

# 大豆异黄酮的药理作用 I

郑高利 (浙江省医学科学院, 杭州 310013)

大豆异黄酮包括金雀异黄素(Genistein)、大豆甙元(Daidzein, 又称大豆黄酮)及其相应的葡萄糖甙:金雀异甙(Genistin)和大豆甙(daidzin),天然状态下多以甙的形式存在。大豆及大豆制品都含有异黄酮,如大豆粉中含 $2014\mu\text{g/g}$ ,豆腐中含 $531\mu\text{g/g}$ 干重,大豆分离蛋白中含 $987\mu\text{g/g}$ ,大豆浓缩蛋白中含 $73\mu\text{g/g}$ ,大豆速溶饮料中含 $1918\mu\text{g/g}$ 干重<sup>[1]</sup>。流行病学调查和生物医学研究均发现大豆及大豆制品有广泛的生物功效,如防治癌症、降低血脂、抗动脉粥样硬化和改善妇女更年期症状等,这均和它所含大豆异黄酮有关。本文对大豆异黄酮的主要药理作用作一综述。

## 1 抗氧化作用

金雀异黄素含5,7,4'三个酚羟基,大豆甙元含7,4'二个酚羟基。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,熄灭自由基,终止了自由基的连锁反应。

Hem<sup>[2]</sup>发现金雀异黄素和大豆甙元均能明显抑制 $\text{Fe}^{2+} - \text{ADP} - \text{NADPH}$ 系统引发的大鼠肝微粒体脂质过氧化物形成, $\text{IC}_{50}$ 分别为 $1.8 \times 10^{-4}\text{M}$ 和 $6.0 \times 10^{-4}\text{M}$ 。对黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统引发的超氧阴离子 $\text{O}_2^-$ 产生的影响更敏感<sup>[3]</sup>, $20\mu\text{M}$ 的金雀异黄素几乎能完全抑制 $\text{O}_2^-$ 的产生,相同浓度的大豆甙元抑制率为80%。对促癌剂TPA诱发的人白血病细胞株(HL-60)产生 $\text{H}_2\text{O}_2$ 的抑制作用相对较弱。金雀异黄素对紫外线和Fenton反应致牛胸腺DNA氧化产生8-OHdG(8-羟基脱氧鸟苷)有明显的抑制作用<sup>[4]</sup>。金雀异黄素还能直接对抗抗氧化物对细胞的损害,使 $\text{H}_2\text{O}_2$ 或5-羟巴比妥酸引起的红细胞裂解受到明显的抑制<sup>[5]</sup>。

大豆异黄酮对整体动物也有明确的抗氧化作用。Cai<sup>[6]</sup>用含250和50ppm金雀异黄素的饲料喂养Sencar小鼠30天,发现抗氧化酶活性有所提高,包括皮肤的SOD和GSH-px(谷胱甘肽过氧化酶),小肠、肝脏和肾脏的过氧化氢酶(CAT)水平均有提高的趋势,组织谷胱甘肽还原酶(GSSG-R)和谷胱甘肽S-转移酶(GST)有不同程度的升高。大豆异黄酮

提取物对阿霉素引起的小鼠过氧化水平提高和抗氧化酶活性的降低也有明显的抑制作用, $200\text{mg/kg}$ 的提取物(总异黄酮 $40\text{mg/kg}$ )连续2周口服,使血、肝脏和心肌的LPO分别下降26%、20%和18%。SOD活性提高97%、42%和97%。心肌的GSH-px活性提高50%。并且抑制阿霉素的肝脏毒性,减轻心脏的病理损伤,降低动物的死亡率<sup>[7]</sup>。Takemich<sup>[8]</sup>给脑梗塞患者服用含7%大豆粉的食物,连续6个月,显著抑制体外 $\text{Cu}^{2+}$ 催化VLDL、LDL及HDL中的脂蛋白过氧化程度,且以抑制LDL的过氧化产物(OX-LDL)形成最为明显。估计它在体内也能抑制OX-LDL的形成。这种作用来自于大豆蛋白本身或所含有的异黄酮,还有待进一步证实。

此外大豆异黄酮还能抑制猪油和亚油酸在高温下的自动过氧化,推测在体内能直接保护细胞膜系统的多不饱和脂肪酸的免遭过氧化损伤<sup>[9]</sup>。

## 2 雌激素样作用

异黄酮是典型的植物雌激素,早在60年代人们就发现澳大利亚红丁香(Red lover)叶子所含的异黄酮是导致以它为饲料的羊不育症(Lover disease)的原因,因为它干扰了激素代谢<sup>[10]</sup>。

Sutt<sup>[11]</sup>将异黄酮和羊子宫的ER(雌激素受体)蛋白在体外孵育2小时,显示出和ER结合的能力,如以 $17\beta\text{-E}_2$ 相对摩尔结合力为100,则金雀异黄素为0.9,大豆甙元为0.1,雌马酚(equol,是大豆黄酮经肠道细菌代谢的产物之一)为0.4,相当于 $17\beta\text{-E}_2$ 的1%—1%之间。Zava<sup>[12]</sup>在依赖 $\text{E}_2$ 的人乳腺癌细胞株(MCEZ和T47D)观察到金雀异黄素和雌马酚均能和ER结合,但内在活性较低。皮下注射5mg雌马酚和5 $\mu\text{g}17\beta\text{-E}_2$ 比较,虽然有更多被结合的E受体移行到细胞核中,但和雌马酚结合的受体复合物更易被0.3M的KCl溶液洗脱;以雌马酚处理的细胞,胞浆中 $\text{E}_2$ 受体数量下降后重新恢复的速度比较慢,且不能象经 $17\beta\text{-E}_2$ 处理的细胞一样升高到超过处理前水平;对DNA合成的激活能力也比 $17\beta\text{-E}_2$ 组低许多<sup>[13]</sup>。

大豆异黄酮既能代替雌激素和ER结合发挥雌激素样作用,又能干扰雌激素和ER结合,表现抗雌激素样作用。11mg大豆甙元或8mg金雀异黄素能使幼小子宫重量增加25mg<sup>[13]</sup>。23日龄Wistar大鼠连续3天皮下注射雌马酚5mg/鼠,子宫重量约增加1倍<sup>[14]</sup>。但如果和5 $\mu$ g的E<sub>2</sub>联合使用,则子宫重量(55.2 $\pm$ 26mg)比单独使用E<sub>2</sub>组(65.5 $\pm$ 5.2)还要轻约10mg,显示出抗雌激素活性。给去卵巢小鼠皮下注射E<sub>2</sub>的同时再加上10mg的金雀异黄素,生殖道的雌激素活性比单独应用E<sub>2</sub>低54%<sup>[15]</sup>。

青年妇女每天服用含异黄酮45mg的大豆分离蛋白,月经周期推迟1.5天,卵泡相延长2.5天,黄体相缩短1天<sup>[16]</sup>,表现为抗雌激素活性。流行病学调查也发现东方人比西方人月经周期长<sup>[17]</sup>,被认为和东方人食用更多豆制品有关。而对自然绝经和手术绝经的妇女,大豆异黄酮显示雌激素样作用。Murkies<sup>[18]</sup>用双盲法给28例手术或自然绝经者服用大豆粉12周,轰热次数减少40%,绝经指数也明显下降。

大豆异黄酮显示雌激素活性或抗雌激素活性主要取决于受试对象本身的激素代谢状态。对高雌激素水平者,如年轻动物和雌激素化的动物及年轻妇女,显示抗雌激素活性;对低雌激素水平者,如幼小动物、去卵巢动物和自然绝经或手术绝经妇女,显示雌激素活性。大豆异黄酮的雌激素样作用对老年妇女许多和激素撤退相关的疾病如血脂升高,动脉粥样硬化和骨质疏松等,可能有一定的预防和治疗作用。

### 参考文献

- 1 Anderson RL; Wolf WJ. compositional changes in tyrosine inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing. *J Nutri* 1995; 125:5815
- 2 Jha HC, von Recklinghausen G; Zilliken f. Inhibition of in vitro microsomal lipid peroxidation by isoflavonoids. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 1367
- 3 Wei-H; Bowen R; Cai q. et al. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995; 208(1):124
- 4 Wei H; Cai q; Rahn RO. Inhibition of UV light-and Fenton reaction induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis.* 1996; 17

- (1):73
- 5 Gyorgy P. Muratu K. & Ilehata H. Antioxiations isolated from fermented soybeans (temph). *Nature* 1964; 203: 870
- 6 Qinyin Cai and Huachen Wei; Effect of dietary genistein on antioxidation enzyme activities in SENCAR mice. *Nutr Cancer* 1996;25:1
- 7 郑高利,朱寿民,刘子怡.大豆异黄酮的抗氧化作用. *浙江医科大学学报*,1997;26(5):23
- 8 Kanazawa T; Osanai T; Zhang XS. et al. Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebrovascular diseases. *J Nutr.* 1995; 125:639S
- 9 Palic A; Dikanovic-lucan Z. Antioxidatant effect of "herbolor" on edible oils. *Fett Wiss Technol* 1995; 97 (10):379
- 10 Moule GR; Brnden AWH; Romond Dr. The significance of oestrogen in pasture plant in relation to animal production. *Animal breed Abstract* 1963;31:139
- 11 Shurt D. A. and R. I. Cox steroid and phyto-estrogen binding to sheep uterine receptors in vitro. *J Endoer* 1972, 52:299
- 12 Zava D. T. Estrogenic bioactivity of phytoestrogens in human breast cancer in monolayer cluture. *J Nutr.* 1995; 125:807S
- 13 Tang B. Y. Effect of equol on oestrogen receptors and on synthesis of DNA and protein in the immature rat uterus. *J Endoer* 1980;291
- 14 Bick off EM. Livingston AL. Hendrickson AP. et al. Relative potencies of several estrogen-like compounds found in forages. *J Agric Fd Chem* 1962; 10:104
- 15 Shurt D. A. Interaction of genistein with oestradiol in the reproductive tract of the ovariectomized mouse. *J Endocrinology* 1967; 37:231
- 16 Aedin A. Sheila B. and Kennech DRS. Biological effects of a diet soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutri* 1994; 60:333
- 17 Treolar AE. Boynton RE. Behn BG. et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1970; 12:77
- 18 Mukies AL; Lombard-C; Sstraus-BJ. et al. Dietary flwor supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21 (3):189

收稿日期:1997—04—15