

## 【综 述】

## 雌马酚与肿瘤关系研究进展\*

张雷<sup>1</sup>, 潘凯枫<sup>1</sup>, 张联<sup>1</sup>, 王培玉<sup>2</sup>, 胡东生<sup>3</sup>, 游伟程<sup>1</sup>

关键词: 雌马酚; 肿瘤; 表型; 异构体

中图分类号: R 730

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)06-0853-03

雌马酚是大豆黄酮在肠道中由某些特定肠道细菌代谢产生的手性分子,有 S-和 R-2 种异构体,目前在体内发现的代谢产物均为 S-型<sup>[1]</sup>。迄今为止发现的雌马酚生物学活性主要有抗氧化作用、雌激素和抗雌激素双重活性、增殖和抗增殖双重活性等,与包括肿瘤在内的某些疾病的发病危险有关<sup>[1-3]</sup>。目前研究尚未明确雌马酚与肿瘤发病危险的关系,且大多数研究结果受到雌马酚异构体和表型的影响。例如结合测定实验中 S-雌马酚与 ER- $\beta$  的亲合力较强, R-雌马酚与 ER- $\alpha$  的亲合力较弱,与 ER- $\beta$  的亲合力更弱<sup>[4]</sup>。本文旨在对近年来有关雌马酚与肿瘤发病危险关系的动物实验、流行病学调查、雌马酚生物学活性、表型与肿瘤中间体生物标志物的关系等研究进行综述,探讨雌马酚与肿瘤发生的关系。

## 1 雌马酚与肿瘤发病危险动物实验

雌马酚作用机理的体外研究提出其对肿瘤发生危险具有影响。目前,有关雌马酚对肿瘤形成效应的动物实验结果不尽相同。Brown 等<sup>[5]</sup>在化学诱导的乳腺癌动物模型的研究中发现 R-雌马酚对潜在的乳腺癌发病危险具有明显的预防和治疗作用。局部应用外消旋体雌马酚已被证实能够降低良性乳头状瘤发展为恶性鳞状细胞癌的比例,并且减少以模拟日光紫外线和/或对二甲苯萘治疗无毛小鼠损伤的平均直径。此外,在模拟日光紫外线辐射治疗之前,局部应用外消旋体雌马酚能够减轻小鼠的 DNA 损伤,反之,将外消旋体雌马酚局部用于模拟日光紫外线辐射治疗之后,则无此作用<sup>[3]</sup>。中国国内有研究结果表明外消旋体雌马酚对肝癌发病有明显抑制作用,可诱导肝癌细胞凋亡<sup>[6]</sup>。因而,无论对雌马酚异构体影响肿瘤生成是否存有疑问,其效应模型依然有待建立。

部分其他啮齿类动物实验,将外消旋体雌马酚或者大豆黄酮用于产雌马酚类动物结果表明,雌马酚未刺激乳腺肿瘤的生长,但也几乎无任何证据证明其对乳腺肿瘤的形成有保护作用。Lamartiniere 等<sup>[7]</sup>报道喂养富含大豆黄酮的食物并未影响大白鼠对二甲苯萘诱导的乳腺肿瘤的形成。此外, Ju 等<sup>[8]</sup>报道,饮食中分别给予卵巢切除的无胸腺小鼠 250 ppm、500 ppm 和 1 000 ppm (1.03、2.06 和 4.12 mmol/kg) 3 种剂量外消旋体雌马酚,随着剂量增加,并未刺激小鼠体内植入的雌激素依赖乳腺肿瘤细胞(MCF-7)的生长,也未增加肿瘤细胞增殖,或者降低雌激素应答的 pS 2(presenilin 2 早老

素)表达。所有这些类似研究结果意味着将体外研究结果应用到体内研究的诸多挑战,以后需要更多整合,例如药物代谢动力学以及其他可能影响雌马酚生物学效应的体内研究。

## 2 雌马酚与肿瘤关系的流行病学调查

人体内雌马酚浓度与肿瘤发病危险之间的关系尚未得到明确证实。一项针对日本和韩国 10~59 岁男性的研究结果表明,低量异黄酮类摄入、低血清雌马酚浓度以及低雌马酚产出率是前列腺癌潜在的发病危险<sup>[9]</sup>。另一项研究表明,体内产雌马酚的女性,其乳腺癌的发病率低于非产雌马酚者<sup>[10]</sup>,其研究结果与澳大利亚的一项研究结果类似<sup>[11]</sup>。然而,也有研究显示乳腺癌患者雌马酚的排泄量并不低于对照人群<sup>[12]</sup>,英国一项研究结果甚至显示血和尿中雌马酚浓度与乳腺癌发生呈正相关<sup>[13]</sup>。这些研究存在诸如样本量小、统计学检验效能差以及缺乏对产雌马酚者状况评估等不足。

近年来,国外一系列大型流行病学研究报道的有关雌马酚与前列腺癌、结肠癌、乳腺癌等肿瘤发病危险关系的结果依然不一致。最近一项研究结果表明,随着血浆雌马酚浓度升高,日本男性前列腺癌发病危险降低<sup>[14]</sup>。Park 等<sup>[15]</sup>进行的一项包含 5 个种族的多种族队列研究结果显示,前列腺癌发病风险与尿中雌马酚浓度无关联。欧洲肿瘤和营养前瞻性调查研究结果也显示,雌马酚与前列腺癌和直肠癌发生无关联<sup>[16,17]</sup>。而英国诺福克的一项队列研究结果却显示雌激素受体阳性者,尿雌马酚浓度增加可略增强乳腺癌发病危险 [ $OR(95\% CI) = 1.07(1.01 \sim 1.11), P = 0.01$ ]<sup>[18]</sup>。以上各项雌马酚与肿瘤关系的流行病学研究的启示说明,雌马酚对肿瘤的形成受到人类种族和雌马酚表型等因素的影响,并对以后更为深入的研究提出了特殊挑战,要求有足够的大豆黄酮暴露水平方能显示雌马酚对肿瘤发生的效应。相对于欧美人群极低的豆类摄入,日常摄入足够豆类蛋白的亚洲人群更适合作为雌马酚与肿瘤发病危险关系的研究对象。在亚洲人群的队列研究中,大豆黄酮主要来源于豆制品,并且雌马酚排泄量与豆类蛋白呈剂量依赖性<sup>[3]</sup>,一般难以确认是雌马酚本身与肿瘤发病危险有关,还是雌马酚作为大豆黄酮、染料木素甚或一般豆类食物摄入以外的补充。所以,在检测雌马酚对肿瘤发病危险有何影响之前,调整所有豆类蛋白或者异黄酮暴露等混杂因素产生的影响非常必要。

## 3 雌马酚生物学活性、表型与肿瘤中间体生物标志物关系

目前研究发现雌马酚与肿瘤形成有关的生物学活性主要有抗氧化作用、雌激素和抗雌激素双重活性、增殖和抗增殖双重活性等,且部分生物学活性受雌马酚表型影响。雌马酚在体内通过影响内源激素的水平和雌激素的代谢,能明显减少绝经前妇女与性激素相关肿瘤如乳腺癌的发病危险<sup>[19]</sup>。雌马酚与乳腺癌发病危险关系的研究表明,在摄入异黄酮并能代谢产生雌马酚人群的体内,有非常有益的激素分布,显示雌

\* 基金项目: 国家自然科学基金(30772515)

作者单位: 1. 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京大学肿瘤医院,北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所流行病学研究室,北京 100142; 2. 北京大学公共卫生学院社会医学与健康教育学系; 3. 深圳大学医学院流行病学与卫生统计学系

作者简介: 张雷(1979-),男,河南郑州人,助理研究员,博士,研究方向: 肿瘤与心血管病流行病学。

通讯作者: 游伟程, E-mail: weichengyou@yahoo.com

马酚具有调节内源性激素的作用。尿中雌马酚浓度与循环游离雌二醇浓度呈反比,与性激素结合球蛋白浓度呈正比,表明雌马酚能增加性激素结合球蛋白合成,从而降低游离活性性激素浓度,减少雌激素的促细胞增殖活性<sup>(19)</sup>。雌马酚还对良性和恶性前列腺上皮细胞有直接的抑制增殖作用,能抑制前列腺增生,在预防和改善男性因雄激素水平过高引发的疾病方面发挥重要作用,研究发现产雌马酚者的前列腺癌危险低于非产雌马酚者<sup>(20)</sup>。此外,雌马酚在人体内还表现出一定的抗雄激素作用,具有特异性地与 5 $\alpha$ -二氢睾酮结合的独特功能,而不是与前列腺雄激素受体结合,因而它能阻止 5 $\alpha$ -二氢睾酮与雄激素受体结合并发挥雄激素作用,抑制前列腺和附睾的生长。Lund 等<sup>(21)</sup>研究了雌马酚对前列腺生长和促黄体生成激素分泌的影响,结果表明,雌马酚可降低前列腺腹叶和附睾的重量,增加循环促黄体生成激素水平。

近年来,雌马酚表型与肿瘤中间体生物标志物的关系也成为人们研究的热点之一。Fuhrman 等<sup>(22)</sup>在对绝经女性的研究中发现,产雌马酚者表型和大豆摄入量的交互作用与乳腺癌生物标记物乳房密度有明显关联,而另外一项干预实验研究结果却显示大豆摄入量与乳房密度的关系不受雌马酚表型影响<sup>(23)</sup>。一项针对有大肠腺瘤个人/家族遗传史男性进行的异黄酮补充干预实验研究显示,血清雌马酚浓度的反向指标——循环的胰岛素样生长因子-I 在产雌马酚者中明显降低<sup>(24)</sup>。另外一项研究显示,相对于非产雌马酚者表型,绝经女性中产雌马酚者外周血淋巴细胞中的雌激素反应基因受异黄酮补充这一干预措施的强烈影响<sup>(25)</sup>。以上这些研究表明人体对异黄酮的反应依赖于雌马酚表型的不同而不同,以至于对肿瘤发病危险具有不同的效应,目前在该领域的研究尚无定论。

#### 4 雌马酚与肿瘤关系研究展望

迄今为止,雌马酚与肿瘤发病危险的关系尚无定论。有关大豆黄素或者外消旋体雌马酚的动物实验较少,并且几乎没有针对 S-雌马酚的研究。在人群中进行雌马酚暴露与肿瘤发病危险关系的流行病学研究也为数不多,且结果不一,这些研究还不得不依赖于测量豆类消费人群血或者尿中雌马酚的浓度。理想的研究模型应该是以随机化的、使用安慰剂的干预实验来确定人体内直接补充的雌马酚与肿瘤形成的关系。然而,由于临床前期实验数据的缺乏以及大豆异黄酮干预实验结果的不一致,理想的研究模型目前还无法有效实施。随着对 S-和 R-雌马酚异构体研究的增多,雌马酚异构体对肿瘤中间体生物标志物影响的动物致癌实验和人群干预实验将有助于明确雌马酚表型以及雌马酚本身与肿瘤发病危险的关系。同时,更进一步阐明雌马酚产生机制将有助于肿瘤防治策略的形成。

#### 参考文献

- (1) Magee PJ, Raschke M, Steiner C, et al. Equol: a comparison of the effects of the racemic compound with that of the purified S-enantiomer on the growth, invasion, and DNA integrity of breast and prostate cells *in vitro* [J]. *Nutr Cancer* 2006, 54(2): 232-242.
- (2) 肖硕, 王培玉, 张玉梅. 大豆异黄酮与乳腺癌关系研究进展 [J]. *中国公共卫生* 2008, 24(5): 530-531.
- (3) Lampe JW. Emerging research on equol and cancer [J]. *J Nutr*, 2010, 140(7): 1369S-1372S.
- (4) Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, et al. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta [J]. *Bioorg Med Chem* 2004, 12(6): 1559-1567.

- (5) Brown NM, Belles CA, Lindley SL, et al. The chemopreventive action of equol enantiomers in a chemically induced animal model of breast cancer [J]. *Carcinogenesis* 2010, 31(5): 886-893.
- (6) 李静. 外消旋体雌马酚体外抗癌作用研究 [D]. 石家庄: 河北农业大学 2008: 25-30.
- (7) Lamartiniere CA, Wang J, Smith-Johnson M, et al. Daidzein: bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats [J]. *Toxicol Sci* 2002, 65(2): 228-238.
- (8) Ju YH, Fultz J, Allred KF, et al. Effects of dietary daidzein and its metabolite, equol, at physiological concentrations on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in ovariectomized athymic mice [J]. *Carcinogenesis* 2006, 27(4): 856-863.
- (9) Fujimoto K, Tanaka M, Hirao Y, et al. Age-stratified serum levels of isoflavones and proportion of equol producers in Japanese and Korean healthy men [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008, 11(3): 252-257.
- (10) Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, et al. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(6): 581-586.
- (11) Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer [J]. *Lancet*, 1997, 350(9083): 990-994.
- (12) Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Plasma isoflavone levels versus self-reported soy isoflavone levels in Asian-American women in Los Angeles County [J]. *Carcinogenesis* 2004, 25(1): 77-81.
- (13) Grace PB, Taylor JJ, Low YL, et al. Phytoestrogen concentrations in serum and spot urine as biomarkers for dietary phytoestrogen intake and their relation to breast cancer risk in European prospective investigation of cancer and nutrition-Norfolk [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13(5): 698-708.
- (14) Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, et al. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center [J]. *J Clin Oncol* 2008, 26(36): 5923-5929.
- (15) Park SY, Wilkens LR, Franke AA, et al. Urinary phytoestrogen excretion and prostate cancer risk: a nested case-control study in the Multiethnic Cohort [J]. *Br J Cancer* 2009, 101(1): 185-191.
- (16) Travis RC, Spencer EA, Allen NE, et al. Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *Br J Cancer* 2009, 100(11): 1817-1823.
- (17) Ward H, Chaplais G, Kuhnle GG, et al. Lack of prospective associations between plasma and urinary phytoestrogens and risk of prostate or colorectal cancer in the European Prospective into Cancer-Norfolk Study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(10): 2891-2894.
- (18) Ward H, Chaplais G, Kuhnle GG, et al. Breast cancer risk in relation to urinary and serum biomarkers of phytoestrogen exposure in the European Prospective into Cancer-Norfolk Cohort Study [J]. *Breast Cancer Res* 2008, 10(2): R32.
- (19) Atkinson C, Skor HE, Dawn Fitzgibbons E, et al. Urinary equol excretion in relation to 2-hydroxyestrone and 16 alpha-hydroxyestrone concentrations: an observational study of young to middle-aged women [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003, 86(1): 71-77.
- (20) Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health [J]. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005, 230(3): 155-170.
- (21) Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, et al. Equol is a novel anti-androgen that inhibits prostate growth and hormone feedback [J]. *Biol Reprod* 2004, 70(4): 1188-1195.
- (22) Fuhrman BJ, Teter BE, Barba M, et al. Equol status modifies the association of soy intake and mammographic density in a sample of postmenopausal women [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(1): 33-42.

- [23] Verheus M, van Gils CH, Kreijkamp-Kaspers S, et al. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008, 17(10): 2632-2638.
- [24] Vrieling A, Rookus MA, Kampman E, et al. Isolated isoflavones do not affect the circulating insulin-like growth factor system in men at increased colorectal cancer risk[J]. J Nutr 2007, 137(2): 379-383.
- [25] Niculescu MD, Pop EA, Fischer LM, et al. Dietary isoflavones differentially induce gene expression changes in lymphocytes from postmenopausal women who form equol as compared with those who do not[J]. J Nutr Biochem 2007, 18(6): 380-390.

收稿日期: 2010-12-28

(张翠编辑 范会清校对)

## 【健康教育】

## 高血压患者第四医学模式干预效果评价\*

李媛, 侯准科, 田庆丰, 肖建霞, 张鲁豫, 谭琳琳

**摘要:**目的 评价高血压患者第四医学模式干预效果。方法 将 327 例社区高血压患者随机分为第四医学模式组(干预组)和传统健康教育模式组(对照组), 干预 1 年后, 比较干预组(161 例)组和对照组(166 例)血压控制率、生命质量各维度得分等方面的变化。结果 干预组血压控制率从 19.88% 升高为 48.45%, 对照组从 17.47% 升高为 25.90%, 干预组优于对照组( $P < 0.05$ ); 干预组健康调查量表(SF-36)各维度得分均高于对照组( $P < 0.05$ )。结论 第四医学模式社区干预在血压控制和提高生命质量方面效果显著。

**关键词:** 高血压; 第四医学; 生命质量

中图分类号: R 544.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-0580(2012)06-0855-02

**Effect of fourth medical behavior intervention on hypertension patients** LI Yuan, HOU Zhun-ke, TIAN Qing-feng, et al. College of Public Health, Zhengzhou University (Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate intervention effects of the fourth medical behavior on patients with hypertension. **Methods** Totally 327 hypertension patients were randomized into intervention and control group. One year after the intervention, the differences between the two groups in blood pressure control and quality of life were compared. **Results** After the intervention, the intervention group was obviously superior to the control group in the rate of blood pressure control. The blood pressure control rate of the intervention group increased from 19.88% to 48.45%, whereas that of the control group increased from 17.47% to 25.90% ( $P < 0.05$ ). The scores of the MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) of the intervention group were higher than those of the control group in all dimensions ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The fourth medical model intervention could remarkably improve blood pressure control rate and quality of life among hypertension patients.

**Key words:** hypertension; fourth medical behavior; quality of life

随着疾病谱和死因谱从传染病向慢性非传染性疾病的转变, 慢性非传染性疾病已成为危害人群健康的主要疾病<sup>[1]</sup>。高血压知识知晓率、治疗率和控制率是传统评价高血压防治效果的主要指标。近年来, 生命质量作为新一代健康评价指标被广泛用于评价个体和群体的生理、心理和社会功能状态<sup>[2-3]</sup>。本研究于 2008 年开始对河南省郑州市金水区和惠济区 327 例社区高血压患者进行了 1 年的随访干预及效果评价, 为探索有效的社区高血压防治模式提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 郑州市金水区和惠济区被确诊的高血压患者 327 例, 将患者按意愿、随机原则分为干预组和对照组。纳入标准: (1) 年龄 50~70 岁; (2) 根据《中国高血压防治指南》<sup>[4]</sup> 确诊为高血压患者; (3) 居住在郑州市该社区的常住户。排除标准: (1) 有精神异常; (2) 同时患有肿瘤且近半年内接受化疗或放疗的病人; (3) 正在参加或近 30 d 内参加过其他研究项目者; (4) 伴有严重躯体功能损害的脑卒中患者; (5) 存

在可能导致参加者不依从或失访情况者。

**1.2 方法** 高血压诊断标准根据《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)<sup>[4]</sup> 进行诊断。干预组采用第四医学管理模式, 对照组采用传统健康教育模式, 1 年后, 对高血压患者的血压控制情况和生命质量各维度得分情况进行对比分析。干预前后均采用由浙江大学翻译的中文版健康调查量表(the MOS 36-Item Short Form Health Survey, SF-36) 进行问卷调查, 该量表包括 36 个条目分为 8 个维度, 分别为生理功能(physical functioning, PF)、生理职能(role-physical, RP)、肌体疼痛(bodily pain, BP)、总体健康(general health, GH)、活力(vitality, VT)、社会功能(social functioning, SF)、情感功能(role-emotional, RE)和心理卫生(mental health, MH)<sup>[5]</sup>。

**1.3 干预方式** 第四医学管理模式: 入户宣传告知患者第四医学模式内容及其对防治高血压的重要性, 针对患者存在的各种不合理的生活方式进行全方位干预。药物指导: 指导患者合理规范服药; 饮食指导: 指导患者合理用膳; 运动指导: 根据患者的身体情况、个人喜好、选择合适的运动项目, 教会患者掌握调节适度运动的方法; 血压监测: 高血压的自我监测和自我管理; 心理指导: 社区医生每天有计划地对每个患者进行 20~30 min 的心理指导。干预流程: 确定患者及家属的教育需求→共同建立教育目标→选择教育方法→协同实施教育计

\* 基金项目: 卫生部科学研究基金和浙江省医药卫生重大科技计划 (WKJ2006-2-016)

作者单位: 郑州大学公共卫生学院, 河南 郑州 450001

作者简介: 李媛(1982-), 女, 河南淮阳人, 硕士在读, 主要研究方向: 社会医学与卫生管理。

通讯作者: 田庆丰, E-mail: zzutqf@126.com