

蜂王浆治疗更年期综合征及其相关机制的研究进展

刘奕辰, 陈伊凡, 胡福良*

浙江大学动物科学学院, 杭州 310058

摘要:更年期综合征严重威胁更年期妇女健康, 目前临床上常采用激素替代疗法进行治疗, 虽疗效显著但存在诸多不良反应。蜂王浆作为一种天然物质具有广泛的生物学活性, 能有效治疗更年期综合征。本文对蜂王浆治疗更年期泌尿生殖道疾病、精神障碍、绝经后骨质疏松及心血管疾病等方面的作用及其可能的机制进行综述, 旨在为蜂王浆在更年期综合征治疗上的深入研究提供理论依据和新的思路。

关键词:蜂王浆; 更年期综合征; 泌尿生殖道疾病; 精神障碍; 骨质疏松症; 心血管疾病

中图分类号: S896.3

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)3-0538-07

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.3.027

Review on the treatment of menopausal syndrome with royal jelly and its mechanisms

LIU Yi-chen, CHEN Yi-fan, HU Fu-liang*

College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Abstract: Menopausal syndrome threatens the health of menopausal women seriously. At present, the hormone replacement is often applied in clinic, however, it also causes many adverse reactions. Royal jelly (RJ), a natural substance with diverse biological activities, can effectively improve menopausal syndrome. This article summarizes the effects and possible mechanisms of RJ in the treatment of menopausal urogenital diseases, mental disorders, postmenopausal osteoporosis and cardiovascular diseases, which will provide theoretical basis and new insights for the further study of RJ in treating menopausal syndrome.

Key words: royal jelly; menopausal syndrome; urogenital diseases; mental disorders; osteoporosis; cardiovascular diseases

更年期, 对女性来说, 是指卵巢功能从旺盛状态逐渐衰退到完全消失的一个时期, 亦是每一个妇女从生育期过渡到老年阶段的必经时期。更年期时由于体内雌激素水平的异常波动或剧烈下降引起机体植物神经功能紊乱、内分泌失调及免疫力低下, 出现经期紊乱、潮热出汗、心烦焦躁、肌肉关节疼痛、失眠抑郁等一系列症状, 甚至引起心血管疾病、骨质疏松等慢性疾病的发生^[1,2]。80% 以上的妇女在更年期时出现明显症状, 承受身体和心灵上的双重压力, 10% ~ 30% 妇女症状严重^[3], 对家庭及社会造成不利影响, 亟需医疗帮助。

目前临床上普遍采用激素替代疗法 (Hormone replacement therapy, HRT) 治疗更年期综合征 (Menopausal syndrome, MP), 能显著改善更年期相

关症状, 提高更年期妇女生活质量^[4]。但有研究表明, 长期应用雌激素易导致血栓形成, 甚至大大增加了心脏病、乳腺癌、子宫内膜癌等疾病的发生几率^[5]。因此, 寻找一种能达到治疗效果的天然替代物质尤为重要。

蜂王浆 (Royal jelly, RJ) 是哺育工蜂 (*Apis mellifera*) 咽下腺及上颚腺分泌的, 用以饲喂蜂王和 1 ~ 3 日龄幼虫的乳白色或淡黄色的浆状物质, 化学成分丰富且复杂^[6], 具有较高的营养和药用价值。目前, 国内外大量研究证明, RJ 具有免疫调节、抗菌、抗炎、抗氧化、调节心血管、降血脂及抗肿瘤等多种功能特性^[7]。由于其丰富的营养组分及广泛的药理活性, RJ 逐渐成为深受大众喜爱、风靡全球的保健佳品。

近来, 关于 RJ 的雌激素样作用的研究逐渐成为关注的热点, 有学者研究发现 RJ 能与雌二醇 (17 β -estradiol) 竞争结合 ER α 、ER β , 调节雌激素敏感基因

的表达,从而产生细胞功能^[8]。而且 RJ 的抗环境雌激素样作用^[9]及在 ER β 结合上的倾向性^[10]使其有望成为更为安全、有效的 HRT 的替代物质。

RJ 雌激素样作用的发现无疑为其在更年期相关疾病的药理和病理研究上提供了新的方向和思路。但目前,国内外对于 RJ 治疗更年期综合征的研究还较少且多局限于因雌激素缺乏而引起的泌尿生殖道疾病和绝经后骨质疏松等方面。考虑到 RJ 的多重功效,更年期还有很多可待进一步研究和探索的方向。本文就 RJ 对更年期综合征的治疗作用及其可能机制方面的研究进行综述,以期对 RJ 在更年期综合征治疗上的深入研究及开发利用提供参考。

1 泌尿生殖道疾病

泌尿生殖道疾病是影响更年期妇女生活品质的重要因素之一。更年期妇女体内雌激素水平大幅度下降,导致阴道上皮萎缩变薄,生殖道内杂菌繁殖,抑菌能力下降,使细菌性阴道感染频率高发^[11]。雌激素减少也会引起膀胱、尿道粘膜萎缩,使尿道变宽控制尿液能力下降,当萎缩加剧到一定程度时引发尿失禁。同时,绝经后妇女由于阴道变短变浅,使尿道口与阴道口距离变近,易致反复尿路感染^[12,13]。

多项研究证明,RJ 能有效改善更年期泌尿及生殖道问题。Mostafa 等^[14]将 120 名妇女随机分为实验组和安慰剂组,进行更年期量表 II (Menopause rating scale II, MRS-II) 测评,探究含 RJ 的草本制剂 LADY4 对更年期泌尿、生殖道问题及神经障碍的影响,结果发现,实验组女性在服用 LADY4 4 周后, MRS-II 评分上升 86.7%,较安慰剂组(56.7%)升高明显。2016 年,Seyyedi 等^[15]对 120 名 50~65 岁的绝经后妇女进行 15% RJ、结合雌激素制剂(Premarin)及润滑剂阴道霜剂的双盲随机对照临床实验,3 个月后对各组妇女进行生活质量测评及阴道细胞学检查。结果发现,RJ 在绝经后妇女生活品质、性功能及泌尿功能的改善方面效果明显优于 Premarin 及润滑剂,结合阴道细胞学检查结果推测 RJ 可能与阴道雌激素受体结合,通过促进阴道上皮细胞成熟、粘膜细胞分泌,调节阴道 pH 值改善阴道菌群来发挥作用。他们认为,RJ 霜剂中含有 60%~70% 的水,能增加阴道含水量,减少阴道干涩,推荐将其作为提高绝经后妇女生活品质的替代药物。有研究发现雌激素受体、孕激素受体和 p53 在压力性尿失禁(SUI)和盆腔器官脱垂(POP)中起到重要作用^[16],补充雌激素样物质可恢复尿道及膀胱肌肉张

力,增加尿道耐力,改善膀胱的感觉阈值,并增加尿道平滑肌 A2 受体的敏感性,可明显改善尿频、尿急、急迫性尿失禁等症状^[17]。

泌尿生殖道疾病多伴随着细菌感染的发生。RJ 中具有多种抑菌物质,可提高阴道及尿道的抵抗病原菌侵入的能力。Alreshoodi 等^[18]研究发现 RJ 具有良好的抑菌活性,对细菌性尿道炎致病菌大肠杆菌、链球菌、葡萄球菌等有抑制作用。俞利平等^[19]利用琼脂扩散法实验发现 RJ 对金黄色葡萄球菌及白色念珠菌的抑菌作用明显。这两种细菌与老年阴道炎的发生密不可分。同时,RJ 中存在着王浆主蛋白(Major royal jelly proteins, MRJPs)、多种活性肽以及特有的 10-羟基-2-癸烯酸(10-HDA)也都具有良好的抗菌活性^[20]。

2 精神障碍

性激素尤其是雌激素可以影响心理健康,包括认知功能、情绪、脆弱性神经退行性疾病和脑损伤^[21],雌激素缺乏导致记忆障碍和抑郁症等精神障碍疾病的频率高发。Anniverno 等^[22]研究发现,更年期妇女患抑郁症的几率是绝经前妇女的 4 倍,严重抑郁发作风险高达 2.5 倍。患有潮热、阴道干涩、夜汗、性交困难等明显更年期综合征的妇女更有可能患上焦虑症及抑郁症,血管舒缩功能失调的发生可能会触发起睡眠障碍,睡眠障碍反过来又会加重焦虑和抑郁的症状。

多项研究表明,RJ 对更年期妇女精神障碍具有明显的改善作用。Morita 等^[23]对 61 名 42~83 岁的志愿者进行双盲安慰剂对照试验,随机分为 RJ 组(3000 mg)和安慰剂组,每天一次 100 mL,给药 6 个月,研究发现 RJ 能提高促红细胞生成素含量和葡萄糖耐量并改善参与者的生活质量和心理健康。Minam 等^[24]运用卵巢摘除大鼠模型探究 RJ 对更年期精神障碍的影响,结果发现,RJ 处理后卵巢摘除大鼠的海马依赖性空间记忆能力及抗抑郁能力恢复到正常水平,且大脑重及脑内髓鞘半乳糖、磷脂含量显著高于雌激素组。研究还发现,雌激素通过激活 ER β 而不是 ER α 起到神经保护作用,激活 ER β 能有效改善卵巢摘除大鼠模型空间记忆障碍^[25,26]和抑郁行为^[27,28]。Suzuki 等^[29]和 Moutsatsou 等^[30]研究发现,RJ 中脂肪酸及固醇类物质具有雌激素样作用,与 ER α 相比,更倾向于激活 ER β 调节相应靶组织活性。而且他们认为,RJ 中脂肪酸及固醇类物质的低极性可能使 RJ 更易穿过血脑屏障,在脑中发挥

作用。

RJ 对精神障碍的改善还表现在其中的蛋白及脂肪酸等物质对神经具有营养和保护作用。Chen 等^[31]采用水迷宫及尿液代谢组学分析探究了 MRJPs 对老龄大鼠的空间记忆能力的影响及其可能代谢通路,发现 MRJPs 喂食后老龄大鼠的空间记忆能力与对照组相比提升 48.5%,尿液中半胱氨酸和牛磺酸、烟酸和烟碱成分均有所差异,表明 MRJPs 对老年大鼠空间记忆能力的改善及认知功能障碍的防治具有积极作用,且这种作用可能是通过半胱氨酸、牛磺酸代谢途径和能量代谢途径进行的。Satoru^[32]通过慢性应激模型研究发现,RJ 提取物 10-HDA 对长期应激状态下触发的抑郁及焦虑状态具有明显的保护作用,且 10-HDA 腹腔注射的效果优于灌胃。Hattori 等^[33,34]通过体外实验也先后证明,10-HDA 能促进神经干细胞分化,RJ 中特有的 AMP N1-oxide 能通过激活腺苷 A2a 受体促进交感神经细胞瘤 PC12 增殖及神经突触增长活性。

近来研究发现,脊椎动物海马齿状回的神经发育与抑郁症有关。RJ 能够减少神经元凋亡、促进神经发育^[35]。Hattori 等^[36]研究表明,RJ 能增加三甲基锡(TMT)诱导的认知能力障碍小鼠海马区(DG)颗粒细胞数量,刺激 DG 再生。TMT 是一种有机锡化合物,能选择性地引起 DG 急性神经死亡或认知障碍。提示 RJ 可能通过促进 DG 再生从而改善认知障碍,并防止抑郁症的发生。此外,研究表明 RJ 中的 10-HDA 是镇静催眠的重要成分,能有效改善睡眠缓解焦虑,RJ 中的乙酰胆碱、牛磺酸、维生素 B 等也具有镇静、安眠的作用^[37]。闫继红等^[38]研究表明 RJ 复合胶囊能显著延长小鼠睡眠时间,缩短睡眠潜伏期,明显改善睡眠。

3 绝经后骨质疏松症

正常人骨密度在大约 30 岁时达到峰值,随年龄的升高出现生理性下降。更年期妇女绝经 5 年内骨量以平均每年 3%~5% 的速度丢失,骨密度迅速下降,骨量明显减少,骨质疏松症高发^[39]。妇女在更年期时,由于体内雌激素水平的大幅度下降,导致破骨细胞生成细胞因子系统改变,破骨细胞活性得以激发,成骨细胞活性受到抑制,骨吸收速度大于骨生成速度,骨代谢出现负平衡。另外,肠钙吸收的减少也会引起骨钙释放超过骨钙沉积,骨量逐渐丢失。

RJ 在保护骨质、减少骨流失上起到十分重要的作用。Hidaka 等^[40]通过建立绝经后骨质疏松症大

鼠模型及体外股骨组织模型研究发现,卵巢切除大鼠相比对照组大鼠骨密度显著下降,而 RJ 及雌二醇处理 7 周后绝经后大鼠骨密度分别恢复 24% 和 34%。研究还发现,RJ 对骨骺骨松质与干骺端骨小梁处的连接具有良好的恢复效果,推测其改善绝经后骨质疏松的机理与促进骨钙吸收有关。Kafadar 等^[41]研究发现,RJ 处理 3 个月后卵巢切除后大鼠腰椎与股骨近段骨密度相较于模型组显著升高,且骨组织中钙磷含量有所升高,表明 RJ 能通过减少骨流失而降低骨质疏松的发生。I 型骨胶原是细胞外基质的重要组成部分,约占骨组织有机成分的 90%。骨胶原分子通过分子内间交联键合,构建特异性胶原交联,来作为骨架构的支撑基础。因此胶原交联是评价骨质量的重要因素之一。Masaru 等^[42]研究了 RJ 对骨构架重建及骨质量的影响,发现摘除卵巢后,I 型骨胶原分子交联化合物吡啶啉(PYD)和脱氧吡啶啉(DPD)的免疫反应性显著下降。而 RJ 处理组的 PYD、DPD 信号强度几乎恢复至假手术水平。体外实验也表明,RJ 能促进编码赖氨酰氧化酶的 *plods* 基因的表达。赖氨酰氧化酶是骨胶原交联生物合成过程中重要调控酶,介导 I 型骨胶原的翻译后修饰过程。表明 RJ 改善骨质量可能是通过调节 I 型骨胶原的翻译后修饰过程完成的,但具体是 RJ 中何种成分起作用还需进一步实验探究。

有报道证实 RJ 能促进牙周韧带细胞系中具有成骨特性的骨钙蛋白、骨桥蛋白和成骨细胞的转录因子三种细胞外基质蛋白质 mRNA 的表达^[43]。Narita 等^[44]发现 RJ 能促进小鼠成骨样细胞系 MC3T3-E1 的增值及 I 型骨胶原的产生,而这种增值效果在添加雌激素受体拮抗剂 ICI 182,780 时受到抑制,推测 RJ 可能通过雌激素受体介导而发挥作用。Moutsatsou 等^[30]通过对 RJ 中的脂肪酸进行成分分析及功能研究也发现,RJ 中的脂肪酸能诱导成骨细胞矿化,而雌激素受体拮抗剂能抑制矿化过程,表明 RJ 通过与雌激素受体结合发挥作用。此外,RJ 通过保持肌肉质量而对骨骼起到保护作用,能降低老龄小鼠肌肉减少症的发生,改善肌肉力量。同时,研究人员还在体外实验中发现,RJ 对肌卫星细胞的合成代谢起到一定的作用,能促进细胞增值、分化并激活 Akt 信号通路^[45]。

4 心血管疾病

心血管疾病是更年期妇女因病死亡的首要原

因。更年期妇女血中总胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL-C)与甘油三酯(TG)含量升高,高密度脂蛋白(HDL-C)降低^[46],血脂异常造成血稠,在血管壁上沉积,导致动脉粥样硬化斑块形成,冠心病、脑中风等心血管疾病的发生率明显增加。随年龄的增加,心血管系统问题增多加重,据流行病学调查显示,女性一生死于心血管疾病的概率为23%,远大于乳腺癌的死亡危险性(4%)^[47]。

大量研究表明,RJ可以通过改善血糖和血脂状态,降低更年期妇女心血管疾病的发生。Irene等^[48]对希腊RJ的成分进行分析并探究其对绝经后妇女血糖血脂代谢的影响,结果发现,希腊RJ中中链脂肪酸含量极为丰富,服用150 mg希腊RJ 3个月能显著提高绝经后妇女血清HDL-C含量,降低LDL-C及TC含量从而起到降脂作用,有助于预防动脉粥样硬化。RJ中富含的中链脂肪酸(MCFA)具有有益的代谢作用。来源于食物中的长链脂肪酸需在肠道的上皮细胞里与甘油结合成甘油三酯,再转化为乳糜微粒,而后经淋巴系统进入血液循环,易导致高甘油三酯血症的发生。而MCFA由于其分子较小,可被门静脉系统吸收进入肝脏,快速为肝脏提供能量,不会增加血液中胆固醇的含量,也不易在体内沉积。多个动物^[49,50]及人体^[51,52]实验表明,MCFA具有降血脂作用,能促进胆固醇和胆酸从粪便中排出,这一过程受到肝脏中CYP7A1基因的调控。Kashima等^[53]也在研究中发现,MRJP-1能与胆汁酸在肠道内相互作用并抑制它们的吸收,从而导致胆汁酸和胆固醇在粪便中的排泄增加,降低血清TC含量。

Chiu等^[54]的研究表明,日常摄入RJ三个月能降低血清中TC、LDL-C水平,改善硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)水平从而降低心血管疾病的发生。Münstedt等^[55]通过对50名高胆固醇血症患者进行临床试验,结果发现每天服用10 gRJ两周后血清中HDL-C含量显著增加,LDL-C下降趋势明显。在60岁以上的患者中,HDL-C的增加更为明显。

RJ在帮助糖尿病患者进行血糖控制,降低氧化应激并改善脂蛋白代谢等方面也得到广泛关注。Pourmoradian等^[56]研究表明RJ在2型糖尿病患者中能有效改善血糖控制,显著降低空腹血糖值(163.05 mg/dL到149.68 mg/dL),以及血清中糖基化血红蛋白浓度(8.67%到7.05%),提高血清中胰岛素水平(70.28 pmol/L到86.46 pmol/L)。

此外,RJ也能通过降低每日能量及碳水化合物的摄入量来帮助2型糖尿病患者控制体重^[57]。早期研究表明,RJ能降低实验动物体内循环胆固醇的含量,且能抑制高胆固醇饮食的兔子主动脉中动脉粥样瘤的形成^[58]。

吴安杏^[59]利用高血脂症动物模型评价了RJ及RJ蛋白的降血脂效果,发现RJ能显著降低高血脂症大鼠血清TC、TG水平,提高HDL-C水平,抑制动脉粥样硬化指数(AI)上升,减少体重、肝脏和脾脏重量的增加。且一定剂量的RJ蛋白能达到与RJ相近的效果。推测RJ蛋白在RJ中起到主要降血脂效果。Tokunaga等^[60]研究发现酶解蜂王浆及其分离的RJ肽(Ile-Tyr, Val-Tyr)能够抑制自发性高血压大鼠血管紧张素转换酶的活性,有助于改善血压。此外,RJ中所含的乙酰胆碱能引起血管舒张,从而起到降血压作用^[61]。

5 其他

更年期综合征的发生并不是由于单一器官的衰竭,而是机体全面衰退的表现。自由基过氧化损害是导致衰老的重要原因之一^[62]。研究发现,更年期模型大鼠血清脂质过氧化物(LPO)含量增加,超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显降低,说明雌激素水平的改变会间接加速机体氧化衰老过程,引起脂质过氧化作用增加,自由基清除酶类活性下降,从而出现免疫功能下降及植物神经系统紊乱^[63,64]。

RJ的抗氧化活性对清除自由基、抑制脂质过氧化反应、减轻DNA氧化损害等都有显著效果^[65]。Nagai等^[66]研究发现,水提及醇提RJ在低蛋白浓度下均具有很高的抗氧化及清除自由基效果,100 mg/mL的蛋白提取物的抗氧化活性与5 nM的维生素相当。Cavusoglu等^[67]在镉诱导非毒性氧化应激小鼠实验中发现RJ在体内也具有抑制脂质过氧化的作用,补充RJ能增加GSH-Px及红细胞SOD含量,降低MDA水平。Narita等^[68]以9月龄老年雌性SD大鼠为模型,探究长期RJ处理对其垂体增重及相关基因的表达的影响,发现随年龄升高大鼠垂体PRL的细胞数量增多,垂体增重明显,而RJ处理7个月后,大鼠垂体中PRLmRNA表达量下调,TSHmRNA表达量升高,垂体重明显下降。表明RJ能通过调控垂体相关基因的表达来补偿由年龄升高引起的垂体功能下降。

另外研究表明,摄食和增重与ER α 有关,与

ER β 无关^[69]。卵巢摘除小鼠通常表现为体重增加及摄食量增加,但 ER α 敲除的小鼠使用 E₂ 处理后子宫重量并无显著变化。Minami 等^[70] 研究表明 RJ 处理不会增加摘除卵巢小鼠的子宫重量及体重。Suzuki 等^[29] 在研究中也发现 RJ 中的分离出的脂肪酸能激活 ER β ,但不能增加体重和子宫重量。这些结果表明 RJ 与 ER α 联系较少,更倾向于激活 ER β 调节相应靶组织活性。ER α 对乳腺发育和泌乳至关重要,但也是乳腺癌的风险因素,使用 RJ 或许能在降低乳腺类疾病发生的情况下有效治疗更年期综合征。此外研究表明,RJ 中含有睾酮等雄性激素,且 ER β 也在男性大脑中表达^[71],所以 RJ 对于雄性激素下降导致的男性更年期抑郁症及骨质疏松的防治或许也有一定效果。

6 结语

激素缺乏是更年期综合征发生的直接诱因,也是其发展的主要因素。RJ 作为一种天然的食品和药品,其雌激素样作用对更年期妇女泌尿生殖道疾病、绝经后骨质疏松、精神障碍及心血管疾病等具有显著的治疗效果。此外,众多研究表明,RJ 具有抗菌、消炎、抗氧化、保护神经、降血脂等多种生物学活性,在更年期综合征的预防和治疗上具有很高的研究价值和广阔的医疗前景。而且,RJ 对于 ER β 的结合倾向性为其在治疗安全性上提供保障。然而,目前对于 RJ 治疗更年期综合征的研究还处于初级阶段,局限性大且缺乏相应调控机制和有效成分的研究,未来需推进 RJ 中活性物质的筛选及其作用机制的研究,这对充分挖掘 RJ 的潜在价值和更年期药物的开发利用都具有重要意义。

参考文献

- Lizcano F, et al. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause [J]. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014: 757461.
- Han B, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) ethanol extraction endocrine hormone levels in climacteric rats [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 28: 1207-1211.
- Roberts H, et al. Managing the menopause: An update [J]. *Maturitas*, 2016, 86: 53-58.
- Gemmell LC, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23: 481-500.
- Mintzioti G, et al. EMAS position statement: non-hormonal

management of menopausal vasomotor symptoms [J]. *Maturitas*, 2015, 81: 410-413.

- Fratini F, et al. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties [J]. *Microbiol Res*, 2016, 192: 130-141.
- Ramadan MF, et al. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review [J]. *J Funct Foods*, 2012, 4(1): 39-52.
- Mishima S, et al. Royal jelly has estrogenic effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101: 215-220.
- Nakaya M, et al. Effect of royal jelly on bisphenol A-induced proliferation of human breast cancer cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71: 253-255.
- Suzuki KM, et al. Estrogenic activities of fatty acids and a sterol isolated from royal jelly [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2008, 5: 295-302.
- Brotman RM, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy [J]. *Menopause*, 2014, 21: 450-458.
- Farrell AE. Genitourinary syndrome of menopause [J]. *Aust Fam Physician*, 2017, 46: 481-484.
- Gandhi J, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215: 704-711.
- Yakoot M, et al. Effectiveness of a herbal formula in women with menopausal syndrome [J]. *Complement Med Res*, 2011, 18: 264-268.
- Seyyedi F, et al. Comparison between vaginal royal jelly and vaginal estrogen effects on quality of life and vaginal atrophy in postmenopausal women: a clinical trial study [J]. *Electronic Physician*, 2016, 8: 3184-3192.
- Koc AN, et al. Antifungal activity of the honeybee products against *Candida* spp. and *Trichosporon* spp [J]. *J Med Food*, 2011, 14: 128-134.
- Khanjani S, et al. Effect of conjugated estrogen in stress urinary incontinence in women with menopause [J]. *Int J Clin Med*, 2017, 8: 375-385.
- Alreshoodi FM, et al. Antimicrobial activity of royal jelly [J]. *Anti-Infective Agents*, 2015, 13(1): 50-59.
- Yu LP, et al. Study on bacteriostasis of three bee products *in vitro* [J]. *Apiculture of China* (中国蜂业), 2009, 60(3): 13-16.
- Fratini F, et al. Royal jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties [J]. *Microbiol Res*, 2016, 192: 130-141.
- Girard R, et al. Hormone therapy at early post-menopause in-

- creases cognitive control-related prefrontal activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44917.
- 22 Anniverno R, et al. Depressive syndrome in perimenopausal, menopausal and postmenopausal patients. An Italian multi-centre observational study [J]. *J Psychopathol*, 2017, 23: 19-25.
 - 23 Morita H, et al. Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers [J]. *Nutrition J*, 2012, 11(1): 77.
 - 24 Minami A, et al. Improvement of neurological disorders in postmenopausal model rats by administration of royal jelly [J]. *Climacteric*, 2016, 19:568-573.
 - 25 Rocha BA, et al. 17 β -estradiol-induced antidepressant-like effect in the forced swim test is absent in estrogen receptor- β knockout (BERKO) mice [J]. *Psychopharmacol*, 2005, 179: 637-643.
 - 26 Walf AA, et al. Antisense oligodeoxynucleotides for estrogen receptor-beta and alpha attenuate estradiol's modulation of affective and sexual behavior, respectively [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2008, 33:431-440.
 - 27 Jacome LF, et al. Estradiol and ER β agonists enhance recognition memory, and DPN, an ER β agonist, alters brain monoamines [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2010, 94:488-498.
 - 28 Luine VN, et al. Estrogens facilitate memory processing through membrane mediated mechanisms and alterations in spine density [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2012, 33:388-402.
 - 29 Suzuki KM, et al. Estrogenic activities of fatty acids and a sterol isolated from royal jelly [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2008, 5:295-302.
 - 30 Moutsatsou P, et al. Fatty acids derived from royal jelly are modulators of estrogen receptor functions [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15594.
 - 31 Chen D, et al. Effect of major royal jelly proteins on spatial memory in aged rats: metabolomics analysis in urine [J]. *J Agr Food Chem*, 2017, 65:3151-3159.
 - 32 Ito S, et al. Antidepressant-like activity of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, a unique unsaturated fatty acid of royal jelly, in stress-inducible depression-like mouse model [J]. *Evid-Based Compl Alt*. 2012, 2012: 139-140.
 - 33 Hattori N, et al. Royal jelly and its unique fatty acid, 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, promote neurogenesis by neural stem/progenitor cells in vitro [J]. *Biomed Res*, 2007, 28: 261-266.
 - 34 Hattori N, et al. Royal jelly-induced neurite outgrowth from rat pheochromocytoma PC12 cells requires integrin signal independent of activation of extracellular signal-regulated kinases [J]. *Biomed Res*, 2007, 28: 139-146.
 - 35 Furukawa S. Stimulatory effects of royal jelly on the generation of neuronal and glial cells-expectation of protection against some neurological disorders [J]. *Foods and Food Ingredients J. Jpn*, 2008, 213:620-626.
 - 36 Hattori N, et al. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2011, 2011:165968.
 - 37 Li CL, et al. Effects of royal jelly on the sleep of mice [J]. *Shandong Animal Sci and Veter Med (山东畜牧兽医)*, 2014, 12:6-7.
 - 38 Yan JH (闫继红), et al. Study on the effect of royal jelly compound capsule on improving sleep in mice [J]. *Apiculture of China (中国蜂业)*, 2003, 54(6):9.
 - 39 Park HM, et al. Royal jelly increases collagen production in rat skin after ovariectomy [J]. *J Med Food*, 2012, 15: 568-575.
 - 40 Hidaka S, et al. Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2006, 3:339-348.
 - 41 Kafadar IH, et al. Royal jelly and bee pollen decrease bone loss due to osteoporosis in an oophorectomized rat model [J]. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2012, 23:100-105.
 - 42 Kaku M, et al. Royal jelly affects collagen crosslinking in bone of ovariectomized rats [J]. *J Funct Foods*, 2014, 7:398-406.
 - 43 Yanagita M, et al. Osteoinductive and antiinflammatory effect of royal jelly on periodontal ligament cells [J]. *Biomed Res*, 2011, 32:285-291.
 - 44 Narita Y, et al. Royal jelly stimulates bone formation: physiologic and nutrigenomic studies with mice and cell lines [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70:2508-2514.
 - 45 Niu K, et al. Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68:1482-1492.
 - 46 Matthews KA, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2366-2373.
 - 47 Tan DH. Experimental study of GanLuSan on climacteric syndrome [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学), 2005.
 - 48 Lambrinoudaki I, et al. Greek-origin royal jelly improves the lipid profile of postmenopausal women [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32:835-839.
 - 49 Sengupta A, et al. Hypolipidemic effect of mustard oil enriched with medium chain fatty acid and polyunsaturated fatty acid [J]. *Nutrition*, 2011, 27:1183-1193.
 - 50 Xu Q, et al. Medium-chain fatty acids enhanced the excretion

- of fecal cholesterol and cholic acid in C57BL/6J mice fed a cholesterol-rich diet [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77:1390-1396.
- 51 Xue C, et al. Chinese hypertriglyceridemic subjects of different ages responded differently to consuming oil with medium- and long-chain fatty acids [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73:1711-1717.
- 52 Xue C, et al. Consumption of medium- and long-chain triacylglycerols decreases body fat and blood triglyceride in Chinese hypertriglyceridemic subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63: 879-886.
- 53 Kashima Y, et al. Identification of a novel hypocholesterolemic protein, major royal jelly protein 1, derived from royal jelly [J]. *PLoS One*, 2014, 9:e105073.
- 54 Chiu HF, et al. Hypocholesterolemic efficacy of royal jelly in healthy mild hypercholesterolemic adults [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55:497-502.
- 55 Münstedt K, et al. Royal jelly increases high density lipoprotein levels but in older patients only [J]. *J Altern Complement Med*, 2009, 15:329-330.
- 56 Pourmoradian S, et al. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20:347-352.
- 57 Pourmoradian S, et al. Effects of royal jelly supplementation on body weight and dietary intake in type 2 diabetic females [J]. *Health Promot Perspect*, 2012, 2:231-235.
- 58 Viuda-Martos M, et al. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly [J]. *J Food Sci*, 2008, 73:117-124.
- 59 Wu AX. Hypolipidemic of Royal Jelly And Royal Jelly Protein [D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University (福建农林大学), 2012.
- 60 Tokunaga KH, et al. Antihypertensive effect of peptides from royal jelly in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27:189-192.
- 61 Vittek J. Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1995, 51:927-935.
- 62 You TH, et al. Recent advances on active substances of anti-aging and its mechanisms [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2015, 27:1985-1990.
- 63 Yang Y, et al. *Cissus quadrangularis* prevented the ovariectomy induced oxidative stress in the femur of adult albino rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81:416-423.
- 64 Qiu BM, et al. Effect of Kun Geng Xin capsule on serum SOD, LPO and MDA in climacteric model rats [J]. *Laboratory Medicine (检验医学)*, 2016, 304-305.
- 65 Inoue S, et al. Royal jelly prolongs the life span of C3H/HeJ mice: correlation with reduced DNA damage [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38:965-969.
- 66 Nagai T, et al. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly [J]. *J Med Food*, 2006, 9:363-367.
- 67 Cavusoglu K, et al. Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice [J]. *J Med Food*, 2009, 12:1286-1292.
- 68 Narita Y, et al. Effects of long-term administration of royal jelly on pituitary weight and gene expression in middle-aged female rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73:431-433.
- 69 Kanno J, et al. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase 1 [J]. *Environ Health Persp*, 2001, 109: 785-794.
- 70 Minami A, et al. Improvement of neurological disorders in postmenopausal model rats by administration of royal jelly [J]. *Climacteric*, 2016, 19:568-573.
- 71 Shahinian VB, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352:154-164.