

· 药 学 进 展 ·

# 4',5',7-三羟基异黄酮抑制 肿瘤细胞核因子- $\kappa$ B 活化的作用机制

何 晖<sup>1</sup>, 翟 明<sup>2</sup>

(1. 中国医科大学本溪中心医院血液科, 117000; 2. 中国医科大学第一临床学院血液科, 110001)

**[摘 要]** 核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 是一类能特异性地识别结合 DNA 的 Rel 类蛋白质二聚体转录因子。在静息细胞中, NF- $\kappa$ B 与抑制性蛋白 I $\kappa$ Bs 结合形成复合物, 并被滞留于细胞质中而处于非活化状态; 当细胞受到各种胞内外刺激时, I $\kappa$ Bs 被迅速地降解, NF- $\kappa$ B 得以释放并进入细胞核, 从而发挥其转录调节功能。NF- $\kappa$ B 通过调控众多靶基因的转录表达而在免疫、炎症反应、细胞增殖与凋亡及肿瘤发生等许多生理学过程中发挥重要作用。4',5',7-三羟基异黄酮 (genistein) 是大豆异黄酮 (soybeanisoflavones) 的成分之一, 是大豆中一类重要非营养素成分, 近年来研究显示其具有显著的防治癌症效果。

**[关键词]** 4',5',7-三羟基异黄酮; 核因子  $\kappa$ B; 肿瘤细胞; 信号转导

**[中图分类号]** R730.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781 (2008) 07-0809-04

## 1 核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活

**1.1 NF- $\kappa$ B 主要激活途径** NF- $\kappa$ B 是一类能识别并结合特异性 DNA 序列位点 (GGRNYYCC) 的二聚体转录因子。早在 1986 年人们就在 B 淋巴细胞中发现 NF- $\kappa$ B 能特异性地识别结合免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因增强子, 后来发现在几乎所有细胞中 NF- $\kappa$ B 均参与许多基因的转录调控。当细胞处于静息状态时, NF- $\kappa$ B 被一类能与之结合并覆盖其核易位信号的抑制性蛋白 I $\kappa$ Bs 滞留在细胞质中; 当细胞受到各种胞内外刺激时, I $\kappa$ Bs 被迅速地磷酸化和泛素化, 并随之被 26S 蛋白酶小体识别并降解, 最终 NF- $\kappa$ B 得以释放, 其核易位信号被暴露而使之进入细胞核, 发挥其基因转录调控的功能。最近十几年, 人们不仅对 NF- $\kappa$ B 激活的信号转导途径有了较为详尽的了解, 而且发现 NF- $\kappa$ B 除了在免疫炎症反应过程中发挥重要作用外, 还参与调控细胞的增殖与凋亡, 从而提示 NF- $\kappa$ B 可能在细胞的恶性转化以及肿瘤细胞药物抗性的产生过程中发挥着一定的作用; NF- $\kappa$ B 及调控其活性的转导途径也成为相关药物研发的热点。

**1.2 NF- $\kappa$ B 活化的信号转导途径** NF- $\kappa$ B 因子是各种 Rel 类蛋白质 (reticuloendotheliosis oncogen protein) 组合的二聚体。迄今为止, 在哺乳动物细胞中已发现了 5 种 Rel 蛋白质: NF- $\kappa$ B 1 (p50 和其前体 p105), NF- $\kappa$ B 2 (p52 和其前体 p100), c-Rel, RelA (p65) 及 RelB, 其中 RelA 与 p50 形成的异二聚体是最为常见的, 也是研究最多的 NF- $\kappa$ B 因子。所有上述蛋白质在 N 末端有一段高度保守, 长达 300 个氨基酸的 RHR (Rel Homology

Region, RHR) 区。研究发现, RHR 区主要参与二聚体的形成、DNA 的结合及与 I $\kappa$ B 蛋白质的相互作用, NF- $\kappa$ B 因子的核易位信号也位于 RHR 区。NF- $\kappa$ B 的转录激活域位于蛋白质的 C 末端, 不同的 Rel 蛋白质转录激活的能力也不同, 其中以 p65/RelA 和 c-Rel 的转录能力最强。最新研究表明, NF- $\kappa$ B DNA 结合位点中单个核苷酸的差异不仅决定了各种不同 NF- $\kappa$ B 二聚体对该位点识别的特异性, 而且还影响到其与转录辅激活因子功能性的相互作用。

到目前为止, 所有的 NF- $\kappa$ B 因子主要都是通过与一类抑制性蛋白质 I $\kappa$ Bs 的相互作用得以调控的。已发现的 7 种 I $\kappa$ Bs 蛋白质 (I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , I $\kappa$ B $\epsilon$ , Bcl-3, p100 和 p105) 均含有 30 ~ 33 个氨基酸的锚蛋白重复序列 (ankyrinrepeat), 此序列可介导 I $\kappa$ Bs 与 NF- $\kappa$ B 因子 RHR 区的结合, 其中 I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\gamma$  含有 N 末端可调节序列, 此调节序列是 NF- $\kappa$ B 活化过程中胞外刺激诱导 I $\kappa$ Bs 降解所必需。

很多胞外刺激信号都可以引起 NF- $\kappa$ B 的活化, 如促炎症细胞因子 TNF $\alpha$ 、IL-1、细菌脂多糖 (LPS)、T 细胞及 B 细胞丝裂原, 病毒双链 RNA 以及各种物理和化学应力等。一般认为, 大多数此类胞外刺激起始的信号传递反应将最终激活一种蛋白激酶复合物 IKK, IKK 在 N 末端均含有蛋白激酶区, 靠近中间区域的亮氨酸拉链区 (LZ) 及螺旋-环-螺旋区 (HLH), 它们可以通过亮氨酸拉链区形成异源或同源二聚体。

**1.3 NF- $\kappa$ B 所调控的下游细胞因子** NF- $\kappa$ B 转位入核后, 与靶基因启动子或增强子上的 NF- $\kappa$ B 结合基序 5'-GGGRNYYCC-3' 结合诱导许多因子的转录, 它们包括, ①细胞因子: 肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、白细胞介素 (IL)-1、IL-2、IL-3 和 IL-6; ②趋化因子: IL-8、巨噬细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎性蛋白-1A (MIP-1A); ③黏附分子: E-选择素、ICAM-1 和 VCAM-1; ④急性反应期蛋白: C-反应蛋白; ⑤酸性糖蛋白; ⑥生长因子: GM-CSF、G-CSF 和 M-CSF; ⑦免疫球蛋白  $\kappa$  轻链、IL-2R、MHC-

**[收稿日期]** 2007-08-10

**[作者简介]** 何 晖 (1972 -), 男, 辽宁本溪人, 主治医师, 在读博士, 主要从事骨髓瘤信号传导方面的研究。电话: 024 - 23281949, E-mail: xiangxianghe8681558@yaho. com. cn。

**[通讯作者]** 翟 明, 女, 辽宁鞍山人, 博士生导师, 主要从事恶性血液病信号传导方面的研究。电话: 024 - 83282243, E-mail: xykh@yaho. com. cn。

1;⑧酶分子,诱导性一氧化氮合酶(iNOS)、环氧酶(COX-2);⑨转录因子 I $\kappa$ B- $\alpha$ 、p105、p100、及 Bcl-3;⑩细胞周期素 D1 等。NF- $\kappa$ B 调控的靶基因 >100 种,因此,NF- $\kappa$ B 不仅参与感染、炎症、应激、免疫反应、细胞凋亡、肿瘤等病理过程,还参与细胞周期与细胞分化的控制<sup>[1,2]</sup>。

## 2 4',5,7-三羟基异黄酮(genistein)对 NF- $\kappa$ B 抑制

**2.1 genistein 的化学结构** 大豆提取物 genistein 是异黄酮类化合物,是大豆异黄酮(soybeanisoflavones)的成分之一,是大豆中一类重要非营养成分,它广泛存在于包括大豆在内的多种蔬菜和水果中。近年流行病学调查发现,西方发达国家居民的乳腺癌、前列腺癌、结肠癌的发病率显著高于发展中国家,尤其是东南亚地区的居民通过比较研究显示,摄入豆制品及异黄酮的水平与这些癌的发生率呈负相关。因而,染料木黄酮对肿瘤的化学预防及治疗作用受到人们的关注。异黄酮主要包括 genistein 和 daidzein。异黄酮是黄酮的亚类,其基本结构包括两个苯环和一个吡喃杂环,两个苯环由吡喃杂环连接。异黄酮的苯环连于 3 位,这一点与黄酮的苯环连于 2 位不同。

**2.2 genistein 对肿瘤细胞 NF- $\kappa$ B 活化的抑制** 关于 genistein 的抗肿瘤作用机制有多种观点,主要包括:性激素样作用;抗氧化作用;干扰细胞周期;抑制酪氨酸蛋白激酶的活性;抑制拓扑异构酶的活性等<sup>[3]</sup>,本研究阐述 genistein 一种新的抗癌机制,即 genistein 通过影响 NF- $\kappa$ B 的活动来抑制肿瘤的生长。

**2.2.1 genistein 通过抑制 NF- $\kappa$ B 直接抑制肿瘤细胞的生长** 近年来,关于 genistein 通过 NF- $\kappa$ B 途径抑制肿瘤的报道逐渐增多,已经证实,genistein 在抑制乳腺癌<sup>[4,5]</sup>、胰腺癌<sup>[5]</sup>、膀胱癌<sup>[6,7]</sup>的生长过程中是通过影响 NF- $\kappa$ B 的活动来起作用。

**2.2.2 genistein 通过抑制 NF- $\kappa$ B 与放化疗手段协同抑制肿瘤细胞的生长** RAFFOUL 等<sup>[8]</sup>研究发现将放疗与 genistein 联合应用可明显提高前列腺癌细胞对放疗的敏感性,增加癌细胞的死亡率。放疗可提高癌细胞内 NF- $\kappa$ B 的表达水平,而 NF- $\kappa$ B 的高水平是癌细胞抵抗放疗的重要支持因素,提前给予 genistein 处理前列腺癌细胞可明显抑制放疗造成 NF- $\kappa$ B 的增高。MOHAMMAD 等<sup>[9]</sup>研究胰腺癌细胞的过程中,发现经顺铂化疗的胰腺癌细胞 NF- $\kappa$ B 水平明显升高,这种变化使胰腺癌细胞后期对顺铂的敏感性明显下降,以至于发生耐药,而 genistein 能下调被激活的 NF- $\kappa$ B,逆转癌细胞的耐药,提高癌细胞对顺铂的敏感性。LI 等<sup>[10]</sup>的研究表明 genistein 处理能够使癌细胞中被化疗激活的 NF- $\kappa$ B 失活,进而增加肺癌、乳腺癌细胞对多西他奇、多柔比星的敏感性,提高化疗效果。BANERJEE 等<sup>[11]</sup>的研究也得出了类似的结论。VANDEN 等<sup>[12]</sup>的研究表明 genistein 抑制癌细胞 IL-6 的表达,IL-6 基因的调控子中有 NF-kappaB 的特定结合区域。对于血液系统疾病,genistein 可抑制淋巴瘤细胞的生长,MOHAMMAD 等<sup>[13]</sup>的研究表明 弥漫性大细胞淋巴瘤以 NF- $\kappa$ B 的高度表达为特征,NF- $\kappa$ B 的持续高表达与淋巴瘤患者的不良预后有关。genistein 可通过降低 NF- $\kappa$ B 的活力来促进凋亡。弥漫性大细胞淋巴瘤细胞株 WSU-DLCL(2)和移植此种肿瘤的重症联合免疫缺陷的动物 NF- $\kappa$ B 的活性都持续增高。在活体内 WSU-DLCL(2)细胞所负荷的 SCID 小鼠接受 genistein

单独治疗、CHOP 单独治疗或者 genistein 治疗 5 d,随后应用 CHOP 方案治疗。3 种治疗方案的肿瘤生长抑制率分别为 33.6%,19.2%,5.2%;肿瘤生长延迟时间 7,8,和 17 d。体外研究结果表明 genistein 对 WSU-DLCL(2)细胞的作用表现在生长抑制,细胞周期抑制,上调 Bax,下调 Bcl-2,阻断 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合,体外诱导细胞凋亡。genistein 能阻断体内的 NF- $\kappa$ B 与 DNA 的结合,而 CHOP 方案却能提高它。

## 3 genistein 抑制 NF- $\kappa$ B 的可能机制

genistein 是如何抑制 NF- $\kappa$ B 的活性目前国际上尚无定论。

**3.1 genistein 抑制 Notch-1 信号途径进而抑制 NF- $\kappa$ B** WANG 等<sup>[14]</sup>的研究表明 genistein 对 NF- $\kappa$ B 的抑制是通过 Notch-1 信号途径来完成的,WANG 对胰腺癌的研究发现 genistein 能够诱导胰腺癌细胞的凋亡,也能抑制胰腺癌细胞内 NF- $\kappa$ B 的激活,这种作用与 Notch 信号传导有关。该信号系统对细胞的增殖、分化、凋亡有非常重要的调整作用,在胰腺癌细胞中,该信号系统与 NF- $\kappa$ B 系统都异常活跃。这两者是否存在交叉对话呢?通过一系列细胞分子生物学研究,包括 MTT、凋亡分析、基因转染、Western blotting 和 EMSA,发现 genistein 能够抑制胰腺癌细胞 NF- $\kappa$ B 的激活是通过 Notch-1 的活力来完成的。将 Notch-1cDNA 转染至胰腺癌细胞可使 NF- $\kappa$ B 的活力明显提高,这种作用可被 genistein 完全抑制。

**3.2 genistein 抑制 MEKK1 激酶进而抑制 NF- $\kappa$ B** SARKAR 等<sup>[15]</sup>的研究认为 genistein 对 NF- $\kappa$ B 的抑制是通过抑制 MEKK1 激酶来起作用,事实证明 TNF- $\alpha$  能够诱导 I $\kappa$ B 的磷酸化。提前给予 genistein 处理细胞能减少 I $\kappa$ B 的磷酸化,这一现象是在前列腺癌细胞中通过 Western blot 分析发现。这表明 genistein 抑制 I $\kappa$ B 的磷酸化,阻止 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,产生一系列的后果将导致细胞凋亡。为了探寻为什么 genistein 能够抑制 I $\kappa$ B 的磷酸化,在向其上游追溯的过程中发现 I $\kappa$ B 的磷酸化受 I $\kappa$ B 激酶 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  调控,而 IKK 又受到更为上游的 MEKK1 所调整。通过 Western blot 分析发现 genistein 不能改变 MEKK1 的表达,但通过激酶分析发现 genistein 能明显抑制 MEKK1 激酶的活力。TNF- $\alpha$  和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 都能增加 MEKK1 激酶的活力,genistein 的提前处理能抑制 MEKK1 激酶活力的增加。SARKAR 在研究中也发现 genistein 对 NF-kappaBP65 由胞浆向胞核的移动有直接的抑制作用。

**3.3 genistein 抑制 Akt 途径进而抑制 NF- $\kappa$ B** LI 等<sup>[16]</sup>则认为 genistein 对 NF- $\kappa$ B 的抑制是通过 Akt 途径来实现,且 genistein 对这一途径的抑制被越来越多的证据所证明。

Akt 和 NF- $\kappa$ B 之间存在交叉对话,这一点被 MISRA 等<sup>[17]</sup>的研究证明。当然,Akt 和 NF-kappaB 之间最重要的关系仍然是 Akt 对 NF- $\kappa$ B 的调整作用<sup>[18,19]</sup>,这表现在 Akt 能明显激活 IKK<sup>[20]</sup>,而 IKK 的激活是其下游 NF- $\kappa$ B 激活的必须条件。

Akt 通过 NF- $\kappa$ B 可影响其下游细胞的多种细胞因子,如血小板衍生因子<sup>[21]</sup>、IL-6<sup>[22]</sup>、MMP-9<sup>[23]</sup>、cyclin D1<sup>[24]</sup>、血管黏附因子<sup>[25]</sup>等,射线能提高肝细胞癌 MMP-9 的表达,进而增加癌细胞转移的概率,也是通过 Akt 对 NF- $\kappa$ B 影响来完成的<sup>[26]</sup>。

genistein 抑制 Akt,PARK 等<sup>[27]</sup>对淋巴瘤的研究中,将 Akt

作为靶点,应用 genistein 治疗,取得了非常好的效果。

genistein 能通过影响 Akt 抑制 NF- $\kappa$ B。LI 等<sup>[16]</sup>对前列腺癌的研究发现 genistein 能通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活化来诱导癌细胞的凋亡,而这一途径很可能是经过 Akt 的信号途径来调整。研究前列腺癌细胞发现 Akt 和 NF- $\kappa$ B 途径之间存在明显的交叉对话,genistein 能够诱导癌细胞凋亡,而对非恶性增生的前列腺上皮细胞无作用。免疫沉淀、激酶分析、和 Western blot 分析表明 genistein 能够特异的抑制 Akt 激酶的活力;能够减弱表皮生长因子诱导的 Akt 的激活。NF-kappaBDNA 结合分析和 AkteDNA 的转染研究表明 Akt 的转染可导致 NF- $\kappa$ B 的激活,而这种激活可被 genistein 完全抑制。这项研究表明 NF- $\kappa$ B 和 Akt 之间存在明显的交叉对话,genistein 对 NF- $\kappa$ B 的抑制很可能与其对 Akt 的抑制有密切的关系。

SARKAR 等<sup>[15]</sup>的研究中也提及了 genistein 对 Akt 信号系统的抑制。Akt 处于 PI3 激酶的下游,胰岛素及其他一些细胞生长因子通过激活 PI3K 来激活 Akt。从更为精细的层面上来讲 Akt 的激活与 PDK1 的 Thr308 磷酸化有关,而 PDK2 C 末端的 Ser473 的磷酸化则是 Akt 全面激活的关键。在应用 genistein 处理前列腺癌细胞后,通过 Western blot 分析发现 Akt 蛋白总量的表达无明显变化,但 genistein 处理后的细胞 Akt 在 Ser473 位的磷酸化明显下降,这一发现提示 genistein 能够抑制 Akt 激酶的活力,进一步的激酶分析研究证实了这一观点。GONG 等<sup>[28]</sup>在乳腺癌细胞的研究中得出相似的结论。有关专家在胰腺癌细胞的研究中也得出相似的结论:genistein 能够明显抑制 Akt 的磷酸化,进而使 NF- $\kappa$ B 失活,从而对癌细胞的增殖产生抑制<sup>[29,30]</sup>。黄酮类的其他成分也表现出了这种特性<sup>[31]</sup>。

#### 4 结束语

综上所述,genistein 的研究已引起学术界的广泛关注,但在研究 genistein 与人类健康的关系时,从细胞分子水平、动物模型到人体实验、流行病学调查的结果很不一致,其中的一些作用机制已在体内实验得到验证,但绝大多数都只在体外实验中得到证实。体外作用与体内保护作用的联系目前尚不清楚,genistein 的生物学和生理机制需要更多的体内实验加以证实。此外,尚需大样本的、前瞻性的随机实验来评估 genistein 的人体保护作用。笔者认为 genistein 通过影响 NF- $\kappa$ B 的活动来抑制肿瘤的生长,而 genistein 抑制 NF- $\kappa$ B 的机制与其对 Akt 的抑制有关。由于 genistein 植物雌激素在抗癌、预防心血管疾病和骨质疏松等方面有着确切的作用,并有很多雌激素不可替代的优点,必将在未来的肿瘤治疗中发挥积极的作用。

#### 〔参考文献〕

- [1] VANDANBERG R, HAENEN G R, VANDENBERG H, *et al.* Transcription factor NF-kappaB as a potential biomarker for oxidativestress[J]. *Br J Nutr*, 2001, 86 (Suppl 1) : S121 - S127.
- [2] JOYCE D, ALBANESE C, STEER J, *et al.* NF-kappaB and cell-cycleregulation: thecyclinconnection [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2001, 12 (1) : 73 - 90.
- [3] RAVINDRANATH M H, MUTHUGOUNDER S, PRESSER N, *et al.* Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone genistein [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 546: 121 - 165.

- [4] VALACHOVICOVA T, SLIVOVA V, BERGMAN H, *et al.* Soy isoflavones suppress invasiveness of breast cancer cells by the inhibition of NF-kappaB/AP-1-dependent and -independent pathways[J]. *Int J Oncol*, 2004, 25 (5) : 1389 - 1395.
- [5] BORRAS C, GAMBINI J, GOMEZCABRERA M C, *et al.* Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NFkappa B [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (12) : 2136 - 2138.
- [6] MOHAMMAD R M, WANG S, BANERJEE S, *et al.* Nonpeptidic small-molecule inhibitor of Bcl-2 and Bcl-XL, (-)-Gossypol, enhances biological effect of genistein against BxPC-3 human pancreatic cancer cell line[J]. *Pancreas*, 2005, 31 (4) : 317 - 324.
- [7] SINGH A V, FRANKE A A, BLACKBURN G L, *et al.* Soy phytochemicals prevent orthotopic growth and metastasis of bladder cancer in mice by alterations of cancer cell proliferation and apoptosis and tumor angiogenesis [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (3) : 1851 - 1858.
- [8] RAFFOUL J J, WANG Y, KUCUK O, *et al.* Genistein inhibits radiation-induced activation of NF-kappaB in prostate cancer cells promoting apoptosis and G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 107.
- [9] MOHAMMAD R M, BANERJEE S, LI Y, *et al.* Cisplatin-induced antitumor activity is potentiated by the soy isoflavone genistein in BxPC-3 pancreatic tumor xenografts [J]. *Cancer*, 2006, 106 (6) : 1260 - 1268.
- [10] LI Y, AHMED F, ALI S, *et al.* Inactivation of nuclear factor kappaB by soy isoflavone genistein contributes to increased apoptosis induced by chemotherapeutic agents in human cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (15) : 6934 - 6942.
- [11] BANERJEE S, ZHANG Y, WANG Z, *et al.* *In vitro* and *in vivo* molecular evidence of genistein action in augmenting the efficacy of cisplatin [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120 (4) : 906 - 917.
- [12] VANDEN B W, DIJSSELBLOEM N, VERMEULEN L, *et al.* Attenuation of mitogen- and stress-activated protein kinase-1-driven nuclear factor-kappaB gene expression by soy isoflavones does not require estrogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (9) : 4852 - 4862.
- [13] MOHAMMAD R M, AIKATIB A, ABOUKAMEEL A, *et al.* Genistein sensitizes diffuse large cell lymphoma to CHOP ( cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ) chemotherapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2 (12) : 1361 - 1368.
- [14] WANG Z, ZHANG Y, BANERJEE S, *et al.* Inhibition of nuclear factor kappaB activity by genistein is mediated via Notch-1 signaling pathway in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118 (8) : 1930 - 1936.
- [15] SARKAR F H, LI Y. Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2002, 21 (3 - 4) : 265 - 280.
- [16] LI Y W, FAZULI H, SARKAR F H. Inhibition of nuclear factor kappaB activation in PC3 cells by genistein is mediated via Akt signaling pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8 (7) : 2369 - 2377.
- [17] MISRA U K, DEDDWANIA R, PIZZO S V. Activation and cross-

- talk between Akt, NF-kappaB, and unfolded protein response signaling in L-LN prostate cancer cells consequent to ligation of cell surface-associated GRP78 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (19): 13694–13707.
- [18] KAO S J, LEI H C, KUO C T, *et al.* Lipoteichoic acid induces nuclear factor-kappaB activation and nitric oxide synthase expression via phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and p38 MAPK in RAW 264.7 macrophages [J]. *Immunology*, 2005, 115 (3): 366–374.
- [19] JEONG S J, PISEMASON C A, RADONOVICH M F, *et al.* Activated AKT regulates NF-kappaB activation, p53 inhibition and cell survival in HTLV-1-transformed cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24 (44): 6719–6728.
- [20] NARI A S, SHISHODIA S, AHN K S, *et al.* Deguelin, an Akt inhibitor, suppresses Ikappa Balpha kinase activation leading to suppression of NF-kappa B-regulated gene expression, potentiation of apoptosis, and inhibition of cellular invasion [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (8): 5612–5622.
- [21] CHIOU Y L, SHIEH J J, LIN C Y. Blocking of Akt/NF-kappaB signaling by pentoxifylline inhibits platelet-derived growth factor-stimulated proliferation in Brown Norway rat airway smooth muscle cells [J]. *Pediatr Res*, 2006, 60 (6): 657–662.
- [22] CHOU C H, WEI L H, KUO M L, *et al.* Up-regulation of interleukin-6 in human ovarian cancer cell via a Gi/PI3K-Akt/NF-kappaB pathway by lysophosphatidic acid, an ovarian cancer-activating factor [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26 (1): 45–52.
- [23] LU Y, WAHL L M. Production of matrix metalloproteinase-9 by activated human monocytes involves a phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/IKKalpha/NF-kappaB pathway [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78 (1): 259–265.
- [24] SAITOH M, OHMACHI M, TAKAHASHI K, *et al.* Medroxyprogesterone acetate induces cell proliferation through up-regulation of cyclin D1 expression via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/nuclear factor-kappaB cascade in human breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2005, 146 (11): 4917–4925.
- [25] TONG Q, ZHENG L, LIN L, *et al.* Hypoxia-induced mitogenic factor promotes vascular adhesion molecule-1 expression via the PI-3K/Akt-NF-kappaB signaling pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35 (4): 444–456.
- [26] CHENG J C, CHOU C H, KUO M L, *et al.* Adiation-enhanced hepatocellular carcinoma cell invasion with MMP-9 expression through PI3K/Akt/NF-kappaB signal transduction pathway [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (53): 7009–7018.
- [27] PARK S S, KIM Y N, JEON Y K, *et al.* Enistein-induced apoptosis via Akt signaling pathway in anaplastic large-cell lymphoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56 (3): 271–278.
- [28] GONG L, LI Y, NEDELJKOVICKUREPA A, *et al.* Inactivation of NF-kappaB by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22 (30): 4702–4709.
- [29] ELRAYES B F, ALI S, ALI I F, *et al.* Potentiation of the effect of erlotinib by genistein in pancreatic cancer: the role of Akt and nuclear factor-kappaB [J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (21): 10553–10559.
- [30] BARVE V, AHMED F, ADSULE S, *et al.* Synthesis, molecular characterization, and biological activity of novel synthetic derivatives of chromen-4-one in human cancer cells [J]. *J Med Chem*, 2006, 49 (13): 3800–3808.
- [31] ALBINI A, DELLEVA R, VENE R, *et al.* Mechanisms of the anti-angiogenic activity by the hop flavonoid xanthohumol: NF-kappaB and Akt as targets [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (3): 527–529.

## 胰岛素口服制剂的研究进展

李 静

(解放军第 89 医院药剂科, 山东潍坊 261021)

[关键词] 胰岛素; 口服剂型; 糖尿病

[中图分类号] R977.15

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)07-0812-03

胰岛素(insulin, INS)是脊椎动物胰脏β细胞分泌的一种多肽类激素,具有降血糖的作用,是目前治疗胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)的首选药物。但因其相对分子量大,半衰期短,易被胃肠道蛋白水解酶降解,故长期以来一直以注射给药为主,这给患者带来诸多不便和痛苦。因此,研制使用方便、疗效确切、安全可靠的胰岛素新剂型十分必要。从非注射型制剂的特点看,口服途径传统、方便并易于被患者接受,给药方式在药动学上模仿生理性胰岛素的分泌,有可能成为注射剂的替代剂

型。笔者将近年来胰岛素口服剂型的研究进展作一综述。

### 1 INS 脂质体

以脂质体作为 INS 的载体可以促进药物在胃肠道的吸收,同时保护药物免受胃肠道蛋白酶的破坏并促进药物在胃肠道的主动转运。MOUFTI 等<sup>[1]</sup>早期报道,给糖尿病小鼠服用以脂质体作载体的 INS 制剂可产生降血糖作用。MANOSORI 等<sup>[2]</sup>将 INS 及 INS-EDTA、葡聚糖复合物制备成脂质体,发现复合物脂质体有显著的降血糖作用,且维持时间较长。修志龙等<sup>[3]</sup>将 INS 包封脂质体内,体外研究表明 INS 与脂质体结合或混合后均能抗胃蛋白酶、胰蛋白酶和α-糜蛋白酶,小鼠口服用卵磷脂或磷脂酰肌醇包制的直径为 20~100 nm 的 INS 脂质体后呈现

[收稿日期] 2007-09-03

[作者简介] 李 静(1979-),女,山东潍坊人,药师,学士,从事临床药学工作。电话:(0)13854495416,E-mail:mumu486@sohu.com。