

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.23.031

豆甾醇的研究进展概述*

汪 帅, 孙 宇, 李春梅[△], 卢 群

(广东药科大学, 广东 广州 510006)

摘要:豆甾醇又名豆固醇、甾醇,属植物甾醇,具有较强的生理活性和表面活性,可抗炎、抗氧化、抗癌、降胆固醇等。该文从来源、提取、理化性质、生物活性、临床应用等方面综述了近年来豆甾醇的研究进展,为广大医药工作者的应用提供了理论参考,也为豆甾醇的进一步开发利用提供了借鉴。

关键词:豆甾醇;植物甾醇;研究进展

中图分类号:R932;R284.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)23-0096-03

Research Progress of Stigmasterol

WANG Shuai, SUN Yu, LI Chunmei, LU Qun

(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, China 510006)

Abstract: Stigmasterol, as a member of the phytosterol family, is also called as bean steroid or sterol. It has strong physiological activity and surface activity, and it also has anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-cancer and cholesterol-lowering effects. The article reviewed the research progress of stigmasterol in recent years from the aspects of source, extraction, physicochemical properties, biological activity and its application, which provided theoretical reference for the application of the stigmasterol for medical workers, and also provided reference for the further development and utilization of stigmasterol.

Key words: stigmasterol; phytosterol; research progress

豆甾醇是植物甾醇的典型代表,广泛存在于各类植物及植物油精炼的脱臭馏出物中,具有多种生物学活性,无毒,具有乳化性、稳定性、抗氧化等特点,广泛应用于食品、医药等领域。本研究中对豆甾醇的来源分布、提取、理化性质、生理学活性、临床运用等多方面进行概述,为临床应用提供理论参考,也为豆甾醇的进一步开发利用提供借鉴。

1 来源和分布

豆甾醇为植物的活性成分,广泛分布于大自然中。不同植物体内的豆甾醇含量不同,其中植物油及其加工品中含量最高,其次是大豆、谷物、坚果、瓜果和蔬菜的含量较低。

2 提取方法

目前,豆甾醇的提取方法主要有化学法和物理法。

*基金项目:2018年度广东省大学生创新创业训练计划项目[201810573042]。

第一作者:汪帅,男,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,(电子信箱)1054423537@qq.com。

[△]通信作者:李春梅,女,博士研究生,副教授,研究方向为心血管疾病及药理学,(电子信箱)gylichunmei@126.com。

参考文献:

- [1] 刘宁宁. 探讨静脉用药调配中心对提高静脉用药质量的作用[J]. 中外女性健康研究, 2016(14):241-242.
- [2] 刘凌云. 《医院处方点评管理规范(试行)》执行中的难点及对判定标准的探讨[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 107-110.
- [3] 茹爱忠, 刘 静, 蔡瑞君, 等. 建立辅助用药预警监控干预体系对合理用药及新医改控费的作用[J]. 中国药事, 2018, 32(1):97-103.
- [4] 伏计能, 刘汉斌, 郭永福, 等. 医院门诊处方不合理用药分析及干预效果评价[J]. 中国药事, 2017, 31(2):210-213.
- [5] 高 扬, 崔 琪, 邢晓璇, 等. 某院神经内科门诊不合理用药处方的帕累托图分析[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 898-900.
- [6] 顾玉红, 朱小红, 董 梅. 肿瘤医院静脉药物配置中心静脉用药合理性分析[J]. 中国药房, 2013, 24(30):2787-2790.
- [7] 尹进军. 药学干预对促进合理用药的效果探析[J]. 健康必读: 旬刊, 2013(5):457.
- [8] 李静姿, 路 敏, 周 颖, 等. 门诊处方及住院医嘱点评工作模式的实践[J]. 中国药事, 2015, 29(11):1208-1211.
- [9] 卢泳妍, 黄汉辉, 吴仲洪. 门诊药物咨询现状调查分析[J]. 中国药业, 2015, 24(Z12):358-360.
- [10] 胡巧织, 卢 静, 张 莹, 等. 临床药师参与 ACE 单元照护模式下老年住院患者用药依从性评价[J]. 中国药师, 2018, 21(12):2169-2171.
- [11] 王丽华, 骆海坤, 史维静, 等. 药师在合理用药干预中的作用分析与评价[J]. 中国实用医药, 2017, 12(12):176-178.
- [12] 张生堂. 加强临床合理用药管理, 提供安全有效的医疗服务[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(65):215-216.
- [13] 王 雨, 韩佳容, 陈 超. 3345 例处方环节用药错误分析及干预措施效果评价[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(1):97-102.

(收稿日期:2019-01-25)

化学法即传统的分离提纯方法,先利用化学反应制备各种甾醇衍生物,增加各种甾醇的物理性差异,再用物理方法分离出豆甾醇。化学法包括络合法和皂化法,前者将甾醇与有机素、卤素络合,增加其溶解度,便于提取;后者利用酯在碱的作用下水解生成羧酸盐和醇的原理提取豆甾醇。物理法是根据物理性质分离出豆甾醇,包括溶剂结晶法、吸附法、分子蒸馏法等,目前主要以溶剂结晶法为主,该法主要是利用物质在不同有机溶剂中溶解度有差异的原理达到提取目的,先采用一种非极性溶剂通过结晶的方法使豆甾醇富集,再采用另一种溶剂体系进一步纯化,提取得到的豆甾醇在纯度、效率等方面都优于传统的化学法^[1]。

3 理化性质

豆甾醇为白色粉末状物质,在不同溶剂中呈现的状态有所不同。一般无臭无味,相对分子质量为 412.69,碳原子数为 27~31,沸点为 501.9 °C (760 mmHg),熔点为 161~170 °C,相对密度略大于水。豆甾醇易溶于醋酸乙酯、苯、氯仿、吡啶,微溶于丙酮和乙醇,不溶于水。豆甾醇的化学性质主要表现在活性的羟基(C_3 位)和双键(C_5 位)上, C_{17} 位上相连的由 8~10 个碳原子构成的侧链也与其生理特性和用途有关。

4 生物活性及应用

4.1 药理学活性及其应用

抗氧化:LI 等^[2]发现,豆甾醇可显著抑制 A7r5 细胞中血管紧张素 II (Ang II) 诱导的活性氧(ROS)的增加,增加 Ang II 处理的 A7r5 细胞中 SOD 和 CAT 酶的活性,结果表明豆甾醇在 A7r5 细胞中的抗氧化作用。黄建春等^[3]采用体外试验法观察玉郎伞中提取得到的豆甾醇对 $O_2^{\cdot-}$ 和 $\cdot OH$ 的清除及抑制作用,发现高、中浓度豆甾醇对其均有明显的清除作用,并呈浓度依赖性。左玉等^[4]采用硫氰酸铁法(FCT)和硫代巴比妥酸反应物法(TBARS)检测脂质的氧化进程,发现不同浓度豆甾醇均能使大豆磷脂脂质氧化物(FTC)和丙二醛的生成量下降,表明豆甾醇具有抗氧化活性。

抗肿瘤:程杏安等^[5]采用四唑盐(MTT)法观察豆甾醇和 β -谷甾醇对 B16-F10 黑色素瘤细胞活力的影响,发现豆甾醇能明显抑制 B16-F10 黑色素瘤细胞的生长。李庆勇等^[6]发现,豆甾醇能阻滞人肝癌细胞 SMMC-7721 的细胞周期的 S 期和 G_2/M 期,抑制癌细胞的增殖,并诱导癌细胞凋亡。KANGSAMAKSIN 等^[7]发现,豆甾醇在体外能显著降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的转录水平,在体内能破坏肿瘤血管的生成,抑制胆管癌(CCA)异种移植瘤的生长,认为豆甾醇是治疗胆管癌的候选药物。PANDEY 等^[8]发现,豆甾醇在人胆囊癌细胞中能上调 p27 表达、下调 jab1 基因,而调控线粒体凋

亡信号通路,激活 Caspase-3,诱导细胞凋亡,表明豆甾醇具有抗胆囊癌的作用。LI 等^[9]发现,在人胃癌细胞 SNU-1 中,豆甾醇除了能上调促凋亡基因 BAX 蛋白的表达、下调抗凋亡基因 bcl-2 的表达、抑制癌细胞的增殖外,还能抑制胃癌细胞迁移,诱导细胞周期阻滞在 G_2/M 期,抑制 JAK/STAT 信号通路。ALI 等^[10]在二羟甲基丁酸(DMBA)诱导的小鼠皮肤癌模型中发现,豆甾醇能显著减小肿瘤的体积,降低乳头状瘤的累积数目,延长平均潜伏期,表明豆甾醇具有抗皮肤癌的活性。

抗炎症:PANDITH 等^[11]在体外试验研究中发现,暹罗杂草提取物中的豆甾醇能明显抑制 LPS 诱导的环氧合酶-2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 和蛋白水平的提高,抑制前列腺素 E_2 (PGE₂)和一氧化氮(NO)的释放。CHEN 等^[12]通过大体形态学、组织学等方法评估软骨关节炎(OA)家兔的膝关节,发现豆甾醇能明显抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,抑制软骨的降解,表明豆甾醇具有治疗骨关节炎的潜力。冯思敏等^[13]研究发现,豆甾醇能明显抑制葡萄糖酸钠(DSS)诱导的 C57BL/6J 雄性小鼠结肠缩短,减少粪便中的血红蛋白含量,降低结肠炎病理学评分,并能显著降低结肠组织炎症因子白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)和环氧合酶 2(COX-2)的 mRNA 表达。ANTWI 等^[14]研究发现,豆甾醇除了能减轻免疫球蛋白 E(IgE)介导齧齿动物的皮肤过敏反应、减少反应面积外,还能减少混合物 C48/80 诱导的动物抓挠行为,显著减少耳皮肤组织的表皮层增厚和炎性细胞浸润,显示出豆甾醇在治疗皮肤过敏性疾病方面有巨大潜力。

降低胆固醇:张帆^[15]观察了豆甾醇等 6 种植物甾醇对人结肠癌上皮细胞 Caco-2 对胆固醇吸收的影响,结果发现,豆甾醇能剂量依赖性地显著降低胆固醇的吸收作用。FENG 等^[16]发现,豆甾醇能显著改善高脂西式饮食(HFWD)诱导的小鼠脂肪肝和代谢异常,降低肠道胆汁酸、肝总脂质、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油的水平。

保护精神状况:YADAV 等^[17]研究发现,豆甾醇能明显减少氯胺酮引起的小鼠的自发活动、刻板行为、强化降压延迟等一些精神病症状,增加 γ -氨基丁酸(GABA)、谷胱甘肽(GSH)水平,减少多巴胺、丙二醛、TNF- α 水平,降低乙酰胆碱酯酶活性,表明豆甾醇对精神病症状有一定的改善作用。

镇痛作用:有研究发现^[18],口服 0.3~3 mg/kg 豆甾醇,不但不会引起小鼠的胃溃疡和改变胃肠道转运,反而还对醋酸诱导的扭体试验、手术切口引起的机械性

疼痛、部分坐骨神经结扎等多种急、慢性疼痛模型表现出非常有效的镇痛作用。

抗糖尿病:WARD等^[19]研究发现,豆甾醇能改善胰岛素瘤细胞(INS-1)中葡萄糖脂质毒性所引起的游离胆固醇增加,进而导致胰岛素分泌缺陷,增加总胰岛素,促进激动蛋白重组,显示对治疗2型糖尿病能发挥有益作用。WANG等^[20]研究发现,在体外试验中,用不同浓度的豆甾醇处理L₆细胞,对促进葡萄糖的摄取有显著作用。在体内试验中,口服豆甾醇后,KK-AY小鼠的空腹血糖水平和血脂指标(如三酰甘油和胆固醇)明显降低,显著减轻了KK-AY小鼠的胰岛素抵抗和口服葡萄糖耐量。其机制可能与增加葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的移位和表达有关,表明豆甾醇对治疗2型糖尿病具有潜在益处。

4.2 其他领域的应用

豆甾醇具有良好的乳化性能,在纸张加工、油墨颜料分散、纺织品柔软等方面有广泛用途。此外,豆甾醇还可作为原料合成除草剂和杀虫剂;具有促进生长、改善健康、增加产量、降低成本等特性,广泛应用在蚕、鱼、虾、鸟、家禽、家畜等的养殖方面,表现出良好的经济效益和社会生态效益。

5 结语

豆甾醇是从植物中提取出的具有高生物活性的一种天然物质,具有许多重要的生理功能。随着现代科学技术的不断发展和豆甾醇基础研究开发的不断深入和突破,豆甾醇的分离提纯将会变得更容易,其药理价值也将充分显现出来,可为进一步开发利用这种新型的健康食品、药品或产品提供借鉴。

参考文献:

- [1] 庞利革,徐雅琴. 植物甾醇提纯及单体分离工艺的研究进展[J]. 中国粮油学报,2010,25(3):124-128.
- [2] LI C, XIE Z, LU Q, et al. Stigmasterol protects against Ang II-induced proliferation of the A7r5 aortic smooth muscle cell-line[J]. Food Funct. 2015,6(7):2266-2272.
- [3] 黄建春,卿丽娟,禡霏霏,等. 玉郎伞豆甾醇的体外抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(5):154-156.
- [4] 左玉,张彩凤,贾泽慧,等. 豆甾醇在葵花油水包乳状液中抗氧化作用的研究[J]. 中国粮油学报,2016,31(1):3616.
- [5] 程杏安,周晓武,张淑明,等. 植物甾醇对黑色素瘤细胞的生长抑制及凋亡诱导作用[J]. 生命科学研究,2014,41(10):9414.
- [6] 李庆勇,姜春菲,张黎,等. β -豆甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞SMMC-7721凋亡[J]. 时珍国医国药,2012,23(5):1173-1175.
- [7] KANGSAMAKSIN T, CHAITHONGYOT S, WOOTHICHAI RAN-GSAN C, et al. Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregula-

- tion of tumor necrosis factor- α [J]. PLoS ONE, 2017, 12:e0189628.
- [8] PANDEY P, BAJPAI P, SIDDIQUI MH, et al. Elucidation of the chemopreventive role of stigmasterol against Jab1 in Gall bladder carcinoma[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(6):826-837.
- [9] LI K, YUAN D, YAN R, et al. Stigmasterol exhibits potent antitumor effects in human gastric cancer cells mediated via inhibition of cell migration, cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and inhibition of JAK/STAT signalling pathway[J]. J BUON, 2018, 23:1420-1425.
- [10] ALI H, DIXIT S, ALI D, et al. Isolation and evaluation of anti-cancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9:2793-2800.
- [11] PANDITH H, ZHANG X, THONGPRADITCHOTE S, et al. Effect of Siam weed extract and its bioactive component scutellarein tetramethyl ether on anti-inflammatory activity through NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 147:434-441.
- [12] CHEN WP, YU C, HU PF, et al. Stigmasterol blocks cartilage degradation in rabbit model of osteoarthritis[J]. Acta Biochim Pol, 2012, 59:537-541.
- [13] 冯思敏,宁可,邵平,等. 谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国粮油学报,2018,33(12):80-86.
- [14] ANTWI AO, OBIRI DD, OSAFO N, et al. Stigmasterol Alleviates Cutaneous Allergic Responses in Rodents[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:3984068.
- [15] 张帆. 植物甾醇的生物活性与构效关系初探[D]. 南昌:南昌大学,2018.
- [16] FENG S, DAI Z, LIU AB, et al. Intake of stigmasterol and β -sitosterol alters lipid metabolism and alleviates NAFLD in mice fed a high-fat western-style diet[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(10):1274-1284.
- [17] YADAV M, PARLE M, JINDAL DK, et al. Protective effects of stigmasterol against ketamine-induced psychotic symptoms: Possible behavioral, biochemical and histopathological changes in mice[J]. Pharmacol Rep, 2018, 70:591-599.
- [18] BANDERÓ C, MARCHESAN S, TONELLO R, et al. Anti-nociceptive effect of stigmasterol in mouse models of acute and chronic pain, Naunyn Schmiedeberg Arch[J]. Pharmacol, 2017, 390:1163-1172.
- [19] WARD MG, LI G, BARBOSA-LORENZI VALÉRIA C, et al. Stigmasterol prevents glucolipotoxicity induced defects in glucose-stimulated insulin secretion[J]. Sci Rep, 2017, 7:9536.
- [20] WANG J, HUANG M, YANG J, et al. Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter[J]. Food Nutr Res, 2017, 61:1364117.

(收稿日期:2019-05-25)