

大豆异黄酮预防心血管疾病的研究进展

柯晓安, 张 舜, 王珊珊

(南京军区杭州疗养院海勤疗养区干部科, 浙江杭州 310002)

[摘要] 大豆异黄酮是一类存在于豆类食物中的植物雌激素, 由于其类雌激素样作用, 富含大豆异黄酮豆类食品对心血管等疾病具有防治作用而备受研究者关注, 本文就大豆异黄酮对心血管疾病在流行病学、动物实验和临床试验等近几年的研究进展情况作一概述。

[关键词] 大豆异黄酮; 代谢; 抗氧化; 氧自由基

中图分类号: R972 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)03-0235-04

通过近年来流行病学研究发现, 美国 40~69 岁女性的心血管疾病病死率是日本同龄女性的 8 倍。通过营养调查发现美国人均每日 2 种类黄酮化合物(黄酮醇和黄酮)摄入量为 20~22 mg, 而亚洲人为 15~45 mg, 其中日本居民更高, 其农村居民异黄酮摄入量高达 200 mg。日本学者津崎真一认为日本居民的大量大豆食品的摄入能起到预防心血管疾病的作用^[1]。

大豆富含大豆异黄酮(soy isoflavones, SIF), 包括染料木苷元(genistein, GEN)、大豆苷元(daidzein, DAI)、大豆苷、染料木苷、大豆黄素苷以及上述 3 种苷的丙二酰化合物。GEN 和 DAI 为 SIF 主要活性成分, 与 17 β -雌二醇的结构非常相似, 具有结合雌激素受体(estrogen receptor, ER)的能力, 在生物体内发挥弱的雌激素活性, 其活性为雌二醇活性的千分之一到十万分之一。此外, SIF 还具有非雌激素依赖的抗氧化活性和酪氨酸激酶(Protein Tyrosine kinase, PTK)抑制作用等。SIF 的上述作用可能均与预防心血管疾病作用密切相关。

1 SIF 与血脂代谢

SIF 调节血脂作用依赖于其雌激素活性。许多实验和调查均证明雌激素撤离如去卵巢动物、绝经后妇女可引起血脂异常, 心血管风险增加。SIF 具有弱的雌激素活性, 可模拟雌激素作用, 改善雌激素撤离后的血脂代谢, 产生冠心病的防治作用。去卵巢雌性大鼠食用含不同剂量 SIF 的饲料可使血脂明显改善。将雌激素或雌激素 + 含 SIF 大豆蛋白联合应用于去卵巢雌猴均可使主动脉胆固醇含量明显下

降, 联合应用组作用最强^[2]。脂蛋白 α [Lp(α)] 作为独立的冠心病危险因子已被许多学者接受, 认为其主要取决于遗传因素, 个体差异较大, 与饮食、药物、性别等无关^[3-4], 最近有研究发现 270 mg/(kg·d) 的 SIF 对去卵巢大鼠 Lp(α) 有降低作用, 对心肌细胞的超微结构发现高剂量的 SIF 饮食对心肌细胞具有保护作用^[5]。

绝经后妇女食用含 SIF 大豆蛋白后也可调节血脂和血脂代谢。临床试验显示高胆固醇血症绝经后妇女在饮食治疗的基础上加用 40 g 大豆蛋白/日, 分为 2 组, 含 1.39 mg 总异黄酮/克蛋白(ISP56, 低剂量 SIF 组) 和 2.25 mg 总异黄酮/克蛋白(ISP90, 高剂量 SIF 组)。应用 6 个月后, 血清 HDL-C 含量明显升高, 非 HDL 脂蛋白含量明显下降, 总胆固醇/HDL-C 比值明显下降, 单核细胞 LDL 受体 mRNA 表达明显增加, 与雌激素相似^[6]。

SIF 降血脂机制可能是其作用于肝细胞的内质网, 上调低密度脂蛋白(LDL)受体, 增加其活性, 从而加速胆固醇的分解代谢和消除, 并通过抑制胆固醇转化为胆汁酸的限速酶—胆固醇 7 α -羟化酶而影响了胆固醇的自身稳定。7 周龄雄性 obese zucker 大鼠进食含 SIF 大豆蛋白饮食 70 天, 与酪蛋白饮食组相比, 肝脏重量、肝脏甘油三酯和胆固醇酯含量明显降低, 高剂量 SIF 组(异黄酮 578 mg/kg 饲料)上述作用明显强于低剂量 SIF 组(异黄酮 38 mg/kg 饲料)^[7]。

另外有一些研究结果却显示大豆异黄酮没有改善血脂功能, 如逢晓云等^[8]研究发现对于饮食所致的大鼠高胆固醇血症模型, SIF 无明显的改善血脂

作者简介: 柯晓安(1977-), 男, 浙江龙游人, 本科, 主治医师, 从事预防医学工作。

作用,肝脏病理结果也显示 SIF 对肝脏脂肪病变无保护作用。Samman 等^[9]给予 14 名绝经前妇女每日 86 mg 异黄酮,实验持续 4 个月,结果也显示 SIF 对血浆总胆固醇、甘油三酯影响不大,SIF 可能对高密度脂蛋白(HDL)的代谢以及血浆类固醇激素起着调节作用。以上结果的不一致可能是由于试验对象、剂量以及持续时间的不同所导致。

2 抗低密度脂蛋白氧化

LDL 一直被认为有致动脉粥样硬化作用。研究表明,内皮细胞损伤及其功能异常是动脉粥样病形成的始动环节。血液中过量的 LDL,尤其是发生氧化修饰后 LDL(ox-LDL)是引起内皮细胞损伤的一个重要的有害因子。实验证明,ox-LDL 具有细胞毒性,可以诱导血管内皮细胞的损伤,其机制可能为:ox-LDL 诱发细胞膜上本身存在的一系列自由基,使其成为氧自由基(oxygen free radical, OFR),并使其浓度增加,蓄积量过高;同时,ox-LDL 又使细胞本身的抗氧化酶类等防御系统受到抑制或损伤,清除 OFR 的能力下降,最终导致细胞受损^[10]。实验已经发现,SIF 能降低脑缺血大鼠血清过氧化脂质产物丙二醛(MDA)含量,增高血清超氧化物歧化酶(SOD)活性和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性^[11]。

SIF 的抗氧化作用多围绕 LDL 展开。Meng^[12]研究发现,大剂量 SIF 能有效结合 LDL,产生抗氧化作用。其中 DAI 和 GEN 能明显延长共轭二烯烃的形成时间,含酯化异黄酮的 LDL 在体内比天然 LDL 不易被氧化。DAI 和 GEN 具有抗氧化作用,是因为它们分子中具有较强的抗氧化二酚结构,通过清除氧自由基防止 LDL 氧化,数量不同的羟基与 LDL 结合后起亲脂作用。Yamakoshi 等^[13]发现,SIF 明显抑制了新西兰白兔动脉粥样硬化的进程,随着 SIF 浓度的升高,主动脉粥样硬化损伤面积显著减少,主动脉部位的 MDA 水平也随之降低;摄入异黄酮还降低了血浆中由硫酸铜引起的胆固醇酯过氧化氢浓度,LDL 中的胆固醇酯过氧化氢浓度也显著降低;免疫组化分析显示,试验组白兔的粥样硬化损伤部位含有 ox-LDL 的泡沫细胞数目明显减少。泡沫细胞主要是单核细胞和巨噬细胞摄取 ox-LDL 后形成的,这说明 SIF 抑制了 LDL 的氧化,因而起到了抗动脉粥样硬化的作用。Hwang 等^[14]分别研究了 DAI 和 GEN 对 LDL 的抗氧化活性,结果显示,随着二者浓度的增加,抑制 LDL 氧化活性越强,加入抗坏血酸

可增强这种抑制效果。植物雌激素的抗氧化活性机制可能不是通过消除自由基作用,因为它与抗坏血酸协同作用时对过氧烷基自由基的消除活性几乎没有,SIF 可能是通过稳定 LDL 结构、保持 LDL 完整性,并抑制自由基链反应而起作用的^[15]。

SIF 对氧化损伤后的血管内皮细胞以及对心肌缺血再灌注损伤均有保护作用。叶和杨等^[16]对大鼠心肌缺血再灌注的研究证实 SIF 能缩小心肌梗死范围,100 mg/(kg·d)的 SIF 能明显降低 MDA、LDH 和自由基。何煜舟等^[17]研究发现 SIF 随浓度的升高可促进 H₂O₂ 降低和 NO 水平升高,提示 SIF 可能促进损伤的内皮细胞功能的恢复。黄国伟等^[18]研究发现 SIF 对体外经 ox-LDL 氧化损伤的血管内皮细胞凋亡具有明显的抑制作用。

3 对血管平滑肌细胞的作用

在正常条件下,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的增殖及血管的形成是一个严格调控和自限性的过程,许多疾病状态下都有 VSMC 的过度增殖,血管形成失控,如在一些病理因素(高浓度 LDL、氧自由基)的作用下,VSMC 过度增殖致使血管腔狭窄和血管顺应性下降,是引起动脉粥样硬化等心血管疾病的重要因素。Pan 等^[19]报道,SIF 能抑制有中风倾向的自发高血压大鼠主动脉平滑肌细胞增殖,从而抑制动脉粥样硬化形成。血管平滑肌上有雌激素受体,植物雌激素可直接作用于血管平滑肌,调节平滑肌细胞的功能,如收缩性、增殖和基质形成等,这些效应可能与异黄酮保护血管损伤的机制有关。

许多与年龄相关的疾病,如心脏病和癌症都与过度的分子氧化有关。8-羟基-脱氧鸟苷(8-hydroxyl-deoxyguanosine, 8-OH-DG)是 DNA 氧化应激损伤的标志。为了研究 SIF 能否削弱 VSMC 的 DNA 氧化损伤,Mizutani 等^[20]用晚期糖基化终末化产物(advanced glycosylation end products, AGEs)诱导大鼠 VSMC-DNA 氧化损伤,同时给予异黄酮,结果发现,AGEs 促进了 VSMC 中 8-OH-DG 的形成,DAI 和 GEN 能减弱 AGEs 的这种诱导作用,二者有剂量-反应关系,并且升高了 VSMC 中总谷胱甘肽水平,引起 VSMC 内氧化物浓度下降,由此说明异黄酮可以阻断体内过氧化物对 VSMC-DNA 的氧化损伤。

4 抗血栓生成作用

血管损伤部位血栓的形成是动脉粥样硬化的病

因之一,血栓形成的一个重要环节是损伤部位凝血酶生成后,促使纤维蛋白沉积和血小板激活与聚集。GEN 通过对 PTK 的抑制作用阻断血小板源性生长因子生成,从而抑制凝血酶诱导的血小板激活与凝聚,减少全身与动脉粥样硬化有关的血栓形成。血小板凝集是血栓形成过程中的病理变化,血小板活性与酪氨酸蛋白磷酸化密切相关,血小板 PTK 和酪氨酸蛋白磷酸酶之间有着复杂的平衡,GEN 通过对 PTK 的抑制作用来降低血小板内酪氨酸蛋白磷酸化,进而导致血小板活性降低,使其在血管上的聚积减少,阻止粥样硬化的发生。此外,活性氧自由基在血管损伤和动脉血栓中起重要作用,细胞氧化物 H₂O₂ 参与血小板激活,此过程需要 PTK 参与,所以 SIF 也可能通过这条途径来抑制血小板活性^[21]。GEN 还可抑制离体培养的血管内皮细胞增殖,从而延缓动脉粥样硬化病理过程中新生血管的形成,阻止疾病的进展^[22]。

5 对动脉粥样硬化相关基因表达的影响

在动脉粥样硬化的形成过程中,内皮损伤和血管内皮细胞激活是动脉粥样硬化斑块形成的起始环节,而 ox-LDL 则是导致内皮损伤和激活的重要因素。ox-LDL 通过细胞内信号转导通路激活转录因子,其中核因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的激活被视为血管内皮细胞受损的始动机制之一。活化的 NF- κ B 通过与靶基因特定的识别序列相结合,调控参与损伤部位炎症增殖反应的基因表达。刘锦等^[23]发现,GEN 能够有效抑制 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞株 ECV304 原癌基因 (c-myc) 的 mRNA 表达。c-myc 作为多种细胞受到刺激分裂时的一种早期即刻反应基因,在其启动子/增强子区域含有功能性作用原件。ox-LDL 可能通过激活 NF- κ B,增强 c-myc 的基因表达。因此,GEN 不仅可能通过抑制 LDL 的氧化修饰防止动脉粥样硬化的发生,而且还有可能通过抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞活性氧的产生,阻断 NF- κ B 的激活,进而抑制 c-myc 的表达,阻止动脉粥样硬化斑块的形成。SIF 抗动脉粥样硬化损伤的另外一个途径可能是通过抑制清道夫受体 (scavenger receptor, SR) mRNA 的表达。SR 是一类主要位于巨噬细胞表面的糖蛋白,A 类清道夫受体与 ox-LDL 的结合,可以使细胞转变成泡沫细胞,因而与动脉粥样硬化的关系极为密切。金艳等^[24]用 GEN 预处理人 U937 细胞发现,A 类清道夫受体的 mRNA 表达明显减少。

6 应用前景展望

心血管疾病的发生与包括血脂异常在内的多种因素有关;如血细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及细胞基质成分行为的改变,各种细胞因子等内源性活性物质的变化,脂类代谢的调节等。近年来研究显示,SIF 可通过包括调血脂作用在内的多种可能机制产生防治心血管疾病作用。我国盛产大豆,豆类资源丰富,SIF 原料易得,价格低廉,其开发应用前景广阔,但其确切的作用机制尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 郭俊生. 现代营养与食品安全学 [M]. 上海:第二军医大学出版社,2005:253.
- [2] Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, et al. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys [J]. *Metabolism*, 1997, 46 (6): 698-05.
- [3] Lundstam U, Herlitz J, Karlsson T, et al. Serum lipids, lipoprotein (a) level, and apolipoprotein (a) isoforms as prognostic markers in patients with coronary heart disease [J]. *J Intern Med*, 2002, 251 (2): 111-118.
- [4] 刘 恋,汪俊军. 载脂蛋白 (a) 多态性研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2005, 23 (5): 387-389.
- [5] 余 清,苏宜香,王文蔚,等. 大豆异黄酮对去卵巢大鼠脂类代谢及心肌超微结构影响的研究 [J]. *营养学报*, 2007, 29 (2): 173-177.
- [6] Baum JA, Teng H, Erdman JW, et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor- messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68 (3): 545-551.
- [7] Michael RP, Todd AW, Michael F, et al. A cooperative interaction between soy protein and its isoflavone-enriched fraction lowers hepatic lipids in male obese Zucker rats and reduces blood platelet sensitivity in male sprague-dawley rats [J]. *J Nutr*, 2000, 130 (8): 2333-2342.
- [8] 逢晓云,沈金芳,贡沁燕. 大豆异黄酮对大鼠血脂的影响及其体内外抗氧化作用研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13 (1): 62-67.
- [9] Samman S, Lyons Wall PM, Chan GS, et al. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in premenopausal women [J]. *Atherosclerosis*, 1999, 147 (2): 277-283.
- [10] 苗 慧,赵 海,戚无胜. 大豆异黄酮的研究进展 [J]. *国外医学中医中药分册*, 2005, 27 (2): 86-89.
- [11] 常 红,黄国伟,王晓峰,等. 大豆异黄酮对脑缺血大鼠保护作用的研究 [J]. *营养学报*, 2007, 29 (5): 490-493.
- [12] Meng QH. Incorporation of esterified soy isoflavones with antioxi-

- dant activity into low density lipoprotein [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1438(3): 369-376.
- [13] Yamakoshi J, Piskula MK, Izumi T, et al. Isoflavone Aglycone-rich Extract without Soy Protein Attenuates Atherosclerosis Development in Cholesterol-Fed Rabbits [J]. *J Nutr*, 2000, 130(8): 1887-1893.
- [14] Hwang J, Sevanian A, Hodis HN, et al. Synergistic inhibition of LDL oxidation by phytoestrogens and ascorbic acid [J]. *Med Free Radic Biol*, 2000, 29(1): 79-89.
- [15] Xiao CW, Mei J, Wood CM. Effect of soy proteins and isoflavones on lipid metabolism and involved gene expression [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(2): 2660-2673.
- [16] 叶和杨, 张小玲, 周莉, 等. 大豆异黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2005, 21(5): 21-22.
- [17] 何煜舟, 丁美萍. 大豆异黄酮对氧化损伤的血管内皮细胞的保护作用 [J]. *浙江中医杂志*, 2006, 41(4): 228-229.
- [18] 黄国伟, 曹小红, 刘英华, 等. 大豆异黄酮对氧化损伤血管内皮细胞凋亡作用 [J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(7): 830-831.
- [19] Pan W, Ikeda K, Takebe M, et al. Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Nutr*, 2001, 131(4): 1154-1158.
- [20] Mizutani K, Ikeda K, Nishikata T, et al. Phytoestrogens attenuate oxidative DNA damage in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertension*, 2000, 18(12): 1833-1840.
- [21] Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins [J]. *J Nutr*, 1995, 125(Suppl3): 631-638.
- [22] Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilatation in postmenopausal women [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 163(2): 339-347.
- [23] 刘锦, 鲁映青. 金雀异黄素对低密度脂蛋白氧化修饰及氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮细胞 c-myc mRNA 表达的抑制作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(6): 509-514.
- [24] 金艳, 陈琪, 魏恩会, 等. 酪氨酸蛋白激酶抑制剂 genistein 对 PMA 处理后 A 类清道夫受体表达的抑制 [J]. *生物化学与生物物理学报*, 2001, 33(1): 142-146.
- (收稿日期: 2008-12-18; 修回日期: 2009-02-16)
- (本文编辑: 潘雪飞)

· 简 讯 ·

南京军区召开医疗机构药材供应管理座谈会

为进一步做好军区药材主渠道供应保障工作, 提高为部队服务质量, 2月下旬~3月上旬, 军区分别在南京、上海召开了驻苏、皖、沪、浙地区医疗机构药材供应管理座谈会, 各医院、疗养院领导和药剂(械)科主任共五十余人参加了会议。会议介绍了2008年度药材主渠道供应工作情况, 通报了各单位2008年度主渠道药材采购金额及回款情况, 表彰奖励了军区药材供应工作先进单位和先进个人, 座谈讨论了如何进一步做好军区药材供应工作, 会上军区联勤部卫生部吴志成副部长就加强军区部队药材供应管理、做好药材主渠道供应工作作了重要指示。

(赵斌、周传华 供稿)