

- [61] Williams P N, Price A H, Raab A, et al. Variation in arsenic speciation and concentration in paddy rice related to dietary exposure [J]. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39(15):5531-5540.
- [62] Abedin M J, Cresser M S, Meharg A A, et al. Arsenic accumulation and metabolism in rice (*Oryza sativa L.*) [J]. *Environmental Science and Technology*, 2002, 36(5):962-968.
- [63] ZHU Y G, SUN G X, LEI M, et al. High percentage inorganic arsenic content of mining impacted and nonimpacted Chinese rice [J]. *Environmental Science and Technology*, 2008, 42(13):5008-5013.
- [64] Erlich P, Bertheim D. Über *p*-Aminophenylarsinsäure [J]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 1907, 40(3):3292-3297.
- [65] Morehouse N F, Mayfield O J. The effect of some arylarsonic acids on experimental coccidiosis infection in chickens [J]. *J Parasitol*, 1946, 32:20-24.
- [66] Pergantis S A, Cullen W R, Chow D T, et al. Liquid chromatography and mass spectrometry for the speciation of arsenic animal feed additives [J]. *Journal of Chromatography A*, 1997, 764(2):211-222.
- [67] 刘顺良, 张喜旺, 郭翠英. 银杏叶开发应用研究现状 [J]. *中国药业*, 2001, 10(5):46-47.
- [68] 食品中农业化学品残留限量编委会. 食品中农业化学品残留限量 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2006:893, 1108.
- [69] Benbrahim M, Denaix L, Thomas A L, et al. Metal concentrations in edible mushrooms following municipal sludge application on forest land [J]. *Environmental Pollution*, 2006, 144(3):847-854.
- [70] Rácz L, Oldal V. Investigation of uptake processes in a soil/mushroom system by AES and AAS methods [J]. *Micro Chemical Journal*, 2000, 67(1-3):115-118.
- [71] 中华人民共和国卫生部. GB 7096—2003 食用菌卫生标准 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.
- [72] Byrne A R, Tušek-Žnidarič M. Arsenic accumulation in the mushroom *Laccaria amethystine* [J]. *Chemosphere*, 1983, 12(7-8):1113-1117.
- [73] Koch I, WANG L X, Reimer K J, et al. Arsenic species in terrestrial fungi and lichens from Yellowknife, NWT, Canada [J]. *Applied Organometallic Chemistry*, 2000, 14(5):245-252.
- [74] 中华人民共和国卫生部. GB/T 23372—2009 食品中无机砷的测定液相色谱电感耦合等离子体质谱法 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2009.
- [75] 中华人民共和国卫生部. GB/T 5009.11—2003 食品中总砷及无机砷的测定 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.

## 综述

# 染料木素抗肿瘤衍生物的研究进展

孙军凤<sup>1</sup>, 周泉城<sup>2</sup>

(1. 淄博市张店区疾病预防控制中心, 山东 淄博 255033;

2. 山东理工大学农业工程与食品科学学院, 山东 淄博 255049)

**摘要:** 染料木素具有雌激素样作用, 具备抗肿瘤、防止骨质疏松、抗氧化、降血脂、抗动脉粥样硬化等多种生物活性, 近年来已逐渐成为国内外学者研究的热点。本文着重对染料木素抗肿瘤衍生物的研究进展进行了综述, 以促进其研究和应用, 并为进行抗肿瘤前药分子设计提供依据。

**关键词:** 染料木素; 衍生物; 抗肿瘤; 生物活性; 化学修饰; 保健食品

中图分类号: R155; O622.4; TS213 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2014)03-303-04

DOI: 10.13590/j.cjfh.2014.03.023

## Progress on genistein antitumor derivatives

SUN Jun-feng, ZHOU Quan-cheng

(Zhangdian District Center for Disease Control and Prevention, Shandong Zibo 255033, China)

**Abstract:** Genistein has a variety of biological activities, such as estrogen, anti-tumor, prevent osteoporosis, anti-oxidation, lipid-reduction, anti-atherosclerosis and other physical activity. It has become a hot spot for worldwide in recent years. This review focuses on the anti-tumor activity of genistein derivatives, in order to facilitate its research and applications, and provide the basis for molecular design for the purpose of anti-tumor prodrug.

**Key words:** Genistein; derivative; anti-tumor; biological activity; chemical modification; health food

收稿日期: 2013-10-16

作者简介: 孙军凤 女 工程师 研究方向为食品安全与药品卫生 E-mail: 4566953@qq.com

通讯作者: 周泉城 男 副教授 研究方向为功能性食品 E-mail: zhouquancheng@126.com

染料木素(5,7,4'-三羟基异黄酮)是一种广泛分布于自然界中的植物雌激素异黄酮,存在于各种食用植物中,尤其在大豆、绿豆、苜蓿、燕麦、大麦、黑麦、小麦、玉米等谷类植物中含量较高<sup>[1-2]</sup>,是一种具有弱雌激素样作用的非雌激素类化合物,广泛应用于制药、保健食品等领域<sup>[3]</sup>。

目前,染料木素产品日益增多,主要集中在心血管疾病、女性更年期综合症、乳腺增生、乳腺癌、前列腺癌等方面<sup>[4-5]</sup>,其作为肿瘤细胞的预防剂,具有不杀伤正常细胞的特点,因此受到各国医药界的高度重视<sup>[4]</sup>。然而,由于染料木素的亲脂性、亲水性均较弱,存在较强的首过效应,导致其生物利用度低,难以达到临床治疗疾病的目的<sup>[6-8]</sup>。染料木素的药效学性质的优化是通过以染料木素为先导化合物加以结构修饰来实现的,其直接目的是改善分子的药效学性质,寻找新的高活性化学实体。对染料木素结构改造主要是在5-位、7-位和4'-位羟基上引入适当的基团,提高目标化合物的亲脂或亲水性,提高溶解度,阻断其首过效应,提高生物利用度,从而提高药效。因此,可利用有机化学、分子生物学与药理学等多学科交叉优势,通过对染料木素进行化学修饰,提高染料木素的药效及其与受体结合的选择性,来增强染料木素的抗肿瘤功能,寻找到新的高效、低毒、不良反应少的抗肿瘤药物,这对防治癌症、造福人类具有深远意义。

## 1 染料木素7-位羟基的结构改造

染料木素进入体内后只有少部分被吸收并代谢为葡萄糖醛酸苷,大部分被肠道内的微生物降解和代谢,存在肠道的首过代谢<sup>[9]</sup>,导致生物利用度低和药理作用不理想,通过前药修饰有可能提高前药中染料木素的相对生物利用度,改善其治疗作用。

宋国辉等<sup>[10]</sup>从改善染料木素在机体内作用的靶向性出发,用可与肿瘤细胞表面受体定向结合的乳糖来对染料木素进行糖苷化修饰,合成了染料木素乳糖糖苷1a。刘蓉等<sup>[11]</sup>采用相转移催化法,通过控制反应物的摩尔比选择性地合成了1a和1b,提高了产率,并对产物进行了结构表征,为进一步研究其生物活性和构效关系提供了必要的物质基础。1a和1b的结构式见图1。

Polkowski等<sup>[12]</sup>也合成了一些糖苷衍生物。体外细胞活性及细胞毒性研究表明,亲水性苷类的抗肿瘤活性远远低于自由的糖苷配体。与此相反,亲脂性苷类的抗肿瘤活性明显高于染料木素。Popiolkiewicz等<sup>[13]</sup>合成的亲脂性染料木素衍生物1c对肿瘤细胞Balb/c3T3的最小抑制浓度为

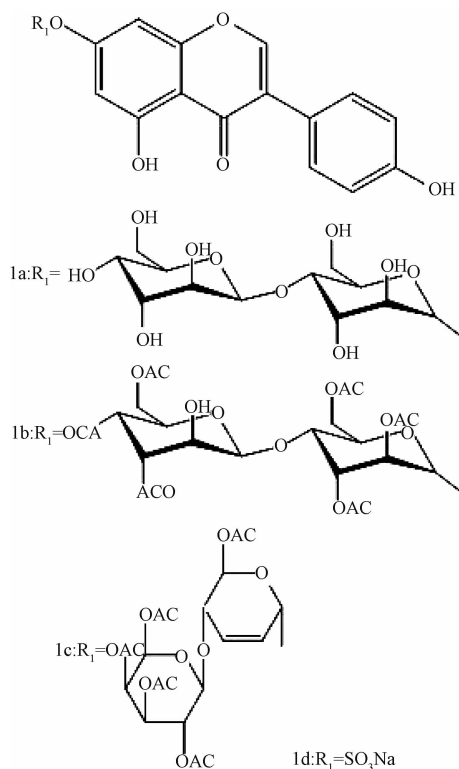


图1 染料木素衍生物1a~1d的结构式

Figure 1 Structure of genistein derivatives 1a-1d

5  $\mu\text{mol/ml}$ ,与染料木素的浓度相比低了10倍; Soidinsalo等<sup>[14]</sup>合成了一种水溶性较好的染料木素衍生物1d。活性试验结果表明,水溶性硫酸酯化物的抗肿瘤细胞生长活性急剧降低,且不表现出抑制血小板聚集的作用。1c和1d的结构式见图1。

## 2 染料木素4'-位羟基的结构改造

金永生等<sup>[15]</sup>通过在染料木素骨架的4'-位引入硝基,合成了染料木素硝基衍生物。研究表明,除母体化合物硝基金雀异黄酮(2a)具有较好的抗肿瘤活性外,其余化合物的抗肿瘤活性(如2b)都比母体弱,可见异黄酮的7-位羟基可能是活性必须基团。2a和2b的结构式见图2。

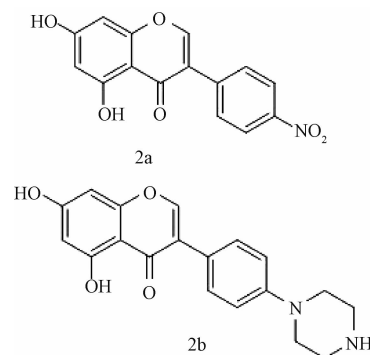


图2 染料木素衍生物2a、2b的结构式

Figure 2 Structure of genistein derivatives 2a and 2b

Mazurek等<sup>[16]</sup>合成了一些新型染料木素胺络合

物。对人早幼粒细胞白血病细胞株(HL-60)的试验表明,哌嗪环绑定在 C-4'-位的化合物 2b 的抗肿瘤活性最高,超过染料木素 500 倍。

### 3 染料木素 2 个或 3 个羟基的结构改造

LI 和 ZHANG 等<sup>[17-18]</sup>合成了 70 多种染料木素的衍生物,并且测试了体外抗肿瘤活性。以乙氧羰基甲酰基团置换羟基,改善了亲脂性,可明显提高化合物的抗肿瘤活性。其中化合物 3a 具有最低的  $IC_{50}$  值(8.5  $\mu\text{mol/L}$ ),抗肿瘤活性明显高于阳性对照 5-氟尿嘧啶( $IC_{50} = 13.4 \mu\text{mol/L}$ )。这表明替换羟基引入亲脂基团,可明显提高染料木素衍生物的抗肿瘤活性,此项发现与文献[12]一致。3a 的结构式见图 3。

此外,MENG 等<sup>[19]</sup>通过在 4'-位和 7-位引入各种脂肪酸来增加染料木素衍生物的亲脂性。这些高度亲脂性的染料木素衍生物可以被低密度脂蛋白(LDL)有效吸收,再通过受体介导的内吞作用运送到各个组织和细胞。这项研究结果显示,与单纯的染料木素和染料木素硬脂酸相比,染料木素油酸衍生物表现出可有效促进脂质体吸收的生物活性。此外,被 LDL 负载的染料木素衍生物对人白血病细胞的抗增殖作用评价结果显示,含有单或双油脂酸的衍生物可使细胞增殖降低 36% (3b) 和 43% (3c),而对对照组染料木素仅降低 0.3%。3b 和 3c 的结构式见图 3。

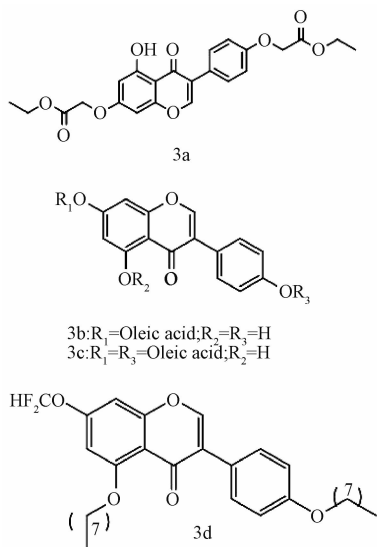


图 3 染料木素衍生物 3a~3d 的结构式

Figure 3 Structure of genistein derivatives 3a-3d

ZHENG 等<sup>[20]</sup>制备了一系列染料木素衍生物,并测试了其对白血病细胞(HL-60)、大肠腺癌细胞(HT-29)和人胃癌细胞(SGC-7901)三种肿瘤细胞株的抗增殖活性。其中化合物 3d 对三株肿瘤细胞

表现出了最高的抗增殖生物活性, $IC_{50}$  值分别为 0.47、1.86 和 1.64  $\mu\text{mol/L}$ 。3d 的结构式见图 3。

### 4 染料木素羟基以外位置的结构改造

染料木素的结构改造大部分都集中在羟基基团方面,通过改造其他位置获得的衍生物以及它们的抗肿瘤活性报道较少。

Somjen 等<sup>[21]</sup>合成了 6-羧甲基染料木素(4a)及 4a 与柔红霉素的结合物(4b),测试其雌激素/抗雌激素性质。然后将所合成化合物作为载体,人肾上腺皮质腺癌细胞(H295R)为靶向细胞,检测雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  的转录情况。转录分析表明,化合物 4a 对雌激素受体显示了混合的激动剂/拮抗剂活性。在浓度为 0.3~3 nmol/L 时,化合物 4b 的活性高于柔红霉素 10~30 倍,并且毒性与浓度无关。4a 和 4b 的结构式见图 4。

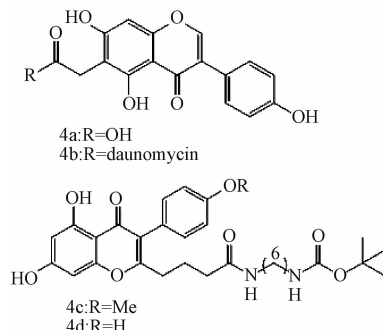


图 4 染料木素衍生物 4a~4b 的结构式

Figure 4 Structure of genistein derivatives 4a-4b

Kohen 等<sup>[22]</sup>用合成的两个衍生物(4c、4d)处理癌细胞时, $R$ -型雌激素受体 mRNA 表达以剂量依赖性的方式抑制,对正常血管平滑肌细胞的增殖几乎无影响。其中化合物 4c 的活性最高,在肿瘤细胞抗增殖作用中受到雌激素和细胞凋亡抑制剂 Z-VADFK 的调节。体内试验中,化合物 4c 使裸鼠卵巢的肿瘤体积减小了 50%,且无明显的毒性。

### 5 总结与展望

综上所述,以染料木素为先导化合物,加以结构修饰合成抗肿瘤药物,改善其药效学性质的途径主要集中于对羟基的改造。一些染料木素衍生物对癌细胞的增殖表现出潜在的抑制作用。此外,近年来对染料木素骨架其他位置的改造也有少量报道,这也许是染料木素抗肿瘤衍生物合成的新方向。

### 参考文献

- [1] Szkudulska K, Nogowski L, Szkudelski T. Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes[J]. J Steroid

Biochem Mol Biol,2000,75(4-5):265-71.

[ 2 ] 余立华,刘康,刘保林.染料木素的药理作用[J].药学与临床研究,2010,18(3):299-302.

[ 3 ] 张萍,郑万金,仲英.染料木素的研究进展[J].齐鲁药事,2008,27(2):103-106.

[ 4 ] Dixon R A, Ferreira D. Genistein[J]. Phytochemistry,2002,60:205-211.

[ 5 ] Barnes S, Kim H, Victor D, et al. Beyond ER alpha and ER beta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story[J]. J Nut,2000,130(3):656S-657S.

[ 6 ] Shelnutt S R, Cimino C O, Wiggins P A, et al. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage[J]. Am J Clin Nutr,2002,76(3):588-594.

[ 7 ] Offen W, Martinez-Fleites C, YANG M, et al. Structure of a flavonoid glucosyl transferase reveals the basis for plant natural product modification[J]. EMBO J,2006,25(6):1396-1405.

[ 8 ] Simons A L, Renouf M, Murphy P A, et al. Greater apparent absorption of flavonoids is associated with lesser human fecal flavonoid disappearance rates[J]. J Agric Food Chem,2010,58(1):141-147.

[ 9 ] Andlauer W, Kolb J, Stehle P, et al. Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine[J]. J Nutr,2000,130(4):843-846.

[ 10 ] 宋国辉,邓泽元,曹树稳,等.染料木素的乳糖糖苷化修饰及其产物的结构表征[J].天然产物研究与开发,2007,19:948-951,964.

[ 11 ] 刘蓉,曹树稳,邓泽元,等.染料木素乳糖苷的选择性合成[J].化学研究与应用,2008,20(10):1373-1376.

[ 12 ] Polkowski K, Popiolkiewicz J, Krzeczynski P, et al. Cytostatic and cytotoxic activity of synthetic genistein glycosides against human cancer cell lines[J]. Cancer Lett,2004,203(1):59-69.

[ 13 ] Popiolkiewicz J, Polkowski K, Skierski J S, et al. In vitro toxicity evaluation in the development of new anticancer drugs-genistein glycosides[J]. Cancer Lett,2005,229(1):67-75.

[ 14 ] Soidinsalo O, Wähälä K. Synthesis of phyto estrogenic isoflavonoid disulfates[J]. Steroids,2004,69:613-616.

[ 15 ] 金永生,刘超美,吴秋业,等.新型金雀异黄酮衍生物5-羟基-4'-硝基-7-取代酰氧基异黄酮的合成及抗肿瘤活性研究[J].第二军医大学学报,2005,26:182-185.

[ 16 ] Polkowski K, Skierski J S, Mazurek A P. Anticancer activity of genistein-piperazine complex. In vitro study with hl-60 cells[J]. Acta Pol Pharm,2000,57(3):223-232.

[ 17 ] LI H Q, GE H M, CHEN Y X, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of a series of genistein derivatives [ J ]. Chem Biodivers,2006,3(4):463-472.

[ 18 ] ZHANG L N, XIAO Z P, DING H, et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel 7-o-modified genistein derivatives [ J ]. Chem Biodivers,2007,4(2):248-255.

[ 19 ] MENG Q H, Wahala K, Adlercreutz H, et al. Antiproliferative efficacy of lipophilic soy isoflavone phytoestrogens delivered by low density lipoprotein particles into cultured u937 cells [ J ]. Life Sci,1999,65(16):1695-1705.

[ 20 ] ZHENG X, YAO X, LIU Y, et al. Synthesis and cytotoxic activity of genistein derivatives [ J ]. Med Chem Res,2010,19(9):1296-1306.

[ 21 ] Somjen D, Stern N, Knoll E, et al. Carboxy derivatives of isoflavones as affinity carriers for cytotoxic drug targeting in adrenocortical h295r carcinoma cells [ J ]. J Endocrinol,2003,179(3):395-403.

[ 22 ] Kohen F, Gayer B, Kulik T, et al. Synthesis and evaluation of the antiproliferative activities of derivatives of carboxyalkyl isoflavones linked to n-t-boc-hexylenediamine [ J ]. J Med Chem,2007,50(25):6405-6410.

### 《中国食品卫生杂志》编委会名单

主任委员:严卫星

副主任委员:陈君石 刘秀梅

委员:

陈国忠(福建)	陈君石(北京)	丛黎明(浙江)	戴昌芳(广东)	邓峰(广东)	高卫平(陕西)
高志贤(天津)	顾清(天津)	顾振华(上海)	关联欣(山西)	郭红卫(上海)	郭丽霞(北京)
郭子侠(北京)	郝敬贡(新疆)	何来英(北京)	胡小红(湖南)	胡晓抒(江苏)	黄建生(北京)
黄锁义(广西)	姬红蓉(青海)	稽超(北京)	计融(北京)	金培刚(浙江)	金少华(安徽)
李宁(北京)	李蓉(北京)	李援(辽宁)	李冠儒(辽宁)	李西云(云南)	李小芳(北京)
林玲(四川)	林升清(福建)	刘华(陕西)	刘玮(江西)	刘毅(北京)	刘秀梅(北京)
刘砚亭(天津)	罗雪云(北京)	马会来(北京)	南庆贤(北京)	倪方(北京)	钱蔚(广东)
石阶平(北京)	孙长颢(黑龙江)	孙秀发(湖北)	唐细良(湖南)	唐振柱(广西)	田惠光(天津)
涂晓明(北京)	汪思顺(贵州)	王历(新疆)	王跃进(河北)	王竹天(北京)	魏海春(海南)
吴雯卿(甘肃)	吴永宁(北京)	徐海滨(北京)	严隽德(江苏)	严卫星(北京)	杨钧(青海)
杨国柱(吉林)	杨明亮(湖北)	杨小玲(重庆)	叶玲霞(安徽)	易国勤(湖北)	于国防(山东)
张卫兵(江苏)	张丁(河南)	张理(山东)	张强(甘肃)	张立实(四川)	张连仲(内蒙古)
张荣安(河北)	张伟平(河南)	张永慧(广东)	赵生银(宁夏)	周树南(江苏)	周双桥(辽宁)
朱心强(浙江)					