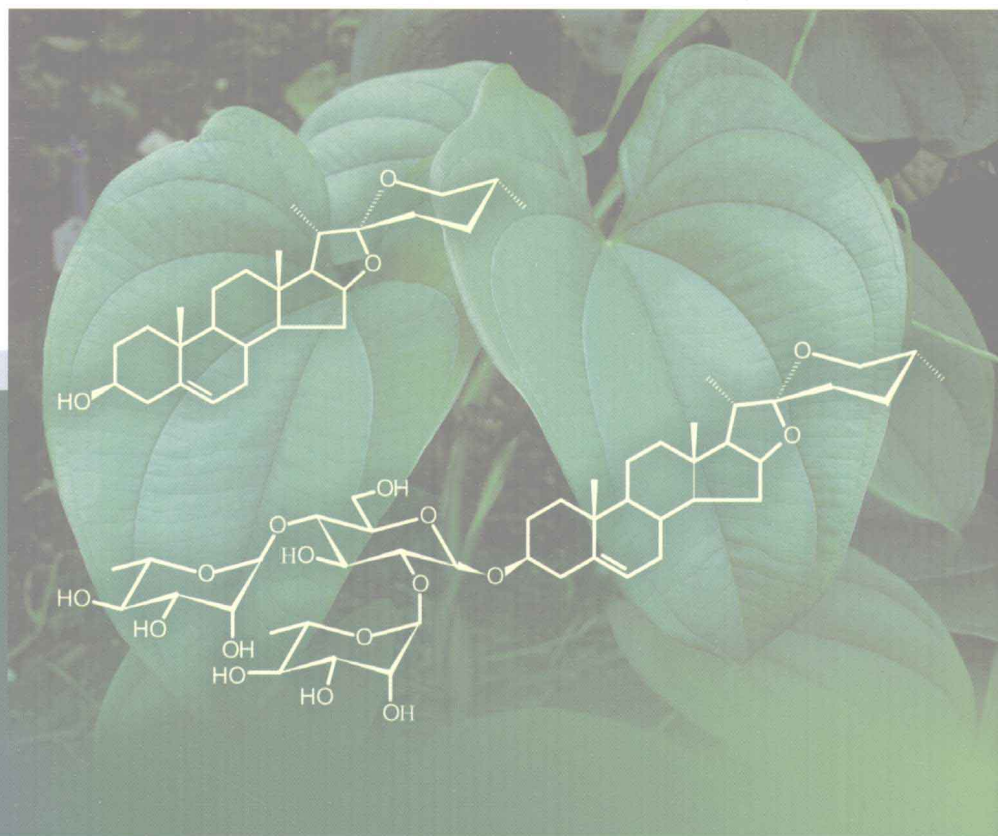


天然产物化学 丛书

甾体化学

谭仁祥 主编 王剑文 副主编



化学工业出版社

天然产物化学 丛书

甾体化学



谭仁祥 主编 王剑文 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书作为《天然产物化学丛书》分册之一，系统而全面地介绍了甾体化合物在动物、植物、微生物和矿物中的分布、结构类型、波谱特征、功能以及生物合成，并精选了若干富有代表性的甾体成分的研究实例；详细综述了甾体化合物的半合成、全合成等方面的研究进展；通过对甾体药物受体的介绍，归纳总结了目前已经上市的甾体药物。

本书可用作天然产物化学、有机化学、中药学、资源植物学等专业技术人员和研究生的科研参考书，也可用作食品化学、农学、药理学等专业的教学参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

甾体化学/谭仁祥主编. —北京: 化学工业出版社,
2008.10
(天然产物化学丛书)
ISBN 978-7-122-03624-7

I. 甾… II. 谭… III. 甾族化合物 IV. 0629.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 139005 号

责任编辑: 李晓红 梁 虹
责任校对: 陶燕华

文字编辑: 陈 雨
装帧设计: 关 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 17¼ 字数 436 千字 2009 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 46.00 元

版权所有 违者必究

序

过去半个多世纪，天然产物化学快速发展，取得了举世瞩目的成就，主要体现在以下方面：首先，天然产物化学结构多样性充分展现。发现并拓展了许多具有重要理论意义和应用价值的分子结构骨架体系并衍化成众多复杂天然产物结构，极大丰富了天然产物化学的内容，促进有机化学发展。多发色团吲哚生物碱和异喹啉生物碱，复杂环系萜类化合物，特异取代基的黄酮、香豆素和木脂素衍生物以及植物环肽、聚酮类等天然产物，结构奇异，变化万千，显示了大自然造就结构艺术的无穷魅力。

再者，复杂结构全合成艺术日臻完善并达到了新的高峰。数以百计的复杂结构天然化合物成功地被手性全合成，且反应收率及光学选择性不乏达到实际应用水平。逆合成原理应运而生，开创了合成设计新纪元。多项研究成果获得世界化学最高奖——诺贝尔奖。有机合成伟大艺术独特魅力得到空前完美展现。

第三，生物活性多样性紧伴化学结构多样性。过去半个多世纪，国际上研发成功的不少原创性重量级新药，多源于天然产物或其衍生物。在 1982—2002 年全球上市的小分子药物中，6% 直接来自天然产物，其余 55% 亦与天然产物紧密关联。在天然产物化学发展中，色谱、波谱等物理学方法的应用起到关键作用。以 HPLC 为代表的色谱学方法极大提高了分离纯化的效率，使一些往常难以分离的成分达到了高效纯化目的。波谱学方法包括 MS, NMR, CD, X-ray 等，开创了新的结构测定思维和手段，一个复杂天然产物结构仅需毫克级样品、耗时数日，便可完成结构研究包括立体构型测定。

我国是天然药物资源丰富的国家，药用植物有万余种，且有数千年民间用药经验，为从中发现生物活性物质、研发创新药物提供了广阔研究空间。在过去半个多世纪，我国天然药物化学研究取得了快速发展，成绩显著，研制成功了青蒿素等一系列天然创新药物。我国已形成了一支学科齐全、人员结构组成较合理、仪器设备基本达国际水平、从事天然药物化学研究的科研创新群体，正在为国家创新药物的研发而努力奋斗。

天然产物化学出版物，国内外已有不少版本，有大型系列参考书，亦有专论编著，篇幅有大有小，内容各有侧重与特点。但关于天然产物化学的系列图书，国内尚无版本面世。我国天然产物化学研究虽取得了显著成绩，但与国际先进水平相比，总体看还存在较大差距。为增强我国天然产物化学研究创新能力，提高研究水平，适应我国中草药大国的国际地位，化学工业出版社高瞻远瞩，决定推出这套《天然产物化学丛书》（以下简称《丛书》），以使广大从事天然产物化学研究的科学工作者系统了解掌握这一学科的系统知识和该领域的现状和未来发展，提高我国天然产物化学研究水平和创新能力，适应时代的需求。

《丛书》共有《天然产物研究方法和技术》、《生物碱化学》、《单萜和倍半萜化学》、

《二萜化学》、《三萜化学》、《甾体化学》、《香豆素化学》、《黄酮化学》、《木脂素化学》、《醌类化学》、《酚酸化学》、《天然糖化学》、《蛋白质类化学》13个分册，涵盖了天然产物化学的主要内容，各分册由主编组织国内本领域专家编写，他们大多为正从事教学和科研的中青年学术骨干。《丛书》涉及面广，内容丰富，工作量浩瀚。《丛书》的出版工程浩大，得到各方鼓励与帮助，尤其是化学工业出版社领导和编辑的大力支持方可完成。参与《丛书》编写的各位主编和数以百计的专家、学者，在繁重的教学科研中，耗费大量时间与精力不辞辛苦地完成编著，在此对他们表示衷心感谢。化学工业出版社的编辑同志认真审阅和修改，精心排版，做了大量工作，在此对他们的辛勤努力表示诚挚的谢意。

由于科研教学任务繁重，时间紧迫，书中难免有不当和错误之处，还望读者不吝批评指正。

于德泉，孙汉董

2007年12月

前 言

甾体是一类以环戊烷多氢菲为母核的化合物，根据母核上取代基、双键位置或立体构型等的不同又可细分成多种类型，重要的甾体化合物如维生素 D、性激素、肾上腺皮质激素等，它们在动植物生命过程中发挥着重要作用。虽然人类对甾体的认识与研究已有很长的历史，但至今仍不断有许多新的发现。围绕甾体结构与功能开展的研究及相关发现使人们深刻地认识到：对甾体结构与功能的认识是打开生命奥秘之门的关键之一，如性激素和肾上腺皮质激素在维持生命、调节性功能、机体发育、免疫调节、皮肤疾病治疗及生育控制等方面都有重要作用，雌酮、雌二醇、睾酮及皮质酮等的发现和合成开创了甾体药物的新领域；新型植物生长调节剂——油菜素内酯及其类似物的发现，对植物发育、农作物产量和品质的提高具有重要意义。

随着分子生物学等先进技术的迅猛发展，对甾体化合物新功能的认识可谓日新月异。虽然人工合成甾体化合物的报道不断，但在甾体药物中仍以天然成分及其合成衍生物为主体，如地奥心血康胶囊（有效成分：黄山药中的甾体皂苷）、心脑血管舒通（有效成分：蒺藜果实中的甾体皂苷）、盾叶冠心宁（有效成分：盾叶薯蓣根茎中的水溶性皂苷）等天然药物在治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血、脑动脉硬化症和脑血栓形成的后遗症、慢性肺原性心脏病等方面均表现出明显的临床效果。然而，大量的植物、动物和海洋生物甾体化合物中，只有不到 5% 有过生物学研究，且大多研究层次不深。因此，在人们崇尚自然、呼吁绿色化学发展的今天，研究并科学利用甾体成分备受重视。

甾体化学是一门经典而又不断发展的重要分支学科，它不仅是有机化学的一个重要组成部分，而且还不断丰富着药物化学、有机合成化学、有机化学、波谱学、药理学以及其他相关学科的内涵。但是，许多甾体化合物研究的新信息、新进展仅见于纷繁分散的专业刊物报道，尚缺乏能较全面地介绍该类化合物结构、功能和生物合成等重要内容的著作。本书正应此需，作者试图对甾体化合物相关的知识创新进行系统总结，继而凸显本领域的发展动态。

作为《天然产物化学丛书》的分册之一，本书共分八章，以甾体化合物的重要生物学功能为起始，进而叙述甾体化合物生物合成方面的特点与生化基础，再进一步介绍动物、植物、微生物来源的甾体化合物结构类型、光谱特征及相关的研究方法和实例。另外，增加了矿物甾体化合物的研究方法、结构类型、光谱特征、矿物学和古生物学意义。对甾体化合物的全（半）合成等方面的研究进展进行了归纳总结。最后，结合对甾体药物受体的介绍，总结了目前已经上市的甾体药物。

为反映出甾体化合物结构和功能方面研究的新进展和新资料，本书在编写指导思想上力图体现系统性、前沿性和可读性，在每章中都收编了较多具有重要参考价值的实例和研究方法，使本书集实践应用性与资料收藏性于一体。因而本书既可作为天然产物化学、药物化学、生物技术制药、药理学、食品工程、植物化学、植物资源学、植物生理生态学等专业领域内的科研人员和研究生的科研参考书，也可作为这些专业本科生专业（或方向）课的

教材。

甾体化学研究内容广泛，发展迅速，我们仅就目前能收集到的相关文献资料，结合作者自己的研究工作整理编写，难免挂一漏万，有些观点系一家之言，加之编者水平所限，不妥之处恳请读者批评指正。

南京大学功能生物分子研究所

谭仁祥

2008 年 8 月

目 录

第 1 章 甾体的生物学功能	1
1.1 概述	1
1.2 甾体激素	1
1.2.1 性激素	2
1.2.2 肾上腺皮质激素	3
1.2.3 神经甾体	4
1.2.4 新型植物激素——油菜素内酯	4
1.3 甾体信号物	5
1.3.1 甾体激素作用机理	5
1.3.2 神经甾体作用机理	7
1.4 甾体与其他生命活动	8
1.4.1 C_{21} 甾类化合物	8
1.4.2 甾醇	9
1.4.3 胆汁酸	11
1.4.4 强心苷	12
1.4.5 甾体皂苷	13
1.4.6 甾体生物碱	19
1.4.7 海洋甾体类化合物	21
参考文献	24
第 2 章 甾体的生物合成	27
2.1 概述	27
2.2 微生物甾体的合成	31
2.2.1 麦角甾醇的生物合成	31
2.2.2 甾体微生物转化	33
2.3 植物甾体的合成	43
2.3.1 植物甾醇的生物合成	43
2.3.2 油菜素内酯的生物合成	46
2.4 动物甾体的合成	49
2.4.1 胆甾醇的生物合成	49
2.4.2 性激素的生物合成	51
2.4.3 神经甾体的生物合成	54
2.4.4 蜕皮激素的生物合成	56
2.5 小结与展望	63
参考文献	63

第3章 动物甾体	67
3.1 概述	67
3.2 无脊椎动物甾体	68
3.2.1 来源于海绵的甾体类化合物	68
3.2.2 来源于珊瑚的甾体类化合物	78
3.2.3 来源于海星的甾体	88
3.2.4 来源于其他海洋生物的甾体	94
3.3 动物甾体的研究方法与研究实例	96
3.3.1 提取分离	96
3.3.2 结构鉴定	96
参考文献	98
第4章 植物甾体生物碱和甾体皂苷	102
4.1 甾体生物碱	102
4.1.1 概述	102
4.1.2 结构类型	102
4.1.3 结构鉴定及波谱特征	104
4.1.4 提取分离和结构测定实例	109
4.2 甾体皂苷	112
4.2.1 概述	112
4.2.2 结构类型	112
4.2.3 结构鉴定及波谱特征	113
4.2.4 甾体皂苷的提取与分离	116
4.2.5 甾体皂苷提取分离和结构鉴定实例	116
参考文献	117
第5章 微生物甾体	119
5.1 概述	119
5.2 结构类型	119
5.2.1 麦角甾骨架	119
5.2.2 脱去A环的甾类化合物	121
5.2.3 A环迁移的麦角甾类化合物	121
5.2.4 含氮的麦角甾类化合物	121
5.2.5 含有螺环的麦角甾类化合物	121
5.2.6 含有新骨架的甾类化合物	121
5.2.7 胆甾醇类化合物	121
5.3 波谱与显色特征	122
5.3.1 紫外光谱	122
5.3.2 红外光谱	123

5.3.3 质谱	124
5.3.4 核磁共振波谱	124
5.4 甾体调控物	125
5.5 藻类中的一些甾醇化合物	126
5.6 研究实例	129
5.6.1 实验部分	129
5.6.2 结果与讨论	130
参考文献	131
第 6 章 矿物甾体	132
6.1 地质过程与沉积有机质演化阶段划分	132
6.2 甾体的早期成岩作用	134
6.2.1 矿物甾体的生物来源及生物前身物	134
6.2.2 甾体的早期成岩结构转化	134
6.2.3 早期成岩作用阶段甾体生物标志化合物	138
6.3 甾体的后生作用	139
6.3.1 甾体异构化	139
6.3.2 甾体结构重排	141
6.3.3 甾体结构芳构化	142
6.3.4 甾体的 A 环开启	143
6.3.5 甾体侧链上去甲基化	143
6.4 甾体的次生降解作用	144
6.5 矿物甾体的分析和研究方法	146
6.5.1 矿物甾体的气相色谱-质谱分析	146
6.5.2 矿物甾体的气相色谱-质谱-质谱分析 (GC/MS/MS)	149
6.5.3 矿物甾体的二维色谱 (GC×GC) 和二维色谱-质谱鉴定 (GC×GC/MS)	150
6.6 矿物甾体的有机地球化学意义	150
6.6.1 沉积有机质来源和沉积环境研究的甾烷参数	150
6.6.2 热成熟度研究的甾烷参数	155
6.6.3 油源对比研究的甾烷参数以及应用实例	157
参考文献	162
第 7 章 甾体的合成	168
7.1 概述	168
7.1.1 甾体合成研究发展史	168
7.1.2 甾体化合物的合成方法	168
7.2 半合成结构修饰	169
7.2.1 A 环的修饰	170
7.2.2 B 环的修饰	174
7.2.3 C 环的修饰	177
7.2.4 D 环的修饰	178

7.3 全合成	182
7.3.1 C环闭合策略	183
7.3.2 杂环甾体的全合成	195
7.3.3 过渡态金属催化的甾体骨架全合成反应	201
7.4 研究实例与研究方法	206
参考文献	211
第8章 甾体受体与甾体药物	216
8.1 概述	216
8.2 生物中的甾体受体	217
8.2.1 甾体激素类受体	217
8.2.2 其他甾体受体	222
8.3 天然甾体药物	223
8.3.1 肾上腺皮质激素类药物	223
8.3.2 性激素药物	225
8.3.3 强心苷类药物	227
8.3.4 胆汁酸类药物	229
8.3.5 甾体皂苷类药物	229
8.3.6 其他	230
8.4 半合成甾体药物	230
8.4.1 肾上腺皮质激素类药物	230
8.4.2 性激素类药物	237
8.4.3 抗肿瘤甾体药物	248
8.4.4 影响机体免疫功能的甾体药物	249
8.4.5 麻醉类甾体药物	250
8.4.6 维生素类甾体药物	251
8.4.7 作用于循环系统的甾体药物(强心苷类药物)	252
8.4.8 作用于呼吸系统的甾体药物	253
8.4.9 作用于消化系统的甾体药物	253
8.4.10 作用于泌尿系统的甾体药物	254
8.4.11 作用于生殖系统的甾体药物	254
8.5 研究方法与研究实例	256
8.5.1 糖皮质激素的发展过程	256
8.5.2 药理作用及临床应用	257
8.5.3 氟替卡松系列药物的开发	258
参考文献	258
生物名称对照表	261
化合物名称中英文对照表	263
索引	267

第 1 章 甾体的生物学功能

叶文才, 赵冰心

暨南大学药学院

1.1 概述

甾体化合物 (steroid) 是广泛存在于生物体组织内的一类重要的天然有机化合物, 性激素、肾上腺皮质激素、甾醇、胆汁酸、强心苷、甾体皂苷、甾体生物碱等均属于此类。甾体化合物在结构上的共同特点就是都含有氢化程度不同的 1,2-环戊烯并菲甾核, 并且在甾核上一般还含有三个侧链。业已发现许多甾体化合物具有十分重要的生物学功能, 因此甾体化合物成为医疗与制药工业中引人瞩目的一类成分。

甾体激素主要包括性激素和肾上腺皮质激素, 它们是在研究哺乳动物内分泌系统时发现的内源性物质, 在维持生命、调节性功能、机体发育、免疫调节、皮肤疾病治疗及生育控制方面具有明确的作用。1932—1939 年, 从腺体中获得雌酮、雌二醇、睾酮及皮质酮等的纯品结晶, 之后阐明了其化学结构, 从此开创了甾体药物的新领域。随后, 又发现了肾上腺皮质激素治疗风湿性关节炎及其在免疫调节上的重要价值。近年来, 还发现了甾体激素, 包括神经甾体以及新的植物激素——油菜素内酯等。

甾醇是一类广泛存在于自然界的甾体化合物, 它是饱和或不饱和的仲醇。甾醇存在于动物或植物的脂肪与油类中, 它或以较为高级的脂肪酸酯的形式存在于动物体内, 或以苷的形式存在于植物的组织中。甾醇一般可根据其来源分类: 来自动物的甾醇称为动物甾醇; 来自植物的甾醇称为植物甾醇。前者如胆甾醇、胆甾烷醇、粪甾烷醇等; 后者如麦角甾醇、豆甾醇等。胆甾醇不仅是细胞原生质膜的重要结构成分, 并且具有重要的生理功能; 豆甾醇可起到预防和治疗高血压、冠心病等心血管疾病及抗氧化的作用; 维生素 D 是一类具有抗佝偻病价值的维生素, 对骨骼的形成有着重要意义。

胆汁酸具有重要的生理作用。它在胆汁中以胆盐的形式存在, 这类胆酸盐为乳化剂, 它可减小水与脂肪的表面张力, 使脂肪乳化成微粒分散在水中, 从而增加脂肪与消化液中脂肪酶的接触面, 促进消化作用的进行。

强心苷多来自于植物, 尤其在夹竹桃科、玄参科、百合科、毛茛科、萝藦科、十字花科、桑科以及卫矛科等植物中较为普遍。强心苷的主要生理作用是选择性作用于心脏, 增强心肌收缩性, 使心输出量增加, 从而改善动脉系统供血状况, 因而具有强心作用。

甾体皂苷在防治心血管系统疾病和抗肿瘤方面起重要作用, 另外其还具有滋补强壮、提高免疫力、降低血糖、抗生育、杀虫、抗真菌等作用。

甾体生物碱主要具有抗肿瘤作用, 另外还有解热、局部麻醉及抗菌作用。

本章将讨论以上各类甾体化合物的生物学功能。

1.2 甾体激素

激素 (hormones) 是由内分泌腺以及具有内分泌功能的一些组织所产生的微量化学信

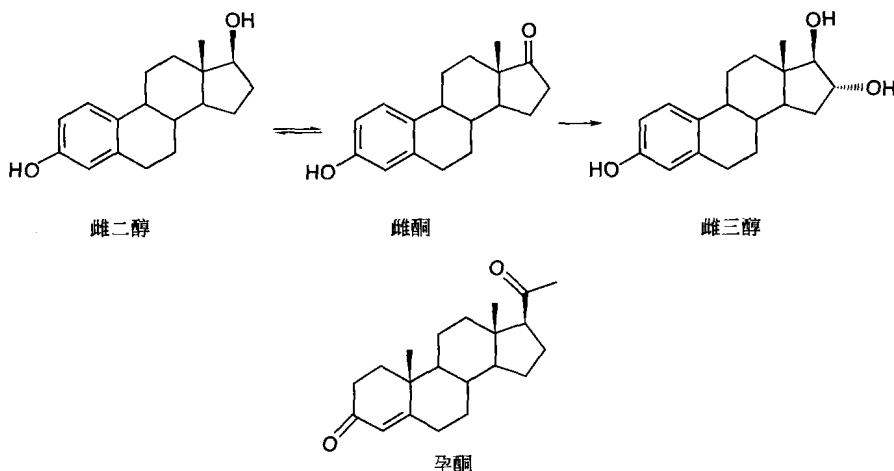
息分子，可对生物体产生重要的生理作用。就化学结构而言，具有甾核结构的激素称为甾体激素（steroid hormone），即一类具有环戊烷多氢菲母核的四环脂肪烃化合物。

1.2.1 性激素

性激素包括女性卵巢所分泌的雌性激素与男性睾丸所分泌的雄性激素。它们都受脑垂体所分泌的促性腺激素控制，有些性激素也由肾上腺皮质所分泌。性激素的重要生理功能是刺激附性器官的发育和成熟，激发副性征的出现，增进两性生殖细胞的结合和孕育能力，同时还有调节代谢的作用。

1.2.1.1 雌性激素

雌性激素（oestrogens）又称女性激素，系由卵巢中分泌出来的物质。它可分为雌激素和孕激素两大类。前者由卵泡和黄体分泌，具有促进雌性副性征的发育和性器官最后形成的作用，如雌二醇、雌酮和雌三醇，它们的A环均有酚羟基，故呈酸性。这三种雌激素的生理活性相差很大，其中以雌二醇的活性最强，雌酮次之，雌三醇最弱，一般认为雌二醇是卵巢分泌的激素，而雌三醇是雌二醇和雌酮的代谢产物。后者由卵泡排卵后形成的黄体 and 胎盘分泌而成，亦称黄体激素，具有促进子宫壁的发育、安胎、抑制排卵、促进乳腺发育的生理作用，如孕酮。主要雌激素和孕酮的化学结构如下^[1,2]：

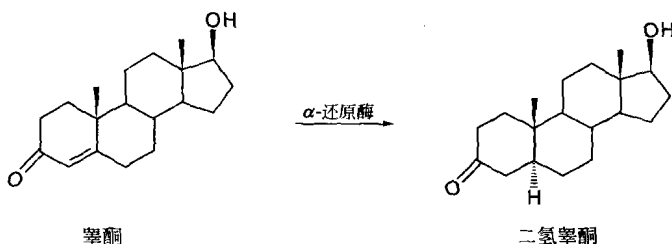


雌激素的生理作用是多方面的，主要是促进女性生殖系统的生长发育和维持生育能力及对物质代谢的作用。

1.2.1.2 雄性激素

雄性激素（androgens）亦称男性激素，主要由睾丸和肾上腺皮质产生，卵巢也合成少量。其中重要的有睾酮、脱氢异雄酮等，它们都是十九碳甾体醇，以睾酮的生理活性最大，其他雄性激素活性很小，17位的 β 羟基是表现生理活性所必需的^[2]。





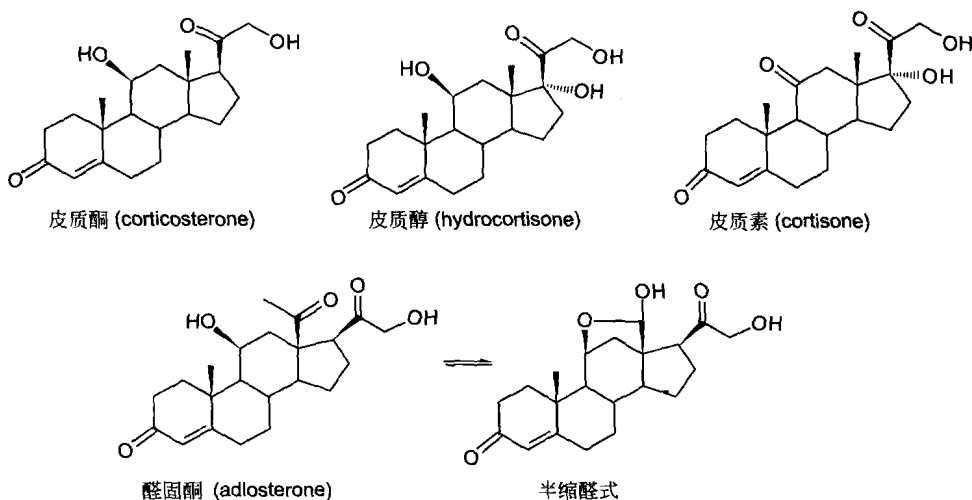
雄性激素不仅对生殖系统具有重要作用，而且对全身各组织都有着广泛影响，即所谓的性外作用。它能调节核酸和蛋白质合成、促进 DNA 合成核细胞分化、促进骨骼生长与钙化等。

1.2.1.3 蛋白同化激素

蛋白同化激素 (anabolic steroids) 是一类从睾酮衍生物中分化出来的物质，其特点是性激素的作用大为减弱，而蛋白同化作用仍然保留或增强。该类物质临床使用比较安全，较少引起男性化症状等不良反应。其主要作用与用途为促进蛋白质合成和抑制蛋白质异化，使肌肉增长；促使钙、磷在骨组织中沉积，促进骨细胞同质形成，加速骨钙化和骨生长等。

1.2.2 肾上腺皮质激素

肾上腺皮质激素 (adrenal cortex hormones) 亦称类皮质激素，它是肾上腺皮质受脑垂体前叶分泌的促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormones, ACTH) 的刺激而产生的一类激素。按其生理功能可分为两大类，即糖皮质激素和盐皮质激素。前者由皮质束状带分泌，主要调节糖、蛋白质与脂肪代谢，如皮质醇、皮质酮等；后者由皮质环状带分泌，主要调节组织中电解质的转运和水的分布，如醛固酮、脱氢皮质酮等。目前已由肾上腺皮质浸出液中鉴定出 30 余种甾体化合物，主要皮质激素的化学结构如下^[1]：



1.2.2.1 糖皮质激素

糖皮质激素的生物学作用主要是参与了机体的糖、蛋白质、脂肪及水盐的物质代谢作用，同时通过以上作用又可影响肝、脑、心和肌肉等重要器官的改变。

糖皮质激素的生理功能非常广泛，在药理上还具有抗炎、抗毒、抗过敏和抗休克的作用。

用，是常用的有效药物。

1.2.2.2 盐皮质激素

肾上腺皮质分泌的盐皮质激素可以醛固酮为代表。醛固酮对电解质的调节最为重要。醛固酮的分泌量甚微，仅为皮质醇的 1/100，但其潴钠作用则较皮质醇强 1000 倍，较脱氧皮质酮强 25~30 倍。其对水的影响强于皮质醇，而弱于脱氧皮质酮。对糖、蛋白质和脂肪的影响则强于脱氧皮质酮，而又弱于皮质醇。醛固酮的主要靶组织是肾脏，其主要生理作用是促进远曲小管和集合管对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收和 K^+ 排出。

1.2.3 神经甾体

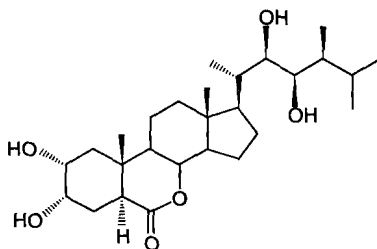
以上叙述的性激素与肾上腺皮质激素通常被认为是由外周的内分泌腺体（如肾上腺、性腺等）合成，然后分泌入血循环，在特定的部位发挥生物学作用。而神经甾体是一类其生成与作用均与神经系统密切相关的甾体化合物。

神经甾体（neurosteroid）这一专业术语是由法国的 E. Baulieu 和 P. Robel 于 1987 年提出的，当时仅指神经组织所合成的孕烯醇酮、 20α -羟基孕烯醇酮和孕酮。现已知，在大鼠、豚鼠、猴子、人等的脑中存在一系列甾体代谢酶，可以胆固醇为初始底物，代谢产生系列甾体化合物。而且脑也是具有甾体代谢功能的器官。除在脑及周围神经系统中发现神经甾体外，体内某些腺体如肾上腺、性腺等也产生一些对神经系统有活性的甾体化合物，通常也将之称为神经甾体。总之，神经甾体根据其来源和作用可分为两类：一类产生于神经系统，这些甾体或对神经系统有活性或无活性；另一类产生于内分泌腺，对神经系统有活性的一类甾体化合物^[3]。

神经甾体对中枢神经系统有着广泛的生理作用，如具有镇静催眠、麻醉、抗惊厥和抗焦虑的作用，加之它们没有神经毒性和传统甾体激素的副作用，因此，有可能发展成为新一代的治疗神经系统疾病的药物^[4]。

1.2.4 新型植物激素——油菜素内酯

20 世纪 70 年代初，美国农业科学家米切尔（J. W. Mitchell）等^[5]首次从油菜（*Brassia napus*, L）花粉中分离提取出一种生物活性极高的物质，称为油菜素（brassin）。1979 年，Grove 等^[6]经 X 射线衍射和超微量分析确定了其分子结构，认为是一种甾体类化合物，被正式定名为油菜素内酯（brassinolide, BR）。研究表明，BR 是植物正常生长和发育所必需的，目前已被公认为一类新型植物激素。



油菜素内酯

近年来研究发现，油菜素内酯及其类似物的生理功能十分广泛，主要包括促进细胞伸长与分裂、提高光合作用的能力、促进导管的分化、增强植物的抗逆性、提高产量和品质等^[7]。

1.3 甾体信号物

在介绍甾体信号物这一节之前，首先介绍一下有关受体和配体的概念。受体是细胞组成中的一类生物大分子，能够识别并特异性地与有生物活性的化学信号物质结合，从而引发细胞一系列生物化学反应，最终导致该细胞产生特定的生物效应。对受体具有选择性结合能力的生物活性化学信号物质叫做配体，在本节内容中甾体信号物（甾体激素）即为配体。配体与受体结合后进而引发机体细胞某一特定结构产生生物效应，这一特定结构叫做效应器。根据受体在细胞中的位置，将其分为细胞表面受体（细胞膜受体，膜受体）和细胞内受体两大类。不论是膜受体还是细胞内受体，受体本身至少含有两个活性部位：一个是识别并结合配体的活性部位；另一个是负责产生应答反应的功能活性部位，这一部位只有在与配体结合，形成二元复合物并变构后才产生应答反应，由此启动一系列的生化反应并产生生理效应。

本节将从分子水平上阐述甾体激素和神经甾体的作用机理。

1.3.1 甾体激素作用机理

1.3.1.1 雌激素的作用机理

自从发现雌激素以来，对其作用机理及治疗价值的探讨不断深入。20 世纪 70 年代，利用放射性同位素标记的雌激素，追踪到一种与雌激素有高度亲和力的蛋白，即雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)。以往认为的雌激素作用模式是，激素自由地穿透细胞膜，与胞浆中的受体结合后，受体被激活，然后转移到细胞核中，与靶基因启动区内的雌激素反应成分 (estrogen response element, ERE) 结合，进而激活转录。但目前看来这一模式过于简化，不能解释近年来的发现：①目前已知有两种受体，可单独作用或形成共聚体；②一种雌激素在不同的靶器官中可显示相反的生理作用；③一些共同调节因子参与转录激活的过程；④激素与受体复合物可与其他转录因子结合，而不是与 ERE 结合；⑤受体可不依赖激素而被激活。Dechering 等^[8]根据这些发现，提出新的雌激素信号传导模式，即雌激素在细胞核中与受体蛋白结合，受体被激活；激活的 ER α 和 ER β 形成同种或异种二聚体；一些共同调节因子与二聚体形成复合物；复合物与 ERE 结合启动转录。在这一新的传导模式中，每一环节都凝聚着当前大量的研究工作。在雌激素与受体结合这一环节上，研究焦点集中在受体激活剂/拮抗剂的机理上。在二聚体与共同调节因子复合物的研究中，陆续发现了共同激活因子 SRC-1 (steroid receptor co-activator 1)、SRC-2、SRC-3 等。这些蛋白分子通过与受体的 AF-1 或 AF-2 结合影响转录。另外，ER α 、ER β 也可不与雌激素或拮抗剂结合而被激活，上皮生长因子及胰岛素生长因子可通过 MAPK 蛋白激酶使受体磷酸化，进而激活转录。上述研究说明，激素受体的信号传导是一个复杂的生理过程，对其机理的探讨仅仅是一个开始^[9]。

1.3.1.2 雄激素的作用机理

雄激素的生物活性是由其特异的细胞内受体介导的。雄激素可扩散入靶组织和非靶组织，但只有雄激素受体 (androgen receptor, AR) 存在的靶组织细胞才能使雄激素发挥其生物功能。AR 属于甾体激素受体家族，它是一种转录因子，一旦被雄激素激活便能识别靶因子上专一的 DNA 序列并与之结合，调控该基因的转录，并表达新的蛋白质，从而改变细

胞的功能。

一般认为 AR 是通过单一信使 RNA (mRNA) 在胞浆的溶酶体上合成,受体一般以寡聚体方式存在,与激素结合后解离为单体形式与核 DNA 结合。具体是在细胞内,一个 AR 单体与两分子热休克蛋白 (HSP) 结合,受体处于未激活状态。当雄激素扩散入细胞内,一个 AR 单体与一分子雄激素结合并解离出两分子 HSP 90,两个 AR 复合物形成二聚体,进入核中,在核基质参与下,再与 DNA 上的雄激素应答单元 (androgen response element, ARE) 结合,诱发或抑制靶基因的转录,从而合成特异 mRNA 及相应蛋白质,调节细胞增殖与分化。现已在许多雄激素应答的基因上找到了 ARE^[10]。研究表明,ARE 聚集在一起时活性明显提高,一个基因中几个 ARE 可能以协同方式对转录激活起作用。Yeh 等在研究中更发现 AR 有专一的辅助激活因子,能明显提高 AR 的转录活性^[20],这有助于进一步解释 AR 对其靶基因调控的专一性。相信随着对 AR 蛋白水平、基因水平的研究及生物技术的不断进步,AR 的详细机制终会被揭开^[11]。

1.3.1.3 糖皮质激素的作用机理

糖皮质激素是一种具有抗炎、抗过敏、抗休克、免疫抑制等重要生理和药理作用的甾体激素,临床上用于治疗多种疾病,其确切作用机制尚未完全清楚。目前普遍认为通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 介导的基因组机制 (genomic mechanisms),即糖皮质激素作为一种脂溶性磷脂类物质,通过被动扩散经细胞膜进入胞内,与 GR 结合形成激素-受体复合物,然后易位进入细胞核内,与特异性 DNA 结合位点结合,启动基因转录,合成各种蛋白质。

GR 和甲状腺激素受体、性激素受体等一样,属于核激素受体超家族的成员,这类受体是一种配体依赖的转录活化因子。GR 包括 GR α 和 GR β ,两者为 GR 基因同一转录产物通过不同的剪切方式剪切的结果。因为 GR α 在几乎所有组织和细胞中均有表达,在绝大多数细胞中其含量也远远超过 GR β ,且糖皮质激素主要通过结合 GR α 发挥作用。因此对 GR α 的表达、生化特点及生理功能等早就有了详细的研究,对 GR β 的研究在最近几年才引起关注,研究发现 GR β 对 GR α 的功能有拮抗作用,可能对糖皮质激素的生理及药理功能起着重要的负性调节作用^[12]。

糖皮质激素主要通过经典基因组效应产生药理作用:在无糖皮质激素存在的情况下,GR α 以受体复合物的形式存在于细胞浆中,该受体复合物包括受体多肽、两个热休克蛋白 (HSP) 90 及其他一些蛋白成分,这些蛋白成分阻止受体多肽在游离状态下与核内产生相互作用。当 GR 与糖皮质激素结合后,HSP 90 的构象发生改变,GR α -糖皮质激素复合物与 HSP 90 等蛋白成分分离并进入细胞核,在细胞核内与激素应答基因启动区的激素反应元件 (GRES) 结合,从而导致相应基因的转录活性增强并合成相应的蛋白质,脂皮质激素-1、黏附分子、核酸内切酶、神经内肽酶、血管紧张素转化酶等,产生生理及药理作用。糖皮质激素不仅可以使某些基因的转录活性增强,也可以抑制另一些基因的转录,从而抑制相应蛋白的合成。此外,GR α 还可以通过受体后效应产生作用,如影响 mRNA 的稳定性、影响翻译及分泌过程等^[13]。

1.3.1.4 盐皮质激素的作用机理

生理条件下盐皮质激素 (醛固酮) 主要通过盐皮质激素受体 (mineralocorticoid receptor, MR) 发挥作用。MR 属于核激素受体超家族的一员。体内除了肾脏、结肠、唾液腺这