

## 植物雌激素对糖尿病的影响

丁 昉(综述) 何 萍 石凤英(审校)

(复旦大学附属中山医院康复医学科 上海 200032)

经多年的随访发现 长期应用雌激素替代治疗能增加子宫内腺癌及乳腺癌的危险性,且有更多的静脉血栓栓塞事件。因而近年来,植物雌激素对绝经期综合征、心血管疾病、骨质疏松症等的有益作用引起了医学界关注<sup>[1~4]</sup>。本文综述了植物雌激素对糖、脂代谢和胰岛素分泌及作用等3方面影响,探讨植物雌激素对糖尿病的治疗作用,并从中寻找进一步研究的方向,以期将植物雌激素更好地运用于临床治疗。

### 植物雌激素简介

**分类及来源** 植物雌激素主要分为异黄酮类(isoflavones)、木酚素类(lignans)及香豆素类(coumestans)三大类。异黄酮类含量最丰富的是大豆及大豆制品,也广泛存在于中草药中,如葛根、补骨脂等。木酚素类存在于谷物、蔬菜及水果中,在亚麻籽中含量最高(800~3 700 mg/kg)<sup>[5]</sup>。香豆素类中重要的是香豆雌酚,主要来源于发芽的豆类等。

**化学结构和代谢** 植物雌激素为杂环多酚类化合物,因其化学结构与内源性雌激素(雌二醇)相似,故具有与不同细胞的雌激素受体相结合的能力,并具有拟雌激素与抗雌激素样作用。

各类植物雌激素的代谢有相似之处,但中间及最终的代谢产物有所不同,目前对异黄酮类的研究最多。异黄酮类化合物包含12种成分,分为游离型苷元和结合型糖苷两类。一般认为结合型糖苷是无活性的植物雌激素,是异黄酮类存在的主要形式,游离型苷元是有活性的,主要有金雀异黄素(genistein,染料木黄酮)和大豆黄素(daidzein,黄豆苷原)等。异黄酮糖苷(金雀异黄苷 genistin,大豆黄酮苷 daidzin)被摄取后,在肠道内被细菌 $\beta$ -糖苷酶水解,转化成相应的苷元。苷元被肠道吸收,在肝脏与葡萄糖醛酸、硫酸结合,结合型产物可随胆汁分泌到肠腔中,在结肠微生物产生的去结合酶作用下去结合,产生苷元再重吸收入血。同时大部分苷元被肠腔内微生物通过杂环裂解方式降解和代谢,代谢产物吸收入血后由尿液排出。大豆黄素代谢为雌马酚和氧-去甲基安哥拉紫檀素,金雀异黄素则代谢为对乙基酚。另外,三叶草中的异黄酮前体芒柄花黄素(formononetin)和生物禅宁(biochanin A)也可在肠道酶的作用下分解为金雀异黄素和大豆黄素<sup>[7]</sup>,并进一步代谢。异黄酮类在结构上与雌二醇相似。

木酚素前体——乌台树脂酚(matairesinol)和开环异落叶松树脂酚(secosolaricresinol)亦在肠道内被细菌 $\beta$ -糖苷酶水解,代谢为肠内酯和肠二醇,而肠二醇易被氧化为肠内酯。这些代谢产物在结肠内被吸收,在肝脏与葡萄糖醛酸、硫酸结合。部分代谢产物进行肠肝循环。主要代谢产物肠二醇和肠内酯通过尿液排泄,两者在结构上与雌二醇相似。

植物雌激素在胃肠道转化为结构类似雌激素的杂环酚

类,其代谢与肠道菌群种类、胃肠系统功能、性别以及膳食成分等多方面因素有关。

### 生物学效应和作用机制

植物雌激素的结构和17 $\beta$ 雌二醇、乙烯雌酚及三苯氧胺相似,-OH基的存在和位置是雌激素活性的先决条件。合成雌激素的生物学效应较植物雌激素高 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ 倍。各类植物雌激素的激素样作用强弱不尽相同,如在培养的人体子宫内膜癌细胞测定的植物雌激素相对效应(设定雌二醇的生理活性为100)分别为香豆雌酚0.202、金雀异黄素0.084、雌马酚0.061、大豆黄素0.013<sup>[6]</sup>。

研究显示植物雌激素的作用机制如下

**与雌激素受体(ER)相关** 雌二醇与ER $\alpha$ 和 $\beta$ 有同样的亲和力<sup>[7]</sup>,而植物雌激素对ER $\beta$ 的竞争性结合作用强于ER $\alpha$ ,且异黄酮浓度越高,ER $\beta$ 的转录活性越高<sup>[8]</sup>。ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 在不同组织和细胞的表达不同,因而植物雌激素与内源性雌激素有不同的组织或器官特异性<sup>[9]</sup>。植物雌激素对ER $\beta$ 的选择性激动,使它在发挥雌激素样血管保护作用时不伴生殖系统作用。同时,植物雌激素也可与雌二醇竞争性结合ER产生雌激素拮抗作用,故具有双向性,主要取决于剂量及机体的内源性雌激素状态及雌激素受体数量和类型<sup>[10,11]</sup>。

**与合成激素的主要酶类有相互作用** 如17 $\beta$ 羟类固醇还原酶1和2型、芳香化酶、5 $\alpha$ 还原酶,可影响与糖脂代谢相关的激素合成。

**其他非激素样作用** 如抗增殖及抗氧化作用,抑制多种酶的活性如酪氨酸激酶、蛋白激酶C、DNA拓扑异构酶、S6核糖酶等,抑制血管生成因子和前列腺素合成酶等<sup>[5,12]</sup>。

### 植物雌激素对糖代谢的影响

**抑制肠道对葡萄糖的吸收** 体外研究证实大豆植物化学提取物包含异黄酮类(金雀异黄素和大豆黄素),它们能呈剂量依赖性抑制兔肠刷状缘表层小囊泡的葡萄糖摄取<sup>[13]</sup>。因而,Vedavanam等推测大豆异黄酮可能通过降低钠依赖的葡萄糖转运体来抑制肠道葡萄糖吸收,从而减轻餐后高糖血症。Jayagopal等对32例绝经后患2型糖尿病的女性进行了研究,结果发现补充大豆蛋白和异黄酮的妇女其HbA1c明显下降,且与对照组有显著差异<sup>[14]</sup>。Lavigne等在健康雄性Wistar大鼠中发现用大豆蛋白喂养能改善大鼠的糖耐量<sup>[15]</sup>。在骨骼肌细胞中,金雀异黄素对非偶联蛋白3刺激的葡萄糖摄取有抑制作用<sup>[16]</sup>。富含异黄酮类的中草药(如葛根),也具有降低空腹和餐后血糖以及HbA1c的作用<sup>[17]</sup>。近期Lemay等研究显示亚麻籽40g(富含木酚素)可改善绝经期症状和降低血糖水平<sup>[18]</sup>。

类似 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的作用 体外研究证实大豆异黄

酮对酵母 $\alpha$ -糖苷酶有抑制作用且呈剂量依赖性,对猪 $\alpha$ -胰淀粉酶也有抑制作用<sup>[19,20]</sup>。

抑制葡萄糖转化为总脂质 已在金雀异黄酮孵育离体大鼠脂肪细胞的研究中发现<sup>[21]</sup>。

降低肌糖原 仅早期研究显示香豆雌酚可降低去卵巢大鼠的肌糖原。

#### 植物雌激素对脂代谢的影响

降低总胆固醇(TC)、LDL-胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG),增高HDL-胆固醇(HDL-C) Mary等证实了异黄酮的降血脂作用,其可使TC、LDL和极低密度脂蛋白(VLDL)及载脂蛋白B-100(ApoB-100)等促动脉硬化成分显著下降,而使HDL和载脂蛋白A(ApoA)等抗动脉硬化成分显著提高,且对雌性猴作用更强,有性别特异性。如将洗脱下的异黄酮加回到被洗脱过的分离蛋白中去,则两组的血脂水平无显著性差异。Hermansen等对2型糖尿病患者的研究也证实了与异黄酮相关的大豆蛋白可降低LDL-C、ApoB-100和TG<sup>[22]</sup>。Crouse等进一步发现含异黄酮的豆类蛋白可呈浓度依赖性降低TC和LDL-C<sup>[23]</sup>。Scheiber等为42名绝经后妇女连续补充异黄酮(60 mg/d)12周,HDL-C增加3%,LDL-C氧化时间延迟9.3%<sup>[24]</sup>。Anderson等曾荟萃分析了38个临床对照研究,结果显示平均每日补充大豆蛋白47 g可使TC、LDL-C和TG分别降低9.3%、12.9%和10.5%,而给血脂水平正常的绝经后妇女每日提供植物雌激素40 mg,可增加22%的HDL-C水平。还有研究显示大豆异黄酮可使LDL受体发生正向调节,使LDL受体活性增加,从而促进胆固醇的清除<sup>[25]</sup>。最近,Jayagopal等在2型糖尿病的绝经后妇女中发现补充大豆蛋白和异黄酮的妇女血清TC和LDL-C都降低了<sup>[14]</sup>。Mezei等也发现高异黄酮含量的大豆蛋白喂养的肥胖Zucker大鼠其肝脏TG和胆固醇的浓度均低,因此他们认为大豆异黄酮可改善脂代谢<sup>[26]</sup>。林华等也研究了亚麻籽对血脂的调节作用,以国产亚麻籽(低、中、高剂量)喂饲Wistar大鼠32 d,结果发现亚麻籽粉3个剂量组的TC和LDL-C均显著低于高脂饲料组<sup>[27]</sup>。虽然有人认为亚麻籽对脂代谢的影响来源于 $\alpha$ -亚麻酸的作用,但是Jenkins等报道了在非肥胖、非糖尿病的高胆固醇血症患者的膳食中补充部分去脂的亚麻籽( $\alpha$ -亚麻酸含量低)也可降低TC和LDL-C<sup>[28]</sup>。Prasad进一步证实开环异落叶松树脂酚双糖苷(亚麻籽中的一种木酚素)能降低兔子的血清TC和LDL-C,并减轻高胆固醇血症引起的动脉硬化<sup>[29]</sup>。

影响脂质合成和脂肪分解 如在一个离体灌注的肝脏标本,金雀异黄酮可降低<sup>14</sup>C葡萄糖与脂质的结合,并增加向介质的脂肪酸输出,同时伴有肝脏TG含量的下降。用金雀异黄酮孵育离体大鼠脂肪细胞可加强基础脂解,并进一步增强肾上腺素刺激引起的脂解,还可降低基础的和由胰岛素引起的由葡萄糖转化的脂质合成<sup>[21]</sup>。研究显示香豆雌酚也能明显抑制葡萄糖向脂质的转化,并猜测它们可能是通过抑制糖酵解来起作用的<sup>[30]</sup>。

抑制LDL-C氧化 体外实验显示,低水平的雌马酚、氧去甲基安哥拉紫素和大豆黄素的代谢产物以及高剂量的大豆黄素和金雀异黄酮能抑制LDL-C的氧化。甚至对同时服用VitE的人也可降低其循环中的氧化型LDL,但不会升

高激素依赖性疾病的危险性<sup>[31]</sup>。

#### 植物雌激素对胰岛素分泌及作用的影响

影响胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素 有研究表明金雀异黄酮可抑制胰岛酪氨酸酶活性和葡萄糖及磺酰脲刺激的胰岛素释放。一些体外研究用金雀异黄酮作为蛋白磷酸酶的抑制剂,结果发现其对胰岛细胞释放胰岛素有多重作用。例如在培育的胰岛 $\beta$ 细胞中,金雀异黄酮(100  $\mu$ mol/L)增加了基础胰岛素的分泌,但金雀异黄酮的这个剂量也降低了胰岛细胞的增殖<sup>[32]</sup>。

改善胰岛素敏感性 与酪蛋白相比,喂大豆分离蛋白的大鼠其胰岛素敏感性增加(血浆和肝脏脂质、血糖和血浆胰岛素浓度均较低)。Lavigne等发现大豆蛋白喂养的雄性Wistar大鼠葡萄糖清除率高于酪蛋白喂养的大鼠,说明大豆蛋白可改善外周胰岛素敏感性<sup>[5]</sup>。近期,Goodman-Gruen和Kriti-Silverstein的研究表明绝经后妇女中,金雀异黄酮和大豆黄素与较低的空腹胰岛素浓度相关,它们还能降低对口服葡萄糖负荷的胰岛素反应<sup>[33]</sup>。

调整胰岛素受体结合能力 Nogowski等发现高剂量的金雀异黄酮和香豆雌酚能明显降低去卵巢大鼠胰岛素受体的结合能力,从而认为其对代谢的影响部分是通过改变肝脏胰岛素敏感性来实现的<sup>[34]</sup>。

减轻氧化应激 木酚素代谢产物肠二醇和肠内酯具有高于VitE的抗氧化活性<sup>[35]</sup>,而在糖尿病的发病中氧化应激是一个重要病因。

#### 研究中存在的争议与问题

目前在植物雌激素对糖尿病作用的研究中还存在一些争议与问题。

首先,已进行的许多临床试验只是观察性的、相对短期的,而且样本数较小,对其潜在的不良反应也不够了解。总之,目前还缺乏植物雌激素对糖尿病及其并发症发生和发展的安全性、有效性的长期对照研究<sup>[5,10]</sup>。

其次,不同种类的植物雌激素、不同人群、不同剂量研究结果有差异。然而对植物雌激素的研究以异黄酮类较多,对木酚素类和香豆素类的研究较少。异黄酮类又以大豆异黄酮体内研究为主,纯异黄酮成分则多为体外实验。由于异黄酮类与蛋白质紧密联系,所以用大豆蛋白研究的较多。因而大豆蛋白对治疗糖尿病的有益作用是来源于蛋白质还是来源于异黄酮也存在着疑惑,各项研究结果也存在一定的分歧。

再次,植物雌激素对糖尿病作用的机制目前仍不很明了。一些研究表明其主要通过雌激素受体和非雌激素受体两种途径介导。然而不同种类的植物雌激素其作用机制是否不同或其发挥作用时有无偏重于哪种途径?各种植物雌激素是单独还是协同起作用?而且植物雌激素的雌激素样作用在以往的研究中多侧重于某种单一品种如金雀异黄酮或大豆黄素<sup>[36]</sup>,但因纯品金雀异黄酮等价格昂贵,虽已证实混合的大豆异黄酮具有雌激素样作用<sup>[37]</sup>,那么一些含异黄酮成分的中草药提纯制剂是否也同样具有雌激素样作用?这些问题目前尚不清楚,期待更多、更深入的研究。

【关键词】 植物雌激素, 糖尿病, 糖代谢, 脂代谢, 胰岛素

【中国图书馆分类法分类号】 R 587 105

## 参 考 文 献

- 1 Lissin LW, Cooke JP Phytoestrogens and cardiovascular health *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35 1403
- 2 Ranich T, Bhathena SJ, Velasquez MT Protective effects of phytoestrogens in chronic renal disease *J Renal Nutr*, 2001, 11 183
- 3 Anderson JJB, Garner SC Phytoestrogens and bone *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*, 1998, 12 543
- 4 Velasquez MT, Bhathena SJ Dietary phytoestrogens a possible role in renal disease protection *Am J Kidney Dis*, 2001, 37 1056
- 5 Bhathena SJ, Velasquez MT Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes *Am J Nutr*, 2002, 76 1191
- 6 Ibarreta D, Daxenberger A, Meyer HH Possible health impact of phytoestrogens and xenoestrogens in food *APMIS*, 2001, 109(3) 161
- 7 Dechering K, Boersma C, Mosselman S Estrogen receptors alpha and beta two receptors of a kind? *Curr Med Chem*, 2000, 7 561
- 8 Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, et al Estrogenic activity of two standardized red clover extracts(menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy *Steroid Biochem Mol Biol*, 2001, 78 67
- 9 Belcher SM, Zsarnovszky A Estrogenic action in the brain estrogen, phytoestrogen, and rapid intracellular signaling mechanisms *J Pharmacol Exper Ther*, 2001, 299(2) 408
- 10 白晓霞 植物雌激素与传统的激素替代疗法 国外医学妇幼保健分册, 2002, 13(3) 113
- 11 孔令娜, 左萍萍 植物雌激素研究进展 生殖医学杂志, 2003, 12(1) 46
- 12 李燕 大豆异黄酮的抗氧化作用及其防治疾病作用 国外医学卫生学分册, 2001, 28(2) 100
- 13 Vedavanam K, Srijayanta S, O'Reilly J, et al Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soy-bean phytochemical extract (SPE) *Phytother Res*, 1999, 13 601
- 14 Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, et al Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes *Diabetes Care*, 2002, 25(10) 1709
- 15 Lavigne C, Marette A, Jacques H Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278 E491
- 16 Huppertz C, Fischer BM, Kim YB, et al Uncoupling protein 3 (UCP3) stimulates glucose uptake in muscle cells through a phosphoinositide 3-kinase-dependent mechanism *J Biol Chem*, 2001, 276 2520
- 17 于健, 苏珂 葛根素对 2 型糖尿病病人胰岛素抵抗的影响 中国新药与临床杂志, 2002, 21(10) 585
- 18 Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women *Obstet Gynecol*, 2002, 100(3) 495
- 19 全吉淑, 尹学哲, 金泽武道, 等 大豆异黄酮对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶的抑制作用 延边大学医学学报, 2001, 24(4) 239
- 20 Lee DS, Lee SH Genistein, a soy isoflavone, is a potent alpha-glucosidase inhibitor *FEBS Lett*, 2001, 501 84
- 21 Persaud SJ, Harris TE, Burns CJ, et al Tyrosine kinases play a permissive role in glucose-induced insulin secretion from adult rat islets *J Mol Endocrinol*, 1999, 22 19
- 22 Hermansen K, Sondergaard M, Hoie L, et al Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects *Diabetes Care*, 2001, 24 228
- 23 Crouse JR, Morgan TM, Terry JG, et al A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins *Arch Intern Med*, 1999, 159(17) 2070
- 24 Scheiber MD, Liu JH, Subbiah MT, et al Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women *Menopause*, 2001, 8(5) 384
- 25 刘兆平, 卢承前, 刘期成 大豆异黄酮与女性慢性疾病 国外医学卫生学分册, 2000, 27(4) 201
- 26 Mezei O, Banz WJ, Steger RW, et al Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW264 7 cells *J Nutr*, 2003, 133(5) 1238
- 27 林华, 沈家琴, 信东, 等 亚麻籽对血脂的调节作用 首都医科大学学报, 2001, 22(2) 104
- 28 Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, et al Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progesterin activity a controlled crossover trial *Am J Clin Nutr*, 1999, 69 395
- 29 Parasad K Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolaricresinol diglucoside isolated from flaxseed *Circulation*, 1999, 99 1355
- 30 Szkudelska K, Szkudelski T, Nogowski L Daidzein, coumestrol and zearalenone affect lipogenesis and lipolysis in rat adipocytes *Phytomedicine*, 2002, 9(4) 338
- 31 Jenkins DJA, Kendall CWC, Garsetti M, et al Effect of soy protein foods on low density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity a controlled crossover trial *Metab Clin and Exp*, 2000, 49(4) 537
- 32 Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 75 265
- 33 Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular risk factors in postmenopausal women *J Nutr*, 2001, 131 1202
- 34 Nogowski L, Nowak KW, Kaczmarek P, et al The influence of coumestrol, zearalenone, and genistein administration on insulin receptors and insulin secretion in ovariectomized rats *J Recept Signal Transduct Res*, 2002, 22(1-4) 449
- 35 Parasad K Antioxidant activity of secoisolaricresinol diglucoside-derived metabolites, secoisolaricresinol, enterodiol, and enterolactone *Int J Angiol*, 2000, 9 220
- 36 Lewis RW, Brooks N, Milburn GM, et al The effects of phytoestrogen Genistein on the postnatal development of the rat *Toxicol Sci*, 2003, 71(1) 74
- 37 江元惠, 赵更力, 王临虹 大豆异黄酮雌激素样作用的实验研究 中国妇幼保健, 2003, 18 249