

# 大豆异黄酮的生理作用及其在医学方面的研究进展

刘春龙<sup>1,2</sup>, 李忠秋<sup>3</sup>, 孙海霞<sup>1</sup>, 李长胜<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院东北地理与农业生态研究所, 黑龙江省黑土生态重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150081; <sup>2</sup>东北农业大学动物科技学院, 黑龙江 哈尔滨 150030; <sup>3</sup>黑龙江省农业科学院畜牧研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:**大豆异黄酮是大豆生长过程中形成的一类次级代谢产物。近年来研究发现大豆异黄酮在预防癌症、骨质疏松症、心血管疾病和改善妇女更年期综合症等方面具有广泛的生物效应, 现对其生理作用及在医学方面的研究进展予以综述。

**关键词:**大豆异黄酮; 生理作用; 医学; 研究进展

**中图分类号:** TS201.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1000-9841(2008)04-0693-04

## Research Progress and Physiological Function of Soybean Isoflavone on Medicine

LIU Chun-long<sup>1,2</sup>, LI Zhong-qiu<sup>3</sup>, SUN Hai-xia<sup>1</sup>, LI Chang-sheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Heilongjiang Key Laboratory of Blacksoil Ecology, Northeast Institute of Geography and Agricultural Ecology, Chinese Academy of Sciences, Harbin 150081; <sup>2</sup>College of Animal Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030; <sup>3</sup>Animal Science Research Centre, Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

**Abstract:** Soybean isoflavones is one of hypo-metabolize production which produced during soybean growth progress. In recent years, many researches had reported that it can prevent cancer, osteoporosis, cardiovascular diseases and menopausal women symptoms. This paper mainly introduced the physiological effects and research progress of soybean isoflavone on domestic and overseas literatures.

**Key words:** Soybean isoflavone; Physiological function; Medicine; Research progress

早期研究中,大豆异黄酮被认为是产生大豆食品的苦涩味和收敛性因子之一,因此常作为不良成分而试图将其除去。自1986年美国科学家发现大豆中抑制癌细胞的有效成分是异黄酮类化合物以来,人们开始关注大豆异黄酮的生物活性研究,国内外掀起了对大豆异黄酮生物学活性研究的热潮<sup>[1]</sup>。目前对大豆异黄酮(纯度90%、60%、40%)在人和鼠的医学方面研究报道较多,且作用机理研究的较为深入,相继发现大豆异黄酮具有以下作用:降低乳腺癌、前列腺癌和结肠癌等疾病的发病率<sup>[2-3]</sup>,缓解更年期因雌激素分泌减少而引起的停经期综合症和骨质疏松症<sup>[4]</sup>,有效抑制白血病,可抗疲劳、调节血脂、降低胆固醇、预防心血管疾病,有神经保护作用并可以抗神经退行性疾病,具有抗氧化、抗溶血、抗真菌等广泛的活性<sup>[5-6]</sup>。

### 1 预防癌症作用

Messina等<sup>[7]</sup>总结了有关摄取大豆食品影响致癌危险性的众多研究报告,包括流行病学调查和动物致癌实验,其中65%左右的动物实验报告提示大豆或大豆制品与抑制化学物诱导肿瘤的发生相关,Ham-Ross进一步研究推测这可能与大豆中含有大豆异黄酮有关<sup>[8]</sup>。流行病学研究显示,乳腺癌在世界不同地区的发病率有很大差别,亚洲人群患乳腺癌的危险明显较低,Sarkar等的研究表明亚洲人移居美国并接受西方饮食方式后,其乳腺癌和前列腺癌的发病率明显升高<sup>[9]</sup>,这可能在一定程度上与东西方的饮食结构不同有关<sup>[10]</sup>。大量药理学研究及临床试验证明,大豆及其制品能抑制实验动物肿瘤增生<sup>[11]</sup>,可预防激素依赖型癌症及相关疾病<sup>[12]</sup>。美国国家癌研究中心于1996年将大豆异黄酮的主

收稿日期:2007-12-10

基金项目:哈尔滨市青年科技创新人才专项基金资助项目(2006RFQYN111);黑龙江省教育厅重大计划资助项目(10541x003);国家科技支撑计划资助项目(2006BAD04A03-02)。

作者简介:刘春龙(1976-),男,博士。主要从事反刍动物营养方向的研究工作。

通讯作者:李忠秋,助理研究员。E-mail:Lizhongqiu1974@163.com。

要成分染料木素列为肿瘤化学预防药物发展计划之一,同时美国卫生部下属的全国营养学会也将大豆异黄酮推荐给美国妇女,作为降低乳腺癌发病率的主要措施。大豆异黄酮的抑癌作用涉及多种癌症,如胃癌、乳腺癌、肺癌和直肠癌等,近年来研究表明,其作用于癌细胞的生化靶点和作用机理可能包括以下几个方面:

### 1.1 对酪氨酸蛋白激酶(PTK)活性的抑制效应

生长因子受体的 PTK 活性在细胞促有丝分裂信号转导过程中起重要作用。生长因子与生长因子受体结合后,激活生长因子受体 PTK,进而诱发一系列复杂的细胞质和细胞核反应,如蛋白质磷酸化、第二信使产生和早期基因的转录等,将促有丝分裂信号转导到核内,调控细胞增殖。Akiyama 等<sup>[13]</sup>首次报道三羟异黄酮是 PTK 活性的强抑制剂以来,有关的研究报道日益增多,由于 PTK 活性在细胞增殖信号转导通路中的重要性,多数学者认为大豆异黄酮对 PTK 活性的抑制作用是其抗癌效应的重要分子机制。

### 1.2 抑制血管中内皮细胞增殖

肿瘤组织生长需要新生血管提供营养。通过对大鼠肝细胞培养研究大豆异黄酮的抑制血管生成作用机制时发现大豆黄酮和染料木素有阻止 CYP1A1 酶活性作用,而此酶与血管生成有关,这种抑制作用对 CYP1A1 酶对 RNA 转录水平无作用,推测大豆异黄酮对 CYP1A1 酶有直接作用,从而有助于防止血管生成。

### 1.3 调节细胞周期并诱发细胞凋亡

在体外培养细胞的细胞周期观察中,染料木素和大豆黄酮可使白血病细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 期(Swiss3T<sub>1</sub> 细胞)、G<sub>2</sub> 期(P<sub>388</sub> 细胞)、G<sub>2</sub>/M 期或 S 期(Jurkat 细胞)。异黄酮浓度的高低对细胞周期会产生不同的影响,染料木素高浓度(20~30 μg·mL<sup>-1</sup>)时扰乱了 S 期的进行,并诱发细胞凋亡;低浓度(5~10 μg·mL<sup>-1</sup>)时则使 Jurkat 细胞周期阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期。

### 1.4 抑制拓扑异构酶 I 活性

拓扑异构酶 II 参与 DNA 的复制过程,该酶受抑制可能会影响细胞分裂增殖。科学研究证实肿瘤细胞中 DNA-拓扑异构酶 II 复合物稳定化可导致细胞内 DNA 的双键或单键断裂,进而引起细胞生长抑制或死亡。染料木素抑制拓扑异构酶 II 活性是通过稳定的 DNA-拓扑异构酶 II 复合物而实现的。体外研

究发现染料木素不仅在体外抑制纯化的拓扑异构酶 II 活性,也能使完整细胞内与蛋白质结合的 DNA 链断裂,进而引起细胞生长抑制或死亡。

### 1.5 雌激素和抗雌激素特性

大豆异黄酮的结构和功能与动物体内雌激素类似,大豆黄酮上的 7,4 位两个羟基间的距离几乎等于 17-β-雌二醇中的 3,17 位羟基间的距离,因此大豆异黄酮具有类雌性激素活性作用和抗激素作用,是一类天然的选择性雌激素受体调节剂<sup>[14]</sup>,当体内雌激素缺乏时,其可成为雌激素促效剂;而当体内雌激素过多时,则可成为雌激素拮抗剂,因而具有雌激素和抗雌激素双重活性<sup>[15]</sup>。乳腺癌是妇女中发病率较高的一种癌症,血中雌激素的浓度越高,患乳腺癌的危险性就越大,由于大豆异黄酮分子与雌激素受体竞争性结合,减少雌激素与受体结合的机会,从而减轻雌激素的促细胞增殖作用,降低与雌激素有关的癌症发病危险。另外,在人体内雌性激素不足时,可起到类雌性激素效果,对妇女绝经后卵巢分泌雌性激素减少而造成的更年期综合症,也具有较好的缓解作用。

### 1.6 抗氧化作用

活性氧在癌变的发生过程中起着重要作用。特别在促癌阶段,由于促癌剂的作用使细胞产生大量的活性氧自由基,从而引起细胞的 DNA、RNA、蛋白质等生物大分子的氧化应激损伤,导致细胞突变和癌变发生。大豆异黄酮的抗肿瘤作用与其抗氧化特性有一定关系,表现在它们可减少活性氧自由基对 DNA 的损伤且对生物膜的氧化破坏也具有保护作用。用含染料木素的饲料喂养小鼠 30 d 后,可显著提高小肠、皮肤等器官的抗氧化酶如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶等活性。

## 2 预防骨质疏松症

大豆异黄酮具有防治骨质疏松症的功效直至 20 世纪 90 年代初才被科学家所证实。大豆异黄酮能提高甲状腺对雌激素的敏感性,使其分泌降钙素及合成维生素 D<sub>3</sub> 的作用加强,对骨骼再吸收有抑制作用,可提高骨质量,预防骨丢失。机体中骨细胞与其它体细胞一样,其新陈代谢也一直处于动态平衡,即坏骨细胞溶出与新骨细胞形成处于平稳,如果两者长期处于失衡状态,溶出大于生成的话,骨量就会减少,达到一定程度使骨骼失去致密性而变得粗疏、脆弱,即出现骨质疏松症。研究表明,大豆黄酮具有

促进成骨细胞增殖、增加骨密度、抑制破骨细胞形成和分化、减少破骨细胞前体增殖的作用<sup>[16-17]</sup>。1995年世界卫生组织进行以夏威夷岛的70岁以上的日本妇女为对象,进行了大豆异黄酮排泄量与骨密度相关的病因学调查研究,结果显示骨密度高的群体其尿中的异黄酮排泄量也较多,而大豆异黄酮的摄入量与尿中异黄酮排泄量有相关关系,提示大豆异黄酮摄入量与骨密度有一定的关系。许多动物实验证实了大豆异黄酮预防骨质疏松的效果:史琳娜等<sup>[18]</sup>在研究大豆异黄酮对去卵巢大鼠骨钙丢失的影响时发现:异黄酮组和雌激素对照组粪钙、尿钙排出量显著低于酪蛋白组和去异黄酮组,钙表观吸收率、钙贮留量、骨密度显著提高,表明大豆异黄酮具有预防骨钙丢失的作用。那晓琳等<sup>[19]</sup>及王晓炜等<sup>[20]</sup>分别通过研究发现,以大豆异黄酮喂饲骨质疏松动物模型可增加去卵巢大鼠股骨骨密度、改善骨的生物力学性能抑制骨量丢失,对骨质疏松症有较好的改善作用。

### 3 预防心血管疾病

流行病学调查发现以大豆及其制品为食品的日本人心血管疾病的发病率要远远低于西方国家。近来证明大豆异黄酮成分尤其是染料木素是抗动脉粥样硬化(AS)的主要活性成分,能够抑制低密度脂蛋白(LDL)的氧化修饰作用,除了具有抗氧化活性阻止胆固醇氧化外,还具有抗溶血活性,从而抑制血小板凝集、阻止平滑肌细胞增殖等作用,所以大豆异黄酮对动脉硬化以及冠状动脉硬化等疾患有明显的预防甚至治疗作用。张玉梅等<sup>[21]</sup>,尹学哲等<sup>[22]</sup>也分别通过试验证明,大豆异黄酮可以减轻高脂饲料诱导的主动脉壁病理变化,增进血清中NO含量和NOS活力,促进iNOS基因在主动脉内的表达,同时具有明显的降低血糖、改善动脉粥样硬化指数、抑制脂质过氧化和血小板聚集的作用,对大鼠糖尿病及其动脉粥样硬化并发症的发生可起到积极的预防和控制作用。

### 4 改善妇女更年期综合症

更年期妇女最常见的热潮红(hot flash)症状,是由于血管舒缩不稳定而引起面部、颈部等部位的皮肤血管扩张、发热、可出现情绪低落、精神沮丧、头痛、畏寒、恶心等紊乱症状,其发生的主要原因与妇女绝经后卵巢分泌的雌激素分泌水平下降有关。流

行病学研究显示,在常吃大豆食品的亚洲国家,更年期综合症的发病率只有美国的1/3,亚洲妇女更年期不适症也明显比西方妇女轻微,出现热潮红症状的比例在欧洲为70%~80%,马来西亚为57%,而在中国仅为18%。另据临床调查显示:日本女性更年期综合症与欧美国家女性相比较,其症状较轻,这是因为日本女性血液中异黄酮类物质含量高于欧美国家的女性,而大豆异黄酮能够缓解因雌激素分泌不平衡所形成的临床症状。国外也作了大量关于绝经妇女食用大豆食品对绝经期综合症和阴道细胞学影响的研究,结论不一致。对日本绝经后妇女进行的一项前瞻性研究表明,热潮红发生率与大豆食物或大豆异黄酮摄入量成负相关关系,在这项研究中,摄入高剂量大豆异黄酮( $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )的妇女与摄入低剂量( $20\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ )的妇女比较,发生热潮红的相对危险性是0.42。大多数人群干预研究都表明,大豆异黄酮对更年期妇女热潮红的发生率及严重程度有明显改善作用,每天食用30 mg以上的大豆异黄酮,即可降低30%~50%热潮红症状;澳大利亚的科学家研究发现更年期的妇女如果每天食用45 g大豆粉,其更年期综合症的发病率就会降低40%。但也有少数研究报道指出,大豆异黄酮对改善妇女更年期热潮红症状无明显效果,这可能与试验地区、受试人群、大豆制品的形式以及试验时间等多种因素有关。

### 5 其它生理作用

大豆异黄酮对某些雌激素依赖性的疾病和老年病如:更年期综合症、糖尿病及其并发症、肾疾病、牙周炎有一定的预防和治疗作用,可减轻对斑形脱发的易感性,能改变脑的形态学参数和生殖内分泌参数,并使视网膜增厚<sup>[23]</sup>;利用大豆异黄酮的雌激素调节作用可进一步进行减肥和美容,冯晓凡等<sup>[24]</sup>通过大豆异黄酮对肥胖大鼠的干预,观察大鼠体重、血脂及血清瘦素水平的变化,结果表明大豆异黄酮对肥胖大鼠有减肥作用,机制可能与其调节机体内瘦素表达和分泌有关。Rivas等<sup>[25]</sup>研究了大豆异黄酮的抗高血压作用,表明长期饮用豆浆对原发性高血压患者有显著的降压作用,且尿中染料木素的浓度与血压值特别是舒张压之间存在显著的对应关系。

### 参考文献

[1] 孙艳,庄逢源.大豆异黄酮的微生物转化[J].微生物学通报,

- 2005,32(5):147-150. (Sun Y, Zhuang F Y. Soybean isoflavone and microbes[J]. Microbiology, 2005, 32(5):147-150. )
- [2] Lu L J W, Anderson K E, Grady J J, et al. Decreased ovaria hormones during a soya diet; implications for breast cancer prevention [J]. Cancer Research, 2000, 60:4112-4121.
- [3] Teede H J, Dalais F S, Kotsopoulos D, et al. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects; a placebo controlled study in men and postmenopausal women [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001, 86:3053-3060.
- [4] Watanabe S, Uesugi S, Kikuchi Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2001, 56:302-312.
- [5] Zittermann A, Geppert J, Baier S, et al. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults [J]. European Journal of Nutrition, 2004, 43:100-108.
- [6] 虞丹. 植物雌激素-大豆异黄酮的药理作用研究概况[J]. 海峡药学, 2007, 19(2):9-12. (Yu D. Research of isoflavone on pharmacology [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2007, 19(2):9-12. )
- [7] Messina M J, Persky V, Setchell K D R, et al. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data [J]. Nutr Cancer, 1994, 21:113-131.
- [8] Horn-Ross P L, Barnes S, Lee M, et al. Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies development of a database [J]. Cancer Causes and Control, 2000, 11(4):280-109.
- [9] Sarkar F H, Li Y W. Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2002, 21(3):265-280.
- [10] Ganry O. Phytoestrogen and breast cancer prevention [J]. European Journal of Cancer Prevention, 2002, 11(6):519-522.
- [11] 余小平, 糜漫天, 朱俊东, 等. 染料木黄酮对 MDAMB-453 乳腺癌细胞 VEGF 表达的影响 [J]. 营养学报, 2005, 4:322-324. (Yu X, Mi M T, Zhu J D. Effect of genistein on expression of vascular endothelial growth factor in MDA-MB453 breast cancer cells [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2005, 4:322-324. )
- [12] Morton M S, Arisaka O, Miyake N, et al. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age [J]. Journal of Nutrition, 2002, 132(10):3168-3171.
- [13] Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases [J]. Journal of Biological Chemistry, 1987, 262(12):5592-5595.
- [14] Messina M. Soyfoods and soybean phytoestrogens (isoflavones) as possible alternatives to hormone replacement therapy (HRT) [J]. European Journal of Cancer, 2000, 36:71-77.
- [15] Kang H J, Ansbacher R, Hammoud M M. Use of alternative and complementary medicine in menopause. International [J]. Journal of Gynecology and Obstetrics, 2002, 79:195-207.
- [16] Sugimoto E, Yamaguchi M. Stimulatory effect of daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cell [J]. Biochemical Pharmacology, 2000, 59(5):471-475.
- [17] Rassi C M, Lieberherr M, Chaumaz G, et al. Down-regulation of osteoclast differentiation by daidzein via caspase 3 [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2002, 17(4):630-638.
- [18] 史琳娜, 苏宜香. 大豆异黄酮类对去卵巢大鼠骨丢失的影响 [J]. 营养学报, 2000, 22(2):113-118. (Shi L N, Su Y X. The influence of soybean isoflavones on bone loss in ovariectomized female rats [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2000, 22(2):113-118. )
- [19] 那晓琳, 刘晓华, 崔红斌. 大豆异黄酮对去卵巢大鼠骨力学性能的影响 [J]. 中国公共卫生, 2004, 20(3):264-265. (Na X L, Liu X H, Cui H B. Effects of soybean isoflavone on bone biomechanics in ovariectomized rats [J]. Chinese Journal of Public Health, 2004, 20(3):264-265. )
- [20] 王晓炜, 程光宇, 吴京燕, 等. 大豆异黄酮和牛初乳复合制剂对去卵巢大鼠骨密度及子宫组织抗氧化作用的研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(2):297-302. (Wang X W, Cheng G Y, Wu J Y, et al. Effects of complexes of soy isoflavones and bovine colostrum (SIBC) on bone density and anti-oxidant of uterus in OVX Rats [J]. Food Science, 2007, 28(2):297-302. )
- [21] 张玉梅, 滕燕平, 邱隽, 等. 大豆异黄酮抗高脂型大鼠主动脉血管壁粥样硬化斑块形成研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2003, 4(1):1-4. (Zhang Y M, Teng Y P, Qiu J, et al. Soy Isoflavones Inhibits atherosclerotic plaque formation in aorta of hypercholesterolemia rats and regulates gene expression of inducible nitric oxide synthase and adhesion molecules [J]. China Preventive Medicine, 2003, 4(1):1-4. )
- [22] 尹学哲, 全吉淑, 金泽武道, 等. 大豆异黄酮和皂甙对糖尿病大鼠抗动脉粥样硬化活性的研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(1):26-28. (Yin X Z, Quan J S, Takemichi K, et al. Anti-atherosclerotic effect of soybean isoflavones and soyasaponins in diabetic rats [J]. China Preventive Medicine, 2004, 38(1):26-28. )
- [23] McElwee K J, Niiyama S, Freyschmidt-Paul P, et al. Dietary soy oil content and soy-derived phytoestrogen genistein increase resistance to alopecia areata onset in C3H/HeJ mice [J]. Experimental Dermatology, 2003, 12(1):30-36.
- [24] 冯晓凡, 陈世伟, 张立实. 大豆异黄酮对肥胖大鼠血脂及瘦素水平的影响 [J]. 现代预防医学, 2006, 33(2):131-132. (Feng X F, Chen S W, Zhang L S. The effect of soy isoflavones on the level of blood lipid and leptin of the obese rats [J]. Modern Preventive Medicine, 2006, 33(2):131-132. )
- [25] Rivas M, Garay R P, Escanero J F. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension [J]. Journal of Nutrition, 2002, 132(7):1900-1902.