第二章　文獻探討

第一節　停經婦女

（一）停經（menopause）婦女的定義

由於女性隨著年齡的增加，卵巢亦隨之逐年萎縮，不但使得體內女性激素分泌的量一年比一年少，直到最後卵巢功能也因此完全喪失，這就是所謂的停經(menopause)；而 Jonathan（2002）Novak's Gynecology—Menopause. 12th ed.中將停經(menopause)定義為：女性之月經至少已停止一年以上；其中亦發現卵巢中濾泡功能減低與雌激素分泌量減少有相關。

由於雌激素深深影響著身體中許多標的組織的生理功能，包括生殖系統、骨骼、中樞神經系統與心臟血管系統的生長、分化與其自身功能。因此，對於一個體內雌激素分泌量下降的停經婦女，不但會產生許多令他們十分不舒服之生理症狀，如：熱潮紅（hot flush）、盜汗（night sweats）、心悸（palpitation）、頭暈（dizzy）、失眠（insomnia）、焦躁（anxiety）及陰道萎縮（vagina atrophy）等(Ho *et al.*, 1999)，還因此成為了心血管疾病與骨質疏鬆症的高危險群(Rich-Edwards *et al.*, 1995)。所以逐年隨著卵巢濾泡細胞顆粒的減少及卵巢的萎縮，不只使性激素：estradiol（E2）及estrone（E1）的分泌量減少，還更進一步影響了中樞神經系統所分泌激素，進而也間接導致身體上許多器官、系統產生變化。停經的臨床定義在上是以月經一年以上未再出現，或是血中荷爾蒙濃度，濾泡刺激激素(FSH)>40 mIU/ml，或是雌二醇(E2)<20 pg/ml 為診斷標準 Jonathan（2002）。因此本研究中擬將「停經婦女」定義為：濾泡刺激激素(FSH)>40 mIU/ml，且月經週期現象已停止達一年以上之婦女。

第二節 骨質疏鬆症（osteoporosis）

（一）骨質疏鬆定義

骨質疏鬆症（osteoporosis）是一種全身性骨骼疾病，其特徵為：因低骨量及骨組織結構變差的影響，導致骨脆弱性增加，骨折機率之大幅提升("Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy", 2001)。世界衛生組織（WHO）將骨質疏鬆定義為：骨密度低於成年女性的平均值以下 2.5 個標準差；骨質缺少症（osteopenia）定義為：骨密度介於年輕成年女性的平均值以下 1.0 個標準差至 2.5 個標準差之間(Kanis *et al.*, 1994) 。

(二）骨質疏鬆症流行病學

根據美國第三次國家健康和營養普查（NHANES III）顯示：追蹤 3379 位，50 歲以上白人婦女發現有 54%之患有骨質缺少症（osteopenia）、30%有骨質疏鬆症（osteoporosis）；追蹤 3176 位，50 歲以上男性罹患骨質缺少症之盛行率為 28 ~ 47%，骨質疏鬆症盛行率為 3~6%(Looker *et al.*, 1997)；且調查亦發現隨著骨質密度的降低，骨折機率有隨著年齡而上升的趨勢。2001 年世界衛生組織（WHO）亦曾報導美國每年有一千五百萬人到兩千萬人會發生骨質疏鬆症，有一百三十萬人發生骨折。1992 年 Black 等人評估：婦女腰椎骨質密度低於 1 個標準差者，其骨折機率高於腰椎骨質密度大於平均值 1.35 倍者(D. M. Black *et al.*, 1992)。國內王天美等學者於 2003 年研究調查台灣地區婦女罹患骨質疏鬆症的流行率，年齡 20 至 75 歲之婦女，以問卷調查和骨質密度檢測（BMD）的方式進行施測；結果發現：台中市和花蓮市兩地女性整體罹患骨質疏鬆症的盛行率，在腰椎 L2 至 L4 分別為 4.83%和 4.07%且年齡愈長者，罹患率也越高，其中以 65 至 74 歲之年齡層的盛行率最高，台中市和花蓮市兩地分別為 21.9%和 16.83%。另外，疾病對國家經濟的衝擊也是不容小覷之議題；在美國，統計數據指出，

每年因骨質疏鬆所造成骨折，醫療費用就高達 130 億美元(Bacon, 1996)。在台灣，由中央健保局統計資料得知：每年爲骨鬆患者置換人工髖關節費用高達三億九千萬元。

（三）骨質疏鬆症分為「原發性」及「續發性」

1.原發性骨質疏鬆症（Primary Osteoporosis），分為：

- 第一型（停經後）骨質疏鬆症：好發於停經後婦女；主要是因停經造成女性賀爾蒙缺乏因而導致骨質大量流失（每年約下降３至６％甚至更高）。
- 第二型（老年性）骨質疏鬆症：不分男女，通常好發於 70 歲以上老人；主要是因老人維生素Ｄ合成活性降低，影響胃腸道鈣離子吸收率下降，再加上「造骨細胞」功能減弱，因此隨著年齡的老化骨質也跟著逐年流失（約每年下降１％）。

2.續發性骨質疏鬆症(secondary Osteoporosis)：

為某些不良飲食行為或特定疾病所影響，而非由停經或年老所致。任何年齡層的男女皆可能發生，包括一些內分泌疾病、腸胃道疾病、貧血、腎病、營養不良、抽煙、喝酒過量及藥物等，均易導致續發性骨質疏鬆症。

(四)骨質疏鬆症機轉

破骨細胞（osteoclast）為骨髓內之單核細胞，主要為對骨質進行蝕骨作用（resportion）。當進行骨質之蝕骨作用時破骨細胞邊緣會呈不規則狀（ruffled border），並於其內含氫離子幫浦(proton pump)，用於將 H^+打出細胞外，使破骨細胞以外的環境 PH 值降低， 以利其所釋放之酵素(acid phosphatase，proteases)及其他 lysosomal 酵素 (proteolytic enzymes)和乳酸

溶解出鹽骨基質蛋白鈣和其他骨礦物質之蝕骨作用（resportion）進行(Bassan *et al.*, 1963)。當破骨細胞作用結束後，會由造骨細胞（osteoblasts）釋放基質蛋白質來填補所溶出部位之空缺，這種蛋白組織稱為類骨質(osteoid) ，接著經過 25~35 天後，骨礦化作用發生並形成新骨(Goldberg, 1965)。

一般而言蝕骨作用約需 7-10 天，而造骨作用則需 2~3 個月。在一般情況下，骨重塑作用的進行過程是連續不斷的進行，使得蝕骨量等於骨形成量，此現象稱為 coupling(Epker, 1967)。人體於 18~35 歲時骨骼之成長達『顛峰骨質量』，然而隨著年齡的增長，骨質代謝也愈趨向不平衡。健康的成人超過 35 歲即可能有細微骨生成不足而導致淨骨量減少(Bacon, 1996; Watts, 1999)。據推測成年人每年大約有 25%的海綿骨及 3%的緻密骨重新再塑。遺傳基因、鈣質之攝取量、正常的雌性激素、足夠的運動等亦會影響骨代謝平衡，骨質量以每年 0.25%到 1%的速度流失，而女性在更年期之骨質加速流失可增加到每年 3-6%，許多研究已經確定雌激素在骨骼恆定上扮演著重要的角色，已知停經婦女其破骨細胞活性增快，造骨細胞活性降低，而後其骨量會漸漸流失。不論男女，隨者老化程度上升，蝕骨作用所造成凹洞會變的較寬且較深，並使骨質多孔性增加，且造骨細胞的修復能力跟著下降，漸而使得骨質密度下降(Parfitt et al., 1983)。老化亦會使腎功能下降，尿鈣流失率上升，活性維生素 D 合成能力也隨之下降，故降低了腸道鈣吸收功能(Heaney et al., 1978)。綜合以上論述，故骨質疏鬆的成因與顛峰骨質量、骨骼再塑不平衡、雌激素缺乏、老化等因素有關。

在細胞層次上目前認為與骨質疏鬆有關的影響因子如下：

（1）類胰島素生長因子 IGF-1(Insulin like growth factor) ：

IGF-1 是骨骼細胞分泌的重要生長因子中，數量最多的一類，IGF-1 可促使骨細胞分裂並且增強骨細胞的分化功能(Gabbitas & Canalis, 1998)。Sugimoto 等學者 (1997) 指出雌激素可調節分泌 IGF-1 且血清中

IGF-1 可用來預測停經後婦女的骨質密度。一旦缺乏雌激素時，IGF-1 分泌下降，也間接造成骨重塑不平衡(Ibbotson *et al.*, 1992)。

（2）細胞激素（cytokines）：

雌激素下降,而使周邊單核球細胞釋出 IL-1（Interleukin-1）和 TNF-α（Tumor necrosis factor-α），此兩者細胞激素皆會調節抑制破骨細胞的程式性凋亡進而增加破骨細胞的活性，骨溶蝕作用會增強，而使骨質大量流失(Keeting *et al.*, 1991; Rickard *et al.*, 1992)。另外從卵巢的間質細胞（stromal cell）釋出之 IL-6、顆粒性白血球生長素（GM-CSF）濃度上升亦會使破骨細胞活性增強(Pacifici, 1996) 。

（五）骨質密度的測量

骨質疏鬆又稱為無聲的殺手,通常骨質疏鬆的患者完全不會有任何症狀，第一個發生的症狀，往往就是骨折，尤其是脊柱體及髖部的骨折最為嚴重。然而無明顯的症狀，容易因而讓人輕忽，因此定期作骨質密度檢查以掌握自己的骨質密度及流失狀態,將有助於預防骨質疏鬆症的發生。而測量骨質密度將可預測 60~70%骨折的發生率(Ross, 1998)。測量骨質密度可用來預測骨折的危險率的重要性就等同於測量血脂可來預測心臟血管疾病的發生率(Johnston & Slemenda, 1995)。

骨質密度檢查方法

判定骨質疏鬆的黃金標準為測量骨質密度（BMD）。現今檢查骨密度的方法有雙能量 X 光吸光儀(Dual energy X-ray Absorptiometry，DEXA)、單光子 X 光吸光儀（SPA）、雙光子 X 光吸光儀（DPA）、電腦斷層檢查（QCT）、定量超音波（Ultrasoud）等，其精密誤差整理如表 2-1。骨質密度檢查部位可分為中軸骨以及週邊骨。以不同部位所檢測

到的骨質密度可能不同，而不同廠牌所診斷出骨質疏鬆症比例的差異可達 6~15%。同一批 60 歲以上的婦女以 DEXA 檢查髖部，其有 6%診斷出有骨鬆症；若以 DEXA 檢查腰椎 3%被診斷出有骨鬆症。(Faulkner *et al.*, 1999) 。

1.雙光能吸收測量 DEXA(Dual energy X-ray Absorptiometry)

是借助放射性同位數之不同能量的 x 光在骨骼和軟骨組織之穿透度，來測量單位平面積內之礦物質含量，常以 g/cm^2 來表示其骨質密檢查之數值，可用來測量腰椎、髖骨、前臂以及全身之骨骼。DEXA 是現今臨床上測量骨密度最廣泛的使用工具，其測量優點為測定時間快速、放射劑量較少，且可測量多種部位，也是診斷停經婦女骨質疏鬆最準確的方法。另外要注意，DEXA 會掃描到鈣化組織，因此評估時需注意是否骨刺或其他鈣化組織而造成假性骨密度增高(Ross *et al.*, 1988)。

表 2-1 骨質密度測量儀器（Green et al, 1997）

儀器	測量部位	準確誤差	精密誤差	掃描時間
DEXA	脊椎、髖骨、全身	3-9%	0.5-3%	5-10 min
QCT	脊椎	5-15%	2-6%	5-30 min
DPA	脊椎、髖骨	3-10%	2-5%	20-40 min
SPA	前臂、腳跟骨	3-8%	2-5%	5-15 min
Ultrasound	腳跟骨	Unknown	Unknown	5 min

DEXA：Dual energy X-ray Absorptiometry
QCT：Quantitative Computed Tomograpty
DPA：Dual Photon X-ray Absorptiometry
SPA：Single Photon Absorptiometry

2.骨質代謝指標（Bone turnover markers）

骨質疏鬆症是一種長期的退化性疾病，而定期的 BMD 檢查雖可評估

骨質疏鬆的程度與骨折發生的機率。但 BMD 的變化需要長時間的觀察，並無法反映骨質真正代謝的情況。而骨質代謝指標可反映出骨質再吸收與骨形成的程度。許多代謝指標皆可經尿液及血液藉著酵素連結免疫分析（ELISA）、高效能液相層析（HPLC）、放射性免疫分析（RIA）測得(Taylor *et al.*, 1990)。而骨質代謝指標其優點為迅速、非侵入性、可預測經婦女骨質流失的程度、可重複測量、且可診斷骨骼相關的疾病(Souberbielle *et al.*, 1999)。在臨床試驗上，通常介入後數週即可以骨質代謝指標來看治療後的效果。但是血液及尿液的濃度會隨著生物週期性而改變，進而影響了骨質代謝指標的靈敏度與特異性。腎臟的闊清率也是考慮的要素。須特別注意尿液採樣時間，最好是固定於一天中的同一時間來收集，同時需考慮到藥物和營養補充品的使用，以減少對於骨骼代謝指標的影響。骨質代謝指標亦可增加判定停經婦女是否處為骨質流失及骨折的高危險群(Garnero, 2000)。根據一長期追蹤型研究顯示，將停經婦女以骨質代謝指標界定為骨質快速流失者，在 12 年後，利用初期骨生化指標評定為快速骨質流失者其骨質流失量比緩慢骨質流失者增加 50% ，且快速骨質流失者也有較高的脊椎骨折發生率(Hansen *et al.*, 1991)。未來，骨質代謝指標結合骨質密度測量將有助於篩選出骨質疏鬆的高危險群。

骨合成指標

（a）骨鈣素 (Osteocalcin)

骨鈣素為 49 個胺基酸所組成。是骨骼內非膠原蛋白中含量最多的一種，亦稱 Bone Gla Protein，BGP。骨鈣素由造骨細胞所合成，因在合成基質時部分片段被釋放入血液中，故可作為一種骨質生成的指標。骨鈣素主要分布於骨骼與牙質中，而骨鈣素在體內的功能尚未清楚、一般認為骨鈣素可幫助羥基磷灰石沉積以利骨礦物化作用(Lian & Gundberg, 1988)。血中骨鈣素會隨著人體生理週期而有濃度上的差異性。一般來說，骨鈣素在午夜時濃度最高，到了中午則有下降趨勢，因

此血液樣本採集時間需多加注意。而正常人的血清骨鈣素有三分之一為完整(intact)分子、三分之一為胺基端中等片段、另外三分之一為小型片段分子，而血清骨鈣素完整分子在室溫下易轉變成胺基端中等片段，並且失去大部分的免疫活性，所以做相關檢測時需多加留意(Garnero *et al.*, 1992)。

（b）鹼性磷酸酶 ALP（alkaline phosphatase）

ALP 為骨礦化作用的重要酵素，含有數種同功酶（isoenzymes）的形式，為造骨細胞的產物，其釋出於血液內的機轉不明。主要存於胎盤、 生殖細胞、肝、小腸、骨骼等。就一般健康成人的肝臟，大約 50%的 ALP activity 由肝臟釋放，其餘 50%是由骨頭釋放。因為 ALP 含有許多同功酶形式、就評估骨質代謝來說其特異性和敏感性並不高(Podenphant *et al.*, 1987)。

（c）Procollagen Carboxy-terminal Propeptide, （PICP），Procollagen Amino-terminal Carboxy Propeptide（PINP）

骨骼的有機基質中，約有 90%為膠原蛋白(collagen)，而膠原蛋白有 97%為第一型膠原蛋白，在第一型前膠原蛋白(procollogen)合成後埋入基質前 C 和 N 端 propeptide 會被切掉，它們會在血液中循環，故測量骨骼中第一型前膠原蛋白被分解時的最終產物 PICP，PINP 可作為骨質生成之指標。而停經時會使得血清中 PICP 明顯增高(Hassager *et al.*, 1993)，目前 PICP 及 PINP 皆可由 RIA、ELISA 分析測得。

骨吸收指標

（a）耐酒石酸之酸性磷酸酵素(Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRAP)

TRAP 存在破骨細胞中，會釋入血液中循環，作用不明。為一種溶小體的酵素，主要存在於骨骼、前列腺、血小板、紅血球、及脾臟內，故欠專一性(Minkin, 1982)。TRAP 可從 serum 或 plasma

測得。一般來說，血清中酸性磷酸酶的濃度會比血漿高，因為在凝血過程中會釋出血小板中酸性磷酸酵素活性。在多種骨骼代謝疾病下其 TRAP 活性增高(Stepan *et al.*, 1983)，切除卵巢後也會增高(Stepan *et al.*, 1987)。

（b）羥化脯胺酸 Hydroxyproline（HP）

成熟之膠原蛋白含有 12-14%的 HP。而有 10%的 HP 會釋放至尿液中，通常為游離型或 peptide 結合型。以往廣泛使用 HP 為骨吸收指標，但 HP 特異性不高已被許多骨質代謝指標所替代。而 HP 也易受飲食所影響，故收集檢體時應該使受試者飲食限制富含明膠及膠原蛋白等食品(Tougaard, 1973)

（c）C-Telopeptide（CTX）

CTX 為第一型膠原蛋白由破骨細胞分解後的片段，同樣會進入循環中，故 CTX 可作為骨質的分解指標。而 CTX 高者代表骨骼代謝率高，蝕骨作用強烈，目前皆可由血液或尿液中測得(Smedsrod *et al.*, 1990)。

（d）N-Telopeptide（NTX）

NTX 為第一型膠原蛋白由破骨細胞分解後的片段，釋出於血液中，最後由尿液排出，而得以反映破骨細胞作用活性 ，測量時須以尿中肌酸酐校正 (Yunoki *et al.*, 1990)。

（e）Collagen crosslink molecules: Pyridinoline(Pyd)和 Deoxypyridinoline(Dpd)

Pyd 和 Dpd 為膠原蛋白的三股 α- polypeptide 上的 Lysine 及 Hydrolysine 之共價鍵結之環狀結構。當這些組織被代謝時，Pyd 和 Dpd 均為最終產物釋放入血液中經腎臟清除，故可作為骨質分解指標。而 Pyd 和 Dpd 較不易受飲食所影響。除此之外，Pyd 和 Dpd 對骨骼組織有高的特異性。Pyd 為成熟蛋白所特有的結構，多存於軟骨、骨頭、韌帶、血管中，Dpd 只於骨頭、牙質中發現(D. Black *et al.*, 1988)。人體骨骼內的 Pyd /Dpd 的比值約 3:1。當骨基質受到破骨細胞分解時，可能會從骨基質中釋出 Pyd 和 Dpd，且無法再被用於合成膠原質，而因無法進

一步代謝此些物質而後於尿液中排泄，在尿液中的 Pyd 和 Dpd 有 40%為游離型，60%為胜月太結合型。因為 Pyd 多存於大多數的結締組織中，故測 Dpd 更能專一性反映出蝕骨作用。而停經時 Pyd 和 Dpd 的濃度會比停經前增高 50%至 100%，經賀爾蒙治療後會下降至停經前的濃度 (Uebelhart *et al.*, 1991) 。

第四節 植物雌激素（Phytoestrogen）

（一）植物雌激素（Phytoestrogen）簡介

植物雌激素（Phytoestrogen），是一種天然化合物，其構造和作用與女性荷爾蒙的化合物（17β-estradiol）類似；雌激素上之細胞受器有ERα(Estrogen receptor –alpha)和ERβ(Estrogen receptor –beta)兩種，這兩種接受器的功能相似，但在調節機制、分佈及對物質結合親和力上卻不相同；其中ERα多分佈於子宮、睪丸、卵巢、腎上腺等器官，ERβ則主要分佈在骨骼、腦、血管、卵巢、尿道等(Enmark & Gustafsson, 1999)。植物性雌激素對ERα和ERβ皆具有作用性，且對ERβ的親和力較強；動物性雌激素則對兩種受器親和力相同，所以植物性雌激素可視為一種選擇性雌性激素受體調節劑(selective estrogenreceptor modulator, SERMs)。SERM不但保有了雌激素對於骨骼、心臟的好處，且無刺激乳癌與子宮內膜癌及增加心血管疾病等副作用產生，所以為目前停經婦女最熱門之雌激素補充劑。

（二）大豆異黃酮素（isoflavones）

植物雌激素主要分為3類:isoflavones、lignans及coumestans。其中isoflavones大多存在於黃豆中，而黃豆中的isoflavone主要有三種，即genistein、daidzein、glycitein ，及其配醣形式。還有紅花苜蓿（red clover）、紫花苜蓿（alfalfa）中的isoflavones ： biochanin A 、formononetin，化學結構如圖2-1；圖2-2：

（1） 去醣基：genistein、daidzein、glycitein、 formononetin、biochanin A

（2） 含醣基isoflavones ： genistin、daidzin、glycitin 、Ononin、Sissotrin

（3）含丙醯基配醣：malonylgenistin、 malonyldaidzin、malonylglycitin

（4） 含乙醯基配醣：acetylgenistin 、acetyldaidzin、acetylglycitin

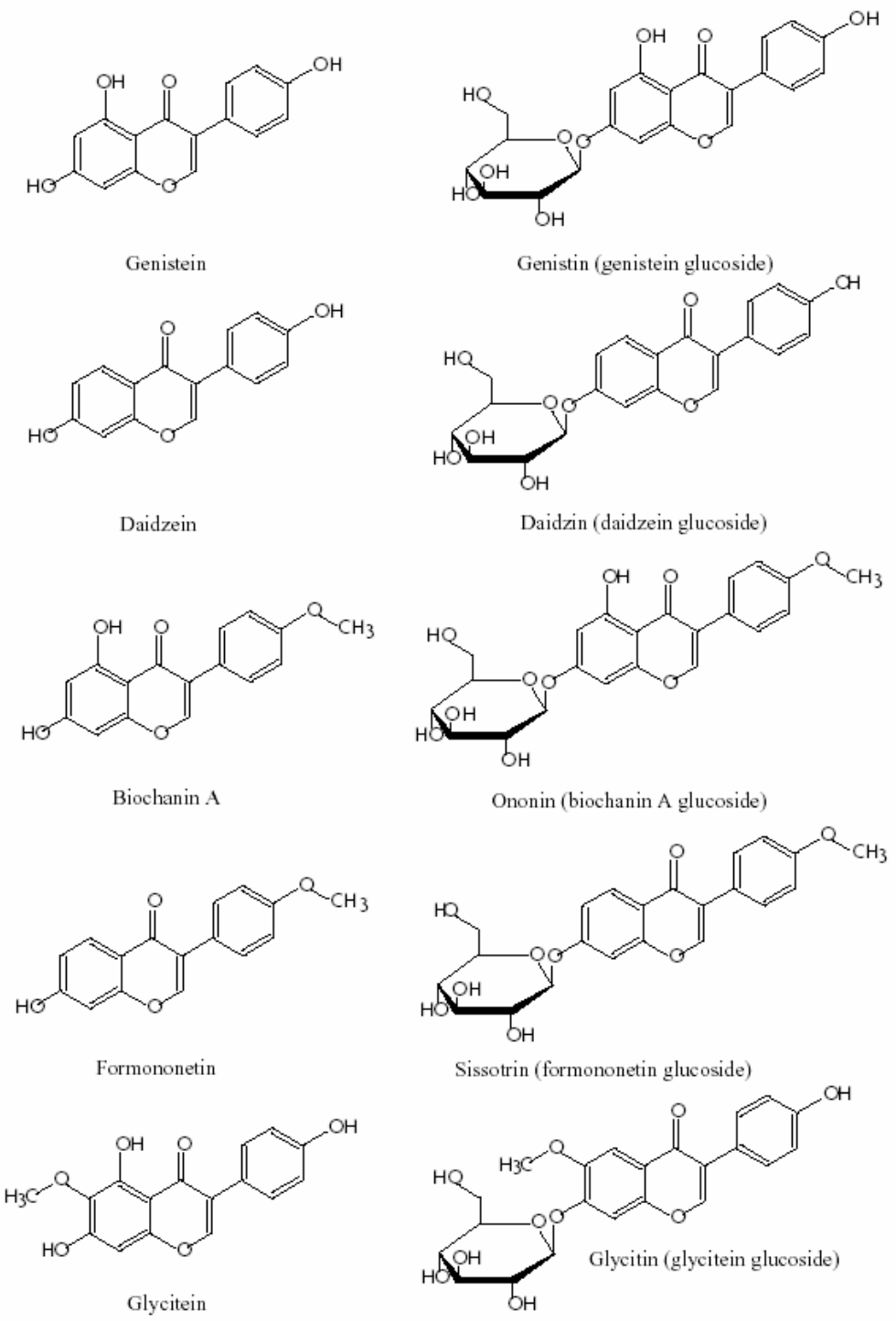

圖2-1　isoflavones 含醣基（glycosides）與去醣基(aglycones)化學結構 (Gilani & J.B, 2002)

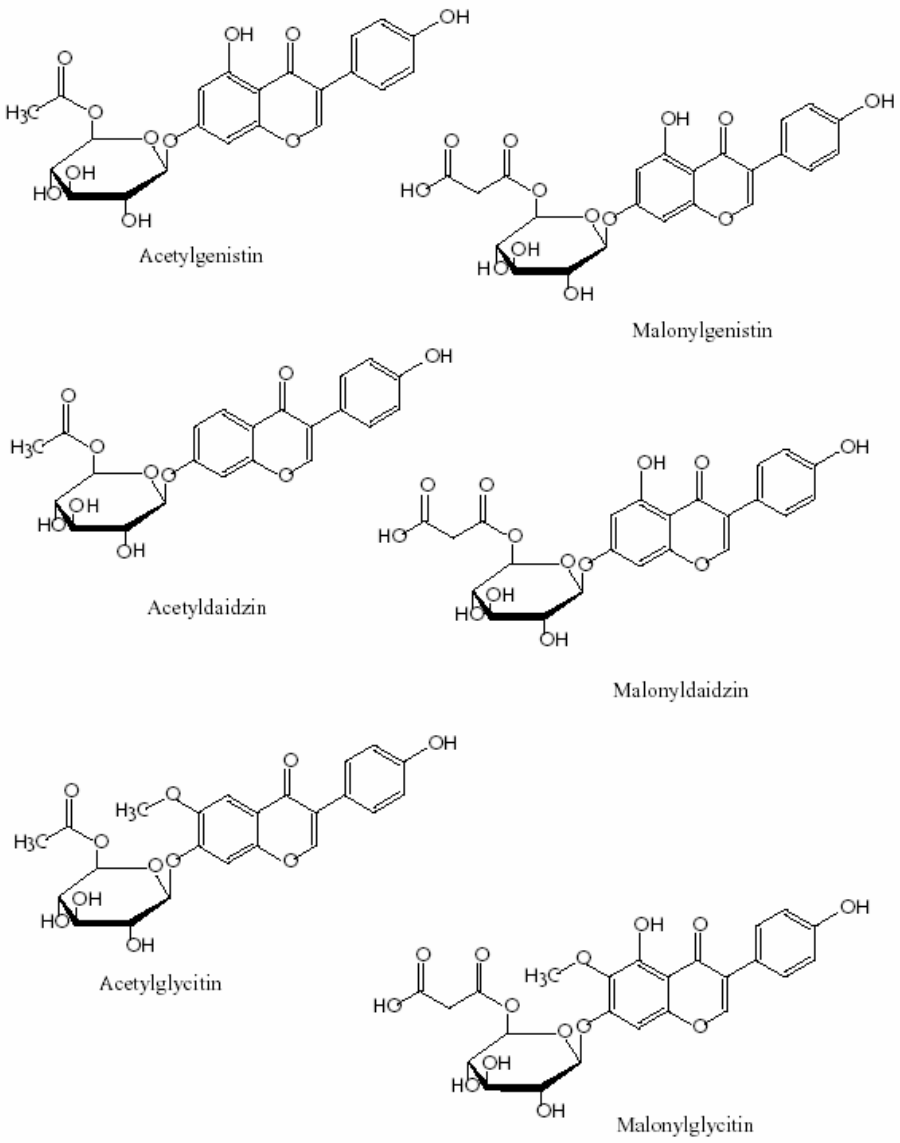

圖2-2　isoflavones乙醯基配醣（acetyl-glycosides）與丙醯基配醣化學結構（malonyl-glycosides）(Gilani & J.B, 2002)

（三）異黃酮的消化吸收與代謝

異黃酮大多以醣苷鍵結形式存在，但要能被人體吸收與利用還必須經過連續的去鍵結與再鍵結，由 Setchell et al.研究即可發現異黃酮須經由腸道微生物 β-glucosidases 作用水解，去掉醣苷鍵才有助於吸收，並轉化為具有雌激素活性的物質，發揮其生理功效(Setchell . *et al.*, 2002a) 。然而去醣苷基之異黃酮經小腸吸收後，會被運送到肝臟再經由 UDP- glucuronosyl transferase 和 sulfphotransferase 催化而再鍵結，之後，再鍵結之異黃酮便隨著膽汁經由腸肝循環一同至腸道，最後由微生物的作用後進行再吸收或是經由腎臟由尿液排出。Isoflavone 代謝見圖 2-3

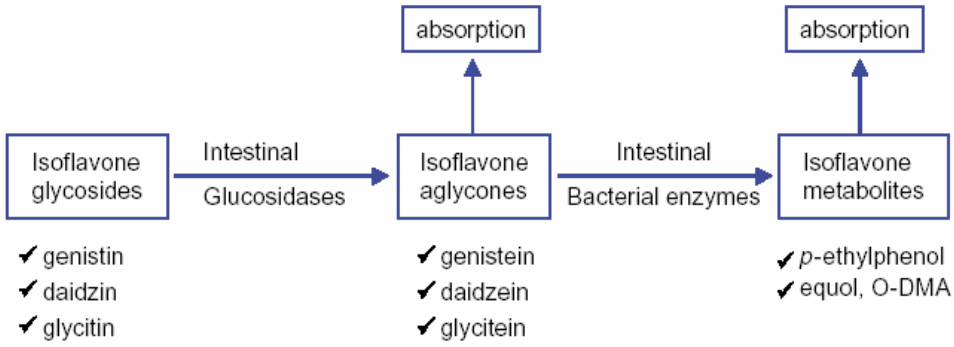

圖 2-3　Isoflavone 代謝吸收路徑　　(Duncan *et al.*, 2003)

食物中isoflavones ， formononetin與daidzin會經腸道微生物去甲基與去醣基作用代謝形成daidzein以利腸吸收，如果daidzein 沒被吸收會再經一次代謝作用形成了dihydrodaidzein而後產生O-desmethylangolensin(O-DMA)與equol 兩種代謝產物；biochanin A 會經腸道微生物代謝形成genistein，同樣經過消化道的代謝作用後形成dihydrogenistein，最後在肝中再轉變為6’-hydroxy-O-DMA 及荷爾蒙效力較低的p-ethylphenol 兩種代謝產物。另外，genistein為具有微弱雌激素活性，daizein則無雌激素活性，必須於人體腸內菌代謝轉換成equol才具有雌激素活性（Schmitt *et al.*, 2001）。

Equol：

1932年Marrian and Haslewood分析懷孕母馬的尿液，偶然發現含7-hydroxy-3-（4'hydroxyphenyl）-chroman 的化學結構，以馬（equine）將此物質命名為equol，但當時認為其為無活性的化合物。1946年澳洲的綿羊罹患有一種名為"clover disease"的疾病，造成當地羊群生產比例下降、母羊難產、乳汁分泌異常、性器官產生病變、子宮下垂等，後來研究發現，因為這個地區的羊群以地中海苜蓿(subterranean clover)為主要食物，這種牧草當中含有高量異黃酮素：formononetin、 biochanin A ，母羊長期食用的結果，造成生殖功能方面產生混亂的情形，並在母羊的尿液中測出equol，因此科學家推測equol可能具有雌激素效力(Bennets *et al.*, 1946)；而於1982年時Axelson 等學者 (1982)首次於人類的尿液中也分離出equol。

Equol 為非固醇類雌激素，是 daidzein 腸道代謝後的獨特產物（equol 生合成路徑如圖 2-4 所示）。Schmitt 等人 (2001)指出 equol 對雌激素接受器的親和力大於 daidzein，因此 daidzein 代謝後的 equol 才具有生理功效。但非所有的人皆可產生 equol ，大約有 30-50%的攝食黃豆的健康成人才可產生。在美國約有 17% 、韓國約有 30% 、日本約有 29%(Akaza *et al.*, 2004) ，但在台灣的數據尚待建立。. Setchell 等人 (2002b)將血漿 equol 濃度＜40 nmol/L 定義為 nonequol producer，血漿濃度＞83 nmol/L 為 equol producer，尿液 equol 濃度＞1000 nmol/L 為 equol producer。

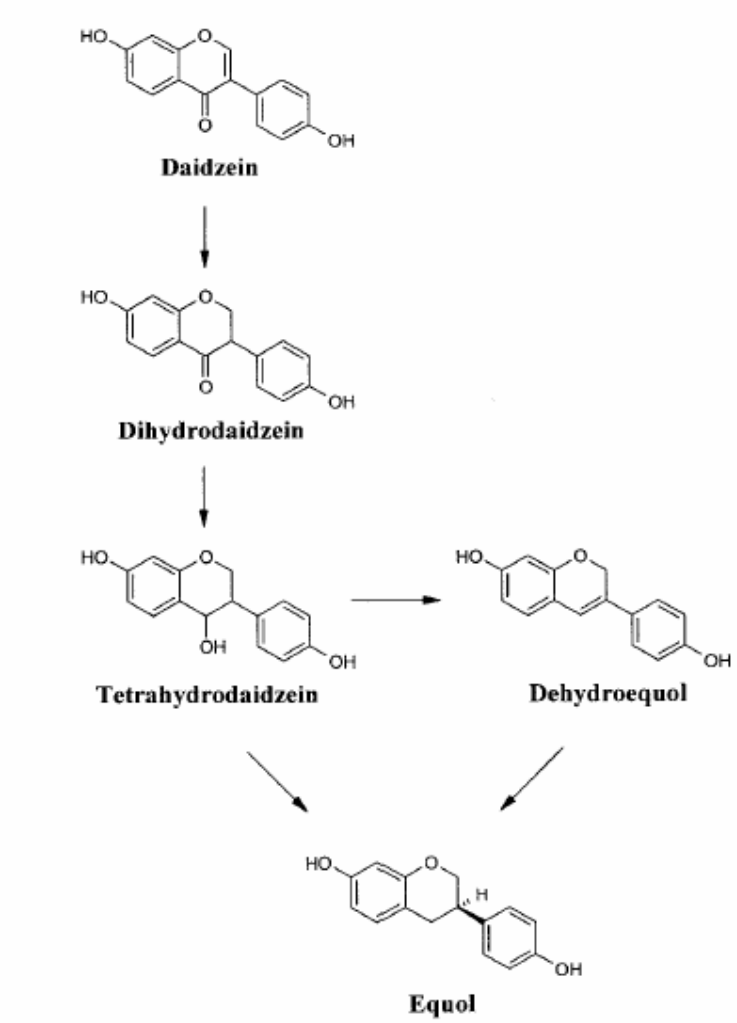

圖 2-4　　Equol生合成路徑　(Wang *et al.*, 2005)

Equol為對掌光學異構物（如圖2-5）有R-equol及S-equol二種。其中S-equol form為daidzein經由腸道菌轉化而來的形式；研究發現*R*-equol與*S*-equol對雌激素受器的親和力大於daidzein：而*R*-equol與ERα的親和力較佳，*S*-equol則為ERβ(Muthyala *et al.*, 2004) ，故經由消化並透過腸道轉化而來的*S*-equol form對雌激素β親和力較強，但其是否具有保護心血管與骨骼之效用還需更進一步研究。

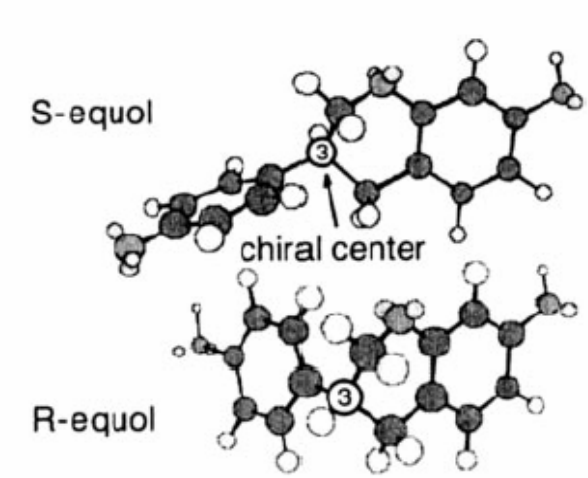

圖2-5　　Equol為對掌光學異構物(Setchell . *et al.*, 2005)

（四）異黃酮生物利用率的影響因子

個體本身固有的體質會影響異黃酮的消化吸收率(Kelly *et al.*, 1995)，然而有許多因子已被證實會影響異黃酮的生物利用率，例如：腸道微生物、性別、食物組成等。Rowland 等人(1999).指出個體如果缺乏了某些腸菌群將無法使 daidzein 代謝成 equol。Lu & Anderson (1998)給予健康女性與男性受試者豆奶一個月，評估尿液中 isoflavon 及其代謝物的排出率，發現女性 daidzein 和 genistein 的回收率下降、equol 的濃度上升；男性 daidzein 和 genistein 回收率上升，這也指出性別上的差異可能會影響 isoflavone 的生物利用率，但必須再作進一步的研究。而新生兒因為腸內菌不全而也影響了 isoflavone 的生物利用率，4 個月的嬰兒血漿中異黃酮的濃度會比新生兒高出 3 倍(Setchell . *et al.*, 1997)。

攝取天貝（Tempeh-為一種發酵的黃豆製品，富含去醣基的異黃酮）及未發酵的黃豆製品，發現攝取天貝的尿液中 isoflavone 回收率最大，這也指出已發酵過的黃豆製品為去醣基的異黃酮會增加其生物利用率(Hutchins *et al.*, 1995)。然而最近研究評估攝食異黃酮後血漿中 48 小時的濃度，發現含醣基的異黃酮其生物利用率比去醣基的高(Setchell. et al.,

2002a)。除此之外，給予個體含醣基的異黃酮會產生 equol，給予去醣基的異黃酮無此現象(Setchell . *et al.*, 2001)。

飲食的組成會影響 isoflavone 的生物利用率，攝取高量的碳水化合物和高纖及低脂的個體較會產生 equol(Lampe *et al.*, 1998)。In vitro 模式也顯示，高濃度的碳水化合物會促進 daidzein 轉化成 equol。綜合以上所述,異黃酮的生物利用率會隨著個體間的差異而有所不同，包括飲食習慣、腸道菌叢的活性..等。故 isoflavone 在促進人體健康效果上也可能因人而異，而如何促進 isoflavone 的生物利用率也是未來研究的發展目標。

（五）Isoflavone 與骨質疏鬆症

（1）細胞試驗

daidzein 和 genistein（10^{-7}-10^{-5} mol/L）可上升小鼠成骨細胞 MC3T3-E1 骨蛋白（osteopontin）表現量與 ALP activity (Sugimoto & Yamaguchi, 2000)；抑制大鼠破骨細胞的活性 (Gao & Yamaguchi, 2000)。其機轉可能為 genistein 與造骨細胞雌激素受器 β 結合後誘發基因表現，或是 genistein 抑制 Protein tyrosin Kinase 後，抑制了蝕骨細胞的表現

（2）動物試驗

動物模式中，在 1966 年之前皆已證實大豆蛋白可有效預防骨質流失。Blair 等人 (1996)為第一個發現大豆中 isoflavone 可減少卵巢切除的大鼠骨質流失的程度，然而是大豆蛋白或 isoflvone 抑或是兩者的協同作用至今依然的被爭議。另外許多研究發現 isoflavone 中的 daidzein 或 genistein 對骨質有不同的反應。Picherit 等人(2000) 同樣給予切除卵巢的大白鼠 daidzein、genistein 和雌激素，發現 daidzein 和雌激素皆比 genistein 有效預防骨質流失。然而 daidzein 需經腸內菌再轉變成 equol 才具雌激素活性，或許 equol 亦可能為保護骨質的重要角色。

（3）流行病學

根據最近美國佛明罕研究顯示停經婦女平均植物性雌激素的攝取約 154 ug/d(de Kleijn *et al.*, 2001) 。大陸上海地區 isoflavone 的攝取平均為 39.26 mg/d(Chen *et al.*, 1999)，日本 isoflavone 的攝取亦有 38 mg/d(Kikuchi *et al.*, 2001)。流行病學調查顯示，亞洲地區的骨質疏鬆發生率比歐美地區低，排除種族，環境上的差異性，亞洲地區 isoflavone 的攝取量也比歐美地區高，顯示攝取 isoflavone 可能有效預防骨質疏鬆。根據香港追蹤三年橫斷研究顯示，停經婦女攝取較高量的 isoflavone(53mg/d) ，比 isoflavone 攝取量低(2.1mg/d)的組別其腰椎與髖骨會有較高的骨質密度(Mei, 2001) 。

（4）介入性試驗

臨床介入試驗中，已有很多不同類型的臨床試驗為 isoflavone 對於停經婦女骨質的益處，通常以骨質代謝指標或雙光能 X 光吸收儀來評估介入後的效果。目前有關 isoflavone 對於骨質密度的研究因使用的劑量不一、食用種類不同（粉劑、錠劑、膠囊）、試驗的時間長短不一、骨質密度測量方法與部位的不同，致使結論相當分歧。

骨質代謝部分，Wangen 等人 (2000)針對 17 位停經婦女採隨機、交叉試驗方式，以 8、65 和 130 mg isoflavone/d，每期各一個月，在食用 130mg/d 的期間，受試者的 IGF-1 與骨鈣素濃度上升，DPYR 濃度無改變。另一研究也採隨機、交叉試驗方式，針對 39 位停經婦女給予 50 mg isoflavone/d 共 6 周。結果，bone markers 皆未有顯著改變，以上皆為試驗期較短的研究(Scambia et al., 2000)。

骨質密度部分，Potter 等人 (1998)以雙盲對照組試驗介入 66 位停經婦女為期半年，發現每天 90　mg 的 isoflavone 可增加腰椎骨質密度 2.2%，但髖股骨質密度卻無變化。Hsu 等學者(2001)給予 37 位平均年齡為 51.4 歲

的停經婦女每日 150　mg isoflavone，其 6 個月後測量腳跟骨密度，前後比較並無差異。而 Gallagher 等人針對 65 位平均年齡 55 歲的停經婦女給予 control、52 mg 及 96 mg isoflavone 三組，時間長達 9 個月其結果髖骨和腰椎骨質密度各組比較無差異。然而這些分歧的結果都歸因於研究方法不一致。Valtuena (2003)指出這些研究方法應要包括：化合物的選擇、劑量、給予模式、介入期的長短、對象、保護機制、何種部位會有較大的效用及是否會降低骨折的發生率。而許多研究皆未完全考慮以上因子。例如：骨質試驗介入期的長短，應該考慮到骨質重塑的時間（30-80 周）。綜合以上研究顯示 isoflavone 對於骨質密度依然有不一致的結果，這也或許是因為並非所有人或動物皆為 equol producer，但還需進一步研究証實。另外 Ipriflavone（7-isopropylisoflavone）為一合成的 isoflavone，結構和天然 isoflavone 相似，已有許多研究証實 Ipriflavone 可直接抑制破骨細胞活性並能刺激造骨細胞活性而可有效促進停經婦女的骨質密度，預防骨質流失並為治療骨質疏鬆的藥物(Benvenuti *et al.*, 1991)。合成的 Ipriflavone 亦會經腸內微生物作用轉換代謝成 daidzein 且佔 Ipriflavone 所有代謝產物的 10% (Brandi, 1992)。此合成的 Ipriflavone 是否經由代謝成 daidzein 再轉換成 equol 而具有骨質保護的能力，尚待進一步研究。

（六）Equol 與骨質相關研究

近來，已有很多研究可支持 equol 為骨質保護的重要調節者。流行病學研究指出 equol 的排出量與骨質的流失有弱的正相關(Kardinaal *et al.*, 1998)。Kang 等人 (2005)以細胞模式指出 eqoul 會經由抑制 TNF-α 的表現而可能達到骨質保護的效用。Fujioka 等人(2004)指出以注射方式給予去除卵巢的小鼠 0.5mg/d equol，可有效預防其骨質流失。亦有學者給予懷孕母豬每日 8 mg/kg daidzein 而使骨骼肌細胞 ERβ mRNA 與 IGF-1R 基因表現量增加並使其產下的小豬有較好的生長速率(Ren *et al.*, 2001)。daidzein 和

雌激素皆比 genistein 有效預防骨質流失，而 daidzein 為 equol 的前趨物 (Picherit *et al.*, 2000)。Fonseca & Ward (2004)餵食去除卵巢的小鼠高量 daidzein 與 Ca，其結果發現所有餵食 daidzein 的小鼠皆會產生 equol 並且攝取高量 daidzein 與 Ca 可保護腰椎與髖骨的骨質密度。Uesugi 等人(2004)給予 58 位停經婦女每日 40 mg isoflavone ，2 個月後發現尿中的 DPYR 明顯的下降，也無刺激子宮或乳房等副作用，其中 equol producer 的效果也較 nonequol producer 為佳，但其血漿中骨鈣素(OC)和骨質密度(BMD)皆無顯著差異，或許是因為劑量較少或介入期間較短所造成的影響。