

大豆蛋白调节血脂的机理研究

马立丽, 蒋卓勤, 李季芳

(中山大学 公共卫生学院营养系, 广东 广州 510080)

摘要:随着对大豆制品的健康作用的认识, 西方国家对大豆消耗不断增加。流行病学调查、人群营养干预试验和动物试验都表明大豆蛋白可降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯浓度和肝细胞胆固醇和甘油三酯浓度, 该文综述了大豆蛋白调理血脂的可能机制。

关键词:大豆蛋白; 调节血脂; 机理

中图分类号: S565.1

文献标识码: A

文章编号: 1000-9841(2009)06-1108-04

Mechanism of Regulation of Lipid Metabolism by Soy Protein

MA Li-li, JIANG Zhuo-qin, LI Ji-fang

(Faculty of Nutrition, Public Health College of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

Abstract: Soybeans have a high-quality protein that has been consumed for approximately 5000 years in China. The awareness that soy products are healthy has increased their consumption in Western countries. Substantial data from epidemiological surveys and nutritional interventions in humans and animals indicate that soy protein can reduce serum total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and triglycerides as well as hepatic cholesterol and triglycerides. This review examines the evidence on the possible mechanisms for which soy protein has beneficial effects in hyperlipidemia which associates with diabetes, obesity and some forms of chronic renal disease.

Key words: Soy protein; Regulate lipids; Mechanisms

随着人民生活水平的提高, 我国心血管疾病 (CVD) 的发病率和死亡率也逐年升高, 并有患者年轻化趋势, 是人群主要死因之一。高脂血症是心血管疾病的主要易患危险因素之一, 目前临床上使用的降血脂药物有一定疗效, 但多对肝功能具有副作用, 高脂血症主要与饮食不当密切相关, 因此从食物营养的角度进行干预是防治高血脂的一个重要途径。

我国食用大豆的历史悠久, 与多数豆类相比, 大豆的蛋白质含量较高, 约 35% ~ 40%, 食用大豆对预防骨质疏松维持骨骼健康、缓解女性绝经期症状、降低乳腺和前列腺癌症发病风险和调节内分泌失调均有有益作用^[2]。通过调节血脂, 大豆蛋白可以对一些血脂升高的慢性疾病如糖尿病、肥胖和慢性肾脏疾病等产生有益的影响。大豆蛋白通过改善脂类保护心血管系统。近年来, 大豆蛋白潜在改善心血

管疾病危险因素的作用受到相当多的关注, 许多动物模型和人群试验都证明摄入大豆蛋白能够降低血清胆固醇水平^[3-5], 尤其对高胆固醇血症的受试者更加明显。1995年 Anderson等^[6]发表关于对食用大豆蛋白降低胆固醇的人群研究的 meta 分析, 推论出摄入大豆蛋白有利于心脏健康。“食用大豆蛋白有助于减少心血管疾病发病率”的研究结果得到美国食品和药物管理局 (FDA) 的确认^[7]。1999年 10月 20日, 美国 FDA 正式批准颁布有关大豆蛋白用于食品标签及标贴的健康通告。Sirtori等^[8]对 1995年以来的 33项关于大豆蛋白减低胆固醇的随机对照试验进行研究分析, 发现最初的胆固醇水平和大豆蛋白降低胆固醇的有效性之间有一个明确的联系。但目前大豆蛋白降血脂的机制还不十分明确, 现拟从多个角度对大豆蛋白调节血脂的可能机制进行综述。

收稿日期: 2009-07-05

第一作者简介: 马立丽 (1980-), 女, 博士研究生, 研究方向为营养与健康。E-mail: malili198015@yahoo.com.cn。

通讯作者: 蒋卓勤, 教授。E-mail: jiangzqh@mail.sysu.edu.cn。

1 调节胰岛素/胰高血糖素比值

大豆蛋白对胰岛素/胰高血糖素比值有调节作用。短期实验室研究发现:喂饲 18% 大豆蛋白的大鼠餐后血清胰岛素浓度比喂饲 18% 酪蛋白的大鼠低 65%, 而血清胰高血糖素的浓度没有明显差别^[9]。而长期摄入大豆蛋白血清胰高血糖素浓度比长期摄入酪蛋白高 51%, 因此胰岛素/胰高血糖素比值较低。

大豆蛋白调节胰岛素/胰高血糖素比值的能力可以用其氨基酸组成来解释。血清胰高血糖素浓度依赖于所消化蛋白的数量和组成^[9-10]。通常植物蛋白含较高的非必需氨基酸, 如精氨酸、甘氨酸、丙氨酸, 而动物蛋白含较高的必需氨基酸, 如赖氨酸, 大豆蛋白较高的精氨酸/赖氨酸比值与较高的血清胰高血糖素浓度相关^[11-12]。

2 调节固醇调节元件结合蛋白转录因子

胰岛素和胰高血糖素可调节一些酶的活性和基因表达水平, 包括与胆固醇合成、摄取和脂肪酸合成有关的酶, 是肝脏胆固醇和甘油三酯生物合成的关键调控者。这些基因的转录由一个指定作为固醇调节元件结合蛋白的转录因子家族 (SREBPs) 所调节^[13]。

SREBPs 属于碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链核转录因子家族, 共有 3 种具有特殊超折叠转录靶点的同分异构体, SREBP-1 α 、SREBP-1c 和 SREBP-2。SREBP-1 α 和 1c 偏于调节包括脂肪酸和甘油三酯生物合成的酶, 如乙酰辅酶 A 羧化酶, 脂肪酸合成酶和微粒体甘油三酯转移蛋白。SREBP-2 偏于与胆固醇摄入和生物合成的酶的启动子结合, 如 HMG-CoA 还原酶和低密度脂蛋白受体 (LDL-R)。多条线路的证据表明胰岛素通过增加 SREBP-1c 的表达和活性来刺激脂肪酸合成, 而胰高血糖素通过 cAMP 依赖的机制抑制 SREBP-1c 表达抵消胰岛素的活性^[14-15]。

进食酪蛋白后, 大鼠血清胰岛素浓度迅速升高, 肝脏 SREBP-1 mRNA 浓度升高与血清胰岛素水平成比例。而当用大豆蛋白取代酪蛋白时, 血清胰岛素浓度降低 36%, 肝脏 SREBP-1 mRNA 水平大约降低 54%^[16]。结果, 由于摄入大豆蛋白而导致

SREBP-1 的减少, 降低了包括脂肪酸合成酶在内的酶的基因表达。有研究表明, 大豆蛋白通过下调 SREBP-1c 的表达相应地降低肝细胞甘油三酯的合成^[17]。还有研究表明, 用乙醇萃取的大豆蛋白 (可尽量去除伴随大豆蛋白的其他活性物质, 如异黄酮皂苷等), 除能使 SREBP-1c 的基因表达有下降趋势外, 还能降低 SREBP-2 mRNA 水平并使胆固醇合成基因 (如 HMG-CoA 还原酶) 和胆固醇摄取基因 (如 LDL-R) 表达下调^[18]。

3 调节肝细胞脂代谢酶

喂饲大豆蛋白的动物胰岛素/胰高血糖素比值较低从而抑制 SREBP-1 的表达, 相应降低脂质生成基因的表达。并且, SREBP-1 调节硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD-1)、 $\Delta 5$ 去饱和酶、 $\Delta 6$ 去饱和酶的表达, 肝细胞 SCD-1 使新合成的脂肪酸偏于甘油三酯的酯化作用和极低密度脂蛋白 (VLDL) 的装配和分泌^[19]。喂饲大豆蛋白的大鼠肝中 SCD-1 mRNA 的减少可能是肝细胞甘油三酯和循环中 VLDL 颗粒减少的一个重要机制^[20]。

乙酰 CoA 羧化酶 (ACC) 是脂肪酸生物合成的限速酶, 有 α 和 β 型。ACC α 基因表达有 2 个启动子 P I 和 P II, SREBP-1 结合在 ACCP II 启动子固醇调节元件上, 来增强 P II 产生的 ACC mRNA 的转录。有研究发现喂饲大豆蛋白的大鼠肝细胞中 ACC mRNA 水平降低且甘油三酯减少, 而对 SREBP-1 mRNA 和包含固醇调节元件的 P II 启动子的 ACC α 基因表达影响不大。表明喂饲大豆蛋白导致的肝细胞 ACC mRNA 含量下降是通过核因子调节的^[21]。

肥胖和糖尿病啮齿动物模型肝中 SREBP-1 的表达上调^[12, 22]。与酪蛋白相比, 用大豆蛋白喂饲 ZDF fa/fa 大鼠血清和肝细胞甘油三酯水平和极低密度脂蛋白甘油三酯降低了, 表明脂肪生成的减少尤其在高水平胰岛素血症时与喂饲大豆蛋白大鼠肝细胞 SREBP-1 mRNA 的比例较低和它的几种靶基因有关^[23]。这些数据表明通过消耗大豆蛋白, 其他转录因子可能调节脂质生成基因的表达。还有证据表明, orphan 受体 LXR α 可能在大豆蛋白减少胆固醇合成的机制中起作用^[20, 24]。

4 减轻肝脏脂毒性

脂质在组织中过度累计可削弱正常细胞代谢, 危害细胞的生存能力, 这种脂肪酸诱导的损害称为“脂毒性”, 已被认为是一些肥胖相关疾病如胰岛素抵抗和2型糖尿病等的根本原因^[25-26]。大豆蛋白能阻止肝脏中甘油三酯的积累, 减少脂毒性的有害作用^[16], 这可能是通过降低肝细胞脂肪酸和甘油三酯生物合成和通过转录因子 PPAR α 的激活增加脂肪酸的氧化导致的^[20]。它通过棕榈酰肉碱转移酶-1 (CPT-1) 转录诱导作用和 β 氧化的几种酶来控制脂肪酸的氧化代谢^[21,27]。

5 影响脂肪细胞新陈代谢和肝细胞脂毒性

脂肪细胞能合成几种被称为 adipokine 的激素, 调节能量平衡和脂质的动态平衡^[28]。

脂肪细胞通过促使脂肪酸吸收和甘油三酯酯化成脂肪组织, 减少其他组织脂质沉积来保护非脂肪组织脂质过载。这种保护性通过脂肪细胞激素瘦素和脂联素的协调作用来调节^[29-30]。与酪蛋白相比, 喂饲大豆蛋白的大鼠有较高的血浆脂联素浓度和在脂肪组织中的 mRNA 浓度^[31]。大豆蛋白饮食增强脂联素表达的一个可能机制是大豆蛋白可增进大脂肪细胞向小脂肪细胞转化。对喂饲大豆蛋白的 ZDF fa/fa 大鼠脂肪组织的组织学分析表明: 单位面积脂肪细胞的数量增加, 而细胞直径减小, 表明与喂饲酪蛋白大鼠脂肪组织中显著的肥大细胞生长相比, 喂饲大豆蛋白的大鼠脂肪组织增生增加^[20]。

6 调节小肠胆固醇吸收和胆汁酸合成

大豆蛋白降低血胆固醇作用的一个机制是通过增加胆汁酸的分泌。家兔对高胆固醇血症有易感性, 喂饲酪蛋白比大豆蛋白更容易吸收胆固醇^[32]。与大豆蛋白相比, 喂饲酪蛋白的兔子排出的中性固醇较少, 并且产生的胆汁酸较少。此外, 喂饲酪蛋白的兔子主要排泄胆固醇而喂饲大豆蛋白的兔子分泌粪甾烷醇, 粪甾烷醇为不溶性, 并增加胆固醇的排泄, 这表明大豆蛋白有利于胆固醇向粪甾烷醇转化。而且, 喂饲大豆蛋白的兔子合成的胆固醇是喂饲酪蛋白兔子的2倍。这是由于 LDL-R 和 HMG-CoA 还原酶 mRNA 的表达增加, 分别增加了胆固醇合成和

摄入^[32]。而对用乙醇萃取的大豆蛋白的研究中喂饲大豆蛋白的大鼠 HMG-CoA 还原酶下调, 这在一定程度上可解释肝中胆固醇浓度减少。该研究结果显示, 编码胆固醇 7 α -脱氢胆固醇 (CYP7A1) 向 7 α -脱氢胆汁酸转化的初始的限速酶的 mRNA 浓度在喂饲大豆蛋白的大鼠中比喂饲酪蛋白的大鼠减少 40%。这一点证实了大豆蛋白诱导的肝细胞胆固醇的减少与肝脏 X 受体 α (LXR α) 和靶基因 CYP7A1 有关^[17]。有关胆汁酸合成和转运的分子机制还需进一步研究。

7 小结

大豆蛋白可通过调节血脂预防和改善与血脂升高有关的一些慢性疾病, 阐释大豆蛋白对血清胆固醇和甘油三酯浓度的有益影响的机制, 要考虑几种因素, 包括膳食蛋白含量, 激素如胰岛素和胰高血糖素, 包括 SREBPs 和 LXR α 在内的对细胞中脂质数量有意义的转录因子, 在脂质生成、胆固醇摄入和转运过程中的酶和负责产生胆汁酸的酶等等。大豆蛋白对胆固醇代谢的主要作用在肝脏; 而脂肪组织、小肠、胰腺和肾脏似乎在脂质代谢中都扮演了重要角色。大豆蛋白调节血脂作用的分子机制还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Young V R. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition [J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 1991, 91: 828-835.
- [2] Xiao C W. Health effects of soy protein and isoflavones in humans [J]. *The Journal of Nutrition*, 2008, 138: 1244S-1249S.
- [3] Baum J A, Teng H, Erdman J W, et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, 68: 545-551.
- [4] Tovar-Palacio C, Potter S M, Hafermann J C, et al. Intake of soy protein and soy protein extracts influences lipid metabolism and hepatic gene expression in gerbils [J]. *The Journal of Nutrition*, 1998, 128: 839-842.
- [5] Rosell M S, Appleby P N, Spencer E A, et al. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 80: 1391-1396.
- [6] Anderson J W, Johnstone B M, Cook-Newell M E. Meta-analysis of

- the effects of soy protein intake in serum lipids[J]. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333(5): 276-282.
- [7] Food and Drug Administration. Food labeling, health claims, soy protein, and coronary heart disease[J]. *Code of Federal Regulation*, 1999, 57: 699-733.
- [8] Sirtori C R, Eberini I, Arnoldi A. Hypocholesterolemic effects of soya proteins; results of recent studies are predictable from the Anderson meta-analysis data[J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 97: 816-822.
- [9] Tovar A R, Ascencio C, Torres N. Soy protein, casein, and zein regulate histidase gene expression by modulating serum glucagon[J]. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 2002, 283: E1016-1022.
- [10] Calbet J A, MacLean D A. Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans[J]. *The Journal of Nutrition*, 2002, 132: 2174-2182.
- [11] Radcliffe J D, Czajka-Narins D M. Use of arginine to reduce the severity of retinoid-induced hypertriglyceridemia[J]. *Nutrition and Cancer*, 2000, 36: 200-206.
- [12] Madani S, Prost J, Belleville J. Dietary protein level and origin (casein and highly purified soybean protein) affect hepatic storage, plasma lipid transport, and antioxidative defense status in the rat[J]. *Nutrition*, 2000, 16: 368-375.
- [13] Brown M S, Goldstein J L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor[J]. *Cell*, 1997, 89: 331-340.
- [14] Foretz M, Pacot C, Dugail I, et al. ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1999, 19: 3760-3768.
- [15] Zhang Y, Yin L, Hillgartner F B. SREBP-1 integrates the actions of thyroid hormone, insulin, cAMP, and medium-chain fatty acids on ACC α transcription in hepatocytes[J]. *Journal of Lipid research*, 2003, 44: 356-368.
- [16] Ascencio C, Torres N, Isoard-Acosta F, et al. Soy protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134: 522-529.
- [17] Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar A R. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders[J]. *The Biochemical Journal*, 2006, 17: 365-373.
- [18] Shukla A, Brandsch C, Bettzieche A, et al. Isoflavone-poor soy protein alters the lipid metabolism of rats by SREBP-mediated down-regulation of hepatic genes[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2007, 18: 313-321.
- [19] Ntambi J M, Miyazaki M, Stoehr J P, et al. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99: 11482-11486.
- [20] Tovar A R, Torre-Villalvazo I, Ochoa M, et al. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats[J]. *Journal of Lipid Research*, 2005, 46: 1823-1832.
- [21] Ip E, Farrell G C, Robertson G, et al. Central role of PPAR α -dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2003, 38: 123-132.
- [22] Shimomura I, Bashmakov Y, Horton J D. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274: 30028-30032.
- [23] Kolehmainen M, Vidal H, Alhava E, et al. Sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP-1c) expression in human obesity[J]. *Obesity research*, 2001, 9: 706-712.
- [24] Hegarty B D, Bobard A, Hainault I, et al. Distinct roles of insulin and liver X receptor in the induction and cleavage of sterol regulatory element-binding protein-1c[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 791-796.
- [25] Briaud I, Harmon J S, Kelpe C L, et al. Lipotoxicity of the pancreatic beta-cell is associated with glucose-dependent esterification of fatty acids into neutral lipids[J]. *Diabetes*, 2001, 50: 315-321.
- [26] Sharma S, Adrogue J V, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart[J]. *The Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2004, 18: 1692-1700.
- [27] Berge R K, Tronstad K J, Berge K, et al. The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis[J]. *Biochimie*, 2005, 87: 15-20.
- [28] Fortuno A, Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, et al. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2003, 59: 51-60.
- [29] Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1997, 94: 4637-4641.
- [30] Inoue M, Maehata E, Yano M, et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2005, 54: 281-286.
- [31] Nagasawa A, Fukui K, Kojima M, et al. Divergent effects of soy protein diet on the expression of adipocytokines[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 311: 909-914.
- [32] Huff M W, Carroll K K. Effects of dietary protein on turnover, oxidation, and absorption of cholesterol, and on steroid excretion in rabbits[J]. *Journal of Lipid Research*, 1980, 21: 546-558.