

萝卜硫素在女性恶性肿瘤中的作用及机制研究进展

刘开开, 李红霞*, 王萌倩, 刘芯瑜, 张晓露

延安大学附属医院 陕西延安

【摘要】现代药理学研究表明, 异硫氰酸酯家族 (ITCs) 作为抗癌剂具有巨大潜力。ITCs 可以通过调节涉及致癌物生物转化和解毒、炎症、细胞周期、细胞凋亡和表观遗传调控的多种信号通路来抑制癌变并抑制肿瘤生长。萝卜硫素作为 ITCs 的成员之一, 具有许多预防癌症的特性, 它能促进程序性细胞死亡/凋亡、诱导细胞周期停滞、抑制血管生成、抗炎、降低对致癌物的易感性、减少肿瘤细胞侵袭和转移, 并表现出抗氧化和抗炎特性。近年来四大常见的女性恶性肿瘤乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌发病率较前上升, 严重危害着女性的身心健康。而萝卜硫素在此范围内研究较少, 因此, 本篇综述通过介绍萝卜硫素在乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌中的作用及可能机制, 以期为女性恶性肿瘤的临床治疗提供新线索。

【关键词】萝卜硫素; 异硫氰酸酯; 乳腺癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 卵巢癌

【基金项目】陕西省延安市科技惠民项目计划, 《妇产科疾病诊疗技术在临床中的应用推广》, 项目编号: 2017-HM-0202; 陕西省延安大学附属医院科学技术研究发展计划项目, 《外周血炎症标志物联合血清 PLGF、TGF- β 1、CXCL-10 在妊娠滋养细胞疾病中的预测价值》, 项目编号: 2021PT-17; 陕西省延安市科技计划项目合同书, 《滋养细胞肿瘤中 TGF- β 1 通过 PI3K/AKT 对上皮间质转化的影响》, 项目编号: 2022SLSFGG-034

【收稿日期】2023年9月15日 **【出刊日期】**2023年10月21日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230330

Research progress on the role and mechanism of Sulforaphane in female malignant tumors

Kaikai Liu, Hongxia Li*, Mengqian Wang, Xinyu Liu, Xiaolu Zhang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi

【Abstract】 Modern pharmacological studies have shown that the Isothiocyanate family (ITCs) has great potential as anticancer agents. ITCs can inhibit carcinogenesis and inhibit tumor growth by regulating multiple signaling pathways involved in carcinogenic biotransformation and detoxification, inflammation, cell cycle, apoptosis, and epigenetic regulation. Sulforaphane, as a member of the Isothiocyanate family, has many cancer-preventing properties, it promotes programmed cell death/apoptosis, induces cell cycle arrest, inhibits angiogenesis, is anti-inflammatory, reduces susceptibility to carcinogens, reduces tumor cell invasion and metastasis, and exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties. In recent years, the incidence of four common female malignant tumors, breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, has increased, seriously endangering the physical and mental health of women. However, there are few researches on sulforaphane in this scope. Therefore, this review introduces the role and possible mechanism of sulforaphane in breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer, hoping to provide new clues for the clinical treatment of female malignant tumors.

【Keywords】 Sulforaphane; Isothiocyanate; Breast cancer; Cervical cancer; Endometrial cancer; Ovarian cancer

癌症是一个涉及细胞突变的多因素过程, 导致细胞生长不受限制, 恶性细胞的侵袭和转移对身体造成许多有害影响, 导致广泛的器官功能障碍, 是世界范围

内死亡的主要原因之一。手术、放疗、化疗是目前恶性肿瘤的有效治疗方法。然而, 它们都有不同的风险, 尤其是化疗。虽然化学药物对治疗癌症有效, 但其耐药性

作者简介: 刘开开 (1997-) 女, 汉, 陕西延长, 硕士, 住院医师, 研究方向: 妇科肿瘤学

*通讯作者: 李红霞

和严重的副作用, 如肝功能受损、骨髓抑制和神经毒性, 往往导致治疗失败^[1]。由于癌症的高患病率, 迫切需要开发更有效、副作用更少、同时克服各种癌症耐药性等优点的新药。近年来, 利用天然存在的化合物来预防、抑制或逆转肿瘤发展引起了科学界的高度兴趣。这些产物在癌症治疗的研发中起着重要作用。例如, 临床上使用的许多抗肿瘤药物, 如紫杉烷类^[2]、鬼臼毒素^[3], 都是取自植物的。鉴于萝卜硫素在十字花科植物中含量丰富, 且近年来受到妇科专家的重视, 本篇将对萝卜硫素及其在女性恶性肿瘤中的作用及可能机制进行阐述。

1 萝卜硫素概述

萝卜硫素(Sulforaphane, SFN)是一种异硫氰酸盐, 又称“莱菔硫烷”, 由硫代葡萄糖苷经植物体内黑芥子酶水解所得。常温下呈黄色或者无色液体, 不溶于水, 但是极易溶解于甲醇、二氯甲烷、乙腈等有机溶剂, 在高温和碱性条件下易分解, 相对分子质量为 177.3, 分子式为 C₆H₁₁NOS₂。

SFN 在西蓝花、芥蓝、北方圆红萝卜等十字花科植物中含量较丰富, 是常见抗氧化剂, 是蔬菜中所发现的抗癌效果较好的植物活性物质^[4]。SFN 是异硫氰酸酯家族(ITCs)的成员, 现代药理学研究表明, ITCs 作为抗癌剂具有巨大潜力。ITCs 可以通过调节涉及致癌物生物转化和解毒、炎症、细胞周期、细胞凋亡和表观遗传调控的多种信号通路来抑制癌变并抑制癌症生长。SFN 作为 ITCs 的成员, 其抗癌作用已被证明: (a) 通过抑制 I 期酶将原始致癌物转化为近似或最终致癌物来阻断起始状态; (b) 诱导 II 期酶, 使致癌物解毒并促进其排出体外^[5]。已知 SFN 具有许多预防癌症的特性, 它能促进程序性细胞死亡/凋亡、诱导细胞周期停滞、抑制血管生成、抗炎、降低对致癌物的易感性、减少肿瘤细胞侵袭和转移, 并表现出抗氧化和抗炎特性。证据还表明, SFN 可能针对特定癌症中观察到的表观遗传改变, 通过组蛋白去乙酰化酶抑制、全局去甲基化和 microRNA 调节实现表观遗传调控和基因表达改变^[6-8]。鉴于 SFN 可能有助于预防癌症的发生和减轻癌症的进展, 本篇叙述了有关 SFN 在女性恶性肿瘤(即乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌)中的作用及机制的最新知识, 以期对未来女性恶性肿瘤的治疗提供建议。

2 SFN 在女性恶性肿瘤中的应用

2.1 SFN 在乳腺癌中的应用

乳腺癌被称为“粉红杀手”, 其发病率位居女性恶

性肿瘤的首位, 据流行病学分析, 在我国, 乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势, 每年有 30 余万人被诊断出乳腺癌。

Jackson SJ^[9]等以浓度梯度 SFN 作用于人乳腺癌 MCF-7 细胞, 发现 SFN 以剂量依赖性方式抑制 MCF-7 细胞增殖, 并且能延缓 G2/M 发生, 诱导乳腺癌有丝分裂细胞周期阻滞, 增加细胞周期蛋白 B2 蛋白和组蛋白 H1 磷酸化。其作用机制可能与正常微管蛋白聚合的破坏和/或对微管动力学的影响相关。同时还发现 SFN 和含异硫氰酸酯基的类似物在体外亦能抑制微管蛋白聚合。Cao C^[10]等研究人员发现 SFN 抑制乳腺癌细胞的抗肿瘤活性是因其作为一种天然生物活性 HDAC 抑制剂, 通过下调 USF5 来抑制 HDAC1 转录, 从而破坏乳腺癌细胞中的 LSD1 蛋白的稳定性。并提出 SFN 与 LSD5 抑制剂联合靶向 HDAC1-LSD1 轴可能是增强抗肿瘤疗效和克服表观遗传试剂在乳腺癌治疗中的非特异性副作用的有效策略。Fan Yang^[11]等研究显示 SFN 抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231、BT549 和 MDA-MB-468 细胞的细胞生长并诱导自噬, 其机制是通过下调 HDAC6 的表达诱导自噬, 导致磷酸酶和张力同系物(PTEN)的膜易位和乙酰化修饰增加。Ming Yang^[12]等发现 SFN 可以抑制细胞周期蛋白 B1, CDC2 和磷酸化 CDC2 的表达, 然后诱导 TNBC 细胞的 G2/M 相阻滞, 这可能是由于 SFN 诱导的各种乳腺癌细胞中肿瘤抑制基因 Egr1 上调。Cheng^[13]等人研究了 SFN 对三阴性乳腺癌 ZR-75-1 细胞存活的影响, 发现 SFN 以浓度依赖性方式降低细胞活力, 是通过降低 SERTAD1 表达触发乳腺癌细胞中的 G1/S 停滞。

2.2 SFN 在宫颈癌中的应用

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症, 也是妇科癌症死亡的主要原因。手术和同步放化疗(CCRT)是宫颈癌的标准治疗方法^[14]。

Sharma Chhavi 等发现与宫颈正常细胞相比, SFN 在宫颈癌 HeLa 细胞中诱导剂量依赖的选择性细胞毒性。此外, 与单独使用药物相比, SFN 和吉西他滨联合使用可以以协同方式增加 HeLa 细胞的生长抑制。Caspases 是细胞凋亡的重要介质, 其中, Caspase-3 是一种频繁激活的死亡蛋白酶, 催化许多关键细胞蛋白的特异性裂解。SFN 与吉西他滨可协同增强 Caspase-3 介导的细胞凋亡。对凋亡和炎症相关基因的表达分析显示, 萝卜硫素处理后, Bcl-2、COX-2 和 IL-1 β 的表达显著下调。表明 SFN 通过诱导细胞凋亡和抗炎作用发挥其抗癌作用^[15]。表观遗传调控, 如 DNA 甲基化和

组蛋白修饰被认为是主要的表观遗传事件, 并被认为是导致癌症发生和进展的许多基因(包括肿瘤抑制基因(TSGs))沉默的原因。表观遗传过程的动态性和可逆性使其成为逆转癌变过程的潜在靶点。TSGs 表达的表观遗传调控是由 DNA 甲基转移酶(DNMT)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)等关键酶介导的。Munawwar Ali Khan 等发现 SFN 通过靶向人宫颈癌 Hela 细胞中 DNMTB 和 HDAC1 的活性来调节表观遗传事件, 可能通过改变这些基因启动子区域的甲基化状态来重新激活表观遗传沉默的 TSGs。表明 SFN 可以作为 DNMT 和 HDAC 的有效抑制剂来预防宫颈癌^[6]。细胞毒性与细胞周期 G2/M 期的细胞积累有关。SFN 治疗使宫颈癌细胞周期阻滞和 Cyclin B1 表达下调, 但不影响 CDC2 表达。此外, GADD45 β 基因激活在细胞周期阻滞中的作用随 SFN 剂量成比例增加; 然而, 有丝分裂延迟和增殖抑制都取决于用于治疗宫颈癌细胞的 SFN 的剂量。这些结果表明, SFN 可能通过下调 Cyclin B1 基因表达, 解离 Cyclin B1/CDC2 复合物, 上调 GADD45 β 蛋白, 从而抑制 G2/M 期细胞的生长, 从而延缓宫颈癌的发展^[7]。放疗是晚期宫颈癌患者的主要治疗方法。然而, 相当一部分患者对放疗并不敏感。DNA 双链断裂修复失调是癌细胞在放疗耐药状态下的特征。有研究表明 SFN 可作为宫颈癌细胞放疗增敏剂。过表达 LATS2 可降低宫颈癌细胞存活率, LATS2 可作为 SFN 的下游靶点, 促进宫颈癌放射敏感性。此外, SFN 处理和 LATS2 过表达可以通过抑制 Rad51 和 MDC1 细胞核募集和 DNA 损伤修复来抑制照射后的宫颈癌细胞存活^[4]。

2.3 SFN 在子宫内膜癌中的应用

子宫内膜癌是导致死亡的第三位常见妇科恶性肿瘤(仅次于卵巢癌和宫颈癌)。在我国, 随着社会的发展和经济条件的改善, 子宫内膜癌的发病率亦逐年升高。

PI3K/AKT/mTOR 信号传导是一种主要的细胞存活途径, 已被证明在调节细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡方面发挥重要作用, 所涉及的激酶是治疗肿瘤的合理靶点, PI3K/AKT/mTOR 信号传导还与 ERK/MEK 信号传导串扰以调节细胞活力。ERK/MEK 信号通路也能够调节各种癌症的细胞增殖, 转移和存活。Rajani Rai 等研究表明 SFN 抑制子宫内膜癌细胞在 G2/M 期的生长。并使得抗凋亡蛋白如 Bcl2 和 Bcl-x1 被下调, 促凋亡蛋白如 BAX 以及 BAX/Bcl2 比率上调, 表明 SFN 还可诱导子宫内膜癌细胞系的内在凋亡。另外, 通过研究

发现 SFN 能够抑制子宫内膜癌中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路从而抑制子宫内膜癌细胞生长, 并且 SFN 也可激活 ERK 信号传导来抑制癌细胞的生长和侵袭性, 而 ERK 信号传导也可反过来调节细胞凋亡和 p21、E-钙粘蛋白、MMP2 和 CD44v6 的表达。具体机制不详, 需进一步研究评估^[7]。

2.4 SFN 在卵巢癌中的应用

卵巢癌是妇科癌症相关死亡的重要原因之一, 在中国, 卵巢癌是女性生殖系统第三大常见癌症, 但其生存率低于宫颈癌和子宫内膜癌, 卵巢癌的治疗包括肿瘤细胞减灭手术和铂类化疗。然而, 由于该疾病通常在晚期诊断, 其预后仍然很差。尽管在研究和开发针对人类卵巢癌的新型靶向疗法方面取得了实质性进展, 但药物研究的一个有用和有效的替代方案是药物的再利用。因此需要改进的靶向治疗策略来抑制卵巢癌的进展。

阚世锋等^[8]研究表明萝卜硫素与顺铂可协同作用, 通过调节细胞周期(S/G2/M 期阻滞)抑制卵巢癌 A2780 和 OVCAR 细胞增殖, 还可协同促进癌细胞凋亡。c - Myb 是一种已知在未成熟造血细胞中表达的原癌基因。近年来, c - Myb 的失调被认为在血液恶性肿瘤和几种实体肿瘤中发挥作用。其在卵巢癌患者中的表达有所增加, 且在高级别肿瘤中的表达高于低级别肿瘤。森天等发现 c - Myb 过表达可增强卵巢癌细胞的增殖和侵袭, 并可诱导顺铂耐药。而 SFN 能够逆转 c - Myb 诱导的顺铂耐药^[9]。miR-30a 是癌症发生和肿瘤进展的关键调节剂, 可作为癌基因或肿瘤抑制基因。miR-30a-3p 属于 miR-30a 家族, miR-30a-3p 在顺铂耐药细胞中的表达降低。ERCC1-XPF 二聚体催化的 DNA 损伤去除是 DNA 修复的限速步骤, ERCC1 是顺铂耐药的关键生物标志物。龚婷婷等^[20]将 SFN 运用于顺铂敏感性 A2780、IGROV1 卵巢癌细胞系及顺铂耐药性卵巢癌细胞系 A2780/CP70、IGROV1-R10SFN, 发现 SFN 对卵巢癌细胞顺铂耐药性可产生逆转作用。SFN 处理可以上调卵巢癌顺铂耐药细胞中的 miR-30a-3p 表达, 并且 SFN 可以下调顺铂耐药性卵巢癌细胞中 ERCC1 与 ATP7A 蛋白的表达, 因此, SFN 上调 miR-30a-3 表达是通过下调 ERCC1 和 ATP7A 的表达从而逆转顺铂耐药性。

3 展望与小结

SFN 作为一种由十字花科植物提取得到具有强大生物活性的天然产物, 近年来成为研究热点。其在女性恶性肿瘤体外实验中起到的抑制肿瘤进展、协同化疗

药物提升化疗效能的作用有目共睹, 有望为临床治疗提供补充。但 SFN 抗肿瘤活性机制的研究仍尚不全面, 此外, 其药代动力学和毒副作用目前也在广泛探索中。与 SFN 的安全性、副作用、治疗剂量和摄入频率有关的进一步临床研究和人体试验将有助于深入了解 SFN 的有益作用。与传统化疗药物相比, 或许 SFN 将提供一种容易获得、成本效益高、副作用小的替代化学预防方法。或许定期适量食用十字花科类蔬菜可促进整体健康和降低癌症风险。基于对当前研究的深入分析, SFN 是一种很有前途的抗女性恶性肿瘤和化学预防的植物化学物质, 具有很高的临床应用前景。

参考文献

- [1] Wang X, Yan Y, Chen X, et al. The Antitumor Activities of *Marsdenia Tenacissima*[J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8: 473.
- [2] Henry ML, Niu J, Zhang N, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-treated Breast-cancer Patients[J]. *JACC Cardiovascular Imaging*, 2018, 11(8): 1084-1093.
- [3] Zhi X, Zhang Y, Huang J, et al. Seven-membered Lactam Derivatives of Podophyllotoxins as New Pesticidal Agents[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 3917.
- [4] Janczewski L. Sulforaphane and Its Bifunctional Analogs: Synthesis and Biological Activity[J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1750.
- [5] Wu G, Yan Y, Zhou Y, et al. Sulforaphane: Expected to Become a Novel Antitumor Compound[J]. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 2020, 28(4): 439-446.
- [6] Kaiser AE, Baniasadi M, Giansiracusa D, et al. Sulforaphane: a Broccoli Bioactive Phytocompound with Cancer Preventive Potential[J]. *Cancers*, 2021, 13(19): 4796.
- [7] Rai Rajani, Essel Kathleen-Gong, Benbrook Doris-Mangiaracina, et al. Preclinical Efficacy and Involvement of AKT, mTOR, and ERK Kinases in the Mechanism of Sulforaphane against Endometrial Cancer[Z]. *Cancers (Basel)*, 2020;12(5):1273.
- [8] Nandini D, Rao R, Deepak B, et al. Sulforaphane in Broccoli: the Green Chemoprevention!! Role in Cancer Prevention and Therapy[J]. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2020, 24(2): 405.
- [9] Jackson Steven-J-T, Singletary Keith-W. Sulforaphane inhibits human MCF-7 mammary cancer cell mitotic progression and tubulin polymerization[Z]. *J Nutr*, 2004;134(9):2229-2236.
- [10] Cao C, Wu H, Vasilatos SN, et al. HDAC5-LSD1 Axis Regulates Antineoplastic Effect of Natural HDAC Inhibitor Sulforaphane in Human Breast Cancer Cells[J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 143(6): 1388-1401.
- [11] Yang F, Wang F, Liu Y, et al. Sulforaphane Induces Autophagy By Inhibition of HDAC6-mediated PTEN Activation in Triple Negative Breast Cancer Cells[J]. *Life Sciences*, 2018, 213: 149-157.
- [12] Yang M, Teng W, Qu Y, et al. Sulforaphane Inhibits Triple Negative Breast Cancer Through Activating Tumor Suppressor Egr1[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 158(2): 86-277.
- [13] Cheng A, Shen C, Hung C, et al. Sulforaphane Decrease of SERTAD1 Expression Triggers G1/S Arrest in Breast Cancer Cells[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2019, 22(5): 444-450.
- [14] Wang S, Wang Y, Liu X, et al. SFN Enhanced the Radiosensitivity of Cervical Cancer Cells Via Activating LATS2 and Blocking Rad51/MDC1 Recruitment to NDA Damage Site[J]. *Cancers*, 2022, 14(8).
- [15] Sharma Chhavi, Sadrieh Lida, Priyani Anita, et al. Anticarcinogenic effects of sulforaphane in association with its apoptosis-inducing and anti-inflammatory properties in human cervical cancer cells[Z]. *Cancer Epidemiol*, 2011;35(3):272-278.
- [16] Khan Munawwar-Ali, Sundaram Madhumitha-Kedhari, Hamza Amina, et al. Sulforaphane Reverses the Expression of Various Tumor Suppressor Genes by Targeting DNMT3B and HDAC1 in Human Cervical Cancer Cells[Z]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 412149.
- [17] Cheng Ya-Min, Tsai Ching-Chou, Hsu Yi-Chiang. Sulforaphane, a Dietary Isothiocyanate, Induces G2/M Arrest in Cervical Cancer Cells through CyclinB1 Downregulation and GADD45 β /CDC2 Association[Z]. *Int*

J Mol Sci, 2016;17(9):1530.

[18] Kan Shi-Feng,Wang Jian,Sun Guan-Xing. Sulforaphane regulates apoptosis- and proliferation-related signaling pathways and synergizes with cisplatin to suppress human ovarian cancer[Z]. Int J Mol Med, 2018: 2447-2458.

[19] Tian Miao,Tian Dan,Qiao Xiaofang, et al. Modulation of Myb-induced NF-kB -STAT3 signaling and resulting cisplatin resistance in ovarian cancer by dietary factors[Z], J Cell Physiol, 2019;234(11):21126-21134., 2019: 21126-21134.

[20] Gong T,Liu X,Zhan Z, et al. Sulforaphane Enhances the Cisplatin Sensitivity Through Regulating DNA Repair and Accumulation of Intracellular Cisplatin in Ovarian Cancer Cells[J]. Experimental Cell Research, 2020, 393(2): 112061.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS