

บทความปริทัศน์

สารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวน และผลทางเวชกรรมในมนุษย์และสัตว์ทดลอง

รัตนา ทรัพย์บำเรอ

บทคัดย่อ

สารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวน เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่สร้างขึ้นโดยธรรมชาติ และเป็น กลุ่มที่แสดงความเป็นฮอร์โมนเพศหญิง โดยเป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายฮอร์โมนเพศหญิงที่เรียกว่า “เอสโตรเจน” และสามารถทำหน้าที่เลียนแบบหรือขัดขวางการทำงานของฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ ซึ่งสารกลุ่มไอโซฟลาโวนพบมากในถั่วเหลือง และผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า สารกลุ่มไอโซฟลาโวนในอาหารมีประโยชน์กับผู้สูงอายุเป็นอย่างมาก จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาจำนวนมาก ศึกษาถึงประโยชน์ของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนต่อสุขภาพของผู้สูงอายุ โดยเฉพาะหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยพบว่าการรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก โรคหัวใจ และลดปริมาณสารคอเลสเตอรอลในกระแสเลือด นอกจากนี้ยังป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก และอาการร้อนวูบวาบ อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในกลุ่มอายุอื่นยังไม่ชัดเจนนัก ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนขึ้น

คำสำคัญ : ไฟโตเอสโตรเจน, ไอโซฟลาโวน, ผู้สูงอายุ, สุขภาพ

บทนำ

สารไฟโตเอสโตรเจน (Phytoestrogen) เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่สร้างขึ้นโดยธรรมชาติ ซึ่งพบในพืช โดยเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายฮอร์โมนเพศหญิงที่เรียกว่า “เอสโตรเจน (Estrogen)” สารนี้ออกฤทธิ์ได้ทั้งเสริม (Estrogenic effect) และต้านเอสโตรเจน (Anti-estrogenic effect) ซึ่งการรับประทานอาหารที่มีไฟโตเอสโตรเจน สารนี้จะไปแย่งจับกับรีเซพเตอร์ของเซลล์เอสโตรเจน (Estrogen receptor) กับฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกาย และออกฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจน หรืออาจออกฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมนเอสโตรเจน สารไฟโตเอสโตรเจนสามารถแบ่งออกเป็น ๓ ชนิด ดังนี้^{๑-๒}

๑. ไอโซฟลาโวน (Isoflavone) พบมากในพืชจำพวกฝัก และถั่วชนิดต่างๆ (โดยเฉพาะถั่วเหลือง) และในผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง (เช่น นม ถั่วหู้) สารประกอบสำคัญกลุ่มนี้ประกอบด้วย เจนิสทิน (Genistein) และเดดซีน (Daidzein)

๒. ลิกแนน (Lignan) พบมากในธัญพืช เมล็ดพืช และผลไม้แห้ง

๓. คูมิสแตน (Coumestran) พบมากในอาหารจำพวกเดียวกับลิกแนน แต่พบมากที่สุดในเมล็ดถั่ว

อาหารของมนุษย์ส่วนมากจะเป็นสารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวน ดังนั้นในปัจจุบันการวิจัยส่วนมากมุ่งเน้นความสนใจที่สารกลุ่มไอโซฟลาโวน

ตารางที่ ๑ การศึกษาผลของสารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้หญิง

ประชากรตัวอย่าง	สิ่งที่ตรวจวัด	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
หญิงวัยหมดประจำเดือน คอเลสเตอรอล ๓๐ คน		ปริมาณสารไอโซฟลาโวนไม่มีผลต่อระดับคอเลสเตอรอลในเลือด	Tormala et al., 2006 ^{๑๑}
หญิงวัยหมดประจำเดือน กลูโคส, ระดับไขมัน ๒๐๓ คน		ปริมาณสารไอโซฟลาโวนมีผลทำให้ระดับกลูโคสลดลงแต่ปริมาณสารไอโซฟลาโวนไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด	Ho et al., 2007 ^{๑๐}
หญิงวัยหมดประจำเดือน มะเร็งเต้านม ๓๘๗ คน		ปริมาณสารเจนิสทินที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้มีความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมลดลง	Verheus et al., 2007 ^{๑๒}
หญิงวัยหมดประจำเดือน มะเร็งเยื่อบุผนังมดลูก ๔๕๖ คน		การรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวน คูมิสแตนและลิกแนนมากขึ้นมีผลทำให้มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูกลดลง	Horn-Ross et al., 2003 ^{๑๓}
หญิงวัยหมดประจำเดือน ความหนาแน่นของมวลกระดูก ๓๘๕ คน		การรับประทานอาหารที่มีสาร เจนิสทินมากขึ้นมีผลทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกมากขึ้น	Marini et al., 2007 ^{๑๔}
หญิงวัยเจริญพันธุ์ ๒๘ คน	ระดับไขมันฮอร์โมนเพศ (LH, FSH, prolactin, estradiol, progesterone, cortisol)	ปริมาณสารไอโซฟลาโวนไม่มีผลต่อระดับไขมันและฮอร์โมนเพศในเลือด	Chearskul et al., 2006 ^{๑๕}
หญิงที่เป็นโรคมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูก ๔๒๔ คน	มะเร็งเยื่อบุผนังมดลูก	การรับประทานอาหารที่มีสารไฟโตเอสโตรเจนมากขึ้นมีผลทำให้มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูกลดลงในผู้หญิงที่พอม	Bandera et al., 2009 ^{๑๖}

ตารางที่ ๒ การศึกษาผลของสารไฟโตรเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้ชาย

ประชากรตัวอย่าง	สิ่งที่ตรวจวัด	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
ชายวัยเจริญพันธุ์ ๕๕ คน คุณภาพอสุจิ		ปริมาณการรับประทานถั่วเหลืองเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ปริมาณอสุจิลดลง	Chavarro et al., 2008 ^a
ชายวัยเจริญพันธุ์ ๒๐ คน	ระดับไขมันและฮอร์โมนเพศ (testosterone, DHT, estradiol, estrone, SHBG, albumin)	การรับประทานถั่วเหลืองมากขึ้นมีผลทำให้ระดับสารเทสโทสเตอโรนลดลง	Gardner-Thorpe et al., 2003 ^b
ชายที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งลูกอัณฑะ ๕๒ คน	มะเร็งลูกอัณฑะ	การรับประทานอาหารที่มีสารเจนิสทิน เคดซีน และอีคอลลามากขึ้นมีผลทำให้ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งลูกอัณฑะลดลง	Ozasa et al., 2004 ^c
ชายที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งลูกอัณฑะ ๑,๔๕๕ คน	มะเร็งลูกอัณฑะ	การรับประทานอาหารที่มีสารไฟโตเอสโตรเจนมากขึ้นมีผลทำให้ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งอัณฑะลดลง	Hedelin et al., 2006 ^d

ตารางที่ ๓ การศึกษาผลของสารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวนในสัตว์ทดลอง

ประชากรตัวอย่าง	สิ่งที่ตรวจวัด	ผลการศึกษา	เอกสารอ้างอิง
หนูเพศเมียวัยเจริญพันธุ์	มะเร็งช่องคลอด	การรับประทานสารเจนิสทินและเดคซินมากขึ้น มีผลทำให้มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องคลอดมากขึ้น	Thigpen et al., 2001 ^{๑๑}
หนูเพศผู้วัยเจริญพันธุ์	ฮอร์โมนเพศ (testosterone, LH, FSH)	การสัมผัสสารเดคซินเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ระดับเทสโทสเตอโรนลดลง และมีผลทำให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศลดลง	Pan et al., 2008 ^{๒๐}
ลิงเพศผู้วัยเจริญพันธุ์	พฤติกรรมก้าวร้าว	การสัมผัสสารไอโซฟลาโวนเพิ่มขึ้นมีผลทำให้พฤติกรรมก้าวร้าวมากขึ้น	Simon et al., 2004 ^{๑๕}
หนูเพศผู้วัยเจริญพันธุ์	ฮอร์โมนเพศ (DHT)	การรับประทานแป้งถั่วเหลืองมีผลทำให้ระดับฮอร์โมนเพศชาย (DHT) ลดลง	Yi et al., 2002 ^{๑๔}
การสัมผัสในช่วงตั้งครรภ์และให้น้ำนมของหนู	ฮอร์โมนเพศ และพฤติกรรมทางเพศ, ขนาดอวัยวะเพศ	การสัมผัสสารเจนิสทินช่วงตั้งครรภ์และช่วงให้น้ำนมมีผลทำให้ มีขนาดอวัยวะเล็ก มีความเป็นสัดช้ากว่าปกติ มีพฤติกรรมทางเพศผิดปกติ ระดับเทสโทสเตอโรนต่ำกว่าปกติ	Wisniewski et al., 2003 ^{๒๑}
การสัมผัสในช่วงตั้งครรภ์ของหนู	จำนวนไข่อิโอไอโซท์	การสัมผัสสารเจนิสทินในช่วงตั้งครรภ์มีผลทำให้จำนวนโอไอโซท์มากขึ้น	Jefferson et al., 2002 ^{๒๒}
การสัมผัสในช่วงตั้งครรภ์ของหนู	วงจรการมีประจำเดือน และลักษณะอวัยวะเพศ	การสัมผัสสารเจนิสทินเพิ่มขึ้นในช่วงตั้งครรภ์มีผลทำให้วงจรการมีประจำเดือนผิดปกติ และมีอวัยวะเพศสืบพันธุ์ผิดปกติในหนูตัวเมีย แต่ไม่พบความผิดปกติในหนูตัวผู้	Nagao et al., 2001 ^{๒๐}
การสัมผัสในช่วงตั้งครรภ์ของหนู	การอักเสบยับยั้ง	การสัมผัสสารเจนิสทินและเดคซินในช่วงตั้งครรภ์มีผลทำให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น	Seibel et al., 2008 ^{๒๔}

ผลทางเวชกรรมของสารไฟโตเอสโตรเจน กลุ่มไอโซฟลาโวน ในผู้หญิงและสัตว์ทดลองเพศเมีย

ตารางที่ ๑ และตารางที่ ๓ แสดงการศึกษาผลของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้หญิงและสัตว์ทดลองเพศเมียในช่วงปี ค.ศ. ๒๐๐๑ - ๒๐๐๕ ซึ่งมีทั้งที่แสดงถึงประโยชน์และผลเสียต่อสุขภาพของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้หญิงและสัตว์ทดลองเพศเมีย

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้หญิงพบว่าสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในอาหารมีประโยชน์กับหญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นอย่างมาก โดยการศึกษาส่วนมากพบว่าการรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในหญิงวัยหมดประจำเดือน และบางการศึกษาพบว่ายังช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเยื่อบุผนังมดลูก ลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจ ลดระดับน้ำตาลในเลือด มีความสามารถในการจดจำดีขึ้น ลดอาการร้อนวูบวาบในวัยหมดประจำเดือน นอกจากนี้ การรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนมากขึ้นมีผลทำให้ความหนาแน่นของมวลกระดูกมากขึ้นในหญิงวัยหมดประจำเดือน^{๓๐}

อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยบางส่วนขัดแย้งกับผลการวิจัยข้างต้น โดยพบว่าสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในอาหารมีผลเสียต่อสุขภาพ โดยเฉพาะการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า การรับประทานสารกลุ่มไอโซฟลาโวนมากขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องคลอดมากขึ้นในหนูเพศเมียวัยเจริญพันธุ์^{๓๑} และยังมีการศึกษาวิจัยจำนวนหนึ่งที่ไม่พบความสัมพันธ์ของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนต่อสุขภาพเลย^{๓๒,๓๓}

ผลทางเวชกรรมของสารไฟโตเอสโตรเจน กลุ่มไอโซฟลาโวน ในผู้ชายและสัตว์ทดลองเพศผู้

ตารางที่ ๒ และตารางที่ ๓ แสดงการศึกษาผลของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้ชายและสัตว์ทดลองเพศผู้ในช่วงปี ค.ศ. ๒๐๐๑ - ๒๐๐๕ ซึ่งมีทั้งที่แสดงถึงประโยชน์และผลเสียต่อสุขภาพของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้ชายและสัตว์ทดลองเพศผู้

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในผู้ที่มิมีประโยชน์ต่อสุขภาพ พบว่าการรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนมากขึ้นมีผลช่วยลดความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งอัณฑะในชายวัยสูงอายุ^{๓๔,๓๕}

สำหรับการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผลของ

สารกลุ่มไอโซฟลาโวนในแง่ผลเสียต่อสุขภาพ พบว่าปริมาณการรับประทานถั่วเหลืองเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ปริมาณอสุจิและปริมาณฮอร์โมนเพศชายลดลงในชายวัยเจริญพันธุ์^{๓๖,๓๗} สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในสัตว์ทดลองมีผลทำให้ปริมาณฮอร์โมนเพศลดลง สัตว์มีพฤติกรรมทางเพศผิดปกติ และอวัยวะเพศแข็งตัวลดลงในสัตว์เพศผู้วัยเจริญพันธุ์^{๓๘-๔๐}

การสัมผัสสารไฟโตเอสโตรเจนกลุ่มไอโซฟลาโวนในช่วงตั้งครรภ์และให้นม

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาในมนุษย์ แต่พบการศึกษาในสัตว์ทดลอง (ตารางที่ ๑) โดยพบว่า การสัมผัสสารกลุ่มไอโซฟลาโวนช่วงตั้งครรภ์และช่วงให้นมมีผลทำให้สัตว์ตัวผู้มีขนาดอวัยวะเล็ก มีความเป็นสัดช้ากว่าปกติ มีพฤติกรรมทางเพศผิดปกติ ระดับฮอร์โมนเพศต่ำกว่าปกติ สำหรับสัตว์ตัวเมียพบว่าการสัมผัสสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในช่วงตั้งครรภ์มีผลทำให้อวัยวะเพศสืบพันธุ์ผิดปกติ^{๔๑-๔๔}

สรุป

การรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนสูงมีผลทางคลินิกทั้งในแง่ดีและแง่ลบ โดยผลทางคลินิกในแง่ดีจากการรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนสูง จะพบมากในวัยผู้สูงอายุ ในทางกลับกัน ผลทางคลินิกในแง่ลบจากการรับประทานอาหารที่มีสารกลุ่มไอโซฟลาโวนสูง จะพบมากในวัยเจริญพันธุ์ โดยส่วนมากจะเป็นผลการวิจัยในสัตว์ทดลอง ดังนั้นผลทางเวชกรรมขึ้นกับช่วงวัยของการได้รับสารกลุ่มไอโซฟลาโวน โดยสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในอาหารมีประโยชน์กับผู้สูงอายุ โดยเฉพาะหญิงวัยหมดประจำเดือนเป็นอย่างมาก ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้สูงอายุมีการผลิตฮอร์โมนเพศลดลง การรับประทานสารไฟโตเอสโตรเจนคล้ายกับการปรับสมดุลของฮอร์โมนเพศในร่างกาย และเป็นการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนจากธรรมชาติมาทดแทนฮอร์โมนเพศในร่างกายที่ขาดหายไป อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของสารกลุ่มไอโซฟลาโวนในกลุ่มอายุอื่นยังไม่ชัดเจนนัก ซึ่งควรได้รับการศึกษาวิจัยในประเด็นนี้มากขึ้นเพื่อให้ได้รับคำตอบที่ชัดเจนขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดร.ไมตรี สุทธจิตต์ ที่ได้สละเวลาให้คำแนะนำในการเขียนบทความ

เอกสารอ้างอิง

๑. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2002;18: 379-402.
๒. Yildiz F. *Phytoestrogens in Functional Foods*. Taylor & Francis Ltd; 2005;3-5:210-11
๓. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:364-73.
๔. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1,158-64.
๕. Wanibuchi H, Jin SK, Salim E, Morimura K, Fukushima S. Toxicity vs. beneficial effects of phytoestrogens. *Pure appl chem* 2003;75:2,047-53.
๖. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:839-47.
๗. Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57:260-77.
๘. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clinical oncol* 2007;25:648-55.
๙. Bandera EV, Williams MG, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, Soslow R, Zaubner AG, Olson SH. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes Control* 2009; in press.
๑๐. Ho SC, Chen YM, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavone supplementation and fasting serum glucose and lipid profile among postmenopausal Chinese women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2007;14:905-12.
๑๑. Thigpen JE, Locklear J, Haseman JK, Saunders H, Grant M.F., Forsythe D.B. Effects of the dietary phytoestrogens daidzein and genistein on the incidence of vulvar carcinomas in 129/J mice. *Cancer Detect Prev* 2001;25:527-32.
๑๒. Chearskul S, Supingklud N, Nitithamyong A, Sirichakwal P. Assessment of hormonal and metabolic effects of dietary fiber in young Thai women. *J Med Assoc Thai* 2006;89:997-1,003.
๑๓. Tormala RM, Nikander E, Tiitinen A, Vaisanen-Tommiska M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Serum cholesterol efflux potential in postmenopausal women treated with isolated isoflavones. *Menopause* 2006; 13:96-101.
๑๔. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 2004;95:65-71.
๑๕. Hedelin M, Klint A, Chang ET, Belloc R, Johansson JE, Andersson SO, et al. Dietary phytoestrogen, serum enterolactone and risk of prostate cancer: the cancer prostate Sweden study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2006;17:169-180.
๑๖. Gardner-Thorpe D, O'Hagen C, Young I, Lewis SJ. Dietary supplements of soya flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur J Clin Nutr* 2003;57: 100-106.
๑๗. Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod* 2008;23:2,584-90.
๑๘. Yi MA, Son HM, Lee JS, Kwon CS, Lim JK, Yeo YK, et al. Regulation of male sex hormone levels by soy isoflavones in rats. *Nutr Cancer* 2002;42: 206-10.
๑๙. Simon NG, Kaplan JR, Hu S, Register TC, Adams MR. Increased aggressive behavior and decreased affiliative behavior in adult male monkeys after long-term consumption of diets rich in soy protein and isoflavones. *Horm Behav* 2004;45:278-284.
๒๐. Pan L, Xia X, Feng Y, Jiang C, Cui Y, Huang Y. Exposure of juvenile rats to the phytoestrogen daidzein impairs erectile function in a dose-related manner in

- adulthood. *J Androl* 2008;29:55-62.
๒๑. Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, Nakagomi M, Usumi K, Ono H. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reprod Toxicol* 2001;15:399-411.
๒๒. Jefferson WN, Couse JF, Padilla-Banks E, Korach KS, Newbold RR. Neonatal exposure to genistein induces estrogen receptor (ER) alpha expression and multioocyte follicles in the maturing mouse ovary: evidence for ERbeta-mediated and nonestrogenic actions. *Biol Reprod* 2002;67:1,285-96.
๒๓. Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart J.P. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J Urol* 2003;169:1,582-86.
๒๔. Seibel J, Molzberger AF, Hertrampf T, Laudénbach-Leschowski U, Degen GH, Diel P. In utero and postnatal exposure to a phytoestrogen-enriched diet increases parameters of acute inflammation in a rat model of TNBS-induced colitis. *Arch Toxicol* 2008; 82:942-50.