

异黄酮类成分抗肿瘤作用研究进展

韩 梅, 金光洙*, 朴惠顺

(延边大学药学院, 吉林 延吉 133000)

自 20 世纪 80 年代美国科学家发现大豆中抑制癌细胞的异黄酮后, 国际上掀起了研究异黄酮的热潮, 至今已经取得很大进展, 筛选出多种抗肿瘤的异黄酮。实验证明异黄酮类化合物如染料木素、大豆苷元、鸡豆黄素 A 等具有良好抗肿瘤活性, 是一种很有潜力的肿瘤化学预防剂和治疗剂, 具有广泛的应用前景。现对具有抗肿瘤作用的异黄酮类化合物的化学结构、植物来源、抗肿瘤作用及机制作一综述。

1 化学结构

具有抗肿瘤作用的异黄酮类化合物的化学结构见图 1。

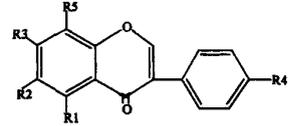
2 植物来源^[1~21]

具有抗肿瘤活性的异黄酮化合物植物来源比较广泛, 具体见表 1。

3 抗肿瘤作用及机制

流行病学调查研究表明, 人体摄入异黄酮的水平与乳腺癌、前列腺癌、直肠癌的发病率呈负相关。体内、体外实验研究发现^[9, 22, 23], 异黄酮能抑制人乳腺癌、前列腺癌、子宫内腺癌、结肠癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、膀胱癌、甲状腺乳头状癌、胰腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓白血病等多种细胞株的生长、增殖和抑制恶性细胞分化。并可抑制多种致癌物如 DMBA、氧化偶氮甲烷、4-硝基喹啉-1-氧化物、苯并芘的致癌作用。

3.1 雌激素样作用^[24, 25]: 雌二醇分子中的 C₃ 和 C₁₇ 位各有



- I 染料木素 R₁=R₃=R₄=OH
- I 染料木苷 R₁=R₄=OH, R₃=Oglc
- II 大豆苷元 R₃=R₄=OH
- IV 大豆苷 R₄=OH, R₃=Oglc
- V 黄豆黄素 R₃=R₄=OH, R₂=OCH₃
- VI 鸡豆黄素 A R₁=R₃=OH, R₄=OCH₃
- VII 芒柄花素 R₃=OH, R₄=OCH₃
- VIII 葛根素 R₃=R₄=OH, R₅=glc
- IX 鸢尾苷元 R₁=R₃=R₄=OH, R₂=OCH₃
- X 鸢尾苷 R₁=R₄=OH, R₂=OCH₃, R₃=Oglc

图 1 具有抗肿瘤活性异黄酮化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of isoflavonoids with antitumor activity

一羟基, 而异黄酮类化合物分子结构中的两个苯环的 C₇ 和 C_{4'} 位各对应于雌二醇 C₃ 和 C₁₇ 位之间的距离。这种相似的结构, 可以解释异黄酮类化合物的弱雌激素活性的生物等效

表 1 抗肿瘤活性异黄酮化合物在植物中的主要分布

Table 1 Main plant sources of isoflavonoids with antitumor activity

科名	种名	异黄酮类化合物	科名	种名	异黄酮类化合物
豆科	大豆 <i>Glycine max</i>	I ~ V	怀槐	<i>Maackia amurensis</i>	I, II, V, VI
	豌豆 <i>Pisum sativum</i>	I ~ V	光叶马鞍树	<i>M. tenuifolia</i>	I, VI
	鹰嘴豆 <i>Cicer arietinum</i>	VI	光果甘草	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	VI
	羽扇豆 <i>Lupinus polyphyllus</i>	I ~ IV	黄甘草	<i>G. eurycarpa</i>	VI
	野葛 <i>Pueraria lobata</i>	I ~ IV, VI ~ VII	胀果甘草	<i>G. inflata</i>	VI
	粉葛 <i>P. thomsonii</i>	II, IV, VII	刺果甘草	<i>G. pallidiflora</i>	VI
	峨眉葛 <i>P. omeiensis</i>	I ~ IV, VI, VII	膜荚黄芪	<i>Astragalus membranaceus</i>	VI
	食用葛根 <i>P. edulis</i>	I ~ IV, VII	蒙古黄芪	<i>A. membranaceus var. mongolicus</i>	VI
	马鹿花 <i>P. wallichii</i>	II, IV, VII	扁茎黄芪	<i>A. complanatus</i>	VI
	红车轴草 <i>Trifolium pratense</i>	I ~ VI	多序岩黄芪	<i>Hedysarum polybotrys</i>	VI
	香花崖豆藤 <i>Millettia dielsiana</i>	I, II, VI, VII	红花岩黄芪	<i>H. multijugum</i>	VI, VII
	密花豆 <i>Spatholobus suberectus</i>	II, VI	葫芦茶	<i>Tadehagi triquetrum</i>	I, II
	锦鸡儿 <i>Caragana sinica</i>	VI	鸢尾科	射干 <i>Belamcanda chinensis</i>	IX, X
	鬼箭锦鸡儿 <i>C. jubata</i>	VI		华夏鸢尾 <i>Iris cathayensis</i>	IX, X
	乔木刺桐 <i>Erythrina arborensens</i>	I, II		薄叶鸢尾 <i>I. leptophylla</i>	X
	槐 <i>Sophora japonica</i>	I ~ IV		黄射干 <i>I. tectorum</i>	IX, X
	苦参 <i>S. flavescens</i>	I ~ IV, VI	伞形科	北柴胡 <i>Bupleurum chinense</i>	VII

收稿日期: 2005-10-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30360119)

作者简介: 韩梅(1980—), 女, 河北省石家庄市人, 在读硕士, 主要研究方向为天然产物中抗肿瘤化合物的研究。

* 通讯作者 金光洙 Tel: (0443)2660611 E-mail: gjzjin@ybu.edu.cn

应。这种雌激素样作用有以下几个方面:(1)竞争性结合雌激素受体。异黄酮与雌激素同时作用于靶器官时,两者竞争结合雌激素受体,从而减轻雌激素的促细胞增殖作用,降低与雌激素相关的癌症发病危险。(2)增加细胞内性激素结合球蛋白(SHBG)的合成。(3)增加 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性。(4)对催乳素(PRL)的作用。异黄酮类化合物可用于预防与雌激素分泌有关的癌症的发生和治疗。研究发现^[26],雌激素活性:大豆苷元>染料木素>鸡豆黄素 A>芒柄花素。

3.2 抗氧化作用^[27~29]:活性氧的产生,通过细胞内 DNA 的损伤诱发癌变。异黄酮类化合物都有酚羟基结构,酚羟基作为供氧体能与自由基反应使之形成相应的分子或离子,熄灭自由基,终止了自由基的连锁反应。研究发现染料木素和鸡豆黄素 A 能有效消除紫外线引起的 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)的形成,使 DNA 免受氧化攻击以达到抗肿瘤的作用。染料木素和大豆苷元能抑制多种途径诱发的 H₂O₂ 的产生。染料木素还可诱导机体器官和细胞的抗氧化酶活性增高。最近发现,大豆苷元能减少肿瘤细胞和免疫系统 ROS 的水平。

3.3 抑制酪氨酸蛋白激酶(PTK)活性^[27]:染料木素是强效的 PTK 的特异性的抑制剂,后者参与了信号级联放大最终引起细胞分裂。染料木素对各种 PTK 的抑制作用并不完全相同,包括与 ATP 竞争性抑制与蛋白底物的非竞争性抑制两方面。鸡豆黄素 A 和染料木素的抗子宫内腺癌细胞增殖活性是由于对生长因子受体的 PTK 的抑制,大豆苷元不能抑制胰岛诱导的 PTK 活性^[9]。

3.4 抑制 DNA 拓扑异构酶 I (Topo- I) 活性^[30]:体外研究发现染料木素不是 DNA 双链插入剂,它通过稳定 DNA-拓扑异构酶复合物而抑制酶活性,上述复合物称作可切断复合物。在肿瘤细胞中,这种复合物的稳定化导致双链或单链 DNA 断裂,从而引起肿瘤生长抑制或死亡。研究表明,异黄酮的 C₅ 和 C₇ 羟基对抑制拓扑异构酶 I 活性是必要的。

3.5 诱导肿瘤细胞凋亡:染料木素、染料木苷、大豆苷元、鸡豆黄素 A、葛根素对体外培养细胞的细胞周期有干扰作用。染料木素和大豆苷元可使白血病复制的细胞周期阻滞在 G₁ 期 (Swiss 3T₃ 细胞)、G₂ 期 (P₃₈₈ 细胞)、G₂/M 期或 S 期 (Jurkat 细胞)^[23]。葛根素使 HL-60 细胞周期阻滞在 G₁ 期,具有诱导 HL-60 细胞分化及凋亡的双重作用^[31]。异黄酮剂量不同对细胞的作用不同,低剂量阻滞细胞周期,高剂量时,出现细胞毒作用,并诱导发肿瘤细胞程序性凋亡。研究表明^[9]鸡豆黄素 A 和染料木素在体外通过对细胞程序死亡的信号转导通路的激活而达到抑制胃癌细胞系的细胞生长。而且体内实验证明鸡豆黄素 A 具有抗肿瘤作用。

3.6 抑制新生血管形成:肿瘤血管的形成对肿瘤的发生、发展和预后起着非常重要的作用。血管生成是一个复杂的过程,包括基底膜被蛋白酶溶解、细胞外基质的产生、细胞外基质蛋白水解、内皮细胞迁移和增殖、血管管腔形成以及新生血管吻合成网,其中每一步骤都可能成为对肿瘤的血管形成及转移进行药理干预的靶点。染料木素对处于静止状态的非分裂细胞不产生抑制作用,而特异性抑制增殖的血管内皮细

胞。还可通过多种血管生成因子血管内皮生长因子(VEGF)、表皮细胞生长因子(EGF)、转化生长因子 α(TGF-α)、血小板源生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等多个环节抑制肿瘤血管的生成,使肿瘤处于休眠状态以至消除。染料木素是非常有效的无毒性的血管生成抑制剂。最近有报道^[32]称环氧酶-2(COX-2)诱导的血管生成对于肿瘤生长是必需的,COX-2 引起的前列腺素产生和血管生长因子释放的增加可诱导新血管生成。鸢尾苷和鸢尾苷元可通过抑制 COX-2 的诱导作用而抑制 TPA 或辛酸刺激的腹膜巨噬细胞前列腺素 E₂(PGE₂)的产生。

3.7 抑制酶和生长因子作用^[22]:染料木素可通过对胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、肝细胞生长因子(HGF)、神经细胞生长因子(NGF)、EGF 的作用抑制某些肿瘤细胞的生长,并可诱导野生型 p53 基因(WTp53)增加、细胞周期负性调节因子(p21^{WAF1/CIP1})的表达而发挥抗肿瘤作用。另外,染料木素对组氨酸蛋白激酶、芳香化酶、脂质氧化酶、核糖体 S6 激酶等活性的抑制作用也与抗肿瘤有关。据报道^[33]染料木苷、大豆苷及其苷元抑制 CYP1A1 酶介导的活性可阻止肿瘤的发生。

3.8 与抗癌药协同作用:经耐药癌细胞系研究发现,染料木素通过降低细胞内 ATP 的浓度而显著抑制肿瘤细胞的药物转运活性,增加肿瘤细胞中的药物浓度,提高药物疗效。鸡豆黄素 A 降低男性胰腺癌细胞系 HPAF-11 中广谱抗药基因(mdr-1)的表达。鸡豆黄素 A 通过抑制人肝癌细胞中 P-gp(P-glycoprotein) 的过度表达来抵制 MDR (multidrug-resistance)^[34]。

3.9 增强机体免疫功能:机体的免疫功能受到性腺甾体激素的调节,异黄酮由于结构类似于雌二醇,具有弱雌激素样活性,因此通过影响机体免疫功能发挥抗肿瘤作用。

4 结语

目前国内外文献报道的具有抗肿瘤作用的异黄酮主要是植物来源的异黄酮类雌激素。它们在自然界的分布广泛、资源丰富(尤其我国是大豆生产大国),具有良好的抗肿瘤活性,且作用机制复杂多样,具有低毒、副作用小的特点,因此作为天然抗肿瘤药物有很大的研究价值和开发前景。目前国内外对异黄酮的抗肿瘤研究主要围绕着染料木素,虽然其真正的抗肿瘤机制还不清楚,但已取得很大进展,日本、欧美、我国已研制出异黄酮的保健品并已上市,用于癌症的预防,特别是与雌激素有关的乳腺癌、前列腺癌、直肠癌等。异黄酮可能是颇有前景的抗癌新药及抗癌辅助药物,值得进一步研究开发。

References:

- [1] Shi H M, Min Z D. Studies on the constituents of *Preraria edulis* Pamp [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2000, 31(6): 411-413.
- [2] Liang H, Zhao Y Y, Cui Y J, et al. Flavonoids from the roots of *Bupleurum chinense* DC. [J]. *J Beijing Med Univ* (北京医科大学学报), 2000, 32(3): 223-225.
- [3] Cui Y J. Study on the constituents from *Spatholobus suberectus* Dunn [A]. *Dissertation of Master Degree of Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College* (中国医学科学院中国协和医科大学硕士学位论文) [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, 2002.

- [4] Yu D L, Yang X D, Guo J, et al. Studies on chemical constituents of *Erythrina arborecens* Roxb [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(6): 353-355.
- [5] Li L, Qing M J. Chemical constituents of *Iris cathayensis* Migo [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2005, 36(2): 111-113.
- [6] Zeng J F, Zhu D Y. Chemical constituents of the roots of *Maackia tenuifolia* (Leguminosae) [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1999, 41(9): 997-1001.
- [7] Zhang Y L, liang J Y. Research progress on *Puerarin* [J]. *Strait Pharm J* (海峡药学), 2005, 17(1): 2-4.
- [8] Sang Y S, Min Z D. Studies on the constituents of *Preraria omeiensis* Tang et Wang [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2000, 31(6): 408-410.
- [9] Chen H Q, Jin Z Y. Advances in study on composition and main physiological functions of isoflavone in *Trifolium pratense* [J]. *Food Ferment Ind* (食品与发酵工业), 2004, 30(11): 70-76.
- [10] Zhang J Y, An Y L, Li Z H, et al. Preliminary study on chemical constituents in *Pueraria wallchii* DC. [J]. *Chem Ind Forest Prod* (林业化学与工业), 2001, 21(2): 67-70.
- [11] Wen D X, Zheng X Z, Shi J X. Studies on the chemical constituents of *Triquetrous Tadehagi* (*Tadehagi triquetrum*) (1) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(4): 252-253.
- [12] Zheng M Y. Chemical studies on the components from *Caragana jubata* (Pall.) Polr [A]. *Dissertation of Master Degree of Northwest Normal University* (西北师范大学硕士学位论文) [D]. Lanzhou: Northwest Normal University, 2001.
- [13] Ma X F. Studies on the chemical constituents of *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Shengyang Pharmaceutical University* (沈阳药科大学博士学位论文) [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2003.
- [14] Ling M, Li Z Q, Luo L, et al. A review of the studies on chemical constituents of *Sophora species* [J]. *J Southwest Forest Coll* (西南林学院学报), 2001, 21(2): 119-128.
- [15] Zhang Y M, Xu X D, Hu B H, et al. Isoflavones from *Glycyrrhiza eurycarpa* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1997, 32(4): 301-304.
- [16] Xu Y L, Ma Y B, Xiong J. Isoflavones of *Iris tectorum* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1999, 21(1): 125-130.
- [17] Huang W Z, Duan J A, Li Z L. Studies on the chemical constituents of *Maackia amurensis* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2000, 31(1): 8-10.
- [18] Liu H X, Lin W S, Yang J S. Advances in research of chemical constituents and pharmacological activities of *Caragana Fabr* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2004, 39(5): 327-330.
- [19] Li S S, Deng J Z, Liu X, et al. Isoflavones from the vines of *Pueraria lobata* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1998, 11(1): 31-33.
- [20] Cao Z L, Li J B, Zhang D M. Study progress of isoflavones from plants of *Pueraria* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2005, 28(1): 67-71.
- [21] Li R, Qing M J. Studies on the constituents of *Iris leptophylla* [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2003, 34(2): 122-124.
- [22] Kong L Q. The progress of the antitumor activity of genistein [J]. *Foreign Med Sci; Oncol Sect* (国外医学:肿瘤学分册), 1999, 26(5): 282-288.
- [23] He F J. The study of inhibitory effects on breast cancer by sobean isoflavones *in vivo* and *in vitro* [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Traditional Chinese Medicine University* (北京中医药大学博士学位论文) [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2002.
- [24] Tian L, Wnag Y P. Advances in research of antitumor activity of soybean isoflavones [J]. *West China Med J* (华西医学), 2004, 19(2): 336-337.
- [25] Breinholt V, Larsen J C. Detection of weak estrogenic flavonoids using a recombinant yeast strain and a modified MCF7 cell proliferation assay [J]. *Chem Tes Toxicol*, 1998, 11(6): 622-629.
- [26] Xue D. Studies on the synthesis and pharmacological activities of daidzein and the derivative [A]. *Dissertation of Master Degree of Shanxi Normal University* (陕西师范大学硕士学位论文) [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2000.
- [27] Dai S L, Bai W Y. Advances of genistein in anti-liver cancer activity [J]. *Foreign Med Sci; Oncol Sect* (国外医学:肿瘤学分册), 2004, 30(5): 377-380.
- [28] Mizutani K, Ikeda K, Nishikata T, et al. Phytoestrogens attenuate oxidative DNA damage in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2000, 18(12): 1833-1840.
- [29] Nagamani M, Cao H A, Lu L W. Potency of different isoflavones on growth inhibition of endometrial cancer cells in culture [J]. *J Soc Gynecol Invest (Suppl)*, 1998, 5(1): 112A.
- [30] Liu Y. Inhibition of growth and induction of apoptosis of breast cancer cells *in vitro* by Genistein [A]. *Dissertation of Doctor Degree of Harbin Medical University* (哈尔滨医科大学博士学位论文) Harbin: Harbin Medical University, 2000.
- [31] Cui L, Zhu D Q, Tao D R. Advances in research of pharmacological activities of *pueraria* [J]. *China Pharmacist* (中国药师), 2004, 7(12): 924-927.
- [32] Zheng M, Bao C Y. The anti-angiogenesis and anti-tumor activity of isoflavones on *Belamcanda chinensis* (L.) DC. [J]. *World Phytomed* (国外医药:植物药分册), 2004, 19(6): 260.
- [33] Shertzter H G, Puga A, Chang C, et al. Inhibition of CYP1A1 enzyme activity in mouse hepatoma cell culture by soybean isoflavones [J]. *Chem Biol Interact*, 1999, 123(1): 31-49.
- [34] Chung S Y, Sung M K, Kim N H, et al. Inhibition of P-glycoprotein by natural products in human breast cancer cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(7): 823-828.

(上接第 1425 页)

中华剑蕨 *Loxogramme chinensis* Ching 产于遂昌、龙泉、庆元等地;生于林下岩石上或常绿林的树干上。根茎入药;用于治疗尿路感染、劳伤。

柳叶剑蕨 *L. salicifolia* (Makino) Makino 产于遂昌、龙泉、淳安、武义、文成等地;生于山坡树干上或林下阴湿岩石上。全草入药;用于治疗咽喉肿痛、尿路感染。

2 讨论

2.1 由于《浙江药用植物志》和《浙江药用资源名录》编写于 1980 年和 1987 年,20 多年来随着时间推移,人类追求安全用药而趋向于使用中草药,加之

科学进步,及研究的深入,可使用的植物不断地增加。笔者编写补遗,就是为了更加完整地反映浙江药用蕨类植物的现状。

2.2 植物与药用植物无明显界线,到底用到什么程度才能归入药用植物无明确定义。因此,笔者补遗的品种是否可确认为真正的药用植物尚值得商榷。

2.3 由于笔者调查的范围也有限,补遗的品种不一定完全,尚有待于进一步收集、整理和论证。

References:

- [1] Edit Board of Flora of Zhejiang. *Flora of Zhejiang* (浙江植物志第一卷) [M]. (Vol. 1) Hangzhou: Zhejiang Science and Technology Publishing House, 1993.