

• 综述 •

天然产物及其衍生物中的芳香化酶抑制剂

李 坤, 杨义芳*

(上海医药工业研究院 中药研究室, 上海 200040)

摘 要:芳香化酶是药物预防及治疗乳腺癌等雌激素依赖性疾病的一个重要靶点。综述近10年来,从天然产物及其衍生物中发现的具有芳香化酶抑制活性的化合物,通过对其化学结构、生物活性进行总结,并探讨构效关系,为新型芳香化酶抑制剂的研发提供参考。

关键词:芳香化酶抑制剂;生物活性;构效关系

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1417-08

Aromatase inhibitors from natural products and their derivatives

LI Kun, YANG Yi-fang

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

Key words: aromatase inhibitors; bioactivity; structure-activity relationship

雌激素是一类重要的性激素,与机体众多的生理、病理过程密切相关。绝经后的妇女体内雌激素主要由肾上腺分泌的雄激素前体转化而来,转化部位发生在脂肪组织、肝脏、肾脏等处,通过旁分泌和(或)自分泌的方式,主要在局部发挥作用。芳香化酶P450是这一转变过程的关键酶、限速酶,在妇科的多种生理、病理过程中发挥着重要的作用,从而成为预防与治疗雌激素依赖性疾病如乳腺癌、子宫内膜异位症等的一个重要靶点^[1]。

目前,第3代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)在临床上已被广泛用作绝经后乳腺癌与子宫内膜异位等内分泌疾病的一线治疗用药或辅助治疗用药,并取得较好疗效。然而,由于芳香化酶在人体多种组织细胞中均有表达,具有组织特异性,彼此之间拥有完全不同的信号传导路径与调控因子,从而发挥着不同的功能^[1,2]。目前的AIs选择性较差,对一些正常需要雌激素作用的部位,如骨骼系统具有非常不利的影响。第3代芳香化酶抑制剂对血脂、骨丢失、肝脂肪化等影响严重,并具有中度的治疗相关毒性,由于应用时间尚短,远期毒性尚待进一步的临床评价^[3]。因此,研制并开发出具有组织选择性、高效低毒的新一代芳香化酶抑制剂成为目前研究的热点。

天然产物中化学成分种类繁多、结构新颖,并具独特的药理活性而备受关注,是创新药物及其先导化合物的重要来源^[4]。时至今日,天然产物及其衍生物仍然是发现治疗癌症、传染病、脂代谢紊乱等疾病药物的最主要来源,从中寻找高效、低毒、结构新颖的新一代AIs成为目前大家关注的焦点。

近年来,人们通过药效筛选,在天然产物中已发现黄酮、香豆素、萜类、脂肪酸和多酚等多类化合物具有芳香化酶抑制活性,并通过结构改造获得了一系列衍生物。本文综述了近10年来从天然产物及其衍生物中获得的具有芳香化酶抑制活性的化学成分,通过对其化学结构与生物活性进行分析,初步探讨两者之间的关系,为新一代AIs药物开发提供借鉴。

1 黄酮类化合物

黄酮类化合物广泛分布于植物界中,具有广泛的药理活性和较低的毒性。黄酮类化合物普遍具有较高的芳香化酶抑制活性,化合物数量众多但结构类似。

氨鲁米特是第一代芳香化酶抑制剂的代表药物,IC₅₀为6.4 μmol/L,本文仅列举出了一些活性优于氨鲁米特的化合物。目前,从黄酮类化合物及其衍生物中已发现了30个活性优于氨鲁米特的化合物。Lee等^[5]采用生物活性导向分离,从构树*Broussonetia papyrifera* (L.) L' Herit. ex Vent. 全株植物的醋酸乙酯部位分离得到42个化合物,15个活性化合物,其中IC₅₀低于6.4 μmol/L的黄酮类化合物共7个,结构式见图1-Ⅰ~Ⅵ,活性及来源见表1。

Monteiro等^[6,7]研究发现白杨黄素与异戊二烯基三羟黄酮(图1-Ⅶ、Ⅷ),均可明显抑制人绒毛膜癌JAR细胞中芳香化酶的活性,但对芳香化酶的表达并没有影响。其中5,7,4'-三羟基-8-异戊二烯基黄酮(Ⅷ)的芳香化酶抑制活性明显优于白杨黄素(Ⅶ),作用机制与芳香化酶的不可逆抑制剂4-羟基雄烯二酮不同,可能通过间接途径如干扰细胞信号传导,发挥芳香化酶的抑制活性。

收稿日期:2008-03-20

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(06ZR14078)

作者简介:李 坤(1983—),男,江苏人,在读硕士研究生,主要从事中药新药及创新药物研究。 E-mail:klitju@yahoo.com.cn

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

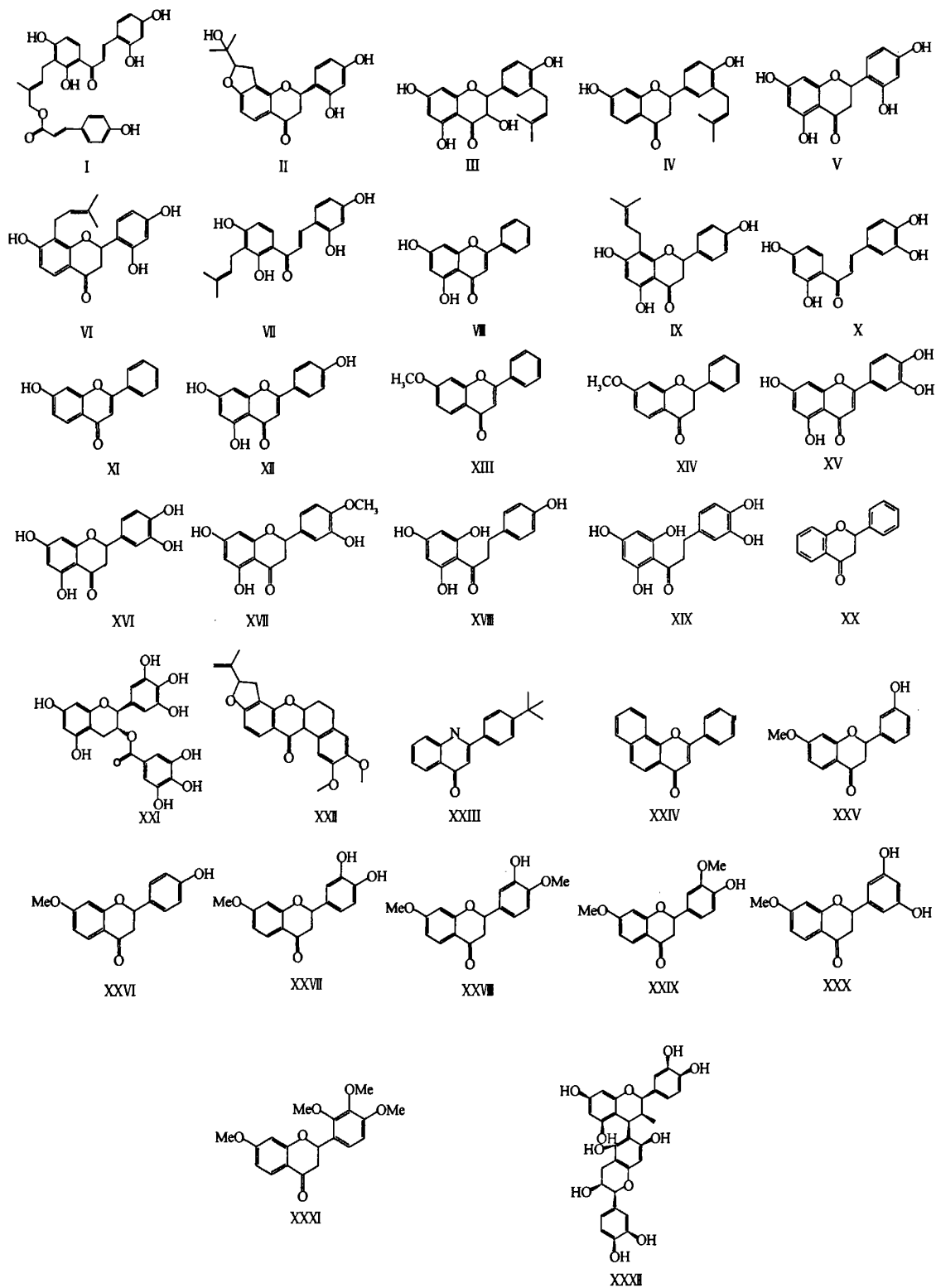


图1 黄酮类芳香化酶抑制剂结构式

Fig. 1 Structures of aromatase inhibitors from flavonoids

表1 黄酮类芳香化酶抑制剂

Table 1 Aromatase inhibitor from flavonoids

编号	化合物名称	IC ₅₀ (μmol·L ⁻¹)	来源	文献
I	3'-[γ-hydroxymethyl-(E)-γ-methylallyl]-2,4,2',4'-tetrahydroxychalcone 11'-O-coumarate	0.5	构树	5
II	(2S-2',4'-dihydroxy-2''-(1-hydroxy-1-methylethyl) dihydrofuro [2,3-A] flavanone	0.1	构树	5
III	异甘草黄酮醇	0.1	构树	5
IV	(2S)-埃塞俄比亚刺桐酮 I [(2S)-abyssinone I]	0.4	构树	5
V	(2S)-5,7,2',4'-四羟基二氢黄酮	2.2	构树	5
VI	(2S)-山豆根酮 a ₇ [(2S)-euchrenone a ₇]	3.4	构树	5
VII	2,4,2',4'-四羟基-3'-异戊二烯基查耳酮	4.6	构树	5
VIII	白杨黄素	6.1	绿茶	6
IX	5,7,4'-三羟基-8-异戊二烯基黄烷酮	0.065	啤酒花	7
X	紫柳花素	3.75	漆树	8
XI	7-羟基黄酮	0.21	天然	9
XII	芹菜苷元	2.9	天然	9
XIII	7-甲氧基黄酮	3.2	天然	9
XIV	7-甲氧基二氢黄酮	2.6	天然	9
XV	木犀草素	1.2	天然	10
XVI	圣草酚	0.6	天然	10
XVII	橙皮素	3.3	天然	10
XVIII	2',4',6',4'-四羟基查耳酮	2.6	天然	10
XIX	2',4',6',3,4'-五羟基查耳酮	2.8	天然	10
XX	7-羟基二氢黄酮	2.4	天然	10
XXI	没食子儿茶素没食子酸酯	5.5	天然	11
XXII	鱼藤酮	0.3	衍生物	12
XXIII	4'-tert-butyl-quinolin-4-one	2	衍生物	12
XXIV	2-pyridinyl-alpha-naphthoflavone	5	衍生物	12
XXV	3'-羟基-7-甲氧基二氢黄酮	3.5	衍生物	13
XXVI	4'-羟基-7-甲氧基二氢黄酮	3.7	衍生物	13
XXVII	3',4'-二羟基-7-甲氧基二氢黄酮	2.5	衍生物	13
XXVIII	3'-羟基-4',7-二甲氧基二氢黄酮	6.2	衍生物	13
XXIX	4'-羟基-3',7-二甲氧基二氢黄酮	5.4	衍生物	13
XXX	3',5'-二羟基-7-甲氧基二氢黄酮	3.5	衍生物	13
XXXI	2',3',4',7-四甲氧基二氢黄酮	4.8	衍生物	13

紫柳花素(图1-X)具有较强的芳香化酶抑制活性,IC₅₀为3.75 μmol/L^[8],酶动力学研究表明,紫柳花素属混合型抑制剂,K_i值为0.32 μmol/L。细胞实验还表明,紫柳花素具有抑制雄激素依赖的细胞增殖活性。

此外,文献还报道^[9~13]了20个IC₅₀低于6.4 μmol/L的芳香化酶抑制剂,结构式见图1-XI~XXXI,活性及来源见表1。

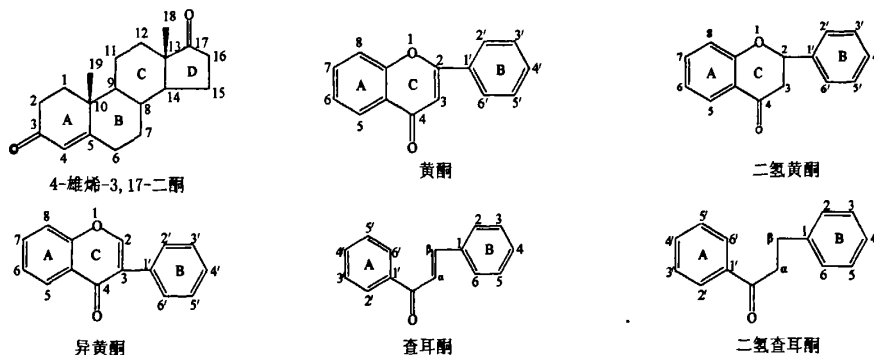


图2 芳香化酶的底物及黄酮类化合物母核结构

Fig. 2 Structures of aromatase substrate and flavonoids parent nucleus

除了活性优于氨鲁米特的化合物外,目前文献报道的具有比较新颖骨架类型或作用机制的活性化合物,也是关注的对象。Eng等^[14]报道了从红葡萄酒中提取出的原花青素B二聚体(图1-XXXI)为芳香化酶的竞争性抑制剂,与氨鲁米特类似,K_i值为6 μmol/L,IC₅₀为15~20 μmol/L。芳香化酶转染的MCF-7乳腺癌体内模型研究表明,原花青素B二聚体具有抑制雄激素依赖的肿瘤增殖活性,因此可以作为抑制雌激素原位合成的预防药物。

一般情况下黄酮类化合物的芳香化酶抑制活性优于二氢黄酮,明显优于异黄酮和查耳酮。原因可能与该类化合物的A环与C环结构和芳香化酶的底物C环与D环结构相似(图2)有关^[15],其中C环C-4位为羰基的化合物活性最强^[6],提示该结构域可能是黄酮类化合物与芳香化酶的结合位点。Sanderson等^[12]通过研究指出,C环4位羰基为黄酮类化合物与酶的作用位点,是发挥活性的必须基团,任何影响4位羰基的结构,都将直接影响化合物的活性,如由于αβ位双键的存在,降低了4位羰基的电负性,从而减弱了化合物与酶的作用,活性降低;C环3位发生取代的黄酮类化合物则没有芳香化酶抑制活性;B环的供电基可能增强化合物活性,3',4'位的羟基取代可以增强化合物的活性^[13],A环7位羟基取代或7,8苯并结构均可增强化合物活性,但并非该类化合物发挥活性的必须基团。

Le等^[9,10]的研究结果表明,A环7位的酚羟基、甲氧基是黄酮类化合物具有高效芳香化酶抑制活性的必须基团,其中7位为酚羟基的黄酮活性优于7位为甲氧基的黄酮;当8位引入羟基,导致7位酚羟基空间构象发生变化时,可引起化合物的活性下降,5位与4'位引入羟基,将会造成同样的结果(7-羟基黄酮>白杨黄素>芹菜配基)。与黄酮的7位羟基作用类似,查耳酮A环4'位羟基也是提高其芳香化酶抑制活性的必须基团(2',4'-二羟基查耳酮与异甘草素和2'-羟基查耳酮与2',4'-二羟基查耳酮);然而查耳酮A环4'位的甲氧基却减弱其芳香化酶抑制活性;2'位羟基取代减弱查耳酮的芳香化酶抑制活性。A环6'位的羟基是查耳酮具有较强芳香化酶抑制活性的必须基团,通过2',4',6',4'-四羟基查耳酮与2',4',6',3,4'-五羟基查耳酮的活性比较发现,A环的2',4'和6'羟基取代,

可使查耳酮获得较高的芳香化酶抑制活性,其中 2',4',6',4-四羟基查耳酮活性明显优于 2',4',6',4-四羟基二氢查耳酮,可见 α 、 β 位的双键也影响着查耳酮芳香化酶的抑制活性。3'位的羟基增强黄酮和二氢黄酮的芳香化酶的抑制活性(芹菜配基与木犀草素,柚皮素与圣草酚),但这个位置似乎并不

影响查耳酮的抑制活性(2',4',6',4-四羟基查耳酮与 2',4',6',3,4-五羟基查耳酮)。相比羟基取代,查耳酮的 4 位或二氢黄酮的 4' 位的甲氧基取代可降低其芳香化酶的抑制活性。黄酮类化合物的取代基位置对活性的影响见表 2。

2 香豆素类化合物

表 2 黄酮类化合物的取代基位置及活性

Table 2 Substitutional group position and bioactivity of flavonoids

化合物名称	取代基位置及类型								IC ₅₀ /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	文献
	3	4	5	7	8	2'	3'	4'		
黄酮									48.0	9
XI				OH					0.21	9
XI			OH	OH				OH	2.9	9
VII			OH	OH					0.7	9
XII				OCH ₃					3.2	9
7,8-二羟基黄酮				OH					8.0	9
XV			OH	OH			OH	OH	1.2	10
二氢黄酮									13.8	10
XX									2.4	10
XV				OCH ₃					2.6	9
柚皮素			OH	OH				OH	9.2	9
XVI			OH	OH			OH	OH	0.6	10
XVI			OH	OH			OH	OCH ₃	3.3	10
染料木黄酮(异黄酮)			OH	OH				OH	0	9
2'-羟基查耳酮							OH		>50	10
4'-羟基查耳酮								OH	30.6	10
4-羟基查耳酮		OH							>50	10
2',4'-二羟基查耳酮						OH		OH	>50	10
2',4-二羟基查耳酮		OH				OH			>50	10
2'-羟基-4'-甲氧基查耳酮						OH		CH ₃ O	>50	10
2',6'-二羟基-4'-甲氧基查耳酮						OH		CH ₃ O	14.3	10
异甘草素		OH				OH		OH	34.6	10
XIII		OH				OH		OH	2.6	10
2',4',6',4-四羟基二氢查耳酮		OH	OH			OH		OH	>50	10
XX	OH	OH				OH		OH	2.8	10
2',4',6',3-四羟基-4-甲氧基查耳酮	OH	CH ₃ O				OH		OH	24.2	10

香豆素及其衍生物广泛分布于植物界,在抗肿瘤及抗艾滋病方面具有独特的生理活性。Chen 等^[16]采用芳香化酶活性测试体系,对 21 个香豆素类衍生物进行评估,得到 6 个活性化合物,活性见表 3,结构见图 3。其中,化合物 4-benzyl-3-(4'-chlorophenyl)-7-methoxycoumarin 为芳香化酶的竞争性抑制剂,活性明显优于目前已知的绝大多数芳香化酶抑制剂,具有抑制 MCF-7aro 乳腺癌细胞增殖的活性,在 40 $\mu\text{mol/L}$ 时尚未见到任何细胞毒性作用。构效关系研究表明,官能团 3-(4'-氯苯基)、4-苯甲基与 7-甲氧基为香豆素芳香化酶抑制活性的药效基团。

表 3 香豆素类芳香化酶抑制剂

Table 3 Aromatase inhibitor from coumarins

编号	化合物名称	IC ₅₀ /Ki/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	文献
XXXII	4-benzyl-3-(4'-chlorophenyl)-7-methoxycoumarin	0.08/0.084	16
XXXIV	4-benzyl-3-(4'-chlorophenyl)-7-hydroxycoumarin	0.3/0.23	16
XXXV	4-benzyl-7-methoxy-3-phenylcoumarin	1.0/1.1	16
XXXVI	3-(4'-bromophenyl)-7-hydroxy-4-phenylcoumarin	6.0	16
XXXVII	6-hydroxy-3-4'-methoxyphenyl)-4-methylcoumarin	16.0	16
XXXVIII	4-benzyl-7-hydroxy-3-phenylcoumarin	>50.0	16

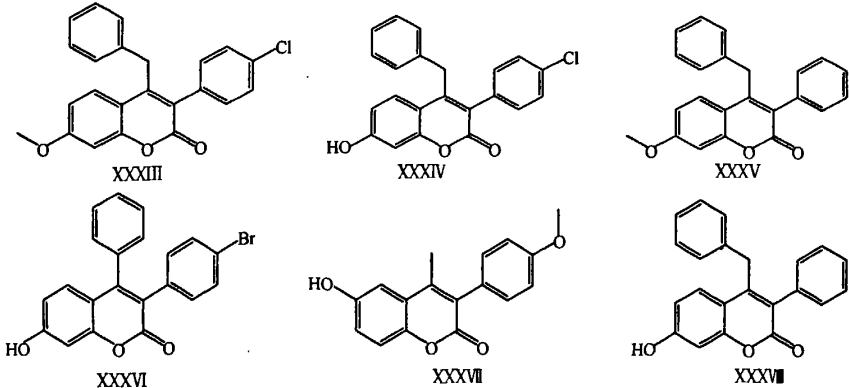


图 3 香豆素类芳香化酶抑制剂结构式

Fig. 3 Structures of aromatase inhibitors from coumarins

3 萜类化合物

Blanco 等^[17]从阿根廷西部紫菀科植物 *Asteraceae* sp. 中分离得到 11 个倍半萜内酯类化合物, 7 个化合物具有芳香化酶抑制活性, 活性及来源见表 4, 结构见图 4。其中化合物 guaianolides、dehydroleucodin、ludartin 活性较高, 属于同一骨架类型(愈创木内酯- γ -内酯环与 C-6 位反式稠合)。酶动力学研究表明, 这 3 个化合物均为芳香化酶的竞争性抑制剂。

细胞实验表明, 分子结构中的 α -亚甲基- γ -内酯官能团, 为毒性基团。Blanco 等^[18]对活性较好的化合物 XXXIX 进行结

构修饰, 将 α -亚甲基- γ -内酯活性官能团还原, 获得了一个对 JEG-3、HeLa 与 COS-7 细胞系无明显毒性, 芳香化酶抑制活性明显增强的化合物 XLM。JEG-3 细胞实验结果表明, 化合物 XLM 与临床常用的乳腺癌治疗药物氨鲁米特芳香化酶抑制活性相当, 并且具有对抗雄烯二酮诱导的实验动物子宫肥大活性。因此, Blanco 认为, α -亚甲基- γ -内酯这一毒性基团, 并不是倍半萜内酯抗芳香化酶活性的药效基团。这一发现, 有助于开发出活性更强、安全性更高的新型芳香化酶抑制剂。

表 4 倍半萜类芳香化酶抑制剂

Table 4 Aromatase inhibitors from sesquiterpenes

编号	化合物名称	IC ₅₀ /Ki/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	来源	文献
XXXIX	guaianolides (10- <i>epi</i> -8-deoxycumambrin B)	7/4.0	紫菀科植物	17
XL	dehydroleucodin	15/21	紫菀科植物	17
XL I	ludartin	55/23	紫菀科植物	17
XL II	peruvian	65	紫菀科植物	17
XL III	helenalin	70	紫菀科植物	17
XL IV	syll	95	紫菀科植物	17
XL V	achalensolide	110	紫菀科植物	17
XLM	11 β H, 13-dihydro-10- <i>epi</i> -8-deoxycumambrin B	2/1.5	衍生物	18

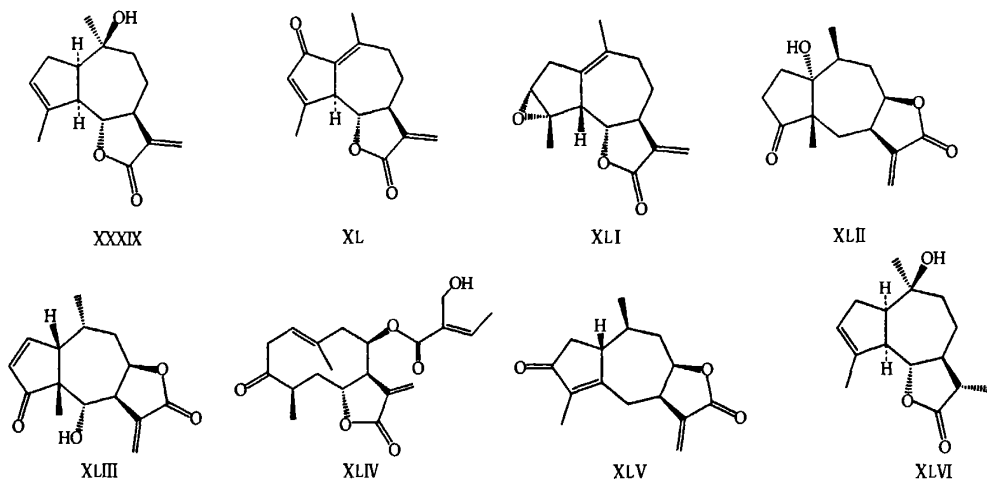


图 4 倍半萜类芳香化酶抑制剂结构式

Fig. 4 Structures of aromatase inhibitors from sesquiterpenes

Minami 等^[19]采用重组人芳香化酶活性测试体系, 对从日本香柏 *Thuja standishii* 树皮中分离得到的 9 个二萜类化合物与 4 个经过结构修饰后的衍生物进行评估, 从中发现 5 个活性化合物, 化合物活性及来源见表 5, 结构见图 5, 其中 standishinal 与其二乙酸衍生物活性最强, 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率分别可达 50.2% 与 38.6%。standishinal 的芳香化酶抑制活性约为福美坦的一半, 与黄酮类化合物白杨黄素、芹菜配基等活性相当。

Katoh 等^[20]采用化学合成的方法, 合成了 standishinal 及其一系列的类似物, 构效关系分析表明, A/B 环为顺式构型的活性明显优于反式构型。化合物活性见表 5, 结构见图 5。

4 脂肪酸类化合物

白色双孢蘑菇具有预防乳腺癌发生的作用。Chen 等^[21]通过研究发现, 白蘑菇提取物的醋酸乙酯部位, 具有抑制芳香化酶、睾酮依赖的 MCF-7aro 细胞增殖活性, 对正常的非致瘤性 MCF-10A 细胞系无任何影响, 体内试验也证实这个结果, 从而确定该部位为药效活性部位。从中分离、鉴定出的活性成分主要为脂肪酸类化合物。其中不饱和脂肪酸及其衍生物与芳香化酶的作用方式类似, 活性明显优于饱和脂肪酸 ($\text{IC}_{50} > 0.8 \text{ mmol/L}$)。

由于对激素非依赖型的人乳腺癌细胞 SK-BR-3 没有活性, Balunas 等^[22]认为脂肪酸并不是通过抑制芳香化酶的活性而发挥抗癌作用。然而, 遗憾的是 Balunas 实验结果缺乏更多的数据支撑, 有待进一步进行证实。该类化合物体外实验结果见表 6。

表 5 二萜类芳香化酶抑制剂
Table 5 Aromatase inhibitors from diterpenes

编号	化合物名称	1.0 μmol/L 的抑制率/%	来源	文献
XLVI	日本香柏醛(standishinal)	50.2	香柏树皮	19
XLVII	acetic acid 8-acetoxy-5-formyl-7-isopropyl-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-fluoren-9-yl ester	38.6	衍生物	19
XLIX	methyl-8(17)-(E)-12,14-labdatrien-19-oat	14.6	衍生物	19
L	1,4a-dimethyl-6-methylene-5-(3-methyl-3-vinyl-oxiranylmethyl)-decahydro-naphthalene-1-carboxylic acid methyl ester	6.3	香柏树皮	19
LI	1,4a-dimethyl-6-methylene-5-(3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-ylmethyl)-decahydro-naphthalene-1-carboxylic acid	7.2	香柏树皮	19
LI	(-)-standishinal	10.3	衍生物	20
LII	12-hydroxy-6,7-secoabieta-8,11,13-triene-6,7-dial	<0	衍生物	20
LIV	O-methyl ferruginol	2.2	衍生物	29
LV	12-methoxy-5β-abieta-8,11,13-triene	15.9	衍生物	20
LM	O-methyl sugiyl ether	18.1	衍生物	20
LVI	12-methoxy-5β-abieta-8,11,13-trien-7-one	28.7	衍生物	20
LVII	12-methoxy-5β-abieta-8,11,13-trien	19.7	衍生物	19
LX	12-hydroxy-6,7-secoabieta-8,11,13-triene-6,7-dial	24.5	衍生物	19

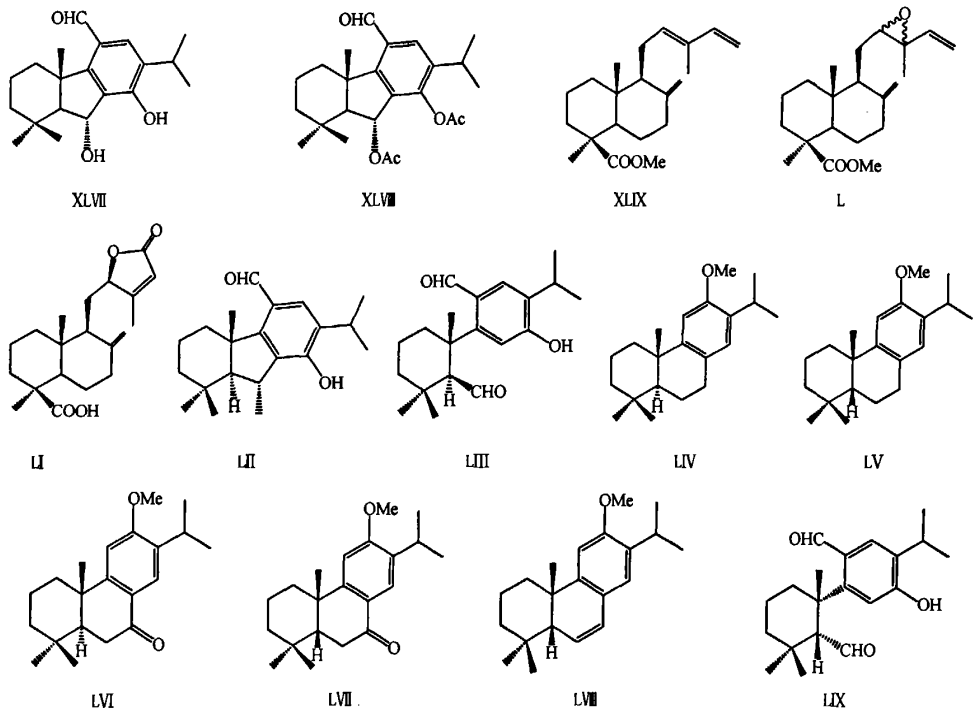


图 5 二萜类芳香化酶抑制剂的结构式

Fig. 5 Structures of aromatase inhibitors from diterpenes

表 6 脂肪酸类芳香化酶抑制剂

Table 6 Aromatase inhibitors from fatty acid

编号	化合物名称	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)	来源	文献
LX	油酸	32.7/390	白色双孢蘑菇	22,23
LXI	亚油酸	48.0/210	白色双孢蘑菇	22,23
LXII	α-亚麻酸	44.2/280	白色双孢蘑菇	22,23
LXIII	花生四烯酸	28.2	天然	23
LXIV	EPA	53.2	天然	23
LXV	顺 7,10,13,16,19-二十二碳-五烯酸	16.8	天然	23
LXVI	DHA	33.2	天然	23

5 多酚类化合物

白藜芦醇是一种广泛存在于葡萄、花生和多种药用植物中的多酚类化合物。现已明确其具有抗肿瘤、抗炎等多种生物活性。Wang 等^[23]通过研究发现,白藜芦醇具有在酶与 mRNA 水平上抑制芳香化酶的活性。MCF-7aro 细胞实验中,白藜芦醇显示了较高的芳香化酶抑制活性,其抑制雄激素依赖的 MCF-7aro 细胞增殖作用,降低 SK-BR-3 细胞中 CYP19-编码的 mRNA 水平,并对由启动子诱导的转录控制也表现出抑制作用。酶动力学研究表明,白藜芦醇属于混合型抑制剂,同时具有竞争性与非竞争性抑制作用。

Lee等^[5]采用生物活性导向的方法,从构树全株植物的醋酸乙脂部位分离得到4个多酚类活性化合物,活性来源见表7,结构见图6。

表7 多酚类芳香化酶抑制剂结构式

Table 7 Aromatase inhibitors from polyphenol compounds

编号	化合物名称	IC ₅₀ /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	来源	文献
LXI	白藜芦醇	25	葡萄皮	23
LXII	demethylmoracin I	31.1	构树	5
LXIII	桑辛素 N	31.1	构树	5
LXIV	构树宁 A	30.0	构树	5
LXV	白桑酚 A (albanol A)	7.5	构树	5

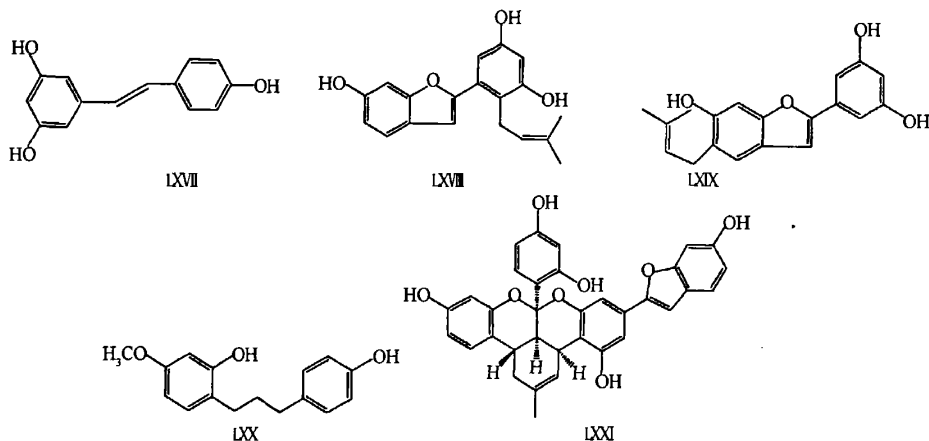


图6 多酚类芳香化酶抑制剂结构式

Fig. 6 Structures of aromatase inhibitors from polyphenol compounds

作用。目前的体外筛选模型,并不能完全模拟出这个过程,构建出具有组织特异性的芳香化酶测试体系,并将代谢活化、吸收考虑进来,成为新一代AIs 药物研发的一个瓶颈。

天然产物具有新颖的结构类型、独特的药理活性,是创新药物的重要源泉。通过对具有芳香化酶抑制活性的天然产物及其衍生物的不断研究,有望阐明其构效关系,为开发出新一代高效、低毒AIs 药物奠定基础。

参考文献:

[1] Simpson E R, Clyne C, Rubin G, *et al.* Aromatase—a brief overview [J]. *Annu Rev Physiol*, 2002, 64: 93-127.
 [2] Hong Y, Chen S. Aromatase inhibitors: structural features and biochemical characterization [J]. *Annu New York Acad Sci*, 2006, 1089: 237-251.
 [3] Garreau J R, Delamela T, Walts D, *et al.* Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: the patients' perspective [J]. *Am J Surg*, 2006, 192(4): 496-498.
 [4] Clardy J, Walsh C. Lessons from natural molecules [J]. *Nature*, 2004, 432(7019): 829-837.
 [5] Lee D, Bhat K P, Fong H H, *et al.* Aromatase inhibitors from *Broussonetia papyrifera* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(10): 1286-1293.
 [6] Monteiro R, Azevedo I, Calhau C. Modulation of aromatase activity by diet polyphenolic compounds [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(10): 3535-3540.
 [7] Monteiro R, Becker H, Azevedo I, *et al.* Effect of hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids on aromatase (estrogen synthase) activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(8): 2938-2943.
 [8] Wang Y, Chan F L, Chen S, *et al.* The plant polyphenol butein inhibits testosterone-induced proliferation in breast cancer cells expressing aromatase [J]. *Life Sci*, 2005, 77

6 结语及展望

近年来报道的具有较高芳香化酶抑制活性的天然产物及其衍生物类型有黄酮、香豆素、萜类、脂肪酸和多酚,化合物主要以苷元形式出现。这些化合物及前体广泛存在于自然界植物中,与人们的日常生活息息相关,一些糖苷类化合物在通过人体胃肠道时可能被代谢成活性苷元形式,从而发挥芳香化酶抑制活性。通过以上分析,有助于阐明天然产物预防及治疗乳腺癌、子宫内膜异位等雌激素依赖性疾病的药效物质基础。

芳香化酶具有组织特异性,作为芳香化酶抑制剂的药物分子必须能够到达体内特定部位,并与受体发生一定的相互

(1): 39-51.
 [9] Le B J C, Laroche T, Marre-Fournier F, *et al.* Aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids [J]. *Cancer Lett*, 1998, 133(1): 101-106.
 [10] Le B J C, Pouget C, Fagnere C, *et al.* Chalcones are potent inhibitors of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities [J]. *Life Sci*, 2001, 68(7): 751-761.
 [11] Satoh K, Sakamoto Y, Ogata A, *et al.* Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40(7): 925-933.
 [12] Sanderson J T, Hordijk J, Denison M S, *et al.* Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by natural and synthetic flavonoid compounds in H295R human adrenocortical carcinoma cells [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 82(1): 70-79.
 [13] Pouget C, Fagnere C, Basly J P, *et al.* Synthesis and aromatase inhibitory activity of flavanones [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(3): 286-291.
 [14] Eng E T, Ye J, Williams D, *et al.* Suppression of estrogen biosynthesis by procyanidin dimers in red wine and grape seeds [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8516-8522.
 [15] Chen S, Zhang F, Sherman M A, *et al.* Structure-function studies of aromatase and its inhibitors: a progress report [J]. *J Steroid Biochem Mole Biol*, 2003, 86(3-5): 231-237.
 [16] Chen S, Cho M, Karlsberg K, *et al.* Biochemical and biological characterization of a novel anti-aromatase coumarin derivative [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 48071-48078.
 [17] Blanco J G, Gil R R, Alvarez C I, *et al.* A novel activity for a group of sesquiterpene lactones: inhibition of aromatase [J]. *FEBS Lett*, 1997, 409(3): 396-400.
 [18] Blanco J G, Gil R R, Bocco J L, *et al.* Aromatase inhibition by an 11, 13-dihydroderivative of a sesquiterpene lactone [J]. *J Pharmacol Exper Therap*, 2001, 297(3): 1099-1105.
 [19] Minami T, Iwamoto M, Ohtsu H, *et al.* Aromatase inhibitory activities of standishinal and the diterpenoids from the bark of *Thuja standishii* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 742-

- 745.
- [20] Katoh T, Akagi T, Noguchi C, *et al.* Synthesis of DL-standishinal and its related compounds for the studies on structure-activity relationship of inhibitory activity against aromatase [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(7): 2736-2748.
- [21] Chen S, Oh S R, Phung S, *et al.* Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*) [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 12026-12034.
- [22] Balunas M J, Su B, Landini S. Interference by naturally occurring fatty acids in a noncellular enzyme-based aromatase bioassay [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4): 700-703.
- [23] Wang Y, Lee K W, Chan F L, *et al.* The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 92(1): 71-77.

浅谈无公害药材栽培技术

武孔云¹, 孙超^{2*}

(1. 贵阳学院, 贵州 贵阳 550006; 2. 贵州省植物园, 贵州 贵阳 550004)

摘要:综合运用现代各种先进理论和科学技术,特别是农业防治技术和生物防治技术,以生态学为理论依据,发展无公害药材栽培技术,合理地利用各种资源,控制化学物质的投入,保护资源,建立和实现生态系统的良性循环。无公害药材栽培将使产地形成综合可持续发展的能力,最终达到经济效益、社会效益、生态效益的统一的目的。

关键词:无公害;药材;栽培技术

中图分类号:R282.21

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-1424-06

Cultivation techniques of medicinal materials without environment pollution

WU Kong-yun¹, SUN Chao²

(1. Guiyang College, Guiyang 550006, China; 2. Guizhou Botanical Garden, Guiyang 550004, China)

Key words: without environment pollution; medicinal materials; cultivation techniques

无公害药材栽培是一种全新的栽培方式,它既不同于现代“石油农业”,也不同于传统农业,而是综合运用现代各种先进理论和科学技术,吸收传统农业之精华,并实行全程质量控制而形成的一种栽培模式。在这一模式中要求以生态学为理论依据,合理地利用各种资源,保护生态环境,维护良好生态平衡,生产技术措施着重围绕控制化学物质的投入,减少对药材和环境的污染。因此通过无公害药材的栽培,可以逐步建立和实现生态系统的良性循环,并使产地形成综合可持续发展的能力,最终达到经济效益、社会效益、生态效益的统一。本文从种子、耕作制度、施肥、灌溉和病虫害防治这几个方面对无公害药材栽培技术进行阐述,以期能为生产、安全、无污染药材提供技术支持。

1 种子

1.1 种子与无公害药材的栽培:种子是药用植物栽培过程中重要的生产资料,在无公害药材栽培中发挥着重要的作用。通过优良品种种子的推广应用,可以极大地提高药材的产量并改善其品质。由于无公害药材特定的标准及生产规程要求,限制了农用生产资料(化肥、农药等)的使用,在这样的栽培条件下,不仅需要高产优质的种子,而且还需要具有抗虫、抗病等抗逆性强的优良品质的种子,这样就能减少农药

的施用和污染。因此在无公害药材栽培时,一定要调查研究,购买品质优良的种子,并对其进行物种鉴定,确定其种名、变种、栽培品种、化学型及来源。

1.2 无公害药材栽培对种子工作的基本要求

1.2.1 对种子遗传性的要求:在选择、应用种子时,兼顾高产、优质遗传性的同时,要注意高光效及抗性强的遗传性,以增强抗病虫和抗逆的能力。

1.2.2 对遗传多样性的要求:无公害药材栽培基地在不断充实、更新品种的同时,要注意保存原有地方优良品种,保持遗传多样性。

1.2.3 对种子繁育基地的要求:种子繁育基地对传统道地药材的优良品种应注意保存、复壮及繁育工作;研究与扩大种质资源的引进、选育、推广及应用。保证种子、种苗的供给,实现种子生产专业化、加工机械化和质量标准化,并逐步实施药材种子认证、种子证书及《中华人民共和国种子管理条例》。

1.3 种子检验:要保证为无公害药材栽培提供高纯度的优良种子,严防病虫害、杂草的传播,就要对种子进行检查,这项工作检查种子质量的一项关键技术,无公害药材栽培基地应重视此项工作建立起检验制度和标准,对自留和购进的种子,按规定进行检验,符合标准后,才能进行栽种。

收稿日期:2008-01-18

基金项目:贵州省省长基金(黔省合专字(2006)70号);贵州省社会攻关项目(黔科合S字[2007]1026号);贵州省国际科技合作重点项目部分资助

作者简介:武孔云(1964—),男,贵州威宁人,任贵阳学院生态研究中心生态药物研究所教授,硕士生导师,从事天然药物研究工作。

Tel:13984147282 E-mail:wuky2575@sina.com

*通讯作者 孙超

天然产物及其衍生物中的芳香化酶抑制剂

作者: 李坤, 杨义芳, LI Kun, YANG Yi-fang
作者单位: 上海医药工业研究院中药研究室, 上海, 200040
刊名: 中草药 **ISTIC** **PKU**
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(9)
被引用次数: 2次

参考文献(23条)

1. [Simpson E R;Clyne C;Rubin G Aromatase-a brief overview](#)[外文期刊] 2002(0)
2. [Hong Y;Chen S Aromatase inhibitors:structural features and biochemical characterization](#)[外文期刊] 2006
3. [Garreau J R;Delamelena T;Waits D Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen:the patients' perspective](#)[外文期刊] 2006(04)
4. [Clardy J;Walsh C Lessons from natural molecules](#)[外文期刊] 2004(7019)
5. [Lee D;Bhat K P;Fong H H Aromatase inhibitors from Broussonetia papyrifera](#)[外文期刊] 2001(10)
6. [Monteiro R;Azevedo I ;Calhau C Modulation of aromatase activity by diet polyphenolic compounds](#)[外文期刊] 2006(10)
7. [Monteiro R;Becker H;Azevedo I Effect of hop \(Humulus lupulus L.\) flavonoids on aromatase \(estrogen synthase\) activity](#)[外文期刊] 2006(08)
8. [Wang Y;Chan F L;Chen S The plant polyphenol butein inhibits testosterone-induced proliferation in breast cancer cells expressing aromatase](#)[外文期刊] 2005(01)
9. [Le B J C;Laroche T;Marre-Fournier F Aromatase and 17 \$\beta\$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids](#)[外文期刊] 1998(01)
10. [Le B J C;Pouget C;Fagnere C Chalcones are potent inhibitors of aromatase and 17 \$\beta\$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities](#)[外文期刊] 2001(07)
11. [Satoh K;Sakamoto Y;Ogata A Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats](#)[外文期刊] 2002(07)
12. [Sanderson J T;Hordijk J;Denison M S Induction and inhibition of aromatase \(CYP19\) activity by natural and synthetic flavonoid compounds in H295R human adrenocortical carcinoma cells](#)[外文期刊] 2004(01)
13. [Pouget C;Fagnere C;Basly J P Synthesis and aromatase inhibitory activity of flavanones](#)[外文期刊] 2002(03)
14. [Eng E T;Ye J;Williams D Suppression of estrogenbiosynthesis by procyanidin dimers in red wine and grape seeds](#)[外文期刊] 2003(23)
15. [Chen S;Zhang F;Sherman M A Structure-function studies of aromatase and its inhibitors:a progress report](#)[外文期刊] 2003(3-5)
16. [Chen S;Cho M;Karlsberg K Biochemical and biological characterization of a novel anti-aromatase coumarinderivative](#)[外文期刊] 2004(46)
17. [Blanco J G;Gil R R;Alvarez C I A novel activity for a group of sesquiterpene lactones:inhibition](#)

[of aromatase](#) 1997(03)

18. [Blanco J G;Gil R R;Bocco J L Aromatase inhibition by an 11,13-dihydroderivative of a sesquiterpene lactone](#)[外文期刊] 2001(03)
19. [Minami T;Iwamoto M;Ohtsu H Aromatase inhibitory activities of standishinal and the diterpenoids from the bark of Thuja standishii](#)[外文期刊] 2002(08)
20. [Katoh T;Akagi T;Noguchi C Synthesis of DLstandishinal and its related compounds for the studies on structure-activity relationship of inhibitory activity against aromatase](#)[外文期刊] 2007(07)
21. [Chen S;Oh S R;Phung S Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms \(Agaricus bisporus\)](#) [外文期刊] 2006(24)
22. [Balunas M J;Su B;Landini S Interference by naturally occurring fatty acids in a noncellular enzyme-based aromatase bioassay](#)[外文期刊] 2006(04)
23. [Wang Y;Lee K W;Chan F L The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells](#)[外文期刊] 2006(01)

本文读者也读过(4条)

1. [吴樱, 杨义芳, 罗明琨, 邓晓丽, WU Ying, YANG Yi-fang, LUO Ming-li, DENG Xiao-li](#) 康视明合剂质量标准研究[期刊论文]-中国药房2008, 19(27)
2. [杨必成, 杨义芳, 金丽丽, 黄春跃, 韦玮, YANG Bicheng, YANG Yifang, JIN Lili, HUANG Chunyue, WEI Wei](#) 预处理对油菜花粉超临界CO₂萃取率及化学成分的影响[期刊论文]-中国医药工业杂志2010, 41(10)
3. [刘建萍, 刘仲华, 黎星辉, 由宝昌, LIU Jian-ping, LIU Zhong-hua, LI Xing-hui, YOU Bao-chang](#) 天然产物中抗变态反应活性物质的研究进展[期刊论文]-湖南农业科学2006(5)
4. [谢平, 焦晓臻, 陈淑凤, 梁晓天, XIE Ping, JIAO Xiao-Zhen, CHEN Shu-Feng, LIANG Xiao-Tian](#) 天然产物(-)-Patriscabrol和(+)-Isopatriscabrol的全合成研究[期刊论文]-有机化学2005, 25(9)

引证文献(2条)

1. [徐文珊, 黄鸣清, 陈修平, 王一涛](#) 天然产物来源的芳香化酶抑制剂研究进展[期刊论文]-时珍国医国药 2012(4)
2. [治疗良性前列腺增生的天然药物研究进展](#)[期刊论文]-中草药 2009(12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200809046.aspx