

具有 5 α -还原酶抑制作用的天然植物的研究进展

姚新成¹, 顾承志², 王新兵¹, 秦冬梅¹, 唐辉¹, 陈文^{1*}¹石河子大学药学院, 石河子市 832000; ²石河子大学化学化工学院, 石河子市 832002

摘要: 本文通过查阅国内外对 5 α -还原酶具有抑制作用的天然植物的研究文献, 选取作用机制比较明确、临床治疗效果显著、具有大量数据验证的锯叶棕(*Saw palmetto*)、非洲臀果木(*Pygeum africanum*)、大荨麻(*Urtica dioica*)、苦参(*Sophora flavescens*)和植物花粉等天然植物进行综述。

关键词: 5 α -还原酶; 酶抑制作用; 天然植物; 化学成分

中图分类号: R914.4

文献标识码: A

Review on Natural Plants with 5 α -Reductase Inhibitory Effect

YAO Xin-cheng¹, GU Cheng-zhi², WANG Xin-bing¹, QIN Dong-mei¹, TANG Hui¹, CHEN Wen^{1*}¹College of Pharmacy, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832000, China; ²School of Chemistry and Chemical Engineering, Shihezi University, Xinjiang Shihezi 832002, China

Abstract: In this paper, five natural plants with 5 α -reductase inhibitory effect were reviewed according to the domestic and foreign literature. The plants, namely *Saw palmetto*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Sophora flavescens* as well as pollen were selected based on their clear action mechanism, remarkable clinical effect and a large number of validation data on biological activity.

Key words: 5 α -reductase; enzyme inhibitory effect; natural plants; chemical constituents

痤疮(Acne)又称粉刺,是一种复杂的、慢性的和普遍性的皮脂腺功能紊乱或毛囊慢性炎症性疾病。主要发生在青春期青少年的脸部、额头等皮脂腺分布较多和皮脂代谢比较活跃的部位,部分中年人也常发生,严重影响美观。虽然该疾病发病机制尚不完全清楚,但随着人们对该疾病不断的研究深入,人们逐渐认识到该疾病的发病机制。其中体内雄性激素水平过高是引起皮脂腺功能亢进、皮肤脂肪细胞代谢分泌异常、角质层细胞过度增殖,进而导致痤疮产生的一个最重要的原因^[1]。

良性前列腺增生(Benign Prostatic Hyperplasia, BPH)是一种因前列腺腺体组织过度增生,特别是以前列腺中叶组织增生,表现为腺体体积明显增大、腺体功能出现异常为特征的系列下尿路疾病^[2]。该病在中老年男性中为常见病,多发病。该疾病严重影响中老年患者的生存品质和生活质量。

大量的科学研究表明,痤疮、脂溢性脱发、脂溢

性皮炎以及良性前列腺增生和前列腺癌等疾病均与机体内雄激素水平过高相关^[3-5]。在体内,血液中具有生理活性的雄激素睾酮(Testosterone, T),经体内 5 α -还原酶(5 α -reductase)催化产生活性更强的二氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT),而机体不同部位的二氢睾酮水平增高是引起这些疾病的主要内源性激素。因此,有效降低体内二氢睾酮的水平是预防和治疗这类疾病的有效方法之一。

5 α -还原酶是位于微粒体和细胞核上的一种膜蛋白酶。它以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)作为底物供氢体,催化睾酮(T)转化为二氢睾酮(DHT)。5 α -还原酶有两种亚型, I 型酶主要分布在肝脏、皮肤、皮脂腺和毛囊中, II 型酶则主要分布于前列腺和生殖组织中^[6]。

目前,以抑制 5 α -还原酶活性为靶标,化学合成的甾体和非甾体 5 α -还原酶抑制剂(5 α -reductase inhibitor)的相关研究正形成药物开发的热点^[7,8]。这些 5 α -还原酶抑制剂现已被广泛用于临床,用于对痤疮、脂溢性脱发、良性前列腺增生以及前列腺癌的预防和治疗均取得了良好的效果^[9,10]。但是,这些常用的化学治疗药物在临床实践中都表现出一定

收稿日期: 2013-11-12 接受日期: 2014-03-18

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项项目(2011ZX09401-007); 国家自然科学基金(81060255); 新疆生产建设兵团重点领域科技攻关项目(2104BA031)

* 通讯作者 Tel: 86-993-2057162; E-mail: chen-wen2000@126.com

程度的不良反应。诸如会导致男性乳房发育、部分患者产生严重的胃肠道反应和头痛、少量病人肌肉生长受损等等。为了克服和减小这些化学合成药物的不良反应,人们开始关注从天然植物中寻找能够治疗和预防与体内雄性激素相关的活性成分或有效部位^[11-17]。据文献报道,可能对体内雄性激素产生作用的天然植物有:知母(*Anemarrhenae Rhizoma*)、杨梅(*Myrica rubra*)、苦参(*Sophora flavescens*)、一枝黄花(*Solidago spp*)、欧当归(*Levisticum officinale*)、欧芹(*Petroselinum crispum*)、熊果莓(*Arctostaphylos uva-ursi*)、刺柏(*Juniperus spp*)、蔓越橘(*Vaccinium macrocarpon*)、大黄(*Rheum palmatum*)、圆头胡枝子(*Lespedeza capitata*)、非洲马铃薯(*Hypoxis rooperi*)、锯叶棕(*Saw palmetto*)、非洲臀果木(*Pygeum africanum*)、大荨麻(*Urtica dioica*)、植物花粉(Pollen)等。其中,非洲马铃薯提取物(*Hypoxis rooperi* extract)、大荨麻提取物(*Urtica dioica* extract)、锯叶棕果实提取物(*Saw palmetto* fruits extract)、南瓜子提取物(*Pumpkin seeds extract*)和黑麦花粉(Rye pollen)在德国被广泛用于前列腺增生的治疗;而锯叶棕果实提取物、非洲臀果木提取物、大荨麻提取物和黑麦花粉提取物在北美洲和比利时、意大利、法国、英国、波兰等国被广泛用于良性前列腺增生的治疗和保健。本文就目前作用于体内外5 α -还原酶,具有治疗和预防痤疮、脂溢性脱发、脂溢性皮炎,以及良性前列腺增生和前列腺癌等疾病的天然植物研究状况进行综述。

1 体内外对5 α -还原酶活性具有抑制作用的天然植物

1.1 锯叶棕(*Saw palmetto*)

锯叶棕的皮和果实提取物中含大量的植物甾醇和脂肪酸,这些成分能较好的抑制I和II型5 α -还原酶(types I and II 5 α -reductase),而且也不会影响前列腺上皮细胞分泌前列腺特异性抗原(Prostate-specific antigen)^[18]。Niederprüm等^[19]研究了锯叶棕(*Sabal serrulata*)果实提取物在体外对5 α -还原酶(EC 1.3.99.5)的抑制活性,结果发现:锯叶棕果实脂溶性提取部位对5 α -还原酶具有良好的抑制活性,而且抑制活性强弱与其含有的游离脂肪酸含量呈正相关。Weisser等^[20]研究了锯叶棕果实提取物IDS 89对良性前列腺增生患者前列腺上皮细胞和腺体基质中5 α -还原酶的抑制活性。结果发现:IDS 89

中可皂化部分(Saponifiable subfraction)对前列腺上皮细胞和腺体基质中5 α -还原酶的抑制率分别为39%和38%;而非皂化部分(Nonsaponifiable subfraction)抑制率分别为15%和10%;其中IDS 89中主要脂肪酸成分月桂酸(Lauric acid)对前列腺上皮细胞和腺体基质中5 α -还原酶抑制率分别为51%和42%;肉豆蔻酸(Myristic acid)抑制率分别为43%和34%;而油酸(Oleic acid)和棕榈酸(Palmitic acid)对5 α -还原酶几乎没有抑制作用。试验结果说明,锯叶棕果实提取物中抑制5 α -还原酶的主要成分是短链可皂化的脂肪酸成分。Koch^[21]综述了多年来研究锯叶棕(*Saw palmetto*)果实提取物的药理活性和临床应用效果评价情况。Hizli等^[22]将良性前列腺增生患者分成3组,每组20人,分别给予锯叶棕(*Serenoa repens*)果实提取物(320 mg/d)、阳性对照药坦索罗辛(Tamsulosin, 0.4 mg/d)、锯叶棕果实提取物+坦索罗辛来治疗良性前列腺增生。结果显示:在增加患者最大尿流率(Maximal urinary flow rate, Q_{max})和减少国际前列腺症状评分(International Prostate Symptom Score, IPSS)两项指标方面,锯叶棕果实提取物治疗组和阳性对照药坦索罗辛组在统计学上没有显著性差别($P > 0.05$),说明锯叶棕果实提取物具有较好的治疗作用。另外,锯叶棕果实提取物治疗组没有发生任何的不良反应。Abe等^[23]研究了在欧洲广泛用于治疗良性前列腺增生的锯叶棕提取物对 α_1 -肾上腺素受体(α_1 -adrenergic receptor)、毒蕈碱受体(Muscarinic receptor)、二氢吡啶钙离子通道拮抗受体(1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist receptor)和5 α -还原酶的抑制活性。结果表明:锯叶棕果实提取物对上述三种受体具有较好的亲和力,同时对从大鼠肝脏中分离的5 α -还原酶具有一定的抑制活性($IC_{50} = 101 \mu\text{g/mL}$)。同时,该作者还考察了锯叶棕提取物中主要脂肪酸成分对大鼠肝脏5 α -还原酶的抑制活性。结果发现,除棕榈酸外,锯叶棕果实提取物中的月桂酸、油酸、肉豆蔻酸、亚油酸等脂肪酸均对5 α -还原酶具有一定程度的抑制作用,其半数抑制浓度 $IC_{50} = 42.1 \sim 67.6 \mu\text{g/mL}$ 。这也间接说明了锯叶棕果实提取物中脂肪酸是其主要活性成分。目前,以锯叶棕树皮或果实的提取物为主要原料,用于治疗良性前列腺增生的药物制剂伯泌松(Permixon)在北美、欧洲和中东等国被广泛用于临床,表现出较好的治疗效果^[18]。

1.2 非洲臀果木 (*Pygeum africanum*)

Hartmann 等^[24]研究了非洲臀果木皮提取物、大荨麻根提取物 (*Urtica dioica* root extract) 以及它们与良性前列腺增生治疗药物 PHL-00801 (Prostatonin) 联合使用对 5α -还原酶的抑制活性。结果表明:非洲臀果木提取物、大荨麻根提取物对 5α -还原酶的抑制活性具有浓度正相关性;其中大荨麻根提取物在高浓度 (≥ 12 mg/mL) 条件下才表现出对 5α -还原酶的抑制活性 ($ED_{50} = 14.7$ mg/mL);而非洲臀果木提取物在较低浓度 (0.1 mg/mL) 的条件下就表现出较强的抑制活性 ($ED_{50} = 0.78$ mg/mL)。Melo 等^[25]采用双盲、随机、安慰剂空白对照的实验方案,研究了非洲臀果木提取物和大荨麻根提取物治疗良性前列腺病人的治疗效果。结果表明:连续给药 6 个月,非洲臀果木提取物 + 大荨麻根提取物治疗组与安慰剂空白对照组间治疗效果无明显差异。Chizick 和 Delorscio^[26]发明了以作用于 5α -还原酶为靶标,治疗男性脱发的天然植物药处方,并申请了专利。该处方包括锯叶棕提取物 (160 mg)、非洲臀果木提取物 (50 mg)、大荨麻根提取物 (120 mg)、锌 (10 mg)、维生素 B₆ (50 mg) 和绿茶提取物 (105 mg)。Shenouda 等^[27]用 30% 乙醇提取非洲臀果木皮,得到的提取物在体外作用于前列腺癌细胞 PC-3 和 LNCaP,考察其抗癌细胞增殖的活性;体内以灌胃给药的方式考察提取物对自发性前列腺癌小鼠模型 (Transgenic adenocarcinoma mouse prostate, TRAMP) 的治疗作用。结果显示:该提取物具有较强抑制两种前列腺癌细胞株的增殖能力,同时能够诱导癌细胞凋亡,改变癌细胞动力学性质,下调细胞中蛋白激酶 (PKC- α) 和雌激素受体 (Er α) 的活性。提取物给药组癌症发生率为 35%,而给予干酪素 (Casein) 的空白对照组癌变发生率为 62.5%,两组间有显著性差异 ($P < 0.05$),这也说明了非洲臀果木提取物具有较好的治疗和预防前列腺癌的功效。目前,以非洲臀果木提取物为主要原料,用于改善和治疗良性前列腺增生的药物制剂通尿灵 (Tadenan) 在美国、法国、捷克、波兰、斯洛伐克等国上市,对改善轻、中度良性前列腺增生患者症状和提高生活质量有明显效果^[28]。

1.3 大荨麻 (*Urtica dioica*)

Chrubasik 等^[29]经过比较研究,认为大荨麻根提取物治疗良性前列腺增生的主要机制可能是:能较强地影响性激素结合球蛋白 (Sex hormone binding

globulin, SHBG)、芳香化酶 (Aromatase)、表皮生长因子 (Epidermal growth factor)、前列腺类固醇膜受体 (Prostate steroid membrane receptors) 等靶标或酶的活性,但对体内 5α -还原酶活性或雄激素受体 (Androgen receptors) 的影响较弱。但最新研究表明,大荨麻提取物在体外对 5α -还原酶具有比较强的抑制活性。Nahata 和 Dixit^[30]首先考察了大荨麻提取物在体外对 5α -还原酶的抑制活性,然后给予受试大鼠睾酮 (3 mg/kg, s. c.), 连续 28 d, 造成前列腺增生模型进行试验。受试药物组分别给予石油醚提取物和乙醇提取物 (10、20、50 mg/kg, p. o.) 以及从大荨麻提取物分离得到的 β -sitosterol (10、20 mg/kg, p. o.), 以阳性对照药物非那雄胺 (1 mg/kg, p. o.) 为参照。以前列腺与体重比率 (Prostate/body weight ratio), 周累积排尿量、血清中睾酮水平、前列腺特异性抗原 (Prostatic-Specific Antigen, PSA) 水平和前列腺组织病理学检查等参数为指标,研究大荨麻提取物对良性前列腺增生的治疗作用。结果显示:各给药组均能明显改善上述指标,提示提取物可以作为因体内雄性激素睾酮水平过高而引起的前列腺增生的治疗药物。Safarinejad^[31]采用双盲、随机、安慰剂空白对照和局部交叉的实验方案,比较分析了 620 例良性前列腺增生患者连续 6 个月使用大荨麻提取物的治疗效果。以国际前列腺症状评分 (IPSS)、最大尿流率 (Q_{max})、残余尿量 (postvoid residual urine volume, PVR)、血清前列腺特殊抗体 (PSA)、睾酮水平和前列腺体积等指标评价药物治疗效果。结果显示:共有 558 名患者完成全程实验,以大荨麻提取物进行治疗的 287 名患者中,232 名患者的下尿路症状 (Lower urinary tract symptoms, LUTS) 得到缓解,有效率为 81%;而安慰剂空白对照组 271 名患者中,只有 43 名患者的 LUTS 得到缓解,占 16%。两组间经统计学检验具有极显著性差异 ($P < 0.001$)。其它指标如 IPSS 给药组从 19.8 降低到 11.8,而空白组从 19.2 降低到 17.7,两组之间也有十分显著的差异 ($P < 0.01$);给药组平均 Q_{max} 为 8.2 mL/s,而空白组为 3.4 mL/s,两组间也有显著性差异 ($P < 0.05$);给药组的 PVR 从初始 73 mL 降低到 36 mL,两组间也有显著性差异 ($P < 0.05$)。实验结果表明:提取物对良性前列腺增生的治疗是有效的。Dreikorn^[32]综述了多年来研究来源于天然植物提取物,包括大荨麻提取物,以补充和替代疗法的作用方式改善和治疗尿路系统疾病的研究状况。

1.4 苦参(*Sophora flavescens*)

Roh 等^[33]发现苦参根提取物对 C57BL/6 小鼠背部毛发生长具有促进作用。为了了解其作用机制,研究者将苦参根提取物作用于体外培养的小鼠皮肤乳头细胞,经 RT-PCR 检测,发现苦参根提取物可以诱导皮肤乳头细胞中生长因子(如促生长因子 IGF-1 和 KGF)的 mRNA 水平;同时苦参根提取物在体外也表现出一定的抑制 II 型 5 α -还原酶的能力。Kuroyanagi 等^[34]从苦参根甲醇提取物中分离出 23 个化合物,其中 16 个黄酮类化合物,3 个黄酮醇化合物,4 个紫檀素类化合物。这些化合物均表现出较强的抗革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、表皮葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌)和抗雄性激素的能力。Ueng 等^[35]研究了苦参提取物对 C57BL/6JNarl 小鼠肝细胞细胞色素 P450(CYP)酶的影响。结果显示:苦参提取物能诱导 P450 产生 CYP 2a、CYP 2b 和 CYP 3a,进而影响雄性激素在肝脏中的合成和代谢过程。

1.5 植物花粉(Plants pollen)

Habib 等^[36]研究了植物花粉提取物 Cernitin T-60 对来源于人体癌和非癌传代细胞的影响。结果发现 Cernitin T-60 对来源于人前列腺的传代细胞有较强的生长抑制活性,而对其它来源的细胞并没有表现出特别的作用,由此可以推测 Cernitin T-60 对体内激素敏感性细胞异常增殖具有一定的抑制作用。Yasumoto 等^[37]比较分析了 79 例良性前列腺增生患者连续 12 周使用 Cernitin 花粉提取物后的治疗效果。Cernitin 花粉提取物口服 126 mg(tid),以症状指数(Symptom scores)、尿流率、前列腺体积、残余尿量、尿液分析结果为指标,比较给药前后的指标变化情况。结果显示:给药后症状指数明显低于给药前;最大尿流率从 9.3 mL/s 增加到 11 mL/s;平均尿流率从 5.1 mL/s 增加到 6.0 mL/s;残余尿量明显减少,从 54.2 mL 下降到不足 30 mL。28 名患者接受 Cernitin 花粉提取物治疗 1 年后,前列腺体积明显缩小,同时在治疗过程中没有任何不良反应发生。该实验结果提示 Cernitin 花粉提取物可以作为补充剂治疗或改善良性前列腺增生的系列症状。Li 等^[38]研究了超临界 CO₂ 流体萃取茺菘花粉(*Brassica rapa pollen*)提取物对 5 α -还原酶和芳香化酶的抑制活性。结果显示:该提取物对 5 α -还原酶和芳香化酶均有一定的抑制活性;其中从该提取物中分离出的亚油酸(Linolenic acid)和亚油酸单甘油酯

(Monolinolein)对 5 α -还原酶具有比较强的抑制活性。目前,以黑麦花粉提取物(Rye pollen extract)为主要原料,用于治疗良性前列腺增生的药物制剂舍尼通(Cernilton)被广泛用于临床,表现出较好的治疗和改善良性前列腺增生的效果^[39,40]。在国内,以植物花粉或花粉的提取物为主要原料,开发并成功上市的有中成药前列康片(主成分为油菜花粉)、普适泰片[主成分为花粉脂溶性成分 EA-10(植物生长激素 3 β -固醇类)和水溶性成分 P-5(阿魏酰 γ -多碳二胺类)]。

2 五种天然植物提取物中所含的主要化学成分

据相关文献报道,锯叶棕的皮和果实提取物中含大量的植物甾醇(β -sitosterol、豆甾醇、菜油甾醇)和脂肪酸(月桂酸、肉豆蔻酸、油酸、亚油酸、棕榈酸)等物质成分^[20];非洲臀果木皮提取物中含有大量的植物甾醇(主要是 β -sitosterol)和阿魏酸酯类成分(阿魏酸二十二酯(Docosyl ferulate)、阿魏酰 γ -多碳二胺)^[41];大蓍麻茎叶提取物中含维生素 C、维生素 K、维生素 B₁ 和 B₂、类胡萝卜素、 β -sitosterol、挥发油等类物质;根提取物中富含咖啡酰苹果酸、多种矿物质(尤其是铁)以及槲皮素-3-O-鼠李葡萄糖苷(Quercetin-3-O-rutinoside)、山奈酚-3-O-鼠李葡萄糖苷(Kaempferol-3-O-rutinoside)、异鼠李素-3-O-葡萄糖苷(Isorhamnetin-3-O-glucoside)等黄酮类化合物^[42,43];苦参根提取物中主要含有黄烷酮类、黄酮醇类化合物、紫檀素类以及大量的不饱和和脂肪酸类物质^[34];黑麦花粉提取物中主要含有植物生长激素类、化感类物质环氧脲酸(Cyclic hydroxamic acid)以及 2-氧-3-吲哚乙酸((2-oxo-3-indolyl)acetic acid)类物质^[44,45];油菜花粉中主要含大量的植物甾醇、黄酮和皂苷^[46,47],以及分子式为 C₂₈H₅₆O₄ 的油状多聚醚类物质^[48]。

以上这些物质成分,如植物甾醇(β -sitosterol、豆甾醇)、脂肪酸(月桂酸、肉豆蔻酸、亚油酸)、黄酮类物质(山奈酚、染料木黄酮、槲皮素)和从油菜花粉中分离得到的多聚醚,均表现出较强抑制 5 α -还原酶活性的能力^[18-20,48,49]。

3 展望

综上所述,植物提取物在治疗与体内雄性激素相关的疾病方面显示出一定的优势和潜力,但目前

大多数植物提取物的活性研究仍然处在试验室研究阶段,缺乏大样本、多中心、长期数据支持的验证;同时,对提取物治疗雄性激素相关疾病的作用机制、提取物中的化学成分、有效性、安全性等方面也缺乏系统数据支撑。因此,从天然植物中寻找和发现作用确切、疗效稳定、不良反应较少,以及对 5α -还原酶具有较高抑制活性的有效成分或有效部位,对开发与体内雄性激素相关疾病治疗的药物,具有良好的运用前景和现实的社会意义。

参考文献

- Pawin H, Beylot C. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*, 2004, 14:4-12.
- Collins MM, et al. Diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Gen Intern Med*, 1997, 12:224-229.
- Wu S(巫珊), Zhang HZ(张海州). Progress on the pathologic mechanism and potential therapy of androgenic alopecia. *Detergent & Cosmetics*(日用化学品科学), 2012, 35(2): 29-33.
- Bruchovsky N, et al. Hormonal effects on cell proliferation in rat prostate. *Vitamin Hormon-Advan Res App*, 1975, 33: 61-102.
- Nickel JC, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU International*, 2011, 108:388-394.
- Thomas LN, Douglas RC. Type I and type II 5α -reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol*, 2008, 53:244-252.
- Hurter M, Hartmann R. QSAR of human steroid 5α -reductase inhibitors; where are the differences are the differences between isoenzyme type 1 and 2 *QSAR Comb Sci*, 2004, 23: 406-415.
- Sun J(孙洁), et al. Recent advances in research on nonsteroidal 5α -reductase inhibitors. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 2011, 35:450-455.
- Hieble JP. Therapeutic strategies for benign prostatic hyper trophy. *Drug Discov Today: Therapeutic strategies*, 2004, 1: 243-248.
- McConnell JD, et al. The long-term effect of Doxazosin, Finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2387-2398.
- Dreikorn K, Schönhöfer PS. Status of phytotherapeutic drugs in treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologe A*, 1995, 34:119-129.
- Lowe MD, Fagelman MD. Phytotherapy for chronic prostatitis. *Current Urology Reports*, 2000, 1:164-166.
- Nickel JC, et al. Nutraceuticals in prostate disease: the urologist's role. *Reviews in Urology*, 2008, 10:192-206.
- Elterman DS, et al. Investigating contamination of phytotherapy products for benign prostatic hyperplasia with α -blockers and 5α -reductase inhibitors. *J Urol*, 2010, 183:2085-2089.
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol*, 2002, 20:285-293.
- Matsuda H, et al. Testosterone 5α -reductase inhibitory active constituents from *Anemarrhenae Rhizoma*. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24:586 - 587.
- Matsuda H, et al. Anti-androgenic activity of *Myrica* cortex-isolation of active constituents from bark of *Myrica rubra*. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24:259-263.
- Bayne CW, et al. *Serenoa repens* (Permixon[®]): A 5α -reductase types I and II inhibitor new evidence in a coculture model of BPH. *Prostate*, 1999, 40:232-241.
- Niederprüm HJ, et al. Testosterone 5α -reductase inhibition by free fatty acids from *Sabal serrulata* fruits. *Phytomedicine*, 1994, 1:127-133.
- Weisser H, et al. Effects of the *Sabal serrulata* extract IDS 89 and its subfractions on 5α -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1996, 28:300-306.
- Koch E. Extracts from fruits of *saw palmetto* (*Sabal serrulata*) and roots of *stinging nettle* (*Urtica dioica*): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic. *Planta Med*, 2001, 67:489-500.
- Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, Tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *J Urol Nephrol*, 2007, 39:879-886.
- Abe M, et al. Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5α -reductase inhibitory activity of free fatty acids contained in *saw palmetto* extract. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32:646-650.
- Hartmann RW, et al. Inhibition of 5α -reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin[®]), a combination of PY102 (*Pygeum africanum*) and UR102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine*, 1996, 3:121-128.
- Melo EA, et al. Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and *stinging nettle* (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *International Braz J Uro*, 2002, 28:418-425.
- Chizick S, Delorscio R. Natural preparation for treatment of

- male pattern hair loss. US Patent 5,972,345,1999-10-26.
- 27 Shenouda NS, *et al.* Phytosterol *Pygeum africanum* regulates prostate cancer *in vitro* and *in vivo*. *Endocrine*,2007,31:72-81.
- 28 Breza J, *et al.* Efficacy and acceptability of Tadenan[?] (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Curr Med Res Opin*,1998,14:127-139.
- 29 Chrubasik JE, *et al.* A comprehensive review on the *Stinging nettle* effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phyto-medicine*,2007,14:568-579.
- 30 Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of *stinging nettle* (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*,2012,44:396-409.
- 31 Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharm*,2005,5(4):1-11.
- 32 Dreikorn K. Complementary and alternative medicine in urology. *BJU International*,2005,96:1177-1184.
- 33 Roh SS, *et al.* The hair growth promoting effect of *Sophora flavescens* extract and its molecular regulation. *J Dermatological Sci*,2002,30:43-49.
- 34 Kuroyanagi M, *et al.* Antibacterial and antiandrogen flavonoids from *Sophora flavescens*. *J Nat Prod*,1999,62:1595-1599.
- 35 Ueng YF, *et al.* Differential inductive profiles of hepatic cytochrome P450s by the extracts of *Sophora flavescens* in male and female C57BL/6JNarl mice. *J Ethnopharmacol*,2009,126:437-446.
- 36 Habib FK, *et al.* *In vitro* Evaluation of the Pollen Extract Cernitin T-60, in the Regulation of Prostate Cell Growth. *BJU International*,1990,66:393-397.
- 37 Yasumoto R, *et al.* Clinical evaluation of long-term treatment using cernitin pollen extract in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*,1995,17:82-87.
- 38 Li YH, *et al.* 5 Alpha-Reductase and Aromatase Inhibitory Constituents from *Brassica rapa* L. Pollen. *Chem Pharm Bull*,2009,57:401-404.
- 39 Buck AC, *et al.* Treatment of chronic prostatitis and prostaticodynia with pollen extract. *BJU International*,1989,64:496-499.
- 40 Rugendorff EW, *et al.* Results of treatment with pollen extract (cernilton^R N) in chronic prostatitis and prostaticodynia. *BJU International*,1993,71:433-438.
- 41 Tewari K, Sharma A. Process for pygeum extraction. US Patent 20130236574,2012-9-12.
- 42 Kukrić ZZ, *et al.* Characterization of antioxidant and antimicrobial activities of nettle leaves (*Urtica dioica* L.). *Acta periodica technologica*,2012,43:257-272.
- 43 Akbay P, *et al.* *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res*,2003,17:34-37.
- 44 Habib FK, *et al.* Identification of a prostate inhibitory substance in a pollen extract. *Prostate*,1995,26:133-139.
- 45 Jatón JC, *et al.* The secalosides, novel tumor cell growth inhibitory glycosides from a pollen extract. *J Nat Prod*,1997,60:356-360.
- 46 Guo LJ (郭娟丽), *et al.* Studies on chemical constituents from bee-collected rape pollen. *China J Chin Mat Medica* (中国中药杂志),2009,34:1235-1237.
- 47 Dai ZQ (戴志乔), Xu FP (徐德平). Saponins from rape pollen. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发),2013,25:352-354.
- 48 Sun H (孙弘). Search inhibitor of 5 α -reductase in *Brassica napus* L. Pollen. Wuhan; Hubei College of Traditional Chinese Medicine (湖北中医学院), MSc. 2009.
- 49 Hiipakka RA, *et al.* Structure-activity relationships for inhibition of human 5 α -reductases by polyphenols. *Biochem Pharm*,2002,63:1165-1176.

(上接第 760 页)

- 18 Kim DO, Jeong SW, Lee CY. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. *Food Chem*,2003,81:321-326.
- 19 Shui GH, Leong LP. Residue from star fruit as valuable source for functional food ingredients and antioxidant nutraceuticals. *Food Chem*,2006,97:277-284.
- 20 Nsimba RY, West N, Boateng AA. Structure and radical scavenging activity relationships of pyrolytic lignins. *Agric Food Chem*,2012,60:12525-12530.
- 21 Jorge AJ, Heliodoro de LG, Alejandro ZC, *et al.* The optimization of phenolic compounds extraction from cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) skin in a reflux system using response surface methodology. *Asian Pac J Trop Biomed*,2013,3:436-442.