

·临床研究·

膳食补充黑米皮对冠心病患者血浆中氧化应激、炎症和脂质水平的影响

王庆¹, 韩平华¹, 张名位², 聂如琼³, 袁沃亮³, 胡艳¹, 凌文华¹

(1. 中山大学公共卫生学院营养系, 广东 广州 510080; 2. 广东省农业科学院农业部黑色食品研究重点开放实验室, 广东 广州 510640; 3. 中山大学附属第二医院心血管内科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】给予冠心病患者日常膳食中补充黑米米皮, 评价其是否可以增强患者体内的抗氧化能力并降低其炎症及血脂水平。【方法】在中山大学附属第二医院心血管内科选取 60 例年龄为 45~75 岁的冠心病患者, 采用随机对照原则将患者分入 2 组, 30 例在常规治疗的基础上每日膳食额外补充 10 g 黑米米皮为干预组, 余 30 例在常规治疗的基础上每日膳食额外补充 10 g 白米米皮为对照组。此外, 分别从干预组及对照组中选取 3 名志愿者, 在受试者进食前和进食后 0.5、1、1.5、2、4 h 采肘静脉血 10 mL, 通过 HPLC 法检测患者血浆中的花色苷水平。【结果】经 6 个月的干预试验后, 干预组患者血浆总抗氧化能力升高了 (1.3 ± 3.0) kU/L, 而对照组则降低了 (0.6 ± 1.7) kU/L, 两组间患者总抗氧化能力水平的变化值具有统计学差异 ($P < 0.05$); 干预组患者治疗后血浆可溶性血管细胞粘附因子、可溶性 CD40 配体和高敏-C 反应蛋白分别从 (1.4 ± 0.8) g/L、 (8.4 ± 4.1) mg/L 和 (3.8 ± 1.8) mg/L 降至 (1.0 ± 0.5) g/L、 (5.7 ± 2.4) mg/L 和 (2.6 ± 1.7) mg/L, 与对照组相比较均具有统计学差异 ($P < 0.05$); 而两组患者间的血脂、超氧化物歧化酶活性水平的治疗效果无统计学差异。此外, 只有在服用了黑米米皮患者血浆中能检测到花色苷 (矢车菊素-3-葡萄糖苷), 其在血浆中的最高浓度为 (20.2 ± 3.0) mg/L 出现在 1.5 h, 而服用白米米皮的患者血浆中在所有的时间段都未检测到任何的花色苷产物。【结论】膳食补充黑米皮可以作为药物治疗的一种辅助和补充从而增强冠心病患者血浆中的抗氧化能力并改善部分与心血管疾病相关的危险因素, 黑米皮对于冠心病患者的保护作用可能与其富含具有抗氧化和抗炎特性的花色苷类物质有关。

关键词: 黑米皮; 花色苷; 冠心病; 抗氧化; 炎症

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)03-0301-05

Effect of Black Rice Pigment Fraction Supplementation on Plasma Oxidative Stress, Inflammatory Status and Lipids in Patients with Coronary Heart Disease

WANG Qing¹, HAN Ping-hua¹, ZHANG Ming-wei², NIE Ru-qiong³, YUAN Wo-liang³, HU Yan, LING Wen-hua¹

(1. School of Public Health, Department of Clinical Nutrition, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080;

2. Ministry of Agriculture Key Lab of Black Food Research, Guangdong Academy of Agriculture Science,

Guangzhou 510640; 3. The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】To evaluate the effects of black rice pigment fraction (BRF) through dietary supplementation on the oxidative stress response, inflammation and lipid levels in the patients with coronary heart disease (CHD). 【Method】Sixty CHD patients with age from 45~75 years were recruited in the Second Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University in Guangzhou, and randomly divided into the two groups. For the experimental group, 10 g BRF was kept being supplemented daily per patient for 6 months in addition to the normal treatment. As a control, 10 g white rice fraction (BRF) was substituted for the placebo group. Additionally, three volunteers were selected from the experimental and placebo group individually, from whom 10 mL blood in their elbow vein has been collected before and after intake of BRF at the time points of 0.5, 1, 1.5, 2, and 4 h. Then, the level of

收稿日期: 2007-03-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(30371215)

作者简介: 王庆 (1979-), 男, 博士研究生, 研究方向: 营养与慢性病预防, E-mail: wangqing_gz@163.com

anthocyanins in plasma from these patients was assayed by high performance liquid chromatography. 【Results】 An increase of the plasma total antioxidant capacity (1.3 ± 3.0) kU/L from the baseline was observed in the experiment group but a decrease (0.6 ± 1.7) kU/L from the baseline was showed in the placebo group with significant difference ($P < 0.05$). Furthermore, BRF treatment over 6 months led to significant decrease for the levels of most inflammatory biomarkers, such as plasma sVCAM-1 from (1.4 ± 0.8) g/L to (1.0 ± 0.5) g/L, sCD40L from (8.4 ± 4.1) mg/L to (5.7 ± 2.4) mg/L and hs-CRP from (3.8 ± 1.8) mg/L to (2.6 ± 1.7) mg/L ($P < 0.05$), whereas the values of these biomarkers were almost same to the baseline values in the WRF group. However, no significant effects on plasma lipids and superoxide dismutase activity were observed in both groups after 6-month intervention. In addition, anthocyanin (cyanidin-3-glucose) was only assayed in the plasma from the patients in the group with the highest concentration of (20.2 ± 3.0) mg/L at the time point of 1.5 h after intake of BRF, but not in that of patients with WRF supplementation for all time points assayed. 【Conclusion】 Consumption of BRF for dietary in addition to the normal treatment can improve the antioxidative capacity and decrease some cardiovascular risk factors in CHD patients, which is probably related to the antioxidative and anti-inflammatory properties of anthocyanins rich in BRF.

Key words: black rice pigment fraction; anthocyanins; coronary heart disease; antioxidant; inflammation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(3):301-305]

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发病机理十分复杂,但氧化应激、炎症及血脂水平的升高已被大多数学者证实为 As 形成的主要危险因素,而且斑块的形成与饮食因素、生活习惯密切相关,其中饮食习惯和饮食结构的改善对于降低 As 发生具有重要意义。黑米是稻米中的珍品,因花色苷在果皮和种皮内沉积而成。黑米中蛋白质含量相当丰富,必需氨基酸种类齐全,含有多种微量元素和维生素,此外还含有大量的植物化学物质(phytochemicals),以花色苷类物质为主,包括矢车菊素-3-葡萄糖苷(cyanidin 3-glucoside, Cy-3-g)和芍药素-3-葡萄糖苷(peonidin 3-glucoside, Pn-3-g)。现有的国内外研究报道^[1-4]发现,无论体外实验还是动物实验均显示黑米具有较强的抗氧化、抗炎及改善血脂的作用,其活性成分却主要集中在米皮层,我们推测这些作用与黑米中的膳食纤维、维生素和矿物质等因素无关,可能是其米皮层的花色苷类化学物发挥作用^[5,6],但膳食补充富含花色苷的黑米皮是否能对人群 AS 相关危险因素产生影响则尚未见报道。因此,本实验旨在观察膳食补充黑米皮后,冠心病患者血浆中抗氧化、炎症、脂质及花色苷水平的变化。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选取 2004 年 3 月至 2004 年 12 月期间中山大学附属第二医院心血管专科门诊及病房的 60 例冠心病患者为研究对象,均符合 WHO 诊断标

准,部分经冠状动脉造影证实,不包括 研究开始前 3 个月内有心肌梗死史或确诊的不稳定型心绞痛史,进行过外科手术的患者; 有肾衰、严重肝脏疾病以及癌症的患者; 有长期服用抗氧化剂(如维生素片)史的患者。

1.2 方法

1.2.1 干预方法 本研究采用随机、单盲、安慰剂对照的方法。60 例患者按 1:1 的比例随机(随机数字表)分成干预组和对照组,每组 30 人。干预组患者在常规治疗的基础上每日膳食额外补充黑米皮产品,10 g 黑米皮加开水 300 mL 溶解,每日早餐后服用,6 个月为 1 疗程。对照组患者在常规治疗的基础上每日膳食额外补充 10 g 白米皮作为安慰剂。

1.2.2 血浆中生化指标的检测方法 黑米皮干预组及对照组患者于治疗前及疗程结束后清晨空腹各抽血 1 次,采用 EDTA 抗凝剂抗凝,3 000 r/min 离心后取血浆,测定患者血浆中总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性水平,可溶性血管细胞粘附因子(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1),可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, sCD40L),高敏-C 反应蛋白(high sensitive-C reactive protein,hs-CRP)及血脂[包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。血浆中 TAC 采用三价铁还原法测定,血

浆中 SOD 活性采用黄嘌呤氧化酶法检测,试剂盒购自南京建成生物研究所。sVCAM-1, sCD40L 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,试剂盒购自比利时 Biosource 公司和奥地利 Bender MedSystems 公司。hs-CRP 采用免疫比浊法检测, TG 采用比色法检测, TC 和 HDL-C 采用酶法检测, LDL-C 采用直接法检测, 日立全自动生化分析仪测定。

1.2.3 血浆中花色苷水平的检测 在病人中选取了 6 名志愿者, 分为黑米皮服用组(2 男 1 女, 49 ± 6 岁)和白米皮服用组(2 男 1 女, 48 ± 4 岁)。受试者在实验前 2 d 和实验当天清晨避免进食富含花色苷的食物, 实验前 2 周避免服用抗炎药物、抗氧化剂和含中药成分的补充剂。在空腹禁食(12~14 h)后, 分别将 10 g 的黑米皮(约含 231 mg 花色苷)和 10 g 白米皮溶于 300 mL 开水中服下。受试者在进食前和进食后 0.5、1、1.5、2、4 h 采肘静脉血 10 mL(EDTA- K_2 抗凝), 血液样品 4×3000 r/min 下离心 10 min 用于分离血浆; 血浆标本用容量 1/40 体积的 6 mmol/L HCl 酸化后, 均置于 -80

冰箱保存待用。血浆中的花色苷利用 SPE-C18 过滤筒(Supelclean ENVI-18, 6 mL, 0.5 g 容量), 通过固相萃取的方法浓缩提取。这种过滤筒先用含有 10 mL/L 盐酸的甲醇 10 mL 冲洗后, 在加入样品前, 用 10 mL 的 10 mmol/L 草酸浸泡。用注射器取 4 mL 血浆装入过滤筒中; 过滤筒中的样品分别用 10 mmol/L 草酸, 10 mL 的二氯甲烷, 10 mL 的苯缓慢冲洗处理(1 滴/s), 分别除去样品中的水溶性物质, 极性脂肪和中性脂肪。最后, 将过滤筒中的花色苷用 5 mL 盐酸甲醇 10 mL/L 缓慢冲出(1 滴/s)。盐酸甲醇溶液用 N_2 吹干后, 再重新用 200 μ L 的 10 mL/L 盐酸甲醇重悬定容, 取其中 100 μ L 重悬液用于高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)检测。流动相选择: 40 mL/L 的磷酸/乙腈(体积比 8.8 : 1.2, pH=2.0); 流速为 0.8 mL/min; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 检测波长: 520 nm。Cy-3-g 和 Ph-3-g 标准品购自挪威 polyphenol AS 公司, 外标法定量。

1.2.4 统计学方法 连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料两组比较用 χ^2 检验, 其他计量资料两组比较用成组 t 检验, 而非正态分布的两组患者治疗前后血浆中抗氧化能力、炎症因子及脂质水平变化值的比较用 Mann-Whitney U 秩和检验。检验水准取 0.05。统计分析用 SPSS 11.5 版本软件。

2 结果

2.1 两组患者基本临床资料的比较

黑米皮干预组 30 例, 其中男 19 例, 女 11 例, 年龄平均为 64 ($S = 9$) 岁, 身体质量指数(Body mass index, BMI)为 (24.0 ± 3.6) kg/m², 其中合并陈旧性脑梗死 6 例, 陈旧性心肌梗死 5 例, 高血压病 15 例, 高脂血症 16 例, 糖尿病 4 例; 24 例需服用阿司匹林, 16 例需服用他汀类药物, 15 例需服用血管紧张素转换酶抑制剂, 6 例需服用 β -受体阻滞剂, 7 例需服用钙离子拮抗剂。对照组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 年龄平均为 64 ($S = 11$) 岁, BMI 为 (23.2 ± 2.8) kg/m² 其中合并陈旧性脑梗死 5 例, 陈旧性心肌梗死 3 例, 高血压病 14 例, 高脂血症 18 例, 糖尿病 5 例。22 例需服用阿司匹林, 18 例需服用他汀类药物, 12 例需服用血管紧张素转换酶抑制剂, 8 例需服用 β -受体阻滞剂, 8 例需服用钙离子拮抗剂。两组患者的性别、年龄、合并症, 用药情况均无统计学差异($P > 0.05$)。在 6 个月的追踪期内, 每个月要求患者回访一次, 发放下一阶段受试物和回收剩余补充剂, 并通过家庭访问及电话访问的方式了解受试物的服用情况。根据患者每次返还的补充剂数量显示黑米皮和白米皮服用率分别为 $(90.9 \pm 2.0)\%$ 和 $(91.4 \pm 1.8)\%$ 。两组病人在试验过程中均未发生不良反应。

2.2 两组患者治疗前后血浆中抗氧化能力、炎症因子及脂质水平的测定结果

经 6 个月的干预试验后, 干预组患者血浆 TAC 水平较干预前有所升高, 而对照组则比干预前略有降低, 两组间干预后的变化值具有统计学差异 ($P < 0.05$); 血浆中游离炎症因子的检测结果表明服用黑米皮能明显的降低患者血浆中 sVCAM-1, sCD40L 和 hs-CRP 水平, 与对照组相比较均具有统计学差异 ($P < 0.05$); 然而经过 6 个月的试验干预后, 两组患者间的各项血脂水平, SOD 活性的治疗效果无统计学差异(表 1)。

2.3 血浆中花色苷含量的测定结果

在未服用含花色苷的黑米皮前, 受试者血浆样品中未检测到花色苷产物。而在服用了黑米皮 0, 0.5, 1.0, 1.5 和 2.0 h 后, 受试者血浆中 Cy-3-g 的浓度分别为 (10.0 ± 1.6) mg/L, (13.5 ± 3.2) mg/L, (20.2 ± 3.0) mg/L 及 (5.7 ± 1.4) mg/L, 4 h 后受

表 1 两组患者治疗前后血浆中抗氧化能力, 炎症因子及脂质水平的测定结果

Table 1 The pre- and post- treatment of plasma levels of antioxidant status, inflammatory biomarkers, lipids in BRF group or in WRF group

	BRF group (n=30)			WRF group (n=30)			T	P
	Pre- treatment	Post- treatment	Net increment	Pre- treatment	Post- treatment	Net increment		
TAC (kU/L)	11.1 ±3.5	12.4 ±4.2	1.3 ±3.0	10.3 ±2.7	9.7 ±2.3	- 0.6 ±1.7 ¹⁾	- 2.744	0.006
SOD (kU/L)	51 ±1	51 ±23	0 ±23	49 ±9	50 ±13	1 ±19	- 0.007	0.994
sVCAM- 1 (g/L)	1.4 ±0.8	1.0 ±0.5	- 0.4 ±0.5	1.2 ±0.5	1.2 ±0.7	0.0 ±0.7 ¹⁾	- 2.868	0.004
sCD40L (mg/L)	8.4 ±4.1	5.7 ±2.4	- 2.6 ±3.3	8.2 ±4.5	8.8 ±4.7	0.6 ±4.4 ²⁾	- 3.534	< 0.001
hs- CRP (mg/L)	3.8 ±1.8	2.6 ±1.7	- 1.3 ±1.7	3.6 ±1.7	3.8 ±2.0	0.2 ±2.0 ²⁾	- 3.526	< 0.001
TG (mmol/L)	1.6 ±0.8	1.3 ±0.9	- 0.3 ±1.0	1.7 ±1.0	1.3 ±0.6	- 0.4 ±1.2	- 0.281	0.779
TC (mmol/L)	4.2 ±1.0	3.9 ±0.8	- 0.3 ±1.1	4.1 ±0.8	4.1 ±0.7	0.0 ±0.9	- 1.220	0.223
LDL- C (mmol/L)	2.4 ±0.7	2.2 ±0.5	- 0.2 ±0.9	2.3 ±0.6	2.4 ±0.6	0.0 ±0.9	- 1.168	0.243
HDL- C (mmol/L)	1.03 ±0.33	1.17 ±0.42	0.14 ±0.31	1.03 ±0.22	1.06 ±0.28	0.03 ±0.33	- 1.235	0.217

Mann- Whitney U- test was used to compare the differences of net- increments between two groups, 1) $P < 0.01$, 2) $P < 0.001$

试者血浆中 Cy- 3- g 的浓度已低于 HPLC 法最低检测限, 但所有时间段内的血浆样品均未检测到 Pn- 3- g。白米皮服用组的受试者血浆样品则在所有的时间段均未检测到任何的花色苷产物。

3 讨 论

3.1 黑米皮花色苷在患者体内的代谢情况

我们之前的研究发现黑米皮中的花色苷以 Cy- 3- g 和 Pn- 3- g 为主, 分别占总花色苷含量的 81% 和 19% 左右, 这两种花色苷类物质具有多种生理功能, 包括抗氧化、抗炎以及调节血脂和免疫功能, 能有效的防治心血管疾病等慢性疾病, 但黑米皮花色苷在冠心病患者体内代谢的研究则尚未见报道。很长一段时间人们都认为花色苷类物质必须在肠道微生物作用下生成水解产物后才能进入体内, 而现有的研究^[7]表明, 花色苷在小肠部位能以原型被吸收而进入血液循环。本研究的实验结果显示, 患者口服黑米皮后, 花色苷能以糖苷原型吸收并出现在血液中, 但表现为低吸收、低代谢的特点, 这与其他植物中花色苷类物质的代谢研究结果基本一致^[8]。

3.2 膳食补充黑米皮对患者抗氧化能力的影响

人体内存在多种由酶系和非酶系物质组成的抗氧化体系, 在阻止氧自由基的损伤中起着重要作用。TAC 是对机体总抗氧化能力大小的检测。本研究显示, 黑米皮干预组患者治疗后血浆中 TAC 水平显著高于对照组, 但 SOD 活性的两组差异不大, 表明黑米皮可增强冠心病患者体内的抗氧化

能力, 而且主要表现为增加了血浆内非酶系抗氧化物质的含量, 我们推测这种抗氧化作用可能是由于黑米皮中的花色苷物质以原型的形态被人体吸收后直接发挥其抗氧化作用, 或者黑米皮膳食补充后改善的是机体组织内抗氧化酶的活性而非血浆中游离的抗氧化酶的活性。

3.3 补充黑米皮对患者心血管危险因素的影响

慢性心脑血管病的主要发病机理和病理基础是 As 的形成, 而现有研究多支持 As 是血管内皮损伤后的一种缓慢而复杂的炎症性增生性疾病^[9]。循环血清中炎症标志物水平能间接反映 As 斑块的活动程度, 因此, 检测 sVCAM- 1、sCD40L 和 hs- CRP 水平的高低对于冠心病患者可能具有重要的临床意义^[10-12]。本次研究显示, 经 6 个月干预治疗后, 黑米皮组患者的 sVCAM- 1、sCD40L 和 hs- CRP 较治疗前有明显的改善, 而对照组患者的 sVCAM- 1、sCD40L 和 hs- CRP 水平无明显的变化。有研究表明^[13], 体内 VCAM- 1、CD40L 和 hs- CRP 含量的增高主要是由体内活性氧自由基生成过多造成的, 因此, 黑米皮抗炎作用可能主要来自黑米皮中富含的具有抗氧化特性的花色苷类物质。

此外, 血脂紊乱尤其是 LDL 胆固醇升高也与 As 发生密切相关。但在本次试验中, 我们并没有观察到膳食补充黑米皮能有效的降低 CHD 患者的各种血脂水平, 这与我们之前的动物实验结果相悖, 这种现象可能与参与本次试验部分患者长期服用他汀类药物而且采取低脂饮食导致其血脂水平在参与试验时已处于相对正常的状况从而掩盖了富含花色苷的黑米皮的降脂作用^[14-15]。然而也可

能膳食补充此剂量的黑米皮尚未能起到降低人群血脂水平的效果。

综上所述,膳食补充黑米皮可以作为药物治疗的一种辅助和补充而增强冠心病患者血浆中的抗氧化能力并改善部分与心血管疾病相关的危险因素,黑米皮对于冠心病患者的保护作用可能与其富含具有抗氧化和抗炎特性的花色苷类物质有关。

参考文献:

- [1] XIA M, HOU M, ZHU H, et al. Anthocyanins induce cholesterol efflux from mouse peritoneal macrophages: the role of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -liver X receptor α -ABCA1 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(44): 36792-36801.
- [2] XIA M, LING W, ZHU H, et al. Anthocyanin prevents CD40-activated proinflammatory signaling in endothelial cells by regulating cholesterol distribution [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(3):519-524.
- [3] LING W H, CHENG Q X, MA J, et al. Red and black rice decrease atherosclerotic plaque formation and increase antioxidant status in rabbits [J]. *J Nutr*, 2001, 131(5):1421-1426.
- [4] HU C, ZAWISTOWSKI J, LING W H, et al. Black rice (*Oryza sativa* L. indica) pigmented fraction suppresses both reactive oxygen species and nitric oxide in chemical and biological model systems [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(18): 5271-5277.
- [5] GUO H, LING W, WANG Q, et al. Effect of anthocyanin-rich extract from black rice (*Oryza sativa* L. indica) on hyperlipidemia and insulin resistance in Fructose-fed rats [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2007, 62(1):1-6.
- [6] XIA X, LING W, MA J, et al. An anthocyanin-rich extract from black rice enhances atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Nutr*, 2006, 136(8):2220-2225.
- [7] TALAVERA S, FELGINES C, TEXIER O, et al. Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats [J]. *J Nutr*, 2004, 134(9):2275-2279.
- [8] WU X, CAO G, PRIOR R L. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry [J]. 2002, 132(7): 1865-1871.
- [9] LIBBY P, RIDKER P M, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9):1135-1143.
- [10] 田敏,刘安丽,魏玉静,等.冠心病患者外周血可溶性细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、CD18及P选择素检测 [J]. *郑州大学学报:医学版*, 2005,(5): 900-901.
- [11] 边昶,陈鹏.可溶性CD40配体与急性冠脉综合征研究进展 [J]. *浙江医学*, 2004,(11):873-875.
- [12] 王伟,周小辉,王欣,等. C反应蛋白在不稳定型心绞痛及急性心肌梗塞预后预测中的价值 [J]. *中山大学学报*, 2000,21(3):223-225.
- [13] LYON C J, LAW R E, HSUEH W A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6):2195-2200.
- [14] CARROLL K K. Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein [J]. *J Am Diet Assoc*, 1991, 91(7):820-827.
- [15] DEWELL A, HOLLENBECK C B, BRUCE B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1):118-121.

(编辑 刘清海)