

[文章编号] 1007-385X(2005)03-0234-03

Genistein 抗肿瘤研究进展

阿依恒·曲库尔汗 综述; 刘立中, 亚力坤 审阅 (新疆医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科, 乌鲁木齐 830054)

[摘 要] Genistein 是一种异黄酮类的植物雌激素, 在体内可能通过抑制 PTK 活性而产生抗肿瘤作用。可与 ATP 竞争酪氨酸蛋白激酶上的结合位点, 其特异性较强, 对丝氨酸 δ 和苏氨酸蛋白激酶无抑制作用, 它在肿瘤的发生、发展阶段存在着多重抑制效应, 其主要抗癌机制为调节雌激素受体、增加抗氧化酶的活性、抑制热休克蛋白、诱导细胞分化、促进细胞凋亡、抑制细胞代谢关键酶活性、阻止某些因子的作用而抑制肿瘤细胞生长及抑制血管生成作用, 与多种肿瘤发生的低风险有关。由于异黄酮是天然植物雌激素, 并非真正意义上的雌激素, 易于分解, 不会在体内堆积。因此没有外源性雌激素的毒副作用是安全的。

[关键词] genistein; 肿瘤; 生物治疗**[中图分类号]** R730.54 **[文献标识码]** A

Genistein 是大豆的主要成分, 是从大豆中提取的一种黄酮类有效成分, 它也是一种 PTK 的强效广谱抑制剂, 在体内可能通过抑制 PTK 活性而产生抗肿瘤作用^[1]。国内外研究表明, 它在肿瘤的发生、发展阶段存在着多重抑制效应, 其中乳腺癌、前列腺癌、肺癌、大肠癌、白血病、淋巴瘤、黑色素瘤等研究较多^[2-3]。有资料表明其主要抗癌机制为调节雌激素受体、增加抗氧化酶的活性、凋亡信号传递, 抑制细胞代谢关键酶活性及血管生成作用等^[4-5], 因此 Genistein 目前成为一种很有潜力的生物抗肿瘤药物。

1 Genistein 的结构与功能

1.1 Genistein 的结构(图 1)

Genistein(5,7,4'-三羟基异黄酮, 又名金雀异黄素)是一种异黄酮类的植物雌激素在蚕豆中广泛分布。植物雌激素(phytoestrogens, PE)广存于大豆及大豆产品中, 其结构

类似具抗氧化活性的异黄酮素(isoflavones)之衍生化合物 Genistein, 而 Genistein 为异黄酮素中主要的化合物, 大豆异黄酮的结构和功能与动物体内雌激素类似, 大豆黄酮上的 7,4 位 2 个羟基间的距离几乎等于 17- β -雌二醇中的 3,17 位羟基间的距离。其实, 异黄酮是一个复杂的大家族, 国外已鉴定的大豆异黄酮至少有十余种, 主要包括葛根素、大豆甙、金雀异黄素三羟基异黄酮(Genistein)、黄豆甙原(Daidzein)、黄豆素(Glycetein)等。最近研究认为糖基化了的 Genistein 被酶修饰成为可溶解的络合物后它的活性增强, 其稳定性及储存时间也明显增加^[6]。

1.2 Genistein 的功能

1.2.1 具有弱雌激素和抗雌激素的生物活性

Genistein 是从假单胞菌属中分离得到的一种特异性的酪氨酸蛋白激酶抑制剂, 它是一种异黄酮染料, 由于 genistein 可以取代雌激素(estrogen)和睾酮(testosterone)

[11] 蒋捍东, 翟振国, 秦筱梅. 天然活性物 SPA 对肺癌增殖的抑制作用及其机制研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2003, 10(4): 260-264.

[12] Moon SH, Heo JC, Fine RL, *et al.* BRD-glucan exhibits potent immunochemotherapeutic activity *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J Oncol, 2005, 26(2): 395-404.

[13] Tang W, Heman I, Bertram B. Recent development of antitumor agents from Chinese Herbal medicines, Part2. High molecular compounds[J]. Planta Med, 2003, 69:193-201.

[14] Liu F, Fung MC, Ooi VE, *et al.* Induction in the mouse of gene expression of immunomodulating cytokines by mushroom polysaccharide-protein complexes[J]. Life Sci, 1996, 58(21): 1795-1803.

[15] 李东霞, 苏秀兰. 多糖化合物抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2002, 11(9): 689-692.

[16] Lin ZB, Zhang HN. Anti-tumor and immunoregulatory activities of ganoderma lucidum and its possible mechanisms[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(11): 1387-1395.

[17] 徐中平, 李福川, 王海仁. 昆布多糖硫酸酯的抑制血管生成和抗肿瘤作用[J]. 中草药, 1999, 30(7): 551-553.

[18] 周永. 多糖抗肿瘤作用的研究进展[J]. 国外医学卫生分册, 2001, 28(3): 129-132.

[收稿日期] 2005-06-28

[修回日期] 2005-08-15

[本文编辑] 韩丹

图1 Genistein 结构式

而结合于雌性激素或雄性激素(androgen)之接受器上,而达到抗雌性及雄性激素之功能,这两种不同作用主要取决于 Genistein 的剂量^[7],Genistein 已被发现能抑制包括乳腺癌细胞在内的多种肿瘤细胞的生长,最初 Genistein 被发现在小剂量时具有雌激素样作用,而在大剂量时具有抗雌激素样作用。尤其对乳癌和前列腺癌均具有改善的效果^[8]。其分子结构与哺乳动物雌激素结构相似,具有弱雌激素样的作用,它能够模拟和干扰雌激素的生理生化作用,被称为植物性雌激素。一方面,当体内缺乏雌激素时,异黄酮有模拟雌激素的生理生化作用。当植物性雌激素——异黄酮与空乏的雌激素接受器结合,那么身体可能会误认为此时雌激素接受器是充满的,这样就起到模拟雌激素的生理生化作用,达到“补充雌激素”的目的。另一方面,当体内雌激素水平过高时,异黄酮对雌激素有拮抗作用。由于异黄酮的集中出现,它与“雌激素敏感性”细胞的结合上就会“胜过”正常的雌激素,出现“占位效应”,即异黄酮与雌二醇竞争结合雌激素的感受器(ER)。

1.2.2 具有很强的抗氧化作用

还有报道认为 Genistein 其具有抗氧化及抗炎作用^[9]。美国阿拉巴马州大学 1995 年发表了一项研究结果,经过对各种异黄酮,包括染料木黄酮、黄豆苷原、apigenin、biochanin 和染料木黄酮的抗氧化性效果的研究,证实异黄酮为所研究的抗氧化剂中最有效的一种。它能有效清除附着于血管壁上的垃圾,恢复和保持血管的弹性,对心血管疾病有着很好的缓解和治疗作用。

1.2.3 通过神经内分泌调控机体生理、生化过程

大豆异黄酮主要通过雌激素或抗雌激素作用影响神经内分泌,从而调控机体的生殖和营养过程:①抑制生长因子受体酪氨酸蛋白激酶(PTK),抑制拓扑异构酶 II 活性,诱导 DNA 链断裂,从而导致癌细胞萎缩或凋亡;②抑制凝血酶形成和血小板活化,从而可以减少血栓形成,对心血管具有保护作用;③Genistein 还具有抗炎和抑制人内皮细胞活化的作用,并可选择性地抑制 PTKs 的活性^[4]。

1.2.4 其他功能

体外实验证实, Genistein 能诱导肿瘤细胞的分化,抑制血管生成因子,减少肿瘤细胞血管形成^[5]。Genistein 可与 ATP 竞争酪氨酸蛋白激酶上的结合位点,其特异性较强,对丝氨酸 δ 和苏氨酸蛋白激酶无抑制作用。研究发现该化合

物可能可以作为潜在的治疗及预防肿瘤及其他慢性疾病的药物。

2 Genistein 的抗肿瘤作用

Genistein 是来源于豆类植物的一种强的 PTK 抑制剂,与多种肿瘤发生的低风险有关^[10]。已有研究表明在 genistein 高摄入和高血浆水平的人群中,前列腺癌的发展受到了限制,提示该化合物可能是一种保护因子,Genistein 对头颈肿瘤具有化学治疗和化学预防作用^[11]。

2.1 化学预防作用

实验证实,Genistein 能抑制雌激素受体阳性和雌激素受体阴性乳腺癌细胞的生长,阻断细胞生长在细胞周期的 G2PM 期,并能诱导 p21 WAF1PCIP1 的表达增强和细胞凋亡的产生。这一新的发现,很有可能解释了 Genistein 化学预防乳腺癌的机制,同时也为 Genistein 在治疗乳腺癌的临床应用方面提供了实验依据。已有资料显示,Genistein 能阻断人类白血病细胞和胃癌细胞在细胞周期的 G2PM 期,但鲜有表达 Genistein 对乳腺癌细胞的影响。实验表明,在 20 $\mu\text{mol/L}$ 和 40 $\mu\text{mol/L}$ 较低浓度下,genistein 即可降低 HT1080 人纤维肉瘤细胞的侵袭能力,并改变侵袭相关性质^[13],提示 Genistein 作为抗肿瘤转移药物开发的潜力。恶性肿瘤细胞的侵袭包括黏附、运动和降解细胞外基质或基底膜等步骤,是肿瘤转移的重要环节。抗黏附、抗运动和抑制基质蛋白酶活性的化合物均可抑制恶性细胞的侵袭和转移。

2.2 化学治疗作用

Genistein 是一种广谱的蛋白酪氨酸激酶抑制剂,研究发现它对肿瘤细胞内由于细胞-细胞外基质的黏附以及相互作用引起的蛋白酪氨酸磷酸化有明显的抑制作用,并可能干扰细胞外基质信号的转导,影响细胞侵袭的起始,进一步影响侵袭相关性质,如细胞运动、基质蛋白酶活性等^[12]。基质金属蛋白酶及其组织抑制物基因的表达受多种因素调节,其中包括与蛋白酪氨酸激酶活性明显相关的信号转导分子。细胞的运动也已证实与蛋白酪氨酸激酶有关。作为一种蛋白酪氨酸激酶抑制剂,Genistein 可抑制肿瘤细胞的运动,引起 MMP/ TIMP 平衡向抑制基质降解的方向移动,而这些作用都可能是 Genistein 引起肿瘤细胞侵袭能力下降的重要原因。Genistein 可降低 HT1080 细胞侵袭能力,改变侵袭相关性质,这一作用说明,蛋白酪氨酸激酶抑制剂有望开发成有效的抗恶性肿瘤转移药物。肿瘤细胞的侵袭、转移是一个多步骤发生的、多环节的过程,有多种生化因子参与对这一过程的调节,其中包括细胞外基质。在恶性细胞侵袭、转移发生的早期,肿瘤细胞黏附于细胞外基质,促进依赖于 PTK 活性的细胞外基质信号转导,影响转移相关基因的表达。

3 Genistein 的抗癌机理

Genistein 的抗肿瘤机理到目前仍不是很清楚,也是现在研究 Genistein 功能的焦点和热点,研究最多,最可能的作用机理可从以下几方面考虑。

3.1 酪氨酸蛋白激酶抑制剂

Genistein 抑制 PTK 活性,可阻止 EGF-R PTK 引起的受体磷酸化和有丝分裂的信号传递,导致癌细胞增殖受抑制^[12]。酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase,TPK)是一种催化蛋白质分子中酪氨酸残基磷酸化的蛋白激酶。当相应的生长因子(Insulin,FGF)与其受体结合后,即可诱导受体变构,进而导致受体胞内段一定位置的酪氨酸残基自身磷酸化,并激活受体的 TPK 活性。TPK 激活后,相继使其底物蛋白质磷酸化,构成激酶级联,从而将胞外信息传递到细胞内,对细胞分裂、分化及增殖进行调控。

3.2 弱雌激素和抗雌激素

Genistein 可通过与体内雌激素竞争性雌激素受体结合,并可增加细胞内性激素结合球蛋白的合成,增加 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性等途径抑制乳腺癌和前列腺癌细胞活性^[13]。当体内雌激素水平过高时,异黄酮对雌激素有拮抗作用。最近研究提示 Genistein 可能是雌激素受体的调节剂,对于癌细胞发生发展起关键作用^[14]。

3.3 凋亡信号传递

近年来,随着对细胞内信号传导途径研究的日益深入,发现癌变与异常的细胞间信息传递密切相关。许多癌基因编码的蛋白质是具有 TPK 活性的生长因子受体或生长因子信号通路中的某一成分或类似物,如 fms 及 erbB2 等癌基因编码的蛋白是生长因子受体,而 src、ras 及 raf 等癌基因编码的蛋白则是具有 TPK 活性或丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性的信号传导通路中的某一组分,这表明癌变与 TPK、生长因子受体之间存在着本质联系。研究发现慢粒发病和凋亡受抑以及细胞周期调控失调有密切联系,Genistein 治疗慢粒的机制主要是阻断信号传导途径,促进细胞凋亡。Genistein 可以增强癌细胞凋亡信号的传递,直接抑制 CYP24 酶活性来阻止前列腺癌细胞^[15]。

3.4 其他

拓扑酶 I 和 II 抑制剂,抑制细胞活性;它可上调细胞周期负性调节因子 P21WAF1/CIP1 的表达,使之负性调节作用增强^[14];可阻止胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肝细胞生长因子(HGF)和神经生长因子(NGF)的作用而抑制肿瘤细胞生长;抗氧化作用、抑制热休克蛋白、诱导细胞分化、促进细胞凋亡、抑制新生血管生成和抑制多种耐药相关蛋白(MRP)^[15]等。

4 应用前景

肿瘤生物治疗已被誉为继传统手术、化疗及放疗后的第 4 种肿瘤治疗模式,渐渐被医学界所接受。因为起步比较晚,临床资料不够丰富,对它的认识仍处在初级阶段,没有能够广泛的临床应用。尽管肿瘤生物治疗还存在很多问题,但这方面的研究大大深化了人们对肿瘤的认识。研究认为 Genistein 独特的生物活性具有潜在的临床应用价值,尤其在预防和治疗癌症领域将起到重要作用^[16]。Genistein 具有的独特抗肿瘤作用对肿瘤研究和治疗提供有意义的思考空间,

对抗肿瘤药的研制指导方向,虽然还有许多进一步解答的问题,如它的确切作用机制、作用靶点及安全性等,通过深入的基础和临床研究,肿瘤生物治疗作为一种重要的治疗手段必将在人类攻克肿瘤的过程中发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Ding J, Soule G, Overmeyer JH, et al. Tyrosine phosphorylation of the Rab24 GTPase in cultured mammalian cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 312(3): 670-675.
- [2] Lian F, Li Y, Bhuiyan M, et al. p53 independent apoptosis induced by genistein in lung cancer cells[J]. Nutr Cancer, 1999, 33(2): 125-131.
- [3] Arai N, Strom A, Rafter JJ, et al. Estrogen receptor beta mRNA in colon cancer cells: Growth effects of estrogen and genistein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 270(2): 425-431.
- [4] Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, et al. Genistein's "ER dependent and independent" actions are mediated through ER pathways in ER positive breast carcinoma cell lines [J]. Anticancer Res, 2000, 20(4): 2409-2416.
- [5] Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, Lee MM. Phytoestrogens and thyroid cancer risk: The san francisco bay area thyroid cancer study[J]. Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 2002, 11(1): 43-49.
- [6] Li D, Roh SA, Shim JH, et al. Glycosylation of genistin into soluble inclusion complex form of cyclic glucans by enzymatic modification[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(16): 6516-6524.
- [7] Constantinou A, Huberman E. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: Possible mechanisms of action [J]. Proc Soc Exp Biol Med. 1995, 208(1): 109-115. Review.
- [8] Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways[J]. Carcinogenesis, 1996, 17(2): 2712-2751.
- [9] Polkowski K, Mazurek A P. Biological properties of genistein. A review of *in vitro* and *in vivo* data. Acta Pol Pharm, 2000, 57(2): 135-155.
- [10] Messina MJ, Persky V, Satchell KD, et al. Soy intake and cancer risk: A review of the *in vitro* and *in vivo* data[J]. Nutr Cancer, 1994, 21(2): 113-131.
- [11] Alhasan SA, Aranha O, Sarkar FH. Genistein elicits pleiotropic molecular effects on head and neck cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(12): 4174-4181.
- [12] Yan C, Han R. Genistein suppresses adhesion induced protein tyrosine phosphorylation and invasion of B16 BL6 melanoma cells [J]. Cancer Lett, 1998, 129(1): 117-124.
- [13] Peterson C. Evaluation of the biochemical targets of genistein in tumor cells[J]. J Nutr, 1995, 125(3 Suppl): 784s-789s.
- [14] Yu Z, Tang Y, Hu D, et al. Inhibitory effect of genistein on mouse colon cancer MC-26 cells involved TGF-beta1/Smad pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 333(3): 827-832.
- [15] Swami S, Krishnan AV, Peehl DM, et al. Genistein potentiates the growth inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in DU145 human prostate cancer cells: Role of the direct inhibition of CYP24 enzyme activity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 241(1-2): 49-61.
- [16] Radzikowski C, Wietrzyk J, Gryniewicz G, et al. Genistein: A soy isoflavone revealing a pleiotropic mechanism of action - clinical implications in the treatment and prevention of cancer[J]. Postepy Hig Med Dosw, 2004, 58: 128-139.

【收稿日期】 2005-06-10

【修回日期】 2005-08-07

【本文编辑】 王莹