

植物雌激素对环境内分泌干扰物致机体毒性的干预研究

李密转, 宋嘉应, 俞捷, 许洁

摘要:

大量实验和流行病学调查证明:环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)可对生物体的内分泌、神经、泌尿、生殖、免疫系统产生一定的影响。而天然植物雌激素对EEDs的干预作用一直是EEDs干预研究的热点。本文在简述EEDs毒性作用的基础上,综述了不同结构的天然植物雌激素对EEDs的保护作用以及植物雌激素的保护作用机制,并分析了植物雌激素的毒副作用,以期EEDs诱发疾病的预防以及日常饮食保健提供参考。

关键词: 植物雌激素; 环境内分泌干扰物; 毒性; 干预

引用: 李密转, 宋嘉应, 俞捷, 等. 植物雌激素对环境内分泌干扰物致机体毒性的干预研究[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(1): 83-88.

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16456

Intervening effects of phytoestrogen on toxicity induced by environmental endocrine disruptors: a review
LI Mi-zhuan, SONG Jia-ying, YU Jie, XU Jie (School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China). Address correspondence to XU Jie, E-mail: xujie360@sina.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

A large number of experimental and epidemiological investigations show that environmental endocrine disruptors (EEDs) could pose effects on organism's endocrine, nervous, urinary, reproductive, and immune systems. The research on intervention against EEDs by phytoestrogens has become a new academic hotspot. In this review, the protective effects and related mechanism of phytoestrogens on the toxicity of EEDs and the toxicity of phytoestrogens were summarized, in order to provide reference for the prevention of diseases induced by EEDs and daily diet health.

Keywords: phytoestrogen; environmental endocrine disruptor; toxicity; intervention

Citation: LI Mi-zhuan, SONG Jia-ying, YU Jie, et al. Intervening effects of phytoestrogen on toxicity induced by environmental endocrine disruptors: a review[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(1): 83-88. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16456

环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)是一类能干扰体内天然激素的合成、分泌、运输、结合、作用、代谢或消除,破坏内分泌、神经和免疫系统的外源性化学物质^[1]。其种类繁多,根据化学结构的不同可分为多氯联苯类、邻苯二甲酸酯类、氯代烃类、芳香族碳氢类、烷基酚类、双酚类、联苯酚类、氯酚类、金属类、硝基苯类、和呋喃类等^[2]。常见的有二噁英、多氯联苯、双酚A、壬基酚、铅、镉等。

这些外源性物质可通过与雌激素受体结合,干扰内源性雌激素,发挥雌激素样效应,对人类和动物造成一定的危害^[3]。天然植物雌激素是一类广泛存在于植物体内,与雌激素化学结构相似的天然化合物^[4]。该类化合物可结合人体及哺乳类动物的雌激素受体,与环境雌激素竞争结合的靶点,起到相对拮抗EEDs的作用。本文以近年来国内外关于EEDs和天然植物雌激素的研究文献为基础,综述植物雌激素在EEDs干预方面的研究进展,以期EEDs诱发疾病的预防以及日常饮食保健提供参考。

1 EEDs的毒性作用

早在上世纪30年代,二羟基联苯的雌激素效应已被报道。90年代,欧盟、美国和日本等对环境化学物质的内分泌干扰活性展开了广泛调查和深入研究,美国明确声明将内分泌干扰物研究列为五个最优先项

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金(编号:81360439);贵州省科技厅基金(编号:黔科合LH字[2014]7543);贵州省教育厅青年基金(编号:黔教合KY字[2013]198);遵义医学院重点学科建设经费(编号:2015)

[作者简介] 李密转(1986—),女,硕士,讲师;研究方向:食品卫生;
E-mail: limizhuan2005@163.com

[通信作者] 许洁, E-mail: xujie360@sina.com

[作者单位] 遵义医学院公共卫生学院, 贵州 遵义 563000

目之一^[5]。21世纪初至今,EEDs的研究已成为国际热点问题。大量报道证实,EEDs对生物体具有内分泌、免疫、生殖与发育以及神经毒性,并且显示EEDs的长期暴露与癌症的发生、发展有关^[6]。目前,EEDs的毒性机制被公认为受体-介导和非受体-介导途径^[7]。受体-介导途径:EEDs通过结合细胞外受体,转运到细胞核内同启动子位置结合,启动目的基因的表达,模拟、阻止或干扰雄激素、雌激素、甲状腺激素等内分泌的过程。受体-非介导途径:EEDs直接影响生物体内相关激素合成酶的活力,通过破坏内源激素及其受体的生成、代谢、转运、细胞信号转导等。如在鱼类试验中,壬基酚能够增强卵巢中20 α 、20 β -羟基类固醇脱氢酶活性,促进孕酮的合成^[7]。在体外、体内实验中,壬基酚可直接抑制孕酮-17 α 羟化酶,影响睾酮的合成^[8-9]。有研究报道^[10],壬基酚还可抑制肝脏、肾上腺、前列腺中11 β -羟基类固醇脱氢酶的活性,影响类固醇激素生物合成路径中相关基因的表达。

当然,EEDs的毒性研究多来自动物实验,人群的流行病学资料较少。EEDs的危害没有达到威胁人类生存的严重程度,短期低剂量的暴露也并未表现出一定的毒性。这可能是由于:第一,人体具有自身精细的调节系统,可通过负反馈机制抵御微量EEDs的影响,如EEDs对成人的影响明显小于胚胎;第二,环境中存在雄激素样物质和抗雌激素样物质,这些物质之间本身就可拮抗EEDs,如自然界中各种天然的植物雌激素。另外,EEDs对激素受体的亲和力可能小于天然激素,低浓度的EEDs与靶受体的结合可能不足以激发有害反应,如:适量饮用大豆、葡萄等植物和一些药物的植物雌激素有益健康,并未引起食用危害。

2 不同结构植物雌激素的保护作用

植物雌激素是一类能结合并激活哺乳动物及人类的雌激素受体,具有雌激素样作用的植物成分。其因与雌激素的化学结构相似,可与环境雌激素同时竞争结合的靶点,在生理上可起到雌激素或抗雌激素作用,对于EEDs的雌激素效应可以起到一定的保护作用。目前发现的植物雌激素有400多种,根据化学结构的不同可分为:黄酮类、香豆素类、木脂素类、二苯乙烯类、醌类、三萜类、甾醇类以及真菌雌激素类等^[11]。本文按植物雌激素的化学结构分类,依次查阅了大量的文献资料,发现有以下不同的植物雌激素对EEDs的干预研究。

2.1 黄酮类——大豆异黄酮

大豆异黄酮是大豆中的一类多酚化合物,是常见的天然植物雌激素,具有一定的抗氧化、降低血糖、抗衰老、抗肿瘤和预防骨质疏松等生物学活性^[12-14]。朱建林等^[15]验证了大豆异黄酮(每天50 mg/kg)对壬基酚(每天25 mg/kg)所致大鼠前列腺增生具有拮抗作用。Wang等^[16]探讨了大豆异黄酮对邻二甲酸二乙基己酯[di-(2-ethylhexyl)phthalate,DEHP]诱导小鼠氧化损伤和睾丸损伤的保护作用,结果显示,500和1000 mg/(kg·d)的DEHP对未成熟雄性小鼠有氧化损伤作用和生殖毒性,100 mg/(kg·d)剂量的大豆异黄酮平行处理可明显减弱DEHP所致的氧化应激和睾丸毒性,其机理主要为抗氧化作用,大豆异黄酮结构中含有酚羟基,具有清除自由基的能力,从而达到拮抗DEHP氧化损伤和生殖毒性的目的。盛微等^[17]研究大豆异黄酮与DEHP对雌性大鼠体内雌激素水平的影响,利用高效液相色谱检测了对照组、大豆异黄酮(86 mg/kg)组、DEHP(68 mg/kg)组、大豆异黄酮(86 mg/kg)+DEHP(68 mg/kg)组共4组雌性大鼠血清中DEHP的残留量。结果显示,大豆异黄酮+DEHP联合作用组大鼠血清DEHP含量明显低于DEHP单独组($P<0.05$),高于对照组($P<0.05$),说明大豆异黄酮能一定程度上降低DEHP在大鼠血清中的残留浓度。并通过测量和计算各组体重、脏体系数,证实大豆异黄酮对DEHP所致大鼠肝脏和脾脏损伤有一定的保护作用。通过免疫组化法检测大鼠子宫内膜雌激素受体(estrogen receptor,ER) α 的表达水平,发现各组雌性大鼠子宫组织中ER α 在子宫上皮细胞、间质细胞及细胞核内均有表达,大豆异黄酮+DEHP组与其他组进行比较效果更明显;各组与对照组相比,细胞ER α 表达的平均光密度和表达面积无统计学意义(均 $P>0.05$),其具体作用及机制尚不清楚。

丁世彬^[18]研究了大豆异黄酮的主要活性因子——染料木黄酮对双酚A所致糖脂代谢综合征的影响,推测染料木黄酮可通过下调肝脏过氧化物酶增殖体激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPAR) γ 的表达进而缓解双酚A引发的脂代谢紊乱。Wang等^[19]利用啮齿动物化学诱导乳腺癌模型,研究双酚A、染料木黄酮对孕期大鼠乳腺细胞增生和凋亡的影响,证实一定量的染料木黄酮可拮抗双酚A导致的孕期大鼠乳腺细胞增生,对双酚A诱发的乳腺癌有一定的早期预防作用。Kim等^[20]研究发现,染料木黄酮可通过ER信号抑制被雌二醇(oestradiol,E2)、双

酚A和壬基酚加强的上皮-间质转化,从而抑制上皮性卵巢癌细胞BG-1的迁移能力。并且染料木黄酮可下调由E2、双酚A和壬基酚加强的转化生长因子(TGF- β),预防卵巢癌的发生。TGF- β 在抑制上皮细胞增生和早期肿瘤形成中发挥着重要的作用^[21],体外实验^[22]证明,TGF- β 也可诱导上皮细胞间质化发生而形成肿瘤细胞。Gong等^[23]研究发现,染料木黄酮通过抗氧化机制阻止镉诱发的神经毒性,染料木黄酮潜在的抗氧化性和粘膜保护作用可作为神经系统退化性疾病的潜在治疗剂。染料木黄酮在镉诱发的神经系统毒性拮抗方面具有一定的效果。

2.2 类黄酮类——花青素

花青素是植物叶子、花瓣和果实颜色的主要色素之一^[24],在蓝莓、紫薯、葡萄、紫包菜等食物中含量高。Gong等^[25]研究发现,具有特殊结构和抗氧化自由基活性的花青素对镉诱导的小鼠睾丸损伤具有改善作用。李玉白^[26]研究了花青素对邻苯二甲酸二丁酯(dibutylphthalate, DBP)所致大鼠淋巴细胞损伤的干预作用。证实经过37℃、4h温育的花青素(10^{-6} mol/L)可明显降低DBP处理过淋巴细胞的姐妹染色单体交换率,增强机体抗氧化损伤的能力,显示一定的拮抗DBP的致损伤作用。Dai等^[27]研究镉胁迫下满江红体内花青素的抗氧化性能,包括二苯基苦基肼基自由基清除活力、2 $\cdot$ -连氮·二(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)自由基清除活力、还原能力等。体外实验显示,镉胁迫合成的花青素具有强的抗氧化能力,由镉胁迫合成的花青素是强抗氧化剂和Cd²⁺螯合剂,对镉蓄积的满江红具有一定解毒作用。

2.3 二苯乙烯类——白藜芦醇

Nam-Hee等^[28]利用双酚A、壬基酚、辛基酚等EEDs体外诱导卵巢癌细胞BG-1,观察EEDs对卵巢癌细胞BG-1增殖效果。证实这些EEDs能下调细胞周期调控基因*P21*的表达,上调细胞周期蛋白依赖性激酶2的表达,BG-1细胞增殖效果明显。同时应用白藜芦醇对其进行干预,结果显示,这几种EEDs和白藜芦醇联合组*P21*表达增强,细胞周期蛋白依赖性激酶2表达减弱,白藜芦醇可抑制BG-1细胞增殖。同时,Kang等^[29]从ER α 和胰岛素样生长因子受体IGF-1R的基因和蛋白表达入手,研究白藜芦醇对双酚A所致人类卵巢癌细胞BG-1活力增强的抑制效果。研究发现,白藜芦醇可通过下调ER α 和IGF-1R的交叉对话信号通路,抑制细胞BG-1的增殖,在转录和翻译过程中下调ER α 、IGF-1R、p-IRS-1、p-Akt1/2/3和细胞周

期蛋白-D1的表达,有效抑制双酚A对ER α 、IGF-1R、p-IRS-1、p-Akt1/2/3和细胞周期蛋白-D1的上调。白藜芦醇可通过ER α 和IGF-1R的交叉对话信号通路机制阻止由EEDs诱发的肿瘤进一步发生。

最新研究显示^[30],白藜芦醇可通过增强磷酸酶2A和磷酸酶5的活性,抑制C-Jun氨基末端激酶(C-JunN-terminal kinase, JNK)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinases 1/2, Erk1/2)通路的激活,有效地逆转由镉诱发的神经细胞死亡,防止由镉引发的神经性退化疾病的发生。Eleawa等^[31]在氯化镉的睾丸毒性试验中,证实白藜芦醇可通过上调*Bcl2*,下调*P53*、*Bax*基因控制细胞的凋亡,调控逆转氯化镉的睾丸毒性。Hussain等^[32]证明白藜芦醇可通过下调*P53*、*Bax*基因抑制自身细胞凋亡的通路,拮抗氯化铝诱发的小鼠毒性。

2.4 三萜类及其他

胡建刚^[33]研究人参总甙对双酚A所致细胞毒性的抑制作用,推测其机制可能是通过磷酸化的ERK1/2水平增强细胞抗氧化能力,稳定特异蛋白Clusterin的表达,降低双酚A对15p-1睾丸支持细胞所产生的细胞毒性。毛胜艳等^[34]研究证实,黄芪甲苷可能通过抑制P38MARK的磷酸化,拮抗由镉引发的大鼠睾丸支持细胞的损害。杜琰琰等^[35]观察绞股蓝总皂甙对染镉小鼠睾丸生殖细胞的干预作用,发现提前服用绞股蓝总皂甙的小鼠染镉后,其精子畸形率比单纯染镉组下降53.01%,推测其机制一方面可能是绞股蓝总皂甙通过抑制细胞色素P-450的活性使诱变剂等毒物在体内代谢受到抑制,保护细胞免受损伤;另一方面也有可能是绞股蓝总皂甙通过睾丸屏障,干扰精子发育过程,从而抑制染镉小鼠的精子畸形。

在真菌类的植物雌激素中,朱萍萍等^[36]研究证实虫草对镉毒性所致肾损伤具有较明显的改善作用,虫草联合核酸和维生素C改善效果更好,其机制可能与促进镉排出有关。

3 植物雌激素的保护作用机制

3.1 植物雌激素与ER直接结合

雌激素的经典作用机制为,雌激素首先与ER上的配体结合区结合,并使受体二聚化,然后雌激素受体的DNA结合区与靶基因启动子上的雌激素应答元件结合,从而启动靶基因的转录^[37]。一些植物雌激素可直接与ER结合,激活核内雌激素调控基因的表达。作为外源性的EEDs和植物雌激素有别于内源性雌激

素,具有独特的组织或器官靶向作用,可同时竞争与ER的结合,植物雌激素在此过程中表现出的雌激素样作用或抗雌激素作用与机体内源性雌激素的状态、雌激素受体的类型($ER\alpha$ 和 $ER\beta$)和数量密切相关^[11,38-39],不同的植物雌激素在不同组织中具有不同的生物特异性。如:染料木黄酮可上调ER阳性乳腺癌细胞系中 $ER\alpha$ 下游的磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶(p-Akt)的表达,白藜芦醇则下调p-Akt的表达。白藜芦醇可激活ER阴性细胞中Akt的表达,染料木黄酮则会抑制Akt的活化。除直接与ER结合之外,一些植物雌激素如:部分三萜类植物雌激素并不直接与ER结合,而是可能通过其他信号通路活化ER介导的转录,促进内源性雌激素与ER结合而发挥作用。

3.2 植物雌激素与其他受体

雌激素相关受体(estrogen related receptor, ERR)有 $ERR\alpha$ 、 $ERR\beta$ 、 $ERR\gamma$ 三种亚型,属于核受体超家族。虽然ERR氨基酸序列与ER高度一致,但雌激素并不能作为其配体调节基因转录。如Suetsugu等^[40]研究表明,异黄酮类物质如染料木素、大豆苷元等却均能作用于ERR激活转录。另外,PPAR γ 被公认为在调控脂肪细胞分化和多种代谢(糖、脂肪、能量代谢等)过程中起到非常重要的作用。研究^[41]表明,染料木素高浓度时能作用于PPAR γ ,促进脂肪生成、抑制骨形成;低浓度时则作用于ER,促进骨生成、抑制脂肪生成。转染实验^[41]也表明,大豆苷元对PPAR γ 的激活可以下调其雌激素样转录活性,而对 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的激活则下调PPAR γ 的转录活性。因此不同浓度条件下,ER和PPAR γ 的平衡将决定植物雌激素对骨生成和脂肪生成的调节作用。

3.3 植物雌激素与酶活性

一些植物雌激素可以通过影响合成内源性雌激素的主要酶,诱导类固醇生成酶的表达,从而调节体内激素的水平,显示类雌激素或抗雌激素的生物效应。如:在雌激素合成的过程中需要芳香化酶、 17β -羟类固醇脱氢酶(17β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17β -HSD)等关键酶。Brooks等^[42]研究发现,10 mmol/L染料木素、哺乳动物木酚素肠内酯和肠二醇通过抑制芳香化酶活性而分别抑制雌二醇的产生达70%、81%和37%;50 mmol/L的肠内酯和染料木素通过 17β -HSD抑制雌二醇的产生达84%和59%;而肠内酯和染料木素的上述作用与乳腺癌细胞MCF-7增殖的减少密切相关^[37]。植物雌激素可通过抑制内源性雌激素合成酶的活性来发挥抗雌激素作用。Yu等^[43]认为,染

料木素可以对酪氨酸蛋白激酶活性产生抑制,对下游信号的偶联和表皮生长因子mRNA的转录、翻译进行阻断,使血管内皮细胞因子表达下调,进而对肿瘤的生成产生抑制。

4 植物雌激素的毒副作用

植物雌激素对乳腺癌、前列腺癌、心血管疾病、更年期综合征和骨质疏松症等具有确切的治疗作用,在EEDs的干预方面也具有一定的保护作用。然而摄入过多的植物雌激素将会导致许多生殖系统疾病,对人类的健康产生严重危害。如上世纪40年代澳大利亚学者^[44]发现,长期采食三叶草的放牧牛羊不能产羔,究其原因是三叶草中富含刺芒柄花素,其在瘤胃中发酵转变成大豆黄酮,与子宫内膜的雌二醇受体结合,引起一系列的雌激素样生物学效应,导致其生殖能力降低,出现暂时性或永久性的不育。Cederroth等^[45]发现,CD-1雄性小鼠长期食用大豆和植物雌激素后,精子数量和生育力明显下降。North等^[46]对7928例孕妇进行了队列研究,发现母亲孕期经常喝豆奶或吃豆制品,其男婴尿道下裂发生率分别为2.2%和1.8%,发生尿道下裂的危险性分别是对照组的3.67倍和3倍。

植物雌激素的毒副作用以及在EEDs干预方面的保护作用与植物雌激素的剂量密切相关。低剂量时,因竞争性与ER结合,有效地阻断了EEDs的干扰,起到抗雌激素的作用;中剂量时,可以产生一定的雌激素样活性;高剂量时,可以活化因雌激素水平限制未能活化的ER,产生雌激素强效应,即显示一定的毒副作用。周远忠等^[47]发现,50 mg/kg的大豆异黄酮对壬基酚所致雄性生殖系统危害具有拮抗作用,450 mg/kg的大豆异黄酮对壬基酚的雄性生殖系统危害表现出相加的毒性作用。植物雌激素的生物活性与多种因素有关,如体内代谢途径、剂量、内源性雌激素水平、与其他药物及食物成分的相互作用等。

5 结语

本文从植物雌激素干预EEDs的角度出发,综述了EEDs的毒性作用、植物雌激素的保护作用、保护机制和毒副作用。目前对于植物雌激素的研究存在以下问题:第一,对于生物活性的研究缺乏统一性的评价标准;第二,不良反应的研究较少,作用机制研究不够系统;第三,尚停留在根据结构特征判断化合物的雌激素样作用阶段;第四,在EEDs的干预方面,仅存在某一特定的植物雌激素对某一特定的EEDs物

的干预研究,保护作用研究居多,作用机制缺乏系统性。当然,这些与植物雌激素和EEDs的种类、数量繁多以及研究对象的复杂多变等密切相关。随着植物活性成分的不断研究和开发,越来越来的天然植物雌激素也将逐渐被人们所认识,并随着EEDs研究的不断深入和推进,植物雌激素和EEDs对人体的影响也会不断地阐述清楚,即进一步对EEDs诱发疾病的预防以及日常饮食保健提供依据。

参考文献

- [1] Wuttke W, Jarry H, Seidlova-Wuttke D. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals[J]. *Hormones*, 2010, 9(1): 9-15.
- [2] 孟顺龙, 宋超, 范立民, 等. 水体中环境内分泌干扰物(EDCs)污染现状及其对鱼类的生殖危害[J]. *江苏农业学报*, 2013, 29(1): 202-208.
- [3] Chaturvedi NK, Kumar S, Negi S, et al. Endocrine disruptors provoke differential modulatory responses on androgen receptor and pregnane and xenobiotic receptor: potential implications in metabolic disorders[J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 345(1/2): 291-308.
- [4] Mirza S, Rahman A. Role of phytoestrogens in postmenopausal osteoporosis: a review[J]. *World J Pharm Pharm Sci*, 2015, 4(8): 444-448.
- [5] Sharpe RM, Tumer KJ, Sumpter JP. Endocrine disruptors and testis development[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(5): A220-A221.
- [6] 井长勤, 穆灵敏, 张光谋. 环境内分泌干扰物研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2005, 22(6): 627-629.
- [7] 史熊杰, 刘春生, 余珂, 等. 环境内分泌干扰物毒理学研究[J]. *化学进展*, 2009, 21(2/3): 340-349.
- [8] Gore AC. Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(3): 358-374.
- [9] Gore AC, Patisaul HB. Neuroendocrine disruption: historical roots, current progress, questions for the future[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(4): 395-399.
- [10] Urbatzka R, Rocha E, Reis B, et al. Effects of ethinylestradiol and of an environmentally relevant mixture of xenoestrogens on steroidogenic gene expression and specific transcription factors in zebrafish[J]. *Environ Pollut*, 2012, 164: 28-35.
- [11] 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.
- [12] Wang Q, Ge X, Tian X, et al. Soy isoflavone: the multipurpose phytochemical (review)[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(5): 697-701.
- [13] Xu ML, Liu J, Zhu C, et al. Interactions between soy isoflavones and other bioactive compounds: a review of their potentially beneficial health effects[J]. *Phytochem Rev*, 2015, 14(3): 459-467.
- [14] Husain D, Khanna K, Puri S, et al. Supplementation of soy isoflavones improved sex hormones, blood pressure, and postmenopausal symptoms[J]. *J Am Coll Nutr*, 2015, 34(1): 42-48.
- [15] 朱建林, 陈昱, 李昱辰, 等. 大豆异黄酮对壬基酚所致大鼠血清性激素紊乱及前列腺增生的改善作用[J]. *福建医科大学学报*, 2012, 46(4): 231-234.
- [16] Wang L, Guo J, Han B, et al. Oxidative damage induced by di-(2-ethylhexyl)phthalate and protective effects of soybean isoflavones in mice[J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2012, 7(3): 268-276.
- [17] 盛微, 王校, 王哲, 等. 大豆异黄酮和DEHP对雌性大鼠体内雌激素水平的影响[J]. *癌变·畸变·突变*, 2015, 27(3): 216-220.
- [18] 丁世彬. 双酚A和染料木黄酮对大鼠糖脂代谢的影响[D]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [19] Wang J, Jenkins S, Lamartiniere CA. Cell proliferation and apoptosis in rat mammary glands following combinational exposure to Bisphenol A and genistein[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 379.
- [20] Kim YS, Choi KC, Hwang KA. Genistein suppressed epithelial-mesenchymal transition and migration efficacies of BG-1 ovarian cancer cells activated by estrogenic chemicals via estrogen receptor pathway and downregulation of TGF- β signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(11): 993-999.
- [21] Aupperle H, Baldauf K, März I. An immunohistochemical study of feline myocardial Fibrosis[J]. *J Comp Pathol*, 2011, 145(2/3): 158-173.
- [22] Wang QL, Yuan JL, Tao YY, et al. Fuzheng Huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3): 631-640.
- [23] Gong DK, Liu BH, Tan XH. Genistein prevents cadmium-induced neurotoxic effects through its antioxidant mechanisms[J]. *Drug Res*, 2015, 65(2): 65-69.
- [24] Fang J. Classification of fruits based on anthocyanin types and relevance to their health effects[J]. *Nutrition*, 2015, 31(11/12): 1301-1306.

- [25] Gong P, Chen F, Wang J, et al. The Ameliorate effect of anthocyanin on Mouse testis damage[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2014, 32(10): 762-764.
- [26] 李玉白. 花青素联合酪蛋白多肽的协同抗损伤作用研究[J]. 湖南环境生物职业技术学院学报, 2013, 19(3): 1-4.
- [27] Dai L P, Dong X J, Ma H J. Antioxidative and chelating properties of anthocyanins in Azolla imbricata induced by cadmium[J]. Pol J Environ Stud, 2012, 21(4): 837-844.
- [28] Kang N H, Hwang K A, Kim T H, et al. Induced growth of BG-1 ovarian cancer cells by 17 β -estradiol or various endocrine disrupting chemicals was reversed by resveratrol via downregulation of cell cycle progression[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(1): 151-156.
- [29] Kang N H, Hwang K A, Lee H R, et al. Resveratrol regulates the cell viability promoted by 17 β -estradiol or bisphenol A via down-regulation of the cross-talk between estrogen receptor α and insulin growth factor-1 receptor in BG-1 ovarian cancer cells[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 59 : 373-379.
- [30] Liu C, Zhang R, Sun C, et al. Resveratrol prevents cadmium activation of Erk1/2 and JNK pathways from neuronal cell death via protein phosphatases 2A and 5[J]. J Neurochem, 2015, 135(3): 466-478.
- [31] Eleawa S M, Alkhateeb M A, Alhashem F H, et al. Resveratrol reverses cadmium chloride-induced testicular damage and subfertility by downregulating p53 and Bax and upregulating gonadotropins and Bcl-2 gene expression[J]. J Reprod Dev, 2014, 60(2): 115-127.
- [32] Dera H A, Abushouk A. Protective effect of resveratrol against aluminium chloride($AlCl_3$) induced testicular damage in rats entails inhibition of intrinsic apoptotic pathway[J]. Sci Adv Mater, 2015, 7(2): 384-395.
- [33] 胡建刚. 人参总甙对双酚A细胞毒性效应的保护作用及其机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [34] 毛胜艳, 廖晓岗, 宁巍, 等. 黄芪甲苷对镉致大鼠睾丸支持细胞相关蛋白表达及P38MAPK磷酸化的拮抗作用[J]. 重庆医学, 2014, 43(27): 3592-3595.
- [35] 杜琰琰, 李少群, 石同幸. 绞股蓝总皂甙对氯化镉所致睾丸生殖细胞毒性的影响[J]. 现代预防医学, 2002, 29(1): 7-8.
- [36] 朱萍萍, 王文祥, 廖惠珍, 等. 复方冬虫夏草对大鼠镉致肾毒性的改善作用[J]. 福建医科大学学报, 2007, 41(6): 521-523.
- [37] 孟庆书, 何平, 朱晓燕, 等. 植物雌激素的作用机制[J]. 生命的化学, 2007, 27(2): 141-143.
- [38] Gutendorf B, Westendorf J. Comparison of an array of *in vitro* assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens[J]. Toxicology, 2001, 166(1/2): 79-89.
- [39] Cvero A, Paruthiyil S, Jones J O, et al. Selective activation of estrogen receptor- β transcriptional pathways by an herbal extract[J]. Endocrinology, 2007, 148(2): 538-547.
- [40] Suetsugu M, Su L, Karlsberg K, et al. Flavone and isoflavone phytoestrogens are agonists of estrogen-related receptors[J]. Mol Cancer Res, 2003, 1(13): 981-991.
- [41] Dang Z, Löwik C W. The balance between concurrent activation of ERs and PPARs determines daidzein-induced osteogenesis and adipogenesis[J]. J Bone Miner Res, 2004, 19(5): 853-861.
- [42] Brooks J D, Thompson L U. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells[J]. J Steroid BiochemMol Biol, 2005, 94(5): 461-467.
- [43] Yu J J, Morrison T, Myachina F, et al. Estradiol-induced alterations of the extracellular matrix and activation of matrix metalloproteinase 2 are associated with the lung metastasis of Tuberin-null cells in axenograft model of lymphangioleiomyomatosis(lam)[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 : A6422.
- [44] Schinckel P G. Infertility in ewes grazing subterranean clover pastures[J]. Aust Vet J, 1948, 24(11): 289-294.
- [45] Cederroth C R, Zimmermann C, Beny J L, et al. Potential detrimental effects of a phytoestrogen-rich diet on male fertility in mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 321(2): 152-160.
- [46] North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC study team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood[J]. BJU Int, 2000, 85(1): 107-113.
- [47] 周远忠, 申旭波, 许洁, 等. 大豆异黄酮和壬基酚对雄性大鼠生殖系统的联合作用[J]. 环境与职业医学, 2007, 24(3): 276-278.

(收稿日期: 2016-05-16; 录用日期: 2016-09-22)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 葛宏妍)