

Prevention and Treatment for Perimenopausal Syndrome by Phytoestrogens*

Youfu Ke^{1#}, Lok Him Tsang¹, Wen Chien Kao¹, Kemin Wei², Junxian Zheng²

¹School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong

²Zhejiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou

Email: #keyoufu@gmail.com

Received May 27th, 2013; revised May 29th, 2013; accepted Jul. 5th, 2013

Copyright © 2013 Youfu Ke et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Phytoestrogens are natural plant compounds that are structurally or functionally similar to estradiol, which have both estrogenic and anti-estrogenic activity, displaying a two-way regulation ability and extensive preventive and therapeutic effects on hormone-related diseases. Studies demonstrate the benefit of phytoestrogens in addressing the perimenopausal vasomotor symptoms and postmenopausal health risks. Phytoestrogens have a safe side-effect profile with no increased rates of vaginal bleeding, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, and breast cancer. They offer a promising alternative to conventional hormone replacement therapy for perimenopausal syndrome.

Keywords: Phytoestrogen; Estrogen Receptor; Estrogen-Like Activity; Perimenopausal Syndrome; Chinese Materia Medica

植物雌激素防治围绝经期综合征*

柯有甫^{1#}, 曾乐谦¹, 高文谦¹, 魏克民², 郑军献²

¹香港大学中医药学院, 香港

²浙江省中医药研究院, 杭州

Email: #keyoufu@gmail.com

收稿日期: 2013年5月27日; 修回日期: 2013年5月29日; 录用日期: 2013年7月5日

摘要: 植物雌激素是天然植物化合物, 结构或功能与雌二醇相同。有雌激素或抗雌激素双向调节作用, 对激素相关性疾病具有广泛防治作用。已有研究显示植物雌激素对围绝经期血管舒缩症状及绝经后的风险有益, 安全而无增加阴道出血、子宫内膜增生、子宫内膜癌及乳房癌。植物雌激素是有希望的围绝经期综合征替代药物。

关键词: 植物雌激素; 雌激素受体; 雌激素样活性; 围绝经期综合征; 中药

植物雌激素(Phytoestrogen, PE)是来源于植物的杂环多酚类天然化合物, 其结构类似于内源性雌激素, 能够与哺乳动物的雌激素受体亚基(Estrogen Receptor, ER α 或 ER β)结合, 具有雌激素样或抗雌激素作用。依据分子结构可分为黄酮类(Flavones)(包括黄酮、异黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、查耳酮等)、木脂素类(Lignans)、香豆素类(Coumarins)、二苯乙烯类(Stilbenes), 尚有

*基金项目: 浙江省科技厅基金资助项目(No.2008F3036)。

#通讯作者。

醌类(Quinones)、三萜类(Triterpenoids)、甾醇类(Sterols)以及真菌雌激素类(Mycoestrogen)等。PE 中异黄酮(Isoflavone)是特别引人注目的一类, 在豆科植物中含量丰富, 主要有大豆甙元(Daidzein)、染料木黄酮(Genistein, 金雀异黄素)、大豆素(Glycetein)、大豆苷(Daidzin)、染料木黄酮苷(Genistin)、鸡豆黄素 A (Biochanin A)、刺芒柄花素(Formononetin, 芒柄花黄素)等。在体内, 异黄酮可转化为活性更强的雌马酚

(Equol)和去氧甲基安哥拉紫檀素(O-demethylangole sin, ODMA)^[1-3]。因 PE 结构与雌激素相似,可与 ER 结合,发挥抗雌激素或雌激素效应,在哺乳动物体内产生双向调节作用。

围绝经期综合征(Perimenopausal Syndrome)是指妇女绝经前后卵巢功能减退,雌激素下降,出现以植物神经系统功能紊乱为主,伴有精神心理症状的一组症候群,中医学称之“绝经前后诸证”,表现为潮热汗出、烦躁易怒、失眠健忘、精神倦怠、头晕目眩、耳鸣心悸、腰背酸痛、手足心热、皮肤蚁行感、记忆力减退、骨质疏松、泌尿生殖道萎缩等疾病的疾病。激素替代疗法虽然对更年期综合征血管舒缩症状,骨质疏松症有效果,但是长期使用可以导致乳腺癌、冠心病、脑卒中、静脉栓塞、子宫内膜癌、卵巢癌的风险^[4-6]。因此,需要寻求安全有效的非甾体激素,既能改善围绝经期综合征症状,又不增加恶性肿瘤的患病风险,而且最好能对更年期心血管疾病等有所防治。

PE 的作用^[2]: 1) 雌激素受体调节作用:发挥雌激素效应或抗雌激素效应,调节性激素水平,防治更年期症状。2) 心血管病的防护作用: PE 具有降血脂、抗脂质过氧化、抑制血小板聚集和血管平滑肌增生、改善内皮功能、抗动脉粥样硬化和舒张冠状动脉等作用。3) 抗衰老痴呆作用: PE 在中枢神经系统具有广泛的作用,如增强胆碱能神经细胞的功能,拮抗 B-淀粉样蛋白的毒性,抗氧化应激,改善患者的认知功能和增加脑低氧时的局部脑血流量,减轻脑缺血时的损伤等。4) 抗骨质疏松作用:抑制破骨细胞的骨吸收功能,预防骨质疏松症。5) 抗肿瘤作用:抗氧化、抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤转移、抑制癌基因表达、促进抑癌基因表达、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤生长与增殖等。

PE 中药: PE 中药已有相关报道^[2,3]。植物中药化学成分复杂,每味中药常含有多种 PE 成分,显示出较强的雌激素样或抗雌激素样的活性,临床可根据病情选择应用,做到辨证与辨病相结合,传统中药功效与中药药理相结合。根据 PE 成份分类如下。黄酮类:大豆、亚麻子、蒺藜、淫羊藿、菟丝子、仙茅、银杏、丹参、槐米、紫菀、桑寄生、桑叶、桑白皮、高良姜、蒲黄、黄芩、金银花、忍冬藤、杜仲;异黄酮类:大豆、石榴、苹果、小麦、大蒜、咖啡、土豆、三叶草、

葛根、升麻、射干、补骨脂、黄芪、麦冬、芦荟、陈皮;香豆素类:苜蓿、紫花苜蓿、黄豆芽、旱莲草、蛇床子、前胡、补骨脂、秦皮、独活、当归、白芷、茵陈;木脂素类:谷类、亚麻籽、油籽、芝麻、黄豆芽、水果、蔬菜、细辛、五味子、牛蒡子、连翘;二苯乙烯类:葡萄、花生、何首乌、金雀根;萜类:人参、三七、西洋参、女贞子、甘草、肉苁蓉、蒺藜、香附、柴胡。甾醇类:锯草、野山茶、薯蓣、红花、巴戟天、川牛膝;醌类:丹参、大黄、虎杖;查耳酮类:大豆、甘草;真菌雌激素类:冬虫夏草;环肽类:王不留行。

PE 发挥雌激素效应还是抗雌激素效应,取决于 PE 的剂量和机体的甾体雌激素状况。PE 与哺乳动物的 ER 的结合能力很低,且不同 PE 与 ER α 或 ER β 结合的亲和力也不同。PE 可与雌二醇竞争核内的 ER 以调节基因转录,在内源性雌激素水平低时,表现为雌激素促效剂作用;在内源性雌激素水平高时,由于其占据雌激素受体,表现为抗雌激素作用。拟雌内酯(Coumestrol, 香豆雌酚)的亲和力最大,比雌二醇的亲和力低 10~20 倍;染料木黄酮比雌二醇约低 100 倍;其它至少低 100~1000 倍以上^[7]。研究表明,PE 对生殖系统子宫、乳腺、前列腺、心血管组织、血脂、骨及脑均有雌激素样作用。

欧洲国家围绝经期综合征发病率高达 74%,而在亚洲、南美洲及拉丁美洲,则分别为 22%~63%、36%~50%及 45%~69%,在亚洲、南美洲及拉丁美洲,普遍大量进食大豆或豆制品,而欧洲国家较少进食,这就说明 PE 有预防围绝经期综合征发作的作用^[8]。

更有好多项研究发现,PE 治疗围绝经期综合征有效、安全,如:黑升麻、大豆、葛根、淫羊藿、菟丝子、女贞子、银杏、红三叶草等^[9-11],荟萃分析更显示应用 PE 不会增加阴道出血、子宫内膜增生、子宫内膜癌、乳腺癌发生的风险^[12-15]。

综上所述,PE 具有双向调节内分泌生殖系统,对心血管系统、中枢神经系统、运动系统、抗肿瘤等多种生理活性,是一安全、有前途的防治围绝经期药物。

参考文献 (References)

- [1] D. F. Romagnolo, O. I. Selmin. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence. *Journal of Nutrition in Gerontology*

- ogy and Geriatrics, 2012, 31(3): 206-238.
- [2] 朱迪娜, 王磊, 王思彤等. 植物雌激素的研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(7): 1422-1429.
- [3] 赵洁, 侯连兵. 植物雌激素的活性成分及其生物活性研究进展[J]. 中药材, 2005, 28(6): 524-526.
- [4] P. Collins, G. Rosano, C. Casey, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: A consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric*, 2007, 10(6): 508-526.
- [5] J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 7: CD004143.
- [6] V. Colpani, K. Oppermann and P. M. Spritzer. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: A population-based study. *Menopause*, 2013, 20(5): 525-531.
- [7] Q. S. Li, C. Y. Li, Z. L. Li and H. L. Zhu. Genistein and its synthetic analogs as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 12(3): 271-281.
- [8] S. Palacios, V. W. Henderson, N. Siseles, et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*, 2010, 13(5): 419-428.
- [9] L. A. Ramsey, B. S. Ross and R. G. Fischer. Phytoestrogens and the management of menopause. *Advanced Nursing Practice*, 1999, 7(5): 26-30.
- [10] A. A. Ewies. Phytoestrogens in the management of the menopause: Up-to-date. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2002, 57(5): 306-313.
- [11] M. J. Leach, V. Moore. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 9: CD007244.
- [12] C. B. Tempfer, G. Froese, G. Heinze, et al. Side effects of phytoestrogens: A meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Medicine*, 2009, 122(10): 939-946.
- [13] L. N. Anderson, M. Cotterchio, B. A. Boucher, et al. Phytoestrogen intake from foods, during adolescence and adulthood, and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor tumor subgroup among Ontario women. *International Journal of Cancer*, 2013, 132(7): 1683-1692.
- [14] T. Chiyomaru, S. Yamamura, S. Fukuhara, et al. Genistein up-regulates tumor suppressor microRNA-574-3p in prostate cancer. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58929.
- [15] H. Chang, Q. Xie, Q. Y. Zhang, et al. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: A meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54318.