

Mechanism of Resveratrol Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells

Aihui Xu¹, Shuang Wu², Yuhuan Su¹

¹Department of Basic Medicine, TaiShan Vocational College of Nursing, Tai'an Shandong

²The Second Department of Nursing, TaiShan Vocational College of Nursing, Tai'an Shandong

Email: lxuaihui@163.com

Received: Feb. 5th, 2020; accepted: Feb. 20th, 2020; published: Feb. 27th, 2020

Abstract

Prostate cancer has the highest incidence among men in the United States. In recent years, the incidence of prostate cancer has increased in China, which has become an important threat to men's health. Although it can be alleviated by surgery, radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy at present, it is not sensitive to endocrine therapy once it turns to hormone refractory prostate cancer. The prognosis is poor with high mortality, so there is an urgent need for alternative therapies and drugs. Resveratrol is a kind of polyphenol compound widely existing in red peel of grape, peanut and so on. It has been proved that resveratrol has a good anti-cancer effect, has a significant inhibitory effect on prostate cancer cells, but has little effect on the growth of normal cells. Therefore, it is an ideal anti-prostate cancer drug. This paper reviews the mechanism of resveratrol induced apoptosis of prostate cancer cells, and provides reference for its future research and clinical application.

Keywords

Resveratrol, Prostate Cancer, Cells Apoptosis, Mechanism

白藜芦醇诱导前列腺肿瘤细胞凋亡机制研究进展

许爱辉¹, 吴双², 苏玉环¹

¹泰山护理职业学院基础医学部, 山东 泰安

²泰山护理职业学院护理二系, 山东 泰安

Email: lxuaihui@163.com

收稿日期: 2020年2月5日; 录用日期: 2020年2月20日; 发布日期: 2020年2月27日

摘要

前列腺癌在美国男性中发病率最高,近年来在中国发病率也逐年上升,成为威胁男性健康的重要因素。虽然目前可以通过手术治疗、放疗化疗和内分泌治疗缓解,但是一旦转为激素难治性前列腺癌后对内分泌治疗不敏感,愈后较差,死亡率高,迫切需要替代治疗方法和药物。白藜芦醇是一种广泛存在于葡萄、花生等红色果皮中的多酚化合物,被证明具有良好的抗癌功效,对前列腺癌细胞具有显著的抑制作用,但对正常细胞的生长几乎无影响,因此是一种比较理想的抗前列腺癌药物。该文从白藜芦醇诱导前列腺癌细胞凋亡的机制进行概述,为其今后的研究和临床应用提供参考。

关键词

白藜芦醇, 前列腺癌, 细胞凋亡, 作用机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

前列腺癌(Prostate cancer)在美国是男性发病率最高的恶性肿瘤,也是导致所有种族男性死亡的主要原因之一[1],近年来在中国的发病率也逐渐上升。由于前列腺癌发病机制复杂,目前缺乏理想的治疗方法,临床主要采用手术治疗、放疗化疗和内分泌治疗。其中内分泌治疗作为前列腺癌的标准化治疗方法[2],虽然能明显改善前列腺癌的症状,提高患者的生活质量。但是一旦转为激素难治性前列腺癌后对内分泌治疗不敏感,预后较差,死亡率高,缺乏靶向性的治疗措施,所以迫切需要替代的治疗方法。

白藜芦醇(resveratrol),又称芪三酚,是一种天然的含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物,分子式为 $C_{14}H_{12}O_3$ 。难溶于水,易溶于氯仿、乙醚等有机溶剂,为白色针状晶体。白藜芦醇少量以游离形式被发现于红色水果的果皮中,包括葡萄、花生、虎杖、藜芦、决明子等。其中日本虎杖中的含量最为丰富。是一种当植物受到紫外照射、真菌感染等病理情况时产生的植物抗毒素。白藜芦醇已经被证明具有广泛的抗氧化、抗微生物、抗炎和抗癌的功效[3]。研究表明,白藜芦醇可以抑制前列腺癌细胞的增殖,诱导其凋亡[4],对正常人体前列腺细胞的生长没有影响,是比较理想的治疗前列腺癌的化合物。该文就白藜芦醇诱导前列腺癌细胞凋亡的机制进行综述探讨,为其在前列腺癌的临床应用提供依据。

2. 影响与前列腺癌细胞凋亡相关蛋白的表达

2.1. Bcl-2 家族

细胞内有一些死亡基因和抗死亡基因,这些基因编码的蛋白质影响细胞的凋亡,其中比较重要的就包括 Bcl-2 家族。Bcl-2 家族是目前公认的和细胞凋亡密切相关的基因,包括凋亡促进因子 Bax 和凋亡阻遏因子 Bcl-2 等。Bcl-2 主要是通过抗氧化或抑制氧自由基来抑制细胞凋亡, Bax 则是通过线粒体途径来诱导细胞凋亡。Bax、Bcl-2 蛋白能调节线粒体,通过激活 Caspase 家族来导致细胞凋亡的发生,或直接作用于细胞核引起细胞凋亡[5]。这些成员又与其它凋亡相关的调控分子相互关联,从而影响凋亡信号传导,并与前列腺癌的发生密切相关[6]。在前列腺癌细胞中, Bax 的表达与正常前列腺细胞并无显著差异,

但是由于 Bcl-2 的过度表达导致 Bax/Bcl-2 比值失去平衡, 细胞过度增殖而发生前列腺癌[7]。研究表明, 白藜芦醇能够降低凋亡阻遏蛋白 Bcl-2 的表达, 促进凋亡促进蛋白 Bax 的表达, 并激活 caspase 家族, 使 Caspase-3 和 Caspase-9 表达上调, 从而诱导前列腺癌细胞的凋亡[8]。

2.2. 转移相关蛋白(MTA1)

MTA1 蛋白是最近发现的与肿瘤转移相关的蛋白, 可能通过与组蛋白去乙酰化酶结合, 影响组蛋白乙酰化水平, 调控肿瘤基因的转录和复制, 进而参与肿瘤的侵袭和转移。实验证明白藜芦醇会导致前列腺癌细胞中 MTA1 蛋白减少, MTA1/NuRD 平衡改变, 激活 DNA 损伤反应蛋白 P53 的表达。P53 作为一种抑癌基因, 参与并调控细胞周期、细胞凋亡和 DNA 损伤修复等[9], 能够促前列腺肿瘤细胞凋亡。

2.3. Survivin 蛋白

Survivin 作为一种凋亡抑制蛋白, 是凋亡抑制因子(IAP)家族的成员。在成人正常细胞中不存在, 但是广泛存在于 60 多种肿瘤组织细胞中, 并能参与肿瘤细胞的周期调控。Survivin 在癌细胞中表达越高, 癌细胞的存活能力及恶性程度越高, 侵袭能力越强。有研究表明, 白藜芦醇作用于前列腺癌 PC3 细胞后, 会导致 Survivin 蛋白表达减少, 肿瘤细胞生长明显受到抑制[10]。

2.4. 血管内皮生长因子 VEGF

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能特异地作用于血管内皮细胞, 促进血管的增生及移行, 并能促进组织淋巴管的形成。因此 VEGF 在肿瘤的生长、血道转移和淋巴转移中都起着十分重要的作用。有实验证明, 白藜芦醇能使明显抑制前列腺癌 PC3 细胞中的 VEGF 的表达, 并抑制细胞的增殖[11]。

2.5. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)对正常细胞没有作用, 但是能特异作用于肿瘤细胞, 与细胞膜 TRAIL 受体结合诱导其凋亡。研究表明, 白藜芦醇与 TRAIL 蛋白合用时能显著增强 TRAIL 蛋白对前列腺癌 PC3 细胞增殖的抑制作用, 同时能促进 TRAIL 蛋白诱导的凋亡作用[12]。

3. 通过影响细胞信号转导通路诱导前列腺癌细胞凋亡

3.1. PI3K/AKT 信号通路

这是细胞凋亡的一条重要通路, 该信号通路的活化与多种肿瘤的发生、发展相关。研究表明该通路在前列腺细胞增殖和生存中发挥着重要作用[13]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)的活性与多种肿瘤的发生密切相关, 蛋白激酶 B 又称 Akt, 是 PI3K 的下游激酶, 可磷酸化调节许多参与代谢、凋亡和增殖过程的细胞蛋白, Akt 的激活在前列腺癌发展成非激素依赖性前列腺癌的过程中发挥着重要作用, 因此 Akt 成为治疗前列腺癌药物作用的一个重要靶点。实验证明, 白藜芦醇能显著提高前列腺癌激素依赖性 LNCaP 细胞中 PI3K/p110、PI3K/p85 和磷酸化(活性) Akt 的水平, 白藜芦醇处理的 LNCaP 细胞线粒体膜电位会降低, 线粒体损伤修复前 Akt 活化, 导致促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白之间的平衡向有利于凋亡的方向转变[14]。

3.2. Hedgehog 信号通路

前列腺癌患者死亡主要原因是肿瘤侵袭转移, 导致肿瘤侵袭转移的一个主要机制是上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。前列腺癌细胞发生 EMT 后, 上皮样细胞向间充质细胞转分化,

肿瘤会发生迁移和侵袭[15]。在 EMT 的过程中, Hedgehog 信号通路有很重要的调控作用[16]。Hedgehog 信号通路包括 SHH 在内的三个配体和一个受体(patchd), 跨膜蛋白(smoothed, Smo)和核转录因子(glioma, Glis)。配体与受体结合后, 通过解除对 Smo 的抑制, 启动正调控因子 Gli-1 的核转录, 激活 Hedgehog 靶基因的转录。Hedgehog 信号通路成分的异常高表达常与肿瘤的迁移和侵袭能力呈正相关, Azoulay 等研究了 Hedgehog-Pat/Smo-Gli 信号通路膀胱癌淋巴结转移的相关性时发现, 该信号通路的 Shh 上皮表达明显与膀胱癌淋巴结转移($P = 0.004$)成正相关, 并且信号通路 SHH 与精囊腺转移($P = 0.03$)具有相关性, 与膀胱颈转移($P = 0.0008$)也具有相关性[17]。研究表明, 白藜芦醇处理前列腺癌 PC3 细胞后, Hedgehog 信号通路关键因子 Gli-1 和 Smo mRNA 和蛋白表达降低, 所以白藜芦醇可通过抑制 Hedgehog 信号通路抑制前列腺癌的转移[18]。

3.3. TGF- β 1/Smads 信号通路

转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是前列腺上皮细胞恶化为肿瘤细胞的一个重要因素, 是前列腺癌治疗的潜在靶点。Smads 家族在转录因子信号调节中起着十分重要的作用。其中 Smad2 在 TGF- β 1/Smads 信号通路中起着非常重要的信号调节作用, Smad2 表达沉默会导致 TGF- β 1/Smads 信号通路发生紊乱。TGF- β 1/Smads 信号通路在肿瘤进展期能促进肿瘤生长并增强其侵袭能力[19]。研究表明, 白藜芦醇能够降低前列腺癌细胞中 TGF- β 1 和 Smad2 的表达, 从而抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路, 使处于 S 期细胞减少, 细胞阻滞在 G0/G1 期, 抑制了前列腺癌细胞的生长[20]。

4. 展望

白藜芦醇作为食物中很容易获取的天然多酚化合物, 不仅具有抗氧化、抗微生物、抗炎的功效, 目前已经确定对多种肿瘤具有抑制作用, 尤其是诱导前列腺癌细胞凋亡疗效确切, 机制研究也有了一定进展, 但是目前主要局限于体外实验, 目前尚缺乏体内实验的作用数据。并且白藜芦醇与其他药物合用抗肿瘤、逆转肿瘤细胞的耐药性也是今后研究的方向。

参考文献

- [1] Kimberly, D.M., Letuicia, N., Angela, B.M., et al. (2019) Cancer Treatment and Survivorship Statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 363-385. <https://doi.org/10.3322/caac.21565>
- [2] Mccrea, E., Sissung, T.M., Price, D.K., et al. (2016) Androgen Recept or Variation Affects Prostate Cancer Progression and Drug Resistance. *Pharmaceutical Research*, **114**, 152 -162. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.10.001>
- [3] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [4] 张万生, 赵荣, 田丰雨, 等. 白藜芦醇对人前列腺癌细胞株 PC-3 增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药, 2018, 57(7): 36-38
- [5] 王海彬 董志军 郭立涛, 等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜 caspase-3、Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(20): 5070-5074
- [6] 李金贵, 刘川, 万华, 等. 白藜芦醇诱导前列腺癌细胞凋亡的实验研究[J]. 遵义医学院学报, 2018, 41(3): 272-276.
- [7] Han, M.Y., Nie, J.W., Li, Y.Y., et al. (2018) Downregulation of NGAL Is Required for the Inhibition of Proliferation and the Promotion of Apoptosis of Human Gastric Cancer MGC-803 Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **50**, 694 -705. <https://doi.org/10.1159/000494236>
- [8] 李伟, 许学芬. 白藜芦醇诱导人前列腺癌 DU145 细胞凋亡的作用机制[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 711-717.
- [9] Tsuchida, N., Ikeda, M.A., Ishino, Y., et al. (2017) FUCAL Is Induced by Wild-Type p53 and Expressed at Different Levels in Thyroid Cancers Depending on p53 Status. *International Journal of Oncology*, **50**, 2043-2048. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3968>

- [10] 胡著云, 戈阳华, 周琼, 等. 虎杖提取白藜芦醇对 PC-3 细胞株的体外实验研究[J]. 江西医药, 2018, 53(9): 1010-1012.
- [11] Alexandria, B.T., Kenny, C., Prtre, H.S., *et al.* (2016) Resveratrol and Acetyl-Resveratrol Modulate Activity of VEGF and IL-8 in Ovarian Cancer Cell Aggregates via Attenuation of the NF- κ B Protei. *Journal of Ovarian Research*, **9**, 84. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0293-0>
- [12] Sreevidra, S., Navin, V. and Subhasis, D. (2015) Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)-Trog-Litazone-Induced Apoptosis in Prostate Cancer Cells Involve AMP-Activated Protein Kinase. *The Journal of Biological Chemistry*, **290**, 21865-21875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.663526>
- [13] 徐猛, 刘佳杰, 王海光, 等. 雄激素受体基因对前列腺癌移植瘤生长及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 881-884.
- [14] Sandeep, S., Sarwesh, J. and Tejbeer, K. (2012) Resveratrol Reduces Prostate Cancer Growth and Metastasis by Inhibiting the Akt/MicroRNA-21 Pathway. *PLoS ONE*, **7**, e51655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051655>
- [15] Montanari, M., Rossetti, S. and Cavaliere, C. (2017) Epithelial Mesenchymal Transition in Prostate Cancer: An Overview. *Oncotarget*, **8**, 35376-35389. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15686>
- [16] Lan, X.Q., Wen, H.X. and Cheng, K. (2017) Hedgehog Pathway Plays a Vital Role in HIV-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Podocyte. *Experimental Cell Research*, **352**, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.01.019>
- [17] Azoulay, S., Terry, S. and Chimingqi, M. (2008) Comparative Expression of Hedgehog Ligands at Different Stages of Prostate Carcinoma Progression. *The Journal of Pathology*, **216**, 460-470. <https://doi.org/10.1002/path.2427>
- [18] 李建平, 刘莹, 翟晓强, 等. 白藜芦醇对 PC3 细胞上皮间质转化及 Hedgehog 信号通路的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(8): 626-630.
- [19] 刘锬荣, 韦宜宾, 陈国忠. Wnt/ β -Catenin、TGF- β /Smads 及 RAS/ MARK 信号通路与大肠癌关系的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 8(17): 2785-2788.
- [20] 王亨利. 白藜芦醇对人前列腺癌细胞株 PC-3 增殖 及 TGF- β 1/Smad2 信号通路影响研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(22): 18-22.