

松多酚类活性物质抗氧化构效关系 与作用机制研究进展

赵海田¹,王振宇^{1,2,*},程翠林¹,姚磊^{1,3},马立明¹

(1.哈尔滨工业大学食品与工程学院,黑龙江哈尔滨 150090;

2.东北林业大学林学院食品科学系,黑龙江哈尔滨 150040;

3.国家大豆工程技术研究中心,东北农业大学,黑龙江哈尔滨 150030)

摘要:研究表明,心脑血管疾病、癌症、衰老、炎症反应等多种疾病的发生都与活性氧自由基造成的氧化损伤有密切关系。因此,高效、低毒、易得的优良天然抗氧化剂的开发一直是近年研究的热点。松多酚是松科植物树皮及种子壳中富含的多酚类化合物,具有良好的抗氧化活性,是一种高效的自由基清除剂,在现代医药保健行业中日益得到重视。对松多酚的组分及结构分析、抗氧化活性构效关系及其作用机制研究进展作一综述。

关键词:松多酚,自由基,抗氧化,构效关系

Advances in antioxidant activity mechanism research and structure-activity relationship of Pine Polyphenols

ZHAO Hai-tian¹, WANG Zhen-yu^{1,2,*}, CHENG Cui-lin¹, YAO Lei^{1,3}, MA Li-ming¹

(1.School of Food Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, China;

2.School of Forestry, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China;

3.National Research Centre of Soybean Engineering and Technology, Harbin 150030, China)

Abstract: Research shows that oxidative damage related to reactive oxygen species plays an important role in many kinds of diseases including cardiovascular disease, cancer, aging, inflammation and other diseases. Hence, development of high efficiency, easy to get, low toxicity natural antioxidants has been a hot research in recent years. Pine polyphenols extracted from pine bark and pine nuts shell are efficient natural antioxidants. Pine polyphenols have strong free radical scavenging activity and have attract more and more attention in the modern pharmaceutical and healthcare industries. An overview of research about component analysis, antioxidant activity mechanism and structure-activity relationship of Pine Polyphenols were showed.

Key words: Pine Polyphenols; antioxidant; structure-activity relationship; mechanism

中图分类号:TS201.1

文献标识码:A

文章编号:1002-0306(2012)02-0458-04

据统计,目前全世界每年约有 1500 万人死于心脑血管疾病,760 万人死于癌症,心脑血管疾病和癌症已经成为威胁人类健康的头号大敌。医学研究证明,很多疾病如组织器官老化、动脉硬化症、癌症、各种炎症反应等都与过剩的活性氧自由基有关。随着经济的全球一体化,饮食及生活方式的改变,接触各种环境污染物、电离辐射、有害药物的机会越来越多,这些物质诱导人体产生大量的自由基,对人体造成各种伤害。因此,研发安全、高效的自由基清除剂(抗氧化剂),通过日常饮食调节对预防和治疗由自由基引起的心脑血管、癌症等疾病具有十分重要的

意义。很多种植物体内富含的多酚类化合物具有清除自由基的功能。近些年来对于松科植物的研究表明其体内含有大量的多酚类化合物。松多酚是一种色素抗氧化剂,由于具有特殊的分子结构和理化性质,不仅是一种安全可靠的天然食用色素,而且还可以抑制自由基的产生,清除自由基,中断自由基反应链,可以对大分子物质如 DNA 和低密度脂蛋白(low-density lipoproteins, LDL)的氧化损伤起到保护作用^[1],在机体内不同的微环境和代谢生化反应链中起到抗氧化作用。松多酚是松科(Pinaceae)植物树皮及种子壳中富含的多酚类化合物,具有良好的抗氧化活性,是一种高效的自由基清除剂。研究发现,松多酚对羟基自由基、超氧阴离子自由基、DPPH·、ABTS·等多种自由基具有良好的清除活性,能够有效地抑制小鼠肝匀浆脂质自发型及诱导型过氧化反应的发生,并对 D-半乳糖诱导小鼠衰老现象具有抑制作用^[2]。

收稿日期:2011-08-29 *通讯联系人

作者简介:赵海田(1979-),男,在读博士,讲师,研究方向:天然产物化学,极端环境营养。

基金项目:国家自然科学基金(31170510)。

松多酚在现代医药保健行业中日益得到重视。本文对松多酚的组分及结构分析、抗氧化活性构效关系及其作用机制研究进展作一综述,为开发具有防御自由基相关疾病的天然抗氧化剂提供理论基础。

1 多酚的分子结构特征

多酚类化合物是一类拥有一个或多个芳香环并含有一个或几个羟基基团的混合物,一般分为单个芳香环类化合物、二苯乙烯类化合物、木脂素类化合物、黄酮类、儿茶素和原花青素类化合物等。松科植物中多酚类化合物基本的碳架结构组成为2-苯基苯丙吡喃(酚酸除外)和多羟基,能够通过疏水键和多位点氢键与蛋白质发生结合是其最重要的化学特征,并可与其他生物大分子如生物碱、多糖等发生分子复合反应^[5]。松多酚中多个酚羟基可以和金属离子发生络合反应,该反应是其多种应用价值的化学基础^[6],其酚羟基中的邻位酚羟基极易被氧化,对活性氧等自由基有较强的捕捉能力,因而具有很强的抗氧化性和清除自由基的能力^[7-8]。

2 松多酚的生理功能

2.1 抗氧化功能性研究

近些年来对于松科植物的研究表明,其体内含有大量的多酚类化合物,这些多酚类化合物可以防护DNA和LDL等生命大分子被氧化^[11]。研究发现,从红松树皮中提取的多酚具有很强的抗氧化性,对羟自由基、超氧自由基、DPPH·都有很好的清除作用,同时能激活抗氧化防御系统,对超氧化物歧化酶、谷胱甘肽酶的活性有明显的促进作用^[3-4],Mara.EM等人^[9]的研究表明从海松皮中提取的多酚具有很强的抗氧化作用,Limei Yu等^[10]人也发现从马氏松(*Pinus massoniana*)中提取的多酚类物质可以抑制超氧自由基引起凋亡酶氧化伤害,认识到多酚类化合物的性质和应用都根源于其独特的化学结构。多酚的酚羟基结构对活性氧等自由基有很强的捕捉能力。

降血脂功能研究:松科植物多酚类化合物有明显的降血脂功能,Ali Liazid等^[13]人发现从松树种子中提取的多酚类物质能防止氧化系统和抗氧化系统失衡,阻止脂质过氧化^[12],从而降低因氧化而产生的各种疾病的发病率。M.Pinelo等从松树的锯屑中分离出多酚物质能够抑制血小板的聚集粘连,诱导血管舒张,并抑制脂肪代谢中的酶作用,有助于防止冠心病、动脉粥样硬化和中风等常见心脑血管疾病的发生。

2.2 抗癌功能性研究

松科植物多酚类物质可以阻止和抑制癌症的发生。Anna Sokol-Le等人发现松多酚可以对癌变的不同阶段进行相应抑制^[14]。多酚是一种十分有效的抗诱变剂,能够减少诱变剂的致癌作用,并提高染色体精确修复能力,从而达到提高细胞免疫力和抑制肿瘤细胞生长的目的^[15]。松科植物多酚对亚硝酸盐化合物的致癌性有很强的抑制作用。Limei Yu从法国海松提取的多酚类化合物,可以保护人体的低密度脂蛋白免受铜离子诱导的氧化伤害和抗坏血酸盐诱导的DNA伤害,还可以激活内源抗氧化酶的活性

如谷胱甘肽酶(谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽氧化酶)和SOD酶的活性,这些都在抗癌方面起到了重要的作用^[19]。Gow-Chin Yen发现从松科植物(*Pinus morrissonicola* Hay.)中提取的多酚类化合物可以作用于iNOS和COX-2,对癌细胞恶性表型有明显的抑制作用^[16]。信号转导通路中癌基因和抑癌基因的突变或过表达,刺激细胞快速增殖与无限生长或凋亡抑制,导致肿瘤的发生。蛋白激酶C(PKC)、蛋白酪氨酸激酶(PTK)、PI3K/AKT/mTOR信号通路和Ras/Raf/MEK/ERK信号通路等靶点^[17-18]对肿瘤的发生起着重要作用。多酚类化合物能通过抑制细胞信号转导过程中的酪氨酸蛋白激酶(TPK)和蛋白激酶C(PKC)的活性,而起到抗癌作用。构效分析发现,B环上羟基的位置和数量以及C₂、C₃键的饱和度是多酚类化合物抑制PI-3-K活性大小的重要因素^[20-21]。

2.3 抑菌消炎和抗病毒功能性研究

松科植物多酚对多种细菌、真菌、酵母菌都有明显的抑制作用,尤其对霍乱菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌等常见致病细菌有很强的抑制能力^[22]。Pierluigi Bonell等人在多酚类植物抗毒素的病理学研究发现,从松科植物的韧皮部、针叶、根部中提取的多酚类化合物对多种细菌都有很好的抑制作用^[23-24]。A.M.Freitas等^[25]人从南美杉中提取的多酚类化合物对单纯疱疹病毒有很高的抗性。近年来研究表明,松科植物多酚类化合物还有很好的抗病毒作用,可用于流感、疱疹病毒感染和艾滋病的治疗。

2.4 抗辐射功能性研究

松科植物多酚在200~300nm有着较强的紫外吸收能力。尤其是对能量高、破坏力大的远紫外区光谱有更强的吸收作用,因此植物多酚可以作为抗辐射剂和防晒剂的有效成分。多酚类物质能够阻止皮肤黑色素的生成。Satu Turtola等^[26]人发现苏格兰松叶中含有大量的多酚类化合物酰化黄酮糖苷,这类化合物具有很高的UV-B吸收能力。

3 多酚类抗氧化途径

目前抗氧化、清除自由基的研究主要通过直接清除自由基、激活抗氧化体系、抑制自由基的产生以及与金属离子络合等途径。

3.1 直接清除自由基

多酚类物质可直接清除自由基^[27],并能抑制约60%的自由基的形成^[28]。多酚除了作为预防性抗氧化剂清除自由基外,还可作为链阻断式抗氧化剂清除脂自由基,能够与脂质链式氧化中间产物一脂自由基或脂氧自由基反应,终止链反应从而抑制脂质氧化。多酚能抑制LDL氧化过程中共轭双烯的形成,减少细胞LDL的氧化。

3.2 抑制自由基产生

抑制活性氧和活性氮(ROS/RNS)的产生,如超氧阴离子(O₂⁻·),羟基自由基(·OH),过氧化自由基(ROO·),烷氧基自由基(RO·),一氧化氮自由基(NO·),次氯酸(HOCl),单线氧(¹O₂)和亚硝酸盐(ONOOH)等^[29]。生物体内产生自由基的途径主要有:分子氧的单电子还原途径,酶促催化途径,生

物物质的自动氧化。产生过氧化物及金属离子的氧化还原,抗氧化剂可通过抑制氧化酶系与络合诱导氧化的金属离子途径达到抑制自由基产生的作用。

3.3 抑制氧化酶系

吞噬细胞激活、花生四烯酸代谢异常及补体激活是产生活性氧的重要途径。通过抑制氧化酶(一氧化氮合酶、黄嘌呤氧化酶、环氧化酶、髓过氧化物酶)^[30]达到抑制自由基产生的目的。因为花生四烯酸的三条代谢途径均伴有活性氧的产生,内皮细胞主要依靠黄嘌呤氧化酶系统(XO)、中性粒细胞主要依靠髓过氧化物酶系统(MPO)、还原型辅酶II(NADPH)产生活性氧。另外,脂氧化酶和环氧化酶、NO合成酶等生物体内许多氧化酶与自由基生成相关。多酚类物质对上述大部分氧化酶均有抑制作用。

3.4 与诱导氧化的过度金属络合

机体内过渡金属离子是产生大量的自由基的另一重要来源。过渡金属离子绝大多数均含有未配对电子,可以催化自由基的形成。多酚类物质与金属离子络合可以直接降低LDL的氧化程度,也可抑制机体内Fenton反应,起到抑制活性氧自由基产生的作用^[31]。

3.5 激活抗氧化体系

机体平衡态的维持依赖于机体的抗氧化体系,通过激活抗氧化酶的活性(过氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶)^[32]来达到抗氧化效果。抗氧化酶的重要生理功能在于其对自由基的清除作用。多酚能有效地提高这些抗氧化酶的活性。

4 展望

目前,已有少数学者对松多酚进行了研究,发现松多酚类物质具有很强的抗氧化、抗衰老和抗癌功能,具有广泛的应用前景。但对松多酚种类、组成、特异性多酚的分子结构以及抗氧化等生理功能作用机制尚未清楚。在已有的关于多酚抗氧化和其他生理功能的研究中,往往把功能评价与成分分析割裂开来,都是以某种植物中的总多酚为材料进行功能实验,尚未对多酚的不同单体及组成进行功能评价,松多酚的构效关系还不清楚。这些问题大大阻碍了松多酚抗氧化作用机制的研究,影响了相关产品的开发。因此,研究确定松多酚的种类和分子结构,分析不同种类的多酚抗氧化作用中的量效和构效关系,从多途径及整体水平,结合细胞、组织和动物实验,探讨其对自由基相关的酶活性和基因表达的影响,确定松多酚抗氧化途径;从基因表达和从信号调控通路水平,确定松多酚抗氧化作用可能的关键蛋白分子或基因靶点,以及基因调控元件间的相互作用关系,揭示其抗氧化的分子机制和对自由基引起疾病的预防机制是今后研究的重点。

参考文献

- [1] Vfíquez G, Antorrena G, Gonzfilez J, et al. Studies on the Composition of Pinus Pinaster Foliage [J]. Bioresource Technology, 1995, 51: 83-87.
- [2] Xiao-Yu Su, Zhen-Yu Wang, Jia-Ren Liu. In vitro and in vivo antioxidant activity of Pinus koraiensis seed extract containing phenolic compounds [J]. Food Chemistry, 2009, 117:

681-68.

- [3] 周达, 鲁晓翔, 罗成. 玫瑰花黄酮对糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 食品工业科技, 2011, 32(2): 319-321.
- [4] 杨红叶, 杨联芝, 柴岩, 等. 甜荞和苦荞籽中多酚存在形式与抗氧化活性的研究[J]. 食品工业科技, 2011, 32(5): 90-94.
- [5] Rune Slimestad, Andrew Marston, Kurt Hostettmann. Preparative separation of phenolic compounds from Picea abies by high-speed counter-current chromatography [J]. Journal of Chromatography A, 1996, 719: 438-443.
- [6] Vincent Dellus, Isabelle Mila, Auwstix Scalbert, et al. Douglas-fir Polyphenols and Heartwood Formation [J]. Phytochemistry, 1997, 45: 1573-1578.
- [7] Lynnette R, Ferguson. Role of plant polyphenols in genomic stability [J]. Mutation Research, 2001, 475: 89-111.
- [8] Zdunczyk Z, Frejnagel S, Wroblewska M. Biological activity of polyphenol extracts from different plant sources [J]. Food Research International, 2002, 35: 183-186.
- [9] Mara E M Braga, Rosa M S Santos, Inês J Seabra. Fractionated SFE of antioxidants from maritime pine bark [J]. J of Supercritical Fluids, 2008, 47: 37-48.
- [10] Anna Sokoł-Łętowska, Jan Oszmianski, Aneta Wojdyło. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap [J]. Food Chemistry, 2007, 103: 853-859.
- [11] Vfíquez G, Antorrena G, Gonzfilez J, et al. Studies on the Composition of Pinus Pinaster Foliage [J]. Bioresource Technology, 1995, 51: 83-87.
- [12] Ali Liazid, Monica Schwarz, Rosa M Varel, et al. Evaluation of various extraction techniques for obtaining bioactive extracts from pine seeds [J]. Food and Bioproducts Processing, 2010, 88: 247-252.
- [13] Pinelo M, Rubilar M, Sineiro J, et al. Extraction of antioxidant phenolics from almond hulls (Prunus amygdalus) and pine sawdust (Pinus pinaster) [J]. Food Chemistry, 2004, 85: 267-273.
- [14] Anna Sokoł-Łętowska, Jan Oszmianski, Aneta Wojdyło. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap [J]. Food Chemistry, 2007, 103: 853-859.
- [15] Limei Yu, Mouming Zhao, Jin shui Wang, et al. Antioxidant, immunomodulatory and anti-breast cancer activities of phenolic extract from pine (Pinus massoniana Lamb) bark [J]. Innovative Food Science and Emerging Technologies, 2008(9): 122-128.
- [16] Gow-Chin Yen, Pin-Der Duh, Din-Wen Huang, et al. Protective effect of pine (Pinus morrissonicola Hay.) needle on LDL oxidation and its anti-inflammatory action by modulation of iNOS and COX-2 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46: 175-185.
- [17] Zhou R Y, Shanas R, Nelson M A, et al. Increased expression of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in pancreatic cancer and its association with the mutant p53 [J]. International Journal of Cancer, 2010, 126: 395-404.
- [18] Sekido Y. Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. Cancer Science [J]. Cancer science, 2010(1): 1-6.
- [19] Nidhi Nigam, Kulpreet Bhui, Sahdeo Prasad, et al. 6-Gingerol induces reactive oxygen species regulated mitochondrial

- cell death pathway in human epidermoid carcinoma A431 cells [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2009, 181: 77-84.
- [20] Hsu CL, Lo WH, Yen GC. Gallic acid induces apoptosis in 3T3-L1 pre-adipocytes via a fas- and mitochondrial-mediated pathway [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55: 7359-7365.
- [21] Shih PH, Yeh CT, Yen GC. Effects of anthocyanidin on the inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human gastric adenocarcinoma cells [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2005, 43: 1557-1566.
- [22] William A Ayer, David J Muir, Priyotosh Chakravart. Phenolic and Other Metabolites of *Phellinus Pini*, a Fungus Pathogenic to Pine [J]. *Phytochemistry*, 1996: 1321-1324.
- [23] Pierluigi Bonello, James T. Blodgett. *Pinus nigra*-*Sphaeropsis sapinea* as a model pathosystem to investigate local and systemic effects of fungal infection of pines [J]. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 2003, 63: 249-261.
- [24] Jussi - Pekka Rauha, Susanna Remes, Marina Heinonen. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2000, 56: 3-12.
- [25] Freitas A M, Almeida M T R, Andrighetti - Fröhner C R, et al. Antiviral activity - guided fractionation from *Araucaria angustifolia* leaves extract [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 126: 512-517.
- [26] Satu Turtola, Leena Sallás, Jarmo K Holopainen. Long-term

- exposure to enhanced UV-B radiation has no significant effects on growth or secondary compounds of outdoor-grown Scots pine and Norway spruce seedlings [J]. *Environmental Pollution*, 2006, 144: 166-171.
- [27] Engelhardt U H, Finger A, Kuhr S. Determination of flavone C-glycosides in tea [J]. *Z Lebensm Unters Forsch*, 1993, 197: 239-244.
- [28] Shingo Wada, Puming He, Naoharu Watanabe, et al. Suppression of d-galactosamine-induced rat liver injury by glycosidic flavonoids-rich fraction from green tea [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63: 570-572.
- [29] Kouakou - Siransy G, Sahpaz S, Irie - Nguessan G, et al. Oxygen species scavenger activities and phenolic contents of four West African plants [J]. *Food Chemistry*, 2010, 118: 430-35.
- [30] Eldahshan OA, Ayoub NA, Singab ANB, et al. Potential antioxidant phenolic metabolites from doum palm leaves [J]. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009 (3): 158-64.
- [31] Benno F Zimmermann, Stephan G Walch, Laura Ngaba Tinzoh, et al. Rapid UHPLC determination of polyphenols in aqueous infusions of *Salvia officinalis* L. (sage tea) [J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879: 2459-2464.
- [32] Jeong G S, Lee D S, Li B, et al. Protective Effect of Sauchinone by Upregulating Heme Oxygenase-1 via the P38 MAPK and Nrf2/ARE Pathways in HepG2 Cells [J]. *Planta Medica*, 2010, 76: 41-46.

(上接第 457 页)

4.1 师资队伍国际化背景不足

一方面,我国食品学科师资国际化学习经历不足。虽然近年来,在国家留学基金委、各省教育厅海外研修计划等项目的支持下,具有短期海外研修经历(半年以上)的教师比例有所提高,但是国外获得博士学位的教师比例较少,与发达国家高校 14% 相比,相差甚远;另一方面,我国食品学科师资交叉性学缘结构不足。教师队伍中毕业于食品科学本专业的教师比例较高,具有交叉学科背景、多元化学缘结构的教师比例较低,与国际高校 40% 相差甚远。

4.2 食品学科师资在国际学术组织的影响力不足

近年来,无论是食品学科研究者个人的学术地位,还是食品学科的国际地位和影响力均有了进一步的提升。如,福州大学饶平凡教授是 2012~2014 年国际食品科技联盟(IUFoST)主席,河南工业大学王凤成教授是 2012~2013 年国际谷物科技协会主席。但是与发达国家相比,总体水平较弱,有待进一步提升。以美国食品技术协会(IFT)为例,尽管我国教师出席国际学术会议的比例逐年增加,但至今尚未有能够提名成为 fellow。分析近三年的 IFT 的 fellow 成员分布,美国科学家占 81%,加拿大和其他西方国家占 17%,葡萄牙等国家占 2%。其中,2011 年 IFT fellow 均分别来自加拿大圭尔夫大学、美国俄亥俄州立大学、伊利诺伊州大学、葡萄牙大学等知名教授。

4.3 食品学科的课程体系国际化接轨不足

近年来我国已建设了与国际水平接轨的系列专业课程教材、系列配套教学参考书和系列专业教学

录像片;翻译出版了美、英国家食品高校普遍采用的权威教材作为教学参考书。但与国际化课程体系相比,基础课程建设和实践教学建设还显不足。食品微生物学、食品与健康等相关课程难以与国际接轨。我国食品学科学生获得的人均教学条件和教学资源落后。如美国高校本科生与教师比例大般为 2:1~3:1,而我国本科生和教师比例达到 8:1~10:1。

4.4 食品学科方向基础与工程化研究较弱

国外重视食品科学基础研究,同时强调食品工程应用范围的拓展与实际推广。我国主要侧重于食品技术的应用研究,但是由于食品工程化能力不足,严重制约技术的规模化和产业化应用。

参考文献

- [1] 李雨思.我国食品安全监管体系细化,多项措施即将出台.http://www.foodlaw.cn/lawhtml/fzdt_15_148.html.
- [2] 2010 年全国食品工业实现总产值 63079.93 亿元.http://www.jxdii.gov.cn/Item/7213.aspx.
- [3] 中国科学技术协会.食品科学技术学科发展报告(2008-2009)[M].北京:中国科学技术出版社.
- [4] Heldman, Dennis R. "IFT and the Food Science Profession." *Food Technology* [J]. 2006, 10: 11.
- [5] 中国科学技术协会.食品科学技术学科发展报告(2010-2011)[M].北京:中国科学技术出版社.
- [6] 杨新泉,江正强,杨震峰,等.2010 年度食品科学学科国家自然科学基金项目申请和资助情况分析[J].食品科学,2010, 31(17): 1-9.