

· 国外医学报道 ·

植物性雌激素摄入与乳腺癌的关联

植物性雌激素是一种在结构、功能上与雌二醇相似的植物源性物质。有关植物性雌激素(尤其是大豆)流行病学研究做了大量工作,指出大豆摄入高的国家乳腺癌发生率低。随后的体内外动物试验表明植物性雌激素有预防乳腺癌发生的潜能。饮食改变是乳腺癌患者少数可调整的社会风险因子之一,是妇女死于乳腺癌的次要原因。因此,即使植物性雌激素有微小的预防作用,但对公众健康却有巨大的意义。除了预防乳腺癌的作用,植物性雌激素还可用于改善乳腺癌存活者绝经期症状。患乳腺癌的妇女绝经期症状较更年期女性多,由于担心激素疗法会增加乳腺癌复发风险,她们一般不会考虑激素疗法。她们通常采用补充与替代治疗(CAM)代替激素疗法来改善绝经期症状,特别是用她们认为“天然的”植物性雌激素。

令人担忧的是,植物性雌激素通过其雌激素性质可能增加乳腺癌复发风险或促进现存癌细胞的生长。尽管这个领域有重要的研究意义,但植物性雌激素在乳腺癌方面的作用仍然是有争议的。罹患乳腺癌的妇女认为大豆制品是安全的。这使得补充与替代治疗在乳腺癌存活者中盛行,所以学者们有必要弄清植物性雌激素的风险和益处。

Christine Duffy 2007 年在 CA Cancer J Clin 上发表文章对植物性雌激素的分类、来源、代谢做了一个基本的概括并总结了关于植物性雌激素和乳腺癌关系的临床研究。作者回顾了有意义的相关研究:(1)植物性雌激素与乳腺癌一级预防的关系;(2)植物性雌激素用于治疗乳腺癌存活者绝经期症状;(3)植物性雌激素的应用和乳腺癌复发风险的联系;(4)植物性雌激素与他莫昔芬的相互作用。虽然研究还不详尽,但在临床实践中医师常会碰到这些问题。不论是美国还是全世界,大豆和大豆制品是植物性雌激素最广泛的食用和研究来源。虽然该研究包含了木脂素类在内的数据(在美国饮食中木脂素类是另一种植物性雌激素的重要来源),但研究的重点在大豆。

1 植物性雌激素的分类及代谢

植物性雌激素是植物来源的化合物,通过酚环与雌激素受体结合,模仿雌激素效应。两类主要的植物雌激素为:木脂素类和异黄酮。此外还有拟雌内

酯和芪类,但这些在日常饮食中含量甚少且研究得不多。

木脂素类存在于多种植物中,它们构成了植物细胞壁的主要部分,存在于植物的木质部分、种子的包膜,谷类的肤皮。目前为止,亚麻子是从饮食来源中发现的最单纯的木脂素类,谷类、蔬菜、茶也含有丰富的木脂素类,且美国饮食中摄入较多。异黄酮是植物性雌激素最常见的形式。它存在于各种植物中,最常见的饮食来源是大豆。虽然其他豆类如鹰嘴豆和青豆也包含异黄酮,但含量较大豆低至少两个数量级。植物及食物中植物性雌激素含量的变化取决于庄稼种植位置、收割时间、庄稼状况及加工处理过程。例如,仅单纯煮沸,大豆中异黄酮含量可减少一半以上。

木脂素类的代谢非常复杂,一旦摄入体内,就会通过肠道菌群的作用转化成激素类似物,具有较弱的雌激素样作用。主要的植物木脂素类包括罗汉松脂素和闭联异松树脂醇二酯。它们通过消化道及肠内菌群的代谢分别转化为哺乳动物木质素类肠二醇(EDL)和肠内酯(ENL)。EDL 可进一步转化成 ENL。木聚糖在血中和尿中以 ENL 形式存在。尿中 ENL 含量被当作木聚糖摄入的指标。

异黄酮也有类似的复杂代谢。两种主要的异黄酮(三羟基异黄酮和大豆黄素)最初以 β -D-糖苷类、金雀异黄苷和 dadzin 的形式存在于大豆中。糖苷键被肠壁肠道细菌产生的葡萄糖苷酶水解成糖苷元。糖苷元进一步在肠内及肝脏内转化成葡萄糖醛酸化合物。大豆黄素可能代谢为牛尿酚或 O-DMA,三羟基异黄酮代谢成 p-乙基苯酚。大豆黄素、三羟基异黄酮、牛尿酚和 O-DMA 在血中、尿中可检测到。异黄酮的糖苷基排列具有生物学活性。

植物性雌激素的代谢具有极大的个体差异性。肠道菌群的个体差异、抗生素的应用、肠循环时间、遗传多样性都有可能这些差异。例如,木脂素类经由肠道菌群代谢为 ENL 和 EDL,但并不是所有的个体都可将木脂素类代谢成以上产物。同样地,仅仅 30 ~ 50% 的成人排泄牛尿酚(大豆黄素的代谢产物)。摄入含植物性雌激素的食物能影响它们的生物利用度。纤维摄入与植物性雌激素在血清和尿中的浓度水平相关,食品添加物中植物性雌激素含量也有较大的差异。Setchell 等分析了 33 种植物性雌激素添加物,发现其实际的植物性雌激素含量与厂家所宣称的大部分不相符。植物激素代谢率、生物利用度、添加物含量的不同解释了为什么一些植物性雌激素在人群间效应不同。

在大部分人群中,大豆是植物性雌激素的主要来源,美国也如此。据报道在美国大约 30% 的个人每月至少食用一次大豆制品。尽管如此,相比东亚及

东南亚地区(20 ~ 50mg/d)美国植物性雌激素的摄入量(15 ~ 30 mg/d)仍较低。美国许多食物含有加工处理过的大豆,而这些大豆常被用来作为便宜的食品添加剂。虽然含量并不高,但大范围、高频率的食用使它们成为美国妇女植物性雌激素摄入的主要来源。例如,Horn 等发现超过 20% 的美国妇女三羟基异黄酮和大豆黄苷实际上来源于食用的油炸圈饼。

2 植物性雌激素的活性

雌激素在全身各处有着不同的效应,这部分归因于不同器官有不同的调节靶基因转录的能力。植物性雌激素仅有较弱的雌激素作用,其每摩尔活性约为 17- β 雌二醇的 1/10 000(大豆黄素) ~ 1/100(拟雌内酯)。此外,绝经前妇女中,体内植物性雌激素浓度较内源性雌激素高 100 ~ 1000 倍。事实上,体外高浓度试验时,异黄酮的代谢产物(三羟基异黄酮和大豆黄素)比内源性雌激素作用强,但其浓度超出了人体正常浓度范围。

一方面,个体间代谢的显著差异、血清的获取及个体消耗植物性雌激素的激素环境的不同都可影响植物性雌激素的效应,故确定活体内其雌激素样作用是困难的。另一方面是有关植物性雌激素的剂量及剂量对其活性的影响。DeLemos 等系统回顾了有关三羟基异黄酮对乳腺癌细胞生长效应的相关文献后提出:在较低浓度水平($<10 \mu\text{mol/L}$),三羟基异黄酮促进雌激素受体阳性的肿瘤生长;而在较高的浓度($>10 \mu\text{mol/L}$),三羟基异黄酮的该效应被抑制。这是因为三羟基异黄酮的雌激素作用在浓度低时显著,而浓度较高时,植物性雌激素抗癌作用较显著。需要指出的是,仅通过饮食摄入使血浆中植物性雌激素浓度超过 $10 \mu\text{mol/L}$ 是很难的。

植物性雌激素的激素样作用也与它们和体内特殊 ERs 的亲合力相关。植物性雌激素优先与 ER β 结合并有时作为选择性雌激素受体调节剂分类。除抑制 ER α 的刺激作用外,ER β 通过抑制乳房细胞生长预防乳腺癌的发生。植物性雌激素也有芳香化酶抑制作用(雄烯二酮和睾丸酮转化为雌二醇),可用来治疗绝经后乳腺癌。

3 植物性雌激素的非激素作用

植物性雌激素也有不依赖于雌激素活性的抗肿瘤作用。饮食摄入的植物性雌激素可以抑制非激素依赖性乳腺癌细胞株的增殖。对此有大量假设机

制,包括细胞信号通路中的酪氨酸蛋白激酶(PTK)抑制或下调学说。三羟基异黄酮可抑制 PTK,尤其是抑制自磷酸化作用和表皮生长因子受体活性,而这些在调节细胞凋亡和细胞增殖方面有重要意义。药理剂量的三羟基异黄酮抑制 ER(-)乳腺癌细胞株 c-fos PTK 依赖的转录和细胞的增殖。其他体外潜在的机制包括免疫系统的雌激素刺激作用、抗氧化剂活性、血管发生的抑制效应。

4 乳腺癌的预防

植物性雌激素效应对乳腺癌作用的研究源于相关的流行病学研究,它显示大豆食品摄入高的国家乳腺癌发生率低。另外,从植物性雌激素摄入高的国家移民到摄入低的国家的人群,乳腺癌发生率增加,这表明生活方式的改变(包括饮食摄入植物性雌激素的改变)对乳腺癌的发生有一定的影响。

5 植物性雌激素与乳腺癌的发生率的研究

许多病例对照研究探讨了植物性雌激素与乳腺癌危险性的关系。虽然许多研究提示了大豆的保护性作用,但结果并不一致,甚至一些研究并没有发现植物性雌激素摄入与乳腺癌发生之间的任何联系。一些证据表明大豆的效应可能受妇女的绝经状态的影响。病例对照研究发现,植物性雌激素对绝经前女性比对绝经后女性保护作用更强。这样产生了这么一种观点:植物性雌激素的效应依赖于女性激素状态,在激素水平较低时,其对雌激素为激发效应;激素水平较高时,则为抑制效应。

反之,许多前瞻性组群研究并没有显示出大豆摄入与乳腺癌危险性之间有任何关系。一项前瞻性队列研究(纳入者:绝经前、绝经后日本女性;年龄 40~59 岁之间;摄入味噌汤、大豆、豆腐、纳豆)显示出异黄酮摄入的保护性作用。另一项前瞻性队列研究(纳入者:绝经前、绝经后英国女性;年龄 45~75 岁之间)表明随着尿液和血清中异黄酮水平的增高,罹患乳腺癌的风险率增加,尽管其摄入相当低($<1\text{ mg/d}$)。最近一项有关大豆摄入与乳腺癌危险性关系的队列和病例对照研究的 meta 分析表明:与大豆低摄入相比,高摄入可以适当的减少乳腺癌危险性(OR:95%;CI:75~0.99)。此 meta 分析中,大豆降低绝经前女性乳腺癌危险性的作用较强。然而,研究者注明了各研究间高度异质性及大豆与乳腺癌危险性间剂量效应关系的不足。此外,各研究对大

豆测量和分类方法也不同。此 meta 分析中,大豆高摄入分类的裁定点由每项研究的研究者自己定,缺乏统一标准。而且,所研究人群及植物性雌激素的食物来源也不同。各研究方法的不同也使学者们难以总结及解释相关结果。

有关木脂素类(美国饮食中植物性雌激素的另一种主要来源)对乳腺癌发生作用的研究较少,但其中大多数研究表明木脂素类的高摄入或血清及尿中较高浓度的木聚糖代谢物(ENL 和 EDL)对乳腺癌有预防作用。但还有少数研究并未发现木聚糖生物标记物与乳腺癌的关系。这些研究基本上都在非西方人群中进行。一项对美国绝经前、绝经后妇女的前瞻性队列研究显示摄入较高的木聚糖会增加乳腺癌的危险性,但这些人群木聚糖摄入相对较低。

关于植物性雌激素摄入与乳腺癌危险性关系的流行病学研究的方法有较大的限制。所有的回顾性病例研究都服从重大偏倚。回顾偏倚是主要担忧的问题,但确诊乳腺癌后饮食习惯、肠道运输、抗生素应用(可改变肠道菌群)都有可能改变。在亚非洲人群中,由于植物性雌激素摄入较低进而不能区分个体间有意义的摄入量。在植物性雌激素高摄入的国家,也呈现出相似的问题,植物性雌激素的测量不论是通过食物频率问卷调查还是通过尿液的排泄,其结果都不精确。

6 植物性雌激素与乳腺癌危险性的标志

一般认为高水平的雌激素可增加乳腺癌危险性。一些研究人员调查了植物性雌激素与内源性激素水平的相关性。黄种女性体内 17- β -雌二醇的水平较白种女性低约 40%,但这是否与植物性雌激素的高摄入有关仍不清楚。虽然一些研究显示植物性雌激素的摄入与雌二醇水平的降低或雌激素代谢物有关,但大部分研究却未能发现其关联性。在欧洲一项有关癌症与营养的前瞻性研究中,研究人员调查了主要的植物性雌激素(通过尿液、血清、饮食测量)、雌激素代谢相关的遗传性变型、血浆雌二醇和性激素结合球蛋白间的关联。他们发现,摄入植物性雌激素的妇女雌二醇低的原因是这些妇女有特殊的基因多态现象。研究者认为植物性雌激素的效应在一小组妇女群中很明显,这也许可以解释研究间的矛盾结果。

大豆或异黄酮对乳腺细胞增殖和乳房摄影密度的影响也被探讨。绝经前妇女健康乳腺组织活检发现大豆补充疗法可以增加乳房细胞的增殖和增生,结果表明大豆可能增加乳腺癌危险性。相反,新加坡绝经前、绝经后妇女摄入大豆与乳房摄影密度减低有关。美国绝经后妇女产生 O-DMA 的能力也与乳

房摄影密度减低有关。然而,美国绝经前妇女的两项随机试验(一项用大豆异黄酮补充物,另一项用食用大豆)并没有发现其对乳房摄影有任何影响。还有一项研究的结果反映了这些偏差。一项对居住于夏威夷和洛杉矶绝经前妇女的前瞻性病例对照研究表明:成人大豆的摄入与乳腺密度的增加有关,但儿童时期大豆的摄入与成人乳房摄影密度成负相关。另外,因为每项研究所用方法及大豆来源不同,所以解释其结果很困难。乳腺癌危险性测量标准的不统一是产生有效数据的另一限制。况且,一项随机对照试验需要大量的经费支出、纳入足够数量的妇女以及充足的时间来证明大豆摄入与乳腺癌危险性的关系。ONCI(ongoing national cancer institute funded)前瞻性Ⅱ期研究解释了绝经前妇女摄入豆类制品对乳房摄影密度的影响及高危妇女中三羟基异黄酮对乳腺上皮细胞的影响。

7 植物性雌激素和绝经期症状

乳腺癌的治疗(包括化学疗法和/或激素疗法)可能导致或加速卵巢的衰竭。由化疗引起卵巢衰竭的妇女有更多的绝经期症状。研究乳腺癌后续激素治疗安全性的 HABITS 试验显示,妇女应用外源性激素治疗可增加乳腺癌复发风险。因此,乳腺癌患者应避免使用外源性激素治疗。即使是全身低剂量使用雌激素(如雌二醇阴道环),有乳腺癌病史者也应慎用。即使其他的药物治疗(选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂、5 羟色胺去甲肾上腺素再吸收抑制剂、可乐定、加巴喷丁)也明显减少了热潮红发生的频率和强度,但大豆补充给药法对罹患乳腺癌且不提倡用激素治疗的妇女来说是有意义的。食品添加剂和饮食改变常被视为“自然的”,但实际上发现乳腺癌存活者大量运用补充与替代治疗。对乳腺癌存活者的电话调查中发现,超过 10% 的妇女通过增加饮食中大豆的摄入来对抗绝经期症状。有关大豆治疗这些症状的数据仍较缺乏。

4 项随机对照试验研究了异黄酮治疗乳腺癌存活者绝经期症状的疗效。没有一项研究表明异黄酮口服补药法对改善更年期热潮红症状有效。除了一项研究采用添加异黄酮的饮料外,其他所有研究均采用大豆片剂且注明异黄酮含量。各研究测量热潮红的方法不同,且所有研究(包括补充给药法在内)时间均不超过 12 周。这项研究结果与最近 2 项有关补充与替代治疗改善绝经期症状的研究成果一致,都没有发现植物性雌激素可以改善曾罹患过乳腺癌的妇女的绝经期症状。两项有关黑升麻草药(一种有时被认为是植物性雌激素的草药)的随机对照试验也不能说明其对乳腺癌妇女绝经期症状有益。

8 植物性雌激素与乳腺癌存活者

临床医师和乳腺癌存活者都对植物性雌激素是否可降低乳腺癌复发风险感兴趣。但他们所获得的数据几乎都来源于观测的流行病学研究且建立在体外及动物模型基础上。中国的一项用来探讨乳腺癌相关风险因子的病例对照研究表明:确诊乳腺癌之前的大豆摄入与乳腺癌无病生存期无关。一项有关大豆改变乳腺癌危险性的亚组分析也没有显示出其相关性。这项研究没有探讨植物性雌激素的摄入对乳腺癌生存率的影响。一项随机对照试验结果显示,食用亚麻子可影响绝经后乳腺癌妇女肿瘤细胞的生长和增殖。研究者发现每天摄入 25 g 亚麻子可减少细胞增殖,增加细胞凋亡并降低乳腺癌细胞活检时 C-erbB-2 的表达。但没有一项随机对照试验专门研究植物性雌激素补充给药法是否会降低乳腺癌复发风险。

9 动物模型

许多研究探讨了植物性雌激素在乳腺癌发生、发展中的作用,动物模型为啮齿目类。人为使动物患乳腺癌或化学致癌物用于动物都被用来研究植物性雌激素在乳腺癌肿瘤发生方面的作用。研究者也将人类乳腺癌细胞株(大部分为 MCF-7,它为 ER + 的乳腺癌细胞)注入实验动物体内,然后用植物性雌激素调节动物饮食。但没有一项研究抓住人类乳腺癌发生、发展的复杂性。最新的研究模型可能适用于对乳腺癌存活者植物性雌激素的消耗及乳腺癌复发风险的研究。

随着一些研究发现植物性雌激素对乳腺癌生长起促进作用,研究者们对运用植物性雌激素安全性的担忧也增多。Allred 等发现增加饮食中大豆的含量会激发雌激素依赖的肿瘤以剂量依存的方式生长。小鼠血清中三羟基异黄酮含量达到 2 $\mu\text{mol/L}$,这与妇女喝豆浆后血清中含量相似。同样,Ju 等发现生理水平的三羟基异黄酮对植入动物模型体内(低雌二醇循环水平)的 MCF-7 乳腺癌细胞有激发作用。

然而,许多研究表明大豆或异黄酮对植入啮齿目动物体内的乳腺癌细胞生长及转移有抑制作用。Constantinou 等发现,和 MDA-MB-468(ER -)细胞一样,体外三羟基异黄酮治疗 MCF-7 乳腺癌细胞(ER +)同样可减少裸鼠细胞株的致癌性。Yan 等观察了大豆补充给药法对植入 BALB/c 鼠体内的乳腺癌细胞株转移的影响并发现大豆喂养组转移减少了 26%。但发现异黄酮保

护作用的大多数研究均为动物试验(包含用 7,12-二甲基苯并蒽化学诱导的肿瘤),这些研究结果对乳腺癌存活者的实用性还不明确。

虽然啮齿类动物乳腺发育与人类有许多相似之处,但用动物模型预测异黄酮与木脂素类在人体内的作用也有许多限制。例如,老鼠肠道菌群可将大量的大豆黄素代谢成牛尿酚,而仅有 1/4 的女性肠道菌群将大豆黄素代谢为牛尿酚。此外,人体内生成的牛尿酚是 S-对映异构物且与 ER β 优先结合。Allred 等发现啮齿类动物食用的豆制品的加工影响了动物体内产生的苷元异黄酮水平,并且研究中添加在动物饮食中的植物性雌激素并没有标准化。所有这些问题都提醒研究者们,当将动物数据用于人类时要谨慎。

10 接触时间

研究者们提出饮食摄入雌激素是升高还是降低后继的乳腺癌风险。例如,青春期前的雌鼠摄入三羟基异黄酮减少了乳房肿瘤的发生,而子宫内的接触,或者增加其后代肿瘤发生的风险或无任何作用。评估成年鼠接触三羟基异黄酮的研究没有发现三羟基异黄酮对成年鼠有保护作用。Lamartiniere 等证实青春期前的小鼠接受致癌物前接触三羟基异黄酮可产生抗乳腺癌的作用。三羟基异黄酮处理过的新生小鼠,乳腺较大,有更多的终蕾及终末导管,而终末导管结构有更强的增殖能力。新生期的异黄酮处理通过直接促进终末导管结构的成熟和改变内分泌系统来减少乳腺细胞的增殖。Lamartiniere 等指出小鼠出生前接触三羟基异黄酮才可以防止患乳腺癌,青春期前接触异黄酮才表现出化学保护效应。

病例对照研究的一些人体数据支持这一假说,即植物性雌激素接触的时间可能影响其效应。Shu 等在亚洲妇女中发现,在 13 ~ 15 岁间摄入较多豆腐者发生绝经前或绝经后乳腺癌的机率都会降低。Wu 等对居住在美国的绝经前和绝经后的人群进行了一项病例对照研究,发现青春期多食用大豆可以预防成年期乳腺癌的发生。Thanos 等对加拿大绝经前和绝经后妇女进行病例研究发现青春期异黄酮和木质素类的摄入均可以预防以后乳腺癌的发生。在青春期和成年后均摄入较多植物性雌激素的妇女发生乳腺癌的机率最低。

对乳腺癌存活者来说,这些研究如何解释很难确定。如果保护效应仅仅参照青春期前摄入植物性雌激素的量,既然西方女性青春期植物性雌激素摄入量被认为相当低,那么成年后摄入较多植物性雌激素就可能没意义。增加大豆摄入可能是不谨慎的。学者们需要更多的研究去证实植物性雌激素摄入

时间影响其在乳腺癌生成和发展方面的保护效应。

11 处理作用与同时给药法

除了植物性雌激素摄入时间,其加工过程及所含因子也可能影响它的效应。Allred 等研究了多种大豆制品对植入裸鼠(切除卵巢)体内的 MCF-7 细胞的生长效应。研究物包括大豆粉和 2 种天然豆汁(大豆糖蜜和纯化的异黄酮与三羟基异黄酮混合物)。大豆粉不刺激乳腺癌细胞的生长,而提取液与纯化物刺激其生长。研究者指出大豆粉是亚洲国家食用大豆的常见形式,并得出结论加工少的豆制品(如豆粉)可能更适合食用。Saarinen 等研究了亚麻子对裸鼠(切除卵巢)体内 MCF-7 乳腺癌细胞的刺激效应,发现亚麻子可以消除大豆在乳腺癌生长方面的任何作用。

虽然有关 ENL、木聚糖的研究还不多,尽管是体外低剂量给药,它们也表现出对动物体内乳腺癌细胞的生长抑制作用。至少有一项研究表明 ENL 刺激乳腺癌细胞的生长。

12 辅助的激素治疗与植物性雌激素

尽管芳香化酶抑制剂越来越多的用于早期乳腺癌的治疗,他莫昔芬仍然是治疗绝经前女性乳腺癌的一线内分泌药,并且是 NCCN 推荐的治疗激素受体阳性绝经后女性乳腺癌的一线激素药。此外,它是唯一预防乳腺癌的药物,但它有较强的血管舒缩作用。服用他莫昔芬治疗的乳腺癌患者可能寻求用植物性雌激素对抗这些症状,这使得研究者们去探讨植物性雌激素调节他莫昔芬在乳腺癌细胞生长方面的作用。特别说明的是,大豆可能消除他莫昔芬对肿瘤生长的抑制作用。尽管还没有进行人体研究,但已有一些体外研究表明三羟基异黄酮干扰他莫昔芬抗 ER + 的乳腺癌细胞株的增殖活性。此外,在动物模型(植入 MCF-7 乳腺癌细胞株的切除卵巢的裸鼠)和 MMTV-wt-erbB-2/*neu* 转基因小鼠中,人们发现三羟基异黄酮干扰了他莫昔芬的抗雌激素作用。用大豆黄素和他莫昔芬混合物喂养小鼠可以减少肿瘤负荷。另一项活体动物研究(大豆酱和亚麻子喂养)显示其可增强他莫昔芬的抗肿瘤效应。这些矛盾的数据很难解释,也许像早期记录的,异黄酮浓度达到一定水平是必要的。低浓度时,三羟基异黄酮表现弱的雌激素样作用,部分替代他莫昔芬与 ER 结合;较高浓度时,三羟基异黄酮的效应是不依赖雌激素的,与他莫昔芬有协同

效应。这些研究结果如何应用于人类乳腺癌仍有争议。除了它使得学者们更加担忧食用大豆制品的安全性外,一些研究者建议正服用他莫昔芬治疗的乳腺癌患者不应食用或慎用豆制品,而另一些研究者则建议女性可以安全的食用豆制品。

植物性雌激素能否干扰芳香化酶抑制剂的效应还不清楚,活体试验表明异黄酮和木脂素类可轻微抑制芳香化酶的活性。对于同时服用福美坦(芳香化酶抑制剂)和黑升麻类草药是否会改变其抑制肿瘤生长的作用。Formestate 等将雌激素水平减少了 50% (不去考虑同时服用黑升麻类草药),发现二者之间无相互作用。随着芳香化酶抑制剂应用越来越广泛,植物性雌激素摄入是否改变其效应需进一步研究。

13 概要和推荐

研究发现植物性雌激素对乳腺癌细胞生长既有预防作用又有促进作用。植物性雌激素与乳腺癌关系可能依赖于多种因素,包括植物性雌激素的接触时间、激素环境、植物性雌激素是当作食物消耗还是当作添加物及含植物性雌激素植物的生长条件及加工过程。

不论活体外乳腺癌细胞株研究还是活体动物研究都表明植物性雌激素接触时间可能是决定其效果的关键,其动物数据与大豆在青春期前摄入的保护效应一致。人类流行病学研究支持这项观点,即青春期摄入大豆具有保护效应,而成人摄入大豆的效果和乳腺癌风险是不一致的。植物性雌激素摄入与乳腺癌风险性的流行病学研究的不均一性可能与测量植物性雌激素含量较困难有关(尤其在西方饮食中)。既然大多数流行病学研究为亚洲国家,那么研究者解释这些结果时就需谨慎。和早期接触植物性雌激素一样,植物性雌激素代谢和雌激素接触的遗传差别使得对非亚洲人群实行外推法是可疑的。

目前还没有确切的证据表明植物性雌激素可以改善绝经期症状,而且它可能促进乳腺癌细胞的生长,所以不应该用来治疗乳腺癌存活者的绝经期症状。

研究表明三羟基异黄酮可促进活体动物模型体内乳腺癌细胞的生长,女性不应该以为大豆是一种“安全”的雌激素产物,并且一些研究表明它可以增加乳腺癌复发风险。妇女应该知道这些数据的矛盾性和现在仍缺乏高质量的研究。尤其,接受他莫昔芬治疗的女性应该慎用大豆补充剂和纯化产品。虽然没有充分的数据说明大豆补充剂比饮食摄入植物性雌激素益处少(或害处

多),但研究表明相比豆粉和豆腐,这些加工过的产品具有有害效应(数据来源于乳腺癌发生率低的亚洲国家)。高危妇女及乳腺癌存活者不提倡摄入高剂量异黄酮补充物。最近的一些研究都同意这个观点。

有关其他植物性雌激素(如木脂素类)的研究较少,但当前研究指出它们可能有保护性作用。并且木脂素类不干扰他莫昔芬的抗癌作用而异黄酮产物却可能干扰其作用,尽管有关数据并不多。

若干联邦政府资助的试验正试着回答一些关于植物性雌激素与乳腺癌关系的尚未解答的问题。包括:(1)一项有关高危女性口服三羟基异黄酮预防乳腺癌细胞增殖的随机安慰剂对照试验(NCT00240758);(2)有关大豆补充物药丸制品对绝经前乳房密度影响的随机安慰剂对照试验(NCT00204490);(3)豆餐替代饮料帮助乳腺癌存活者减轻体重(NCT00343434);(4)将三羟基异黄酮加到用于Ⅳ期乳癌患者化学治疗的试剂 2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷中的Ⅱ期试验(NCT00244933)。

食用天然大豆产物(如豆腐和豆粉)是一种平衡饮食(即摄入低不饱和脂肪酸少,摄入蔬菜、水果多),它是安全甚至有益的。新的研究表明确诊乳腺癌后避免体重增加可以预防其复发。虽然补充摄入植物性雌激素或增加饮食植物性雌激素来源现在还不推荐,但植物性雌激素可能会出现于一种安全的饮食中。

(王姝姝 摘编 范林军 审校)

(收稿日期:2008-01-22)

(本文编辑:梁艳)