

· 综述 ·

大豆异黄酮与人类乳腺癌复发和死亡风险的关系

樊菁 李南林 易军

乳腺癌是女性发病率排名第一的肿瘤,全球每年接近 100 万新发病例,占有女性肿瘤发病率的 20%。同时,乳腺癌也是女性死亡率排名第一的肿瘤,全球每年死亡近 37.5 万人,严重影响女性的健康^[1]。尤其值得注意的是,西方国家乳腺癌发病率是东南亚国家的 5 倍以上。饮食作为一种影响周期最长、差别最大的因素,可能是导致差异的主要原因。其中,东亚国家大豆异黄酮的每日摄入量在 20 ~ 50 mg,而西方国家少于 1 mg^[2]。因此,近年来学术界对大豆异黄酮与乳腺癌风险的关系越来越重视。本文将从大豆异黄酮的结构、合成、相关的临床试验、可能存在的作用机制及对结论的解释等方面进行探讨。

1 大豆异黄酮的结构、合成及代谢

大豆异黄酮的主要来源是大豆,亦称黄豆、毛豆。大豆属于豆科家族,其根部有根瘤,可以吸引土壤中的固氮菌,达到共生的目的。实际上,大豆正是通过释放大豆异黄酮,作为信号来吸引土壤中的固氮菌^[3]。

大豆异黄酮主要由三种成分构成:染料木黄酮(genistein)、黄豆苷元(daidzein)和黄豆黄素(glycitein)。它们的主体结构相同(图 1)。前二者的生物合成流程如下(图 2):首先,苯基丙氨酸与丙二酰辅酶 A 反应,生成 4-脱氧肉桂酰辅酶 A。其次,通过查耳酮反应,催化 3 个丙二酰辅酶 A 分子继续结合,形成 4,5,7-三羟基黄酮酮。随后,查耳酮异构酶催化了环闭合。最后,在异黄酮合成酶和脱水酶的作用下,形成了黄豆苷元(7,4-二羟基异黄酮)和染料木黄酮(5,7,4-三羟基异黄酮)。目前,黄豆黄素的生物合成路径尚不清楚。

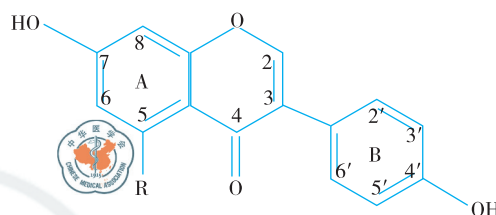


图 1 大豆异黄酮的结构式及碳原子位

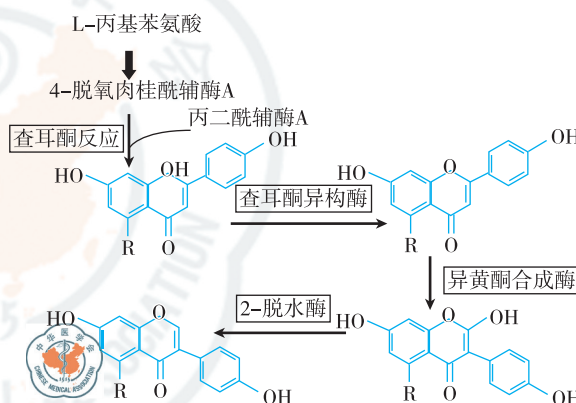


图 2 染料木黄酮及黄豆苷元的生物合成流程示意图

食物中,大豆异黄酮多以糖苷结合的形式存在。不同的食物加工方法会改变大豆异黄酮糖苷的化学结构,比如发酵会去除糖苷基团,产生大豆异黄酮苷元^[4-5]。如果发酵时间较长,那么进一步的氧化反应将在 A 环上 6 位和 8 位引入羟基基团^[6]。

健康人服用豆制品后(相当于染料木黄酮 16.98 mg),外周血清中染料木黄酮的含量为 135.1 ~ 2831 mmol/L^[7],且外周循环中的异黄酮多为结合态,未结合的活性态大豆异黄酮仅占总量的 1% ~ 5%^[8]。乳腺组织中的异黄酮也为糖基化后的结合态,如染料木黄酮-7-O-葡萄糖苷酸,糖基化比例达 98%,含量为 92.33 ~ 493.8 pmol/L^[7]。

2 早期假说认为大豆异黄酮具有 ER 激动效应

由于大豆异黄酮存在类似雌二醇的结构——二酚羟基。因此,学术界曾存在假说,即大豆异黄

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.01.011

基金项目:国家自然科学基金面上项目(51373198);陕西省自然科学基金资助项目(2011JQ4019)

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院血管内分泌外科 国家重点培育学科

通信作者:易军,Email:yijun@fmmu.edu.cn

酮可能具有激动 ER 的作用,从而影响乳腺癌患者的预后^[9]。

为了验证这一假说, Ju 等^[10]先对无胸腺的裸鼠行卵巢切除,随后以含染料木黄酮的大豆制品饲养,结果显示,这会促进那些已植入小鼠体内的、对雌激素敏感的 MCF-7 乳腺癌细胞的增殖。因此,临床医师曾建议乳腺癌患者避免摄入大豆类食物,减少可能的复发转移风险。实际上,这是因为啮齿类动物对大豆异黄酮的代谢与人类不同^[11]。后续实验中,切除子宫和未切除子宫的猕猴被分为两组,分别用对照饲料和添加了大豆或大豆异黄酮的饲料喂养,子宫重量、内膜厚度、子宫上皮的增生情况均未出现变化^[12-13]。当给予外源性雌二醇和大剂量大豆异黄酮后,猕猴血液和乳腺肿瘤中的雌二醇含量反而出现下降,并且乳腺上皮增殖程度和内膜厚度都降低^[13-15]。但大规模临床试验的结果不支持这一假说,详述于后。

3 临床试验证实异黄酮会降低乳腺癌患者的复发死亡风险

临床试验研究的主要观测值包括乳腺癌患者的复发、死亡或者健康人群高危因素的变化,其他因素包括体重、年龄、激素受体状态、是否使用他莫昔芬或芳香化酶抑制剂等。研究类型主要分为两类,观察性研究和干涉性研究。

3.1 大豆异黄酮能够降低乳腺癌复发及死亡风险

迄今为止,最大规模的研究异黄酮摄入与乳腺癌患者复发、死亡关系的观察性研究均来自亚洲国家。其中一项是中国上海的乳腺癌存活研究(breast cancer survival study),共纳入 5000 余例乳腺癌患者,按 4 分位法将其饮食谱中大豆制品的消耗量分类,结果显示,与摄入量最低的人群相比,摄入量最多的人群的整体死亡率风险比为 0.71(95% CI: 0.54 ~ 0.92),复发风险比为 0.68(95% CI: 0.54 ~ 0.87)。结论是豆制品的摄入与乳腺癌患者的死亡率和复发率成反比,这种关系与激素受体状态及是否服用他莫昔芬无关^[16]。

另外一项前瞻性队列研究来自日本,共纳入了 15 607 例健康妇女,纳入时患者年龄均大于 35 岁,随访 16 年,使用量表法测定大豆异黄酮的摄入量。共有 172 例妇女确诊乳腺癌:在绝经后妇女中,摄入豆类越多($P=0.023$),摄入大豆异黄

酮越多($P=0.046$),其罹患乳腺癌的风险就越低,而在绝经前妇女中无明显趋势^[17]。

一项美国的队列研究(LACE)也支持这样的结论^[18]。该研究共纳入 1954 例乳腺癌患者,80% 为白种人,确诊后采用量表法随访患者大豆异黄酮摄入的情况。中位随访 6.3 年,282 例患者出现复发。结果显示,在绝经后女性中,与不摄入大豆异黄酮的患者比较,高黄豆苷元和黄豆黄素摄入的患者,其复发风险有明显下降的趋势。即使在服用他莫昔芬的患者中,这种趋势也很明显,相比低黄豆苷元摄入者,高摄入者的复发风险降低约 60%。

另一项美国的队列研究(WHEL)也显示出这种趋势^[19]。该研究共纳入了 2736 例乳腺癌患者,主要为白人,中位随访 7.3 年,448 例复发,271 例死亡。量表法检测大豆摄入量,结果发现高摄入组豆制品摄入量不低于亚洲人群,达到 16 ~ 87 mg。结果显示,异黄酮摄入与复发无关,以激素受体状态和是否服用他莫昔芬分层分析,结论同前。高摄入组死亡率为 54%,有降低的趋势,且这种趋势在服用他莫昔芬的患者中更为明显。

Nechuta 等^[20]将 3 个前瞻性研究进行了荟萃分析,病例总数达到 9514 例,中位随访 7.4 年。结果显示,每日摄入大豆异黄酮 10 mg 以上,复发风险明显降低,风险比为 0.75(95% CI: 0.61 ~ 0.92),死亡率也存在下降的趋势,风险比为 0.83(95% CI: 0.64 ~ 1.04)。

3.2 异黄酮降低风险的效果与 ER、HER-2 及绝经状态密切相关

2010 年以后,一些小样本的研究陆续发表,这类研究更多的关注激素受体状态、内分泌治疗等是否与异黄酮摄入有关。Kang 等^[21]观察了 256 例乳腺癌患者,发现高异黄酮摄入(>17.3 mg/d)会导致与乳腺癌有关的死亡率下降 37%。分层分析显示,在激素受体阳性的人群中,异黄酮的摄入量高者有更好的预后,风险比为 0.59(95% CI: 0.40 ~ 0.93)。当随访时间增加到 7 年时,死亡率下降更为明显,风险比为 0.25(95% CI: 0.09 ~ 0.54)^[22]。中国的另一项研究纳入了 524 例乳腺癌患者,术后随访 5 年,患者接受他莫昔芬或阿那曲唑的治疗。结果显示,在绝经后妇女中,与低摄入组(<15.2 mg/d)相比,高摄入组(>42.3 mg/d)

复发率明显下降,风险比为 0.67(95% CI: 0.54 ~ 0.85),但这种趋势在绝经前妇女中不明显。分层分析发现,在 ER 和 PR 阳性的患者与接受阿那曲唑治疗的患者中,大豆摄入与乳腺癌复发存在明显的反向关系,前者风险比为 0.66(95% CI: 0.49 ~ 0.86, $P=0.01$);后者为 0.6(95% CI: 0.47 ~ 0.85, $P=0.005$)^[23]。韩国的 Woo 等^[24]则首次对 HER-2 状态与大豆摄入的关系进行了研究,共纳入 339 例乳腺癌患者,年龄 25 ~ 77 岁,采用量表法测量异黄酮的摄入量,中位随访 32.6 个月,25 例复发,其中 17 例为 HER-2 阴性,8 例为阳性。结论显示,总的大豆及异黄酮的摄入量与复发无显著关系,风险比为 0.56(95% CI: 0.20 ~ 1.53)。按 HER-2 状态分层分析后,在 HER-2 阴性患者中,与低摄入组(<7.4 mg/d)相比,高摄入组(>15.2 mg/d)的复发风险明显降低,风险比为 0.23(95% CI: 0.06 ~ 0.89, $P=0.01$);在 HER-2 阳性患者中,复发风险有增高的趋势,风险比为 3.85(95% CI: 0.43 ~ 34.67, $P=0.17$)。

3.3 大豆异黄酮能降低健康人群的风险因素水平

干预性研究主要观测异黄酮摄入与健康人群风险因素的关系。Maskarinec 等^[25]研究了豆制品对乳头溢液和血清内雌激素水平的影响,结果发现,以亚洲人消耗豆制品的水平,豆制品并未明显影响健康妇女乳头溢液和血清内的雌激素水平。并且,高摄入组(50 mg/d)无论溢液还是血清内的雌激素水平都存在降低的趋势。Khan 等^[26]募集了 98 例高风险女性,随机分为 2 组,试验组接受含异黄酮的食物(225 mg),对照组食物中不含异黄酮。随访 6 个月后,细针抽吸乳腺组织,检测细胞增殖(Ki67)、细胞异型性及与增殖、凋亡和雌激素效果有关的 28 个基因表达情况。结果显示,在绝经前女性中,试验组 Ki67 指数由 1.71 增高至 2.18($P=0.04$),暗示绝经前女性补充异黄酮可能存在一定风险。但是,从整体数据看,补充异黄酮未对以上观测值造成明显影响。Maskarinec 等^[27]将 406 例绝经后妇女,分为 3 组,分别服用大豆异黄酮 120 mg/d、80 mg/d 和安慰剂 2 年,结果显示,摄入大豆异黄酮不会影响绝经后妇女的乳腺 X 线摄影密度。Steinberg 等^[28]研究纳入了 403 例健康的绝经后妇女,每天补充 80 ~ 120 mg 的异黄酮以及维生素 D 和钙剂,随访 2 年。结果

显示,所有生化指标正常,子宫内膜厚度正常,仅有 1 例患乳腺癌,1 例患子宫内膜癌,相比正常人群,发病率降低。

类似的一些观察性研究的结论与干预性研究相同。例如,来自泰国的一项研究显示,传统的豆类发酵食物可提供 60 mg/d 的异黄酮,对绝经后妇女的雌激素水平无明显影响^[29]。有研究认为,大豆异黄酮可以减轻健康女性的更年期症状,比如潮红、夜汗等^[30]。Dorjgochoo 等^[31]对 4842 例中国女性乳腺癌患者进行了问卷调查,使用量表法分别计算了确诊 6 个月时和 36 个月时异黄酮的摄入量,结果发现,在绝经前女性中,6 个月时,与低摄入组相比,高摄入组的潮红发生率更高($OR=1.2$);36 个月时, $OR=1.59$;这与是否口服他莫昔芬及 BMI 无关;在乳腺癌患者中,异黄酮可能起雌激素的拮抗作用。乳腺 X 线摄影密度是乳腺癌强烈的预测因子,Lowry 等^[32]纳入了 269 例健康的绝经后女性,定期接受乳腺 X 线摄影检查,通过量表法和抽血测量法,检测大豆异黄酮水平。结果显示,染料木黄酮和黄豆苷元对乳腺 X 线摄影密度无明显影响。乳腺纤维囊性增生症发病率较高,该病与乳腺癌可能存在一定的相关性。Lampe 等^[33]主持了一项病例对照研究,乳腺癌患者 196 例,乳腺良性疾病(包括纤维囊性增生症)304 例,对照 1002 例。研究显示,异黄酮的摄入与乳腺良性疾病呈反向关系。与低摄入组(<9.42 ng/ml)相比,高摄入组(>76.95 ng/ml)不易患乳腺癌($OR=0.26$, 95% CI: 0.13 ~ 0.50),亦较少患良性疾病($OR=0.4$, 95% CI: 0.23 ~ 0.70)。

4 大豆异黄酮降低乳腺癌复发死亡风险的可能机制

随着探讨大豆异黄酮降低乳腺癌风险的机制研究逐步深入,学术界渐渐认识到,这种机制十分复杂并且可能不止一种。目前,研究结果支持以下几种可能的机制存在。

4.1 表观遗传调节

表观遗传学近年来得到了快速发展。一些表观遗传学药物,如 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的抑制物、组蛋白去乙酰化酶的抑制剂等,毒性强,缺乏特异性。因此,生物活性类物质格外引人关注。Khan 等^[34]发现异

黄酮能够在正常乳腺细胞和乳腺癌细胞中,调节 DNMT 的活性,从而控制某些基因的表达。研究发现,在 MCF-7 乳腺癌细胞中,它可以失活三甲基化的组蛋白 H3K9,降低乙酰化的组蛋白 H3 的表达^[35]。Bosviel 等^[36]发现染料木黄酮(18.5 $\mu\text{mol/L}$)和黄豆苷元(78.5 $\mu\text{mol/L}$)处理可以明显逆转人类乳腺细胞中 BRCA1 和 BRCA2 基因的甲基化,恢复抑癌基因的正常表达。在 MCF-10A 正常乳腺细胞和 MCF-7 乳腺癌细胞中,染料木黄酮可以增加人类端粒酶反转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)基因启动子区的组蛋白 H3K9 三甲基化水平,降低 H3K4 二甲基化水平,抑制 hTERT 基因的转录,从而降低了端粒酶的活性^[37]。除了异黄酮负向调节抑癌基因的甲基化以外,大豆异黄酮还可以正向调节促癌基因的甲基化状态。Qin 等^[38]研究募集了 34 名健康绝经期前妇女,分别补充不同剂量的异黄酮(40 mg 或 140 mg),检测 5 个促癌基因(p16、RASSF1A、RAR β 2、ER 和 CCND2)的甲基化状态,结果发现,高剂量组 RAR β 2 基因甲基化程度增高($r=0.68$, $P=0.021$);低剂量组 CCND2 基因甲基化程度增高($r=0.79$, $P=0.011$)。

4.2 特定的基因多态性

Koh 等^[39]研究显示大豆异黄酮可能在特定基因类型的妇女中发挥降低乳腺癌风险的作用。该研究为巢氏病例对照研究,共 403 例病例,662 例对照,主要观察大豆异黄酮摄入与 MDM2 SNP309 和 TP53 R72P 多态性及乳腺癌风险的关系。研究发现,绝经后女性中,异黄酮摄入较高者($>10.6 \text{ mg}/1000 \text{ kcal/d}$),乳腺癌风险明显下降($OR=0.74$, 95% $CI: 0.54 \sim 1.01$)。其中,65 例病例和 12 例对照的 MDM2 等位基因为纯合子(GG 型,高活性),她们的风险下降了几乎一半($OR=0.52$, 95% $CI: 0.29 \sim 0.99$)。这种明显的保护作用,在低活性的 GC 型或 CC 型中并不显著。来自中国的一项病例对照研究则提示那些可能因为基因多态性而导致乳腺癌风险增加的妇女能够从大豆异黄酮摄入中额外获益。该研究共纳入 400 例病例和 400 例对照,结果显示,异黄酮摄入量较高者($>16.65 \text{ mg/d}$),乳腺癌风险下降,特别是那些雌激素代谢酶 CYP1B1 表型为 Val/Leu 或 Leu/Leu 的妇女,尽管其患癌风险会因该表型

明显增高,但是,异黄酮的摄入可以明显降低这一风险^[40]。

4.3 某些信号通路调控

Hwang 等^[41]认为,大豆异黄酮的乳腺癌预防效应,可能由于其激活了 TGF β 蛋白的表达,降低了炎症通路的信号水平。该研究使用韩国传统食品(含大豆异黄酮)提取物处理 MCF-7 乳腺癌细胞后,DNA 芯片分析了 25 804 个基因,91 个基因出现改变,其中 TGF β 和 Smad3 的表达水平明显上调,而与炎症相关的 CSF2、CSF2RA 和 CSF3 的表达水平明显下调。Rahal 等^[42]发现在 MCF-10A 乳腺细胞中,染料木黄酮能够明显上调 PTEN 基因的表达,促进其核定位,继而 p53 的核内表达也出现上升;PTEN-p53 交叉路径的激活,诱导了细胞周期停滞,降低了 cyclinD1 和 pleiotrophin 基因的表达,促进了乳腺小叶腺泡的分化。由于胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)具有促进增殖,拮抗凋亡的作用,因此,有研究认为 IGF-1 通路的激活可能促进了乳腺癌的发生^[43-45]。McLaughlin 等^[46]研究纳入了 55 例绝经后的高风险妇女,观察大豆制品对 IGF-1 通路的可能影响,研究结果显示,在补充 10 周大豆蛋白(40 g/d)后,IGF-1 和 IGFBP-3 水平明显上升。Teas 等^[47]募集了 30 例绝经后健康女性,补充大豆蛋白(异黄酮含量 2 mg/kg)1 周后,检测发现 IGF-1 水平明显上升;但是,如果受试者在补充大豆蛋白的同时,一起服用海藻(5 g/d,共 7 周),则 IGF-1 增高的水平会下降约 50%,这说明 IGF-1 水平的改变不排除会受到食谱中的其他成分的影响。从其他一些结果阴性甚至相反的研究看,大豆异黄酮对 IGF-1 信号通路的影响还有待进一步研究^[48-50]。Rajah 等^[51]发现低浓度的染料木黄酮(1 $\mu\text{mol/L}$)能够通过升高 BAX/Bcl-2 比率,降低 ERK1/2 磷酸化比率,促进 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的凋亡,而使用高浓度染料木黄酮(100 $\mu\text{mol/L}$)后,BAX/Bcl-2 等比率并未进一步变化,而凋亡程度进一步增高。这提示异黄酮通过多种路径促进乳腺癌细胞凋亡,并且为剂量依赖性。

4.4 其他

Montalas 等^[52]认为大豆异黄酮通过影响乳腺间质细胞,包括干性细胞,改变乳腺结构,降低乳腺癌风险。他使用猴空泡病毒 SV40 感染小鼠乳

腺实质纤维母样细胞(mammary stromal fibroblast-like, MSF),使之永生化,观察染料木黄酮对其向脂肪细胞分化的影响。研究发现,40 nmol/L 的染料木黄酮可降低 MSF 分化为成熟脂肪细胞的数目,降低甘油三酯的累积,降低脂肪合成酶的转录。来自染料木黄酮处理细胞后的培养液, MCF-7 乳腺癌细胞悬浮微球的形成减少。另外,染料木黄酮(40 nmol/L ~ 2 μ mol/L)可以降低乳腺癌细胞中干细胞群的更新速度,降低细胞微球的形成率,尤其对表型为 CD44⁺/CD24⁻/ESA⁺的基底干细胞样细胞亚群,以及 CD24⁺的腔面细胞亚群作用明显^[53]。

5 研究存在的问题

目前,有关大豆异黄酮的研究存在一些不可回避的问题,包括试验材料、试验对象、试验设计等,对试验结果造成一定程度的干扰,在解读试验结果,分析试验结论时,一定要注意以下问题。

5.1 大豆异黄酮可能在乳腺发育早期就发挥作用

实际上,妇女在怀孕时,大豆异黄酮可以通过胎盘进入胚胎体内。有实验证实,染料木黄酮在母体的浓度约为 116.5 nmol/L,脐带血中约为 126.9 nmol/L,而脐带血中雌二醇的含量与母体和脐带血中异黄酮的含量无关^[54]。另外亚洲婴儿在 6~12 月时会断奶,之后会接受富含大豆异黄酮的食物喂养。Setchell 等^[55]通过对 288 例母亲的调查,6 月龄的日本婴儿的大豆异黄酮日摄入量接近 3.1 mg,考虑婴儿的体重,这个水平不低。来自欧美的临床试验结果与东亚国家的结果有较大差异,其原因除了大豆异黄酮的成分、摄入量多少等因素以外,摄入时间可能是另一个关键的影响因素。从这个角度看,目前的干涉性临床试验,包括细胞学、动物学实验,由于不能很好的再现时间这一重要的影响因素,其可信度不如观察性试验。

5.2 大豆异黄酮的成分受来源和加工方式的影响

部分研究者常使用豆类食物作为实验材料,包括豆浆、豆腐、豆蛋白粉或烤大豆,这些传统食物中主要的大豆异黄酮成分是染料木黄酮,而其他一些试验则使用大豆胚芽作为大豆异黄酮的主要来源,其主要成分为黄豆黄素。另外,亚洲传统的豆类食物常使用完整的豆子进行发酵或不发

酵处理,而西方的豆类食物则主要依据豆蛋白的比例进行制作,有时还会添加异黄酮或皂素,不同的加工过程,也会改变大豆异黄酮的比例和生物学活性^[56]。为了获得合适的口感,大豆成分广泛存在于日常商品如奶酪、冰激凌、酸奶,甚至肉类产品中^[57]。临床试验中大豆异黄酮成分不统一,或摄入量的计算存在错误等,这些因素都可能导致临床试验结果存在差异。

5.3 部分研究存在实验对象或设计方面的问题

一些研究存在实验对象和试验设计的问题,这会严重影响研究结论,如 MDA-MB-435 细胞株是一株被广泛用于研究乳腺癌转移的细胞株。有文献报道,染料木黄酮可以极大地降低乳腺癌细胞肺转移的数目(95%),但对原发灶无影响^[58]。实际上,MDA-MB-435 这株细胞已被证实是黑色素瘤细胞株^[59]。通过对 SD 大鼠和 3 种常用的小鼠的血液进行检测,Setchell 等^[11]发现,动物血清中未结合状态的大豆异黄酮水平是人类的 20~150 倍,因此,啮齿类动物对大豆异黄酮的代谢与人类完全不同,以啮齿类动物作为研究对象是不合适的。2006 年,一篇 meta 分析纳入了 18 个实验,结果显示,在西方女性中,豆类食物的摄入有利于降低乳腺癌的发病率,尤其是绝经前的患病风险^[60]。而 2008 年另一篇 meta 分析显示,低剂量豆类食物的摄入不能降低西方女性的乳腺癌风险,但能够降低亚洲女性及亚裔美国女性的乳腺癌风险^[61]。导致结果改变的主要原因是,前者将亚裔美国女性归入西方女性的分组,而后者将其归入亚洲女性的分组。

6 结语

迄今为止,大样本流行病学试验的结论提示,当大豆食品的消耗量接近亚洲人的平均消耗水平时,它不会增加乳腺癌的复发、死亡的风险。在一些情况下,大豆异黄酮还可以明显的降低乳腺癌的复发、死亡风险。具体的作用机制较为复杂,可能通过改变某些基因的甲基化水平,激活某些分子通路,改变乳腺的结构,影响干性细胞的命运来达到降低风险的效果。未来的研究需要在充分考虑各种因素如成分、剂量、完整食谱、作用时间等的基础上,在大样本人群长时间随访的基础上,详细比较不同分子分型乳腺癌风险与大豆异黄酮摄

入的关系。

【关键词】 乳腺肿瘤; 异黄酮类; 黄豆

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(3): 581-592.
- [2] Magee PJ, Rowland I. Soy products in the management of breast cancer [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(6): 586-591.
- [3] Rolfe BG. Flavones and isoflavones as inducing substances of legume nodulation [J]. *Biofactors*, 1988, 1(1): 3-10.
- [4] Kuo LC, Cheng WY, Wu RY, et al. Hydrolysis of black soybean isoflavone glycosides by *Bacillus subtilis natto* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 73(2): 314-320.
- [5] Chun J, Kim GM, Lee KW, et al. Conversion of isoflavone glucosides to aglycones in soymilk by fermentation with lactic acid bacteria [J]. *J Food Sci*, 2007, 72(2): M39-44.
- [6] Esaki H, Kawakishi S, Morimitsu Y, et al. New potent antioxidative o-dihydroxyisoflavones in fermented Japanese soybean products [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(9): 1637-1639.
- [7] Bolca S, Urpi-Sarda M, Blondeel P, et al. Disposition of soy isoflavones in normal human breast tissue [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(4): 976-984.
- [8] Barnes S. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products [J]. *Lymphat Res Biol*, 2010, 8(1): 89-98.
- [9] Adlercreutz CH, Goldin BR, Gorbach SL, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk [J]. *J Nutr*, 1995, 125(3 Suppl): 757S-770S.
- [10] Ju YH, Allred CD, Allred KF, et al. Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice [J]. *J Nutr*, 2001, 131(11): 2957-2962.
- [11] Setchell KD, Brown NM, Zhao X, et al. Soy isoflavone phase II metabolism differs between rodents and humans: implications for the effect on breast cancer risk [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(5): 1284-1294.
- [12] Wood CE, Kaplan JR, Stute P, et al. Effects of soy on the mammary glands of premenopausal female monkeys [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85 Suppl 1: 1179-1186.
- [13] Wood CE, Appt SE, Clarkson TB, et al. Effects of high-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female cynomolgus monkeys [J]. *Biol Reprod*, 2006, 75(3): 477-486.
- [14] Wood CE, Register TC, Cline JM. Soy isoflavonoid effects on endogenous estrogen metabolism in postmenopausal female monkeys [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(4): 801-808.
- [15] Sharpe RM, Martin B, Morris K, et al. Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(7): 1692-1703.
- [16] Shu XO, Zheng Y, Cai H, et al. Soy food intake and breast cancer survival [J]. *JAMA*, 2009, 302(22): 2437-2443.
- [17] Wada K, Nakamura K, Tamai Y, et al. Soy isoflavone intake and breast cancer risk in Japan: from the Takayama study [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(4): 952-60.
- [18] Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, et al. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(2): 395-405.
- [19] Caan BJ, Natarajan L, Parker B, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(5): 854-858.
- [20] Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(1): 123-132.
- [21] Kang HB, Zhang YF, Yang JD, et al. Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(3): 995-998.
- [22] Zhang YF, Kang HB, Li BL, et al. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(2): 479-482.
- [23] Kang X, Zhang Q, Wang S, et al. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy [J]. *CMAJ*, 2010, 182(17): 1857-1862.
- [24] Woo HD, Park KS, Ro J, et al. Differential influence of dietary soy intake on the risk of breast cancer recurrence related to HER2 status [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(2): 198-205.
- [25] Maskarinec G, Ollberding NJ, Conroy SM, et al. Estrogen levels in nipple aspirate fluid and serum during a randomized soy trial [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(9): 1815-1821.
- [26] Khan SA, Chatterton RT, Michel N, et al. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(2): 309-319.
- [27] Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, et al. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women [J]. *J Nutr*, 2009, 139(5): 981-986.
- [28] Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, et al. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(2): 356-367.
- [29] Sapbamrer R, Visavarungroj N, Suttajit M. Effects of dietary

- traditional fermented soybean on reproductive hormones, lipids, and glucose among postmenopausal women in northern Thailand [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013, 22(2):222-228.
- [30] Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, et al. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms—a systematic review [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2009, 53(9):1084-1097.
- [31] Dorjgchoo T, Gu K, Zheng Y, et al. Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):879-889.
- [32] Lowry SJ, Sprague BL, Aiello Bowles EJ, et al. Mammographic breast density and serum phytoestrogen levels [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(6):783-789.
- [33] Lampe JW, Nishino Y, Ray RM, et al. Plasma isoflavones and fibrocystic breast conditions and breast cancer among women in Shanghai, China [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(12):2579-2586.
- [34] Khan SI, Aumsuwan P, Khan IA, et al. Epigenetic events associated with breast cancer and their prevention by dietary components targeting the epigenome [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(1):61-73.
- [35] Dagdemir A, Durif J, Ngollo M, et al. Histone lysine trimethylation or acetylation can be modulated by phytoestrogen, estrogen or anti-HDAC in breast cancer cell lines [J]. *Epigenomics*, 2013, 5(1):51-63.
- [36] Bosviel R, Dumollard E, Déchelotte P, et al. Can soy phytoestrogens decrease DNA methylation in BRCA1 and BRCA2 oncosuppressor genes in breast cancer? [J]. *OMICS*, 2012, 16(5):235-244.
- [37] Li Y, Liu L, Andrews LG, et al. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(2):286-296.
- [38] Qin W, Zhu W, Shi H, et al. Soy isoflavones have an antiestrogenic effect and alter mammary promoter hypermethylation in healthy premenopausal women [J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(2):238-244.
- [39] Koh WP, Van Den Berg D, Jin A, et al. Combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 R72P polymorphisms, and soy isoflavones on breast cancer risk among Chinese women in Singapore [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(3):1011-1019.
- [40] Wang Q, Li H, Tao P, et al. Soy isoflavones, CYP1A1, CYP1B1, and COMT polymorphisms, and breast cancer: a case-control study in southwestern China [J]. *DNA Cell Biol*, 2011, 30(8):585-595.
- [41] Hwang JS, Yoo HJ, Song HJ, et al. Inflammation-related signaling pathways implicating TGF β are revealed in the expression profiling of MCF7 cell treated with fermented soybean, chungkookjang [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(4):645-652.
- [42] Rahal OM, Simmen RC. PTEN and p53 cross-regulation induced by soy isoflavone genistein promotes mammary epithelial cell cycle arrest and lobuloalveolar differentiation [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(8):1491-1500.
- [43] Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer [J]. *Lancet*, 1998, 351(9113):1393-1396.
- [44] Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2000, 88(5):828-832.
- [45] Krajcik RA, Borofsky ND, Massardo S, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11(12):1566-1573.
- [46] McLaughlin JM, Olivo-Marston S, Vitolins MZ, et al. Effects of tomato-and soy-rich diets on the IGF-I hormonal network: a crossover study of postmenopausal women at high risk for breast cancer [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(5):702-710.
- [47] Teas J, Irhimeh MR, Druker S, et al. Serum IGF-I concentrations change with soy and seaweed supplements in healthy postmenopausal American women [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(5):743-748.
- [48] Vrieling A, Voskuil DW, Bueno de Mesquita HB, et al. Dietary determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1, -2 and -3 in women in the Netherlands [J]. *Cancer Causes Control*, 2004, 15(8):787-796.
- [49] Sanderson M, Shu XO, Yu H, et al. Insulin-like growth factor-I, soy protein intake, and breast cancer risk [J]. *Nutr Cancer*, 2004, 50(1):8-15.
- [50] Maruyama K, Iso H, Ito Y, et al. Associations of food and nutrient intakes with serum IGF-I, IGF-II, IGFBP-3, TGF- β 1, total SOD activity and sFas levels among middle-aged Japanese: the Japan Collaborative Cohort study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2009, 10 Suppl:7-22.
- [51] Rajah TT, Peine KJ, Du N, et al. Physiological concentrations of genistein and 17 β -estradiol inhibit MDA-MB-231 breast cancer cell growth by increasing BAX/BCL-2 and reducing pERK1/2 [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(4):1181-1191.
- [52] Montales MT, Rahal OM, Nakatani H, et al. Repression of mammary adipogenesis by genistein limits mammosphere formation of human MCF-7 cells [J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(1):135-149.
- [53] Montales MT, Rahal OM, Kang J, et al. Repression of mammosphere formation of human breast cancer cells by soy isoflavone genistein and blueberry polyphenolic acids suggests diet-mediated targeting of cancer stem-like/progenitor cells

- [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3):652-660.
- [54] Nagata C, Iwasa S, Shiraki M, et al. Associations among maternal soy intake, isoflavone levels in urine and blood samples, and maternal and umbilical hormone concentrations (Japan) [J]. Cancer Causes Control, 2006, 17(9):1107-1113.
- [55] Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, et al. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula [J]. Lancet, 1997, 350(9070):23-27.
- [56] Setchell KD, Cole SJ. Variations in isoflavone levels in soy foods and soy protein isolates and issues related to isoflavone databases and food labeling [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(14): 4146-4155.
- [57] Coward L, Setchell KD, Barnes S. The antitumor isoflavones, genistein and daidzein, in soybean foods of American and Asian diets [J]. J Agric Food Chem, 1993, 41(11): 6.
- [58] Vantghem SA, Wilson SM, Postenka CO, et al. Dietary genistein reduces metastasis in a postsurgical orthotopic breast cancer model [J]. Cancer Res, 2005, 65(8): 3396-3403.
- [59] Lacroix M. MDA-MB-435 cells are from melanoma, not from breast cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 63(3): 567.
- [60] Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(7): 459-471.
- [61] Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk [J]. Br J Cancer, 2008, 98(1): 9-14.
- (收稿日期:2013-03-01)
(本文编辑:刘军兰)

樊菁,李南林,易军.大豆异黄酮与人类乳腺癌复发和死亡风险的关系[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2014, 8(1):50-57.

