9): 1589-1594.
- [21] PETTA S, CAMMA C, SCAZZONE C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to Interferon-Based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1158-1167.
- [22] HAMMAD L N, ABDELRAOUF S M, HASSANEIN F S, et al. Circulating IL-6, IL-17 and vitamin D in hepatocellular carcinoma: potential biomarkers for a more favorable prognosis? [J]. *J Immunotoxicol*, 2013, 10(4): 380-386.
- [23] TARGHER G, BERTOLINI L, SCALA L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D-3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Meta Cardio Dis*, 2007, 17(7): 517-524.
- [24] ABOELNAGA M M, ABDALLAH N, EL S M. 25-hydroxyvitamin D Correlation with Prolactin Levels and Adenoma Size in Female Patients with Newly Diagnosed Prolactin Secreting Adenoma [J]. *Endocrine Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2017, 17(3): 219-225.
- [25] 李秀娟. 口服维生素 D 在妊娠期细菌性阴道病治疗中的疗效研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2015(9): 145-146.

(收稿日期: 2017-11-25 修回日期: 2018-02-19)