

植物油脚中植物甾醇作为甾体药物原料的发展前景

吴庆安^{1,2}, 吴红卫^{1*}, 柏挺²

(1. 浙江工业大学化学工程学院, 杭州 310014; 2. 上海新华联制药有限公司, 上海 201400)

摘要: 根据国内薯蓣资源现状, 提出了植物甾醇作为甾体药物原料的理论依据及现实意义。通过对我国主要食用植物油所占比重及其甾醇平均含量的分析, 推测出植物甾醇在植物油脚中的年蕴含量至少有 21 万 t, 这将大大满足甾体药物生产的需要。不久的将来我国甾体制药行业将会步入合成原料多元化的时代。

关键词: 植物油脚; 植物甾醇; 甾体药物; 薯蓣皂素

中图分类号: TQ467.95

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2015)07-0004-03

Prospects of phytosterol from vegetable oil residue as raw materials for steroid drugs

WU Qing-an^{1,2}, WU Hong-wei^{1*}, BAI Ting²

(1. College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;

2. Shanghai New Hualian Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201400, China)

Abstract: Based on the status of dioscoreaceae plants in China, the theoretical and practical significance of phytosterol as the raw material of steroid drugs are proposed. By analyzing the percentage of main edible vegetable oils and their average sterols content, the reserves of the sterols in vegetable oil residue are evaluated as at least 210 million kilograms each year, which will meet the needs of the production of the steroidal drugs. Steroidal pharmaceutical industry in China is also prospected to enter the era with diverse synthetic material in the future.

Key words: vegetable oil residue; phytosterol; steroid drugs; diosgenin

甾体激素药物是一类具有环戊烷并多氢菲母核结构的化合物, 在药品生产中占有重要地位, 是仅次于抗生素的第二类药物^[1]。其中肾上腺皮质激素、性激素和避孕药每年增长 6% ~ 10%^[2], 估计年销售额在 500 亿 ~ 800 亿元人民币。通常采用半合成的方法以具有甾体母核结构的薯蓣皂素为原料改造后制得。

但是, 随着薯蓣资源的日渐枯竭及国内外对甾体药物需求的增长, 甾醇以其特有的分子结构逐渐成为人们的关注热点, 并以惊人的速度发展起来^[3]。目前, 植物甾醇在日本、德国、美国等一些国家已经成为甾体药物合成的主要原料^[2]。然而, 至今我国的甾体药物生产仍主要以薯蓣皂素为主, 对植物甾醇的利用还只局限在低端产品领域^[4-8]。随着科研水平的提高, 微生物选择性降解植物甾醇侧链的技术不断发展和完善, 使得利用这些廉价易得的甾醇资源工业合成甾体激素药物成为可能。

1 我国薯蓣资源现状

我国有薯蓣属植物资源 80 余种, 其中有 17 种、1 亚种、2 变种含有薯蓣皂苷元, 可供工业生产利用

的有近 10 种, 主要分布在东北、华北、华中、云贵高原-横断山脉地区, 以及台湾、海南等地。薯蓣皂苷元随植物种类的不同其含量会有所变化, 其质量分数约为 0.37% ~ 5.78% 不等^[9], 其中盾叶薯蓣皂苷元质量分数高达 16.15%, 是目前世界上已知薯蓣属植物中含皂苷元最高的一种。

20 世纪 70 年代以前, 薯蓣皂素是合成多种甾体激素的主要原材料, 世界各国生产的甾体激素 60% 以上以它为原料。自 1958 年开始, 我国也建立了以薯蓣皂苷元为主要原料的甾体激素药物工业, 并逐步形成了较为成熟的生产工艺。年产值超 60 亿元, 占医药工业总产值的 4%, 成为我国医药工业体系中的重要组成部分^[10]。

在资源利用上, 一方面由于我国监控不力及对资源的利用缺乏长远规划, 使得一些企业对野生薯蓣资源过度采挖; 另一方面一些小型乡镇企业为了追逐眼前利益, 采用落后的生产工艺、简陋的设备、较低的管理水平, 使得资源不能得到充分利用, 造成了极大的浪费, 致使野生薯蓣资源日渐枯竭^[3]。以盾叶薯蓣为例, 20 世纪 80 年代初期, 我国野生黄姜蕴藏总量在 5 万 t 以上, 到 2004 年仅有 2 000 t, 主

收稿日期: 2015-01-22

基金项目: 上海市 2014 年度“科技创新行动计划”生物医药领域产学研合作项目(14DZ1930100)

作者简介: 吴庆安(1962-), 男, 副研究员, 博士, 主要从事有机合成和天然生物活性物质的化学修饰等领域的研究工作, 15800779281, wuqa@nhl-pharm.com; 吴红卫(1983-), 女, 研究生, 主要从事药物合成的研究, 通讯联系人, 13916154585, heyc27@sina.cn。

要产区年产量由 2 000 t 降为 300 t^[11],远不能满足制备甾体药物的市场需求。虽然,我国试图通过人工种植薯蓣的方法来解决这一问题,但在人工种植的过程中,薯蓣皂素的含量极不稳定并大大降低,如两年生人工栽培的黄姜中皂素质量分数仅 2%~3%^[12-13]。

在环境保护上,提取制备薯蓣皂素的过程中,水解将直接产生大量的污水。我国每年生产的薯蓣皂素在 1 000 t 左右,而由此直接产生的污水达 100 万 t。同时,由薯蓣皂素制备一些甾体激素的过程中,还会产生大量的铬废水,六价铬离子能够破坏生物机体的新陈代谢能力,对农作物及微生物都有极大的危害。所以不管是从绿色环保还是资源的合理利用上,寻找新的甾体药物原料已迫在眉睫,而植物甾醇则是一个不错的选择。

2 植物甾醇作为甾体药物原材料的理论依据及现实意义

植物甾醇有一个环戊烷多氢菲母核结构,一般在 C17 位连有含 9~10 个碳原子的脂肪侧链。在 A 环的 C3 位都有一个 β -OH,大多数的天然甾醇每个环之间均为反式稠合。植物甾醇按化学结构又分为 3 类:4-无甲基甾醇、4-单甲基甾醇和 4,4'-双甲基甾醇。通常三者并存,但以无甲基甾醇为主。无甲基甾醇主要有: β -谷甾醇、菜油甾醇和豆甾醇^[14],而无甲基甾醇与薯蓣皂素及甾体药物在结构上都有相似之处(见图 1),这就为植物甾醇代替薯蓣皂素成为甾体药物的合成原料提供了理论上的支持。

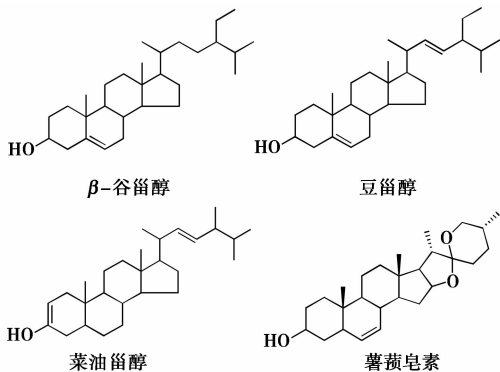


图 1 无甲基甾醇与薯蓣皂素的分子结构

我国工业生产过程中形成的下脚料中含有丰富的天然甾醇资源,如羊毛工业中产生的羊毛洗液、精炼食用油产生的油渣、糖类加工业中的甘蔗渣、造纸工业中造纸废液、食品加工过程中产生的谷物糠皮等都含有大量的天然甾醇。如果不将这些含有丰富

天然甾醇的工业下脚料加以利用,而是直接作为工业废物抛弃掉,是对天然资源的极大浪费,同时也会因这些废弃物长久放置、腐烂变质而对环境造成严重破坏。若能将这些甾醇资源通过微生物发酵的方法工业化生产雄甾-4-烯-3,17-二酮(4-AD)、雄甾-1,4-二烯-3,17-二酮(ADD)及 9 α -羟基-雄甾-4-烯-3,17-二酮(9 α -OH-AD)(见图 2),这将为甾体药物的生产提供充足的资源。

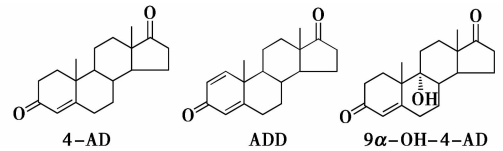


图 2 3 种主要的甾体药物中间体

利用 4-AD、ADD 及 9 α -OH-AD 来制备甾体药物具有以下优点:①原材料来源于工业废料,廉价易得;②4-AD、ADD 及 9 α -OH-AD 由微生物发酵制得,纯度高;③避免了工业下脚料对环境造成的影响,变废为宝。以 4-AD、ADD 及 9 α -OH-AD 为原料或中间体可以制备皮质激素、性激素、蛋白同化激素、孕激素 4 大类 200 多个品种的药物,为部分替代或全部替代皂素资源提供了广阔的前景,是一项综合利用资源、变废为宝的重大课题,具有显著的实践意义。

3 植物甾醇在我国存在的优势及主要来源

植物油及其下脚是工业化提取植物甾醇的主要直接原材料。几乎所有的植物油中都含有 β -谷甾醇、豆甾醇和菜油甾醇这 3 种组分(见表 1),而其他甾醇则因种类不同而有所差异。

表 1 常见食用油中植物甾醇的平均质量含量^[15-16]

食用油种类	谷甾醇	菜油甾醇	豆甾醇
大豆油	1.76	0.58	0.56
菜籽油	3.42	1.55	0.08
花生油	1.65	0.36	0.23
棉籽油	3.23	0.25	0.04
玉米油	6.62	1.96	0.50

我国是油脂大国,有丰富的油料及下脚料资源。近年来,随着油脂工业的迅猛发展及人们生活水平的提高,我国对食用植物油的消费需求在以后很长时间内都将呈持续快速增长,而且对食用油质量也提出了更高的要求^[17]。2006 年我国精炼食用油加

工能力 1 400 多万 t,到 2009 年其精炼产量已突破 1 900 万 t^[18],仅 3 年就增加了 500 多万 t,但仍有近 1 000 万 t 食用油需要依靠进口才能满足我国对食用油的需求。据国家统计局数据显示,随着中国每年油料加工能力的提高,2011 年中国精制食用植物油产量为 4 300 万 t,2012 年中国精制食用植物油产量 5 100 万 t,2013 年中国精制食用植物油产量已达到 6 200 万 t 左右^[19]。

表 2 我国主要植物油产量和甾醇质量分数^[4,18-21]

植物油	产量/ (万 t·a ⁻¹)	所占 比例/%	甾醇质量 分数/%	甾醇蕴藏量/ (万 t·a ⁻¹)
大豆油	3036	50.6	0.35	10.63
菜籽油	1200	20.0	0.65	7.80
棕榈油	672	11.2	0.17	1.14
花生油	312	5.2	0.27	0.84
棉籽油	180	3.0	0.55	1.00
玉米油	192	3.2	0.08	0.15
其他油	408	6.8	—	—
合计	6000	100.0	—	21.56

从发展趋势上看,我国精制食用植物油年产量每年增长 20%~30%,上升空间很大。而在精炼加工过程中产生的下脚料(油脚、皂脚、脱臭馏出物)更是丰富。据文献分析,植物油脚约占精油质量分数的 20%。假设我国年产食用油为 6 000 万 t,就会产生约 1 200 万 t 的植物油脚。由文献[4,22]可知,植物油中植物甾醇的含量不是固定不变的,它会受到植物油种类、来源、生产工艺、设备、需求等各种因素的影响。随着精制水平的提高,植物甾醇将会越来越多地流入到植物油脚中,且精制要求越高,则油脚中甾醇含量也就越高。由此推出,我国在精炼植物油的过程中将有一半以上的植物甾醇流入到下脚中。

结合表 2,根据我国主要的食用植物油在总产量中所占的比重及各类食用油中甾醇的平均含量,可以推出,每年至少有 21 万 t 的植物甾醇蕴藏在植物油精炼产生的下脚料中。因植物油脚中植物甾醇的蕴含量丰富、廉价易得,经由这些植物甾醇来生产一些具有生物活性的甾体类药物(如性激素、皮质类激素)具有很大的优势。

4 结论

20 世纪 90 年代以前,由于受经济、技术条件的限制,我国的植物油脚主要作为粗化工产品、饲料、

有机肥料等低端产品的原材料,或者直接作为废弃物抛弃掉,造成了资源闲置、环境污染等一系列问题。进入 21 世纪后,随着国际交流的加深及科技水平的不断进步,植物油脚的新作用不断得到开发和利用,尤其是作为甾体药物合成原料的主要来源越来越得到国人的重视。

但是,在我国无论是从甾醇的提取工艺、合成甾体药物的路线研究、微生物降解甾醇侧链的断裂上,还是在产品质量控制上,均不能与国际巨头同日而语,整体实力与国际还存在着巨大差距。将甾醇尤其是混合甾醇作为新的合成原料应用于全国范围内的制药行业中,还需要很长时间的努力。

随着我国科研人员在植物甾醇相关方面的研究不断取得进步,利用这些廉价易得的甾醇资源全部或部分代替薯蓣皂素来合成甾体激素药物将成为可能,我国的甾体药业也将会步入合成原料多元化的时代。

参考文献

- [1] 张裕卿,王东青. 植物甾醇微生物转化制备甾体药物中间体的研究进展[J]. 微生物学通报,2006,33(2):142-146.
- [2] 马如鸿. 天然甾体资源的开发和利用[J]. 医药工业,1985,16(2):39-43.
- [3] 崔杨棣. 油脂中甾醇资源开发及其在甾体药物工业中的应用[J]. 粮食与油脂,1997,(4):25-31.
- [4] 崔杨棣. 甾醇生理特性及其应用[J]. 粮食与油脂,1993,(2):32-42.
- [5] 胡学,孙冀平,王兴国,等. 植物甾醇发展前景[J]. 粮食与油脂,2001,(1):37-39.
- [6] 唐传核. 植物甾醇及其生理功能研究概况[J]. 西部粮油科技,2001,26(1):34-38.
- [7] Jerzy Zawistowski,胡春,David D Kitts. 植物甾醇和植物甾醇烷来源、安全性以及在保健食品中的应用[J]. 中国食品学报,2002,2(2):48-56.
- [8] 周宝兰. 植物甾醇的应用[J]. 中国油脂,1992,(4):33-38.
- [9] 赵岩,肖培根. 我国薯蓣属甾体激素原料植物的种质资源[J]. 作物品种资源,1989,(1):23-24.
- [10] 宋发军. 甾体药物源植物薯蓣属植物中薯蓣皂苷元的研究及生产状况[J]. 中成药,2003,25(3):232-234.
- [11] 秦松云,丁季春,舒抒,等. 中国盾叶薯蓣资源现状及保护对策[J]. 资源开发与市场,2004,20(4):263-265.
- [12] 曹玉芳,王太霞,胡正海. 盾叶薯蓣根状茎不同部位和不同生长期薯蓣皂苷元含量的差异性研究[J]. 中草药,2004,35(5):562-565.
- [13] 朱延钧,杨立华,张国才,等. 武当山盾叶薯蓣生态环境及其分布规律[J]. 资源开发与市场,1998,14(3):124-142.
- [14] 周宝兰,厉秋岳,崔杨棣,等. 我国三种大宗植物油中甾醇含量及其组成的调查(下)[J]. 中国油脂,1990,(5):21-24.

电性能。随后,将制得的样品制成电极,在尿酸(UA)的干扰下对多巴胺(DA)进行检测,DA的氧化峰可以从UA的干扰物中清楚辨别,表现出高的灵敏度[$619.6 \mu\text{A}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$]和较低检测限(信噪比为56时,检测限为 25 nmol/L),并且具有较高的线性检测范围,可达 $\sim 25 \mu\text{mol/L}$ 。

Dong等^[14]采用两步化学气相沉积法成功合成了三维泡沫石墨烯-碳纳米管复合材料,以泡沫镍为模板,乙醇为碳源通过化学气相沉积法合成三维的石墨烯/泡沫镍材料,然后将其浸入含有7%聚乙二醇的 0.1 mmol/L 的 NiCl_2 溶液中3 min后取出自然干燥;再次将其置于真空管式炉中,以乙醇为碳源, 750°C 保温40 min后,用 3 mol/L 的HCl溶液去除镍,得到三维泡沫石墨烯-碳纳米管复合材料,并将其制成三维泡沫石墨烯-碳纳米管电极对DA进行检测。实验结果表明,该材料检测DA时具有高的灵敏度[$\sim 470.7 \text{ mA}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$]和低的检测限(信噪比约为9.2时,检测限为 20 nmol/L)。

Huang等^[15]采用化学气相沉积法,以甲烷为碳源,泡沫镍为模板,成功制备了三维多孔泡沫石墨烯,为防止去除镍后泡沫的三维结构塌陷,滴加聚甲基丙烯酸甲酯溶液以保护,之后再用热的丙酮溶液洗去聚甲基丙烯酸甲酯。将制得的石墨烯转移到ITO导电玻璃上,制成生物传感器的电极,在抗坏血酸(AA)的干扰下检测DA。实验结果表明,在抗坏血酸的干扰下,该电极可以准确地检测DA,线性范围最高为 $10 \mu\text{mol/L}$,检测限为 2.0 nmol/L 。

Dong等^[16]采用化学气相沉积法,以泡沫镍为模板,乙醇为碳源合成了三维泡沫石墨烯。通过水热合成法使氧化锌纳米花落在三维泡沫石墨烯上,制备成三维泡沫石墨烯/纳米花电极。将该电极用于对DA的检测,发现其检测限低至 10.0 nmol/L 。

Yue等^[17]采用化学气相沉积法,以甲烷为碳

源,泡沫镍为模板,制备了三维泡沫石墨烯。将三维泡沫石墨烯转移到ITO玻璃上,再将ITO玻璃浸入到氧化锌溶液中,通过水热法使氧化锌纳米阵列垂直生长在三维泡沫石墨烯上,制成三维泡沫石墨烯/氧化锌纳米阵列电极。将该电极用于检测AA、DA和UA。由于该电极独特的结构,为生物分子和电子的传输提供了一个便利的通道。电化学测试表明,该三维泡沫石墨烯/氧化锌纳米阵列电极对UA和DA的检测限低至 1 nmol/L ;同时将该电极进一步应用到帕金森患者的血清检验,发现帕金森患者中的UA含量要比正常人低25%,这个结果暗示了UA可以作为帕金森患者的一个生物标志物。

Xiao等^[18]通过干涉光刻技术以介孔硅为模板,多孔碳基板为支架,通过涂层包覆等技术使碳基板与介孔硅结合成三维多孔的碳基板,再通过化学溅射技术使金属镍喷溅到三维多孔碳基板上, 750°C 退火到室温得到三维石墨烯和金属镍的混合物,最后再用 3 mol/L 的 FeCl_3 或 3 mol/L 的HCl刻蚀金属镍,得到三维多孔状的石墨烯。将该材料用于DA、AA和UA3种生物分子进行检测。结果表明,该材料可以准确地、互不干扰检测出每种物质,每种分析物的检测限低至 5 mmol 。由于三维的介孔结构对生物分子和电子的传输能力更强,使得导电性能增强,为电化学传感器的应用提供了一个广阔的平台。

Li等^[19]以沸石-镍-MCM-22为催化剂和模板合成了介孔泡沫石墨烯(MGF),再用氧化还原方法合成了石墨烯微片(GS),通过提纯的方法得到多壁碳纳米管(MWNT),再通过超声分散的方法使制得的MGF和MWNT结合,得到MWNT/MGF复合材料,最后将其转移到裸玻碳电极上成功地制成修饰电极,同时对AA、DA、UA和色氨酸(TRP)进行检测。和MGF、碳纳米管(CNT)或CNT/GS修饰的电极相比,MWNT/MGF修饰的电极对AA、DA、UA和

(上接第6页)

[15] 韩军花,杨月欣,冯妹元,等. 中国常见植物食物中植物甾醇的含量和居民摄入量初估[J]. 卫生研究,2007,36(3):301-305.

[16] 盛漪,华伟,谷文英. 植物甾醇资源在食品原料中分布[J]. 粮食与油脂,2002,(5):40-41.

[17] 陈允正,杨校生,格日乐图,等. 中国主要油料作物及食用植物油产业变动特征[J]. 山西农业科学,2011,39(3):197-201,209.

[18] 程广燕,王东阳. 当前国内植物油产业格局、趋势及对策分析[J]. 农业展望,2011,(1):39-42.

[19] Jennifer. 2013年12月中国精制食用植物油产量分析[J]. 中国油料市场周报,2013:12.

[20] 周振亚,李建平,等. 中国植物油产业发展现状、问题及对策研究[J]. 中国农学通报,2011,27(32):92-97.

[21] 金俊,张俊辉,金青哲,等. 植物油中甾醇含量、存在形式及其在掺伪检验中的作用[J]. 中国粮油学报,2013,28(6):118-121.

[22] 王兴国,金青哲,韩翠萍. 油脂化学[M]. 北京:科技出版社,2012:127-135.

[23] 杨顺楷,杨亚力,吴中柳,等. 微生物发酵降解植物甾醇侧链生产17-酮甾体研究进展[J]. 生物加工过程,2010,8(5):69-77. ■