

大豆异黄酮对雄性动物生殖系统的影响

袁晓雪^{1,3}, 李丽立¹, 肖朝武², 孔祥峰¹

(1. 中国科学院 亚热带农业生态研究所, 亚热带农业生态过程重点实验室, 湖南 长沙 410125; 2. 加拿大卫生部 食品署营养局分子实验室, 加拿大 渥太华 K1A0L2; 3. 中国科学院 研究生院, 北京 100049)

摘要:大豆异黄酮具有雌激素样作用和抗雌激素样作用,其是否对雄性生殖系统产生副作用仍存在争论。文章综述了大豆异黄酮对雄性动物生殖性能的影响,包括对生殖器官、生殖激素以及性行为等的影响,为提高畜禽的繁殖性能以及为人类合理、健康、安全利用大豆产品提供科学依据。

关键词:大豆异黄酮; 雄性动物; 生殖系统

中图分类号: R114

文献标识码: A

文章编号: 1000-9841(2011)03-0522-04

Effects of Soy Isoflavones on the Reproductive System in Male Animals

YUAN Xiao-xue^{1,3}, LI Li-li¹, XIAO Chao-wu², KONG Xiang-feng¹

(1. Key Lab of Process of Subtropical Agriculture, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, Hunan; 2. Nutrition Research Division, Food Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, Ottawa K1A0L2, Canada; 3. Graduate College, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Soy isoflavones have estrogen-like effects and anti-estrogen-like effects; whether they have side effects on male reproductive system is still in dispute. This paper summarized the soy isoflavones' influence on reproductive performance of male animals, the system including reproductive organs, reproductive hormones and sexual behavior, which provided a scientific basis for improving the reproductive performance of livestock and poultry, as well as reasonably soy products using.

Key words: Soy isoflavones; Male animal; Reproductive system

大豆异黄酮是一类和蛋白质紧密结合的植物激素,主要包括大豆黄酮(Daidzin, Dai)、染料木黄酮(Genistein, Gen)和黄豆黄素(Glycitin)^[1]。标准的大豆异黄酮应包括染料木素、大豆素和6-甲氧基大豆素及其糖苷配基,其结构相对稳定,易于通过细胞膜与受体蛋白及酶结合。它的双酚化学结构,与动物和人体分泌的内源性雌激素结构十分相似,并且能够和雌激素受体结合,从而表现出雌激素活性和抗雌激素活性这2种重要的生物学活性^[2],至于表现为何种活性主要取决于内源性雌激素含量、组织器官的雌激素受体水平以及大豆异黄酮的局部浓度^[3]。大量研究表明,大豆异黄酮对心血管疾病^[4]、某些肿瘤^[5-6]、骨质疏松症以及更年期综合症有预防与治疗作用^[7];能提高甲状腺激素水平^[8-9];提高肝脏中低密度脂蛋白受体含量^[10];抑制肝脏中类固醇调节因子结合蛋白的表达^[11-12],从而起到降低血脂的作用。

过去研究主要集中在大豆异黄酮对实验动物生长性能、机体免疫力以及雌性动物繁殖机能与生

殖性能的影响上,对雄性动物生殖性能的研究报道较少。在动物生产实验中,大豆异黄酮显著影响实验动物的繁殖系统及其功能,并具有明显的性别差异性^[13],其雌激素样作用和抗雌激素样作用是否对雄性生殖系统产生副作用仍存在争论。该文就大豆异黄酮对雄性动物生殖系统影响的关键问题进行了系统的综述和分析。

1 大豆异黄酮对雄性动物生殖器官的影响

大量研究表明,大豆异黄酮在发挥抗癌、抗动脉硬化、抗骨质疏松等有益作用的同时,对雄性动物的生殖亦有重要的影响。王国杰等报道,大豆异黄酮可促进小公鸡睾丸发育,刺激雄性第二性征(如鸡冠增大)^[14]。给25~30日龄断奶大鼠饲喂100 mg·kg⁻¹大豆异黄酮,雄性仔鼠睾丸重和血清睾酮水平分别提高19.87% ($P < 0.05$)和14.85% ($P < 0.05$)^[15]。其生理机制可能与大豆异黄酮提高了雄性动物体内生长激素的水平,促进了雄性动物的生长有关。这与蒋春霞^[16]研究结果不一致,其

收稿日期:2011-03-04

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30972118);湖南省基金资助项目(08JJ3080)。

第一作者简介:袁晓雪(1987-),女,在读硕士,研究方向为畜禽营养生理。Email:yuanxiaoxue_32@163.com

通讯作者:李丽立(1955-),女,研究员,主要从事畜禽健康养殖研究。Email:lili@isa.ac.cn。

对青春期大鼠给予 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的大豆异黄酮灌胃发现,大鼠的睾丸指数显著低于正常对照组 ($P < 0.05$),大鼠睾丸发育迟缓,出现不同程度生精障碍。韩兆玉等^[17]为探索大豆异黄酮的剂量效应及其对生殖器官的影响,给性成熟雄性小鼠饲喂 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的大豆异黄酮,能极显著提高睾酮分泌水平 ($P < 0.01$),睾丸显著增重 ($P < 0.05$),提高了精液质量。这可能是大豆异黄酮具有弱雌激素活性,能与下丘脑和垂体等的雌激素受体不同程度地结合,促进雄性动物睾酮的生成与释放,进而促进了精子的发生和成熟,促进了睾丸的生长^[18]。

大量实验结果表明,大豆异黄酮对雄性动物的生殖系统产生实质性的病理学变化,造成不良影响,并且对雄性动物生殖机能的影响存在剂量依赖性,低剂量的大豆异黄酮有益于雄性动物的生殖性能,但就其产生副作用的阈值存在很大争议。崔洪斌等^[19]研究发现,经高剂量大豆异黄酮 ($900 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 日粮,相当于人正常摄入量的 900 倍)处理后的雄性成年大鼠,其睾丸和附睾与活体重的比值均显著低于低剂量组 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 相当于成人每日推荐摄入量)和中剂量组 ($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 相当于人正常摄入量的 300 倍),与基础组存在显著差异 ($P < 0.05$)。同时,高剂量组大鼠的睾丸体积明显减小,大部分曲精小管的管腔内无成熟精细胞,少数曲精小管内精母细胞减少,层次紊乱,并出现核浓缩现象;而低剂量组和中剂量组大鼠的各项指标没有发生明显改变。因此可得出大豆异黄酮对雄性动物生殖性能产生副作用的阈剂量可能在 $300 \sim 900 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 之间,相当于人体正常摄入量的 300 ~ 900 倍。还有研究表明,染料木黄酮 (Genistein, Gen) 也可对雄性大鼠的生殖系统造成不可逆性的改变,成年大鼠通过饲喂混入染料木黄酮 ($900 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的饲料 6 周后大鼠睾丸和附睾明显变小,乳腺显著增生;给成年大鼠灌胃 $480 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的染料木黄酮,持续 2 个月,可使大鼠精子活度下降。也有研究表明,青春期中大鼠摄入较高剂量 ($> 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 的大豆黄酮可使血睾酮水平降低 35%~38%^[20]。

另有研究表明,饲喂大豆异黄酮的正常成年大鼠能显著降低其前列腺重量,但结果尚不一致^[21]。任国峰等^[22]研究发现,大豆异黄酮可使前列腺增生大鼠的前列腺分泌物减少,其上皮增生程度减轻,前列腺 PAP 和 ACP 水平显著下降,并与剂量相关,尤其是高剂量大豆异黄酮处理组,其前列腺增生程度显著减轻,腺体形态及其重量接近正常对照组,因而高剂量大豆异黄酮在抑制大鼠前列腺增生方

面的作用更为显著。这可能是由于大豆异黄酮表现出抗雌激素活性,与雌二醇 (Estradiol-benzoate E_2) 竞争结合雌激素受体 β ,其替代结合产生的占位效应,致使雌二醇不能产生完整有效的激素活性,从而抑制了蛋白合成,进而也抑制了有丝分裂,对与激素相关的疾病具有保护作用^[23]。但是大豆异黄酮抑制大鼠前列腺增生的生理机制尚不清楚,有待于进一步研究。

总之,大豆异黄酮对雄性动物生殖机能的影响是多方面的,影响几乎涉及雄性动物的所有生殖器官,其作用大小与实验动物及其性别、年龄、大豆异黄酮的用量及其饲喂期的长短等因素有关。

2 大豆异黄酮对雄性动物生殖激素的影响

1.1 脑部生殖激素

大豆黄酮具有弱的雌激素活性,它的雌激素活性相当于雌二醇活性的 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ 倍,能与下丘脑和垂体等雌二醇受体不同程度地结合,通过调节动物的内分泌系统来发挥其生理作用。

王根林等^[24]证明大豆异黄酮以雌激素受体为中介,既影响下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 水平,也可能影响垂体 GnRH 受体基因表达。大豆异黄酮长期处理可显著上调雄性仔猪的 GnRH 受体水平,而对雌性则不明显。这可能是由于下丘脑和垂体是性腺激素受体的主要存在部位,具有雌激素活性的大豆黄酮一方面可通过改变 GnRH 水平,从而影响垂体 GnRH 受体基因的表达及其受体的合成;另一方面可通过直接与垂体性腺激素受体结合,进而影响 GnRH 受体基因的表达或合成^[25]。垂体 GnRH 受体的改变具有深远的生理意义, GnRH 受体的上调或下调都可能改变其脉冲分泌,影响 *GTH* 基因的表达,从而调节 FSH 和 LH 的分泌及二者间的比例,从而对整个生殖机能产生影响。

卵泡刺激素 (FSH) 可促进雄性动物精细管的生长,促进生精上皮分裂,刺激精原细胞增殖,并在睾酮的协同作用下促进精子形成。在较低剂量范围内,大豆异黄酮可发挥其类雌激素作用对雄性动物体内 FSH 的分泌产生正反馈调节作用,可以促进内源性 FSH 的分泌。

由垂体前叶所分泌的促黄体素 (LH) 可促进睾丸间质细胞产生并分泌雄激素,对附性腺发育和精子成熟具有重要作用。已有研究证明,天然雌激素可通过与下丘脑或垂体的受体结合,对 LH 的分泌产生负反馈调节。大豆异黄酮可加强抑制雌激素诱导的 LH 分泌的负反馈,并使 LH 峰分泌和正反馈分泌出现延迟,但可提高 LH 正反馈分泌峰值。

1.2 性腺激素

雄激素是一类具有维持雄性第二性征的类固醇激素,主要由雄性动物睾丸间质组织中的间质细胞所分泌。在完整的雄性动物体内雌激素可通过调节内源性睾酮水平而发挥作用。大豆异黄酮具有雌激素活性,可促进雄性动物的睾酮的生成和释放。其机理可能是通过调节雄性神经内分泌轴来实现的。有研究表明,一定量的大豆异黄酮能显著抑制雄性大鼠雌二醇的生成,显著促进其睾酮的分泌^[26],提高去势公猪的睾酮水平^[27]。睾酮作为高等动物性激素,不仅能影响动物性行为,还参与机体的代谢调节特别是机体蛋白质的代谢。研究证明大豆异黄酮对不同种别雄性动物具有共同生物效应,它能明显提高雄性鸡^[14]、大鼠^[16]、猪^[28]、湖羊^[29]、公牛^[29]的内源性睾酮水平、生长激素、 β -内啡肽、三碘甲腺原氨酸、胰岛素样生长因子-I (IGF-I)、胰岛素和甲状腺素水平,但却降低了血液中尿酸和胆固醇的浓度,从而有利于肌肉的沉积,加速了肌肉的生长发育,达到了促生长的目的。其可能作用机理为:①大豆异黄酮在下丘脑或垂体与雌二醇竞争性结合雌二醇受体,表现出抗雌激素活性,从而削弱了雌二醇的负反馈调节,引起内源性睾酮的分泌增加,进而促进了雄性动物蛋白质的合成;②通过与下丘脑或垂体等雌二醇的受体结合,降低了生长抑素的水平,从而提高了生长激素水平和IGF-1水平,促进了动物生长。

3 大豆异黄酮对雄性动物生殖性能的其它影响

Barry 等对怀孕 7 d 的 SD 母鼠喂养染料木黄酮 0~1 250 mg·kg⁻¹直到哺乳期结束,断乳后给予鼠喂养同样的剂量直到产后 50 d 处死,结果表明,在 >25 mg·kg⁻¹剂量组子鼠的乳腺组织增生、肥大,与雌激素效应一致,且随剂量增加而加重;子鼠出生体重较轻,雄性子鼠前列腺重量下降,睾丸发育延迟,精子发育迟缓、畸型^[26]。这与 Lee^[30]、周远忠等^[31]研究结果一致。即随着剂量的增加,大豆异黄酮调节雄性动物的性激素水平以及影响雄性动物的性分化作用也逐渐明显。此外,美国北卡罗来纳州威克森林大学浸礼医学中心研究人员发现,雄性成年猴长期食用富含大豆异黄酮饮食,会导致其攻击性行为和社会行为发生极大变化。

4 结束语

随着大豆蛋白及其制品消费量的不断增加以

及在畜禽饲料中的广泛使用,大量摄入或饲喂大豆异黄酮是否对人类及动物的雄性生殖系统的早期发育和生殖生理机能不良影响已成为一个最令人担忧的问题。与此同时,当今雄性生殖力有下降的趋势,尽管原因可能是多方面或综合性的,但大量不断增加的环境特别是食物或饲料中的雌激素或具有雌激素功能的类激素成分很可能起着较直接而不可忽视的作用,因此研究大豆异黄酮对雄性动物生殖性能的影响,为提高畜禽的繁殖性能以及为人类合理、健康、安全利用大豆产品提供科学依据有重要意义。

参考文献

- [1] 皮雄娥,费迪波,王龙英,等. 大豆异黄酮及其生理功能的研究进展[J]. 饲料工业,2005,26(4):11-14. (Pi X E, Fei D B, Wang L Y, et al. Advance on soy isoflavone and its physiological function [J]. Feed Industry, 2005, 26(4): 11-14.)
- [2] Setchell K D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1998, 68 (Suppl): 1333-1346.
- [3] Tham D M, Gardner C D, Haskell W L, et al. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence [J]. Journal Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998, 83: 2223-2235.
- [4] Anthony M S, Clarkson T B, Bullock B C, et al. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 1997, 17: 2524-2531.
- [5] 张俊文,王丕龙,汤为学. 大豆异黄酮诱导人胃癌细胞株 SGC-7901 凋亡的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(3): 329-331. (Zhang J W, Wang P L, Tang W X. The effect of soybean isoflavones on induction of apoptosis on gastric cancer cell SGC-7901 [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2004, 29(3): 329-331.)
- [6] Hermansen K, Sondergaard M, Hoie L, et al. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects [J]. Diabetes Care, 2001, 24: 228-233.
- [7] 闫作梅,顾雪峰,韩俊. 大豆异黄酮的功能和开发前景的研究进展[J]. 大豆通报, 2006(1): 34-36. (Yan Z M, Gu X F, Han J. Advance on the development and function of soybean isoflavone [J]. Soybean Bulletin, 2006(1): 34-36.)
- [8] Kerwin S M. Soy saponins and the anticancer effects of soybeans and soy-based foods [J]. Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents, 2004, 4: 263-272.
- [9] Xiao C W, L'Abbe M R, Gilani G S, et al. Dietary soy protein isolate and isoflavones modulate hepatic thyroid hormone receptors in rats [J]. Journal of Nutrition, 2004, 134: 743-749.
- [10] Lovati M R, Manzoni C, Gianazza E, et al. Soybean protein products as regulators of liver low-density lipoprotein receptors. I. identification of active b-conglycinin subunits [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1998, 46: 2474-2480.

- [11] Moriyama T, Kishimoto K, Nagai K, et al. Soybean beta-conglycinin diet suppresses serum triglyceride levels in normal and genetically obese mice by induction of beta-oxidation, downregulation of fatty acid synthase and inhibition of triglyceride absorption [J]. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2004, 68:352-359.
- [12] Tovar A. R, Murguía F, Cruz C, et al. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rat with chronic nephritic syndrome [J]. *Journal of Nutrition*, 2002, 132:2562-2569.
- [13] 高春生, 杨国宇, 王艳玲, 等. 大豆异黄酮在动物生产中的应用现状[J]. *大豆科学*, 2007, 26(1):96-99. (Gao C S, Yang G Y, Wang Y L, et al. Research on application of daidzein in animal production [J]. *Soybean Science*, 2007, 26(1):96-99.)
- [14] 王国杰, 韩正康. 红三叶草总异黄酮对小公鸡生长及血清睾酮水平的影[J]. *动物学研究*, 1994, 15(3):65-69. (Wang G J, Han Z K. Effects of total isoflavones of red clover on male broiler growth and serum testosterone concentration [J]. *Zoological Research*, 1994, 15(3):65-69.)
- [15] 刘根桃. 异黄酮植物雌激素—大豆异黄酮对动物生长和泌乳的影响及神经内分泌机理的研究[D]. 南京:南京农业大学, 1996. (Liu G T. Studies of soy isoflavone affecting on growth and lactation of animals and the mechanism of neuroendocrine [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 1996.)
- [16] 蒋春霞, 潘连军, 冯耀, 等. 大豆异黄酮对雄性大鼠生殖器官生长发育的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(4):351-355. (Jiang C X, Pan L J, Feng Y, et al. High-dose daidzein affects growth and development of reproductive organs in male rats [J]. *National Journal of Andrology*, 2008, 14(4):351-355.)
- [17] 韩兆玉, 王根林, 陈雯, 等. 大豆异黄酮对小鼠精子质量、睾丸重量及睾酮水平的影响[J]. *中华男科学*, 2003, 9(8):566-568. (Han Z Y, Wang G L, Chen W, et al. Effects of daidzein on sperm quality, testis gain and testosterone in mice [J]. *National Journal of Andrology*, 2003, 9(8):566-568.)
- [18] Adams N R. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle [J]. *Journal of Animal Science*, 1995, 73(5):1509-1515.
- [19] 崔洪斌, 迟晓星, 李百祥, 等. 大豆异黄酮对雄性大鼠生殖系统的影响[J]. *卫生毒理学杂志*, 2003, 17(3):164-166. (Cui H B, Chi X X, Li B X, et al. Effects of soy isoflavone on reproductive system in male rats [J]. *Journal of Health Toxicology*, 2003, 17(3):164-166.)
- [20] Pan L, Xia X, Feng Y, et al. Exposure of juvenile rats to the phytoestrogen daidzein impairs erectile function in a dose-related manner in adulthood [J]. *Journal of Andrology*, 2008, 29(1):55-62.
- [21] Kwon S M, Kim S I, Chun D C, et al. Development of rat prostatitis model by oral administration of isoflavone and its characteristics [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2001, 42(4):395-404.
- [22] 任国峰, 黄忆明. 大豆异黄酮对大鼠前列腺增生的抑制作用[J]. *湖南医科大学学报*, 2003, 28(4):343-346. (Ren G F, Huang Y M. Inhibitive effect of soybean isoflavone on prostate hyperplasia in rats [J]. *Bulletin of Human Medical University*, 2003, 28(4):343-346.)
- [23] Tham D M, Gardner C D, Haskell W L. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998, 83(7):2223-2235.
- [24] 王根林, 陈杰, Parvizi N. 大豆黄酮和雌二醇体外灌流公猪垂体组织对 GnRH 诱导下 LH 分泌的影响[J]. *南京农业大学学报*, 1999, 22(1):65-68. (Wang G L, Chen J, Parvizi N. Effects of daidzein and estradiol on GnRH induced LH in vitro release from the pituitaries of male pigs in the perfusion system [J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 1999, 22(1):65-68.)
- [25] 柴映青, 安自朝. 大豆黄酮对畜禽内分泌及生产的影响[J]. *国外畜牧学—猪与禽*, 2004, 24(1):13-15. (Cai Y Q, An Z Z. Effects of daidzein on the performance and related endocrine secretion in livestock and poultry [J]. *Foreign Animal Science-Swine and Poultry*, 2004, 24(1):13-15.)
- [26] Barry D, Thomas J, Lomax L G, et al. Effects of dietary genistein exposure during development on male and female CD (Sprague-Dawley) rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(6):647-663.
- [27] 郭慧君, 韩正康, 王国杰. 日粮添加大豆异黄酮对去势仔猪生长性能及有关内分泌的影响[J]. *中国畜牧杂志*, 2002, 38(2):17-18. (Guo H J, Han Z K, Wang G J. Effect of supplementation of daidzein in diet on the performance and related endocrine secretion in castrated piglets [J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2002, 38(2):17-18.)
- [28] 张响英. 大豆异黄酮对仔猪血清 IGF-I、睾酮水平及其细胞免疫功能影响的研究[D]. 南京农业大学硕士生论文, 2001. Zhang X Y. (Effects of Daidzein on the Level of IGF-I, testosterone and cellular immune function in male piglets [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2001.)
- [29] 陈杰, 杨国宇, 韩正康. 大豆异黄酮对反刍动物血清睾酮和瘤胃消化代谢的影响[J]. *江苏农业研究*, 1999, 20(2):17-19. (Chen J, Yang G Y, Han Z K. Effect of daidzein on serum testosterone and rumen digestion, metabolism in ruminates [J]. *Jiangsu Agricultural Research*, 1999, 20(2):17-19.)
- [30] Lee B J, Kang J K, Jung E Y, et al. Exposure to genistein does not adversely affect the reproductive system in adult male adapted to a soy-based commercial diet[J]. *Journal of Veterinary Science*, 2004, 5(3):227-234.
- [31] 周远忠, 申旭波, 袁国平, 等. 大豆异黄酮对雄性子代大鼠生殖系统影响[J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(4):450-451. (Zhou Y Z, Shen X B, Yuan G P, et al. Effects of soy isoflavone on reproductive system of male rats [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2008, 24(4):450-451.)