

染料木素的神经保护作用及其机制的研究进展

罗思婧¹, 黄庆², 任冬冬¹, 廖维良¹, 杨红¹

(1. 广东药学院 基础学院, 广东 广州 510006; 2. 广州市拜澳生物科技有限公司, 广东 广州 510630)

摘要: 染料木素广泛存在于豆科植物中, 其作为植物雌激素应用于制药、营养保健品等领域。研究表明, 染料木素可以通过抗氧化、抗 A β 毒性、调节神经营养因子的表达、调节细胞内 Ca²⁺ 浓度、减轻谷氨酸的神经毒性、抑制神经细胞的凋亡、调节信号转导通路以及增加海马神经肽 Y 的表达等作用机制, 从而发挥神经保护作用。本文综述染料木素的神经保护作用及其机制的研究进展。

关键词: 染料木素; 神经保护; 阿尔茨海默病

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1006-8783.2011.01.024

文章编号: 1006-8783(2011)01-0094-05

Research progress on neuroprotective effect and its mechanisms of genistein

LUO Si-jing¹, HUANG Qing², REN Dong-dong¹, LIAO Wei-liang¹, YANG Hong¹

(1. Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 2. Guangzhou Biours Biosciences Co. Ltd., Guangzhou, Guangdong 510630, China)

Abstract: Genistein widely exists in legumes, and as a phytoestrogen, is applied in pharmaceutical industry, nutritional products and so on. It is proved that genistein has neuroprotective effects through the mechanisms of anti-oxidation, resisting A β toxicity, adjusting neurotrophic factor expression, regulating intracellular Ca²⁺ concentration, reducing the neuro-toxicity of glutamine, inhibiting the nerve cell apoptosis, regulating signal transduction pathway and increasing the hippocampus neuropeptide Y expression, etc. Based on domestic and overseas scholars' researches in recent years on the treatment of Alzheimer's disease (AD) with genistein, developments of the neuroprotective effects of genistein are reviewed.

Key words: genistein; neuroprotective effect; Alzheimer's disease

染料木素 (genistein, Gen) 是大豆异黄酮苷元中的主要成分, 因其结构与雌激素相似, 被称为植物雌激素, 具有弱雌激素样作用, 对肿瘤、心血管疾病、骨质疏松及更年期症状具有防治作用, 并且可以提高机体的免疫功能, 广泛应用于制药、营养保健品等领域。近年来, 有研究表明 Gen 能减少体外培养的海马和皮质神经元凋亡的数量^[1], 也有研究发现 Gen 能够通过血脑屏障影响大脑的形态结构, 改善大脑功能, 对抗 β 淀粉样蛋白的毒性, 具有神经保护的作用, 在防治阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 上具有潜力^[2]。本文以 Gen 作用于 AD 的相关研究为依

据, 综述其神经保护作用及其机制的研究进展。

1 染料木素与雌激素的构效关系

染料木素是带芳香 A 环的三苯基化合物, 在分子的相对两极带有 2 个酚羟基, 其结构和分子量与雌二醇类似, 这种结构的相似性决定了功能的相近 (见图 1)。大量研究表明雌激素有神经保护作用^[3], 其作用机制是多方面的, 雌激素可以依赖或不依赖雌激素受体发挥神经保护效应, 通过抗氧化、减少氧化亚氮 (NO) 的产生、调节细胞内

收稿日期: 2010-11-29

基金项目: 广东省社会发展计划工业攻关项目 (2005B10401005); 广东省科技计划农业攻关项目 (2010B020312016)

作者简介: 罗思婧 (1986-), 女, 硕士研究生, 从事新药筛选与作用机制研究, Email: luosijing136@126.com; 通讯作者:

杨红, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事新药筛选与作用机制研究, Email: yanghong2329@163.com。

网络出版时间: 2011-01-21 16:20 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1413.R.20110121.1620.008.html>

的钙离子浓度、与细胞内信号转导途径相互作用、增强胆碱能神经功能、抑制凋亡以及加强突触萌芽和轴突再生等途径,从而提高神经细胞的存活能力。文献报道,Gen 能低亲和地结合雌激素受体,介导雌激素样作用,同样具有神经保护作用^[4]。其作用机制得到了国内外学者广泛的重视,并取得了重要的研究进展。

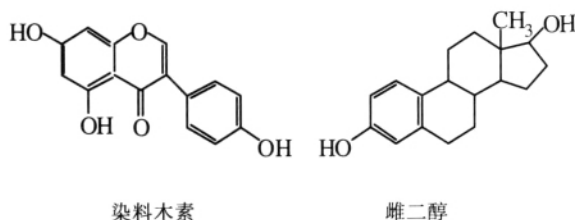


图1 染料木素和雌二醇结构式

Figure 1 Structure of genistein and estradiol

2 染料木素的神经保护作用

2.1 体外试验

Linford 等^[1]研究显示,Gen 在 10 ~ 5000 nmol/L 浓度范围内对体外培养的皮层和海马神经元有保护作用。目前 Gen 拮抗 $A\beta$ 毒性作用的研究有较多的报道,在体外细胞培养中,可通过抑制半胱氨酸天冬氨酸酶(caspase)级联反应和活性氧(ROS)产生,从而保护皮质神经元免受 $A\beta$ 的毒性作用^[5]。Ma 等^[6]将 PC12 细胞用 Gen 预孵化 2 h,接着加入 $A\beta_{25-35}$ 孵化 24 h,结果发现 Gen 能够减弱 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞毒性,部分阻止细胞凋亡,Gen 能显著减弱 $A\beta_{25-35}$ 诱导 PC12 细胞中的活性氧(ROS)水平,逆转 $A\beta_{25-35}$ 引起的 MMP 减少从而维持细胞的正常水平,Gen 也可通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减缓 $A\beta_{25-35}$ 诱导的氧化应激而发挥神经保护作用。

2.2 体内试验

孙纪元等^[7]发现去卵巢大鼠大脑海马区 nNOS 神经元数量、nNOS 基因和蛋白质的水平较对照组(行假手术)明显降低,而不同剂量的 Gen 和尼尔雌醇替代治疗均能显著增加上述指标水平,说明 Gen 对去卵巢大鼠海马神经元具有一定的神经保护作用。张志军等^[8]体内研究发现,去卵巢 3 周后,雌激素和 Gen 替代治疗能显著增加去卵巢大鼠内侧隔核(MS)和斜角带垂直臂核(VDB)内的胆碱能神经元数量、ChAT 基因和蛋白的表达量。结果提示,Gen 对去卵巢大鼠基底前脑胆碱能神经元具有类雌激素样神经保护作用。另外,该研究者还进行了体外试验,结果发现 Gen 对体外培养的基底前脑胆碱能神经元无类似雌激素样的神经保护和营养作用^[9]。该研究分析认为,由于体内、外基底前脑胆碱能神经元所处的环境不同以及 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的表达和分布不同,从而造成了体内和体外基底前脑胆碱能神经元对 Gen 有不同的反应。

3 染料木素神经保护作用的分子机制

3.1 抗氧化作用

近年来研究表明,自由基堆积是 AD 等神经退行性疾病发生和发展的重要危险因素。研究发现,影响黄酮类化合物抗氧化的因素中最主要的是羟基化程度和羟基位置^[10]。Gen 结构中含 3 个酚羟基,酚羟基作为供氢体能与自由基反应使之形成相应的离子或分子,终止自由基的连锁反应,阻止氧自由基导致的脂质过氧化、蛋白质和 DNA 的氧化损伤,而且体内、外大量实验显示 Gen 可以清除自由基,增强抗氧化酶活力。杨红等^[11]研究证明,Gen 可通过提高血清中超氧化物歧化酶(SOD)活力、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力,降低丙二醛(MDA)的含量,改善神经元细胞形态,从而有效地改善衰老 AD 小鼠的抗氧化能力和学习记忆能力。Huang 等^[12]发现 Gen 也可通过减弱氧化应激、脂质过氧化作用和线粒体介导的细胞凋亡途径,从而保护卵巢切除诱导的神经退行性变。

3.2 抗 $A\beta$ 毒性作用

Hardy 提出的淀粉样级联假说认为 $A\beta$ 在大脑皮层的堆积是 AD 病理发生早期的关键,并最终导致 AD 其他的病理表现^[13]。近年来,大量研究均证实 $A\beta$,尤其是聚合成纤维式的 $A\beta$ 对神经元有毒性作用,其机制主要表现在调控凋亡相关的基因,诱导 caspase 的激活,影响胞内 Ca^{2+} 浓度,以及激活炎症反应、氧化应激等。谢慧清等^[14]通过观察雌激素缺乏大鼠海马血管内 $A\beta$ 沉积的变化,并比较 Gen 干预对 $A\beta$ 沉积的影响,结果发现长期内源性雌激素的缺乏可以导致脑内毛细血管内 $A\beta$ 的沉积增加,Gen 可以拮抗这一过程。也有报道,Gen 可以降低 IL-2、IL-6、IL-12 和 TNF- α 的浓度^[15],从而减少炎症反应,减少 $A\beta$ 的沉积。Wang 等^[16]学者在体外细胞培养中发现,Gen 等植物雌激素可通过抑制 caspase 酶级联反应和 ROS 产生,从而保护皮质神经元免受 $A\beta$ 的毒性作用。Andersen 等^[17]亦观察到 Gen 可阻断 ROS 的产生,拮抗 $A\beta$ 的毒性作用。

3.3 与神经营养因子的相互作用

神经营养因子(neurotrophins)具有明确的促进和维持神经细胞分化、生长和存活的作用,在改善认知功能方面也有重要作用。有研究表明,Gen 和雌激素同样能使海马和皮质部位的脑源性神经营养因子(BDNF)和神经生长因子(NGF)表达上调,从而使这些神经营养物质被 nNOS 神经元或胆碱能神经元末梢吸收,进而逆行性保护 nNOS 神经元或胆碱能神经元^[18]。其中,NGF 能抑制 AD 所致的神经元的退变,保护高级活动免受损伤。Pan 等^[19]报道 Gen 可以调节雌鼠脑内 NGF mRNA。陈正礼等^[20]亦发现 Gen 能促进去卵巢大鼠小脑中的 NGF 的表达,可能起到了维持和保护小脑神经元结构和功能完整,延缓或阻止其萎缩、退化甚至死亡,诱导突触的重塑和建立,增强神经信息传递等作用。另外,BDNF 与 AD 的发病也有着密切

的关系,在 AD 患者大脑皮质和海马中 BDNF mRNA 表达明显减少,引起对胆碱能神经元支持减少,进而导致神经元变性。File 等^[21]也报道,Gen 可以调节大鼠海马、皮层 CA3 和 CA4 区中 BDNF mRNA 的表达,但其主要是作用于 ER β 。在 AD 病理特征性变化老年斑内发现了 BDNF 免疫活性物质,说明 BDNF 可能参与了神经元变性或其代偿机制。王超^[22]等证实,Gen 能够有效防止 A β 诱导的海马神经元细胞凋亡,这种保护作用机制可能是由于 Gen 对 A β_{25-35} 诱导的胎鼠海马神经元细胞的 BDNF 表达具有一定上调作用。

3.4 调节细胞内 Ca²⁺ 浓度

Ca²⁺ 内流引起细胞内钙超载是受损脑组织内神经元死亡的重要原因,Ca²⁺ 超载被认为是老年痴呆神经退行性变的“最后的共同通路”,而 Gen 能通过减少 Ca²⁺ 内流发挥神经保护作用。朱建华等^[23]研究表明大鼠去卵巢之后出现的神经退行性变可能与神经元内 Ca²⁺ 的持续增高有关,而雌激素替代治疗可以使 Ca²⁺ 恢复正常。研究结果显示 Gen 具有与雌激素类似的增加去卵巢大鼠大脑皮质及海马突触体末流动性及维持钙稳态的作用,这可能是 Gen 用于防治神经系统的退行性变的作用机制之一。

3.5 减轻谷氨酸的神经毒性

病理性谷氨酸(Glu)过度释放会导致 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体门控通道开放,引起 Ca²⁺ 内流,细胞内 Ca²⁺ 超载,继而激活一系列钙依赖性酶,促使大量的氧自由基生成,导致脂质过氧化反应,MDA 生成增加,SOD 活性降低,加速细胞损伤^[24]。Kajta 等^[25]证实了 Glu(1 mmol/L)能够提高海马、大脑皮层和小脑神经元上的 caspase-3 活力和 LDH 释放,实验结果发现 Gen(10~10 000 nmol/L)能够显著抑制 Glu 诱导的细胞凋亡,并且其在海马细胞中的影响最为突出。另外,Mattson 等^[26]研究表明 Gen 能够使神经营养因子抑制谷氨酸毒性和降低谷氨酸诱导的过氧化物质积聚的能力。国内关于 Gen 对降低 Glu 受体活性影响的研究尚未见报道,不过,秦传勇^[27]发现,大豆苷元作为大豆异黄酮的另一种主要有效成分,对 Glu 致神经元损伤具有较强的保护作用,这可能与缓解胞内 Ca²⁺ 超载、提高神经元抗氧化能力、保护细胞免受过氧化损伤有关。

3.6 抑制细胞凋亡

目前认为,细胞凋亡并不仅仅是一种自身保护性机制,而且与中枢退行性疾病,尤其与 AD 的发生存在密切相关。Gen 主要通过 Bcl-2 蛋白家族和 caspase 家族的作用,对神经细胞凋亡进行调节。Bcl-2 蛋白家族是细胞凋亡相关基因研究中研究得最多的一类蛋白质,是内源性凋亡途径的关键性调控分子。在神经元和神经细胞系,Gen 可以上调 Bcl-2 和 Bcl-XL,下调 Bax,从而抑制神经细胞的凋亡。实验证明 Gen 可明显缓解大鼠患侧 Bcl-2 蛋白的降低,其作用机制可能与 Gen 类雌激素有关,Gen 可与雌激素受体(estrogen receptor,ER)结合形成复合物,激

活 Bcl-2 基因的雌激素反应元件(estrogen response element,ERE),经过转录翻译过程,增加 Bcl-2 的表达,从而对抗细胞凋亡^[28]。孙晓芳等^[29]也发现 Gen 高剂量组和低剂量组可不同程度的促进 Bcl-2 蛋白表达,抑制 Bax 蛋白表达,从而起到抑制细胞凋亡的作用。caspase 家族主要执行细胞的凋亡过程,其中 caspase-3 是凋亡执行的关键因子。Zeng 等^[30]发现,Gen 能明显地抑制 A β_{25-35} 对 caspase-3 的激活作用,抑制 caspase-3 蛋白的表达,从而对抗神经元凋亡,说明 Gen 也可以通过阻断 caspase 活性直接影响神经存活。

3.7 调节信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)级联信号通路在细胞的增殖、分化和凋亡过程中发挥重要作用。研究发现 Gen 能够激活 MAPKs 及其下游引物 Elk-1 和 ATF-2,影响染色质重构和基因表达,从而影响细胞增殖,进而发挥神经保护作用^[31]。有人还研究了 MAPK 家族在 A β 蛋白的毒性作用,观察细胞在暴露于 A β 24 h 后引起了 MAPK 的下调^[32]。Zhao 等^[33]发现 Gen 能够降低 A β 诱导的海马神经元细胞膜的破坏,并分析 Gen 可能与雌激素一样能够通过调节 MAPK 信号通路,从而发挥神经保护作用。

另外,蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)已被发现能够调节细胞活力产生保护神经细胞的作用^[34]。Cordey 等^[35]研究也证明经典的 PKC 亚型能够阻止 A β 诱导的神经细胞死亡。PKC 通过调节 α 、 β -分泌酶对 APP 的形成和代谢产生重要影响。Yang 等^[36]研究表示 Gen 可以降低 β -分泌酶活性,减少 A β 的形成和聚集,减轻其诱导的神经毒性和细胞损伤。Gen 的神经保护作用机制是否与激活 PKC 通路,进而影响 α 、 β -分泌酶活性有关成为我们所关注的焦点。该作用机制尚需进一步的实验证实。

3.8 对神经肽 Y 的影响

神经肽 Y(NPY)是中枢神经组织含量最高的神经肽,存在于小脑、大脑皮质、丘脑及脑干,尤以海马浓度最高。而海马组织是调节学习和记忆的关键部位,提示 NPY 可能参与学习记忆的调节过程。池霞等^[37]推测神经肽 Y 能发挥调节学习记忆的作用,其可能的机制是通过神经肽 Y2 受体调节 c-Fos 基因的表达来参与大鼠的记忆形成过程。高晓兰^[38]等实验证明,Gen 可增加血管性痴呆大鼠海马神经肽 Y 的表达,改善大鼠空间学习记忆能力,从而对中枢神经系统缺血性病损起保护作用。因此,神经肽 Y 与神经保护有着密切的联系,Gen 影响神经肽 Y 在神经保护中的作用有待进一步的研究。

4 结语

综上所述,Gen 对神经系统具有非常重要的保护作用,其作用机制是多方面的。除上述之外,其可能的作用机制还包括:Gen 对去卵巢大鼠基底前脑胆碱能神经元

和 nNOS 神经元具有类似雌激素样神经保护作用; Gen 还可能调节突触的萌芽和轴突的再生等。不过目前研究的还相对较少,有待进一步的研究证实。

近年来,Gen 的神经保护作用,特别是对 AD 的保护作用得到了很多的关注。进一步研究 Gen 的神经保护作用及其可能的分子机制,将对 AD 的诊断、临床治疗、新药研发等具有重要的意义。

参考文献:

- [1] LINFORD N J, DORSA D M. 17 β -Estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin [J]. *Steroids* 2002 67: 1029 – 1040.
- [2] BANG O Y, HONG H S, KIM D H *et al.* Neuroprotective effect of genistein against beta amyloid-induced neurotoxicity [J]. *Neurobiol Dis* 2004 16(1): 21 – 28.
- [3] SRIBNICK E A, MATZELLE D D, RAY S K *et al.* Estrogen treatment of spinal cord injury attenuates calpain activation and apoptosis [J]. *J Neurosci Res* 2006 84 (5): 1064 – 1075.
- [4] COS P, DE BRUYNE T, APERS S *et al.* Phytoestrogens: recent developments [J]. *Planta Med* 2003 69(7): 589 – 599.
- [5] LEPHART E D, WEST T W, WEBER K S *et al.* Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens [J]. *Neurotoxicol Teratol* 2002 24: 5 – 16.
- [6] MA Wei-wei, YUAN Lin-hong, YU Huan-ling *et al.* Genistein as a neuroprotective antioxidant attenuates redox imbalance induced by beta-amyloid peptides 25–35 in PC12 cells [J]. *Int J Dev Neurosci* 2010 28(4): 289 – 295.
- [7] 孙纪元, 李纪鹏, 廖珊, 等. 染料木素对去卵巢大鼠海马神经元的保护作用[J]. 山西医科大学学报, 2009 40(4): 291 – 294.
- [8] 张志军, 董玉林, 郁晓燕, 等. Genistein 对去卵巢大鼠基底前脑胆碱能神经元影响的体内研究[J]. 神经解剖学杂志, 2008 24(4): 367 – 372.
- [9] 张志军, 董玉林, 胡燕, 等. Genistein 对大鼠基底前脑胆碱能神经元发育影响的体外研究[J]. 神经解剖学杂志 2008 24 (5): 447 – 451.
- [10] 刘晓艳. 大豆异黄酮抗氧化活性及构效关系[J]. 安徽农业科学 2009 37 (19): 8837 – 8839.
- [11] 杨红, 陈伟强, 罗少洪, 等. 大豆异黄酮活性组分对阿尔茨海默病小鼠抗氧化作用的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学 2005 10(8): 940 – 942.
- [12] HUANG Yan-hong, ZHANG Qing-hong. Genistein reduced the neural apoptosis in the brain of ovariectomized rats by modulating mitochondrial oxidative stress [J]. *Br J Nutr* 2010 28: 1 – 7 [Epub ahead of print].
- [13] 郭开华, 徐杰. 植物雌激素对中枢神经系统作用的研究现状[J]. 解剖学研究 2002 24(4): 309 – 320.
- [14] 谢慧清, 陈茹, 孙绍丹, 等. 植物雌激素染料木素抗去卵巢大鼠海马血管内 β -淀粉样蛋白沉积研究[J]. 实用预防医学, 2007 14(3): 633 – 635.
- [15] KIM B H, CHUANG E Y, RYU J C *et al.* Anti-inflammatory mode of isoflavone glycoside sophoricoside by inhibition of interleukin-6 and cyclooxygenase-2 in inflammatory response [J]. *Arch Pharm Res* 2003 26(4): 306 – 311.
- [16] WANG Ling, ANDERSSON S, WARMER M *et al.* Morphological abnormalities in the brains of estrogen receptor beta knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 98 (5): 2792 – 2796.
- [17] ANDERSEN J M, MYHRE O, FONNUM F. Discussion of the role of the extracellular signal-regulated kinase-phospholipase A2 pathway in production of reactive oxygen species in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res* 2003 28(2): 319 – 326.
- [18] CASANOVA M, YOU L, GAIDO K W *et al.* Developmental effects of dietary phytoestrogens in Sprague-Dawley rats and interactions of genistein and daidzein with rat estrogen receptors alpha and beta *in vitro* [J]. *Toxicol Sci* 1999 51(2): 236 – 244.
- [19] PAN Y, ANTHONY M, CLARKSON T B. Effect of estradiol and soy phytoestrogens on choline acetyltransferase and nerve growth factor mRNAs in the frontal cortex and hippocampus of female rats [J]. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999 221 (2): 118 – 125.
- [20] 陈正礼, 祝春梅, 罗启慧, 等. 大豆异黄酮对去卵巢大鼠小鼠 ER α 、NGF、IL-2、AR mRNA 表达的影响[J]. 浙江大学学报: 农业与生命科学版 2010 36(1): 62 – 68.
- [21] FILE S E, HARTLEY D E, ALOM N *et al.* Soy phytoestrogens change cortical and hippocampal expression of BDNF mRNA in male rats [J]. *Neurosci Lett* 2003 338(2): 135 – 138.
- [22] 王超, 王四旺, 涂宏海, 等. A β_{25-35} 诱导大鼠胚胎海马神经元凋亡的形态学影响[J]. 第四军医大学学报, 2009 30 (6): 505 – 508.
- [23] 朱建华, 郭开华, 徐杰. 染料木素对去卵巢大鼠脑突触体 [Ca²⁺]_i 及膜流动性的影响[J]. 解剖学报 2005 36(2): 131 – 134.
- [24] KIM Y S, CHANG H K, LEE J W *et al.* Protective effect of gabapentin on N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in rat hippocampal CA1 neurons [J]. *J Pharmacol Sci* 2009 109 (1): 144 – 147.
- [25] KAJTA M, DOMIN H, GRYNKIEWICZ G *et al.* Genistein inhibits glutamate-induced apoptotic processes in primary neuronal cell cultures: an involvement of aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor/glycogen synthase kinase-3 β intracellular signaling pathway [J]. *Neuroscience* 2007 145 (2): 592 – 604.
- [26] MATTISON M P, LOVELL M A, FURUKAWA K *et al.* Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons [J]. *J Neurochem* 1995 65(4): 1740 – 1751.
- [27] 秦传勇. 大豆苷元对谷氨酸体外诱导海马神经元损伤大鼠

- 的保护作用[J]. 医药导报 2010 29(1):25-27.
- [28] 刘黎星,徐丽,陈文芳,等. Genistein 对帕金森病模型大鼠黑质铁含量及 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 山西医科大学学报 2007 38(5):389-392.
- [29] 孙晓芳,韩艳梅,段斐,等. 大豆异黄酮对去卵巢大鼠阴道上皮 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 时珍国医国药 2008 19(9):2117-2118.
- [30] ZENG Hai-yan, CHEN Qi, ZHAO Bao-lu. Genistein ameliorates β -amyloid peptide (25-35)-induced hippocampal neuronal apoptosis [J]. *Free Radical Biol Med* 2004 36(2):180-188.
- [31] JENG Y J, WATSON C S. Proliferative and anti-proliferative effects of dietary levels of phytoestrogens in rat pituitary GH3/B6/F10 cells-the involvement of rapidly activated kinases and caspases [J]. *BMC Cancer*. 2009 18(9):334.
- [32] 商秀丽,沈雪莉,孟令慧,等. 雌激素对阿尔茨海默病大鼠模型 MAPK 蛋白表达的影响蛋白激酶 [J]. 解剖科学进展, 2009 15(2):164-167.
- [33] ZHAO Li-xia, CHEN Qi, DIAZ BRINTON R. Neuroprotective and neurotrophic efficacy of phytoestrogens in cultured hippocampal neurons [J]. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002 227(7):509-19.
- [34] 杨红,董海松,周天鸿,等. 蛋白激酶 C 神经保护作用的研究进展[J]. 医学综述 2009 15(18):2736-2738.
- [35] CORDEY M, PIKE C J. Conventional protein kinase C isoforms mediate neuroprotection induced by phorbol ester and estrogen [J]. *J Neurochem* 2006 96(1):204-217.
- [36] YANG Hong, JIN Gui-Fang, REN Dong-Dong, et al. Neuro-protective Mechanism of Isoflavones on Senescence-accelerated Mice [J]. *Chn J Nat Med*, 2010 8(4):280-284.
- [37] 池霞,郭锡熔,陈荣华,等. 神经肽 Y2 受体促进大鼠学习记忆的机制[J]. 中国临床康复 2004 8(22):4439-4441.
- [38] 高晓兰. 植物雌激素对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马神经肽 Y 的干预效应[J]. 中国临床康复 2006 10(6):51-53.

(责任编辑:王昌栋)

美国 FDA 拟从 Avastin 的适用症中去除乳腺癌

美国 FDA 于 2010 年 12 月 16 日宣布:建议将乳腺癌从 Avastin(其有效成分为 bevacizumab)的诸多适用症中去除,原因是该药治疗乳腺癌的有效性与安全性均存在问题。

FDA 相关主管官员说, FDA 是基于独立的研究数据作出以上决定, 尽管这一结果令人失望, 但 FDA 仍然鼓励生产厂家 Genentech 公司继续开展其他研究, 看是否有个别人群组能从该药中获得确切的治疗收益。

FDA 采取这一措施是基于 4 项临床研究的结果。这些研究所获得的数据表明 Avastin 并不能延长乳腺癌患者的生存期限, 也不能延缓患者的病情发展。但该药给患者造成的风险却是显著的, 主要包括严重性高血压、出血, 还有身体诸部位如鼻子、胃、肠等穿孔, 心脏病及心力衰竭等。

2010 年 7 月, 一个主要由肿瘤学专家组成的独立咨询委员会在审核已有的数据之后投票, 并以 12 比 1 的票数表决通过一项建议, 要求将乳腺癌从 Avastin 的适用症名单中去除。

将乳腺癌从 Avastin 的适用症名单中去除需要一个过程, 而 FDA 宣布此项建议只是其中的第一个步骤。Avastin 并没有退市, 这一建议并不立即影响 Avastin 用于治疗乳腺癌, 而且也不会影响 Avastin 用于治疗其他癌症, 如结肠癌、肾癌、脑癌和肺癌等。目前正在使用 Avastin 为患者治疗的医生暂时可根据自己的判断决定是否应该继续使用该药或者考虑使用其他的药物。

FDA 已经将其建议正式通知 Genentech 公司, 表示将撤销 Avastin 用于治疗乳腺癌的审批决定。Genentech 公司尚未同意自愿接受该一建议, 但有权要求举行公开听证。如果 Genentech 公司放弃举行听证, FDA 将采取后续步骤。

Avastin 在 2008 年 2 月通过 FDA 的快速审批程序获准与其他化疗药物(紫杉醇)联用治疗转移性 HER2 阴性乳腺癌。由于执行的快速审批程序, 当时试验数据并不完备, 许多相关的临床试验尚未进行或尚在进行当中。但已可知, Avastin 有较多较严重的甚至可危及生命的副作用, 包括中风、伤口愈合并发症、器官损伤或功能衰竭, 此外还可能引起一种可逆性后部白质脑病综合征(RPLS), 其主要特征是高血压、头痛、精神错乱、癫痫、脑部肿胀导致失明等。

基于已经获得的数据, FDA 认为使用 Avastin 治疗转移性乳腺癌的风险实际上已经超过其可能产生的功效, 并因此作出相应的决定。

(来源:美国 FDA 新闻稿 2010-12-16 夏训明编译)