大豆异黄酮的类雌激素作用与预防骨质疏松研究进展

那晓琳 崔洪斌

在临床医学上,骨质疏松的定义为:骨质疏松症是以全身骨量减少、骨的微观结构退化为特征的、致使骨的脆性增加而易发生骨折的一种疾病^[1]。随着人类寿命的延长和老龄社会的到来,与衰老密切相关的骨质疏松症及伴发疾病的发病率逐年提高^[2]。目前全世界大约有2亿人患骨质疏松,其发病率已跃居各种常见疾病的第7位。老年人尤其是绝经妇女患骨质疏松的几率大于其他人群,主要原因是妇女进入绝经期后,卵巢功能减退,体内的雌激素水平急剧下降,加速了骨量丢失。有统计资料显示,妇女脊椎和前臂骨折发生率是男子的6~10倍,65岁以上老人中,女性有1/2,男性约1/5患有骨质疏松症^[3]。近年来,有关大豆异黄酮的类雌激素作用和预防骨质疏松研究文章逐年增加,已成为研究热点之一。

一、大豆异黄酮的类雌激素作用

雌激素是女性的主要生殖激素,具有促进降钙素分泌和抑制破骨细胞生成的作用,对体内骨代谢起着重要的调节作用。围绝经期或绝经后妇女体内的雌激素水平降低,对成骨细胞的刺激减弱,使骨形成和骨吸收的平衡失调,骨吸收大于骨形成,骨质逐渐丢失,骨密度减小,这是老年妇女易发生骨质疏松的重要病因。绝经后的女性在0~5年中每年大约丢失1.5%~2.5%的骨量,5~10年间每年丢失骨量可达3%~5%。妇女绝经后适当补充雌激素,可预防骨质疏松的发生^[3]。

大豆异黄酮是一类典型的植物雌激素,主要有大豆甙元(daidzein)、金雀异黄素(genistein)和黄豆素(glycetein)。它们的化学结构与雌激素十分相似^[4],能够与雌激素受体结合,表现出两种重要的生物学活性:雌激素活性和抗雌激素活性。对于雌激素水平低者,大豆异黄酮表现为弱雌激素作用,与成骨细胞内的雌激素受体结合,加强成骨细胞的活性,促进骨基质的产生、分泌和骨矿化过程,可预防骨质疏松症的发生,同时减轻一些与雌激素水平降低有关的疾病,如更年期综合症、动脉粥样硬化及细胞衰老等;对于雌激素水平较高者,它表现为抗雌激素作用,当异黄酮与雌激素受体结合后,更具活性的体内雌激素不能再与之结合产生激素效应,避免了过多的雌激素对细胞的破坏,对与雌激素有关的乳腺癌、子宫出血等疾病有一定的抑制作用^[5-8]。

大豆异黄酮的类雌激素作用还表现在对骨髓B淋巴细胞数量的调节上,骨髓B淋巴细胞的数量与骨量减少之间存

在密切关系。雌激素水平低时,骨髓B淋巴细胞增多,骨损失加大。Ishida等(1999)以卵巢摘除动物为对象,通过皮下注射,讨论了异黄酮对骨髓B淋巴细胞的影响。其结果表明,连续给予0.5 mg/d的金雀异黄素2个星期,能明显抑制由于卵巢摘除引起的骨髓B淋巴细胞增生,给予0.1 μg/d雌激素也能抑制骨髓B淋巴细胞的亢进^[9],说明金雀异黄素具有雌激素作用;同时金雀异黄素对卵巢摘除大鼠的子宫萎缩不起作用,雌激素能刺激子宫膨大,说明金雀异黄素的作用不完全等同于雌激素。另外,Yamaguchi等^[10]通过体外骨细胞培养实验证实了金雀异黄素可提高碱性磷酸酶活性、脱氧核糖核酸(DNA)和降钙素含量,表现出类雌激素作用。Ishida等^[11](1998)在研究大豆异黄酮抑制骨量减少的效果时,发现大豆苷与染料木素都能减少骨损失,但大豆苷主要降低骨转化率,并与雌激素一样具有抑制尿中骨吸收指标上升作用,染料木素却没有这种效果,由此可见这2种异黄酮的作用机制不一样。有关大豆异黄酮预防骨质疏松的机理研究,目前报道很少,没有统一的结论,需要进一步进行探讨。

大豆异黄酮是纯天然的食物成分,雌激素活性很弱,一般表现为雌二醇活性的千分之一至十万分之一,对人体没有任何副作用,对于那些不适于用雌激素治疗或不愿接受雌激素疗法的骨质疏松患者来说,服用异黄酮是一个较好的方法。临床已采用人工合成的异黄酮治疗骨质疏松,效果明显,对于广大妇女,异黄酮还起到预防和保健作用。

二、大豆异黄酮预防骨质疏松研究

人们对大豆异黄酮在治疗和抑制与激素相关的癌症,如前列腺癌、乳腺癌等癌症及降低人体胆固醇、防治心血管疾病等方面已进行了较多的研究,但对其预防骨质疏松的效果只是在近期才开展一些工作。1995年,世界卫生组织以夏威夷岛的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,而大豆异黄酮的摄取量与尿中异黄酮排泄量呈正相关,可见大豆异黄酮摄取量与骨密度有一定的关系^[12]。亚洲国家食用大豆有近五千年的历史,同美国及欧洲国家相比,亚洲妇女患骨质疏松的比例较低^[13,14],也说明大豆中含有抑制骨质丢失的成分。

有关异黄酮的人体摄取实验报道不多,1998年美国的Potter等^[15]人对66名绝经后高胆固醇症妇女进行了一项膳食干预实验。受试者一共分为3组,分别给予酪蛋白、酪蛋白+异黄酮(56 mg)、酪蛋白+异黄酮(90 mg),实验共进行了24周,结果表明,食用酪蛋白的一组骨矿物质含量(BMC)和脊椎骨密度(BMD)下降1.5%,食用酪蛋白+异黄酮(56 mg)

的一组 BMC、BMD 下降 0.5%，食用酪蛋白 + 异黄酮 (90 mg) 的一组，BMC 和 BMD 增加 2%。稍后，Alekel 等^[16]对 69 名围绝经期妇女的膳食干预也发现，较高含量的异黄酮可降低受试者腰椎骨的损失。由于骨的再形成周期较长，一般为 30~80 周，而 24 周对于骨损失的研究来说时间较短，就此说明异黄酮对预防骨损失具有显著和长期的作用还为时尚早，需要进行长期的流行病学调查和进一步的研究。

有许多动物实验证实大豆异黄酮具有预防骨质疏松的效果。Arjmandi 等^[17-19]报道了摘除卵巢的骨质疏松症模型大鼠摄取大豆蛋白后，可抑制股骨以及腰椎骨骨密度的降低，随后他们的研究进一步证明这种作用是由大豆蛋白含有的异黄酮产生的，异黄酮的作用机理是刺激 I 型胰岛素样生长因子 mRNA 的转录，提高骨形成能力，而不是抑制骨的吸收。Draper 等^[20]证明许多来源的植物雌性激素具有抑制卵巢摘除大鼠的股骨和椎骨的骨量减少效果。Ishimi 等^[21]以摘除卵巢的小鼠为对象，通过皮下注射给予不同剂量的金雀异黄素，结果发现低剂量的金雀异黄素 (0.4 mg/d ~ 0.7 mg/d) 可抑制小鼠股骨骨小梁的减少，具有深远意义的是 Ishimi 等还发现给予具有抑制骨量减少的金雀异黄素后，对子宫以及子宫内膜细胞几乎没有影响。多数研究表明金雀异黄素可有效降低骨损失，但 Picherit^[22]利用 17 β -雌二醇作对照，对大豆异黄酮的两种主要成分大豆甙元和金雀异黄素抑制骨质丢失的能力进行比较研究发现，大豆甙元能更有效地预防卵巢切除大鼠的骨损失。同时，研究发现对已造成骨质疏松模型的试验大鼠，给予大豆异黄酮 (80 mg/kg body. d) 12 周，不能提高其骨密度和骨小梁的数量^[23]，说明大豆异黄酮不能逆转已形成的骨质减少。

目前国内对大豆异黄酮预防骨质疏松作用的研究刚刚起步，相关文献较少。中山医科大学史琳娜等人进行了大豆异黄酮对切除卵巢大鼠的钙代谢、骨量和骨组织形态学的影响研究，结果证明，大豆异黄酮预防骨质疏松的作用与雌激素类似，但效果弱于雌激素^[24]。本文作者对正常断乳大鼠给予大豆异黄酮的研究表明，大豆异黄酮可提高受试动物的骨钙含量和骨密度。

三、展望

骨骼的生长周期较长，一般为 30~80 周，因此大豆异黄酮预防骨质疏松的作用还需要长期的追踪研究。今后的研究方向将从细胞水平、分子水平探讨大豆异黄酮对成骨细胞、破骨细胞的作用机理及对相关因子的调控作用，同时大豆异黄酮预防骨质疏松的量效关系也将成为研究的重点。

参 考 文 献

- 1 朱汉民. 老年骨质疏松症在我国的流行趋势. 实用老年医学, 2000, 14: 115-118.
- 2 尹维. 重视老年人骨质疏松症的防治. 中华老年医学杂志, 1998, 17(2): 67-68.
- 3 薛延. 骨质疏松症诊断与治疗指南. 北京: 科学出版社, 1999.
- 4 Setchell K. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications

for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr, 1998, 68(Suppl): 1333-1346s.

- 5 Barnes S, Peterson TG. Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cell lines. Proc Soc Exp Biol Med, 1995, 208: 103-108.
- 6 Makela S, Pylkkanen LH, Santti R, et al. Dietary soybean may be antiestrogenic in male mice. J Nutr, 1994, 125: 437-445.
- 7 Makela S, Santti R, Salo L, et al. Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. Environ Health Perspect, 1995, 103: 123-127.
- 8 Kuiper GGJM, Enmark E, Peltouhikki M, et al. Cloning a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 5925-5930.
- 9 Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, et al. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. Endocrinology, 140: 1893-1900.
- 10 Yamaguchi M, Cao YH. Anabolic effect of genistein and genistin on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of elderly rats: the genistein effect is enhanced by zinc. Mol Cell Biochem, 1998, 178: 377-382.
- 11 Ishida H, Uesugi T, Hirai K, et al. Preventive effects of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet. Biol Pharm Bull, 1998, 21: 62-66.
- 12 WHO Study Group Report. Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Tech Rep Ser, 1994, 843: 11-13.
- 13 Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. Proc Soc Exp Biol Med, 1998, 217: 386-392.
- 14 Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. Drug Metabol Drug Interact, 2000, 17: 261-289.
- 15 Potter SM, Baum JM, Teng H, et al. Soy protein and isoflavone: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr, 1998, 68: 1375s-1379s.
- 16 Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr, 2000, 72: 844-852.
- 17 Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW, et al. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. J Nutr, 1996, 126: 161-167.
- 18 Arjmandi BH, Birnbaum R, et al. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. Am J Clin Nutr, 1998, 68: 1364s-1368s.
- 19 Arjmandi BH, Getlinger MJ, et al. Role of soy protein with normal or reduced isoflavone content in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats. Am J Clin Nutr, 1998, 68: 1358s-1363s.
- 20 Draper CR, Edell MJ, Dick IM, et al. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. J Nutr, 1997, 127: 1795-1799.
- 21 Ishiki Y, Arai N, Wang XX, et al. Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 274: 697-701.
- 22 Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, et al. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. J Nutr, 2000, 130: 1675-1681.
- 23 Picherit C, Bennetau-Pelissero C, Chanteranne B, et al. Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. J Nutr, 2001, 131: 723-728.
- 24 史琳娜, 苏宜香. 大豆异黄酮类对去卵巢大鼠骨丢失的影响. 营养学报, 2000, 22: 113-118.

(收稿日期: 2002-04-29)