

β -谷甾醇在防治消化道肿瘤中的机制研究进展

周铭烜¹ 陶锋²

1. 绍兴文理学院医学院 浙江绍兴 312000

2. 绍兴市人民医院胃肠外科 浙江绍兴 312000

摘要: 消化道肿瘤是导致死亡的主要原因, 在癌症死亡中占近一半的比例。 β -谷甾醇是一种来源于坚果、谷物及中药的营养素, 具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等生物活性, 并且近年来在消化道肿瘤如胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌中表现出明显的抗肿瘤作用。本文通过总结 β -谷甾醇在消化道肿瘤中的分子机制, 为消化道肿瘤的诊治提供更多的选择。

关键词: β -谷甾醇; 消化道肿瘤; 机制

消化道肿瘤因为发生率和死亡率高, 病变范围广, 是目前导致死亡的主要原因^[1]。据统计^[2], 我国有近一半的癌症患者均死于消化道肿瘤。目前临床上治疗消化道肿瘤的主要治疗手段包括手术、放化疗、靶向及免疫生物治疗等以及采取多学科合作诊疗模式进行个体化的综合治疗, 但总体结局仍不尽如人意。

植物甾醇是一种由植物合成的结构类似胆固醇的类固醇, 在饮食中占有不少的比例^[3]。 β -谷甾醇作为一种植物来源的营养素, 广泛分布在坚果、谷物及中药等中^[4]。近年来多项研究表明, β -谷甾醇具有抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等生物活性^[5-7]。越来越多的研究表明 β -谷甾醇在消化道肿瘤中的抗肿瘤作用, 本文就近年来 β -谷甾醇在消化道肿瘤中治疗中的机制作一综述, 为临床治疗消化道肿瘤提供提供新的理论依据。

1 β -谷甾醇与胃癌

胃癌作为全球第四大常见的恶性肿瘤, 因发病隐匿, 就诊时多为晚期, 因此术后化疗往往是不可或缺的, 而化疗药物发挥抗癌作用主要就是通过诱导肿瘤细胞发生凋亡^[8], 但是目前的化疗药物顺、氟尿嘧啶等往往伴随着恶心、呕吐及皮肤皮疹等副反应, 因此寻找到一种副作用小的抗凋亡天然化疗成分是十分必要的^[9-10]。Eun 等^[11]发现, β -谷甾醇通过剂量依赖性的方式增加 AMPK 的磷酸化水平调节 AMPK 的活性, 诱导 PTEN 表达增加及 Hsp90 蛋白表达减少促进 AGS 细胞和异种移植模型的细胞凋亡。此外 β -谷甾醇可以通过降低 bcl-2/baxd 的比值激活 Caspase-3, 进一步通过线粒体凋亡途径诱导 SGC-7901 细胞发生凋亡^[12]。王娟等人

^[13]通过体外实验研究表明, β -谷甾醇可以通过活化细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路上调共刺激细胞中 PFP、GraB、IFN- γ 的表达, 促进共刺激细胞的增殖, 发挥对胃癌 SGC-7901 细胞的杀伤作用。

2 β -谷甾醇与结直肠癌

结直肠癌 (CRC) 作为全球最常见的恶性肿瘤, 发病率正在迅速增加^[1]。目前, 结直肠癌的临床治疗和诊断中, 手术、化疗和免疫治疗等方法取得了较为显著的效果。尽管如此, 肿瘤的复发、转移或严重并发症的风险依然存在。因此, 中医药的相关研究及其药物的开发已成为 CRC 领域中的研究热点。含有 β -谷甾醇等生理化合物的中药提取物已经被证明在结肠癌细胞中具有抗癌作用。比如 Kawk 等人^[14]定性评估了伪胖大海 (SAE) 中的 β -谷甾醇, 并分别将它作用于结直肠癌细胞和 HCT116 裸鼠移植模型, 结果显示 SAE 通过介导 EGFR/Akt 通路诱导 HCT116 结直肠癌细胞发生失巢凋亡。有研究表明决明子提取物 β -谷甾醇可以上调 HT-115 结肠癌细胞中凋亡相关基因 p53、Bax、caspase3 和 p21 的表达, 下调抗凋亡基因 mdm2、Bcl-2 的表达, 从而抑制促肿瘤免疫轴和刺激线粒体依赖性细胞凋亡途径抑制细胞增殖^[15]。ROS 浓度增加是癌细胞的重要特征之一, 在正常细胞中 ROS 的水平由于受到抗氧化防御系统的控制维持在稳态, 适度的 ROS 增加会导致 DNA 的突变, 使正常的细胞发生癌变^[16]。Baskar 报道了一项研究, β -谷甾醇在 1, 2-二甲基胍 (DMH) 诱导的结肠癌发挥的抗氧化潜力, 并且 β -谷甾醇可以对 DMH 诱导的动物结肠和肝组织中抗氧化剂表现出保护作用。GU 等人^[17]采用生信分析加体外细胞实

验证了 β -谷甾醇抑制 HCT116 结肠癌细胞中 LEF-1 及下游靶点 C-myc、Survivin、CCND1 的表达,有效阻断 Wnt/ β -连环蛋白通路从而抑制结肠癌细胞的增殖。

肿瘤的多药耐药性一直是治疗结肠癌过程中的一个挑战,是肿瘤化疗的主要障碍。植物甾醇诱导的治疗敏感性为缓解癌症治疗中的多药耐药性提供了新的视角。一项研究^[18]表明 β -谷甾醇通过抑制乳腺癌耐药蛋白(BCRP)恢复了奥沙利铂(OXA)对耐药结肠直肠癌细胞的敏感性。研究结果显示 β -谷甾醇通过破坏 p53-mdm2 增加 p53 转位到细胞核并沉默 NF- κ B 通路,抑制 BCRP 表达,裸鼠肿瘤模型结果也显示了 β -谷甾醇和 OXA 的协同抗肿瘤作用,这为改善结肠直肠癌的治疗提供了潜在思路,

3 β -谷甾醇与肝癌

肝癌是一种发病率及死亡率很高的恶性肿瘤,在我国,肝癌的发病率排名第四位,死亡率高达第二位^[19]。慢性乙型、丙型肝炎病毒,长期饮酒,食用受黄曲霉菌污染的食物等与肝癌的发病密切相关^[20]。肝癌的高死亡率主要是由于早期发现率低,治疗通常依赖于手术、放疗和化学疗法。这些传统疗法虽能有效消灭癌细胞,但也可能对健康细胞造成损害。近年来,随着中医药逐渐受到更多患者的认可,中草药在肝癌治疗中的应用也日益广泛。细胞凋亡失调是癌症的标志,激活癌细胞细胞凋亡的药物可能是有价值的抗癌疗法^[21]。 β -谷甾醇在植物提取物中被广泛研究具有抗肝癌的潜力。Li^[22]的一项研究,从白附子中提取 β -谷甾醇作用于 SMMC-7721 肝癌细胞,结果显示 β -谷甾醇可以诱导 ROS 产生,导致 MMP 丢失,增加 Bcl-2 比值,激活 caspase-9 和 caspase-3 通过线粒体依赖性凋亡途径诱导细胞凋亡。研究结果显示 β -谷甾醇处理人肝癌 HepG2 细胞会诱导细胞内 ROS 产生,并且在分子水平上通过增强细胞色素 c 和 caspase-3 的胞浆表达,造成线粒体功能障碍和线粒体膜通透性增加而导致细胞凋亡^[23]。银纳米颗粒由于其独特的物理、化学及生物特性广泛用作抗菌和抗癌剂^[24]。Raj^[25]等将 β -谷甾醇作为还原剂和稳定剂合成银纳米粒子,不同浓度下分别作用域 HepG2 细胞,结果显示 β -谷甾醇和银纳米粒子的复合物一方面可以诱导 ROS 和 Nrf-2 表达显著抑制 HepG2 细胞增殖,另一方面引起通过促进上调促凋亡标记物 bax、caspases-9、caspases-3 以及下调 bcl-2 的表达诱导细胞凋亡。

国内学者也纷纷报道了 β -谷甾醇在肝癌中的抗癌作用。张忠泉等人^[26]报道 β -谷甾醇可以抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖,并通过降低线粒体膜电位,活化促凋亡因子通过线粒体途径诱导细胞凋亡。细胞周期失调和持续的细胞分裂是癌症的一个标志,通常是由于细胞周期控制途径的突变或故障造成的。 β -谷甾醇可以通过干扰肿瘤细胞的细胞周期发挥在癌症中化疗和复发的作用^[27]。研究发现 β -谷甾醇可以通过阻滞细胞分裂在 G2/M 期抑制细胞增殖并且诱导细胞产生 ROS,降低线粒体膜电位,大量 Ca^{2+} 内流并通过线粒体途径发生细胞凋亡^[28]。 β -谷甾醇不仅在细胞水平发挥抗癌作用,在动物实验中也展示出明显的抑瘤生长作用。王凯等人^[29]通过生信靶点预测,体外细胞实验和体内移植瘤实验证明 β -谷甾醇可能通过抑制 CDC25B 蛋白表达阻滞细胞周期从而抑制细胞增殖,此外也有报道 β -谷甾醇可能通过抑制 IL-2 等免疫因子分子表达抑制小鼠体内肝癌移植瘤生长^[30,31]。

4 β -谷甾醇与胰腺癌

胰腺癌作为“癌中之王”,发展迅速,预后极差,死亡率在癌症相关死亡中排名第六位^[32],是一种充满挑战性的疾病。临床研究数据表明,中医药在提升胰腺癌患者的生活质量、延长生存期、缓解化疗副作用以及预防肿瘤的复发和转移等方面扮演了关键角色^[33]。程静等人^[34]将 β -谷甾醇分别作用于 NK 细胞和胰腺癌 SW-1990 细胞,结果显示 β -谷甾醇可以通过抑制阻滞胰腺癌 SW-1990 细胞周期在 S 期抑制细胞增殖,并且促进 NK 细胞增殖从而加强其对胰腺癌 SW-1990 细胞的杀伤作用。虽然目前手术仍然是治疗胰腺癌最有效的方式,化疗仍然是晚期胰腺癌患者不可逃避的问题,如何提升化疗效果及减少化疗耐药性及毒副作用更是重中之重。因此 Cao 等人^[35]进行了一项 β -谷甾醇单独或联合吉西他滨作用于胰腺癌细胞的研究,研究表明 β -谷甾醇联合吉西他滨可以协同抑制胰腺癌细胞的增殖,可能是通过抑制细胞周期在 G0/G1 期,并且通过下调 Bcl-2 水平,上调 Bax 水平,调节促凋亡分子与抗凋亡分子的比例诱导细胞凋亡,除此之外, β -谷甾醇联合吉西他滨可以通过下调胰腺癌细胞中的 Snail 和波形蛋白的表达并且上调 E-钙黏蛋白的表达显著减弱上皮间质转化(EMT)从而抑制肿瘤生长。在异种移植肿瘤模型中, β -谷甾醇和吉西他滨的抗癌效果与体外基本保持一致,这为治疗胰腺癌的化疗耐药性提

供了潜在的新的策略。

5 结语与展望

β -谷甾醇作为一种丰富的植物甾醇,已经被证明在动物和细胞研究中潜在的抗肿瘤作用。 β -谷甾醇不仅可以防治消化道肿瘤,对包括肺癌、乳腺癌、前列腺癌在内的多个系统中的十余种肿瘤仍有广泛的抗肿瘤作用。

在消化道肿瘤中, β -谷甾醇的抗肿瘤作用主要通过诱导细胞凋亡、氧化应激、抑制细胞增殖和转移、加强化疗敏感性、阻滞细胞周期等机制(表1)。 β -谷甾醇可以通过活化肿瘤代谢相关的 AMPK 信号通路,激活 caspases3 通过外源性凋亡途径,或者通过上调 BAX 基因,基因,下调

Bcl-2 基因,激活内在凋亡通路导致细胞凋亡。此外 β -谷甾醇诱导细胞内的 ROS 过度积累破坏氧化应激稳态诱导细胞凋亡。 β -谷甾醇可以阻滞细胞周期停滞在 S 期抑制胰腺癌和胃癌细胞的增殖,并且 β -谷甾醇可以下调 EMT 标志物表达抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力或者下调 VEGF 的表达抑制肿瘤血管的生长抑制小鼠肝脏肿瘤的活性。

总的来说, β -谷甾醇在消化道肿瘤的防治中具有巨大潜力,但是由于生物利用度差,靶向作用低等因素, β -谷甾醇的广泛应用受到了很大限制。随着具体机制的不断深入,未来 β -谷甾醇将会为消化道肿瘤的预防和诊治带来更大的希望,提供更多的选择。

表 1 β -谷甾醇在防治消化道肿瘤中的机制及信号通路

| 癌症 | 机制 | 细胞组织类型 | 基因 | 信号通路 |
|------|----------------------------|-------------------|---------------------------------------|---|
| 胃癌 | 凋亡 ^[11] | AGS、SNU216、SNU601 | Caspase3/7 | AMPK/PTEN/HSP90 |
| | 凋亡 ^[12] | SGC-7901 | Caspase3、BAX、Bcl-2/baxd | |
| | 增殖 ^[13] | SGC-7901 | PFP、GraB、IFN- γ 、Bcl-2 | p-ERK1/2、ras/raf/MAPK |
| 结直肠癌 | 凋亡 ^[14] | HCT-116 | BAX、BAK、Caspases3、p53、Bcl-2 | EGFR/AKT |
| | 凋亡、增殖 ^[15] | HT-115 | P53、p21、Bax、Caspase3、Bcl-2、MDM2 | COX-2/PGE-2、TNF- α /NF- κ B |
| | 增殖 ^[17] | HCT-116 | LEF-1 | Wnt/ β -catenin |
| 肝癌 | 增强化疗敏感性 ^[18] | 结肠癌裸鼠模型 | BCRP、p53、MDM2 | NF- κ B |
| | 氧化应激、凋亡 ^[22] | SMMC-7721 | Caspase3/9、Bcl-2、Bax | |
| | 氧化应激、凋亡 ^[23] | HepG2 | Caspase3、Cyt c | |
| | 氧化应激、凋亡、增殖 ^[25] | HepG2 | Nrf-2、bax、caspases-9、caspases-3、bcl-2 | |
| | 凋亡 ^[26] | HepG2 | Caspase3/8/9、Bax、Bcl-2、Bid | |
| | 增殖 ^[29] | HepG2、Hep3B | CDC25B | |
| 胰腺癌 | 增殖 ^[30] | H22 荷瘤小鼠 | IFN- γ 、IL-6 | |
| | 增殖 ^[34] | SW-1990 | | |
| | 凋亡、转移 ^[35] | MIA PaCa-2、BXPC-3 | Bcl-2、Bax、EMT | |

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 Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2]WEI C, DA C H, WEN Y Y, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China:a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(7).

[3]MOREAU R A, WHITAKER B D, HICKS K B. Phytosterols, phytosterols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses [J]. Progress in lipid research, 2002, 41(6): 457-500.

[4]BABU S, JAYARAMAN S. An update on β -sitosterol:

A potential herbal nutraceutical for diabetic management [J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2020, 131: 110702.

[5]LIN F, XU L, HUANG M, et al. β -Sitosterol Protects against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Targeting PPAR γ /NF- κ B Signalling [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2020, 2020: 2679409.

[6]TADA H, NOHARA A, INAZU A, et al. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease [J]. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 2018, 25(9): 783-789.

[7]PANIAGUA-P \acute{e} REZ R, FLORES-MONDRAG \acute{o} N G, REYES-LEGORRETA C, et al. EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY CAPACITY OF BETA-SITOSTEROL IN RODENT ASSAYS [J]. African journal of traditional,

complementary, and alternative medicines : AJTCAM, 2017, 14(1): 123–130.

[8]NA J, EFFERTH T. Insights into apoptotic proteins in chemotherapy: quantification techniques and informing therapy choice [J]. Expert review of proteomics, 2018, 15(5): 413–429.

[9]GOTTESMAN M M. Mechanisms of cancer drug resistance [J]. Annual review of medicine, 2002, 53: 615–627.

[10]KHOOGAR R, KIM B C, MORRIS J, et al. Chemoprevention in gastrointestinal physiology and disease. Targeting the progression of cancer with natural products: a focus on gastrointestinal cancer [J]. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology, 2016, 310(9): G629–644.

[11]SHIN E J, CHOI H K, SUNG M J, et al. Anti-tumour effects of beta-sitosterol are mediated by AMPK/PTEN/HSP90 axis in AGS human gastric adenocarcinoma cells and xenograft mouse models [J]. Biochemical pharmacology, 2018, 152: 60–70.

[12]ZHAO Y, CHANG S K, QU G, et al. Beta-sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2009, 57(12): 5211–5218.

[13]王娟, 刘军权, 陈复兴. β -谷甾醇对人共刺激细胞杀伤胃癌 SGC-7901 细胞的影响及其机制的探讨 [J]. 免疫学杂志, 2014, 30(07): 578–584.

[14]KAWK H W, NAM G H, KIM M J, et al. Scaphium affine Ethanol Extract Induces Anoikis by Regulating the EGFR/Akt Pathway in HCT116 Colorectal Cancer Cells [J]. Frontiers in oncology, 2021, 11: 621346.

[15]SALAMATULLAH A M, SUBASH-BABU P, NASSRALLAH A, et al. Cyclotrisiloxan and β -Sitosterol rich Cassia alata (L.) flower inhibit HT-115 human colon cancer cell growth via mitochondrial dependent apoptotic stimulation [J]. Saudi journal of biological sciences, 2021, 28(10): 6009–6016.

[16]PERILLO B, DI DONATO M, PEZONE A, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon [J]. Experimental & molecular medicine, 2020, 52(2): 192–203.

[17]GU S, LIU F, XIE X, et al. β -Sitosterol blocks the LEF-1-mediated Wnt/ β -catenin pathway to inhibit proliferation of human colon cancer cells [J]. Cell Signal, 2023, 104: 110585.

[18]WANG Z, ZHAN Y, XU J, et al. β -Sitosterol Reverses Multidrug Resistance via BCRP Suppression by Inhibiting the p53-MDM2 Interaction in Colorectal Cancer [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2020, 68(12): 3850–3858.

[19]PEOPLE N H C O T, #39, CHINA S R O. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2022, 8(02): 16–53.

[20]SUH J K, LEE J, LEE J H, et al. Risk factors for developing liver cancer in people with and without liver disease [J]. PloS one, 2018, 13(10): e0206374.

[21]MOHAMMAD R M, MUQBIL I, LOWE L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [J]. Seminars in cancer biology, 2015, 35 Suppl(0): S78–s103.

[22]LI Q, JIANG C, ZU Y, et al. SFE-CO2 extract from Typhonium giganteum Engl. tubers, induces apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells involvement of a ROS-mediated mitochondrial pathway [J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2011, 16(10): 8228–8242.

[23]DITTY M J, EZHILARASAN D. β -sitosterol induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell line [J]. Avicenna J Phytomed, 2021, 11(6): 541–550.

[24]YUAN Y G, ZHANG S, HWANG J Y, et al. Silver Nanoparticles Potentiates Cytotoxicity and Apoptotic Potential of Camptothecin in Human Cervical Cancer Cells [J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2018, 2018: 6121328.

[25]RAJ R K, D E, S R. β -Sitosterol-assisted silver nanoparticles activates Nrf2 and triggers mitochondrial apoptosis via oxidative stress in human hepatocellular cancer cell line [J]. Journal of biomedical materials research Part A, 2020, 108(9): 1899–1908.

[26]张忠泉, 邢煜君, 胡国强, 等. β -谷甾醇诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2145–2148.

[27]WANG H, WANG Z, ZHANG Z, et al. β -Sitosterol as a Promising Anticancer Agent for Chemoprevention and Chemotherapy: Mechanisms of Action and Future Prospects [J]. Advances in nutrition (Bethesda, Md), 2023, 14(5): 1085–1110.

[28] 李庆勇, 姜春菲, 张黎, 等. β -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(05): 1173-1175.

[29] 王凯, 李卫, 李志芳, 等. β -谷甾醇靶向 CDC25B 抑制肝癌细胞增殖 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2022, 43(04): 675-684.

[30] 林明珠, 赵岩, 蔡恩博, 等. β -谷甾醇对 H₂₂ 荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33(12): 1797-1800.

[31] 陈浩, 陈文滨, 郑建华. 半枝莲 β -谷甾醇抗肝肿瘤机制的研究 [J]. 今日药学, 2017, 27(06): 380-381+384.

[32] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[33] PU C Y, LAN V M, LAN C F, et al. The determinants of traditional Chinese medicine and acupuncture utilization for

cancer patients with simultaneous conventional treatment [J]. European journal of cancer care, 2008, 17(4): 340-349.

[34] 程静, 刘军权, 陈复兴, 等. β -谷甾醇对人自然杀伤细胞杀伤胰腺癌 SW-1990 细胞的影响 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(24): 3078-3080+3082.

[35] CAO Z Q, WANG X X, LU L, et al. Corrigendum: β -Sitosterol and Gemcitabine Exhibit Synergistic Anti-Pancreatic Cancer Activity by Modulating Apoptosis and Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition by Deactivating Akt/GSK-3 β Signaling [J]. Frontiers in pharmacology, 2020, 11: 565535.

作者简介:

周铭烜 (1998—), 男, 汉族, 浙江台州人, 在读硕士, 绍兴文理学院, 从事胃肠道肿瘤的机制研究

基金项目: 绍兴市卫生健康科技计划 (2022KY010)。