

“二仙”四种主要入血成分与雌激素受体之间作用的研究进展

孟胡蝶¹, 陈雨晴¹, 高宇勤²

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安市第九医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月3日; 录用日期: 2024年6月26日; 发布日期: 2024年7月2日

摘要

“二仙”即仙茅、仙灵脾(又名淫羊藿), 是传统的温肾壮阳之品, 其具有雌激素样作用。淫羊藿苷(ICA)、朝藿定A(EA)、淫羊藿次甙II (ICS-II)、苕黑酚葡萄糖苷(OG)作为“二仙”提取物灌胃SD大鼠后的4种入血成分, 亦具有雌激素样作用。本文梳理了近年来国内外已报道的“二仙”4种入血成分相关文献, 综述了淫羊藿苷、朝藿定A、淫羊藿次甙II、苕黑酚葡萄糖苷与雌激素受体之间作用的研究进展, 为相关领域研究者进一步研究该类药提供参考。

关键词

“二仙”, 淫羊藿苷, 朝藿定A, 淫羊藿次甙II, 苕黑酚葡萄糖苷, 雌激素受体

Research Progress on the Interaction between the Four Main Components of “Er-Xian” and Estrogen Receptor

Hudie Meng¹, Yuqing Chen¹, Yuqin Gao²

¹Department of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Cardiology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 3rd, 2024; accepted: Jun. 26th, 2024; published: Jul. 2nd, 2024

Abstract

“Ee-xian” (Curculigo orchioide Gaertn and Epimedium) is the traditional warm kidney aphrodis-

文章引用: 孟胡蝶, 陈雨晴, 高宇勤. “二仙”四种主要入血成分与雌激素受体之间作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 6-11. DOI: 10.12677/acm.2024.1471973

iac product, which has estrogen-like effect. Icariin (ICA), Epimedin A (EA), icariside II (ICS-II) and Orcinol glucoside (OG), as the four components of “Erxian” extract after intragastric administration in SD rats, also have estrogen-like effects. In this paper, the literatures related to the four blood components of “Erxian” reported at home and abroad in recent years were reviewed, and the research progress on the interaction between icariin, icaridine A, icariin II, orlichenol glucoside and estrogen receptor was reviewed, so as to provide references for researchers in related fields to further study this drug.

Keywords

“Ee-Xian”, Icariin, Epimedin A, Icariside II, Orcinol Glucoside, Estrogen Receptor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

“二仙汤”是传统的中药方剂，由淫羊藿、仙茅、当归、知母、黄柏、巴戟天六味中药组成，该方剂具有温肾益精、泻火滋阴、调和阴阳的作用[1]。有研究发现，“二仙汤”可对“下丘脑-垂体-性腺轴”发挥调节功能，继而升高体内雌激素的水平，目前主要应用于治疗绝经后骨质疏松、卵巢早衰、乳腺增生、围绝经期综合征等疾病[2] [3]。“二仙”即仙茅、仙灵脾，是“二仙汤”的两味君药。仙茅具有祛寒强骨、温补肾阳的功效，仙茅及其主要活性成分苜蓿总黄酮均可通过提高女性卵巢功能、调节女性激素水平进而改善因女性绝经后雌激素下降所致的疾病[4] [5]。此外，淫羊藿也可通过调节雌激素受体进而治疗卵巢早衰[6]。

雌激素受体有两类，即核受体和膜受体，其中核受体包括 $ER\alpha$ (雌激素受体 α) 和 $ER\beta$ (雌激素受体 β)，膜受体为 GPER (G 蛋白偶联雌激素受体)。雌激素受体广泛存在于人体中各个系统，其可与雌激素受体结合后发挥对心脑血管、骨骼、免疫、消化、呼吸等各系统的保护作用[7]。然而，有研究表明，长期使用雌激素致癌和血栓的风险会增加[8] [9]。在 WHI (女性健康倡议) 的随机临床试验结果发现，接受雌激素替代疗法的女性发生乳腺癌的几率较安慰剂组女性高 26% [10]。并有实验结果表明，与不使用激素避孕药的患者相比，使用左炔诺孕酮、屈螺酮和孕二烯避孕后的患者确诊静脉血栓栓塞的相对风险分别为 2.9、6.4 和 6.2 [11]。“二仙”作为一种植物雌激素，其作用靶点多、副作用小[12]，可用于雌激素替代治疗。且有研究表明，“二仙汤”及其君药仙茅、仙灵脾可通过调节子宫中 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 的表达发挥植物雌激素作用[13]。在高畅[14]等人的研究中发现，“二仙汤”及“仙茅-仙灵脾”可通过下调乳腺组织中的 $ER\alpha$ 表达、上调 $ER\beta$ 表达来治疗乳腺增生。且本课题组前期研究发现“二仙”具有雌激素样作用[15]；使用“二仙”提取物灌胃 SD 大鼠后测得 4 种入血成分，即淫羊藿苷、朝藿定 A、淫羊藿次苷 II、苜蓿总黄酮，亦具有雌激素样作用。

因此，本文对“二仙”的 4 种主要入血成分朝藿定 A、淫羊藿苷、苜蓿总黄酮、淫羊藿次苷 II 与雌激素受体 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、GPER 之间的作用进行综述，为“二仙”后续应用于临床奠定基础。

2. 淫羊藿苷与雌激素受体之间的作用

随着越来越多的研究，发现淫羊藿苷(Icariin, ICA)有多种药理作用，包括抗氧化、抗细胞凋亡、抗神经炎、抗肿瘤、抗缺血、抗骨质疏松、抗抑郁、调节免疫、增强性功能等[16] [17]，且已证明其可预防与

雌激素缺乏相关的疾病,具有良好的药用价值([18], p. 1)。曾有研究表明 ICA 在雌激素测定中无活性([19] [20], p. 1)。但 Kang [21] P1 等人研究发现,ICA 在体外表现出非常弱或无 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 介导的雌激素活性;在雌性大鼠中表现出最强的雌激素活性,且呈剂量依赖性。在有关多发性硬化的研究[22] [23]中指出 ICA 还可以提高多发性硬化患者外周血单核细胞中 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ mRNA 的表达、提高血清中内源性雌激素 E2 水平和 ER 水平并与脑中含量更高的 $ER\beta$ 结合从而对 EAE 模型小鼠发挥治疗作用。且 ICA 增加内源性雌激素的合成与诱导芳香化酶(CYP19)的表达相关[24]。除此之外,ICA 可促进下丘脑 ER 和 $ER\alpha$ 表达,提高雌激素水平进而改善围绝经期综合征[25];可增加子宫内膜细胞中的雌激素受体、血管生长因子等的表达水平使子宫内膜增厚[26];可上调 OVX-BMSCs 中的 $ER\alpha$ 基因及蛋白表达,促进体外 OVX-BMSCs 的成骨分化和矿化[27]。

GPER 蛋白是 GPER 基因编码的 G 蛋白偶联受体视紫红质样家族的成员。它在很大程度上介导雌激素诱导的快速非基因组信号传导,导致一系列下游信号的启动,包括磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外蛋白调节酶(MAPK/ERK)信号通路的激活、钙的动员和 cAMP 的产生([28], p. 1)。有研究表明,淫羊藿苷可通过两种受体 $ER\alpha$ 36、GPER 在成骨细胞中发挥快速雌激素作用;当 $ER\alpha$ -66 存在时淫羊藿苷激活了 $ER\alpha$ -66 介导的快速雌激素信号通路,当 $ER\alpha$ -66 缺乏时,淫羊藿苷通过募集 $ER\alpha$ 36 和 GPER 诱导成骨细胞中 AKT 和 ERK 的快速磷酸化,从而补偿了 $ER\alpha$ -66 所导致的骨代谢[29]。这足以证明 ICA 具有雌激素样作用。而 ICA 作为一种植物雌激素发挥雌激素样作用的具体作用机制有待进一步探究。

3. 朝藿定 A 与雌激素之间的作用

朝藿定 A (Epimedin A, EA)属于 8-异戊烯基黄酮苷,是淫羊藿的主要次生代谢物之一,其在雌激素测定中亦无活性([19] [20], p. 2)。但是,有研究发现 EA 在体外表现出非常弱或无 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 介导的雌激素活性([21], p. 2),且其可通过 $ER\alpha$ 弱诱导 ERE 介导的荧光素酶活性([18], p. 2)。有研究表明,朝藿定 A 可通过调控 MAPK/Akt 通路促进 Akt 蛋白磷酸化进而减少破骨细胞分化发挥对骨的保护作用[30],而 GPER 介导雌激素诱导的信号传导可启动激活 MAPK/Akt 通路([28], p. 2),因此,朝藿定 A 是否可通过作用于 GPER 受体进而发挥骨保护作用有待进一步探究。

4. 淫羊藿次苷 II 与雌激素受体之间的作用

淫羊藿次苷 II (icariside II, ICS-II),又被称为宝藿苷 I,是 ICA 在大鼠肠道内细菌代谢的产物,吸收速度较 ICA 快[31],且可诱导 $ER\alpha$ 活化[32]。翟远坤等[33]研究发现,ICS-II 可通过激活雌激素信号通路使 $ER\alpha$ 水平上调进而促进骨髓间充质干细胞的成骨性分化。有研究表明,ICS-II 可不激活依赖性雌激素反应元件发挥依赖性 ER 作用([18], p. 3)。且有研究发现,宝藿苷 I 可抑制破骨细胞活性,该作用是通过 ER 受体发挥的,且其作用强于 ICA [34]。此外,宝藿苷 I 可抑制法尼醇 X 受体,进而导致胆汁酸积累造成肝损伤,该作用与 $ER\alpha$ 受体有关[35]。所以,虽暂未找到 ICS-II 与 $ER\beta$ 、GPER 的相关研究,但 ICS-II 的部分作用离不开 ER 受体。

5. 荜黑酚葡萄糖苷与雌激素受体之间的作用

荜黑酚葡萄糖苷(Orcinol glucoside, OG)是从石蒜科仙茅属植物仙茅根茎中分离出来的一种酚类糖苷,其具有抗氧化、抗抑郁、抗焦虑、抗骨质疏松/免疫调节等[36]作用。刘霞[37]等人通过 PPI 网络构建和拓扑分析法揭示了雌激素受体是 OG 的 14 个核心靶点之一。有研究发现[38],OG 治疗可增加 OVX-CUMS 小鼠海马中的 BDNF、TrkB 的表达,促进 ERK1/2、CREB 磷酸化。此外,雌激素受体 β ($ER\beta$)敲除 BDNF 水平显著下调,雌激素和 $ER\beta$ 激动剂可增强 BDNF-TrkB 信号转导[39] [40]。但 OG 对 OVX-CUMS 小鼠

的抗抑郁样作用是否是通过靶向 $ER\beta$ 进而激活 BDNF-TrkB-CREB 信号通路还需要进一步探究。

6. 讨论

植物雌激素是一类化学结构与雌激素相似但副作用较雌激素少的化学物质,广泛存在于自然界中。“二仙”是二仙汤的主要组成成分,本课题组前期已通过离体细胞实验证实“二仙”可发挥雌激素样作用,进而缓解心肌细胞和内皮细胞 I/R 损伤。淫羊藿苷、朝藿定 A、淫羊藿次苷 II、苜蓿黑酚葡萄糖苷作为“二仙”提取物灌胃后的入血成分,也是“二仙”的主要有效成分,其可发挥雌激素样作用,具体机制涉及类雌激素作用、调节 $ER\alpha/ER\beta$ 比例、抑制雌激素合成相关酶、竞争雌激素受体等[41]。此外有文献表明([21], p. 3),淫羊藿提取物在体外表现出 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 雌激素活性和较弱的 $ER\alpha$ 介导的抗雌激素活性,且对 $ER\beta$ 介导的雌激素活性更有特异性,在体内子宫生长实验中仅显示出弱的抗雌激素作用而无雌激素活性,在 OVX 大鼠中有较强的抗雌激素活性。但淫羊藿提取物的多种成分起主要作用的成分或者说是有效成分是哪个还需要进一步探究。且上述四种成分与雌激素受体之间的具体作用机制探究还不够完善。因此,为了“二仙”能更好的应用于临床疾病治疗,我们还应继续探究上述 4 种成分发挥雌激素作用的具体机制,以及仙茅和仙灵脾的各有效成分的主要作用及作用强度,为“二仙”应用于雌激素替代治疗做出更多努力。

基金项目

项目名称:中共西安市委组织部西安市英才计划,项目类别:菁英创新人才项目,项目编号:XAYC210066,项目经费:20 万,项目起止时间 2022.01 至 2024.12。

项目名称:西安市卫生健康委员会科研项目,项目类别:面上培育项目,项目编号:2024ms01,项目经费:16 万,项目起止时间 2024.01 至 2025.12。

参考文献

- [1] 王少坤,邹勇,付毅敏.二仙汤研究及临床应用进展[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(3):201-205.
- [2] 杨琳,马红.二仙汤妇科临床运用及实验研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(10):94-97.
- [3] 叶丙霖,李盛华,李淑玲,等.二仙汤联合依降钙素治疗绝经期妇女骨质疏松症临床研究[J].中国中医药信息杂志,2016,23(6):23-26.
- [4] 张宁,董一平,袁强,等.中医药通过作用破骨细胞调控治疗绝经后骨质疏松研究进展[J].陕西中医,2024,45(1):136-138+142.
- [5] 党春晓,刘鹏飞,刘金星.二仙汤治疗围绝经期综合征的药理研究进展[J].内蒙古中医药,2021,40(12):141-143.
- [6] 刘洋,韩布威,葛航,等.基于网络药理学方法挖掘中药治疗卵巢功能减退的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2023,32(11):1595-1600.
- [7] Faltas, C.L., LeBron, K.A. and Holz, M.K. (2020) Unconventional Estrogen Signaling in Health and Disease. *Endocrinology*, **161**, Article bqaa030. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa030>
- [8] Jung, S., Stanczyk, F.Z., Eggleston, B.L., Snetselaar, L.G., Stevens, V.J., Shepherd, J.A., et al. (2015) Endogenous Sex Hormones and Breast Density in Young Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **24**, 369-378. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0939>
- [9] Li, J., Panucci, G., Moeny, D., Liu, W., Maro, J.C., Toh, S., et al. (2018) Association of Risk for Venous Thromboembolism with Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives. *JAMA Internal Medicine*, **178**, 1482-1488. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4251>
- [10] Chlebowski, R.T., Kuller, L.H., Prentice, R.L., Stefanick, M.L., Manson, J.E., Gass, M., et al. (2009) Breast Cancer after Use of Estrogen Plus Progestin in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*, **360**, 573-587. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0807684>
- [11] Lidegaard, O., Nielsen, L.H., Skovlund, C.W., Skjeldestad, F.E. and Lokkegaard, E. (2011) Risk of Venous Thromboembolism from Use of Oral Contraceptives Containing Different Progestogens and Oestrogen Doses: Danish Cohort

- Study, 2001-9. *The BMJ*, **343**, Article d6423. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6423>
- [12] 李光, 邢小燕, 张美双, 等. 植物雌激素在防治心肌缺血再灌注损伤的应用前景[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3132-3136.
- [13] 陶仕英. 二仙汤及活性成分植物雌激素样作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [14] 高畅, 李书琪, 黄巧, 等. 二仙汤及其核心组方仙茅-仙灵脾对乳腺增生症大鼠雌孕激素受体通路的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(12): 1816-1822.
- [15] Qiang, M., Hao, J., Liu, H., Yin, J., Zhang, H., Yang, J., et al. (2022) Er-Xian Ameliorates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats through RISK Pathway Involving Estrogen Receptors. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **20**, 902-913. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(22\)60213-9](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(22)60213-9)
- [16] Su, B., Cheng, D., Chen, G., Zhang, S., Wang, L., Wu, X., et al. (2022) Icarin Attenuation of Diabetic Kidney Disease through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress via G Protein-Coupled Estrogen Receptors. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **18**, 488-497. <https://doi.org/10.1166/jbn.2022.3242>
- [17] Miao, G.J., Zhang, Y.D., Zhang, Y.W., et al. (2017) Effects of Icarin on Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Stromal Cells in Beagle Canine. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **10**, 8957-8967.
- [18] Xiao, H.-H., Fung, C.-Y., Mok, S.-K., Wong, K.-C., Ho, M.-X., Wang, X.-L., et al. (2014) Flavonoids from *Herba epimedii* Selectively Activate Estrogen Receptor Alpha (ER α) and Stimulate ER-Dependent Osteoblastic Functions in UMR-106 Cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **143**, 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.02.019>
- [19] Shen, P., Guo, B.L., Gong, Y., Hong, D.Y.Q., Hong, Y. and Yong, E.L. (2007) Taxonomic, Genetic, Chemical and Estrogenic Characteristics of *Epimedium* Species. *Phytochemistry*, **68**, 1448-1458. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.03.001>
- [20] Islam, M.N., Kim, U., Kim, D.-H., Dong, M.-S. and Yoo, H.H. (2012) High-Performance Liquid Chromatography-Based Multivariate Analysis to Predict the Estrogenic Activity of *Anepimedium koreanum* Extract. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **76**, 923-927. <https://doi.org/10.1271/bbb.110922>
- [21] Kang, H.K., Choi, Y.-H., Kwon, H., Lee, S.-B., Kim, D.-H., Sung, C.K., et al. (2012) Estrogenic/Antiestrogenic Activities of a *Epimedium koreanum* Extract and Its Major Components: *In vitro* and *in vivo* Studies. *Food and Chemical Toxicology*, **50**, 2751-2759. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.017>
- [22] 王利贤, 李琼玉, 洪铭范, 等. 淫羊藿苷对多发性硬化患者 PBMC ER、GR mRNA 表达的影响[J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(2): 265-269.
- [23] 徐长青. 淫羊藿苷干预 EAE 发病的雌激素样作用的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [24] Yang, L., Lu, D., Guo, J., Meng, X., Zhang, G. and Wang, F. (2013) Icarin from *Epimedium brevicornum* Maxim Promotes the Biosynthesis of Estrogen by Aromatase (CYP19). *Journal of Ethnopharmacology*, **145**, 715-721. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.031>
- [25] Cao, L.-H., Qiao, J.-Y., Huang, H.-Y., Fang, X.-Y., Zhang, R., Miao, M.-S., et al. (2019) PI3K-AKT Signaling Activation and Icarin: The Potential Effects on the Perimenopausal Depression-Like Rat Model. *Molecules*, **24**, Article 3700. <https://doi.org/10.3390/molecules24203700>
- [26] Le, A.W., Shan, L., Wang, Z.H., Dai, X.Y., Xiao, T.H. and Zuo, R. (2015) Effects of Icarin on the Expression of ER, VEGF, and KDR in the Endometrial Cells of Thin Endometrium. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 11250-11258. <https://doi.org/10.4238/2015.september.22.19>
- [27] Luo, Z., Liu, M., Sun, L. and Rui, F. (2012) Icarin Recovers the Osteogenic Differentiation and Bone Formation of Bone Marrow Stromal Cells from a Rat Model of Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 382-388. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3369>
- [28] Pepermans, R.A. and Prossnitz, E.R. (2019) ER α -Targeted Endocrine Therapy, Resistance and the Role of GPER. *Steroids*, **152**, Article 108493. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108493>
- [29] Wong, K.-Y., Kong, T.-H., Poon, C.C.-W., Yu, W., Zhou, L. and Wong, M.-S. (2023) Icarin, a Phytoestrogen, Exerts Rapid Estrogenic Actions through Crosstalk of Estrogen Receptors in Osteoblasts. *Phytotherapy Research*, **37**, 4706-4721. <https://doi.org/10.1002/ptr.7939>
- [30] 刘颖. 淫羊藿及其主要成分朝藿定 A 对骨质疏松影响及机制的研究[D]: [博士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2018.
- [31] Xu, W., Zhang, Y., Yang, M., Shen, Z., Zhang, X., Zhang, W., et al. (2007) LC-MS/MS Method for the Simultaneous Determination of Icarin and Its Major Metabolites in Rat Plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **45**, 667-672. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.07.007>
- [32] Wong, S.P., Shen, P., Lee, L., Li, J. and Yong, E.L. (2009) Pharmacokinetics of Prenylflavonoids and Correlations

- with the Dynamics of Estrogen Action in Sera Following Ingestion of a Standardized *Epimedium* Extract. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **50**, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.04.022>
- [33] 翟远坤, 陈克明, 葛宝丰, 等. 淫羊藿次苷 II 通过激活雌激素信号通路促进骨髓间充质干细胞的成骨性分化[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(10): 1451-1457.
- [34] Zhang, D., Zhang, J., Fong, C., Yao, X. and Yang, M. (2012) *Herba epimedii* Flavonoids Suppress Osteoclastic Differentiation and Bone Resorption by Inducing G2/M Arrest and Apoptosis. *Biochimie*, **94**, 2514-2522. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.033>
- [35] Zhao, Z., Yang, L.-L., Wang, Q.-L., Du, J.-F., Zheng, Z.-G., Jiang, Y., *et al.* (2022) Baohuoside I Inhibits FXR Signaling Pathway to Interfere with Bile Acid Homeostasis via Targeting ER α Degradation. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 1215-1235. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09737-x>
- [36] 强明敏, 尹佳, 刘会会, 等. 苔黑酚葡萄糖苷药代动力学及药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 83-87.
- [37] 刘霞, 黄明春, 张小琼, 等. 基于网络药理学和体外实验研究苔黑酚葡萄糖苷治疗骨质疏松的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 197-203.
- [38] Li, J., He, P., Zhang, J. and Li, N. (2021) Orcinol Glucoside Improves the Depressive-Like Behaviors of Perimenopausal Depression Mice through Modulating Activity of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal/Ovary Axis and Activating BDNF-TrkB-CREB Signaling Pathway. *Phytotherapy Research*, **35**, 5795-5807. <https://doi.org/10.1002/ptr.7237>
- [39] Chhibber, A., Woody, S.K., Karim Rumi, M.A., Soares, M.J. and Zhao, L. (2017) Estrogen Receptor β Deficiency Impairs BDNF-5-HT_{2A} Signaling in the Hippocampus of Female Brain: A Possible Mechanism for Menopausal Depression. *Psychoneuroendocrinology*, **82**, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.016>
- [40] Solum, D.T. and Handa, R.J. (2002) Estrogen Regulates the Development of Brain-Derived Neurotrophic Factor Mrna and Protein in the Rat Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, **22**, 2650-2659. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-07-02650.2002>
- [41] 张百红, 岳红云. 植物雌激素的激素样作用机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1444-1446.