

萝卜硫素抗癌作用研究进展

刘昕昕, 邹萍, 朱晨晨, 王洋, 王子铭

Research Progress on Anticancer Effects of Sulforaphane

LIU Xinxin, ZOU Ping, ZHU Chenchen, WANG Yang, and WANG Ziming

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023080072>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

茶多酚的抗癌作用机制及EGCG纳米载体技术研究进展

Research Progress on the Anticancer Mechanism of Tea Polyphenol and EGCG Nanocarrier Technology

食品工业科技. 2019, 40(16): 343-348 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.16.057>

普洱茶挥发性组分的抗癌、抗炎功能特性

Anti-cancer and Anti-inflammatory Activities of Volatile Components from Pu-erh Tea

食品工业科技. 2019, 40(3): 97-105 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.03.016>

鱿鱼蛋白抗氧化肽的稳定性及抗疲劳和抗癌活性

The stability of antioxidant peptides from squid and their anti-fatigue and anti-cancer activities

食品工业科技. 2017(16): 60-64 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.16.012>

食源性抗炎肽的制备、分离、鉴定及其抗炎机制研究进展

Research progress in the preparation, isolation, identification and anti-inflammatory mechanism of anti-inflammatory peptides derived from food

食品工业科技. 2017(15): 335-341 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.15.063>

发芽处理对青稞 β -葡聚糖抗氧化和抗炎作用的影响

Effect of Germination on the Anti-oxidation and Anti-inflammatory of Qingke β -glucan

食品工业科技. 2020, 41(17): 308-313 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020.17.052>

典型甜菊糖苷的抗氧化和抗炎活性

Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of Steviol Glycosides

食品工业科技. 2019, 40(8): 260-265,271 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.08.044>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

刘昕昕, 邹萍, 朱晨晨, 等. 萝卜硫素抗癌作用研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(12): 386–394. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023080072

LIU Xinxin, ZOU Ping, ZHU Chenchen, et al. Research Progress on Anticancer Effects of Sulforaphane[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(12): 386–394. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2023080072

· 专题综述 ·

萝卜硫素抗癌作用研究进展

刘昕昕¹, 邹萍², 朱晨晨², 王洋², 王子铭^{1,*}

(1.温州大学生命与环境科学学院, 浙江温州 325000;

2.东北林业大学生命科学学院, 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 癌症是威胁人类健康的头号杀手, 其致死率占所有疾病之首。目前, 治疗癌症的方式不可避免地存在相关副作用, 因此开发安全、有效的抗癌药物成为人们关注的焦点。萝卜硫素作为十字花科植物中生物活性高的天然化合物之一, 具有抗癌、抗氧化、抗病毒等特性, 其中, 治疗癌症的作用机理被人们广泛研究。萝卜硫素可以通过调控细胞周期、抑制细胞的迁移和侵袭以及抑制凋亡相关蛋白的表达从而抑制癌细胞的生长, 也可以通过抗炎和抗氧化, 抑制癌细胞的发生和发展。与传统治疗癌症的方法相比, 萝卜硫素具有安全、易获得的特点, 在抗癌方面有很大的发展潜力。本文综述了近两年萝卜硫素抗癌作用机制, 为萝卜硫素的抗癌作用的进一步研究提供了相应的理论依据。

关键词: 萝卜硫素, 抗癌特性, 抗炎, 抗氧化, 作用机制

中图分类号: TS255.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2024)12-0386-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2023080072



本文网刊:

Research Progress on Anticancer Effects of Sulforaphane

LIU Xinxin¹, ZOU Ping², ZHU Chenchen², WANG Yang², WANG Ziming^{1,*}

(1.College of Life and Environmental Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325000, China;

2.College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: Cancer is the leading cause of mortality in human health, with the highest mortality rate among all diseases. Unfortunately, most of the current cancer treatments inevitably come with certain side effects. Therefore, a significant amount of research is focused on the development of safe and effective anticancer drugs. Sulforaphane is one of the most bioactive natural compounds isolated from cruciferous plants. Numerous studies show its anti-cancer, antioxidant, and antiviral properties, as well as its anticancer mechanisms. Sulforaphane can inhibit the growth of cancer cells by regulating the cell cycle, inhibiting cell migration and invasion, and inhibiting the expression of apoptosis related proteins. It can also inhibit the occurrence and development of cancer cells through anti-inflammatory and antioxidant measures. Some reports also indicate that sulforaphane can impede the development of cancer cells through its anti-inflammatory and antioxidant effects. Compared to most traditional cancer treatment methods, sulforaphane is much safer and more reliable. It is also more readily available and has great anticancer potential. This paper review the anticancer mechanisms of sulforaphane over the past two years and provide the corresponding theoretical basis for further research on the anticancer effects of sulforaphane.

Key words: sulforaphane(SFN); anti-cancer properties; anti-inflammatory; antioxidant; mechanism of action

《2020 年癌症统计》表明, 2020 年癌症的确诊病例达到 1930 万例, 癌症的死亡病例将近 1000 万例, 占有所有疾病死亡率之首^[1]。在我国, 癌症也是导致死

亡的主要原因, 大数据表明, 2022 年我国癌症的确诊病例预估为 480 万例, 癌症的死亡病例预估为 321 万例, 采取有效的方式预防和治疗癌症尤为重

收稿日期: 2023-03-15

基金项目: 浙江省教育厅(科技)一般项目(Y202250066); 省自然科学基金-青年基金项目(LQ23C020001)。

作者简介: 刘昕昕(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 生物化学与分子生物学, E-mail: 1962724692@qq.com。

* 通信作者: 王子铭(1988-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 生物活性物质利用, E-mail: 170306245@qq.com。

要^[2]。癌症治疗手段主要包括手术、化疗和放疗,通常采用两种方式相结合的方式来获得更好的预后效果^[3],但是无法避免对机体的损伤,产生消化不良反应、骨髓抑制、内分泌失调等情况,使患者备受煎熬,治疗效果十分受限。开发天然化合物作为抗癌药物辅助治疗,减少癌细胞的耐药性及机体的损伤,对提高肿瘤患者的存活率和生活质量有重要意义^[4]。

近年来随着对食物抗癌作用的深入研究,发现十字花科植物的摄入量与癌症呈负相关趋势^[5]。在十字花科植物如花椰菜、卷心菜和芥蓝等植物中,萝卜硫素(Sulforaphane, SFN)是其中抗癌活性最好的化合物之一^[6]。SFN 是一种天然的异硫氰酸盐,分子式为 C₆H₁₁NOS₂, 相对分子质量为 117.3, 化学结构式见图 1^[7]。SFN 的前体是硫代葡萄糖苷,后者主要分布在十字花科植物的种子和幼苗中。植物受到损伤时分泌黑芥子酶,水解硫代葡萄糖苷生成异硫氰酸酯,主要为 SFN^[8]。

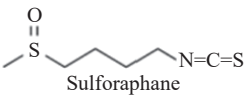


图 1 萝卜硫素的化学结构^[7]
Fig.1 Chemical structure of SFN^[7]

SFN 具有安全、有效、低成本的特点,并且可以通过膳食补充获得,因而被广泛关注^[9]。研究表明通过抑制 I 相代谢酶、诱导 II 相代谢酶的活性,减轻一些致癌物、毒素、活性氧和其他炎症诱导产生的机体损伤^[10],且近些年来研究发现 SFN 具有多种药理作用,如抗癌^[6]、抗氧化^[11]、抗衰老^[12]、抗病毒^[13]、抗糖尿病^[14]、抗血栓^[15]等。因此,SFN 能够有效的发挥抗癌作用,对于多发性骨髓瘤^[16]、结肠癌^[17]、胃癌^[18]、乳腺癌^[19]、卵巢癌^[20]等癌细胞都具有明显的抑制作用。本文综述了 SFN 通过抑制癌细胞周期,抑制癌

细胞迁移与侵袭,诱导癌细胞凋亡,调控多种炎症通路、抗氧化途径,以及与其他药物联合使用而抑制肿瘤的发展(如表 1 所示),期待为 SFN 及其衍生物作为抗癌药物研究提供参考。

1 萝卜硫素抑制癌细胞周期

细胞增殖是细胞正常的生命活动,连续分裂的细胞具有细胞周期。而癌细胞无限增殖,可能与细胞周期失控有关。细胞周期的调节依赖于细胞周期蛋白(cyclin)对细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的结合与激活,从而驱动细胞周期^[21-22]。不同阶段,不同的 cyclin 结合不同 CDK 发挥作用,比如 G₂/M 期, cyclinB 与 CDK1 结合,进入 M 期进程^[23],而这些细胞周期调控蛋白容易成为周期阻滞药物的作用靶点,抑制细胞增殖^[24]。SFN 抑制人肝癌 HepG2 细胞 cyclin B1 蛋白表达,将细胞周期阻滞在 G₂/M 期^[25]。SFN 与帕拉替尼联用,使胃癌 SCG-7901 细胞的细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期,抑制胃癌细胞增殖^[19]。吉非替尼和 SFN 联用,使吉非替尼耐药肺癌细胞 PC9/AB11 的周期阻滞在 G₁ 期^[26](图 2)。

“基因保卫者”P53(抑癌基因)与其下游靶蛋白 P21(细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)参与细胞周期的调控。当细胞受到损伤,P53 被激活,P21 迅速表达,抑制 cyclin 和 CDK 的结合,从而抑制细胞周期^[23],因此 P21 可以作为分子靶点抑制癌细胞增殖。研究发现 SFN 能够促进 P21 蛋白表达,抑制癌细胞中 CDK 的表达,抑制癌细胞的细胞周期^[27-28]。高浓度 SFN 与其水解酶提取物提高人星形细胞瘤 1321N1 细胞中非 P53 调控的 P21 蛋白表达,导致 G₂/M 期阻滞,抑制肿瘤增殖^[28]。在胃癌 BGC-823 和 MGC-803 细胞中,SFN 上调 P53 蛋白和 P21 蛋白的表达,抑制 CDK2 蛋白表达,将胃癌细胞周期阻滞在 S 期^[18]。SFN 提高甲状腺癌 FTC133、8305C、

表 1 SFN 的抗癌作用及其机制
Table 1 Anti-cancer effects and mechanisms of SFN

作用机制	癌症类型	评价模型	作用途径	参考文献
抑制癌细胞周期	人星形细胞瘤	1321N1	上调P21蛋白表达, G ₂ /M期阻滞	[28]
	甲状腺癌	FTC133、8305C、BCPAP、K1	上调P21蛋白表达, 抑制 <i>Cdk1</i> 、 <i>Cdk2</i> 、 <i>CyclinB1</i> 和 <i>Cdc25C</i> 表达	[27]
	急性白血病		上调P21蛋白表达, 抑制CDC2和CDC2/cyclin B表达	[29]
	乳腺癌	MCF-7、MDA-MB-231	降低RB磷酸化	[31]
抑制癌细胞迁移与侵袭	甲状腺癌	FTC133、8305C、BCPAP、K1	抑制PI3K/Akt信号通路, 促进E-cadherin的表达	[27]
	肝母细胞瘤	U87MG、U373MG	激活ERK1/2信号通路, 降低MMP-2表达	[33]
	乳腺癌	4T1	下调HDA5C表达, 抑制Vimentin、MMP-9的表达	[35]
	乳腺癌	MCF-7	改变PML结构, 抑制癌细胞转移	[37]
促进癌细胞凋亡	胃癌	BGC-823、MGC-803	激活P53蛋白, 上调Bax表达	[18]
	肝癌	HepG2	Bax/Bcl比值上升	[25]
	结肠癌	SW-480	上调Bax合成	[44]
	结肠癌	HT29	激活caspase 8介导的外源凋亡途径	[17]
抑制炎症发展	肝癌	HepG2	降低IL-6的表达	[56]
	胃癌	SCG7901	抑制IL-6、IL-8、TNF-α	[59]
调节抗氧化	结肠癌	HCT116	介导Nrf2信号通路中抗氧化酶表达以及抗凋亡蛋白表达	[62]
	乳腺癌	骨髓间充质干细胞	激活Nrf2途径, 促进HO-1, 抑制COX-2	[64]

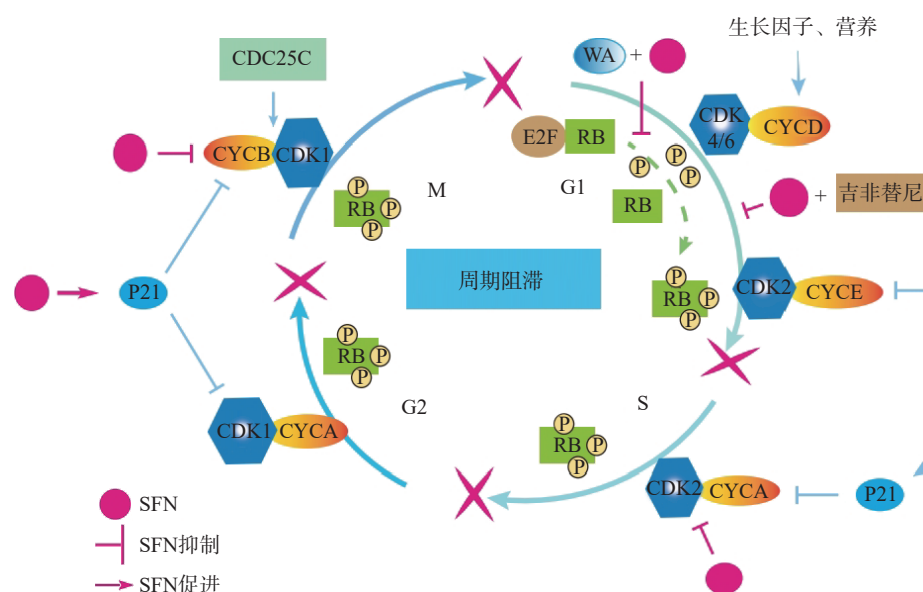


图2 SFN 调控细胞周期机制

Fig.2 SFN regulates the mechanisms of the cell cycle

BCPAP 和 K1 细胞中 P21 蛋白表达,抑制 *Cdk1*、*Cdk2*、*CyclinB1* 和 *Cdc25C* 基因的表达,使癌细胞周期阻滞在 G_2/M 期^[27]。而对于急性白血病而言, P53 蛋白不发生突变, SFN 激活 P53 信号通路,诱导下游 P21 蛋白表达,抑制 CDC2 和 CDC2/cyclin B 的表达,细胞停滞在 G_2/M 期,停止增殖^[29]。

在细胞周期 G_1 早期, RB(视网膜母细胞瘤蛋白)与转录因子 E2F 结合,以非磷酸化形式存在; G_1 晚期, cyclinE-CDK2 复合物使 RB 磷酸化, E2F 发生转录,细胞进入 S 期^[30]。RB 过度磷酸化与细胞周期失去抑制相关, SFN 和 WA(一种类固醇内酯)联合使用降低 RB 磷酸化,使乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞周期阻滞在 G_1 期^[31]。

以上研究表明,萝卜硫素针对不同肿瘤细胞,通过抑制相关周期调控蛋白表达,诱导肿瘤细胞凋亡,阻碍肿瘤细胞增殖,达到抗肿瘤效果。

2 萝卜硫素抑制癌细胞的迁移与侵袭抑制癌症

癌细胞的迁移与侵袭是加速癌症恶化的重要因素,也是癌症治疗复发的重要原因。抑制癌细胞的迁移与侵袭,防止癌细胞扩散,会减轻癌细胞扩散产生的不良后果。癌细胞转移过程中会发生上皮间质转化(EMT)过程,该过程使细胞从相对稳定的状态转变为具有转移和侵袭能力的状态,涉及胞内胞外多种复杂的信号通路如 PI3K/Akt、ERK1/2、Wnt/ β -catenin 等,以及 EMT 过程相关重要靶点的变化,如 E-cadherin 表达减少, Vimentin、Twist、MMP-2、MMP-9、Snail 表达的增加等,促进 EMT 途径^[32]。

研究发现 SFN 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制 Vimentin 和 E-cadherin 的转录抑制因子 Slug、Twist 的表达,促进下游 E-cadherin 的表达,抑制甲状腺癌 FTC133、8305C、BCPAP 和 K1 细胞的 EMT

途径,阻碍癌细胞的迁移与侵袭^[27]。此外, SFN 与吉非替尼联合使用抑制 PI3K/AKT 信号通路,抑制癌细胞的 EMT 途径,从而克服肺癌细胞 PC9/AB11 的耐药性^[26]。基质金属蛋白酶(MMP)能够水解细胞外基质(ECM),破坏细胞表面的组织学屏障,对于肿瘤细胞的迁移与侵袭起到关键性作用,因此靶向 MMP-2、MMP-9 能抑制肿瘤迁移与侵袭。有研究表明 SFN 通过激活 ERK1/2 信号通路降低 MMP-2 的活性,并上调糖蛋白粘附分子 CD44v6,抑制肝母细胞瘤 U87MG 和 U373MG 细胞伪足的形成,抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[33-34]。HDA5C 在乳腺癌中异常高表达,研究发现 SFN 通过下调 HDA5C 的表达,可以抑制 Vimentin、MMP-9 的表达,上调 E-cadherin 的表达,从而抑制乳腺癌细胞 4T1 的迁移和侵袭^[35]。

miRNA 是一种非编码 RNA,其异常表达参与癌症的发生和发展。miR-29a-3p 被发现在不同的癌症中抑制癌细胞的增殖、转移和凋亡,具有抑制癌症发展的作用。研究发现 SFN 上调胃癌 GC 细胞中 miR-29a-3p 的表达使 Wnt/ β -catenin 信号通路失活,其中, ECM 能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,加速癌细胞的转移,而 SFN 促进 miR-29a-3p 的成熟,后者协助 SFN 破坏 ECM 的结构,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[36]。

人乳腺癌细胞 MCF-7 中含有早幼粒细胞白血病蛋白(PML),促使 MCF-7 细胞增殖、迁移以及生长, SFN 改变 PML 蛋白中半胱氨酸残基,使其结构发生改变,失去功能,降低致癌特性^[37]。蛋白精氨酸转移酶 5(PRMT5)与甲基小体蛋白 50(MEP50)表达量升高与间皮瘤细胞的迁移与侵袭有关, SFN 通过降低 PRMT5 和 MEP50 的表达,抑制间皮瘤转移^[38]。SFX-01(SFN 中添加 α -环糊精复合物配制而成的稳定试剂),能够抑制异种移植肿瘤的生长,并且抑制乳

腺癌肿瘤起始干细胞的转移,对于患者可能具有更好的治疗效果^[39]。创伤愈合实验和 Transwell 实验表明 SFN 能够抑制肝癌 HepG2 细胞的迁移与侵袭^[25]。

上述研究结果显示, SFN 通过抑制相关信号通路、靶向 EMT 途径标志物,抑制 EMT 途径,以及促进相关 miRNA 的表达,抑制癌细胞的迁移和侵袭。

3 萝卜硫素促进癌细胞凋亡抑制癌症

对于正常细胞而言,细胞凋亡是受基因调控的为了维持内环境稳定的自主有序的死亡。而对于癌细胞而言,凋亡受到抑制,癌细胞的无限增殖是癌症发展的基础。因此,诱导癌细胞凋亡在抗肿瘤方面发挥至关重要的作用。

细胞凋亡主要可以分为外源凋亡途径(又称死亡受体通路)和内源凋亡途径。其中外源凋亡途径是由凋亡信号分子和细胞表面受体结合启动的,经过一系列途径,活化半胱氨酸依赖性天冬氨酸蛋白酶(caspase),最终诱导细胞凋亡。内源凋亡途径是由线粒体中的细胞色素 C(CytC)介导的通路,进而激活 caspase 家族,导致细胞凋亡^[40-41]。

SFN 通过介导内源凋亡途径,使癌细胞凋亡。内源性凋亡途径中 CytC 的释放受 Bcl-2 蛋白家族影响^[42], SFN 通过激活 P53 的表达,诱导 Bcl-2 蛋白家族中促凋亡蛋白 Bax 的表达,促使胃癌 BGC-823 和 MGC-803 细胞发生内源性细胞凋亡^[18]。研究发现 SFN 可以诱导肝癌 HepG2 细胞中 Bax/Bcl 比值的上升,促进肝癌 HepG2 细胞的内源凋亡途径^[25]。此外, SFN 可以加速食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞中 caspase 9 的裂解促进癌细胞凋亡,说明 SFN 可以提高 caspase 依赖的内源凋亡途径^[43]。5-FU 是有效治疗结肠癌的化疗药物,但是癌细胞会产生耐药性,

SFN 通过上调 Bax 的合成,增强了 5-FU 对结肠癌 SW-480 细胞的诱导凋亡能力^[44](图 3)。

有些癌症的治疗可以通过细胞凋亡的内源和外源途径双重作用来抑制其发展。SFN 类似物与 5-FU 联合使用诱导结肠癌 HT29 细胞的凋亡,其中, SFN 类似物可以激活 caspase 8 介导的外源凋亡途径, 5-FU 可以激活 caspase 9 介导的线粒体内源凋亡途径,因此联合治疗效果更好^[17]。PARP(与 DNA 修复相关的酶)能够被 caspase 3 水解,促进 DNA 降解, SFN 可以促进肝母细胞瘤(HB)中 caspase 3 的表达升高, PARP 蛋白的裂解,加速肝母细胞瘤的外源凋亡途径; SFN 还能促进 Bax 的表达,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,促进 HB 的内源凋亡途径^[34]。

由此可见, SFN 既能上调 caspase 介导的外源凋亡途径,也能促进线粒体介导的内源凋亡途径,还能与其他药物联合,共同发挥诱导肿瘤细胞的凋亡的作用。

4 萝卜硫素抑制炎症的发展抑制癌症

持续的炎症可能会导致正常细胞向恶性细胞转化,增加肿瘤发生的可能性^[45];而一些肿瘤的发展也会过度表达 IL-1 β 、iNOS、TNF- α 等促炎症因子,激活相关炎症通路如 NF- κ B 信号通路等,进而加剧恶性肿瘤的发展^[46]。因此,抑制炎症的发生也格外重要。

4.1 萝卜硫素调控 NF- κ B 炎症通路抑制癌症及其并发症

NF- κ B 是经典的炎症信号通路,当机体受到如促炎症介质因子(TNF- α)、脂多糖(LPS)、活性氧(ROS)或其他物理化学因素等诱导后,与细胞膜表面 TNF-R 受体相结合,将信号向下游传递,导致 NF- κ B 蛋白三聚体复合物中的 I κ B 蛋白磷酸化并从中解

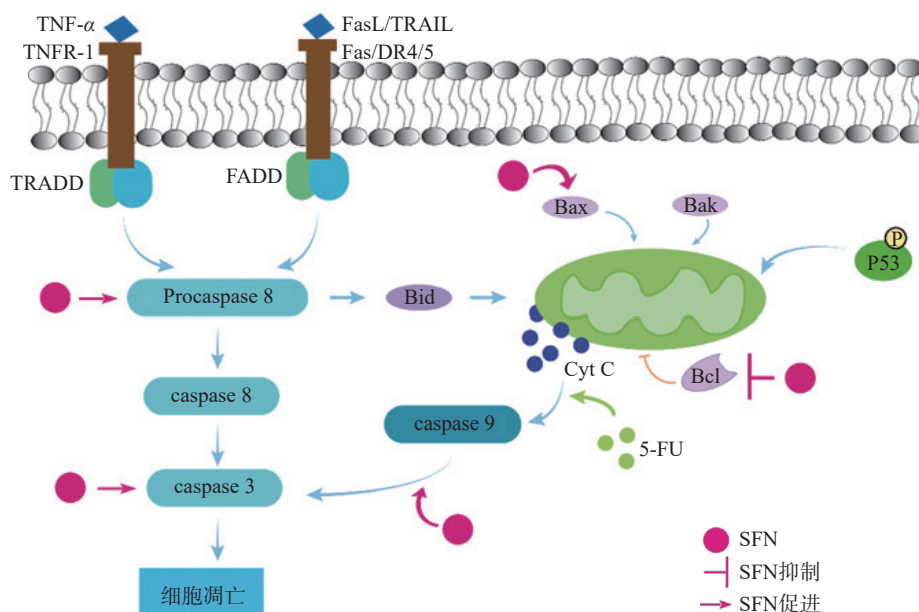


图 3 SFN 调控细胞凋亡机制

Fig.3 SFN regulates the mechanisms of the cell apoptosis

离, NF- κ B 暴露出核定位信号序列, 从细胞质转移到细胞核内, 启动下游炎症相关基因的表达, 引发许多慢性炎症的发展, 这可能会导致癌症的发生^[45]。SFN 可以抑制镉诱导的人正常肺上皮 BEAS-2R 细胞产生 ROS, 而抑制 NF- κ B 信号通路的发生, 抑制炎症微环境的发生, 最终抑制 BEAS-2R 细胞向恶性细胞的转化, 抑制肺癌的发生^[47]。NLRP3 炎症小体是 NF- κ B 信号通路的靶蛋白, 可以激活促炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-18 等的表达, 从而诱导炎症反应^[48]。SFN 抑制 NF- κ B 的核转位, 抑制其下游靶基因的表达, 如 IL-1 β 、iNOS、TNF- α 等促炎因子, 对于抑制癌症的发生与发展有着非常重要的作用(图 4)。

4.2 萝卜硫素调控炎症细胞因子抑制癌症

近些年, 抑制细胞因子(TNF、IL-1 β 和 IL-6)来抑制炎症和癌症的发展也被广泛研究, 炎症细胞因子过表达与肿瘤生长、转移、血管生成相关^[49], 因此, 药物靶向炎症细胞因子能够缓解肿瘤的发展^[50]。肠道炎症与巨噬细胞的表型有关, M1 型巨噬细胞可以使 IL-1 β 、iNOS 表达, 释放促炎症因子, 加剧炎症反应, M2 型可有效的消除炎症^[51], 而 SFN 可以促进 IL-10 的表达, 进而使 STAT3 磷酸化, 激活 STAT3 信号通路, 使巨噬细胞从 M1 表型转换为 M2 表型, 对肠道炎症起到保护作用, 防止其发生恶性病变^[52]。癌性骨痛(CIBP)会使免疫细胞产生 IL-6、TNF- α 等促炎症因子, 加剧疼痛和肿瘤的发展^[53]。SFN 不仅可以上调 Nrf2 信号通路, 抑制促炎症因子的表达, 减缓 CIBP 外, SFN 还能上调 MOR 的表达, 增强吗啡对 CIBP 的缓解作用^[54]。癌症导致的代谢紊乱与

炎症密不可分, 癌症患者的 IL-6 高表达会加速癌症的进程^[55]。SFN 会降低肝癌 HepG2 细胞中 IL-6 的表达量, 同样抑制癌症的发展^[56]。IL-8 高表达会促进癌细胞的转移^[57], TNF- α 会增加癌细胞的增殖、抑制凋亡、促进血管的生成以及促进迁移和侵袭等特性^[58]。SFN 可以抑制胃癌细胞 SCG7901 中的 IL-6、IL-8、TNF- α 的合成, 并且抑制相关的炎症信号通路, 抑制胃癌的发展^[59]。

5 萝卜硫素调节抗氧化途径抑制癌症

Keap1-Nrf2 信号通路是比较经典的抗氧化通路。正常状态下, Keap1 与 Nrf2 相互作用, 使得 Nrf2 被泛素化降解; 在炎症或者氧化应激的状态下, Keap1 与 Nrf2 解偶联, 导致 Nrf2 转移至细胞核, 启动下游抗氧化酶基因的表达, 使细胞免受伤害。有研究表明, 增强 Nrf2 能够预防癌症和其他疾病, 因此, 调控 Keap1-Nrf2 信号通路抑制抗氧化过程, 最终达到抗肿瘤的目的^[60]。p53 对于 Nrf2 信号通路的调控是双相的, 当存在较低浓度的 ROS 时, p53 促进对 Nrf2 信号通路的调控, 上调抗氧化基因的表达, 清除 ROS; 而当细胞持续处于氧化应激时, 高浓度 p53 抑制 Nrf2 抗氧化促细胞存活途径, 促进细胞凋亡^[61]。因而, 对于含有 p53 的结肠癌 HCT116 细胞, SFN 起到了双相生长的作用^[62], 即低浓度($\leq 5 \mu\text{mol/L}$)促进细胞增殖, 高浓度($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)抑制细胞增殖, 这是由于低浓度的 SFN 可以介导 Nrf2 信号通路中抗氧化酶的表达以及抗凋亡蛋白的表达, 而高浓度的 SFN 会促进凋亡相关基因的表达促使细胞凋亡, 并且在含有 p53 基因的 HCT116 细胞中效果显著。

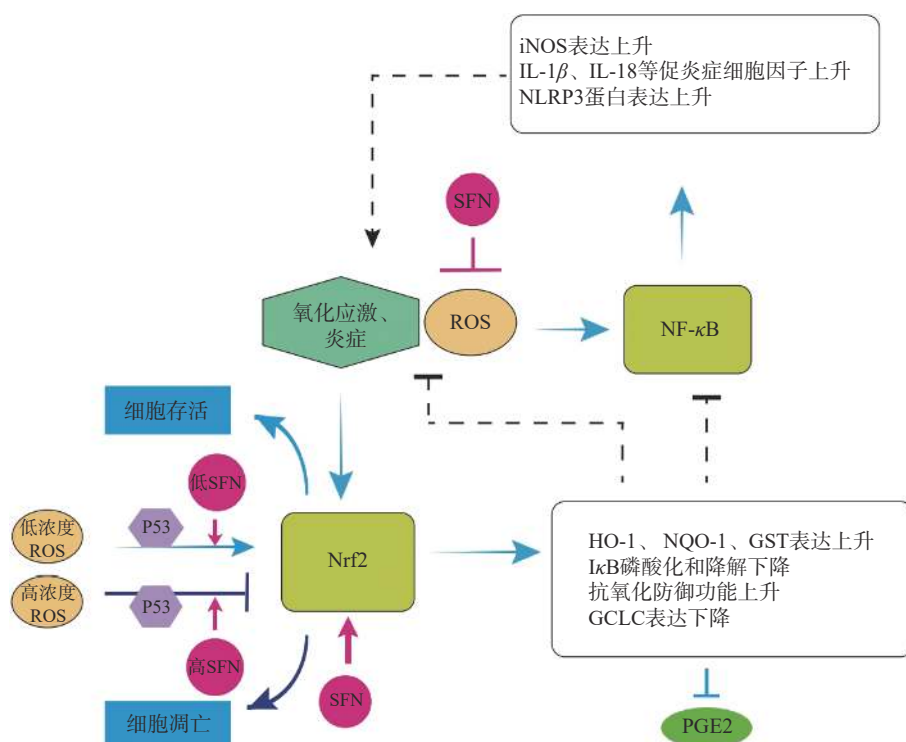


图4 SFN 调节炎症和抗氧化抑制癌症过程

Fig.4 SFN regulates inflammation and antioxidant suppression of cancer progression

SFN 可以使 BEAS-2BR 的恶性转化细胞恢复自噬,抑制组成型 Nrf2 的活性,下调抗凋亡蛋白的表达,抑制凋亡抗性,抑制肿瘤的发生^[47]。研究发现 SFN 与阿霉素联合使用,SFN 会降低阿霉素治疗骨髓间充质干细胞(MDSCs)产生的耐药性^[63],对抑制乳腺癌有更强的作用效果。SFN 抑制 MDSCs 的作用机制是通过激活 Nrf2 途径,促进下游血红素氧合酶(HO-1)、谷氨酰半胱氨酸连接酶(GCLC)等酶的表达,进而抑制 COX-2 的表达,抑制其下游产物 PGE2 的表达,从而抑制 MDSCs 的积累^[64]。细胞内发生氧化应激会积累大量的 ROS,影响线粒体的电子传递,继而引发细胞凋亡、坏死^[65]。Nrf2 可以调节 ROS 的数量而调节细胞内的氧化应激反应^[66],最终能够抑制癌症的发展。研究显示,日常摄食蔬菜获得的 SFN 含量一般 $\leq 2 \mu\text{mol/L}$,且 $< 2 \mu\text{mol/L}$ 的 SFN 可以通过降低胃黏膜 MNP01 细胞中的 ROS 而消除细胞的氧化应激反应,其机理同样是激活 Nrf2 途径提高抗氧化酶的表达,发挥细胞保护活性预防癌症的发生^[67]。SFN 能够激活 Keap1-Nrf2 信号通路,激活下游靶基因包括 HO-1、NQO-1、GSTs 等抗氧化基因,降低癌细胞中 ROS 的含量以及降低氧化应激和炎症反应,抑制相关癌症的进程。

6 其他机制

MicroRNA 是一组约 22 个核苷酸构成的短链非编码 RNA,其作用是通过与目标 mRNA 结合并使其降解,达到基因沉默的目的^[68]。有研究发现,miRNA 作为肿瘤的抑制基因或者癌基因,其调控异常导致肿瘤的发生,因此,靶向 miRNA 可以作为肿瘤治疗的新策略^[69]。在胃癌 SGC7901 细胞中,SFN 上调 miR-4521 的表达,后者靶向 PIK3R3 抑制胃癌细胞自噬,从而抑制胃癌的发展^[70]。Georgikou 等^[71]制备的 SFN 衍生物,能够调控 NF- κ B 信号通路,并上调 miR27b-5p 和 miR29b-1-5p 表达,对多种癌细胞的生长具有明显的抑制作用,且几乎无副作用。有研究发现,将厚朴酚和 SFN 制成杂化物 CT1-3,其抗癌特性比二者单独给药的效果要好,且几乎没有毒副作用,CT1-3 既能抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达、促进促凋亡蛋白 Bax 的表达,促进线粒体介导的细胞凋亡,又能抑制癌细胞的迁移与侵袭^[72]。Gaspardo 等^[73]发现靶向 miR-15b-5p 的肽-核酸能够抑制结肠癌 HT29 细胞侵袭而促进细胞凋亡,SFN 联合肽-核酸使用促进凋亡的效果更强。

他莫昔芬和氟维司群是治疗晚期雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌的药物,但是副作用也较为明显,会使 STAT3 发生磷酸化,磷酸化的 STAT3 会使 ALDH+乳腺癌肿瘤起始干细胞的数目和致癌性均增加,而 SFX-01 可以靶向 STAT3,抑制其磷酸化,SFX-01 与抗雌激素药物联合使用对晚期 ER+细胞有较好的治疗效果^[39]。SFN 和帕拉替尼联合使用可以通过介导 AMPK 通路诱导 SCG-7901 胃癌细胞凋

亡^[19]。肺癌 PC9/AB11 细胞对吉非替尼具有耐药性,有研究表明,SFN 和二氢咖啡酸(1:1)联合使用对结肠癌 HT29 细胞具有较强的毒性作用,其机制为 SFN 和二氢咖啡酸能够促进细胞内 ROS 的产生,进而激活细胞内一系列信号通路,上调 P21 的表达,下调 cyclin D1,阻断细胞周期,且 ROS 大量产生会导致细胞色素 C 的释放,引发内源凋亡途径^[74]。研究表明,将 SFN 和顺铂包裹在纳米粒子中,建立 SFN-CDPP-NPs 体系能有效的抑制乳腺癌的进程,其作用机理是能够降低乳腺癌细胞中 GSH 的含量,诱导 DNA 损伤,且能够高效靶向肿瘤部位,提高抗癌特性^[75]。

高浓度的 SFN 可以导致急性髓系白血病细胞 U-937 发生铁下垂,包括谷胱甘肽(GSH)的含量下降,谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)表达量降低以及脂质过氧化等特征,诱导 AML 细胞发生非 caspase 依赖性死亡^[76],SFN 能够抑制急性髓系白血病细胞 U937 的生长,与视黄酸联合使用能够增强 U937 细胞产生 ROS,诱导细胞凋亡^[77]。TAp63 α 是 P53 家族的转录因子,TAp63 α 能够促进结直肠癌干细胞的生成,其下游靶基因是 Lgr5, Lgr5 可以促进 β -catenin 的积累,SFN 可以靶向这一系列途径,抑制结直肠癌干细胞的合成^[6]。研究发现,SFN 还能够抑制三阴性乳腺癌(TNBC)的发展,其原因可能是 SFN 靶向抑制乳腺肿瘤起始干细胞的形成来抑制乳腺癌的进程^[77]。对于表皮鳞状细胞癌,2 型谷氨转氨酶(TG2)的封闭构象是维持癌细胞具有侵袭特性的重要酶,SFN 的直接作用靶点 TG2, SFN 可以共价结合 TG2,使其保持开放构象而抑制 TG2 的活性^[78]。HIF-1 α 被认为在低氧条件下可以激活糖酵解途径,SFN 可以降低 HIF1- α 的含量并阻断其靶向作用而抑制低氧条件下膀胱癌细胞系的糖酵解途径,抑制癌细胞的增殖^[79]。

7 结论与展望

由此可见,SFN 能够抑制细胞周期,抑制癌细胞的迁移和侵袭,通过内源凋亡途径和外源凋亡途径诱导癌细胞的凋亡,通过调控 NF- κ B 信号通路和 Nrf2 信号通路抑制炎症来抑制癌症的发生。此外,研究表明,SFN 及其制剂与某些药物联合使用能够有效抑制癌细胞的数量和致癌性。因此,开发 SFN 作为抗癌药物具有非常广阔的前景。

目前正在开发和研究提高花椰菜中 SFN 的含量以及制备良好的 SFN 运输载体,提高 SFN 的应用效率。Amer 等^[80]发现用一定浓度的茉莉酮酸甲酯(MeJA)和水杨酸(SA)作为外源诱导因子处理花椰菜后,产生的 SFN 含量更高,并用 SFN 提取物处理 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系发现,SFN 可以更好地提升促凋亡基因表达,诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡,这对于未来使用纯化的 SFN 或 SFN 制剂进行体外实验提供了更好的思路。Gu 等^[81]制备一种纳米

载体,将疏水的 SFN 封装在其中,并且利用透明质酸对乳腺肿瘤干细胞表面标记物 CD44+的特异性,对乳腺癌干细胞具有靶向效应。对于 SFN 靶向癌细胞的体内体外实验及未来 SFN 临床应用的高效性提供了更具实用意义的研究方向。

虽然 SFN 在抗癌方面表现出了极大的优势,但是就目前的研究而言,仍然存在许多不足。比如 SFN 在体内的稳定性可能会影响其治疗效果,目前关于 SFN 在体内的药代动力学鲜有人探究。并且高浓度的 SFN 对正常细胞有所损伤,如何避免 SFN 破坏正常细胞,高效针对癌细胞靶部位也是亟待解决的问题。SFN 与多种抗癌药物联合治疗能够展现出协同效应,且比单独给药效果更好,而且 SFN 能够克服某些癌细胞的耐药性的特点,然而有些联合治疗的机制还需要进一步研究。下一步关于 SFN 的给药体系,以最佳的给药剂量、最小的毒副作用进行临床治疗是亟待解决的问题。

© The Author(s) 2024. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584–590.
- [3] ZHANG Y, TAN L X, LI C, et al. Sulforaphane alter the microbiota and mitigate colitis severity on mice ulcerative colitis induced by dss[J]. AMB Express, 2020, 10(1): 119–127.
- [4] IAHTISHAM-UL-HAQ, KHAN S, AWAN K A, et al. Sulforaphane as a potential remedy against cancer: Comprehensive mechanistic review[J]. Journal of Food Biochemistry, 2021, 46(3): e13886.
- [5] AUNE D, GIOVANNUCCI E, BOFFETTA P, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. International Journal of Epidemiology, 2017, 46(3): 1029–1056.
- [6] CHENG L, WAN K, LIANG H, et al. Sulforaphane and sulforaphane[A]. Glucosinolates: Properties, Recovery, and Applications, 2020, 281–232.
- [7] SINHA S, SHARMA S, SHARMA A, et al. Sulforaphane-cisplatin combination inhibits the stemness and metastatic potential of tnbc via down regulation of sirtrins-mediated emt signaling axis[J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153492.
- [8] VANDUCHOVA A, ANZENBACHER P, ANZENBACHEROVA E. Isothiocyanate from broccoli, sulforaphane, and its properties[J]. Journal of Medicinal Food, 2018, 22(2): 121–126.
- [9] DINKOVA-KOSTOVA A T, FAHEY J W, KOSTOV R V, et al. KEAP1 and Nrf2: targeting the NRF2 pathway with sulforaphane[J]. Trends in Food Science & Technology, 2017, 69 (Pt B): 257–269.
- [10] JAMES D, DEVARAJ S, BELLUR P, et al. Novel concepts of broccoli sulforaphanes and disease: induction of phase II antioxidant and detoxification enzymes by enhanced-glucoraphanin broccoli[J]. Nutrition Reviews, 2012, 70(11): 654–665.
- [11] MAHN A, CASTILLO A. Potential of sulforaphane as a natural immune system enhancer: A review[J]. Molecules, 2021, 26(3): 752–783.
- [12] SE-RAN J, CHEEMA A, BOSE C, et al. Multi-omic analysis reveals the anti-aging impact of sulforaphane on the microbiome and metabolome[J]. ResearchGate, 2020.
- [13] LI Z S, LIU Y M, FANG Z Y, et al. Natural sulforaphane from broccoli seeds against influenza A virus replication in mdck cells[J]. Natural Product Communications, 2019, 14(6): 1934578X1985822.
- [14] AXELSSON A S, TUBBS E, MECHAM B, et al. Sulforaphane reduces hepatic glucose production and improves glucose control in patients with type 2 diabetes[J]. Science Translational Medicine, 2017, 9(394): eaah4477.
- [15] JAYAKUMAR T, CHEN W F, LU W J, et al. A novel antithrombotic effect of sulforaphane via activation of platelet adenylyl cyclase: *ex vivo* and *in vivo* studies[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(6): 1086–1095.
- [16] JAKUBIKOVA J, CERVI D, OOI M, et al. Anti-tumor activity and signaling events triggered by the isothiocyanates, sulforaphane and phenethyl isothiocyanate, in multiple myeloma[J]. Haematologica, 2011, 96(8): 1170–1179.
- [17] MILCZAREK M, POGORZELSKA A, WIKTORSKA K. Synergistic interaction between 5-fu and an analog of sulforaphane-2-oxohexyl isothiocyanate-in an *in vitro* colon cancer model[J]. Molecules, 2021, 26(10): 3019–3032.
- [18] WANG Y, WU H Z, DONG N N, et al. Sulforaphane induces s-phase arrest and apoptosis via p53-dependent manner in gastric cancer cells[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 2504.
- [19] YI H X, LI Z M, LIU X X, et al. Therapeutic mechanism of lapatinib combined with sulforaphane on gastric cancer[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, eCAM: 9933274.
- [20] KAN S F, WANG J, SUN G X. Sulforaphane regulates apoptosis and proliferation related signaling pathways and synergizes with cisplatin to suppress human ovarian cancer[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(5): 2447–2458.
- [21] JAMASBI E, HAMELIAN M, HOSSAIN M A, et al. The cell cycle, cancer development and therapy[J]. Mol Biol Rep. 2022, 49(11): 10875–10883.
- [22] BLOOM J, CROSS F R. Multiple levels of cyclin specificity in cell-cycle control[J]. Molecular Cell Biology, 2007, 27(2): 149–160.
- [23] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021, 23(1): 74–88.
- [24] LAPENNA S, GIORDANO A. Cell cycle kinases as therapeutic targets for cancer[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2009, 8(7): 547–566.
- [25] HUANG B, LEI S X, WANG D, et al. Sulforaphane exerts anticancer effects on human liver cancer cells via induction of apoptosis and inhibition of migration and invasion by targeting MAPK7 signalling pathway[J]. Journal of BUON, 2020, 25(2): 959–964.
- [26] MENG W, MENG J, ZHANG F, et al. Sulforaphane over-

- comes t790m-mediated gefitinib resistance *in vitro* through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2021, 72(5): 741–749.
- [27] WANG L P, TIAN Z F, YANG Q, et al. Sulforaphane inhibits thyroid cancer cell growth and invasiveness through the reactive oxygen species-dependent pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25917–25931.
- [28] TOMASELLO B, DOMENICA M, DI M, et al. Rapha myr, a blend of sulforaphane and myrosinase, exerts antitumor and anoikis-sensitizing effects on human astrocytoma cells modulating sirtuins and dna methylation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 5328–5353.
- [29] 王凡平, 乔彩娟, 孙彦威, 等. 莱菔硫烷诱导急性髓系白血病 KG1a 和 KG1 细胞 G2/M 期阻滞的作用和相关机制[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(4): 1050–1055. [WANG F P, QIAO C J, SUN Y W, et al. Effect and mechanism of sulforaphane on G2/ M phase arrest of acute Myeloid Leukemia KG1a and KG1 Cells[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(4): 1050–1055.]
- [30] SUSKI J M, BRAUN M, STRMISKA V, et al. Targeting cell-cycle machinery in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(6): 759–778.
- [31] ROYSTON K J, PAUL B, NOZELL S, et al. Withaferin a and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms[J]. *Experimental Cell Research*, 2018, 368(1): 67–74.
- [32] DAVIS F M, STEWART T A, THOMPSON E W, et al. Targeting emt in cancer: opportunities for pharmacological intervention[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2014, 35(9): 479–488.
- [33] LI C L, YAN Z, PENG X H, et al. Sulforaphane inhibits invasion via activating erk1/2 signaling in human glioblastoma u87mg and u373mg cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90520.
- [34] LIN J S, XU Y L, ZHAO X, et al. Anticancer activity of sulforaphane against human hepatoblastoma cells involves apoptosis, autophagy and inhibition of β -catenin signaling pathway[J]. *Archives of Medical Science*, 2020(1): 1–9.
- [35] 谢金芳, 曹春雨, 任雪, 等. SFN 对小鼠乳腺癌 4T1 细胞上皮-间质转化, 增殖和迁移的影响研究[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7): 605–615. [XIE J F, CAO C Y, REN X, et al. Effects of sulforaphane on epithelial-mesenchymal transition, proliferation and migration of mouse breast cancer 4T1 cells[J]. *China Oncology*, 2021, 31(7): 605–615.]
- [36] HAN S C, WANG Z, LIU J N, et al. Mir-29a-3p-dependent col3a1 and col5a1 expression reduction assists sulforaphane to inhibit gastric cancer progression[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2021, 188: 114539.
- [37] ALHAZMI N, PAI C P, ALBAQAMI A, et al. The promyelocytic leukemia protein isoform pml1 is an oncoprotein and a direct target of the antioxidant sulforaphane (sfm) [J]. *Biochimica ET Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 2020, 1867(8): 118707.
- [38] EZEKA G, ADHIKARY G, KANDASAMY S, et al. Sulforaphane inhibits prmt5 and mep50 function to suppress the mesothelioma cancer cell phenotype[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2021, 60(7): 429–439.
- [39] SIMÕES B M, SANTIAGO-GÓMEZ A, CHIODO C, et al. Targeting stat3 signaling using stabilised sulforaphane (sfx-01) inhibits endocrine resistant stem-like cells in er-positive breast cancer[J]. *Oncogene*, 2020, 39(25): 4896–4908.
- [40] VERMEULEN K, BOCKSTAELE D R, BERNEMAN Z N. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer[J]. *Annals of Hematology*, 2005, 84(10): 627–639.
- [41] PENG F, LIAO M R, et al. Regulated cell death (rcd) in cancer: key pathways and targeted therapies[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7(1): 286–352.
- [42] GROSS A, MCDONNELL J M, KORSMEYER S J. Bcl-2 family members and the mitochondria in apoptosis[J]. *Genes & Development*, 1999, 13(15): 1899–1911.
- [43] LU Z M, REN Y D, YANG L, et al. Inhibiting autophagy enhances sulforaphane-induced apoptosis via targeting Nrf2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2020, 11(5): 1246–1260.
- [44] 顾文燕, 李丽, 吴敏. SFN 通过调节 Bax 表达降低结肠癌细胞株 5-氟尿嘧啶的耐药[J]. *中国现代中药*, 2019, 21(4): 458–463. [GU W Y, LI L, WU M. Effect of sulforaphane on decrease of drug resistance of colon cancer cells to 5-flu via regulating bax expression[J]. *Modern Chinese Medicine*, 2019, 21(4): 458–463.]
- [45] MOSS S F, BLASER M J. Mechanisms of disease: Inflammation and the origins of cancer[J]. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2005, 2(2): 90–97, 113.
- [46] CANDIDO J, HAGEMANN T. Cancer-related inflammation[J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2013, 33(1): 79–84.
- [47] SIM H, LEE W, CHOO S, et al. Sulforaphane alleviates particulate matter-induced oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 685032.
- [48] BRYAN N B, DORFLEUTNER A, ROJANASAKUL Y, et al. Activation of inflammasomes requires intracellular redistribution of the apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 182(5): 3173–3182.
- [49] GALDIERO M R, MARONE G, MANTOVANI A. Cancer inflammation and cytokines[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(8): a028662.
- [50] PROPPER D J, BALKWILL F R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, 19(4): 237–253.
- [51] ZHU W, YU J B, NIE Y, et al. Disequilibrium of M1 and M2 macrophages correlates with the development of experimental inflammatory bowel diseases[J]. *Immunological Investigations*, 2014, 43(7): 638–652.
- [52] SUN Y Y, TANG J Q, LI C, et al. Sulforaphane attenuates dextran sodium sulphate induced intestinal inflammation via IL-10/stat3 signaling mediated macrophage phenotype switching[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2022, 11(1): 129–142.
- [53] LOZANO-ONDOUA A N, SYMONS-LIGUORI A M, VANDERAH T W. Cancer-induced bone pain: mechanisms and models[J]. *Neuroscience Letters*, 2013, 557(pt A): 52–59.
- [54] FU J, XU M, XU L S, et al. Sulforaphane alleviates hyperalgesia and enhances analgesic potency of morphine in rats with cancer-induced bone pain[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 909: 174412.
- [55] WHITE J P. IL-6, cancer and cachexia: Metabolic dysfunction creates the perfect storm[J]. *Translation Cancer Research*, 2017, 6(S2): S280–S285.
- [56] AL-BAKHEIT A, ABU-QATOUSEH L. Sulforaphane from broccoli attenuates inflammatory hepcidin by reducing IL-6 secretion in human HepG2 cells[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 75(2020): 1–7.
- [57] FREUND A, CHAUVEAU C, BROUILLET J P, et al. IL-8 expression and its possible relationship with estrogen-receptor-negative status of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22(2): 256–

265.

[58] BUCK I, MORCEAU F, GRIGORAKAKI C, et al. Linking anemia to inflammation and cancer: The crucial role of TNF- α [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2008, 77(10): 1572–1579.

[59] 杨艳华, 梁丽琴. SFN对胃癌细胞生物学特征的影响及其机制研究[J]. *中国药师*, 2019, 22(5): 840–845. [YANG Y H, LIANG L Q. Effect of sulforaphane on biological activity of gastric cancer cells and underlying mechanisms[J]. *Chinese Pharmacist*, 2019, 22(5): 840–845.]

[60] SPORN M B, LIBY K T. Nrf2 and cancer: the good, the bad and the importance of context[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(8): 564–571.

[61] CHEN W M, JIANG T, WANG H H, et al. Does Nrf2 contribute to p53-mediated control of cell survival and death?[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, 17(12): 1670–1675.

[62] GWON Y, OH J, KIM J S. Sulforaphane induces colorectal cancer cell proliferation through nrf2 activation in a p53-dependent manner[J]. *Applied Biological Chemistry*, 2020, 63(1): 86–96.

[63] RONG Y, YUAN C H, QU Z, et al. Doxorubicin resistant cancer cells activate myeloid-derived suppressor cells by releasing pge2[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 23824.

[64] RONG Y, HUANG L X, YI K Z, et al. Co-administration of sulforaphane and doxorubicin attenuates breast cancer growth by preventing the accumulation of myeloid-derived suppressor cells-science[J]. *Cancer Letter*, 2020, 493: 189–196.

[65] AHMED S M, LUO L, NAMANI A, et al. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*, 2017, 1863(2): 585–597.

[66] MPAB C, ECLB C, IA B, et al. Dietary supplementation with sulforaphane ameliorates skin aging through activation of the Keap1-Nrf2 pathway[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2021, 98: 108817.

[67] SANTOS P, MACHADO A, GRANDIS R D, et al. Effects of sulforaphane on the oxidative response, apoptosis, and the transcriptional profile of human stomach mucosa cells *in vitro*[J]. *Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2020, 854: 503201.

[68] LIN S B, GREGORY R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. *Nature reviews Cancer*, 2015, 15(6): 321–333.

[69] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(3): 203–222.

[70] PENG Z T, GU P. Sulforaphane suppresses autophagy during the malignant progression of gastric carcinoma via activating miR-4521/PIK3R3 pathway[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2021, 40(12): S711–S720.

[71] GEORGIKOU C, BUGLIONI L, BREMERICH M, et al.

Novel broccoli sulforaphane-based analogues inhibit the progression of pancreatic cancer without side effects[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 769–785.

[72] CHENG T, CHEN J, HUANG X F, et al. CT1-3, a novel magnolol-sulforaphane hybrid suppresses tumorigenesis through inducing mitochondria-mediated apoptosis and inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 199: 112441.

[73] GASPARELLO J, GAMBARI L, PAPI C, et al. High levels of apoptosis are induced in the human colon cancer ht-29 cell line by co-administration of sulforaphane and a peptide nucleic acid targeting mir-15b-5p[J]. *Nucleic Acid Therapeutics*, 2020, 30(3): 164–174.

[74] SANTANA-GÁLVEZ J, VILLELA-CASTREJÓN J, SERNA-SALDÍVAR S O, et al. Synergistic combinations of curcumin, sulforaphane, and dihydrocaffeic acid against human colon cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3108–3128.

[75] XU Y, HAN X Y, LI Y Y, et al. Sulforaphane mediates glutathione depletion via polymeric nanoparticles to restore cisplatin chemosensitivity[J]. *ACS nano*, 2019, 13(11): 13445–13455.

[76] GRECO G, SCHNEKENBURGER M, CATANZARO E, et al. Discovery of Sulforaphane as an inducer of ferroptosis in U-937 leukemia cells; expanding its anticancer potential[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 14(1): 76–92.

[77] AKIYOSHI S, KIKUCHI H, KURIBAYASHI F, et al. Sulforaphane displays the growth inhibition, cytotoxicity and enhancement of retinoic acid-induced superoxide-generating activity in human monoblastic U937 cells[J]. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2019, 6(8): 319–325.

[78] RORKE E A, ADHIKARY G, SZMACINSKI H, et al. Sulforaphane covalently interacts with the transglutaminase 2 cancer maintenance protein to alter its structure and suppress its activity[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2021, 61(1): 19–32.

[79] XIA Y, KANG T W, JUNG D Y, et al. Sulforaphane inhibits nonmuscle invasive bladder cancer cells proliferation through suppression of hif-1 α -mediated glycolysis in hypoxia[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(28): 7844–7854.

[80] AMER M A, MOHAMED T R, RAHMAN R A A, et al. Studies on exogenous elicitors promotion of sulforaphane content in broccoli sprouts and its effect on the MDA-MB-231 breast cancer cell line[J]. *Annals of Agricultural Sciences*, 2021, 66(1): 46–52.

[81] GU H F, REN F Z, MAO X Y, et al. Mineralized and GSH-responsive hyaluronic acid based nano-carriers for potentiating repressive effects of sulforaphane on breast cancer stem cells-like properties[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 269: 118294–118305.