

尿石素A抗癌作用及其机制研究进展

田 弥, 赵丽蓉, 兰 昱, 郭咸希, 周本宏

武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)

【摘要】尿石素 A 是天然药物鞣花鞣质在体内经肠道菌群多级代谢后产生的物质, 研究表明其具有很好的抗肿瘤活性, 因此, 针对国内外关于尿石素 A 对膀胱癌、肝癌、乳腺癌、白血病、前列腺癌、结直肠癌等多种癌症的抗癌活性研究进行综述, 可为尿石素 A 作为潜在抗癌药的临床研究提供参考。

【关键词】尿石素 A; 抗癌作用; 机制

Anti-cancer effect and its mechanism of urolithin A: research progress

Mi TIAN, Li-Rong ZHAO, Yu LAN, Xian-Xi GUO, Ben-Hong ZHOU

Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Ben-Hong ZHOU, Email: benhongzh@whu.edu.cn

【Abstract】Urolithin A is a substance produced by natural medicine ellagitannins after multi-stage metabolism of intestinal flora in vivo. Studies have shown that urolithin A has good anti-cancer activity. In this paper, the anticancer activities of urolithin A against bladder cancer, liver cancer, breast cancer, leukemia, prostate cancer, colorectal cancer and other cancers were reviewed to provide a reference for clinical research of urolithin A as a potential anti-tumor drug.

【Keywords】Urolithin A; Anti-cancer effect; Mechanism

癌症是世界范围内主要公共卫生问题之一, 同时也是美国第二大死亡原因, 每年癌症的发病率和致死率正在逐步升高^[1], 严重威胁着人们的生命健康, 并且给世界各国公共卫生系统带来了沉重的经济负担, 因此癌症的治疗是全球卫生系统共同需要攻克的难题。癌症的治疗方法主要是手术和化学药物治疗, 然而大部分的化疗药物都有一定的不良反应以及在患者长期服用过程中易产生耐药性, 导致临床治疗效果不佳。研究表明植物天然产物能降低化疗药的耐药性和不良反应, 可用于癌症的治疗或预防^[2], 因此从植物天然产物中寻找有效的抗癌药物一直是研究热点之一。石榴、草莓、覆盆子等天然药物或食品

中富含天然多酚类化合物鞣花鞣质 (ellagitannin, ET), ET 在人体内不易被吸收, 生物利用度较低, 但在人体肠道菌群作用下会产生次级代谢产物尿石素 A (urolithin A, UA)。研究表明, UA 具有很好的抗癌活性, 对前列腺癌、结直肠癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌等常见癌症都有不同程度的改善。本文就 UA 的来源、结构特点和对各种癌症的抗肿瘤作用及机制进行概述, 为能寻找到预防或治疗癌症的化学药物提供理论基础。

1 UA来源及结构特点

富含 ET 的天然药物或食品进入人体胃肠道后, ET 在内酯酶作用下脱去内酯环产生中间体,

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302012

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31770381)

通信作者: 周本宏, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: benhongzh@whu.edu.cn

<https://ywlxhx.whuzhmedj.com/>

再经脱羧反应产生尿石素 M5，然后在脱羟基酶的催化下脱去不同位置和个数的羟基产生一系列尿石素类物质，最终代谢产生 UA。UA 化学结构

可看作是苯骈香豆素类化合物，是具有 2 个羟基取代的二苯骈吡喃-6-酮衍生物，其代谢路径和化学结构如图 1 所示。

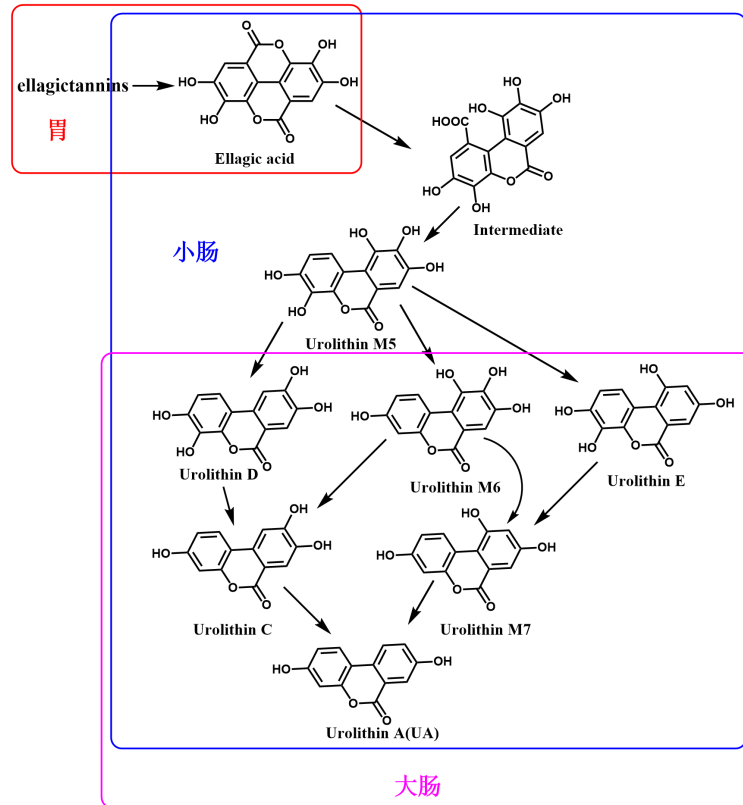


图1 UA的代谢路径和化学结构

Figure 1. Metabolic pathway and chemical structure of UA

2 UA抗肿瘤作用及机制

2.1 前列腺癌

前列腺癌是男性常见的癌症之一。细胞色素 P450 酶 CYP1B1，是前列腺癌化学预防的重要靶点，Kasimsetty 等^[3]研究发现 UA 是对 CYP1B1 介导的乙氧基间苯二酚-O-脱乙基酶 (EROD) 活性最有效的非竞争性抑制物，UA 通过降低前列腺癌 22Rv1 细胞 CYP1B1 的活性和表达而表现出双模式机制，这对治疗前列腺癌至关重要。

前列腺癌的发展与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 有关。Sanchez-Gonzalez 等^[4]研究发现 UA 通过抑制 LNCaP 细胞中 AR 的表达、下调前列腺特异性抗原 (PSA) 水平和降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (*Bcl-2*) 蛋白水平诱导细胞凋亡来减弱 AR 的功能，Stanislawska 等^[5]还发现 UA 增加了 LNCaP 细胞中磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt, Ser473) 的水平，这可能与 UA 处理后 AR 活性被

抑制有关，可看出 UA 是潜在的 AR 抑制剂。另外 Dahiya 等^[6]研究发现 UA 可抑制 C4-2B (AR+) 细胞中 AR 活性和降低 AR 表达水平，从而抑制细胞增殖，同时 UA 也能抑制对恩杂鲁胺耐药的 C4-2B 细胞的增殖，并下调细胞中 AR 的表达，这说明 UA 可能是有效的去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 化学预防和治疗药物。

从基因水平调控也是治疗或预防前列腺癌的重要途径，*p53* 是一种抑癌基因，在多数癌症中激活 *MDM2* 基因而失去活性，Saleem 等^[7]研究发现 UA 能诱导 22Rv1 和 LNCaP 细胞中 *p53* 表达和抑制 *MDM2* 介导的 *p53* 泛素化和降解，下调 *MDM2* 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 并增加裂解的半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 来抑制 *p53* 非依赖性 PC3 细胞，这说明 *MDM2* 是 UA 治疗前列腺癌的潜在靶标。*p53* 下游的 *p21* 基因是一种细胞周期素依赖性激酶抑制因子，

Sanchez-Gonzalez 等^[8]发现 LNCaP 细胞经 UA 处理后, 编码 p21 的基因 *CDKN1A* 水平显著上调, p21 表达水平随之上升, 抑制了 LNCaP 细胞增殖和周期进程, G1 期细胞增多, 同时还激活 caspase-3 和 caspase-7 来诱导细胞凋亡, 因此 UA 能通过调控基因水平来发挥抗癌活性。

2.2 结直肠癌

结直肠癌是肠道常见的癌症之一。5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 是结直肠癌治疗的首选药物, 但长期用药会产生很强的耐药性, 只对少部分晚期患者有疗效, 因此需要找到新的策略来提高 5-FU 的药效, Gonzalez-Sarrias 等^[9]发现 UA 能增强 5-FU 和 5'-脱氧氟尿苷 (5'-Deoxy-5-fluorouridine, 5'-DFUR) 对结肠癌细胞系的周期阻滞和细胞凋亡作用, 这说明 UA 有潜力与 5-FU 联合用药应用于结直肠癌的治疗, 增强 5-FU 的抗癌活性。研究还发现结直肠癌 Caco-2 细胞经 UA 作用后, 细胞生长受阻于 S 期和 G2/M 期, 调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路基因如生长因子受体 (*FGFR2*、*EGFR*)、癌基因 (*K-RAS*、*c-Myc*) 和肿瘤抑制基因 (*DUSP6*、*Fos*) 以及细胞周期相关基因 (*CCNB1*、*CCNB1IP1*) 等多个基因的表达^[10]; 同时调节 Caco-2 细胞 I 相和 II 相解毒酶、诱导 CYP1A1 和 UGT1A10 的表达和活性以及抑制几种磺基转移酶^[11], 发挥抗癌活性, 但 UA 被葡萄糖醛酸化后, 限制了对人结肠癌细胞的抗增殖活性^[12-13]。

Wnt 信号通路在结肠癌发生中起关键作用, 在大部分结直肠癌中能观察到一些信号级联的异常激活。Sharma 等^[14]使用经典 Wnt 途径介导转录激活的荧光素酶报告系统研究了富含 UA 的水果提取物对人类 293T 细胞系中 Wnt 信号通路的影响, 结果表明 UA ($IC_{50}=9.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 显著抑制 Wnt 信号转导并诱导癌细胞凋亡。

Kasimsetty 等^[15]研究发现 UA 可在体外抑制 2,3,7,8-四氯-二苯并-对-二恶英 (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD) 诱导的 CYP1 介导的 EROD 活性, IC_{50} 值为 $56.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 对 HT-29 细胞的增殖和克隆形成效率呈剂量和时间依赖性降低, 将细胞周期阻滞在 G0/G1 和 G2/M 期, 然后诱导细胞凋亡, Cho 等^[16]也得出一样的研究结果, 同时还发现 UA 能上调 HT-29 细胞 p21 表达, 破坏线

粒体膜电位并激活 caspase-3、-8 和 -9, 裂解 PARP。而 El-Wetidy 等^[17]将 UA 作用于 HT29、SW480、SW620 3 种结直肠癌细胞, 发现 UA 呈剂量依赖性抑制细胞增殖和阻碍细胞周期, 并改变细胞周期相关蛋白的表达, 以及增加 p53 和 p21 表达, 抑制 *Bcl-2* 表达, 诱导细胞凋亡, Zhao 等^[18]还发现亚微摩尔浓度的 UA 可诱导结直肠癌 SW620 细胞自噬并抑制其生长和转移, 从而发挥抗结直肠癌活性。

因此结直肠癌患者食用富含 ET 的食物或药品后, UA 在肠道内代谢产生, 在肠道中的浓度较其他部位更高, 可直接作用于癌症部位, 抑制癌细胞增殖并促进凋亡, 达到治疗癌症的作用, 可见 UA 在治疗结直肠癌方面有着很大的应用前景。

2.3 膀胱癌

膀胱癌是人泌尿系统常见的恶性肿瘤, 具有复杂多变, 极易复发、侵袭和转移等生物学特点。Qiu 等^[19]用 UA 作用于人膀胱癌 T24 细胞, 测得其 IC_{50} 为 $43.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 能增加 phospho-P38 MAPK、过氧化酶活化增生受体抗体 γ (PPAR- γ) 表达, 降低丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 1 (MEKK1) 和磷酸化原癌基因 *c-Jun* (*Phospho-c-Jun*) 表达, 通过 p-38 MAPK 和 *c-Jun* 介导 caspase-3 活化, 促进凋亡, 抑制细胞增殖, 另外 UA 作用 H_2O_2 诱导的细胞内氧化应激模型后, 细胞内活性氧簇 (ROS) 和丙二醛 (MDA) 水平降低, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高, 抗氧化活性增强, 降低了膀胱癌氧化应激状态。而 Liberal 等^[20]用 UA 作用另一种人膀胱癌 UMUC3 细胞, 其 IC_{50} 为 $23.92 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 呈剂量依赖性, 通过促进细胞 G2/M 周期阻滞、增加凋亡和抑制磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 和 MAPK 信号通路来抑制增殖, 所以 UA 对膀胱癌有着较好的药理作用, 为膀胱癌治疗药物开发奠定了理论基础。

2.4 白血病

白血病会发生慢性染色体易位, 从而发生系列异常的致癌活动, 其是人类血液系统的恶性肿瘤。Alzahrani 等^[21]将 UA 作用于白血病细胞株 Jurkat 和 K562, 发现 UA 通过改变细胞代谢, 如增加代谢率, 显著改变谷氨酰胺代谢、一碳代谢和脂质代谢, 增加 DNA 损伤相关代谢物的水平,

导致白血病细胞株 Jurkat 和 K562 停止增殖, 继而促进凋亡, 这为治疗白血病提供了线索。

2.5 肺癌

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 其中 80% 以上是非小细胞肺癌, 非小细胞肺癌患者大部分被诊断为晚期或转移性疾病, 尽管靶向治疗和免疫治疗的应用, 肺癌的 5 年生存率有所改善, 但仍低至 15%^[22]。Cheng 等^[23]将 UA 作用于人肺癌细胞系 A549 (p53+/+)、H460 (p53+/+) 和 H1299 (p53-/-), 发现 UA 能上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 和下调波形纤维蛋白 (Vimentin)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 含量, 并呈剂量依赖性; 同时 UA 能降低肺癌细胞迁移和侵袭能力。UA 破坏 p53 和 Mdm2 的相互作用, 致使 Snail 蛋白泛素化和降解, 降低 Snail 蛋白的表达和活性, 从而抑制肺癌细胞上皮-间充质转化 (EMT), 因此 UA 能抑制肿瘤转移, 具有重要的临床和社会意义。

2.6 肝癌

肝癌是全球恶性程度最高的肿瘤之一, 死亡率高, 通常由慢性炎症和肝纤维化引起^[24]。肝癌的治疗效果很差, 5 年生存率相对较低^[25]。Wang 等^[26]探究了 UA 对肝癌 HepG2 细胞的抗增殖和抗氧化作用, 发现在 p38-MAPK 激活的协同作用下, UA 抑制 β -连环蛋白 (β -catenin) 及其下游转录因子 *c-Myc* 和 G1/S-特异性周期蛋白 -D1 (Cyclin D1) 的蛋白表达, 进而靶向核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路促进 p53 磷酸化并减少炎症介质的释放, 紧接着降低细胞内 ROS 水平以及升高 SOD 和 GSH-Px 活性抑制氧化应激和活化 caspase-3, 最终导致细胞坏死、凋亡和死亡, 抑制细胞增殖。同时 Qiu 等^[27]还将 UA 作用于整合 *HBV* 基因的细胞株 HepG2.2.15, 发现细胞中 caspase-3 蛋白裂解、Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 比值下调, Sp-1、Lin28a 和 Zcchc11 蛋白表达下调和 *microRNA let-7a* 表达上调, UA 还调节瞬时 *HBx* 转染的肝癌 HepG2 细胞中的 Lin28a/let-7a axis 和 EMT 相关靶点, 如抑制 HMGA2 和 K-ras 表达, 从而抑制 HepG2.2.15 细胞的增殖和侵袭, 从上可看出 UA 可作为治疗肝癌的候选药物。

2.7 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌 (PDAC) 是美国与癌症有关死亡的第三大原因, 5 年生存率低于 9%。该癌症极易远处转移和化疗耐药, 因此大部分患者预后

不佳^[28]。Totiger 等^[29]发现 UA 能调控 PDAC 中 KRAS 靶点下游许多激酶, 尤其是 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 结果表明 UA 阻断了 PDAC 细胞 Akt 和 p70S6K 磷酸化, 下调 PI3K/Akt/mTOR 信号转导, 抑制 PDAC 细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡, 并表现出潜在的癌细胞选择性; 另外在异种移植和 PKT 小鼠模型中, 与对照组或吉西他滨单独治疗相比, UA 抑制了肿瘤生长, 提高了小鼠总存活率, 同时 UA 也减少了肿瘤组织中 Akt 和 p70S6K 的磷酸化; 此外 UA 重新编辑 PDAC 的肿瘤微环境, 降低了浸润性免疫抑制细胞群的水平。总之, UA 是一种有效的 PI3K/Akt/mTOR 途径抑制剂, 为其开发为治疗 PDAC 的潜在药物提供了依据。

2.8 子宫内膜癌

子宫内膜癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。体内雌激素的水平与子宫内膜癌的发生、发展有着重大关系。Zhang 等^[30]研究发现 UA 作用于子宫内膜癌细胞 (HEC1A/Ishikawa/ECC-1/THESCs) 时, 作为雌激素激动剂调控雌激素受体阳性子宫内膜癌细胞中 ER- α 依赖性基因表达, 上调雌激素受体 (ER)- β 、孕酮受体 (PGR)、pS2、乳腺癌雌激素调控蛋白 GREB1 抗体 (GREB1) 而下调 ER- α 和谷氨酸受体相互作用蛋白 1 (GRIP1) 的水平; 当 UA 与雌激素拮抗剂 ICI182780 共同孵育细胞时, UA 雌激素激动剂效应被阻断, 同时敲除 ER- α 时也抑制了 PGR、pS2 和 GREB 表达, 增加了 GRIP1 表达, 所以 UA 通过调节 ER- α 依赖性基因表达, 从而抑制细胞增殖, 并呈时间和剂量依赖性。

流行病学研究显示肥胖是子宫内膜癌发生的重要因素^[31]。Huang 等^[32]发现 UA 是黑树莓 (BRBs) 中抑制子宫内膜癌细胞 (HEC1A/Ishikawa) 生长的主要成分, 而瘦素 (Leptin) 和 17 β -estradiol (E2) 会诱导细胞增殖, 同时在体内实验中, 小鼠高脂肪饮食后血浆中 Leptin 和 E2 的水平显著升高, 但饮食 BRBs 后会降低, 因此 BRBs 代谢物 UA 可能通过调节 E2 和 Leptin 的水平和作用, 预防由肥胖引起的子宫内膜癌的发生和发展。

细胞增殖和迁移需要肌动蛋白重组, 肌动蛋白重组受 ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (Rac1) 和 p21 蛋白活化激酶 1 (PAK1) 的控制, Alauddin 等^[33]研究发现 UA 能显著下调 Rac1

和PAK1的转录水平和活性，降低肌动蛋白的聚合和迁移，从而影响子宫内膜癌细胞（RPE-1、Hec1A和HESCs）增殖，继而发挥抗癌活性。

2.9 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的癌症，也是导致癌症死亡的第二大原因^[34]，雌激素水平和耐药性是治疗乳腺癌的两大关键因素。Larrosa等^[35]测定了UA对人乳腺癌MCF-7细胞的雌激素和抗雌激素活性以及与雌激素受体ER- α 和ER- β 结合的能力，结果表明UA雌激素样活性较低，抗雌激素活性很高，同时UA对ER- α 和ER- β 两种受体均有很好的亲和力，特别是对ER- α 的亲和力好。因此UA可能是雌激素调节剂，Dellafiora等^[36]进一步深入探究UA的分子机制和生物靶标，依靠计算机模拟软件评价了UA的体外雌激素活性，发现UA在体内以17 β -羟基类固醇脱氢酶为靶标，作为雌激素调节剂发挥作用。控制雌激素的来源对乳腺癌也非常重要，雄激素在芳香酶的催化下转化为雌激素，雌激素水平升高会刺激乳腺癌细胞

增殖和雌激素反应性肿瘤生长，Adams等^[37]检测了UA的抗芳香酶活性和抑制睾酮诱导的乳腺癌细胞增殖的能力，结果表明UA能抑制芳香酶活性和MCF-7aro细胞增殖，影响乳腺癌的发生发展。

乳腺癌治疗过程中易产生耐药性，乳腺癌耐药蛋白（ABCG2/BCRP）是一种药物外排转运体，可影响许多分子的药理学和毒理学特性^[38]，Gonzalez-Sarrias等^[39]选用MDCKII和Bcrp1转导的MDCKII细胞用于主动转运实验，结果显示在Bcrp1转导的细胞中，UA顶端定向易位显著增加；随后测试了人、小鼠、牛和绵羊BCRP转导的亚克隆细胞在没有或存在选择性BCRP抑制剂Ko143的条件下转运UA的情况，结果显示ABCG2/BCRP能转运UA。再以Mitoxantrone为底物，用流式细胞术分析UA对转运的抑制作用，并与Ko143比较，结果表明UA呈剂量依赖性抑制Mitoxantrone转运，因此UA是ABCG2/BCRP的底物，在一定浓度下可调节其介导的转运过程和乳腺癌耐药，可作为佐剂减轻化疗药的耐药性。

表1 尿石素A对癌症的作用及机制

Table 1. The effect and mechanism of urolithin A on cancer

抗癌作用	细胞/动物	作用机制	参考文献
前列腺癌	22Rv1细胞	降低CYP1B1的活性和表达	[3]
	LNCaP细胞	抑制AR表达、下调PSA水平和诱导细胞凋亡来减弱AR的功能	[4]
	LNCaP细胞	增加细胞中pSer473Akt的水平	[5]
	C4-2B细胞	抑制AR活性和降低AR表达水平	[6]
	22Rv1/LNCaP/PC-3细胞	诱导22Rv1和LNCaP细胞中p53表达和抑制p53泛素化和降解，下调PC3细胞MDM2和XIAP蛋白并增加裂解的caspase3	[7]
	LNCaP细胞	上调P21抑制细胞增殖和细胞周期进程，同时激活caspase3和caspase7来诱导细胞凋亡	[8]
	结直肠癌	Caco-2/HT-29/SW480细胞	增强5-FU和5'-DFUR对结肠癌细胞系的周期阻滞和细胞凋亡作用
Caco-2细胞		阻滞细胞生长于S期和G2/M期，调控MAPK信号通路以及影响相关基因表达	[10]
Caco-2细胞		调节细胞中I相和II相解毒酶、诱导CYP1A1和UGT1A10的表达和活性以及抑制几种磺基转移酶	[11]
293T细胞		抑制Wnt信号转导并诱导细胞凋亡	[14]
HT-29细胞		抑制TCDD诱导的CYP1介导的EROD活性，阻滞细胞周期于G0/G1和G2/M期，诱导细胞凋亡	[15]
HT-29细胞		上调p21表达，阻滞细胞周期，破坏线粒体膜电位并激活caspase3、8和9，裂解PARP来诱导细胞凋亡	[16]
HT29/SW480/SW620细胞		抑制Bcl-2、增加细胞中p53-p21蛋白和活性氧的产生来诱导细胞周期停滞和凋亡	[17]
SW620细胞		诱导结直肠癌SW620细胞自噬并抑制其生长和转移	[18]

续表1

抗癌作用	细胞/动物	作用机制	参考文献
膀胱癌	T24细胞	激活p38-MAPK和/或 <i>c-Jun</i> 介导的caspase-3抑制细胞增殖, 并降低膀胱癌氧化应激状态	[19]
	UMUC3细胞	阻滞细胞周期于G2/M期, 增加凋亡, 并调控PI3K/Akt和MAPK信号通路抑制增殖	[20]
白血病	Jurkat和K562细胞	改变细胞代谢, 并诱导细胞凋亡相关代谢物, 继而促进凋亡	[21]
肺癌	A549、H460和H1299细胞	上调E-cadherin和下调Vimentin和N-cadherin含量, 破坏p53和Mdm2的相互作用, 致使Snail泛素化和降解, 降低Snail蛋白的表达和活性, 抑制肺癌细胞上皮-间质转化	[23]
	HepG2细胞	抑制细胞增殖并降低氧化应激状态	[26]
肝癌	HepG2.2.15细胞	调节 Lin28a/let-7a axis发挥抗增殖作用	[27]
胰腺导管腺癌	PDAC细胞和PKT 小鼠	阻断PDAC细胞AKT和p70S6K磷酸化, 下调PI3K/AKT/mTOR信号转导, 抑制PDAC细胞增殖和迁移, 促进细胞凋亡	[29]
子宫内	HEC1A和Ishikawa细胞	调节ER- α 依赖性基因表达, 从而抑制细胞增殖	[30]
膜癌	HEC1A和Ishikawa细胞	调节17 β -estradiol (E2)和Leptin的表达水平和作用	[32]
	RPE-1, Hec1A, HESCs细胞	下调Rac1和PAK1的转录水平和活性, 降低肌动蛋白的聚合和迁移	[33]
乳腺癌	MCF-7细胞	具有雌激素和抗雌激素活性	[35]
	MCF-7细胞	以17 β -羟基类固醇脱氢酶为靶标, 作为雌激素调节剂发挥作用	[36]
	MCF-7aro细胞	抗芳香酶活性和抗细胞增殖	[37]
	MDCKII细胞	作为ABCG2/BCRP的底物, 调节其介导的转运过程和乳腺癌耐药	[39]

3 总结与展望

综上所述, UA 有较好的抗肿瘤活性, 可能与抑制细胞增殖和迁移、阻碍细胞周期、改变体内代谢、促进凋亡等作用机制有关(如表1所示), 在抗癌领域有着巨大的应用潜力。但是目前 UA 关于癌症的研究大多都是以细胞和动物实验展开的基础研究, 开发成抗癌药物应用于临床仍然有很长的路要走。值得注意的是, 从药物化学角度来看, UA 的化学结构为刚性骨架结构, 导致其具有水溶性低、成药性差、生物利用度低等局限性, 因此, 可利用拼合原理、前药原理、相似原理等药物设计经典理论对其结构进行改造, 改变其理化性质, 从而提高生物利用度和药理活性。总之, UA 在癌症领域具有很好的应用前景, 应加快对 UA 的系统研究, 促进相关药物的研究与开发, 争取早日应用于临床。

参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- Ma L, Zhang MM, Zhao R, et al. Plant natural products: promising resources for cancer chemoprevention[J]. Molecules, 2021, 26(4): 933. DOI: 10.3390/molecules26040933.
- Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, et al. Effects of pomegranate chemical constituents/intestinal microbial metabolites on CYP1B1 in 22Rv1 prostate cancer cells[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(22): 10636-10644. DOI: 10.1021/jf902716r.
- Sanchez-Gonzalez C, Ciudad CJ, Noe V, et al. Walnut polyphenol metabolites, urolithins A and B, inhibit the expression of the prostate-specific antigen and the androgen receptor in prostate cancer cells[J]. Food Funct, 2014, 5(11): 2922-2930. DOI: 10.1039/c4fo00542b.
- Stanislawski IJ, Granica S, Piwowarski JP, et al. The activity of urolithin a and M4 valerolactone, colonic microbiota metabolites of polyphenols, in a prostate cancer in vitro model[J]. Planta Med, 2019, 85(2): 118-125. DOI: 10.1055/a-0755-7715.
- Dahiya NR, Chandrasekaran B, Kolluru V, et al. A natural

- molecule, urolithin A, downregulates androgen receptor activation and suppresses growth of prostate cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(10): 1332–1341. DOI: 10.1002/mc.22848.
- 7 Saleem YIM, Albassam H, Selim M. Urolithin A induces prostate cancer cell death in p53-dependent and in p53-independent manner [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(4): 1607–1618. DOI: 10.1007/s00394-019-02016-2.
- 8 Sanchez-Gonzalez C, Ciudad CJ, Izquierdo-Pulido M, et al. Urolithin A causes p21 up-regulation in prostate cancer cells [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(3): 1099–1112. DOI: 10.1007/s00394-015-0924-z.
- 9 Gonzalez-Sarrias A, Tome-Carneiro J, Bellesia A, et al. The ellagic acid-derived gut microbiota metabolite, urolithin A, potentiates the anticancer effects of 5-fluorouracil chemotherapy on human colon cancer cells[J]. *Food Funct*, 2015, 6(5): 1460–1469. DOI: 10.1039/c5fo00120j.
- 10 Gonzalez-Sarrias A, Espin JC, Tomas-Barberan FA, et al. Gene expression, cell cycle arrest and MAPK signalling regulation in Caco-2 cells exposed to ellagic acid and its metabolites, urolithins[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(6): 686–698. DOI: 10.1002/mnfr.200800150.
- 11 Gonzalez-Sarrias A, Azorin-Ortuno M, Yanez-Gascon MJ, et al. Dissimilar in vitro and in vivo effects of ellagic acid and its microbiota-derived metabolites, urolithins, on the cytochrome P450 1A1[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(12): 5623–5632. DOI: 10.1021/jf900725e.
- 12 Gonzalez-Sarrias A, Gimenez-Bastida JA, Nunez-Sanchez MA, et al. Phase-II metabolism limits the antiproliferative activity of urolithins in human colon cancer cells [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(3): 853–864. DOI: 10.1007/s00394-013-0589-4.
- 13 Gonzalez-Sarrias A, Nunez-Sanchez MA, Garcia-Villalba R, et al. Antiproliferative activity of the ellagic acid-derived gut microbiota isourolithin A and comparison with its urolithin A isomer: the role of cell metabolism[J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(2): 831–841. DOI: 10.1007/s00394-013-0589-4.
- 14 Sharma M, Li LY, Cerver J, et al. Effects of fruit ellagitannin extracts, ellagic acid, and their colonic metabolite, urolithin A, on wnt signaling[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(7): 3965–3969. DOI: 10.1021/jf902857v.
- 15 Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, et al. Colon cancer chemopreventive activities of pomegranate ellagitannins and urolithins[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(4): 2180–2187. DOI: 10.1021/jf903762h.
- 16 Cho H, Jung H, Lee H, et al. Chemopreventive activity of ellagitannins and their derivatives from black raspberry seeds on HT-29 colon cancer cells[J]. *Food Funct*, 2015, 6(5): 1675–1683. DOI: 10.1039/c5fo00274e.
- 17 El-Wetidy MS, Ahmad R, Rady I, et al. Urolithin A induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting Bcl-2, increasing p53-p21 proteins and reactiveoxygen species production in colorectal cancer cells[J]. *Cell Stress & Chaperones*, 2021, 26(3): 473–493. DOI: 10.1039/c5fo00274e.
- 18 Zhao WH, Shi FQ, Guo ZK, et al. Metabolite of ellagitannins, urolithin A induces autophagy and inhibits metastasis in human sw620 colorectal cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(2): 193–200. DOI: 10.1002/mc.22746.
- 19 Qiu ZP, Zhou BH, Jin L, et al. In vitro antioxidant and antiproliferative effects of ellagic acid and its colonic metabolite, urolithins, on human bladder cancer T24 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 59: 428–437. DOI: 10.1016/j.fct.2013.06.025.
- 20 Liberal J, Carmo A, Gomes C, et al. Urolithins impair cell proliferation, arrest the cell cycle and induce apoptosis in UMUC3 bladder cancer cells[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(6): 671–681. DOI: 10.1007/s10637-017-0483-7.
- 21 Alzahrani AM, Mohammed MRS, Alghamdi RA, et al. Urolithin A and B alter cellular metabolism and induce metabolites associated with apoptosis in leukemic cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5465. DOI: 10.3390/ijms22115465.
- 22 Molina JR, Yang PG, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(5): 584–594. DOI: 10.4065/83.5.584.
- 23 Cheng F, Dou JT, Zhang Y, et al. Urolithin A inhibits epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cells via p53-mdm2-snail pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3199–3208. DOI: 10.2147/OTT.S305595.
- 24 Chen X, Calvisi DF. Hydrodynamic transfection for generation of novel mouse models for liver cancer research[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(4): 912–923. DOI:

- 10.1016/j.ajpath.2013.12.002.
- 25 Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(6): 394–399. DOI: 10.3322/caac.21161.
- 26 Wang Y, Qiu ZP, Zhou BH, et al. In vitro antiproliferative and antioxidant effects of urolithin A, the colonic metabolite of ellagic acid, on hepatocellular carcinomas HepG2 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(5): 1107–1115. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.04.008.
- 27 Qiu ZP, Zhou JX, Zhang C, et al. Antiproliferative effect of urolithin A, the ellagic acid-derived colonic metabolite, on hepatocellular carcinoma HepG2.2.15 cells by targeting Lin28a/let-7a axis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(7) e7220. DOI: 10.1590/1414-431x20187220.
- 28 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
- 29 Totiger TM, Srinivasan S, Jala VR, et al. Urolithin A, a novel natural compound to target PI3K/AKT/mTOR pathway in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2): 301–311. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0464.
- 30 Zhang W, Chen JH, Aguilera-Barrantes I, et al. Urolithin A suppresses the proliferation of endometrial cancer cells by mediating estrogen receptor- α -dependent gene expression[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(11): 2387–2395. DOI: 10.1002/mnfr.201600048.
- 31 Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12): 886–895. DOI: 10.1038/nrc3174.
- 32 Huang YW, Chen JH, Rader JS, et al. Preventive effects by black raspberries of endometrial carcinoma initiation and promotion induced by a high-fat diet[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(12): e1900013. DOI: 10.1002/mnfr.201900013.
- 33 Alauddin M, Okumura T, Rajaxavier J, et al. Gut bacterial metabolite urolithin a decreases actin polymerization and migration in cancer cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(7): e1900390. DOI: 10.1002/mnfr.201900390.
- 34 Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, et al. Breast cancer statistics and markers [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(3): 506–511. DOI: 10.4103/0973-1482.137927.
- 35 Larrosa M, Gonzalez-Sarrias A, Garcia-Conesa MT, et al. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(5): 1611–1620. DOI: 10.1021/jf0527403.
- 36 Dellaflora L, Milioli M, Falco A, et al. A hybrid in silico/ in vitro target fishing study to mine novel targets of urolithin A and B: a step towards a better comprehension of their estrogenicity[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(16): e2000289. DOI: 10.1002/mnfr.202000289.
- 37 Adams LS, Zhang YJ, Seeram NP, et al. Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(1): 108–113. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0225.
- 38 Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease [J]. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 537–592. DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.102301.093055.
- 39 Gonzalez-Sarrias A, Miguel V, Merino G, et al. The gut microbiota ellagic acid-derived metabolite urolithin a and its sulfate conjugate are substrates for the drug efflux transporter breast cancer resistance protein (ABCG2/BCRP)[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(18): 4352–4359. DOI: 10.1021/jf4007505.

收稿日期: 2022年9月27日 修回日期: 2022年11月12日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕