

染料木素防治前列腺癌的研究进展

王 晖^{1*}, 周玉生^{1,2#}, 郑 兴¹(1.南华大学药物药理研究所, 湖南 衡阳 421001; 2.南华大学附属第二医院, 湖南 衡阳 421001)

中图分类号 R979.1; R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)03-0279-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.03.31

摘要 目的:为染料木素用于前列腺癌的治疗提供依据。方法:查阅近年来国内、外相关文献,总结染料木素在流行病学调查、细胞试验、动物模型实验、临床试验方面的研究结果,概述其防治前列腺癌的作用机制。结果:染料木素在细胞水平下,能抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,增加细胞的黏附性,减少细胞的迁移;在动物模型下,无论是原发性肿瘤动物模型,还是转移性肿瘤动物模型、转基因肿瘤动物模型,染料木素对前列腺癌都表现出防治作用;临床试验也证实其对前列腺癌有防治作用。结论:应当继续设计和实施大规模、前瞻性的随机临床试验,研究染料木素长期治疗前列腺癌的效果。

关键词 染料木素;防治;前列腺癌;细胞试验;动物模型实验;临床试验

染料木素(Genistein)又称染料木黄酮、金雀异黄酮、5,7,4'-三羟基异黄酮。在化学结构上,染料木素属于植物雌激素(Phytoestrogens)中异黄酮(Isoflavones)一类,与雌二醇类似(如图1所示),能低亲和地结合雌激素受体(Estrogen receptor, ER)和性激素蛋白,从而发挥雌激素样作用和抗雌激素作用,后者主要与ER竞争性结合产生^[1]。1899年,Perkin AG等^[2]从金雀花中第一次分离得到了染料木素。后来研究者发现大豆、三叶草、葛根、槐花、槐角、金雀花和广豆根等豆科植物中都含有染料木素,以大豆中含量最为丰富。

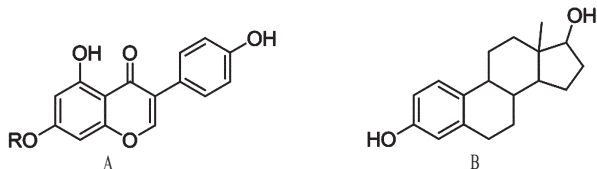


图1 化学结构式

A.染料木素(R=H)、染料木苷(R=glu);B.雌二醇

前列腺癌是男性生殖系统最常见的恶性肿瘤,其发病跟遗传基因、年龄、环境有关。在美国,前列腺癌的发病率已超过肺癌,死亡率也仅次于肺癌^[3]。在中国,前列腺癌发病率较低,但由于人口老龄化,近年来发病率有所增高。

目前,染料木素还没有作为药品被《中国药典》收载,也没有被批准用于前列腺癌适应证;国内对染料木素应用于前列腺癌的报道还较少,但国外大量的研究表明,染料木素对前列腺癌有防治作用。本文通过总结染料木素在流行病学调查、细胞试验、动物模型实验、临床试验方面的研究结果,概述其防治前列腺癌的作用机制,同时指出染料木素的局限性,进而为染料木素防治前列腺癌的临床应用提供依据。

1 流行病学调查

在欧洲,Travis RC等^[4]研究植物雌激素的血药浓度与前列腺癌发病率的关系,通过测定950例前列腺癌患者和1 042例配对对照组的血药浓度,发现染料木素能降低前列腺癌的发病率。在日本,Norie K等^[5]对14 203名年龄在40~69岁的男子进行了巢式病例对照研究,并监测其血药浓度,发现染料木

素的血药浓度与局限性前列腺癌的发病率成反比。流行病学调查显示,染料木素能降低前列腺癌的发病率和死亡率。

2 细胞实验

2.1 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡

原发肿瘤的增长是转移性疾病进展的关键一步,原发肿瘤增长越大,就越有可能获得转移表型^[6]。细胞增殖加快或细胞凋亡减慢都能促进肿瘤的增长,而研究显示染料木素能影响这两个过程。

目前研究发现,染料木素能抑制前列腺癌细胞LNCaP、PC3^[7]、DU-145、PNT-1、PNT-2^[8]的增殖。Chen Y等^[9]发现,染料木素通过下调PC-3细胞中miR221(micro-RNA221)和miR222(micro-RNA222)可上调ARHI基因,ARHI的过度表达能抑制细胞的增殖、集落的形成以及侵袭细胞。同时,染料木素还能诱导前列腺癌细胞LNCaP、PC3^[10]凋亡。有研究显示,染料木素诱导细胞凋亡呈时间和剂量依耐性,且染料木素调节了与肿瘤、免疫相关基因的表达水平,相关的细胞周期基因的表达也被下调,包括有丝分裂驱动蛋白、细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依耐性激酶^[11]。染料木素抗凋亡的机制现在仍不清楚,但是染料木素调节了许多细胞凋亡蛋白和抗细胞凋亡蛋白的表达,比如其作用于前列腺癌细胞后,观测到抗细胞凋亡蛋白Bcl-x1减少。

2.2 阻滞细胞周期

细胞周期是一个受严格监管的过程,每一步都由一种特定的蛋白质组监测细胞分裂是否正常。细胞周期依耐性蛋白激酶Cdk和其激活的细胞周期蛋白在细胞周期的调控中起着重要的作用^[12]。细胞周期蛋白D-Cdk4/Cdk6、E-Cdk2和A-Cdk2监测G₁/S期;细胞周期蛋白B-Cdk1、B1监测G₂/M期。

有报道显示,染料木素(浓度为5~200 μmol/L)能使细胞周期阻滞,但这种浓度远远高于人体日常饮食后染料木素的血药浓度,提示染料木素阻滞细胞周期不是抑制肿瘤转移的主要机制。大量研究表明,染料木素潜在的作用靶标,是监测G₂/M期的细胞周期蛋白。Choi YH等^[13]的研究结果显示,染料木素抑制了细胞周期蛋白B1(cyclin B1),阻滞了G₂/M期,且通过p53途径,诱导Cdk的抑制剂p21与Cdk2、Cdc2结合,致使Cdk2和Cdc2激酶活性下降,但对Cdk2、Cdc2的表达没有影响。Zhao R等^[14]也发现,染料木素通过抑制Akt磷酸化,阻滞前列腺癌细胞LNCaP的G₂/M期。Shahana M等^[15]研究染料木

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: wanghuiwh828@126.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。E-mail: yszhou08@yahoo.com.cn

素对激素敏感的前列腺癌细胞 LNCaP 的作用机制,发现染料木素阻滞了 G₀/G₁ 期。综合研究结果,发现染料木素阻滞前列腺癌细胞 G₂/M 或 G₀/G₁ 期,取决于不同的前列腺癌细胞株。

2.3 增加细胞的黏附性

原发肿瘤不断增大,肿瘤细胞开始向周围组织转移,细胞黏附性减弱和细胞分离是肿瘤转移的开始。蛋白质的相互作用形成的复杂分子被称为黏着斑络合物,而黏着斑络合物调节着细胞黏附和细胞迁移。黏着斑络合物包含黏着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)、桩蛋白(Paxillin, Pax)、非受体酪氨酸激酶 Src。

FAK 是一种酪氨酸激酶,许多学者发现 FAK 能调节细胞的黏附、迁移、侵袭。体内^[16]和体外^[17]研究都表明,染料木素能增加人类前列腺癌细胞的黏附性。另有研究显示,染料木素通过促使 FAK 转为黏着斑络合物的形式,使 FAK 与 β₁ 整联蛋白形成络合物,使失去整联蛋白极性的细胞重新恢复极性^[18]。需要指出的是染料木素本身具有抑制 FAK 的活性,这说明染料木素能增加肿瘤细胞的黏附性,抑制肿瘤细胞分离,进而抑制肿瘤细胞转移。

2.4 减少细胞的迁移

细胞迁移是细胞转移级联的一个重要步骤。细胞迁移是一个复杂过程,至今的研究也只是发现许多蛋白能调节细胞的迁移,具体机制还不清楚。在仓鼠卵巢细胞中,FAK 被发现能促进细胞迁移^[16],染料木素被证实能抑制 FAK 和 Y387 的活性,而 FAK 和 Y387 对促进细胞迁移有重要作用^[19]。另有研究显示,染料木素呈剂量依耐性地抑制大鼠前列腺癌细胞的迁移,非细胞毒性浓度范围为 1~10 μmol/L^[20]。

3 动物模型实验

染料木素在体外对前列腺癌细胞系的防治作用已有充分的数据显示;在体内动物模型实验中,染料木素防治前列腺癌的作用也得到了验证。

3.1 原发性肿瘤动物模型

Wang J 等^[21]给 Lobund-Wistar 大鼠喂养染料木素 1、25、250 mg/kg,从受孕开始持续到 11 个月后处死大鼠。在第 50~60 天,雌性后代皮下注射氟他胺;在第 67~69 天皮下注射睾酮;在第 70 天,给大鼠前列腺背侧注射亚硝基甲基尿烷(NMU);在第 77 天给予睾酮埋植剂。当将不同质量浓度染料木素处理组与对照组比较时,发现给大鼠喂养染料木素持续 1~11 个月后,低分化癌对大鼠的损害下降了 54%。结果表明,染料木素呈剂量依耐性抑制 NMU 诱导的前列腺癌的侵袭,但是染料木素作用后,对大鼠的体质量及前列腺、睾丸的质量无影响,据此推断大鼠长期摄取染料木素能抑制化学物质诱导的前列腺癌的发展。

3.2 转移性肿瘤动物模型

Raffoul JJ 等^[22]报道,染料木素能作为放射增敏剂治疗前列腺癌。在体外和常位体内模型中,染料木素能够促进辐射诱导的肿瘤细胞凋亡。

染料木素能介导抑制 FAK 和 p38 促分裂原活化蛋白激酶的激活,以及热休克蛋白的激活,达到调节 Pca 细胞分离和感染的目的。Minalini L 等^[23]建立原位植入 PC3-M PCa 细胞的小鼠模型,将 30 只小鼠分为 3 批,分别饲喂染料木素 0、100、250 mg/kg,1 周后植入 106 GFP-PC3-M 细胞,4 周后采集组织样本,通过实时定量核酸扩增检测系统(quantitative polymerase chain reaction, qPCR)使用绿色荧光蛋白的特异性引物来定量

小鼠肺部的 GFP-PC3-M 细胞,进而定量描述小鼠肺部的转移灶。结果,4 周后在小鼠肺部检测到转移灶,小鼠肝脏、脊髓、肾、脑、腋淋巴结没有检测到转移灶,表明饲喂 0 mg/kg 染料木素小鼠肺部转移灶的百分比为 100%,饲喂 100、250 mg/kg 后的小鼠肺部转移灶的百分比分别下降为 40%、3.75%。其中饲喂染料木素 100 mg/kg 后小鼠体内的血药浓度为[(290 ± 72) nmol/L],接近日本人摄取大豆后的染料木素的血药浓度(276 nmol/L)^[24]。

3.3 转基因动物模型

为了探究染料木素化学预防的最有效时期,Wang J 等^[25]引入了转基因前列腺癌小鼠模型,122 只完整的转基因雄鼠被分为 4 组:(1)对照组,喂养 AIN-76A 饲料;(2)第 2 组新生期和青春期,从出生到 5 周喂养含染料木素 250 mg/kg 的 AIN-76A 饲料;(3)第 3 组(成年期),从 12 周到 28 周喂养含染料木素 250 mg/kg 的 AIN-76A 饲料;(4)第 4 组,从出生到 28 周喂养含染料木素 250 mg/kg 的 AIN-76A 饲料。通过定量和定性测定,与对照组比较,转基因雄鼠从出生到 5 周、12 到 28 周、出生到 28 周喂养染料木素后,其低分化癌发生率分别降低了 6%、29%、50%。在另一个实验中,给去势小鼠喂养染料木素(250 mg/kg)后,与对照组比较,染料木素抑制了 35% 晚期前列腺癌的发展。该实验结果表明,染料木素对雄激素依赖和非依赖的前列腺癌是一种很好的化学预防剂。

4 临床试验

4.1 I 期临床试验

Brössner C 等^[26]收集西方男性饮食后的前列腺组织样本,其中前列腺增生组织样本 63 份,前列腺癌组织样本 31 份,通过单克隆抗体免疫测定组织样本中肠内酯和染料木素水平。结果发现,前列腺增生组织样本中的染料木素水平(干质量中位数为 11.0 ng/g)相对于前列腺癌组织样本中染料木素水平(干质量中位数为 8.4 ng/g)稍高;前列腺增生患者年龄中位数为 72 岁,前列腺特异性抗原(PSA)中位数为 4.7 ng/ml,前列腺体积中位数为 50 cm³;前列腺癌患者年龄中位数为 67 岁,PSA 中位数为 7.2 ng/ml,前列腺体积中位数为 37 cm³。这些数据表明染料木素可能与前列腺增生、前列腺癌的发病机制有关。

4.2 II 期临床试验

Bato L 等^[27]进行了一个有安慰剂对照、双盲的 II 期临床研究,观测局限性前列腺癌患者在前列腺切除术前 3~6 周接受染料木素(30 mg/d)治疗后,血清和组织中生物标志物受到的影响。共有 54 人受试,分染料木素治疗组(n=23)和安慰剂组(n=24)。结果发现:(1)染料木素治疗组中患者血清中 PSA 下降了 7.8%,而安慰剂组中患者血清中 PSA 上升了 4.4%(P=0.051);(2)染料木素干预能显著降低肿瘤细胞中 KLK4 mRNA 的水平(P=0.033);(3)染料木素治疗组中,患者总胆固醇水平较安慰剂组显著降低(P=0.013),而甲状腺和性激素水平未受到明显影响,且治疗中出现的不良发应轻。Kumar NB 等^[28]将 76 名前前列腺癌患者分为异黄酮治疗组(60 mg/d)和安慰剂组,12 周后,61% 的异黄酮治疗组和 31% 的安慰剂组中患者睾酮的血浆水平下降或者不变,69% 的异黄酮治疗组中患者 PSA 血浆浓度下降或不变,没有全身或局部毒性报道。

John MP 等^[29]评估异黄酮对前列腺癌患者 PSA 水平回升的影响,假定异黄酮治疗能减缓 PSA 的升高,对之前接受治疗

后 PSA 水平仍升高的 20 名患者进行开放式标记, 然后进行 II 期非随机化试验。患者每天摄取 101 mg 异黄酮, 持续 12 个月, 分别在 12 个月的不同时间段观测血清中的 PSA、睾酮、脂类、异黄酮水平(染料木素、黄豆苷元、牛尿酚)以及生活质量改善情况。通过混合的回归模型可得, 试验前患者的 PSA 水平在 12 个月中升高了 56%, 而摄取异黄酮后, 12 个月中 PSA 水平只升高了 20% ($P=0.05$), 其中有 18 名患者的变化最为显著。

5 染料木素与其他药物联合防治前列腺癌

有研究发现, 转移性前列腺癌的进展是由雄激素依耐性向雄激素非依耐性发展, 特拉唑嗪 ($1 \mu\text{g/ml}$) 和染料木素 ($5 \mu\text{g/ml}$) 引起 DCU-145 细胞的 G₂/M 期阻滞时间延长、细胞凋亡增加, 这是由于蛋白酶 Procaspase-3 被活化和 DNA 修复酶 PARP (Poly ADP-ribose polymerase) 被裂解的原因。并且, 联合用药使用的剂量低, 在无毒抗癌剂量范围内^[30]。另有研究显示, 大豆异黄酮和姜黄素联合摄入, 能显著降低血清 PSA 水平, 经有安慰剂对照、双盲的临床研究发现, 两者联合能抑制前列腺细胞增殖, 诱导毛细血管抗张性共济失调突变蛋白 (Ataxia telangiectasia mutated, ATM)、组蛋白 H2AX、Chk2、p53 基因的磷酸化^[31]。

Curt EH 等^[32]建立 SV-40 标记的前列腺癌大鼠模型, 给其喂食染料木素 (250 mg/kg) 与白藜芦醇 (250 mg/kg), 发现两者联合能抑制前列腺癌发展, 但低剂量联合 (83 mg/kg) 没有起到保护作用。研究显示, 染料木素能诱导细胞凋亡, 减少前列腺腹侧叶 (Ventral prostate, VP) 的类固醇受体辅助激活因子 3 (Steroid receptor coactivator-3, SRC-3)。

6 讨论

6.1 染料木素的潜在毒性

对于染料木素的潜在毒性, 有报道称植物雌激素可能有生殖毒性, 或降低男性生育力。Hu G 等^[33]发现, 染料木素对人和大鼠睾丸微粒体中 3β -羟基类固醇脱氢酶 (3β -Hydroxysteroid dehydrogenase, 3β -HSD) 有很明显的抑制作用: 对人的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 (87 ± 15) nmol/L、对鼠的 IC_{50} 为 (636 ± 155) nmol/L。也有研究显示, 在 TRAMP 和 PC-3^[22] 动物模型中, 染料木素意外地增加了肿瘤转移率。虽然染料木素在体内和体外的试验结果有不一致的现象, 但至今仍未见染料木素致癌的临床报道。

6.2 染料木素的应用前景

染料木素作为天然异黄酮类药物, 目前来看, 其防治前列腺癌的药理作用还未超过化学药物, 主要是其首关效应强、生物利用度低的原因^[34]。目前学者正在寻求改变染料木素的给药方式来提高染料木素的生物利用度^[35]。染料木素同时具有雌激素样作用和抗雌激素作用, 研究显示雌激素药物用于治疗前列腺癌, 患者的心血管系统会出现严重的副作用^[36], 而染料木素能对心血管系统起保护作用, 提高血管反应指数^[37]。

要将染料木素应用于临床, 研究者应当精心设计大规模、前瞻性的随机临床试验, 用来支持流行病学调查和试验数据。目前, 研究染料木素对前列腺癌影响的临床样本还太少,

缺乏权威的临床大样本。在目前的临床试验中, 药物的用量多以经验为主, 使用的药物没有标准化, 造成研究结果的易变和差异, 这样就很难在众多的临床试验中对染料木素防治前列腺癌的作用做一个定论。因而染料木素治疗前列腺癌的临床效果还有待深入的研究。

参考文献

- [1] Dixon RA, Ferreira D. Genistein[J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(3):205.
- [2] Perkin AG, Newbury FG. The colouring matters contained in dyer's broom (*Genista tinctoria*) and heather (*Calluna vulgaris*) [J]. *J Chem Soc*, 1898, 75:830.
- [3] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1):43.
- [4] Travis RC, Spencer EA, Allen NE, et al. Plasma phytoestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(11):1 817.
- [5] Norie K, Motoki I, Manami I. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36):5 923.
- [6] Weinberg RA. *The Biology of Cancer* [M]. New York: Taylor and Francis Group, 2007: 1-200.
- [7] Swami S, Krishnan AV, Moreno J. Inhibition of prostaglandin synthesis and actions by genistein in human prostate cancer cells and by soy isoflavones in prostate cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(9): 2 050.
- [8] Perabo FG, von Löw EC, Siener R, et al. Eine kritische Bewertung der Phytotherapie des Prostatakarzinoms A critical assessment of phytotherapy for prostate cancer [J]. *Urologe A*, 2009, 48(3):270.
- [9] Chen Y, Zaman MS, Deng G, et al. MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(1):76.
- [10] Seo YJ, Kim BS, Chun SY, et al. Apoptotic effects of genistein, biochanin-A and apigenin on LNCaP and PC-3 cells by p21 through transcriptional inhibition of polo-like kinase-1 [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(11): 1 489.
- [11] Merchant K, Kumi DJ, Rathinavelu A, et al. Molecular basis of the anti-cancer effects of genistein isoflavone in LNCaP prostate cancer cells [J]. *FFHD*, 2011, 1(3):91.
- [12] Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(3):153.
- [13] Choi YH, Lee WH, Park KY, et al. p53-independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and

- G₂/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91(2): 164.
- [14] Zhao R, Xiang N, Domann FE, *et al*. Effects of selenite and genistein on G₂/M cell cycle arrest and apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(3): 397.
- [15] Shahana M, Nobuyuki K, Jason N. Genistein Induces the p21WAF1/CIP1 and p16INK4a tumor suppressor genes in prostate cancer cells by epigenetic mechanisms involving active chromatin modification [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2736.
- [16] Bergan R, Kyle E, Nguyen P, *et al*. Genistein-stimulated adherence of prostate cancer cells is associated with the binding of focal adhesion kinase to beta-1-integrin [J]. *Clin Exp Metastas*, 1996, 14(4): 389.
- [17] Lakshman M, Xu L, Ananthanarayanan V, *et al*. Dietary genistein inhibits metastasis of human prostate cancer in mice [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 2024.
- [18] Pan X, Wang Y, Zhou Q, *et al*. Activation of focal adhesion kinase enhances the adhesion of *Fusarium solani* to human corneal epithelial cells via the tyrosine-specific protein kinase signaling pathway [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 638.
- [19] Pavese JM, Farmer RL, Bergan RC. Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(3): 465.
- [20] Miekus K, Madeja Z. Genistein inhibits the contact-stimulated migration of prostate cancer cells [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2007, 12(3): 348.
- [21] Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Dietary genistein suppresses chemically induced prostate cancer in Lobund-Wistar rats [J]. *Cancer Lett*, 2002, 186(1): 11.
- [22] Raffoul JJ, Banerjee S, Che M, *et al*. Soy isoflavones enhance radiotherapy in a metastatic prostate cancer model [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(11): 2491.
- [23] Minalini L, Li X, Vijayalakshmi A. Dietary genistein inhibits metastasis of human prostate cancer in mice [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(6): 2024.
- [24] Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phytoestrogens in Japanese men [J]. *Lancet*, 1993, 342(8881): 1209.
- [25] Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Genistein chemoprevention of prostate cancer in TRAMP mice [J]. *J Carcinog*, 2007, 6: 3.
- [26] Brössner C, Petritsch K, Fink K. Phytoestrogen tissue levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer and their association with prostatic diseases [J]. *Urology*, 2004, 64(4): 707.
- [27] Bato L, Gro B, Lien MD, *et al*. Efficacy and safety of short-term genistein intervention in patients with localized prostate cancer prior to radical prostatectomy: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 clinical trial [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(6): 889.
- [28] Kumar NB, Cantor A, Allen K, *et al*. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk [J]. *Prostate*, 2004, 59(2): 141.
- [29] John MP, Winston WT, Satoshi A, *et al*. Phase II trial of isoflavone in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after previous local therapy [J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 132.
- [30] Chang KL, Cheng HL, Huang LW, *et al*. Combined effects of terazosin and genistein on a metastatic, hormone-independent human prostate cancer cell line [J]. *Cancer Lett*, 2009, 276(1): 14.
- [31] Hisamitsu I, Jingsong Y, Yan L, *et al*. Testosterone augments polyphenol-induced DNA damage response in prostate cancer cell line LNCaP [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(2): 468.
- [32] Curt EH, Leah MC, Brijesh BP, *et al*. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats [J]. *The Prostate*, 2009, 15(69): 1668.
- [33] Hu G, Zhao B, Chu Y, *et al*. Effects of genistein and equol on human and rat testicular 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities [J]. *Asian J Androl*, 2010, 12(4): 519.
- [34] 于红宇, 廖景光, 陈历雄, 等. 2种重组人源化葡萄糖醛酸化转移酶对染料木素代谢的作用研究 [J]. *中国药房*, 2009, 20(13): 977.
- [35] 何礼, 韩瑞伟, 唐晓飞, 等. 注射用染料木素胶束的体外释药研究 [J]. *中国药房*, 2012, 23(17): 1607.
- [36] Härkönen PL, Mäkelä SI. Role of estrogens in development of prostate cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004, 92(4): 297.
- [37] Villa P, Costantini B, Suriano R. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women: relationship with the metabolic status [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(2): 552.

(收稿日期: 2012-04-23 修回日期: 2012-09-11)