

功能障碍。Hambrecht 等报道口服 L-精氨酸可持续抑制高胆固醇血症病人体外血小板的聚集功能;它还可以抑制体外内皮细胞黏附分子表达及粒细胞-内皮细胞间的相互作用,所以认为长期使用 L-精氨酸可以改善冠状小血管的内皮功能障碍,尤其适用于早期冠状动脉狭窄不明显的病人<sup>[10]</sup>。一些降脂药如辛伐他汀、洛伐他汀等使用后,NO 介导的血管舒张明显增强,并指出降血脂治疗通过提高 NO 的生物活性来改善病人内皮细胞功能障碍<sup>[11]</sup>。也有研究认为高血压病病人的内皮功能障碍是由于氧自由基引起 NO 生物活性降低所致,而抗氧化剂(如维生素 C)通过恢复 NO 的活性,可改善内皮依赖性舒张<sup>[12]</sup>。长期的体育锻炼,有氧运动可增加 NO 的释放,改善内皮依赖性舒张功能,减少原发性高血压病人的反应性充血的损害,起到预防内皮细胞的损害作用<sup>[13]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Homing B, Drexler H. Reversal of endothelial dysfunction in humans [J]. *Coronary Artery Disease*, 2001, 12:463-473.
- [2] Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical application [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(suppl 1):40-48.
- [3] Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2001, 103(5):1955-1960.
- [4] Dandona. Endothelium inflammation and diabetes [J]. *Curr Diab Rep*, 2002, 2(4):311-315.
- [5] 潘志红,李东霞,张江蓉,等.不同程度动脉粥样硬化症患者血浆素和一氧化氮水平的研究 [J]. *中国综合临床*, 2003, 07:17-19.
- [6] 何锐,孙爱华,梅克治,等.高血压患者颅底血流速度的改变与内皮素、一氧化氮关系的探讨 [J]. *岭南心血管杂志*, 2002, 8(1):46-48.
- [7] 郑伯仁,陈桦,陈文旭,等.一氧化氮、内皮素与高血压相关性研究 [J]. *心血管康复杂志*, 2003, 06:19-20.
- [8] 马建林,王圣,李新明,等.冠心病患者内皮功能与血清 SOD, 丙二醛含量相关 [J]. *心脏杂志*, 2006, 03:82-84.
- [9] 赵建美,徐美玉,蒋晓天,等.心力衰竭患儿内皮素-1 水平与心功能的关系 [J]. *交通医学*, 2006, 03:49-51.
- [10] Hambrecht R, Wolf A, Gelen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(7):454-460.
- [11] 谭强,李广平,张小勇,等.阿托伐他汀早期干预对急性心肌梗死患者一氧化氮及一氧化氮合酶含量 [J]. *中国心血管杂志*, 2006, 04:47-49.
- [12] 向光大,韩芳,邓胜平,等.糖耐量受损患者维生素 C 对葡萄糖负荷后内皮依赖性血管舒张功能的保护作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 03:66-67.
- [13] Gibbons RJ, Balady GI, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: A report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on practice Guidelines [J]. *Circulation*, 1997, 96(1):345-354.

#### ·综述·

## 大豆异黄酮抗动脉粥样硬化作用的研究进展

刘亚琴,黄兆铨

(浙江省中医院心血管内科,浙江 杭州 310006)

[关键词] 大豆异黄酮;动脉粥样硬化;抗氧化作用;雌激素样作用

中图分类号:R543 文献标识码:A 文章编号:1009-816X(2007)02-0120-03

大豆异黄酮(soybean isoflavone, SIF)因其与雌激素受体(ER)有较高的亲和力,又称作植物雌激素(phytoestrogen),是大豆中的一类具有雌激素样作用的生物活性物质,主要由染料木黄酮(genistein, GEN)、大豆苷元(daidzein, DAI)等多种苷类成分组成<sup>[1]</sup>,约占全大豆 0.2%~0.4%。过去,在大豆制品加工过程中,常将 SIF 作为抗营养因子除去,其特殊生理功能一直未受到足够重视。近年来国内外有关学者经流行病学调查发现,普遍以大豆及豆制品为食品的日本人冠心病发病率要远远低于西方国家,并证明了 SIF 对心血管系统有显著保护作用,从而引起人们的普

遍关注。本文就 SIF 抗动脉粥样硬化的体内、外研究及作用机制等方面的近期结果作一简要综述。

### 1 大豆异黄酮的抗 AS 作用

1.1 降血脂作用:早在 40 年代人们就发现了大豆分离蛋白能防止动物喂饲胆固醇引起的 AS,起先,人们将此归功于大豆蛋白质的氨基酸组成(比较高的精氨酸/赖氨酸比率),近来证明大豆蛋白的降血脂成分能被乙醇提取出来,主要为金雀异黄酮和大豆素。牛丽颖<sup>[2]</sup>等对雄性 SD 大鼠喂饲高脂饲料,同时灌服 SIF10 周,发现大鼠血浆 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低, HDL-C 水平明显升高,血浆 apo-AI、apo-AI/apo-B 水平均显著升高, apo-B 水平明显降低,提示 SIF 具有明显的降血脂作用。张玉梅<sup>[3]</sup>等在国内首次采用高含量 SIF(异黄酮含量为 72.4%)来研究对高脂大鼠

收稿日期:2006-12-29;修回日期:2007-2-14

作者简介:刘亚琴(1980-),女,医师,硕士,从事心内科工作。

体内血脂水平的影响,结果也发现 SIF 具有明显的降低血 TC、TG 和 LDL-C 的作用,刘莉<sup>[4]</sup>等通过对高脂型动脉硬化患者应用 SIF 0.6g,一日 2 次口服,治疗 2 个月后进行血脂综合指数及中医症状积分评定,结果有效率为 97.8%。

SIF 降血脂机制可能是其作用于肝细胞的 ER,上调 LDL 受体,增加其活性,从而加速胆固醇的分解代谢和消除<sup>[5]</sup>,并通过抑制胆固醇转化为胆汁酸的限速酶—胆固醇-7 $\alpha$ -羟化酶而影响了胆固醇的自身稳定<sup>[6]</sup>。此外,SIF 的降胆固醇作用也可能与血甲状腺素浓度改变相关,SIF 首先引起甲状腺素浓度增高,然后是胆固醇浓度降低,但二者间的因果关系尚待进一步研究确定<sup>[7,8]</sup>。

1.2 抗氧化作用:血液中 LDL 的含量与冠心病的危险呈正相关,研究发现氧化低密度脂蛋白(OxLDL)是一种致 AS 的物质,它能导致细胞内脂质聚集并影响血管壁细胞的正常功能。Jenkins<sup>[9]</sup>等对 41 名高血脂患者研究发现,SIF 可降低血液中 OxLDL 的含量,实验证实经常摄入大豆的个体,其血液中 LDL 对氧的敏感性会降低,LDL 抗氧化能力增强,这可能是大豆中植物雌激素可保护心血管系统的机制之一。为进一步考察 SIF 抗 AS 机制,将酯化 GEN、未酯化 GEN 与含 LDL、HDL 的人血浆共同孵育,可使未酯化 GEN 也进入 LDL 和 HDL 发挥抗氧化作用,而激素类和维生素类无直接证据证实可在体外增加 LDL 抗氧化能力,这就在一定程度上解释了 SIF 可不影响血脂水平而产生抗 LDL 氧化和抗 AS 作用的机制<sup>[10]</sup>。

SIF 对动物也有明显的抗氧化作用。刘贺荣<sup>[11]</sup>等用含 SIF 的饲料喂养 BALB/C 雄性小鼠 8 周,发现小鼠肝脏中 SOD 活性、全血和肝脏中 GSH-Px、CAT 活性均明显升高,提示 SIF 可明显提高动物抗氧化酶活性,增强小鼠机体的抗氧化能力,从而有效地消除体内过剩的自由基。

1.3 抑制血栓形成及维持血管弹性:血管损伤部位血栓的形成是 AS 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。染料木素通过对酪氨酸激酶(PTK)的抑制作用来阻断血小板衍生生长因子(PDGF)的生成,进而抑制凝血酶诱导的血小板活性降低和聚集,从而阻止粥样硬化的发生<sup>[12]</sup>。

正常的血管壁由内皮、平滑肌及表皮组成。血管内皮作为血管壁的屏障,使血流中的物质选择性地进入血管壁,感受血流速度、压力等变化,并产生相应的反应,如血管的收缩与舒张等,分泌 NO、血管紧张素、内皮素,共同维持血管弹性。血管的粥样病变使管壁弹性降低,研究发现<sup>[13]</sup>,雌激素对在体和离体血管都有舒张作用,染料木素在舒张血管的同时还可以增强其它血管舒张剂的舒血管效应,从而使组织血流量进一步增加。实验还发现在给予富含 SIF 及金雀异黄酮前体(80mg/d)的饮食 6 周后,血管硬度及总血管阻力降低,可以改善血管的反应性,但对血压没有影响<sup>[14]</sup>。

1.4 抗黏附作用及抑制血管平滑肌细胞(VSMCS)异常增殖作用:AS 斑块的形成及发展,伴随着免疫炎症因子如白介素(IL-2, IL-4)、黏附分子(VCAM-1, ICAM-1, MCP-1)及 E-选择素(E-Selectin)等的高表达。研究发现,金雀异黄酮能抑制血管紧张素 II 诱导的 VSMCS 的 MCP-1 基因表达;还可抑制 VCAM-1 mRNA 表达,拮抗由 IL-4 诱导的内皮细胞 VCAM-1 及 E-选择素的增加;含 SIF 的大鼠饲料能减轻高脂饲料诱导的主动脉病理变化,减弱 ICAM-1 和 VCAM-1 基因在主动脉内的表达,提示 SIF 抗 AS 形成的作用可能是通过减弱黏附分子在动脉壁的表达来实现<sup>[15,16]</sup>。

血管内皮及平滑肌细胞的过度炎症、增殖反应为 AS 病变的关键。染料木素可以降低成纤维细胞生长因子和纤维蛋白溶酶原激活因子的活性,从而抑制 VSMCS 增殖<sup>[13]</sup>。雌激素直接抑制细胞核因子- $\kappa$ B 活性及炎症细胞因子分泌<sup>[17]</sup>,从而减少血管内皮细胞、平滑肌细胞增殖和转移,抑制 AS 斑块的形成。近来发现,过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)与炎症及 AS 进展之间关系密切<sup>[18]</sup> PPAR- $\alpha$  活化也能明显抑制核因子- $\kappa$ B 及炎症细胞激活<sup>[19]</sup>,从而抑制炎症反应及细胞因子的分泌,SIF 除雌激素效应外,还显著增加 PPAR- $\alpha$ 、 $\gamma$  之基因表达<sup>[20]</sup>,从而发挥抗炎、改善血脂等作用而抑制 AS。

1.5 拮抗 Ca<sup>2+</sup> 内流:钙离子内流增加导致 VSMCS 内钙超负荷是引起 AS 的重要因素之一。钙内流增加使得钙向细胞外的转运消耗大量的 ATP,而钙的超负荷则引起线粒体结构和功能损害,并造成 ATP 合成不足,细胞内高能磷酸缺乏极易引起 VSMC 变性,诱导 AS 形成。国内实验研究发现<sup>[21]</sup>,SIF 具有钙通道阻滞的作用,从而抗 AS 的形成。

1.6 植物雌激素效应:流行病学调查表明,停经后的妇女采用雌激素替代治疗后冠脉事件减少了 50%。雌激素能纠正 AS 发生发展过程中的多种生理生化紊乱,改善脂蛋白代谢,减少细胞外脂质沉积,恢复内皮功能,从而延缓 AS 的生成,并提高已存斑块的稳定性。

SIF 是典型的植物雌激素,其结构与 17 $\beta$ -雌二醇非常相似,既能在体内缺乏雌激素时替代雌激素与雌激素受体结合,发挥雌激素样作用,又能在体内雌激素水平过高时干扰雌激素与雌激素受体结合,发挥抗雌激素样作用<sup>[22,23]</sup>。研究发现 SIF 与雌激素合用可降低去势猴的动脉胆固醇脂含量,饮食中的大豆脂蛋白有助于降低人类尤其是绝经期后妇女心血管疾病的危险<sup>[24]</sup>。

## 2 应用前景展望

AS 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 AS 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]王龙祥,刘兆平.大豆异黄酮防治动脉粥样硬化作用研究进展[J].齐鲁药事,2005,24(4):230-232.
- [2]牛丽颖,郑玉光,李乾,等.大豆异黄酮及其山楂合剂对高脂治疗血症大鼠血脂的影响[J].中药药理与临床,2004,20(4):12-13.
- [3]张玉梅,季莉莉.高含量大豆异黄酮对高脂大鼠的降血脂作用[J].中国预防医学杂志,2005,6(1):1-4.
- [4]刘莉,王兴波,金娟.大豆异黄酮抑制高脂型动脉硬化形成的临床研究[J].中医药信息,2004,(3):46-47.
- [5]Asakura I, Cazita PM, Harada IM, et al. Soy protein containing isoflavones favorably influences macrophage lipoprotein metabolism but not the development of atherosclerosis in CETP transgenic mice[J]. Lipids,2006,41(7):655-662.
- [6]杨薇.大豆植物性雌激素的构效关系及药理作用[J].中国新药杂志,2001,10(12):892.
- [7]李琳,钱忠明.大豆异黄酮的药理作用和保健功能的研究进展[J].中国药理学杂志,2002,10(37):725.
- [8]Xiao CW, Wood C, Gilani GS. Nuclear receptors: potential biomarkers for assessing physiological functions of soy proteins and phytoestrogens[J]. J AOAC Int, 2006,89(4):1207-1214.
- [9]Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, et al. Effect of high and low isoflavone soy foods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women[J]. Am J Clin Nutr, 2002,76(2):365.
- [10]Maija kaananen, Herman Adlereretz, Matti Jauhainen, et al. Accumulation of genistein and lipophilic genistein derivatives in lipoproteins during incubation with human plasma in vitro[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2003,1631:147-152.
- [11]刘贺荣,李国莉,刘秀英,等.大豆异黄酮对小鼠抗氧化酶活性的影响[J].宁夏医学院学报,2005,27(3):196-197.
- [12]苗慧,赵海,戚天胜.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.
- [13]张秀荣.大豆异黄酮心血管作用的研究进展[J].心血管病学进展,2003,24(3):173-176.
- [14]Teede HJ, Mc Grath Bp, Desilvasil, et al. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo - controlled study in men and postmenopausal women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23 (6): 1066 - 1071.
- [15]张玉梅,刘颖,藤燕平,等.大豆异黄酮对大鼠实验性粥样硬化动脉壁内黏附分子基因表达的影响[J].中国动脉硬化杂志,2003,11(1):13-15.
- [16]Nagarajan S, Stewart BW, Badger TM. Soy isoflavones attenuate human monocyte adhesion to endothelial cell - specific CD54 by inhibiting monocyte CD11a[J]. J Nutr, 2006,136(9):2384-2390.
- [17]肖立中,江志平,徐新,等.大豆异黄酮对冠心病患者血脂达标率的影响[J].临床内科杂志,2004,21(6):393-394.
- [18]Plutzky J. Medicine: PPARs as therapeutic targets: reverse cardiology[J]? Science, 2003, 302(5644):406-407.
- [19]Ogata T, Miyauchi T, Sakai S, et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate - salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator - activated receptor - alpha activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor - kappa - B pathway[J]. J Am Coll Cardiol, 2004,43(8):1481-1488.
- [20]Mezei O, Banz WJ, Stegor RW, et al. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats murine RAW 264.7 cells[J]. J Nutr, 2003,133(5):1238-1243.
- [21]赵春燕,张义,王丽娟,等.大豆异黄酮对培养大鼠心肌细胞动作电位的影响[J].吉林中医药,2005,25(4):53-54.
- [22]De Luis DA, Aller R, Sagrado J. Effects on health of soy in menopausal women [J]. Rev Clin Esp, 2006,206(4):205-207.
- [23]Cos P. Phytoestrogens: recent developments[J]. Planta Med, 2003,69(7):589-599.
- [24]Van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CE, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002,22:1245-1247.

## 《国家级继续教育项目》高血压及其血管病变进展学习班

最新国内外研究发现,血管壁结构和功能的异常是心脑血管疾病及急性心脑血管事件发病的根本原因,早期发现和干预亚临床血管病变的进展是延缓和控制心血管事件的根本措施。心血管病的诊断和治疗技术日新月异,治疗药物层出不穷,给心血管大夫提供了很好的诊疗手段,同时也带来挑战。因此熟练掌握各项心血管诊疗技术和药物的合理应用,提高对各项诊疗技术的分析和判断能力,是防范医疗纠纷的一个重要问题。福建医科大学附属一院心内科、福建省高血压研究所、《中华高血压杂志》编辑部将于2007年6月21日至6月24日在福州举办国家级继续教育项目《高血压及其血管病变进展学习班》[2007-03-01-065(国)和2007-03-01-067(国)],既讲述常规诊疗技术的应用,也介绍当前最新的诊疗技术。凡参加者学习期满均授予国家级I类学分。会务费每人480元,食宿由主办方代办(请预先邮寄100元订金),费用自理。联系地址:福州市茶中路福建医大附属第一医院高血压研究所(邮编:350005) 联系人:王华军,陈小明 电话:0591-87982785,87982771,13615052819 Email: fzwjhj@tom.com 报名方式:邮寄/E-MAIL/短信均可。