

中药植物雌激素的药理作用研究进展

陈 梦 赵丕文 赵 笛 武虹波

(北京中医药大学中医学院,北京 100029)

摘 要 源自中药的植物雌激素是天然的杂环多酚类化合物,能够与雌激素核受体或膜受体结合发挥作用,被称为选择性雌激素受体调节剂。植物雌激素的药理作用体现在治疗骨质疏松、心血管疾病、恶性肿瘤及对抗艾滋病毒等方面。高水平、大规模地深入研究植物雌激素的作用机制应当成为未来重要的研究方向,以期为新药研发提供理论依据。

关键词 植物雌激素 骨质疏松 心血管疾病 肿瘤 艾滋病 综述

中图分类号 R282.710.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)04-0082-04

雌激素(estrogen,E)为女性体内重要的调节激素,是一类甾体类化合物,主要由卵巢、胎盘产生。女性进入更年期后,体内雌激素水平迅速降低,引发绝经后骨质疏松及围绝经期综合征等。在临床研究中常用雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy,ERT)进行治疗。但长期应用该疗法副作用明显,因此更加安全有效的植物雌激素(phytoestrogen,PE)越来越受到研究者的重视。

中药中的植物雌激素是非甾体类化合物,与内源性雌激素(estrogen,E)结构和功能类似。当体内雌激素水平较低时,PE可以发挥弱雌激素效应;当体内雌激素水平过高时,PE可以竞争性地结合雌激素受体(estrogen receptor,ER),因此被称为选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators,SERMs)。由此可见植物雌激素是一类作用多样的物质。现将其药理作用研究进展概述如下。

1 植物雌激素的分类

1.1 黄酮类(flavones) 黄酮家族的化合物又称黄碱素,在自然界中,一般以自由体或结合型糖苷的形式存在。(1)异黄酮类(isoflavonoids)是黄酮家族中含量最高、生物活性最强的一个亚类,在大豆中含量最丰富,因而又称为“大豆异黄酮”,主要包括大豆苷元(daidzein)、黄豆黄素(glycitein)、染料木黄酮(genistein)三种类型,如葛根素、芒柄花素、金雀异黄素等。(2)黄酮类(flavones)如金银花中的木犀草素、芹菜素等。(3)黄酮醇类(flavonol)如槲皮素、山奈素等。(4)查尔酮类(chalcones)如红花黄色素、

异甘草素等。(5)花色素类(anthocyanidins)如飞燕草素、天竺葵素等^[1-2]。

1.2 香豆素类(coumarin) 香豆素具有芳香气味,是重要的香料,只在苯环上有取代基的香豆素为简单香豆素,如独活中的当归内酯。另外还有呋喃香豆素如补骨脂素,吡喃香豆素如白花前胡苷等。

1.3 木脂素类(lignans) 木脂素是肉桂酸和苯甲酸的衍生物。随食物进入体内后大多数木脂素被代谢为肠二醇及肠内脂。从化学结构上可分为简单木脂素和新木脂素。已确定的代表物质有芝麻素、罗汉松脂酚等^[3-4]。

1.4 二苯乙烯类(stilbenes) 二苯乙烯类化合物是肉桂酸衍生物,有单体、二聚体、多聚体等存在形式。已确定的代表性物质有虎杖苷、白藜芦醇、反式白藜芦醇等^[5]。

1.5 其他类型 较早发现的三萜类PE如人参皂苷^[6],甾醇类如 β -谷甾醇^[7],醌类物质如丹参酮I、丹参酮IIA,酚类化合物如仙茅素,真菌类型的PE如新发现的 α -玉米赤霉醇(α -ZAL)^[8],属于二羟基苯酸内酯类化合物。部分植物雌激素的母环及代表性物质如图1所示。

2 植物雌激素的药理作用

2.1 PE在治疗骨质疏松中的作用 妇女在围绝经期易患骨质疏松,中医认为是由“肾虚”引起的,一般选用补肾中药进行治疗。与骨质疏松症相关的成骨细胞和破骨细胞均含有雌激素受体^[9],因此PE发挥作用也是通过ER。大豆异黄酮的作用机制是一方面促进骨细胞增殖,抑制骨细胞凋亡,提高成骨

基金项目:国家自然科学基金(81673764);北京中医药大学自主科研课题(2014-SYJS-02)

速度及骨密度(BMD)^[10-11];另一方面则通过抑制破骨细胞的活性,增加骨相关性碱性磷酸酶(ALP)mRNA的表达,增加I型胶原蛋白、骨钙蛋白的量,从而抑制骨吸收^[12-13]。Yin等^[14]证明淫羊藿苷可刺激由人骨髓间质干细胞诱导而来的成骨细胞的增殖,增加成骨细胞钙化结节和ALP的量,使骨形态发生蛋白-2(BMP-2)mRNA的表达增加。香豆素类雌激素蛇床子

素可通过 β -catenin/BMP信号通路调节BMP-2基因表达,促成骨细胞分化,使骨形成大于骨吸收^[15]。白藜芦醇可通过雌激素依赖的NO/cGMP途径促进骨髓基质干细胞分化为成骨细胞,并在成骨细胞MC3T3-E1中表现出活性,与维生素D相互作用促进骨健康^[16-17]。沈阳等^[18]研究三七三醇皂苷(PTS),发现PTS能促进成骨细胞MC3T3-E1的分化及矿化,并具有抑制其凋亡的作用。高浓度的PTS还可显著增强骨钙素的基因表达。真菌类型的植物雌激素 α -玉米赤霉醇也剂量依赖性抑制小鼠MC3T3-E1细胞增殖,促进细胞分化,并上调护骨素/NF- κ B受体活化配体的mRNA表达比值而抑制破骨细胞的形成^[19]。

2.2 PE在治疗心血管疾病中的作用 心血管疾病也称循环系统疾病,主要有冠心病、高血压、高血脂、心绞痛、动脉粥样硬化等。在某些人的印象中,这都是老年人易患的疾病,其实不然,复杂的生活环境、饮食、遗传因素都容易引起这类疾病。Grossini等^[20]发现染料木黄酮是通过ER影响内皮一氧化氮合酶(eNOS)介导血管内皮释放一氧化氮,引起血管舒张,达到扩大冠脉血流的目的。染料木素对动脉粥样硬化也有一定治疗作用,模型组大鼠的主动脉内膜增厚、凹凸不平,有大量泡沫细胞,严重者细胞破碎,显示了典型的病变;而使用染料木素的高、中、低剂量组也形成一些动脉内膜斑块,但是内膜增厚程度、结缔组织成分均比模型组轻^[21]。龚青等^[22]切除更年期模型大鼠的卵巢后给予高、低剂量淫羊藿苷,发现可显著降低大鼠血清的总胆固醇水平、并改善乙酰胆碱(ACh)对大鼠胸主动脉环的舒张效应,得出结论即淫羊藿苷能改善胸主动脉内皮舒血管功能。低密度脂蛋白(LDL)是公认的心血管疾病的危险因素,白藜芦醇可以抑制LDL氧化,同时还可以抑制心脏成纤维细胞增殖,对抗血小板,达到预防心血管疾病的目的^[17]。

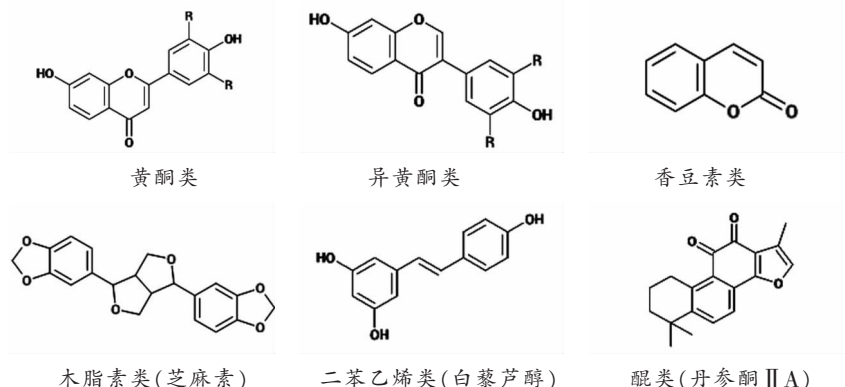


图1 部分植物雌激素母环及代表性物质

2.3 PE在治疗恶性肿瘤中的作用 由于雌激素水平变化对女性健康影响较大,因此植物雌激素大多是在妇科恶性肿瘤中发挥作用。金雀异黄酮的唯一植物来源是大豆,Gwin等^[23]以金雀异黄酮作用于T47D细胞,发现其可抑制细胞生长,推断可能的机制是抑制转录因子蛋白NF- κ B的合成。金雀异黄酮还可改善三氧化二砷在治疗肝癌过程中的效果,可能的作用机制是活化了蛋白激酶Akt和NF- κ B,引发癌细胞凋亡^[24]。芒柄花黄素是红三叶草的活性成分,可以抑制多种癌细胞的扩散,在较低浓度下激活ERK1/2信号通路,刺激鼻咽癌细胞株CNE2的增殖并抑制了该细胞的凋亡^[25]。大花红景天的提取物含有雌激素活性成分,但是对雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌细胞具有保护作用,长期治疗降低 β 链蛋白和ER应答活性,减少肿瘤的形成和增殖^[26]。然而葡萄糖苷丰富的大豆异黄酮提取物可发挥雌激素效应,促进雌激素受体阳性乳腺癌细胞MCF-7的增殖^[27]。Wang等^[28]通过MTT比色法、测定细胞周期等方法描述了补骨脂素抑制乳腺癌MCF-7/ADR细胞增殖,阻滞G0/G1期,逆转肿瘤的耐药性,因此补骨脂素的抗癌作用可被深入研究。

2.4 PE在对抗艾滋病病毒中的作用 艾滋病被称为获得性免疫缺陷综合征,是由人类免疫缺陷病毒HIV引起的,会造成全身免疫系统严重损害,并通过特殊途径扩散传染,严重威胁着人类的生命。但是至今仍未有相应的疫苗或有效的治疗手段问世,因此研究者将目光对准来源于自然界的化合物,为艾滋病治疗提供备选药物。1989年,日本学者首次报道了黄酮类植物雌激素黄芩素在浓度为0.2 μ g/L时对HIV逆转录酶的抑制率高达90%^[29],Kitamura等^[30]也发现黄芩苷能显著抑制HIV-1在外周血单核细胞(PBMC)中的复制,并抑制HIV-1逆转录酶的活性。Lee等^[31]从菊花中分出黄酮类化合物,具有植物

雌激素样作用的槲皮素、芹菜苷元、木犀草素等均被证实可抑制 HIV-1 病毒的整合酶,具有抗 HIV 的生物效应。槲皮素起作用的机制可能是通过抑制 DNA 拓扑异构酶改变 HIV 病毒 DNA 的拓扑结构,从而破坏病毒的复制^[32]。

2.5 其他方面的作用 PE 在治疗更年期综合征中的应用也很广泛,李亚玲等^[33]观察 45 名更年期妇女,均有不同程度的综合症状:潮热盗汗、头晕耳鸣、心烦气躁等。按照膳食指导进行饮食,追踪试验两年,结果发现治疗后服用染料木黄酮者症状明显减轻,并且效果优于大豆异黄酮。槲皮素通过刺激细胞防御抗氧化应激作用,诱导 Nrf2 和抗氧化/抗炎酶 PON2 两条路径,引起细胞自噬,最终起到神经保护作用^[34]。

Derheimer 等^[35]发现使用补骨脂素能减少皮肤成纤维细胞中胶原的合成,联合长波紫外线照射对于治疗硬皮病效果更佳。同时,使用补骨脂素进行长波紫外线照射也能修复黑色素细胞与角质细胞退化,增加黑色素细胞的活性,治疗白癜风^[36],因此补骨脂素在皮肤病的治疗方面大有前景。Allah-tavakoli M 等^[37]将雌性大鼠的卵巢去除,发现穗花牡荆提取物可以增加大鼠海马体中的 ER α 的表达,同时提高了大鼠的学习和记忆能力。Farmer C 等^[38]研究发现外源性染料木黄酮增加了新生小猪的胰岛素样生长因子和体脂,对肌肉发育和哺乳期母猪的影响较小。Liu 等^[39]发现由白介素 17 诱导产生的系统性硬化症可引起血管平滑肌细胞增殖,造成胶原蛋白的迁移流失等,丹参酮 IIA 可抑制这些变化。

3 结语

中药中的植物雌激素与内源性雌激素的结构和功能类似,与雌激素受体结合而发挥雌激素样作用或抗雌激素样作用,因来源广泛,副作用较小,在妇女围绝经期综合征中疗效显著,显示出良好的发展前景。随着研究的深入,发现其对人体的生殖系统、免疫系统、神经系统等疾病都有较好的治疗效果,这为新药研发提供了实验依据和创新思路。

但在庞大的植物雌激素家族中,每类化合物的成分复杂,活性不同,与雌激素受体的竞争性结合能力、在靶细胞中的作用途径、发挥雌激素样作用的机制等缺乏统一有效的评价体系,对于某种疾病的确切作用、量效关系、体内外试验结果还存在争议。因而要从中药中筛选有效的植物雌激素还需综合动物实验、分子生物学实验、临床实验等结果,对中药成分进行雌激素样活性比较。因此高水平、大规模深入研究植物雌激素的作用机制应当成为未来重要的研究方向,以期为新药研发提供理论依据。

参考文献

- [1] 杨其蓝.天然药物化学[M].北京:中国医药科技出版社,1996:52.
- [2] MIKSICEK R J. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity [J].Mol Pharmacol,1993,44(1):37.
- [3] ABUELGASSIM A O.Effect of flax seeds and date palm leaves extracts on serum concentrations of glucose and lipids in alloxan diabetic rats[J].Pak J Biol Sci,2010,13(23):1141.
- [4] KURZER M S,XU X. Dietary phytoestrogens [J].Annu Rev Nutr,1997,17:353.
- [5] CHEN R S,WU P L,CHIOU R Y. Peanut roots as a source of resveratrol[J].J Agric Food Chem,2002,50(6):1665.
- [6] SPORN M B,SUH N.Chemoprevention of cancer [J].Carcino-genesis,2000,21(3):525.
- [7] ROSENBLUM E R,VAN THIEL D H,CAMPBELL I M,et al.Separation and identification of phytoestrogenic compounds isolated from bourbon[J]. Alcohol Alcohol Suppl,1987,1:551.
- [8] DAI S,DUAN J,LU Y,et al.Alpha-Zearalanol, a phytoestrogen for cardiovascular therapy [J].Endocrine,2004,25(2):117.
- [9] LEE K,JESSOP H,SUSWILLO R,et al.Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor -alpha [J].Nature,2003,424(6947):389.
- [10] CHOI E M,SUH K S,KIM Y S,et al. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J].Phytochemistry,2001,56(7):733.
- [11] DANG Z C,VAN BEZOOIJEN R L,KARPERIEN M,et al.Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis[J].J Bone Miner Res,2002,17(3):394.
- [12] SOUNG D Y,DEVAREDDY L,KHALIL D A,et al. Soy affects trabecular microarchitecture and favorably alters select bone-specific gene expressions in a male rat model of osteoporosis [J].Calcif Tissue Int,2006,78(6):385.
- [13] GAO Y H,YAMAGUCHI M. Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation [J].Int J Mol Med,2000,5(3):261.
- [14] YIN X X,CHEN Z Q,LIU Z J,et al.Icariine stimulates proliferation and differentiation of human osteoblasts by increasing production of bone morphogenetic protein 2 [J].Chin Med J,2007,120(3):204.
- [15] MING L G,ZHOU J,CHENG G Z,et al.Osthon, a coumarin isolated from common cnidium fruit, enhances the differentiation and maturation of osteoblasts in vitro [J].Pharmacology,2011,88(1-2):33.

- [16] SONG L H, PAN W, YU Y H, et al. Resveratrol prevents CsA inhibition of proliferation and osteoblastic differentiation of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells through an ER/NO/cGMP pathway[J]. *Toxicol In Vitro*, 2006, 20(6): 915.
- [17] PARAZZINI F. Resveratrol, inositol, vitamin D and K in the prevention of cardiovascular and osteoporotic risk: a novel approach in peri- and postmenopause[J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66(5): 513.
- [18] 沈阳, 李晖, 李绍平, 等. 三七三醇皂苷对 MC3T3-E1 细胞分化和凋亡的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(3): 273.
- [19] 刘璐, 李建宇, 万宗明. α -玉米赤霉醇对成骨细胞增殖、分化以及 OPG 和 RANKL mRNA 表达的影响[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(16): 1926.
- [20] GROSSINI E, MOLINARI C, MARY D A, et al. Intra-coronary genistein acutely increases coronary blood flow in anesthetized pigs through β -adrenergic mediated nitric oxide release and estrogenic receptors[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2678.
- [21] 贺中民, 谢艳华, 杨倩, 等. 染料木素抗动脉粥样硬化实验研究[J]. *转化医学杂志*, 2012, 1(3): 139.
- [22] 龚青, 刘海梅, 朱丽娟, 等. 淫羊藿苷对卵巢切除大鼠胸主动脉内皮舒血管功能的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(8): 2061.
- [23] GWIN J, DREWS N, ALI S, et al. Effect of genistein on p90RSK phosphorylation and cell proliferation in T47D breast cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(1): 209.
- [24] MA Y, WANG J, LIU L, et al. Genistein potentiates the effect of arsenic trioxide against human hepatocellular carcinoma: role of Akt and nuclear factor- κ B[J]. *Cancer Lett*, 2011, 301(1): 75.
- [25] GUO Y H, WANG Y, XIN M. Low concentration of formononetin stimulates the proliferation of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE2 by upregulating bcl-2 and p-ERK1/2 expression[J]. *Pharm Biol*, 2016: 1.
- [26] BASSA L M, JACOBS C, GREGORY K, et al. Rhodiola crenulata induces an early estrogenic response and reduces proliferation and tumorsphere formation over time in MCF7 breast cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(1): 87.
- [27] JOHNSON K A, VEMURI S, ALSAHAFI S, et al. Glycone-rich Soy Isoflavone Extracts Promote Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Cell Growth [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(4): 622.
- [28] WANG X, CHENG K, HAN Y, et al. Effects of Psoralen as an Anti-tumor Agent in Human Breast Cancer MCF-7/ADR Cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5): 815.
- [29] ONO K, NAKANE H, FUKUSHIMA M, et al. Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound, 5,6,7-trihydroxyflavone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 160(3): 982.
- [30] KITAMURA K, HONDA M, YOSHIZAKI H, et al. Baicalin, an inhibitor of HIV-1 production in vitro[J]. *Antiviral Res*, 1998, 37(2): 131.
- [31] LEE J S, KIM H J, LEE Y S. A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(9): 859.
- [32] REUTRAKUL V, KRACHANGCHAENG C, TUCHINDA P, et al. Cytotoxic and anti-HIV-1 constituents from leaves and twigs of *Gardenia tubifera* [J]. *Tetrahedron*, 2004(7): 1517.
- [33] 李亚玲, 叶云, 李俊. 天然植物雌激素-染料木黄酮延缓女性更年期的临床疗效观察及其作用机制的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(4): 645.
- [34] COSTA L G, GARRICK J M, ROQUÈ P J, et al. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2986796.
- [35] DERHEIMER F A, HICKS J K, PAULSEN M T, et al. Psoralen-induced DNA interstrand cross-links block transcription and induce p53 in an ataxia-telangiectasia and rad3-related-dependent manner[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75(3): 599.
- [36] ANBAR T S, EL-SAWY A E, ATTIA S K, et al. Effect of PUVA therapy on melanocytes and keratinocytes in non-segmental vitiligo: histopathological, immuno-histochemical and ultrastructural study[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012, 28(1): 17.
- [37] ALLAHTAVAKOLI M, HONARI N, POURABOLLI I, et al. Vitex Agnus Castus Extract Improves Learning and Memory and Increases the Transcription of Estrogen Receptor α in Hippocampus of Ovariectomized Rats[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2015, 6(3): 185.
- [38] FARMER C, ROBERTSON P, XIAO C W, et al. Exogenous genistein in late gestation: effects on fetal development and sow and piglet performance[J]. *Animal*, 2016, 10(9): 1423.
- [39] LIU M, YANG J, LI M. Tanshinone IIA attenuates interleukin-17A-induced systemic sclerosis patient-derived dermal vascular smooth muscle cell activation via inhibition of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(4): 250.

第一作者: 陈梦(1988—), 女, 硕士, 实验师, 研究方向为中药植物雌激素作用机制。

通讯作者: 赵丕文, 博士, 教授。pwzhao@263.net

收稿日期: 2016-12-23

编辑: 傅如海