

莱菔硫烷：一种潜力巨大的天然药物

彭鹤松, 魏凡舒, 杨春娟

(哈尔滨医科大学, 哈尔滨 150076)

[摘要] 天然药物疗效显著、不良反应较小,已被证明对包括癌症在内的多种人类疾病有效,在临床应用中越来越广泛。莱菔硫烷[1-异硫氰酸基-4-(甲基亚磺酰基)丁烷]是一种广泛存在于十字花科植物中的天然药物,在西兰花、芥蓝、花椰菜等蔬菜中含量丰富。目前,越来越多的证据表明莱菔硫烷不仅能有效预防和治疗各种癌症,如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、皮肤癌、膀胱癌和口腔癌等,而且在对抗阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症等神经退行性疾病方面有很好的疗效。此外,莱菔硫烷在预防氧化应激、抗炎、抗疲劳等方面也具有很大的潜力。本文就莱菔硫烷的生物活性和作用机制进行综述,并对莱菔硫烷的成药特性和毒性进行探讨。

[关键词] 莱菔硫烷;抗癌;神经保护作用;抗疲劳

[中图分类号] R93 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)04-0428-07

Sulforaphane: a natural drug with great potential

PENG He-song, WEI Fan-shu, YANG Chun-juan

(Harbin Medical University, Harbin 150076, China)

[Abstract] Natural medicines are becoming more and more popular in clinical applications because of their remarkable efficacy with few side effects. Natural pharmaceutical compounds have been shown to be effective against many human diseases, especially cancer. Sulforaphane (1-isothiocyanate-4-(methylsulfonyl) butane) is a natural drug, which widely exists in cruciferous plants and is abundant in broccoli, Chinese kale, broccoli and other vegetables. There is growing evidence that sulforaphane is effective in the prevention and treatment of various cancers, including prostate, breast, colon, skin, bladder and oral cancers. In addition, researchers have found that sulforaphane is highly effective in fighting neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. Moreover, sulforaphane has great potential in preventing oxidative stress, anti-inflammation and anti-fatigue. In this paper, the biological activity and mechanism of sulforaphane are reviewed, and the bioavailability and toxicity of sulforaphane are discussed.

[Key words] sulforaphane; anticancer; neuroprotective effect; antifatigue

减少水果和蔬菜的摄入与慢性疾病的风险增加有关^[1]。有很多研究已经证明了食用十字花科蔬菜(孢子甘蓝、卷心菜、西兰花等)可降低某些疾病的患病率,其中包括各种恶性肿瘤,如前列腺癌、肺

癌、结肠癌和乳腺癌等^[2-6]。Graham等^[7]对十字花科蔬菜摄入量减少与结肠癌风险增加之间的量效关系以及食用十字花科蔬菜的药用价值进行了各种探索。此外,之前进行的流行病学队列研究或病例对照研究的广泛回顾也报道了癌症风险与食用卷心菜、西兰花、花椰菜和孢子甘蓝之间呈负相关^[8]。此外,肥胖是一种普遍存在的低度炎症性疾病,可导致其他各种慢性疾病的发生。每天食用十字花科蔬菜对减轻体重有显著作用^[9]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81872979)

[作者简介] 彭鹤松,男,硕士研究生,研究方向:中药材药效物质基础以及质量标准控制。E-mail: penghesong1996@163.com。

[通讯作者] 杨春娟,女,教授,博士生导师,研究方向:中药材药效物质基础以及质量标准控制。E-mail: chunjuanyang@126.com。

1 莱菔硫烷简介

莱菔硫烷[sulforaphane, 1-isothiocyanato-4-(methylsulfinyl)-butane, 1-异硫氰酸基-4-(甲基亚磺酰基)丁烷, SFN]是异硫氰酸酯家族中的一员,其生物合成过程由硫代葡萄糖苷降解产生。硫代葡萄糖苷是一种主要存在于十字花科蔬菜,如西兰花、花椰菜、卷心菜和孢子甘蓝等中的非生物活性化合物,其基本结构由 β -D-硫代葡萄糖、脲磺酸盐和包括甲硫氨酸、色氨酸、苯丙氨酸或其他氨基酸的侧链结构组成^[11]。侧链结构可以包含脂肪族、芳香族或杂环族,这些决定了异硫氰酸酯的化学、物理和生物特性^[12]。SFN的生物合成是通过一种水解反应发生的,这种水解反应涉及植物中的芥子酶。硫代葡萄糖苷与这种酶分别存在于植物细胞的不同组织中,当植物细胞被破坏,两者相遇,硫代葡萄糖苷水解生成莱菔硫烷^[13]。SFN的生物合成过程不仅与芥子酶有关,也与植物组织中上皮硫特异蛋白(epithio-specifier)的蛋白质有关,这种蛋白会让异硫氰酸酯转化为腈,这种蛋白质在60℃~70℃加热5~10 min就会失活,在这种条件下,西兰花内SFN的形成可以增加3~7倍^[14]。

2 莱菔硫烷的生物利用度和成药性分析

由于其分子结构和亲脂性,莱菔硫烷有较高的生物利用度。近来研究人员发现,给大鼠口服莱菔硫烷后,大约1 h后在其血浆中出现并在4 h内达到血药浓度峰值^[15-16]。在哺乳动物体内,SFN通过谷胱甘肽转移酶催化的偶联反应与谷胱甘肽结合,以形成对SFN的持续吸收,维持其体内浓度梯度^[17-18]。

莱菔硫烷被摄入机体后,主要在小肠中段被吸收,继而通过被动扩散进入人体循环^[19]。SFN与血浆蛋白的硫醇基结合,穿过质膜进入细胞,在细胞中与谷胱甘肽反应形成偶联物,该偶联物被转运蛋白排出细胞并代谢成硫酸^[20]。这些代谢物被运送到肾脏,通过尿液排出^[21]。SFN在体内被快速吸收,1~3 h内达到峰值浓度,在低剂量给药情况下其生物利用度很高,随剂量增高其生物利用度会降低^[22]。此外,SFN在各组织中的药物浓度取决于该组织是否在器官末端,例如,皮下组织的SFN浓度低于血浆,而若要在皮下组织中达到同一浓度,机体需要摄入的剂量可能更多。在临床试验中SFN已经被证实每日3次剂量50~200 μmol 人体耐受性良好^[23-24]。

SFN的含量与多种因素有关,同一种植物的不

同部位,SFN的含量是不同的,同时还与栽培、气候和其他农艺因素等密切相关^[19]。据报道花椰菜芽的化学预防效果是成熟花椰菜头的20~50倍。花椰菜芽含有更多的硫代葡萄糖苷,这是一种有效的二相酶诱导剂;其次,由于花椰菜芽中吲哚和 β -羟基烯基硫代葡萄糖苷的含量极少,因此其潜在毒性较小^[25]。

利平斯基五规则是辉瑞公司资深药物化学家克里斯多夫·利平斯基在1997年提出的筛选类药分子的5条基本法则,符合利平斯基五规则的化合物会有更好的药动学性质,在生物体内代谢过程中会有更高的生物利用度,因而也更有可能是口服药物。对照利平斯基五规则,通过查询网站(<https://www.molecular-modelling.ch/index.html>)可以得知:莱菔硫烷相对分子质量为177.29, <500;分子结构中无氢键供体,小于规则要求的5个;氢键受体有2个,不超过10个;化合物脂水分配系数的对数值约为1.93,在-2~5之间;分子结构中可旋转键有5个,未超过10个。以上均符合利平斯基提出的成药五规则,综合考虑其在体内较高的生物利用度和较稳定的药动学参数,莱菔硫烷具有成为有效药物的巨大潜力。

3 莱菔硫烷与癌症

基因和表观遗传的变化可导致转录失调,这与癌变和癌症的进展密切相关。表观遗传机制包括翻译后组蛋白修饰、DNA甲基化、非编码RNA和染色质重构。表观遗传改变可引起肿瘤抑制基因的抑制和致癌基因的促进,导致癌症的发展。基因突变是不可逆的,但表观遗传改变可能是可逆的,这使它们成为癌症化学预防的潜在目标^[26-27]。

SFN有许多预防癌症的特性,有大量的研究证明,其可以促进细胞程序性死亡/凋亡,诱导细胞周期阻滞,抑制血管生成,改变对致癌物的易感性,减少侵袭和转移,并表现出抗氧化和抗炎特性。有证据表明,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、整体去甲基化和microRNA调节机制逆转基因转录的异常变化^[28]。SFN在表观遗传调节中的作用在各种癌症中得到了广泛的研究。SFN可能直接或间接参与某些基因转录活性的有效上调和表观遗传改变的恢复。SFN通过靶向组蛋白去乙酰化酶(HDAC)和DNA甲基转移酶(DNMT)来改变表观遗传途径,从而改变癌症中的基因转录和表达。SFN可以改善线

粒体功能,减少脂质过氧化。SFN 可以逆转异常的表现遗传标记^[29]。

Meeran 等^[30]首先在人乳腺癌细胞(MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞系)中观察到 SFN 可以显著抑制 DNMT1 和 DNMT3a 的表达,其抑制作用和剂量呈正相关,在正常 MCF10A 细胞中也有较小程度的抑制。SFN 可显著下调乳腺癌细胞中人端粒逆转录酶(hTERT)的水平,从而诱导癌细胞凋亡。

Li 等^[29]观察到 SFN 是一种有效的 HDAC 抑制剂,可以抑制 hTERT,从而重新激活阴性乳腺癌细胞中雌激素受体(ER)。产后早期摄入 SFN 和西兰花芽可预防晚年乳腺癌的发生,其机制与改变肿瘤相关基因 *TERT*, *c-Myc*, *p16* 和 *p53* 的表达密切相关^[31-32]。

Atwell 等^[27]根据各种临床前和临床研究,对 SFN 在乳腺癌和前列腺癌中的表现遗传学改变, SFN 在细胞周期、凋亡、炎症、抗氧化防御和癌细胞信号转导中的作用及其与表现遗传学机制的关系作出一系统综述。Kaufman-Szyczyk 等^[28]认为 SFN 可间接下调组蛋白去乙酰化酶活性,进而促使基因启动子甲基化。

研究人员发现,SFN 能抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中 hTERT 以及 DNMT1 和 DNMT3a 的表达并引起 hTERT CpG 去甲基化。SFN 处理后,染色质标记物如 H3K9ac 和 acetyl-H4 的表达增加, hTERT 启动子 H3K9me3 和 H3K27me3 的表达减少,表示发生了染色质重塑。这些变化导致了乳腺癌细胞的死亡^[33]。SFN 在前列腺癌中也能降低 DNMT 表达,抑制甲基化沉默 cyclin D2 的表达^[34]。

研究人员发现,SFN 可能影响组蛋白甲基化,并可能改变基因表达。SUV39H1 是前列腺癌细胞中的一种酶,受到 SFN 暴露的影响,因此提示该酶是一种治疗靶点。SFN 已被证明可以有效治疗晚期癌症,并与现有的常规疗法联合防止转移。它有助于肿瘤抑制基因的重新表达,从而导致选择性杀死癌细胞,减少癌症的进展。临床人体试验证明 SFN 的受益效应被广泛探索^[35]。

SFN 在不同的阶段靶向诱导凋亡,包括下调抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bel-XL,上调促凋亡因子 Bax,激活 caspase 3,降解和/或裂解 poly(ADP 核糖)聚合酶^[36]。Wang 等^[37]观察到 SFN 对急性髓系白血病细胞具有抗癌作用,其呈剂量和时间依赖性地上调 Bax 和 Caspase 3,下调 Bcl 2 诱导人白血病细胞

KG1a 和 K562 凋亡。

SFN 被证明可以调节癌细胞中的 STAT3,并预防紫外线(UV)光诱导的皮肤癌和黑色素瘤^[23]。SFN 引起 Nrf2 的表现遗传学再激活,从而在小鼠皮肤肿瘤模型中下调靶基因 *HO 1*, NAD(P) H: 醌氧化还原酶 1 (*NQO1*) 和 *UGT1A1*^[31] 的表达。

SFN 可增加 Nrf2 mRNA 和蛋白的表达,并可调节降低 DNMT1 和 DNMT3a 下游靶基因 *NQO1*。在体内和体外的肿瘤发生过程中, SFN 还能上调 HDACs 1, 4, 5 和 7, 并提高活性染色质标志物乙酰组蛋白 3 的水平,还可以部分通过表现遗传修饰 *Nrf2* 基因的表达调控抗氧化应激通路^[38]。

SFN 可以通过调节谷胱甘肽来达到抗癌作用。谷胱甘肽是一种抗氧化剂,可以抑制一相酶,如有促进细胞增殖和肿瘤生长功能的细胞色素 450; SFN 还可以通过各种机制诱导二相酶,从而清除破坏 DNA 的化学物质。另一方面, Xu 等^[39]观察到 Nrf 2 的过表达使癌细胞对少数化疗药物产生耐药性。作者认为,在癌症治疗过程中, SFN 可以消除某些化疗药物的耐药性,同时利用 SFN 的抗癌特效起到治疗癌症的作用,只是 SFN 的摄入剂量有待进一步研究。

研究人员发现,经常吃西兰花(虽然不是每天吃)的人比那些饮食中不吃或很少吃西兰花的人的肿瘤抑制基因 *p16* 的表达水平更高。而 SFN 会在 24 h 内被人体清除,表明即使被清除, SFN 及其代谢物也能在体内触发表现遗传机制,增强对癌症的抑制作用^[40]。SFN 可以诱导 Nrf2 的转录表达,在癌症发展的后期阶段, Nrf2 蛋白会促进肿瘤生长,并导致动脉斑块的形成。因此,需要进一步研究 Nrf2 在癌症和心血管系统疾病中的作用。

SFN 已被证明能诱导结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌和肺癌小鼠的癌细胞凋亡。尽管 SFN 的益处已在细胞、动物和一些人体试验中得到证实,但目前 SFN 的使用仅限于作为常规化疗和放疗的辅助手段。它可能有助于预防头颈部癌症幸存者的复发。Bauman 等^[41]对小鼠和人类进行了研究,发现 SFN 的使用存在一些不良影响。SFN 被认为会导致癌细胞的自噬。用 SFN 治疗前列腺癌细胞系 PC-3 和 LNCap 会导致微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 的上调、加工和到自噬体的募集^[42]。

核因子 κ B (NF- κ B) 通过抑制增殖、血管生成和侵袭的机制抑制肿瘤生长。炎症可以诱导肿瘤增殖,减少细胞凋亡,从而增加肿瘤发展的风险。SFN

被认为可以减少血细胞中炎症因子的分泌,从而阻止 NF- κ B 对 DNA 的作用^[43]。

与正常细胞不同,癌细胞逃避了 DNA 修复机制,并迅速分裂,传播有缺陷的突变,它们不响应凋亡细胞信号。花椰菜提取物可引起被线粒体激活的癌细胞凋亡,也可引起 S 期和 M 期细胞分裂的停滞,这一现象并不特异于任何细胞和组织。这导致了细胞分裂周期 25C 的减少和有丝分裂纺锤体组装的破坏。SFN 被认为可以抑制微管蛋白聚合^[44]。据报道,在包括 PC3 细胞在内的许多细胞系中,SFN 处理后,通过激活激活蛋白 1 (activator protein 1, AP 1) 转录因子而激活 MAPK/ERK 通路,该转录因子在细胞凋亡中起作用^[45]。

Tang 等^[46]还发现西兰花提取物具有防止癌细胞增殖的能力,这归因于西兰花中异硫氰酸酯的存在。此外,西兰花中的 SFN 诱导了二期酶的形成。西兰花提取物显示出与 SFN 类似的抗增殖特性,这表明它们可以作为 SFN 的替代品,用于潜在的临床试验和使用。因此,天然的 SFN 更容易获得,而且制备过程不那么复杂,得到它的成本更低,成本效益更高。然而,在西兰花的植物组织中存在可以使莱菔硫烷结构改变的上皮硫特异蛋白,制备西兰花提取物时可能会由于这种蛋白而导致 SFN 的流失。需要进一步的研究来保持这些提取物的稳定性。

新生血管生成是癌变过程中的一个重要步骤,它与癌细胞的快速分裂息息相关。SFN 可以抑制新血管的生长,从而抑制肿瘤的生长。此外,SFN 可以防止肿瘤的侵袭和转移以及阻止激素敏感肿瘤的发生和发展,如前列腺癌,Beaver 等^[47]认为十字花科蔬菜的摄入量与患前列腺癌的风险呈负相关。

癌症干细胞(CSCs)有诱发肿瘤并使其生长的特性,癌症复发以及化疗药物耐药性也与其有关,SFN 可阻滞其特性^[48]。Liu 等^[49]2017 年观察到 SFN 以剂量依赖性方式降低口腔鳞癌 CSCs 的增殖率,此外,他们还注意到 SFN 对正常口腔黏膜细胞增殖的影响很小。口腔癌 CSCs 的迁移性、侵袭性、克隆性、体内致瘤性降低,抑瘤 miR200c 水平呈剂量依赖性升高,提示 SFN 抑制了 CSCs 的起始性和干细胞特性。在整体和体外动物实验中,这导致了肿瘤生长的减少,并阻止了新的肿瘤的发展。SFN 可能通过改变 NF- κ B、上皮间充质转化和 Wnt/ β -catenin 途径靶向各种癌症中的 CSCs^[48]。研究人员认为与常规化疗并用 SFN 作为辅助疗效更好^[50]。

文献中对 SFN 调控 miRNA 表达的评估有限,需要进一步研究才能完全了解。SFN 对 miR-23b 和 miR-27b 在结直肠癌细胞中的表达有显著的上调作用^[50]。HPV 诱发宫颈癌和幽门螺杆菌诱发胃癌已被证实。SFN 在预防这些癌症方面是有效的。研究发现 SFN 能有效减少小鼠上皮内瘤变向宫颈癌的转化^[51]。此外,在小鼠和人体试验中发现,纯化的 SFN 对根除该毒株有效^[52]。SFN 调节 toll 样受体(TLR)激活和信号的能力被认为是一种额外的化学预防特性。Zhu 等^[53]观察到 SFN 抑制 TLR3,能够调节 NF- κ B 信号通路和下游基因表达,包括白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子 α 的下调。

综合考虑以上各方面,SFN 诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞,作为抗氧化剂降低氧化应激反应,诱导 Nrf2 抑制炎症,抑制组蛋白去乙酰化酶和 DNA 甲基化从而改变表观遗传机制,诱导谷胱甘肽转硫酶 GST 和醌氧化还原酶 1 等二相酶,从而保护细胞免受致癌物和活性氧引起的 DNA 损伤,扰乱致癌信号通路。所以 SFN 是一种潜力非凡的天然化合物,将其开发成抗癌药物可能具有非常远大的前景。

4 莱菔硫烷的其他健康益处

除了抗癌,SFN 还有其他有益的作用。SFN 具有神经保护作用,可用于治疗创伤性脑损伤、阿尔茨海默病和帕金森病等。使用 SFN 治疗后,自闭症患者在社会交往、异常行为和语言交流方面都有了改善。SFN 是一种富硫化合物,具有分子靶点 Nrf2, Nrf2 可能与神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、兴奋性毒性和神经元损伤等神经退行性疾病的病理事件有关^[54]。研究发现,Nrf2 的表达可以被 SFN 调控,Nrf2 通过调节具有解毒和抗氧化作用的细胞保护酶发挥作用,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1 (NQO-1)、血红素加氧酶 1 (HO-1)、谷胱甘肽 s 转移酶、硫氧还蛋白还原酶等,从而抵消氧化应激^[55]。Nrf2 是一种具有帽领结构的亮氨酸拉链(bZIP)基本转录因子,在人类中由 *NFE2L2* 基因编码。此外,Nrf2 还是氧化还原平衡和细胞解毒反应的主要调节因子,它可以刺激细胞防御机制^[56]。Nrf2 信号通路涉及抗氧化反应元件(ARE)和 kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)。在生理条件下,Keap1 将 Nrf2 隔离在细胞质中,由于半胱氨酸残基、Nrf2 作为氧化还原传感器,通过泛素-蛋白酶体系统(UPS)促进 Nrf2 的泛素化和降解^[57-58]。随后,Nrf2 被易位到核中,Keap1 的半胱氨酸残基在核中发生氧化,并

随后得到稳定^[59-61]。在细胞核内,Nrf2 通过与肌筋膜纤维肉瘤癌基因同源物(musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue, Maf) 相互作用,激活 ARE。ARE 在细胞保护基因的转录调控中发挥关键作用,从而发挥神经保护作用^[62]。相反,在应激条件下,如氧化应激和活性氧(ROS)或活性氮(RNS)的产生,Nrf2 泛素化和降解被阻断^[58]。因此,SFN 通过 Keap1/Nrf2/ARE 通路,特别是通过增强 Nrf2 的活化,可通过上调 GSH 过氧化物酶 1,NQO-1,HO-1 和 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶等控制 GSH 合成的分子,有助于对抗氧化应激^[63-64]。

西兰花中含有一种黄酮类山柰酚,对治疗各种过敏很有效^[65]。西兰花含有维生素 A 和大量的纤维,有助于消化和肠道健康。它能降低胆固醇,对抗消化系统导致溃疡的幽门螺杆菌。十字花科蔬菜中含量很高的类胡萝卜素、叶黄素和玉米黄质对于眼部健康很有益处^[66]。此类蔬菜还可以提供重要的维生素和矿物质,包括镁、钾、钙、蛋白质和维生素 C,可以改善骨骼健康、延缓衰老、增强免疫力、促进头发生长、预防非酒精性脂肪肝。西兰花的血糖指数很低,因为它含有可溶性纤维和铬,适量食用对糖尿病患者有益^[67]。

此外,SFN 具有抗炎作用,可以预防许多慢性疾病,如结肠炎、关节炎和包括哮喘、慢性阻塞性肺疾病在内的呼吸系统相关问题。SFN 还有助于防止动脉增厚,从而降低心脏病的风险。据报道 SFN 还能降低胆固醇水平^[68]。

5 莱菔硫烷的不良反应

SFN 就像一把双刃剑。适量吃西兰花等十字花科蔬菜是有益的,然而过量食用可能会导致一些不良反应。糖尿病患者过量进食西兰花可引起低血糖。也有报道摄入极端剂量的 SFN 可能引起肝毒性。由于十字花科蔬菜纤维含量较高,过量食用的不良反应如胃刺激、肠易激综合征、腹泻、腹痛和胀气也时有报道。西兰花中的异硫氰酸酯被认为是引起甲状腺肿大的原因,该类化合物可以改变机体对碘的摄取,从而改变甲状腺的功能,导致甲状腺功能减退^[65]。西兰花中含有的农药残留中有很多有害物质,如其中的甲醛致癌,还可能导致过敏反应,如皮疹、瘙痒、鼻塞、气喘和部分人群头痛。因为西兰花中维生素 E、维生素 C 等抗氧化剂含量丰富,而抗氧化剂可通过降低肺癌细胞中 P53 表达来增加肺癌细胞增殖,可能会加速高危人群中早期肿瘤病变的

发生,所以食用过多西兰花的吸烟者可能有患肺癌的风险^[69];过量食用西兰花的人患出血性中风的风险升高与西兰花中含量丰富的维生素 E 有关,因为维生素 E 可能会导致血压升高^[70];西兰花中钾含量较高,摄入过量会导致低血压的风险^[71];另外西兰花中的维生素 K 可能会改变血液凝块,如果摄入过量会增加血液稀释剂治疗患者的出血风险^[72]。因此,虽然西兰花有益健康,但是过量摄入会产生一些不良反应。

6 结论

西兰花及其嫩芽含有天然的异硫氰酸酯,如具有强大抗癌特性的 SFN。体外和动物实验广泛研究了 SFN 在治疗不同类型癌症和其他疾病方面的作用。虽然市面上已经有了一些保健品,但它们距离成为药品还有很长的路要走。此外,SFN 的药动学和不良反应正在被广泛研究,有关其安全性、不良反应、隔离、治疗剂量和摄入频率的进一步临床研究和人体试验将有助于了解这些异硫氰酸酯的有益影响。与传统化疗药物相比,其提供了一种容易获得且成本低廉的替代化学预防的方法,并且不良反应小。定期适量食用这些十字花科蔬菜对促进整体健康和降低癌症风险是有效的。

[参 考 文 献]

- [1] BAZZANO LA, SERDULA MK, LIU SM. Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2003, 5(6): 492-499.
- [2] MANCHALI S, CHIDAMBARA MURTHY KN, PATIL BS. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables [J]. *J Funct Foods*, 2012, 4(1): 94-106.
- [3] CIPOLLA BG, MANDRON E, LEFORT JM, et al. Effect of sulforaphane in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(8): 712-719.
- [4] JIANG LL, ZHOU SJ, ZHANG XM, et al. Sulforaphane suppresses *in vitro* and *in vivo* lung tumorigenesis through downregulation of HDAC activity[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 78: 74-80.
- [5] KIM DH, SUNG B, KANG YJ, et al. Sulforaphane inhibits hypoxia-induced HIF-1 α and VEGF expression and migration of human colon cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(6): 2226-2232.
- [6] LIU XJ, LV KZ. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis [J]. *Breast*, 2013, 22(3): 309-313.
- [7] GRAHAM S, DAYAL H, SWANSON M, et al. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1978, 61(3): 709-714.
- [8] VERHOEVEN DT, GOLDBOHN RA, VAN POPPEL G, et al. Epidemiological studies on Brassica vegetables and cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996, 5(9): 733-748.
- [9] BERTOIA ML, MUKAMAL KJ, CAHILL LE, et al. Changes in

- intake of fruits and vegetables and weight change in United States men and women followed for up to 24 years: analysis from three prospective cohort studies [J]. *PLoS Med*, 2015, 12 (9): e1001878.
- [10] PANJWANI AA, LIU H, FAHEY JW. Crucifers and related vegetables and supplements for neurologic disorders: what is the evidence? [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2018, 21 (6): 451 – 457.
- [11] VANDUCHOVA A, ANZENBACHER P, ANZENBACHEROVA E. Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties [J]. *J Med Food*, 2019, 22(2): 121 – 126.
- [12] PEROCO P, BRONZETTI G, CANISTRO D, et al. Glucoraphanin, the bioprecursor of the widely extolled chemopreventive agent sulforaphane found in broccoli, induces phase-I xenobiotic metabolizing enzymes and increases free radical generation in rat liver[J]. *Mutat Res*, 2006, 595(1–2): 125 – 136.
- [13] DINKOVA-KOSTOVA AT, KOSTOV RV. Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(6): 337 – 347.
- [14] MATUSHESKI NV, JUVIK JA, JEFFERY EH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli[J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(9): 1273 – 1281.
- [15] MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5): 727 – 747.
- [16] HU R, HEBBAR V, KIM BR, et al. *In vivo* pharmacokinetics and regulation of gene expression profiles by isothiocyanate sulforaphane in the rat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(1): 263 – 271.
- [17] RUHEE RT, SUZUKI K. The integrative role of sulforaphane in preventing inflammation, oxidative stress and fatigue: a review of a potential protective phytochemical[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6): E521.
- [18] UDDIN MS, MAMUN AA, JAKARIA M, et al. Emerging promise of sulforaphane-mediated Nrf2 signaling cascade against neurological disorders[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 707: 135624.
- [19] WU X, ZHOU QH, XU K. Are isothiocyanates potential anticancer drugs? [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(5): 501 – 512.
- [20] CHUNG FL, JIAO D, GETAHUN SM, et al. A urinary biomarker for uptake of dietary isothiocyanates in humans[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998, 7(2): 103 – 108.
- [21] MENNICKE WH, KRAL T, KRUMBIEGEL G, et al. Determination of *N*-acetyl-*S*-(*N*-alkylthiocarbamoyl)-*L*-cysteine, a principal metabolite of alkyl isothiocyanates, in rat urine[J]. *J Chromatogr*, 1987, 414(1): 19 – 24.
- [22] HANLON N, COLDHAM N, GIELBERT A, et al. Absolute bioavailability and dose-dependent pharmacokinetic behaviour of dietary doses of the chemopreventive isothiocyanate sulforaphane in rat[J]. *Br J Nutr*, 2008, 99(3): 559 – 564.
- [23] DINKOVA-KOSTOVA AT, JENKINS SN, FAHEY JW, et al. Protection against UV-light-induced skin carcinogenesis in SKH-1 high-risk mice by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts [J]. *Cancer Lett*, 2006, 240(2): 243 – 252.
- [24] TAHATA S, SINGH SV, LIN Y, et al. Evaluation of biodistribution of sulforaphane after administration of oral broccoli sprout extract in melanoma patients with multiple atypical nevi [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(7): 429 – 438.
- [25] SHAPIRO TA, FAHEY JW, WADE KL, et al. Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: metabolism and excretion in humans[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(5): 501 – 508.
- [26] VAIPOULOS AG, ATHANASOULA KCH, PAPAVALIIOU AG. Epigenetic modifications in colorectal cancer: molecular insights and therapeutic challenges [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 971 – 980.
- [27] ATWELL LL, HSU A, WONG CP, et al. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(3): 424 – 433.
- [28] KAUFMAN-SZYMCZYK A, MAJEWSKI G, LUBECKA-PIETRUSZEWSKA K, et al. The role of sulforaphane in epigenetic mechanisms, including interdependence between histone modification and DNA methylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 29732 – 29743.
- [29] LI YY, ZHANG T. Targeting cancer stem cells with sulforaphane, a dietary component from broccoli and broccoli sprouts [J]. *Future Oncol*, 2013, 9(8): 1097 – 1103.
- [30] MEERAN SM, PATEL SN, TOLLEFSBOL TO. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11457.
- [31] SU ZY, ZHANG CY, LEE JH, et al. Requirement and epigenetics reprogramming of Nrf2 in suppression of tumor promoter TPA-induced mouse skin cell transformation by sulforaphane [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2014, 7(3): 319 – 329.
- [32] SU XL, JIANG X, MENG LB, et al. Anticancer activity of sulforaphane: the epigenetic mechanisms and the Nrf2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 5438179.
- [33] CARLOS-REYES Á, LÓPEZ-GONZÁLEZ JS, MENESES-FLORES M, et al. Dietary compounds as epigenetic modulating agents in cancer[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 79.
- [34] ROYSTON KJ, PAUL B, NOZELL S, et al. Withaferin A and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(1): 67 – 74.
- [35] WATSON GW, WICKRAMASEKARA S, PALOMERA-SANCHEZ Z, et al. SUV39H1/H3K9me3 attenuates sulforaphane-induced apoptotic signaling in PC3 prostate cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2014, 3: e131.
- [36] PARK SY, KIM GY, BAE SJ, et al. Induction of apoptosis by isothiocyanate sulforaphane in human cervical carcinoma HeLa and hepatocarcinoma HepG2 cells through activation of caspase-3 [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(1): 181 – 187.
- [37] WANG F, CHEN L, ZHU S, et al. SFN induces apoptosis of acute human leukemic cells through modulation of Bax, Bcl-2, Caspase-3[J]. *Int J Pharmacol*, 2018, 14: 369 – 476.
- [38] ZHANG CY, SU ZY, KHOR TO, et al. Sulforaphane enhances Nrf2 expression in prostate cancer TRAMP C1 cells through epigenetic regulation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1398 – 1404.
- [39] XU TZ, REN DM, SUN XF, et al. Dual roles of sulforaphane in cancer treatment [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2012, 12(9): 1132 – 1142.
- [40] RAJENDRAN P, KIDANE AI, YU TW, et al. HDAC turnover, ChIP acetylation and dysregulated DNA damage signaling in colon cancer cells treated with sulforaphane and related dietary isothiocyanates[J]. *Epigenetics*, 2013, 8(6): 612 – 623.
- [41] BAUMAN JE, ZANG Y, SEN M, et al. Prevention of carcinogen-induced oral cancer by sulforaphane [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(7): 547 – 557.
- [42] HERMAN-ANTOSIEWICZ A, JOHNSON DE, SINGH SV. Sulforaphane causes autophagy to inhibit release of cytochrome C and apoptosis in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5828 – 5835.
- [43] HEISS E, HERHAUS C, KLIMO K, et al. Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(34): 32008 – 32015.
- [44] JACKSON SJ, SINGLETARY KW. Sulforaphane inhibits human MCF-7 mammary cancer cell mitotic progression and tubulin polymerization [J]. *J Nutr*, 2004, 134(9): 2229 – 2236.
- [45] XU CJ, YUAN XL, PAN Z, et al. Mechanism of action of iso-

- thiocyanates: the induction of ARE-regulated genes is associated with activation of ERK and JNK and the phosphorylation and nuclear translocation of Nrf2[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(8): 1918 - 1926.
- [46] TANG L, ZHANG YS, JOBSON HE, *et al.* Potent activation of mitochondria-mediated apoptosis and arrest in S and M phases of cancer cells by a broccoli sprout extract[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(4): 935 - 944.
- [47] BEAVER LM, KUINTZLE R, BUCHANAN A, *et al.* Long non-coding RNAs and sulforaphane: a target for chemoprevention and suppression of prostate cancer[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 42: 72 - 83.
- [48] LI YY, BUCKHAULTS P, LI SZ, *et al.* Temporal efficacy of a sulforaphane-based broccoli sprout diet in prevention of breast cancer through modulation of epigenetic mechanisms[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(8): 451 - 464.
- [49] LIU CM, PENG CY, LIAO YW, *et al.* Sulforaphane targets cancer stemness and tumor initiating properties in oral squamous cell carcinomas via miR-200c induction[J]. *Taiwan Yi Zhi*, 2017, 116(1): 41 - 48.
- [50] SLABY O, SVOBODA M, MICHALEK J, *et al.* microRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application[J]. *Mol Cancer*, 2009, 8: 102.
- [51] GALAN MV, KISHAN AA, SILVERMAN AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of Helicobacter pylori infection: a preliminary report[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(7 - 8): 1088 - 1090.
- [52] STANLEY M. Chapter 17: genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies[J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003(31): 117 - 124.
- [53] ZHU JZ, GHOSH A, COYLE EM, *et al.* Differential effects of phenethyl isothiocyanate and D, L-sulforaphane on TLR3 signaling[J]. *J Immunol*, 2013, 190(8): 4400 - 4407.
- [54] UDDIN MS, MAMUN AA, JAKARIA M, *et al.* Emerging promise of sulforaphane-mediated Nrf2 signaling cascade against neurological disorders[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 707: 135624.
- [55] EGGLE AL, GAY KA, MESECAR AD. Molecular mechanisms of natural products in chemoprevention: induction of cytoprotective enzymes by Nrf2[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(Suppl 1): S84 - S94.
- [56] DHAKSHINAMOORTHY S, JAISWAL AK. Functional characterization and role of INrf2 in antioxidant response element-mediated expression and antioxidant induction of NAD(P)H: quinone oxidoreductase1 gene[J]. *Oncogene*, 2001, 20(29): 3906 - 3917.
- [57] MCMAHON M, THOMAS N, ITOH K, *et al.* Dimerization of substrate adaptors can facilitate cullin-mediated ubiquitylation of proteins by a "tethering" mechanism: a two-site interaction model for the Nrf2-Keap1 complex[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24756 - 24768.
- [58] ZHANG MJ, AN CR, GAO YQ, *et al.* Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 100: 30 - 47.
- [59] OSBURN WO, WAKABAYASHI N, MISRA V, *et al.* Nrf2 regulates an adaptive response protecting against oxidative damage following diquat-mediated formation of superoxide anion[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2006, 454(1): 7 - 15.
- [60] KOBAYASHI A, KANG MI, WATAI Y, *et al.* Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(1): 221 - 229.
- [61] ITOH K, TONG KI, YAMAMOTO M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10): 1208 - 1213.
- [62] ITOH K, CHIBA T, TAKAHASHI S, *et al.* An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 236(2): 313 - 322.
- [63] KENSLER TW, EGNER PA, AGYEMAN AS, *et al.* Keap1-nrf2 signaling: a target for cancer prevention by sulforaphane[J]. *Top Curr Chem*, 2013, 329: 163 - 177.
- [64] BERGSTRÖM P, ANDERSSON HC, GAO Y, *et al.* Repeated transient sulforaphane stimulation in astrocytes leads to prolonged Nrf2-mediated gene expression and protection from superoxide-induced damage[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2 - 3): 343 - 353.
- [65] HIGDON JV, DELAGE B, WILLIAMS DE, *et al.* Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis[J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(3): 224 - 236.
- [66] VILLARREAL-GARCÍA D, ALANÍS-GARZA PA, DEL ROSARIO CUÉLLAR-VILLARREAL M, *et al.* Effects of different defrosting methods on the stability of bioactive compounds and consumer acceptability of frozen broccoli[J]. *Cyta J Food*, 2015, 13: 312 - 320.
- [67] VILLARREAL-GARCÍA D, AJACOB-VELÁZQUEZ D. Glucosinolates from broccoli: Nutraceutical properties and their purification[J]. *Curr Trends Nutraceuticals*, 2016;1:1 - 6.
- [68] BERGSTRÖM P, ANDERSSON HC, GAO Y, *et al.* Repeated transient sulforaphane stimulation in astrocytes leads to prolonged Nrf2-mediated gene expression and protection from superoxide-induced damage[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2 - 3): 343 - 353.
- [69] SAYIN VI, IBRAHIM MX, LARSSON E, *et al.* Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(221): 221ra15.
- [70] GAZIS A, WHITE DJ, PAGE SR, *et al.* Effect of oral vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation on vascular endothelial function in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(4): 304 - 311.
- [71] AXLER MR, KASEMAN KE, KINGHAM AL, *et al.* Urinary Potassium Excretion Inversely Correlates with Diastolic Blood Pressure Variability in Healthy Normotensive Adults[J]. *FASEB J*, 2022, 36.
- [72] SCHURGERS LJ, TEUNISSEN KJ, HAMULYÁK K, *et al.* Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7[J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3279 - 3283.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-04-18