

雌马酚用于抗真菌治疗的潜力与困境

周 全¹, 张 博², 吴天翔¹, 杨圣威³, 周 浩⁴

¹西南医科大学药学院, 四川 泸州

²西南医科大学临床医学院, 四川 泸州

³大英县人民医院药剂科, 四川 遂宁

⁴长宁县人民医院检验科, 四川 宜宾

收稿日期: 2025年7月22日; 录用日期: 2025年12月2日; 发布日期: 2025年12月17日

摘 要

侵袭性真菌感染及其耐药性已构成全球公共卫生重大威胁, 世界卫生组织(WHO)于2022年首次发布《真菌优先病原体清单》(FPPL), 突显其紧迫性。本文聚焦植物雌激素代谢产物雌马酚(equol)的治疗价值, 探讨老药新用策略在抗真菌领域的应用前景。通过系统解析真菌耐药机制, 结合雌马酚独特的双向雌激素调节特性, 阐明其对白念珠菌的抑制机制。尽管该化合物在改善更年期综合征、骨质疏松及心血管保护等领域疗效明确, 但其当前抗真菌谱仍局限于白念珠菌。本文主张拓展针对FPPL高危病原体(如耳念珠菌、烟曲霉)的研究, 并探索与传统抗真菌药的协同作用, 为耐药真菌感染提供创新解决方案。

关键词

雌马酚, 抗真菌药物, 老药新用, 侵袭性真菌病, WHO真菌优先病原体清单

The Antifungal Potential of Equol as a Selective Estrogen Receptor Modulator

Quan Zhou¹, Bo Zhang², Tianxiang Wu¹, Shengwei Yang³, Hao Zhou⁴

¹School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

²Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

³Department of Pharmacology, The People's Hospital of Daying County, Suining Sichuan

⁴Clinical Laboratory, The People's Hospital of Changning County, Yibin Sichuan

Received: July 22, 2025; accepted: December 2, 2025; published: December 17, 2025

Abstract

Invasive fungal diseases (IFDs) and their drug resistance pose a significant global public health

文章引用: 周全, 张博, 吴天翔, 杨圣威, 周浩. 雌马酚用于抗真菌治疗的潜力与困境[J]. 微生物前沿, 2025, 14(4): 151-155. DOI: 10.12677/amb.2025.144018

threat. Highlighting its urgency, the World Health Organization (WHO) released its inaugural “Fungal Priority Pathogens List” (FPPL) in 2022. This review focuses on the therapeutic value of equol, a phytoestrogen metabolite, and explores the application prospects of drug repurposing strategies in antifungal fields. By systematically investigating fungal resistance mechanisms and leveraging equol’s unique dual-directional estrogenic regulatory properties, this study elucidates its inhibitory mechanism against *Candida albicans*. Although this compound demonstrates established efficacy in alleviating menopausal syndromes, osteoporosis, and cardiovascular protection, its current antifungal spectrum remains limited to *C. albicans*. This work calls for expanded research targeting high-risk FPPL pathogens (e.g., *C. auris*, *Aspergillus fumigatus*) and exploration of synergistic effects with conventional antifungals, thereby offering novel therapeutic solutions for drug-resistant fungal infections.

Keywords

Equol, Antifungal Agents, Drug Repurposing, Invasive Fungal Disease, WHO Fungal Priority Pathogens List

Copyright © 2025 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. 前言

真菌感染已成为全球感染性疾病致死的关键因素，持续威胁公共卫生安全[1]。2022 年 10 月，世界卫生组织(WHO)发布首份《真菌优先病原体清单》(FPPL)以应对日益严峻的真菌耐药危机[2]。临床常用抗真菌药物包括三唑类、多烯类、棘白菌素及 5-氟胞嘧啶[3]。然而，随着造血干细胞移植、器官移植等技术的广泛应用，以及广谱抗生素和免疫抑制剂使用的增加，侵袭性真菌感染的风险显著上升，耐药性问题不断加剧，已成为全球公共卫生领域的新挑战。

面对日益严峻的耐药形势，传统新药研发因周期长、成本高及成功率低而面临巨大压力。相比之下，“老药新用”策略通过对已上市药物进行系统性筛选，可显著缩短研发周期、降低开发风险并节约成本[4]。该策略已在肿瘤、脑卒中及耐药菌感染等多个领域取得显著成效。本文以雌马酚为例，探讨其应用于抗真菌治疗的潜力与局限，为临床耐药真菌感染的防治提供新思路。

2. 雌马酚的生物特性与临床应用

新药研发通常步骤繁多、周期漫长且成本高昂，而已上市药物具有研究资料丰富、临床安全性较好等优势，因此“老药新用”可显著缩短研发时间、降低成本并提高产出效率，在应对公共卫生紧急事件方面具备明显优势，成为一种有效的药物研发策略。

雌马酚于 1932 年首次从孕马尿中分离获得，但其后数十年相关研究进展有限[5]。1982 年，研究人员在人体尿液中检测到该化合物，并确认其为人体内第一个被发现的异黄酮代谢衍生物[6]。后续研究表明，其前体大豆苷元来源于大豆异黄酮，经肠道菌群代谢转化生成。雌马酚具有较高的稳定性、生物利用度和显著的抗氧化能力，其雌激素样活性明显高于前体分子，显示出在疾病预防方面的广阔前景。

在缓解更年期症状方面，雌马酚通过类雌激素作用可有效减少潮热盗汗。每日摄入 10~30 mg S(-)-雌马酚(持续 8~12 周)可显著改善潮热评分与动脉僵硬。在防治骨质疏松方面，绝经后妇女连续一年每日服用 10 mg 雌马酚，可有效维持全身骨密度，并降低骨吸收标志物水平[7]。此外，该化合物对心血管系

统具有保护作用,能够调节脂质代谢(降低 LDL-C、升高 HDL-C),并改善心-踝血管指数等反映动脉僵硬度的指标[8]。在神经保护方面,研究发现雌马酚在体外可抑制 TLR4/MAPK/NF- κ B 通路介导的炎症因子释放,同时抑制神经元凋亡并促进神经营养因子表达[9] [10]。局部应用雌马酚还可改善绝经后女性皮肤皱纹深度和纹理[11],其作用机制可能与调控 LINE-1 甲基化水平及端粒长度有关。

雌马酚已知的药理作用,包括抗氧化、抗炎及信号通路调控等,为其潜在抗真菌活性提供了生物学合理性的间接支持。本课题组前期研究也发现,雌马酚对白念珠菌、新生隐球菌及耳念珠菌的生长与菌丝发育均具有抑制作用,表明雌马酚可能作为一种潜在的抗真菌药物,有望用于临床治疗。

3. 雌马酚的抗真菌研究及前景

WHO 2022 年 FPPL 将白念珠菌、耳念珠菌、烟曲霉及新型隐球菌列为最高优先级(严重威胁级)病原体。白念珠菌是一种人体内常见的条件致病性真菌,可在免疫缺陷或机体屏障功能受损时引发感染,导致念珠菌病。该病原体的致病性高度依赖其酵母-菌丝形态转换能力,菌丝相不仅增强组织黏附与侵袭力,更是生物膜形成的基石[12]。

雌马酚作为一种天然的选择性雌激素受体调节剂(SERM),具有独特的双向调节特性:在低雌激素环境下发挥激动效应,而在高雌激素条件下则表现拮抗作用[6]。Jeong 等首次报道其杀菌活性,并初步提出其作用机制涉及破坏真菌细胞膜完整性[13]。然而,这项早期研究存在明显局限,其机制结论主要基于体外实验,未深入阐明膜破坏的具体分子靶点及该机制在整体抗真菌效应中的相对贡献度。更重要的是,其使用的体外模型难以充分模拟体内感染微环境的复杂性(如动态营养变化、宿主免疫因子、多微生物互作),因此,该研究揭示的膜破坏活性在生理条件下的实际意义及其作为主要杀菌机制的证据强度有待商榷。

Wang 等(2024)的最新研究揭示了雌马酚抗白念珠菌的另一关键机制:有效抑制酵母-菌丝形态转换及生物膜形成[14]。其研究表明,雌马酚通过抑制 cAMP 信号通路关键节点(如腺苷酸环化酶 Cyr1)的表达与活性,显著减少细胞内 cAMP 生成,从而阻碍形态转换和生物膜形成相关基因的表达程序,最终削弱病原体致病力。该机制研究综合运用了表型分析、基因表达检测和 cAMP 定量等多种实验方法,构建了较为完整的证据链。以形态转换这一关键毒力表型为靶点,理论上可能规避传统杀菌药物常见的耐药机制(如外排泵上调或靶点突变)。然而,该研究同样基于标准体外实验条件(如 RPMI 1640 培养基、37℃ 静置培养),其所揭示的通过 cAMP 通路抑制形态转换的效应,在模拟宿主组织微环境(如缺氧、营养限制)或体内模型中是否仍然有效,尚待进一步验证。体外模型的局限性(如缺乏宿主免疫互作)使得将雌马酚的抗真菌效力与机制直接外推至临床时需保持谨慎。

最近,本课题组的另一项研究发现,白念珠菌经雌马酚处理后,细胞内活性氧(ROS)和钙离子水平升高[15]。这些变化可引起细胞死亡相关因子的膜电位去极化,并上调其基因表达。进一步证实,雌马酚可破坏细胞壁与细胞膜结构,导致细胞内环境紊乱,诱发氧化应激与钙离子累积,引起线粒体功能障碍,最终导致细胞死亡。

综上所述,雌马酚的抗白念珠菌活性可能涉及多种机制(见图 1),包括细胞膜破坏和 cAMP 通路抑制导致的形态转换受阻。然而,这些机制在整体药效中的相对贡献、协同效应及其在规避耐药性方面的优势,仍需系统深入研究。与 Jeong 等提出的膜破坏机制(可能易受膜组成改变或外排泵影响)相比,Wang 等报道的以毒力因子为靶点的策略具有一定优势:其一,形态转换是白念珠菌的核心致病属性,抑制该过程可能直接减弱致病力而不立即杀死细胞,从而降低选择压力,延缓耐药发生;其二,该机制作用于高度保守的 cAMP 信号通路枢纽蛋白 Cyr1,其功能重要性使得病原菌通过单点突变实现逃逸的可能性较低;其三,目前尚无研究明确报道 cAMP 通路关键成分是常见外排泵(如 Cdr1)的作用底物,提示雌马酚

可能不易被外排泵识别。然而，上述推测仍需通过实验进一步验证，例如明确雌马酚是否会被 Cdr1 等外排泵有效排出。

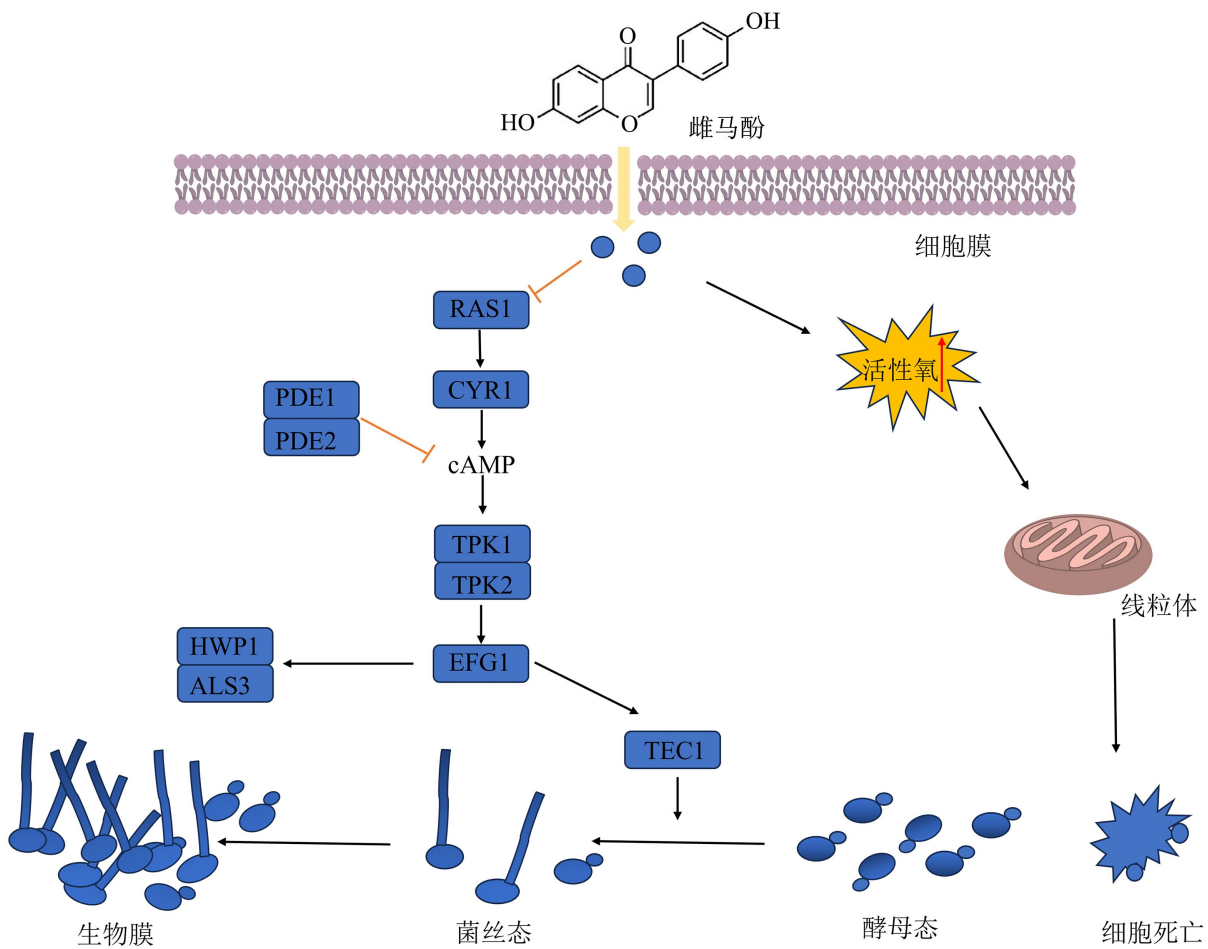


Figure 1. The mode of action of estradiol against *Candida albicans*
图 1. 雌马酚对白念珠菌的杀菌作用模式图

4. 总结及展望

面对全球真菌耐药危机，开发具杀菌活性的新型抗真菌药物迫在眉睫。药物再利用策略为加速抗真菌药物研发提供了可行路径。现有研究表明，雌马酚通过破坏细胞膜完整性、抑制 cAMP 信号通路及其介导的形态转换与生物膜形成，表现出抗白念珠菌活性。其特有的 SERM 特性，尤其在高水平雌激素环境中的拮抗作用，可能为某些特定感染情境(如雌激素水平升高的阴道念珠菌病)提供额外益处。

然而，当前研究仍存在局限性。雌马酚的抗真菌数据主要集中于白念珠菌，对 FPPL 其他高危病原体(如耳念珠菌、烟曲霉)的作用尚未明确，抗菌谱亟待扩展。此外，现有机制研究多基于体外实验模型，结论在生理相关模型及体内的稳健性与可外推性亟待验证。关于膜破坏与 cAMP 通路抑制两种机制的相对贡献、协同性及抗耐药潜力，尚缺乏系统评估。

基于上述局限，未来研究应重点拓展雌马酚对 FPPL 高危病原体的体外活性评价，并借助生物信息学手段(如靶点保守性分析)优先筛选潜在敏感菌种。同时，应在更接近体内环境的模型(如宿主细胞共培养、动物感染模型)中验证其抗真菌效力与机制，考察微环境因素对药效的影响。此外，应深入研究雌马

酚与传统抗真菌药物的协同效应, 尤其关注其抑制毒力表型能否增强现有药物对耐药菌的清除效果, 并阐明其协同机制。还需明确其分子靶点及其与已知耐药机制的关系, 全面开展临床前药代动力学与安全性评价, 为后续临床转化提供依据。通过深入机制探索与严谨模型验证, 雌马酚有望为全球真菌感染防控提供新的治疗策略。

基金项目

四川省大学生创新创业训练计划项目(S202310632292, S202510632242)。

参考文献

- [1] Denning, D.W. (2024) Global Incidence and Mortality of Severe Fungal Disease. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, e428-e438. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00692-8)
- [2] World Health Organization (2022) WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- [3] Kristanc, L., Božič, B., Jokhadar, Š.Z., Dolenc, M.S. and Gomišček, G. (2019) The Pore-Forming Action of Polyenes: From Model Membranes to Living Organisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Biomembranes*, **1861**, 418-430. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.11.006>
- [4] Xia, Y., Sun, M., Huang, H. and Jin, W. (2024) Drug Repurposing for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01808-1>
- [5] Marrian, G.F. and Haslewood, G.A.D. (1932) Equol, a New Inactive Phenol Isolated from the Ketohydroxyoestrin Fraction of Mares' Urine. *Biochemical Journal*, **26**, 1227-1232. <https://doi.org/10.1042/bj0261227>
- [6] 孙奥, 唐锐, 李文萱, 信彩岩, 王芬. 雌马酚抗菌作用的研究现状及前景展望[J]. 微生物前沿, 2022, 11(4): 191-195.
- [7] Kawamoto, A., Sugano, N., Sakai, M., Ogisawa, S., Shiratsuchi, H., Seki, K., *et al.* (2024) Clinical Effect of Equol Supplementation in the Treatment of Desquamative Gingivitis with 1-Year Follow-Up. *Journal of Oral Science*, **66**, 145-150. <https://doi.org/10.2334/josnusd.24-0082>
- [8] Sekikawa, A., Wharton, W., Butts, B., Veliky, C.V., Garfein, J., Li, J., *et al.* (2022) Potential Protective Mechanisms of S-Equol, a Metabolite of Soy Isoflavone by the Gut Microbiome, on Cognitive Decline and Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 11921. <https://doi.org/10.3390/ijms231911921>
- [9] Jahan, N., Singh, L. and Sharma, J. (2025) Equol as a Multitarget Agent against Neurodegeneration: Mechanistic Insights into Its Molecular Modulation. *NeuroMolecular Medicine*, **27**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1007/s12017-025-08875-9>
- [10] Noda, K., Hattori, Y., Murata, H., Kokubo, Y., Higashiyama, A. and Ihara, M. (2024) Equol Nonproducing Status as an Independent Risk Factor for Acute Cardioembolic Stroke and Poor Functional Outcome. *Nutrients*, **16**, Article 3377. <https://doi.org/10.3390/nu16193377>
- [11] Lv, J., Jin, S., Zhang, Y., Zhou, Y., Li, M. and Feng, N. (2024) Equol: A Metabolite of Gut Microbiota with Potential Antitumor Effects. *Gut Pathogens*, **16**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00625-9>
- [12] Jacobsen, I.D., Wilson, D., Wächter, B., Brunke, S., Naglik, J.R. and Hube, B. (2012) *Candida albicans* Dimorphism as a Therapeutic Target. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **10**, 85-93. <https://doi.org/10.1586/eri.11.152>
- [13] Lee, J.A. and Chee, H.Y. (2010) *In vitro* Antifungal Activity of Equol against *Candida albicans*. *Mycobiology*, **38**, 328-330. <https://doi.org/10.4489/myco.2010.38.4.328>
- [14] Wang, F., Zhang, J., Zhang, Q., Song, Z. and Xin, C. (2024) Antifungal Activities of Equol against *Candida albicans* *in vitro* and *in vivo*. *Virulence*, **15**, Article ID: 2404256. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2404256>
- [15] Ge, A., Zhou, H., Yang, X., Zhao, C., Xin, C. and Song, Z. (2025) The Antifungal Effects of Equol against *Candida albicans* Involve Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Fungi*, **11**, Article 339. <https://doi.org/10.3390/jof11050339>