

大豆异黄酮及其衍生物对宫颈癌细胞增殖的影响

蒋葭蒹,冉 昇,吴婷婷,颜云荞,朱双良,任 娇

(扬州大学 旅游烹饪学院,江苏 扬州 225127)

摘要:近年来的研究发现大豆异黄酮及其衍生物具有抗癌、抗氧化、抗突变等多种药理学作用。目前宫颈癌仍是严重威胁广大女性生命的恶性肿瘤之一,因此开发新的药物非常重要。本文对大豆异黄酮及其衍生物对宫颈癌细胞(Hela、CaSki、Me180、Siha)增殖方面的影响进行了综述,并对其作用途径进行了归纳总结,为研究开发宫颈癌药物提供了新思路。

关键词:大豆异黄酮;衍生物;宫颈癌细胞;增殖

中图分类号:R730.2

文献标识码:A

文章编号:1000-9841(2012)06-1017-04

Effect of Soyisoflavone and Its Derivatives on Proliferation of Human Cervical Carcinoma Cell Line: A Review

JIANG Jia-jian, RAN Sheng, WU Ting-ting, YAN Yun-qiao, ZHU Shuang-liang, REN Jiao

(Department of Nutriology, Tourism and Cuisine College of Yangzhou University, Yangzhou 225127, Jiangsu, China)

Abstract: Recently soybean and its derivatives have been found to be a potential resource, full of pharmacological properties, such as antioxidant, anticancer and antimutation etc, numerous studies have reported about the pharmacological functions of soyisoflavone, which is one of the most important components in soybean and its phytochemicals. As the most serious disease threatening to women's lives worldwide, cervical cancer is still a tough issue which amends some brand new innovation of drugs to patients' therapy. In this paper, the effect about cell proliferation of soyisoflavone and its derivatives on human cervical carcinoma cell line (Hela, CaSki, Me180, Siha) is summarized. The concrete mechanism will be sum up and provide a new clue for cervical cancer therapy.

Key words: Soyisoflavone; Derivatives; Human cervical carcinoma cell line; Proliferation

已报道的大豆及其衍生物的药理学作用包括抗氧化、雌激素作用、抗癌、抗骨质疏松、抗菌消炎、免疫调节、保护神经、抗突变、防治心血管疾病^[1-2];并且还具有治疗肥胖^[3],预防高血压^[4]、糖尿病^[5]、光老化活性^[6]等作用。在很大程度上,大豆的这些药理学作用归因于大豆中的异黄酮^[7]。目前已证实,大豆异黄酮在骨质疏松症、心血管疾病、更年期综合征以及多种癌症的治疗中具有潜在的有益作用。目前,大豆异黄酮对乳腺癌、子宫内膜癌、宫颈癌、前列腺癌等癌症的预防和治疗的功效以及安全性仍未达成共识。本文对大豆异黄酮及其衍生物对宫颈癌细胞增殖影响的研究进展进行综述。

1 大豆异黄酮及其衍生物对宫颈癌细胞增殖的影响

1.1 大豆异黄酮对宫颈癌细胞增殖的影响

大豆异黄酮是大豆生长过程中形成的次级代谢产物,分为游离型(苷元)和结合型(糖苷)2种形式,包括大豆苷元(daidzein)、染料木素(genistein)

和黄豆黄素(glycitein)3种配基,以及它们的葡萄糖配糖体(特别是乙酰基化和丙二酰基化的配糖体)。

有研究表明,异黄酮抗肿瘤的作用机理归因于其雌激素效应。作为一种植物雌激素,异黄酮可有效防止因内源性雌激素缺乏或紊乱而导致的激素依赖性肿瘤的产生^[8]。由此推断,大豆异黄酮不完全是通过细胞毒作用直接杀死癌细胞,也可能是直接或间接抑制了参与细胞增殖的某些酶的活性,使癌细胞的转化、增殖和生长受到抑制,或通过增强细胞免疫和抗氧化等作用抑制癌细胞的生长而产生抗肿瘤作用^[9]。此外,在医学应用上,专家普遍认为无论是单独使用或者配合化疗辅助使用大豆异黄酮都是比较有效的抗癌方法^[10]。Xiao等^[11]对大豆异黄酮混合物SI-I(含有71%大豆苷元,14.3%染料木素和14.7%黄豆黄素)作用于宫颈癌Hela细胞的影响进行了研究,发现SI-I在(5~80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的浓度范围内能显著降低Hela细胞的存活率,采用剂量为10,20,40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的SI-I持续作用Hela细胞4d,能出现显著的细胞形态学改变(包

收稿日期:2012-09-17

基金项目:江苏省普通高校研究生科研创新计划(CXLX12_0941)。

第一作者简介:蒋葭蒹(1988-),女,在读硕士,研究方向为大豆异黄酮衍生物对宫颈癌细胞的影响。E-mail:jojo198892@126.com。

括细胞核破碎,细胞质收缩,细胞量减少)。

近年来,为了探寻大豆异黄酮对宫颈癌是否能产生更有效的药理学作用,研究人员对大豆异黄酮中的某些单体物质进行了独立的研究。

1.1.1 大豆苷元(daidzein)对宫颈癌细胞增殖的影响 研究发现40和80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大豆苷元能抑制宫颈癌CaSki和Me180细胞生长,但低浓度的大豆苷元不能显著抑制这两种细胞株生长^[12]。Guo等^[13]的研究表明,浓度为6.25~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大豆苷元能抑制宫颈癌Hela细胞的生长并将其阻滞于G(0)/G(1)或G(2)/M期,而这种抑制作用在低浓度时更显著。该研究还表明,大豆苷元处理Hela细胞后,人端粒酶催化亚单位mRNA的表达下降,这意味着大豆苷元在多个方面(细胞生长、细胞周期和体内端粒酶活性)影响宫颈癌的发展。

相关研究表明,10~80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的大豆苷元对Hela细胞增殖的抑制能力与浓度、时间呈正相关,同时,大豆苷元可以诱导Hela细胞凋亡,其诱导Hela细胞凋亡的机制与下调**bcl-2**和上调**bax**基因的表达有关^[14]。

1.1.2 染料木素(genistein)对宫颈癌细胞增殖的影响 研究表明,染料木素及其苷元是大豆异黄酮中含量最高的成分。大豆异黄酮苷元形式的活性要比糖苷形式高,特别是染料木素的活性更高。染料木素是大豆异黄酮中的一种主要活性因子,是大豆异黄酮产品中最有效的功能成分,具有多种生理功能,不少研究发现染料木素对宫颈癌的防治也具有不可忽略的影响。

徐德平等^[15]研究了染料木素、染料木苷、大豆苷元、大豆苷以及黄豆黄素对Hela细胞的抑制效果,并选用阿霉素(ADM)作为阳性对照药物,结果显示染料木素对Hela细胞的抑制效果($\text{IC}_{50}=94.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)显著优于大豆苷元、染料木苷、大豆苷和黄豆黄素。染料木素与大豆苷元等量混合物对Hela细胞的抑制作用($\text{IC}_{50}=53.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)明显优于染料木苷与大豆苷混合物以及单独使用以上5种物质的效果,但仍稍逊于ADM。但该项实验未对各种物质作用于Hela细胞的机制进行研究。在此之后,Yatagai等^[16]用浓度为50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的14种大豆异黄酮作用于Hela细胞24 h,更换培养液继续孵育24 h,用纤维蛋白平板法检测其培养液中的组织纤溶酶原激活剂(tPA)。他们发现大豆异黄酮中的染料木素及其衍生物鹰嘴豆芽素A(biochanin A)能促进人宫颈癌细胞(Hela S3)以及人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)的组织纤溶酶原激活剂的活性:染料木素组是空白组的12.4倍,鹰嘴豆芽素A组

是空白组的3.5倍,其他12种大豆异黄酮作用效果并不明显。因此可以推测,染料木素可能是通过提高tPA的活性而抑制宫颈癌的发展。Kim等^[17]的研究表明20~60 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的染料木素作用于Hela细胞24 h便能显著抑制Hela细胞的生长,经过Western blot分析得知,染料木素能通过抑制信号调节激酶(ERK 1/2)以及p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性来抑制Hela细胞生长。Chen等^[18]用胰岛素抑制Hela细胞P53(一种抑癌基因)的表达之后发现染料木素能显著诱导Hela细胞P53的表达,从而实现抑癌效果。Oh等^[19]发现,50或100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的染料木素能有效抑制Hela细胞增殖,同时可以减少创伤弧菌对Hela细胞造成的形态学上的损伤及凋亡。李莉等^[20]研究表明,50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的染料木素作用于宫颈癌Siha细胞后,增殖抑制率比对照组明显升高。染料木素处理后的Siha细胞G2/M期的细胞比例显著上升,由(9.55±0.71)%升至(79.54±1.09)%($P<0.01$),其机制可能是上调cyclin A和cyclin B蛋白表达和引起G2/M期细胞周期阻滞。

染料木素还能影响放疗对宫颈癌的效果,增强癌细胞的辐射敏感度。2005年,Catheryn等^[12]对染料木素增强宫颈癌的放疗效果进行了研究,他们发现染料木素对人宫颈癌细胞株(CaSki和Me180)辐射敏感度的影响是多变的。Me180细胞在20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 染料木素的作用下更敏感;40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,在剂量为200~800 cGy的电离辐射(IR)后,Me180只有不到5%的存活率。在500~800 cGy的辐射强度下,染料木素对CaSki细胞也会产生增殖抑制作用。染料木素可能是通过将细胞周期阻滞于G2/M期,并且抑制**Mcl-1**和**AKT**基因的表达来实现辅助增强宫颈癌放疗效果的作用。2006年,Zhang等^[21]也对染料木素与放疗联合治疗的效果进行了研究,发现在对宫颈癌Hela细胞的抑制率方面,联合治疗的效果显著优于单独使用电离辐射或者染料木素。同时使用4 Gy的电离辐射和40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的染料木素能显著增加Hela细胞的凋亡指数并将细胞阻滞于G2/M期。仅使用4 Gy的电离辐射后,生存素mRNA增加,而联合治疗的结果正好相反。以上研究结果表明,染料木素可以增强宫颈癌细胞的辐射敏感度,其作用机制可能包括增强细胞凋亡,减少生存素表达以及延长细胞周期的阻滞时间。

1.1.3 黄豆黄素(glycitein)对宫颈癌细胞增殖影响 黄豆黄素是一种具有弱雌激素作用和弱抗雌激素效果的植物雌激素,它是一种重要的抗氧化剂

并具有预防骨质疏松的功能。近期,有研究发现黄豆黄素可以作为癌症转移的化学预防剂^[22-24],但是黄豆黄素对宫颈癌影响的详细研究未见报道。徐德平^[15]与 Yatagai^[16]等的研究中也包含了黄豆黄素,但是这两项研究的结果均显示黄豆黄素作用于宫颈癌细胞的效果远远低于染料木素,因此可以推测单独使用黄豆黄素并不能显著抑制宫颈癌细胞的增殖。

1.2 大豆异黄酮衍生物对宫颈癌细胞增殖的影响

1.2.1 大豆异黄酮衍生物与金属形成的配合物对宫颈癌细胞增殖的影响 相关学者已经对金属与一些大豆异黄酮之间的交互作用进行了研究。Chen 等^[25]对 4'-甲氧基-5,7-二羟基异黄酮(a)以及 Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} 和 Ni^{2+} 与 a 反应生成的复合物(b,c,d,e,f)进行了研究,并将这些化合物对人肺癌 A549 细胞,宫颈癌 Hela 细胞,肝肿瘤 HepG2 细胞,结肠癌 SW620 细胞和乳腺癌 MDA-MB-435 细胞活性的影响进行了评估(选用顺铂为阳性对照),结果以半数抑制率(IC_{50})表示。结果显示 a、b、c、d、e、f 6 种物质对 Hela 细胞的半数抑制率均低于 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,其中复合物 c 的抑制效果最好。

7,8,4'-三羟基异黄酮(7,8,4'-trihydroxyisoflavone)作为一种生物资源稀缺的新颖大豆异黄酮,具有多种生物活性,并逐渐成为新一轮异黄酮的研究热点^[26-27]。Tang 等^[28]选择邻苯三酚与对羟基苯乙酸合成出该异黄酮,并按照正交试验方法确定最佳金属配合物,结果表明,7,8,4'-三羟基异黄酮-锰对 Hela 细胞的抑制率最好。Chen 等^[25]的实验结果也显示 Mn^{2+} 与大豆异黄酮衍生物形成的配合物对宫颈癌 Hela 细胞的抑制效果最佳,由此推测 Mn^{2+} 与大豆异黄酮其他衍生物形成的新物质也可能具有抑制宫颈癌细胞生长的作用。

1.2.2 大豆异黄酮含氮衍生物对宫颈癌细胞增殖的影响 Liao 等^[29]对 32 种大豆异黄酮衍生物与其对 Hela 细胞毒性作用之间的定量构效关系进行了研究,发现这些化合物使 Hela 细胞产生 50% 生长抑制的浓度(GC_{50})的结构-活性效应相关性低($|r| < 0.5$),而 GC_{50} 的负对数 pGC_{50} 表现出高相关性。其中对 Hela 细胞具有一定毒性作用的 8 种物质均为大豆异黄酮的含氮衍生物,进一步研究表明该毒性效应与衍生物结构具有一定的相关性,并且仅由 2 个化学参数所决定,即最低空余分子轨道能量(E_{LUMO})和 C6 位的原子净电荷(Q_{C6})。

1.2.3 其他大豆异黄酮含衍生物对宫颈癌细胞增殖的影响 大豆异黄酮衍生物 7-羟基-3',5'-二羟基异黄酮,5,7-二羟基-3',5'-二羟基异黄酮,2'-羟基-

3'-甲氧基染料木素以及两种新颖的大豆异黄酮衍生物(hydroisoflavone A, hydroisoflavone B)对 Hela 细胞具有抑制作用,其致半数细胞毒性所需浓度(CC_{50})分别为 160、134、77、81 和 $> 162 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[30]。

2 大豆异黄酮以及衍生物影响宫颈癌细胞增殖的途径

2.1 凋亡相关基因的变化

Catheryn 等^[12]发现染料木素能通过抑制 *Mcl-1* 和 *AKT* 基因的表达来实现辅助增强宫颈癌放疗的效果。张淑华^[14]研究发现大豆苷元可以通过下调 *bcl-2* 基因、上调 *bax* 基因的表达,促进宫颈癌 Hela 细胞凋亡,从而抑制细胞增殖。Chen 等^[18]发现染料木素能显著诱导 Hela 细胞 P53 基因的表达,从而实现其对癌细胞增殖的抑制作用。Zhang 等^[21]发现染料木素增强了宫颈癌 Hela 细胞的辐射敏感度,其作用机制可能是通过减少生存素(survivin)的表达来促进细胞凋亡。

2.2 细胞信号分子的改变

Kim 等^[17]的研究表明染料木素能通过抑制信号调节激酶(ERK 1/2)以及 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的活性来抑制 Hela 细胞生长。通过 Yatagai 等^[16]的研究则可以推测染料木素能通过提高组织纤溶酶原激活剂(tPA)的活性从而抑制宫颈癌的发展。

2.3 细胞周期的阻滞

Catheryn 等^[12]认为染料木素可能是通过将细胞周期阻滞于 G2/M 期来影响宫颈癌细胞的增殖,这与 Zhang 等^[21]的观点相符。Guo 等^[13]也认为大豆苷元能阻滞 Hela 细胞的细胞周期并抑制人端粒酶催化亚单位 mRNA 的表达。李莉等^[20]认为染料木素使宫颈癌 Siha 细胞出现细胞增殖抑制、细胞凋亡的原因可能是 cyclin A 和 cyclin B 蛋白的表达增加导致细胞阻滞于 G2/M 期。

2.4 细胞毒性作用

有研究发现大豆异黄酮衍生物对 Hela 细胞的毒性作用与衍生物结构具有一定的相关性,并且由最低空余分子轨道能量($ELUMO$)和 C6 位的原子净电荷($QC6$)这两个化学参数决定^[29]。

大豆异黄酮不完全是通过细胞毒作用直接杀死癌细胞,它还能通过直接或间接调节细胞凋亡相关基因的表达,使癌细胞的转化、增殖和生长受到抑制,或通过调节细胞信号分子的改变以及改变细胞周期来抑制宫颈癌细胞的增殖。

3 展 望

大豆异黄酮中染料木素对宫颈癌细胞的抑制作用最佳,它可通过调节 ERK1/2、MAPK、P53、tPA 的活性,增加细胞凋亡,减少生存素表达,延长细胞周期的阻滞时间等途径来抑制宫颈癌细胞的生长。而大豆异黄酮衍生物种类较多,虽然均表现出对宫颈癌细胞一定的增殖抑制作用,但是研究仅停留在基础研究的初探阶段,缺乏进一步深入的研究成果。

大豆异黄酮衍生物种类繁多,其中,7,8,4'-三羟基大豆异黄酮(7,8,4'-trihydroxyisoflavone)是一种生物来源稀缺的大豆异黄酮,因其临位羟基的独特结构及其结构变化所引起的生物活性的改变,现已逐渐成为具有潜在抑癌作用的新型药物来源,同时其金属螯合物对宫颈癌细胞的增殖抑制效果因配合体金属离子不同而异,其中 Mn^{2+} 螯合物效果最好。然而关于这种新颖的大豆异黄酮及其金属配合体衍生物的具体抑制机理尚未明确,有待于进一步深入探究。

参考文献

- [1] 田璐,韩锋.大豆异黄酮研究概况[J].大豆通报,2004(2):20-21. (Tian L, Han F. General review in the study of the soybean isoflavones[J]. Soybean Bulletin, 2004(2):20-21.)
- [2] 吴伟,王储炎,吴传华.大豆异黄酮的研究概况[J].农产品加工·学刊,2008(3):33-39. (Wu W, Wang C Y, Wu C H. The study survey of soybean isoflavones[J]. Academic Periodical of Farm Products Processing, 2008(3):33-39.)
- [3] Oh H Y, Lim S, Lee J M, et al. A combination of soy isoflavone supplementation and exercise improves lipid profiles and protects antioxidant defense-systems against exercise-induced oxidative stress in ovariectomized rats[J]. Biofactors, 2007, 29:175-185.
- [4] Taku K, Lin N, Cai D, et al. Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Journal of Hypertension, 2010, 28:1971-1982.
- [5] Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2008, 31:648-654.
- [6] Tsoyi K, Park H B, Kim Y M, et al. Protective effect of anthocyanins from black soybean seed coats on UVB-induced apoptotic cell death in vitro and in vivo[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56:10600-10605.
- [7] Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence[J]. Fertility Sterility, 2010, 93:2095-2104.
- [8] 贾乃堃.大豆异黄酮的纯化工艺研究[D].北京:北京化工大学,2004. (Jia N K. The study on the purification process of soybean isoflavones [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2004.)
- [9] Naim M, Gestener B, Bondia A, et al. Antioxidative and antihemolytic activities of soybean isoflavones[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1976, 24:1174-1177.
- [10] Nessia M J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 1999, 70:439S-450S.
- [11] Xiao J X, Huang G Q, Geng X, et al. Soy-derived isoflavones inhibit Hela cell growth by inducing apoptosis[J]. Plant Foods for Human Nutrition, 2011, 66:122-128.
- [12] Catheryn M Y, William J S, Douglas D T, et al. Potentiation of the radiation effect with genistein in cervical cancer cells[J]. Gynecologic Oncology, 2005, 99:199-205.
- [13] Guo J M, Kang G Z, Xiao B X, et al. Effect of daidzein on cell growth, cell cycle, and telomerase activity of human cervical cancer in vitro[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2004, 14:882-888.
- [14] 张淑华.大豆苷元对宫颈癌 Hela 细胞增殖及凋亡的影响和机制[D].扬州:扬州大学,2011. (Zhang S H. The effect and mechanisms of daidzein to the proliferation and apoptosis of human cervical cell line Hela [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2011.)
- [15] 徐德平,江汉湖,汤涛,等.大豆及丹贝异黄酮对乳腺癌、子宫癌和卵巢癌细胞的抑制效应[J].食品科学,2001,22(6):69-72. (Xu D P, Jiang H H, Tang T, et al. Inhibition effect of soybean and tempeh isoflavones on human breast, uterus and ovary cancer cells[J]. Food Science, 2001, 22(6):69-72.)
- [16] Yatagai C, Singu T, Maruyama M, et al. Genistein and its analogue enhanced tissue plasminogen activator activity in HeLa S3 [J]. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, 2007, 36(6):298-304.
- [17] Kim S H, Kim Y B, Jeon Y T, et al. Genistein inhibits cell growth by modulating various mitogen-activated protein kinases and AKT in cervical cancer cells[J]. Annals of The New York Academy of Sciences, 2009, 1171:495-500.
- [18] Chen Z P, Yeung D C. Regulation of p53 expression in HeLa cells [J]. Biochemistry and Molecular Biology International, 1996, 38, 607-616.
- [19] Oh D R, Kim J R, Kim Y R. Genistein inhibits vibrio vulnificus adhesion and cytotoxicity to Hela cells[J]. Archives of Pharmacal Research, 2010, 33(5):787-792.
- [20] 李莉,王薇,廖书杰,等.染料木素对人宫颈癌 Siha 细胞增殖凋亡和周期的影响[J].医药导报,2011,30(9):1147-1150. (Li L, Wang W, Liao S J, et al. Effects of genistein on proliferation, apoptosis and cell cycle of human cervical cancer cell line Siha [J]. Herald of Medicine, 2011, 30(9):1147-1150.)
- [21] Zhang B, Liu J Y, Pan J S, et al. Combined treatment of ionizing radiation with genistein on cervical cancer Hela cells[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2006, 102:129-135.
- [22] 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]. International Journal of Oncology, 2004, 25:1389-1395.

(下转第 1023 页)

剂基因 *BAR* 为筛选标记的安全植物 RNAi 表达载体 *BAR-7 α p- β* 。研究结果为应用 RNA 干扰技术降低大豆过敏原,提高大豆蛋白品质奠定了基础。

参考文献

- [1] 孟祥勋. 大豆种子贮藏蛋白的研究[J]. 东北农业大学学报, 1997, 28(2): 201-207. (Meng X X. Studies on storage protein soybean seeds[J]. Journal of Northeast Agricultural University, 1997, 28(2): 201-207.)
- [2] Li D F, Nelssen J L, Reddy P G, et al. Transient sensitivity to soybean meal in the early weaned pig[J]. Journal of Animal Science, 1990, 68: 1790-1799.
- [3] Li D F, Nelssen J L, Reddy P G, et al. Measuring suitability of soybean products for early weaned pigs with immunological criteria[J]. Journal of Animal Science, 1991, 69: 3299-3307.
- [4] Ogawa T, Bando N, Tsuji H, et al. α -subunit of β -conglycinin, an allergenic protein recognized by IgE antibodies of soybean-sensitive patients with atopic dermatitis[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1995, 59(5): 831-833.
- [5] Sissons J W, Smith R H. The effect of different diets, including those containing soybean products, on digesta movement and water and nitrogen absorption in the small intestine of the preruminant calf[J]. British Journal of Nutrition, 1976, 36: 421-426.
- [6] 刘珊珊, 武小霞, 姜振峰, 等. 大豆 7S 球蛋白 β -伴大豆球蛋白的研究现状[J]. 大豆科学, 2007, 26(3): 417-422. (Liu S S, Wu X X, Jiang Z F, et al. Advance in soybean 7S Globulin β -Conglycinin[J]. Soybean Science, 2007, 26(3): 417-422.)
- [7] 郑树贵, 曹松屹, 孙泽威, 等. β -伴大豆球蛋白 β 亚基的纯化及免疫活性鉴定[J]. 大豆科学, 2009, 28(2): 301-304. (Zheng S G, Cao S Q, Sun Z W, et al. Purification of β -subunit from β -conglycinin and identification of immunological activity of the prepared subunit[J]. Soybean Science, 2009, 28(2): 301-304.)
- [8] Hirata Y, Liu S S, Thanh V G, et al. 7S new subunit characterization for protein improvement and regulation[C]. Abstracts of Contributed Papers. Brazil: VII. World Soybean Research Conference & IV. International Soybean Processing and Utilization Conference, 2004, 2: 61.
- [9] 郭顺堂, 孟岩, 张雪梅, 等. 中国大豆蛋白亚基构成分析与缺失部分亚基的特异大豆品种的筛选[J]. 作物学报, 2006, 32(8): 1130-1134. (Guo S T, Meng Y, Zhang X M, et al. Analysis of protein subunit composition of Chinese soybean [*Glycine max* (L.) Merrill] cultivars and screening of soybean cultivars lacking some subunits[J]. Acta Agronomica Sinica, 2006, 32(8): 1130-1134.)
- (上接第 1020 页)
- [23] Magee P J, McGlynn H, Rowland I R. Differential effects of isoflavones and lignans on invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro[J]. Cancer Letters, 2004, 208: 35-41.
- [24] Lee E J, Kim S Y, Hyun J W, et al. Glycitein inhibits glioma cell invasion through down-regulation of *MMP-3* and *MMP-9* gene expression[J]. Chemico-Biological Interactions, 2010, 185: 18-24.
- [25] Chen X, Tang L J, Sun Y N, et al. Syntheses, characterization and antitumor activities of transition metal complexes with isoflavone[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2010, 104: 379-384.
- [26] 吴婷婷, 崔桂友, 颜云莽, 等. 8-羟基大豆苷元的生物活性研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2012, 38(2): 141-146. (Wu T T, Cui G Y, Yan Y Q, et al. The research review of the bioactivity of 8-hydroxydaidzein[J]. Food and Fermentation Industries, 2012, 38(2): 141-146.)
- [27] 冉昇, 崔桂友, 吴婷婷, 等. 8-羟基大豆苷元的生物来源研究综述[J]. 食品与发酵工业, 2012, 38(4): 141-146. (Ran S, Cui G Y, Wu T T, et al. Review of the studies on natural bio-source of 8-Hydroxydaidzein[J]. Food and Fermentation Industries, 2012, 38(4): 141-146.)
- [28] Tang L J, Chen X, Sun Y N, et al. Synthesis and biological studies of 4', 7, 8-trihydroxy-isoflavone metal complexes[J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2011, 105: 1623-1629.
- [29] Liao S Y, Chen J C, Qian L, et al. QSAR, action mechanism and molecular design of flavone and isoflavone derivatives with cytotoxicity against Hela[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43: 2159-2170.
- [30] Ndejoung Tchize B Le S, Sattler I, Dahse H M, et al. Isoflavones with unusually modified B-rings and their evaluation as antiproliferative agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19: 6473-6476.