

染料木黄酮抗肿瘤作用研究进展

崔佳莹, 许峰巍, 彭莹莹, 王方圆, 孟静岩*

天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 染料木黄酮是一种异黄酮类化合物, 不仅存在于豆科植物中, 还存在于葛根、鸡血藤、山豆根等中草药中。研究表明, 染料木黄酮具有抗氧化、抗肿瘤、保护心血管、防治骨质疏松等作用, 可通过调节与细胞周期和凋亡相关的基因来抑制体内多种肿瘤细胞的生长, 还可协同化疗药物提高化疗的疗效。本文就染料木黄酮在肿瘤发生发展中的作用机制进行综述。

关键词: 染料木黄酮; 肿瘤; 肺癌; 胃癌; 雌激素

中图分类号: R282

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2018) 12-2369-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.046

Advances in the study of anti-tumor effect of genistein

CUI Jiaying, XU Fengwei, PENG Yingying, WANG Fangyuan, MENG Jingyan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Genistein is an isoflavone compound that is not only found in legumes, but also in Chinese herbal medicines such as pueraria, spatholobus, and mountain bean root. Studies have shown that Genistein has anti-oxidation, anti-tumor, cardiovascular protection, prevention and treatment of osteoporosis, it can inhibit the growth of various tumor cells in vivo by regulating the genes associated with cell cycle and apoptosis, and can also improve the curative effect of chemotherapy by cooperating with chemotherapeutic drugs. This article reviews the mechanism of genistein in the development of tumors.

Key words: Genistein; tumor; lung cancer; gastric cancer; estrogen

染料木黄酮(Genistein)又称金雀异黄酮、染料木素,其化学结构与雌二醇相似,能够与雌激素受体结合,产生雌激素样作用,存在于豆类作物及淡豆豉、杜仲、葛根、鸡血藤、山豆根等中草药中。在天然植物中,大豆异黄酮以葡萄糖苷形式存在,经体内水解可形成3种具有生物活性的苷元,染料木黄酮是大豆异黄酮的苷元。大豆异黄酮是植物雌激素,由于化学合成雌激素较植物雌激素致癌作用更为明显,植物雌激素成为研究领域的热点。

流行病学调查研究发现,异黄酮类化合物可预防肿瘤的发生并降低其罹患率。近些年的研究表明,染料木黄酮具有抗氧化、抗肿瘤、保护心血管、防治骨质疏松等作用,是一种具有多种生物活性的植物化学物质。染料木黄酮可通过调节与细胞周期和凋亡相关的基因来抑制体内多种肿瘤细胞增

殖、诱导肿瘤细胞凋亡,还可协同化疗药物提高化疗的疗效。本文就近年来关于染料木黄酮抗肿瘤研究方面进行简要综述。

1 肺癌

统计全国恶性肿瘤发病例数,肺癌位居全国发病首位,每年发病约78.1万,其后依次为胃癌、结直肠癌、肝癌和乳腺癌。肺癌是世界范围内男性新发病例、死亡病例最高的肿瘤,我国各地区男性肺癌发病率、死亡率均排名第一,这可能与我国男性较高的吸烟率有关^[1]。肺癌大体分为小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC),非小细胞肺癌可分为腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌3种主要的亚型,其中小细胞癌和鳞状细胞癌与吸烟关系密切。肺癌的发生发展与致癌基因的激活、抑癌基因的失活及基因组稳定性的丧失密不可分^[2]。

收稿日期: 2018-09-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81273636)

第一作者: 崔佳莹(1992-),女,河北省任丘市,硕士研究生,研究方向为中医内科学。TEL: 13110071550 E-mail: 757309765@qq.com

*通信作者: 孟静岩,教授,研究方向为中医药治疗肿瘤基础研究。E-mail: mengjy@163.com

1.1 诱导细胞凋亡

基因改变可导致细胞增殖、分化、凋亡。细胞周期失控,不受正常生长调控系统的控制,能持续的分裂与增殖是癌细胞的生理特征。FoxM1 (forkhead box) 是叉头框转录因子家族中的成员,是一种重要的细胞周期调节因子,它在细胞增殖、分化、细胞周期及凋亡调控中发挥重要作用。田甜甜等^[3]用染料木黄酮处理 SCLCH466 细胞,观察到细胞阻滞于 G₂/M 期,细胞增殖受到抑制,诱导细胞凋亡。进一步研究结果显示,染料木黄酮通过抑制 FoxM1 及其下游基因 cyclin B、cdc25B、survivin 表达,增加 p21 表达使细胞阻滞于 G₂/M 期发挥抗肿瘤活性。任彦等^[4]用染料木黄酮处理 NSCLCA549 及 A549/DDP 细胞,同样观察到药物可将细胞阻滞于 G₂/M 期。诱导细胞凋亡与 Bcl-2 家族、caspase 家族关系密切,半胱氨酸家族蛋白酶 caspase 在凋亡过程中有重要作用,Bcl-2 家族既有抗凋亡作用也有促凋亡作用,比如 Bcl-2 具有抗凋亡和保护细胞的功能,而 Bax 参与细胞凋亡。王爽^[5]用不同浓度染料木黄酮处理人肺腺癌细胞株 A549,观察到细胞增殖受到抑制,进一步研究结果显示染料木黄酮不仅可通过增加 Bax、Bid 促凋亡蛋白表达诱导细胞凋亡,染料木黄酮还能通过激活 caspase-8、caspase-3 的级联从死亡受体途径诱导细胞凋亡。因此,染料木黄酮可通过抑制 FoxM1 通路阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡;染料木黄酮还可以通过增加 Bax、Bid、caspase-9、caspase-8、caspase-3 蛋白表达诱导细胞凋亡。

1.2 抑制侵袭转移

肺癌侵袭转移发生的早期,细胞间较分散从而加强了与细胞外基质的黏附强度,进而促进细胞外基质信号传导,而蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 与细胞外基质信号传导关系密切。基质金属蛋白酶 (MMPs) 途径属非酪氨酸激酶途径,基质金属蛋白酶是一种水解酶,可通过降解细胞外基质来促进肿瘤的侵袭和转移。有研究表明,染料木黄酮可作为一种蛋白酪氨酸激酶抑制剂,刘士君等^[6]用不同浓度染料木黄酮处理人肺腺癌细胞 A549,可观察到染料木黄酮上调基质金属蛋白酶 MMP2、MMP9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 TIMP-1,进一步研究结果显示染料木黄酮可通过促进 TIMP-1 基因表达相对增加及诱导聚合型骨架蛋白 (F-actin) 的聚合抑制肺癌细胞的侵袭和迁移能力。

1.3 增敏化疗药

肿瘤耐药性是引起化疗后肿瘤复发的关键,可能与细胞对药物吸收的减少或自身对 DNA 的修复功能有关。张哲等^[7]用吉非替尼、染料木黄酮处理 NSCLCH1975,研究结果表明吉非替尼和染料木黄酮联合用药对细胞的增殖抑制作用强于两者单独作用,吉非替尼和染料木黄酮可协同促进细胞凋亡,另外两药联用可激活凋亡相关蛋白 PARP 和 caspase-3,表明吉非替尼和染料木黄酮可以通过调节 PARP 和 caspase-3 蛋白质水平诱导 H1975 细胞凋亡。孙平等^[8]用染料木黄酮、紫杉醇处理 A549,可观察到紫杉醇和染料木黄酮联合用药对细胞的增殖抑制作用强于单独用药,联合用药对肿瘤细胞凋亡起协同作用。通过将 A549 细胞注射到裸鼠中,可观察到联合干预组对肿瘤生长的抑制率最高,诱导凋亡的肿瘤细胞最多,与体外研究结果一致。因此,染料木黄酮可协同吉非替尼激活凋亡相关蛋白 PARP 和 caspase-3 诱导细胞凋亡;染料木黄酮还可以协同紫杉醇抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。

2 胃癌

我国是胃癌高发国家,其发病率在恶性肿瘤中居第二位。由于早期胃癌无明显症状,大部分发现者已处于胃癌晚期,治愈较为困难^[9]。胃癌的预后与诊治时期密切相关,研究表明,进展期胃癌即使接受了手术为主的综合治疗,5 年生存率仍低于 30%,而大部分早期胃癌在内镜下即可获得根治性治疗,5 年生存率超过 90%^[10]。基因在肿瘤的发生发展过程中起重要作用,可作为胃癌诊断和治疗中的标志物,从而为患者提供更精准的诊断及有针对性的治疗方案^[9]。

2.1 抑制肿瘤干细胞

肿瘤干细胞不同于大多数癌细胞,具有自我更新、无限增殖、多药耐药等特性,所以对肿瘤的存活、增殖、转移及复发有着重要作用。Shigeo TakaiShi 等发现了胃癌干细胞 (GCSCs) 的有效标记 CD44。随后有研究用 CD44 和 CD54 从胃癌患者血液中分离出胃癌干细胞。Huang 等^[11]的研究表明染料木黄酮抑制了胃癌细胞的干细胞样的性质,该研究结果表明 MGC-803 球体表达的 Sox2、CD44、CD90 等 GCSCs 标记较单层 MGC-803 细胞水平高,染料木黄酮可明显抑制 MGC-803 球体的 GCSCs 标记,抑制 MGC-803、SGC-7901 肿瘤球体形成能力,染料木黄酮还增强了 MGC-803 细胞对 5-Fu 和顺铂的敏感性,其机制与染料木黄酮抑制 ERK 1/2 的活

性、抑制 ABCG2 的表达有关。将 MGC-803 细胞注射到裸鼠中,与对照组相比,可观察到染料木黄酮可明显减弱胃癌细胞体内的致癌性。

2.2 抑制侵袭转移

肿瘤的侵袭和转移是抗癌治疗失败和患者死亡的主要原因之一,肿瘤的血管生成是肿瘤生长、转移、侵袭的基础条件。环氧化酶-2(COX-2)和血管内皮生长因子(VEGF)是促血管形成生长因子,VEGF 不但维持内皮细胞存活,还有诱导内皮细胞增殖和迁徙、募集骨髓源性造血祖细胞、诱导血管形成等作用,在肿瘤血管生成过程中不容忽视。Ma 等^[12]用染料木黄酮处理人胃癌细胞 BGC-823,结果显示 COX-2 的蛋白水平及核转录因子- κ B(NF- κ B)活性明显降低,进一步研究结果证明染料木黄酮通过抑制 NF- κ B 活性、抑制 COX-2 的蛋白表达进而抑制肿瘤血管生成。邢杨帆等^[13]用染料木黄酮处理人胃癌细胞 MKN45,观察到染料木黄酮对胃癌细胞 MKN45 及其皮下移植瘤的增殖并无显著、直接的抑制作用,但染料木黄酮能明显降低 MKN45 及其皮下移植瘤 VEGF 的表达产生抗肿瘤血管生成作用。因此,染料木黄酮不仅可以通过抑制 NF- κ B 活性、COX-2 蛋白表达抑制肿瘤血管生成,染料木黄酮还能通过降低 VEGF 表达抗肿瘤血管生成,抑制侵袭转移。

2.3 增敏化疗药

胃癌的化疗药 5-Fu 通过抑制胸苷酸合酶而阻断 DNA 合成,诱导细胞凋亡,产生抗肿瘤作用。为探索低毒、高效的新化疗方案,王正文等^[15]用染料木黄酮联合 5-Fu 分别处理人低分化胃癌细胞 BGC-823^[14]和入中分化胃癌细胞 SGC-7901,结果表明染料木黄酮联合 5-Fu 不仅可以通过上调 Bax 的表达和下调 Bcl-2 的表达诱导 BGC-823 细胞的凋亡,还可以通过上调 Bax 的表达和下调 mt P53、Bcl-2 的表达诱导 SGC-7901 细胞凋亡,两药联用较单独作用效果明显。因此,染料木黄酮可以通过调节 mt P53、Bcl-2 及 Bax 细胞凋亡相关蛋白的表达与 5-Fu 联用诱导肿瘤细胞凋亡。

3 结肠癌

结肠癌高发于 40~50 岁人群,在我国发病率呈逐年上升趋势,多由于脂肪摄入量过高和纤维素摄取不足引起。结肠癌在美国或西欧等经济发达地区的发病率高于亚洲、非洲或南美。这可能与西方的饮食结构或高脂肪食物的摄入有关。结肠癌发生包括从黏膜过度增生进展至息肉形成,不典型增

生,并转化为非侵袭性病变,继而形成有侵袭和转移能力的肿瘤细胞,这中间伴有多基因的改变^[2]。

线粒体介导的凋亡途径是能够触发凋亡的信号途径之一,线粒体是细胞的能量工厂,还是细胞凋亡的调控中心,该凋亡途径与线粒体膜电位和线粒体膜通透性的改变有关,线粒体是细胞内活性氧(ROS)的主要来源,又是 ROS 作用的主要靶点。吴晶等^[16]用染料木黄酮处理结肠癌细胞株 HCT-116,观察到 G₂/M 期细胞数量增加,细胞内 ROS 水平升高,线粒体膜电位下降,研究结果表明过量的 ROS 造成线粒体膜电位下降,引起线粒体内促凋亡因子细胞色素 C(CytC)的释放,启动 caspase 级联反应,引起细胞凋亡。进一步研究证明^[17],染料木黄酮通过降低 Cyclin B1 蛋白水平使细胞阻滞于 G₂/M 期,下调抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,上调促凋亡蛋白 Bax 等的表达诱导了细胞的凋亡。赵众等^[18]用染料木黄酮处理结肠癌细胞株 HT-29,结果显示染料木黄酮可以上调 Bax 蛋白的表达,下调 COX-2 蛋白的表达诱导细胞凋亡。因此,染料木黄酮诱导细胞凋亡机制可能与升高细胞内 ROS 水平,线粒体膜电位降低有关,染料木黄酮能通过下调 Bcl-2、COX-2 蛋白,上调 Bax 蛋白诱导细胞凋亡。

4 肝癌

肝癌(HCC)是常见恶性肿瘤,且生存率较低,其发生率存在明显的地区差异,撒哈拉以南的非洲和亚洲的发病率最高。其发病原因很大一部分跟肝炎有关,丙型肝炎病毒诱发的肝癌与炎症和坏死的程度有关,可能是由炎症引起的,而非特定癌基因激活。而乙型肝炎相关性肝癌可能由病毒引起的特定的癌基因激活,导致肝癌发病风险增加^[2]。

4.1 抑制肿瘤干细胞

Hedgehog 信号与干细胞有关,Hedgehog(Hh)信号传导受靶细胞膜上 PTCH 和 SMO 两种蛋白控制,PTCH 可以抑制 SMO 活性。当 PTCH 突变或丢失,SMO 蛋白可能处于激活状态,使 Gli 持续激活,Gli 的高表达与肿瘤的发生有关。李翀等^[19]用干细胞条件培养基悬浮培养 MHCC97H 细胞系,形成肿瘤球作为肝癌干细胞样细胞,用染料木黄酮处理肝癌干细胞样细胞 72 h 可降低肿瘤球形成率和细胞侵袭率;与 MHCC97H 细胞系细胞相比,肝癌干细胞样细胞 Gli1 和 Snail1 蛋白表达水平更高,染料木黄酮可显著下调肝癌干细胞样细胞 Gli1 和 Snail1 蛋白表达。李翀等^[20]进一步研究培养肝细胞癌 SMMC-7721 细胞系细胞形成肿瘤球,用 10 μ mol/L 染料木

黄酮孵育 72 h 可显著降低肿瘤球形形成率;肝癌干细胞样细胞高表达干细胞标志物 CD133、CD44、Gli1、ABCG2 蛋白,染料木黄酮对 4 种蛋白均有抑制作用,其中 ABCG2 与肿瘤耐药有关,染料木黄酮通过抑制 ABCG2 蛋白表达增强 SMMC-7721 球形成细胞对 5-FU 和顺铂的化疗敏感性。因此,染料木黄酮可作用 Hh 信号抑制肿瘤侵袭,染料木黄酮还可以抑制 ABCG2 蛋白表达增强肿瘤干细胞对化疗药的敏感性。

4.2 增敏化疗药

细胞外信号调节激酶(ERK)包括 ERK1 和 ERK2,是将信号从表面受体传导至细胞核的关键,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)又称为“ERK”,膜受体酪氨酸蛋白激酶信号传递途径(RAS-RAF-MAPK)的主要功能是促进细胞增殖,有研究从 MAPK/ERK 途径探讨染料木黄酮与 5-FU 对细胞周期和凋亡的调控。刘丹等^[21]用染料木黄酮、5-FU 处理肝癌细胞 MHCC97-L,研究表明染料木黄酮通过增加 G₁/S 期转化来诱导 S 期阻滞,5-FU 可激活 ERK1/2、阻止 S/G₂ 期转化来实现 S 期阻滞,两者联用可激活 ERK1/2 将细胞阻滞于 S 期,无明显协同作用。赵忠新等^[22]的研究表明 Gen、5-FU 和 Gen+5-FU 组均能上调 Bax 诱导肝癌细胞 MHCC97-L 凋亡,而染料木黄酮主要通过 p42/44 MAPK 通路上调 Bax 蛋白诱导细胞凋亡。王钰粟等^[23]的研究同样表明染料木黄酮、5-FU 及两药联用可诱导肝癌细胞 MHCC97-L 发生凋亡,可观察到联用组的细胞凋亡率最高,染料木黄酮通过上调 Bax、下调 Bcl-2 诱导细胞凋亡。因此,染料木黄酮与 5-FU 联用可激活 ERK1/2 将细胞阻滞于 S 期,染料木黄酮还可以下调 Bcl-2、通过 p42/44 MAPK 通路上调 Bax 蛋白与 5-FU 联用诱导细胞凋亡。

5 乳腺癌

乳腺癌是全球女性中最常见的肿瘤,占女性癌症的 23%,全球每年新发乳腺癌病例约 167.1 万,每年约 52.2 万死于乳腺癌,发达国家的乳腺癌发病率相对较高^[24],这可能跟食用豆制品食物相对较少有关。自从 20 世纪 20 年代发现雌激素可能引起肿瘤,人们开始研究性激素对肿瘤生长的影响,在肿瘤中孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、雄激素受体(AR)等的发现受到关注。

5.1 诱导细胞凋亡

发出凋亡的信号途径有多条,例如膜死亡受体介导的凋亡途径、线粒体介导的凋亡途径、核介导

的凋亡途径、内质网介导的凋亡途径等。BCL-2 家族是调节凋亡的线粒体相关蛋白,Bax 是 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白,细胞受到损伤时,大量的细胞内信号引起前凋亡蛋白 Bax 的活化,Bax 转位到线粒体表面,增加线粒体通透性,导致细胞色素 C 外漏,从而激活线粒体细胞凋亡途径,形成凋亡小体。韦立群等^[25]的研究表明染料木黄酮可通过下调凋亡蛋白 Bcl-2 和上调 Bax、caspase-3 蛋白的表达诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞大量发生凋亡。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)是 EGFR 跨膜传递信号的其中一条下游通路,与细胞生长、代谢、凋亡等生物学行为有关,研究结果显示染料木黄酮可通过抑制 EGFR、Akt、p-Akt 蛋白表达抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号传导通路继而发挥抗肿瘤作用。进一步研究证明染料木黄酮可通过下调 NF- κ B (p65)和 p-ERK 蛋白的表达,上调 JNK、p-JNK 蛋白的表达诱导细胞凋亡^[26]。王欢等^[27]用染料木黄酮处理乳腺癌 ER 阴性 MDA-MB-231 细胞,研究表明染料木黄酮可以通过上调 FasL 蛋白的表达诱导肿瘤细胞凋亡。因此,染料木黄酮可通过抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号传导通路发挥抗肿瘤作用,染料木黄酮还可以通过下调 NF- κ B (p65)和 p-ERK 蛋白的表达,上调 JNK、p-JNK、FasL 蛋白的表达诱导细胞凋亡。

5.2 抑制侵袭转移

有研究证实乳腺癌组织中基质金属蛋白酶 2(MMP-2)和 VEGF 的表达较正常乳腺组织增高,癌细胞降解细胞外基质、促进上皮间质化、激活生长因子及受体、促进血管生成、增加血管通透性等能力较强,而这些与肿瘤生长、侵袭及转移密切相关。范盼红等^[28]用染料木黄酮处理乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,可观察到染料木黄酮能显著降低细胞的体外侵袭和迁移能力,进一步研究结果显示染料木黄酮可能通过抑制 MMP-2 和 VEGF 的表达,降低乳腺癌细胞侵袭和迁移能力。

5.3 抗雌激素作用

染料木黄酮被认为是一种植物雌激素,沈丽霞等^[29]用染料木黄酮、雌二醇分别处理雌激素依赖性乳腺癌细胞 T47D,用基因芯片技术检测雌激素受体相关信号通路基因表达,结果显示两者均可上调细胞周期蛋白表达,进而促进细胞增殖;并观察到染料木黄酮、雌二醇通过上调 ER α 基因及雌激素诱导的相关基因 ERBB2、C3、CCND1 等发挥雌激素作用。染料木黄酮能与 ER 竞争性的结合而干扰雌激素功能,减弱了靶细胞对雌激素的应答,起到

抗雌激素作用,降低了雌激素刺激细胞增生诱发癌症的可能。王丽等^[30]观察到染料木黄酮联合阿那曲唑抑制绝经后大鼠乳腺肿瘤的生长最显著,雌二醇(E2)和17 β -羟基甾体脱氢酶1(17 β -HSD1)mRNA水平下降更明显。研究结果显示,染料木黄酮可下调17 β -HSD1表达与阿那曲唑联用阻滞活性雌激素的产生,降低血清雌激素水平发挥抗肿瘤作用。

6 妇科肿瘤

卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌是妇科常见肿瘤,卵巢癌较宫颈癌发病率低,但病死率是妇科恶性肿瘤中最高的,很大一部分原因与该病的发生发展具有隐匿性有关,多数患者发现时已是晚期。宫颈癌在全世界女性恶性肿瘤中发病率位居第3,在发展中国家女性中,该病的发病率及死亡率均高于发达国家,多发病于中年妇女^[31]。子宫内膜癌与雌激素增高有关,由于饮食结构较过去发生很大变化,代谢性疾病的增加,子宫内膜癌也出现了发病率升高和发病年轻化的趋势^[32]。由于染料木黄酮有雌激素作用,所以被用于研究治疗与激素依赖性器官相关肿瘤。

6.1 抑制细胞增殖

染料木黄酮可使细胞周期阻滞,从而抑制肿瘤细胞的增殖,李永铮等^[33]用染料木黄酮处理人宫颈癌Caski细胞,结果显示染料木黄酮不仅可以使细胞阻滞在G₁期,染料木黄酮还能通过激活AMPK阻断哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,从而抑制宫颈癌细胞增殖生长。李莉等^[34]用染料木黄酮处理人宫颈癌Siha细胞,观察到G₂/M期细胞数量增多,进一步研究结果显示染料木黄酮是通过上调cyclin A和cyclin B将细胞阻滞在G₂/M期,继而抑制宫颈癌细胞增殖,诱导其凋亡。王巧焕^[35]的研究表明染料木黄酮包合物能有效的抑制卵巢癌裸鼠移植瘤的生长,结果显示染料木黄酮通过抑制miRNA-21的表达进而使失活的肿瘤抑制基因PTEN恢复表达,继而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭。因此,染料木黄酮可使细胞阻滞于G₁或G₂/M期抑制肿瘤细胞的增殖,染料木黄酮还可以通过激活AMPK阻断mTOR信号通路,或抑制miRNA-21的表达进而使PTEN恢复表达抑制肿瘤细胞的增殖。

6.2 抑制侵袭转移

FAK-paxillin与调节细胞的运动有关,Snail是可引发上皮细胞-间充质转化(EMT)使细胞获得运动性的转录因子,EMT的重要特征有E-cadherin表达下调,FAK-paxillin、Snail、E-cadherin均与肿瘤的

侵袭转移有关。徐从荣等^[36]用染料木黄酮处理宫颈癌HeLa细胞,可观察到HeLa细胞的迁移和侵袭能力明显减弱。王娟^[37]同样用染料木黄酮处理宫颈癌HeLa细胞,研究结果显示染料木黄酮可以通过抑制FAK-paxillin、Snail、MAPK的表达继而抑制宫颈癌HeLa细胞迁移和侵袭。杜晓欣^[38]的研究表明染料木黄酮能有效的抑制裸鼠皮下移植瘤的生长,结果显示染料木黄酮通过上调miRNA-200a的表达,进而增强E-cadherin蛋白的表达,加强细胞间的黏附作用,抑制肿瘤浸润转移。因此,染料木黄酮可通过抑制FAK-paxillin、Snail、MAPK的表达抑制宫颈癌HeLa细胞迁移和侵袭,染料木黄酮还可以通过上调miRNA-200a,增强E-cadherin蛋白的表达抑制肿瘤侵袭转移。

6.3 雌激素作用

目前认为生殖内分泌失调是影响子宫内膜癌发生发展的主要因素,长期无孕激素拮抗的雌激素刺激是导致子宫内膜癌的主要致病因素^[39]。沈国栋等^[40]用染料木黄酮处理人子宫内膜癌HEC-1B细胞,观察到染料木黄酮在小于25 $\mu\text{mol/L}$ 时,对HEC-1B细胞有明显促进增殖作用,浓度在50、100 $\mu\text{mol/L}$ 时对细胞有生长抑制作用,其原因可能是体内雌激素浓度达到一定程度时,染料木黄酮与雌激素竞争性结合ER而起到抑制癌细胞生长作用。研究结果显示染料木黄酮可通过抑制肿瘤血管生成,抑制人子宫内膜癌细胞及其移植瘤的生长。刘小丽等^[41]的研究表明染料木黄酮可通过调节子宫内膜癌细胞ER- α 和ER- β 的表达,调整ER- β /ER- α 比例,而实现抑制子宫内膜癌细胞的增殖。因此,染料木黄酮可通过竞争性结合ER或调节子宫内膜癌细胞ER- α 和ER- β 的表达抑制癌细胞生长。

7 结语

染料木黄酮存在于豆科植物中,常用来研究治疗肿瘤、更年期综合征、心血管疾病等,有很大一部分原因是与雌激素样作用有关的,由于染料木黄酮能与ER竞争性地结合从而干扰雌激素功能,减弱了靶细胞对雌激素的应答,所以也有抗雌激素作用,染料木黄酮减少乳腺癌、宫颈癌等肿瘤的发生就与抗雌激素作用有关。雌激素样作用与抗雌激素作用可能与药物浓度有关。染料木黄酮抗肿瘤的研究大多围绕抑制侵袭转移、诱导细胞凋亡,血管生成过程中VEGF是最为重要的一个生长因子,染料木黄酮可抑制NF- κB 活性、COX-2蛋白表达、下调VEGF表达抗肿瘤血管生成,抑制侵袭转

移;染料木黄酮还可以通过促进 TMP-1 基因表达相对增加、诱导聚合型骨架蛋白(F-actin)的聚合、抑制 FAK、paxillin、Snail、MAPK 的表达、上调 mi RNA-200a、增强 E-cadherin 蛋白的表达抑制侵袭转移。其中 NF- κ B、COX-2 均能抑制凋亡,染料木黄酮可通过下调 Bcl-2、COX-2、NF- κ B (p65)和 p-ERK 蛋白,上调 Bax、Bid、caspase-9、caspase-8、caspase-3、JNK、p-JNK、FasL 蛋白的表达诱导细胞凋亡。染料木黄酮可协同吉非替尼激活凋亡相关蛋白 PARP 和 caspase-3 诱导细胞凋亡;染料木黄酮还可以下调 Bcl-2、mt P53、上调 Bax 蛋白与 5-FU 联用诱导胃癌、肝癌细胞凋亡。染料木黄酮可通过抑制 ABCG2 蛋白表达抑制肿瘤干细胞,增强肿瘤干细胞对化疗药的敏感性。有许多研究发现染料木黄酮可使肿瘤细胞阻滞于 G₂/M 期,并通过调控与细胞凋亡有关蛋白诱导细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的增殖;在抑制增殖方面还与生长因子的信号传导途径有关,在该途径中染料木黄酮可抑制细胞外信号调节激酶及生长因子受体酪氨酸激酶活性达到抗肿瘤作用。肿瘤细胞较正常细胞能量代谢发生了改变,mTOR 信号的激活及 HIF 表达的增加与该途径有关,HIF 的激活可以促进糖酵解相关基因 c-MYC 表达,有研究表明染料木黄酮可通过诱导 AMPK 活化阻断 mTOR 信号通路,也可以下调 c-MYC 蛋白表达,可通过研究 HIF 及代谢分子 PKM2 来观察染料木黄酮对肿瘤细胞能量代谢的影响。综上,染料木黄酮具有广泛的抗肿瘤活性,抑制肿瘤细胞的增殖和转移,由于其分子生物学机制较复杂,还需要实验为染料木黄酮作为肿瘤治疗药提供理论依据。

参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(01):1-14.
- [2] 亚伯拉罕.贝赛斯达临床肿瘤学手册[M].北京:科学出版社,2016:41-59.
- [3] 田甜甜,李际盛,王亚伟,等.染料木黄酮在小细胞肺癌 H446 细胞中通过抑制 FoxM1 通路发挥抗肿瘤作用[J].山东大学学报(医学版),2013,51(06):44-48.
- [4] 任彦,陆红玲,宋永祥,等.染料木素对非小细胞型肺癌 A549/DDP 细胞增殖和凋亡的影响[J].中国免疫学杂志,2014,30(05):669-672.
- [5] 王爽.金雀异黄素对肺腺癌 A549 细胞凋亡调控的影响[D].延吉:延边大学,2013.
- [6] 刘士君,方长清,李建华.蛋白酪氨酸激酶抑制剂 Genistein 抑制肺癌细胞 A549 体外侵袭作用的研究[J].微生物学杂志,2009,29(06):88-93.
- [7] 张哲,郭进强,朱航,等.吉非替尼联合染料木黄酮对人非小细胞肺癌细胞株 H1975 的影响[J].热带医学杂志,2013,13(04):442-445+471.
- [8] 孙平,侯东彬.紫杉醇联合金雀异黄素用于肺癌细胞的抑制效果评估[J].中国生化药物杂志,2014,34(02):1-3.
- [9] 吴雨轩,庄丽维.胃癌相关基因的研究进展[J].医学综述,2018,24(05):889-894.
- [10] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(01):52-58.
- [11] Huang W, Wan C, Luo Q, et al. Genistein-inhibited cancer stem cell-like properties and reduced chemoresistance of gastric cancer. International journal of molecular sciences [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(3): 3432-3443
- [12] 王巧焕,赵素芬.染料木黄酮抑制肿瘤血管生成的研究进展[J].河北医药,2014,36(14):2176-2179.
- [13] 邢扬帆,刘旭杰,王智彪,等.染料木黄酮对 MKN45 胃癌细胞及其皮下移植瘤抗血管生成作用的研究[J].重庆医科大学学报,2014,39(12):1686-1691.
- [14] 韩银淑.染料木素对人胃癌 MGC-803 细胞增殖及 PKA 活性的影响[J].中国现代医生,2014,52(28):1-3+7.
- [15] 王正文,崔海宁,龚军,等.金雀异黄素增加 5-氟尿嘧啶对胃癌 SGC-7901 细胞疗效的体外研究[J].海南医学院学报,2013,19(10):1354-1358+1362
- [16] 吴晶,徐加英,韩淑芬,等.金雀异黄素诱导结肠癌 HCT-116 细胞凋亡及其机制研究[J].卫生研究,2014,43(01):1-5.
- [17] 吴晶.金雀异黄素的抗肿瘤及与辐照联合效应作用机制的研究[D].苏州:苏州大学,2014.
- [18] 赵众,高伟敏,王继良,等. Genistein 对结肠癌作用的研究[J].数理医药学杂志,2015,28(02):164-166.
- [19] 李翀,唐纯娜,贺更生.金雀异黄素下调 Gli1 表达抑制 MHCC97H 细胞系肝癌干细胞样细胞侵袭[J].湖南师范大学学报(医学版),2014,11(04):1-3+13.
- [20] 李翀,唐纯娜,贺更生.金雀异黄素抑制肝癌干细胞样细胞的特性及对氟尿嘧啶耐药性的影响[J].海南医学,2015,26(08):1108-1111.
- [21] 刘丹,赵忠新,迟大鹏,等. ERK1/2 通路对 Genistein 与 5-FU 诱导的人肝癌细胞周期阻滞的影响[J].世界华人消化杂志,2014,22(15):2134-2139.
- [22] 赵忠新,迟大鹏,王钰粟,等. Genistein 与 5-FU 通过 p42/44 MAPK 通路调控 Bax 诱导肝癌细胞凋亡[J].世界华人消化杂志,2014,22(14):2003-2007.
- [23] 王钰粟,梅庆步,郑立红,等. Genistein 与 5-FU 诱导肝癌细胞凋亡协同作用机制研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(10):758-763.
- [24] 陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.
- [25] 韦立群,李婉婷,李通,等.金雀异黄酮对三阴乳腺癌

- MDA-MB-231 细胞凋亡及 EGFR/PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1376-1381.
- [26] 韦立群, 徐成飞, 李婉婷, 等. NF- κ B 和 MAPK 信号通路参与金雀异黄酮诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的体外研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 35(05): 690-694.
- [27] 王欢, 卢陈嘉, 马威, 等. 金雀异黄酮诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的研究 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2013, 7(05): 322-328.
- [28] 范盼红, 赵文月, 邹佳芮, 等. Genistein 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、侵袭和迁移能力的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(10): 873-877.
- [29] 沈丽霞, 牛建昭, 王继峰. 应用基因芯片技术检测金雀异黄酮对乳腺癌 T47D 细胞雌激素受体相关信号通路基因表达的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(02): 100-103.
- [30] 王丽, 康欣梅, 宋英, 等. 染料木黄酮联合阿那曲唑对绝经后大鼠乳腺癌生长的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(04): 486-489.
- [31] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(02): 1-6.
- [32] 杨曦, 马珂, 吴成. 子宫内膜癌的流行病学及高危因素 [J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(07): 485-488.
- [33] 李永铮, 陈伟. 三羟基异黄酮通过 AMPK 和 mTOR 信号通路对宫颈癌细胞抑制作用的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(01): 15-22.
- [34] 李莉, 王薇, 廖书杰, 等. 染料木素对人宫颈癌 Siha 细胞增殖凋亡和周期的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(09): 1147-1150.
- [35] 王巧焕. Genistein 对裸鼠卵巢癌移植瘤的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [36] 徐丛荣, 魏建威, 曾敏玲, 等. 染料木黄酮对宫颈癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(24): 3618-3619+3617.
- [37] 王娟. 金雀异黄酮抑制宫颈癌 Hela 细胞增殖迁移作用及其机制的研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [38] 杜晓欣. Genistein 抑制裸鼠上皮性卵巢癌移植瘤生长的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [39] 杜泽清, 赵素芬. Genistein 在妇科肿瘤中的研究进展 [J]. 中外医疗, 2014, 33(08): 192-194.
- [40] 沈国栋, 凌斌, 周颖, 等. 染料木素对人子宫内膜癌细胞系 HEC-1B 体内外增殖抑制作用的研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2007(06): 614-617.
- [41] 刘小丽, 薛晓鸥, 唐炳华, 等. 金雀异黄酮对 HEC-1B 细胞增殖及荧光素酶报告基因表达影响的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(04): 236-240.