

国家自然科学基金资助项目

植物有机硒的化学及其 医学应用

Organic selenium compounds from plants: their
chemistry and applications in medicine

编 著 郑文杰 欧阳政

Written by Zheng Wenjie Ouyang Zheng

暨南大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

植物有机硒的化学及其医学应用/郑文杰, 欧阳政编著. —广州:
暨南大学出版社, 2001. 7

ISBN 7-81079-002-1

. 植...
. 郑... 欧阳...
. 硒化合物: 有机化合物-应用-医学
. R313

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 041831 号

出版发行: 暨南大学出版社

地 址: 中国广州暨南大学
电 话: 编辑部 (8620) 85225262/85220289/85225277
 发行部 (8620) 85223774/85225284/85220602 (邮购)
传 真: (8620) 85221583 (办公室) /85223774 (发行部)
邮 编: 510630
网 址: <http://www.jnupress.com> <http://press.jnu.edu.cn>

排 版: 暨南大学出版社照排中心
印 刷: 湛江日报社印刷厂

开 本: 890 × 1240 1/32
印 张: 10.75
字 数: 300 千字
版 次: 2001 年 7 月第 1 版
印 次: 2001 年 7 月第 1 次
印 数: 1-1000 册

定 价: 32.00 元

(暨大版图书如有印装质量问题, 请与出版社发行部联系调换)

内容提要

硒和植物中的多种成分已被证明具有独特的医学功能。硒与植物中有效成分的结合物——植物有机硒，人们有望从其中筛选出功效更加独特的生物药物。我国已发现的两大高硒区——湖北恩施州和陕西紫阳县，其植物含硒量相当高，且其中若干形式的无机硒已被同化为有机硒化合物。因此，研究植物有机硒具有重要的意义。本书系统地总结了暨南大学十多年来所承担的国家自然科学基金和广东省科研基金资助的有关植物有机硒的研究成果，同时也总结了国内外同行的相关工作，是国内外首本系统叙述植物有机硒的专著。

本书可作为高等院校化学、生物及医疗卫生学等专业的研究生和高年级本科生的教学用书，也可供从事生物无机化学、生物学、医疗卫生学、药学等领域工作的科技人员参考。

目 录

1	绪论	1
1.1	硒化学概述	1
1.2	硒的生物学作用	7
1.3	硒与疾病	12
1.4	硒的摄入、吸收与排泄	19
1.5	硒的安全标准	24
2	我国的富硒资源	35
2.1	富硒动植物资源	38
2.2	富硒生物资源开发的现状	46
2.3	富硒生物资源开发存在的问题和解决办法	50
3	植物的有效成分概论	55
3.1	当前生化药物研究的概况	56
3.2	植物分类学和植物化学分类学简介	58
3.3	植物组织培养	62
3.4	微量元素	63
3.5	氨基酸	63
3.6	肽、蛋白质和酶	66
3.7	核酸	70

3.8	糖类	71
3.9	生物碱	74
3.10	萜类	75
3.11	甾类	77
3.12	黄酮类	79
3.13	香豆素类	80
3.14	醌类	82
3.15	鞣类(多酚类)	84
3.16	甙类(苷类)	86
3.17	植物成分与植物类别的关系	88
3.18	抗癌、抗心血管病和延缓衰老的药用植物	93
4	硒的成键特性与化合物基本类型	97
4.1	氧、硫和硒的成键特性比较	97
4.2	硒化合物的共价键参数	106
4.3	硒化合物的特殊异构现象	114
5	植物中的含硒生物分子	119
5.1	硒氨基酸(游离形式)	120
5.2	硒肽和硒蛋白	125
5.3	硒核酸	134
5.4	其他天然有机硒化合物	137
6	植物有机硒的提取、分离、纯化与组分分析	143
6.1	常用的提取方法	146
6.2	常用的分离和纯化方法	147

6.3	色谱方法	150
6.4	电泳方法	157
6.5	其他提取、分离和纯化技术	161
6.6	有机硒化合物的类别鉴定	163
6.7	(游离)氨基酸	164
6.8	肽和蛋白质	166
6.9	核酸	174
6.10	多糖	178
6.11	皂甙	180
6.12	多酚类和鞣质	181
6.13	其他	181

7 天然有机硒的结构分析

7.1	分子式的确定方法	186
7.2	紫外光谱分析法	189
7.3	红外光谱法	199
7.4	拉曼光谱	202
7.5	质谱分析	206
7.6	NMR 分析	224
7.7	X 射线光电子能谱分析 (XPS)	235
7.8	X 射线衍射分析	250

8 微量元素硒的有机化

8.1	以螺旋藻为载体的生物有机化	255
8.2	以大蒜为载体的生物有机化	263
8.3	以茶为载体的生物有机化——富硒茶叶	267
8.4	以蕈菌为载体的生物有机化	269

8.5	以蔬菜为载体的生物有机化——富硒蔬菜	271
8.6	酵母对硒和碲的生物有机化	272
8.7	其他载体的生物有机化	277
8.8	具有生物活性的有机硒化合物的合成	278
8.9	生物活性物质的化学(硒化)改性	284
9	植物有机硒在医学中的应用	293
9.1	富硒螺旋藻及其提取物的生物活性	294
9.2	富硒大蒜及其提取物的生物活性	306
9.3	富硒茶及其提取物的生物活性	314
9.4	烟叶硒蛋白和大豆硒蛋白的生物活性	321
9.5	富硒猕猴桃的生物活性	322
9.6	富硒灵芝的生物活性	323
9.7	硒化改性多糖化合物的生物活性	324
9.8	蛋白质分散的纳米红色元素硒的生物活性	327
9.9	植物有机硒应用研究的前景	328

1

绪论

1.1 硒化学概述

硒是瑞典化学大师 J.J. Berzelius 和 J.G. Gahn 在 1817 年从硫酸厂的铅室泥中发现的。起初被认为是碲,翌年 2 月他们作出更正,并命名为硒 (Selenium),其希腊文原意为“月亮”。

硒元素在地球内的丰度为 $13 \mu\text{g/g}$,在地壳中的丰度为 $0.08 \mu\text{g/g}$,属分散元素。它在自然界中并不形成独立的矿床。硒矿物多半是铜、铅、银、汞、铋等硒化物。在煤中经常有较高量的硒存在。在一些富含有机质的页岩中有硒的最大富集。近年来,我国在湖北省恩施州发现了一个大硒矿,其硒含量均值高达 $109 \sim 7188 \mu\text{g/g}$,其分布范围之大,实属世界罕见。

硒的工业生产始于 20 世纪。1917 年,全世界只生产 18 t (吨) 硒。1972 年世界硒产量估计为 1 500 t。1988 年约为 1 610 t。其中

绝大部分是从铜冶炼的阳极泥中提取，从碳质页岩中提取硒的仅法国的曼斯菲尔德公司一家，年产硒 24 t。我国湖北恩施州的硒矿属黑色碳质页岩，其中的硒可能以吸附于碳有机质的形式存在。

工业纯硒主要用于玻璃、颜料和冶金等行业，用量约占总消费量的 55 %。硒用于玻璃、颜料的着色或脱色，加入硒的平板玻璃用作太阳能的热传输板和激光器窗口红外过滤器。信号用高质量透镜玻璃含硒 2 %，硒可以改善碳素钢、不锈钢和铜的切削加工性能。占总消费量约 30 %的硒以纯硒形式(99.999 %)用于制造低压整流器、光电池、热电材料及各种复写、复印机的光接受器，例如静电复印机里的“心脏”部件——硒鼓，是在光洁的圆筒形铝茎上用真空技术镀上一层高纯度的硒或硒合金而成。硒在电子工业上的应用有硒化铅，具有电子导电性，可作为一种半导体材料用于制光敏电阻及红外探测器材。硒还可制成硒整流器，其中的硒整流片是一块敷有一层硒的铝片，在硒上还喷涂着镉，使之形成硒镉合金薄层。电流从硒流向硒镉合金时容易通过，因此这样处理过的铝片具有整流作用。硒加入橡胶中可增强耐磨性。特别是有机硒化合物加入润滑油中，可用于超高压润滑，用于航天事业。其余 15%的硒用于制造各种含硒的化合物。

硒属于第 A 族元素，包括氧(Oxygen)、硫(Sulphur)、硒(Selenium)、碲(Tellurium)、钋(Polonium) 5 个元素，通称氧族元素。其中硒、硫和碲又称为硫属元素。钋 Po 是一个稀有放射性元素。本族元素的性质见表 1-1。硫属元素由于有空的 d 轨道参与成键，因此，无论在化合物类型还是成键类型都表现出丰富多样，氧、硫和硒 3 种元素的成键特性将在第 4 章详细讨论。这里需要指出的是，尽管硒的成键类型与硫相当，比氧多得多，但不论是迄今发现的天然存在的化合物还是合成化合物，其种类和数量远远不如硫和氧，尤其比氧更少得多，这意味着不论是硒的天然化学，还是硒的合成化学，都是一个极为广阔的领域，其中甚至还有未曾开发的处女地。

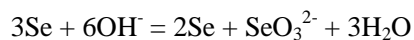
硒的同位素在硒的生物学和分析化学上都非常重要。例如：用 ^{75}Se 制成的各种标志化合物可用于硒在人体中的代谢示踪物。硒的

同位素分布及性质如表 1-2 所示。

表 1-1 氧族元素的性质

性 质	氧(O)	硫(S)	硒(Se)	碲(Te)
原子序数	8	16	34	52
相对原子质量	16.00	32.06	78.96	127.6
价电子层结构	2S ² 2P ⁴	3S ² 3P ⁴ 3d ⁰	4S ² 4P ⁴ 4d ⁰	5S ² 5P ⁴ 5d ⁰
主要氧化数	-2,0	-2,0,+2,+4,+6	-2,0,+2,+4,+6	-2,0,+2,+4,+6
第一电离势 (kJ·mol ⁻¹)	1 310	1 000	941	870
电负性	3.50	2.50	2.40	2.10
共价半径(pm)	66	94.4	107.6	129.5

单质硒有灰硒、红硒和无定形硒之分。单质硒在碱性介质中能发生歧化反应：



在酸性介质中，发生逆向反应：



硒和其他硫族元素一样，均能生成氢化物，它们酸性强弱的顺序是：



硒能生成二氧化物 SeO₂ 和三氧化物 SeO₃。SeO₂ 和 SO₂ 不同，常温常压下 SO₂ 是气态，而 SeO₂ 是一种白色固体，具有长链状的聚合结构，见图 1-1 a 所示。当然，在高温下，SeO₂ 分子具有与 SO₂ 相似的结构，见图 1-1 b。

SeO₂ 为白色针状物，加热则升华。硒在氧气或空气内燃烧都生成 SeO₂。纯净的 SeO₂ 溶于水则成亚硒酸 H₂SeO₃。平常制备亚硒酸的方法是将硒的细粉溶于稀硝酸，蒸发溶液，亚硒酸则结晶析出。H₂SO₃、H₂SeO₃ 和 H₂TeO₃ 的酸性顺序如表 1-3 所示。

表 1-2 硒的同位素

$M_r(\text{Se})=78.96$

同位素	自然丰度 (%)	相对原子质量	半衰期 ¹⁾	蜕变方式 ²⁾	蜕变能量 (MeV)
$^{34}\text{Se}^{70}$			44 min	⁺ ,EC	
$^{34}\text{Se}^{71}$			5 min	⁺ ,EC	4.4
$^{34}\text{Se}^{72}$			8.4 d	EC	0.6
$^{34}\text{Se}^{73}$			7.1 h	⁺ ,EC	2.75
$^{34}\text{Se}^{74}$	0.87	73.922 5			
$^{34}\text{Se}^{75}$			120.4 d	-	0.865
$^{34}\text{Se}^{76}$	9.02	75.918 2			
$^{34}\text{Se}^{77}$	7.58	76.919 9			
$^{34}\text{Se}^{78}$	23.52	77.917 3			
$^{34}\text{Se}^{79}$			6.5×10^4 a	-	0.154
$^{34}\text{Se}^{80}$	49.82	79.916 5			
$^{34}\text{Se}^{81m}$			57 min	IT	0.103
$^{34}\text{Se}^{81}$			18.6 min	-	1.576
$^{34}\text{Se}^{82}$	9.19	81.916 7			
$^{34}\text{Se}^{83}$			23 min	-	3.6
$^{34}\text{Se}^{84}$			3.3 min	-	
$^{34}\text{Se}^{85}$			39 s	-	

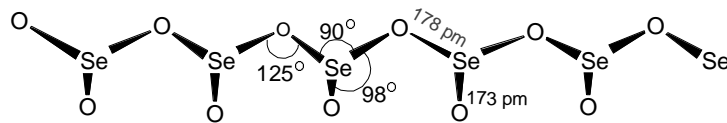
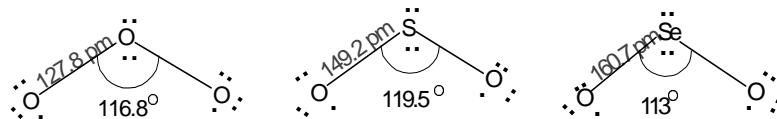
1) s-秒; min-分; h-时; d-天; a-年

2) ⁻ = 负电子发射; ⁺ = 正电子发射; EC=轨道电子捕获; IT=从高到低的异构体能级转换;

MeV=兆电子伏特; 1 电子伏特(eV)=96.50kJ/mol

表 1-3 H_2SeO_3 的酸性比较

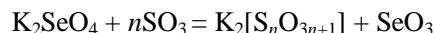
化合物	H_2SO_3	H_2SeO_3	H_2TeO_3
第一电离常数 K_{a1}	1.7×10^{-2}	4.0×10^{-3}	6.0×10^{-6}

a SeO₂的分子结构b 气态 O₃、SO₂和 SeO₂的分子结构

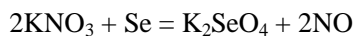
(分子中均具有 $\frac{4}{3}$ 键, 具有 C_{2v} 对称)

图 1-1 YO₂ (Y = O, S, Se) 分子结构比较

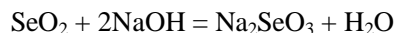
三氧化硒的制备比较困难。通常用硒酸钾与三氧化硫共热, 生成多硫酸钾, 同时生成三氧化硒:



三氧化硒是一种白色固体, 与水强烈地化合成硒酸。硒酸钾可由硝酸钾和硒粉反应制得:

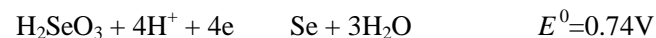
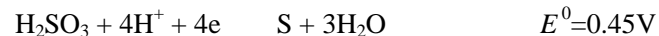
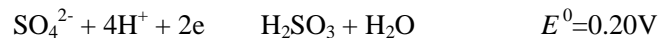


最重要的硒盐是亚硒酸钠和硒酸钠。亚硒酸钠可将 SeO₂ 溶于 NaOH 中制得:



硒酸钠也可由硒酸与 NaOH 作用制得。和硫酸相似, 硒酸是强酸, 但它的氧化性远高过硫酸。在高浓度时, 也可使有机物碳化。实际上, 硒酸 (H₂SeO₄) 和亚硒酸 (H₂SeO₃) 的氧化性都比硫酸 (H₂SO₄) 和亚硫酸 (H₂SO₃) 强得多, 其中 H₂SeO₃ 以氧化性为主,

而 H_2SO_3 却以还原性为主。



硒最常用的无机硒化合物有硒化钠、二氧化硒、亚硒酸、硒酸钠和亚硒酸钠等，有机硒的种类很多，性能各异，发展很快，将专章讨论。简要来说有机硒具有以下特点：

1) 种类繁多，功能各异，很有希望从中筛选出极有用的化合物。例如千百种的硒蛋白、硒核酸和硒多糖以及它们的降解产物；又如形形色色的非蛋白质的硒氨基酸和硒肽；又如各种含硒甾醇、黄酮和多酚类等等。对它们的用途，揭示得远远不够。从各种天然富硒生物资源中提取的天然有机硒的生物医学作用的研究，可以说基本上是一片空白。硒已被证明是人体必需的微量元素，具有抑制人体中不断产生的对人体有害的自由基的作用，而自由基的产生已被证明是人体癌变和衰老的原因之一。因此可望从天然有机硒筛选出强效的具有抗癌、延缓衰老作用的生化药物和保健品的添加剂，也有希望从中筛选出强效的抗氧化剂和具有特殊性能的食品、精细化工等领域的高级添加剂等等。

2) 有机硒的生物医学功能一般说来比无机硒多，而对人体的毒性比无机硒小，这方面的研究还不多，举硒酵母为例来说明。

不少人认为，有机硒的生物活性较高，更能有效地在体内吸收和转化，且毒性较无机硒小。有人用 3 种不同的硒化合物——含有机硒的酵母（硒酵母）、掺入 Na_2SeO_3 的酵母（假硒酵母）和 Na_2SeO_3 做抑癌试验，证明硒酵母的效果最好。Schauzer 用上述 3 种硒制品做提高血硒水平的实验，也是以硒酵母的效果最好，而另两种硒制品几乎对血硒水平提高无作用。Westermarck 曾指出，若要得到与硒酵母相同的效果，亚硒酸钠中的硒的摄入量应该提高 100 倍。因此，微量元素硒的有机化研究是目前生命科学领域中备受关注的课题，关于有机硒化合物将在第 4、第 5 章和第 8 章中进一步详细介绍和讨论。

1.2 硒的生物医学作用

人类对硒生物医学作用的认识经历了一段漫长和曲折的岁月。1857年美国南部达科达州的牧草招致牧畜死亡，轻的可致脱毛、脱蹄、角变形、四肢僵硬、跛行等症状，当时不明病因，直至1934年才查明是硒中毒引起。某些与硒有关的工厂也曾发生过硒中毒的病例。自1943年Nelson发现高硒饲料能引起肝硬化、腺肿及癌后，相当长一段时间人们一直相信硒是致癌物质。苏联学者也做过硒致癌的研究报告。因此在20世纪50年代以前，人们对硒一直持有恐惧心理。

1957年Schwarze证明硒是动物的必需微量元素以后，才使人们对硒的认识有所改变。Schwarze作出上述结论之前，经历了漫长和艰苦的实验过程。在第二次世界大战期间，Schwarze通过动物实验发现有3种物质有保护肝的作用，即因素1（已证明是含硫氨基酸），因素2（已证明是维生素E）和因素3。后者对防止肝坏死病效果最佳。“因素3”广泛分布于动物组织和谷物中。啤酒酵母和酪蛋白的乙醇提取液是“因素3”的重要原料。起初，“因素3”被看成是一种新的维生素，后来通过对浓缩“因素3”进行反复分析，Schwarze和Foltz终于发现，这种具有很高生物活性的“因素3”原来是一种有机硒，Schwarze根据这些实验作出了硒是动物必需微量元素的结论。

至于“因素3”的组成和结构是怎样的，Schwarze和其他工作者进行了大量工作，试图阐明这个问题，但是仍未能弄清楚。有人认为“因素3”可能是脂肪族的硒酸或亚硒酸，也有人认为可能是硒蛋白，也可能是硒转移核糖核酸（Se-tRNA），也可能是一种硒多糖。总之，“因素3”还是一个谜，有待人们的继续探索。

1957年Mills发现了谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px），当时并未发现它是一种含硒酶，但对GSH-Px的作用进行了深入的研究。

1973年Rotruck等人指出，硒是GSH-Px的一个组成部分，即

证实 GSH-Px 乃是一种硒酶。

1975 年 Awasthi 首次明确指出, 硒是人体必需的微量元素。此后, 随着分子生物学的进展, 又相继发现硒参与构成硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TR)、脱碘酶 (iodothyronine deiodinase, ID) 等的活性中心, 多种硒蛋白 (selenoprotein) 特别是硒酶 (selenoenzyme) 的发现, 显示了硒的生物学意义主要体现在硒酶的活性中心含硒半胱氨酸 (Selenocysteine, SeC); SeC 是生物合成和掺和到硒蛋白分子中的第 21 种氨基酸, 硒是惟一受基因调控的微量元素。目前在哺乳动物体内发现并分离得到至少有 35 种硒蛋白, 有许多硒蛋白的确切功能至今还未阐明, 比较明确的 17 种硒蛋白列于表 1-4。

表 1-4 主要已知功能的硒蛋白

硒蛋白	英文名称	功能
谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx1, GPx2, GPx3, GPx4)	Glutathione peroxidase	抗氧化酶: 清除过氧化氢、脂质过氧化物、脂及磷脂自由基, 保护膜结构; 保护脂蛋白、DNA 等生物大分子; 调节甘碳化合物合成, 参与炎症调节等
脱碘酶 (ID1, ID2, ID3)	Iodothyronine deiodinases (three isoforms)	催化 T ₄ 脱碘, 合成并调节活性甲状腺素 T ₃ 水平等
硫氧还蛋白还原酶 (TR1, TR2, TR3)	Thioredoxin reductases (probably three isoforms)	还原核苷酸参与 DNA 合成; 再生抗氧化体系; 维持细胞内氧化还原状态; 在细胞生长和增殖中起关键作用; 通过氧化还原修饰作用于转录因子而调节 DNA 表达等
硒磷脂合成酶 (SPS2)	Selenophosphate synthetase (SPS2)	催化硒磷脂化合物合成, 提供 SeC 的硒, 参与硒蛋白合成等

(续表)

硒蛋白	英文名称	功能
(精子)线粒体膜硒蛋白 (MCS)	(Sperm)mitochondrial capsule selenoprotein	具有 GPx4 样活性,防止精子发育过程中的氧化损伤,防止成熟精子之间结构蛋白聚合,维持精子的稳定性和活力等
精子 DNA 结合硒蛋白 (34 000)	DNA-bound spermatid Selenoprotein (34 000)	具有 GPx4 样活性,存在于精子核内,可能对精子的生成起作用
前列腺上皮硒蛋白 (15 000)	Prostate epithelial Selenoprotein (15 000)	在前列腺分泌部上皮细胞中发现,具有与 GPx4 相似的功能,有防止腺细胞癌变作用等
硒蛋白 P	Selenoprotein P	存在于血浆,含 9 或 10 个 SeC,与内皮细胞结合,保护内皮细胞抗氧化损伤活性。另有认为其是血硒的贮运蛋白
硒蛋白 W	Selenoprotein W	主要存在于肌肉组织,对维护肌肉组织的正常功能是必要的
18 000 硒蛋白	18 000 Selenoprotein	在肾及大量组织中存在,是防止硒缺乏的一种重要硒蛋白

硒进入人体以后是怎样起作用的?这个问题至今还很不清楚。目前知道得较多的是有关 GSH-Px 的作用。

1.2.1 硒是自由基的清除剂

近代有关疾病机制的种种理论中,自由基学说(theory of free radical)具有重要的指导意义,并认为可能是人类衰老的原因及对人类威胁极大的很多疾病(癌肿、动物粥样硬化、中枢神经系统疾

病、关节炎、肌肉萎缩、先天畸形等)发病的生物化学基础。

任何具有未配对的电子,且具有顺磁性的原子或原子团称为自由基,实验表明,许多反应都产生自由基。自由基通常比分子活泼得多,也正因如此,要分离出自由基是比较困难的。1900年冈伯格第一次分离出自由基 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}\cdot$,证实了自由基的存在,至今已成为一门独立的科学——自由基化学。自由基主要分为3种类型,即:

原子自由基,如 $\text{H}\cdot$ 、 $\text{Cl}\cdot$ 、 $\text{Na}\cdot$ 、 $\text{Br}\cdot$ 、 $\text{I}\cdot$ 和 $\text{F}\cdot$ 等。

无机自由基,如 $\text{HO}\cdot$ 、 $\cdot\text{NO}$ 、 $\cdot\text{CN}$ 、超氧阴离子自由基 $\text{O}_2^{\cdot-}$ (式中 O_2 表示氧分子, O_2^- 表示氧分子离子, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 表示相应的自由基)。

有机自由基,如 $\text{R}\cdot$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\cdot$ 、 $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ 等,典型的有机自由基是三价碳原子自由基。

生物体的生化反应过程,会不断地产生自由基,最常见的是氢过氧基($\text{HOO}\cdot$)、超氧离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)、羟自由基($\text{HO}\cdot$)、有机自由基($\text{R}\cdot$)、有机过氧自由基($\text{ROO}\cdot$)等。

氧是人和动物生存的不可缺少的物质,是一切需氧生物体维持生命必不可少的物质,它作为电子的受体,保证了呼吸的电子传递,由此不断提供生命所需的能量。但是氧也给人体带来麻烦,会在体内不断产生自由基。在新陈代谢过程中,分子氧通过单电子还原成为活性氧一类的物质,如超氧阴离子自由基 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 、羟自由基 $\text{HO}\cdot$,其中以 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 的性质最为活泼,而且是导致自由基连锁反应的启动者,促使其他类型自由基的形成。

水也是人类不可缺少的物质。但水在适宜条件下,也会产生自由基,因此对氧和水的生物学作用均应一分为二。

许多人体内的物质在代谢过程中也会产生自由基,如脂肪、磷脂等。

由于自由基很活泼,在动物体内常起着对酶分子、蛋白质分子甚至整个细胞的破坏作用。不仅如此,每个自由基还会引起连锁反应,使成千上万个分子受到影响而发生变化。自由基所起的破坏作用主要有以下几方面:

1) 促使脂和过氧化物反应,使体内的脂类化合物变质,同时释