

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.030

## 天然维生素 E 化合物研究进展\*

王月,王晶,郭思瑞,徐文峰,金鹏飞,胡欣<sup>△</sup>

(北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室<北京医院>,北京 100730)

**摘要:**目的 探讨不同天然型维生素 E 化合物之间药理活性的差异,为其研究和应用中维生素 E 亚型的选择提供依据。方法 检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库中天然型维生素 E 化合物[包括生育酚(TF)和生育三烯酚(TT)]相关文献,总结其治疗潜力及药理学作用机制。结果与结论 TT 与 TF 因结构相似,均具有抗氧化和抗炎特性;又因结构差异,TT 在治疗心血管系统、神经系统疾病及抗肿瘤等方面的疗效和健康收益更佳。目前,天然维生素 E 化合物的使用以  $\alpha$ -TF 为主,体内生物利用率低仍是 TT 应用的主要问题,探究 TT 高效提取和合成的方法是未来进一步实现其药用价值的前提和基础。

**关键词:**天然型维生素 E;生育酚;生育三烯酚;异构体;药理活性

中图分类号:R97

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0128-08

### Research Progress of Natural Vitamin E

WANG Yue, WANG Jing, GUO Sirui, XU Wenfeng, JIN Pengfei, HU Xin

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences · Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application <Beijing Hospital>, Beijing, China 100730)

**Abstract: Objective** To investigate the differences in pharmacological activities among different natural vitamin E compounds, and to provide basis for the selection of vitamin E subtypes in the research and application. **Methods** Literature related to natural vitamin E compounds (including tocopherol and tocotrienol) in PubMed, Embase, CNKI, China Biology Medicine (CBM) and WanFang database were searched to summarize their therapeutic potential and pharmacological mechanism. **Results and Conclusion** Tocopherol and tocotrienol have similar structures, both of which have anti-oxidant and anti-inflammatory properties. Due to their structural differences, tocotrienol has better efficacy and health benefits in the treatment of cardiovascular system, nervous system diseases and anti-tumor. At present, the natural vitamin E compound mainly used is  $\alpha$ -tocopherol, and low bioavailability *in vivo* is still the main problem in the use of tocopherol. Therefore, in-depth research on efficient extraction and synthesis methods of tocotrienol is the premise and basis for realizing its medicinal value in the future.

**Key words:** natural vitamin E; tocopherol; tocotrienol; isomers; pharmacological activity

维生素 E 是人体重要且必需的脂溶性维生素,作为抗氧化剂和营养剂已广泛应用于药品、食品和化妆品等多个行业。维生素 E 现有天然型和人工合成型两种存在形式。天然型维生素 E 是包括生育酚(TF)和生育三烯酚(TT)的一类化合物的统称,其中 TF 和 TT 又分别以 4 种同系物( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  和  $\gamma$ )的形式存在<sup>[1]</sup>。与其他天然型维生素 E 化合物相比, $\alpha$ -TF 生理活性更高,是血液和组织中维生素 E 的主要存在形式<sup>[2]</sup>。目前在动物体内仅发现了能专一识别并结合  $\alpha$ -TF 的  $\alpha$ -生育酚转移蛋白( $\alpha$ -TTP),这使得  $\alpha$ -TF 可优先被人体吸收,避免了肝脏中代谢酶的分解作用<sup>[3]</sup>。近年来,随着对维生素 E 研究的深入,TT 被证明具有比  $\alpha$ -TF 更优越的抗氧化和抗炎特性,在对骨骼、心血管和神经系统等疾病的防治方面也有不容忽视的潜力。此外,TT 通过调节关键信号通路影响癌症发生与进展的能力引起国内外广泛关

注。故探索天然型维生素 E 化合物之间的药理特性差异,明确各异构体的治疗规律和机理,可为维生素 E 亚型的选择提供依据。在此,检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库中天然型维生素 E 化合物相关文献,总结其治疗潜力及其药理学作用机制,以为其深入研究提供参考。

### 1 结构与分布

#### 1.1 结构

TF 和 TT 的化学结构见图 1。两者均为单酚类化合物,是苯并二氢吡喃(色满)的衍生物。TF 的基本结构由 6-羟基杂萘满结构和 1 个饱和的 16 碳原子类异戊二烯侧链组成,该侧链在 6-羟基色满环第二位碳原子上,根据化学结构中苯并一氢吡喃上甲基取代物的数量和位置不同可将 TF 分为  $\alpha$ -TF、 $\beta$ -TF、 $\gamma$ -TF、 $\delta$ -TF;TT 与 TF 的结构相似,不同的是其 16 碳原子侧链上

\*基金项目:国家自然科学基金[81803715]。

第一作者:王月,女,博士,药师,研究方向为新药开发与新剂型,(电子信箱)85007536@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:胡欣,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学、医院药事管理,(电子信箱)huxinbjyy@126.com。

存在3个不饱和键,分别位于3',7',11'碳原子上,TT也可根据甲基取代物数目和位置的不同被分为 $\alpha$ -TT、 $\beta$ -TT、 $\gamma$ -TT、 $\delta$ -TT。此外,TF结构上的3个手性中心使每个TF均具有8个立体异构体,而TT的侧链中缺少手性中心,因此每个TT只有2个立体异构体<sup>[4]</sup>。

## 1.2 分布

天然维生素E属于脂溶性维生素,广泛存在于坚果、谷类、绿叶蔬菜及植物油中,在植物油中含量最多<sup>[5]</sup>,不同类型植物油中维生素E异构体的含量和比例也有所不同。

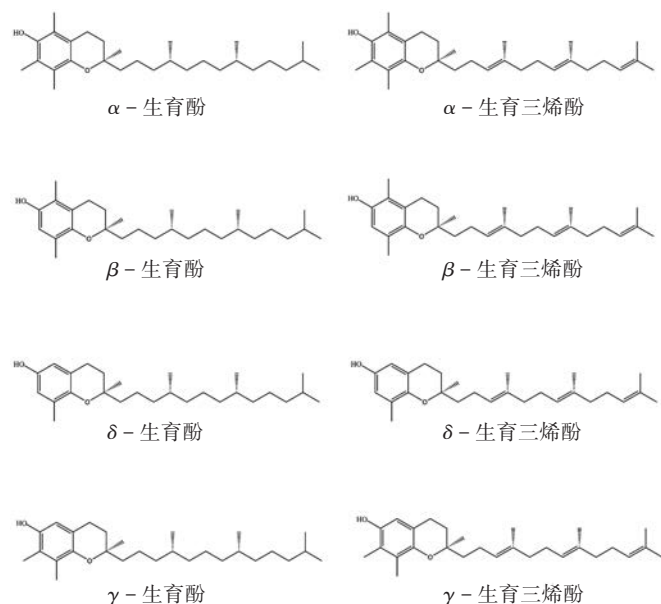


图1 TF和TT的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of tocopherols and tocotrienols

$\alpha$ -TF是许多常见食用油中维生素E的主要存在形式,如杏仁油、橄榄油、红花籽油、葵花籽油和小麦胚芽油等; $\gamma$ -TF是芝麻油、核桃油和亚麻籽油中维生素E的主要存在形式;大豆油、菜籽油和芥花籽油中含有丰富的 $\gamma$ -TF和一定量的 $\alpha$ -TF;花生油和棉籽油中 $\gamma$ -TF的含量与 $\alpha$ -TF相当; $\beta$ -TF和 $\delta$ -TF在常见食用植物油中含量较有限, $\beta$ -TF主要存在于小麦胚芽油中, $\delta$ -TF主要存在于大豆油中。TT一般则是以一种或几种异构体混合的形式存在于棕榈油、米糠油、红木油中,其中棕榈油中 $\gamma$ -TT的含量最高(占总TT的60%);米糠油中主要含有 $\alpha$ -TT(41%)和 $\gamma$ -TT(59%);红木油中 $\delta$ -TT的含量最高(90%),几乎不含其他异构体;在其他植物油中少量分布(如小麦胚芽、橄榄油、葡萄籽油、亚麻籽油和葵花籽油等)<sup>[6]</sup>。

## 2 药理学作用

### 2.1 TF

#### 2.1.1 抗氧化作用

维生素E是分布于有氧生物细胞膜中的一种重要

的非酶、断链式抗氧化剂,可有效预防和减轻自由基或活性氧(ROS)对细胞DNA及脂质造成的非酶氧化损伤,对生物膜起保护作用<sup>[7]</sup>。维生素E异构体的抗氧化作用与其结构中的非酯化羟基密切相关。该羟基通过释放出活泼氢中和自由基或ROS,从而打破氧化应激通路下游的脂质过氧化链式反应。维生素E的亲脂性尾部还可与细胞脂质及其他分子相互作用,保护它们免受氧化或过氧化<sup>[8]</sup>。

TF异构体中,虽然 $\alpha$ -TF的生理活性最高,但它们之间抗氧化作用的强弱却无统一结论<sup>[9]</sup>。有研究认为,TF的抗氧化活性取决于甲基化的模式和程度( $\alpha > \beta = \gamma > \delta$ ),还有一些认为自由基分子的稳定程度和偶联反应速率是影响TF自由基清除能力的主要因素,因此 $\alpha$ -TF的自由基清除能力可能不如其他TF。值得一提的是,由于结构上的特点, $\gamma$ -TF和 $\delta$ -TF上未取代的C-5位还可通过捕获亲电试剂[活性氮(RNS)等],形成5-硝基- $\gamma/\delta$ -TF,在解毒亚硝基化合物和过氧亚硝酸盐方面优于 $\alpha$ -TF<sup>[4]</sup>。JIANG等<sup>[10]</sup>研究发现,其他TF被运输到肝脏后,可经过一系列的羟基化和氧化,最终形成具有强大的抗氧化性能和自由基清除能力的代谢产物, $\alpha$ -TF则是优先与 $\alpha$ -TTP结合,这可能是导致维生素E化合物口服后,体内含量与抗氧化效果不一致的主要原因。

#### 2.1.2 抗炎作用

维生素E在预防和治疗慢性炎症相关的退行性疾病(如动脉粥样硬化、癌症或神经退行性疾病)等方面有重要的作用<sup>[11]</sup>。维生素E的抗炎和免疫刺激特性可能与其对炎症相关因子和信号的调节作用有关。蛋白激酶C(PKC)是调节炎症过程的重要信号,参与炎症反应蛋白的激活和转录。TF(主要是 $\alpha$ -TF)通过抑制PKC的活性,减少单核细胞中超氧化物( $O_2^{\cdot-}$ )的产生,对炎症等过程进行调控<sup>[12]</sup>。除PKC外, $\alpha$ -TF还可调节其他激酶的活性,如抑制蛋白激酶B(PKB)的活性,从而减少了炎症细胞的增殖以及PKB介导炎症调控因子的激活<sup>[13]</sup>。

与 $\alpha$ -TF不同,其他维生素E(如 $\gamma$ -TF、 $\delta$ -TF和 $\gamma$ -TT)可能在调控除PKC外的炎症过程中表现更加出色(图2)。由花生四烯酸(AA)合成的前列腺素 $E_2$ (PGE<sub>2</sub>)和白三烯B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)被认为是炎症反应的核心物质,催化它们生成的环氧合酶(COX)和5-脂氧合酶(5-LOX)为抗炎药物的关键靶点。研究证实, $\gamma$ -TF和 $\delta$ -TF能有效抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)磷酸化和5-LOX的易位,从而减少LTB<sub>4</sub>生成; $\gamma$ -TF、 $\delta$ -TF和 $\gamma$ -TT为COX-2抑制剂,可抑制细胞中PGD<sub>2</sub>和PGE<sub>2</sub>的形成,且作用远强于 $\alpha$ -TF( $\delta$ -TF  $\approx$   $\gamma$ -TT >

$\gamma$ -TF  $\gg$   $\alpha$ -TF<sup>[4]</sup>;它们还可通过调节关键转录因子,如增加过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)的转录活性,进而干扰炎症级联反应[如核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路]发挥抗炎作用,其中, $\gamma$ -TF显示出最强的PPAR $\gamma$ 转录活性(mRNA水平增加约3倍),而 $\alpha$ -TF仅为 $\gamma$ -TF的一半<sup>[4,12]</sup>。此外,有研究表明, $\alpha$ -TF和 $\gamma$ -TF均能抑制T淋巴细胞激活因子CD3/CD28的基因表达,从而减少细胞因子、趋化因子和信号淋巴细胞激活分子的产生,但与高剂量 $\alpha$ -TF相比, $\gamma$ -TF的抑制作用更明显<sup>[4,12]</sup>。TF的代谢产物长链羧基铬醇(特别是13'-COOHs)还被发现抑制COXs和5-LOX的能力强于未代谢的维生素E<sup>[14]</sup>,提示代谢可能是维生素E获得更强抗炎作用的途径,而 $\alpha$ -TF因专属转移酶的存在,不易进入肝脏进行代谢。

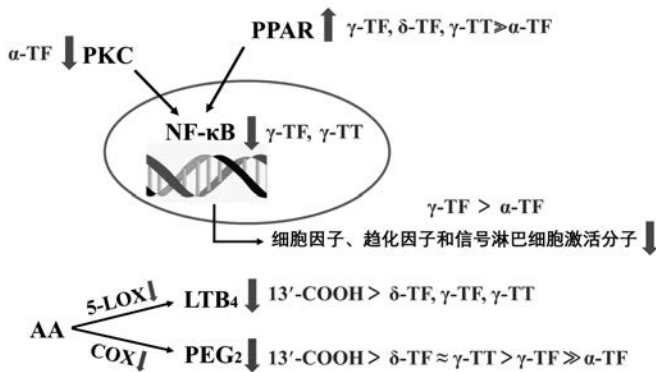


图2 维生素E化合物的抗炎机制

Fig. 2 Anti-inflammatory mechanism of vitamin E compounds

### 2.1.3 对生殖和泌尿系统的影响

维生素E可参与整个生殖过程,具有抗不育的特点。维生素E的摄入可有效减少脂质过氧化反应对生殖系统产生的不良影响,维持生殖器官的正常功能,促进性激素的分泌,进而提高生育能力<sup>[15]</sup>。对于男性,维生素E可减少过氧化反应对精子DNA的损伤,对畸形精子症有一定的治疗和改善作用;维生素E联合中药、中成药可显著改善精液质量,对某些男性生殖系统疾病(如少、弱精子症,精索静脉曲张导致的不育等)和一些不明原因的男性不育症有较好疗效。维生素E可增加女性促性腺激素的分泌,促进卵泡成熟,增强黄体激素分泌;抑制孕酮的体内氧化,增强孕酮的生理效能,从而提高机体生育能力,避免流产;提高血清性激素水平,改善卵巢功能,治疗卵巢早衰,可有效缓解女性更年期综合征。

维生素E被证明可改善肾功能衰竭及维持性血液透析患者体内的微炎症和氧化应激状态<sup>[16]</sup>;还能抑制肾纤维化,延缓慢性肾功能衰竭<sup>[17]</sup>。此外,还有研究发现维生素E可对一些药物(如阿霉素)导致的肾毒性产生抑制作用<sup>[18]</sup>。然而以上有关生殖和泌尿系统的研究

结果均与维生素E的抗氧化和抗炎作用有关,目前尚无研究发现维生素E化合物在预防/治疗生殖或泌尿系统疾病方面的其他特殊功能。

### 2.1.4 抗肿瘤作用

炎症和ROS/RNS在肿瘤的发生发展、侵袭转移中发挥重要作用。因此,具有抗炎、抗氧化作用的维生素E被认为是预防、治疗癌症的潜力药物。维生素E还可通过增强机体对肿瘤细胞的抵抗力预防或延缓体内肿瘤的发生<sup>[19]</sup>。然而,目前 $\alpha$ -TF抗肿瘤作用的临床试验尚无统一结论<sup>[20]</sup>。多项流行病学相关研究和干预性研究的结果显示, $\alpha$ -TF并未对一些肿瘤的发生显示出强大的预防作用;高剂量 $\alpha$ -TF不仅预防肿瘤的作用弱于低剂量,甚至还会升高肿瘤发生率。这种结果可能与高剂量 $\alpha$ -TF会降低血液和组织中其他TF和TT的水平有关。

与 $\alpha$ -TF相比, $\gamma$ -TF和 $\delta$ -TF被证明对肿瘤的发生发展有显著抑制作用,更具癌症防治潜力<sup>[20]</sup>。此外,近年来研究人员发现一种富含 $\gamma$ -TF和 $\delta$ -TF的TF混合物( $\gamma$ -TmT,含59.3% $\gamma$ -TF,25.4% $\delta$ -TF,13.5% $\alpha$ -TF和1.6% $\beta$ -TF),其可有效降低前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌的发生率,降低相关肿瘤的生长水平。 $\delta$ -TF和 $\gamma$ -TF的抗癌活性主要归因于其捕获ROS/RNS,抑制AA代谢及诱导抗炎机制的能力<sup>[21]</sup>。且 $\delta$ -TF和 $\gamma$ -TF在抑制肿瘤细胞的生长和诱导细胞凋亡方面也比 $\alpha$ -TF更活跃。 $\delta$ -TF和 $\gamma$ -TF可通过抑制细胞增殖相关蛋白、下调G<sub>1</sub>-S过渡的关键调控因子等,阻滞肿瘤细胞分裂周期,从而抑制肿瘤的增殖;还可通过激活细胞凋亡相关信号通路与靶基因的表达诱导线粒体膜电位崩解、细胞色素C释放、激活半胱-天冬氨酸特异性水解酶(Caspase)-3和Caspase-9等方式诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[19]</sup>。

## 2.2 TT

### 2.2.1 抗氧化作用

TT与TF结构相似,均可通过酚基提供的氢清除脂质过氧化自由基。但可能因为TT结构中的不饱和侧链增强了其穿透含有饱和脂肪层组织的能力,使其可更好地分布在细胞膜脂质层中<sup>[22]</sup>,这有利于TT和脂质过氧自由基的相互作用,从而达到更好的抗氧化作用。与TF相比,TT可更有效地诱导内源性抗氧化酶的表达,包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和NADPH-醌氧化还原酶(NQO),从而清除自由基<sup>[23]</sup>。此外,同 $\gamma/\delta$ -TF一样,C-5位未取代的 $\gamma/\delta$ -TT对RNS也表现出了更强的清除作用。

### 2.2.2 抗炎作用

研究证明,TT的抗炎能力强于TF<sup>[11]</sup>。TT可通过与

TF相似的非抗氧化途径调控炎症反应,如抑制PKC活性、减少COX-2和5-LOX介导的二十烷类化合物(前列腺素和白三烯)的合成等<sup>[4]</sup>。但与TF不同的是,TT对BC/增强子结合蛋白(EBP) $\beta$ 、NF- $\kappa$ B和信号转导和转录激活因子(STAT)6/3等信号通路激活的调控更显著<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B和STAT6/3是介导细胞因子和趋化因子反应和表达的中心转录因子, $\gamma$ -TT通过抑制细胞内NF- $\kappa$ B的激活和C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\delta$ 的上调,可减少其下游产物[COX-2、白细胞介素IL-1/6、粒细胞集落刺激因子G-CSF、细胞周期蛋白、趋化因子、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMPs)、细胞黏附分子等]的表达,从而发挥抗炎作用<sup>[25]</sup>。TT还可通过抑制Src激酶、蛋白酪氨酸激酶(PTPRA)等激酶的活性,减少由STAT3异常活化而导致的炎症、哮喘、癌症等疾病的发生<sup>[26]</sup>。另外,TT也可调节机体免疫细胞及免疫因子的表达,在改善与年龄相关的T淋巴细胞功能下降方面有重要意义<sup>[27]</sup>。

### 2.2.3 脂质调节作用

TT(尤其是 $\gamma$ -TT和 $\delta$ -TT)可有效降低血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯(TG),提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平,而 $\alpha$ -TF无此作用<sup>[28]</sup>。这种血脂调节作用主要归因为,下调TT通过干预羟甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶基因的转录后调控来调节该基因的表达,降低HMG-CoA还原酶的活性<sup>[29]</sup>;TT还可通过催化炔基二磷酸的去磷酸化形成法尼醇,从而加速HMG-CoA还原酶的降解。此外,TT还能降低血浆中血清脂蛋白a[Lp(a)]和载脂蛋白B(apo B)的水平,从而影响血脂的代谢和利用<sup>[30]</sup>。临床试验表明,予高剂量TT并未产生预期中的降胆固醇效果,反而进一步提高了高胆固醇血症患者的血清胆固醇水平,这可能与高剂量TT导致体内转化生成的TF增多有关<sup>[31]</sup>。

### 2.2.4 对心血管系统的作用

TT抗氧化、抗炎及调脂质的作用使其在预防和控制心血管疾病(CVD),尤其是在动脉粥样硬化(AS)的发展中有重要意义。已证实TT有心脏保护能力,并具有显著减缓AS发生发展以及减小硬化面积的作用<sup>[30]</sup>。这种心血管保护作用主要通过其抗氧化机制和抑制炎症的能力介导。氧化应激被认为是动脉粥样硬化斑块形成和进展的重要原因。ROS通过氧化LDL形成氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),后者在内皮下逐渐积累诱发损伤反应;巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞在AS的损伤部位募集,从而导致炎症反应,促进了血管内皮细胞凋亡和泡沫细胞形成,在AS形成的过程中起关键作用。随着炎症物质和氧化应激的进一步积累,AS病变部位会

进一步恶化、甚至破裂,进而引发其他CVD。TT通过减少血管内的氧化应激反应防治AS<sup>[32]</sup>。此外, $\gamma/\delta$ -TT捕获RNS的独特能力,减少了RNS对内皮细胞的损伤; $\gamma$ -TF被证明还可通过上调一氧化氮合酶(eNOS)的表达,促进NO的形成,提高NO生物利用度,进而影响血管平滑肌细胞(VSMCs)的迁移和增殖<sup>[28]</sup>。此外,TT还可对多种AS的危险因素进行调控(见表1)。ox-LDL慢性沉积引起的损伤反应是动脉粥样硬化斑块形成的开端。TT具有调血脂能力,可有效降低体内TC和LDL-C的水平,改善HDL-C/LDL-C的比例,减少脂质沉积<sup>[31]</sup>。细胞黏附分子的表达是动脉粥样硬化发展的关键步骤,是导致心肌梗死的危险因素。TT的抗炎活性使其比 $\alpha$ -TF能更有效减少炎症因子介导的细胞黏附分子的表达,降低血清中炎症相关晚期糖基化终末产物(AGEs)、PKC和NF- $\kappa$ B的水平,对AS的发展有益<sup>[30]</sup>。此外,血栓形成是急性冠状动脉综合征的危险因素,影响AS的发展。与TF相比,TT可有效抑制血小板聚集,还能降低血清中血栓素-B<sub>2</sub>和血小板因子-4的水平,从而影响血栓形成<sup>[33]</sup>。TT对斑块的稳定作用也有利于其对AS的改善。MMPs局部过度表达会抑制细胞外基质代谢,可能造成硬化斑块的破裂。研究证实, $\gamma$ -TT能抑制MMP-2和MMP-9的表达,从而减少AS斑块的破裂可能,增加斑块的稳定性<sup>[30]</sup>。

AS是大多数CVD的共同病因。而TT对AS良好的治疗作用为其治疗其他CVD提供了依据。TT可积极调节血清脂质水平;减轻氧化应激对血管内皮的损伤;通过抗炎作用降低内皮细胞黏附分子的表达和血清中AGEs的水平,从而降低冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的发生率,改善患者预后。TT通过稳定斑块、减少斑块破裂和血栓栓塞的作用,减少了急性心脏病(如心肌梗死)以及由AS导致的周围血管疾病(如间歇性跛行和中风)的发生<sup>[30]</sup>。氧自由基与缺血再灌注心脏损伤有关。此外,TT还能有效阻断缺血再灌注介导的Src激酶活化的增强,从而保护心脏免受缺血再灌注损伤<sup>[34]</sup>。近年来,TT在改善缺血后心室功能障碍,减小心肌梗死面积和心律失常发生率等方面的优异表现,使其逐渐成为冠状动脉相关手术中保护缺血再灌注心脏损伤的新药物<sup>[31]</sup>。

### 2.2.5 对神经系统的作用

氧化应激、线粒体功能障碍和神经损伤是导致神经退行性疾病[如帕金森病(PD)和阿尔茨海默病(AD)]的主要原因<sup>[35]</sup>。TF和TT的抗氧化特性为其防治神经退行性疾病提供了依据。相对于 $\alpha$ -TF,TT不仅具有更强的抗氧化性能,其结构中的不饱和侧链还可使其更有效地渗透到含有饱和脂肪层的大脑组织中。此

表1 维生素E化合物对心血管疾病危险因素的影响

Tab. 1 Effect of vitamin E compounds on the risk factors for cardiovascular diseases

生化指标	TT	TF	生化指标	TT	TF
Antioxidant	+	+	CRP	↓	↓
TC	↓	↔	Antiinflammatory	↓	-
LDL - C	↓	↔	Cell adhesion molecules	↓	↓
TG	↓	↔	AGEs	↓	↓
HDL - C	↔	↔	Antithrombogenic	↓	-
HDL - C / LDL - C	↑	↔	MMPs	↓	↓

注: ↑代表使用后水平上升, ↓代表使用后水平下降; +代表使用后有影响, -代表无相关使用后数据; ↔代表使用后无显著变化。

Note: "↑" indicates that the levels increase after use, while "↓" indicates that the level decreases after use; while "+" indicates that there is influence after use, while "-" indicates that there is no data after use; "↔" refers to no significant change after use.

外, TT还被证实具有一些除抗氧化作用外的神经系统方面的作用, 其防治神经系统疾病的作用可能比 $\alpha$ -TF更重要<sup>[36]</sup>。

TT抗神经退行性疾病涉及多个机制, 主要是与其抗氧化和抗炎作用有关, 如抑制AA代谢物, 减少炎症反应发生; 调节氧化相关活性物质(如RNS)形成, 抑制氧化应激反应等, 从而减少神经损伤, 保护大脑<sup>[37]</sup>。淀粉样蛋白逐渐累积和线粒体DNA突变导致的线粒体功能障碍是AD和PD的早期标志。TT可有效增强AD模型小鼠大脑中抗氧化酶的活性, 降低海马中淀粉样蛋白前体的含量, 减少淀粉样蛋白在脑中的蓄积, 从而有效保护线粒体和微粒体免受氧化应激的损伤<sup>[36]</sup>。TT还可作为线粒体功能障碍的保护屏障, 研究表明,  $\gamma$ -TT可提高三磷酸腺苷(ATP)水平和膜电位, 改善老年小鼠线粒体的功能<sup>[38]</sup>。三烯生育酚还可与雌激素受体 $\beta$ 结合, 从而激活磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路, 降低ROS水平<sup>[39]</sup>。TT增加HMG-CoA还原酶分解的特性, 也可一定程度减缓异丙基化依赖性AD的进展<sup>[40]</sup>。

除抗氧化抗炎功能外, TT还可通过调节神经变信号保护神经。研究发现, 癫痫、PD等神经系统疾病的病理损伤与谷氨酸水平升高导致的神经兴奋性毒性有关<sup>[41]</sup>。TT(特别是 $\alpha$ -TT)被证明可在nmol/L浓度下抑制谷氨酸诱导的c-Src激酶的早期激活, 减少谷氨酸诱导的神经细胞死亡; 还可增强损伤细胞重新进入细胞周期的能力, 从而逆转谷氨酸盐诱导的神经细胞凋亡<sup>[28]</sup>。此外, TT调控受体酪氨酸蛋白磷酸酶(PTPRA)蛋白的表达还被发现可能是其发挥神经保护作用的另一个有效途径<sup>[42]</sup>。

## 2.2.6 对骨骼的作用

维生素E为人体必需营养物质, 可通过促进骨骼生长、维持骨稳态、延缓骨骼退变、减轻骨骼功能障碍等作用对骨骼产生积极影响<sup>[43]</sup>。但高剂量 $\alpha$ -TF可能会干扰骨骼维生素K的功能、阻止骨骼对其他维生素E异构体的吸收, 仅低剂量时对骨骼有积极作用<sup>[44]</sup>。与TF的双重作用相比, TT对成骨细胞(OB)的促进作用和破骨细胞(OC)的抑制作用, 使其在促进骨骼生长和预防骨骼相关疾病中发挥了更重要的作用<sup>[45]</sup>。TT被证实可在雌激素缺乏、睾酮缺乏(手术或化学消融)、代谢综合征、糖皮质激素、吸烟、酗酒和自由基作用的各种大鼠模型中能有效阻止骨丢失, 可起良好的骨保护作用, 且该作用与治疗剂量呈正相关增强<sup>[46]</sup>。

TT的骨保护机制与其抗氧化和抗炎的特性有关<sup>[47]</sup>。氧化应激会导致OB分化和数量的减少, 以及OC分化和骨吸收活性的增加。而TT的抗氧化作用可有效减少氧化应激反应, 提高过氧化物酶的活性, 进而降低成骨细胞的氧化损伤, 减少氧化应激对骨骼的损害。除抗氧化功能外, TT的抗炎作用也是保护骨骼健康的关键。炎症对骨组织不仅会产生损伤作用, 还可促进骨骼相关疾病(骨质疏松)的发生。TT可有效降低多种炎症因子[如白细胞介素1(IL-1)、IL-6和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]的活性, 减少由这些因子生成导致OB的分化抑制和OC的过度活化, 起到保护骨骼健康的作用<sup>[43]</sup>。此外, TT对骨骼细胞还有基因调节的作用。棕榈油中的TT可显著提高OB特异性转录因子(如Runx2、Osterix)和骨形态发生蛋白-2的基因表达。 $\delta$ -TT可通过上调OB特异性转录因子(Osx), I型胶原蛋白-1和碱性磷酸酶(ALP)的基因表达, 从而促进OB分化的作用。 $\delta$ -TT还可降低对OC活化至关重要的RANKL基因的表达, 从而影响OC的作用<sup>[47]</sup>。此外, 甲戊酸途径可通过鸟苷三磷酸酶(GTPases)的异丙基化来调节OC和OB的生成, GTPase激活的加强会导致骨丢失的增多。TT下调HMG-CoA还原酶表达的特性可抑制甲戊酸途径, 从而有效阻止GTPases的激活, 这可能是TT实现骨保护作用的另一个有效途径<sup>[47]</sup>。

## 2.2.7 抗肿瘤作用

TT(尤其是 $\gamma$ -TT和 $\delta$ -TT)对乳腺癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、结肠/直肠癌、脑癌和白血病等肿瘤显示出较强的抗肿瘤活性<sup>[19,48]</sup>, 且在大多数的肿瘤治疗中呈剂量-效应或时间-剂量关系<sup>[49]</sup>。TT的抗肿瘤作用主要通过诱导细胞凋亡、调节细胞周期进程、抑制血管生成等途径发挥<sup>[50]</sup>。TT通过抑制TNF- $\alpha$ 诱导NF- $\kappa$ B的激活, 导致其细胞生存相关基因产物表达下调, 降低肿瘤细胞活性; TT通过抑制Src激酶、Janus激酶和

STAT3的调控因子JAK2等,达到下调STAT3的目的,从而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程。TT还可通过下调HMG-CoA、周期蛋白依赖激酶(CDK-4、CDK-6、CDK-8)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、PI3K等,从而抑制癌细胞增殖。另外,TT也被报道通过激活CDK抑制剂(p21、p27、p53), Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9, bcl-2相关的X(BAX),以及增强Bid、Apaf-1、Fas等的分裂来抑制肿瘤细胞的生长和促进其凋亡。此外,研究发现TT(尤其是 $\delta$ -TT)还可通过下调血管生成素-1成纤维细胞生长因子(FGF)、MMP-9、TNF- $\alpha$ 和VEGF,从而抑制血管的生成,减少肿瘤生长和浸润转移的发生<sup>[51]</sup>。

TT还被发现与抗肿瘤药物[化学药物治疗(简称化疗)药物和他汀类药物等]联用时可产生协同抗肿瘤效果<sup>[52]</sup>,如 $\delta$ -TT可协同顺铂抑制非小细胞肺癌的活力、迁移和侵袭性; $\gamma$ -TT能增加肿瘤细胞对卡培他滨抗肿瘤作用的敏感性,还可增加厄洛替尼和吉非替尼的抗癌/促凋亡作用;TT和他汀类药物均具有抑制HMG-CoA还原酶并诱导其转录后表达下调和代谢降解的机制,因此两种药物联用能加强自身的抗癌活性。此外,TT与具有抗癌活性的天然化合物联用时,也可产生协同抗肿瘤作用,如TT与芝麻素或表没食子儿茶素没食子酸酯联用可协同抑制肿瘤细胞的增殖;与6-姜辣素或冬凌草素联用可协同诱导癌细胞凋亡;与白藜芦醇联用可协同下调HMG-CoA还原酶的表达以及增强他汀类药物的抗肿瘤作用等。

### 2.2.8 其他作用

有研究显示,在辐射暴露前24 h,皮下注射维生素E化合物可对辐射暴露部位产生保护作用,其中TT(特别是 $\delta$ -TT和 $\gamma$ -TT)在小鼠中显示出了显著的放射防护作用<sup>[53]</sup>。TT预防急性辐射综合症的机制尚不明确,一些临床前研究表明,TT可能通过G-CSF的诱导发挥作用<sup>[54]</sup>。还有研究发现, $\delta$ -TT的放射保护机制可能与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径相关的激酶ERK的激活有关<sup>[53]</sup>。此外,TT抑制HMG-CoA还原酶的特性可降低辐射诱导的血管氧化应激反应,减少内皮细胞损伤,从而缓解辐射对机体的伤害<sup>[55]</sup>。

### 3 现状与未来

与 $\alpha$ -TF相比,其他天然维生素E化合物,尤其是TT,在抗氧化抗炎,治疗心血管、神经系统疾病以及抗肿瘤等方面可能获得更好的疗效和健康收益<sup>[28]</sup>,但体内生物利用率低是TT使用中的主要问题。目前在动物体内仅发现了能专一识别 $\alpha$ -TF的结合蛋白,其对TT的亲合力较低;此外,高剂量TT可能在体内转化为TF,

体内高浓度TF还可能取代脂质细胞膜上的其他维生素E化合物,这些因素均导致TT生物利用度低。因此,深入研究寻找高效的输送系统和提高TT的生物利用度逐渐成为研究重点。近年来,为改善TT溶解度低及生物利用度差等问题,TT衍生物<sup>[56]</sup>、纳米制剂(如纳米乳、脂质体、胶束等)<sup>[57-59]</sup>以及与化疗药物的脂质偶联物纳米囊<sup>[60]</sup>等多种制剂应运而生<sup>[61]</sup>。这些方法在实验中均能有效增加TT的生物利用度和疗效。然而,考虑到放大成本及复杂操作等多种因素,这些药物及制剂尚无法用于临床。

此外,有3个双键TT的人工合成因结构问题非常困难,只能从植物中获取。但TT在植物中的含量非常少,导致提取成本昂贵。这可能是大多数的研究仅局限于 $\alpha$ -TF或合成 $\alpha$ -TF的主要原因。因此,探究TT高效的提取和合成方法是未来进一步实现其药用价值的前提和基础。近年来,TT的生物强化受到广泛关注。研究发现,通过调节TT生物合成途径关键酶的高表达及其合成前体物质的含量可有效提高TT的合成产量<sup>[62]</sup>。但这些步骤仍需进一步的证实和细化。因此,改善TT因稀缺和提取成本带来的研究局限性,提高TT的体内吸收与生物利用,探索TT各异构体之间的治疗规律和机理等仍是未来研究的重点,对于TT的开发和利用有重要意义,也为人类寻找防治疾病的新药提供了新的思路。

### 参考文献

- [1] GALLI F, AZZI A, BIRRINGER M, et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2017, 102(1): 16-36.
- [2] RANARD K, ERDMAN J. Effects of dietary RRR  $\alpha$ -tocopherol vs all-racemic  $\alpha$ -tocopherol on health outcomes[J]. Nutrition Reviews, 2018, 76(3): 141-153.
- [3] LIU K, LUO HL. Research Advance of the Influence of Vitamin E on the Expression of  $\alpha$ -tocopherol Transfer Protein ( $\alpha$ -TTP) and Its Corresponding Mechanisms[J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 2014, 26(4): 617-622.
- [4] JIANG Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2014, 72(1): 76-90.
- [5] PANDYA JK, DEBONEE M, CORRADINI MG, et al. Development of vitamin E-enriched functional foods: stability of tocotrienols in food systems[J]. International Journal of Food Science & Technology, 2019, 54(12): 3196-3204.
- [6] 吴轲, 孙涵潇, 祝捷, 等. 常见食用植物油中维生素E异构体含量调查研究[J]. 中国油脂, 2019, 44(10): 5-7.
- [7] MIYAZAWA T, BURDEOS G, ITAYA M, et al. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions[J]. IUBMB Life, 2019, 71(4): 430-441.

- [8] SZEWCZYK K, CHOJNACKA A, GÓRNICKA M. Tocopherols and Tocotrienols – Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12): 6222 – 6239.
- [9] MÜLLER L, THEILE K, BÖHM V. *In vitro* antioxidant activity of tocopherols and tocotrienols and comparison of vitamin E concentration and lipophilic antioxidant capacity in human plasma [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2010, 54(5): 731 – 742.
- [10] JIANG Q, YIN X, LILL M, et al. Long – chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(51): 20464 – 20469.
- [11] WALLERT M, BRMEL L, LORKOWSKI S. Inflammatory Diseases and Vitamin E – What Do We Know and Where Do We Go? [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2020, 1(65): e2000097.
- [12] REITER E, JIANG Q, CHRISTEN S. Anti – inflammatory properties of alpha – and gamma – tocopherol [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2007, 28(5): 668 – 691.
- [13] KEMPEN P, REITER E, AROCK M, et al. Inhibition of HMC – 1 mast cell proliferation by vitamin E – Involvement of the protein kinase B pathway [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(49): 50700 – 50709.
- [14] JIANG ZY, YIN XM, JIANG Q. Natural forms of vitamin E and 13' – carboxychromanol, a long – chain vitamin E metabolite, inhibit leukotriene generation from stimulated neutrophils by blocking calcium influx and suppressing 5 – lipoxygenase activity, respectively [J]. Journal of Immunology, 2011, 186(2): 1173 – 1179.
- [15] 左世梅. 维生素E与生殖相关疾病的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1532 – 1536.
- [16] 李宇, 李建华, 杨淑芳, 等. 维生素E对慢性肾功能衰竭患者的微炎症和氧化应激状态的影响 [J]. 医学争鸣, 2007, 28(18): 1666.
- [17] 朱丽, 侬光彪. 维生素E对慢性肾功能衰竭患者肾纤维化的影响 [J]. 疑难病杂志, 2010, 9(2): 105 – 106.
- [18] 张慧, 刁汇玲, 高金祥, 等. 维生素E对阿霉素肾毒性抑制作用的研究 [J]. 滨州医学院学报, 2007, 30(5): 3 – 4.
- [19] JU J, PICINICH SC, YANG ZH, et al. Cancer – preventive activities of tocopherols and tocotrienols [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(4): 533 – 542.
- [20] GUPTA SD, SUH N. Tocopherols in cancer: An update [J]. Molecular Nutrition and Food Research, 2016, 60(6): 1354 – 1363.
- [21] YANG CS, SUH N, KONG ANT. Does vitamin E prevent or promote cancer? [J]. Cancer Prevention Research (Philadelphia), 2012, 5(5): 701 – 705.
- [22] SUZUKI YJ, TSUCHIYA M, WASSALL SR, et al. Structural and dynamic membrane properties of alpha – tocopherol and alpha – tocotrienol: implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency [J]. Biochemistry, 1993, 32(40): 10692 – 10699.
- [23] LEE SP, MAR GY, NG LT. Effects of tocotrienol – rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats [J]. European Journal of Applied Physiology, 2009, 107(5): 587 – 595.
- [24] KUHAD A, CHOPRA K. Attenuation of diabetic nephropathy by tocotrienol: involvement of NFkB signaling pathway [J]. Life Sciences, 2009, 84(9 – 10): 296 – 301.
- [25] 李茜, 张书婧, 张静姝. 生育三烯酚抗炎及抗癌作用研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(10): 787 – 790.
- [26] WANG Y, MORELAND M, WAGNER JG, et al. Vitamin E forms inhibit IL – 13 / STAT6 – induced eotaxin – 3 secretion by up – regulation of PAR4, an endogenous inhibitor of atypical PKC in human lung epithelial cells [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2012, 23(6): 602 – 608.
- [27] REN Z, PAE M, DAO M, et al. Dietary supplementation with tocotrienols enhances immune function in C57BL / 6 mice [J]. Journal of Nutrition, 2010, 140(7): 1335 – 1341.
- [28] AHSAN H, AHAD A, IQBAL J, et al. Pharmacological potential of tocotrienols: A review [J]. Nutrition & Metabolism, 2014, 11(1): 52 – 74.
- [29] RAMANATHAN N, TAN E, LOH LJ, et al. Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing – associated cardiovascular disease and its associated morbidities [J]. Nutrition & Metabolism, 2018, 15(1): 6 – 11.
- [30] PRASAD K. Tocotrienols and Cardiovascular Health [J]. Current Pharmaceutical Design, 2011, 17(21): 2147 – 2154.
- [31] DAS S, NESARETNAM K, DAS D. Tocotrienols in cardioprotection [J]. Vitamins and Hormones, 2007, 76(7): 419 – 433.
- [32] MATHUR P, DING Z, SALDEEN T, et al. Tocopherols in the Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Disease [J]. Clinical Cardiology, 2015, 38(9): 570 – 576.
- [33] QURESHI A, KARPEN C, QURESHI N, et al. Tocotrienols – induced inhibition of platelet thrombus formation and platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries [J]. Lipids in Health and Disease, 2011, 10(1): 58 – 71.
- [34] DAS S, POWELL SR, WANG P, et al. Retraction. Cardioprotection with palm tocotrienol: antioxidant activity of tocotrienol is linked with its ability to stabilize proteasomes [J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2012, 302(11): H2447.
- [35] AGNIHOTRI A, ARUOMA OI. Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Nutritional Toxicology Perspective of the

- Impact of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Nutrigenomics and Environmental Chemicals [J]. *Journal of the American College of Nutrition*, 2019, 39(1): 16 – 27.
- [36] NAOMI R, SHAFIE N, KANIAPPAN P, et al. An Interactive Review on the Role of Tocotrienols in the Neurodegenerative Disorders[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2021, 8(1): e754086.
- [37] KHOR SC, WAN NGAH WN, MOHD YUSOF YA, et al. Tocotrienol – Rich Fraction Ameliorates Antioxidant Defense Mechanisms and Improves Replicative Senescence – Associated Oxidative Stress in Human Myoblasts[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017(17): e3868305.
- [38] WONG S, KAMISAH Y, MOHAMED N, et al. Potential Role of Tocotrienols on Non – Communicable Diseases: A Review of Current Evidence[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 259 – 283.
- [39] COMITATO R, AMBRA R, VIRGILI F. Tocotrienols: A Family of Molecules with Specific Biological Activities[J]. *Antioxidants*, 2017, 6(4): 93 – 107.
- [40] XIA W, MO H. Potential of tocotrienols in the prevention and therapy of Alzheimer’s disease[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016, 31(10): 1 – 9.
- [41] WANG R, REDDY PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer’s Disease[J]. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 2017, 57(4): 1041 – 1048.
- [42] HAMEZAH HS, DURANI LW, YANAGISAWA D, et al. Modulation of Proteome Profile in A $\beta$ PP / PS1 Mice Hippocampus, Medial Prefrontal Cortex, and Striatum by Palm Oil Derived Tocotrienol – Rich Fraction[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2019, 72(1): 229 – 246.
- [43] 范凯, 宋敏, 彭斯伟, 等. 维生素E在骨质疏松症中的影响机制及研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(8): 5 – 8.
- [44] CHIN KY, IMA – NIRWANA S. The Effects of  $\alpha$  – Tocopherol on Bone: A Double – Edged Sword?[J]. *Nutrients*, 2014, 6(4): 1424 – 1441.
- [45] CHIN KY, IMA – NIRWANA S. The Role of Tocotrienol in Preventing Male Osteoporosis — A Review of Current Evidence [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(6): 1355 – 1375.
- [46] SHEN CL, KLEIN A, CHIN KY, et al. Tocotrienols for bone health: a translational approach [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2017, 1401(1): 150 – 165.
- [47] CHIN KY, IMA – NIRWANA S. The biological effects of tocotrienol on bone: a review on evidence from rodent models [J]. *Drug Design Development & Therapy*, 2015, 9(20): 49 – 61.
- [48] SAILO B, BANIK K, PADMAVATHI G, et al. Tocotrienols: The promising analogues of vitamin E for cancer therapeutics[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 130(4): 259 – 272.
- [49] AYKIN – BURNS N, PATHAK R, BOERMA M, et al. Utilization of Vitamin E Analogs to Protect Normal Tissues While Enhancing Antitumor Effects[J]. *Seminars in Radiation Oncology*, 2019, 29(1): 55 – 61.
- [50] LING M, LUK S, AL – EJEH F, et al. Tocotrienol as a potential anticancer agent[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(2): 233 – 239.
- [51] DE SILVA L, CHUAH LH, MEGANATHAN P, et al. Tocotrienol and cancer metastasis[J]. *BioFactors*, 2016, 42(2): 149 – 162.
- [52] MONTAGNANI MM, MARZAGALLI M, FONTANA F, et al. Anticancer Properties of Tocotrienols: A review of cellular mechanisms and molecular targets [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(2): 1147 – 1164.
- [53] SINGH V, BEATTIE L, SEED T. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures [J]. *Journal of Radiation Research*, 2013, 54(6): 973 – 988.
- [54] KULKARNI S, SINGH P, GHOSH S, et al. Granulocyte colony – stimulating factor antibody abrogates radioprotective efficacy of gamma – tocotrienol, a promising radiation countermeasure [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 278 – 285.
- [55] BERBEE M, FU Q, BOERMA M, et al. gamma – Tocotrienol ameliorates intestinal radiation injury and reduces vascular oxidative stress after total – body irradiation by an HMG – CoA reductase – dependent mechanism [J]. *Radiation Research*, 2009, 171(5): 596 – 605.
- [56] ABU – FAYYAD A, NAZZAL S. Synthesis, characterization, and in – vitro antitumor activity of the polyethylene glycol (350 and 1000) succinate derivatives of the tocopherol and tocotrienol isomers of Vitamin E [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 519(15): 145 – 156.
- [57] 王以武, 卢律, 马全红. 维生素E脂质纳米粒的制备与表征[J]. *中国药业*, 2009, 18(12): 35 – 36.
- [58] YAP S, YUEN K. Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self – emulsifying formulations [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 281(20): 67 – 78.
- [59] ABU – FAYYAD A, KAMAL M, CARROLL J, et al. Development and in – vitro characterization of nanoemulsions loaded with paclitaxel /  $\gamma$  – tocotrienol lipid conjugates [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536(1): 146 – 157.
- [60] TAN DMY, FU JY, WONG FS, et al. Tumor regression and modulation of gene expression via tumor – targeted tocotrienol niosomes[J]. *Nanomedicine (London, England)*, 2017, 12(20): 2487 – 2502.
- [61] FU JY, CHE HL, TAN DMY, et al. Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies [J]. *Nutrition & Metabolism*, 2014, 11(1): 5.
- [62] 李彦娇, 高媛, 王磊, 等. 三烯生育酚研究进展[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(6): 668 – 675.

(收稿日期: 2022 – 04 – 28; 修回日期: 2022 – 08 – 10)