

- 神疾病杂志,1998,24(1):63-64.
- [6] Cater BS, Ogilvy CS, Candia GJ, *et al.* One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction [J]. *Neurosurgery*, 1997, 40:1168-1176.
- [7] Micheal Diringer. 恶化型大脑半球大面积脑梗死的处理[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(1):1.
- [8] Heinsius T, Bogousslavsky J, Melle GV. Large infarcts in the middle cerebral artery territory[J]. *Neurology*, 1998, 50:341-350.
- [9] Rirke K, Schwab S, Krieger D, *et al.* Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Result of an open prospective trial[J]. *Crit Care med*, 1995, 23:1576-1587.
- [10] 张肖师. 大面积脑梗死 58 例临床分析[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2004, 22(1):34-35.
- [11] 丁晶, 石学敏. “醒脑开窍”针法治疗中风的实验研究进展[J]. *中华实用中西医结合杂志*, 2004, 17(4):1425.
- [12] 朱红影. 醒脑开窍法与头针治疗中风偏瘫的临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2000, 19(1):17.
- [13] 黄如训, 郭玉璞. 脑卒中的分型分期治疗(建议草案)[J]. *中华神经疾病杂志*, 2001, 27(1):73.
- [14] 王舒, 鲁斌, 张春红, 等. 针刺对实验性脑梗死大鼠基因转录影响的研究[J]. *天津中医*, 2001, 18(6):1-5.
- [15] 赵耀东, 安耀荣, 薛永刚. 针刺治疗脑出血急性期近况[J]. *甘肃中医学院学报*, 2004, 21(40):59.
- 作者简介:**李涛(1962—),男,副主任医师,现工作于天津中医药大学第一附属医院(邮编:300193);田桂杰、张蓝、魏国威、马倩、韩景献,工作于天津中医药大学第一附属医院。
- (收稿日期:2006-05-08)
(本文编辑 王雅洁)

大豆异黄酮对绝经后妇女脑循环动力学影响的研究¹⁾

高艳萍, 郭述真, 程 莉

摘要:目的 观察大豆异黄酮对脑循环动力学参数的影响。方法 采用随机研究方法将入选病例 50 例分为雌激素组 10 例, 60 mg、90 mg、150 mg 大豆异黄酮组各 10 例, 对照组 10 例, 检测 5 组性激素、血脂、脑循环动力学参数指标。结果 与对照组比较, 60 mg/d 大豆异黄酮可使血雌激素(E)升高, 促黄体生成素(FSH)、促卵泡素(LH)降低, 血胆固醇、低密度脂蛋白降低, 高密度脂蛋白升高, 脑循环动力学指标改善。结论 60 mg/d 大豆异黄酮可使脑血流速度增加, 脑血管外周阻力及动态阻力降低。

关键词:大豆异黄酮; 绝经后妇女; 脑循环动力学

中图分类号:R331 文献标识码:B 文章编号:1672-1349(2006)07-0587-03

2000 年我国已进入老龄化, 女性人均寿命已达 72 岁, 47.5 岁~49.5 岁绝经的妇女还有三分之一或更长的生命历程处在雌激素缺乏的状态, 绝经后女性罹患脑血管的发生率亦为男性的两倍, 研究绝经后低雌激素血症对脑血管功能的影响, 对保护绝经后妇女的脑血管功能, 提高生存、生活质量具有十分重要的意义。

雌激素替代治疗, 在一定程度上可以改善低雌激素血症对机体的不利影响, 而其严格的适应证、禁忌证以及病人心存顾虑等, 使其应用受到限制, 因此, 有必要寻觅其他有效的治疗方法。大豆异黄酮(soybean isoflavones)是一种植物雌激素, 带有两个或 3 个羟基和芳香环, 与雌激素结构相似, 在组织中能与雌激素受体结合, 具有弱雌激素样反应而无雌激素的副反应。本研究在了解雌激素对脑血管影响的基础上^[1], 又研究了大豆异黄酮对骨代谢和脑血管影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 从健康体检人群和妇科门诊, 选择自然绝经妇女 50 例, 年龄 48 岁~61 岁, 入选条件:①自然绝经一年以上;②无心脏病、脑梗死、高血压病、糖尿病等;③雌激素替代治疗前 3 个月未曾服用任何雌孕激素药物;④观察期间严格控制使用影响心血管功能、红细胞比容及血红蛋白的药物;⑤无雌激素依赖性疾病及肿瘤家族史;⑥均为自愿者。随机将研究对象分为雌激素组 10 例, 60 mg、90 mg、150 mg 大豆异黄酮组各 10 例及对照组 10

例, 年龄(54.8±3.2)岁, 绝经年限(5.2±1.2)年, 体重(65.3±5.4) kg, 身高(158.1±2.4) cm, 血压(16.0±1.9)/(9.1±2.3) kPa。4 组治疗组与对照组用药前资料相似, 经统计学处理无统计学意义, 具有可比性。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 试剂 尼尔雌醇由上海华联制药有限公司生产。沪卫药准字(1995)第 012090 号。大豆异黄酮粉末由华北制药厂生产, 批号为 20040602, 按剂量设计加工成胶囊, 血清性激素测定试剂盒由天津九鼎医学生物工程技术有限公司提供。

1.2.2 仪器 XH-6010 γ 放射免疫计数器, OLYMPUS AU600 全生化自动检测仪。上海麦登电子设备有限公司 CV-300 脑血管血流动力学分析仪。脑血管血流动力学分析仪由复旦大学生物力学研究室经过多年研究, 首先在近代血流动力学理论上建立起描述脑血管功能状态的脑血管血流动力学分析模型。通过研究脉搏波在脑动脉系统中传播和反射规律, 分析血液在脑血管中流动所遇到的阻抗, 并讨论脑血管阻抗在极低频和极高频时的渐进特性, 从而提出利用在颈总动脉处测量得到的流速及压力脉搏波信息, 利用计算机和超声多普勒技术, 计算得出脑血管动力学参数。

1.3 用药方法 雌激素组单独服用雌三醇衍生物尼尔雌醇, 每

1) 本课题为中央保健专项基金项目(No. 晋 D009)

15 d口服1次,每次2.5 mg;大豆异黄酮各组每日分别服用60 mg、90 mg、150 mg;对照组为不加干预的空白组。实验期限均为3个月。进行血清性激素、血脂及脑循环动力检测。

1.4 观察指标

1.4.1 血清性激素测定 采静脉血2 mL,用放射免疫法测定以下指标,雌激素(E)、孕激素(P)、促黄体生成素(FSH)、促卵泡素(LH)、雄激素(T)、泌乳素(PRL)。

1.4.2 血脂的检测 采静脉血2 mL,用全自动生化分析仪测定以下指标,总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)。

1.4.3 脑循环动力学检查 研究对象去枕平卧,暴露颈部,分别用该仪器的流速探头和压力探头测定左、右两侧颈动脉的血流速度及压力脉搏波形,经仪器内专用分析软件分析得到反映脑血管

功能的参数。反映脑血管床供血状态的指标:平均血流量(Q_{mean});颈总动脉血流速度最大值(V_{max})、最小值(V_{min})和平均值(V_{mean});脑动脉脉搏波速(WV)、脑血管特性阻抗(Z_{cv})和扩张度指标(DI);血管外周阻力(RV);动态阻力(DR)反映颅内血管闭锁状态的指标:临界压(CP)及舒张压与临界压之差(DP)。

2 结果

2.1 性激素的变化 雌激素组E升高,FSH、LH降低,与对照组相比有统计学意义(P<0.05),而3组不同剂量大豆异黄酮组,E均升高,与雌激素组相比,升高的程度较低,但与对照组相比,有统计学意义(P<0.05)。3组不同剂量大豆异黄酮组,FSH、LH降低,与对照组相比,有统计学意义(P<0.05)。雌激素组、不同剂量大豆异黄酮组的治疗后对P、T、PRL影响不显著,与对照组相比,无统计学意义。详见表1。

表1 雌激素与大豆异黄酮对E、FSH、LH的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E(pg/mL)	TSH(miu/mL)	LH(miu/mL)
对照组 实验即刻	10	8.12 ± 3.67	93.97 ± 16.34	74.76 ± 14.12
实验结束时	10	7.98 ± 3.29	92.93 ± 23.56	70.00 ± 14.32
雌激素组 用药前	10	6.99 ± 2.91	88.07 ± 17.27	73.14 ± 16.91
用药后	10	14.32 ± 2.41 ¹⁾	72.57 ± 16.28 ¹⁾	58.91 ± 14.92 ¹⁾
60 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	8.09 ± 3.39	93.18 ± 18.55	74.75 ± 14.13
用药后	10	12.11 ± 3.52 ¹⁾	79.03 ± 16.36 ¹⁾	65.48 ± 14.58 ¹⁾
90 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	7.49 ± 2.77	90.67 ± 16.41	75.69 ± 13.86
用药后	10	13.54 ± 2.95 ¹⁾	78.19 ± 17.06 ¹⁾	64.75 ± 14.23 ¹⁾
150 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	8.23 ± 3.08	91.09 ± 17.34	73.59 ± 14.71
用药后	10	14.99 ± 3.45 ¹⁾	77.75 ± 16.59 ¹⁾	61.29 ± 13.96 ¹⁾

与对照组比较,1) P<0.05

2.2 血脂的变化 雌激素组用药后LDL-C降低,HDL-C升高,与对照组相比有统计学意义(P<0.05),而3组不同剂量大豆异黄酮组,HDL-C升高,TC、LDL-C降低,与雌激素组相比,TC明显降低,与对照组相比,TC、HDL-C、LDL-C均有统计学意义

(P<0.05)。3组不同剂量大豆异黄酮组之间相比无统计学意义(P>0.05)。5组TG、ApoA、ApoB,用药前后均未发现明显变化。详见表2。

表2 雌激素与大豆异黄酮对血脂影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	HDL-C	LDL-C
对照组 实验即刻	10	4.98 ± 0.61	0.87 ± 0.11	3.51 ± 0.26
实验结束时	10	4.92 ± 0.55	0.90 ± 0.19	3.53 ± 0.25
雌激素组 用药前	10	5.03 ± 0.36	0.82 ± 0.16	3.56 ± 0.23
用药后	10	4.89 ± 0.35	1.42 ± 0.12 ¹⁾	1.38 ± 0.36 ¹⁾
60 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	4.97 ± 0.53	0.85 ± 0.11	3.32 ± 0.27
用药后	10	4.53 ± 0.63 ¹⁾	1.28 ± 0.18 ¹⁾	1.96 ± 0.21 ¹⁾
90 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	5.05 ± 0.57	0.87 ± 0.12	3.15 ± 0.29
用药后	10	4.46 ± 0.62 ¹⁾	1.37 ± 0.21 ¹⁾	1.78 ± 0.32 ¹⁾
150 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	4.89 ± 0.61	0.91 ± 0.18	3.27 ± 0.31
用药后	10	4.05 ± 0.47 ¹⁾	1.40 ± 0.27 ¹⁾	1.66 ± 0.28 ¹⁾

与对照组比较,1) P<0.05

2.3 脑循环动力参数的变化 雌激素组颈总动脉V_{min}升高,RV、DR降低,与对照组相比有统计学意义(P<0.05),而3组不同剂量大豆异黄酮组,V_{min}升高,RV、DR降低,与对照组相比,

有统计学意义(P<0.05)。150 mg大豆异黄酮组与雌激素组相比,结果接近,3组不同剂量大豆异黄酮组之间相比,无统计学意义(P>0.05)。详见表3。

表 3 雌激素与大豆异黄酮对脑循环动力参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Vmin	RV	DR
对照组 实验即刻	10	10.51 ± 7.62	75.93 ± 26.79	24.11 ± 8.53
实验结束时	10	10.93 ± 7.16	78.84 ± 27.54	23.66 ± 8.14
雌激素组 用药前	10	10.28 ± 7.27	77.88 ± 28.14	23.96 ± 8.41
用药后	10	15.99 ± 7.50 ¹⁾	65.85 ± 27.45 ¹⁾	16.24 ± 9.37 ¹⁾
60 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	10.66 ± 7.56	76.34 ± 26.56	23.68 ± 8.22
用药后	10	12.23 ± 6.99 ¹⁾	66.36 ± 26.90 ¹⁾	20.23 ± 8.65 ¹⁾
90 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	10.03 ± 7.82	78.15 ± 27.91	24.52 ± 9.37
用药后	10	12.36 ± 7.41 ¹⁾	67.36 ± 28.23 ¹⁾	20.25 ± 8.13 ¹⁾
150 mg 大豆异黄酮组 用药前	10	10.62 ± 7.71	75.18 ± 26.90	24.22 ± 8.78
用药后	10	14.92 ± 7.23 ¹⁾	63.35 ± 27.47 ¹⁾	16.35 ± 9.10 ¹⁾

与对照组比较,1) $P < 0.05$

3 讨论

大豆异黄酮是一种植物雌激素,通常大豆及黑豆等豆科类含有丰富的异黄酮类。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。80%~90%异黄酮存在于子叶中,浓度为0.1%~0.3%,胚轴中所含异黄酮种类较多且浓度较高,为1%~2%。大豆异黄酮类包括12种结构类似的化合物,分为游离型的苷元和结合型的糖苷,其中染料木黄酮(genistein)、大豆苷原(daidzein)及大豆素苷元(dycitein)等为游离形式,其余9种为它们分别与3种不同糖苷相结合^[2]。大豆异黄酮与哺乳动物雌激素结构类似,其分子结构上带有两个或三个羟基和芳香环,结构相对稳定。这使它能够与雌激素的受体结合表现出弱雌激素样作用。大豆异黄酮在体内的雌激素样活性很弱,仅为内源性雌激素的1/1 000~1/100 000,这种弱雌激素样作用既可以发挥雌激素效应又可以避免其副反应。大豆异黄酮具备了对体内雌激素的双向调节,被认为是雌激素的天然替代品,已引起人们的极大关注。目前,大豆异黄酮对脑血管血流动力学影响的研究,国内外未见报道。

通过对50例绝经女性激素水平的检测发现,雌激素、孕激素、雄激素水平显著低于正常非绝经妇女,而促性腺激素显著高于正常非绝经妇女,与目前公认的绝经后女性激素的测定值相符。给予40例妇女雌激素和大豆异黄酮治疗3个月,复查雌激素水平较用药前升高,促黄体素、促卵泡生成素下降,结果均有统计学意义,说明大豆异黄酮有雌激素样作用,给予大豆异黄酮后,血液中雌激素水平升高,促性腺激素水平下降。

本研究结果显示:50例绝经妇女,检测血脂水平,其中三酰甘油、LDL-C、ApoB均升高,而HDL-C、ApoA降低,与文献报道一致^[3]。雌激素替代和大豆异黄酮治疗后,结果为LDL-C降低,而HDL-C升高,大豆异黄酮组还使血胆固醇降低,与Anthony等^[4]报道的结果相符。Baum等^[5]对66例高胆固醇血症的绝经妇女进行了为期6个月的干预实验,实验组每天服用40g大豆蛋白,结果发现血浆总胆固醇下降了约0.40 mmol/L,HDL-C上升了0.065 mmol/L。本研究结果显示,每天服用60mg大豆异黄酮就有降低胆固醇、LDL-C,升高HDL-C的作用。

与对照组比较,治疗后的RV、DR明显降低,颈总动脉血流速度的最小值明显加快,目前尚未见此方面报道。脑循环动力测定,能提供整个脑血管床的动力学及生理学特性^[6]。RV是反映小血管状态的指标,根据流体力学原理,液体流动时,所遇到的阻力与流体的黏度系数和管道长度呈正比,与管径的4次方呈反比,故阻力主要与管径有关^[7],小血管的管径非常小,血流的阻力

主要来自小血管。当小血管痉挛或硬化时,可使DR升高,DR是随血压水平而自身调节血管紧张度的指标,当小血管痉挛、阻塞、硬化时,可使DR升高。Vmin反映机体功能最差状态下的血液供应情况,当小血管痉挛、硬化等微循环功能障碍时,最小流速下降,动脉粥样硬化或动脉硬化是脑血管病的主要病理基础。目前临床上尚无可行的非创伤性动脉粥样硬化和动脉硬化的评价手段。本实验结果显示,脑循环动力测定既是无创伤性检测手段,又能反映脑血管动力学及生理学特性,脑循环动力参数的变异可能是脑血管病变的一个危险信号。

雌激素替代治疗可降低血管的血流阻力,也在其他一些脑血管和外周动脉的观察中发现^[8,9]。本结果提示:每天服用60mg大豆异黄酮就有增加脑血流速度、降低脑血管外周阻力及动态阻力的作用。大豆异黄酮对脑血管的保护机制有以下几个方面:降血脂作用,抑制血小板聚集,保护血管内皮的损伤以及抗氧化、清除自由基,降低红细胞脆性和影响细胞内钙离子等作用。本研究从临床角度反映了大豆异黄酮与脑循环动力学参数之间的关系,为早期预防脑血管疾病提供了临床资料。

参考文献:

- [1] 高艳萍,郭述真. 雌激素与脑血流物化特征的相关性分析[J]. 中华医学研究与实践杂志,2003,1(1):16.
- [2] Reinlik, Block G. Phytoestrogen content of foods compendium of literature values[J]. Nutr cancer,1996,26:123-128.
- [3] Jemer JL, Orobocas LM, Lamon - Favf S, et al. Effects of age, sex, menopausal status on plasma lipoprotein levels[J]. Circulation,1993,87:1135-1141.
- [4] Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: Potential mechanisms[J]. Am J Clin Nutr,1998,68:1390-1393.
- [5] Baum J, Teng H, Erdman JW, et al. Longterm 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,1998,68:545-551.
- [6] 李惜惜,丁光宏. 脑血管血液动力学参数的正常值[J]. 医用生物力学,1992,7:63.
- [7] Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to trans-dermal oestradiol and time since menopause[J]. Lancet,1991,338:839.
- [8] Penotty M, Nencioni T, Gadielli L, et al. Blood flow variations in internal carotid and middle arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy[J]. Am J Obstet Gynecol,1993,169:1226.
- [9] Bogdohn V, Becker G, Winkler J, et al. Transcranial color-coded real-time sonography in adult[J]. Stroke,1990,21:1680.

作者简介:高艳萍(1968—),女,毕业于山西医科大学,副主任医师,在读博士研究生,现工作于山西省大同市第一医院(邮编:037004);郭述真、程莉,工作于山西医科大学第一医院。

(收稿日期:2006-05-14)

(本文编辑 郭怀印)