

咖啡酸苯乙酯药理活性及分子机制研究进展

刘雪艳(综述), 查代君(审校)

关键词: 咖啡酸苯乙酯; 药理活性; 机制; 研究进展

文献标志码: A 文章编号: 1672-4194(2021)06-0570-05

咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)作为一种天然来源的生物活性物质,主要来源于蜂胶、葡萄酒及红景天等^[1-2]。CAPE 于 1987 年首次在蜂胶中分离并被鉴定^[3],是目前蜂胶研究中最广泛的活性成分之一。CAPE 是一种具有酯键的酚醛化合物,其化学结构式如图 1,其化学名称为 3-(3,4-二羟基苯基)丙烯酸苯乙酯^[4],分子式为 C₁₇H₁₆O₄。不同地区蜂胶的 CAPE 含量不相同,巴西等南美洲南部地区蜂胶的 CAPE 含量基本为零,而中国蜂胶的 CAPE 含量较高,达 15~29 mg/g^[5]。研究发现,CAPE 具有多种生物活性,如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、抗癌作用,以及对神经系统和心血管系统的保护作用,新近研究进一步揭示了 CAPE 在抗氧化、抗炎、抗肿瘤等方面的作用机制^[6-8]。为更好地促进 CAPE 的开发和临床使用,现就 CAPE 的药理活性以及分子机制的研究进展进行梳理综述。

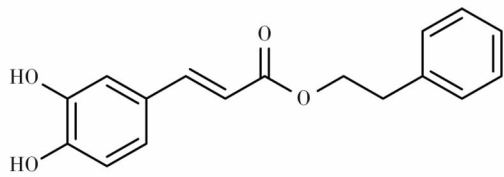


图 1 咖啡酸苯乙酯的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of caffeic acid phenethyl ester

1 抗氧化

活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮在人体生理和病理过程中发挥着重要作用。通常情况下,ROS 和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)被细胞抗氧化防御系统清除,如谷胱甘肽、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,

SOD)和过氧化氢酶。当 ROS 和 NOS 产生过多,超过内源性抗氧化能力时,就会发生氧化应激和氮化应激,并破坏宿主的生物结构(如蛋白质、DNA 和脂质),促进细胞炎症和程序性死亡^[9]。CAPE 的分子结构中含有儿茶酚环,具有一定的清除自由基和抗氧化作用^[10]。Romana-Souza 等^[11]的研究发现,对于小鼠压疮模型,CAPE 通过降低核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的表达来减轻氧化损伤,促进压疮的皮肤重建和闭合。Sorrenti 等^[12]的研究发现,1 型糖尿病的发病机制与胰腺组织的氧化损伤有关。在链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病大鼠模型中,CAPE 可通过 NOS/二甲基精氨酸二甲基胺水解酶途径诱导血红素氧合酶 1(heme oxygenase 1, HO-1)的表达,从而显著降低胰腺的氧化损伤。Yasui 等^[13]的研究发现,CAPE 可提高 3T3-L1 细胞的 SOD 活性,抑制氧化应激。Ayla 等^[14]的研究发现,CAPE 预孵育精子,可对抗 ROS 的生成、降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,发挥对氧化损伤的保护作用。上述研究通过体外和体内实验证实,CAPE 是一种有效的抗氧化剂,可保护细胞膜免受氧化应激。

2 抗炎

炎症是人体重要的防御反应,它具有限制炎症扩散、清除坏死组织和修复损伤的功能。近年来,CAPE 诱导细胞因子及炎症介质的机制已被深入研究,其中最常见的两条信号传导通路为 NF- κ B 和有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路。NF- κ B 通过调控一系列细胞因子、酶、趋化因子、抗凋亡和细胞生长因子的转录,在炎症、免疫反应和细胞增殖过程中发挥着关键作用^[15]。Li 等^[16]的研究发现,对于人牙龈成纤维细胞,CAPE 呈剂量依赖性地抑制脂多糖诱导的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、诱导型 NOS(induced nitrogen monoxide synthase, iNOS)和环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)的产生,其抗

收稿日期: 2021-07-07

基金项目: 福州市科技计划项目(2020-CX-171)

作者单位: 福建医科大学 药学院,福州 350122

作者简介: 刘雪艳,女,高级工程师,福建医科大学 2020 级博士研究生。Email: liuxueyan@fjmu.edu.cn

炎机制可能是基于对 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 即 Akt) 通路的抑制作用, 表明 CAPE 在牙周病的治疗中具有一定的潜能。Khan 等^[17] 研究发现, CAPE 对于给予右聚糖硫酸钠诱导的 C57/BL6 小鼠结肠炎模型, 可有效抑制炎症触发的髓过氧化物酶活性和促炎细胞因子的产生, 同时增强上皮屏障功能。此外, Chung 等^[18] 研究发现, 对于口腔鳞状细胞癌细胞, CAPE 可激活 MAPK 信号通路, 通过磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路来增加 N-myc 下游调节基因 1 (N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1) 的表达, 从而抑制细胞生长和侵袭。Stahli 等^[19] 应用小鼠巨噬细胞评估 CAPE 对于牙周炎的作用, 发现 CAPE 通过 Nrf2 介导的 HO-1 通路发挥抗氧化作用, 通过抑制 NF- κ B 通路发挥抗炎作用。基于其抗氧化和抗炎的良好作用, 可能在牙周炎的治疗中具有较大的潜能。综上, CAPE 具有广泛的抗炎作用, 可抑制相关细胞因子、趋化因子和淋巴因子的产生。CAPE 在 NF- κ B 和 MAPK 信号通路中具有积极的作用, 可能是其发挥抗炎作用的重要分子机制。

3 抗 癌

癌症是全球人类死亡的主要原因之一, 具有较高的发病率、远处转移率和复发率, 其发病机制主要包括细胞增生、侵袭和细胞死亡等。由于化疗药物具有严重的副作用, 临床上迫切需要开发新的候选抗癌药。CAPE 可通过抑制 DNA 合成、诱导细胞凋亡、细胞周期停滞和抑制血管生成等途径发挥抗癌作用^[20-21]。Shin 等^[22] 的研究发现, CAPE 可通过抑制激活蛋白 1 的转录活性, 诱导原癌基因蛋白 c-Fos 降解, 从而抑制恶性细胞转化, 具有良好的抗增殖活性。因此, CAPE 在抗癌方面有很大的应用前景, 对其进行抗肿瘤的深入研究具有重要的意义。

3.1 乳腺癌 乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 也是女性第二大死亡原因^[23]。Chang 等^[24] 的研究发现, CAPE 通过激活细胞凋亡、自噬和抑制 TLR4 信号通路来抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞在炎症微环境中的增殖。Motawi 等^[25] 通过 CAPE 联合他莫昔芬干预观察对埃及肿瘤小鼠生存的影响, 结果显示联合方案增加荷瘤动物的寿命, 并显著减少肿瘤的大小和质量。

3.2 结直肠癌 结直肠癌是目前发病率较高的恶性肿瘤, 其发病率居恶性肿瘤第二位, 是全球第三大

常见癌症, 也是最常见的胃肠道恶性肿瘤^[26]。Budisan 等^[27] 的研究发现, 对于 RKO 和 HCT-116 两种结肠癌细胞系, CAPE 可抑制细胞增殖、运动和侵袭, 促进细胞凋亡和自噬, 同时改变编码基因和非编码基因的表达。Jin 等^[28] 的研究发现, 对于 X 射线照射诱导大鼠肠道损伤动物模型, 预处理 CAPE 可有效对抗细胞凋亡和氧化应激, 逆转辐射诱导的肠黏膜中 p38MAPK 的激活和细胞间黏附分子-1 的表达, 从而有效减轻肠黏膜的炎症和组织病理学变化。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 作为固有免疫的重要组成部分, 在机体免疫反应和疾病的发生过程中具有重要作用。NLRP3 的过表达和激活可促进头颈鳞状细胞癌、肺癌和结直肠癌的进展, 抑制 NLRP3 的过表达, 可预防炎症性结肠癌 (colitis associated cancer, CAC)^[29-32]。Dai 等^[33] 的研究发现, CAPE 通过抑制骨髓源性巨噬细胞和人单核细胞白血病细胞 THP-1 中 NLRP3 炎症小体的激活, 保护小鼠免受氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱导的 CAC 感染。CAPE 通过抑制 ROS 的产生, 促进 NLRP3 泛素化是其发挥抗肿瘤作用的分子机制。

3.3 前列腺癌 前列腺癌是全球男性第二常见的癌症, 也是导致癌症死亡的第六大原因, >80% 的前列腺患者死于骨转移。2018 年估计有 127.76 万例新癌症病例和 35.9 万死亡人数。由于人口及老龄化的快速增长, 全世界前列腺癌患者预计将增至 230 万例, 并造成 74 万人死亡^[34]。Kuo 等^[35] 的研究发现, CAPE 通过降低前列腺癌细胞中周期蛋白依赖性激酶 1 和 Akt 的水平, 降低前列腺癌细胞中雄激素受体的稳定性和转录活性, 从而抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Tseng 等^[36] 的研究发现, 在人前列腺癌细胞 PC-3 和 DU-145 中, CAPE 可诱导非经典 Wnt 信号通路中受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2 信号通路的表达, 抑制 β 连环蛋白的表达及 NF- κ B 的活性, 从而对抗细胞的增生、迁移和入侵。Omar 等^[37] 的研究发现, 对于睾酮诱导的前列腺肥大大鼠模型, CAPE 通过抑制炎症、氧化应激, 以及抑制与前列腺异常生长有关的胰岛素样生长因子-1 受体相关的通路来改善前列腺指数和组织病理学, 显示出 CAPE 在前列腺癌治疗中的潜力。

3.4 肝癌 肝癌是全世界最常见的癌症死亡原因, 尤其在发展中国家, 其发病率更高。肝癌的预后差, 仅 5%~15% 的患者可接受手术切除, 且只适用于

早期患者^[38-39]。Dilshara等^[40]的研究表明,对于人肝癌细胞 Hep3B,CAPE 通过上调同源蛋白介导的死亡受体 5 的表达,增加肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体与 D5 的结合,促进 Hep3B 的细胞凋亡,为肝癌的候选药物提供了分子基础,显示出 CAPE 对预防肝癌具有良好的作用。

3.5 其他癌症 鼻咽癌是一种发生于鼻咽部黏膜内层的上皮癌,男性发病率高于女性^[41]。Chiang等^[42]的研究发现,对于易发生远处转移的鼻咽癌,CAPE 可通过多种 MAPK 信号途径上调 NDRG1 的表达,并抑制信号转导因子和转录激活因子 3 的磷酸化,从而抑制鼻咽癌细胞的增殖和侵袭。Liang等^[43]的研究发现,CAPE 还可以通过抑制 p65 亚基从细胞质到细胞核的易位,抑制 NF- κ B 信号通路以抑制鼻咽癌细胞的生长和转移,同时,CAPE 治疗与化疗和放疗有协同作用。

卵巢癌通常被称为沉默杀手,因为其症状模糊,70%以上的卵巢癌患者直到疾病进展至 III 或 IV 期才被确诊,是妇科恶性肿瘤中最致命的一种^[44-45]。Liu等^[46]的研究表明,对于尾静脉注射 SKOV-3 细胞建立小鼠卵巢癌模型,CAPE 显著降低细胞的活力;同时,体外实验证实,CAPE 可抑制 SKOV-3 细胞的活力、迁移和侵袭,同时诱导细胞凋亡。此外,CAPE 通过抑制 I κ B 磷酸化、p65 核易位和 NF- κ B p65 DNA 结合活性抑制 NF- κ B 通路转导,是其发挥抗卵巢癌作用的分子机制。

综上所述,CAPE 对乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肝癌、鼻咽癌和卵巢癌等高发癌症表现出显著的抗癌作用,具有较高的研究价值和意义。CAPE 可能是降低癌症风险的有效候选药物。

4 神经保护作用

随着年龄的增长,神经系统疾病逐渐增加,如阿尔茨海默病和帕金森病,这些疾病发展的常见原因为氧化应激、炎症和细胞凋亡。CAPE 可应用于神经障碍,如脑缺血、神经炎症、惊厥、认知障碍及精神障碍,如焦虑和抑郁症^[47]。Kumar等^[48]的研究表明,对于脑室内注射链脲佐菌素致认知缺陷的大鼠模型,CAPE 通过对抗氧化应激和炎症来改善认知功能缺陷。Zaitone等^[49]的研究发现,CAPE 通过诱导 COX-2、iNOS 和 NF- κ B 的基因表达下调,减少小胶质细胞表达和炎症介质,对鱼藤酮诱导小鼠黑质神经退行性变具有保护作用。Hao等^[50]的研究发现,CAPE 可显著降低二氯化镉诱导的小鼠海马和皮质细胞死亡以及认知障碍,还可抑制大脑中

β -淀粉样蛋白的积累,以及促炎因子和小胶质细胞的激活。通过 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator 2 homolog 1, SIRT1)通路以及淀粉样-神经炎症轴减弱神经元凋亡和神经炎症,是 CAPE 对抗 CdCl₂ 诱导的神经毒性和神经退行性疾病的分子机制。Ferreira等^[51-52]的研究发现,CAPE 通过激活神经生长因子信号通路来保护 PC12 细胞免受顺铂诱导的神经毒性。分子机制研究表明,CAPE 通过激活 AMPK/SIRT1、MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路来发挥对 PC12 细胞的保护作用。Turan等^[53]的研究发现,CAPE 通过抑制 ROS 的生成、保护线粒体功能障碍和降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 的活性,对 6-羟多巴胺诱导的人神经母细胞瘤细胞具有显著的保护作用,其具有成为预防帕金森病候选药物的潜能。

5 心血管疾病的保护作用

心血管疾病是除非洲以外全球的主要死亡原因,并在世界范围内带来了严重的疾病负担。心肌缺血/再灌注损伤、心肌肥大和动脉粥样硬化在心血管疾病的治疗中仍是尚未解决的挑战^[54-55]。Ren等^[56]的研究发现,CAPE 可以通过下调有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)/ERK、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 的表达,抑制心肌肥厚和改善心肌功能保护压力过载引起的小鼠心肌肥厚。

6 结论与展望

炎症和氧化应激参与很多疾病的发生与发展,如心脑血管疾病、神经系统疾病以及癌症等。CAPE 可以直接靶向氧化、炎症和癌症发展有关的信号通路,如 NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt 以及 NLRP3 等,进而对抗细胞的氧化应激、炎症以及增殖、迁移和侵袭,成为其防治心脑血管疾病、神经系统疾病以及癌症相关疾病的重要靶点。

神经退行性疾病,如阿尔茨海默症,以氧化应激和炎症作为发病核心,同时又伴随神经功能的损伤。因其发病机制不明且病理表现复杂,目前缺乏有效的多靶点治疗药物。来源天然的 CAPE 具有广泛的药理活性,如对抗氧化应激、抗炎和神经保护作用等,可能是一种很有前途的多靶点治疗神经退行性疾病的候选药物。然而,基于目前 CAPE 的研究结

果主要来自细胞和动物模型实验,故 CAPE 的临床试验有待深入研究,如从药效学和药代动力学的角度,研究探索其体内有效性和安全性等重要问题,以促进其进一步开发和临床转化。

参考文献:

- [1] Khare T, Palakurthi S S, Shah B M, *et al.* Natural product-based nanomedicine in treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3956.
- [2] Kang N J, Shin S H, Lee H J, *et al.* Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(3):310-324.
- [3] Anjaly K, Tiku A B. Radio-modulatory potential of caffeic acid phenethyl ester: A therapeutic perspective[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(4): 468-475.
- [4] Olgierd B, Kamila Z, Anna B, *et al.* The pluripotent activities of caffeic acid phenethyl ester[J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1335.
- [5] Zhang P, Tang Y, Li N G, *et al.* Bioactivity and chemical synthesis of caffeic acid phenethyl ester and its derivatives[J]. *Molecules*, 2014, 19(10):16458-16476.
- [6] Imai M, Yokoe H, Tsubuki M, *et al.* Growth inhibition of human breast and prostate cancer cells by cinnamic acid derivatives and their mechanism of action[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(7):1134-1139.
- [7] Li Y, Liu L H, Yu X Q, *et al.* Transglycosylation improved caffeic acid phenethyl ester anti-inflammatory activity and water solubility by leuconostoc mesenteroides dextransucrase[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(16):4505-4512.
- [8] Kleczka A, Kubina R, Dzik R, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) induced apoptosis in serous ovarian cancer OV7 cells by deregulation of BCL2/BAX genes [J]. *Molecules*, 2020, 25(15):3514.
- [9] Silva H, Lopes N M F. Cardiovascular effects of caffeic acid and its derivatives: A comprehensive review[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:595516.
- [10] Murtaza G, Karim S, Akram M R, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:145342.
- [11] Romana-Souza B, Dos Santos J S, Monte-Alto-Costa A, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester promotes wound healing of mice pressure ulcers affecting NF- κ B, NOS2 and NRF2 expression[J]. *Life Sci*, 2018, 207:158-165.
- [12] Sorrenti V, Raffaele M, Vanella L, *et al.* Protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and novel CAPE analogue as inducers of heme oxygenase-1 in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10):2441.
- [13] Yasui N, Nishiyama E, Juman S, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(11):1189-1196.
- [14] Ayla S, Tunali G, Bilgic B E, *et al.* Antioxidant activity of CAPE (caffeic acid phenethyl ester) *in vitro* can protect human sperm deoxyribonucleic acid from oxidative damage[J]. *Acta Histochem*, 2018, 120(2): 117-121.
- [15] Armutcu F, Akyol S, Ustunsoy S, *et al.* Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5):1582-1588.
- [16] Li L, Sun W, Wu T, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory responses in human gingival fibroblasts *via* NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794:61-68.
- [17] Khan M N, Lane M E, McCarron P A, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester is protective in experimental ulcerative colitis *via* reduction in levels of pro-inflammatory mediators and enhancement of epithelial barrier function [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2):561-569.
- [18] Chung L C, Chiang K C, Feng T H, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester upregulates N-myc downstream regulated gene 1 *via* ERK pathway to inhibit human oral cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(9).
- [19] Stahli A, Maheen C U, Strauss F J, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester protects against oxidative stress and dampens inflammation *via* heme oxygenase 1 [J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(1): 6.
- [20] Chan G C, Cheung K W, Sze D M. The immunomodulatory and anticancer properties of propolis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(3): 262-273.
- [21] Lv L, Cui H, Ma Z, *et al.* Recent progresses in the pharmacological activities of caffeic acid phenethyl ester [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(7):1327-1339.
- [22] Shin S H, Lee S R, Lee E, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester from the twigs of cinnamomum cassia inhibits malignant cell transformation by inducing c-Fos degradation [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(7): 2124-2130.
- [23] Siegel R L, Miller K D, Jemal A, *et al.* Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1):7-30.
- [24] Chang H, Wang Y, Yin X, *et al.* Ethanol extract of propolis and its constituent caffeic acid phenethyl ester inhibit breast cancer cells proliferation in inflammatory microenvironment by inhibiting TLR4 signal pathway and inducing apoptosis and autophagy [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):471.
- [25] Motawi T K, Abdelazim S A, Darwish H A, *et al.* Could caffeic acid phenethyl ester expand the antitumor effect of tamoxifen in breast carcinoma? [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(3):435-445.
- [26] Yiu A J, Yiu C Y. Biomarkers in colorectal cancer [J]. *Anti-cancer Res*, 2016, 36(3):1093-1102.
- [27] Budisan L, Gulei D, Jurj A, *et al.* Inhibitory effect of CAPE and kaempferol in colon cancer cell lines-possible implications in new therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5):1199.
- [28] Jin L G, Chu J J, Pang Q F, *et al.* Caffeic acid phenethyl ester attenuates ionize radiation-induced intestinal injury

- through modulation of oxidative stress, apoptosis and p38MAPK in rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(1):156-163.
- [29] Lazaridis L D, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis E J, et al. Activation of NLRP3 inflammasome in inflammatory bowel disease: Differences between Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(9):2348-2356.
- [30] Huang C F, Chen L, Li Y C, et al. NLRP3 inflammasome activation promotes inflammation-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):116.
- [31] Wang Y, Kong H, Zeng X, et al. Activation of NLRP3 inflammasome enhances the proliferation and migration of A549 lung cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(4):2053-2064.
- [32] Perera A P, Sajjani K, Dickinson J, et al. NLRP3 inflammasome in colitis and colitis-associated colorectal cancer[J]. *Mamm Genome*, 2018, 29(11-12):817-830.
- [33] Dai G, Jiang Z, Sun B, et al. Caffeic acid phenethyl ester prevents colitis-associated cancer by inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:721.
- [34] Culp M B, Soerjomataram I, Efsthathiou J A, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(1):38-52.
- [35] Kuo Y Y, Huo C, Lin C Y, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses androgen receptor signaling and stability via inhibition of phosphorylation on Ser81 and Ser213[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1):100.
- [36] Tseng J C, Lin C Y, Su L C, et al. CAPE suppresses migration and invasion of prostate cancer cells via activation of non-canonical Wnt signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25):38010-38024.
- [37] Omar H A, Tolba M F. Caffeic acid phenethyl ester guards against benign prostate hypertrophy in rats: Role of IGF-1R/protein kinase-B (Akt)/ β -catenin signaling [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6):519-528.
- [38] Anwanwan D, Singh S K, Singh S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1):188314.
- [39] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.
- [40] Dilshara M G, Jayasooriya R G, Park S R, et al. Caffeic acid phenethyl ester enhances TRAIL-mediated apoptosis via CHOP-induced death receptor 5 upregulation in hepatocarcinoma Hep3B cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 418(1/2):13-20.
- [41] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [42] Chiang K C, Yang S W, Chang K P, et al. Caffeic acid phenethyl ester induces N-myc downstream regulated gene 1 to inhibit cell proliferation and invasion of human nasopharyngeal cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5):1397.
- [43] Liang Y, Feng G, Wu L, et al. Caffeic acid phenethyl ester suppressed growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by inactivating the NF- κ B pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1335-1345.
- [44] Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian cancer: An integrated review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2):151-156.
- [45] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1):7-30.
- [46] Liu G L, Han N Z, Liu S S. Caffeic acid phenethyl ester inhibits the progression of ovarian cancer by regulating NF- κ B signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:825-831.
- [47] Menezes da Silveira C C S, Luz D A, da Silva C C S, et al. Propolis: A useful agent on psychiatric and neurological disorders? A focus on CAPE and pinocembrin components[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2):1195-1215.
- [48] Kumar M, Kaur D, Bansal N. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents development of STZ-ICV induced dementia in rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(Suppl 1): S10-S15.
- [49] Zaitone S A, Ahmed E, Elsherbiny N M, et al. Caffeic acid improves locomotor activity and lessens inflammatory burden in a mouse model of rotenone-induced nigral neurodegeneration: Relevance to Parkinson's disease therapy[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(1):32-41.
- [50] Hao R, Song X, Li F, et al. Caffeic acid phenethyl ester reversed cadmium-induced cell death in hippocampus and cortex and subsequent cognitive disorders in mice: Involvements of AMPK/SIRT1 pathway and amyloid-tau-neuroinflammation axis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 144:111636.
- [51] Ferreira R S, Dos Santos N A G, Martins N M, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects PC12 cells from cisplatin-induced neurotoxicity by activating the NGF-signaling pathway[J]. *Neurotox Res*, 2018, 34(1):32-46.
- [52] Ferreira R S, Dos Santos N A G, Bernardes C P, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects PC12 cells against cisplatin-induced neurotoxicity by activating the AMPK/SIRT1, MAPK/ERK, and PI3k/Akt signaling pathways[J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(1):175-192.
- [53] Turan D, Abdik H, Sahin F, et al. Evaluation of the neuroprotective potential of caffeic acid phenethyl ester in a cellular model of Parkinson's disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883:173342.
- [54] Wang L, Wu H, Yang F, et al. The protective effects of myricetin against cardiovascular disease[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2019, 65(6):470-476.
- [55] Bergheanu S C, Bodde M C, Jukema J W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(4):231-242.
- [56] Ren J, Zhang N, Liao H, et al. Caffeic acid phenethyl ester attenuates pathological cardiac hypertrophy by regulation of MEK/ERK signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2017, 181:53-61.