

综述

生物提取物防治骨质疏松的研究进展

韩晓龙¹ 李 宁² 李 勇¹

(1. 北京大学医学部营养与食品卫生学系, 北京 100083;

2. 中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100050)

摘 要:骨质疏松是老年人和绝经妇女的常见病和多发病。近年来许多研究发现多种动物、植物体内的提取物(乳源活性肽、大豆异黄酮、白藜芦醇和海洋鱼寡肽等)可以起到防止骨丢失的功效,为此对近期生物提取物的研究进展进行了综述。

关键词:骨质疏松; 异黄酮类; 植物, 药用

Progress in Biological Extracts for Prevention and Treatment of Osteoporosis

HAN Xiao-long, LI Ning, LI Yong

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: Osteoporosis is most common in women and the elderly. Recently, many researches found that some biological extracts (milk-derived bioactive peptides, soybean isoflavone, resveratrol, marine oligopeptide and so on) may have beneficial effects on prevention or treatment of osteoporosis. The progress in biological extracts was described.

Key word: Osteoporosis; Isoflavones; Plants, Medicinal

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征的骨的脆性增加以及易发生骨折的一种全身性骨骼疾病。原发性骨质疏松症分为两型。一型为绝经后骨质疏松症,为高转换型骨质疏松症,以松质骨变化为主,故常见脊椎和腕部骨折。二型为老年性骨质疏松,属于低转换型,一般发生在65岁以上的老年人^[1,2]。

近年来许多研究发现多种动、植物提取物可以起到防止骨丢失、减少骨吸收、减少椎、髋部骨折率的功效。本文就近期报道的具有这一活性的动、植物提取物的研究进展进行综述。

1 乳源活性肽

乳源活性肽具有多重营养和保健的生理功能,它来源于天然乳蛋白,具有极高的食用安全性,是当前国际食品界最热门的研究课题和极具发展前景的功能因子之一。

酪蛋白磷酸肽(casein phosphopeptides, CPP)是目前研究得最广泛、最深入的乳源活性肽。牛乳酪蛋白是由 α 、 β 和 κ 4种类型组成。其中 α 和 β 是高度磷酸化的蛋白质, α 含有8个磷酸丝氨酸基,

含有5个磷酸丝氨酸基,即磷酸基团连接在蛋白质一级结构的丝氨酸位置^[3]。在体内,酪蛋白磷酸肽能与多种矿质元素结合,形成可溶性的有机磷酸盐,充当许多矿质元素特别是钙离子在体内运输的载体,能够促进小肠对钙离子和其他矿质元素的吸收。许多研究都证实,磷酸肽的活性中心是磷酸化的丝氨酸和谷氨酸簇,这种结构对于发挥其生理功能是必不可少的^[4]。

CPP带有高浓度的负电荷,在中性或弱碱性环境中能与 Ca^{2+} 结合生成可溶性络合物,抑制沉淀形成^[5],从而有效地避免钙在小肠中性和偏碱性环境中被沉淀,促进钙的吸收。动物实验证明酪蛋白可在活体内生成CPP,摄入富含酪蛋白的食物后,在小肠食糜中可发现含有大量磷酸丝氨酸残基的CPP,它们对于实现其生物学功能是必不可少的。Meiser等^[6]发现CPP的丝氨酸羟基几乎都被磷酸化,它集中了大量的负电荷,可结合游离的钙、铁、铜、锌等金属离子形成可溶性盐以增加其在肠腔中的浓度,促进这些离子的被动转运过程。

很多功效被认为是和CPP更容易与钙结合这一性质有关。很多研究是针对CPP这一性质的。如体外实验显示,CPP能够保持钙在Wistar大鼠小肠中的溶解性,从而促进钙的被动吸收^[7]。同时,有人研究了CPP结合钙的加合物是否容易通过小肠而吸收,结果发现CPP不仅更容易与钙结合,而且也很容易被小肠所吸收。如: Daniela Erba^[8]等用

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2006BAK02A07-6);国家自然科学基金资助项目(C030103)

作者简介:韩晓龙 男 博士生

通讯作者:李 勇 男 教授 博士生导师

^{45}Ca 作为示踪物,来检测通过小肠末端被动转运所吸收的钙的量。结果发现:钙/ CPP 的比率十分重要,比值在 15 的时候对钙吸收最有利。这也说明 CPP 可以在一定范围内促进钙的吸收。

Hiroshi 等^[9]用饲料中 CPP 的含磷量占总含磷量 62.5% 和 100% 的两种饲料饲喂成年去卵巢的 Wistar 大鼠 17 周后发现,大鼠对钙和磷的吸收明显增加,同时骨密度 (bone mineral density, BMD) 和骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) 也出现明显改变。其他研究者也得出了类似的结果^[10,11]。

2 大豆异黄酮

大豆异黄酮^[12] (soybeanisoflavones, SIF) 是多酚类混合物,大豆异黄酮主要包括染料木素 (金雀异黄素, genistein)、大豆黄素 (daidzein) 和黄豆黄素 (glycitin)。天然情况下它们大多以 - 葡萄糖苷形式存在,近年来发现了发生乙酰化、丙二酰化、琥珀酰化转变的异黄酮苷。其中起到生理功效的主要是染料木素、大豆黄素及其苷。

通常,在天然状态下,大豆中只有少量异黄酮以游离苷元形式存在,90% 以上是以 - 葡萄糖苷的形式存在。其中,以大豆胚轴 (包括胚芽和胚根) 含量最高,其百分比含量约为子叶 (大豆瓣) 的 6 倍。大豆异黄酮可用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症^[13]。通常,成骨细胞和破骨细胞中均存在雌激素

受体,当体内雌激素量不足时,雌激素对女性骨代谢平衡的调节作用随之丧失,从而引发进行性骨量丢失,使骨密度降低,导致骨质疏松。SIF 可阻止破骨细胞酸的分泌,减少骨质溶解。

Ishimi 等^[14]对去势雄性大鼠采用 0.4、0.6 和 0.8 mg/d 的大豆异黄酮骨干预 3 周。研究结果表明,大豆异黄酮可以有效地抑制由于雄激素减少而引起的骨丢失。李万里等^[15]分别用每日每公斤体重 50 mg 的钙补充饲料和每日每公斤体重 100 mg 的大豆异黄酮饲料对去卵巢大鼠进行 10 周的干预。结果表明:大豆异黄酮表现出类似雌激素的作用,能够调节 IGF- 等生长因子的表达,减少尿钙丢失,可用于预防骨质疏松。Uesugi 等用染料木素糖苷 (genistin)、大豆黄素糖苷 (daidzin) 和黄豆黄素糖苷 (glycitin) 对去卵巢大鼠干预 4 周。结果发现给予去卵巢大鼠大豆异黄酮后,骨吸收指标显著降低,骨形成指标骨钙素水平与去卵巢组比有所提高^[16]。付元华等^[17]将 24 只雌性 SD 大鼠随机分为 3 组,自由活动对照组 (饲普通饲料)、模拟失重对照组 (饲普通饲料)、模拟失重大豆异黄酮组 (饲普通饲料 + 大豆异黄酮),实验期为 21 d。实验研究了大豆异黄酮

对模拟失重雌性大鼠骨丢失的影响,结果发现大豆异黄酮可以促进模拟失重雌性大鼠的骨形成,减少骨丢失,改善骨质量,这可能是大豆异黄酮的类雌激素作用所致。

3 白藜芦醇

白藜芦醇 (resveratrol, RES) 化学名称为 3 - 5 - 4 - 三羟基二苯乙烯,是一种结构类似雌激素己烯雌酚的天然多酚类化合物,广泛存在于葡萄、花生、虎杖等植物中。白藜芦醇 (trans-resveratrol) 的化学结构与内源性雌激素相似,体内和体外研究均证实白藜芦醇具有雌激素样作用,因此它被认为是一种新型的植物雌激素^[18]。近些年来,国内外很多学者对白藜芦醇的抑制骨丢失作用进行了研究,发现白藜芦醇对骨密度的保护效果很好。研究显示,白藜芦醇在体外能与雌激素竞争性结合雌激素受体,有雌激素/抗雌激素样作用,被视为一种植物雌激素。临床研究表明,植物性雌激素如人工合成依普黄酮 (ipriflavone) 可有效预防和治疗绝经期骨质疏松症^[19]。

很多研究表明白藜芦醇具有促进造骨细胞分化、增殖和促进成骨细胞的活性。如 Mizutani 等^[20]用白藜芦醇对成骨细胞 MC3T3 - E1 干预的结果发现:白藜芦醇可以活化细胞中的脯氨酸羟化酶和碱性磷酸酶的活性,促进细胞分化和增殖,具有潜在的促进造骨细胞分化和增殖的活性。所以,可以认为白藜芦醇是一种潜在的预防和治疗骨质疏松的提取物。

4 海洋鱼寡肽

生物活性肽是介于氨基酸与蛋白质之间的分子聚合物,它小至由 2 个氨基酸组成,大至数百个氨基酸,具有十分重要的生物学意义。生物活性肽的生物学意义主要体现在其吸收机制优于氨基酸和具有氨基酸不可比拟的生理功能两方面。其生理功能主要有:吗啡样活性、激素和调节激素的作用,对体内的酶具有调节和抑制的功能,改善和提高矿物质的吸收,抗细菌和病毒,提高免疫力,抗氧化,清除自由基等。

海洋生物中蕴藏着许多功能特异、结构新颖的生物活性物质^[21]。近年来,从海洋中分离出多种新型的肽类,有研究者对其组成成分进行了初步研究^[22]。Adam 等^[23]选取 108 名通过骨密度仪检测确诊为绝经后骨质疏松的患者,这些患者都服用降钙素。其中 49 名妇女服用寡肽,以研究降钙素和寡肽的协同作用。24 周后发现:在降钙素和寡肽联合组,尿胶原脱氧吡啶啉的含量明显下降。降钙素和寡肽同时给予时比单独服用降钙素对骨胶原降解的

抑制作用更强。Nomura 等^[24]对去卵巢大鼠每日给予 10、20 和 40 mg/100 g 的鲨鱼皮胶原 2 周。研究表明,鲨鱼皮胶原可以明显改善去卵巢组股骨的骨密度,而且发现骨髓端新生胶原的含量增加。

参考文献

- [1] ROLLAND Y, ABELLAN V G, BENETOS A, et al. Frailty, osteoporosis and hip fracture: causes, consequences and therapeutic perspectives[J]. *J nutr health aging*, 2008, 12(5): 335-346.
- [2] DOHERTY D A, SANDERS K M, KOTOWICZ M A, et al. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women[J]. *Osteoporos int*, 2001, 12: 16-23.
- [3] XU R J 著, 马玉敏译. 乳源性生物活性肽及其生物学与保健意义[J]. *生物学杂志*, 1999, 16, (6): 27-30.
- [4] 吴建平. 乳蛋白生物活性肽的研究概述[J]. *中国乳品工业*, 1999, 27(1): 12-15.
- [5] 冯凤琴, 许时婴, 王璋. 酪蛋白磷酸肽(CPP)的分子量及持钙功能的分析[J]. *食品与发酵工业*, 1997, 23(2): 18.
- [6] MEISER G. United States patent[M]. 2001: 4358-4365.
- [7] 王岗. 乳中生物活性肽的研究进展[J]. *内蒙古畜牧科学*, 2002, (1): 16.
- [8] DANIELA E, SALVATORE C, GIULIO T. Effect of the ratio of casein phosphopeptides to calcium (w/w) on passive calcium transport in the distal small intestine of rats[J]. *Nutritional investigation*, 2002, (18): 743-746.
- [9] HIROSHI T, TSUCHITA G, SHIMIZU T, et al. Dietary casein phosphopeptides prevent bone loss in aged ovariectomized rats[J]. *The journal of nutrition*, 1996, 126(1): 86.
- [10] ASHIDA K. Effects of dietary casein phosphopeptides and calcium levels on egg shell quality and bone status in laying hens[J]. *Animal science and technology*, 1996, 67(11): 967-974.
- [11] AIMUTIS W R. Bioactive Properties of milk proteins with particular focus on anticarcinogenesis[J]. *The journal of nutrition*, 2004, 134(4): 989s-993s.
- [12] 毛峻琴. 宓鹤鸣. 大豆异黄酮的研究进展[J]. *中草药*, 2000, 31(1): 61-64.
- [13] 张延坤, 马燕. 大豆异黄酮的特性及其特殊生理功能[J]. *解放军预防医学杂志*, 2003, 21(4): 307-310.
- [14] ISHIMI Y, YOSHIDA M, WAKIMOTO S, et al. Genistein, a soybean isoflavone, affects bone marrow lymphopoiesis and prevents bone loss in castrated male mice[J]. *Bone*, 2002, 31(1): 180-185.
- [15] 李万里, 田玉慧, 沈关心. 大豆异黄酮和钙对去卵巢大鼠骨密度及 IGF- β 表达的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2005, 34(6): 696.
- [16] UESUGI T, TODA T, TSUJI K, et al. Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomized rats by soy isoflavones, daidzin, genistin, and glycitin[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(4): 368-372.
- [17] 付元华, 黄纪明, 朱德兵, 等. 大豆异黄酮对模拟失重雌性大鼠骨丢失的影响[J]. *航天医学与医学工程*, 2005, 18(6): 419-421.
- [18] BHAT K, LANTVIT D, CHRISTOV K, et al. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models[J]. *Cancer res*, 2001, 61: 7456-7463.
- [19] 涂平生, 黄自为, 曾颖, 等. 依普黄酮对绝经后妇女骨质疏松性骨折愈合的临床研究[J]. *中国药物与临床*. 2005, 5(3): 190-191.
- [20] MIZUTANI K, IKEDA K, KAWAI Y, et al. Resveratrol stimulates the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 Cells[J]. *Biochemical and biophysical research communications*, 1998, (3): 859-863.
- [21] 李勇. 海洋生物活性物质的功能及开发前景[J]. *中国预防医学杂志*, 2008, 42(4): 219-220.
- [22] 王军波, 谢英. 海洋胶原肽的分子组成及其降血脂和抗氧化作用研究. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(4): 226-230.
- [23] ADAM M, SPACEK P, HULEJOVA H, et al. Postmenopausal osteoporosis: treatment with calcitonin and a diet rich in collagen proteins[J]. *cas Lek Cesk*, 1996, 135: 74-78.
- [24] NOMURA Y, OOHASHI K, WATANABE M, et al. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats[J]. *Nutrition*, 2005, 21(11): 1120-1126.

[收稿日期: 2008 - 05 - 11]

中图分类号: R15; R681 文献标识码: E 文章编号: 1004 - 8456(2008)06 - 0527 - 03

中华人民共和国卫生部

卫监督函[2008]323号

卫生部关于对以“肌酸”为原料的食品发放卫生许可证问题的批复

天津市卫生局:

你局《关于以“肌酸”为食品原料的食品是否发放食品卫生许可证的函》(津卫执函[2008]182号)收悉。经研究,批复如下:

肌酸具有增强肌肉耐力的作用,食用后有一定副作用。为保证食用安全,以肌酸为原料制成的产品不得作为普通食品管理,其生产经营单位食品卫生许可证的申请应不予受理。

此复。

中华人民共和国卫生部
二〇〇八年八月十一日