

산 · 학 · 연 논문

여성 갱년기 개선 소재 렉스플라본(회화나무 열매 추출물)과 이소플라본의 새로운 발견

최수영 · 윤성호 · 민복기^{*}

(주) 노바렉스

Rexflavone (Sophorae Fructus Extract) for Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women and New Aspects of Isoflavones

Suyoung Choi, Sungho Yun, and Bokkee Min^{*}

NOVAREX Co., Ltd.

서 론

회화나무는 *Sophora japonica* L.이라는 학명을 지닌 나무로, 한국과 중국에서는 회화나무를 집에 심으면 가문에 큰 인물이나 학자가 난다고 하여 학자나무로 불리며, 평민이 아닌 오직 선비와 양반가에서만 정원수로 심어질 정도로 길상목으로 여겨져 왔고, 민간 및 한방에서는 항염, 지혈, 고혈압, 치질, 습진 치료에 탁월한 효능을 지닌 나무로 잘 알려져 있다. 이 회화나무에는 10월에 염주 모양의 열매가 익는데, 이 열매를 괴각(Sophorae Fructus)이라 부르며, 괴각과 나무에는 루틴과 퀘르세틴과 같은 플라보노이드가 많고, 생리적 활성이 강한 소포리코사이드(sophoricoside)가 다량으로 함유되어 있다(1,2).

회화나무 열매 추출물이 여성 갱년기 건강 개선에 탁월한 효능을 발휘할 수 있는 이유는 바로 이 소포리코사이드의 기능성에 있다(2,3). 우리가 잘 알고 있듯이, 여성의 갱년기는 여성 호르몬인 에스트로겐의 분비가 극감하는 폐경기 여성에게 나타나는 질환으로, 현재 여성 갱년기 증상을 완화하기 위한 의학적 방법 중 하나는 에스트로젠 호르몬을 인위적으로 주사를 통해 넣어주는 것이다(4,5). 그러나 에스트로젠이 지나치게 많아지게 되면 유방암의 발생이 증가할 수 있는 위험성이 있어, 에스트로젠 호르몬 요법은 사용에 제한이 있을 수밖에 없다. 이러한 이유로 여성 갱년기에 대한 새로운 소재가 요구되었다. 이 와중에 이소플라본의 하나인 genistein이 유방암 세포에 대한 항분화 효과가 있음이 확인되어(6) 호르몬 대체요법에 의해 유발되는 유방암 발생을 막을 수 있는 좋은 소재로 대두되기 시작하였다. 이후 수많은 논문들이 genistein 등의 이소플라본의 항암 효과와 여성 갱년기 개선에 효과가 있음을 확인하였고(7-11), 갱년기 여성들이 공통적으로 가지고 있는 대사질환의 예방에도 효과적임이 확인되

었다(12,13). 최근 들어서는 수많은 유방암 치료 효과에 대한 연구 결과들까지 나오고 있어 이소플라본의 유방암의 발생, 재발, 사망을 줄여준다는 것을 확인하였다(14).

이와 같이 여성 갱년기뿐 아니라 갱년기 여성들이 공통적으로 가지고 있는 질환 예방에 효과적인 이소플라본 중에서 국내에서 연구되고 갱년기 여성 건강에 도움을 주는 소재로 개발된 회화나무 열매 추출물인 렉스플라본에 대해 소개하고자 한다.

회화나무 열매 유래의 렉스플라본

회화나무 열매인 괴각에는 다양한 종류의 항산화 물질을 많이 포함하고 있는 것으로 알려져 있다. 알려진 물질로는 루틴과 퀘르세틴과 같은 플라보노이드와 갱년기 건강에 탁월한 소포리코사이드 등이 있다(1,2). 이러한 생리활성 물질을 분리하기 위하여 건조된 괴각으로부터 80% 아세톤으로 3일 동안 추출하고 농축하였다. 그리고 Sephadex LH-20 컬럼에 물과 메탄올을 이용하여 총 8개의 분획을 얻었다. 얻어진 분획은 DPPH radical scavenging activity를 활용하여 항산화 능력을 측정하였고 NMR을 이용하여 각 분획의 주요성분이 분석되었다. 각 분획의 항산화 분석 결과는 Table 1과 같았다. 그리고 분석된 각 물질은 Fig. 1과 같았다.

1번 분획의 물질은 genistein으로 이미 잘 알려져 있는 대표적인 이소플라본이었다. 그리고 2번 분획의 물질은 소포리코사이드로 genistein의 당화합물(Genistein-4'-O- \downarrow -D-glucopyranoside)이었다. 3번 분획의 물질은 역시 genistein의 다른 종류의 당화합물(Genistein-4'-O- \uparrow -L-rhamnopyranoside)이었다. 그리고 4번 역시 또 다른 genistein의 당화합물(Genistein-4'-O- \uparrow -L-rhamnopyranosyl-(12)- \downarrow -D-glucopyranoside)이었다. 그리고 5번, 6번, 7번의 경우는 이소플라본이 아니고 플라보노이드였다. 5번과 6번의 경우 kaempferol의 당

^{*}Corresponding author

E-mail: Bokkee@novarex.co.kr, Phone: 02-587-0019

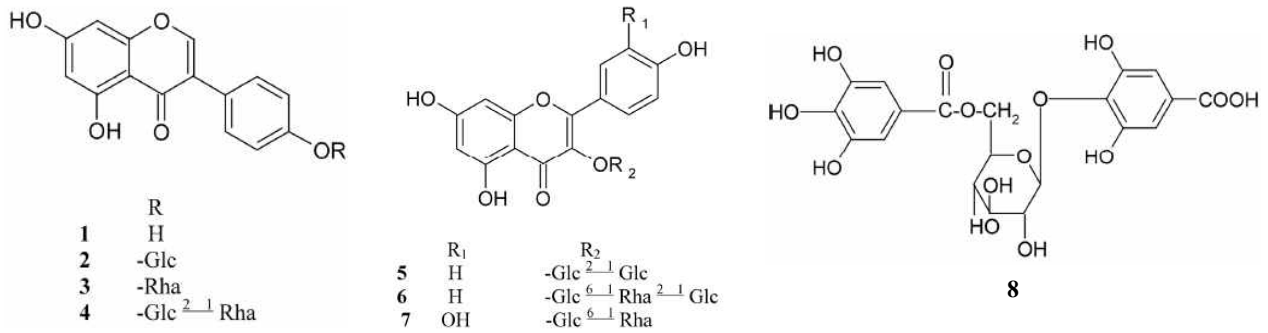


Fig. 1. The structure of compounds 1~8.

Table 1. Antioxidative activities of compounds 1~8 isolated from *Sophorae Fructus*

Compounds	IC ₅₀ (μg/mL)
1	377.8
2	>1000
3	616.7
4	680.6
5	>1000
6	>1000
7	38.3
8	17.1
L-Ascorbic acid ¹⁾	16.4

¹⁾Used as a positive control.

Each data represents three independent tests assayed in triplicate.

화합물로 각각 Kaempferol-3-O-↓-D-sophoroside (5), Kaempferol-3-O-↓-D-glucopyranosyl-(1→2)-↑-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-↓-D-glucopyranoside(6)이었다. 7번 분획의 물질은 Rutin이었으며 마지막 8번 분획의 화합물은 Gallic acid 4-O-↓-D-(6'-O-galloyl)-glucopyranoside였다. 확인된 피각에 포함된 화합물은 예상과 같이 항산화 능력이 좋은 이소플라본과 플라보노이드 계열의 화합물이었으며 기대한 결과대로 소포리코사이드를 다량으로 포함하고 있었다. 그리고 건강기능식품의 원료로 사용하기 위하여 피각은 60% 에탄올을 이용하여 대량 추출되고 여과 후 농축, 건조 분쇄되었다. 이렇게 추출된 결과물은 HPLC 분석을 통해 소포리코사이드가 10~15% 정도 함유된 추출물임이 확인되었다(Fig. 2). 그리고 이 추출물은 소포리코사이드 이외에도

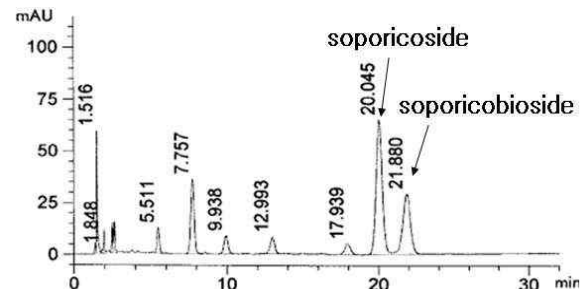


Fig. 2. HPLC profile of Rexflavone.

다양한 플라보노이드를 다량 함유하고 있으며, 소포리코사이드에 당이 하나 더 붙어 있는 소포리코비오사이드도 약 7% 정도 함유하고 있다. 이 추출물은 렉스플라본으로 상표 등록되어, 이후에 진행된 모든 실험은 이렇게 얻어진 추출물을 이용하였다.

렉스플라본의 *in vitro* 실험 결과

얻어진 렉스플라본을 활용하여 갱년기 관련 실험과 골대사 관련 시험관 시험들이 진행되었는데, 그 결과는 Table 2와 같다.

시험관 시험은 MG-63 osteoblast-like cell을 이용하여 수행되었으며, 골대사와 갱년기 증상과 관련하여 항산화, 항세포사멸 정도와 세포 보호 효과, osteoblast 세포의 증식 효과 등의 개선을 확인하였고, RT-PCR과 ELISA를 통해 파골 작용을 유발하는 IL-1b와 IL-6의 발현 및 생성이 감소됨을 확인하였다. 또한 조골세포의 증

Table 2. The summary of *in vitro* results for postmenopausal symptoms and bone metabolism

	Biomarker	Results
Postmenopausal symptom	Anti-inflammation	Decrease of NO and iNOS
	Anti-oxidation	Increase of glutathione
	Anti-apoptosis	Decrease of caspase-3
	Cell protection	Decrease of LDH
Bone metabolism	Osteoblast	Increase of osteoblast
	IL-1b & IL-6	Suppression of expression
	IGF-1 & TGF-β	Increase of expression

Kim et al. (2), Joo et al. (15), Joo et al. (16), Joo et al. (17)

식을 유도하는 IGF-1과 TGF- β 역시 RT-PCR과 ELISA를 통해 증가됨을 확인하였다(2,15,16). 항염증 관련 실험은 BV2 cell을 사용하였으며, NO 측정은 NO scavenging test로 하였고 iNOS는 RT-PCR법을 이용하였다. NO와 iNOS는 모두 감소하여 항염증 작용도 확인하였다(17).

렉스플라본의 *in vivo* 동물실험 결과

갱년기는 에스트로젠 분비가 급격히 감소하면서 FSH (Follicle Stimulating Hormone)가 상대적으로 급격히 증가하여 생기는 것으로 알려져 있고 이로 인해 안면 홍조를 유발한다는 것이 잘 알려져 있는데(18), 난소가 적출된 동물은 에스트로젠이 분비되지 않아 FSH의 농도가 급격히 증가되기 때문에 안면 홍조에 대한 좋은 동물 모델로 이용되고 있다. 따라서 난소가 적출된 SD rat 암컷을 이용한 동물 실험이 수행되었고, 그 결과는 Fig. 3과 같다(17).

난소가 적출된 동물 모델을 이용하여 대사질환과 관련된 혈당, 총콜레스테롤, HDL, 체중 등이 조사되었다(17).

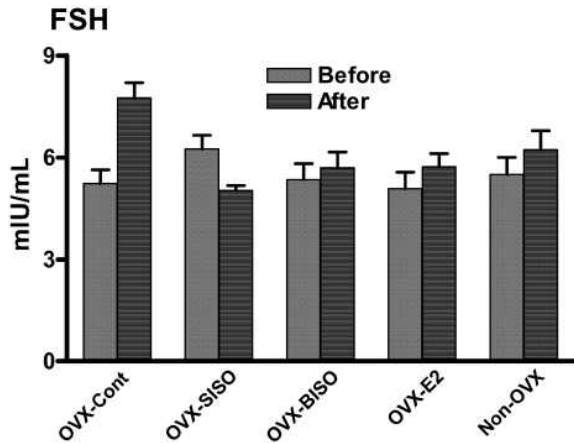


Fig. 3. Effect on the follicle stimulating hormone in all tested group. The values were measured at week-0 and week-4. The hormonal changes were analyzed after either the cessation or continuance of estrogen release. OVX-cont, ovariectomized; OVX-SISO, OVX dosed with isoflavones from Sophorae Fructus; OVX-BISO, OVX dosed with isoflavones from soybean; OVX-E2, OVX dosed with estradiol 17 β ; non-OVX, non-ovariectomized dosed with normal food. The values represent the mean \pm SD.

또한 정상 SD rat에서도 고지방 식이를 통해 고지혈증을 유발하여 같은 실험이 진행되었다(13). 그리고 난소가 적출된 SD rat에서 골대사 관련인 ALP, Dpd, Ca도 측정되었다(19). 결과는 Table 3과 같다.

동물 모델 실험을 통해 렉스플라본은 대사질환과 관련하여 혈당을 낮추고 총콜레스테롤 수치도 낮추어 주며, HDL-콜레스테롤을 높여 주어 정상 체중으로 회복되는 결과를 얻었다. 이는 갱년기에 빈번히 발생하는 심혈관 질환을 예방하며 비만도 억제함이 확인되었다. 아울러 안면 홍조 동물 모델을 통해 안면 홍조에도 도움이 될 수 있다는 간접적인 증거를 확보하였다. 갱년기 증상 중 대표적인 질환인 골다공증 예방에도 효과적임이 증명되었다.

렉스플라본의 독성시험 결과

독성시험은 GLP 인증기관인 바이오톡스텍에서 수행되었다. SD rat과 beagle dog에서 동시에 단회 투여 독성시험이 수행되었다. Rat의 경우, 암수 모두를 대상으로 0에서 2,000 mg/kg까지 어떠한 독성도 확인되지 않았다. Beagle dog 또한 0에서 2,000 mg/kg까지 어떠한 독성도 확인되지 않았다. 그리고 섭취량 결정을 위해 SD rat에서 0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg으로 2주간 독성시험을 수행하였을 때에도 어떠한 독성도 확인되지 않았다. 이 결과를 토대로 13주 반복 투여 독성시험이 0, 1,000, 1,500, 2,000 mg/kg으로 수행되었다. 13주 후 별다른 이상 증후가 없는 것으로 확인되어 NOAEL 값이 2,000 mg/kg으로 결정되었다. 유전 독성 유무를 확인하기 위해 염색체 이상시험, 복귀 돌연변이 시험, 소핵시험이 진행되었는데 어떠한 이상도 발견되지 않았다. 이상의 독성시험을 통해 렉스플라본은 매우 안전한 천연물임이 확인되었다.

렉스플라본의 인체적용시험 결과

인체적용시험은 전북대학교 임상시험센터와 차병원 임상시험센터에서 3년 6개월간 진행되었다. 40~60세 여성, BMI 30 미만, FSH 수치가 40 mIU/mL 이상, 에스트로젠 수치가 30 pg/mL 이하, 자연 폐경인을 대상으로 주평가 지표로 Kupperman index(KI), 부평가 지표로 FSH, E2, TG, TC, LDL, HDL로 하여 12주간 66명을 대상으로 수행되었다. 그리고 6주 내에 여성호르몬 요법을 받은 자, 수술에 의해 폐경인 자, 뇌혈관 질환자, 비정상적인 자궁

Table 3. The summary of *in vivo* results for postmenopausal symptoms and bone metabolism

	Biomarkers	Results
Postmenopausal symptom	Blood glucose, total cholesterol, HDL, weight FSH	Recover to normal Recover to normal
Bone metabolism	ALP, Dpd, Ca Trabecular bone	Recover to normal Decrease

Choi et al. (13), Joo et al. (17), Shim et al. (19)

Table 4. The change of Kupperman Index from baseline during treatment of Rexflavone

Symptoms	Rexflavone (n=35)	Placebo (n=31)	P-value
Hot flash	-5.14±3.30	-3.87±3.01	0.0542
Paresthesia	-2.06±1.78	-2.00±1.55	0.4453
Insomnia	-1.49±2.08	-1.03±1.92	0.1815
Nervousness	-1.20±1.47	-1.16±1.44	0.4573
Melancholia	-0.57±0.74	-0.52±0.77	0.3835
Vertigo	-0.40±0.60	-0.19±0.60	0.0848
Fatigue**	-1.00±0.97	-0.32±0.91	0.0024
Arthralgia/Myalgia	-0.37±0.88	-0.16±0.86	0.1654
Headache	-0.40±0.88	-0.13±0.62	0.0791
Palpitation	-1.31±0.87	-1.06±1.06	0.1486
Vaginal dryness	-0.97±0.79	-1.00±1.00	0.4486
Total KI score*	-14.91±8.79	-11.45±6.62	0.0392

Data values represent as mean±SD.

Significant difference between the placebo and Rexflavone groups (* $P<0.05$, ** $P<0.01$) (t-test).

출혈이 있는 자와 건강에 문제가 있는 자는 제외하였다. 인체적용시험은 이중 맹검, 무작위 위약 대조 시험으로 수행되었다. 시험 결과는 Table 4와 같다(3). 총 KI 값의 변화는 렉스플라본군(-14.91±8.79)이 대조군(-11.45±6.62)보다 유의적으로 감소($P<0.0392$)하여 여성 갱년기 건강에 효과적임이 확인되었는데, 특히 피로도 항목에서 매우 효과적임이 확인되었다. 여성 갱년기에 대한 인체적용시험은 11개 항목의 설문조사로 진행되는데, 한국인의 경우 11개 항목 중 평균적으로 3~5개 항목 정도만 해당되는 것으로 조사되고 있어 전체적인 KI 값이 유의성을 나타낸다는 것은 통계학적 관점에서 쉬운 일이 아니다. 이런 결과는 수많은 여성 갱년기 관련 연구에서 공통적으로 나타나는 결과이다(20-23).

그러나 초기 KI 값이 20 이하로 일부 증상이 약했던 피험자를 제외하고 추가적으로 얻은 결과를 살펴보면 Fig. 4와 같은 결과를 얻었으며, 안면 홍조($P=0.0315$), 불면증($P=0.0416$), 피로도($P=0.0023$), 두통($P=0.0383$)의 경우 추가적으로 유의적인 값을 보여주고 있다.

렉스플라본의 경우 국내 기술로 개발되어 시험관 시험, 동물 실험, 독성 실험 및 인체적용시험까지 완료되었다. 이 결과로 갱년기 예방, 치료에 효과적임이 입증되어 여

성 갱년기 건강에 도움을 줄 수 있는 개별인정 소재로 인정을 받았다.

최근 이소플라본 연구 결과

2000년 이전의 이소플라본 연구는 주로 갱년기 증상 개선, 골다공증 개선, 유방암 발생 감소 효과 등에 집중되어 있었다. 그러나 21세기에 들어와서는 지속적인 갱년기 증상 개선 효과 이외에도 정제된 이소플라본의 안전성과 약물동태학적 연구(24), 간암 관련 연구(25), 전립선암 관련 연구(26), 에스트로젠 수용체 유전자의 polymorphism과 유방암 관련 연구(27), 위암 관련 실험(28), 대사질환 관련 연구(29), 갱년기 여성의 피부 관련 연구(30), 질 위축 증상에 대한 이소플라본 겔 효과(31), 콩과 red clover의 이소플라본이 유방암의 발생, 재발, 사망률에 미치는 영향(14) 등 다양한 연구들이 수행되었다. 이러한 연구 결과들을 간단히 살펴보면, Bloedon 등(24)이 수행한 정제된 이소플라본의 안정성과 약물동태학적 연구 결과에서는 16 mg/kg의 genistein에서 어떠한 독성도 보이지 않았으며, 약물동태학적 결과에서 12~24시간의 간격으로 섭취할 경우 체내에 축적되지 않고 모두 배출됨을 확인하였다. Sharp 등(25)은 일본에서 코호트 연구와 케이스 연구를 통해 콩의 섭취가 간암에 미치는 영향에 대한 연구 결과를 발표하였는데, 미소 된장국과 콩 음식의 섭취가 간암의 발병 위험도를 낮추어 줌을 확인하였다. Yan과 Spitznagel(26)은 기존에 보고된 15개의 논문들을 토대로 콩 섭취와 전립선암과의 관계를 연구한 결과, 콩 음식의 종류와 양이 전립선암의 발생 위험을 감소시킬 수 있다고 보고하였다. Shu 등(32)은 유방암 진단을 받고 난 후 콩 음식의 섭취가 사망률과 재발율에 미치는 영향을 연구하였는데, 여성 유방암 환자들의 콩 음식 섭취가 유방암의 사망률과 재발율을 낮추어 준다는 결과를 얻었다. Iwasaki 등(27)은 일본인, 브라질에 사는 일본인, 브라질 사람을 대상으로 각각 에스트로젠 수용체 유전자의 polymorphism과 유방암 간의 연관성을 분석하였

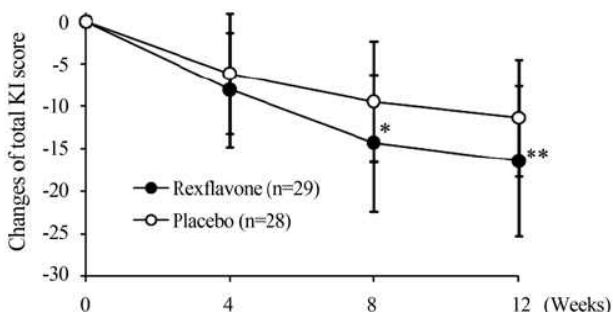


Fig. 4. The change of total Kupperman Index (KI) score by treatment of rexflavone for 12 weeks. Data values represent as mean±SD. Of subjects correspond to over score of 20 at baseline. Significant difference between rexflavone and placebo groups (* $P<0.05$, ** $P<0.01$) (t-test).

는데, 에스트로젠 수용체의 α -site와 β -site의 polymorphism이 유방암과 연관성이 전혀 없음을 확인하였고, 이소플라본과의 연관성을 분석한 결과, β -site에서의 polymorphism이 이소플라본의 유방암 억제 효과와 연관성이 있을 뿐만 아니라 이소플라본이 유방암의 발생 빈도를 낮추는 것으로 확인되었다. Ko 등(28)은 한국 내의 다기관 암 코호트 연구 결과를 보고하였는데, 혈중 대두 이소플라본의 농도를 확인하여 고농도 그룹과 저농도 그룹으로 나누어 위암 발생 관련 결과를 발표한 결과, 고농도 이소플라본을 가진 그룹이 위암에 대한 위험도가 낮은 것으로 확인되어 결과적으로 위암 발생 위험을 낮춰 줄 수 있음을 확인하였다. Squadrito 등(29)은 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 시험으로, 대사성 질환을 가진 갱년기 여성의 대사 및 심혈관계 위험 인자에 대한 genistein 효과에 대해 분석하였는데, 120명의 환자를 위약군과 54 mg의 genistein 투약군으로 나누어 1년간 연구한 결과, genistein 투약군에서만 공복 혈당, 공복 인슐린, 인슐린 저항성, LDL-콜레스테롤, 중성지방, visfatin, homocysteine, 혈압은 감소하였고, HDL-콜레스테롤과 adiponectin은 증가하였을 뿐만 아니라 위약군 이상의 부작용도 보이지 않았다. 이러한 결과는 genistein을 1년간 섭취할 경우 대사 질환이 있는 갱년기 여성의 당뇨와 심혈관 질환 관련 위험 요소들을 감소시킬 수 있음을 보여주는 것이라 할 수 있다. Patriarca 등(30)은 genistein과 estradiol이 갱년기 여성의 피부에 미치는 영향에 대해 이중 맹검, 위약 대조, 무작위 시험을 수행한 결과, 24주간 피부에 직접 발랐을 경우 피부의 hyaluronic acid의 농도가 증가됨을 확인하였고, estradiol이 훨씬 효과적임을 보여주었다. Lima 등(31)은 이중 맹검, 위약대조, 무작위 시험으로 질 위축증 환자에게 이소플라본 겔(4%)을 사용케 했을 때 증상이 개선됨을 보여 주었다. Fritz 등(14)의 연구 결과에 따르면 콩과 red clover의 이소플라본의 섭취가 유방암의 발생률, 재발률, 사망률까지 낮추어 주는 것으로 확인되었다.

이러한 이소플라본에 대한 많은 연구 결과들을 종합해 보면, 이소플라본은 골다공증과 여성 갱년기 건강에 매우 유용한 효과를 보여줄 뿐만 아니라, 유방암, 전립선암, 위암 및 간암 등을 대상으로 한 연구에서 이소플라본이 암의 발생 위험 외에도 재발까지 낮추어 줄 수 있음을 보여주었기 때문에, 이소플라본이 신체 건강에 매우 유용한 물질임을 알 수 있다. 특히 이러한 이소플라본의 유용성을 입증한 연구 결과들은 시험관 시험이나 동물실험이 아닌, 인체를 대상으로 한 수많은 연구 결과들로부터 직접 도출된 결론이기 때문에 이소플라본의 인체 유용성은 그만큼 과학적이고 신뢰적이라 할 수 있다. 그리고 이러한 기능성 외에도 이소플라본의 다양한 기능성에 대한 인체 대상 연구 결과들은 앞으로도 계속 증가할 것으로 기대된다.

따라서 여성과 남성들 모두 이소플라본을 꾸준히 섭취

하는 것이 젊고 건강한 신체를 오랫동안 유지하는데 큰 도움이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Park YK, Lee HJ, Choi DH, Kwon YH, Oh JS. 2002. Extractives from the bark of *Sophora japonica* L. *J Korean Wood Sci Tech* 30: 42-47.
2. Kim HJ, Kim MK, Shim JG, Yeom SH, Kwon SH, Lee MW. 2004. Anti-oxidation pnenolic compounds from *Sophorae fructus*. *Natural Product Science* 10: 330-334.
3. Lee J, Kim KW, Kim HK, Chae SW, Jung JC, Kwon SH, Rheu CH. 2010. The effect of rexflavone (*Sophorae fructus extract*) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Arch Pharm Res* 33: 523-530.
4. Whittington R, Faulds D. 1994. Hormone replacement therapy: I. A pharmacoeconomic appraisal of its therapeutic use in menopausal symptoms and urogenital estrogen deficiency. *Pharmacoeconomics* 5: 419-445.
5. Whittington R, Faulds D. 1994. Hormone replacement therapy: II. A pharmacoeconomic appraisal of its role in the prevention of postmenopausal osteoporosis and ischaemic heart disease. *Pharmacoeconomics* 5: 513-554.
6. Monti E, Sinha BK. 1994. Antiproliferative effect of genistein and adriamycin against estrogen-dependent and -independent human breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 14: 1221-1216.
7. Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. 1999. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology* 140: 1893-1900.
8. Messina MJ. 1999. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 70: 439S-450S.
9. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrito F. 2002. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 17: 1904-1912.
10. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. 2003. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 17: 45-49.
11. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. 2007. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 25: 648-655.
12. Irace C, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, Arcoraci V, Minutoli L, Di Benedetto A, Di Vieste G, de Gregorio C, Gnasso A, Corrao S, Licata G, Squadrito F. 2013. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 43: 1025-1031.
13. Choi SE, Shim JG, Oh MH, Kwon SH, Lee MW. 2009. Anti-hyperlipidemic effect of *Sophorae fructus* on hyperlipidemic rat induced by high fat-rich diet. *Kor J Pharmacogn* 40: 244-250.
14. Fritz H, Seely D, Flower D, Skidmore B, Fernandes R,

- Vadeboncoeur S, Kennedy D, Cooley K, Wong R, Sagar S, Sabri E, Ferqusson D. 2013. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer: a systemic review. *PLoS One* 8: e81968.
15. Joo SS, Kang HC, Lee MW, Choi YW, Lee DI. 2003. Inhibition of IL-1 β and IL-6 in osteoblast-like cell by isoflavones extracted from *Sophorae fructus*. *Arch Pharm Res* 26: 1029-1035.
 16. Joo SS, Won TJ, Kang HC, Lee DI. 2004. Isoflavones extracted from *sophorae fructus* upregulate IGF-I and TGF- β and inhibit osteoclastogenesis in rat born marrow cells. *Arch Pharm Res* 27: 99-105.
 17. Joo SS, Kwon SH, Hwang KW, Lee DI. 2005. Improvement of menopausal signs by isoflavones derived from *Sophorae fructus* in ovariectomized female rats and the antioxidant potentials in BV2 cells. *Arch Pharm Res* 28: 566-572.
 18. Øverlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. 2002. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. *Maturitas* 41: 69-77.
 19. Shim JG, Yeom SH, Kim HJ, Choi YW, Lee DI, Song KY, Kwon SH, Lee MW. 2005. Bone loss preventing effect of *Sophorae Fructus* on ovariectomized rats. *Arch Pharm Res* 28: 106-110.
 20. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. 2012. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 28: 203-207.
 21. Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY, Lu W, Liao HF, Verbruggen M, Fang S, Mai HY, Chen YM, Su YX. 2012. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 19: 791-798.
 22. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. 2007. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 58: 249-258.
 23. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. 2004. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol* 56: 407-412.
 24. Bloedon LT, Jeffcoat AR, Lopaczynski W, Schell MJ, Black TM, Dix KJ, Thomas BF, Albright C, Busby MG, Crowell JA, Zeisel SH. 2002. Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 76: 1126-1137.
 25. Sharp GB, Lagarde F, Mizuno T, Sauvaget C, Fukuhara T, Allen N, Suzuki G, Tokuoka S. 2005. Relationship of hepatocellular carcinoma to soya food consumption: a cohort-based, case-control study in Japan. *Int J Cancer* 115: 290-295.
 26. Yan L, Spitznagel EL. 2009. Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 89: 1155-1163.
 27. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T, Tsugane S. 2009. Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci* 100: 927-933.
 28. Ko KP, Park SK, Park B, Yang JJ, Cho LY, Kang C, Kim CS, Gwack J, Shin A, Kim Y, Kim J, Yang HK, Kang D, Chang SH, Shin HR, Yoo KY. 2010. Isoflavones from phytoestrogens and gastric cancer risk: a nested case-control study within the Korean Multicenter Cancer Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19: 1291-1300.
 29. Squadrito F, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, D'Anna R, Arcoraci V, Burnett BP, Minutoli L, Di Benedetto A, Di Vieste G, Cucinotta D, de Gregorio C, Russo S, Corrado F, Saitta A, Irace C, Corrao S, Licata G. 2013. Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 8: 3366-3374.
 30. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JR, Gomes RC, Soares JM Jr. 2013. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause* 20: 336-341.
 31. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. 2013. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 74: 252-258.
 32. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W. 2009. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 302: 2437-2443.