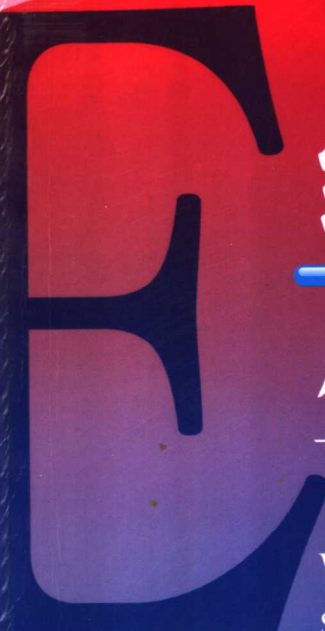




维生素E的 生产与应用

WEISHENG SU E DE 李军生 编著
SHENGCHAN YU YINGYONG

维生素 E 的生产 与应用

李军生 编著



中国轻工业出版社

图书在版编目(CIP)数据

维生素 E 的生产与应用/李军生编著. —北京: 中国轻工业出版社, 2005. 8

ISBN 7-5019-4961-1

I. 维... II. 李... III. ①药物: 维生素 E-制造
②药物: 维生素 E-应用 IV. TQ466.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 067339 号

责任编辑: 李亦兵 责任终审: 滕炎福 封面设计: 王佳芃
版式设计: 马金路 责任校对: 郎静瀛 责任监印: 胡 兵

出版发行: 中国轻工业出版社(北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 北京市世顺印刷厂

经 销: 各地新华书店

版 次: 2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月第 1 次印刷

开 本: 850×1168 1/32 印张: 6

字 数: 156 千字

书 号: ISBN 7-5019-4961-1/TS·2868

定 价: 16.00 元

读者服务部邮购热线电话: 010-65241695 85111729 传真: 85111730

发行电话: 010-65141375 65128898

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社读者服务部联系调换

50348K1X101ZBW

前 言

现代医学研究结果表明,维生素 E 具有显著的抗衰老、抗肿瘤、预防心血管疾病、提高机体免疫力等许多功能,是人类生命活动中不可缺少的一类维生素。维生素 E 已经广泛地应用于医药、营养保健品、食品、化妆品、饲料等行业。维生素 E 除了被《中国药典》收载以外,还被美国、英国、日本等多国药典收录。长期以来,人们片面地把维生素 E 的各种生理功能都与其抗氧化性能联系在一起,但是越来越多的实验结果说明维生素 E 的作用机理除了抗氧化机理以外,还存在其他作用机制。在国外,维生素 E 的生产、生理、生化、药理、营养学等方面的研究一直是维生素领域的研究热点。

由于维生素 E 具有许多特异的生物活性,近几年,维生素 E 已经成为整个维生素领域中人们关注的焦点,随着营养学与病理学研究的深入,维生素 E 新的生理生化功能不断被发现和得到证实,在全球市场中,维生素 E 需求增长最快。维生素 E 现已成为国际市场上发展最快、用途最多的品种。我国维生素 E 产量位居全球前列,但是在维生素 E 的生产工艺、新产品开发、生理功能研究、应用基础研究等方面与国外相比较还有较大差距。本书的目的是通过对现有国内外维生素 E 方面有代表性的文献进行分析、归纳,介绍维生素 E 生产、研究及应用等方面的发展现状,为提高我国维生素 E 生产与应用水平、促进相关方面研究工作的开展提供参考,同时也为普通读者客观全面地了解 and 掌握维生素 E 方面的知识提供一扇窗口。

在编写过程中,得到许多同行和同事的帮助和指点,同时本书作为国家 863 计划项目(项目编号:2004AA2Z3490)及广西壮族自

治区教育厅科研项目(项目编号:2003812)研究内容的一部分,也得到了中国 21 世纪议程管理中心和广西壮族自治区教育厅的特别支持,在此深表谢意。

由于编者知识水平有限,书中出现各种错误在所难免,敬请谅解。

编者

目 录

1 维生素 E 吸收与代谢机制	(1)
1.1 维生素 E 的结构与生理活性	(1)
1.2 维生素 E 的选择性吸收	(5)
1.3 维生素 E 的分解代谢	(6)
参考文献	(13)
2 维生素 E 的生理作用和作用机理	(16)
2.1 维生素 E 的生理作用	(16)
2.2 维生素 E 的抗氧化作用机理	(20)
2.3 维生素 E 的非抗氧化作用机理	(22)
参考文献	(26)
3 维生素 E 的分析与检测	(30)
3.1 维生素 E 的检测原理	(30)
3.2 维生素 E 样品的前处理	(32)
3.3 维生素 E 检测方法	(35)
参考文献	(44)
4 维生素 E 的生物合成	(47)
4.1 维生素 E 在植物体中的作用	(47)
4.2 维生素 E 的生物合成途径	(48)
4.3 维生素 E 生物合成调控	(52)
4.4 植物维生素 E 生物合成的基因工程改造	(53)
参考文献	(55)
5 天然维生素 E 的提取与制备	(59)
5.1 天然维生素 E 的存在形式	(59)
5.2 天然维生素 E 浓缩液的制备工艺	(62)

5.3 天然维生素 E 的非 α -生育酚组分甲基化	(70)
参考文献	(72)
6 维生素 E 的化学合成	(75)
6.1 维生素 E 的主要化学合成途径与工艺改良	(75)
6.2 2,3,5-三甲基氢醌的化学合成工艺	(82)
6.3 异植醇的化学合成工艺	(86)
参考文献	(90)
7 维生素 E 的化学修饰与维生素 E 衍生物的制备	(94)
7.1 维生素 E 化学修饰的作用	(95)
7.2 维生素 E 衍生物制备途径	(96)
参考文献	(111)
8 维生素 E 在食品中的应用	(115)
8.1 维生素 E 的安全评价	(116)
8.2 维生素 E 在油脂食品中的应用	(118)
8.3 维生素 E 在食品包装材料中的应用	(119)
8.4 维生素 E 在水溶性食品中的应用	(120)
参考文献	(121)
9 维生素 E 在医药中的应用	(123)
9.1 维生素 E 的药理作用机制	(123)
9.2 维生素 E 的临床应用	(126)
9.3 维生素 E 的药用安全性问题	(133)
参考文献	(134)
10 维生素 E 在禽畜饲养方面的应用	(140)
10.1 维生素 E 在禽畜饲养中的作用	(140)
10.2 维生素 E 与禽畜疾病	(147)
10.3 禽畜对维生素 E 需要量的确定	(149)
参考文献	(156)
11 维生素 E 在化妆品方面的应用	(162)
11.1 皮肤的结构与功能	(163)

11.2 皮肤吸收与透过机制.....	(165)
11.3 维生素 E 透过皮肤的机制	(166)
11.4 维生素 E 在化妆品中的作用	(169)
参考文献.....	(172)
12 维生素 E 发展趋势	(175)
12.1 维生素 E 的需求趋势	(175)
12.2 维生素 E 的生产趋势	(180)
参考文献.....	(184)

1 维生素 E 吸收与代谢机制

维生素 E(vitamin E),简写为 V_E ,又称抗不孕维生素、生育酚等,是一种金黄色或淡黄色的黏稠油状物,具有某种温和的特殊气味和味道,相对密度为 0.947~0.955。通常条件下,维生素 E 遇空气及光发生氧化反应而变成暗红色,与丙酮、乙醚、氯仿或植物油混溶,易溶于乙醇,几乎不溶于水。1922 年,美国加州大学 Evans 和 Bishop 首次发现莴苣和麦胚中有一种脂溶性成分是大鼠正常繁殖所必需,1924 年阿肯色大学 Sure 首次将该成分命名为维生素 E。1936 年 Evans 等从麦胚油中分离出结晶状维生素 E,并命名为生育酚(Tocopherol),1938 年瑞士化学家 Karrer 首次合成了这种维生素。本书从维生素 E 的生理活性、吸收与代谢机制开始,全面介绍维生素 E 的生产、生理、生化、药理、营养学等方面的研究进展,为提高我国维生素 E 生产与应用水平、促进相关方面研究工作的开展提供参考,同时也为人们客观全面地了解和掌握维生素 E 方面的知识提供一扇窗口。

1.1 维生素 E 的结构与生理活性

天然存在的维生素 E 有四种生育酚(tocopherol)(α 、 β 、 γ 、 δ)和四种生育三烯酚(tocotrienol)(α 、 β 、 γ 、 δ)共八种类似物(见图1-1),但是一般情况下, α -生育酚含量最高^[1]、生理活性也最高^[2]。通过比较测定维生素 E 类似物与 α -生育酚转运蛋白(α -Tocopherol Transfer Protein,简称 α -TTP)结合的亲和能力,推测不同类似物的生物活性的差异,如以 α -生育

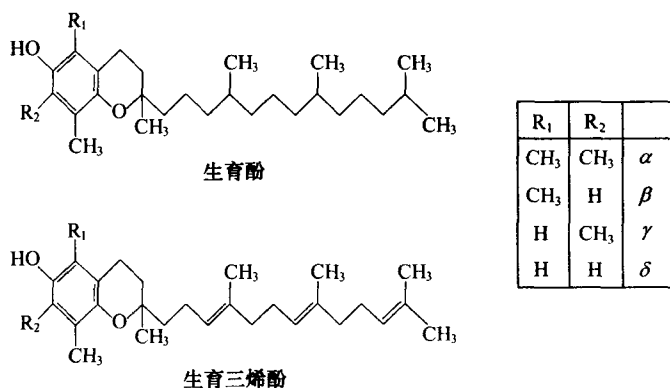


图 1-1 天然维生素 E 的化学结构

酚的活力为 100% 计, 则 β -、 γ -、 δ -生育酚的活力只分别有 38%、9% 和 2%^[3~5] (见表 1-1、表 1-2 和表 1-3)。正因为如此, 现在商品维生素 E 产品一般只含有 α -生育酚或其相应的醋酸酯、烟酸酯或琥珀酸酯衍生物。另外, 值得注意的是: 由于维生素 E 的植基部分有三个手性碳原子存在, 因此根据 R、S 构型命名规则, 人工合成的每一种类似物又都含有组分相等的八种异构体, 例如, DL- α -生育酚有 RRR、RRS、RSS、SSS、RSR、SRS、SRR、SSR 八种立体异构体 (见图 1-2)。天然的维生素 E 八种类似物的构型都是 RRR 型。Weiser 和 Vecchi^[6] 比较了 DL- α -生育酚八种立体异构体的生理活性后发现若以天然的 α -生育酚 (RRR) 的活力为 100% 的话, 则 α -生育酚的其他构型的活力分别为: RRS 90%、RSS 73%、SSS 60%、RSR 57%、SRS 37%、SRR 31%、SSR 21%。这些实验结果表明, 即使是 α -生育酚, 如果是人工合成的 α -生育酚, 其生物活性比天然的 α -生育酚的低许多。维生素 E 的生理活性与其分子结构密切相关。

1 维生素 E 吸收与代谢机制

表 1-1 不同维生素 E 类似物与 α -生育酚转移蛋白
(α -TTP) 的相对亲和力

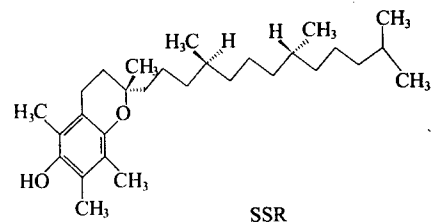
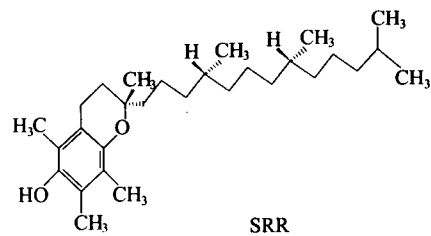
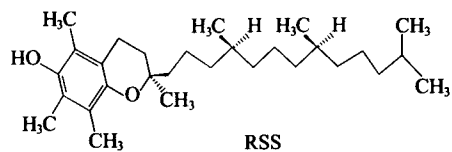
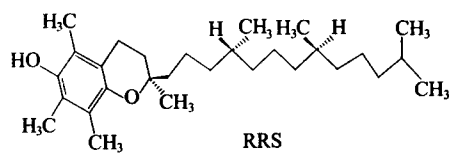
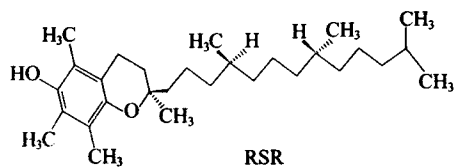
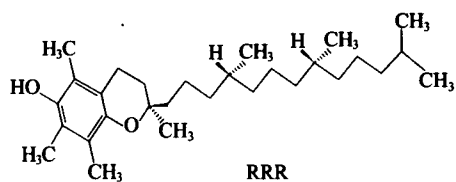
维生素 E 类似物	相对亲和力/%	维生素 E 类似物	相对亲和力/%
α -生育酚	100	α -生育酚醋酸酯	1.7 ± 0.1
β -生育酚	38.1 ± 9.3	α -生育酚氢醌	1.5 ± 0.1
γ -生育酚	8.9 ± 0.6	SRR- α -生育酚	10.5 ± 0.4
δ -生育酚	1.6 ± 0.3	α -生育三烯酚	12.4 ± 2.3

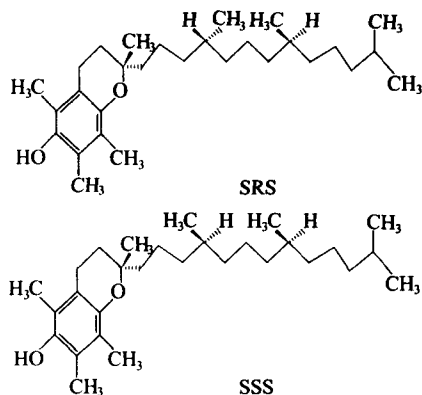
表 1-2 不同类型的维生素 E 及其衍生物的生物活性
(以 α -生育酚为 100%)

维生素 E	生物活性 (大鼠胚胎吸收法)	生物活性 (大鼠溶血法)	生物活性 (鸡肌营养法)
α -生育酚	100	100	100
β -生育酚	25~40	15~27	12
γ -生育酚	1~11	3~20	5
δ -生育酚	1	0.3~2	—
α -生育三烯酚	29	17~25	—
β -生育三烯酚	5	1~5	—

表 1-3 各种 α -生育酚及其酯的生物活性

α -生育酚衍生物	生物活性(每 1mg 相当于 IU 数)
D- α -生育酚醋酸酯	1.00
DL- α -生育酚	1.10
D- α -生育酚醋酸酯	1.36
D- α -生育酚	1.49
DL- α -生育酚琥珀酸酯	0.89
D- α -生育酚琥珀酸酯	1.21



图 1-2 DL- α -生育酚的立体异构体

1.2 维生素 E 的选择性吸收

维生素 E 酯类衍生物的生理活性比相应游离维生素 E 的生理活性要低。如表 1-1 所示, α -生育酚醋酸酯在体外直接与 α -TTP 的亲合力比 α -生育酚的低许多, 因此可以推测维生素 E 酯类衍生物主要不是以酯类衍生物的形式直接被吸收利用, 而是被体内脂酶水解成游离的维生素 E 后才被吸收利用。事实上, 维生素 E 酯类衍生物是在被动物或人体小肠细胞吸收之前被胰脂肪酶水解后才被吸收^[5]。

维生素 E 类似物生理活性的差异实际上与维生素 E 的选择性吸收密不可分。维生素 E 的所有类似物均可被小肠细胞吸收, 然后通过乳糜微粒的形式进入血液循环。所吸收的维生素 E 通过血液循环到达肝脏。在肝脏中有一种特殊的 α -TTP 可以选择性地将 α -生育酚转运到肝细胞质的极低密度脂蛋白(VLDL)中并储存待用, 或再转运到身体的其他组织细胞的细胞器、酶或受体, 在那里 α -生育酚起着辅酶或特异生化反应的调节剂的作用。其他维生素 E 类似物则很少在肝脏细胞中停留, 多数通过胆汁、尿液

或其他途径排泄出体外^[7]。Traber^[8]等通过氘标记的 α -生育酚醋酸酯,按 15mg、75mg 和 150mg 三个剂量进行人体实验,结果发现受试者服药前血液中 α -生育酚的平均浓度为 $(12 \pm 3)\mu\text{mol/L}$,服药 96h 后,受试者血液中 α -生育酚的平均浓度分别只为 $(13.3 \pm 2.6)\mu\text{mol/L}$, $(15.4 \pm 3.0)\mu\text{mol/L}$ 和 $(16.7 \pm 4.9)\mu\text{mol/L}$ 。说明增加维生素 E 的服用量可以适当增加血液中维生素的含量,但是人体血液中维生素 E 的含量并不与服用量呈正比线性关系。维生素 E 的吸收效率随着维生素 E 的量的提高反而下降。此外,维生素 E 的吸收效率还受到动物或人脂肪吸收是否异常影响^[9]。细胞中 α -生育酚储存浓度是有限制的。超过某一限制浓度后,即使超量服用 α -生育酚也无法提高细胞质中 α -生育酚的浓度^[10]。 α -TTP 不仅在肝脏细胞分布,而且在脑、视网膜等其他许多组织细胞中也有分布^[11~12]。人体中可能还有其他一些因子参与 α -生育酚选择性吸收过程,例如,TAP(tocopherol associated protein)、TBP(tocopherol binding protein)可能参与细胞间 α -生育酚的运输^[13~14];一种细胞质磷脂转移蛋白具有结合 α -生育酚和提高高密度脂蛋白与低密度脂蛋白之间 α -生育酚的交换能力^[15]。目前究竟有多少相关蛋白、载体或受体参与了 α -生育酚的选择性吸收、转运过程,以及它们是如何调控 α -生育酚的选择性吸收、转运过程的作用机制仍没有完全清楚。

1.3 维生素 E 的分解代谢

维生素 E 作为一种天然的抗氧化剂能有效地阻断自由基链式反应的扩增,维生素 E 本身被氧化分解。长期以来,人们更多地注意维生素 E 的抗氧化性能,而对维生素 E 本身的氧化分解机制却很少了解。早在 20 世纪 50 年代,Simon 等人^[16]在尿样中分离鉴定了 α -生育酸(α -tocopheronic acid)和 α -生育酸内酯(α -tocopheronolactone)(分子结构式见图 1-3),它们是 α -生育

酚在体内氧化分解的最终代谢物。由于 Simon 等人的贡献,人们又把这两种代谢物称作 Simon 代谢物。但是这两种最终代谢物从何而来? 代谢机制又如何? 一直悬而未决。

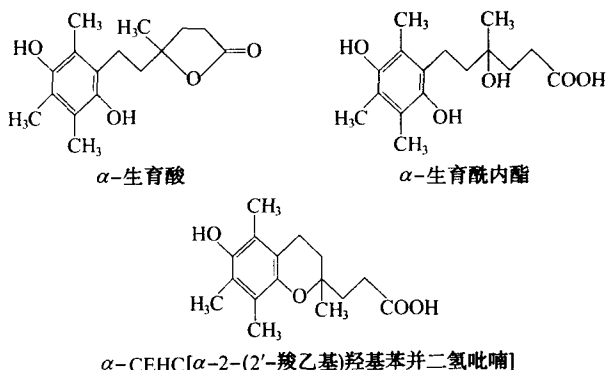


图 1-3 α -生育酚分解代谢的主要终产物

1.3.1 维生素 E 苯并二氢吡喃母环分解机制

20 世纪末, Ham 等人^[17~18]在以叔丁基过氧化氢溶液灌注小鼠肝脏诱导其中的脂质过氧化反应的实验中发现叔丁基过氧化氢可诱导 α -生育酚氧化生成 α -生育酚醌、 α -生育酚氢醌、2,3-桥氧- α -生育酚醌或 5,6-桥氧- α -生育酚醌, 提高 α -生育酚的灌注量可以明显降低肝脏由叔丁基过氧化氢引发的脂质过氧化反应水平。说明 α -生育酚与过氧化反应引发剂反应自身被氧化分解, 从而抑制脂质过氧化反应扩增。通过分离检测相关的中间产物, α -生育酚与过氧化自由基反应过程如图 1-4 所示。过氧化自由基与 α -生育酚反应结果使 α -生育酚的苯并二氢吡喃母环解环。上述产生的生育酚醌 (tocopherolquinone) 可以被 NAD(P)H 类还原酶还原成相应的生育酚氢醌 (tocopherolhydroquinone)^[19]。据此, 我们可以推测 α -生育酚苯并二氢吡喃母环

的降解是通过与自由基氧化反应生成相应的生育酚醌或生育酚氢醌,然后以 α -生育酸或 α -生育酸内酯的形式排出体外完成。由于 α -生育酸或 α -生育酸内酯原有的苯并二氢吡喃母环已被氧化降解,因此长期以来人们又把 Simon 代谢物作为维生素 E 在体内起抗氧化作用的指示物。

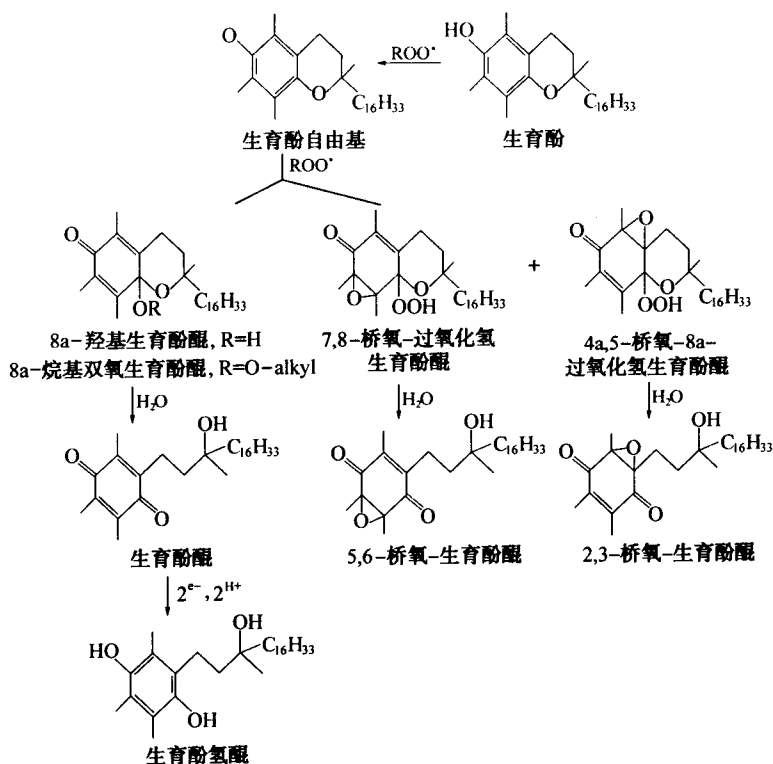


图 1-4 α -生育酚苯并二氢吡喃母环分解机制

1.3.2 维生素 E 侧链基团降解机制

为了进一步揭示 α -生育酚的分解代谢机制, Schultz 等^[20~21]

让受试人群过量服用天然 α -生育酚, 结果在受试者的尿液中除了 α -生育酸和 α -生育酸内酯外还发现苯并二氢吡喃母环保存完好, 植基侧链变短的 α -2-(2'-羧乙基) 羟基苯并二氢吡喃 (简称 α -CEHC) (见图 1-3), 说明 α -生育酚也可经过非抗氧化途径进行分解代谢。

Schultz 等人进一步的研究工作结果还表明 α -CEHC 在缺乏氩气或氮气保护时可以转变为 α -生育酸内酯; 直接向 α -CEHC 溶液通氧气也可使 α -CEHC 生成 α -生育酸内酯, 说明 α -CEHC 在其苯并二氢吡喃母环被氧化后也可以 Simon 代谢物的形式排出体外。由于只有当过量服用 α -生育酚后, α -CEHC 才在尿样中出现, 因此, α -CEHC 又可以作为维生素 E 服用过量的指示物。

尿液中 α -生育酚分解代谢的主要代谢终产物, 无论是苯并二氢吡喃母环降解的 α -生育酸 或 α -生育酸内酯, 还是苯并二氢吡喃母环完整的 α -CEHC, 其侧链基团都变短了, 说明维生素 E 在氧化分解后以 α -生育酸和 α -生育酸内酯形式, 或不经氧化分解途径以 α -CEHC 形式, 通过尿液排出体外之前其植基部分必须进行降解。

维生素 E 的侧链基团如何降解? Pope 等^[22~23]在分离鉴定维生素 E 的分解代谢产物中除了 α -生育酸内酯和 α -CEHC 外, 还分离出一种结构与 α -CEHC 相似但比 α -CEHC 多三个碳原子的 α -2-(4'-羧基-4'-甲丁基) 羟基苯并二氢吡喃 (简称 α -CMBHC)。在侧链结构上, α -CMBHC 实际上比 α -CEHC 多两个碳单位, 因此推测 α -CMBHC 是 α -CEHC 的前体, 维生素 E 的侧链是按照 β -氧化途径进行降解。Schuelke 等^[24]也发现类似的结果。Birringer 等^[25]在培养肝细胞 HepG2 的培养基中添加 100 μ mol 人工合成的 α -生育酚, 结果发现除了 α -CEHC 和 α -CMBHC 外, 还有一种比 α -CMBHC 多两个碳单位的 α -2-(6'-羧基-4'-甲己基) 羟基苯并二氢吡喃 (简称 α -CMHHC) 分泌到培养基中。这一实验结果进一步证实了维生素 E 的侧链是