

磷酸肌醇酯的生理活性及其研究进展

江洪¹, 马续红¹, 吴谋成²

(1.华中农业大学化学系, 武汉 430070;

2.华中农业大学食品科技学院, 武汉 430070)

摘要: 详细介绍了植酸的理化性质, 对植酸和磷酸肌醇酯生理活性及其在医药行业的研究开发状况进行了综述。

关键词: 植酸; 磷酸肌醇酯; 生理活性

中图分类号: TS201.2

文献标识码: B

文章编号: 1005-9989(2007)08-0265-04

Development of bioactivities of inositol phosphate

JIANG Hong¹, MA Xu-hong¹, WU Mou-cheng²

(1.Department of Chemistry, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070; 2.College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

Abstract: This paper describes the properties, bioactivities and their application in pharmaceutical of phytic acid and inositol phosphates.

Key words: phytic acid; inositol phosphates; bioactivities

植酸(Phytic acid)又名肌醇六磷酸, 植酸的系统命名为Myo-1,2,3,4,5,6-肌醇六磷酸酯(IP6), 结构见图1。植酸在所有种子中几乎都存在, 通常占植物种子干重的0.5%~2%。

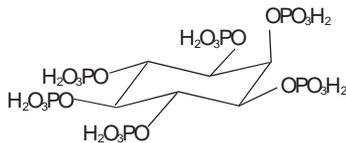


图1 植酸结构图

植酸在降解时会产生肌醇和低磷酸肌醇(IP1-IP5)。低磷酸肌醇在动植物体内发挥着不同的生理功能, 其中三磷酸肌醇(IP3)在动植物体内具有重要生理功能。

1 理化性质

IP6为淡褐色或淡黄色的糖浆状液体, 易溶于水、

95%乙醇、甘油, 几乎不溶于无水乙醇、乙醚、苯、己烷和氯仿等有机溶剂。其水溶液加热易水解。IP6有12个可解离的氢离子, 溶液呈酸性, 具有很强的螯合能力。与金属反应生成各种形式的盐, 除碱金属外, 其他金属盐不溶于水。IP6 100 时会变色, 温度越高越易变色, 到125 变为黑色。

2 生理活性及其应用

2.1 植酸的生理活性

目前发现IP6具有以下功能性质。

2.1.1 抗肿瘤活性 20世纪80年代末, 人们研究发现InsP6具有独特的抗肿瘤作用。流行病学调查表明, 富含IP6的谷物和豆类饮食与结肠癌、乳腺癌的发生呈负相关。用氧化偶氮甲烷(AOM)诱导大鼠结肠癌,

收稿日期: 2007-01-21

基金项目: 国家“十五”重大科技专项项目(2001BA501A20); 湖北省自然科学基金项目(2006ABA163)。

作者简介: 江洪(1968-), 男, 湖南祁东人, 博士, 副教授, 主要从事食品化学与有机合成研究工作。

在始发前阶段给予植酸钠饮水处理,发现饮水组动物比对照组负瘤少且肿瘤体积仅为对照组的1/3,说明IP6对结肠癌有抑制作用,且抑制作用与剂量呈依赖关系。进一步研究报道,在始发后阶段给予IP6饮水可明显降低肿瘤数量和体积^[1-2]。

将小鼠接种S₁₈₀细胞,发现IP6和IP6+肌醇都能降低肿瘤细胞增殖速度,最高抑瘤率达52.6%,但IP6单独作用效果更明显,受损的SOD活性水平也回升。进一步用微循环图象分析仪观测表明,IP6具有抑制肿瘤血管形成的活性^[3]。

IP6作为抗肿瘤药物的类似实验研究还包括乳腺癌、白血病、前列腺癌、肉瘤等。

IP6抗肿瘤的可能机制:

(1)IP6参与体内磷酸肌醇代谢,使细胞内磷酸肌醇池发生变化。

(2)IP6可能通过整合阳离子发挥其抗癌作用。金属蛋白在细胞基因内调控中具有重要作用。IP6通过与金属配位来影响细胞的生长。

(3)通过调节细胞内钙离子浓度来实现。Ca²⁺浓度的增加是细胞凋亡的早期事件,抗癌机制可能是通过诱导Ca²⁺的变化来诱导细胞凋亡而实现。

(4)通过同IGF- 竞争细胞IGF- R结合点。

(5)通过增加基线自然杀死细胞(Natural killer cell)活性来达到抗癌活性。

(6)通过抑制淀粉的水解,增加淀粉中SCFA含量来抑制癌细胞生长。

2.1.2 植酸的抗血小板聚集活性 用健康志愿者的血液体外实验表明,IP6可明显降低血小板的聚集,且存在剂量-效应关系,同时可有效地降低平滑肌对ATP释放的感应。

2.1.3 植酸的抗氧化活性 当IP6与铁的摩尔比大于5时,羟基自由基的产生完全受到抑制。但在黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶体系中,IP6无清除超氧自由基的功能。同时大鼠体内实验显示,IP6和铁离子对大鼠的肝脏的氧化及抗氧化均无显著影响。IP6主要通过肌醇环上1,2,3位上的磷酸根基团与铁络合而达到清除铁离子参与催化的自由基的产生。

Hyun等人用辐照方法处理IP6、生育酚、抗坏血酸及BHA,测它们的抗氧化性,当用0、10kGy和20kGy辐射IP6时,IP6的抗自由基能力增强。油脂经辐照后,经过3周储存后发现,IP6的抗氧化能力是这几种抗氧化剂中最高的,其原因可能是经辐照后IP6分子发生了化学变化,因而其抗氧化能力得以提高。而其他几种抗氧化剂分子经辐射被破坏,他们的抗氧化能力得以降低^[4]。

2.1.4 植酸的降血脂功能 用蔗糖喂养大鼠,造高血脂模型,实验发现,肌醇和IP6能明显减轻大鼠的肝质量和肝中总脂肪、三酰基甘油含量。同时降低肝中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、苹果酸酶、脂肪合成酶、柠檬酸裂解酶、乙酰辅酶A-羧化酶活力,说明肌醇和IP6具有降血脂功能。进一步实验表明,肌醇、植酸钙、植酸钠都具有该功能并存在量效关系,且这三种物质对小肠蔗糖酶的酶活无影响。说明它们的降脂功能不是改变蔗糖在肠中的吸收而达到降脂功能的。

IP6还可以降低DDT所引起的大鼠肝脂肪增加、肝源性酶活增强、血中胆固醇及磷脂含量增加。同时IP6使肝中药物代谢酶谷胱甘肽-S-转移酶酶活增加。IP6对DDT所引起的降酯解毒作用可能是谷胱甘肽-S-转移酶酶活增加的原因^[5]。

IP6能够降低血中葡萄糖、胆固醇及三酰基甘油浓度,这对那些易患糖尿病、心脏病的人来说是有益的。

2.1.5 降血糖功能 IP6对糖尿病-大鼠中血清和肝脏中脂肪具有明显效应。饮用1.0%和1.5%植酸能降低血清和肝脂肪水平但不能降低甘油三酯水平。血清中总胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平在植酸盐饮用组有降低的趋势,相反高密度脂蛋白-胆固醇水平升高。实验表明提高IP6的剂量对治疗糖尿病人体内的高血糖是有效的^[6]。空腹血糖和餐后血糖在植酸饮用组较对照组都有降低。葡萄糖耐量实验表明,服糖0.5h后,饮用植酸组大鼠的血糖水平明显低于对照组;糖化血红蛋白A1c水平也明显低于对照组,且可恢复到空腹水平^[7]。

2.1.6 植酸防治结石及尿道结石 IP6可防治肾结石,其原因可能是IP6与尿道中的钙相结合,因而可防止钙离子结晶而达到防治结石的作用。但用^[3H]IP6腹腔注射大鼠显示,尿中放射性的物质是以肌醇或IP1的形式存在,而无其他低磷酸肌醇及IP6^[8]。

2.2 IP3类

2.2.1 Ins(1,4,5)P3 Ins(1,4,5)P3是细胞内第二信使,能促进细胞内Ca²⁺动员。作为动植物细胞内的第二信息,Ins(1,4,5)P3在调节细胞代谢、分泌、收缩、增值等功能方面起着重要作用。动物体内的生理病理改变通常会导致Ins(1,4,5)P3浓度的改变。

灵芝多糖具有增强免疫和抗肿瘤作用,放射免疫测定技术发现灵芝多糖能引起小鼠腹腔巨噬细胞(M₁)、三磷酸肌醇[Ins(1,4,5)P3]和二酰基甘油(DAG)浓度升高^[9]。

5.0%、10.0%、25.0%大承气汤可使肠梗阻大鼠

平滑肌细胞内Ins(1,4,5)P3含量明显升高,说明可介导肠道平滑肌的收缩^[10]。可见对不同的机体组织而言,Ins(1,4,5)P3浓度的增加有时是有害的,有时是有益的。

2.2.2 Ins(1,2,3)P3 Ins(1,2,3)P3是细胞内的抗氧化剂,因它能与铁离子络合从而抑制羟基自由基的形成。但它并不妨碍铁离子在细胞内不同位置之间的运输。Ins(1,2,3)P3亦能降低铁离子催化的脂质过氧化。体外实验表明,其抑制铁离子催化的羟基自由基的效果与植酸接近^[11]。

2.2.3 Ins(1,2,6)P3 Ins(1,2,6)P3通常简称为PP56。PP56具有神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)受体拮抗剂功能。NYH(神经肽Y)是存在于中枢神经与周围神经系统的一种肽。在人或动物中, NPY水平异常会导致疾病发生^[12]。

PP56具有神经肽Y受体拮抗剂功能可能是通过抑制Ca²⁺内流和细胞内磷酸肌醇的形成,中断NPY受体的信息传递,从而抑制NPY的作用。已发现PP56对突触后膜Y1和Y2受体均有作用,并且这种作用具有高度的特异性。

PP56具有以下各种功能。

2.2.3.1 消炎功能 神经肽Y(NPY)受体拮抗剂是生物体炎性反应中血液动力学改变中的重要调节物。PP56能调节败血症绵羊的心脏活动及炎性组织的反应,并提高组织中体液平衡。

2.2.3.2 治疗糖尿病及其综合症 PP56和V_E对链唑霉素诱导的糖尿病小鼠具有良好疗效^[13]。Siren的研究表明,腹腔注射PP56的钠盐1600mg/kg·d,对四氧嘧啶所引起的小鼠糖尿病及其综合症具有保护作用。

2.2.3.3 治疗高血压 PP56可以使高血压病人运动时血压上升的幅度明显减小,初步证实了NPY受体拮抗剂的降血压机理^[14]。

2.2.3.4 止痛作用及消除药物的副作用 PP56具有止痛作用。在胆囊切除病人手术中,在手术和手术后使用PP56作为止痛药(2mg/kg·h)。要求病人说出疼痛指数(0-100),用戊巴比妥的病人的疼痛指数为35(3d平均值),用PP56的病人的疼痛指数为15,这说明PP56具有良好的镇痛效果^[15]。

2.2.3.5 抗氧化 PP56具有良好的清除Fe²⁺诱导的自由基的生成。同时PP56在储存蔬菜和水果方面有效,而植酸则无效。用CaCl₂喂养小鼠实验显示,至少有一种IP3异构体可减少镉在体内的残留,抑制或减少体内自由基的产生,其中PP56效果较好,如在脾中镉残留为对照组的57%,Ins(1,2,3)P3、Ins(1,3,4)P3、Ins(1,2,5)P3的效果次之^[16]。

2.2.3.6 预防和治疗人或动物的组织损伤 PP56

可以阻止或减轻不同类型细胞的细胞膜损伤,尤其是血小板和内皮细胞膜、巨噬细胞、白细胞。PP56还可以增加细胞稳定性、减少细胞变形从而改善细胞的功能。

2.2.3.7 治疗骨科病 包括PP56在内,至少还有一种其他的IP3可用于预防、减轻和治疗骨科病,如骨中重金属积累、骨质疏松、软骨病、佝偻病、佩吉特氏病样的变形性骨膜炎和骨炎等。

2.2.3.8 其他 PP56可以抑制前列腺肥大组织的生长。

PP56可用于治疗逆转录病毒所致的疾病,包括对艾滋病病毒所导致的感染。

PP56可用于预防、减轻哺乳动物器官移植时所产生的疾病如器官移植前的保存,以及移植后的器官排斥。

PP56的钙盐能有效地治疗因吸烟所导致的小血小板聚集。

2.3 Ins(1,3,4,5)P4

Ins(1,3,4,5)P4协同Ins(1,4,5)P3起移动胞内储存的钙离子作用。当Ins(1,3,4,5)P4浓度较低时,通过抑制Ins(1,4,5)P3-5磷酸酶的活性,促使钙离子内流。反之,高浓度时,则与Ins(1,4,5)P3的受体结合,从而抑制钙离子信号的传输^[17]。

2.4 Ins(1,3,4,5,6)P5

Ins(1,3,4,5,6)P5除了是Ins(3,4,5,6)P4和IP6的关键中间体外,它还是肿瘤抑制蛋白PTEN的底物。Ins(1,3,4,5,6)P5的结构与一些IP4及IP6类似,因而功能亦类似。在鸟类与爬行类动物中,Ins(1,3,4,5,6)P5和InsP6都可与血红蛋白结合,从而调节血红蛋白与氧的亲水性。但哺乳动物红血球中这两种磷酸肌醇含量很少^[18]。

2.5 InsP7与InsP8

Ins(1,3,4,5,6)P5与InsP6在酶的作用下,可将磷酸直接连到磷原子上生成InsP7或InsP8,这些肌醇焦磷酸酯在动植物及微生物中都存在。InsP6与肌醇焦磷酸酯可作为细胞内能量的储存形式。InsP7、InsP8也参与DNA双螺旋破裂处的修复^[19]。

3 前景展望

植酸原料资源价廉且蕴藏丰富。植酸、肌醇与Ins(1,2,6)P3已被证实具有一定的治疗糖尿病的功能。无疑为此类产品的开发提供了理论依据。总之,各种低磷酸肌醇种类很多,而且生理功能各不相同,大多数磷酸肌醇的功能人们知之甚少,等待着科学家们去研究发现。

参考文献:

- [1] Shamsuddin A M, Ullah A. Inositol hexaphosphate inhibits large intestinal cancer in F344 rats 5 months after induction by azoxymethane. *Carcinogenesis*,1989,10:625- 626
- [2] Shamsuddin A M, Ullah A, Chakravarthy A. Inositol and Inositol hexaphosphate suppresses cell proliferation and tumor formation in CD - 1 mice *Carcinogenesis*,1989,10: 1461- 1463
- [3] 王勤,王芳,蒋志军,等.六磷酸肌醇对 S_{180} 小鼠瘤体微循环的影响. *中国微循环*,2001,(5):103- 108
- [4] Hyun J A, Jae H K, Cheorun J, et al. Comparison of irradiated phytic acid and other antioxidants for antioxidant activity. *Food Chemistry*,2004,88:173- 178
- [5] Yukako O, Tomoko K, Tetsuyuki K. Effect of dietary phytic acid on hepatic activities of lipogenic and drug-metabolizing enzymes in rats fed 1,1,1-trichloro-2,2-bis (P-chlorophenyl) ethane (DDT). *Nutrition Research*, 2003,23: 1089- 1096
- [6] Sung-Hyen Lee, Hong-Ju Park, So-Young Cho, et al. Effects of dietary phytic acid on serum and hepatic lipid levels in diabetic KK mice. *Nutrition Research*,2005,25:869- 876
- [7] Sung-Hyen Lee, Hong-Ju Park, Hye-Kyung. Dietary phytic acid lowers the blood glucose level in diabetic KK mice. *Nutrition Research*,2006,26:474- 479
- [8] Sakamoto K, Vucenic I, Shamsuddin A M. [3 H] Phytic acid (inositol hexaphosphate) is absorbed and distributed to various tissues in rats. *Journal of Nutrition*,1993,123:713- 720
- [9] 李明春,雷林生,王庆彪,等.灵芝多糖对小鼠巨噬细胞内三磷酸肌醇和二酰基甘油的作用研究. *中药药理与临床*, 1999,(15):20- 22
- [10] 谢文利,林秀珍,齐刚.大承气汤颗粒对大鼠肠平滑肌细胞内三磷酸肌醇的影响. *中草药*,1999,30:923- 925
- [11] Phillippy B Q, Graf E. Antioxidant functions of inositol 1, 2,3- trisphosphate and inositol 1,2,3,6- tetrakisphosphate. *Free radical biology and medicine*,1997,22(61):939- 946
- [12] Bell D, McDermott B J. D- myo- inositol 1,2,6- triphosphate (alpha- trinositol, pp56): selective antagonist at neuropeptide Y (NPY)- receptor or selective inhibitor of phosphatidylinositol cell signaling *Gen Pharmacol*,1998,31: 689- 696
- [13] Carrington A L, Calcutt N A, Ettliger C B. Effects of treatment with myo- inositol or its 1,2,6- triphosphate (PP56) on nerve conduction in streptozocin- diabetes. *Eur J of Pharm*,1993,237:257- 263
- [14] Tsuda K, Tsuda S, Gadstein M. Modulation of noradrenergic transmission by NPY and presynaptic A2- adrenergic receptors in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rat. *Jpn Heart J*,1992,33:229- 238
- [15] Siren M. The use of inositol triphosphate for preparing mediants. WO:097903,1994
- [16] Nordberg G, China Cad Group. Cadmium and human health: A perspective based on recent studies in China. *J Trace Elem Exp Med*,2003,16:307- 319
- [17] Hermosure M C, Takeuchi H, Fleig A. InsP4 facilitates store-operated calcium influx by inhibition of InsP3- phosphates. *Nature*,2000,408:735- 740
- [18] Gersonade K, Ganguly T. Inositol phosphate as modulators of oxygen affinity in Hemoglobin. E Graf, ed. *Phytic acid: Chemistry and Application*. Minneapolis, MN: Pflatus Press, 1986:195- 248
- [19] Morrison B H, Bauer J A, Kalvaklanu D V, Lindner D J. Inositol hexakisphosphate kinase 2 mediate growth suppressive and apoptotic effects of interferon- γ in ovarian carcinoma cells. *J Biol Chem*,2001,276(12b):24965- 24970

食事传递

Food Info



新修订葡萄酒国家标准2008年实施

经过修订的葡萄酒国家标准将于2008年1月1日起在生产领域中实施,并由推荐性国家标准改为强制性国家标准。本次修订,新增加按含糖量对葡萄酒进行分类。

据介绍,这项标准修订时,我国葡萄酒市场很不规范。根据行业的普遍要求,修订后的标准由推荐性标准改为强制性标准,以规范葡萄酒产品市场,提高此类产品的质量水平。

据全国食品工业标准化技术委员会酿酒分技术委员会秘书长康永璞介绍,原葡萄酒标准为1994年发布的推荐性国家标准。新标准改为强制性标准并增加根据含糖量进行

分类和感官分级评价的描述,卫生指标按强制性国家标准《发酵酒卫生标准》执行,总酸以实测值表示,还增加柠檬酸、铜、甲醇、防腐剂限量指标以及净含量要求。新标准规定,所有产品中均不得添加合成的着色剂、甜味剂、香精、增稠剂。理化指标属强制性条款,共有酒精度、总糖、干浸出物、挥发酸、柠檬酸、二氧化碳、铁、铜、甲醇、苯甲酸或苯甲酸钠、山梨酸或山梨酸钾等11项指标。

新标准将葡萄酒分为优、优良、合格、不合格和劣质品等5个级别,分级的要求在资料性附录中,不属于强制性条款。
(高海生)