

植物活性成分开发

DEVELOPING IN BIOACTIVE PHYTOCHEMICALS



郑建仙 主编



中国轻工业出版社

植物活性成分开发

郑建仙 主编

 中国轻工业出版社

图书在版编目(CIP)数据

植物活性成分开发/郑建仙主编. —北京: 中国轻工业出版社, 2005. 6

ISBN 7-5019-4798-8

I. 植… II. 郑… III. 植物-生物活性-化学成分-研究 IV. Q942.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 014038 号

责任编辑: 李亦兵 涂润林 责任终审: 滕炎福 封面设计: 刘 鹏
版式设计: 丁 夕 马金路 责任校对: 李 靖 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: 北京工大印刷厂

经 销: 各地新华书店

版 次: 2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月第 1 次印刷

开 本: 787×1092 1/16 印张: 25.75

字 数: 593 千字

书 号: ISBN 7-5019-4798-8/TS·2792

定 价: 52.00 元

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

发行电话: 010-65141375 010-65128898

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

50140K1X101ZBW

前 言

已进入了 21 世纪的今天,崇尚天然、回归自然的消费理念深刻影响着全人类的生活方式和生活习惯,人们对来自天然植物活性成分越来越感兴趣。植物活性成分开发已逐渐形成一个相对独立的技术密集的健康产业,并在功能性食品、医药品、化妆品、食品等领域得到越来越广泛的应用,市场前景十分广阔。

我国是世界植物资源王国,在发展植物活性成分产业方面具有独一无二的自然和人文优势,近十年来国内相关产业的发展已取得长足的进步,并逐渐在世界范围内建立起产业和资源优势,这将有力促进我国健康产业(功能性食品、医药品相关产业)发生革命性的变化。

尽管如此,我国在该领域的基础和应用研究尚十分薄弱,无法适应日益蓬勃发展的产业需求。近 5 年来,作者在该研究领域倾注了大量的精力,并有相关产品进入产业化阶段。为系统总结 5 年来我们在该领域的科研工作,同时也为了促进国内外相关产业的发展,我们经过 2 年来的辛勤努力,共同编著了这部《植物活性成分开发》。

这是一个令人振奋的高技术领域,发展速度日新月异。为反映当今国际的研究全貌和技术水准,本书利用国际互联网技术广泛参考国外同行的最新文献。本书所描述的科学原理,所列举的研究数据和图表,所概括的科学结论,来自全世界的研究工作,作者谨向所有为本书积累原始素材的学者们致以崇高的敬意!

本书是在全体参编人员通力合作下完成的,并得到中国轻工业出版社和李亦兵先生的鼎力支持,主编在此深表谢意!不妥之处,敬请来电 020-87112278,或 E-mail: fejxzhen@scut.edu.cn 批评指正。

主编:郑建仙

2004 年 9 月 28 日

于华南理工大学

目 录

第一章 有机硫化物	(1)
第一节 异硫氰酸盐	(1)
一、异硫氰酸盐的物化性质.....	(1)
二、异硫氰酸盐的生理功效.....	(2)
三、异硫氰酸盐的生产技术.....	(6)
四、异硫氰酸盐的安全毒理学分析.....	(9)
第二节 二烯丙基二硫化物	(10)
一、二烯丙基二硫化物的物化性质	(10)
二、二烯丙基二硫化物的生理功效	(11)
三、二烯丙基二硫化物的生产技术	(14)
四、二烯丙基二硫化物的安全毒理学分析	(16)
第二章 原花青素和花色苷	(19)
第一节 水皂角提取物	(19)
一、水皂角提取物的物化性质	(19)
二、水皂角提取物的生理功效	(21)
三、水皂角提取物的生产技术	(25)
四、水皂角提取物的安全毒理学分析	(26)
第二节 葡萄籽提取物	(26)
一、葡萄籽提取物的物化性质	(26)
二、葡萄籽提取物的生理功效	(27)
三、葡萄籽提取物的生产技术	(30)
四、葡萄籽提取物的安全毒理学分析	(31)
第三节 松树皮提取物	(33)
一、松树皮提取物的物化性质	(33)
二、松树皮提取物的生理功效	(34)
三、松树皮提取物的生产技术	(38)
四、松树皮提取物的安全毒理学分析	(38)
第四节 欧洲越橘提取物	(39)
一、欧洲越橘提取物的结构和物化性质	(39)
二、欧洲越橘提取物的生理功效	(43)
三、欧洲越橘提取物的生产技术	(46)
四、欧洲越橘提取物的安全毒理学分析	(47)
第三章 有机酸化合物	(51)
第一节 羟基柠檬酸	(51)

一、羟基柠檬酸的物化性质	(51)
二、羟基柠檬酸的生理功效	(54)
三、羟基柠檬酸的生产技术	(64)
四、羟基柠檬酸的安全毒理学分析	(67)
第二节 丙酮酸与丙酮酸盐	(67)
一、丙酮酸与丙酮酸盐的物化性质	(68)
二、丙酮酸与丙酮酸盐的生理功效	(68)
三、丙酮酸与丙酮酸盐的生产技术	(73)
四、丙酮酸与丙酮酸盐的安全毒理学分析	(81)
第三节 阿魏酸	(81)
一、阿魏酸的物化性质	(81)
二、阿魏酸的生理功效	(82)
三、阿魏酸的生产技术	(86)
四、阿魏酸的安全毒理学分析	(87)
第四节 鞣花酸	(87)
一、鞣花酸的物化性质	(88)
二、鞣花酸的生理功效	(88)
三、鞣花酸的生产技术	(92)
四、鞣花酸的安全毒理学分析	(94)
第四章 类胡萝卜素	(101)
第一节 叶黄素	(102)
一、叶黄素的物化性质	(102)
二、叶黄素的生理功效	(114)
三、叶黄素的生产技术	(118)
四、叶黄素的安全毒理学分析	(124)
第二节 番茄红素	(125)
一、番茄红素的物化性质	(125)
二、番茄红素的生理功效	(128)
三、番茄红素的生产技术	(132)
四、番茄红素的安全毒理学分析	(135)
第三节 角黄素	(137)
一、角黄素的物化性质	(137)
二、角黄素的生理功效	(137)
三、角黄素的生产技术	(139)
四、角黄素的安全毒理学分析	(141)
第四节 隐黄素	(143)
一、隐黄素的物化性质	(143)
二、隐黄素的生理功效	(144)
三、隐黄素的生产技术	(146)

四、隐黄素的安全毒理学分析·····	(148)
第五节 玉米黄质·····	(148)
一、玉米黄质的物化性质·····	(149)
二、玉米黄质的生理功效·····	(149)
三、玉米黄质的生产技术·····	(151)
四、玉米黄质的安全毒理学分析·····	(154)
第五章 生物类黄酮·····	(159)
第一节 竹叶提取物·····	(159)
一、竹叶提取物的物化性质·····	(160)
二、竹叶提取物的生理功效·····	(161)
三、竹叶提取物的生产技术·····	(166)
四、竹叶提取物的安全毒理学分析·····	(166)
第二节 槲皮素·····	(167)
一、槲皮素的物化性质和天然分布·····	(167)
二、槲皮素的生理功效·····	(169)
三、槲皮素的生产技术·····	(178)
四、槲皮素的安全毒理学分析·····	(179)
第三节 大豆异黄酮·····	(183)
一、大豆异黄酮的组成和物化性质·····	(183)
二、大豆异黄酮的生理功效·····	(186)
三、大豆异黄酮的生产技术·····	(193)
四、大豆异黄酮的安全毒理学分析·····	(197)
第四节 染料木黄酮·····	(198)
一、染料木黄酮的物化性质·····	(198)
二、染料木黄酮的生理功效·····	(199)
三、染料木黄酮的生产技术·····	(202)
四、染料木黄酮的安全毒理学分析·····	(204)
第六章 萜类化合物·····	(209)
第一节 柠檬烯·····	(209)
一、柠檬烯的物化性质·····	(209)
二、柠檬烯的生理功效·····	(211)
三、柠檬烯的生产技术·····	(215)
四、柠檬烯的安全毒理学分析·····	(217)
第二节 森林匙羹藤酸·····	(221)
一、森林匙羹藤酸的物化性质·····	(221)
二、森林匙羹藤酸的生理功效·····	(224)
三、森林匙羹藤酸的生产技术·····	(230)
四、森林匙羹藤酸的安全毒理学分析·····	(231)
第七章 生物碱·····	(234)

第一节 喜树碱·····	(234)
一、喜树碱的物化性质和天然分布·····	(234)
二、喜树碱的生理功效·····	(237)
三、喜树碱的生产技术·····	(241)
四、喜树碱的安全毒理学分析·····	(245)
第二节 紫杉醇·····	(248)
一、紫杉醇的物化性质和天然分布·····	(248)
二、紫杉醇的生理功效·····	(250)
三、紫杉醇的生产技术·····	(254)
四、紫杉醇的安全毒理学分析·····	(264)
第八章 皂苷·····	(268)
第一节 苜蓿皂苷·····	(268)
一、苜蓿皂苷的物化性质、结构和来源·····	(269)
二、苜蓿皂苷的生理功效·····	(277)
三、苜蓿皂苷的生产技术·····	(280)
四、苜蓿皂苷的安全毒理学分析·····	(281)
第二节 大豆皂苷·····	(282)
一、大豆皂苷的物化性质和分类·····	(283)
二、大豆皂苷的生理功效·····	(285)
三、大豆皂苷的生产技术·····	(288)
四、大豆皂苷的安全毒理学分析·····	(289)
第三节 绞股蓝皂苷·····	(290)
一、绞股蓝皂苷的物化性质、结构和来源·····	(290)
二、绞股蓝皂苷的生理功效·····	(292)
三、绞股蓝皂苷的生产技术·····	(299)
四、绞股蓝皂苷的安全毒理学分析·····	(302)
第九章 其他植物活性成分·····	(305)
第一节 白藜芦醇·····	(305)
一、白藜芦醇的物化性质·····	(305)
二、白藜芦醇的生理功效·····	(306)
三、白藜芦醇的生产技术·····	(311)
四、白藜芦醇的安全毒理学分析·····	(314)
第二节 辣椒素·····	(315)
一、辣椒素的物化性质·····	(315)
二、辣椒素的生理功效·····	(316)
三、辣椒素的生产技术·····	(318)
四、辣椒素的安全毒理学分析·····	(320)
第三节 姜黄素·····	(320)
一、姜黄素的物化性质·····	(320)

二、姜黄素的生理功效·····	(321)
三、姜黄素的生产技术·····	(323)
四、姜黄素的安全毒理学分析·····	(325)
第四节 燕麦 β -葡聚糖·····	(327)
一、燕麦 β -葡聚糖的物化性质·····	(327)
二、燕麦 β -葡聚糖的生理功效·····	(328)
三、燕麦 β -葡聚糖的生产技术·····	(331)
四、燕麦 β -葡聚糖的安全毒理学分析·····	(333)
第五节 洛伐它丁·····	(333)
一、洛伐它丁的物化性质·····	(333)
二、洛伐它丁的生理功效·····	(334)
三、洛伐它丁的生产技术·····	(338)
四、洛伐它丁的安全毒理学分析·····	(342)
第十章 天然植物的生理功效·····	(347)
第一节 茶叶·····	(347)
一、茶叶化学·····	(347)
二、茶叶对细胞基因突变的预防作用·····	(349)
三、茶叶对肿瘤的抑制作用及机理·····	(351)
四、茶叶抗癌的临床介入试验·····	(352)
第二节 大蒜·····	(358)
一、大蒜的组成·····	(358)
二、大蒜降胆固醇的机理及动物试验·····	(358)
三、临床研究·····	(359)
四、大蒜降脂功效的争论·····	(360)
第三节 锯榈·····	(364)
一、良性前列腺增生与锯榈·····	(364)
二、锯榈的活性成分·····	(366)
第四节 植物的抗菌作用·····	(368)
一、精油中的抗菌剂·····	(368)
二、香料中的抗菌剂·····	(370)
三、水果和蔬菜中的抗菌剂·····	(371)
四、草药中的抗菌剂·····	(372)
五、大蒜中的抗菌剂·····	(375)
六、茶叶中的抗菌剂·····	(378)
第十一章 利用植物活性成分开发功能性食品·····	(385)
第一节 功能性食品与植物活性成分·····	(385)
一、营养、健康与疾病的关系·····	(385)
二、功能性食品的相关概念·····	(387)
三、安全性问题·····	(391)

第二节 功能性食品的开发.....	(393)
一、植物活性成分的应用.....	(393)
二、功能性食品的开发.....	(396)

第一章 有机硫化物

近年来,有机硫化物(Organosulfur Compounds)备受人们关注,目前许多研究表明有机硫化物具有抗肿瘤功效,这类有机硫化物主要存在于百合目石蒜科植物和十字花科植物中,本章主要介绍异硫氢酸盐和二烯丙基二硫化物这两种有机硫化物。

葡萄糖硫苷(Glucosinolates)又称葡萄糖异硫氰酸盐或芥子油苷,广泛存在于十字花科植物中,如卷心菜、甘蓝、油菜、芥菜、花椰菜、芜菁、萝卜等。在葡萄糖硫苷酶的水解作用下,芥子油苷生物转化产生异硫氰酸盐(Isothiocyanates)、硫氰酸酯(Thiocyanates)和吲哚(Indol)。异硫氰酸盐能有效抑制细胞色素 P450 酶代谢致癌物质,其抗肿瘤活性还与其分子结构有关,具有高度选择性。

烯丙基硫化物存在于大蒜、洋葱、韭菜和细香葱中。大蒜中这类烯丙基硫化物多达 30 多种,主要的烯丙基硫化物有二烯丙基一硫化物(DAS)、二烯丙基二硫化物(DADS)和二烯丙基三硫化物(DATS),其中以二烯丙基二硫化物的生物活性最高。当上述植物被切割或捣碎时,烯丙基硫化物在这些植物中是以游离态存在的,一旦被氧化,将生成各种生物转化产物。烯丙基硫化物具有抗突变和抗癌及保护免疫系统和心血管系统的特性,同时也表现出抗肿瘤、真菌和寄生物等增长的活性,且能激活肝脏解毒的酶系统和抑制细菌、病毒产生毒素的活性。

第一节 异硫氰酸盐

异硫氰酸盐(Isothiocyanates)是一大类物质,主要为异硫代氰酸酯,是硫葡萄糖苷的共轭物。这是一类具有挥发性的油状液体,一般具有特殊气味。它具有很强的抗癌活性,是一种潜在的功能性食品配料,另外,还可用作杀虫剂、防虫剂及合成植物生长调节剂的原料。

一、异硫氰酸盐的物化性质

异硫氰酸盐习惯上被称为芥子油苷,但实际上异硫氰酸盐只是芥子油苷的降解产物,芥子油苷在植物中分布很广泛,现在被鉴定的芥子油苷已有 100 多种,主要存在于十字花科类植物中。在一些重要的农作物如卷心菜、汤菜、花椰菜、芜菁、小萝卜、水田芥中芥子油苷的含量一般为 0.5~3mg/g 新鲜植物,植物中同时还存在芥子酶。一般情况下,异硫氰酸盐的共轭物——葡萄糖异硫氰酸酯在植物亚细胞区室中被多价螯合,性质稳定。但当植物细胞受到损伤,它们便与内源性黑芥子硫苷酸酶接触,并立即反应,糖苷键发生水解,释放出葡萄糖,产生不稳定的硫代氧肟酸(Thiohydroxamic acid),再经过 Lossen 重排,得到异硫氰酸盐,其反应过程见图 1-1。此外,还发现黑芥子硫苷酶在肠道微生物群落中也有活性,它能催化芥子油苷 S-糖苷键发生类似反应得到异硫氰酸盐。异硫氰酸盐的 $R-N=C=S$ 结构中最常见的 R 基团如表 1-1 所示。图 1-1 所示的反应中,R 基性质及反应条件的不同会导致其他产物如腈、硫氰酸的产生。一般 pH 2~5 时形成乙腈;pH>8 时形成硫氰酸酯,

pH 5~8范围内易形成异硫氰酸酯。

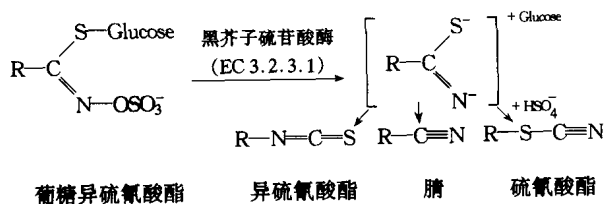


图 1-1 芥子油苷及其降解产物

表 1-1

异硫氰酸盐最常见的 R 基团

异硫氰酸盐的 R 基团	名称/简称	前 体
烯丙基 (Allyl)	AITC	芥子苷 (Sinnigrin)
苯甲基 (Benzyl)	BITC	金莲葡萄糖硫苷 (Glucotropaeolin)
苯乙基 (Phenylethyl)	PEITC	Gluconasturtiin
4-甲硫丁基 (4-Methylthiobutyl)	Erucin	Glucerin
3-甲基亚磺酰丙基 (3-Methylsulfinylpropyl)	Iberin	Glucerin
4-甲基亚磺酰丁基 (4-Methylsulfinylbutyl)	萝卜硫素 (Sulforaphane)	萝卜苷 (Glucoraphanin)

二、异硫氰酸盐的生理功效

虽然芥子油苷的具体生物学功能还不完全清楚,但可以确定它在植物的生长周期中起着非常重要的作用,特别是其降解产物(葡萄糖异硫氰酸酯和异硫氰酸盐)有很多生理功效。

(一) 抗癌活性

除了部分芥子油苷降解产物具有毒性外,其他降解产物(特别是含芳香烷和甲基亚磺酰侧链的异硫氰酸盐)有很强的抗癌活性。这一类天然异硫氰酸盐是迄今为止已知的癌症预防因子中最有效的一类。

1. 异硫氰酸盐对致癌作用的抑制

异硫氰酸盐抑制致癌作用的抑制研究总结在表 1-2 中。迄今为止,已经研究了许多种异硫氰酸盐,既包括天然的也有合成的。具有化学抑制剂作用的天然异硫氰酸盐包括 R 基是苯甲基的(R=PhCH₂, BITC)、2-苯乙基的(R=PhCH₂CH₂, PEITC)、3-苯丙基的(R=PhCH₂CH₂CH₂, PPITC)和萝卜硫素[R=CH₃S(O)(CH₂)₄]的异硫氰酸盐。其中,对 BITC 和 PEITC 的研究最多。BITC 是一种有效的抑制剂,能够抑制多环羟基 DMBA(7,12-二甲苯并蒽)和 B[a]P(苯并[a]芘)所引起的小鼠乳腺癌和肺癌,但对亚硝基化合物诱导的肿瘤的抑制作用不太明显。相反,PEITC 对亚硝基化合物引起的肿瘤具有广泛的抑制活性,它能抑制由烟草专一性致癌物 NNK[4-甲基亚硝氨基-1-(3-吡啶)-1-丁酮]引起的大鼠及小鼠肺癌、NDEA(N-亚硝基二乙胺)引起的小鼠肝癌以及 NBMA(N-亚硝基苯甲胺)引起的大鼠食管癌和 BOP[双(2-氧化丙基)亚硝胺]引起的仓鼠胰和肝肿瘤。许多研究结果显示了 PEITC 对 NNK 诱导的大鼠及小鼠肺癌的抑制作用,而且这种抑制效果相当强,例如,能够有效抑制 NNK 诱导的小鼠肺癌所需的最低 PEITC 剂量为 5μmol,而相应的吡啶-3-甲醇和二烯丙基硫醚的量为 100μmol 和 105μmol。PEITC 目前已用于对健康烟

民的 I 期临床试验。

结构-活性关系研究显示,异硫氰酸盐的亲脂性越高就越具有抑制潜力。因此,当10-苯癸基异硫氰酸盐或1-十二烷基异硫氰酸盐的剂量低到0.04~1 μ mol时就足以抑制由10 μ mol剂量的NNK引起的小鼠肺癌。进一步的研究证实,不包括苯环在内的异硫氰酸盐类是抑制致癌作用所必需的,同时,它能降低致癌物与谷胱甘肽的反应,使之具备更好的抑制致癌作用潜力。PEITC与N-乙酰半胱氨酸和谷胱甘肽的结合物也具有抑制NNK引起的小鼠肺癌的作用。PEITC在多种肿瘤模型中对亚硝基化合物引起的肿瘤模型具有最好的抑制效果,而对多环芳香烃类(PAH)物质所致癌症的抑制作用却较差。生物检测发现,PEITC对B[a]P诱导产生的小鼠肺癌和皮肤癌不具有抑制作用。对DMBA引起的大鼠乳腺癌的抑制研究却出现了比较混乱的结果,在早期Wattenberg等进行的研究中,PEITC以管饲法喂入,结果显示对乳腺癌有抑制作用。而最近Lubet等进行的研究中,PEITC以食物的方式喂入,结果却显示,它对DMBA引起的乳腺癌没起到抑制作用。然而,最近有一项饮食研究显示,PEITC降低了癌体积,但不能抑制扩散。PEITC抑制PAH引起的癌症尚需进一步的研究。

表1-2中的研究结果显示,只有当异硫氰酸盐在致癌剂服用前或服用中给予时,才能显示其抑癌作用。尽管BITC确实能以这种方式抑制DMBA诱导的乳腺癌,但很少有其他研究结果能显示在用致癌剂处理后的异硫氰酸盐的抑制作用如何。所以,有必要研究异硫氰酸盐在后阶段给予时其具有的抑制致癌作用的能力。

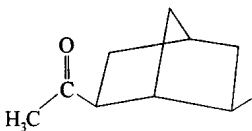
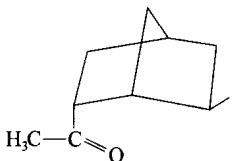
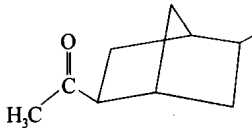
表 1-2 异硫氰酸盐对致癌作用的抑制

异硫氰酸盐的 R 基	天然物	致癌物	种属及目标组织	作用	参考文献
α -萘基	无	3'-Me-DAB	大鼠肝	抑制	Sasaki, 1963
		乙基硫氨酸	大鼠肝	抑制	Sidranaky et al, 1966
		AAF	大鼠肝	抑制	Sidranaky et al, 1966
		DAB	大鼠肝	抑制	Lacassagne et al, 1970
		m-甲代苯二胺	大鼠肝	抑制	Ito et al, 1969
		NDEA	大鼠肝	无效果	Makiura et al, 1973
		BHBN	大鼠膀胱	抑制	Ito et al, 1974
β -萘基	无	DAB	大鼠肝	抑制	Lacassagne et al, 1970
Ph—	有	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Wattenberg, 1977
		NNK	小鼠肺	无效果	Morse et al, 1989a
PhCH ₂ —	有	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Wattenberg, 1977, 1981
			小鼠前胃	抑制	Wattenberg, 1977
			小鼠肺	抑制	Wattenberg, 1977
		B[a]P	小鼠肺	抑制	Lin et al, 1993; Wattenberg, 1987
			小鼠前胃	抑制或无效果	Lin et al, 1993; Wattenberg, 1987

续表

异硫氰酸盐的 R 基	天然物	致癌物	种属及目标组织	作用	参考文献
Ph(CH ₂) ₂ —	有		小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
		NNK	小鼠肺	无效果	Morse et al, 1989a, 1990b
		NDEA	小鼠前胃	抑制	Wattenberg, 1987
			小鼠肺	无效果	Wattenberg, 1987
			大鼠肝	抑制	Sugie et al, 1993
		MAM	大鼠小肠/结肠	抑制	Sugie et al, 1993
		NBMA	大鼠食道	无效果	Wilkinson et al, 1995
		NDEA + BHBN	大鼠膀胱	增强	Hirose et al, 1998
		DMBA	大鼠乳腺	抑制或无效果	Wattenberg, 1977; Lubet et al, 1997; Futakuchi et al, 1998
			小鼠前胃	抑制	Wattenberg, 1977
			小鼠肺	抑制	Wattenberg, 1977
		NNK	大鼠肺	抑制	Chung et al, 1996; Hecht et al, 1996b; Morse et al, 1989c
			大鼠鼻咽, 肝	无效果	Morse et al, 1989c
			小鼠肺	抑制	Morse et al, 1989a, b, 1991, 1992; Matzinger et al, 1995 El-Bayoumy et al, 1996; Jiao et al, 1997
			小鼠肺	无效果	Morse et al, 1990b
		NDEA	小鼠肝	抑制	Pereira, 1995
		NBMA	大鼠食道	抑制或无效果	Siglin et al, 1995; Stoner et al, 1991; Wilkinson et al, 1995
		BOP	仓鼠胰脏和肺	抑制	Nishikawa et al, 1996b
		B[a]P	小鼠肺	无效果	Adam-Rodwell et al, 1993; Lin et al, 1993
Ph(CH ₂) ₃ —	有	NDEA + BHBN	小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
			大鼠膀胱	增强	Hirose et al, 1998
		NNK	小鼠肺	抑制	Morse et al, 1989b, 1991
		NBMA	大鼠食道	抑制	Wilkinson et al, 1995
		BOP	仓鼠肺	抑制	Nishikawa et al, 1996a
Ph(CH ₂) ₄ —	有	NNK	大鼠食道	抑制	Stoner et al, 1998
		NNK	小鼠肺	抑制	Morse et al, 1989b, 1991
		NBMA	大鼠食道	抑制	Wilkinson et al, 1995

续表

异硫氰酸盐的 R 基	天然物	致癌物	种属及目标组织	作用	参考文献
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_5-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Morse et al, 1991
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_6-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Morse et al, 1991, 1992; Jiao et al, 1997
			小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
			大鼠肺	抑制	Chung et al, 1996; Hecht et al, 1996b
		NBMA	大鼠食道	增强	Stoner et al, 1998
		AOM	大鼠结肠	增强	Rao et al, 1995
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_8-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_{10}-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{PhCH}(\text{Ph})\text{CH}_2-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{Ph})-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	有	NNK	小鼠肺	无效果	Jiao et al, 1994
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-$	有	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)-$	?	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}-$	无	NNK	小鼠肺	抑制	Jiao et al, 1994, 1996
$3-\text{Pyr} \text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 	无	NNK	小鼠肺	无效果	Morse et al, 1989b
9-菲基	无	B[a]P	小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
9-亚甲基菲基	无	B[a]P	小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
6-Chrysenyl-	无	B[a]P	小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
6-苯并芘基	无	B[a]P	小鼠皮肤	无效果	Lin et al, 1993
$\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_4-$ 	有	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Zhang et al, 1994
	无	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Zhang et al, 1994
	无	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Zhang et al, 1994
	无	DMBA	大鼠乳腺	抑制	Zhang et al, 1994

注: AOM—氧化偶氮甲烷; BOP—双(2-氧化丙基)亚硝酸; 3'-Me-DAB, 3'-亚基-4-二甲氨基偶氮苯; DAB—4-二甲氨基偶氮苯; AAF—2-乙酰胺基苄; DMBA—7,12-二甲基苯蒽; NNK—4-甲亚硝氨基-1-(3-吡啶)-1-丁酮; B[a]P—苯并[a]芘; NDEA—N-亚硝基二乙胺; MAM—甲基氧化偶氮甲醇乙酸酯; NBMA—N-亚硝基苯甲胺; BHBN—N-丁基-N-(4-羟丁基)亚硝酸。

在一些对异硫氰酸盐的研究中,还发现了它对肿瘤的产生有增强作用。剂量超过了化学抑制剂时,BITC 和 PEITC 能增加大鼠中经 NDEA 和 BHBN 诱导的尿道癌的发病率。6-苯基己基异硫氰酸盐[$R = \text{Ph}(\text{CH}_2)_6$, PHITC](非天然物质)能提高大鼠肿瘤模型中的结肠癌和食管癌的发病率。

2. 异硫氰酸盐的抑制机理

自从异硫氰酸盐的抗癌活性被发现之后,人们对其抗癌作用机制进行了大量的研究。天然的异硫氰酸酯(特别是甲基亚磺酰烷和芳香族烷异硫氰酸酯作为阻遏因子),通过双重机制来特异性地调节致癌代谢,即选择性使阶段 I 酶失活和诱导阶段 II 酶的表达。萝卜硫素是青花菜等蔬菜中含量最丰富的一种天然异硫氰酸酯,它对 P450 同工酶(CYP2E1 和 CYP3A4)有明显的抑制作用;同时,它又是迄今为止鉴定出的阶段 II 解毒酶的最有效的天然诱导物。最近,关于细胞程序化死亡调节的研究表明,异硫氰酸酯还以抑制因子发挥化学保护作用,这预示了异硫氰酸酯作为一种癌症治疗药物的潜力。

(二) 抗菌、杀虫作用

芥子油苷-葡萄糖硫苷酶系统是组织损伤所激活的化学防卫系统。芥子油苷的降解产物在植物抵御食草动物、害虫和病原微生物的防卫反应中发挥重要的作用。天然形成的异硫氰酸盐具有抗菌、抗真菌活性,并且很可能在植物抵抗微生物、昆虫和软体动物中发挥重要作用。另一方面,芥子油苷及其降解产物在寄主与植物的识别中发挥作用。一些挥发性异硫氰酸盐可作为摄食或产卵的刺激物吸引十字花科植物的害虫,因此,可用作杀虫剂和防虫剂。此外,吲哚类芥子油苷及其降解产物还与十字花科植物中危害最大的真菌性病害——根肿病的发育有关。

(三) 调节生长素的代谢

在大多数高等植物中,吲哚乙酸的生物合成是通过色氨酸,经吲哚丙酸或色胺到吲哚乙醛,最后再由吲哚乙醛氧化形成吲哚乙酸。十字花科植物中吲哚乙酸的合成则比较特殊,吲哚乙酸生物直接前体为吲哚 3-乙腈,吲哚 3-乙腈在腈水解酶的作用下形成吲哚乙酸。在拟南芥中已克隆到 4 个编码腈水解酶的基因,在这一类植物中,吲哚类芥子油苷可被葡萄糖硫苷酶水解形成吲哚 3-乙腈。因此,吲哚类芥子油苷很可能参与调节十字花科植物的活性生长素的水平。

三、异硫氰酸盐的生产技术

目前,异硫氰酸盐的合成方法有蒸馏提取法、化学合成法和生物合成法。

(一) 蒸馏提取法

直接从天然物质中提取异硫氰酸盐,常以十字花科植物为原料。首先,挑选无虫蛀、无霉烂的芥末籽,将其粉碎,然后和 pH 4.20 的邻苯二甲酸氢钾-氢氧化钠缓冲液一起放到容器里进行恒温水解(70℃, 2h),然后进行水蒸气蒸馏,蒸馏后的液体用乙醚萃取。为提高产品得率,可以重复萃取多次(一般萃取 3~4 次),然后进行干燥(一般采用无水硫酸钠),干燥后过滤去除杂质。最后,除去乙醚就得到了产品芥子油(异硫氰酸盐混合物)。具体工艺流程如图 1-2。

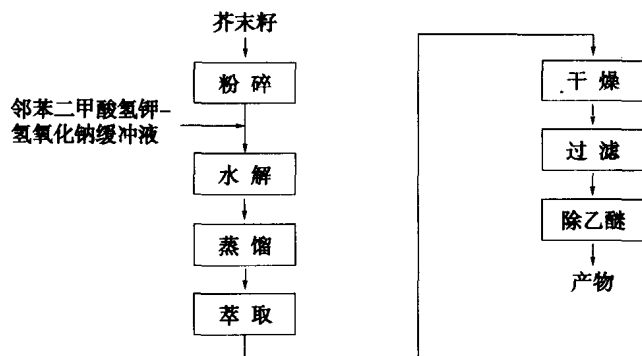


图 1-2 异硫氰酸盐的蒸馏提取流程图

(二) 化学合成法

苄基、乙酰基等保护的糖基异硫氰酸盐的合成方法见图 1-3。在溴化四丁胺(或氯化四丁胺)和分子筛存在条件下,以乙腈为反应溶剂,用苄基、乙酰基等保护的糖基卤化物(一般是氯化物和溴化物)与过量异硫氰酸钾(或异硫氰酸银)反应即可生成糖基的异硫氰酸盐。

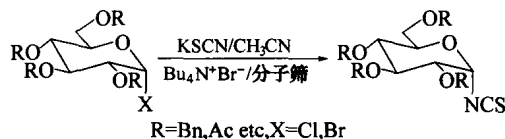


图 1-3 糖基异硫氰酸盐的合成路线

图 1-4 所示的方法主要适用于脂肪族异硫氰酸盐的合成。以氯仿为反应溶剂,在三乙胺存在的条件下,冷却的二硫化碳与脂肪族伯胺反应。然后,在低温下缓慢加入相应的烷基溴或烷基碘。整个反应过程必须在低温下进行。反应结束后,将中间体二硫化氨基甲酸酯热解即得到相应的烷基异硫氰酸盐。

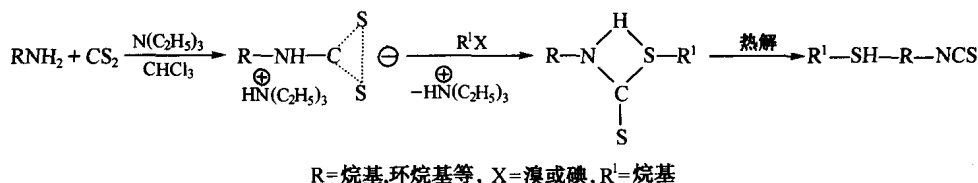


图 1-4 脂肪族异硫氰酸盐的合成路线

图 1-5 所示的方法适用于常见的芳香族、烷基、环烷基异硫氰酸盐的合成。将烷基或

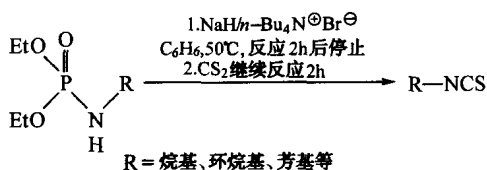


图 1-5 芳香族、烷基异硫氰酸盐的合成路线

芳基取代的氨基磷酸二乙酯的苯溶液滴加到含有刚刚从石蜡油中提取出的并用乙烯洗过的氢化钠和溴化四丁胺的苯溶液中,待不再有氢气放出时,反应停止,往反应液中加入二硫化碳继续反应,完毕后,经后处理即得相应的异硫氰酸盐。

图 1-6 所示的方法适用于脂肪族和部分芳香族伯胺的异硫氰酸盐的合成。在搅拌条件下,以四氢呋喃为溶剂,伯胺和一定物质的量的碱与冰冷的二硫化碳反应,接着往反应液中滴加 30% 过氧化氢,在特定的条件下继续