

· 学术探讨 ·

中药植物性雌激素研究

王若光 尤昭玲 冯光荣

已有的大量研究表明^[1-3], 雌激素(estrogen)对于心血管系统具有保护作用, 绝经后妇女应用雌激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)能显著降低心血管疾病的发生率。然而随着研究的进展, HRT所带来的不良后果如生殖系统肿瘤及乳腺癌的发生、子宫内膜增生、高血凝状态等已越来越受到人们的关注, 这些不良效应在一定程度上影响了 HRT 的推广应用^[4,5]。因此, 人们致力于寻求雌激素的替代物, 期望这种替代物能保留雌激素对心血管系统等保护作用, 同时避免上述的不良影响, 这类物质被称做选择性雌激素受体调质(selective estrogen receptor modulators)。而植物性雌激素(phytoestrogen, PE)正是其中之一。近年来, 流行病学研究, 人群试验以及动物实验已经证实植物性雌激素具有抗动脉粥样硬化, 舒张血管, 防止骨质疏松, 抑制肿瘤发生, 保护神经系统, 抗感染等一系列作用, 且未发现上述不良影响。目前有关植物性雌激素的研究已引起学术界的广泛关注。传统中药中, 不少方、药对雌激素缺乏所引起的病症具有良好治疗作用, 所表现的效应与植物雌激素类似, 有些成分已经成为正在研究的植物雌激素。

植物性雌激素种类繁多, 是一类天然存在于植物中的具有双酚环(diphenolic)结构的生物活性物质, 其结构与雌激素非常近似。目前已知植物雌激素主要包括以下 3 类: 异黄酮类(isoflavones)〔包括三羟异黄酮(genistein, GST), 二羟异黄酮(daidzein, DDZ)〕、木酚素类(lignans)和香豆雌酚(coumestans)。富含异黄酮类的植物主要是豆类, 在亚麻籽、油籽、水果和蔬菜中含有较多的木酚素, 而 Coumestans 则大量存在于苜蓿中。在人类的饮食中, 植物性雌激素主要来自豆类及豆制品。豆类食品中所含有的异黄酮也是研究最深入的植物雌激素。迄今, 大部分实验都以异黄酮类, 尤其是 GST 和 DDZ 为研究对照。

大豆黄酮药理作用主要有^[5-7]: (1) 雌激素样作用, 促进乳腺发育和泌乳, 提高血中生长素和催乳素含量, 具有强化雌激素效应的作用。大豆异黄酮类物质

能增加性激素蛋白的合成, 使性激素与珠蛋白结合量增加而降低性激素的血浆浓度, 故可减弱性激素在体内的作用, 因此根据体内雌激素水平不同, 异黄酮类化合物表现出对雌激素的双向调节作用。(2) 抗氧化作用较强, 可使血和组织中抗氧化酶活性增强, 脂质过氧化物水平下降;(3) 抗肿瘤作用, 大豆黄酮的抗癌作用依赖于其对雌激素的调节作用或其抗氧化作用, 它还是很强的酪氨酸酶的特异性抑制剂, 并具有抑制拓扑异构酶的活性, 此与其抗癌活性有一定相关性;(4) 对心血管的保护作用, 并且具有降低血压, 防血管内皮损伤, 抗动脉粥样硬化作用, 防治绝经期雌激素不足所到骨质疏松。也用于前列腺癌和乳腺癌等肿瘤等。但大豆中异黄酮含量仅 0.1% 左右, 虽然该物质具有较好的临床应用前景, 但提取难度及成本较高。

可喜的是, 近年研究发现, 葛根素和葛根总异黄酮也具有有雌激素样活性^[8], 传统中药葛根中异黄酮含量达 10%, 显示出良好的研究前景。但葛根黄酮心血管作用较强, 而雌激素样生殖系活性较弱, 药理药效毒理等尚待进一步研究。另外如银杏黄酮, 以及早年研究的中药槐米成分“芦丁”(维脑路通主要成分), 槐米、银杏叶、紫苑、桑寄生、桑叶、高良姜的共有有效成分“槲皮素”均属黄酮类成分。这些对心血管的作用已经肯定, 并已在临床应用。槲皮素的药理作用与目前研究的植物性雌激素(如大豆异黄酮)近似, 如对缺血心肌具有保护作用, 降血脂、增加冠脉血流量、降压作用; 抑制血小板聚集作用; 免疫抑制作用; 抗肿瘤活性; 抗氧化作用等。

另如, 化瘀止血名药蒲黄主要含黄酮成分, 其对子宫异常出血、产后出血及恶露不绝均有疗效, 但药理研究蒲黄具有抗血小板聚集作用, 与止血功能似有矛盾。蒲黄黄酮是否也具有雌激素样作用? 已知雌激素作用是子宫内膜修复、止血的关键因素, 蒲黄黄酮对子宫异常出血的治疗作用是否与其黄酮成分的雌激素样活性有关? 对这些问题的研究, 可能有助于解释蒲黄化瘀止血的内在机制。其他诸如黄芩也主要含有黄酮类成分, 同样具有止血作用, 并被朱丹溪推崇为“安胎圣药”, 雌、孕激素结构近似, 这些黄酮类药物, 在孕期所发挥的药物效应是否与孕激素相似呢? 还需要指出的是, 结构上与雌激素类似或属于黄酮类就可以推论具

有雌激素活性也许并不正确,一些非黄酮类中药如补肾药菟丝子、阿胶、白术、益母草等可能通过影响内源性雌、孕激素生成,而发挥药理效应。

总之,黄酮类成分所谓雌激素样活性实际上主要是心血管效应,与雌激素对心血管的保护作用有着相似之处,黄酮类成分对钙质丢失(骨质疏松)等老年性疾病作用目前仍待进一步确定。但可以相信,总结传统中医文献结合大样本的临床试验,更多传统方、药中新的植物性雌激素成分确定和发现,仅是时间问题。会不断出现疗效高、成分明确的中药 HRT 制剂。已知老年妇女钙质丢失的关键因素是雌激素缺乏,更年期症状并不是所有妇女均有呈现,其核心问题是卵巢衰老是一自然过程,正常雌激素减少呈有序的渐退过程。卵巢腺外如脂肪组织、肾上腺的芳化酶系统也可以释放部分雌激素,因此,通过药物(特别是中药)减缓卵巢衰退或雌激素有序渐退,才是开发 HRT 制剂根本意义所在,但这一点也正是以往黄酮类成分研究中所忽视的问题。

总结含黄酮类成分的药物如黄芩(黄芩素及甙、汉黄芩素及甙)、槐米(芦丁、槲皮素)、紫苑(槲皮素)、扁蓄(扁蓄甙)、银杏叶(槲皮素、山柰酚)、葛根(葛根素)、菊花(刺槐甙)、金银花及忍冬藤(木犀草素)等等,多具有抗炎功能(清热作用的基础)及降压作用(可能性与舒张平滑肌有关),黄芩、槐米等具有止血功效,但药理研究均有抗血小板凝聚作用,此似与止血效应矛盾,其止血机制是与其雌激素样活性有关?还是存在其他机制?有待进一步研究。对这些机制的阐明,有利于合理解释中医有关治则治法,甚至中医理论的科学内涵。

《金匱要略》妇人杂病脉证并治“载:妇人阴寒,温中坐药,蛇床子散主之。蛇床子散方,蛇床子仁,右一味,末之,以白粉少许,和合相得,如枣大,绵裹内之,自然温。”自古以来对之注释者众,然而对于蛇床子治妇人阴寒,却一直没有合理解释,甚至囿于一些枝节问题争论,如“白粉”为“米粉”?“铅粉”?并认为米粉与蛇床子合能治阴寒,而与铅粉合用于兼阴痒而有滴虫者等。后世多重视蛇床子杀虫燥湿作用,对为何“温阴中”多予回避。蛇床子主含蛇床子素,为香豆素类,具有类双酚环结构,与雌激素相似,因此,蛇床子是否具有雌激素样作用?通过雌激素样作用而发挥“温阴中”功能?

妇科常用药物旱莲草为二至丸组成药物之一,旱莲草(墨旱莲)中的蟾蜍菊内酯与苜蓿中的拟雌内酯(coumestrol)和苜蓿内酯(medicagol),均有相似结构,是香豆素^{3,4}、吡喃衍生物,已知前两个化合物都具有雌激素样的作用。墨旱莲成分是否也具有雌激素样

作用?旱莲草是妇产科常用止血有效药物之一,二至丸不但常用于妇产科血证的治疗,对于围绝经期或卵巢去势后雌激素缺乏或不足引起的更年期症状具有肯定疗效,是否与旱莲草成分雌激素样活性有关?《本草纲目》云旱莲草:“乌髭发,益肾阴。”其补肝肾无阴,凉血止血功用与雌激素样作用关系如何,尚有待研究。已知女贞子含有齐墩果酸,改善肝功能,具有强壮作用,这些药物主治阴虚证或肾阴虚证,通过药物成分,理解药物的“药证”,从而对单纯中医证候(药物主治证候)理解可以更上一层楼,从药的作用趋势角度,更准确认识中医“证”的特质。药证和方证是中医药学理论重要基石之一,应加大力度深入研究。

另如:仙鹤草为常用止血药,尤擅治妇科血证,已有的药理学证实仙鹤草具有抗凝作用,似与“止血”的传统认识相矛盾,但临床证实仙鹤草在妇科血证中确有较好效果(中医药理论本身就是长期实践经验的结晶)。仙鹤草内酯属异香豆素类成分,通过体内变化,是否也具有雌激素样活性?补肾中药补骨脂所含补骨脂素为呋喃香豆素类。含有香豆素类的药物很多如牛尾独活(部分地区作为当归入药)、香独活、软毛独活、当归、白芷、前胡等。独活、白芷等。李东垣常用“升阳药”,李东垣反对以四物汤治妇科血证,认为:“四物汤阴柔下润,……恐有降之又降之弊。”习用风药升阳治疗妇科血证,如《东垣试效方》著名的治崩三方:“调经升阳除湿汤”、“凉血地黄汤”、“升阳举经汤”,均多用羌活、藁本、白芷、独活、细辛、葛根、蔓荆子等“升阳”而止血,至今仍为临床所常用。易水学派的开山祖易水老人张元素喜用风药,如名方“九味羌活汤”等多方中擅用风药。在妇科血证治疗,应用升阳药物治疗子宫出血,李东垣自然是得益于师门传授,并将之上升为“升阳”理论。这些升阳药可能正是通过雌激素样作用,使子宫内膜增生、修复而迅速止血。药、方作用规律总结升华即成为治则,治则既是对中药、方剂作用规律的理论总结,又用以指导临床组方、选药及论治,治则治法的独特性甚至形成一个流派学术体系特色。治则体系是中医理论的重要组成部分,是中医理论与临床实践相联系的纽带。从中药化学成分与药理作用之间关系角度,研究分析中医治则治法的合理内涵,可能会揭开医学基础理论研究领域的新篇章。这一领域的研究目前尚显缺乏,加强治则治法研究,可能更有利于推动中医药学的现代化进程。

益母草为唇形科益母草属植物 *Leonurus artemisiar* 的全草,为我国传统妇科良药具有活血化瘀,利水消肿等功用。主要成分含有机胺类生物碱,已

知益母草碱和水苏碱等含量较高,二者分子量小,结构简单,是益母草药效的主要成分,具有收缩子宫、降压作用^[9,10]。历代宫廷秘方或女性抗衰老的传统方剂中均含有益母草,益母草名称来源就与其对妇产科疾病防治及妇女保健的作用有关。已知雌激素是子宫内膜止血、修复的关键因素,而产后妇女子宫复旧常用有效药物如为益母草制剂,能够加速成子宫内膜的修复过程,具有明显雌激素样作用。对于子宫异常出血属血瘀证者配伍益母草治疗也有较好效果。我国不少地区民间将益母草作为无排卵不孕的促排卵药物。益母草成分益母草碱、水苏碱与雌激素结构完全不同,但药理作用特别是生殖系统和心血管系统的药理作用与 HRT 疗法极为相似。益母草雌激素样作用,可能是通过影响内源性雌激素合成及代谢过程起作用。并且临床发现益母草与丹参配伍,雌激素样活性更明显,是否益母草碱与丹参酮或丹参酚酸反应,生成新的物质?这种物质具有雌激素样活性?有待进一步的研究证实。丹参为活血化瘀名药,主要含有脂溶性成分丹参酮、丹参醌,水溶性成分丹参酚酸,目前已证实这些是丹参药效的关键成分。有关丹参成分提取及药理研究报告极多,在心血管系统的作用已为众多的临床病例所证实。但丹参脂溶性成分丹参酮、丹参醌药理作用与植物性雌激素相似。需要指出的是单纯从结构与雌激素是否近似判断有否雌激素样作用无疑是错误的,产生雌激素样效应也可以通过内源性雌激素起作用。

参 考 文 献

- 1 Eden J. Phytoestrogens and the Menopause. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998 ;12(12):581.
- 2 马 韬,何瑞荣. 植物性雌激素心血管效应的研究进展. 生

理科学进展 2002 ;33(1):69—70.

Ma T, He RR. Research of phytoestrogen cardiovascular effect. Progress Physiol Science 2002 ;33(1):69—70.

- 3 白文佩,郑淑蓉,董 悦. 雌激素对血管壁的保护作用. 中华妇产科杂志 1997 ;32(4):251—252.

Bai WP, Zheng SR, Dong Y. Protection effect in estrogen to vascular wall. Chin J Obstet Gynecol 1997 ;32(4):251—252.

- 4 Laurey R, Simkin S, Rena R, et al. Weight gain during menopause. Postgraduate Med 2000 ;108(3):47.

- 5 Kurzer MS, Xu X. Dietary Phytoestrogens. Annu Rev Nutr 1997 ;17:353.

- 6 Messina MJ, Persky V, Setchell KDR. Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 1994 ;21:113.

- 7 Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:297.

- 8 郑高利,张信岳,郑经纬,等. 葛根素和葛根总异黄酮的雌激素样活性. 中药材 2002 ;25(8):566—568.

Zheng GL, Zhang XY, Zheng JW, et al. Estrogen-like effects of puerarin and total isoflavones from pueraria lobata. J Chin Med Materials 2002 ;25(8):566—568.

- 9 葛发欢,史庆龙,许静芬. 超临界 CO₂ 萃取益母草总生物碱. 中药材 2001 ;24(6):415—416.

Ge FH, Shi QL, Xu JF. Total alkaloids from leunurus japonicus houtt with supercritical-CO₂ fluid extraction. J Chin Med Materials 2001 ;24(6):415—416.

- 10 王金辉,丛 锐,李 钊,等. 益母草化学成分的分离与鉴定. 中国药物化学杂志 2002 ;12(3):146—148.

Wang JH, Cong Y, Li X, et al. Isolation and identification of the chemical constituents of Leonurus japonicus Houtt. Chin J Med Chem 2002 ;12(3):146—148.

(收稿 2003—04—02 修回 2003—07—08)

中国中西医结合学会推介双虎清肝颗粒

2003 年 12 月 7 日,中国中西医结合学会在北京友谊宾馆召开会议,决定向中西医结合学界推介治疗乙型肝炎的药物——双虎清肝颗粒。

我国是一个乙型肝炎(乙肝)大国,据统计,我国乙肝病毒携带者的人数已经将近 2 亿,每年发病人数在 3 000 万以上。目前国际医学界对乙肝尚无理想的治疗方法,致使乙肝成为严重威胁人类健康和生存的主要疾病之一。针对我国人群易感染乙肝的现实,我国政府和医学界始终在为根除乙肝而不懈努力。通过六五、七五期间的重点攻关,历时 15 年,终于在 1998 年诞生了双虎清肝颗粒。

双虎清肝颗粒是根据中医理论,选用金银花、虎杖、黄连等药材,采用现代工艺精制而成,是治疗乙肝的纯中药颗粒。用于湿热内蕴所致的胃脘痞闷、口干不欲饮、恶心厌油、食少纳差、胁肋隐痛、腹部胀满,或身目发黄,舌质暗,边红,舌苔厚腻,脉弦滑或弦数者。

目前在乙型肝炎的治疗中,存在某种程度滥用干扰素和药品的问题。中国中西医结合学会在深入的调查研究之后,确认双虎清肝颗粒是一种不可多得且具有自主知识产权的治疗肝炎药物,所以决定向中西医结合界推广双虎清肝颗粒。

(秦 秋)