

• 综 述 •

植物雌激素的研究进展

朱迪娜^{1,2}, 王磊^{1,2}, 王思彤³, 张文生^{1,2*}

1. 北京师范大学 中药资源保护与利用北京市重点实验室, 北京 100875

2. 教育部天然药物工程研究中心, 北京 100875

3. 河北师范大学附属中学, 河北 石家庄 050011

摘 要: 植物雌激素是植物中一类结构与功效类似于动物雌激素的天然杂环多酚类化合物, 能够与雌激素受体亚基 (ER α 或 ER β) 结合, 发挥雌激素样或抗雌激素样作用。就植物雌激素成分的结构分类以及含植物雌激素成分的中药进行归纳总结, 以期在数以千计的中药中找到具有雌激素样或抗雌激素样活性的新药源。

关键词: 植物雌激素; 雌激素受体; 雌激素样活性; 雌激素替代疗法; 中药

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)07-1422-09

Advances in studies on phytoestrogens

ZHU Di-na^{1,2}, WANG Lei^{1,2}, WANG Si-tong³, ZHANG Wen-sheng^{1,2}

1. Protection and Utilization of Chinese Medicine Resources of Beijing Key Laboratory, Beijing 100875, China

2. Center for Natural Medicine Engineering, Ministry of Education of China, Beijing 100875, China

3. The Middle School Attached to Hebei Teachers' University, Shijiazhuang 050011, China

Key words: phytoestrogen; estrogen receptor; estrogen-like activity; estrogen replacement therapy; Chinese materia medica

植物中一类具有雌激素样或抗雌激素作用的活性成分被称为植物雌激素 (phytoestrogen, PE), 其杂环多酚类结构类似于内源性雌激素, 能够与哺乳动物或人的雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合, 起到微弱的雌激素样或抗雌激素样活性效应。近年来, 美国妇女健康倡议会 (Women's Health Initiative, WHI) 的临床研究资料显示, 雌激素替代疗法 (estrogen replacement therapy, ERT) 在围绝经期综合症及心血管疾病的治疗中费用昂贵, 不良反应明显, 且长期使用可增加子宫癌及乳腺癌的发病率^[1-3]。而植物雌激素作为一类不良反应较小, 对生殖系统、骨骼系统、心血管系统及中枢神经系统等方面^[4-5]具有广泛作用的天然化合物, 备受人们关注。本文从植物雌激素的结构分类、来源以及中药植物雌激素的作用机制等方面对植物雌激素的研究进展进行综述, 以期从上千种传统中药中发现可以替代雌激素治疗的新药源。

1 植物雌激素的分类

植物雌激素与内源性雌二醇结构类似, 含有杂环酚羟基。根据其化学结构主要分为 4 大类: 黄酮类 (flavones) (包括黄酮、异黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、查耳酮等, 其中以异黄酮类为主), 香豆素类 (coumarins), 木脂素类 (lignans) 以及二苯乙烯类 (stilbenes)^[6-7], 其主要结构类型见图 1。此外, 尚有醌类 (quinones)、三萜类 (triterpenoids)、甾醇类 (sterols) 以及真菌雌激素类 (mycoestrogen) 等。

1.1 异黄酮类

异黄酮的基本母核为 3-苯基苯并二氢吡喃, 主要分布在豆科、苋科、桑科、蝶形花亚科、蔷薇科、鸢尾科等植物中^[8], 在大豆中含量丰富, 故有“大豆异黄酮”之称。天然存在的大豆异黄酮主要有 12 种, 包括染料木黄酮 (genistein, 又称金雀黄素)、大豆苷元 (daidzein, 又称黄豆苷元) 和大豆黄素

收稿日期: 2011-09-27

基金项目: 科技部“重大新药创制”科技重大专项 (2012ZX09103-201); 北京市共建项目 (403105); 国家自然科学基金资助项目 (81072723)

作者简介: 朱迪娜 (1985—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为阿尔茨海默病分子机制及药理。Tel: 15001256398 E-mail: zhudina1011@163.com

*通讯作者 张文生 Tel: (010)62200669 E-mail: cmzws@263.net

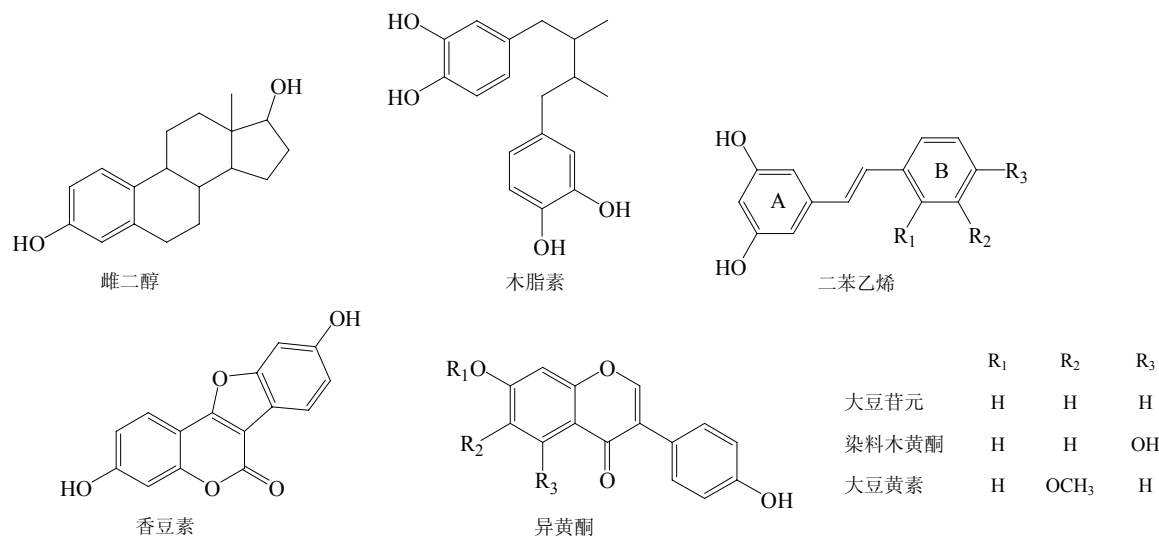


图 1 雌二醇、异黄酮、香豆素、木脂素及二苯乙烯的结构

Fig. 1 Structures of oestradiol, isoflavones, coumarins, lignans, and stilbenes

(glycitein, 又称黄豆黄素) 3 种苷元及其 9 种葡萄糖苷, 糖苷以葡萄糖苷、乙酰基葡萄糖苷、丙二酰基葡萄糖苷 3 种形式存在^[9], 其中染料木黄酮为其主要化学成分, 具有较强的活性。

1.2 香豆素类

香豆素作为植物雌激素中重要的一类^[4], 其基本母核为苯并 α -吡喃酮, 主要分布在芸香科、伞形科、菊科、豆科、瑞香科、茄科等高等植物中^[10]。根据其 α -吡喃酮环上是否有取代, 以及 7-OH 是否与 6、8 位取代基异戊烯基缩合形成呋喃环和吡喃环, 可将香豆素分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素和异香豆素等。

1.3 木脂素类

木脂素又称木脂体, 与香豆素结构类似, 具有 C₆-C₃ 基本骨架, 是一类主要通过 *p*-羟基苯乙烯单体氧化偶合而成的植物小分子次生代谢产物, 大多呈游离状态, 少数以糖苷形式存在于植物的木部和树脂中。木脂素常见于夹竹桃科、爵床科、马兜铃科等植物中, 广泛分布于植物的根、根状茎、茎、叶、花、果实、种子以及木质部和树脂等部位。根据其 C₆-C₃ 单位是否通过边链的 β 位碳连接形成聚合物, 可将木脂素分为 2 大类, 即木脂素 (lignan) 和新木脂素 (neolignan)。开环异落叶松脂酚 (secoisolariciresinol) 和罗汉松脂酚 (matairesinol, MAT) 是植物中 2 种量最多的木脂素。植物中存在的木脂素需经肠道菌群转化为哺乳动物中的木脂素后, 才能呈现出一定的雌激素样活性^[7]。

1.4 二苯乙烯类

二苯乙烯是一类 1,2-二芳基乙烯化合物, 苯环

A 上通常含有间位羟基, 而 B 环上常含邻、间或对位的羟基和甲氧基基团。二苯乙烯由肉桂酸衍生物转化而来, 有二苯乙烯单体、二聚体、三聚体及多聚体等多种形式, 广泛存在于松科、桑科等高等植物中。在二苯乙烯单体中, 反式-白藜芦醇被认为是主要的活性成分, 具有多种药理活性^[7]。

1.5 其他类

α -玉米赤霉醇 (α -zearalanol, ZAL) 是一种真菌类新型植物雌激素, 是 α -玉米赤霉烯酮 (α -zearalenone, ZEN) 的还原产物, 属于二羟基苯酸内酯类化合物, 具有促生长效应, 与高等植物的发育有关^[11], 具有广泛的应用前景。此外, 尚有蒽醌类化合物如大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚等, 三萜类如人参皂苷、三七皂苷、柴胡皂苷等, 甾醇类如 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、蜕皮甾酮 (ecdysterone) 等, 各类植物雌激素的分类、来源及代表化合物见表 1。

2 中药雌激素样活性研究

植物中药中含有的化学成分相当复杂, 一种中药常常含有多种植物雌激素成分, 显示出较强的雌激素样或抗雌激素样的活性, 目前已有不少对中药雌激素样活性研究的相关报道。

2.1 补益药

2.1.1 菟丝子 为旋花科植物菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam. 的干燥成熟种子, 主要活性成分为黄酮类、木脂素类、奎宁酸和多糖等。Umehara 等^[17]研究表明, 菟丝子种子提取物树脂糖苷可明显促进乳腺癌细胞 MCF-7 增殖, 表现出雌激素样活性。

表 1 植物雌激素的分类、来源及代表化合物^[12-16]Table 1 Classification and sources of phytoestrogens as well as their representative compounds^[12-16]

分 类	植物来源	代表化合物
黄酮类	大豆、亚麻子、蒺藜、淫羊藿、菟丝子、仙茅、银杏、槐米、紫菀、桑寄生、桑叶、高良姜、蒲黄、黄芩、金银花、忍冬藤	芹菜素、山柰酚、蒺藜苷、淫羊藿苷、银杏黄酮、槲皮素、黄芩素及其苷、木犀草素
异黄酮类	大豆、石榴、苹果、小麦、大蒜、咖啡、土豆、三叶草、葛根、升麻、射干、补骨脂	染料木黄酮、大豆黄酮、雌马酚、刺芒柄花素、葛根素、葛根异黄酮、鸢尾苷、新补骨脂异黄酮
查尔酮类	大豆、甘草	异甘草素、根皮素
香豆素类	苜蓿、紫花苜蓿、黄豆芽、旱莲草、蛇床子、前胡、补骨脂、秦皮、独活、当归、白芷	香豆雌酚、拟雌内酯、紫苜蓿酚、蛇床子素、补骨脂素、异补骨脂素、异欧前胡素
木脂素类	谷类、亚麻籽、油籽、芝麻、黄豆芽、水果、蔬菜、细辛、五味子、牛蒡子	肠内酯、肠二醇、罗汉松脂酚、芝麻林素、五味子甲素、牛蒡苷元
二苯乙烯类	葡萄、花生、何首乌、金雀根	白藜芦醇、赤松素、云杉素、祁卢配基
醌类	丹参、大黄、虎杖	丹参酮 I、丹参酮 II _A 、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚
萜类	人参、三七、西洋参、女贞子、甘草、肉苁蓉、蒺藜、香附、柴胡	人参皂苷、三七皂苷、齐墩果酸、甘草甜素、甘草次酸、柴胡皂苷
甾醇类	锯草、野山茶、薯蓣、红花、巴戟天、川牛膝	β -谷甾醇、蜕皮甾酮、薯蓣皂苷元、杯苋甾酮
真菌雌激素类	冬虫夏草	虫草素、 α -玉米赤霉醇、 α -玉米赤霉烯酮
环肽类	王不留行	王不留行环肽 A、B、G、H

Yang 等^[18]通过采用报告基因技术分析法,研究表明菟丝子中山柰酚与金丝桃苷通过人 ER α 或 ER β 介导,诱导 AP-1 (active protein 1) 荧光素酶报告基因表达,具有抗雌激素样活性;黄芪苷促进成骨样细胞 UMR-106 的增殖,具有雌激素样活性;而槲皮素、山柰酚与异鼠李素较倾向作用于 ER β ,提示菟丝子对骨细胞的成骨效应主要是通过其黄酮类成分发挥雌激素样和抗雌激素样作用,并推测菟丝子的抗骨质疏松症作用是由多种成分共同或相互作用的结果。

2.1.2 淫羊藿 为小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim. 的干燥地上部分,主要活性成分为淫羊藿苷、淫羊藿次苷等。淫羊藿多酚类提取物具有较强的雌激素样活性^[19]。有研究表明,淫羊藿提取物黄酮类化合物低浓度时,可促进雌激素应答的人乳腺癌细胞增殖;相反,高浓度时,可抑制乳腺癌细胞的增殖,并提示其黄酮苷类成分需水解成黄酮苷元后才能发挥雌激素样作用,这可能与结构中的异戊二烯基密切相关^[20]。Ma 等^[21]体外研究表明,淫羊藿苷作为植物雌激素比染料木素具有更强的成骨细胞分化功能,其 C-8 位异戊二烯基可能作为活

性基团在成骨细胞分化上起到重要作用。一项 24 个月随机双盲安慰剂对照临床试验研究表明,淫羊藿黄酮类成分在预防妇女绝经后期骨质疏松上表现出良好的效果,且未造成子宫内膜增生^[22]。

2.1.3 补骨脂 为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,主要活性成分为香豆素衍生物(补骨脂素、异补骨脂素)、黄酮类、挥发油等。Glazier 等^[23]研究发现,去卵巢雌鼠服用补骨脂粉后可使阴道角化和子宫质量明显增加,提示补骨脂具有较强的雌激素样作用。E-筛选法研究表明,补骨脂素和异补骨脂素均具有雌激素样活性,此作用是通过 ER 介导的,促进 ER 阳性细胞增殖的雌激素样效应是通过增加 ER α 表达来实现的^[24-25]。Xin 等^[26]研究表明,补骨脂提取物雌激素样活性可以被雌激素拮抗剂 ICI 182,780 所抑制,表明补骨脂提取物的雌激素样活性是通过 ER 介导的,其中 2 种香豆素类成分异补骨脂素、补骨脂素作为 ER α 激动剂可显著促进人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖,而 4 种黄酮类成分(异补骨脂酮、补骨脂酮、补骨脂 A、新补骨脂异黄酮)及萜烯苯酚类成分(补骨脂酚)对 ER α 和 ER β 均有活性,且更倾

向作用于 ER β , 说明补骨脂提取物对 ER 的作用具有选择性和非选择性, 可作为选择性 ER 调控剂的一种新药源。

2.1.4 人参 为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 的干燥根及根茎, 主要活性成分为原人参三醇(人参皂苷 Rg₁、Rg₂、Re、Rf) 和原人参二醇(人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd) 等, 人参所含的人参皂苷成分具有拟雌激素样活性。Chan 等^[27]已证实人参皂苷 Rg₁ 具有类雌激素样活性, 是一种新的植物雌激素, 其适当剂量能够促进 MCF-7 细胞增殖, 且人参皂苷 Rg₁ 不是直接与 ER 结合发挥雌激素样作用, 而是可能通过其他信号通路活化 ER 介导的转录而发挥作用。人参皂苷 Rh₁ 的弱雌激素样活性可以被特定雌激素受体拮抗剂 ICI 182, 780 所抑制, 提示人参皂苷 Rh₁ 的雌激素样活性可能依赖于 ER, 通过结合或激活 ER 发挥作用^[28]。Bae 等^[29]采用 E-筛选分析法, 观察人参皂苷 Re 及其代谢产物、人参皂苷 Rg₁ 和 Rh₁ 对 MCF-7 细胞增殖的影响, 发现人参皂苷 Rh₁ 的雌激素样活性最强, 并提示人参皂苷 Re 和 Rg₁ 的雌激素样作用可能是其经肠微生物丛代谢为人参皂苷 Rh₁ 和 F₁ 后, 进入血液而发挥雌激素样作用。Cho 等^[30]研究发现人参皂苷 Rb₁ 的功能与 17 β -雌二醇相似, 但在配体结合试验中, 人参皂苷 Rb₁ 未从 ER 上取代特定结合的 17 β -雌二醇, 说明人参皂苷 Rb₁ 的雌激素样活性不依赖于和 ER 直接结合, 而可能是通过其他通路激活了 ER α 和 ER β 发挥作用。20S-原人参二醇(aPPD) 是人参皂苷胃肠道的主要代谢产物, 可抑制 ER 阳性乳腺癌细胞的雌激素敏感基因表达及细胞增殖, 发挥抗雌激素样作用; 此外, aPPD 可能通过下调 Akt 活性增强他莫昔芬的细胞毒性, 但此过程不依赖于 ER 途径^[31]。

2.1.5 仙茅 为石蒜科植物仙茅 *Curculigo orchoides* Gaertn. 的干燥根茎, 主要活性成分为黄酮类、酚类、三萜类和甾醇类等。Vijayanarayana 等^[32]评价了仙茅醇提物的雌激素样活性, 采用大鼠阴道角质化百分比、子宫湿质量、子宫内糖原量和子宫组织学作为评估参数, 结果显示仙茅醇提物可使大鼠阴道角质化比例、子宫湿质量、子宫内糖原量和子宫内膜增生显著增加, 子宫湿质量随着仙茅提取物剂量的增加而逐渐增加, 其雌激素样活性可能是由于仙茅含有黄酮类及酚类成分, 有必要进一步分离活性成分进行 ER 选择性研究。

2.1.6 枸杞子 为茄科植物宁夏枸杞子 *Lycium*

barbarum L. 的干燥成熟果实, 主要活性成分为多糖、氨基酸、微量元素、维生素及生物碱等, 其枸杞多糖具有调节免疫力、降血糖、调血脂、抗肿瘤以及抗氧化等药理作用。Li 等^[33]研究表明, 枸杞子提取物抑制了雌激素受体阳性 MCF-7 细胞的增殖, 通过调控 E₂ 的代谢, 使 E₂ 经 C2-羟基化与 C16 α -羟基化路径分别代谢生成 2-羟雌酮与 16 α -羟雌酮, 由于 2-羟雌酮对乳腺癌细胞发挥抗促有丝分裂作用, 而 16 α -羟雌酮发挥促有丝分裂作用, 提示上调 2-羟雌酮与 16 α -羟雌酮的比例, 尤其增加 2-羟雌酮可抑制乳腺癌细胞的增殖。

2.1.7 冬虫夏草 为麦角菌科真菌冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座及幼虫尸体的复合体, 主要活性成分为虫草素、麦角固醇、多糖、蛋白等。大鼠服用冬虫夏草可增加精子数量、精子活动率以及血清中睾酮的量, 同时血清中虫草素的量也显著增加, 由此推断可能是虫草素调节了体内激素水平, 诱导类固醇生成酶表达, 从而影响大鼠精子数量、精子活动率以及类固醇生成酶水平, 但其具体机制还有待进一步研究^[34-35]。

2.1.8 当归 为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 主要活性成分为藁本内酯、正丁烯酞内酯、阿魏酸、烟酸、多种氨基酸以及萜类化合物等。在 17 β -雌二醇存在下, 当归水提物能促进 MCF-7 细胞增殖, 该作用可以被 4-羟泰米芬抑制, 提示当归水提物可能具有弱抗雌激素样活性; 同时不论 17 β -雌二醇存在与否, 当归水提物均能显著促进乳腺癌 BT-20 细胞增殖, 提示当归水提物不依赖 ER 介导途径发挥作用^[36]。Circosta 等^[37]研究发现, 当归提取物可使卵巢切除大鼠的阴道上皮细胞角质化、血清促黄体生成素(LH) 浓度降低以及子宫组织学改变, 说明当归提取物具有雌激素样活性, 且发挥作用的成分可能为 Z-藁本内酯。

2.2 活血化瘀药

2.2.1 丹参 为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎, 主要活性成分为黄酮类、萜类和甾醇等, 主要有效成分丹参酮可以使幼龄雌鼠子宫质量明显增加, 成年雌鼠服用丹参酮后阴道细胞学检查呈现动情期变化^[38]。丹参酮 II_A 具有抑制乳腺癌细胞增殖的作用, 抑制强度与其对 ER 亚型的调节作用相关, 揭示了丹参酮 II_A 抗乳腺癌作用的靶点和机制^[39]。Fan 等^[40]研究表明, 丹参酮 II_A

通过 ER 亚基 (ER α 或 ER β) 的介导, 使得 HeLa 细胞中雌激素应答元件 (ERE) 的荧光素酶活性增加, 呈现出一定的雌激素样活性; 通过 ER 的信号通路抑制诱导型 NO 合酶 (iNOS) 基因的表达、NO 的产生以及炎性细胞因子 (IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 的表达, 提示丹参可作为潜在的 ER 调节剂用于炎症相关的神经退行性疾病及心血管疾病的治疗中, 而不增加乳腺癌发病的风险。丹参酮 II_A 在血管内皮细胞中可能直接介导 ER 信号通路, 增加内皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 基因的表达、NO 的产生、ERK1/2 磷酸化以及钙离子流通^[41]。

2.2.2 红花 为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花, 主要活性成分为木脂素、黄酮类、5-羟色胺等多酚类化合物。红花中的多酚类化合物用于预防大鼠因雌激素缺乏导致的骨质疏松, 而对子宫没有明显作用, 这可能是由于多酚类化合物具有促进成骨细胞增殖的作用^[42]。红花中木脂素成分络石苷可显著降低子宫内膜癌细胞 Ishikawa 中 AP 的活性, 具有抗雌激素样活性^[43]。

2.2.3 川牛膝 为苋科植物川牛膝 *Cyathula officinalis* Kuan 的干燥根, 主要活性成分为皂苷、蜕皮甾酮、牛膝甾酮及牛膝肽多糖等。刘兆平等^[44]采用子宫试验和 E-筛选试验检测川牛膝提取物雌激素样活性, 发现小鼠子宫质量增加、MCF-7 细胞群体倍增时间缩短, 川牛膝提取物能通过 ER 介导机制发挥雌激素样作用。

2.2.4 王不留行 为石竹科植物麦蓝菜 *Vaccaria segetalis* (Neck.) Garcke 的干燥成熟种子, 主要活性成分为三萜皂苷、黄酮苷、环肽等。王不留行环肽 A、B、G、H 均可增加卵巢切除大鼠的子宫质量, 具有较强的雌激素活性^[45-46]。

2.3 其他

2.3.1 葛根 为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根, 主要活性成分为香豆素、葛雌素、异黄酮类成分如葛根素、大豆苷、染料木素等, 在雌性大鼠中表现弱雌激素活性^[47]。据文献报道, 葛根提取物可显著增加未成熟大鼠乳腺和子宫质量, 增加大鼠血清促卵泡生成素 (FSH)、LH、雌二醇的量, 降低泌乳素 (PRL) 的量, 为治疗先天性子宫发育不良患者提供基础资料^[48]。葛雌素及其衍生物脱氧微雌醇是葛根中的植物雌激素成分, 最近研究显示葛雌素可通过选择性结合 CV-1 细胞中 ER α 及 ER β , 激活 ERE 报告基因的转录, 发挥

雌激素样作用^[49]。葛根素对雌性大鼠生殖器官具有弱雌激素样作用, 该作用与葛根素对 ER α 和 ER β 的弱亲和力相关, 葛根素仅在 1×10^{-6} mol/L 对 MCF-7 细胞具有增殖作用, 其雌激素效力比 17 β -雌二醇的效力低 $10^2 \sim 10^5$ 倍^[50]。

2.3.2 射干 为鸢尾科植物射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC. 的干燥根茎, 主要活性成分为异黄酮类化合物鸢尾苷、野鸢尾黄素、鸢尾黄素等。Kang 等^[51]发现射干中鸢尾苷能够诱导细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 快速磷酸化, 而未促使 ER α 磷酸化, 且促进了细胞内 G 蛋白偶联受体 30 (GPR30) 介导雌激素信号通路中环磷酸腺苷 (cAMP) 的积累, 提示鸢尾苷的雌激素样活性主要是通过 GPR30 及 ERK 介导的快速非基因组型雌激素信号通路发挥的, 而不是通过 ER α 依赖的基因组型途径。

2.3.3 大黄 为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎, 主要活性成分为蒽醌类化合物如芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚等。Kang 等^[52]对掌叶大黄中的化学成分雌激素样活性进行研究, 结果显示大黄素的雌激素样活性相对效力 (与 17 β -雌二醇相比) 最高, 其次是芦荟大黄素、大黄酸和大黄酚, 其中大黄素对 ER 阳性 MCF-7 细胞及 ER 阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞具有强毒性, 提示掌叶大黄中蒽醌类化合物的抗细胞增殖作用是通过 ER 介导的。

2.3.4 虎杖 为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根, 主要活性成分为蒽醌类化合物大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素等。Matsuda 等^[53]发现虎杖甲醇粗提物可促进 MCF-7 细胞增殖, 其发挥雌激素样活性的成分主要为蒽醌类化合物, 其结构中游离的羟基基团是虎杖具备雌激素样活性的必要条件。

2.3.5 柴胡 为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* Willd. 的干燥根, 主要活性成分为柴胡皂苷 a、b、c、d, 甾醇, 挥发油 (柴胡醇、丁香酚等), 脂肪酸 (油酸、亚麻油酸、棕榈酸、硬脂酸等) 和多糖等。Wang 等^[54]研究发现柴胡皂苷 d (SSd) 的结构与雌二醇类似, 可促进 MCF-7 细胞增殖, 该作用能被 ER 拮抗剂 ICI 182, 780 所抑制, 推测 SSd 的雌激素样活性

是通过 ER 介导的, 当 SSd 剂量在 $0.01 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 时可通过 $\text{ER}\alpha$ 介导途径发挥作用, 而仅当浓度为 $10 \mu\text{mol/L}$ 时通过 $\text{ER}\beta$ 途径介导, 提示 SSd 可能主要作用于 $\text{ER}\alpha$ 高表达的组织如生殖系统, 而在骨骼及脑部则会受到限制。

3 中药植物雌激素的结构特点和作用机制

3.1 结构特点

中药植物雌激素与内源性雌二醇结构相似, 常含有杂环酚羟基, 显示雌激素协同或拮抗作用。这类中药的活性成分结构类型多为黄酮类、异黄酮类、香豆素类以及木脂素类等, 如葛根、淫羊藿、菟丝子、补骨脂、蛇床子、升麻、射干等。有些中药活性成分需经肠道菌群代谢后, 才能显示出一定的雌激素样活性, 如人参皂苷 Re、开环异落叶松脂酚和罗汉松脂酚等。

3.2 作用机制

研究显示, 结构类似于内源性雌激素的中药活性成分不一定具有雌激素样活性, 一些中药植物雌激素也不都是直接与 ER 结合而具有雌激素样活性, 可能是通过影响内源性雌、孕激素生成与代谢或激活 ER, 促进内源性雌激素与 ER 结合, 从而发挥药理效应。

3.2.1 直接与 ER 结合 一些中药雌激素可以直接结合胞内或胞膜 ER, 激活核内雌激素调控基因的表达, 从而发挥其生物学效力, 如菟丝子、补骨脂、人参(人参皂苷 Rh_1)、丹参、川牛膝、葛根、大黄、柴胡等。中药植物雌激素与 ER 结合有别于内源性雌激素, 具有独特的组织或器官靶向作用, 其雌激素样作用与机体内源性雌激素状态、组织或靶器官细胞中 ER 数量和类型($\text{ER}\alpha$ 与 $\text{ER}\beta$)有关。

3.2.2 激活 ER 影响 ER 表达而不直接与 ER 结合 一些中药植物雌激素可能通过其他信号通路活化 ER 介导的转录, 促进内源性雌激素与 ER 结合而发挥作用, 如人参(人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1)、当归及射干等。

3.2.3 调节内源性雌激素分泌与代谢 一些中药植物雌激素可以通过影响合成内源性雌激素的主要酶, 诱导类固醇生成酶的表达, 从而调节体内激素水平, 显示类雌激素或抗雌激素生物效应, 如冬虫夏草、蛹虫草^[55]等。有些中药植物雌激素可通过调控雌激素的代谢, 使雌激素经 C-2 羟基化与 C-16 α 羟基化作用分别代谢生成 2-羟雌酮与 16 α -羟雌酮, 通过调节 2-羟雌酮与 16 α -羟雌酮的比例而发挥药理效应, 如枸杞子等。

4 结语

中药药用历史悠久, 很多富含植物雌激素的中药主要集中在补益药及活血化瘀药中, 其次是解表药和清热药。内源性雌激素对 $\text{ER}\alpha$ 和 $\text{ER}\beta$ 的亲合力没有亚型选择性, 这也是长期服用雌激素会导致不良反应的原因之一, 而研究发现多数植物雌激素对 ER 具有选择性, 往往对 $\text{ER}\beta$ 的亲合力大于 $\text{ER}\alpha$ ^[56-57]。植物雌激素和内源性雌激素一样具有双向生物效应, 发挥何种作用主要与其剂量、机体内源性雌激素状态及 ER 的数量和类型有关^[58-59]。植物雌激素与 ER 结合的生物学效力比内源性雌激素的效力低 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$ 倍, 低剂量的植物雌激素因竞争性与 ER 结合, 占据了 ER 结合部位, 阻止了体内雌激素分子与 ER 的结合, 有效减弱了靶细胞对内源性雌激素的应答, 从而起到抗雌激素的作用; 中剂量时, 可以产生一定的雌激素样活性; 高剂量时, 可以活化因雌激素水平限制未能活化的 ER, 产生雌激素强效应; 当植物雌激素使用足够剂量时, 可以产生与体内 17 β -雌二醇相似的效应^[60]。此外, 植物雌激素的疗效还与作用的靶器官及用药途径有关。由于植物中化学成分比较复杂, 发挥雌激素样作用的活性物质也不止一种, 故中药中的有效成分相互之间存在协同性和多靶向性。目前, 对于中药中植物雌激素的不良反应研究较少, 对于植物雌激素的作用机制研究还不够深入和系统, 单纯从结构上与内源性雌激素类似来判断该物质具有类似雌激素作用的这一结论也是片面的。为了从中药中筛选出具有雌激素样或抗雌激素样活性的新药源, 需要综合细胞、动物实验以及临床对比研究, 对中药成分进行雌激素样活性筛选和比较^[61], 由此得出的结论才更准确、更具说服力。

参考文献

- [1] Rossouw J E, Anderson G L, Prentice R L, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(3): 321-333.
- [2] Yusuf S, Anand S. Hormone replacement therapy: a time for pause [J]. *CMAJ*, 2002, 167(4): 357-359.
- [3] Norman R J, MacLennan A H. Current status of hormone therapy and breast cancer [J]. *Hum Reprod Update*, 2005, 11(6): 541-543.
- [4] Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens [J]. *Endocr J*, 2006, 53(1): 7-20.

- [5] 张建梅, 李瓦里. 植物雌激素防治绝经后骨质疏松的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 65-69.
- [6] Strauss L, Santti R, Saarinen N, *et al.* Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease [J]. *Toxicol Lett*, 1998(102/103): 349-354.
- [7] Cassidy A, Hanley B, Lamuela-Raventos R M. Isoflavones, lignans and stilbenes-origins, metabolism and potential importance to human health [J]. *J Sci Food Agric*, 2000, 80(7): 1044-1062.
- [8] 黄芸, 秦民坚, 余国奠. 异黄酮类化合物在植物界的分布及药理作用 [J]. 中国野生植物资源, 2001(1): 5-7.
- [9] Kurzer M S, Xu X. Dietary phytoestrogens [J]. *Annu Rev Nutr*, 1997, 17: 353-381.
- [10] 张韶瑜, 孟林, 高文远, 等. 香豆素类化合物生物学活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(6): 410-414.
- [11] Dai S, Duan J, Lu Y, *et al.* Alpha-zearalanol, a phytoestrogen for cardiovascular therapy [J]. *Endocrine*, 2004, 25(2): 117-119.
- [12] 张晓晓, 刘胜, 薛晓红. 具有雌激素类似作用的中药研究进展 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(2): 149-153.
- [13] 王若光, 尤昭玲, 冯光荣. 中药植物性雌激素研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(2): 169-171.
- [14] 张晓晖, 刘素香. 植物雌激素与中药研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 261-264.
- [15] 孟庆书, 何平, 朱晓燕, 等. 植物雌激素的作用机制 [J]. 生命的化学, 2007, 27(2): 141-143.
- [16] 赵洁, 侯连兵. 植物雌激素的活性成分及其生物活性研究进展 [J]. 中药材, 2005, 28(6): 524-526.
- [17] Umehara K, Nemoto K, Ohkubo T, *et al.* Isolation of a new 15-membered macrocyclic glycolipid lactone, cuscute resinoid a from the seeds of *Cuscuta chinensis*: a stimulator of breast cancer cell proliferation [J]. *Planta Med*, 2004, 70(4): 299-304.
- [18] Yang L, Chen Q, Wang F, *et al.* Antiosteoporotic compounds from seeds of *Cuscuta chinensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 553-560.
- [19] de Naeyer A, Pocock V, Milligan S, *et al.* Estrogenic activity of a polyphenolic extract of the leaves of *Epimedium brevicornum* [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(1): 35-40.
- [20] Yap S P, Shen P, Butler M S, *et al.* New estrogenic prenylflavone from *Epimedium brevicornum* inhibits the growth of breast cancer cells [J]. *Planta Med*, 2005, 71(2): 114-119.
- [21] Ma H P, Ming L G, Ge B F, *et al.* Icaritin is more potent than genistein in promoting osteoblast differentiation and mineralization *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(3): 916-923.
- [22] Zhang G, Qin L, Shi Y. Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women: a 24-month randomized, double-blind and placebo-controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(7): 1072-1079.
- [23] Glazier M G, Bowman M A. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy [J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(9): 1161-1172.
- [24] 赵丕文, 牛建昭, 王继峰, 等. 异补骨脂素的植物雌激素作用及其机制的探讨 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(9): 1193-1197.
- [25] 沈丽霞, 董晓华, 李炜, 等. 槲皮素、补骨脂素对乳腺癌细胞株 MCF-7 增殖的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(5): 601-605.
- [26] Xin D, Wang H, Yang J, *et al.* Phytoestrogens from *Psoralea corylifolia* reveal estrogen receptor-subtype selectivity [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(2): 126-131.
- [27] Chan R Y, Chen W F, Dong A, *et al.* Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from *Panax notoginseng* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3691-3695.
- [28] Lee Y, Jin Y, Lim W, *et al.* A ginsenoside-Rh₁, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84(4): 463-468.
- [29] Bae E A, Shin J E, Kim D H. Metabolism of ginsenoside Re by human intestinal microflora and its estrogenic effect [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1903-1908.
- [30] Cho J, Park W, Lee S, *et al.* Ginsenoside-Rb₁ from *Panax ginseng* C. A. Meyer activates estrogen receptor- α and - β , independent of ligand binding [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3510-3515.
- [31] Yu Y, Zhou Q, Hang Y, *et al.* Antiestrogenic effect of 20S-protopanaxadiol and its synergy with tamoxifen on breast cancer cells [J]. *Cancer*, 2007, 109(11): 2374-2382.
- [32] Vijayanarayana K, Rodrigues R S, Chandrashekar K S, *et al.* Evaluation of estrogenic activity of alcoholic extract of rhizomes of *Curculigo orchoides* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(2): 241-245.
- [33] Li G, Sepkovic D W, Bradlow H L, *et al.* *Lycium barbarum* inhibits growth of estrogen receptor positive human breast cancer cells by favorably altering estradiol metabolism [J]. *Nutr Cancer*, 2009, 61(3): 408-414.
- [34] Huang B M, Hsiao K Y, Chuang P C, *et al.* Upregulation of steroidogenic enzymes and ovarian 17 β -estradiol in human granulosa-lutein cells by *Cordyceps sinensis* mycelium [J]. *Biol Reprod*, 2004, 70(5): 1358-1364.
- [35] Chang Y, Jeng K C, Huang K F, *et al.* Effect of *Cordyceps militaris* supplementation on sperm production, sperm motility and hormones in sprague-dawley rats [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(5): 849-859.
- [36] Lau C B, Ho T C, Chan T W, *et al.* Use of dong quai

- (*Angelica sinensis*) to treat peri- or postmenopausal symptoms in women with breast cancer: is it appropriate? [J]. *Menopause*, 2005, 12(6): 734-740.
- [37] Circosta C, Pasquale R D, Palumbo D R, *et al.* Estrogenic activity of standardized extract of *Angelica sinensis* [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(8): 665-669.
- [38] Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, *et al.* Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase [J]. *Science*, 1995, 270(5241): 1491-1494.
- [39] 赵丕文, 牛建昭, 王继峰, 等. 丹参酮 II_A 抗乳腺癌细胞增殖作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(7): 903-906.
- [40] Fan G W, Gao X M, Wang H, *et al.* The anti-inflammatory activities of tanshinone II_A, an active component of TCM, are mediated by estrogen receptor activation and inhibition of iNOS [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(3/5): 275-280.
- [41] Fan G, Zhu Y, Guo H, *et al.* Direct vasorelaxation by a novel phytoestrogen tanshinone II_A is mediated by nongenomic action of estrogen receptor through endothelial nitric oxide synthase activation and calcium mobilization [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(3): 340-347.
- [42] Kim H J, Bae Y C, Park R W, *et al.* Bone-protecting effect of safflower seeds in ovariectomized rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2002, 71(1): 88-94.
- [43] Yoo H H, Park J H, Kwon S W. An anti-estrogenic lignan glycoside, tracheloside, from seeds of *Carthamus tinctorius* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(11): 2783-2785.
- [44] 刘兆平, 卢承前, 陈君石. 子宫实验和E-SCREEN实验在检测雌激素活性中的相关性 [J]. 卫生研究, 2004, 33(4): 458-460.
- [45] Yun Y S, Morita H, Takeya K, *et al.* Cyclic peptides from higher plants. 34. Segetalins G and H, structures and estrogen-like activity of cyclic pentapeptides from *Vaccaria segetalis* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(3): 216-218.
- [46] Morita H, Yun Y S, Takeya K, *et al.* Thionation of segetalins A and B, cyclic peptides with estrogen-like activity from seeds of *Vaccaria segetalis* [J]. *Bioorg Med Chem*, 1997, 5(3): 631-636.
- [47] Picherit C, Dalle M, Neliat G, *et al.* Genistein and daidzein modulate *in vitro* rat uterine contractile activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 75(2/3): 201-208.
- [48] 薛晓鸥, 金 焕, 牛建昭, 等. 葛根提取物对未成熟大鼠乳腺、子宫发育影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(6): 560-562.
- [49] Okamura S, Sawada Y, Satoh T, *et al.* Pueraria mirifica phytoestrogens improve dyslipidemia in postmenopausal women probably by activating estrogen receptor subtypes [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 216(4): 341-351.
- [50] Boue S M, Wiese T E, Nehls S, *et al.* Evaluation of the estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(8): 2193-2199.
- [51] Kang K, Lee S B, Jung S H, *et al.* Tectoridin, a poor ligand of estrogen receptor alpha, exerts its estrogenic effects via an ERK-dependent pathway [J]. *Mol Cells*, 2009, 27(3): 351-357.
- [52] Kang S C, Lee C M, Choong E S, *et al.* Anti-proliferative effects of estrogen receptor-modulating compounds isolated from *Rheum palmatum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(6): 722-726.
- [53] Matsuda H, Shimoda H, Morikawa T, *et al.* Phytoestrogens from the roots of *Polygonum cuspidatum* (Polygonaceae): structure-requirement of hydroxyanthraquinones for estrogenic activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(14): 1839-1842.
- [54] Wang P, Ren J, Tang J, *et al.* Estrogen-like activities of saikosaponin-d *in vitro*: a pilot study [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626(2/3): 159-165.
- [55] 姚艳飞, 路秀丽, 王 莘. 蛹虫草菌丝体多糖对小鼠乳腺增生模型的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(9): 1796-1798.
- [56] Gutendorf B, Westendorf J. Comparison of an array of *in vitro* assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens [J]. *Toxicology*, 2001, 166(1/2): 79-89.
- [57] Cvorovic A, Paruthiyil S, Jones J O, *et al.* Selective activation of estrogen receptor-beta transcriptional pathways by an herbal extract [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(2): 538-547.
- [58] Tham D M, Gardner C D, Haskell W L. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(7): 2223-2235.
- [59] Collins B M, McLachlan J A, Arnold S F. The estrogenic and antiestrogenic activities of phytochemicals with the human estrogen receptor expressed in yeast [J]. *Steroids*, 1997, 62(4): 365-372.
- [60] Miksicek R J. Estrogenic flavonoids: structural requirements for biological activity [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 208(1): 44-50.
- [61] 王大伟, 牛建昭, 王继峰, 等. 中药植物雌激素受体调节剂筛选研究中的问题与对策 [J]. 中草药, 2009, 40(5): 825-827.