

柑橘果实中抗癌活性物质的研究现状和前景

方修贵¹ 戚行江² 胡安生¹

R28 A

1(浙江省柑橘研究所, 黄岩, 318020) 2(浙江省农业科学院园艺研究所, 杭州, 310021)

摘要 从柑橘果实中(幼果、果皮、果汁、种子)提取分离具有抗癌药理作用的活性物质,在国内外受到关注。研究表明,至少在3大类物质中即类胡萝卜素(carotenoid)、黄酮类化合物(flavonoids)及柠檬苦素类(limonoids)的抗癌作用已被评价,其中从上述3类物质中分离获得并鉴定的番茄红素(lycopene)、柑橘苷配基(naringenin)和柠檬苦素(limonin)等9种活性物质具有抗癌作用,β-胡萝卜素(β-carotene)可能对艾滋病有预防作用,更支持了上述的评价。

关键词 柑橘, 抗癌活性物质, 柠檬苦素

柑橘类果实历来是我国传统的中药材,随着柑橘综合利用的深入开展和新技术的应用,柑橘果实中具有抗现代疾病,尤其是抗肿瘤的功效成分逐步被提取和分离出来,这无疑为提高柑橘这一优势农产品的经济效益和竞争力开辟了一条广阔的途径,同时亦增加了抗现代疾病新药的天然药源。文中综述了柑橘中存在的抗癌活性物质的研究现状并对此作出评价。

1 柑橘药用价值成分的开发

柑橘是我国优势农产品^[1],作为传统中药材,柑橘果皮称陈皮、种子称橘核、幼果或幼果皮称青皮,中、内果皮间的维管束群称橘络,均以理气和胃、化痰降逆入方剂;枳的幼果称枳实,不成熟的青果横切两半称枳壳,具有破气消积、化痰消痞之功效,代代橘的幼果亦作枳入药^[2-5]。随着我国柑橘生产的跨越式发展,20世纪80年代以来,柑橘综合利用的研究开发取得了令人满意的结果,特别是食品添加剂、饮料等方面取得的成果已成为柑橘业新的经济增长点,大大提升了柑橘果品的附加值^[6-10]。最受关注的是,已经从柑橘果实及其加工后的废弃物中,发现并提取出对现代疾病谱中的疾病具有防治作用的活性功效成分,而首先被应用于临床治疗心

血管病的辅助药物,是从柑橘果皮中提取的二氢黄酮类化合物“橙皮苷”^[11,12]。由于人类要求对获得药物的“绿色”保证,使得天然药物、尤其是植物性药物在现代医疗保健中具有不可替代的地位和作用,而成为世界各国开发和研究新药物的主要来源。已经证明,对天然活性物质进行深入系统的化学与生物学活性研究,对于发现临床上有用的原型药存在极大的机会,具有开发前景的结构新类型作为先导化合物,对其结构修饰和优化以发现新药,更是一条容易取得成功的道路^[13]。

随着柑橘果实中抗肿瘤及防治现代疾病成分的深入研发,已逐渐成为天然活性物质领域中被关注的热点。Ferguson报道,属于芸香科的柑橘属中有1700个品种被当作草药使用,上世纪90年代以来,发达国家的研究者正在整理并从草药中寻找新的重要药物来源。由于人们对植物用于草药的追求,形成了一个新的学术领域即民族植物学(ethnobotany),一般将此定义为研究人们在特定的文化和区域中如何使用乡土和本土植物。在用柑橘类果实的提取成分对7类疾病作用的研究中,经统计发现,柑橘果实提取的混合物中,黄酮类化合物(flavonoids)、类胡萝卜素(carotenoid)和柠檬苦素类(limonoids)具有

第一作者: 学士, 副研究员。

收稿时间: 2003-09-16, 改回时间: 2003-10-15

抗癌活性功效^[14]。

2 柑橘类果实中抗癌物质研究现状

研究表明,从柑橘类果实中获得具有抗肿瘤药理作用活性物质至少包括:第1类是属于含氧杂环化合物的黄酮类(flavonoids),在植物中广泛分布,多以糖苷的形式存在,种类很多,柑橘果实的提取物中黄酮类化合物其基本化学结构是一样的,所以称为“类黄酮”。至少包括黄酮(flavone)和异黄酮(isoflavone)等13种主要类型的一大类化合物,此类化合物具有抗氧化(抗衰老)、抗癌、抗病毒和抗炎症作用。早在1965年威斯康新大学 Kupchan 等已在泽兰属(*Eupatorium*)中发现一种黄酮类化合物有抑制肿瘤的作用^[16],至今,已从黄酮类化合物中分离出的单体有60种^[2-4,15],黄酮中的蜜橘黄素(nobiletin)、柑橘黄酮(tangeritin)和橙黄酮(sinensetin)被研究证明有降低血沉、抑制HL-60白血病细胞生长和具有溶解癌细胞的作用。黄酮与黄酮醇的吡喃核双键被饱和的产物是黄烷酮(flavanone),其中的柑橘苷配基(柚配质 naringenin)和陈皮素(hesperetin)可以抑制致癌或艾滋病基因RNA转录酶的活性^[16-21]。同时黄酮类化合物作为对活性氧自由基的清除和对老年疾病的防治,也是当前倍受关注的研究热点之一^[22]。黄酮类物质富集于柑橘幼果中,难溶于水,溶于热醇^[15]。第2类是属于脂环族化合物中的类胡萝卜素(carotenoid),此类物质已被分离获得的大约有600余种,广泛存在于植物中,是色素群之一。我国对柑橘综合利用中,将其作为一种天然色素予以研究开发^[6,7,23,24]。近年来,类胡萝卜素对人类健康和现代疾病的防治作用的研究表明, β -胡萝卜素对一些现代疾病有防治作用,尤其对一些肿瘤的发生和发展可起到预防延缓作用,流行病学研究支持的结论是 β -胡萝卜素摄入量与肺癌发生率有显著关系,可以降低消化道的肿瘤发生,高摄入量与子宫颈癌、乳腺

癌的低发生呈正相关^[22,24,25],其对肿瘤的抑制作用是由于 β -胡萝卜素可以加强细胞缝间联络的交换能力而获得的^[26],还有研究证实它对艾滋病也有预防作用^[29]。植物类胡萝卜素代谢主链上的成员——番茄红素(lycopene)和隐黄素(cryptoxanthin),被证明对预防消化道癌有重要意义^[28-32]。Kyongcheol 报道,对济洲岛的宫川早生温州蜜柑和 Byungkyool、Dong jeongkyool 3种柑橘品种的果皮和果肉进行提取并测定了 β -隐黄素(β -cryptoxanthin),结果是宫川早生含量最高,并证明 β -隐黄素比 β -胡萝卜素具有更高的抗癌活性^[33]。此类物质可溶解于乙醚、石油醚等,难溶于甲醇、乙醇,不溶于水。第3类是脂环族化合物中变形三帖类的柠檬苦素(limonoids),在植物中大多以糖苷的形式存在,已分离出4群36种柠檬苦素类似物,植物化学家已发现了它们在植物体内的生物合成及其合成部位,在豚鼠、仓鼠的动物试验中被证明,柠檬苦素类物质,尤其是柠檬苦素(limonin)诺米林(nomilin)能诱发和激活解毒酶谷胱甘肽转移酶(Glutathione-S-transferase)的活性,而可能抑制化学致癌物质的致癌作用^[34-40],对乳腺癌细胞亦有明显的抑制生长作用^[41]。柠檬苦素是柑橘果实中的苦味物质,主要富集于果实的种子中,而且,这种富集的程度与柑橘品种和种类有关。

3 柑橘果实中抗癌物质研发前景

研究人员已经从橙、橘、柑、柚、酸橙等种类的果、花、叶、枝的水蒸馏物中(不包括有机溶解提取物和残渣部分),分别发现数种至百余种化合物。如从金柑的水蒸馏获取的精油中,已知有120种化合物,71种被鉴定。柠檬中被检的化合物有10类。枳、酸橙等可提取物,尤其是抗癌活性物质的种类、数量、物理化学性质及其可能被利用于药物开发的价值,至今尚未被认识到。法国和意大利曾经对苦橙(类似于我国的酸橙)的花、果、叶、枝的水、有机溶剂和水蒸馏的提取物进行过程

化性状的测定,表明其物理性状差异极大,而化学物质中包括了如柠檬烯、醇、酸、醛和双酯类等5大类^[3-5]。

因此,可以认为,针对柑橘这一特定的目标植物并从中研发抗肿瘤活性物质已经受到国内外相关实验室的科学家重视,并且已经发现或评价其确有抗肿瘤及现代疾病的物质存在,将其作为当前世界新药开发的重点药物——天然抗癌药,柑橘具有很大开发潜力和空间。当然,目前的研究尚处在初级阶段,这是由于:(1)未见有报告以柑橘活性物质为主的抗肿瘤或预防肿瘤的药物公布。(2)即使已被评价具有抗肿瘤药理作用的3类物质中,该类中具有抗癌作用的单体物质已被实验室定位的仍然是少数;若具抗癌作用,是直接作用于癌细胞还是预防作用也未明确定位,进入细胞水平、分子水平及动物试验的报告仍然很少,未见有临床试验报告。(3)柑橘类果实中未查明确定的物质仍然是大多数,至于具有抗肿瘤特性或对现代疾病有治疗或预防价值的化学物质是否存在,更是令人最感兴趣的课题。受到实际关注并决定其开发利用价值的关键是,具有抗肿瘤活性物质在柑橘果实或其他器官、组织中的富集程度。仅上述3类物质而言,就现有获得的报道结果而论,因其在各自实验室的提取、分离、纯化的方法路线各异,取材的品种或部位不同,也因工作目标仅是为验证某物质的存在而并不要求得率的最大化,因而所得的终端得率差异很大,甚至是一个数量级至几个数量级的差异,因此,所要求的目标活性物质在柑橘的种类、部位及生长周期或年生育期及其含量和开发价值仍然是植物学、植物化学家的艰巨任务。除了上述这些基础性的问题以外,需要形成具有市场价值的产业关键点,就是提取、分离、提纯工艺。就上述3类物质中的部分活性物质而言,存在于柑橘中的形式有很大差异,同一类中单体化学物质及其糖苷类似物繁多却性质相似,在提取中存在着专一性不强、提取物中杂质含量高、成分复杂

等诸多问题,导致目标物质分离纯化困难,高纯度的终端产品价格昂贵,而可能限制其在使用领域中的大规模应用,这也是当前许多天然产物在提取活性成分及最后形成适合于市场需要、价格合适产品所遇到的普遍问题,因此,旨在降低高纯度目标物质成本的工艺及其产业化前期研究自然成为必须解决的关键。现代技术手段的不断发展和应用于物质提取、分离、纯化和化学结构的测定,为在柑橘中抗肿瘤活性物质的最终获取和纯化提供了多种选择,为从柑橘中获取抗癌和抗现代疾病的天然成分的新药提供了技术保障。但是值得讨论和令人困惑的是,本文所评述的3类天然活性物质在植物界是广泛存在的,其中有许多植物种类所含的活性成分已进入药物的开发阶段甚至已经上市,但是对柑橘类果实中的这些抗癌物质始终停留在实验室工作的阶段,许多文献中对其的药理学评价,也是借鉴标准试剂对比而来。重要的是从发现这些成分至今差不多已有半个世纪了,而对柑橘中抗癌活性物质的认识仍然不够深入或不确切,对它的研发价值至今仍然没有定论,因此,需要多学科交叉和多部门的联合攻关,以对柑橘果实中的抗癌活性物质的研究提高到一个可实际利用的新水平。

参 考 文 献

- 1 王汝谦.园艺文摘,2003(1):1
- 2 谢成科.药用植物学.北京:人民卫生出版社,1985
- 3 肖崇厚.中药化学.上海:上海科学技术出版社,1985
- 4 张继杰.中药化学.北京:人民卫生出版社,1991
- 5 何天富.柑橘学.北京:中国农业出版社,1999
- 6 李增新,李文繁.精细化工,1997,14(2):57~59
- 7 王万森,陆海燕.食品研究与开发,1998,20(4):24~25
- 8 汪秋安,单 杨.再生资源研究,1999(9):28~30
- 9 严赞开,蔡拈斌,侯明波.农产品开发,1999,(9):11~12

- 10 范正周, 章湘云. 湖南化工, 2000, 30(4): 30~37
- 11 周小华, 康佳捷, 任 娟. 离子交换与吸附, 1994(5): 434~437
- 12 杨爱琴. 精细化工, 2002, 19(5): 259~261
- 13 王普善. 中国医药情报, 2002(4): 1~6
- 14 Ferguson J J. Extension, 2002. 10
- 15 刘米达夫(日). 植物化学. 北京: 科学出版社, 1985
- 16 Kupchan S, Knox J R. J of Pharm Sci, 1965, 54: 6
- 17 Yoshiharu Matsubara. Agric Biol Chem, 1985, 49(4): 909~914
- 18 爱知县力カンセソ々研究所. 朝日新闻, 1991-11-25
- 19 Mirano T, Abe K. British Journal of Cancer, 1995, 72: 1380~1388
- 20 赵雪梅. 天然产物开发与研究, 2001, 14(1): 89~92
- 21 赵雪梅. 中草药, 2003, 34(1): 11~13
- 22 熊皓平. 天然产物研究与开发, 2001, 13(5): 75~79
- 23 狄洛乐, 谭自丁. Food Agric, 1992, (59): 77~79
- 24 王庆伟. 中国药事, 2000, 14(1): 58~60
- 25 范立梅. 类胡萝卜素的生物学功能. 生物学通报, 2001, 30(4): 4~6
- 26 Bertram J, S, Pung A. Carcinogenesis, 1991, 12: 671
- 27 David A F. Merl, 1995, 68(1~2): 19
- 28 谭新平. 天然产物开发与研究, 2001, 13(4): 71~75
- 29 Lingen C E. L O Exp cell Rex, 1959, 16: 384~393
- 30 Giovannucci E, Ascherio A, Rim E B et al. J Natl cancer Inst, 1995, 87(23): 1767~1776
- 31 Franceschi S, Bidoli E, Vecchia L et al. Int J Cancer, 1994, 59: 181~184
- 32 Nagata Yoichi J. J Agric Food Chem, 1996, 44(2): 725~729
- 33 Kyong-cheol Ko. Food Sci Biotechnol, 2000, 9(5): 288~291
- 34 蔡护华, 桥永文男. 植物学报, 1996, 38(4): 328~336
- 35 张 红, 张艳萍. 食品与发展工业, 2000, 28(2): 80~83
- 36 Lam L K T, Li Y, Hasegawa S. J Agric Food Chem, 1989, 37: 878~886
- 37 Miller E G, Flannous R, Rivera-Hidalgo F et al. Carcinogenesis, 1989, 10: 1535~1537
- 38 Miyake M, Ozaki Y, Bennett D et al. Phytochemistry, 1992, 31: 1044~1046
- 39 长谷川信. 化学生物, 1991, 29(9): 556
- 40 松原義治. 有机合成化学协会志, 1994, 52(4): 78~87
- 41 唐莉莉, 曾祥斌. 无锡轻工大学学报, 2001, 20(2): 205~207
- 42 Akiyoshi Sawabe. Carbohydrate Research, 1999, 315: 142~147

Current Studies and Prospect on Active Substance of Anticancer Effect in Citrus Fruit

Fang Xiugui¹ Qi Xingjiang² Hu Ansheng¹

1(Zhejiang Citrus Research Institute, Huangyan, 318020)

2(Hisuticature Research Institute of Academy of Agriculture Science, Hangzhou, 310021)

ABSTRACT The isolation of active substance from citrus fruit (young fruit, peel, juice and seed) for anticancer effect has been a research topic in international community. Studies have demonstrated the positive effect existing in three types of substance, i.e., carotenoid, flavonoids, and limonoids with their anticancer effect already having been evaluated such as lycopene. Naringenin and limonin. The possible effect of β -carotene in preventing AIDS provides further evidence of the role these compounds could play in anticancer aspect.

Key words citrus, anticancer activate substance, limonoids