

维生素 E 吸收与代谢机制的研究进展

李军生(广西工学院生物与化学工程系,广西 柳州 545006)

摘要:目的 了解维生素 E 吸收与代谢机制方面的研究进展。方法 以大量有代表性的文献进行分析、归纳,阐述维生素 E 生理活性与结构关系、吸收与分解代谢机制方面的研究。结果 维生素 E 类似物的生理活性与吸收,与结构及 α -生育酚转运蛋白作用密切相关, 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,然后以生育酸或生育酸内酯的形式排出体外完成。 α -生育酚侧链降解则是通过细胞色素介导的 ω -氧化途径和 β -氧化途径进行。结论 α -生育酚转运蛋白选择性地吸收 α -生育酚,维生素 E 苯并二氢吡喃母环的降解是通过抗氧化途径进行,侧链降解则是通过细胞色素介导的 ω -氧化和 β -氧化途径进行。

关键词:维生素 E; 吸收; 代谢

中图分类号: R699.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2005)06-0457-05

Progress in the vitamin E absorption and metabolism research

LI Jun-sheng(Department of Biological and Chemical Engineering, Guangxi University of Technology, Liuzhou 545006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The recent progress in vitamin E absorption and metabolism research was introduced. **METHOD** A lot of typical literatures were cited to analyse and summarize, and the relationship between the vitamin E bioactivities and their molecular structures, the mechanisms of absorption and metabolism were presented. **RESULTS** The biological activities of vitamin E analogs were highly related to their molecular structure and the function of α -tocopherol transfer protein. Derived from the reaction of tocopheroxyl radical with a peroxy radical, α -tocopherol was oxidized and its chroman was opened to α -tocopheronic acid or α -tocopheronolactone via α -tocopheryl quinone or α -tocopheryl hydroquinone. The mechanism of vitamin E side-chain degradation was initiated by a cytochrome induced ω -oxidation and subsequently carried out via β -oxidation. **CONCLUSION** α -tocopherol transfer protein selectively sorts out RRR- α -tocopherol. α -tocopherol is oxidized and its chroman is opened via antioxidative mechanism, and its side-chain degradation is initiated by a cytochrome induced ω -oxidation and subsequently carried out via β -oxidation.

KEY WORDS: vitamin E; absorption; metabolism

自从 1922 年人类首次发现维生素 E 以来,关于维生素 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。大量的实验或临床研究报告表明,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维生素^[1,2]。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。维生素 E 是生育酚(tocopherol)和生育三烯酚(tocotrienol)的总称,是一类天然的抗氧化剂。长期以来,人们更多注重维生素 E 的功能研究与实际应用,却忽视了维生素 E 的代谢与作用机制研究。为此,笔者就维生素 E 的消化吸收与代谢机制的研究进展进行简要综述,供同行们参考。

1 维生素 E 的结构与生理活性

天然存在的维生素 E 有 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 4 种生育酚(tocopher-

ol)和 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 4 种生育三烯酚(tocotrienol)共 8 种类似物,见图 1,但其中只有 α -生育酚含量最高^[3]、生理活性也最高^[4]。

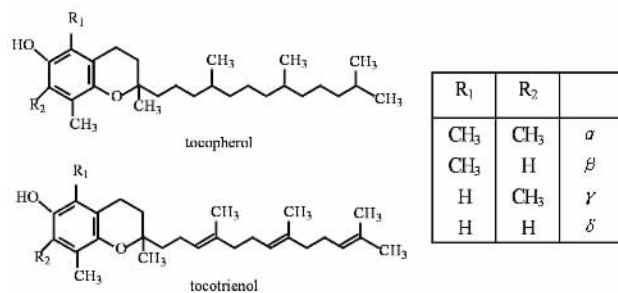


图 1 天然维生素 E 的化学结构

Fig 1 The structures of natural vitamin E

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

作者简介:李军生(1963-),男,广西临桂人,博士,教授。

基金项目:国家 863 计划项目(2004AA2Z3490);广西教育厅科研项目。

Tel: 0772-2686670; Fax: 0772-2687033; E-mail: junshenglee@tom.com

测不同类似物的生物活性的差异,如以 α -生育酚的活力为 100% 计,则 β , γ , δ 生育酚的活力只分别有 38%, 9% 和 2%^[5-7],见表 1,2,3。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,人工合成的每一类似物又都含有组分相等的 8 种异构体,即 *RRR*, *RRS*, *RSS*, *SSS*, *RSR*, *SRS*, *SRR*, *SSR*。天然的维生素 E 八种类似物的构型都是 *RRR* 型。Weiser 和 Vecchi 的实验结果表明如果天然的 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。

表 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

Tab 1 Relative affinities of various vitamin E analogs for α -TTP isoform

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

表 2 不同类型的维生素 E 的生物活性

Tab 2 The bioactivities of vitamin E analogs

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 3 各种 α -生育酚及其酯的生物活性

Tab 3 The bioactivities of α -tocopherol and it' s ester derivatives

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

2 维生素 E 的选择性吸收

从上述表 1 和表 3 的结果可以看出,维生素 E 酯类衍生物的生理活性比相应的维生素 E 的低,同时由于 α -生育酚醋酸酯在体外直接与 α -TTP 的亲和力比 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被吸收利用。事实上,维生素 E 酯类衍生物是在被小肠细胞吸收之前被胰脂肪酶水解后才被吸收^[7]。

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。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^[9]。Traber 等^[10]通过氘标记的 α -生育酚醋酸酯,按 15,75 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) μ 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) μ mol/L,(15.4 $\pm$ 3.0) μ mol/L 和(16.7 $\pm$ 4.9) μ 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^[11]。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胞质中 α -生育酚的浓度^[12]。 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^[13,14]。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^[15,16];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^[17]。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。

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^[18]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),它们是 α -生育酚在体内氧化分解的最终代谢物,分子结构见图 2。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。

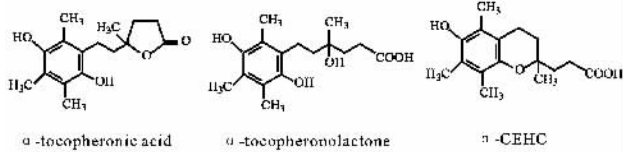


图2 α -生育酚分解代谢的主要终产物

Fig 2 The major final product of α -tocopherol metabolism

3.1 维生素E 苯并二氢吡喃母环分解机制

20 世纪末, Ham 等^[19,20] 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 3 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)^[21]。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。

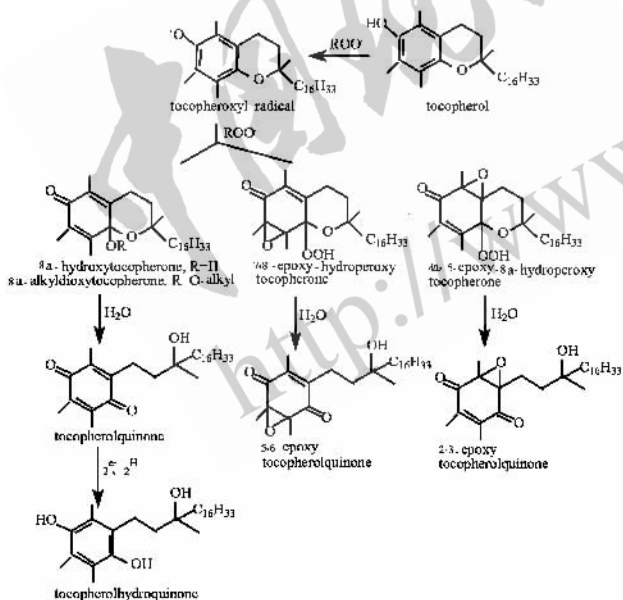


图3 α -生育酚苯并二氢吡喃母环分解机制

Fig 3 Mechanism of α -tocopherol chroman degradation

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^[22,23] 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) (图 2), 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 代谢物的形式排除体外。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, 或不经过氧化分解途径以 α -CEHC 形式, 通过尿液排除体外之前其植基部分必须进行降解。维生素 E 的侧链基团是如何降解?

Pope 等^[24,25] 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^[26] 也发现类似的结果。Birringer 等^[27] 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 的侧链是按照 β -氧化途径进行降解的推测。他们的实验结果还证实 α -生育酚侧链降解最初是通过细胞色素 P₄₅₀ 介导的 ω -氧化途径启动 CYP 细胞色素依赖型羟化酶催化 α -生育酚侧链末端 ω -羟基化反应, 进一步被醇脱氢酶氧化成醛, 继而被脱氢酶氧化成羧酸, 然后再通过 β -氧化途径进行进一步降解。最初, Parker^[28] 等发现细胞色素 P₄₅₀ 家族 (CYP) 的 CYP3A 的抑制剂酮康唑能有效抑制小鼠肝细胞中生育酚侧链的降解, 而细胞色素 P₄₅₀ 家族的其它酶系的抑制剂没有作用, 因此他们认为生育酚侧链降解的 ω -氧化途径启动是由 CYP3A 酶系催化进行。此后, Sontag 等^[29] 进一步实验结果表明, 真正启动维生素 E 侧链基团降解的不是 CYP3A 酶系, 而是 CYP4F2 酶系。 α -生育酚侧链基团降解机制见图 4^[29,30]。对于生育三烯酚的侧链降解, 由于存在不饱和双键, 因此除了需要启动 ω -氧化和 β -氧化的酶外, 还需要 2,4-二烯脂酰 CoA 还原酶、3,2-烯脂酰 CoA 异构酶、烯脂酰 CoA 水合酶、 β -羟脂酰 CoA 差向酶等额外酶系对不饱和双键进行降解。 γ -生育三烯酚侧链基团降解机制见图 5^[29]。

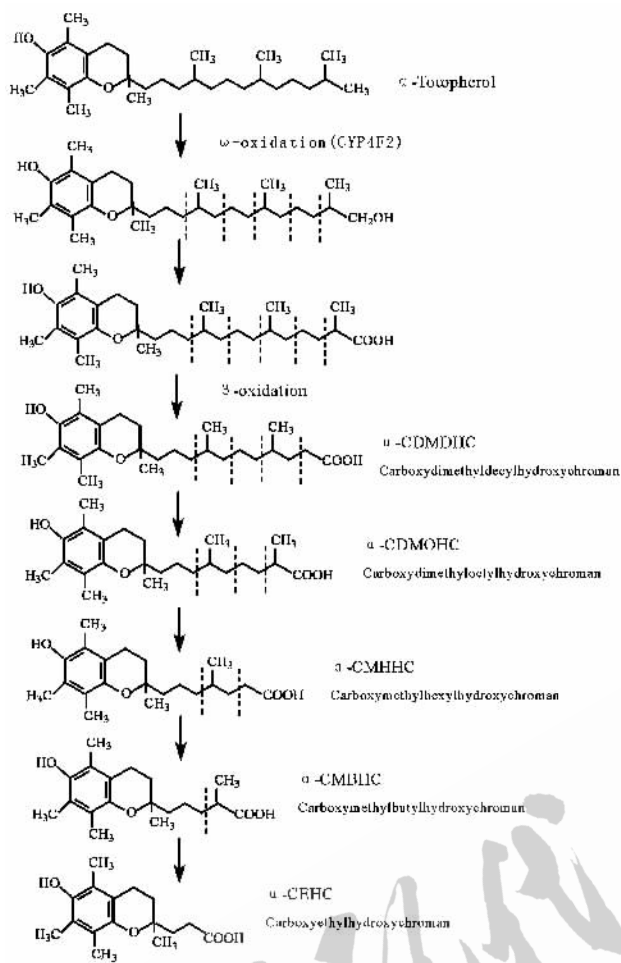


图4 α -生育酚侧链基团降解机制

Fig 4 Mechanism of α -tocopherol side chain degradation

参考文献

- [1] 刘吉成, 瞿伟宇. 维生素E的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(2): 116.
- [2] Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, Salonen JT, *et al.* The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research [J]. Am J Clin Nutr. 2002, 76: 703.
- [3] Sheppard AJ, Pennington JAT, Weihrauch JL. Analysis and distribution of vitamin E in vegetable oils and foods[A]. In: Packer L, Fuchs J. Vitamin E in Health and Disease[M]. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993, 9.
- [4] Weiser H, Riss G, Kormann AW. Biodiscrimination of the eight α -tocopherol stereoisomers results in preferential accumulation of the four 2R forms in tissues and plasma of rats [J]. J Nutr, 1996, 126: 2539.
- [5] Hosomi A, Arita M, Sato Y, *et al.* Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs [J]. FEBS Lett, 1997, 409: 105.
- [6] 顾景范, 邵继智. 临床营养学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1992, 95.
- [7] Scherf H, Machlin LJ, Frye TM, *et al.* Vitamin E biopotency: comparison of various 'natural-derived' and chemically synthesized α -tocopherols [J]. Anim Food Sci Tech, 1996, 59: 115.

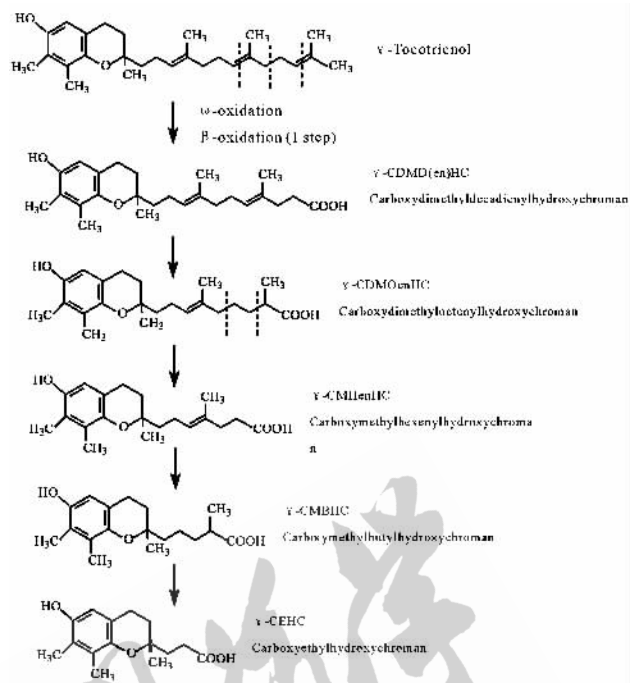


图5 γ -生育三烯酚侧链基团降解机制

Fig 5 Mechanism of γ -tocotrienol side chain degradation

- [8] Weiser H, Vecchi M. Stereoisomers of α -tocopheryl acetate. II. Biopotencies of all eight stereoisomers, individually or in mixtures, as determined by rat resorption-gestation tests [J]. Int J Vit Nutr Res, 1982, 52: 351.
- [9] Drevon CA. Absorption, transport and metabolism of vitamin E [J]. Free Rad Res Commun, 1991, 14: 229.
- [10] Traber MG, Rader D, Acuff RV, *et al.* Vitamin E dose-response studies in humans with use of deuterated *RRR*- α -tocopherol [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68: 847.
- [11] Combs GF. Assessment of vitamin E status in animals and man [J]. Proc Nutr Soc, 1981, 40: 187.
- [12] Dimitrov NV, Meyer C, Gilliland D, *et al.* Plasma tocopherol concentrations in response to supplemental vitamin E [J]. Am J Clin Nutr, 1991, 53: 723.
- [13] Copp RP, Wisniewski T, Hentati F, *et al.* Location of α -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders [J]. Brain Res, 1999, 822: 80.
- [14] Yakota T, Shiojiri T, Gotoda T, *et al.* Friedreich-like ataxia with retinitis pigmentosa caused by the His 101 Gln mutation of the α -tocopherol transfer protein gene [J]. Ann Neurol, 1997, 41: 826.
- [15] Zimmer S, Stocker A, Sarbolouki MN, *et al.* A novel human tocopherol-associated protein: cloning, *in vitro* expression, and characterization [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 25672.
- [16] Dutta-Roy AK, Leishman DJ, Gordon M J, *et al.* Identification of a low molecular mass (14.2 kDa) α -tocopherol-binding protein in the cytosol of rat liver and heart [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1993, 196: 1108.
- [17] Kostner GM, Oettl K, Jauhainen M, *et al.* Human plasma phospholipid transfer protein accelerates exchange/transfer of α -tocopherol between lipoproteins and cells [J]. Biochem J, 1995,

- [18] Simon EJ, Eisengart A, Sundheim L, *et al.* The metabolism of vitamin E. II. Purification and characterization of urinary metabolites of α -tocopherol [J]. J Biol Chem, 1956, 221: 807.
- [19] Ham AJ, Liebler DC. Antioxidant reactions of vitamin E in the perfused rat liver: Product distribution and effect dietary vitamin E supplementation [J]. Arch Biochem Biophys, 1997, 339: 157.
- [20] Liebler DC, Burr JA, Philips L, *et al.* Gas chromatography-mass spectrometry analysis of vitamin E and its oxidation products [J]. Anal Biochem, 1996, 236: 27.
- [21] Hayashi T, Kanetoshi A, Nakamura M, *et al.* Reduction of α -tocopherolquinone to α -tocopherolhydroquinone in rat hepatocytes [J]. Biochem Pharmacol, 1992, 44: 489.
- [22] Schultz M, Leist M, Petrzika M, *et al.* Novel urinary metabolite of α -tocopherol, 2, 5, 7, 8-tetramethyl-2 (2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? [J]. Am J Clin Nutr, 1995, 62(Suppl): 1527.
- [23] Schultz M, Leist M, Elsner A, *et al.* α -Carboxyethyl-6-hydroxychroman as an urinary metabolite of vitamin E [J]. Methods Enzymol, 1997, 282: 297.
- [24] Pope SA, Clayton PT, Muller DP. A new method for the analysis of urinary vitamin E metabolites and the tentative identification of a novel group of compounds [J]. Arch Biochem Biophys, 2000, 381: 8.
- [25] Pope SA, Burtin GE, Clayton PT, *et al.* New synthesis of (+/-)- α -CMBHC and its confirmation as a metabolite of α -tocopherol (vitamin E) [J]. Bioorg Med Chem, 2001, 9: 1337.
- [26] Schuelke M, Elsner A, Finckh B, *et al.* Urinary α -tocopherol metabolites in α -tocopherol transfer protein-deficient patients [J]. J Lipid Res, 2000, 41: 1543.
- [27] Birringer M, Drogan D, Brigelius-Flohe R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain omega-oxidation and consecutive beta-oxidation [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31: 226.
- [28] Parker RS, Sontag TJ, Swanson JE. Cytochrome P4503A-dependent metabolism of tocopherols and inhibition by sesamin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 277: 531.
- [29] Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450 omega-hydroxylase pathway of tocopherol catabolism: novel mechanism of regulation of vitamin E status [J]. J Biol Chem, 2002, 277: 25290.
- [30] Birringer M, Puger P, Kluth D, *et al.* Identities and differences in the metabolism of tocotrienols and tocopherols in HepG2 cells [J]. J Nutr, 2002, 132: 3113.