

大豆异黄酮研究进展(综述)

彭向雷¹ 王蕊² 王悦³ 崔洪斌¹

近年来,西方膳食结构引起的肿瘤、心脑血管等疾病越来越受到关注。研究表明,膳食大豆异黄酮与癌症和冠心病的发病率密切相关,染料木素(Genistein, G)和大豆甾元(Daidzein, D)作为大豆异黄酮甾元主要成分,具有多种生理作用,应用价值很高。

1 大豆异黄酮的分布、组成及其影响因素

大豆异黄酮主要分布于大豆种子的子叶和胚轴中,种皮含量极少。^[1]80%~90%异黄酮存在于子叶中,浓度约为0.1%~0.3%。胚轴中所含异黄酮种类较多且浓度较高,约为1%~2%,但由于胚只占种子总质量的2%,因此尽管浓度很高,所占比例却很少(10%~20%)。

目前发现的大豆中异黄酮(isoflavone)共有12种,分为游离型的甾元(Aglycon)和结合型的糖甾(Glucoside)两类(见图1)。甾元约占总量的2%~3%,包括染料木素(G)、大豆甾元(D)和Glycitein(Gly)。糖甾约占总量的97%~98%,^[3]主要以丙二酰染料木甾(6"-O-malonylgenistin),丙二酰大豆甾(6"-O-malonyldaidzin)、染料木甾(Genistin)和大豆甾(Daidzin)形式存在,约占总量的95%。^[4]大豆异黄酮的结构如图1所示。

不同的加工方法对大豆食品的异黄酮含量和成分影响较大。研究表明,加工工艺可造成异黄酮显著损失($P<0.05$)。浸泡损失为12%,热加工为49%,豆腐制作为44%,大豆蛋白分离碱提取为53%。浸泡和加热使丙二酰异黄酮甾减少而相应的乙酰异黄酮甾增加,游离甾元增加。发酵和碱提取也可以使游离甾元增加。^[3,5]用0.25%NaHCO₃溶液煮沸豆粉30min可以显著减少游离甾元的产生。^[6]

2 吸收和代谢

关于异黄酮吸收和代谢的详细途径目前还不清楚。

动物实验表明食物中大部分以甾元形式存在的黄酮类化合物不能通过小肠壁,只有少量甾元(约1%)从小肠直接吸收,但吸收机理不清楚。人体试验表明大豆异黄酮可在肠道吸收,吸收率约在10%~40%。^[8~10]Xu等研究发现,人体异黄酮生物利用率取决于肠道细菌对异黄酮化合物的相对降解能力,G比D更容易被肠道细菌降解而降低生物利用率。^[8,9]

膳食因素对异黄酮吸收存在一定影响。Tew发现小麦纤维膳食能显著减少血、尿中G浓度($P<0.05$),而对D浓度的影响不显著。这可能是G的多羟基易与难溶纤维结合而阻碍吸收。纤维吸水膨胀使肠腔扩大从而降低细菌酶浓度,限制了胆汁分泌和异黄酮的重吸收。^[10]

动物实验表明,黄酮类化合物在肝脏参与Ⅱ类反应,OH-基团与葡萄糖醛酸、硫酸结合,此外也可能发生去甲基化。结合型产物可随胆汁分泌到肠腔中,在结肠微生物产生的脱结合物酶作用下,水解产生甾元再重吸收入血。与此同时,大部分黄酮类化合物被肠腔内微生物通过杂环裂解方式降解和代谢,产物可吸收入血后由尿液排出。^[7]Kelly等用GC-MS方法测定了12名志愿者摄入大豆膳食后尿中异黄酮代谢产物。实验结果证实尿中存在异黄酮G、D、Gly及其代谢产物。不同个体吸收膳食异黄酮的能力以及吸收后在体内代谢程度存在显著差异,个体在异黄酮代谢途径上有一定选择性。^[11]

3 生理作用

3.1 抗癌作用

流行病学研究表明,大豆作为G的唯一膳食来源可能与中国、日本相对低发乳腺癌、结肠癌、前列腺癌有关,^[12,13]日本人血浆总异黄酮水平比西方人高7~100倍。居住在夏威夷的日本人前列腺癌死亡率较低,尸解发现其原位癌发病率与西方国家相似。

Barnes总结了G对体外和体内癌模型的作用效果,三分之二的结果报道G使癌风险(发生率,潜伏期,癌数量)显著减少。体外癌模型中,G抑制人癌细

1 哈尔滨医科大学公卫学院 (150001)

2 哈尔滨市南岗区生防疫站 (150001)

3 黑龙江省海林市立医院 (157123)

胞株增殖的 IC_{50} 值范围较大 ($2.6 \sim 79 \mu\text{mol/L}$ 或 $1 \sim 30 \mu\text{g/mL}$), 仅少数例子 IC_{50} 低于 $13.2 \mu\text{mol/L}$ ($5 \mu\text{g/mL}$), 这被认为是消费大豆膳食的血清浓度上限。⁽¹⁴⁾ D 可抑制黑色素瘤 B₁₆ 细胞生长, 降低体内生瘤能力。⁽²⁸⁾ D 对人早幼粒细胞 HL-60 有分化诱导作用, 且与维甲类化合物有分化诱导协同作用。⁽²⁹⁾

尽管流行病和癌模型研究表明异黄酮对癌症有防治作用, 但其作用于癌细胞的生化位点和作用机理还不清楚, 近年来的研究主要集中在以下几方面。

抑制酶和增长因子作用

G 是酪激酶(TK)的特异性抑制剂,⁽¹⁷⁾ 后者参与信号级联放大并最终引起细胞分裂。然而研究发现 G 既能抑制表皮增长因子(EGF), 激发人的前列腺细胞增长, 也能抑制血清因素激发的细胞增长, 且对 EGF 受体酪激酶自身磷酸化无作用。⁽¹²⁾ 实体癌细胞株研究证实, 在 G 存在情况下, EGF 和其它增长因子受体能够传递有丝分裂信号。⁽¹⁶⁾

G 对拓扑异构酶 II (ToPo II) 抑制作用受到重视。G 不仅在体外抑制纯化的 ToPo II 的解链活性, 也使完整细胞内与蛋白质结合的 DNA 链断裂。⁽¹⁸⁾ 此外, G 还抑制蛋白组氨酸激酶(PHK), 一些体内观察结果可能与 PHK 抑制有关。⁽¹⁹⁾

弱雌激素和抗雌激素作用

异黄酮可作为雌激素拮抗剂竞争性结合雌激素受体(ER), 抑制有丝分裂。D 与雌二醇竞争性结合鼠子宫 II 型雌激素结合位点(称为生物黄酮受体)抑制癌细胞生长。⁽¹²⁾ 异黄酮还可刺激性激素结合球蛋白合成, 减少性激素的生物活性。⁽¹³⁾ Peterson 发现, G 对乳腺癌细胞的抑制存在多种作用途径。

抗氧化作用

在微核测试系统中发现, G 和 D 在相对较高浓度下抑制脂质过氧化。G 也能有效防止 UVA- 和 UVB- 或过氧化基团诱导的脂质氧化。G 和 D 抑制佛波酯诱导的 HL-60 细胞过氧化氢形成。⁽¹²⁾ 异黄酮没有抑制 NADPH 的酶促氧化作用, 提示其抗氧化机制可能是自由基清除作用。⁽²⁰⁾

其它

Fortis 等研究发现 G 在体外抑制内皮细胞增生和血管生成作用较强, 最大半数抑制浓度分别为 5 、 $150 \mu\text{mol/L}$ 。G 抑制血管生成作用表明, 异黄酮可作为多种慢性新生血管性疾病的治疗剂。⁽²¹⁾

3.2 心血管保护作用

大量消费大豆食品的人群心脏病发病率低, 大豆蛋白能减少血总胆固醇和 LDL 胆固醇浓度。^(22, 23) 国内学者胡海峰等于 1996 年首次发现 D 在体外对 HMG-CoA 还原酶有抑制作用, 推测 D 在体内存在相似作用, 可减少体内胆固醇的合成, 降低血胆固醇浓度。⁽³⁰⁾ 在体外, G 是酪激酶活性抑制剂, 能阻断增长因子如血小板源性增长因子(PDGF)、基础纤维斑块增长因子和其它增长因子作用, 这些因子通过酪激酶参与粥样斑块增长。⁽²⁴⁾ PDGF 在血栓形成过程中由激活的血小板释放出来, 而 G 抑制凝血酶诱导的血小板激活和凝聚。通过干预血小板和凝血酶作用, G 可以减少全身与动脉粥样硬化有关的心血管形成。^(24, 25)

G 抑制许多血管细胞增殖⁽²⁶⁾ 和血管生成。血管生成可以扩大损伤灶。G 也能抑制平滑肌细胞增生, 这也是动脉粥样硬化灶扩展的重要步骤。⁽²⁷⁾ 白细胞粘附分子(β_2 -整合蛋白)激活表达可能在损伤形成初期有重要意义。G 被证明能抑制细胞粘附。⁽²⁶⁾

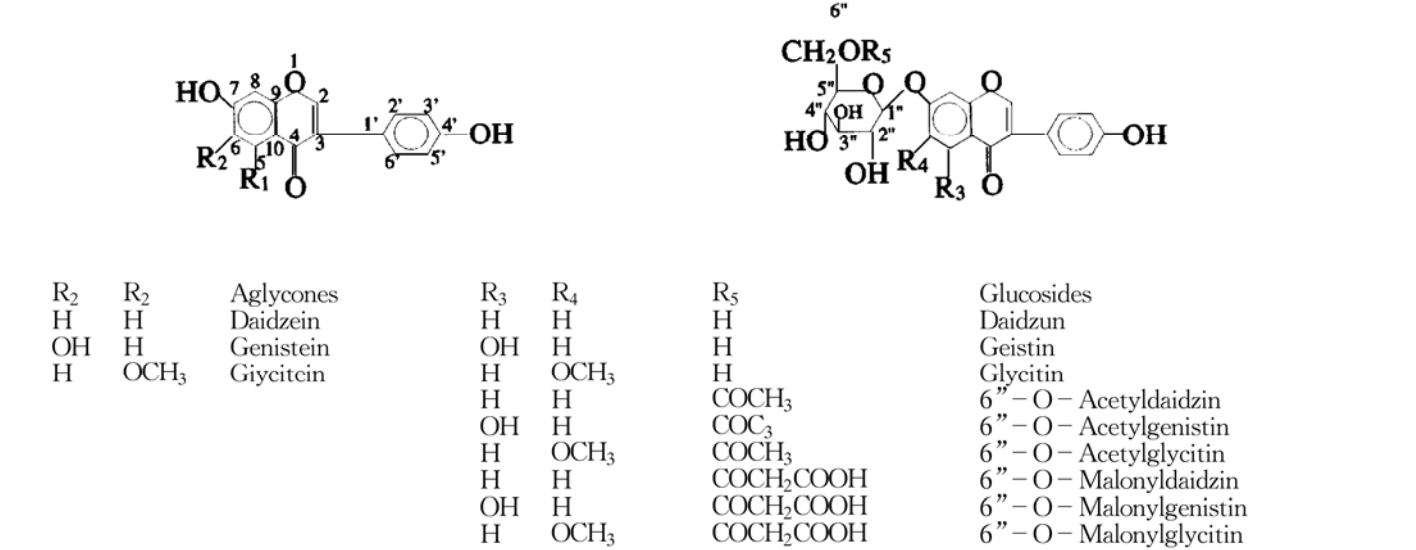


图 1 大豆异黄酮同系物结构式

4 大豆异黄酮开发应用前景

我国大豆资源丰富,大豆食品是我国的传统食品。近年来大豆食品的健康保护作用引起人们的高度重视,越来越多的证据表明,富含异黄酮的大豆制品可作为功能食品,这对改善人民健康水平,降低癌症和冠心病的发病率和死亡率将具有重要意义。

80年代以来,大豆中另一生物活性物质—大豆皂甙的生理作用受到重视。研究表明大豆皂甙具有降低血脂和胆固醇等生理作用,可能用于治疗心血管疾病药物。⁽³¹⁾豆胚中异黄酮和皂甙浓度较高,^(2,31)如能在大豆加工过程中把豆胚分离出来,提取异黄酮和皂甙,可以提高大豆的综合利用价值。大豆异黄酮80%~90%分布于子叶中,由于异黄酮不溶于己烷和油脂中,所以脱脂后的大豆异黄酮含量相对增高,⁽⁵⁾利用豆粕作原料提取异黄酮等生物活性物质,对开发保健食品具有广阔的前景。

5 参考文献

- 1 Eldridge A C, Kwolek W F. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. J Agric Food Chem. 1983, 31(2): 394~396
- 2 Kudou S, Fieury Y, Welti D, et al. Malonyl isoflavone glycosides in soybean seeds (*Glycine max* Merrill). Agric. Biol. Chem. 1991, 55(9): 2227~2233
- 3 Wang H J, Murphy P A. Isoflavone content in commercial soybean foods. J Agric Food Chem. 1994, 42(8): 1666~1673
- 4 Wang H J, Murphy P A. Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year, and location. J Agric Food Chem. 1994, 42(8): 1674~1677
- 5 Wang H J, Murphy P A. Mass balance study of isoflavones during soybean processing. J Agric Food Chem. 1996, 44(8): 2377~2383
- 6 Ewan Y W H, Charles V M, Seo A. Isoflavone aglucones and volatile organic compounds in soybeans: effects of soaking treatments. J Food Sci. 1992, 57(2): 414~417
- 7 Hollman P C H, Hertog M G L, Kata M B. Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. Biochem Soc Trans. 1996, 24(3): 785~789
- 8 Xu X, Harris K S, Wang H J, et al. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. J Nutr. 1995, 125: 2307~2315
- 9 Xu X, Wang H J, Murphy P A, et al. Daidzein is more bioavailability soybean isoflavone than is genistein in

adult women. J Nutr. 1994, 124: 825~832

- 10 Tew B Y, Xu X, Wang H J, et al. A diet high in wheat fiber decreases the bioavailability of soybean isoflavones in a single meal fed to women. J Nutr. 1996, 126: 871~877
- 11 Kelly G E, Nelson C, Waring M A, et al. Metabolites of dietary (soya) isoflavones in human urine. Clin Chim Acta 1993, 223: 9~22
- 12 Wiseman H. Role of dietary phyto-oestrogens in the protection against cancer and heart disease. Biochem Soc Trans. 1996, 24(3): 795~800
- 13 Herman C, Adlercreutz T, Goldin B R, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. J Nutr, 1995, 125: 757S~770S
- 14 Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models cancer. J Nutr, 1995, 125: 777S~783S
- 15 Peterson G, Barnes S. Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence from estrogen receptors and the multi-drug resistance gene. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 179(1): 661~667
- 16 Peterson G. Evaluation of the biochemical targets of genistein in tumor cell. J Nutr, 1995, 125: 784S~789S
- 17 Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinase. J Biol Chem, 1987, 262(12): 5592
- 18 Markovits J, Linossier C, Fosse P, et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. Cancer Res. 1989, 49: 5111~5117
- 19 Huang J M, Nasr M, Kim Y, et al. Genistein inhibits protein histidine kinase. J Biol Chem, 1992, 267(22): 15511~15515
- 20 Jha H C, Recklinghausen G V, Zilliken F. Inhibition of in vitro microsomal lipid peroxidation by isoflavonoid. Biochem. Pharmacol, 1985, 34(9): 1367~1369
- 21 Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. Proc Natl Acad Sci, 1993, 90: 2690~2694
- 22 Potter S M. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. J Nutr, 1995, 125: 606S~611S
- 23 Sirtori C R, Lovati M R, Manzoni C, et al. Soy and cholesterol reduction: clinical experience. J Nutr, 1995, 125: 598S~605S

- 24 Wikox T N, Blumenthal B F. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. J Nutr, 1995, 125: 631S~638S
- 25 Ozaki Y, Yatomi Y, Jinnai Y, et al. Effects of genistein, a tyrosine kinase inhibitor, on platelet functions. Biochem Pharmacol, 1993, 46(3): 395~403
- 26 Raines E W, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. J Nutr, 1995, 125: 624S~630S
- 27 Fugio Y, Yamada F, Takahashi K, et al. Responses of smooth muscle cells to platelet - derived growth factor are inhibited by herbimycin - A tyrosine kinase inhibitor. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 195(1): 79~83
- 28 景永奎, 韩锐. 大豆甙元对小鼠 B₁₆黑色素瘤细胞的分化诱导作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(4): 278~280
- 29 焦鹭, 刘红岩, 韩锐. 葛根有效成分 S₈₆₀₁₉ 对人早幼粒白血病细胞 HL - 60 的分化诱导及细胞周期移行影响. 中华血液学杂志, 1990, 11(2): 83~85
- 30 胡海峰, 朱宝泉, 龚炳永. 微生物来源的胆固醇生物合成抑制剂 IV. 抗生素 SIPI - 8926 - II 的研究. 中国抗生素杂志, 1996, 21(3): 173~178
- 31 王章存. 大豆皂甙的研究进展. 中草药, 1995, 26(11): 607~610

维生素及矿物质的安全性(译文)

大量的科学证据表明,当某些维生素和矿物质的摄入量超过日推荐量(RDA)时,可减少人类罹患某些慢性疾病的可能性。这类医学新发现使得消费者在日常饮食中增强了对维生素和矿物质摄入的兴趣。这种兴趣与不断扩大的营养补充剂市场结合起来,使得对于维生素和矿物质安全性的评估成为亟待解决的问题。

目前,美国国家科学院、联合国食品法典委员会(CAC)、欧洲委员会及几个国家正在考虑建立相关法规来限定维生素和矿物质的使用量。这些限量标准毫无疑问应基于由可靠的科学数据所做出的直接安全性评价。

安全营养理事会(CRN)一篇名为《维生素和矿物质安全性》的综述文章,对多种营养元素的摄入安全量进行了限定,这篇文章详细阐述了 CRN 于 1993 年作出的一个结论:在一个很宽的范围内摄入维生素和矿物质是安全无毒的。

RDA(日推荐量)不是评估安全性的适当标准

一些人认为 RDA 值是判定食品安全性的标准,这种观点是不恰当的。由美国国家科学院食品和营养委员会设定的 RDA 值,是为了反映大多数健康人预防营养缺乏症及保持正常充足营养需要而设定的。RDA 值不是基于安全性设定的,因此也不能作为安全性限量的测量尺度,两者不能等同起来。

科学证据表明,当某些微量营养素的摄入量超过 RDA 值时,可以减少人群患某些慢性病的可能性。

但是由 RDA 值得来的安全性限量比多数营养素需要量要低得多,经常低于可降低患慢性病危险时的摄入水平,这与公众对于增进健康的期望是不符的。目前,美国国家科学院食品和营养委员会正在考虑建立新的 RDA 值。

什么是评价安全性的适当标准

只有基于可靠科学数据所作出的直接安全性评估才能说明营养素的安全性。这个评估过程涉及到建立 No Observable Adverse Effect Level(NOAE,无可观察到副作用的摄入水平)和 Lowest Observable Adverse Effect Level(LOAE,最低可观察到副作用的摄入水平)。

NOAE 是当摄入被试物时,在人体内没有经证实的副作用发生的被试物摄入水平。

LOAE 是指在某些情况下有副作用发生时,被试物的最低摄入水平。对多数维生素而言,在任何剂量水平经口摄入都没有发生副作用的报道,所以也就无从建立 LOAE。而对于某些矿质元素,例如锰来说,有摄入后发生副作用的报告,但有效数据太少,不能用来建立 LOAE 值。

NOAE 和 LOAE 可以被比喻为交通信号灯。NOAE 是绿灯,表明一个几乎在所有情况下都是安全的摄入水平;而 LOAE 是红灯,表明一个在没有专业人员指导时,千万不要超越的界限。绝大多数市售的维生素和矿物质补充剂所含维生素、矿物质的量都远低于 NOAE 水平,所以当消费者遵从标签说明的