



## 植物雌激素及其作用靶点的研究进展

石书芳, 俞超芹

(第二军医大学长海医院中医科, 上海 200433)

[关键词] 雌激素类; 作用靶点; 雌激素受体

[中图分类号] R347.913 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2005)05-0408-03

### Progress in research on phytoestrogens and their effect targets

SHI Shu-Fang, YU Chao-Qin

(Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

KEY WORDS estrogens; effect target; estrogen receptor

J Chin Integr Med, 2005, 3(5): 408-410

自从 Setchell 和 Adlercreutz 首次发表异黄酮和木酯体与哺乳动物雌激素结构的相似性, 并阐述它们可能具有防癌作用以来, 植物雌激素就受到人们的广泛关注<sup>[1]</sup>。目前, 运用雌激素替代疗法治疗更年期综合征、骨质疏松症、老年性痴呆等疾病取得了较好的疗效。但是, 长期使用雌激素有诱发乳腺癌、子宫内膜癌和肺栓塞的危险。而植物雌激素的研究为人类寻觅有效而安全的雌激素依赖性疾病的治疗药物展示了新的前景。本文就植物雌激素及其作用靶点的研究进展进行综述。

#### 1 雌激素受体

雌激素受体(estrogen receptor, ER)属于甾体激素受体大家族, 以寡聚糖的形式位于胞浆内, 一旦与雌激素结合即形成有活性的单体, 迅速从胞浆转移至胞核内, 与胞核内特异性 DNA 顺序上的雌激素反应元件结合, 从而激活激素依赖性基因的转录、翻译, 合成蛋白质, 最终促进细胞的分裂、繁殖和生长<sup>[2]</sup>。ER 有两个亚型, 即 ER 与 ER。自 1986 年克隆出 ER, 1996 年 Kuiper 等<sup>[3]</sup>从大鼠卵巢和前列腺 cDNA 文库中成功地克隆出 ER 以来, 人们对这两个 ER 亚型的结构及分布已经有了比较全面的了解。

##### 1.1 ER 与 ER 的结构 ER 和 ER 蛋白分子

自 N 端起分为 A、B、C、D、E、F 区, 其中 A/B 区是转录调控区, 参与受体对靶基因的转录激活。ER 与 ER 的 A/B 区在不同种属间其长度变化较大, 为高度可变区, 是受体抗体的结合部位, 并与受体作用的特异性有关; C 区为 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD), 是受体与 DNA 结合的功能区域, 而且是核受体家族中富含半胱氨酸的最保守区域; D 区可与热休克蛋白结合, 有稳定受体与 DNA 结合的功能, 另外该区还有一核定位信号, 是受体自核糖体上释放出来后定向地进入核内必需的肽段; E/F 区前者为激素或配基结合区(hormone binding domain, HBD), 后者起调节转录激活作用<sup>[4,5]</sup>。

ER 和 ER 由两个不同基因编码, 它们的编码基因由相同数目的外显子组成, 且 ER 和 ER DNA 结合区的氨基酸序列基本一致, 其同源性达 96%, 提示它们能与相似的靶基因反应元件结合。在同样高度保守的配基结合区同源性则达 58%<sup>[6]</sup>; 而在 HBD 和位于氨基末端的反式激活功能区, ER 与 ER 间分别只有 53% 和 30% 的同源性<sup>[7]</sup>。在 A/B 区和 E 区有两个与增强基因转录有关的活化功能区(activation function, AF), 即 AF-1 和 AF-2, 其中 ER 的 AF-1 功能微弱, 而两者的 AF-2 相似, 说明它们在转录水平对不同的雌激素反应性基因作用不同, 即转录基因需要 AF-1 和 AF-2 时,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30371838)

[作者简介] 石书芳(1974-), 女, 硕士, 医师。

Correspondence to: YU Chao-Qin, Associate Professor. E-mail: chqyu81@hotmail.com

ER 的功能较 ER 强,在不需 AF-1 时两种 ER 的功能相当。两种 ER 的配体结合特性相似,但 ER 对雌二醇的亲合力较 ER 低,提示很可能在循环雌激素水平升高时 ER 才能被激活<sup>[8,9]</sup>。

总之,ER 与 ER 在结构上和功能上有一些共同的特性,也有显著不同的特点。它们与雌激素具有相似的亲合力,但其依赖配体和反应元件的信号作用是不同的<sup>[10]</sup>,因此在基因调节方面二者分别扮演不同的角色。

1.2 ER 与 ER 的分布 ER 和 ER 在体内分布广泛,它们可共存亦可单独表达。ER、ER 在两性生殖器官中均有广泛不均匀性分布,从阴道至输卵管的上皮中,ER 的表达逐渐减少,而 ER 的表达逐渐增多<sup>[11]</sup>。在两种受体共存的器官中,ER 在子宫和附睾内占优势,而 ER 则在卵巢、睾丸、前列腺中占优势。乳腺组织中两种 ER 均可表达,但尚未发现两种亚型的分布有明显的差别。在端脑、下丘脑、垂体和脊髓内均有 ER 和 ER 表达,ER 在室旁核、视上核、海马区等部位均有较高表达,而 ER 的表达低或无表达。有报道发现人下丘脑内 ER 亚型的表达与性别、年龄相关,女性下丘脑内的 ER 亚型表达高于男性;青春期前 ER 占优势而成年后 ER 占优势<sup>[12]</sup>。

消化系统中可检测出两种 ER,肝脏以 ER 为主,消化道黏膜上皮以 ER 为主。在骨骼、心脏中 ER 型与 ER 型表达相仿,而在人胚胎肾、脾、肾上腺、肺中 ER 表达多于 ER。在人甲状腺、角膜、内耳、脂肪内亦有 ER 表达。

1.3 ER 的作用机制 ER 和配基结合后,导致原结合于受体上的热休克蛋白-90 从受体上解离,结合了配体的雌激素受体发生构象改变并同型二聚体化,这种同型二聚体复合物与靶基因上雌激素反应元件具有高度亲和能力(雌激素反应元件为位于 5' 端雌激素诱导基因调节域的特异 DNA 序列)。当这种亲合发生时,同型二聚体复合物将使其它相关因子聚集到靶基因启动子上并促发基因转录,继而 mRNA 翻译成蛋白质并表现出各种生理效应。ER 与配体结合后,通过靶基因上的 AP1 反应元件以与 ER 相反的介导模式影响 ER 介导的靶基因转录活性,如 17 雌二醇和 ER 结合通过靶基因上的 AP1 反应元件激活并提高报告基因的转录,然而和 ER 结合则抑制其转录<sup>[3,13-17]</sup>。

## 2 植物雌激素

植物雌激素是植物中具有弱雌激素作用的化合物。其通过与甾体雌激素受体以低亲和度结合而发

挥弱的雌激素样效应。自 1946 年首次报道植物雌激素以来,至今已发现具有雌激素活性的植物达几百种之多。

体外实验证实,植物雌激素是一类生物活性较弱的雌激素,它们与哺乳动物的 ER 的结合能力很低,且不同植物雌激素与 ER 结合的亲合力也不同。拟雌内酯的亲合力最大,比雌二醇的亲合力低 10~20 倍;其次是染料木黄酮,约低 100 倍;而黄豆苷原和雌马醇等,至少低 1 000 倍。不同的植物雌激素与 ER 和 ER 的亲合力并不完全相同,拟雌内酯、芹黄素、4',5,7-三羟基黄酮和柑桔苷元对 ER 的亲合力比 ER 高,香豆雌酚、金雀异黄酮和黄豆苷元与 ER 的亲合力高于 ER,分别是 ER (主要存在于子宫和乳腺等)的 7、22 和 5 倍<sup>[18,19]</sup>。

植物雌激素可视为人类和其他哺乳动物的外源性激素,直接参与机体的内分泌调节。一方面,一定剂量的植物雌激素在体内能够与 ER 结合,发挥雌激素样作用。Peterson 等<sup>[20]</sup>报道,植物雌激素中剂量时,可以产生一定的雌激素活性;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的剂量时,可以产生与体内 17 雌二醇相似的效能。研究发现,食物中的植物雌激素在防治更年期综合征、绝经后骨质疏松症等方面有类似雌激素替代疗法的积极作用<sup>[21]</sup>。一些异黄酮在内源性雌激素相对缺少时具有雌激素效应,可以作为子宫切除后的代用品。欧洲已经人工合成了雌激素代用品 ipriflavone 作为骨质疏松的治疗药物,其代谢产物之一为黄豆苷元。另一方面,低剂量的植物雌激素和内源性雌激素竞争性地与 ER 结合形成 ER 复合物,占据了受体结合部位,阻止了体内雌激素分子与受体相结合,因而有效地减弱了靶细胞对雌激素的应答,而起到了抗雌激素作用。染料木黄酮活性不足雌激素的千分之一,它与乳腺细胞的 ER 结合,竞争性占据 ER 位置,阻断雌激素的作用。异黄酮与 ER 结合后,刺激性激素结合球蛋白的产生,并抑制酪氨酸酶和雌激素合成酶的活性,从而减轻雌激素的促细胞增殖的作用。雌激素通过刺激细胞增生诱发癌症,植物雌激素能够通过雌激素拮抗作用减少乳腺癌和子宫癌的发生。Adlercreutz 的研究表明,植物雌激素对乳腺癌、前列腺癌和结肠癌都有预防作用,这是因为植物雌激素与雌二醇竞争结合 ER,从而抑制了雌二醇对肿瘤细胞的促分裂作用,抑制了肿瘤细胞的生长<sup>[22]</sup>。植物雌激素还有抗氧化的作用,而自由基被认为与体内肿瘤的形成有关。

此外,植物雌激素对心血管系统具有良好的保

护作用。如异黄酮与 ER 结合后,可以降低体内胆固醇的含量,减少心血管疾病如高胆固醇血症、动脉硬化病变等的发生<sup>[23]</sup>。

植物雌激素具有雌激素激动剂和阻断剂效应,对于妇女绝经后因雌激素减少引起的一些疾病以及激素相关疾病有较好的预防和治疗作用。植物雌激素也有不利的一面,它会改变妇女的月经周期,大剂量的植物雌激素对于人的生育和发育都有不良影响。因此,我们尚需进行深入细致的探讨,进行更多的临床研究,以便科学合理地开发和利用植物雌激素。

#### [参考文献]

- Rose VL . AAP issues recommendations for the use of soy protein-based formulas in infant feeding [ J ] . Am Fam Physician, 1998, 57(11): 2876 .
- Green S, Walter P, Kumar V, *et al* . Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb A [ J ] . Nature, 1986, 320(6058): 134-139 .
- Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M., *et al* . Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(12): 5925-5930 .
- Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, *et al* . Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor alpha [ J ] . J Biol Chem, 1997, 272(41): 25832-25838 .
- Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, *et al* . The complete primary structure of human estrogen receptor beta (hERbeta) and its heterodimerization with ER alpha in vivo and in vitro [ J ] . Biochem Biophys Res Commun, 1998, 243(1): 122-126 .
- Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, *et al* . Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta [ J ] . Mol Endocrinol, 1997, 11(3): 353-365 .
- 李 艳, 张平安 . 雌激素受体 的研究进展 [ J ] . 国外医学 临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(4): 214-215 .
- Giguere V, Tremblay A, Tremblay GB . Estrogen receptor beta: re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling [ J ] . Steroids, 1998, 63(5-6): 335-339 .
- 张吉强, 蔡文琴 . 雌激素 受体研究进展 [ J ] . 生理科学进展, 2001, 32(1): 68-70 .
- 张吉强, 姚 青, 蔡文琴 . 雌激素 受体免疫阳性物质在生后不同发育时期小鼠基底前脑的表达研究 [ J ] . 第三军医大学学报, 2002, 24(8): 889-891 .
- Mowa CN, Iwanaga T . Differential distribution of oestrogen receptor-alpha and beta mRNAs in the female reproductive organ of rats as revealed by in situ hybridization [ J ] . J Endocrinol, 2000, 165(1): 59-66 .
- Wilson ME, Rosewell KL, Kashon ML, *et al* . Age differentially influences estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) gene expression in specific regions of the rat brain [ J ] . Mech Ageing Dev, 2002, 123(6): 593-601 .
- Koike S, Sakai M, Muramatsu M . Molecular cloning and characterization of rat estrogen receptor cDNA [ J ] . Nucleic Acids Res, 1987, 15(6): 2499-2513 .
- Weisz A, Rosales R . Identification of an estrogen response element upstream of the human c-fos gene that binds estrogen receptor and the AP-1 transcription factor [ J ] . Nucleic Acids Res, 1990, 18(17): 5097-5106 .
- Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS . Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for cell- and promoter-specific action of these hormones [ J ] . Mol Endocrinol, 1996, 10(2): 119-131 .
- Paech K, Webb P, Kuiper GG, *et al* . Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP1 sites [ J ] . Science, 1997, 277(5331): 1508-1510 .
- Evans RM . The steroid and thyroid hormone receptor superfamily [ J ] . Science, 1988, 240(4854): 889-895 .
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, *et al* . Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta [ J ] . Endocrinology, 1998, 139(10): 4252-4263 .
- 余文三 . 植物雌激素研究进展 [ J ] . 国外医学 卫生分册, 1999, 26(2): 84-87 .
- Peterson G, Barnes S . Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation [ J ] . Prostate, 1993, 22(4): 335-345 .
- Wiseman H . The therapeutic potential of phytoestrogens [ J ] . Expert Opin Investig Drugs, 2000, 9(8): 1829-1840 .
- Adlercreutz H . Phytoestrogens and breast cancer [ J ] . J Steroid Biochem Mol Biol, 2002, 83(1-5): 113-118 .
- Glazier MG, Bowman MA . A review of evidence for the use of phytoestrogens as replacement for traditional estrogen replacement therapy [ J ] . Arch Intern Med, 2001, 161(9): 1161-1172 .

[收稿日期] 2004-10-11 [本文编辑] 周庆辉