

• 综述 •

植物中抑制 5 α -还原酶的活性成分研究进展

李永辉, 杨义芳*, 孔德云

(上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200040)

摘要: 5 α -还原酶活性筛选是抑制前列腺增生和抑制前列腺癌药物筛选过程中的一个重要指标。综述了近 10 年来植物中抑制 5 α -还原酶的活性成分研究概况, 结果发现具有 5 α -还原酶抑制活性的化学成分在植物中广泛存在, 其中脂溶性成分以苯丙素类、萜类、醌类、三萜及甾体类为主, 水溶性化合物主要包括鞣质类、黄酮类化合物。不同类别的 5 α -还原酶抑制剂的活性参差不齐, 其中三萜类化合物、甾体类化合物和鞣质类化合物的活性相对较强。

关键词: 5 α -还原酶; 活性成分; 植物

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)11-1740-05

Advances in studies on active components for 5 α -reductase inhibitors isolated from plants

LI Yong-hui, YANG Yi-fang, KONG De-yun

(Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Key words: 5 α -reductase; active components; plant

随着老龄化社会的来临, 前列腺增生也越来越受到人们的重视。根据 Wilson^[1]的双氢睾酮学说: 雄性激素活化而形成的二氢睾酮(DHT)在前列腺组织中的积聚是前列腺增生的致病因素。5 α -还原酶是依赖还原性辅酶 I (NADPH) 的膜蛋白酶, 人体内存在两种同功酶^[2]: I 型酶主要存在于皮肤组织, II 型酶主要存在于前列腺组织, 其主要功能都是将睾酮还原为 DHT。当人体皮肤内 DHT 量过高时, 可以诱发秃发、痤疮等病变, 而前列腺中 DHT 量过高则引起前列腺增生。因而在寻找抑制前列腺增生的治疗药物中, 5 α -还原酶就成为最重要的靶点, 5 α -还原酶抑制剂则成为前列腺增生治疗药物开发的重要手段。

由于 5 α -还原酶在前列腺疾病中的重要作用, 近 20 年来, 合成了许多甾体、非甾体的 5 α -还原酶抑制剂, 然而由于这些合成抑制剂往往带有很多不良反应, 如代表性合成药物非那雄胺可以引起男性乳房女子化、肌肉生长受损和严重的肌肉疾病等副作用, 而这些副作用是这类药物本身固有的, 难以通过结构改造来消除^[3], 因而从天然植物中寻找高效低毒的新型 5 α -还原酶抑制剂一直是人们梦寐以求的目标。近 10 年来, 人们通过药效筛选, 在植物中已发现苯丙素、黄酮、三萜、甾体和鞣质等多类化合物有抑制 5 α -还原酶的活性。本文综述了近 10 年来从植物中分离获得的 60 个具有抑制 5 α -还原酶抑制活性的化学成分, 以期抑制前列腺增生的药物开发提供借鉴。

1 苯丙素类化合物

目前从植物中已经得到 16 个具有 5 α -还原酶抑制活性的苯丙素类化合物。分别分布在交趾黄檀 *Dalbergia cochinchinensis* Pierre、杨梅 *Myrica rubra* Sieb. et Zucc.、面包树 *Artocarpus altilis* (Parkins.) Fosberg、知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bunge、朝鲜当归 *Angelica koreana* Max.、罗密树 *Artocarpus incisus* (Thunb.) L. f. 6 种植物中。化合物活性指标及分布见表 1, 结构见图 1-1~XIV。

2 黄酮类化合物

3 种植物交趾黄檀、杨梅和罗密树的抑制 5 α -还原酶活性研究中, 共发现 8 个有 5 α -还原酶抑制活性的黄酮类化合物, 其化合物活性指标及分布见表 2, 结构见图 1-XV~XXI。

3 醌类化合物

Shirota 等研究了豆科植物交趾黄檀的抑制 5 α -还原酶活性成分, 结果表明 latinone、methoxydalbergion 为有效化合物。也有从凤仙花 *Impatiens balsamina* L. 中发现醌类 5 α -还原酶抑制剂的报道。化合物活性指标及分布见表 3, 结构见图 1-XXII~XXV。

4 萜类化合物

研究发现植物中存在的 5 α -还原酶抑制活性的萜类化合物主要包括不饱和脂肪酸、萜类、芳香萜类, 有文献报道的共有 14 个, 分别分布在高良姜 *Alpinia officinarum* Hance、小

收稿日期: 2006-04-28

基金项目: 上海市自然科学基金资助项目(06ZR14078)

作者简介: 李永辉(1974—), 男, 博士研究生, 专业方向为生药学。

* 通讯作者 杨义芳 Tel: (021)62473018 E-mail: yangyf4912@163.com

窃衣 *Torilis japonica* (Houtt.) DC.、朝鲜当归、交趾黄檀和海金沙 *Lygodium japonicum* (Thunb.) Sweet. 5 种植物中，二苯基酮二萜化合物中，羰基邻位的羟基可以增强化合物活性。萹类二萜化合物中，侧链中不饱和双键越多，其抑制化合物活性指标及分布见表 4，其结构见图 1- XXVI ~ XXXIX。5 α -还原酶的活性越强。

表 1 苯丙素类 5 α -还原酶抑制剂
Table 1 Phenylpropanoids of 5 α -reductase inhibitor

编号	化合物名称	活性指标	来 源	文献
I	2-[4,5-dimethoxy-5-(3-phenyl-trans-allyl) cyclohexa-3,6-dien-on-1-ylmethyl]-5-hydroxy-6-methoxy-3-phenyl-benzofuran	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 17.0%	交趾黄檀, 茎	4
II	2-[4,5-dimethoxy-2-(3-phenyl-transallyloxy) benzl]-5-hydroxy-6-methoxy-3-phenylbenzofuran	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 18.1%	交趾黄檀, 茎	4
III	dalbergiphenol	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 51.8%	交趾黄檀, 茎	4
IV	myricanone	IC ₅₀ =3.8 mmol/L	杨梅, 树皮	5
V	myricanol	IC ₅₀ =3.7 mmol/L	杨梅, 树皮	5
VI	2-geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroxydihydrochalone	IC ₅₀ =38 $\mu\text{mol/L}$	面包树, 叶	6
VII	cis-hinokiresinol	IC ₅₀ =0.31 mmol/L	知母, 根	7
VIII	2,6,4'-trihydroxy-4-methoxybenzophenone	IC ₅₀ =1.0 mmol/L	知母, 根	7
IX	osthenol	IC ₅₀ =0.1 $\mu\text{g/mL}$	朝鲜当归, 根	7
X	chlorophorin	IC ₅₀ =37 mmol/L	萝密树, 心材	8
XI	4-prenyloxyresveratrol	IC ₅₀ =128 mmol/L	萝密树, 心材	8
XII	artocarbene	IC ₅₀ =242 mmol/L	萝密树, 心材	8
XIII	latifolin	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 8.8%	交趾黄檀, 心材	9
XIV	5-O-methoxylatifolin	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 28.1%	交趾黄檀, 心材	9

表 2 黄酮类 5 α -还原酶抑制剂
Table 2 Flavonoids of 5 α -reductase inhibitor

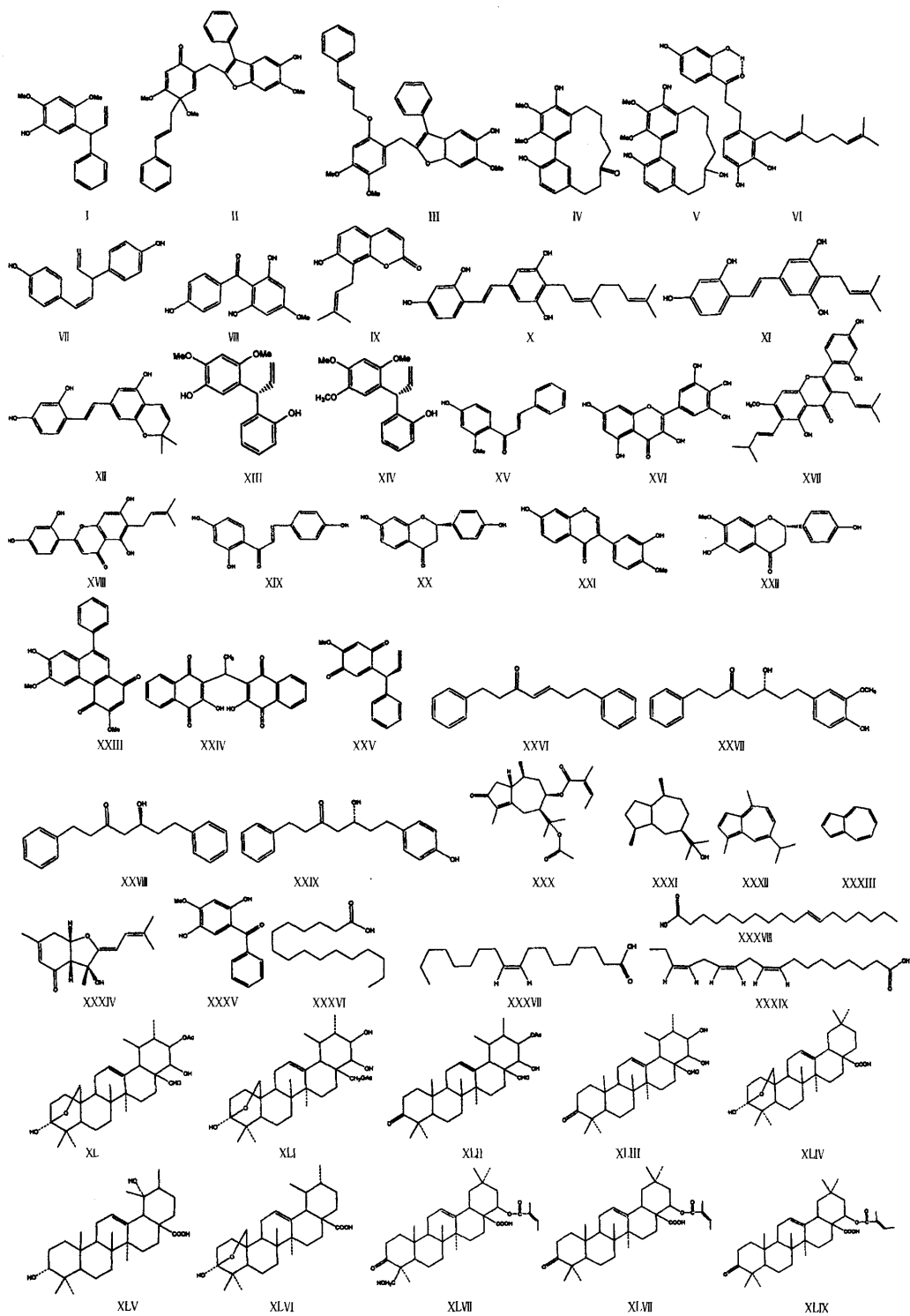
编号	化合物名称	活性指标	来 源	文献
XV	4'-hydroxy-2'-methoxychalcone	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 22.8%	交趾黄檀, 茎	4
XVI	杨梅素	IC ₅₀ =8.0 mmol/L	杨梅, 树皮	5
XVII	artocarpin	IC ₅₀ =85 mmol/L	萝密树, 心材	8
XVIII	artocarpesin	IC ₅₀ =216 mmol/L	萝密树, 心材	8
XX	isoliqulitigenin	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 73% . '	交趾黄檀, 心材	9
XXI	liquilitigenin	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 24%	交趾黄檀, 心材	9
XXII	毛蕊异黄酮	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 79.4%	交趾黄檀, 心材	9
XXIII	6,4'-dihydroxy-7-methoxy-flavanone	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 12.6%	交趾黄檀, 心材	9

表 3 醌类 5 α -还原酶抑制剂
Table 3 Quinones of 5 α -reductase inhibitor

编号	化合物名称	活性指标	来 源	文献
XXIV	latinone	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 65.6%	交趾黄檀, 茎	4
XXV	impatienol	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 50.3%	凤仙花, 地上部分	10
XXVI	methoxydalbergion	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 69.9%	交趾黄檀, 心材	9

表 4 萜类 5 α -还原酶抑制剂
Table 4 Terpenes of 5 α -reductase inhibitor

编号	化合物名称	活性指标	来 源	文献
XXVII	1,7-diphenylhept-4-en-3-one	IC ₅₀ =390 $\mu\text{mol/L}$	高良姜, 根	11
XXVIII	dihydrodashabushiketol	IC ₅₀ =230 $\mu\text{mol/L}$	高良姜, 根	11
XXIX	5-hydroxy-7-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone	IC ₅₀ =220 $\mu\text{mol/L}$	高良姜, 根	11
XXX	5-hydroxy-7-(4"-hydroxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone	IC ₅₀ =220 $\mu\text{mol/L}$	高良姜, 根	11
XXXI	torilin	IC ₅₀ =31.7 $\mu\text{mol/L}$	小窃衣, 果实	12
XXXII	左旋愈创木醇	IC ₅₀ =81.6 $\mu\text{mol/L}$	小窃衣, 果实	12
XXXIII	愈创萹	IC ₅₀ =100.8 $\mu\text{mol/L}$	小窃衣, 果实	12
XXXIV	天蓝烃	IC ₅₀ =1 000 $\mu\text{mol/L}$	小窃衣, 果实	12
XXXV	bisabolangelone	IC ₅₀ =11.6 $\mu\text{g/mL}$	朝鲜当归, 根	13
XXXVI	2,5-dihydroxy-4-methoxybenzophenone	100 $\mu\text{g/mL}$, 抑制率 13.2%	交趾黄檀, 心材	9
XXXVII	棕榈酸	IC ₅₀ =1 350 $\mu\text{mol/L}$	海金沙, 孢子	14
XXXVIII	油酸	IC ₅₀ =440 $\mu\text{mol/L}$	海金沙, 孢子	14
XXXIX	asclepic acid	IC ₅₀ =500 $\mu\text{mol/L}$	海金沙, 孢子	14
XXXX	亚麻油酸	IC ₅₀ =370 $\mu\text{mol/L}$	海金沙, 孢子	14



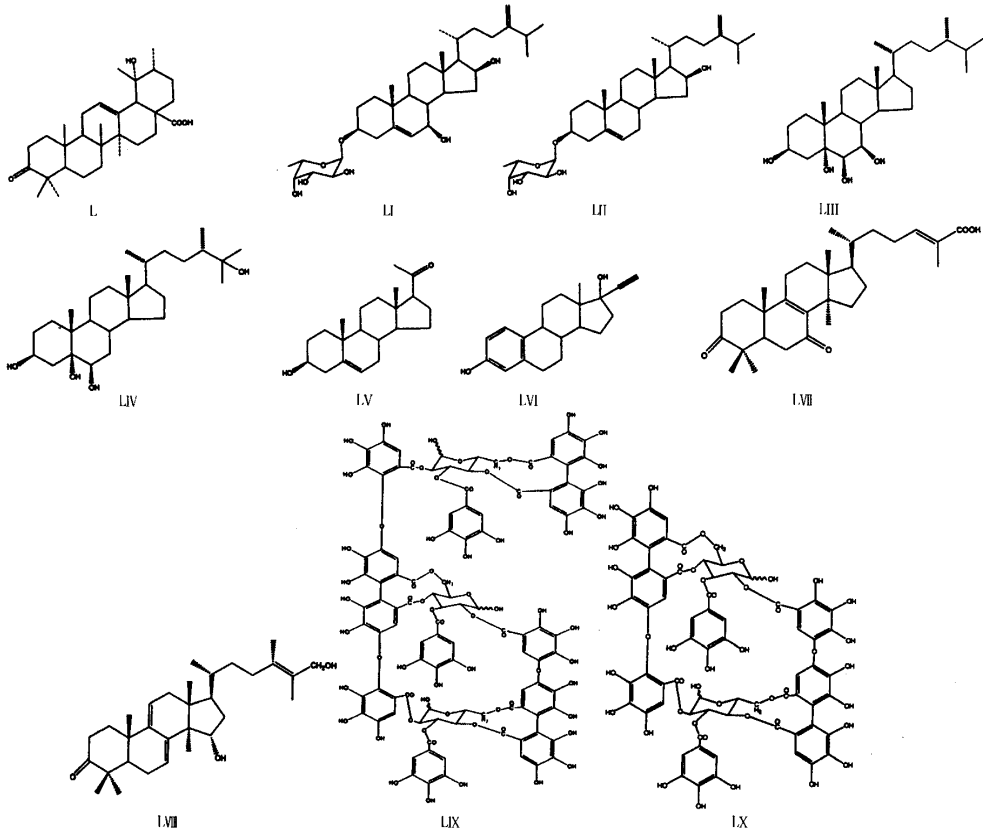


图 1 植物中 5 α -还原酶抑制剂结构图

Fig. 1 Structures of 5 α -reductase inhibitors from plants

5 三萜类化合物

Kuroyanagi 等研究了巴西植物 *Cordia multispicata* Cham 中抑制 5 α -还原酶的活性成分,共发现了 11 个三萜化合物活性较好,其结构式见图 1-XL~L,活性指标及分布见表 5。其中 A 环具有半缩醛结构、22 位具有酰氧基和/或 3 位具有酮基的三萜类化合物对 5 α -还原酶的抑制活性较高。

6 甾体类化合物

Radhika 等从 7 种海洋珊瑚 *Sinularia grandilobata* Verseveldt, *S. crassa* Tixier-Durivault, *S. gravis* Tixier-Durivault, *Sinularia* sp., *Lobophytum* sp., *Lobophytum*

crassum, *Cladiella* sp. 中分离得到了 7 种甾体类化合物。以二氢睾酮的转变率为活性检测指标,结果表明 5 种甾体化合物有效,其结构见图 1-LI~LV。从我国传统中药海金沙中也发现含有甾体类 5 α -还原酶抑制剂炔雌醇,其结构见图 1-LVI。

Liu 等研究了灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 中抑制前列腺增生的活性成分,以 5 α -还原酶活性导向分离,最后获得了 2 个高效的甾体化合物:ganoderic acid DM 和 5 α -lanosta-7,9(11),24-triene-15 α ,26-dihydroxy-3-one。其结构见图 1-LVII、LVIII。活性指标及分布见表 6。

表 5 三萜类 5 α -还原酶抑制剂

Table 5 Terpenes of 5 α -reductase inhibitor

编号	化合物名称	活性指标	来源	文献
XL	3 β ,25-epoxy-21 β -acetoxy-3 α ,22 β -dihydroxyurs-12-en-28-al	100 μ g/mL,抑制率 92.68%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL I	3 β ,25-epoxy-28 β -acetoxy-3 α ,21 β ,22 β -trihydroxyurs-12-ene	100 μ g/mL,抑制率 94.87%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL II	21 β -acetoxy-22 β -hydroxy-3-oxours-12-en-28-al	100 μ g/mL,抑制率 67.57%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL III	21 β ,22 β -dihydroxy-3-oxours-12-en-28-al	100 μ g/mL,抑制率 18.87%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL IV	马纓丹酸	100 μ g/mL,抑制率 96.59%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL V	3-epipomolic acid	100 μ g/mL,抑制率 6.09%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL VI	lantic acid	100 μ g/mL,抑制率 93.57%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL VII	icterogenin	100 μ g/mL,抑制率 91.72%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL VIII	马纓丹烯 A	100 μ g/mL,抑制率 78.56%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
XL IX	马纓丹烯 B	100 μ g/mL,抑制率 85.77%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15
L	pomonic acid	100 μ g/mL,抑制率 41.71%	<i>Cordia multispicata</i> , 叶	15

表 6 甾体类 5 α -还原酶抑制剂
Table 5 Steroids of 5 α -reductase inhibitor

编号	化合物名称	活性指标	来 源	文献
L I	24-methylencholest-5-ene-3 β , 7 β , 16 β -triol-3-O- α -L-fucopyranoside	与对照组比较 $P < 0.05$	<i>Sinularia crassa</i> Tixier-Durivault, 茎	16
L II	24-methylencholest-5-ene-3 β , 16 β -diol-3-O- α -L-fucopyranoside		<i>Sinularia</i> sp., 茎	16
L III	(24S)24-methylcholestane-3 β , 5 α , 6 β , 7 β -tetrol		<i>Lobophytum crassum</i> , 茎	16
L IV	(24S)24-methylcholestane- β , 5 α , 6 β , 25-tetrol		<i>Lobophytum</i> sp. 茎	16
L V	pregn-5-ene-20-one-3 β -ol		<i>Sinularia grandilobata</i> Verseveldt, 茎	16
L VI	炔雌醇	IC ₅₀ =0.81 mmol/L	海金沙, 孢子	14
L VII	ganoderic acid DM	IC ₅₀ =10.6 μ mol/L	灵芝, 子实体	17
L VIII	5 α -lanosta-7, 9(11), 24-triene-15 α , 26-dihydroxy-3-one	IC ₅₀ =41.9 μ mol/L	灵芝, 子实体	17

7 鞣质类化合物

Ducrey 等^[18]研究了柳叶菜科柳叶菜属几种植物对 5 α -还原酶的抑制活性, 其中 *Epilobium capense* Buch. 地上部分的甲醇提取物的活性最强。经活性导向分离, 确定了鞣质 oenothin A (IC₅₀=1.24 μ mol) 和 oenothin B (IC₅₀=0.44 μ mol/L) 是其有效成分, 其结构见化合物图 1-L X ~ L X。

8 结语与展望

8.1 由上可见, 近年来共在 19 种植物中发现 5 α -还原酶抑制剂, 分别分布在以下几个科属中, 其中豆科植物 2 种、凤仙花科植物 1 种、紫草科植物 1 种、海金沙科植物 1 种、杨梅科植物 1 种、桑科植物 2 种、珊瑚 5 种、百合科植物 1 种、姜科植物 1 种、伞形科植物 2 种、柳叶菜科植物 1 种、多孔菌科植物 1 种。活性化合物在植物中分布较分散, 与植物的科属没有明显的规律性。

8.2 具有 5 α -还原酶抑制剂的主要以脂溶性化合物为主, 包括苯丙素类、萜类、醌类、三萜及甾体类; 水溶性化合物主要包括鞣质类、黄酮类化合物; 未发现生物碱、皂苷和多糖类化合物的活性报道。

8.3 不同类别的 5 α -还原酶抑制剂的活性参差不齐, 相对比较而言在所发现的 60 种天然来源的 5 α -还原酶抑制剂中; 三萜类化合物、甾体类化合物和鞣质类化合物的活性较强。

8.4 近 10 年来已经在天然植物中发现了几十种 5 α -还原酶抑制剂, 但活性化合物的数量仍然较少, 因而需继续进行 5 α -还原酶抑制剂的筛选, 寻找新的活性化合物或提供新的母核结构更加以修饰, 获得更有效的单体化合物, 为研制新型抑制前列腺增生新药提供参考。

References:

[1] Wilson J D. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia [J]. *Am J Med*, 1980, 68: 745.
[2] Russell D W, Wilson J D. Steroid 5 α -reductase; two genes/two enzymes [J]. *Ann Rev Biochem*, 1994, 63: 25.
[3] Uygun M C, Gur E, Arik A I, et al. Erectile dysfunction following treatments of benign prostatic hyperplasia: a prospective study [J]. *Andrologia*, 1998, 30: 5-10.
[4] Shirota O, Pathak V, Sekita S, et al. Phenolic constituents

from *Dalbergia cochinchinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66 (8): 1128-1131.
[5] Matsuda H, Yamazaki M, Matsuo K, et al. Anti-androgenic activity of myricae cortex-Isolation of active constituents from bark of *Myrica rubra* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(3): 259-263.
[6] Shimizu K, Kondo R, Sakai K, et al. 5 α -reductase inhibitory component from leaves of *Artocarpus altilis* [J]. *J Woo Sci*, 2000, 46: 385-389.
[7] Matsuda H, Sato N, Yamazaki M, et al. Testosterone 5 α -reductase inhibitory active constituents from *Anemarrhenae Rhizoma* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(5): 586-587.
[8] Shimizu K, Fukuda M, Kondo R, et al. The 5 α -reductase inhibitory components from Heartwood of *Artocarpus incisus*: Structure-activity investigations [J]. *Planta Med*, 2000, 66: 16-19.
[9] Kuroyanagi M, Ueno A, Hirayama Y, et al. Anti-androgen active constituents from *Dalbergia cochinchinensis* Pierre [J]. *Nat Med*, 1996, 50(6): 408-412.
[10] Ishiguro K, Oku H, Kato T. Testosterone 5 α -reductase inhibitor bisnaphthoquinone derivative from *Impatiens balsamina* [J]. *Phytoer Res*, 2000, 14: 54-56.
[11] Kim Y U, Son H K, Song H Y, et al. Inhibition of 5 α -reductase activity by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 69-72.
[12] Park W S, Son E D, Nam G W, et al. Torilin from *Torilis japonica*, as a new inhibitor of testosterone 5 α -reductase [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 459-461.
[13] Seo E, Kim K H, Kim M K, et al. Inhibitors of 5 α -reductase type I in LNCaP cell from the root of *Angelica koreana* [J]. *Planta Med*, 2002, 68: 162-163.
[14] Matsuda H, Yamazaki M, Naruto S, et al. Anti-androgenic and hair growth promoting activities of *Lygodium Spora* (Sporop of *Lygodium japonicum*) I. Active constituents inhibiting testosterone 5 α -reductase [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25 (5): 622-626.
[15] Kuroyanagi M, Seki T, Hayashi T, et al. Anti-androgenic triterpenoids from the Brazilian medicinal plant, *Cordia multispicata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(8): 954-957.
[16] Radhika P, Cabeza M, Bratoeff E, et al. 5 α -reductase inhibition activity of steroids isolated from marine soft corals [J]. *Steroids*, 2004, 69: 439-444.
[17] Liu J, Kurashiki K, Shimizu K, et al. 5 α -reductase inhibitory effect of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2): 392-395.
[18] Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by ellagitannins oenothin A and oenothin B from *Epilobium* species [J]. *Planta Med*, 1997, 63: 111-114.