

大豆异黄酮激活 PPAR γ 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖 *戎 嵘 韦红梅 周 静 朱俊东 Δ

(第三军医大学军事预防医学院营养与食品卫生学教研室,重庆市营养与食品安全重点实验室 重庆 400038)

摘要 目的 探讨两种大豆异黄酮主要成分染料木黄酮 (genistein, GEN) 和大豆苷元 (daidzein, DAI) 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的作用与过氧化物酶体增殖激活物受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 信号途径的关系。方法 采用免疫细胞化学染色方法观察 MCF-7 细胞的 PPAR γ 表达情况, PPAR γ 介导的荧光素酶报告基因检测大豆异黄酮和 PPAR γ 配体罗格列酮 (rosiglitazone, ROS) 对 MCF-7 细胞 PPAR γ 的激活作用, MCF-7 细胞分别经 8×10^{-5} mol/L GEN、DAI 和 1×10^{-5} mol/L 的 ROS 单独或联合 1×10^{-5} mol/L 的 PPAR γ 特异性抑制剂 GW9662 联合处理 24、48 和 72 h 后, 用 CCK-8 法检测细胞增殖。结果: MCF-7 细胞存在有 PPAR γ 表达, GEN、DAI 呈剂量依赖性增强报告基因荧光素酶活性, 且这种作用可被 GW9662 明显阻断; GEN、DAI 和 ROS 呈时间依赖性明显抑制 MCF-7 细胞增殖 ($P < 0.05$), 而 GW9662 可以显著削弱 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用 ($P < 0.05$)。结论 大豆异黄酮可通过激活乳腺癌 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径抑制其增殖。

关键词 大豆异黄酮 乳腺癌细胞 PPAR γ 增殖

中图分类号 R737.9 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 06-1025-05

Soy Isoflavones Inhibit the Proliferation of Human Breast Cancer MCF-7 Cells via the Activation of PPAR γ *RONG Rong, WEI Hong-mei, ZHOU Jing, ZHU Jun-dong Δ

(Department of Nutrition and Food Hygiene, Third Military Medical University, Chongqing key laboratory of Nutrition and Food Safety, chongqing 400038, PR China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of two major components of soy isoflavones genistein, daidzein and peroxisome on the proliferation of human breast cancer MCF-7 cells, and the relationship between it and the proliferators-activated receptor γ (PPAR γ) signal pathway. **Methods:** The expression of PPAR γ in breast cancer MCF-7 cells was detected by immunocytochemical staining, and the activation of PPAR γ in MCF-7 cells induced by isoflavones was measured by luciferase reporter gene assay. The proliferation of MCF-7 cells was measured by CCK-8 assay. **Results:** There was expression of PPAR γ in breast cancer MCF-7 cells. The luciferase activities of MCF-7 cells transfected with luciferase reporter gene plasmid showed a dose-response relationship with genistein and daidzein treatment. GW9662 significantly inhibited the expression of reporter gene induced by genistein and daidzein. Genistein, daidzein and rosiglitazone inhibited the proliferation of cancer cells MCF-7 in a time-dependent manner ($P < 0.05$), but the inhibitory effects of genistein, daidzein and rosiglitazone on the proliferation of cancer cells could be blocked by GW9662 significantly ($P < 0.05$). **Conclusions:** Soy isoflavones inhibit the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by activating the PPAR γ signal pathway.

Key words: Soy isoflavones; breast cancer cells; PPAR γ ; proliferation

Chinese Library Classification (CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)06-1025-05

前言

大豆异黄酮 (soy isoflavone, SI) 是存在于大豆中的非营养活性成分, 主要包括染料木黄酮 (genistein, GEN) 和大豆苷元 (daidzein, DAI), 其生物学功能非常广泛, 包括抗肿瘤、降血脂、防治骨质疏松等^[1], 尤其是大豆异黄酮对乳腺癌的防治作用研究倍受关注^[2]。近年来, 国内外许多学者对大豆异黄酮的抗肿瘤作用进行了大量的体内外实验研究, 但其确切的抗癌作用机制还不完全清楚。研究表明 GEN 抑制蛋白酪氨酸激酶 (protein

tyrosine kinase, PTK)、拓扑异构酶 II (Topoisomerases II, Top II) 等参与细胞增殖和凋亡调节的相关酶活性是其抗肿瘤作用的重要机制^[3], 然而却难以解释 DAI 的抗肿瘤作用, 因为 DAI 并不具有抑制 PTK、Top II 活性的作用, 提示大豆异黄酮可能还存在不依赖于抑制酶活性途径的其它抗肿瘤作用途径。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ) 是核受体超家族成员之一, 包括 PPAR α 、PPAR β / δ 、PPAR γ 三种亚型, PPARs 作为配体依赖性激活的核转录调节因子与靶基因启动子上的过氧化物酶体增殖物反

* 基金项目 国家自然科学基金 (No.30771793)

作者简介 戎嵘 (1985), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 营养与肿瘤。电话 023-68752291

Δ 通讯作者 朱俊东, E-mail: zjdns@126.com

(收稿日期 2011-01-05 接受日期 2011-01-30)

应元件 (peroxisome proliferators responsive element,PPRE) 结合,调控靶基因表达水平,进而发挥各种生理调节功能^[4]。近年研究发现大多数肿瘤细胞都存在 PPAR γ 表达,PPAR γ 与肿瘤的关系开始受到广泛关注。大量体内外实验研究结果表明一些 PPAR γ 配体如罗格列酮 (rosiglitazone,ROS) 等格列酮类药物对乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌、胃癌等多种器官来源的肿瘤具有明显的抗肿瘤作用,因此 PPAR γ 被认为是肿瘤治疗的新靶点,PPAR γ 配体可能是潜在的肿瘤化学防治药物^[5,6]。Mezei O 等采用报告基因检测方法证实了 GEN 和 DAI 对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 PPAR α 和 PPAR γ 具有双重激活作用,并认为这是大豆异黄酮防治糖尿病、降血脂的作用机理之一^[7]。大豆异黄酮的抗肿瘤作用是否与 PPAR γ 信号通路有关尚不清楚,本研究采用免疫组织化学、荧光素酶报告基因检测、CCK-8 比色法,首先观察了乳腺癌 MCF-7 细胞 PPAR γ 的表达情况,以及 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞 PPAR γ 的激活作用,然后比较 GEN、DAI 和 ROS 单独处理或联合 PPAR γ 特异性拮抗剂 GW9662 处理 MCF-7 细胞后细胞增殖的变化,以初步探讨大豆异黄酮的抗乳腺癌作用与 PPAR γ 信号途径的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

人乳腺癌 MCF-7 细胞株由中科院上海细胞所提供, RPMI-1640 培养基干粉为 Hyclone 公司产品, GEN、DAI 和 GW9662 购于 Sigma 公司;鼠抗人单克隆抗体 PPAR γ 购于 CST 公司;生物素标记羊抗小鼠 IgG SP-9002 试剂盒、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)购于北京中山公司,荧光素酶报告基因质粒 PPRE-TK-Luc 由美国 R.Evans 教授惠赠;内对照质粒 phRL-CMV 购自 promega 公司,新生胎牛血清购自杭州四季青生物公司,梭华 Sofast 基因转染试剂购自厦门太阳马公司,双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自 Promega 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 MCF-7 细胞培养于含 10%小牛血清、100kU/L 青霉素、100kU/L 链霉素的 RPMI-1640 培养液中,37℃,5% CO₂ 常规传代培养。

1.2.2 免疫细胞化学染色检测 PPAR γ 蛋白表达 MCF-7 细胞培养于置入有盖玻片的 24 孔培养板中,24h 后小心取出盖玻片并置于载玻片上,经 4%多聚甲醛室温固定,0.3% H₂O₂-甲醇处理灭活内源性过氧化物酶,5~10%正常山羊血清封闭后,滴加鼠抗人单克隆抗体 PPAR γ 的一抗工作液(阴性对照以 PBS 代替一抗),37℃ 孵育 1h 后转入 4℃ 过夜,PBS 充分漂洗后,滴加 100 μ l 二抗工作液,37℃ 孵育 30min,PBS 充分漂洗后,再以 DAB 进行显色,PBS 漂洗后以 10%甘油封片,显微镜观察、照相。

1.2.3 细胞转染及处理 取对数生长期的 MCF-7 细胞常规消化后,以 2×10^5 /ml 细胞密度接种于 96 孔培养板,200 μ l/孔,于 CO₂ 培养箱内孵育。24h 后将 PPRE 调控的荧光素酶报告基因质粒 PPRE-TK-Luc 及内对照质粒 phRL-CMV 用 Sofast 基因转染试剂转入每孔。12h 后弃上清,以 pH7.2 的 PBS 清洗细胞后,加入受试物,每种受试物均设 3 个复孔,于 CO₂ 培养箱内再孵

育。实验分组:溶剂对照组,GEN 处理组,DAI 处理组,ROS 处理组 (ROS 是已知的 PPAR γ 配体,阳性对照组); GEN+GW9662 联合处理组,DAI+GW9662 联合处理组; ROS+GW9662 联合处理组。GEN、DAI 设 0.5×10^{-5} mol/L、 2×10^{-5} mol/L、 8×10^{-5} mol/L 三个剂量,ROS、GW9662 的剂量为 1×10^{-5} mol/L。24h 后弃上清,用 pH7.2 的 PBS 清洗细胞后,每孔加入 100 μ l PLB 细胞裂解液,进行细胞裂解,收集细胞裂解产物进行报告基因检测。

1.2.4 报告基因活性检测 取 20 μ l 细胞裂解产物,采用 Promega 公司双荧光素酶报告基因检测试剂盒进行目的报告基因萤火虫荧光素酶及内对照海肾荧光素酶活性检测,萤火虫荧光素酶的表达值通过与内对照海肾荧光素酶的表达值计算比值以对结果进行标准化校正。

1.2.5 CCK-8 比色法检测细胞增殖 实验分组:溶剂对照组; GEN 处理组,DAI 处理组,ROS 处理组,GEN+GW9662 联合处理组,DAI+GW9662 联合处理组,ROS+GW9662 联合处理组。GEN、DAI 剂量为 8×10^{-5} mol/L,ROS、GW9662 剂量为 1×10^{-5} mol/L。取对数生长期的 MCF-7 细胞常规消化后,以 2×10^5 /ml 细胞密度接种于 96 孔培养板,200 μ l/孔。常规条件下培养 24h 贴壁后,加入处理因素继续培养,每个浓度设 3 个平行孔。收获细胞前 4h 每孔加入分别加 CCK-8 试剂 10 μ l,37℃ 继续孵育 4h,酶联免疫检测仪测定各孔的吸光度值(测定波长 450 nm,参比波长 650 nm)。

1.2.6 统计分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 for windows 统计分析软件进行处理,计量资料用方差分析。

2 实验结果

2.1 MCF-7 细胞表达 PPAR γ 的鉴定

PPAR γ 免疫细胞化学染色显示 MCF-7 细胞的细胞核和胞浆中可见明显棕黄色或棕褐色颗粒,提示 MCF-7 细胞存在有 PPAR γ 表达。见图 1。

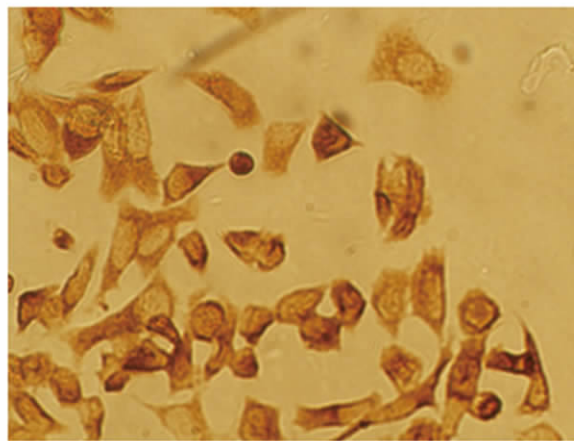


图 1 MCF-7 细胞中 PPAR γ 免疫细胞化学染色 (SP $\times$ 400)

Fig1 Immunocytochemical staining of PPAR γ in human breast cancer MCF-7 cells

2.2 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞 PPAR γ 的激活作用

由表 1 可见,三个不同浓度的 GEN、DAI 和 1×10^{-5} mol/L

的阳性对照 ROS 均可明显增强乳腺癌 MCF-7 细胞的荧光素酶报告基因表达活性,且 GEN、DAI 的作用存在剂量依赖性效应趋势。而 PPAR γ 特异性抑制剂 GW9662 与 GEN、DAI 和 ROS 联合处理 MCF-7 细胞时,GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞的荧光素酶报告基因表达活性与对照组无明显差异。结果表明,GEN、DAI 与阳性对照 ROS 一样,均可激活 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径。

表 1 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞转染荧光素酶报告基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Effects of genistein, daidzein and rosiglitazone on the expression of luciferase reporter gene in MCF-7 cells ($\bar{x} \pm s$)

group	relative luciferase activity
Control	6.31 $\pm$ 0.28
Genistein	
0.5 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	13.77 $\pm$ 1.24*
2 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	17.01 $\pm$ 1.54*
8 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	17.10 $\pm$ 1.62*
Daidzein	
0.5 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	15.16 $\pm$ 0.73*
2 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	20.30 $\pm$ 1.54*
8 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	21.94 $\pm$ 1.70*
Rosiglitazone	24.96 $\pm$ 1.33*
GW9662+genistein	
0.5 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	7.07 $\pm$ 0.61
2 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	6.03 $\pm$ 0.73
8 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	7.18 $\pm$ 0.56
GW662+daidzein	
0.5 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	6.18 $\pm$ 0.37
2 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	6.19 $\pm$ 0.34
8 $\times$ 10 ⁻⁵ mol/L	6.48 $\pm$ 0.62
GW9662+rosiglitazone	5.64 $\pm$ 0.28

Note:*p<0.05,vs Control

3 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用
由表 2 可见,8 $\times$ 10⁻⁵ mol/L 的 GEN、DAI 和 1 $\times$ 10⁻⁵mol/L 的 ROS 均可明显抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,并存在时间依赖性效应。1 $\times$ 10⁻⁵ mol/L 的 GW9662 分别与 GEN、DAI 和 ROS 联合处理细胞时,GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用明显减弱。结果表明,GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用与 PPAR γ 激活有关。

表 2 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effects of genistein, daidzein and rosiglitazone on the proliferation of MCF-7 cells

group	24h	48h	72h
Control	1.172 $\pm$ 0.024	1.517 $\pm$ 0.032	1.968 $\pm$ 0.046
Genistein	0.934 $\pm$ 0.012*	1.085 $\pm$ 0.026*	1.141 $\pm$ 0.081*
Daidzein	1.002 $\pm$ 0.017*	1.136 $\pm$ 0.045*	1.205 $\pm$ 0.070*
Rosiglitazone	0.983 $\pm$ 0.023*	1.112 $\pm$ 0.056*	1.186 $\pm$ 0.065*
GW9662+genistein	1.078 $\pm$ 0.014 $\blacktriangle$	1.297 $\pm$ 0.072 $\blacktriangle$	1.724 $\pm$ 0.037 $\blacktriangle$
GW662+daidzein	1.121 $\pm$ 0.035 $\blacktriangle$	1.345 $\pm$ 0.091 $\blacktriangle$	1.805 $\pm$ 0.078 $\blacktriangle$
GW9662+rosiglitazone	1.092 $\pm$ 0.029 $\blacktriangle$	1.304 $\pm$ 0.106 $\blacktriangle$	1.746 $\pm$ 0.053 $\blacktriangle$

Note:*p<0.05,vs Control ; $\blacktriangle$ p<0.05,vs GEN,DAI and ROS treatment alone respectively

3 讨论

PPARs 是甾体激素受体超家族的新成员, 共有 3 个亚型(PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ), 它们在结构、功能及组织分布上均有差异。PPARs 的生物学功能复杂, 主要参与调节脂质代谢与糖代谢、脂肪细胞分化和能量平衡、炎症反应、动脉粥样硬化及肿瘤细胞的分化与凋亡等生理和病理过程。大量研究结果表明 PPAR γ 在多种肿瘤细胞中有表达, 可被其特异性配体激活, 发挥抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡及分化、抑制血管生成和降低肿瘤侵袭等作用^[8-11]。本研究通过免疫细胞化学染色方法证实人乳腺癌 MCF-7 细胞中存在有 PPAR γ 表达, CCK-8 比色法检测结果显示 PPAR γ 的配体罗格列酮对 MCF-7 细胞增殖有明显抑制作用, 而且这种增殖抑制作用可被 PPAR γ 的特异性拮抗剂 GW9662 所阻断。Ki YM 等研究报道了两种 PPAR γ 激动剂罗格列酮和 KR-62980 均可明显抑制 MCF-7 细胞增殖, 且这种增殖抑制作用可被 PPAR γ 拮抗剂 BADGE 显著削弱, 本文研究结果与其一致^[12]。另有大量体外实验研究证实罗格列酮等 PPAR γ 激动剂对其它肿瘤细胞如结肠癌细胞、黑色素瘤细胞、神经母细胞瘤细胞等细胞增殖也有明显抑制作用^[13-15]。本研究结果进一步支持 PPAR γ 配体具有抗肿瘤作用, PPAR γ 可作为包括乳腺癌在内的肿瘤治疗的新靶点。

大豆异黄酮是多酚类化合物中的一种特殊类型, 主要包括染料木黄酮和大豆苷元两种成分, 其分子结构与雌激素非常相似, 可与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合, 通过 ER 介导的信号转导途径发挥模拟雌激素的生物学效应, 如防治骨质疏松和老年痴呆等。此外, 大豆异黄酮还具有抗肿瘤、降血脂等生物学功能, 特别是其抗肿瘤作用引起了广泛关注。近年来, 国内外学者对大豆异黄酮抗肿瘤作用进行了大量的体内实验研究, 归纳起来大豆异黄酮的抗肿瘤作用途径主要包括^[16-17]: (1) 阻滞细胞周期进程, 抑制肿瘤细胞增殖; (2) 诱导肿瘤细胞凋亡; (3) 抑制肿瘤细胞侵袭转移; (4) 抗肿瘤血管生成。目前认为大豆异黄酮影响参与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭转移和血管生成等生物学行为调节的相关基因表达水平是其抗肿瘤作用的主要分子基础, 但大豆异黄酮调节这些基因表达的具体分子机制还不清楚。Dang ZC 等利用荧光素酶报告基因检测方法首先证实染料木黄酮对小鼠成骨祖细胞 KS483 的 PPAR γ 具有激活作用^[18], 随后 Mezei O 等采用报告基因检测方法同样证实了染料木黄酮和大豆苷元对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 PPAR γ 具有激活作用, 这些研究结果提示大豆异黄酮是 PPAR γ 的天然配体^[7]。本研究采用 PPAR γ 介导的荧光素酶报告基因检测方法观察了 GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞 PPAR γ 的激活作用, 结果显示 DEN、DAI 和 ROS 均可明显增强乳腺癌 MCF-7 细胞的荧光素酶报告基因表达活性, 且 GEN、DAI 的作用存在剂量依赖性效应趋势, 而 PPAR γ 特异性抑制剂 GW9662 与 GEN、DAI 和 ROS 联合处理 MCF-7 细胞时, GEN、DAI 和 ROS 对 MCF-7 细胞的荧光素酶报告基因表达活性与对照组无明显差异, 进一步证实了 GEN、DAI 是 PPAR γ 的配体, 可激活 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径。体外实验研究已经证实大豆异黄酮对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖具有明显抑制作用^[19-21], 但这种抑制作用是否与其作为 PPAR γ

的配体激活肿瘤细胞 PPAR γ 信号转导通路有关尚不清楚。本研究采用 CCK-8 比色法观察了 GEN、DAI 对 MCF-7 细胞增殖的影响与 PPAR γ 信号途径的关系, 结果显示 8×10^{-5} mol/L 的 GEN、DAI 对乳腺癌 MCF-7 细胞有明显抑制作用, 而 PPAR γ 的特异性拮抗剂 GW9662 与 GEN、DAI 联合处理肿瘤细胞时, GEN、DAI 对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用明显减弱, 提示 GEN、DAI 可通过激活 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径抑制其增殖。

综上所述, 人乳腺癌 MCF-7 细胞存在 PPAR γ 表达, PPAR γ 介导的荧光素酶报告基因检测证实两种大豆异黄酮成分和罗格列酮均可激活 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径。罗格列酮和大豆异黄酮均能明显抑制 MCF-7 细胞增殖, 而 PPAR γ 的特异性拮抗剂 GW9662 可明显削弱罗格列酮和大豆异黄酮对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用, 提示大豆异黄酮抑制 MCF-7 细胞增殖与其作为 PPAR γ 配体激活 MCF-7 细胞的 PPAR γ 信号途径有关, 但其下游的分子机制还有待于进一步研究和探讨。

参考文献 (References)

- [1] Messina M. A brief historical overview of the past two decades of soy and isoflavone research[J]. J Nutr, 2010, 140(7):1350S-4S
- [2] Wietrzyk J, Gryniewicz G, Opolski A. Phytoestrogens in cancer prevention and therapy--mechanisms of their biological activity[J]. Anti-cancer Res, 2005, 25(3c):2357-66
- [3] Messina MJ, Persky V, Setchell KD, et al. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data [J]. Nutr Cancer, 1994, 21(2): 113-31
- [4] Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Drug Insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(2):145-56
- [5] Wang T, Xu J, Yu X, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 58(1):1-14
- [6] Okumura T. Anti-cancer action by PPARgamma ligand [J]. Nippon Rinsho, 2010, 68(2):267-72
- [7] Mezei O, Banz WJ, Steger RW, et al. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells[J]. J Nutr, 2003, 133(5):1238-43
- [8] Vignati S, Albertini V, Rinaldi A, et al. Cellular and molecular consequences of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation in ovarian cancer cells[J]. Neoplasia, 2006, 8(10):851-61
- [9] Weng JR, Chen CY, Pinzone JJ, et al. Beyond peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling: the multi-facets of the antitumor effect of thiazolidinediones[J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(2): 401-13
- [10] Kim EH, Surh YJ. The role of 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J (2), an endogenous ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, in tumor angiogenesis [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(11):1544-53
- [11] Ondrey F. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway targeting in carcinogenesis: implications for chemoprevention[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1):2-8

- [12] Kim KY, Kim SS, Cheon HG. Differential anti-proliferative actions of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists in MCF-7 breast cancer cells [J]. Biochem Pharmacol, 2006,72 (5): 530-40
- [13] Lin MS, Chen WC, Bai X, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits cell growth via apoptosis and arrest of the cell cycle in human colorectal cancer [J]. J Dig Dis, 2007,8(2):82-8
- [14] Freudlsperger C, Moll I, Schumacher U, et al. Anti-proliferative effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists on human malignant melanoma cells in vitro [J]. Anticancer Drugs, 2006,17(3):325-32
- [15] Krieger HN, Schumacher U, Müller A, et al. The effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone on neuroblastoma SK-N-SH cells in a metastatic xenograft mouse model [J]. Oncol Res, 2010,18(8): 387-93
- [16] Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein [J]. Adv Exp Med Biol, 2004,546:121-65
- [17] Sarkar FH, Adsule S, Padhye S, et al. The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy [J]. Mini Rev Med Chem, 2006,6(4):401-7
- [18] Dang ZC, Audinot V, Papapoulos SE, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) as a molecular target for the soy phytoestrogen genistein [J]. J Biol Chem, 2003,278 (2): 962-7
- [19] Clark JW, Santos MA, Stevenson LE, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitors on the proliferation of human breast cancer cell lines and proteins important in the ras signaling pathway [J]. Int J Cancer, 1996,65(2):186-91
- [20] Choi EJ, Kim GH. Daidzein causes cell cycle arrest at the G1 and G2/M phases in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cells [J]. Phytomedicine, 2008,15(9):683-90
- [21] Jin S, Zhang QY, Kang XM, et al. Daidzein induces MCF-7 breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial pathway [J]. Ann Oncol, 2010,21(2):263-8

封面说明

共同的画卷

封面设计说明

自 1997 年第一只克隆羊多利的诞生拉开了人造生命的序幕,2010 年,可谓是人造生命科学发展的一个新的里程碑。本刊 2011 年封面设计的灵感来自于人造生命技术的蓬勃发展 ① 封面背景以第三代测序技术即基于纳米孔的单分子实时 DNA 测序技术的研制成功为契机(图中,偏下),这为人造生命及人类健康提供了强有力的技术支撑。② 封面图案以 2010 年诺贝尔生理与医学奖的体外受精技术(即试管婴儿),最强壮晶胚的筛选技术,人工卵巢及人类卵细胞的培育技术为主体(图上,右,中,左),这些不仅为不孕不育患者带来了福音,同时为社会的稳定与和谐贡献了力量。③ 封面图案同时也融合了人造生命的最新研究成果即首个能自我生长,繁殖的人造生命细胞 Synthia 的问世(六边形图,右),由干细胞培育出的肺脏(六边形图,左)等最新研究成果。④ 封面图案同时也展示了人造生命发展的伦理学争议与潜在的危机,关于艾滋病的研究取得了很多成就,但我们还没有攻克艾滋病,特别是 Superbug 耐药性超级细菌的出现,让无数人感到前所未有的恐慌(六边形,中)。⑤ 生命科学的一切研究成果,只不过是生物医学历史的长河中一朵浪花,因此图片采用波浪形设计,如河流奔涌向前,如画卷色彩缤纷,如电影胶片所有的成就与辉煌一闪而过,未来会更加让人期待。新技术新理论的发明与发展,需要有准备的大脑,也需要灵光突闪的思想火花。对于与人类密切相关的生物医学领域,我们如图中的小孩一样,睁大纯真的眼睛,好奇的观察、了解 我们也需要运用一系列的技术手段,面对未知的一个个"黑箱"问题,需要细心大胆的研究、推断 同时我们需要时刻警觉生命科学技术发展应用这把双刃剑潜伏的危机,应当科学探索并利用自然规律来更好的为人类服务。

我们坚信,《现代生物医学进展》正是为生物医学领域的科研工作者提供了这样一个可以充分挥洒展示的画卷的平台,不断记录着生物医学领域最新最成功的成果。这是我们共同的画卷,让我们与你们共同分享灵感与喜悦,成功与辉煌!