



功能性莱菔硫烷的研究进展

王雨萱 (北京市铁路第二中学 北京 100045)

摘要: 十字花科植物中重要的天然药物成分——莱菔硫烷, 具有抗肿瘤、抗氧化等多种生物学功能, 研究表明, 其功能的发挥主要是通过调节抗氧化酶和一系列二相酶来实现的。莱菔硫烷具有多种药理活性, 这使得其在未来的药物研究上有很大的发展空间。本文就莱菔硫烷药理研究进行整理、总结, 旨在为莱菔硫烷的研究提供更多的参考和研究思路。

关键词: 莱菔硫烷 生物学功能 抗肿瘤

中图分类号: R96 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 02-281-02

莱菔硫烷(sulforaphane, SFN)的化学保护功能研究始于1992年。随着对其研究的深入, 莱菔硫烷的药用价值与研究潜力使其成为国内外研究者的关注焦点。莱菔硫烷作为一种异硫氰酸盐类化合物, 广泛存在于十字花科植物中。已有报道, 异硫氰酸盐可提高机体的免疫能力, 增强机体抗氧化, 抗凋亡和抗肿瘤, 同时还具有清除自由基等的生物功能^[1]。另一方面, 莱菔硫烷还具有较高的神经保护功能^[2]。本文就莱菔硫烷近几年的研究进展做一综述, 为莱菔硫烷在未来的市场与临床应用和广泛研究提供有用参考。

1 十字花科植物中的莱菔硫烷

1.1 莱菔硫烷的来源

作为异硫氰酸盐家族中一员的莱菔硫烷, 是目前药用植物中肿瘤预防、肿瘤治疗效果最好的天然活性药物之一。十字花科植物中, 莱菔硫烷的含量最高, 而在同属植物的种子中, 莱菔硫烷的含量也有明显的不同。研究结果显示, 相较于其他蔬菜种子, 花椰菜种子中的莱菔硫烷含量最高^[3]。纵然花椰菜种子价格不菲, 但考虑到其极高的莱菔硫烷含量, 所以将其用于提取莱菔硫烷, 在经济上也是可行的。花椰菜种子是目前制备莱菔硫烷的最佳天然材料。

1.2 莱菔硫烷在动物体内的应用

有文献报道, 对大鼠注射莱菔硫烷后, 其在体内的生物半衰期较短, 其快速消除的特性与大多数脂溶性药物在生物体内的代谢特征相一致。在机体内吸收速率较快, 消除速率也较快的药物, 在临床中被主张多次应用^[4]。

2 莱菔硫烷的抗肿瘤作用

多项研究表明, 胃癌与幽门螺旋杆菌的感染密切相关, 而莱菔硫烷被证明能在一定程度上抑制幽门螺旋杆菌的生长, 因此其对于胃癌有较好的抑制效果^[5]。相关调查发现, 莱菔硫烷亦能够降低 GSTM1 缺失个体患结肠癌的风险性。有关肺病的调查研究也发现了同样的结果^[6]。莱菔硫烷对于结肠癌的作用也体现在其能引起 HT-29 细胞的凋亡: 莱菔硫烷通过诱导线粒体释放细胞色素 C, 活化 Caspase 级联反应, 从而引发细胞凋亡, 抑制结肠癌的发生。莱菔硫烷在某种程度上抑制 COX-2 的转录, 将其停止在转录水平, 通过减少 COX-2 mRNA 数目及降低蛋白水平^[7], 从而抑制结肠癌、直肠癌及腺癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤的发生发展^[8]。另外, 莱菔硫烷激活 GSTP1 等位基因而降低前列腺癌发生几率^[9]。相关动物研究实验发现, 莱菔硫烷能够在细胞内快速聚集, 之后几乎全部与谷胱甘肽相连形成 GSH-SFN 复合物, 该种复合物能够聚集于人乳腺癌细胞或前列腺癌细胞, 诱导 II 相酶而增强机体对于多种物理、化学致癌物质的防御^[10]。莱菔硫烷抑制磷脂和其他脂类物质的合成主要得益于其较好的亲脂特性, 并能够阻滞细胞生长和诱导凋亡^[11]。另外, 莱菔硫烷可抑制致肿瘤化合物与 DNA 结合并促进 N-甲基鸟嘌呤和 Q-甲基鸟嘌呤的形成, 这与其对于由 N-亚硝基苯甲胺诱导的食道肿瘤的抑制作用密切相关^[12]。

由于肿瘤的生长需要完整的血管系统提供营养和氧气及代谢产物的排泄, 故肿瘤转移和生长的重要前提是血管生成。莱菔硫烷能通过诱导肿瘤血管上皮细胞凋亡从而减少细胞增殖, 抵抗肿瘤扩散^[13]。

3 莱菔硫烷对代谢性疾病的调控作用

3.1 莱菔硫烷对肥胖的改善作用

肥胖严重威胁着人类的健康, 降低生活质量与幸福感, 已成为现代社会中极其严峻的公共卫生问题。肥胖形成的重要原因是前体脂肪细胞的增殖和其成脂分化作用的增强, 主要表现脂肪细胞体积增大和数量增加。相关实验表明, 莱菔硫烷有效抑制有丝分裂与克隆性扩增, 并且能够诱导脂肪水解^[14]。因此, 莱菔硫烷在控制肥胖方面有巨大的开发与应用潜力。

3.2 莱菔硫烷对糖尿病的相关作用

糖尿病是一种主要表现为血糖高于正常水平的进行性全身疾病, 可引发多种并发症, 给患者的生活带来巨大的痛苦。近年来, 随着生活水平的提高及人口寿命的延长, 全球范围内糖尿病的发病率迅速增长, 糖尿病现已成为世界各国越来越严重的一个公共卫生问题。相关实验表明, 患有糖尿病的大鼠模型在受到莱菔硫烷处理 3 天后, 其胰岛素敏感性有显著提高^[15]。同时, 莱菔硫烷对于糖尿病引发的多种并发症也有缓解作用。报道显示, 莱菔硫烷能够有效治疗糖尿病所引起的肾病^[16], 并且经莱菔硫烷处理的糖尿病大鼠相比于未给药组, 肾炎症、氧化损伤与肾功能等都有显著改善。同时, 研究发现, 肾保护作用的发挥需要持续的莱菔硫烷干预^[17]。研究证实, 莱菔硫烷也能够改善糖尿病引发的心血管损伤, 因此, 莱菔硫烷具有辅助治疗 II 型糖尿病并预防心血管病的作用。莱菔硫烷可以通过保护大小血管和心肌细胞而使血管和心脏避免遭受糖尿病引起的损伤^[18]。应用莱菔硫烷也能降低由 I 型糖尿病引起的动脉粥样硬化反映和氧化应激。并且, 莱菔硫烷停止干预后, 也有明显的保护作用, 而这一点值得深入研究^[19]。莱菔硫烷能够显著抑制由糖尿病引发的高血压并预防由糖尿病诱导的心肌肥大和纤维化^[20]。有相关研究表明, 莱菔硫烷能够预防糖尿病相关的神经病变, 例如, 糖尿病大鼠在给药后运动神经传导速度、疼痛行为及神经血流均有明显增加^[21]。

4 莱菔硫烷的抗氧化功能

糖尿病和肥胖都会带来严重的氧化应激和线粒体损伤。已有研究证明, 莱菔硫烷具有较强的抗氧化能力, 经由吸收后可以在机体内保持较长时间, 但其本身并没有直接参与体内的还原反应^[22]。近年来, 有研究发现, 莱菔硫烷可以缓解高糖培养条件下的心肌细胞线粒体的损伤, 证明其对线粒体也具有较好的保护作用^[23], 莱菔硫烷一方面诱导 II 相酶的表达增加, 从而减少线粒体在高糖环境下的损伤; 另一方面, 莱菔硫烷使线粒体在有过量底物的情况下, 仍能够保持 Ca^{2+} 释放的稳定, 维持其正常功能, 避免因大量 Ca^{2+} 释放而造成的细胞凋亡^[23]。莱菔硫烷的抗氧化效果还体现在可以通过对抗氧化性物质而保护人体视网膜细胞, 因此对于白内障也会有较好的治疗作用^[24]。

5 莱菔硫烷对阿尔茨海默病的作用

随着我国老龄化社会的不断加剧, 阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 逐渐引起人们重视。目前, 我国 60 岁以上的老人约有 1.2 亿, 老年痴呆的患病比率为 0.75% - 4.69%。而阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 则是老年痴呆最主要的诱因, 占痴呆的 50% - 70%。有实验表明, 莱菔硫烷具有良好的神经保护作用, 一定程度改善 AD 所致的神经损伤^[25]。相关实验表明, 莱菔硫烷处理皮质损伤的大鼠后, 其记忆能力和空间学习能力明显提高, 并且认知功能障碍也有显著缓解^[26, 27]。同时, 莱菔硫烷的抗氧化功效能够抑制



细胞损伤与炎症反应,这对于神经细胞的修复有着重要的意义^[26]。莱菔硫烷还具有防止细胞膜损伤、抑制活性氧形成并防止 DNA 片段分解等生物功效^[28]。莱菔硫烷可以拮抗部分有害金属,通过增强神经细胞对于毒性元素的抵抗力促进神经细胞的存活^[29]。

6 莱菔硫烷的其他生物功效

近年来,人们逐渐把关注点转移到莱菔硫烷在免疫系统中的作用。相关研究表明,莱菔硫烷不仅对造血系统及体液介导系统有着调节作用,其对先天和适应性免疫系统同样拥有调节功效^[30]。莱菔硫烷可以通过刺激金属硫因这类小分子量蛋白,使其与重金属等有害元素作用而发挥重金属解毒的功能^[31]。实验表明,视觉细胞经由莱菔硫烷处理后,再加入视黄醛并经过紫外线和荧光照射后,光氧化细胞毒显著降低,从而细胞死亡减少^[32]。不仅如此,莱菔硫烷能够逆转视觉细胞的退化。因此为预防视力退化提供了一条新途径^[33]。

莱菔硫烷以其功能的广泛性与有效性,逐渐成为基础生物学与临床医学、营养学研究的关注焦点。莱菔硫烷具有较高的研究潜力和市场价值,本文主要对以往研究报道加以总结、归纳,希望为莱菔硫烷的研究者提供更多可靠参考,提供更多研究思路。

References

[1]Zhao, H.D., et al., Sulforaphane protects liver injury induced by intestinal ischemia reperfusion through Nrf2-ARE pathway. *World J Gastroenterol*, 2010. 16(24): p. 3002-10.

[2]Ping, Z., et al., Sulforaphane protects brains against hypoxic-ischemic injury through induction of Nrf2-dependent phase 2 enzyme. *Brain Res*, 2010. 1343: p. 178-85.

[3]梁浩等. 十字花科植物种子中莱菔硫烷含量的比较 [J]. 中国药杂志, 2004, 39(12): 第 898-899, 909 页.

[4]陈盛, 何念海. 莱菔硫烷在动物体内应用生物半衰期的实验研究 [J]. 重庆医学, 2008(08): 第 835-836 页.

[5]Galan, M.V., A.A. Kishan and A.L. Silverman, Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci*, 2004. 49(7-8): p. 1088-90.

[6]Dietary Intake of Isothiocyanates: Evidence of a Joint Effect with Glutathione S-Transferase Polymorphisms in Lung Cancer Risk1.

[7]Heiss, E., et al., Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms. *J Biol Chem*, 2001. 276(34): p. 32008-15.

[8]Faulkner, K., R. Mithen and G. Williamson, Selective increase of the potential anticarcinogen 4-methylsulphinybutyl glucosinolate in broccoli. *Carcinogenesis*, 1998. 19(4): p. 605-9.

[9]王舒然, 夏薇, 吴坤. 莱菔硫烷与肿瘤 [J]. 疾病控制杂志, 2004(05): 第 452-455 页.

[10]Zhang, Y., Role of glutathione in the accumulation of anticarcinogenic isothiocyanates and their glutathione conjugates by murine hepatoma cells. *Carcinogenesis*, 2000. 21(6): p. 1175-82.

[11]Miquel, K., et al., Competitive inhibition of choline phosphotransferase by geranylgeraniol and farnesol inhibits phosphatidylcholine synthesis and induces apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. *J Biol Chem*, 1998. 273(40): p. 26179-86.

[12]Stoner, G.D., et al., Inhibitory effects of phenethyl isothiocyanate on N-nitrosobenzylmethylamine carcinogenesis in the rat esophagus. *Cancer Res*, 1991. 51(8): p. 2063-8.

[13]Asakage, M., et al., Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis*, 2006. 9(2): p. 83-91.

[14]Lee, J.H., et al., Sulforaphane induced adipolysis via hormone sensitive lipase activation, regulated by AMPK signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012. 426(4): p. 492-7.

[15]Bahadoran, Z., et al., Effect of broccoli sprouts on insulin resistance in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind

clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*, 2012. 63(7): p. 767-71.

[16]Bahadoran, Z., P. Mirmiran and F. Azizi, Potential efficacy of broccoli sprouts as a unique supplement for management of type 2 diabetes and its complications. *J Med Food*, 2013. 16(5): p. 375-82.

[17]Cui, W., et al., Prevention of diabetic nephropathy by sulforaphane: possible role of Nrf2 upregulation and activation. *Oxid Med Cell Longev*, 2012. 2012: p. 821936.

[18]Bahadoran, Z., et al., Broccoli sprouts powder could improve serum triglyceride and oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012. 96(3): p. 348-54.

[19]Miao, X., et al., Sulforaphane prevention of diabetes-induced aortic damage was associated with the up-regulation of Nrf2 and its down-stream antioxidants. *Nutr Metab (Lond)*, 2012. 9(1): p. 84.

[20]Bai, Y., et al., Prevention by sulforaphane of diabetic cardiomyopathy is associated with up-regulation of Nrf2 expression and transcription activation. *J Mol Cell Cardiol*, 2013. 57: p. 82-95.

[21]Negi, G., A. Kumar and S.S. Sharma, Nrf2 and NF-kappaB modulation by sulforaphane counteracts multiple manifestations of diabetic neuropathy in rats and high glucose-induced changes. *Curr Neurovasc Res*, 2011. 8(4): p. 294-304.

[22]Gao, X., A.T. Dinkova-Kostova and P. Talalay, Powerful and prolonged protection of human retinal pigment epithelial cells, keratinocytes, and mouse leukemia cells against oxidative damage: the indirect antioxidant effects of sulforaphane. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(26): p. 15221-6.

[23]Greco, J., J. Shafer and G. Fiskum, Sulforaphane inhibits mitochondrial permeability transition and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2011. 51(12): p. 2164-71.

[24]李雷, 邹翔, 季宇彬. 十字花科植物中异硫氰酸盐的性质及活性研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2007(04): 第 385-389+399 页.

[25]Cook, A.L., et al., NRF2 activation restores disease related metabolic deficiencies in olfactory neurosphere-derived cells from patients with sporadic Parkinson's disease. *PLoS One*, 2011. 6(7): p. e21907.

[26]Dash, P.K., et al., Sulforaphane improves cognitive function administered following traumatic brain injury. *Neurosci Lett*, 2009. 460(2): p. 103-7.

[27]Innamorato, N.G., et al., The transcription factor Nrf2 is a therapeutic target against brain inflammation. *J Immunol*, 2008. 181(1): p. 680-9.

[28]Han, J.M., et al., Protective effect of sulforaphane against dopaminergic cell death. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007. 321(1): p. 249-56.

[29]侯春彦, 张劲松. 莱菔硫烷脱毒和抗氧化功能研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2008. 24(5): 第 626-628 页.

[30]Thejass, P. and G. Kuttan, Modulation of cell-mediated immune response in B16F-10 melanoma-induced metastatic tumor-bearing C57BL/6 mice by sulforaphane. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2007. 29(2): p. 173-86.

[31]侯春彦, 张劲松. 莱菔硫烷脱毒和抗氧化功能研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2008(05): 第 626-628 页.

[32]Gao, X. and P. Talalay, Induction of phase 2 genes by sulforaphane protects retinal pigment epithelial cells against photooxidative damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(28): p. 10446-51.

[33]Kong, L., et al., Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *J Neurochem*, 2007. 101(4): p. 1041-52.