

大豆异黄酮对妇女更年期综合征及骨密度的作用研究

迟晓星 崔洪斌

摘要: **目的** 拟通过人群膳食干预试验,从临床角度研究植物雌激素大豆异黄酮对妇女更年期综合征症状及主要并发症骨质疏松的预防治疗作用。**方法** 依据纳入和排除标准,在哈尔滨地区筛选出更年期妇女 90 人,随机双盲法分为大豆异黄酮剂量组和安慰剂对照组,每人每天服用大豆异黄酮 90 mg 或者安慰剂,试验期限 6 个月。通过调查问卷形式记录 Kupperman 评分,评价更年期综合征症状改善情况;生化学方法检测试食对象血清中骨代谢指标血清钙、血清磷和血清碱性磷酸酶;超声测定桡骨远端和胫骨中段的骨密度。**结果** 大豆异黄酮组 Kupperman 评分中 12 项指标的评分均显著下降,反应骨转换的指标血清碱性磷酸酶显著下降,胫骨骨密度显著增加,均有统计学意义。**讨论** 大豆异黄酮可有效改善妇女更年期综合征症状,增加骨密度,预防和治疗由于更年期综合征引起的骨质疏松。

关键词: 大豆异黄酮; 妇女更年期综合征; 骨密度

Effect of soy isoflavone on climacteric syndrome and bone mineral density in women CHI Xiaoxing, CUI Hongbin. Department of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Abstract: **Objective** To study the effect of soy isoflavone on climacteric syndrome and bone mineral density in women. **Methods** Ninety climacteric women were selected in Harbin and were divided into two groups with doubleblind randomization. All subjects were given isoflavone 90 mg/d or placebo for 6 months. Their menopause symptoms were recorded according to Kupperman Score. Bone metabolism markers were measured by biochemistry methods and the BMD of radius and tibia was measured by ultrasound. **Results** The Kupperman score and APK in isoflavone group decreased significantly, and the tibia mineral increased significantly compared with the placebo subjects. **Conclusions** Soy isoflavone ameliorates the climacteric syndrome, increases the BMD, thus to prevent and treat climacteric syndrome and, furthermore, osteoporosis.

Key words: Soy isoflavone; Climacteric syndrome; Bone mineral

大豆异黄酮(soy isoflavone)是一类植物雌激素,主要有金雀异黄素(染料木黄酮,genistein)和大豆苷原(daidzein)两种,其结构与雌激素相似,故能够与雌激素受体(ERs)结合,从而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^[1]。更年期妇女综合征已成为影响妇女健康的严重问题,其中绝经期骨质疏松症是其主要并发症。雌激素水平降低,对成骨细胞的刺激减弱,使骨形成和骨吸收平衡失调,导致绝经妇女骨吸收超过骨形成而导致骨钙

丢失。骨的快速丢失导致骨质疏松症,是绝经后骨质疏松发病的最重要的原因。绝经后妇女骨质疏松发病率是同龄男性的 6 倍^[2],其直接后果是骨折,严重影响生活质量。目前,对于外源性雌激素抑制骨吸收,降低骨的重建率,可阻止绝经后妇女骨量丢失已得到证实。雌激素补充疗法还可以保持腰椎、髌部、前臂等的骨量,可减少全身各部位骨折发生危险约 50%。雌激素替代疗法(ERT)虽疗效确定,但是长期应用雌激素的安全性(乳腺癌发生率及已患癌症复发率的影响,子宫癌、胆结石及深部静脉血栓的可能性)、可耐受性(因子宫出血停药)等使患者感到不安的问题仍在研究之中。大豆异黄酮有类似雌激素的作用,具有选择雌激素受体与之结合发挥拮抗作用,阻止雌二醇 DNA 的激活和蛋白质结合,避免了

基金项目: 达能膳食营养研究与宣教基金资助项目

作者单位: 150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学公共卫生学院营养与食品卫生教研室

通讯作者: 迟晓星

上述并发症。所以许多人提倡通过膳食中大豆制品的摄入来吸收植物雌激素以防治骨质疏松。现很多研究把大豆异黄酮作为雌激素替代物防治绝经后骨质疏松症^[3,4]。有关大豆异黄酮减少骨丢失的人体研究报道结果不一^[5,7],有关机制也未明确^[8]。本研究拟在通过人体膳食干预试验,从临床上确定大豆异黄酮对绝经后骨质疏松的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 45~55 岁之间,绝经 5 年以内且有更年期综合征症状的围绝经期妇女 90 人为研究对象;排除停经 5 年以上者或 55 岁以上者,妊娠或哺乳期妇女、过敏体质者,晚期畸形、残废、丧失劳动力者,合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者,长期服用其他相关药物、保健食品不能立即停用者,不符合纳入标准、未按规定食用、无法判定疗效和资料不全影响效果和安全性判定者。

1.2 方法

1.2.1 治疗及分组:90 人随机双盲分为两组,大豆异黄酮 90 mg/d 组和安慰剂对照组,每组 45 人。试验期限 6 个月,两组在年龄、绝经年限、体重、孕产次等指标分布上差异无显著性。

1.2.2 检测指标:妇女更年期综合征采用国际统一评价标准 Kupperman 评分调查问卷进行评价;采用 Sunlight 超声式骨密度测定仪(以色列生产)测量受试对象桡骨远端和胫骨中段骨密度(BMD);采用 7S9 型全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司生产)测定血清钙、血清磷和碱性磷酸酶,方法分别是离子电极法、磷钼酸法和硝基苯速率法。

1.3 大豆异黄酮服用方案

大豆异黄酮由本实验室自制,为从大豆豆胚中提取,经低温喷雾干燥获得;经 HPLC 法测定大豆异黄酮含量为 8.5%,按比例配以淀粉混和制成每粒含大豆异黄酮 22.5 mg 的胶囊。根据国内外研究资料,防治更年期综合征和骨质疏松的大豆异黄酮剂量一般在 50~90 mg/d^[9]。全部试食对象每日口服大豆异黄酮胶囊 2 次,每次 2 粒(即每人每天共摄入大豆异黄酮 90 mg)。安慰剂胶囊主要由淀粉制成。

1.4 统计学处理

所有结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据输入 excel 表,采用 *t* 检验分析。

2 结果

2.1 更年期症状改善情况(Kupperman 评分)见表 1 和表 2。

Kupperman 评分法根据曹泽毅^[10]主编的《中华妇产科学》(下册)绝经过渡期和绝经后疾病中评分方法。

服用大豆异黄酮 6 个月后,从自身比较来看,剂量组试验对象所有 12 项指标均得到改善,评分减少有统计学意义;对照组除了潮热出汗、失眠和泌尿系感染外其他指标也有所改善;服用大豆异黄酮 6 个月后组间比较,除抑郁、眩晕、疲乏和头痛这几项外,其他 8 项指标剂量组均比对照组改善明显,有统计学意义。

表 1 服用大豆异黄酮 6 个月后 Kupperman 评分各项指标的改变情况($\bar{x} \pm s$)

症状	对照组		剂量组	
	服药前	服药后	服药前	服药后
潮热出汗	5.21±4.06	4.36±3.52	4.36±4.17	1.58±2.44*
失眠	2.36±1.62	1.15±1.33	2.48±1.50	1.45±1.25*
烦躁易怒	3.27±1.86*	1.58±1.56*	2.42±1.64	0.85±1.42*
抑郁疑心	0.67±0.82	0.30±0.53*	0.48±0.62	0.12±0.42*
眩晕	1.36±0.93	0.42±0.66*	0.88±0.78	0.36±0.60*
疲乏	1.58±0.66	0.88±0.82*	1.12±0.65	0.73±0.72*
骨关节痛	1.15±0.76	0.76±0.75*	1.30±0.68	0.48±0.51*
头痛	1.09±0.88	0.48±0.62*	0.91±0.91	0.42±0.83*
心悸	1.39±0.79	0.67±0.69*	1.03±0.88	0.24±0.50*
皮肤蚁走感	1.12±1.41	0.36±0.93*	1.30±1.67	0.03±0.17*
泌尿系感染	0.61±1.06	0.42±1.09	0.79±1.22	0.00±0.00*
性生活状况	2.00±1.41	0.85±1.33*	1.15±1.00	0.18±0.58*
总评分	21.61±9.25	14.36±10.24*	18.36±9.16	6.82±5.19*

注:与治疗前比较* *P* < 0.05

表 2 服用大豆异黄酮 6 个月前后组间比较结果($\bar{x} \pm s$)

症状	服药前		服药后	
	对照组	剂量组	对照组	剂量组
潮热出汗	5.21±4.06	4.36±4.17	4.36±3.52	1.58±2.44*
失眠	2.36±1.62	2.48±1.50	1.15±1.33	1.45±1.25*
烦躁易怒	3.27±1.86	2.42±1.64*	1.58±1.56	0.85±1.42*
抑郁疑心	0.67±0.82	0.48±0.62	0.30±0.53	0.12±0.42
眩晕	1.36±0.93	0.88±0.78*	0.42±0.66	0.36±0.60
疲乏	1.58±0.66	1.12±0.65*	0.88±0.82	0.73±0.72
骨关节痛	1.15±0.76	1.30±0.68	0.76±0.75	0.48±0.51*
头痛	1.09±0.88	0.91±0.91	0.48±0.62	0.42±0.83
心悸	1.39±0.79	1.03±0.88	0.67±0.69	0.24±0.50*
皮肤蚁走感	1.12±1.41	1.30±1.67	0.36±0.93	0.03±0.17*
泌尿系感染	0.61±1.06	0.79±1.22	0.42±1.09	0.00±0.00*
性生活状况	2.00±1.41	1.15±1.00*	0.85±1.33	0.18±0.58*
总评分	21.61±9.25	18.36±9.16*	14.36±10.24	6.82±5.19*

注:与对照组比较* *P* < 0.05

2.2 各部位 BMD 的变化见表 3。

服用大豆异黄酮胶囊 6 个月后,剂量组受试对

象相比于基础值都有增加的趋势,胫骨 BMD 差异有显著性,但桡骨 BMD 差异无显著性;而对照组受试对象的桡骨 BMD 和胫骨 BMD 与基础值比较没有增加,差异均无显著性。

表 3 服用大豆异黄酮 6 个月后各部位 BMD 的改变($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	桡骨远端	胫骨中段
对照组	服用前	1.08 ± 1.52	-1.65 ± 1.35
	服用后	1.08 ± 1.98	-1.68 ± 1.35
剂量组	服用前	0.75 ± 1.33	-1.46 ± 1.29
	服用后	0.78 ± 1.46	$-1.13 \pm 1.44^*$

注:与治疗前相比 $^* P < 0.05$

2.3 骨代谢指标的变化情况见表 4。

服用大豆异黄酮胶囊 6 个月后,两组受试对象的血清钙均有上升,且差异有显著性,血清磷变化不大;血清碱性磷酸酶有下降趋势,剂量组下降明显,差异有显著性。

表 4 服用大豆异黄酮 6 个月后
血清骨代谢指标的改变($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血清钙 (mmol/L)	血清磷 (mmol/L)	血清碱性磷酸酶 (IU/L)
对照组	服用前	2.30 ± 0.09	0.97 ± 0.12	57.37 ± 18.18
	服用后	$2.39 \pm 0.10^*$	0.98 ± 0.11	56.53 ± 18.85
剂量组	服用前	2.33 ± 0.10	0.95 ± 0.14	59.37 ± 18.66
	服用后	$2.53 \pm 0.16^*$	0.94 ± 0.14	$53.9 \pm 13.76^*$

注:与治疗前比较 $^* P < 0.05$

3 讨论

本研究首次在国内,尤其是在北方地区全面进行了在固定饮食条件下,大豆异黄酮对更年期妇女综合征症状、四肢 BMD、骨代谢指标等的研究工作;严格筛选了研究对象,在主观症状评定上对 Kupperman 评分的所有 12 项指标都进行了严格的评定。本研究采用的国内改良的 Kupperman 评分标准,是目前公认的诊断更年期综合征量化的方法。以此来对所有试验对象的更年期症状进行评价,从结果可以看出服用大豆异黄酮的剂量组试验对象在所有 12 项指标上都有改善,有统计学意义;对照组大多数症状也得到改善,这可能是由于安慰剂产生的主观效应的缘故。但是在潮热出汗、失眠和泌尿系感染这 3 项指标上对照组改善不明显,无统计学意义。而组间比较效果更加明显,服用大豆异黄酮 6 个月后除抑郁、眩晕、疲乏和头痛这几项外,在其他 8 项指标上剂量组都比对照组改善明显,有统计学意义。由此,我们可以看出大豆异黄酮在改善更年期综合征症状上的作用很明显,尤其是在改善潮热出汗和失眠上作用更为突出。

在 BMD 测定上,国内外现有文献报道,一般测定的都是腰椎或者脊椎的 BMD,得出的结论都是大豆异黄酮增高 BMD 的作用比较明显。本项研究选择了测定桡骨远端和胫骨中段 BMD,目的是观察大豆异黄酮对更年期妇女四肢骨骼密度的改善作用。研究表明大豆异黄酮组桡骨和胫骨 BMD 均呈正向增长,胫骨 BMD 增长显著,有统计学意义($P < 0.05$)。这说明大豆异黄酮对更年期妇女腿部骨骼的 BMD 作用明显,可显著提高绝经妇女的胫骨 BMD;桡骨 BMD 也呈正向增长,但无统计学意义,这说明大豆异黄酮对更年期妇女的手臂部骨骼密度的作用不是很强,也可能是更年期妇女本来桡骨 BMD 缺失就不明显所致。

骨代谢指标反应灵敏、无创伤性,不仅可了解骨丢失和骨转换的速率,而且在骨质疏松症患者用药后的疗效评价、疗效监测方面也有其重要作用。在反映骨形成的代谢指标中,血清中碱性磷酸酶的活性可以反映骨形成的活跃程度。近年来,一些学者对骨形成和骨吸收指标与骨质疏松之间的关系进行了研究,发现绝经后骨形成指标 ALP 急剧上升,血清中约 50% 的碱性磷酸酶来源于骨,另一半来源于肝,极少量的碱性磷酸酶来源于小肠和胎盘。在绝经后 10 年内血清中碱性磷酸酶所占的比例可以升高至 77%,一般认为血清碱性磷酸酶的升高是伴随着骨吸收的亢进而出现的代偿性骨形成增加引起的。在本实验中,剂量组试验对象的血清碱性磷酸酶明显降低,有统计学意义,反映了大豆异黄酮对骨吸收的抑制作用。

综上所述,大豆异黄酮防治绝经后骨质疏松症的动物实验及临床试验不同地区研究者的研究结果还不太一致,其可能原因如下:首先,大豆异黄酮的最佳摄入量还未有统一标准,上述研究中大豆异黄酮的用量往往是主观性的;不同研究者实验用大豆异黄酮的来源及成分存在较大差异,有的是食物来源,有的是大豆异黄酮,还有的是大豆异黄酮中的某一单体;所观察到的结果有可能受食物中的成分及大豆异黄酮中单体成分之间比例的影响。第二,大豆异黄酮代谢吸收受肠道菌群、膳食以及内源性雌激素水平的影响,因此即使大豆异黄酮摄入量相同,不同个体血浆异黄酮浓度也有很大的差异。第三,不同研究者的实验设计方案不同,尤其是临床试验结果受研究对象和观察例数等的诸多因素影响。虽然对大豆异黄酮防治绝经后骨质疏松症作了不少研

(下转第 301 页)

(上接第 313 页)

究,但仍需大量长期的人体研究,以彻底证明其临床有效性及安全性。大豆异黄酮对骨代谢调节作用的机制不明之处还很多,也需进一步深入探讨。现已证实,除防治骨质疏松症外,大豆异黄酮对绝经后妇女还有着多重有益的作用。因此,大豆异黄酮及其衍生物是一类具有良好开发和应用前景的保健品及药物。

【参 考 文 献】

- [1] Setchell L, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(Suppl): 1333.
- [2] 刘忠厚. 骨质疏松学. 北京: 科学出版社, 1998. 144.
- [3] Harrison E, Adjei A, Ameho C, et al. The effect of soybean protein on bone loss in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo)*, 1998, 44: 257-268.
- [4] Fanti P, Monier Faugere MC, Geng Z, et al. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats.

Osteoporos Int, 1998, 8: 274-281.

- [5] Lee AD, Germain Alison ST, Charles PT, 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.
- [6] Potter SM, Baum JoA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones; their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(Suppl): 1375s-1379s.
- [7] Hsu CS, Shen WW, Hsueh YM, et al. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. *J Reprod Med*, 2001, 46: 221-226.
- [8] Fanti O, Faugere MC, Geng Z, et al. Systematic administration of genistein partially prevents bone loss in ovariectomized rats in a nonestrogen like mechanism. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68 (Suppl): 1517s-1518s.
- [9] Potter SM, Baum JA, 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(Suppl): 1375s.
- [10] 曹泽毅. 中华妇产科学(下册). 北京: 人民卫生出版社, 1999. 2281.

(收稿日期: 2005-04-24)