· 综　述 ·

植物甾醇及其衍生物研究进展

孙军凤

关键词:植物甾醇;衍生物;合成方法;生理功能
中图分类号:S793.9　**文献标志码**:A　**文章编号**:1001-0580(2014)04-0538-03　DOI:10.11847/zgggws2014-30-04-52

甾醇是以环戊烷全氢菲(甾核)为骨架的一种醇类化合物,主要以游离甾醇、甾醇糖苷、甾醇脂肪酸、脂酰基甾醇糖苷、甾醇羟基芳酸脂等形式存在于动植物体内[1]。多数甾醇 C-5 位为双键。C-3 位羟基是重要的活性基团之一,甾醇通过它形成各种衍生物[2]。甾醇种类繁多,根据来源不同,可分为动物甾醇、菌类甾醇、植物甾醇三大类。动物甾醇主要为胆固醇,主要存在于人及动物的血液、脂肪、脑髓以及神经组织中;菌类甾醇主要有麦角甾醇和岩藻甾醇,主要存在于霉菌和蘑菇之中;植物甾醇分为 4-无甲基甾醇、4-甲基甾醇和 4,4′-二甲基甾醇三类,无甲基甾醇主要有 β-谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇和菜籽甾醇等,主要存在于植物的种子中[3]。植物甾醇的结构与动物性甾醇的结构基本相似,唯一不同之处是 C-4 位所连甲基数目及 C-11 位侧链的差异[4],正是这些侧链上的微小不同致使其具有不同生理功能。

1　植物甾醇衍生物合成

植物甾醇具有众多生理活性,但游离植物甾醇在人体内的溶解性和生物可利用性较差,高剂量使用会导致高植物甾醇血症;另一方面,植物甾醇的弱疏水性和油溶性,限制了其应用广度和深度[5]。植物甾醇衍生物合成类型主要有(1)酯化,即植物甾醇和脂肪酸、脂肪酸甲酯(或乙酯)、脂肪酸卤化物、脂肪酸酸酐或甘油酯通过化学或酶法转酯化反应生成植物甾醇酯。通过酯化,改善植物甾醇的水溶性和脂溶性,扩大其应用范围,提高其生理功能[6-7]。(2)氧化产物:植物甾醇 C-5,C-6 之间有一个双键,可以进行氧化反应[8]。植物甾醇氧化产物获得途径一个是植物氧化或热氧化,另一个途径是化学合成。

1.1　化学合成　化学合成法采用化学催化剂,工艺条件简单,但是反应温度高,容易发生副反应。一般采用成本较低的反应物或者通过及时去除低沸点生成物的方法促使反应向正方向进行。另外,也可通过选用合适的催化剂并合理优化合成条件以满足植物甾醇酯工业化大规模生产。何则强[9]等使用二氧化锡固载磷钨杂多酸(PW_{12}/SnO_2)催化合成 α-亚麻酸植物甾醇酯,酯化率可达 85.9%,α-亚麻酸植物甾醇酯纯度达到 91.7%。董涛[10]等以植物甾醇和月桂酸为原料,采用十二烷基硫酸钠为催化剂合成植物甾醇月桂酸酯,酯化率为 87.9%。夏辉等[11]以植物甾醇、油酸甲酯为原料,甲醇钠为催化剂,采用醇酯交换法制备植物甾醇酯。

1.2　酶催化合成　酶催化合成法采用生物催化剂,与化学合成法相比,有许多优点:反应条件温和,反应选择性高,反应过程中副反应较少,产品容易分离纯化,且可以解决化学方法难以解决的问题。但是酶催化合成法一般对反应条件要求苛刻,酶价格昂贵,生产成本较高,目前还处于实验室研究阶段。Villeneuve 等[12]认为 *Candida rugosa* 脂肪酶能有效地对油酸与植物甾醇的酯化反应进行催化。王腾宇等[13]采用 novozym 435 脂肪酶做催化剂,将超临界 CO_2 流体应用于葵花油与植物甾醇的酯交换反应中不仅降低了反应温度,而且提高了反应速度,使反应时间大大缩短。易德莲等[14]以阳离子交换树脂为催化剂,催化合成植物甾醇油酸酯,甾醇的转化率为 94.9%。

2　生理学功能及应用

植物甾醇及其衍生物具有重要生理功能[15],是当前世界甾体药物迫切需要的重要药源,在食品、饲料、化妆品以及农业生产、化工、纺织等各个领域中都已得到广泛应用。

2.1　医药领域

2.1.1　甾体激素药物　植物甾醇可用于合成调节水、盐、糖和蛋白质代谢的甾醇激素。如从二氢胆固醇合成雄酮激素;谷甾醇(含菜油甾醇)生产雄甾-4 烯-3,17 二酮(4AD)和雄甾-1,4 二烯-3,17

作者单位:淄博市张店区疾病预防控制中心,山东 255033
作者简介:孙军凤(1978-),女,山东青岛人,主管技师,本科,主要从事食品检验与分析工作。
数字出版日期:2014-3-12 10:35
数字出版网址:http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20140312.1035.031.html

二酮(ADD);豆甾醇通过化学法从 C－22 双键处切断,再进行结构修饰后可制造出多种甾体皮质激素药物[16]。

2.1.2　降胆固醇作用　研究发现,植物甾醇具有降低血清胆固醇作用[17]。其与胆固醇结构相似,在生物体内以与胆固醇相同的方式被吸收,可起到预防心血管疾病的效果[18]。β－谷甾醇有预防动脉粥样硬化作用,适用于治疗高胆固醇、高甘油酯血症等。据测试,豆甾醇也具有相同疗效。但是,大剂量使用植物甾醇会导致谷甾醇血症即血清中的植物甾醇浓度明显升高,反而导致心血管疾病的发病。Moreau 等[19]结果表明,植物甾醇、甾烷醇、甾醇酯可降低正常人群、高血脂成年患者或儿童的低密度脂蛋白达 10% ~14%,而高密度脂蛋白和甘油三酯浓度几乎不受影响。临床实验证明甾醇及其衍生物和降血脂药物具有协同增效作用[20]。研究表明植物甾醇的降胆固醇作用机理主要包括抑制肠道对胆固醇的吸收;促进胆固醇的异化;在肝脏内抑制胆固醇的生物合成[21]。

2.1.3　抗炎、退热作用　β－谷甾醇是一种应用安全的天然药物。研究表明,β－谷甾醇的抗炎作用类似于氢化可的松和强的松,不受脑垂体肾上腺系统制约,且无可的松类药物的副作用,因而可作为辅助抗炎症药物长期使用,谷甾醇还具有类似阿司匹林的退热镇痛作用[22]。

2.1.4　抗癌作用　Ifere 等[23]研究认为,植物甾醇能够抑制前列腺肿瘤细胞增殖。也有报道表明植物甾醇具有降低胆汁酸代谢物浓度作用[24],从而起到一定的抗大肠癌作用。麦角甾醇呈剂量依赖性抑制糖精钠、DL－色氨酸、丁基羟基茴香醚及 N－丁基－N－(4－羟丁基)亚硝胺对膀胱致癌作用,抑制膀胱癌的发生。Mendilaharsu 等[25]通过病例对照研究发现,植物甾醇摄入量与肺癌发生率之间呈负相关关系。此外,临床已经证明 β－谷甾醇对于治疗宫颈癌和皮肤癌也有明显疗效。植物甾醇在癌症病人综合治疗过程中也可作为一种辅助治疗的药物。

2.1.5　类激素功能　植物甾醇在结构上类似于雌性激素,具有一定的雌性激素活性,而无激素的副作用。β－谷甾醇对子宫内物质代谢有类似于雌性激素作用。但植物甾醇的浓度较高时,其变为一种拮抗物,不具有雌性激素活性,荷尔蒙影响消失[26]。

除上述医药功能外,也有研究发现植物甾醇具有免疫调节功能,β－谷甾醇及其糖苷、多胺甾醇能够刺激淋巴细胞增殖,可作为一种免疫调节因子[27]。从海绵中得到的甾醇硫酸酯还具有抑制获得性免疫缺陷病毒－1 整合酶的活性[28],可开发成为抗爱滋病药物。

2.2　食品工业　李晓光等[29]研制出一种具有降低血清胆固醇功效的蛋白饮料,其中含有 0.1% ~10% 的植物甾醇酯。植物甾醇酯较甾醇具有更优的脂亲和性和更佳的降胆固醇效果。由于植物甾醇具有良好的抗氧化和抗腐败作用并且无毒无害,故可作为添加剂直接加入到食品中,以提升产品的营养价值。美国食品与药物管理局及欧盟多家官方机构都认为摄食含植物甾醇酯制品是安全的(少数存在植物甾醇代谢障碍患者除外),功能性甾醇制品产业迅速发展,开发方向也由最开始的高热量食品向健康低脂食品方向发展,应用范围逐渐扩大[29],包括酱汁、甜点、饼干、饮料、全麦面包、麦片、烹调油等多种类型。

2.3　饲料工业　添加植物甾醇的动物饲料,不仅能降低鱼、虾、鸟、家禽等动物制品中的胆固醇含量[30],而且能刺激食欲。研究认为,植物甾醇可能通过抑制低密度脂蛋白的生成来降低血脂,同时影响肝脏内源性胆固醇的合成,并且可能通过提高机体抗氧化酶活性达到抗氧化效果[31]。植物甾醇还可用作动物的肝功能改善剂以及与植物激素及核糖蛋白形成甾醇核糖核蛋白复合体作为一种新型的动物生长剂。该激素能够增加原植物激素对环境温度及在动物体内分解的稳定性,促进动物蛋白质的合成,有利于动物生长和健康,提高产量,降低成本。

2.4　化妆品工业　植物甾醇具有调节和控制反相膜流动性的能力,乳化性能好而且稳定。在美国、日本等许多国家中,植物甾醇已经代替胆固醇广泛应用于护肤品、洗发护发品、浴用化妆品等。Hac-Wydro 等[32]研究认为丝氨酸能够改变植物甾醇对细胞膜的影响。谷甾醇有很高的渗透性,可以作为皮肤营养剂用于多种化妆品中,起到防御红斑、抑制皮肤炎症,保持皮肤表面的水分,防止皮肤老化等功效。植物甾醇亲和性弱,作为调节剂添加到洗发护发剂中,能使头发变强劲、不易断裂,并减少静电效应,保护头皮。此外,植物甾醇在浴用化妆品中可以起到稳定泡沫的作用。

2.5　其他　植物甾醇及其衍生物还可以作为除草剂、杀虫剂和生长剂原料应用于农业生产,着色剂、分散剂,应用于化工业以及柔软剂应用于纺织工业等。如,油菜甾醇内酯就是一种新型的甾体天然植物激素,具有促进细胞伸长和分裂,具有生长素、赤霉素、细胞分裂素的部分生理作用,可以用作生长剂[33]。

3　展　望

目前,植物甾醇的生理功能日益受到人们重视,

应用研究已涉及各行各业。中国有着丰富的食品油、木浆下脚料及中草药等加工产生的富含植物甾醇的农副废物资源,具有生产植物甾醇的有利条件。但是植物甾醇的弱疏水性和油溶性限制了其应用。具有广阔发展前景的是以单体植物甾醇为原料的 7 位和 5、6 位双键的改造。通过接枝官能团和原有基团改变,可显著改善物质性质,拓宽其生理活性和功能应用。目前此方面的局限是合成类型少、前期的小试合成工艺和毒理学和功能特性研究少,合成工艺也将朝着操作简单、能耗低、无污染和安全性高方向发展。

参考文献

[1] 王成章,叶建中,郑光耀,等. 分子短程蒸馏和重结晶分离银杏叶甾醇类化合物的研究[J]. 林产化学与工业,2008,28(2):43 – 47.

[2] 梁艳,张英,吴晓琴. 植物甾醇的提取分离和分析检测方法研究进展[J]. 中国粮油学报,2006,21(3):1 – 7.

[3] 李红梅,张勇. 新型饲料添加剂 – 植物甾醇[J]. 饲料工业,2008,29(18):60 – 62.

[4] 王恬,周岩民,顾莞婷. 植物甾醇的生物学功能及其在动物生产中的应用[J]. 动物与畜牧,2009,1:9 – 15.

[5] Engel R, Schubert H. Formulation of phytosterols in emulsions for increased dose response in functional foods[J]. Innovative Food Science and Emerging Technologies, 2005, 6(2):233 – 237.

[6] Vu PL, Shin JA, Lim CH, et al. Lipase-catalyzed production of phytosteryl esters and their crystallization behavior in corn oil [J]. Food Research International, 2004, 37(2):175 – 180.

[7] 刘军海,裘爱泳,张海晖. 植物甾醇酯和植物甾烷醇酯的制取和应用研究进展[J]. 中国油脂,2004,29(2):43 – 46.

[8] Olivia K, Yvonne O, Niamh MO, et al. Oxidized derivatives of dihydrobrassicasterol: cytotoxic and apoptotic potential in U937 and HepG2 cells[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60, 5952 – 5961.

[9] 何则强,熊利芝,梁凯. PW_{12}/SnO_2 催化合成 α – 亚麻酸植物甾醇酯[J]. 中国油脂,2010,35(2):33 – 36.

[10] 董涛,贾承胜,张晓鸣. SDS 催化合成植物甾醇月桂酸酯的研究[J]. 食品与机械,2008,24(3):44 – 47.

[11] 夏辉,史宣明,鲁海龙. 醇酯交换法合成甾醇酯工艺研究[J]. 粮油食品科技,2011,1(19):26 – 28,48.

[12] Villeneuve P, Turor F, Caro Y, et al. Lipase-cat alyzed synthesis of canola phytosterols oleate esters as cholesterol lowering agents [J]. Enzyme and Microbial Technology, 2005, 37:150 – 155.

[13] 王腾宇,胡立志,孙博,等. 超临界 CO_2 状态下生物酶法催化合成植物甾醇酯[J]. 食品科学,2010,31(22):293 – 296.

[14] 易德莲,肖志方,官章伟,等. 强酸性阳离子交换树脂催化合成植物甾醇油酸酯[J]. 食品科技,2010,35(5):116 – 119.

[15] Jones PJ, AbuMweis SS. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer[J]. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2009, 12(2):147 – 151.

[16] 陈思静,崔建国,李莹. 具有生理活性甾体脲类化合物的研究进展[J]. 有机化学,2011,31(2):187 – 192.

[17] Volger OL, Mensink RP, Plat J, et al. Dietary vegetable oil and wood derived plant stanol esters reduce atherosclerotic lesion size and severity in apoE * 3-Leiden transgenic mice[J]. Atherosclerosis, 2001, 157(2):375 – 381.

[18] Moghadasian MH, Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence(review)[J]. American Journal of Medicine, 1999, 107(6):588 – 594.

[19] Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses[J]. Progress in Lipid Research, 2002, 41:457 – 500.

[20] Clifton PM, Noakes M, Sullivan D, et al. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters differ in milk, yoghurt, bread and cereal [J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2004, 58, 503 – 509.

[21] Plat J, Mensink RP. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects[J]. The American Journal of Cardiology, 2005, 96(1):15 – 22.

[22] 韩军花. 植物甾醇的性质功能及应用[J]. 国外医学:卫生学分册,2001,28(5):285 – 291.

[23] Ifere GO, Barr E, Equan A, et al. Differential effects of cholesterol and phytosterols on cell proliferation, apoptosis and expression of a prostate specific gene in prostate cancer cell lines[J]. Cancer Detection and Prevention, 2009, 32(4):319 – 328.

[24] Huang Y, Chen S, Cui J. Synthesis and cytotoxicity of A-homolactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid[J]. Steroids, 2011, 76:690 – 694.

[25] Mendilaharsu M, Stefani ED, Deneo-Pellegrini H, et al. Phytosterols and risk of lung cancer: a case-control study in Uruguay [J]. Lung Cancer, 1998, 21(1):37 – 45.

[26] 杨振强,谢文磊,李海涛,等. 植物甾醇的开发与应用研究进展[J]. 粮油加工与食品机械,2006,1:53 – 56.

[27] Bouic PJ, Clark A, Lamprecht J, et al. The effects of β-sitosterol (BSS) and β-sitosterol glucoside(BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation[J]. International Journal of Sports Medicine, 1999, 20(4):258 – 262.

[28] Lerch ML, Faulkner DJ. Unusual polyoxygen ated sterols from a Philippines sponge *Xestospongia sp*[J]. Tetrahedron, 2001, 57:4091 – 4094.

[29] 李晓光,王三永,李春荣,等. 含植物甾醇酯的功能性蛋白饮料的研制及检测方法[J]. 食品科技,2002(7):51 – 52.

[30] Salo P, Wester I. Low-fat formulations of plant stanols and sterols[J]. The American Journal of Cardiology, 2005, 96(1):51 – 54.

[31] 顾莞婷,周岩民,王恬. 植物甾醇对肉鸭生产性能、血液胆固醇含量和胴体品质的影响[J]. 中国粮油学报,2007,22(3):97 – 106.

[32] Hac-Wydro K, Dynarowicz-LP. Externalization of phosphatidylserine from inner to outer layer may alter the effect of plant sterols on human erythrocyte membrane—the Langmuir monolayer studies [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, 1818:2184 – 2191.

[33] Fujioka S, Sakurai A, Yokota T, et al. Natural occurrence of brassinosteroids in plant kingdom[J]. Brassinosteroids, 1999, 32:21.

收稿日期:2013 – 07 – 05　　(解学魁编辑　韩仰欢校对)

中国公共卫生 CPH