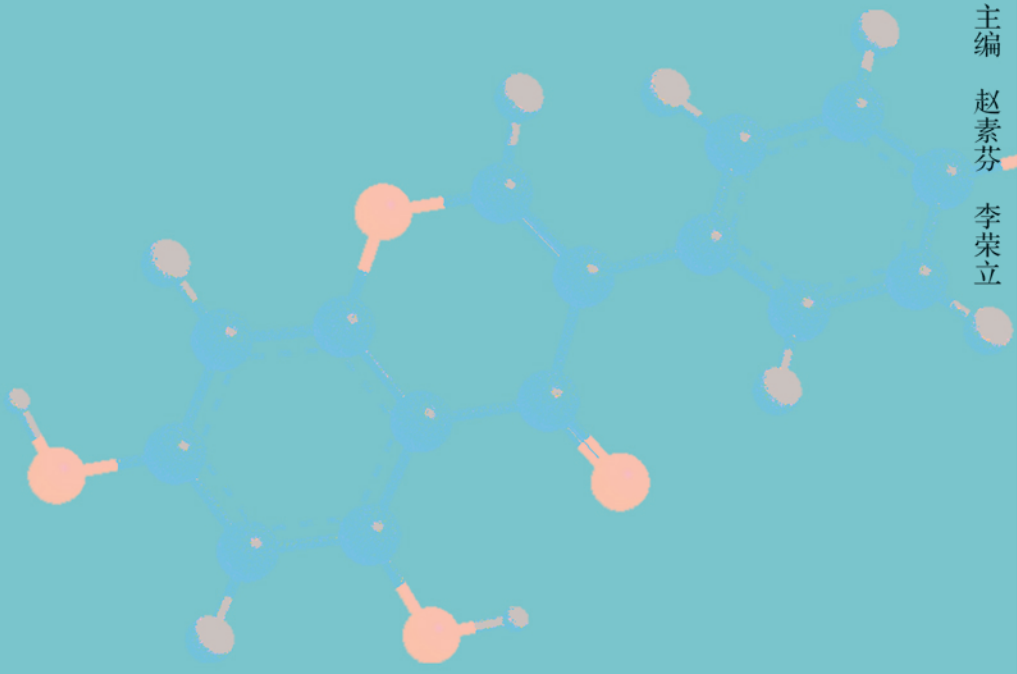
基因靶向抗癌新药 Genistein——

金雀异黄素研究新进展

主编 赵素芬 李荣立



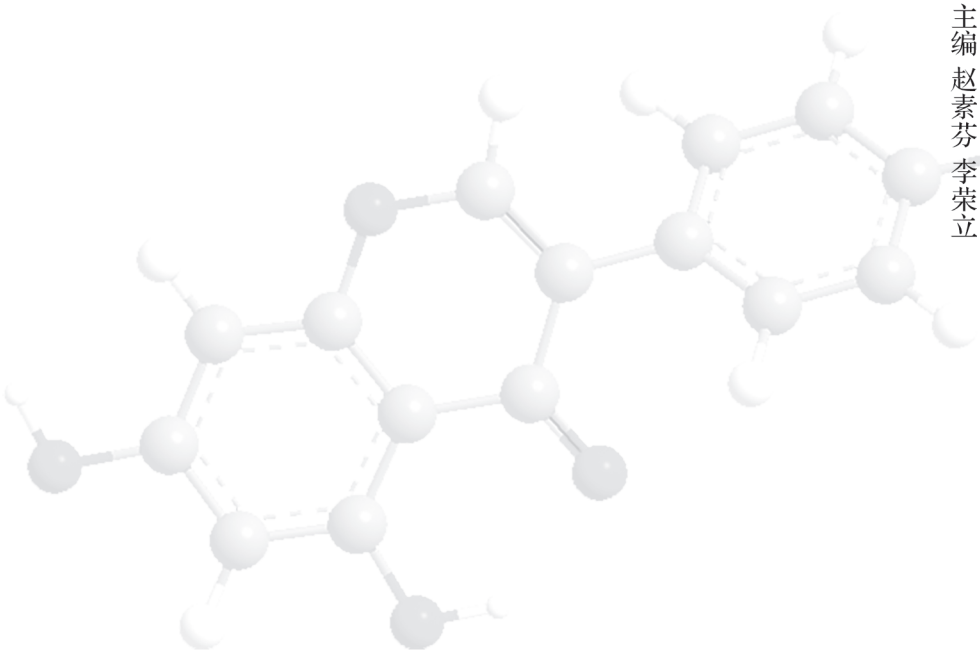
Genistein,
国内通用名为“金雀异黄素”
金雀异黄素是强力酪氨酸蛋白激酶和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂
通过抑制这两种酶的活性实现对癌基因的调控
实现多途径抑制肿瘤生长和转移
目前已有中、美、日、英、德、意、印等数十个国家的科学家
对金雀异黄素的抗癌功效进行了深入研究
金雀异黄素成为国际抗肿瘤研究的最新焦点

河北科学技术出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

基因靶向抗癌新药 Genistein——金雀异黄素研究新进展

主编 赵素芬 李荣立



河北科学技术出版社

编 委 名 单

主　编　赵素芬　李荣立

副主编　何庆国　廖安华　孙小梅

编　者（以姓氏笔画为序）

孙小梅　李荣立　何庆国

赵素芬　廖安华

图书在版编目（CIP）数据

基因靶向抗癌新药Genistein——金雀异黄素研究新进展 / 赵素芬等主编. — 石家庄 : 河北科学技术出版社, 2011.10

ISBN 978-7-5375-4993-6

Ⅰ. ①基… Ⅱ. ①赵… Ⅲ. ①抗癌药—研究 Ⅳ. ①R979.1

中国版本图书馆CIP数据核字（2011）第200060号

基因靶向抗癌新药Genistein——金雀异黄素研究新进展

赵素芬　李荣立　主编

出版发行　河北科学技术出版社

地　　址　石家庄市友谊北大街330号（邮编：050061）

印　　刷　石家庄市文教印刷厂

经　　销　新华书店

开　　本　787 × 1092毫米　1/16

印　　张　11.125

字　　数　205 000

版　　次　2011年12月第1版

2011年12月第1次印刷

定　　价　59.00元

前　言

癌症一直是危害人类生命的主要杀手，至今还肆虐全球。据国际抗癌联盟在第21届世界抗癌大会发布的数据表明，2008年全球有1270万人患癌症，死亡人数高达760万。世界范围内因癌症死亡的人数，比艾滋病、疟疾和结核病加起来还要多。如果不采取有效措施，预计到2030年，每年将出现2600万新增癌症病例，癌症死亡人数将达到1700万，中低收入国家将成为癌症肆虐的“重灾区”。中国国家卫生部部长陈竺在第21届世界抗癌大会开幕式发言中说，癌症已成为中国城市和农村居民的第一大死因。我国癌症发生率正处于快速上升期，每年癌症发病人数约260万，死亡180万人。目前中国癌谱已经兼具发展中国家和发达国家癌症的流行特点，肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、白血病、脑瘤、乳腺癌、胰腺癌和骨癌是最常见的十大癌症杀手。

如何防治癌症已成为世界科学家研究的热点课题。20世纪末，世界卫生组织在肿瘤流行病学的研究过程中发现了一种天然有效的抗肿瘤物质——金雀异黄素（Genistein）。进一步研究证实，Genistein为蛋白酪氨酸激酶（PTK）和DNA拓扑异构酶Ⅱ抑制剂，具有针对肿瘤细胞的特异性“靶向作用”，且不损伤正常细胞，没有化疗药的不良反应，与放疗、化疗联合应用，可提高抗癌效果，减轻其不良反应，是预防和治疗癌症的良药。

我们先来了解一下有关Genistein的基本知识。

首先，Genistein是什么？

Genistein是一种从纯天然的豆科作物和齿状植物中提取出来的异

黄酮成分，中文名称为金雀异黄素，化学名为4′，5，7-三羟基异黄酮，又称金雀异黄酮，染料木素，染料木黄酮，染料木苷。

其次，Genistein是如何发挥抗肿瘤作用呢？

第一，Genistein是特异性蛋白酪氨酸激酶抑制剂。蛋白酪氨酸激酶的活性过高，是肿瘤基因复制和表达的重要条件之一。Genistein通过抑制蛋白酪氨酸激酶的活性，可改变肿瘤基因的表达，从而起到多途径抑制肿瘤生长转移的效果。Genistein作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的具体作用包括：①阻断激动信号传导，改变基因表达，抑制癌细胞生长，诱导恶性细胞程序性死亡，从而抑制肿瘤的生长。②引起细胞骨架相关蛋白酪氨酸磷酸化水平降低，诱导恶性细胞分化，将癌细胞逆转为正常细胞或接近正常细胞。③抑制组织纤溶酶原激活剂（TPA）促进的鸟氨酸脱羧酶（ODC）表达，拮抗TPA促增殖作用及促癌作用，有效抑制细胞的恶性转化，从而预防肿瘤的发生。④抑制黏附诱导的蛋白酪氨酸磷酸化，阻断恶性细胞与细胞外间质的相互作用，影响细胞的黏附、运动、侵袭足的形成并抑制基质金属蛋白酶的分泌和激活，抑制恶性细胞的侵袭转移。

第二，Genistein还是DNA拓扑异构酶Ⅱ抑制剂。拓扑异构酶Ⅱ与DNA的复合物，可以保障肿瘤细胞中DNA的复制和生存。Genistein通过切断DNA-拓扑异构酶复合物，导致双链或单链DNA断裂，从而引起肿瘤生长抑制或死亡。

北京医科大学和北京协和医科大学联合出版的《抗癌药物研究与试验技术》一书为我们总结了Genistein抗肿瘤作用机理，包含七条途径：抑制蛋白酪氨酸激酶磷酸化；抑制拓扑异构酶Ⅱ活性；抑制细胞周期；诱导细胞分化；诱导细胞凋亡；抑制细胞血管增生；抗氧化作用。

Genistein以其独特的抗癌机理，多途径抑制肿瘤的生长、侵袭和转移，但不杀伤正常细胞。其作用与细胞毒药物不同，但与化疗药物合用或配合放射治疗可产生叠加协同效应：提高抗癌疗效，逆转多药耐药，减少放化疗引起的不良反应。

美国国立癌症研究中心（NCI）1996年将Genistein作为抗癌新药

需要全本请访问 www.ertongbook.com

研究开发；日本、匈牙利等国已将含Genistein的药品用于抗肿瘤转移；我国的中国医学科学院等多个研究单位对Genistein进行了立项研究，并取得了可喜成果，开发出我国唯一含高浓度 Genistein 抑制肿瘤生长、转移的高科技产品——金转停（金雀异黄素）胶囊，目前已经投放市场。

为了让大家更好地了解Genistein，我们概述了Genistein的开发背景、理化性质和构效关系，并从以下几个方面搜集相关文献，包括：Genistein的抗癌药效学、药代动力学及毒理学研究；作用机制的探讨；Genistein对于肺癌，肝癌，结直肠癌，胃癌，白血病，头颈部肿瘤，前列腺癌，膀胱癌，乳腺癌，子宫癌等多种癌症的预防和治疗。我们将之整理成册，供医护工作者、患者及家属参考，以使这个纯天然、无毒、高效的抗癌物质为人类的健康做出更大的贡献。

本书编写过程中参阅了国内外大量研究资料，但由于研究Genistein的资料颇多，仅科研论文就高达3000余篇。因篇幅所限，只摘录了部分内容。为力求资料不失时效，本书编写略显仓促，不妥之处，尚祈读者指正。同时对本书引用、参考的有关著作、论文的作者表示衷心感谢！

编　者

2011年9月

目　录

第一章　抗癌新药Genistein的开发背景 …… （1）
第二章　抗癌新药Genistein的理化性质及构效关系研究 …… （8）
第三章　抗癌新药Genistein的药效学、药代动力学及毒理学研究
…… （10）
第一节　抗癌新药Genistein的药效学研究 …… （10）
第二节　抗癌新药Genistein的药代动力学研究 …… （26）
第三节　抗癌新药Genistein的毒理学研究 …… （31）
第四章　抗癌新药Genistein的抗癌作用机理 …… （34）
第五章　抗癌新药Genistein对癌症的治疗作用研究 …… （44）
第一节　抗癌新药Genistein抑制肿瘤生长 …… （44）
第二节　抗癌新药Genistein抑制肿瘤的侵袭和转移 …… （47）
第六章　抗癌新药Genistein防治癌症各论 …… （54）
第一节　肺癌 …… （54）
第二节　肝癌 …… （59）
第三节　大肠癌 …… （64）
第四节　胃癌 …… （68）
第五节　乳腺癌 …… （73）
第六节　卵巢癌 …… （80）
第七节　前列腺癌 …… （87）
第八节　白血病 …… （92）
第九节　宫颈癌 …… （96）
第十节　子宫内膜癌 …… （99）

第十一节 胰腺癌……（101）
第十二节 膀胱癌……（104）
第十三节 肾癌……（107）
第十四节 食管癌……（109）
第十五节 恶性淋巴瘤……（111）
第十六节 头颈部肿瘤……（112）
第十七节 垂体瘤……（116）
第十八节 恶性黑色素瘤……（118）
第十九节 骨髓瘤……（121）
第二十节 胶质瘤……（123）
第二十一节 尿道癌……（127）
第二十二节 胚胎癌和原发癌……（128）
第二十三节 皮肤癌……（129）
第二十四节 绒毛膜癌……（130）
第二十五节 神经母细胞瘤……（132）
第二十六节 输卵管肿瘤……（134）
第二十七节 纤维肉瘤……（135）
第七章 抗癌新药Genistein对放疗、化疗的增效减毒作用研究……（137）
第八章 抗癌新药Genistein用于癌症预防作用研究……（148）
第九章 抗癌新药Genistein其他临床作用研究……（152）
第一节 心血管防护作用……（152）
第二节 防治绝经期综合征……（153）
第三节 防治骨质疏松……（154）
第四节 对老年性痴呆的作用……（154）
第五节 其他作用……（155）
参考文献……（156）

第一章　抗癌新药 Genistein 的开发背景

一、抗癌药物研究的新方向

近年来， 我国恶性肿瘤死亡率逐年上升，已经成为我国居民主要死因之一，其死亡率位于世界较高水平。目前，随着社会经济的发展，我国城乡居民的生活方式、饮食结构、环境状况等发生了巨大变化，尤其是人口城市化、老龄化、环境污染和生活方式的变化等诸多因素，城乡居民健康行为和疾病谱也发生了变化，与之相关的恶性肿瘤的死亡率也发生了变化。

分析我国恶性肿瘤死亡率的流行病学特征，为肿瘤防治提供科学依据，我们对1973 ~ 2005年我国恶性肿瘤死亡率资料进行回顾性分析。以下肿瘤死亡率数据来源于相关年度我国的恶性肿瘤死亡调查以及中国卫生统计年鉴；人口资料来源于国家统计局的统计资料。

统计数据显示，2007年恶性肿瘤是我国城市居民的首位死因（占城市死亡总数的25.0%），死亡率为94.40 /10万。2004 ~ 2005年恶性肿瘤死亡原因调查显示， 死亡率前10位的恶性肿瘤分别为肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、白血病、脑瘤、乳腺癌、胰腺癌和骨癌， 男女恶性肿瘤死亡率最高的均为肺癌。1990 ~ 1992年以及1973 ~ 1975年恶性肿瘤死亡率最高的均为胃癌（表1）。

表1 恶性肿瘤死亡率统计(/10万)

顺位	2004~2005年		1990~1992年		1973~1975年	
	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率
1	肺癌	30.83	胃癌	25.16	胃癌	19.54
2	肝癌	26.26	肝癌	20.37	食管癌	18.83
3	胃癌	24.71	肺癌	17.54	肝癌	12.54
4	食管癌	15.21	食管癌	17.38	肺癌	7.09
5	结直肠癌	7.25	结直肠癌	5.30	宫颈癌	5.23
6	白血病	3.84	白血病	3.64	结直肠癌	4.60
7	脑瘤	3.13	宫颈癌	1.89	白血病	2.72
8	乳腺癌	2.90	鼻咽癌	1.74	鼻咽癌	2.32
9	胰腺癌	2.62	乳腺癌	1.72	乳腺癌	1.65
10	骨癌	1.70	–	–	–	–
合计		134.80		108.26		83.65

2004～2005年男性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是肺癌、肝癌和胃癌；1990～1992年男性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是胃癌、肝癌和肺癌；1973～1975年男性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是胃癌、食管癌和肝癌（表2）。

表2 男性恶性肿瘤死亡率统计(/10万)

顺位	2004~2005年		1990~1992年		1973~1975年	
	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率
1	肺癌	41.34	胃癌	32.84	胃癌	25.12
2	肝癌	37.54	肝癌	29.01	食管癌	23.34
3	胃癌	32.46	肺癌	24.03	肝癌	17.60
4	食管癌	20.65	食管癌	22.14	肺癌	9.28
5	结直肠癌	8.19	结直肠癌	5.76	结直肠癌	4.85
6	白血病	4.27	白血病	3.96	白血病	3.00
7	脑瘤	3.50	鼻咽癌	2.34	鼻咽癌	2.94
8	胰腺癌	2.94	–	–	–	–
9	膀胱癌	2.13	–	–	–	–
10	鼻咽癌	2.05	–	–	–	–
合计		169.19		134.91		96.31

2004～2005 年女性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是肺癌、胃癌和肝癌；1990 ～1992 年女性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是胃癌、食管癌和肝癌；1973～1975年女性恶性肿瘤死亡率排在前3位的分别是食管癌、胃癌和宫颈癌（表

需要全本请访问 www.ertongbook.com

3）。乳腺癌、宫颈癌和子宫癌均排在女性恶性肿瘤死亡率的前10位。

表3　女性恶性肿瘤死亡率统计(/10万)

顺位	2004~2005年		1990~1992年		1973~1975年	
	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率	肿瘤	死亡率
1	肺癌	19.84	胃癌	17.02	食管癌	14.11
2	胃癌	16.59	食管癌	12.34	胃癌	13.72
3	肝癌	14.44	肺癌	11.21	宫颈癌	10.70
4	食管癌	9.51	肺癌	10.66	肝癌	7.26
5	结直肠癌	6.26	结直肠癌	4.82	肺癌	4.79
6	乳腺癌	5.90	宫颈癌	3.89	结直肠癌	4.33
7	白血病	3.41	乳腺癌	3.53	乳腺癌	3.37
8	宫颈癌	2.86	白血病	3.30	白血病	2.42
9	脑瘤	2.74	鼻咽癌	1.10	鼻咽癌	1.67
10	子宫癌	2.71	–	–	–	–
合计		98.97		80.04		70.43

调查结果表明，我国城乡居民恶性肿瘤死亡率处于世界较高水平，而且呈持续增长趋势。男女恶性肿瘤死亡率最高的均为肺癌。2004 ~2005 年的调查结果与前两次调查结果相比，恶性肿瘤死亡率比20世纪70年代中期增加了83.1%，比20世纪90年代初期增加了22.5%。恶性肿瘤死亡率男性明显高于女性。城市恶性肿瘤死亡率明显高于农村。恶性肿瘤是城市首位死因（占城市死亡总数的25.0%）。从不同肿瘤死亡率来看，肺癌、结直肠癌、胰腺癌和乳腺癌的死亡率城市明显高于农村；而肝癌、胃癌、食管癌和宫颈癌的死亡率农村较高。据世界卫生组织估计，到2020年全球癌症发病率可能比现在增长50%；不吸烟和健康的饮食，可有效预防癌症发病率，尤其是烟草类产品，是引发癌症的主要原因之一，肺癌目前已经处于全球癌症死亡率的首位。

要减少癌症的死亡率，最有效的措施就是早发现和早治疗。有研究认为，建立一个全国性的早期诊断和早期治疗的体系，对肠癌、宫颈癌和乳腺癌等进行普查，就有可能使癌症死亡人数减少1/3，尤其是在我国公共卫生设施相对落后的地区，有多数的癌症患者都是在患病晚期才被发现的。这就延误了最佳治疗时机，病情恶化以至无药可医而死亡。

传统上对于癌症的一般治疗方式多为外科手术、放射线治疗、化学治疗，其中化学治疗是肿瘤治疗的主要疗法之一，但大多化学治疗药物缺乏靶向性，在杀伤肿

瘤细胞的同时，也损伤了正常细胞，以至许多患者因化疗的毒副作用而难以接受和坚持，致使治疗中断，无法彻底治愈。

因此，抗肿瘤专家认为：抗肿瘤药最重要的是有“靶”放矢，才具有特异性，作用点更明确，选择性更高，不良反应更小。近几年，随着分子生物学、分子肿瘤学及细胞生物学、分子药理学的迅速发展，癌化学治疗的新靶点不断出现，如生长因子及其受体，尤其是蛋白酪氨酸激酶，在人类恶性肿瘤的增殖、侵袭、血管生成和转移过程中发挥至关重要的作用。目前，虽然肿瘤内科的综合治疗中仍然以细胞毒性药物占据着主导地位，但随着分子靶向药物的研发和临床使用，肿瘤的分子靶向治疗已成为肿瘤内科的研究热点。由于已经进入临床的靶向治疗具有较好的安全性和有效性，尤其以表皮生长因子受体（EGFR）和血管内皮生长因子（VEGF）为代表。所以，抗肿瘤药物的研究正在从传统的细胞毒性药物向针对机制的多环节作用的新型抗肿瘤药物发展，其中以细胞信号转导分子为靶点的抗癌药是新型抗肿瘤药物的主要发展方向之一。

外环境或内在因子的变化直接影响细胞的增殖与死亡，他们对机体的作用都是通过细胞信号转导分子传递的。在正常情况下，细胞的增殖与死亡处于动态平衡中。而肿瘤细胞的原癌基因过度表达以及抑癌基因失活等使这种平衡遭受破坏，细胞无限增殖。阻断肿瘤相关基因的信号转导途径，能诱导细胞凋亡，抑制肿瘤生长。细胞信号转导分子是寻找新型抗肿瘤药物的重要切入点，酪氨酸蛋白激酶是其中很重要的一个靶点，其抑制剂将作为新型抗肿瘤药物。蛋白酪氨酸激酶的抑制剂有天然、化学合成和生物来源等种类，而Genistein为天然来源的蛋白酪氨酸激酶抑制剂，相比之下更绿色、安全性更高。

二、流行病学调查的新发现

20世纪80年代世界卫生组织（WHO）主持了一项肿瘤流行病学调查，发现了一个奇怪的现象，在日本、韩国及东南亚国家的居民中乳腺癌、前列腺癌、结肠癌的发病率和死亡率明显低于发达的欧美国家的居民，其中日本人发病率最低。东南亚国家居民的乳腺癌、前列腺癌的发病率仅为美国的1/4 ~ 1/10，如定居夏威夷的日本女性即使患乳腺癌，也很少发生转移，涉及多处淋巴结转移的概率更小，而且乳腺癌切除术后的存活时间明显长于白人女性患者。

更为奇怪的是移居到美国的日本人、韩国人的后裔第一代乳腺癌、前列腺癌、结肠癌的发病率仍然较低，而第二代的发病率却急速上升。据统计，定居夏威夷的第二代日本移民1962 ~ 1965年结肠癌的发病率为19.1/10万，1978 ~ 1981年已升至34.1/10万。

结肠癌、乳腺癌、前列腺癌为何具有明显的区域性分布？这引起了世界科学家的广泛关注，他们纷纷前往这些地区进行调查，对当地的水质、土质和农作物以及当地居民的生活、饮食习惯等相关因素进行了深入的调查分析，探讨人种、地域、生活及饮食习惯等因素与肿瘤的关系，结果发现亚洲居民与欧美居民的饮食习惯不同是肿瘤发病的重要原因。

激素相关肿瘤低发病率的东南亚居民膳食中含有异黄酮的食品占很大比例，根据食谱调查亚洲居民平均每天摄入异黄酮25～45mg，研究者在日本著名的长寿地区癌发病率最低的冲绳县调查表明，该地区居民平均每天膳食异黄酮摄取量为32mg，最高达200mg，而西方人均来自膳食的异黄酮每天不足5mg。

科学家对异黄酮及癌发的相关人群又进行了深入的调查研究，他们从日本人的血液中检测出大量的异黄酮和异黄酮代谢物，日本人血浆总异黄酮水平是芬兰男子的7～11倍。进一步研究证实，异黄酮是使癌危险率降低的重要原因。

三、 Genistein是有效的抗癌物质

自从发现了异黄酮可降低乳腺癌和前列腺癌的发病率、死亡率，人们便把异黄酮视为抗癌的有效物质。异黄酮含多种成分，那么究竟什么成分在发挥抗癌的作用呢？

为此，科研工作者检测了癌低发区日本男性和癌高发区西方男性的血、尿中异黄酮成分的含量，结果发现日本男性Genistein血浆浓度为180ng/ml，显著高于西方男性的血浆浓度（<10ng/ml），日本男性尿Genistein含量为西方男性的30倍，科研工作者据此推断Genistein是降低癌发病率、死亡率最有可能的抗癌物质。

接下来，科研工作者对Genistein进行了一系列的体内外抗癌活性实验，结果显示Genistein 对多种肿瘤均有抑制作用，如乳腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、肺癌、子宫癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、神经母细胞瘤以及头颈癌等。Genistein不仅单独对多种肿瘤有预防和抑制作用，还和许多抗肿瘤药物（如他莫昔芬、顺铂、卡莫司汀、柔红霉素、噻唑呋林）有协同抗肿瘤作用。

四、Genistein 具有广泛抗肿瘤活性

自从流行病学调查发现Genistein是有效的抗癌物质，Genistein立即引起世界科学家的研究兴趣。早在1987年，Akiyamd等发现Genistein是一个专一而强力的蛋白酪氨酸激酶（PTK）抑制剂。而PTK在癌发生及恶性增殖、转移的调控中起着重要的作用，是许多生长因子受体的胞内结构域，已知约有一半的癌基因产物编码类似含有PTK生长因子受体，它的高水平表达与细胞转化有密切关系。Genistein在体外能抑制多种PTK活性，如c-src、v-abl表皮生长因子受体等，因为这些因子的细胞膜受体均

有PTK活性，而且许多癌基因的产物如Src家族膜蛋白都是PTK，酪氨酸激酶是控制细胞生长和分化的重要蛋白质。研究结果表明，Genistein通过抑制生长因子受体PTK活性发挥抗癌作用。

1989年法国分子药理学实验室Markovits J.发现Genistein是拓扑异构酶Ⅱ抑制剂，通过切断DNA–拓扑异构酶复合物，导致双链或单链DNA断裂，从而引起肿瘤生长抑制或死亡。

大量的体内外实验表明，Genistein具有广泛的抗肿瘤活性，可抑制蛋白酪氨酸激酶（PTK）的酪氨酸磷酸化，诱导细胞分化，抑制DNA拓扑异构酶Ⅱ，抑制特异性细胞周期，引起程序性细胞死亡，抑制肿瘤血管生成和抗氧化作用。而以上这些生物活性都与肿瘤的发生、发展密切相关。

Genistein能抑制不同肿瘤细胞在体外的生长，如人早幼粒白血病细胞（HL–60）、人淋巴细胞性白血病细胞（MOLT–4）及人胃癌细胞（HGC–27）。另外它还可抑制神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤和尤文肉瘤细胞株的生长。这种抑制作用一般是可逆的， 主要影响增生期细胞， 而对静止期细胞无明显影响， 这一特点具有重要意义， 因为在肿瘤治疗过程中它很少会产生不良反应。Genistein抑制肿瘤细胞生长的浓度范围因肿瘤细胞的种类不同而有所差异， 其IC_{50}值为5 ~ 100 μmol/L。体外实验表明，Genistein不仅可以抑制肿瘤细胞的生长，而且还可抑制表皮生长因子（EGF）对NIH3T3细胞的刺激作用。角质细胞生长因子（KGF）和EGF可以刺激人乳头瘤病毒（HPVDNA）永生化人宫颈角质细胞（HCE16/3细胞）的生长，增加尿激酶型纤溶酶原激活物（uPA）的分泌，uPA 活性在肿瘤细胞浸润过程中扮演重要角色，这种刺激细胞生长和增加uPA 的分泌作用也可被Genistein抑制。

Genistein在体内也能抑制肿瘤生长（表4）。每天给大鼠喂饲Genistein（0.075 ~ 0.15g/kg）可显著降低致癌剂氧化偶氮甲烷（AOM）诱发的结肠肿瘤。大鼠出生后分别皮下注射Genistein 和二甲基亚砜（DMSO），然后再用7，12–二甲基苯并蒽（DMBA）诱发乳腺癌， 结果DMSO 组100%诱发出肿瘤， 而Genistein 组肿瘤发生率为88%；DMSO组平均每只大鼠的肿瘤数为6.35，而Genistein组肿瘤数为3.67， 统计分析两组有显著性差异。注射异黄酮实验也发现类似结果。另外在F–344 大鼠氧化偶氮甲烷前一周开始给Genistein，共5周，结果表明结肠隐窝的癌前病变数比对照组明显减少。

表4　Genistein对动物实验肿瘤的影响

肿瘤	诱导剂	动物	结果
结肠肿瘤	AOM	SD大鼠	抑制肿瘤生长
结肠肿瘤	AOM	SD大鼠	抑制肿瘤生长
结肠肿瘤	DMH	Wistar大鼠	抑制肿瘤生长
乳腺癌	DMBA	SD大鼠	抑制肿瘤生长
乳腺癌	DMBA	SD大鼠	抑制肿瘤生长
乳腺癌	DMBA	SD大鼠	抑制肿瘤生长
皮肤肿瘤	DMBA/TPA	Wistar大鼠	抑制肿瘤生长

注：TPA=tetradecanoyl phorbol acetate，十四烷酰佛波醋酸酯；DMH=1，2-dimethylhydrazine，1，2-二甲基肼。

几十年来科研工作者对Genistein的分子结构、药理作用、抗癌机理及作用靶点等进行了多层面、深入的研究。大量的研究结果表明，Genistein具有广泛抗肿瘤活性，多途径抑制肿瘤的生长、侵袭和转移。如抑制蛋白酪氨酸激酶、抑制拓扑异构酶Ⅱ、诱导细胞分化、诱导细胞凋亡、抑制特异性细胞周期、抗氧化、抑制肿瘤血管增生等作用。研究还发现Genistein与放疗、化疗联用，还可产生叠加协同作用，并逆转多药耐药，提高放疗、化疗的疗效，减轻其不良反应。Genistein药物具有独特的作用机理，多途径抑制肿瘤生长、侵袭和转移。因此，Genistein可以有效地预防和治疗肿瘤而具有很广阔的应用空间和发展潜力。

第二章　抗癌新药 Genistein 的理化性质及构效关系研究

一、名称

英文名：Genistein。

中文名：金雀异黄素，又称金雀异黄酮，染料木素，染料木黄酮，染料木苷。

化学名：4′，5，7–三羟基异黄酮。

Genistein是一种存在于豆科作物和齿状植物中的天然异黄酮，其结构与雌激素相似，并具有弱雌激素效应，故又称之为植物雌激素（phytoestrogens）。Genistein因能竞争性地与雌激素受体（ER）结合，又称为非甾体性雌激素。

二、来源

Genistein 来源于天然植物，广泛存在于大豆、槐角果、三叶草根及各种蔬菜和水果中，其中豆科植物含量较高。人类的Genistein主要来源于豆类食品及蔬菜、水果，占人类膳食异黄酮来源的60%。

三、理化性质

Genistein从豆科植物中提取的异黄酮单体成分，是带芳香A—环的三羟基化合物，在分子的相对两极带有两个酚羟基，其分子结构式为（图1）：

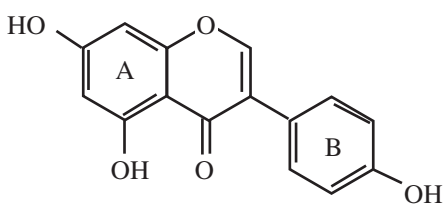


图1　Genistein的结构式

需要全本请访问 www.ertongbook.com