【临床研究】　·综 述·

大豆异黄酮药理作用及其临床应用

余　强[1,2]，郭传勇[1*]
（1. 同济大学附属第十人民医院消化科，上海 200072；2. 南京医科大学上海第十人民医院临床医学院，上海 200072）

摘要：大豆异黄酮是一种天然的雌激素，是大豆生长过程中的次级代谢产物，主要以游离的糖苷配基和结合型的糖苷两种形式存在。大豆异黄酮具有保护心血管、抗肿瘤、预防骨质疏松、保护神经和抗神经退行性变、降血糖、保护肝脏、调节免疫系统以及雌激素样作用。随着研究的逐渐深入并日趋成熟，大豆异黄酮的应用越来越广泛。本文就大豆异黄酮药理作用与临床应用进行阐述，以期帮助了解大豆异黄酮的研究现状和发展前景。

关键词：大豆异黄酮（SIF）；生物学作用；临床应用
中图分类号：R96　**文献标志码：**A　**文章编号：**1672-9188（2018）09-0643-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.09.014

Pharmacological effects and clinical applications of soy isoflavones

YU Qiang[1,2], GUO Chuan-yong[1*]
（*1. Department of Gastroentrology , Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072;*
2. Shanghai Tenth People's Hospital Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Shanghai 200072, China）

Abstract: Soy isoflavones（SIF）is a kind of natural estrogen, a secondary metabolite produced during the process of soybean growth. It mainly exists in two nature forms, such as a free glycosidic ligand and the combined one. SIF has a variety of applications, including cardiovascular protective effects, anti-tumor, preventing osteoporosis, neuroprotective and antinervedegeneration, anti-diabetic effects, hepatoprotective effects, immunoregulation effects and esotrogen-like effects. Based on the extensive study, this review summarizes its pharmacological effects and clinical application of SIF and its prospects.

Key words: soy isofalvones（SIF）; bological effect; clinical application

大豆异黄酮是一种天然的雌激素，是大豆生长过程中的次级代谢产物。主要分布在大豆的种皮、胚轴和子叶中。其主要有 4 种成分，分别是大豆苷元、染料木素、大豆苷和染料木苷。大豆异黄酮 97% 左右以糖苷形式存在，其余以苷元形式存在。由于大豆是人类主要食物之一，对其潜在的药物作用和毒性研究，具有一定实际意义[1]。本文就大豆异黄酮药理作用与临床应用进行阐述，以期帮助了解大豆异黄酮的研究现状和发展前景。

1　心血管保护作用

与食物中大豆及豆制品相对缺乏的西方人群相比，以大豆为主食的东方人群的心血管疾病患病率明显降低，进一步分析可以发现，大豆蛋白可降低冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）的死亡率[2]。大豆异黄酮对损伤内皮细胞具有保护作用，大豆异黄酮能降低人脐静脉内皮细胞黏附因子的表达，提示，大豆异黄酮在体外能通过保护内皮细胞，发挥抗

收稿日期：2018-04-07；**修回日期：**2018-06-05
作者简介：余　强，硕士研究生，研究方向为消化系疾病临床诊治。
通信作者：郭传勇，主任医师，教授，博士生导师，研究方向为消化系疾病基础与临床研究。
基金项目：国家自然科学基金项目（81270515，81670472，81700502，81500466）。

动脉粥样硬化的作用，此作用可能与 Nrf2/HO-1 信号通路的激活有关[3-4]。此外，大豆异黄酮能改善冠心病患者血管内皮功能，还能改善其反应性充血引起的肱动脉内径舒张[5]。同时，还有研究发现，大豆异黄酮对腹主动脉狭窄所致心肌肥厚及纤维化具有保护作用[6]。

大豆异黄酮对心血管疾病防护作用的可能机制有[4]：①抗氧化机制，尤其是增强低密度脂蛋白（LDL）抗氧化能力；③上调 LDL 受体，促进胆固醇的清除；③抗血栓形成；④扩张血管机制，促进血管平滑肌细胞增殖；⑤增加冠状动脉的血液流动，抑制细胞间黏附因子及血管黏附因子表达，以及抑制动脉粥样硬化斑块形成。

2 预防骨质疏松的作用

骨质疏松是绝经后女性的常见病。绝经后女性骨密度高，其尿中大豆异黄酮排泄量也较多，而尿中大豆异黄酮的排泄量与大豆异黄酮的摄入量呈正相关性，提示，骨密度与大豆异黄酮的摄入量有一定的关系[7]。大豆异黄酮对于绝经后骨质疏松的预防作用可能涉及多个方面，例如：增加骨密度、降低白介素（IL）-6 和肿瘤坏死因子（TNF）-α 的水平，从而达到防治骨质疏松的作用[8]。动物试验发现，去卵巢大鼠体内雌激素水平较低可导致 Wnt 信号通路失活，而大豆异黄酮能激活 Wnt 信号通路，从而促进成骨细胞的分化和增殖[9]。除此之外，生理雌激素、大豆苷元以及大豆苷在体内的代谢产物雌马酚，通过下调小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 细胞内雌激素受体介导的蛋白转化酶 PACE4 的表达，也可诱导成骨细胞的分化[10]。绝经后女性体内雌激素水平下降，使雌激素调节的成骨细胞比例失调，骨形成和骨吸收比例失调，最终导致骨质疏松的发生，而大豆异黄酮作为植物雌激素，能够与成骨细胞膜的雌激素受体结合，促进骨形成，从而有效预防和治疗骨质疏松。

3 抗肿瘤作用

近年来国内外大量流行病学调查和研究提示，大豆异黄酮有明显的抗肿瘤作用，特别是与激素相关的肿瘤，如乳腺癌和前列腺癌[11-12]。西方发达国家的乳腺癌、前列腺癌和直肠癌发病率显著高于以日本和中国为代表的亚洲国家，亚洲人移居美国并接受西方饮食方式后，其乳腺癌和前列腺癌的发病率也明显升高[13]。提示，这些肿瘤发生率与居民豆制品摄入量成负相关。

大豆异黄酮对乳腺癌干预作用的分子机制尚不清楚，一般认为该作用与大豆异黄酮对雌激素受体的调节作用有关[14]。体外研究发现，大豆异黄酮可增强多柔比星的抗肿瘤作用，大豆异黄酮与多柔比星联合使用，能使人表皮生长因子受体 2（HER-2）和蛋白激酶 B（又称 Akt）失活从而促进乳腺癌细胞的坏死。大豆异黄酮的代谢产物雌马酚，对前列腺癌有预防作用，每日摄入至少 60 mg 大豆异黄酮可有效降低前列腺癌的风险[15]。

除了乳腺癌、前列腺癌两种与激素有关的恶性肿瘤外，大豆异黄酮对消化系统恶性肿瘤、肺癌、白血病、皮肤癌也有很好的预防和治疗作用。目前认为，大豆异黄酮抗肿瘤作用的主要机制包括：类雌激素作用和抗激素的作用；抗氧化作用；调节细胞周期及诱导细胞凋亡；抑制酪氨酸蛋白激酶的活性；抑制拓扑异构酶的活性；抑制肿瘤新生血管的生成[16-17]。

4 神经保护和抗神经退行性病变的作用

阿尔茨海默病（AD）是最常见的导致老年人痴呆的一种神经退行性疾病，以 β 淀粉样蛋白（Aβ）的细胞外沉积为特征，其中 Aβ 的低聚物形式在 AD 的发病过程中具有重要作用。大豆异黄酮能显著降低 AD 模型大鼠海马体内的晚期糖基化终末产物受体（RAGE）和 IL-6 的含量，以及 Caspase-3 的活性和 ERK1/2 的磷酸化水平，提示，大豆异黄酮可能通过下调 AD 大鼠海马体内的 RAGE 介导的炎症信号转导，减弱炎症反应，减少 Aβ 的神经毒性，减少海马神经元的细胞凋亡[18]。此外，研究还发现大豆异黄酮可能通过抑制氧化应激反应、减少 TNF-α 的表达，

进而抑制转录因子 NF-κB/p65 的活性，减少全脑缺血 / 再灌注后海马神经元的凋亡，提示，大豆异黄酮有潜力成为治疗脑卒中患者的神经保护剂 [19]。

5 治疗糖尿病

大豆异黄酮有益于糖尿病治疗。一项美国流行病学调查发现，大豆制品和大豆异黄酮的摄入量与男性和女性 2 型糖尿病的发病风险之间存在一定联系，经常食用大豆制品的人群的 2 型糖尿病的发病风险相应降低 [20]。大豆异黄酮除为雌激素受体激动剂、抗氧化剂和酪氨酸激酶抑制剂外，还体现在其对β细胞增殖、刺激胰岛素分泌和抗细胞凋亡的作用，因此有望用于糖尿病治疗。一项评价大豆异黄酮对 2 型糖尿病患者血脂及载脂蛋白（Apo）水平影响的研究发现，补充一日 435 mg 的大豆异黄酮对患有 2 型糖尿病的女性患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平以及载脂蛋白 A_1（$ApoA_1$）/ 载脂蛋白 B（Apo B）均具有有利影响 [21]。但是，大豆异黄酮是否能通过改善 2 型糖尿病患者脂质代谢从而缓解病情，还有待进一步研究 。

6 肝脏保护作用

肝星状细胞（HSC）活化在肝纤维化中具有关键作用 [22]。大豆异黄酮的抗氧化、抗炎作用提示，其存在潜在的抗脏器纤维化的作用。近年来国内外研究发现，大豆异黄酮可去除肝纤维化致病因素，减轻肝细胞损伤，抑制 HSC 激活，从而干预肝纤维化 [23]。研究显示，大豆异黄酮可下调 HSC 细胞内 α- 平滑肌肌动蛋白（α-SNA）、血管内皮生长因子（VEGF）以及结缔组织生长因子（CTGF）的表达，纤维化模型大鼠给予大豆异黄酮，早期可见纤维化大鼠谷丙转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）显著降低；给药后期，肝纤维化评估得分明显降低，提示，大豆异黄酮有抗肝纤维化的作用，其机制可能通过早期的保护肝功能和晚期的抑制 HSC 过度激活从而延缓肝纤维化进展 [24]。另有研究发现，染料木素能通过其潜在的抗氧化、抗感染、抗细胞凋亡作用有效减轻小鼠体内的慢性酒精性肝损伤 [25]。此外，Hong 等 [26] 发现定期补充含大豆异黄酮的大豆胚轴，可降低非酒精性脂肪肝病模型小鼠血清和肝脏中的三酰甘油和总胆固醇含量，其作用可能与上调脂联素介导的腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）-α 信号通路表达有关。

7 免疫调节作用

大豆异黄酮对人体的免疫调节作用主要体现在调节非特异性免疫系统。研究发现，大豆异黄酮能明显刺激小鼠的脾淋巴细胞增殖和转化，促进小鼠延迟性变态反应，提高小鼠抗体生成细胞数和血清溶血素含量，促进小鼠单核 - 巨噬细胞廓清作用，增强小鼠的单核 - 腹腔巨噬细胞吞噬能力，提高小鼠自然杀伤细胞活性，提示，大豆异黄酮具有提高免疫功能的作用 [27]。除此之外，研究发现，大豆异黄酮可减少炎症因子的表达从而发挥免疫抑制作用，减轻大鼠鼻内对卵清蛋白的黏膜免疫反应，通过抑制树突状细胞的分化成熟和后续的树突状细胞介导的效应细胞的功能，大豆异黄酮能减轻免疫反应 [28]。

8 结语

大豆异黄酮对多种疾病具有预防和治疗作用，包括心血管保护作用、抗肿瘤、预防骨质疏松、神经保护和抗神经退行性变的作用、降血糖作用、肝脏保护作用以及免疫调节作用。大豆异黄酮对多种疾病的预防和保护作用主要基于其植物雌激素和抗氧化作用，但确切作用机制尚未完全阐明。因此，开展动物试验和临床研究进一步明确大豆异黄酮的分子作用机制并将其成果应用于肿瘤等难治性慢性疾病的预防及治疗中是今后研究工作重点。

参考文献：

[1] 石治强, 吴雨珊, 杨文钰, 等. 大豆异黄酮抑菌的研究进展[J]. 大豆科学, 2011, 30(6): 1047-1050.

[2] Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk[J]. J Nutr, 1998, 128(10): 1589-1592.

[3] Andrade CM, Sá MF, Toloi MR. Effects of phytoestrogens derived from soy bean on expression of adhesion molecules on HUVEC[J]. Climacteric, 2012, 15(2): 186-194.

[4] Zhang HP, Zheng FL, Zhao JH, *et al.* Genistein inhibits ox-LDL-induced VCAM-1, ICAM-1 and MCP-1 expression of HUVECs through heme oxygenase-1[J]. Arch Med Res, 2013, 4(1): 13-20.

[5] Chan YH, Lau KK, Yiu KH, *et al.* Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischaemic stroke[J]. Eur Heart J, 2008, 29(22): 2800-2807.

[6] 周 俐, 刘建新, 周 青, 等. 大豆异黄酮对大鼠心肌肥厚与纤维化的保护作用[J]. 中草药, 2007, 38(11): 1673-1677.

[7] 王 建, 王 斌, 徐 静, 等. 绝经后妇女尿中大豆异黄酮产物与骨质疏松相关性研究[J]. 营养学报, 2010, 32(6): 570-574.

[8] 翟景海, 王伟, 王秀兰, 等. 大豆异黄酮对更年期骨质疏松的治疗[J]. 医学信息, 2011(2): 546-547.

[9] Yu F, Liu Z, Tong Z, *et al.* Soybean isoflavone treatment induces osteoblast differentiation and proliferation by regulating analysis of Wnt/β-catenin pathway[J]. Gene, 2015, 573(2): 273-277.

[10] Kim H, Tabata A, Tomoyasu T, *et al.* Estrogen stimuli promote osteoblastic differentiation via the subtilisin-like proprotein convertase PACE4 in MC3T3-E1 cells[J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(1): 30-39.

[11] Chang YJ, Hou YC, Chen LJ, *et al*. Is vegetarian diet associated with a lower risk of breast cancer in Taiwanese women? [J]. BMC Public Health, 2017, 17(1): 800-800.

[12] Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, *et al.* Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(1): 538-545.

[13] Sarkar FH, Li Y. Mechanisms of cancer chemoprevention by soy isoflavone genistein[J]. Cancer Metastasis Rev, 2002, 21(3-4): 265-280.

[14] Uifălean A, Schneider S, Ionescu C, *et al*. Soy isoflavones and breast cancer cell lines: molecular mechanisms and future perspectives[J]. Molecules, 2016, 21(1): E13- E13.

[15] Miyanaga N, Akaza H, Hinotsu S, *et al.* Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purifified isofalvones in men with rising prostate-specific antigen[J]. Cancer Sci, 2012, 103(1): 125-130.

[16] Dai W, Wang F, He L, *et al.* Genistein inhibits hepatocellular carcinoma cell migration by reversing the epithelial-mesenchymal transition: partial mediation by the transcription factor NFAT1[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(4): 301-311.

[17] Li S, Li J, Dai W, *et al*. Genistein suppresses aerobic glycolysis and induces hepatocellular carcinoma cell death[J]. Br J Cancer, 2017, 117(10): 1518-1528.

[18] 刘长安, 汪远金, 那莎, 等. 大豆异黄酮对阿尔茨海默病大鼠海马 RAGE 介导的信号转导通路的影响[J].中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 797-800.

[19] 赵士弟, 陈耀, 董银凤, 等. 大豆异黄酮对全脑缺血/再灌注大鼠海马神经细胞凋亡的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(4): 521-528.

[20] Ding M, Pan A, Manson JE, *et al*. Consumption of soy foods and iso flavones and risk of type 2 diabetes: a pooled analysis of three US cohorts[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(12): 1381-1387.

[21] Chi XX, Zhang T, Zhang DJ, *et al*. Effects of isoflavones on lipid and apolipoprotein levels in patients with type 2 diabetesin Heilongjiang Province in China[J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 59(2): 134-138.

[22] 牛培勤, 李静静, 周莹群, 等. 紫菜多糖对刀豆蛋白 A 诱导的急性肝损伤的保护作用[J]. 世界临床药物, 2015, 36(10): 668-672

[23] Li JF, Chen BC, Lai DD, *et al*. Soy isoflavone delays the progression of thioacetamide-induced liver fibrosis in rats[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(3): 341-349.

[24] 王斯璐, 陈必成, 张行, 等. 大豆异黄酮减轻肝纤维化的实验研究[C]// 浙江省科学技术协会. 2011 年浙江省肠外肠内营养学学术年会论文汇编. 杭州: 浙江省科学技术协会, 2011: 118-119.

[25] Zhao L, Wang Y, Liu J, *et al.* Protective effects of genistein and puerarin against chronic alcohol-induced liver injury in mice via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(38): 7291-7297.

[26] Hong J, Kim S, Kim HS. Hepatoprotective effects of soybean embryo by enhancing adiponectin-mediated AMP-activated protein kinase α pathway in high-fat and high-cholesterol diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Med Food, 2016, 19(6): 549-559.

[27] 韩彦斌, 黄超培, 邹翠霞, 等. 大豆异黄酮对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5): 1046-1048.

[28] Wei J, Bhatt S, Chang LM. *et al.* Isoflavones, genistein and daidzein, regulate mucosal immune response by suppressing dendritic cell function[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47979-e47979.

（责任编辑：雷 玲）