

植物雌激素与乳腺癌关系的研究进展

陈治 耿翠芝

乳腺癌的发生是一个多因素,多步骤的过程,目前有关乳腺癌的病因尚不明确。流行病学研究表明,欧美国家乳腺癌的发病率和死亡率大约是亚洲国家的四倍^[1];同时发现,移居美国的亚裔第二代妇女乳腺癌发病率与第一代有明显差异,已经上升至当地水平;说明生活环境对乳腺癌发病有重要影响^[2]。对比饮食差异发现,亚洲国家人群在膳食上对豆类食物的摄入量达10~50 g,明显高于欧美国家人群的1~3 g^[3];Wu等^[4]发现成年人食用大豆能减少绝经后女性乳腺癌的发生;在亚裔美国人中,食用豆腐能有效保护女性绝经前和绝经后患乳腺癌风险。说明豆类食物的摄入多少可能是影响乳腺癌发生的重要原因之一。这主要与豆类食物含有植物雌激素有关。

1 植物雌激素种类及结构

植物雌激素(phytoestrogen, PE)是存在于自然界多种植物中结构和生物活性均类似于雌激素的一类的杂环多酚类化合物。豆类、蔬菜、水果和花生等食品中均富含植物雌激素。1931年,人们首次从大豆中分离提取大豆异黄酮;1962年,Setchell等首先发现植物提取物表现出雌激素活性。从此,人们一直认为植物雌激素只具有雌激素样作用。直到1966年Folkman等发现,给雌性大鼠皮下注射植物雌激素成分之一——金雀异黄酮(genistein)能抑制雌激素刺激子宫生长的作用,才发现植物雌激素亦有抗雌激素作用。

植物雌激素的基本结构和雌二醇(E2)相似,具有与雌激素受体(ER)结合的羟基和酚环。这些结构决定了植物雌激素的雌激素特性。而与雌二醇不同的是,植物雌激素的羟基在酚环上的4,6,7结构使它更易于和雌激素受体相结合,表现出较强的生物活性^[5]。根据分子结构的不同,植物雌激素分为4类:异黄酮类(isoflavones);木质素类(lignans);香豆雌酚类(coumestans)和芪类(stilbenes)。其中异黄酮类又主要包括:金雀异黄(4,5,7-三羟基异黄酮 genistein, 又称染料木黄酮),大豆黄酮(4,7-二羟基异黄酮 daidzein),生原禅宁A(biochanin A);木质素类包括:肠内脂(enterolactone)、肠内二醇(enterodiol);

芪类主要是白藜芦醇(3',4',5-三羟(基)芪, resveratrol)。大豆中主要富含异黄酮类, 亚洲人饮食中植物雌激素的主要成分是异黄酮。

2 植物雌激素的体内循环和生物学特性

膳食中的植物雌激素多以糖甙类形式存在于植物中, 无生物活性。糖甙经胃中的细菌或体外发酵水解脱掉葡萄糖基, 分别形成糖苷配基黄豆苷原、染料木黄酮和大豆黄素(6,7,4'-三羟基异黄酮, glycitein), 部分异黄酮则在胃中酸解。经进一步代谢, 异黄酮可转化为对乙基酚和活性更强的雌马酚(equol)、去甲基安哥拉紫檀素(O-demethylangolensin ODMA); 木质素转化为肠内脂(enterolactone)和肠二醇(enterodiol), 吸收后的植物雌激素代谢产物主要经尿液和胆汁排泄, 其中经胆汁排泄的代谢产物可进入肝肠循环, 并通过肠内细菌的作用转变为非结合形式后部分重吸收, 然后经肝脏转变为葡萄糖苷酸结合物, 随尿液排泄。木酚素和异黄酮可以分别在尿液、血浆、粪便、精液、胆汁、唾液和乳汁中检测到。人体总的吸收率为10%~40%, 主要的吸收部位是小肠和结肠, 分别为30%和70%。

植物雌激素具有多种生物学特性: ① 雌激素受体介导双向调节作用。通常情况下, 低剂量植物雌激素与内源性雌激素竞争雌激素受体, 从而表现为抗雌激素作用; 中剂量时产生一定的雌激素活性; 高剂量时可活化因雌激素不足而未能激活的雌激素受体, 产生雌激素增强效应。如大豆异黄酮能刺激实验动物子宫肥大, 表现出雌激素作用^[6]。但当给予模型动物雌二醇时, 大豆异黄酮中的染料木素又会降低子宫对雌二醇的摄取, 从而起到抗雌激素作用^[7]。② 心血管病防护作用。大豆异黄酮可作用于干细胞使 LDL 受体发生正向调节, 促进胆固醇的分解代谢和清除; 抑制细胞酪氨酸激酶活性; 抑制凝血酶和血小板激活因子诱导的血小板聚集和 TXA₂ 释放, 起抗动脉粥样硬化的作用^[8]。③ 抗骨质疏松。在人体成骨细胞和破骨细胞内均有雌激素受体存在, 雌激素可促进成骨细胞生长, 从而增强成骨过程。然而女性绝经后, 雌激素水平下降, 导致骨质疏松的发生。大豆异黄酮可以阻断破骨细胞酸的分泌, 减少骨质消溶, 以对抗骨质疏松的发生^[9]。④ 调节机体免疫。⑤ 抗肿瘤作用。

3 植物雌激素的抗肿瘤机制

研究表明, 植物雌激素可以通过以下几条途径实现其抗肿瘤作用: ① 直接调节作用。Mousavi 等^[10]研究证实, 三羟异黄酮可抑制癌细胞增殖, 增加性激素

结合球蛋白(SHBG)的合成,从而降低与性激素相关癌症的发生。②抑制活性蛋白激酶(PTK)的生物活性。PTK为多种生长因子受体,参与信号级联放大并最终引起细胞分裂。研究发现,当生长因子与其结合后,即激活PTK,进而诱发一系列细胞和细胞核反应,导致细胞分裂;反之,如果PTK活性受到抑制,即可影响促有丝分裂信号的传导,从而抑制细胞的分裂。染料木黄酮是体外PTK的强力抑制剂,可以通过抑制PTK活性而阻止细胞的级联反应,以发挥抗癌作用。③抗氧化作用。Constantinou等^[11]报告,染料木黄酮和大豆苷元均能明显抑制 Fe^{2+} -AOP-NADPH系统引发的大鼠肝微粒体脂过氧化物的形成、以及黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统引发的 O_2^- 的产生。另外,染料木黄酮尚能直接抑制8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OhdG)的生成,保护DNA分子免受氧化攻击。④诱导癌细胞凋亡。有学者观察了不同浓度的大豆异黄酮对体外培养细胞周期的干扰作用,发现低浓度可使细胞周期阻滞在G1、G2、G2/M或S期,而高浓度时则呈现细胞毒性作用,促进细胞凋亡^[12]。⑤抑制新生血管形成。Zhou等^[13]实验结果显示,染料木黄酮抑制新生血管的生成,有可能抑制微小转移灶的生长。

4 植物雌激素与乳腺癌关系的研究进展

4.1 流行病学调查

Peeters等^[14]通过对比植物雌激素代谢产物含量和乳腺癌的关系,间接发现,植物雌激素摄入量的增高可以降低乳腺癌发生的危险性。他发现,饮食中植物雌激素摄入较高的亚洲妇女血浆雌二醇的含量仅是白种人的40%。Linseisen等^[15]对德国944例绝经前病例的对照研究发现,黄酮类植物雌激素可以降低ER阳性、绝经前妇女罹患乳腺癌的风险。Lu等^[16]予以健康妇女3-6个月饮食干预的研究表明,每天消耗154mg大豆异黄酮可明显降低绝经前的妇女血浆雌孕激素水平。Kumar^[17]通过更长时间的试验得出了相似的结论,即:连续3个月、每天消耗40mg异黄酮可以明显降低血浆雌孕激素的水平。Touillaud等^[18]调查了124名绝经前乳腺癌患者,发现低植物雌激素摄入量患者的ER阴性率高于ER阳性者3倍;认为,植物雌激素不仅可以降低体内雌激素水平,还可以调节ER状况。上述调查说明,饮食中增加豆类食物的摄入量可以提高妇女血浆植物雌激素水平,抑制雌、孕激素浓度,改变雌激素受体状态,以减小内源性激素对乳腺组织的刺激,进而降低乳腺癌发生的危险。

然而,近期个别流行病学资料表明富含大豆食物并不降低乳腺癌发病风险:Maskarinec等^[19]给予34名绝经前妇女大豆100mg/d、持续1年,没有发现

其对月经周期和血浆类固醇激素水平有影响。McMichael-Philips 等^[20]予以 48 名绝经前妇女摄入大豆异黄酮 45 mg/d、持续 14 d,发现实验组妇女乳腺上皮细胞明显增生。但是,Hargreaves 等^[21]的另一项较大样本试验没有类似发现。Key^[22]对 35 000 名饮食中增加大豆摄入量的成年妇女前瞻性研究表明,其不改变乳腺癌的发病率。

4.2 植物雌激素抑制乳腺癌发生的机制

研究提示,其抑制作用可以通过 3 种可行机制实现。首先,植物雌激素促进乳腺腺泡成熟。Constantinou^[23]用食用亚麻子提取物给大鼠灌胃,发现其乳腺小叶发育较对照组成熟。体外细胞培养试验也证明,金雀异黄素可诱导细胞表达酪蛋白、脂滴和细胞间粘附分子-1,促进乳腺细胞发育成熟。其次,植物雌激素通过参与靶组织雌激素的代谢调节,调整机体类固醇激素的水平,促使乳腺细胞的成熟发育和程序性凋亡,防止肿瘤的发生^[24]。再者,Potter^[25]用气/液相色谱分析的方法发现,白藜芦醇可以通过细胞色素 P450 酶(芳香化酶 CYP1B1)的作用,转变为具有抗癌作用的产物—Piceatannol,从而抑制乳腺癌的发生。Grube 等^[26]也证实了这一点。Le 等^[27]的定量研究发现,1 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$ 异黄酮可抑制 50% 的 3β -羟基类固醇脱氢酶活性。绝经前妇女摄入 113 ~ 202 mg/d 大豆异黄酮可以提高 40% 雌激素代谢产物水平^[28]。表明异黄酮通过减少内源性雌激素合成、加快其代谢两方面来降低内源雌激素水平,进而干扰乳腺癌的发生。

4.3 植物雌激素与乳腺癌关系的动物实验研究

Banerjee 等^[29]在 DMBA 诱导的大鼠乳腺癌动物模型中,给予幼鼠一定量的植物雌激素,结果显示,实验组发病率明显低于对照组(45% vs 75%),潜伏期延长 3 周左右;Gallo 等^[30]有类似研究:肿瘤大小无差别,但侵袭能力较对照组明显减低。Santell 等^[31]发现 20 $\mu\text{mol/L}$ 金雀异黄素对 MD-MB-231 乳腺癌细胞系的抑制率达 50%。予以裸鼠浓度为 0.075% 的金雀异黄素饲料(750 $\mu\text{g/g}$)连续饲喂 3 d,使其血浆浓度达 1 $\mu\text{mol/L}$,对裸鼠肿瘤的形成无抑制作用。将饲料中金雀异黄素增加至 0.6% (即 6 000 $\mu\text{g/g}$),裸鼠血浆浓度最高仅达到 7 $\mu\text{mol/L}$,同体外试验中有效抑制肿瘤生长所需浓度有较大差距。因此,作者认为通过膳食使金雀异黄素达到抑制肿瘤细胞生长浓度的可能性较小。

Lamartiniere 实验室发现,大鼠出生后 2、4、6 d 注射药理剂量的金雀异黄素或在出生后 16、18 和 20 d 饲喂 25 mg/kg 金雀异黄素均能使 DMBA 诱导的乳

腺癌发生率降低 50%^[32-33]。Hilakivi-Clarke 等^[34]也发现,大鼠出生后 7~20 d 之间应用金雀异黄素 1 mg/kg 能减少 DMBA 诱导性乳腺癌的发生,且组织病理学显示实验组恶变率为 40%,对照组为 100%。提示,大鼠幼年时期接受植物雌激素可以有效抑制乳腺癌的发生。

4.4 植物雌激素对内分泌治疗的影响

已经确证,抗雌激素药物—三苯氧胺(TAM)可以有效地改善雌激素受体阳性乳腺癌患者的临床治疗效果。但其副作用,包括:绝经、潮热、关节痛、睡眠障碍和精神抑郁等,是内分泌治疗中不可忽视的症状。虽然这些症状可以通过激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)得到缓解,但是大多数学者认为,长时间的应用外源性雌激素可以增加乳腺癌复发危险^[35]。也有作者认为,植物雌激素可以作为一种替代药物减轻三苯氧胺的副作用、同时不提高复发危险^[36]。

Ju 等^[37]研究显示,同时给与裸鼠 TAM 和金雀异黄素,其肿瘤生长速度明显加快,pS2 和 cyclin D1 表达增高。表明,植物雌激素可以减弱三苯氧胺对激素依赖性乳腺癌细胞的抑制作用,Schwartz 等^[38]也得出了同样的结论:生理浓度的金雀异黄素有对抗 4-抗羟基米酚对 ER 的作用,促进 ER α 和受体相关蛋白(SRC)结合。Tanos 等^[39]的细胞培养试验得到了相反的结论,证明三苯氧胺和金雀异黄素的具有协同抗肿瘤的作用。

5 小结

综上所述,尽管植物雌激素对乳腺癌发生的作用还没有定论,但是多数的动物试验倾向于抑制肿瘤发生、延长潜伏期、减小肿瘤体积,降低癌细胞转移能力。另外,植物雌激素尚可以作为激素替代治疗的另一种选择减轻妇女绝经期综合征。

【关键词】 植物雌激素;大豆异黄酮;癌变机制;替代疗法;乳腺癌

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Messina M J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects[J]. Am J Clin Nutr 1999, Suppl;439S-450S.
- [2] Lamartiniere C A. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy[J]. Am J Clin Nutr,2000,Suppl: 1705S-1707S.
- [3] Dai Q, Shu X O, Jin F, et al. Population-based case-control study of soyfood intake and breast cancer risk in Shanghai [J]. Br J Cancer,2001,85:372-387.
- [4] Wu A H, Ziegler R G, Horn-Ross P L, et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans[J]. Cancer Epidemiol

- Biomark Prev,1996,5:901 – 906.
- [5] Le Bail J C, Champavier Y, Chulia A J, *et al* . Effects of phytoestrogens on aromatase, 3β and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells[J]. Life Sci,2001,66:1281 – 1291.
- [6] Tang B Y, *et al* . Effect of equol on oestrogen receptors and on synthesis of DNA and protein in the immature rat uterus [J]. J Endocrinol,1980,85:291.
- [7] Shutt D A. Interaction of genistein with oestradiol in the reproductive tract of the ovariectomized mouse[J]. J Endocrinology,1967,37:231.
- [8] Lichtenstein A H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk[J]. J Nutr,1998,128:1589.
- [9] Alekel D L, *et al* . Isoflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women [J]. Am J Clin Nutr,2000,72:844.
- [10] Mousavi Y, *et al* . Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in cultures[J]. Steroids,1993,58:301.
- [11] Constantinou A I, Mehta R G, Vaughan A, *et al* . Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumors in rats by the soybean isoflavones[J]. Anticancer Res,1996,16:3293 – 3298.
- [12] Yanagihara K, Ito A, Toge T, *et al* . Antiproliferative effects of isoflavones on human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract[J]. Cancer Res,1993,53:5815 – 5819.
- [13] Zhou J R, Grigoriu E T, Tanaka T, *et al* . Soybean phyto-chemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice [J]. J Nutr,1999,129:1628 – 1635.
- [14] Peeters P H M, Keinen-Boker L, van der Schouw Y T, *et al* . Phytoestrogens and breast cancer risk[J]. Breast Cancer Res Treat,2003,77:171 – 183.
- [15] Linseisen J, Piller R, Hermann S, *et al* . Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study[J]. Int J Cancer,2004,110:284 – 90.
- [16] Lu L J W, Anderson K E, Grady J J, *et al* . Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention[J]. Cancer Res,2000,60:4112 – 4121.
- [17] Kumar N B, Cantor A, Allen K, *et al* . The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women [J]. Cancer,2002,94:1166 – 1174.
- [18] Touillaud M S, Pillow P C, Jakovljevic J, *et al* . Effect of dietary intake of phytoestrogens on estrogen receptor status in premenopausal women with breast cancer[J]. Nutr Cancer,2005,51:162 – 169.
- [19] Maskarinec G, Williams A E, Inouye J S, *et al* . A randomised isoflavone intervention among premenopausal women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2002,11:195 – 201.
- [20] McMichael-Philips D F, Harding C, Morton M, *et al* . Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast[J]. Am J Clin Nutr,1998,Suppl:1431S – 1436S.
- [21] Hargreaves D F, Potten C S, Harding C, *et al* . Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast[J]. J Clin Endocrinol Metab,1999,84:4017 – 4024.
- [22] Key T J, Sharp G B, Appleby P N, *et al* . Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan[J]. Br J Cancer,1999,81:1248 – 1256.
- [23] Constantinou A I, Krygier A E, Mehta R R. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumour growth in nude mice[J]. Am J Clin Nutr,1998,Suppl:1426S – 1430S.
- [24] Deluca D, Krazeisen A, Breitling R, *et al* . Inhibition of 17β -hydroxysteroid dehydrogenases by phytoestrogens: comparison with other steroid metabolizing enzymes[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2005,93:285 – 292.
- [25] Potter G A, Patterson L H, Wanogho E, *et al* . The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1[J]. Br J Cancer,2002,86:774 – 778.
- [26] Grube B J, Eng E T, Kao Y C, *et al* . White button mushroom phytochemicals inhibit aromatase activity and breast cancer cell proliferation[J]. J Nutri,2001,131:3288 – 3293.
- [27] Le Bail J C, Champavier Y, Chulia A J, *et al* . Effects of phytoestrogens on aromatase, 3β and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells[J]. Life Sci,2000,66:1281 – 1291.
- [28] Lu L J W, Cree M, Josyula S, *et al* . Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16α -hydroxyestrone in pre-

- enopausal women during a soya diet containing isoflavones[J]. *Cancer Res*, 2000, 60:1299 – 1305.
- [29] Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal B B. Suppression of 7,12-dimethyl(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor- κ B, cyclooxygenase 2 and matrix metalloprotease 9[J]. *Cancer Res*, 2002, 62:4945 – 4954.
- [30] Gallo D, Giacomelli S, Cantelmo F, *et al*. Chemoprevention of DMBA-induced mammary cancer in rats by dietary soy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, 69:153 – 164.
- [31] Santell R C, Kieu N, Helferich W G. Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice[J]. *J Nutr*, 2000, 130:1665 – 1669.
- [32] Lamartiniere C A, Moore J, Holland M, *et al*. Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 208:120 – 123.
- [33] Murrill W B, Brown N M, Zhang J X, *et al*. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats[J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17:1451 – 1457.
- [34] Hilakivi-Clarke L, Onojafe I, Raygada M, *et al*. Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80:1682 – 1688.
- [35] This P, De la Rochefordière A, Clough K, *et al*. Phytoestrogens after breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8:129 – 134.
- [36] Messina M J, Loprinzi C L. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature[J]. *J Nutr*, 2001, 131:3095.
- [37] Ju Y H, Doerge D R, Allred K F, *et al*. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62:2474 – 2477.
- [38] Schwartz J A, Liu G, Brooks S C. Genistein-mediated attenuation of tamoxifen-induced antagonism from estrogen receptor-induced genes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253:38 – 43.
- [39] Tanos V, Brzezinski A, Drize O, *et al*. Synergistic inhibitory effects of genistein and tamoxifen on human dysplastic and malignant epithelial breast cells in vitro[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 102:188 – 194.

(收稿日期:2006-10-25)

(本文编辑:范林军)