

- [35] FANALI S, ATURKI Z, DESIDERIO C, et al. Use of MDL 63246 (Hepta-Tyr) antibiotic in capillary zone electrophoresis: II. Chiral resolution of α -hydroxy acids [J]. J Chromatogr A, 1999, 838(1/2): 223-235.
- [36] ZHANG X, DAVIDIAN E W, NGUYEN T H, et al. Investigation of chiral resolution using displacement interactions with polymer networks in capillary affinity zone electrophoresis [J]. J Chromatogr A, 1996, 745(1/2): 1-8.
- [37] DESIDERIO C, ATURKI Z, FANALI S. Separation of α -hydroxy acid enantiomers by high performance capillary electrophoresis using copper(II)-L-amino acid and copper(II)-aspartame complexes as chiral selectors in the background electrolyte [J]. Electrophoresis, 1994, 15(6): 864-869.
- [38] INGELSE B A, FLIEGER M, CLAESSENS H A, et al. Ergot alkaloids as chiral selectors in capillary electrophoresis determination of the separation mechanism [J]. J Chromatogr A, 1996, 755(2): 251-259.
- [39] FANALI S, CATARCINI P, PRESUTTI C, et al. Use of short-end injection capillary packed with a glycopeptide antibiotic stationary phase in electrochromatography and capillary liquid chromatography for the enantiomeric separation of hydroxy acids [J]. J Chromatogr A, 2003, 990(1/2): 143-151.
- [40] LINHART I, ŠMEJKAL J, MLÁDKOVÁ I. Stereochemical aspects of styrene biotransformation [J]. Toxicol lett, 1998, 94(2): 127-135.

收稿日期: 2014-07-23

硫代葡萄糖苷及异硫氰酸酯的抗癌和抗氧化作用进展

林海鸣¹, 郑晓鹤¹, 周军², 朱康勤^{1,2*} (1.浙江海正药业股份有限公司新药筛选部, 浙江 台州 318000; 2.北京军海药业有限责任公司细胞分子药理中心, 北京 100141)

摘要: 目的 为硫代葡萄糖苷及异硫氰酸酯的合理利用、功能性保健产品开发和抗癌辅助药物的研制提供依据。方法 归纳总结近 10 年硫代葡萄糖苷和异硫氰酸酯的文献, 对其在植物体的分布、理化性质、抗癌和抗氧化机制等方面进行详细阐述。结果 硫代葡萄糖苷及其水解产物异硫氰酸酯具有良好的抗癌和抗氧化活性, 可以预防和治疗多种癌症, 对于由空气污染引发的呼吸系统及肺部疾病也具有较好的疗效; 硫代葡萄糖苷及异硫氰酸酯可以清除血管和机体的自由基, 保护心脑血管, 延缓衰老。结论 硫代葡萄糖苷及异硫氰酸酯开发成功功能性保健产品和抗癌辅助药具有广阔的市场前景。

关键词: 硫代葡萄糖苷; 异硫氰酸酯; 抗肿瘤; 抗氧化

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)04-0513-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.04.032

Anticancer and Antioxidant Effects of Glucosinolates and Isothiocyanates Progress

LIN Haiming¹, ZHENG Xiaohe¹, ZHOU Jun², ZHU Kangqin^{1,2*} (1.Department of New Drug Screening, Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou 318000, China; 2.Cellular and Molecular Pharmacology Center, Beijing Junhai Healthcare, Co., Ltd., Beijing 100141, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide a full scientific view addressing to reasonable application of Glucosinolates (GLs) and isothiocyanates (ITCs) such as functional health product and anticancer drugs developments. **METHODS** Summarized the scientific literature about GLs and ITCs in past 10 years. And elaborating current knowledge on three aspects: Distribution in the plant; Physical and chemical properties; Anticancer and antioxidant mechanisms. **RESULTS** GLs and ITCs have favorable anti-cancer and anti-oxidant activities which can be applied to prevent and treat a variety of cancers. They are also effective for respiratory and lung diseases caused by air pollution. In addition, GLs and ITCs can eliminate the blood vessels free radicals to protect cardiovascular and anti-aging. **CONCLUSION** GLs and ITCs have broad market prospects to become health care products and assist cancer drugs.

KEY WORDS: glucosinolates; isothiocyanates; anti-carcinogenic; anti-oxidant

硫代葡萄糖苷结合物, 又被称为硫代葡萄糖苷(Glucosinolates, GLs), 是一类含硫的植物次级代谢产物, 广泛存在于十字花科芸苔属植物中, 如西洋菜、抱子甘蓝、花椰菜、西兰花、卷心菜、

佳彩、羽衣甘蓝、辣根、白萝卜和红萝卜等^[1-2]。目前, 已知的可以合成 GLs 的植物已经达到 350 属, 3 000 种, 其中, 十字花科植物是公认的 GLs “天然合成工厂”^[3]。硫代葡萄糖苷的发现可以追

作者简介: 林海鸣, 女, 硕士, 工程师 Tel: (0576)88828271 E-mail: hmlin@hisunpharm.com
(010)88177750 E-mail: zkq@hisunpharm.com

*通信作者: 朱康勤, 男, 教授 Tel:

溯到 17 世纪早期,但直到 18 世纪 30 年代人们才从黑芥子和白芥子中分离得到^[3]。目前,有关 GLs 的科学论文已有 200 多篇^[2],120 多种结构已经被化学家成功解析^[3]。

大量流行病学研究报道十字花科蔬菜可以有效预防癌症。长期食用十字花科芸苔属的蔬菜可以显著降低胃癌、直肠癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌和黑色素瘤的患病几率^[4]。不但如此,长期食用十字花科植物可以降低 40% 由于吸烟和空气污染诱发的肺癌发病率^[5]。十字花科蔬菜中的天然产物成分多样,如:类胡萝卜素、维生素、叶酸、硒、膳食纤维、香豆素类、黄酮类化合物等。它们对抗癌也起到了不可忽视的作用。但大量研究证明,硫代葡萄糖苷的水解产物异硫氰酸酯(Isothiocyantes, ITCs)在抗肿瘤中发挥着决定性作用^[6]。

硫代葡萄糖苷(GLs)在一种被称为 β -葡萄糖苷酶(俗称黑芥子酶)的糖蛋白酶的催化下水解产生异硫氰酸酯(ITCs)。ITCs 是最具活性的 GLs 水解产物之一^[7]。ITCs 在抑制癌细胞生长的过程中,不产生对正常细胞有害物质,对淋巴系统也没有危害^[8]。

GLs 和 ITCs 还具有抗氧化、清肺作用。近年来,在大气污染、吸烟和肺部慢性感染等诱因下,各种呼吸系统疾病的发病率大幅上升。生物学家证明 ITCs 能激活 NRF2/ARE 信号通路,增强组织细胞的抗氧化能力,对多种呼吸系统和肺部疾病有预防作用^[9]。研究人员还发现通过激活 NRF2/ARE 信号通路,ITCs 可以修复巨噬细胞的吞噬能力,清除肺部异物,显著降低多种肺部疾病的发病率和死亡率^[10]。

GLs 是天然的抗氧化剂,能够防止表皮皱纹生成,补充营养,清除自由基的侵袭,延缓衰老^[11]。GLs 来源广泛,提取和合成便捷,生物活性多样,是天然保健产品的理想原料。美国 B&D 公司已将含 10% GLs 的青花椰菜多酚素食胶囊成功开发成预防癌症和肺病、抗衰老功能保健品推向市场。

笔者归纳近十年来 GLs 及 ITCs 的科学论文,从其在植物体的分布、理化性质、抗癌和抗氧化机制等方面全面系统阐述。为 GLs 及 ITCs 的合理利用、功能性保健产品开发和抗癌辅助药物的研制提供全面的背景调研和依据。

1 GLs 在植物体的分布

GLs 广泛存在于十字花科植物中,但日常蔬

菜中含有的硫苷种类有限。其中萝卜硫苷 4-甲基亚磺基丁基硫代葡萄糖苷(Glucoraphanin)和 3-甲基亚磺酰基丙基硫代葡萄糖苷(Glucoilberin)占 GLs 总量的 78%,剩下 20% 左右则主要由 1-甲基-3-吡咯基甲基硫代葡萄糖苷(Neoglucobrassicin)、吡咯-3-甲基硫代葡萄糖苷 (Glucobrassicin)、4-甲氧基吡咯-3-甲基硫代葡萄糖苷(4-Methoxyglucobrassicin)组成^[12]。

西兰花中的 GLs 主要以 3-甲基亚磺酰基丙基和 4-甲基亚磺酰基丁基硫苷为主。羽衣甘蓝、球芽甘蓝、卷心菜中主要包含有 2-丙稀基、3-丁稀基和 2-羟基-3-丙稀基硫苷。有些卷心菜和球芽甘蓝还含有 3-甲基硫丙基和 4-甲基硫丁基硫苷。中国白菜、小白菜、萝卜和焦青甘蓝的 GLs 主要成分是 3-丁稀基和 4-戊稀基硫苷^[7]。

GLs 含量即使在同种植物中也会因器官、栽培方式和生长环境的不同而产生差异。通常情况下,同种植物不同器官 GLs 的总量:种子>茎>叶>根。丙稀基硫苷、2-羟基-3-丁稀基硫苷含量:茎>叶片;4-戊稀基硫苷含量:叶片>茎;硫苷总量:茎>叶片^[13]。

光照、气候和土壤条件对种子 GLs 含量也有影响。Ewa 等^[14]发现芥子、红萝卜、白萝卜以及油菜籽种子在光照下发芽,其含量与未发芽种子的含量相比增加了 30%~70%。种子在黑暗中发芽时,GLs 增加的比例不超过 25%。气候和土壤条件也会影响植物 GLs 含量,干旱会促进芸苔属 GLs 积累;生长在水分含量高的土壤中的植物 GLs 含量高于水分含量低的土壤中的植物^[15-16]。

2 GLs 的化学性质

2.1 化学结构

Gadamer 于 1897 提出葡萄糖硫苷的结构,但当时结构并不准确,直到 1956 年, Ettlinger 和 Lundeen 更正了之前的结构,并在次年成功实现了人工合成 GLs。1970 年, Marsh 和 Waser 用 X 射线对 GLs 晶体进行分析,发现 GLs 都具有相同的基本结构式^[3],见图 1。

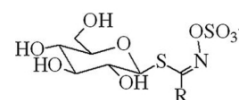


图 1 硫苷基本结构示意图

Fig. 1 The basic structure of glucosinolates

硫苷由一个 β -D-葡萄糖基,一个硫化脒基和一个可变侧链 R 基组成。根据 R 基的不同可分为

3 类: ①含直或支链烷基的脂肪族硫苷, 侧链来源于丙氨酸(Ala)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、甲硫氨酸(Met)、缬氨酸(Val); ②含苯环的芳香族硫苷, 源于脯氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr); ③含吡啶环的吡啶族硫苷, 主要来自色氨酸(Trp)^[17]。GLs 是水溶性物质, 以阴离子形式存在, 不具挥发性, 热稳定性较好。在植物体内, GLs 需要经过 β -硫代葡萄糖苷水解后发挥抗癌作用^[18]。在完整的植物中, GLs 与 β -硫代葡萄糖苷, 即黑芥子酶(EC 3.2.1.147)是空间隔离的。GLs 主要存在于植物韧皮部和内皮层之间富含 S 的细胞中, 而黑芥子酶被隔离在韧皮部的薄壁组织细胞的液泡中^[19]。当硫代葡萄糖苷被磨碎或咀嚼后被细胞内液泡释放的黑芥子酶水解。黑芥子酶与 GLs 的反应需要 GLs 分子中葡萄糖残基的 C2 羟基参与。反应第 1 步是硫代葡萄糖苷键断裂, 得到 D-葡萄糖和不稳定糖苷配基(磺酸酯基硫氧膦酸盐), 经 Lossen 型重排生成硫氰差向异构体和恶唑烷-2-硫酮。在不同 pH 环境下, GLs 水解产物不同。GLs 如在 pH>6.5 条件下, 水解形成异硫氰酸酯(ITC), 在低 pH 时, 和 Fe^{2+} 离子的作用下则生成氰酸酯、腈类等各种化合物^[18-19], 结果见图 3。

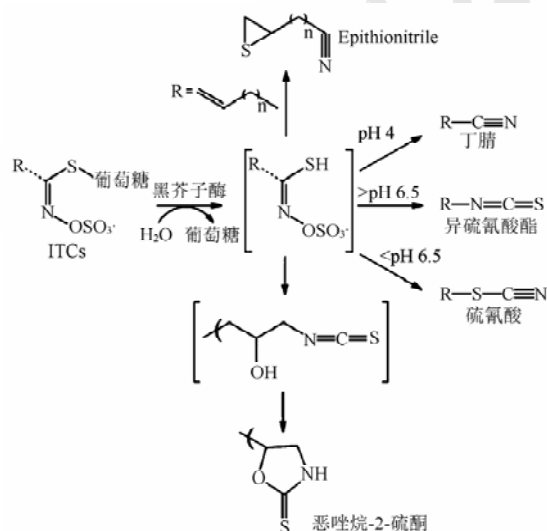


图 2 硫代葡萄糖苷及酶解产物的结构示意图

Fig. 2 The general structure of glucosinolates and their enzymatic degradation products

2.2 构效关系

GLs 水解产生的 ITCs 具有一定刺激性气味, 易挥发, 易溶于乙醇、丙酮等有机溶剂中。ITCs 在有机溶剂中相对稳定; 在水中, 随着 pH 值升高, 稳定性降低^[20-21]。GLs 和 ITCs 的抗肿瘤和抗氧化活性一直是研究领域的热点, 其中丙稀基异硫氰

酸酯(AITC)、苯基异硫氰酸酯(PITC)、苯甲基异硫氰酸酯(BITC)、苯乙基异硫氰酸酯(PEITC)、苯丙基异硫氰酸酯(PPITC)、苯丁基异硫氰酸酯(PBITC)、苯己基异硫氰酸酯(PHITC)、4-甲磺酰基丁基异硫氰酸酯(SFN)是研究最多的异硫氰酸酯衍生物, 结构见图 3^[22]。

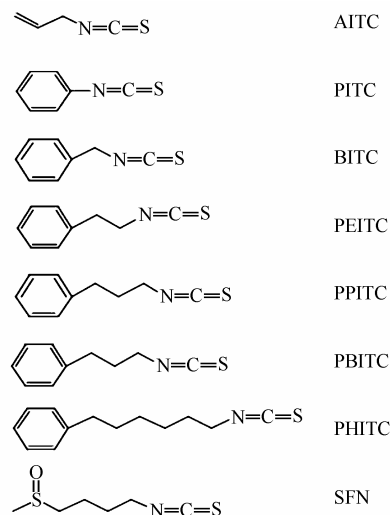


图 3 异硫氰酸酯主要衍生物的结构示意图

Fig. 3 The structures of main isothiocyanates

苯基烷基硫氰异酸酯的烷基链长短对其抑瘤作用有显著影响。当烷基数在 1~6 之间时, 烷基链越长, 抗癌活性越强。如: 苯己基异硫氰酸酯的抗癌活性是苯甲基异硫氰酸酯的 50~100 倍^[23]。但当烷基数在 8~10 之间时, 随着烷基链增加, 抗癌活性反而降低, 如: 苯辛基异硫氰酸酯对大鼠肝细胞 PK450 同工酶的抑制作用明显强于苯葵基异硫氰酸^[24]。

研究发现侧链 R 基带有稀基功能团的 GLs 具有明显的抗氧化活性, 如 4-甲基硫基-3-丁稀基硫代葡萄糖苷和 $\text{H}_2\text{O}_2/t\text{-BuOOH}$ 结合生成 4-甲基亚砷基-3-丁稀基硫代葡萄糖苷, 降低 H_2O_2 自由基阳离子活性, 起到抗氧化作用^[25]。有报道显示, GLs 侧链的甲基硫原子可作为供电子体, 参与抗氧化反应, $\text{CH}_3\text{-S}$ 基团被氧化成 $\text{CH}_3\text{-S=O}$ ^[26]。ITCs 的结构对其抗氧化能力也有影响。人工合成的 ITCs 对 ARE 的激活能力主要取决于结构中侧链的功能团和甲稀基($-\text{CH}_2-$)数量。功能团包括: 甲基亚硫酰氨、吗啉、甲稀二氧苯、四氢化呋喃和甲氧基团。它们均能激活 ARE 活性。其中含有 6 个环结构(如稀酰吗啉)的 ITCs 相对活性较强。烷基和芳香族异硫氰酸酯侧链上的碳原子邻近必须有一个氢原子才具有抗氧活性, Auemduan 证实, 侧链碳

导细胞周期阻滞, $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ AITC, $2.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ BITC 和 PEITC 均能引起细胞周期延长。不同的异硫氰酸酯衍生物调控细胞周期的不同阶段。AITC 对 HL60 细胞周期 G1 期和 PC-3 细胞 G2/M 期产生影响, 而 BITC 可中止 HL60 细胞在 G1 和 G2/M 期分裂。SFN 能抑制 LM8 细胞和人肺癌细胞 LTP-A2 生长并造成细胞 G2/M 期阻滞^[39]。进一步研究发现, BITC 主要是通过 ERK(Thr202/Thy204)、JNK(Thr183/Tyr185)信号通路延长细胞周期。SFN 诱导细胞周期阻滞是通过激活 p21(CIP1/WAF1)和抑制 Cdc2/Cyclin B1。PEITC 延长口腔鳞状癌、多发性骨髓瘤、成骨肉瘤、乳腺癌细胞的 G0/G 周期和前列腺肿瘤细胞的 G2/M 周期可能与 p53 有关。AITC 阻滞细胞分裂作用于细胞周期 G2/M 是通过抑制细胞周期调节蛋白 B1、Cdc25B、Cdc25C^[30]。

3.4 ITCs 诱导细胞凋亡

ITCs 诱导细胞凋亡最先被 Yu 等^[31]发现, $10\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ BITC、PEITC 和 SFN 能使 Hela 细胞核皱缩, 磷脂酰丝氨酸外翻呈现出明显的细胞凋亡。 $10\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ PEITC, 4 h 就可以造成 DNA 片段化。Huang 等^[40]报道在表皮 JB6 细胞中, PEITC 诱导细胞凋亡是通过 p53-依赖的信号通路实现。但对于某些细胞(如 HT29)则不是通过 p53 通路实现的。

PEITC 和 AITC 可以通过诱导细胞凋亡抑制白血病细胞(HL60)生长。HL60 在经 PEITC 和 AITC 处理后, 可迅速激活 caspase-3/caspase-8 的活性, 但不影响 caspase-1 的活性。caspase-8 抑制剂 Z-IETD-fmk 能阻断细胞凋亡, 而 caspase-3 和 caspase-1 抑制剂则不能, 说明在 HL60 细胞中, ITCs 诱导细胞凋亡, caspase-8 起关键作用, caspase-3 只起到补充作用^[41]。Fimognari 等^[42]发现 SFN 在髓母细胞瘤和人胰腺癌细胞中也能诱导细胞凋亡。SFN 诱导的细胞死亡伴随着促凋亡蛋白 bax 的升高, 细胞色素 c 的释放。JNK 的阻断剂 SP600125 能抑制 PEITC 介导的细胞凋亡和细胞色素 c 的释放及 caspase-3 的激活^[43]。在 OVCAR-3 细胞中, PEITC 能抑制 Akt 和 ERK1/2 信号通路同时激活促凋亡 p38 和 JNK1/2 信号通路^[44]。

3.5 ITCs 联合治疗的应用

联合给药能通过多种不同抗癌机制来杀死肿瘤细胞、增强抗癌作用。研究表明, ITCs 是广谱抗癌天然产物, 能和多种抗癌药物联合使用增加抗癌疗效, 目前对 ITCs 的单独和联合用药进行了

大量临床研究^[30]。放射疗法是治疗癌症的重要手段之一, 但放射治疗的过程中能激活癌症细胞信号通路如 AKT、ERK、MCL-1 导致疗效减弱。放疗和 SFN 联合治疗则能抑制 AKT、ERK、MCL-1 活化。Sahu 等^[45]采用 ITCs 和放疗联合治疗, 能明显增加胰腺癌细胞凋亡、caspase-3 分裂, 激活 p38。ITCs 和抗癌药物顺铂、阿霉素、紫杉醇、二甲双胍等联用均表现出明显的协同效应。BITC、PEITC 和顺铂联用能抑制 β -微管蛋白聚合, 促进细胞凋亡, 同时对顺铂产生耐受的肿瘤细胞也有增效作用^[46-47]。PEITC、SFN 和阿霉素、依托泊甙联用时, PEITC 和 SFN 能抑制抗凋亡蛋白如 PKC($\alpha\beta\epsilon$)和端粒酶, 同时阿霉素和依托泊甙能增加促凋亡蛋白 PKC6 表达, 促进细胞凋亡^[48]。大部分 ITCs 和化学药物联用表现为抗肿瘤的协同作用, 但也有研究发现, SFN 和五氟尿嘧啶联用在正常细胞中调节 G2/M 细胞周期, 起到拮抗作用, 暗示 SFN 和五氟尿嘧啶联用能保护正常细胞^[49]。ITCs 和其他抗癌方式联合应用可提高肿瘤细胞对放疗和化疗药物的敏感性, 也能保护正常细胞, 具有重要的临床应用价值。

4 GLs 和 ITCs 的抗氧化作用

世界卫生组织(WHO)最新发布一份报告显示, 全球每年约有 700 万人死于空气污染。空气污染已成为最大的单一环境健康风险。我国的气象数据显示, 2013 年, 雾霾波及 25 个省份, 100 多个大中型城市, 全国平均雾霾天数达 29.9 d, 创 52 年来之最。雾霾严重影响人们的身体健康。雾霾中的 PM2.5 进入肺组织后不仅影响肺泡巨噬细胞的吞噬功能, 而且会影响肺上皮细胞膜的通透性和流动性, 造成细胞内容物漏出, 导致细胞死亡。不但如此, PM2.5 颗粒可刺激支气管上皮细胞产生自由基。肺泡巨噬细胞通过吞噬颗粒物后释放出大量的活性氧或自由基, 引起肺组织病变, 对组织细胞造成损伤, 诱发哮喘、气管炎、慢性阻塞性肺炎乃至肺癌^[50]。

4.1 GLs 抗氧化作用

抗氧化剂能帮助捕获和清除自由基, 从而减少自由基对机体的损害。自由基在低浓度时是重要的信号分子, 但高浓度自由基存在与心血管疾病、癌症、肺部疾病、高血压、神经退行性疾病和自身免疫疾病都有相关性^[51]。大量研究报道 GLs 具有直接清除自由基的能力。早期研究认为, 带有烯基官能团的 GLs 具有明显的抗氧化作用。

如 Glucoraphasatin(4-甲基硫基-3-丁稀基硫代葡萄糖苷)降低 ABTS^{·+}、DPPH[·]自由基阳离子的活力,起到抗氧化作用^[52]。乙烯基硫醚基团的硫原子能够作为电子供体,中和活性过氧自由基,不会阻断自氧化的电子传递链,使其抗氧化的作用更加温和持久^[53]。最近, Cabello-Hurtado 等^[54]通过 ABTS^{·+}、DPPH[·]、ORAC 和 SRSA 4 种方法检测 GLs 是否具有直接抗氧化作用,结果显示, GLs 对 ABTS^{·+}、DPPH[·]自由基清除能力较弱,其 TE 值均<0.03,而 3-(甲基亚砷基)丙基硫代葡萄糖苷(glucoiberin)和 3-丁稀基硫代葡萄糖苷(gluconapin)的自由基清除能力稍高(TE 值 0.13, 0.08);在 ORAC 和 SRSA 试验中, GLs 表现出较强的抗氧化能力,特别是吲哚-3-甲基硫代葡萄糖苷(glucobrassicin),其 TE 值最高达 2.9。但各种 GLs 之间没有协同或拮抗关系。Natella 等^[55]对 15 种 GLs 在 ABTS^{·+}和铜离子诱导 LDL 产生自由基的实验检测中发现,吲哚-3-甲基硫代葡萄糖苷(glucobrassicin)对 ABTS^{·+}的清除能力明显强于水溶性维生素,在清除铜离子诱导 LDL 产生的自由基时,发现 2-苯基乙基硫代葡萄糖苷(gluconasturtiin)和对羟基苯甲基硫代葡萄糖苷(sinalbin)对过氧自由基和烷氧自由基都具有清除能力。对羟基苯甲基硫代葡萄糖苷的抗氧化能力在 NADPH/Fe 诱导微粒体脂质过氧化试验中也得到证实。不同的实验方法得出不同 GLs 抗氧化能力,可以推测不同种类 GLs 对不同自由基的清除能力可能不同。

4.2 ITCs 抗氧化作用对呼吸系统疾病的影响

实验证明,ITCs 的抗氧化能力高于 GLs,ITCs 对脂质过氧化物的清除能力远强于 GLs^[54]。ITCs 通过调节 Nrf2/ARE 信号通路诱导 Phase II 酶清除 ROS,从而起到抗氧化作用^[56]。ROS 介导的蛋白质硝基化导致机体损伤:NO 与 O₂^{·-}反应生成过氧亚硝酸盐阴离子(ONNO⁻),ONNO⁻抑制肺泡表皮活性物质生成,诱导脂质过氧化物反应,改变丝裂酶原和酪氨酸激酶活性,损伤肺上皮细胞^[57-58]。ROS 还诱导细胞中炎症因子释放,增强单核细胞、中性粒细胞与内皮细胞间的相互作用,诱发慢性炎症性疾病^[59]。

研究表明,PEITC 和 SFN 联用可抑制 RAW 264.7 细胞中 iNOS、COX-2、PGE₂ 蛋白表达抑制炎症因子释放,降低与炎症相关疾病的发病率^[60]。

Riedl 等^[61]通过临床实验验证 SFN 对人气管

上皮细胞中 Phase II 酶的影响发现,SFN 诱导人上皮细胞 Phase II 酶 mRNA 和淋巴细胞中 NQO1 蛋白表达,以达到预防和治疗哮喘及肺部疾病的效果。绝大部分慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)患者巨噬细胞吞噬能力下降,这种缺陷导致慢性阻塞性肺病患者的发病和死亡主要由于急性发作周期细菌感染(如雾霾侵袭)。美国约翰斯·霍普金斯大学研究人员发现,ITCs 能激活 NRF2/ARE 信号通路,修复巨噬细胞的吞噬能力,清除慢性阻塞性肺中死亡的细胞和外来的细菌,显著降低了慢性阻塞性肺炎的发病率和死亡率^[10]。

4.3 ITCs 抗氧化作用对其他疾病的影响

Liu 等^[62]报道, SFN 能明显减弱 H₂O₂ 对 FHL124 细胞造成细胞毒性和凋亡,同时抑制 H₂O₂ 诱导 DNA 损伤,因此 SFN 可以通过抗氧化应激来预防白内障。紫外辐射能直接导致自由基的产生和 DNA 损伤,诱发皮肤炎症,甚至皮肤癌。Paul Talalay 从生长 3 d 的西兰花幼苗中分离得到 SFN,能上调人和小鼠皮肤中的 Phase II 酶,抑制 UVR 诱导的人皮肤炎症和小鼠水肿以及在 311 nm UVR 照射下红斑形成^[29]。还有报道显示,低剂量 SFN 和 raphasatin(RPS)能延缓衰老,0.25 μmol·L⁻¹ SFN 和 RPS 对 H₂O₂ 诱导的间充质干细胞(MSC) DNA 损伤有修复作用,可以促进 DNA 修复基因的表达和 MSC 细胞增殖,延缓细胞凋亡和衰老^[63]。

5 展望

《神农本草》和《本草纲目》记载:“上药养命以应天,无毒、多服、久服不伤人。欲轻身益气,不老延年者,本上经。”南朝名医陶弘景说:“上品药性,亦能遣疾。但势力和厚,不为速效。岁月常服必获大益。”人类食用西兰花、萝卜等十字花科蔬菜已有几千年的历史。食用十字花科蔬菜可预防肺部疾病、癌症和延缓衰老,且无毒副作用,可为上品药膳食材。十字花科植物中重要的活性成分 GLs 及水解产物 ITCs 在烹饪过程中易流失。不但如此, GLs 在体内的转化率个体差异大(1%~40%的 GLs 通过人体肠道菌群中的黑芥子酶可被转化为 ITCs)^[64]。直接食用,虽然也有预防和治疗多种疾病的作用,但 GLs 如果未能及时分解成 ITCs,其抗癌、抗炎、抗衰老的生物活性无法得到有效利用。因而,从植物中提取合成 GLs 和 ITCs,合理利用,开发功能性保健品和抗癌辅助药物无疑具有广阔的科研前景和产业价值。

我国每年新发肿瘤病例 312 万, 每分钟有 6 人被确诊为恶性肿瘤, 癌症死亡率为 13%^[65]。癌症大有超过心血管疾病成为人类头号杀手的趋势。近几年来, 肿瘤化疗取得很大进步。肿瘤患者的生命也得以明显延长。特别是白血病和淋巴瘤的治疗有了突破性进展。但占恶性肿瘤 90% 的实体瘤的治疗仍裹足不前。ITCs 作为天然的抗癌和抗氧化活性物质备受青睐, 人们发现 ITCs 单独或和其他抗癌方式联合应用能显著增强抗癌作用, 并能保护正常细胞。ITCs 无疑是抗癌药物良好辅助药物。

REFERENCES

- [1] MCNAUGHTON S A, MARKS G C. Development of a food composition database for the estimation of dietary intakes of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables [J]. *Br J Nutr*, 2003, 90(3): 687-697.
- [2] EDIAGE E N, DI MAVUNGU J D, SCIPPO M L, et al. Screening, identification and quantification of glucinolates in black radish (*Raphanus sativus* L. niger) based dietary supplements using liquid chromatography coupled with a photodiode array and liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(28): 4395-405.
- [3] FAHEY J W, ZALCMANN A T, TALALAY P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(1): 5-51.
- [4] FAHEY J W, WEHAGE S L, HOLTZCLAW W D, et al. protection of humans by plant glucosinolates: efficiency of conversion of glucosinolates to isothiocyanates by the gastrointestinal microflora [J]. *Cancer Prev Res(Phila)*, 2012, 5(4): 603-611.
- [5] TANG L, ZIRPOLI G R, JAYAPRAKASH V, et al. Cruciferous vegetable intake is inversely associated with lung cancer risk among smokers: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2010(10): 162-171.
- [6] MUSK S R, SMITH T K, JOHNSON I T. On the cytotoxicity and genotoxicity of allyl and phenethyl isothiocyanates and their parent glucosinolates sinigrin and gluconasturtiin [J]. *Mutat Res*, 1995, 348(1): 19-23.
- [7] MARIA T, RICHARD M. Glucosinolates, isothiocyanates and human health [J]. *Phytochem Rev*, 2009, 8(1): 269-282.
- [8] BARILLARI J, IORI R, PAPI A, et al. Kaiware Daikon (*Raphanus sativus* L.) Extract: A Naturally Multipotent Chemopreventive Agent [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(17): 7823-7830.
- [9] FAHEY J W, TALALAY P. Antioxidant Functions of Sulforaphane: a Potent Inducer of Phase II Detoxication Enzymes [J]. *Food Chem Toxicol*, 1999, 37(9/10): 973-979.
- [10] HARVEY C J, THIMMULAPPA R K, SETHI S, et al. Targeting Nrf2 signaling improves bacterial clearance by alveolar macrophages in patients with COPD and in a mouse model [J]. *Sci Translational Med Home*, 2011, 3(78): 78-89.
- [11] ZANICHELLI F, CAPASSO S, CIPOLLARO M, et al. Dose-dependent effects of R-sulforaphane isothiocyanate on the biology of human mesenchymal stem cells, at dietary amounts, it promotes cell proliferation and reduces senescence and apoptosis, while at anti-cancer drug doses, it has a cytotoxic effect [J]. *Age(Dordr)*, 2012, 34(2): 281-293.
- [12] MERETE H, PETER M, HILMER S, et al. Glucosinolates in Broccoli stored under controlled Atmosphere [J]. *J Amer Soc Hort Sci*, 1995, 12(6): 1069-1074.
- [13] BRADSHAW J E, HEANEY R K, WILLIAM H, et al. The glucosinolate content of some fodder brassicas [J]. *J Sci Food Agric*, 1984, 35(9): 977-987.
- [14] CISKI E, HONKE J, KOZŁOWSKA H. Effect of light conditions on the contents of glucosinolates in germinating seeds of white mustard, red radish, white radish, and rapeseed [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(19): 9087-9093.
- [15] WITTSTOCK U, HALKIER B A. Glucosinolates research in the Arabidopsis era [J]. *Trends Plant Sci*, 2002, 7(6): 263-270.
- [16] JENSEN C R, MOGENSEN V O, MORTENSEN G, et al. Seed glucosinolate, oil and protein contents of field-grown rape affected by soid drying and evaporative demand [J]. *Field Crop Res*, 1996(47): 93-105.
- [17] HALKIER B A, GERSHENZON J. Biology and biochemistry of glucosinolates [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2006(57): 303-333.
- [18] ROSA E A S, HEANEY R K, FENWICK G R, et al. Glucosinolates in crop plants [J]. *Hort Rev*, 1997(19): 99-215.
- [19] ALBENA T, DINKOVA-KOSTOVA. Chemoprotection against cancer by isothiocyanates: A focus on the animal models and the protective mechanisms [J]. *Top Curr Chem*, 2013, 329: 179-202.
- [20] OHM Y, TAKATANI K S. Decomposition rate of allyl isothiocyanate in aqueous solution [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1995, 59(1): 102-103.
- [21] SEKIYAMA Y, MIZUKAMI Y, TAKADA A, et al. Vapor pressure and stability of allyl isothiocyanate [J]. *Food Hygien Soc Japan*, 1994, 35(4): 365-370.
- [22] CONAWAY C C, YANG Y M, CHUNG F L. Isothiocyanates as cancer chemopreventive agents: their biological activities and metabolism in rodents and humans [J]. *Curr Drug Metab*, 2002, 3(3): 233-255.
- [23] MORSE M A, EKLIND K I, HECHT S S, et al. Structure-activity relationships for inhibition of 4-(methyl nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-butanone lung tumorigenesis by aralkyl isothiocyanate in A/J mice [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(7): 1846-1850.
- [24] CONAWAY C C, JIAO D, CHUNG F L. Inhibition of rat liver cytochrome P450 isozymes by isothiocyanates and their conjugates: a structure-activity relationship study [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(11): 2423-2427.
- [25] MONTAUT S, BARILLARI J, IORI R, et al. Glucoraphasatin: chemistry, occurrence, and biological properties [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(1): 6-12.
- [26] PAPI A, ORLANDI M, BARTOLON G, et al. Cytotoxic and antioxidant activity of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate from *Raphanus sativus* L. (Kaiware Daikon) sprouts [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(3): 875-883.
- [27] PRAWAN A, KEUM Y S, KHOR T O, et al. Structural Influence of Isothiocyanates on the Antioxidant Response Element (ARE)-Mediated Heme Oxygenase-1 (HO-1) Expression [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(4): 836-844.
- [28] ZHANG Y, CALLAWAY E C. High cellular accumulation of sulforaphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate [J]. *Biochem*, 2002, 364(pt 1): 301-307.
- [29] TALALAY P, FAHEY J W, HEALY Z R, et al. Sulforaphane mobilizes cellular defenses that protect skin against damage by UV radiation [J]. *PNAS*, 2007, 104(44): 17500-17505.
- [30] GUPTA P, KIM B, KIM S H, et al. Molecular targets of isothiocyanates in cancer: Recent advances [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(8): 1-23.
- [31] YU R, JIAO J J, DUH J L, et al. Phenethyl isothiocyanate, a natural chemopreventive agent, activates c-jun n-terminal kinase 1 [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(13): 2954-2959.
- [32] CHEN Y R, WANG W F, KONG A N, et al. Molecular mechanisms of c-Jun N-terminal kinase-mediated apoptosis

- induced by anticarcinogenic isothiocyanates [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(3): 1769-1775.
- [33] PATTEN E J, DELONG M J. Temporal effects of the detoxification enzyme inducer, benzyl isothiocyanate: activation of c-Jun N-terminal kinase prior to the transcription factors AP-1 and NFκB [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(1): 149-155.
 - [34] BOREDDY S R, PRAMANIK K C, SRIVASTAVA S K. Pancreatic tumor suppression by benzyl isothiocyanate is associated with inhibition of PI3K/AKT/FOXO pathway [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1784-1795.
 - [35] LIN J F, TSAI T F, LIAO P C, et al. Benzyl isothiocyanate induces protective autophagy in human prostate cancer cells via inhibition of mTOR signaling [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 406-414.
 - [36] BATRA S, SAHU R P, KANDALA P K, et al. Benzyl isothiocyanate-mediated inhibition of histone deacetylase leads to NF-κB turnover in human pancreatic carcinoma cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1596-1608.
 - [37] SRIVASTAVA S K, SINGH S V. Cell cycle arrest, apoptosis induction and inhibition of nuclear factor kappa B activation in anti-proliferative activity of benzyl isothiocyanate against human pancreatic cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(9): 1701-1709.
 - [38] HASEGAWA T, NISHINO H, IWASHIMA A. Isothiocyanates inhibit cell cycle progression of HeLa cells at G2/M phase [J]. *Anticancer Drugs*, 1993, 4(2): 273-279.
 - [39] WU X, ZHOU Q H, XU K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs [J]. *Acta Pharmacol*, 2009, 30(5): 501-512.
 - [40] HUANG C, MA W Y, LI J, et al. Apoptosis induction by arsenic: mechanisms of action and possible clinical applications for treating therapy-resistant cancers [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(18): 4102-4106.
 - [41] XU K, THORNALLEY P J. Studies on the mechanism of the inhibition of human leukaemia cell growth by dietary isothiocyanates and their cysteine adducts *in vitro* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(2): 221-231.
 - [42] FIMOENARI C, LENZI M, HRELIA P. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates and anthocyanins: mechanisms of action and Structure-activity relationship [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(5): 440-447.
 - [43] KONG A N, MANDLEKAR S, YU R, et al. Pharmacodynamics and toxicodynamics of drug action: signaling in cell survival and cell death [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(6): 790-798.
 - [44] SATYAN K S, SWAMY N, DIZON D S, et al. Phenethyl isothiocyanate (PEITC) inhibits growth of ovarian cancer cells by inducing apoptosis: role of caspase and MAPK activation [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1): 261-270.
 - [45] SAHU R P, EPPERLY M W, SRIVASTAVA S K. Benzyl isothiocyanate sensitizes human pancreatic cancer cells to radiation therapy [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2009(1): 568-576.
 - [46] WANG X, GOVIND S, SAJANKILA S P, et al. Phenethyl isothiocyanate sensitizes human cervical cancer cells to apoptosis induced by cisplatin [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(10): 1572-1581.
 - [47] DI PASQUA A J, HONG C, WU M Y, et al. Sensitization of non-small cell lung cancer cells to cisplatin by naturally occurring isothiocyanates [J]. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23(8): 1307-1309.
 - [48] MUKHERJEE S, DEY S, BHATTACHARYA R K, et al. Isothiocyanates sensitize the effect of chemotherapeutic drugs via modulation of protein kinase C and telomerase in cervical cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 330(1/2): 9-22.
 - [49] MILCZAREK M, MISIEWICZ-KRZEMIŃSKA I, LUBELSKA K, et al. Combination treatment with 5-fluorouracil and isothiocyanates shows an antagonistic effect in Chinese hamster fibroblast cells line-V79 [J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68(3): 331-342.
 - [50] LI Y R, ZHAO Y F. Effect of PM2.5 on the respiratory system [J]. *Chin J Lung Dis(Electronic Edition)[中华肺部疾病杂志(电子版)]*, 2013, 6(4): 71-73.
 - [51] SZYDŁOWSKA-CZERNIAK A, BARTKOWIAK-BRODA I, KARLOVIC I, et al. Antioxidant capacity, total phenolics, glucosinolates and color parameters of rapeseed cultivars [J]. *Food Chemistry*, 2011, 127(2): 556-563.
 - [52] BARILLARI J, CERVELLATI R, COSTA S, et al. Antioxidant and choleretic properties of *Raphanus sativus* L sprouts (Kaiware Daikon) extract [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(26): 977-9778.
 - [53] PAPI A, ORLANDI M, BARTOLINI G, et al. Cytotoxic and antioxidant activity of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate from *Raphanus sativus* L. (Kaiware Daikon) sprouts [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(3): 875-883.
 - [54] CABELLO-HURTADO F, GICQUEL M, ESNAULT M. Evaluation of the antioxidant potential of cauliflower (Brassica oleracea) from a glucosinolate content perspective [J]. *Food Chem*, 2011, 132(2): 1003-1009.
 - [55] NATELLA F I, MALDINI M, LEONI G, et al. Glucosinolates redox activities: Can they act as antioxidants [J]. *Food Chem*, 2014(149): 226-232.
 - [56] DICKINSON D A, LEVONEN A L, MOELLERING D R, et al. Human glutamate cysteine ligase gene regulation through the electrophile response element [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 37(8): 1152-1159.
 - [57] MARWICK J A, KIRKHAM P A, STEVENSON C S, et al. Cigarette smoke alters chromatin remodeling and induces proinflammatory genes in rat lungs [J]. *Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31(6): 633-642.
 - [58] ITO K, HANAZAWA T, TOMITA K, et al. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL-8 gene expression: role of tyrosine nitration [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(1): 240-245.
 - [59] WANG M F, DAI A G, HU R C. The regulation of antioxidant by Nrf2 and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Med(国际内科学杂志)*, 2008, 35(2): 120-124.
 - [60] CHEUNG K L, KHOR T O, KONG A N. Synergistic effect of combination of phenethyl isothiocyanate and sulforaphane or curcumin and sulforaphane in the inhibition of inflammation [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(1): 224-231.
 - [61] RIEDL M A, SAXON A, DIAZ-SANCHEZ D. Oral sulforaphane increases Phase II antioxidant enzymes in the human upper airway [J]. *Clin Immunol*, 2009, 130(3): 244-251.
 - [62] LIU H, SMITH A J, LOTT M C, et al. Sulforaphane can protect lens cells against oxidative stress: implications for cataract prevention [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5236-5248.
 - [63] ZANICHELLI F, CAPASSO S, DI BERNARDO G, et al. Low concentrations of isothiocyanates protect mesenchymal stem cells from oxidative injuries, while high concentrations exacerbate DNA damage [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(9): 964-974.
 - [64] FAHEY J W, WEHAGE S L, HOLTZCLAW W D, et al. Protection of Humans by Plant Glucosinolates: Efficiency of Conversion of Glucosinolates to Isothiocyanates by the Gastrointestinal Micro flora [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012, 5(4): 603-611.
 - [65] HE J, ZHAO P, CHEN W Q. 2012 China tumor registry annual report(2012 中国肿瘤登记年报) [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 42-43.

收稿日期: 2014-6-30