

• 专 论 •

干预雌激素代谢防治乳腺癌的药物研究进展

黄丹凝, 周应军*

中南大学 药学院, 湖南 长沙 410013

摘 要: 乳腺癌是女性排名第一的常见恶性肿瘤, 是一种激素相关性疾病, 暴露于雌激素是患乳腺癌一个重要的决定因素。而相关研究表明, 干预雌激素的代谢过程, 能够达到有效防治乳腺癌的目的。在雌激素代谢过程中, 2-羟基雌激素(2-OH E)、2-甲氧基雌激素(2-OMe E)、4-甲氧基雌激素(4-OMe E)为有利代谢产物, 16-羟基雌激素(16-OH E)、4-羟基雌激素(4-OH E)为有害代谢产物。若提高2-OH E与16-OH E含量比, 可有效防治乳腺癌。此外, 提高儿茶酚邻位甲基转移酶活性用以防治乳腺癌也具有广阔的前景。就近年来对于雌激素代谢过程和基于雌激素代谢防治乳腺癌的研究进展进行综述。

关键词: 雌激素; 乳腺癌; 代谢; 防治方法

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)01-0001-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.001

Advances in studies on drugs for prevention and treatment of breast cancer by intervening estrogenic metabolism

HUANG Dan-ning, ZHOU Ying-jun

School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor among women and is hormone dependent. Exposure to estrogen is an important determinant of breast cancer. Some related researches showed that the intervention of estrogenic metabolism process could be an effective means of prevention and treatment of breast cancer. In the metabolism process of estrogen, 2-OH E, 2-OMe E, and 4-OMe E are good metabolites while 16-OH E and 4-OH E are harmful. If we improve the ratio of 2-OH E to 16-OH E, the breast cancer could be prevented and treated effectively. In addition, increasing the activity of catechol-*O*-methyltransferase is also useful in the prevention and treatment of breast cancer which has broad prospects. Therefore, an overview of research on estrogen metabolism and its use in prevention and treatment of breast cancer has been given in recent years.

Key words: estrogen; breast cancer; metabolism; prevention and treatment

乳腺癌是女性排名第一的常见恶性肿瘤, 发病率呈逐年上升趋势。因此, 寻找有效治疗乳腺癌的药物甚至有效预防乳腺癌的治疗手段成为众多研究者的目标。作为乳腺癌的致病因子之一, 雌激素水平与患乳腺癌的风险有着密切相关性^[1-3]。有研究表明, 暴露于雌激素是患乳腺癌的一个重要的决定因素^[4]。作为激素相关性疾病, 在乳腺癌患者体内的癌组织中发现了大量雌激素受体, 乳腺癌患者体内的雌激素水平也高于常人。

乳腺增生症又称乳腺结构不良, 是以腺泡上皮、导管上皮及纤维结缔组织一种或多种增生为主要病理改变的乳房疾病, 既非炎症, 亦非肿瘤。医学研究认为, 乳腺增生症的发病主要与内分泌激素失调和精神、环境等因素有关, 尤其是雌/孕激素比例失调, 是造成乳腺增生的主要原因。若孕激素的分泌发生异常(相对低水平), 乳腺长时间在雌激素的作用下, 乳腺增生发生的可能性就大大增加, 这是乳腺增生良性病变的内分泌基础。当内分泌激素与免

收稿日期: 2012-11-08

作者简介: 黄丹凝, 女, 药学专业。Tel: 18606750865 E-mail: 228917753@qq.com

*通信作者 周应军(1971—), 男, 硕士生导师, 研究方向为天然药物化学、抗乳腺癌治疗药物。Tel: 13319588828 E-mail: fisher203@126.com

疫系统之间正常规律被打破,免疫功能受到抑制时,雌激素诱导癌细胞基因突变,乳腺增生就开始向乳腺癌方向转变。现有研究指出,同时给予绝经后期妇女雌激素和孕激素,即激素替代疗法,会增加患良性乳腺增殖疾病和乳腺癌的风险^[5-6]。尽管孕激素在治疗乳腺疾病的作用上有争议,但无论孕激素水平高、低或者无变化,均可认为雌激素在乳腺疾病中水平升高。因此,从雌激素角度出发,寻找防治乳腺疾病的方法具有重大意义。本文就雌激素的代谢过程和产物,以及从调整代谢产物出发防治乳腺癌的研究进展进行综述。

1 雌激素的代谢过程及其产物

天然的雌激素有雌酮 (estrone, E_1)、雌二醇 (estradiol, E_2)、雌三醇 (estriol, E_3) 等,是本文的主要综述对象。3 种天然雌激素的结构见图 1。

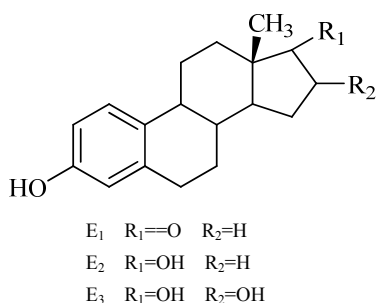


图 1 天然雌激素的结构

Fig. 1 Structure of natural estrogen

1.1 雌激素的代谢过程

3 种天然雌激素之间存在相互转化关系。 E_2 经 17β 羟基脱氢酶 (17β -HSD) 催化脱氢氧化为 E_1 , E_2 也可经 16α 羟基化生成 16α -OH E_2 , 即 E_3 , 该过程被认为跟细胞色素 P450 家族中的 CYP3A4 有关, 此外, E_1 也可经 CYP3A4 催化生成 16 -OH E_1 , 并经 17β 加氢还原成 E_3 。

E_1 在体内主要经 2-、4-、 16α -羟基化生成极性代谢物排出体外, 2-羟基化为其主要代谢途径。此外, 相对于 E_2 , E_1 的 4-羟基化更易形成, 该过程主要由 CYP3A4 催化^[7], 也有认为 4-羟基化过程由 CYP1B1 催化^[8]。 16 -羟基化产物也大量生成, 被认为主要由 CYP3A4 催化, 此外, CYP1B1 也对 16 -OH E_1 的产生起到部分作用, 部分 16 -OH E_1 通过 17β -HSD 加氢还原生成 E_3 。 2 -OH E_1 和 4 -OH E_1 可由儿茶酚邻位甲基转移酶 (COMT) 甲基化进一步生成 2 -OMe E_1 、 4 -OMe E_1 。

E_2 除经 17β -HSD 脱氢氧化生成 E_1 外, 主要通

过 2-、4-和 16 -羟基化进行代谢。其 2-羟基化主要由 CYP1A2/CYP1A1 催化; 16 -羟基化主要由 CYP1A2 和 CYP3A4 催化而生成 E_3 ; 4-羟基化主要由 CYP1B1 催化^[9-10]。除此之外, 生成的部分 2 -OH E_2 和 4 -OH E_2 通过 COMT 进一步催化生成 2 -OMe E_2 和 4 -OMe E_2 。

E_3 即 16 -OH E_2 , 在体内的含量很少, 其主要代谢途径为 2-和 4-羟基化, 其催化机制尚不明确, 可能与 E_1 一致, 即 2-羟基化由 CYP1A2/CYP1A1 催化, 4-羟基化由 CYP3A4 催化, 2 -OH E_3 和 4 -OH E_3 再通过 COMT 进一步甲基化。

1.2 雌激素的主要代谢产物

因体内 E_3 含量很少, 其代谢产物所占比例不多, 故主要讨论 E_1 和 E_2 的代谢产物, 并从对乳腺癌防治是否有利的角度进行阐述。

1.2.1 有利代谢产物 2 -OH E_1/E_2 : 在对子宫、促性腺激素分泌、细胞增殖等研究中发现, 2 -OH E 与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 只有微弱的结合作用, 几乎不促进细胞分裂, 甚至还有促细胞凋亡作用^[11-12]。因而, 适当提高 2 -OH E 的水平对于减少乳腺癌肿瘤细胞的生长有积极的作用。虽然从理论上说, 2 -OH E 与 4 -OH E 一样具有邻苯二酚结构, 能代谢成醌类与 DNA 结合造成氧化损伤, 但由于 2 -OH E 甲基化速率大于 4 -OH E , 在高水平的 2 -OH E 才能显示出和 4 -OH E 一样的致癌效果^[13], 因而总体来说, 2 -OH E 还是一个有利的代谢产物。

2 -OMe E_1/E_2 : 有研究表明, 2 -OMe E 有抗细胞增殖的作用, 对治疗包括乳腺癌、子宫内膜癌、骨肉瘤、神经胶质瘤等实体瘤具有积极作用。其抗肿瘤机制可能是通过 Caspase-3 来促进细胞凋亡^[14-16]。

4 -OMe E_1/E_2 : 4 -OMe E 本身没有抑制癌细胞的作用, 意义在于其产生途径。 4 -OMe E 的产生被认为是一种重要的解毒途径, 它将有害产物 4 -OH E 转化成水溶性的 4 -OMe E 排出体外, 4 -OMe E 水平的提高能使有害代谢物 4 -OH E 减少, 因而对乳腺癌的防治具有积极作用。

1.2.2 有害代谢产物 4 -OH E_1/E_2 : 4 -OH E 通过刺激雌激素受体来促进乳腺癌组织的生长, 以增加 DNA 错误复制的数量, 同时, 还可通过代谢成醌类、半醌类物质并与 DNA 结合造成 DNA 的氧化损伤^[17-18], 产生促进肿瘤发生的效应, 具有基因毒性。当雌激素代谢不平衡时, 这些代谢产物水平升高, 因而与 DNA 的结合反应增加。在癌变乳腺组

织中 4-OH E 和醌类含量明显高于正常乳腺组织, 这些加成物在患者尿液中也能检测到^[19]。因此, 4-OH E 和加成物的水平可作为乳腺癌的一个重要预测因子或生物标志物来预测患乳腺癌的风险^[20]。

16 α -OH E₁/E₂: 与 2-OH E 相反, 16 α -OH E 与雌激素受体结合得很牢固。其一旦与雌激素受体结合, 就无法下调受体, 并显示出诱导非正常细胞增殖的作用, 是雌激素的激动剂。在患有雌激素相关性肿瘤如乳腺癌、子宫内膜癌患者体内, 16 α -OH E 水平有一定程度的提高, 因而 16-OH E 成为了这些雌激素相关性肿瘤的一个危险致病因子。

2 重要代谢产物比值及相关代谢酶类

2.1 2-OH E : 16-OH E、2-OH E : 4-OH E 和 CYP1A1、CYP1B1

2-OH E 和 16-OH E 是雌激素代谢最主要的两大产物, 占了雌激素代谢产物的 90% 左右。16-OH E 有很强的雌激素生物活性, 是乳腺癌的一个致病因子, 而 2-OH E 的雌激素生物活性弱, 甚至还有抗雌激素和促细胞凋亡的作用。虽然有研究显示 2-OH E 有微弱的损伤 DNA 的作用^[13], 但综合考虑雌激素作用和基因毒性作用, 相比于 16-OH E, 人们更倾向于 2-OH E 水平增加对于乳腺癌防治的意义。此外, 由于雌激素新陈代谢主要通过两种相互排斥的通路, 2-OH E 水平的增加, 即意味着 16-OH E 水平的减少。因此, 2-OH E : 16-OH E 比值的升高, 对于乳腺癌的防治具有积极作用。EMR (Estrogen metabolite ratio) 不仅是估计人体得乳腺癌可能性和乳腺肿瘤发生发展的一个重要指标, 同时也能提示雌激素调节不当可能产生的其他活动。现有不少学者对 2-OH E : 16-OH E 比值与女性患乳腺癌情况之间的关系进行统计研究^[21], 结果发现对于绝经前期妇女, 一个相对较高的比值与患乳腺癌风险的降低有一定的相关性^[22-23], 而低水平的比值则预示着有患乳腺癌的风险^[24]。此外, 这些代谢产物采样方便, 在尿液中即可检测到, 在临床上具有重要的意义。

虽然 4-OH E 在代谢产物中所占的比例很小, 但因其能代谢成醌类化合物氧化损伤 DNA, 具有致癌性, 也可作为生物标志物来预测患乳腺癌的风险。因此, 4-OH E : 2-OH E 也是反映乳腺癌发生和发展程度的指标, 其值越高, 患乳腺癌的风险就越大。

CYP1A1 和 CYP1B1 是雌二醇代谢的关键酶, 其中, CYP1A1 参与 2 位羟化, 虽然它也参与 16

位羟化, 但相对催化活性较弱; 而 CYP1B1 参与 4 位羟化, 此外, CYP1B1 对于 16 位羟化也有部分作用。当 CYP1A1 被诱导时, 还能竞争性下调 CYP1B1, 使 2-OH E 含量升高, 有害产物 4-OH E、16-OH E 含量降低, 对于乳腺癌的防治具有积极作用。相应的, CYP1B1 活性增加可使人体患乳腺癌的风险增高^[25]。因此, CYP1A1 : CYP1B1 比值的升高意味着 2-OHE : 16-OHE、2-OHE : 4-OHE 的升高^[26]。寻找有效的 CYP1A1 诱导剂和 CYP1B1 抑制剂, 以提高 CYP1A1/CYP1B1 活性和表达量的比值, 是防治乳腺癌一个有效的方法^[27]。

2.2 2-OH E : 2-OMe E 和 COMT

为了使雌激素代谢产物的测定能更准确地预测乳腺癌的发生和指导乳腺癌的治疗, 其他代谢产物也应当被考虑在内。由 COMT 催化的代谢物甲基化过程是雌激素代谢过程中一个重要的解毒途径, 其影响着毒性产物 4-OH E 和有抗癌活性的代谢产物 2-OMe E 的水平。2-OH E : 2-OMe E 比值的升高意味着雌激素代谢不平衡和 COMT 活性的下降, 对乳腺癌防治非常不利^[28-29]。因此, 甲基化代谢产物的检测在预测乳腺癌风险中也被推荐, 而 COMT 活性和表达量的提高, 对于降低患乳腺癌的风险具有重要的作用^[25]。近年来以 COMT 作为靶点的抗癌药物的研究成为了热点, 但针对 COMT 药物的研究还未起步。

3 有防治乳腺癌前景的化合物和方法

3.1 吲哚类化合物 I3C、DIM

来源于十字花科植物^[30]的吲哚-3-甲醇 (indole-3 carbinole, I3C)^[31]、二吲哚甲烷 (diindolylmethane, DIM)^[32]和其他吲哚类化合物如吲哚[3,2-b]呋唑 (ICZ) 已被证实能够抑制乳腺组织的生长, 在体内和体外都具有抗癌活性^[33-35]。其中, DIM、ICZ 以及其他一系列吲哚衍生物均为 I3C 在酸性条件下发生缩合反应的多聚体^[36]。其抗乳腺癌机制可能是通过诱导 CYP1A1 的活性, 以提高有利代谢产物 2-OH E, 同时竞争性下调 CYP1B1 的活性, 减少有害代谢产物 16-OH E 的积累, 升高 2-OH E : 16-OH E 比值^[37], 达到防治乳腺癌的作用。Reed 等^[38]观察了 17 名具有乳腺癌高危因素的女性在 12 周内补充 I3C 的效果, 结果发现受试者尿中 2-OH E : 16-OH E 比值提高了 66%。此外, 有的研究表明, I3C 还通过诱导 Cdc25A (cell division cycle 25A) 的降解, 防止它在人类癌症中

的过度表达来达到防治乳腺癌的目的^[39]。其中, 弹性蛋白酶作为第一个, 也是唯一一个已确定的 I3C 的靶点将会指导以吡喹化合物为先导的靶向治疗药物的研究^[40-41]。

相对于目前应用最为普遍的乳腺癌治疗药物三苯氧胺(商品名他莫西芬 Tamoxifen)来说, I3C 和 DIM 没有增加子宫内膜癌危险性的不良反应。因为 I3C 有增加有害代谢产物 4-OH E 的作用, 所以近年来研究者更倾向于 DIM。然而, 由于 4-OH E 占代谢产物比例小, 而且 I3C 增加 4-OH E 的作用很微弱, 因此, I3C、DIM 对于防治乳腺癌都是很有前景的药物。

3.2 其他抗乳腺癌的化合物

CYP1 和 COMT 是雌激素代谢过程中的关键酶类, 因此, 以 CYP1、COMT 作为靶点的抗癌药物的研究成为了近来年的热点。另外, 有关中药抗肿瘤的机制也受到了广泛关注。Chun 等^[42]发现, 白芦藜醇的衍生物 2,2',4',6'-四甲氧基芪可显著抑制 CYP1B1 的活性。Takemura 等^[43]通过对 18 种生物黄酮素与 CYP1 酶之间的关系进行研究, 结果发现甲基化黄酮素如金圣草黄素、异鼠李素对 CYP1B1 具有强烈的选择性抑制作用。而针对 COMT 药物研究尚未起步。以关键酶作为靶点的抗癌药物开发, 将具有更强的选择性和抗癌活性, 而不良反应相对较小, 在乳腺癌治疗方面具有广泛的应用前景。此外, 若能找到能同时抑制 CYP1B1, 促进 CYP1A1、COMT 活性的物质, 防治乳腺癌的效果会更好, 具有巨大的发展前景。

3.3 调节雌激素代谢防治乳腺癌的方法

与其他致乳腺癌因子不同, 2-OH E : 16-OH E 比值可受生活方式、口服避孕药、咖啡的摄入、饮食等多种因素影响^[44-45]。由此可通过饮食、改善生活方式等方法进行调节 2-OH E : 16-OH E 比值, 进而达到防治乳腺癌的目的。

多种研究表明, 摄入亚麻仁、豆类食品(含大豆异黄酮)、鱼油(含 Ω -3-脂肪酸)等食物可提高 2-OH E : 16-OH E 比值^[46-47], 降低患乳腺癌的风险, 尤其是在幼年时期经常摄入这些食物可以调节雌激素代谢以减小成年后患乳腺癌的几率。此外, 健康的生活方式如减少咖啡摄入、减少吸烟、适度运动、避免肥胖体型等均可降低患乳腺癌的风险^[48]。

4 结语

体内雌激素水平的升高是乳腺癌一个重要的致

病因素。天然雌激素代谢过程以及涉及到的酶类还未完全明确, 但其代谢产物已被研究得较为透彻。其中证实有利的代谢产物有 2-OH E、4-OMe E、2-OMe E, 有害的代谢产物有 4-OH E、16 α -OH E。2-OH E : 16-OH E 比值已成为衡量女性患乳腺癌风险和肿瘤发生发展的一个重要指标。此外, 2-OH E : 4-OH E、2-OH E : 2-OMe E 比值也能作为乳腺癌发展过程中的参考指标。基于雌激素的代谢途径, 目前防治乳腺癌的方法都以提高 2-OH E : 16-OH E 比值为基础, 给予植物激素 I3C、DIM 治疗即是基于这个原理。此外, 摄入豆制品等食物、改善生活方式等都能有效地预防乳腺癌。而以代谢过程中的关键酶类为靶点, 诱导酶 CYP1A1、COMT, 抑制酶 CYP1B1 的药物研发则是有效防治乳腺癌的热点和未来发展方向。

参考文献

- [1] Missmer S A, Eliassen A H, Barbieri R L, *et al.* Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(24): 1856-1865.
- [2] Miyoshi Y, Tanji Y, Taguchi T, *et al.* Association of serum estrogen levels with estrogen receptor-positive breast cancer risk in postmenopausal Japanese women [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 2229-2233.
- [3] Key T J. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women [J]. *Steroids*, 2011, 76(8): 812-815.
- [4] Yager J D, Davidson N E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(3): 270-282.
- [5] Rohan T E, Negassa A, Chlebowski R T, *et al.* Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(9): 2337-2343.
- [6] Kariagina A, Xie J, Leipprandt J R, *et al.* Amphiregulin mediates estrogen, progesterone, and EGFR signaling in the normal rat mammary gland and in hormone-dependent rat mammary cancers [J]. *Horm Cancer*, 2010, 1(5): 229-244.
- [7] Lee A J, Mills L H, Kosh J W, *et al.* NADPH-dependent metabolism of estrogen by human liver microsomes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(3): 838-849.
- [8] Cribb A E, Knight M J, Dryer D, *et al.* Role of polymorphic human cytochrome P450 enzymes in estrogen oxidation [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers*

- Prev*, 2006, 15(3): 551-558.
- [9] Badawi A F, Cavalieri E L, Rogan E G. Role of human cytochrome P450 1A1, 1A2, 1B1, and 3A4 in the 2-, 4-, and 16 α -hydroxylation of 17 β -estradiol [J]. *Metabolism*, 2001, 50(9): 1001-1003.
- [10] Lee A J, Cai M X, Thomas P E, *et al.* Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrogen formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(8): 3382-3398.
- [11] Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, *et al.* Comparison of possible carcinogenic estradiol metabolites: Effects on proliferation, apoptosis and metastasis of human breast cancer cells [J]. *Maturitas*, 2006, 54(1): 72-77.
- [12] Li G, Sepkovic D W, Bradlow H L, *et al.* Lycium barbarum inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism [J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(3): 408-414.
- [13] Fernandez S V, Russo I H, Russo J. Estradiol and its metabolites 4-hydroxyestradiol and 2-hydroxyestradiol induce mutations in human breast epithelial cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 1862-1868.
- [14] Chen C H, Lee W J, Chang T C, *et al.* Antiproliferative effects of 2-methoxyestradiol alone and in combination with chemotherapeutic agents on human endometrial cancer cells [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2009, 30(3): 275-280.
- [15] Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, *et al.* Growth inhibition and induction of apoptosis by 2-methoxyestradiol in rat osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma cell lines [J]. *In Vivo*, 2008, 22(1): 21-25.
- [16] Chamaon K, Stojek J, Kanakis D, *et al.* Micromolar concentrations of 2-methoxyestradiol kill glioma cells by an apoptotic mechanism without destroying their microtubule cytoskeleton [J]. *J Neurooncol*, 2005, 72(1): 11-16.
- [17] Yager J D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation [J]. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2000, 27: 67-73.
- [18] Yue W, Santen R J, Wang J P, *et al.* Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 86(3/5): 477-486.
- [19] Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, *et al.* Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers: implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1766(1): 63-78.
- [20] Rogan E G, Badawi A F, Devanesan P D, *et al.* Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: Potential biomarkers of susceptibility to cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(4): 697-702.
- [21] Dallal C, Taioli E. Urinary 2/16 estrogen metabolite ratio levels in healthy women: A review of the literature [J]. *Mutat Res*, 2010, 705(2): 154-162.
- [22] Kabat G C, O'Leary E S, Gammon M D, *et al.* Estrogen metabolism and breast cancer [J]. *Epidemiology*, 2006, 17(1): 80-88.
- [23] Muti P, Bradlow H L, Micheli A, *et al.* Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16 α -hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(6): 635-640.
- [24] Im A, Vogel V G, Ahrendt G, *et al.* Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(9): 1532-1535.
- [25] Wen W, Ren Z, Shu X O, *et al.* Expression of cytochrome P450 1B1 and catechol-*O*-methyl transferase in breast tissue and their associations with breast cancer risk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(5): 917-920.
- [26] Paracchini V, Pedotti P, Raimondi S, *et al.* A common CYP1B1 polymorphism is associated with 2-OHE1/16-OHE1 urinary estrone ratio [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(7): 702-706.
- [27] Mense S M, Chhabra J, Bhat H K. Preferential induction of cytochrome P450 1A1 over cytochrome P450 1B1 in human breast epithelial cells following exposure to quercetin [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110(1/2): 157-162.
- [28] Lu F, Zahid M, Saeed M, *et al.* Estrogen metabolism and formation of estrogen-DNA adducts in estradiol-treated MCF-10F cells. The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induction and catechol-*O*-methyltransferase inhibition [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 105(1/5): 150-158.
- [29] Zahid M, Saeed M, Lu F, *et al.* Inhibition of catechol-*O*-methyltransferase increases estrogen-DNA adduct formation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43(11): 1534-1540.
- [30] Fowke J H, Longcope C, Hebert J R. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(8): 773-779.
- [31] Aggarwal B B, Ichikawa H. Molecular targets and

- anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(9): 1201-1215.
- [32] Chang X, Tou J C, Hong C, *et al.* 3,3'-Diindolylmethane inhibits angiogenesis and the growth of transplantable human breast carcinoma in athymic mice [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(4): 771-778.
- [33] Brandi G, Paiardini M, Cervasi B, *et al.* A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(14): 4028-4036.
- [34] Ho J N, Jun W, Choue R, *et al.* I3C and ICZ inhibit migration by suppressing the EMT process and FAK expression in breast cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(2): 384-388.
- [35] Fowke J H, Longcope C, Hebert J R. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(8): 773-779.
- [36] Licznarska B E, Szafer H, Murias M, *et al.* Modulation of CYP19 expression by cabbage juices and their active components: indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane in human breast epithelial cell lines [J]. *Eur J Nutr*, 2012.
- [37] Szafer H, Licznarska B, Krajka-Kuźniak V, *et al.* Modulation of CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1 expression by cabbage juices and indoles in human breast cell lines [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(6): 879-888.
- [38] Reed G A, Peterson K S, Smith H J, *et al.* A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(8): 1953-1960.
- [39] Wu Y, Feng X, Jin Y, *et al.* A novel mechanism of indole-3-carbinol effects on breast carcinogenesis involves induction of Cdc25A degradation [J]. *Cancer Prev Res*, 2010, 3(7): 818-828.
- [40] Nguyen H H, Aronchik I, Brar G A, *et al.* The dietary phytochemical indole-3-carbinol is a natural elastase enzymatic inhibitor that disrupts cyclin E protein processing [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(50): 19750-19755.
- [41] Aronchik I, Chen T, Durkin K A, *et al.* Target protein interactions of indole-3-carbinol and the highly potent derivative 1-benzyl-I3C with the C-terminal domain of human elastase uncouples cell cycle arrest from apoptotic signaling [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(11): 881-94.
- [42] Chun Y J, Oh Y K, Kim B J, *et al.* Potent inhibition of human cytochrome P450 1B1 by tetramethoxystilbene [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 189(1): 84-89.
- [43] Takemura H, Itoh T, Yamamoto K, *et al.* Selective inhibition of methoxyflavonoids on human CYP1B1 activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(17): 6310-6315.
- [44] Jernström H, Klug T L, Sepkovic D W, *et al.* Predictors of the plasma ratio of 2-hydroxyestrone to 16alpha-hydroxyestrone among pre-menopausal, nulliparous women from four ethnic groups [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(5): 991-1005.
- [45] Bradlow H L, Jernström H, Sepkovic D W, *et al.* Comparison of plasma and urinary levels of 2-hydroxyestrogen and 16 alpha-hydroxyestrogen metabolites [J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 87(2): 135-146.
- [46] Fuhrman B J, Pfeiffer R, Xu X, *et al.* Soy intake is associated with increased 2-hydroxylation and decreased 16alpha-hydroxylation of estrogens in Asian-American women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(10): 2751-2760.
- [47] Korde L A, Wu A H, Fears T, *et al.* Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(4): 1050-1059.
- [48] Sowers M R, Crawford S, McConnell D S, *et al.* Selected diet and lifestyle factors are associated with estrogen metabolites in a multiracial/ethnic population of women [J]. *J Nutr*, 2006, 136(6): 1588-1595.