

黄酮类化合物防治良性前列腺增生的作用机制研究进展

陈镜楼, 宋红萍*

华中科技大学同济医学院附属普爱医院 药学部, 湖北 武汉 430030

摘要: 黄酮类化合物是一类母核为苯并吡喃酮的多酚化化合物的总称, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、心脑血管保护等多种生物活性。近年来研究显示, 黄酮类化合物在防治良性前列腺增生中具有一定的作用。综述了黄酮类化合物防治良性前列腺增生作用机制的研究进展。

关键词: 黄酮类化合物; 良性前列腺增生; 作用机制

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)11-2287-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.053

Research progress on the mechanisms of flavonoids in the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia

CHEN Jing-lou, SONG Hong-ping

Department of Pharmacy, Puai Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: Flavonoids are the family of polyphenols containing the mother nucleus structure of benzopyrone. Flavonoids have the functions of antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, cardiovascular, and cerebrovascular protections. Recent studies show that flavonoids play certain roles in the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia. The aim of this article is to review the research progress on the mechanisms of flavonoids in the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia.

Key words: flavonoids; benign prostatic hyperplasia; mechanism of action

良性前列腺增生是中老年男性常见的慢性疾病之一。近年来良性前列腺增生的发病率正快速上升, 文献显示 50、60 岁和 80 岁以上男性发病率分别为 25%、50%、83%^[1-2]。目前良性前列腺增生治疗的药物主要有 α 受体阻滞剂和 5 α -还原酶抑制剂 (5 α -RIs) 等。其中 α 受体阻滞剂容易引起体位性低血压和头晕, 而 5 α -RIs 有导致患者性欲减退和勃起功能障碍的副作用^[3]。同时, 它们有可能增加前列腺胶原沉积和纤维化病变的风险, 严重限制了其长期应用于良性前列腺增生的治疗, 或直接导致治疗终止^[4]。黄酮类化合物是一类母核为苯并吡喃酮的多酚化合物总称, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、心脑血管保护等作用^[5]。近年来研究显示, 黄酮类化合物在防治良性前列腺增生中具有一定的作用且作

用机制多样。本文拟从体内性激素稳态、生长因子水平、组织氧化应激和慢性炎症, 以及细胞凋亡-抗凋亡平衡等方面综述黄酮类化合物防治良性前列腺增生作用机制的研究进展。

1 对性激素状态的影响

尽管良性前列腺增生的确切发病机制尚未阐明, 性激素紊乱与良性前列腺增生密切相关已得到公认^[6]。因此, 具有植物雌激素之称的大豆异黄酮受到业界的广泛关注。朱建林等^[7]利用皮下注射壬基酚 (一种雌激素) 影响大鼠血清性激素水平, 成功诱导了大鼠的前列腺组织增生。而同步 ig 50、100 mg/kg 大豆异黄酮均能够通过增加雌二醇水平、降低睾酮水平、升高雌二醇/睾酮的比例而抑制模型大鼠的前列腺增生。此外, 在苗明三等^[8]的研究中, 采

收稿日期: 2017-08-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703594); 湖北省自然科学基金资助项目 (2017CFB564); 武汉市卫生计生科研基金资助项目 (WZ17Q05)

作者简介: 陈镜楼 (1987—), 男, 主管药师, 研究方向为泌尿生殖系统的药学干预研究。Tel: (027)68831991 E-mail: jinglouchen@126.com

*通信作者 宋红萍 (1968—), 女, 主任药师, 研究方向为临床药理学、医院药学。Tel: (027)68835014 E-mail: songhongping@126.com

用皮下注射丙酸睾酮（一种雄激素）诱导实验性大鼠良性前列腺增生。在 ig 水蔓菁总黄酮干预后证实 60、120 mg/kg 给药剂量的水蔓菁总黄酮对大鼠良性前列腺增生的抑制作用与调控性激素水平（降低睾酮、升高雌二醇）有关。杨丽等^[9]亦在大鼠模型上发现 ig 240 mg/kg 枸杞黄酮能够降低血清睾酮和雌二醇水平，维持体内雌雄激素的动态平衡，进而改善丙酸睾酮诱导的大鼠良性前列腺增生。Kalu 等^[10]发现一种藤黄属植物来源的双黄酮 kolaviron (ig 100、200 mg/kg) 具有抑制良性前列腺增生的生物活性，其作用机制与降低良性前列腺增生大鼠的催乳素、雌二醇和睾酮的水平，下调睾酮/雌二醇的比例等有关。之前的研究亦在大鼠良性前列腺增生模型上证实了 ig 50、100 mg/kg 表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 和 200、400 mg/kg 葡萄籽原花青素的抗良性前列腺增生效应与降低血清二氢睾酮的水平、抑制 5 α -还原酶等有关^[11-12]。由此可见，黄酮类化合物的抗良性前列腺增生生物活性与调节性激素水平有关。一方面，部分黄酮类本身具有植物雌激素的特征；另一方面，一些黄酮成分能够通过调控 5 α -还原酶等途径调节性激素的生物合成。

2 对生长因子水平的影响

体内细胞的生长增殖与一系列生长因子的调节有关，学者早在 1998 年就发现雄激素可以通过生长因子而调控前列腺的生长^[13]。杨丽等^[9]在研究中也提到大豆异黄酮的抗良性前列腺增生作用与降低良性前列腺增生模型大鼠胰岛素样生长因子-I (IGF-I)、表皮生长因子 (EGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等生长因子的水平有关。Wei 等^[14]在探讨披针新月蕨总黄酮抗良性前列腺增生潜力的研究中证实，披针新月蕨总黄酮在 100、200 mg/kg 的 ig 剂量下能有效抑制 EGF、bFGF 和角质化细胞生长因子 (KGF) 的产生。水蔓菁总黄酮和井栏凤尾蕨总黄酮 (ig 180 mg/kg) 抗大鼠良性前列腺增生的作用机制同样与调节生长因子水平相关。其中水蔓菁总黄酮能抑制 EGF 的水平^[8]，而井栏凤尾蕨总黄酮能够降低 VEGF 的水平^[15]。

新近研究显示，IGF-1、bFGF 和 KGF 可以同时诱发前列腺间质和上皮细胞增生；转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的活跃可启动纤维化进程；而 bFGF 和 VEGF 则同为促血管生成的关键因子^[16-18]。缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是参与创伤后修复的关键因子

之一，主要包含 α 和 β 两种构型。其中 β 构型做稳态表达，HIF-1 α 在常氧条件下通过氧依赖的脯氨酸羟基化而处于失活状态。良性前列腺增生时前列腺局部微环境缺氧可激活 HIF-1 α ，从而刺激 HIF-1 α 下游的众多生长因子（包括 VEGF、IGF-I 和 bFGF 等）过量产生，进而促进血管生成和细胞增殖^[2]。报道显示 ig 50 mg/kg 水飞蓟素抑制丙酸睾酮诱导的前列腺增生和胶原沉积的效应与抑制 HIF-1 α 有关^[19]。在前期研究中，建立了多种实验性良性前列腺增生的大鼠模型。发现天然黄酮类化合物 EGCG 改善代谢相关性的前列腺增生功效与抑制 VEGF、IGF-I、IGF-II，升高 IGF 结合蛋白-3 (IGFBP-3) 有关^[11]。另一种临床使用的黄酮类抗良性前列腺增生药物黄酮哌酯 (ig 40、80 mg/kg) 能够降低模型动物前列腺 VEGF、EGF 和 TGF- β_1 ^[20]。

因此，干预前列腺微环境生长因子水平和调节 HIF-1 α /VEGF 相关的血管生成是黄酮类化合物改善良性前列腺增生的可能作用机制之一。

3 对氧化应激和炎症的影响

临床观察发现，氧化应激在良性前列腺增生的发生和发展中均有参与^[21]。前列腺丙二醛 (MDA) 含量上升和超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化酶的活力下降尤为明显^[12]。黄酮类化合物特殊的化学结构使其具有抗氧化的特性。Borovskaya 等^[22]报道称二氢槲皮素 (ig 10 mg/kg) 抗良性前列腺增生效应即与调控体内的氧化-抗氧化平衡有关。渐尖毛蕨总黄酮 (ig 100、200 mg/kg)^[23]和黄酮哌酯^[20]均能抑制丙酸睾酮诱导的良性前列腺增生模型大鼠前列腺的氧化应激水平，提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 的活力，减低 MDA 的水平。

此外，良性前列腺增生患者常常伴随有明显的慢性炎症特征，前列腺组织局部存在多种促炎细胞因子过量分泌^[24]。因此，黄酮类化合物具备的抗炎效应是其抑制前列腺组织增生的可能作用机制之一。如，Atawia 等^[19]发现水飞蓟素能抑制丙酸睾酮诱导的 NF- κ B、环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达以及一氧化氮 (NO) 水平升高，降低白介素-6 (IL-6) 和 IL-8 的 mRNA 水平。说明水飞蓟素的抗良性前列腺增生效应至少部分是通过抑制 NF- κ B 活化导致的炎症应激而实现的。Elberry 等^[25]也证实红洋葱黄酮 (ig 75、150、300 mg/kg) 能够通过抑制前列腺炎症，降低 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平，抑制丛生

蛋白的表达而缓解大鼠的良性前列腺增生。富含天然黄酮化合物的针毛蕨提取物 (ig 300 mg/kg) 能通过降低 IL-10、TNF- α 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 等促炎细胞因子水平, 抑制 COX-2 活力而抑制慢性非细菌性炎症诱发的前列腺腺体增生^[26]。渐尖毛蕨总黄酮抑制丙酸睾酮诱导的大鼠良性前列腺增生的活性与降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平和抑制 COX-2 的活力有关^[23]。

此可以看出, 黄酮类化合物的抗氧化和抗炎特性与其改善良性前列腺增生的活性密切相关。

4 对细胞凋亡的影响

已知良性前列腺增生是一种进行性腺体非正常增生疾病, 凋亡途径紊乱是其关键的病理机制之一^[27]。王琳琳等^[28]在实验性大鼠良性前列腺增生模型上通过 ig 车前草总黄酮干预, 发现车前草总黄酮在 5、10 mg/kg 的剂量下能抑制丙酸睾酮导致的前列腺凋亡蛋白 Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 蛋白水平升高, 以及凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低的趋势。盛树东等^[29]制作良性前列腺增生大鼠前列腺超薄切片, 在电镜下观察发现 ig 20、40、80 mg/kg 的山绿茶总黄酮均能改善前列腺细胞超微结构, 促进细胞凋亡, 抑制组织增生。披针新月蕨总黄酮^[14]和大豆异黄酮 (ig 120、240 mg/kg)^[30]的抗良性前列腺增生效应也与降低前列腺 Bcl-2/Bax 表达比例有关。

这些研究报道提示, 黄酮类化合物具备调节凋亡相关基因的能力, 并因此抑制良性前列腺增生的病理进展。

5 结语

黄酮类化合物在防治良性前列腺增生中具有较大的应用潜力, 其可能的抗良性前列腺增生作用机制与维持体内性激素稳态、调节生长因子水平、改善组织氧化应激和慢性炎症, 以及干预细胞凋亡-抗凋亡平衡等有关。然而, 黄酮类化合物发挥这些生物学效应的具体作用靶点仍有待阐明。其次, 一些表观遗传学因素也被证实参与良性前列腺增生的疾病发展。如微小 RNA (miRs) 是一种内源性短链非编码 RNA, 通过 5'端与靶基因 mRNA 的 3'端中非翻译区 (3'-UTR) 特异性结合而发挥转录后调节效应^[12]。而新近研究表明 miRs 在前列腺疾病中具备指针作用^[31]。研究也发现渐尖毛蕨总黄酮能抑制良性前列腺增生大鼠前列腺 miR-27a/b 的水平^[23], 黄酮哌酯^[20]能下调模型动物前列腺 miR-21 的水平。因此, 针对黄酮类化合物抗良性前列腺增生作用分

子机制的进一步研究对于其在防治良性前列腺增生中的应用至关重要。

参考文献

- [1] 魏强, 吕潇. 5 α -还原酶抑制剂治疗良性前列腺增生现状 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2012, 17(5): 431-434.
- [2] Wu F, Ding S, Li X, *et al.* Elevated expression of HIF-1 α in actively growing prostate tissues is associated with clinical features of benign prostatic hyperplasia [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12053-12062.
- [3] Thiruchelvam N. Benign prostatic hyperplasia [J]. *Surgery (Oxford)*, 2014, 32(6): 314-322.
- [4] Bauman T M, Nicholson T M, Ablner L L, *et al.* Characterization of fibrillar collagens and extracellular matrix of glandular benign prostatic hyperplasia nodules [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109102.
- [5] 方一杰, 徐岩成, 安毛毛, 等. 黄酮类化合物的药理学和药理学作用研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(1): 6-9.
- [6] Wu X Y, Gu Y, Li L. The anti-hyperplasia, anti-oxidative and anti-inflammatory properties of Qing Ye Dan and swertiamarin in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 265: 9-16.
- [7] 朱建林, 陈昱, 李昱辰, 等. 大豆异黄酮对壬基酚所致大鼠血清性激素紊乱及前列腺增生的改善作用 [J]. 福建医科大学学报, 2012, 46(4): 231-234.
- [8] 苗明三, 王智明, 张玉林, 等. 水蔓菁总黄酮对大鼠前列腺增生模型的影响 [J]. 中国现代应用药理学, 2011, 28(1): 4-7.
- [9] 杨丽, 黄存, 郎多勇, 等. 枸杞黄酮对良性前列腺增生大鼠血清性激素的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, 10: 240-241.
- [10] Kalu W O, Okafor P N, Ijeh II, *et al.* Effect of kolaviron, a biflavonoid complex from *Garcinia kola* on some biochemical parameters in experimentally induced benign prostatic hyperplastic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1436-1443.
- [11] Chen J, Song H. Protective potential of epigallocatechin-3-gallate against benign prostatic hyperplasia in metabolic syndrome rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 45: 315-320.
- [12] Lei Y, Liu D, Ren X, *et al.* Potential of grape seed-derived polyphenols extract for protection against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in castrated rats [J]. *RSC Adv*, 2014, 4(108): 62996-63004.
- [13] Levine A C, Liu X H, Greenberg P D, *et al.* Androgens induce the expression of vascular endothelial growth factor

- in human fetal prostatic fibroblasts [J]. *Endocrinology*, 1998, 139(11): 4672-4678.
- [14] Wei H, Wu G, Shi D, *et al.* Total flavan glycoside from *Abacopteris penangiana* rhizomes and its acid hydrolysate: Characterisation and anti-benign prostatic hyperplasia potential [J]. *Food Chem*, 2012, 134(4): 1959-1966.
- [15] Dai G C, Hu B, Zhang W F, *et al.* Chemical characterization, anti-benign prostatic hyperplasia effect and subchronic toxicity study of total flavonoid extract of *Pteris multifida* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 108(Pt B): 524-531.
- [16] 陈鸿杰, 王民三. 慢性前列腺炎前列腺组织纤维化的研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(26): 72-75.
- [17] 赵品婷, 卢少平, 梁 军. 前列腺增生症的病因学和发病机制研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(9): 1872-1875.
- [18] Mirone V, Fusco F, Verze P, *et al.* Androgens and benign prostatic hyperplasia [J]. *Eur Urol Suppl*, 2006, 5(4): 410-417.
- [19] Atawia R T, Mosli H H, Tadros M G, *et al.* Modulatory effect of silymarin on inflammatory mediators in experimentally induced benign prostatic hyperplasia: emphasis on PTEN, HIF-1 α and NF- κ B [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(12): 1131-1140.
- [20] 杜丽芳, 陈镜楼. 黄酮哌酯对前列腺增生模型大鼠的保护作用机制研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(31): 4357-4359.
- [21] Gasco M, Villegas L, Yucra S, *et al.* Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(7/8): 460-464.
- [22] Borovskaya T G, Krivova N A, Zaeva O B, *et al.* Dihydroquercetin effects on the morphology and antioxidant/prooxidant balance of the prostate in rats with sulphuride-induced benign hyperplasia [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2015, 158(4): 513-516.
- [23] 陈镜楼, 宋红萍. 渐尖毛蕨总黄酮抗前列腺增生的活性研究 [J]. 医药导报, 2016, 35(10): 1054-1058.
- [24] Ricke W A, Macoska J A, Cunha G R. Developmental, cellular and molecular biology of benign prostatic hyperplasia [J]. *Differentiation*, 2011, 82(4/5): 165-167.
- [25] Elberry A A, Mufti S, Al-Maghrabi J, *et al.* Immunomodulatory effect of red onion (*Allium cepa* Linn) scale extract on experimentally induced atypical prostatic hyperplasia in Wistar Rats [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 640746.
- [26] 韩 盼, 赖永继, 阮金兰, 等. 针毛蕨治疗慢性非细菌性前列腺炎的活性部位研究 [J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1645-1648.
- [27] Gandour-Edwards R, Mack P C, Devere-White R W, *et al.* Abnormalities of apoptotic and cell cycle regulatory proteins in distinct histopathologic components of benign prostatic hyperplasia [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004, 7(4): 321-326.
- [28] 王琳琳, 白 莉. 车前草总黄酮对大鼠前列腺增生的治疗作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3359-3361.
- [29] 盛树东, 于有江, 王冬艳. 山绿茶总黄酮对 BPH 模型大鼠前列腺细胞凋亡的影响 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2010, 31(4): 53-56.
- [30] 任国峰, 杨爱青, 汤 凌, 等. 大豆异黄酮对前列腺增生大鼠细胞凋亡与增殖的影响 [J]. 中国老年学, 2010, 30(4): 471-473.
- [31] Sharova E, Grassi A, Marcer A, *et al.* A circulating miRNA assay as a first-line test for prostate cancer screening [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(12): 1362-1366.