

马晶晶,孙 冲,张牧烺,等. ω -6 多不饱和脂肪酸氧化产物 4-羟基壬烯醛的研究进展[J]. 江苏农业科学,2021,49(19):57-64.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2021.19.010

ω -6 多不饱和脂肪酸氧化产物 4-羟基壬烯醛的研究进展

马晶晶,孙 冲,张牧烺,耿志明,王道营,徐为民

(江苏省农业科学院农产品加工研究所,江苏南京 210014)

摘要:4-羟基壬烯醛(HNE)是 ω -6 多不饱和脂肪酸(PUFAs)的氧化产物,研究表明 HNE 具有生理和病理学作用,与多种疾病的发生、发展密切相关。就 HNE 的形成机制、形态分布、代谢、病理和生理学意义、检测方法、安全问题等进行综述,并对提升食品营养风味、减少 HNE 形成的新型食品加工方法进行展望。

关键词:4-羟基壬烯醛; ω -6 多不饱和脂肪酸;氧化;HNE 形成机制;病理学意义;生理学意义;HNE 检测

中图分类号:TS201.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2021)19-0057-07

生物膜磷脂的多不饱和脂肪酸(PUFAs)在酶、自由基等作用下,发生过氧化反应,产生一系列复杂产物,如氢过氧化物、醇、酮、醛等^[1]。内源性 4-羟基壬烯醛(HNE)来源于生物体内 ω -6 PUFAs 的氧化,是体内脂质氧化最具代表性的醛类产物^[2]。现有研究表明,HNE 具有降低或抑制酶活、修饰蛋白质结构、干扰细胞正常功能、损伤细胞组分等作用^[3];内源性 HNE 与多种疾病的发生、发展密切相关,如炎症、动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、帕金森综合征和阿尔兹海默病等^[4]。因此,HNE 相关研究一直是病理和生理研究的热点。

除了内源性 HNE,外源性 HNE 也广泛存在于富含油脂的食品中^[5]。研究表明,通过食物摄取进入体内的 HNE,能够发挥内源性 HNE 同等的生理作用^[6]。近年来,随着食品中 HNE 的发现,其形成机制、形态分布及潜在的安全危害也引起了人们广泛关注。本文就 HNE 的形成机制、形态分布、代谢、病理和生理学意义、检测方法等进行简要综述,并对食品中 HNE 的相关研究作一些展望。

1 HNE 的形成机制

自发现以来,科研工作者陆续提出 HNE 的多种形成机制和途径。研究表明,HNE 是 ω -6 PUFAs 的氧化产物, ω -6 PUFAs 首先氧化形成氢过氧化物,然后再进一步降解产生 HNE^[7-8]。

亚油酸(LA)是哺乳动物体内含量最多、也是 HNE 相关研究中最常用的 ω -6 PUFA,本文选择 LA 来阐述 HNE 的形成机制。LA 氧化形成 HNE 主要分为两大步骤:第 1 步,LA 转变为氢过氧化十八碳二烯酸(HPODEs);第 2 步,HPODEs 降解形成 HNE。

第 1 步,LA 转化为 HPODEs,可以借助酶促或自由基诱导的方式,HPODEs 主要包括 9-HPODE 和 13-HPODE 这 2 种异构体(图 1)。研究表明,大豆脂氧酶可以选择性地促进 LA 生成 13-HPODE,而番茄脂氧酶作用时主要得到 9-HPODE^[9];自由基诱导氧化条件下,2 种异构体生成的比例接近 1:1^[10]。第 2 步,HPODEs 降解形成 HNE,主要以自由基诱导为主,9-HPODE 和 13-HPODE 这 2 种异构体在自由基诱导体系下降解形成 HNE 的机制并不相同,9-HPODE 有 2 种途径形成 HNE(图 2):一种是 9-HPODE 发生氢氧均裂,得到的过氧自由基进攻邻位的碳碳双键,形成 9,10-二氧化环丁烷自由基,该自由基结合一分子氧后,裂解形成 4-过氧化壬烯醛(HPNE),HPNE 是 HNE 的前体物质,在适宜的还原体系中,可转变为 HNE^[11];另一种是在酸性条件下,经 Hock 重排,裂解形成相应中间体 3Z-壬烯醛(3Z-NA),3Z-NA 可经氧化、还原形成

收稿日期:2021-01-01

基金项目:国家自然科学基金(编号:31901716,31671877);国家现代农业(肉鸡)产业体系建设专项(编号:CARS-41);江苏省自然科学基金(编号:BK20171324);江苏省科技计划(编号:XZ-SZ2019)。

作者简介:马晶晶(1988—),女,安徽铜陵人,博士,助理研究员,研究方向为肉品安全与质量控制。E-mail:jingjingma2017@163.com。

通信作者:耿志明,硕士,研究员,研究方向为肉品安全与质量控制。E-mail:zmgeng@163.com。

HNE^[12]。与 9-HPODE 相比,13-HPODE 降解形成 HNE 的途径要复杂一些,可分为 4 种途径(图 3):第 1 种是 13-HPODE 的 8 号碳结合一分子氧,转变为 8,13-DHPODE,经 Hock 重排得到 5-过氧化癸二烯醇,该化合物的烯醇端碳碳双键经氧化断裂,可得到相应的甲酸和 HPNE,HPNE 可进一步转化为 HNE^[13];第 2 种是 13-HPODE 的 10 号碳受到氧进攻,转变为 10,13-DHPODE,该中间体经 Hock 重排、裂解形成 HPNE,再还原得到 HNE^[14];第 3 种

是在形成 10,13-DHPODE 的基础上,继续结合一分子烷氧自由基,形成相应的二聚体,在二价铁离子的作用下,经 β 裂解、还原形成 HNE^[15];第 4 种是 13-HPODE 形成环氧中间体,在金属离子及氧气作用下,形成不对称的二环氧碳酰自由基,碳碳键断裂后,形成相应的产物 4-羰基-2-壬烯醛(ONE)和 HNE^[16]。除了自由基途径,在植物脂氧酶(9-LOX)和过氧化氢裂解酶的共同作用下,LA 也能够通过酶促途径降解形成 HNE^[15]。

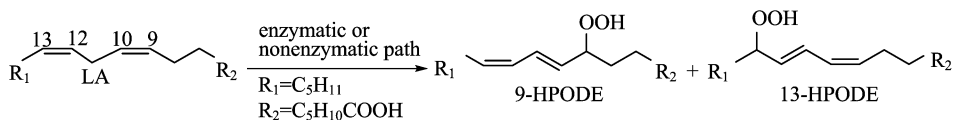


图1 LA 形成 HPODEs 的途径

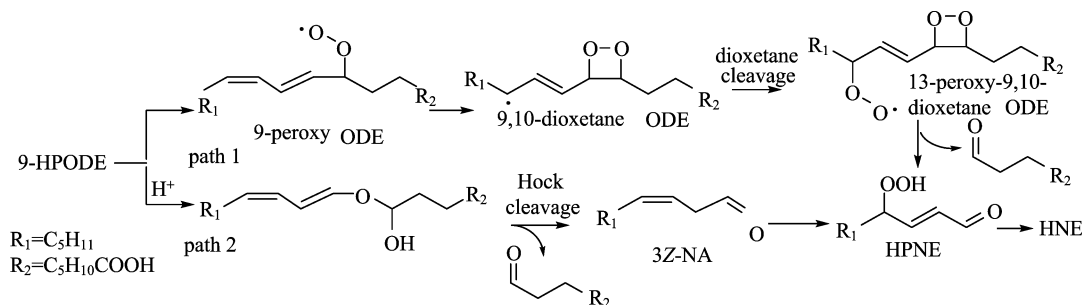


图2 9-HPODE 降解形成 HNE 的途径

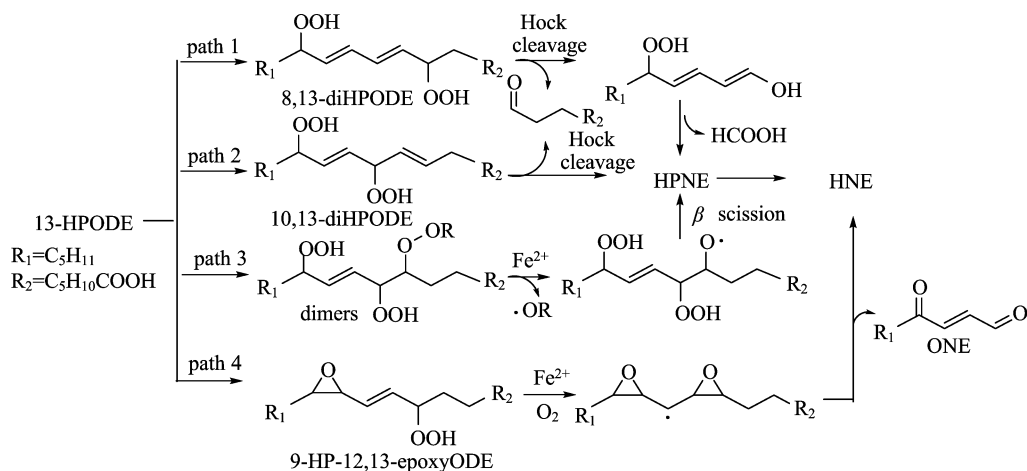


图3 13-HPODE 降解形成 HNE 的途径

HNE 的形成受诸多因素干扰,形成过程复杂,是否还存在其他形成途径还有待进一步探究。

2 HNE 的形态分布

HNE 分子结构中含有 3 种官能团,即醛基、碳碳双键和羟基,其化学性质活泼,除了游离形态外,HNE 还能与多种其他化合物作用,形成结合形态。

蛋白质是 HNE 作用的主要对象,迈克尔(Michael)加成反应和形成席夫(Schiff)碱是 HNE 和蛋白质结合的 2 种主要方式。HNE 与蛋白质上多种氨基酸(包括半胱氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸等)残基的侧链结合,以改变蛋白质的结构和功能^[17]。Xu 等报道了 HNE 通过和蛋白质上的赖氨酸结合,形成具有荧光性的共价偶联产物^[18]。2001

年, Gardner 等报道了 HNE 与血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 - 1 (LOX - 1) 侧链上的组氨酸形成 Michael 加成产物, 屏蔽了铁离子结合位点, 从而降低酶活^[19]。

作为巯基化合物的代表, 谷胱甘肽 (GSH) 是细胞内一种重要的水溶活性物质。在生理条件下, HNE 能够和 GSH 形成复合物, 加剧氧化应激的程度^[20]。

磷脂是细胞膜的重要组成部分, 也能够和 HNE 结合, 磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸等分子中含有活泼的伯胺基团, 通过 Michael 加成反应或形成 Schiff 碱的方式与 HNE 结合^[21]。

HNE 和核酸类物质形成复合物, 干扰 DNA 复制、RNA 转录, 对细胞产生基因毒性^[22-23]。DNA 中的鸟嘌呤是 HNE 攻击的主要对象, Chen 等分别报道了 HNE 和鸟嘌呤的结合方式及形成的相应产物^[24-25]。

除了这些结合形态, HNE 还能与内源性的多肽结合, 如含组氨酸的肽段、胰岛素、血管紧张素等^[26-29]。此外, HNE 还能与一些小分子结合, 如辅助因子、维生素、H₂S 等^[30-32]。

3 HNE 的代谢

健康人体内 HNE 能够维持一定的水平, 离不开代谢作用。体内 HNE 的代谢可以分为第 I 相代谢和第 II 相代谢 2 种方式, 前者主要借助氧化还原酶将 HNE 转化为无毒化合物, 后者主要通过和 GSH 结合来清除 HNE。

3.1 第 I 相代谢

第 I 相代谢主要包含氧化和还原 2 种途径。HNE 氧化代谢途径主要通过醛脱氢酶 (ALDH) 来实现, 该酶是缓解及预防产生细胞毒性的一类酶, 能够选择性地使 HNE 分子中的醛基转化为羧基, 形成无活性的烯酸 (HNA)^[33]。HNA 经 β 氧化, 可转变为 CO₂ 和 H₂O^[34]; 在细胞色素 P450 (CYP450) 的作用下, 经 ω 氧化进一步转化为二醇和三甲醇, 端位的醇羟基可继续氧化为相应的羧酸^[35]。乙醇脱氢酶 (ADH)、醛酮/还原酶 (AKR) 以及烯醛/烯酮氧化还原酶 (AOR) 是 HNE 还原代谢常用的酶。ADH 和 AKR 能够选择性地使醛基还原成醇羟基, 形成无活性的二甲醇产物 (DHN)^[36]。而 AOR 是一类具有还原碳碳双键能力的酶。近期的研究表明, AOR 过度表达, 可以将体内堆积的 HNE 转化 4 - 羟基壬醛 (HN), 从而保护细胞免受 HNE 的侵害^[37]。

3.2 第 II 相代谢

第 II 相代谢主要由 HNE 和 GSH 形成无活性大分子 (GS - HNE) 来完成, 在谷胱甘肽转移酶 (GSTs)、羧基还原酶 (CBR1) 等催化下, GSH 与 HNE 通过 Michael 加成反应, 保留的醛基可以继续与分子内的巯基形成环化产物, 所得环化产物和直接加成产物的比例接近于 1 : 1^[3]。在氧化或还原酶作用下, GS - HNE 可进一步形成 GS - HNA、GS - ONA、GS - DHN 等化合物^[38-40]。在 γ 谷氨酸转移酶以及胱氨酸 S - 聚合 - N - 乙酰转移酶的作用下, GS - HNE、GS - DHN、GS - HNA 等的 GS 端可进一步水解、酰化, 转变为硫醇尿酸 (MA), 形成的 HNE - MA、HNA - MA 和 DHN - MA 可直接排出体外^[41]。

4 HNE 的病理和生理学意义

健康人体血浆中 HNE 的平均含量约为 11.62 $\mu\text{g/L}$ ^[42], 体内 HNE 的浓度与细胞种类及代谢环境等因素有关, 胞内 HNE 的浓度对细胞有明显影响。图 4 展示了 HNE 浓度由较低的生理水平逐渐升高后, 细胞内的生化过程及状态变化: 生理水平 HNE 在各种酶作用下, 被完全代谢, 不影响细胞的存活; 低浓度 HNE 能够发挥重要的信号传导作用, 如刺激基因表达、促进抗氧化能力、提高应激能力等; 中等水平的 HNE, 能够发出蛋白质受损信号, 影响蛋白质和细胞器正常功能, 引发自噬、衰老及细胞周期停滞; 高浓度和极高浓度的 HNE, 能够继续和蛋白质、DNA 等形成复合物, 引发细胞毒性和基因毒性, 产生病理作用, 引发细胞程序性凋亡^[43]。

氧化应激和不断积累的脂质过氧化是多种疾病发病和病变的重要影响因素, HNE 作为活泼的脂质氧化标志物, 在地中海贫血、疟疾、维生素 E 缺乏、B₁₆ 黑色素瘤、低血容量性休克和创伤患者的相关组织中均能检测到^[44-49]。此外, HNE 与心脏疾病、癌症、神经退行性疾病等的发生、发展密切相关。研究表明, 扩张型心肌病患者体内 HNE 修饰蛋白的表达量比健康人群高 5 倍^[50]。除了心脏疾病, HNE 对癌症发生及发展有重要的影响。HNE 不仅能够修饰 DNA 的结构, 还能够干预 DNA 的修复机制, 导致 DNA 受损, 促进癌症的形成^[51]。神经系统含有丰富的 ω - 6 PUFAs、金属离子, 参与频繁的氧化还原转换, 是形成 HNE 的重要场所。帕金森综合征是第二大神经退行性疾病, HNE 不仅能够修饰大脑路易斯体中 α - 突触核蛋白的结构, 诱导该蛋白

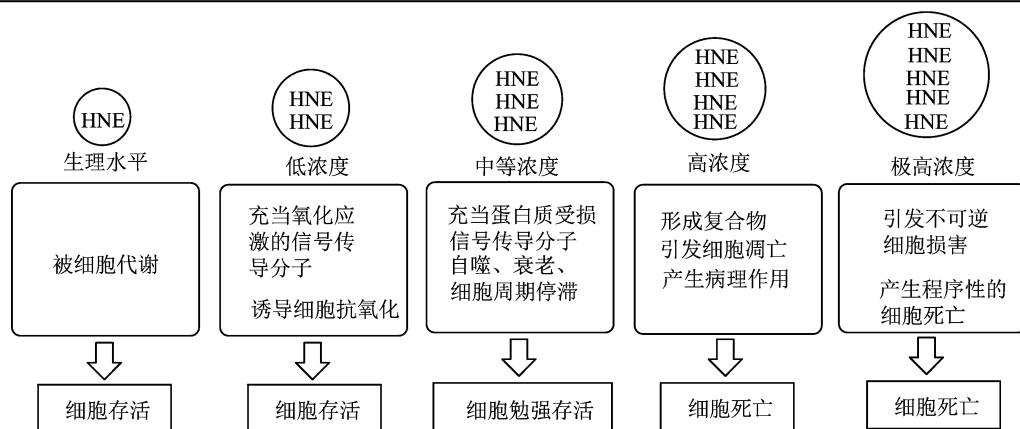


图4 HNE 浓度对细胞状态的影响

发生降解、聚集,还能够作用于多巴胺转运器,抑制多巴胺吸收,降低体内多巴胺水平,这二者均能加重帕金森综合征病情^[52-53]。阿尔茨海默病是研究最为广泛的神经退行性紊乱病,研究表明患者体内的 HNE 水平显著高于健康人群,HNE 通过修饰 β -淀粉样蛋白结构、促进自由基形成,加剧该病的发展^[54-55]。

5 HNE 的检测方法

HNE 具有的病理生理学作用引起了研究人员广泛关注,体内 HNE 水平被认为是脂质代谢最重要的指标之一。HNE 本身容易挥发、分解,当 pH 值 > 9 或 pH 值 < 1,或者温度高于 50 ℃ 时,HNE 容易分解;HNE 在氮气吹扫、真空浓缩等过程中也容易挥发,这给 HNE 的提取工作带来了极大挑战。此外,HNE 具有紫外、荧光检测响应低,质谱离子化效率不高等特性,须借助衍生试剂来提高检测灵敏度。目前,按照 HNE 的形态,检测方法可以分为游离形态和结合形态检测方法。

5.1 游离形态 HNE 的检测方法

光谱分析法和质谱法是游离形态 HNE 常用的检测方法。这 2 种方法常借助衍生试剂来完成,因此衍生试剂的选择是一个关键因素,应满足衍生速度快、衍生产物稳定、容易分离和检测等要求。光谱法常用的衍生试剂有肼和酮类。2,4-二硝基苯肼是最常用的肼类衍生试剂,它能与 HNE 结合形成稳定的苯腙,该衍生产物具有良好的紫外吸收能力,可以通过高效液相-紫外检测器(HPLC-UV)进行检测分析,适用于油脂、肉品、水产、蔬菜等样本^[56]。1,3-环己二酮是酮类常用的衍生试剂,在铵盐的作用下,它与 HNE 作用形成的产物具有荧光

性,可通过高效液相-荧光检测器(HPLC-FLD)来进行定量分析^[57]。质谱技术的成熟,使得 HNE 的分析更加精准,通过质荷比的特异性,可对相应物质进行定性定量分析。气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术是 HNE 常用的检测手段,羟胺类衍生试剂与 HNE 经醛胺缩合、羟基衍生操作后,形成的产物适合采用 GC-MS 技术分析^[58]。近年来,食品中 HNE 的分析方法取得了较多关注,植物油脂富含不饱和脂肪酸,是 HNE 形成的重要来源,Globisch 等采用两步衍生法,先将 HNE 转化为稳定的肟醚,再对羟基进行硅烷基化,采用 GC-MS 法对多种植物油的 HNE 进行普查^[59-60]。苯肼类衍生结合液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)技术也是食品中 HNE 常用的检测方法,适用于多种油脂、油炸食品中 HNE 含量的分析^[61-64]。最近,笔者所在课题组就肉制品中 HNE 的提取及分析方法进行研究,开发了液氮速冻制样、同位素内标添加、低温液提取的方法,提升了肉制品中 HNE 分析方法的灵敏度和精密度^[65]。尽管游离形态 HNE 的分析技术研究取得了一定的进展,但仍存在一些问题:(1)游离态 HNE 提取方法不完善,提取过程中难以控制 HNE 的形成、转化以及分解;(2)样品重复性差,回收率不高。

5.2 结合形态 HNE 的检测方法

与游离形态 HNE 检测相比,结合形态 HNE 的检测情况相对复杂一些,不仅需要找出 HNE 结合形态的形成部位、种类、结合方式等相关信息,还需建立合适的检测方法。免疫组织化学和免疫细胞化学是结合形态 HNE 检测早期的使用方法,可将免疫反应的特异性和组织化学的可见性巧妙结合,促进了部分结合形态 HNE 的定位、定性以及定量分析,如检测低密度脂蛋白上 HNE-赖氨酸的水平、血清

中 HNE - 多聚氨基酸的结合种类和数量、细胞裂解产物中 HNE - 组氨酸的含量以及尿液中 DHN - HNE 的含量等。尽管这些技术证实了 HNE 能以结合态的方式存在,但存在抗体制备专一性不强、交叉反应率高等问题。肽段质量指纹图谱、质谱序列、中性扫描损失等是质谱常用的分析手段,用来解析 HNE 修饰蛋白、肽段等的种类和结合位点,这些检测有效促进了结合形态 HNE 的分析工作,但由于结合形态 HNE 的丰度不高,许多工作仍集中在富集方法、HNE 修饰种类、结合位点等方面,结合形态 HNE 的分析工作仍处于起步阶段,面临的困难和需要解决的问题还有很多^[14]。

6 食品中 HNE 的安全问题

不论是新鲜食材,还是贮藏、加工等过程中的食品,脂质氧化都不可避免。人体内的 HNE 包括内源性和外源性 2 种:内源性的 HNE 由细胞或组织中 $\omega-6$ PUFAs 分解代谢产生;外源性的 HNE 主要通过膳食摄入。通过膳食获取的 HNE 含量与食品中 HNE 含量紧密相关,食品的种类、贮藏加工方式均会影响 HNE 的形成,研究人员对各类食品中的游离形态 HNE 含量进行了调查分析,发现油脂、油炸土豆及肉制品中富含 HNE,过多地摄取这些食物可能会影响人类的健康^[66]。此外,HNE 性质比较活泼,能够与多种大分子活性物质形成复合物,在一定条件下,这些结合态的复合物与游离形态的 HNE 可互相转化,已有研究报道尚不能提供完整、可靠的 HNE 含量、形态等信息,但从中可以看出,富含不饱和脂肪酸的食物普遍存在 HNE。由于结合形态 HNE 的存在,真实 HNE 的含量可能远远超过检测水平。

值得注意的是,除了膳食本身携带的 HNE,膳食中 HNE 的前体物质进入消化器官后,能够继续形成 HNE,提高体内 HNE 水平,并可能发挥内源性 HNE 相同的病理生理学作用^[67-69]。迄今为止,人体内 HNE 水平与多种疾病相关性的研究均未能有效区分体内 HNE 的来源,因此食品中普遍含有的 HNE 对人体健康具有潜在的安全风险。食品中 HNE 的安全隐患不容忽视,食品尤其是肉制品中 HNE 的形态鉴定与分布、分析技术、形成规律及机制、暴露风险评价等值得开展进一步研究。

7 研究展望

HNE 是脂质氧化过程中 $\omega-6$ PUFAs 的氧化产

物。尽管在生理和病理学领域的研究取得了重大进展,但在食品领域的研究尚处于起步状态。HNE 在食品贮藏及加工过程中的形成机制、形态分布及演变情况、定量分析方法、风险评估等将受到越来越多的关注。目前食品中减少 HNE 形成的方法主要包括采用多酚类阻断 HNE 形成、把控食物原料、控制食品加工方法等,希望开发更多的方法在提升食品营养价值、风味的同时,又能抑制 HNE 的形成。

参考文献:

- [1] 王淑慧,潘道东,曹锦轩,等. 鸭脂氧化及其挥发性香气成分气相色谱-质谱分析[J]. 食品科学,2014,35(2):205-208.
- [2] Sakai T, Kuwazuru S, Yamauchi K, et al. A lipid peroxidation - derived aldehyde, 4 - hydroxy - 2 - nonenal and omega 6 fatty acids contents in meats[J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 1995,59(7):1379-1380.
- [3] Schaur R J. Basic aspects of the biochemical reactivity of 4 - hydroxynonenal[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2003,24(4/5):149-159.
- [4] 陈娟,冉丕鑫. 4 - 羟基壬烯醛在疾病发生机制方面的研究进展[J]. 呼吸杂志,2006,26(11):821-824.
- [5] Guillén M D, Goicoechea E. Toxic oxygenated alpha, beta - unsaturated aldehydes and their study in foods;a review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2008,48(2):119-136.
- [6] Wilson R, Lyall K, Smyth L, et al. Dietary hydroxy fatty acids are absorbed in humans; implications for the measurement of 'oxidative stress' *in vivo*[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2002,32(2):162-168.
- [7] Esterbauer H, Benedetti A, Lang J, et al. Studies on the mechanism of formation of 4 - hydroxynonenal during microsomal lipid peroxidation[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1986,876(1):154-166.
- [8] Esterbauer H, Zollner H, Schaur R J. Aldehydes formed by lipid peroxidation; mechanisms of formation, occurrence and determination [M]//Vigo - Pelfrey C. Membrane Lipid Oxidation. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990:239-283.
- [9] Schneider C, Tallman K A, Porter N A, et al. Two distinct pathways of formation of 4 - hydroxynonenal [J]. Journal of Biological Chemistry, 2001,276(24):20831-20838.
- [10] Upston J M, Neuzil J, Witting P K, et al. Oxidation of free fatty acids in low density lipoprotein by 15 - lipoxygenase stimulates nonenzymic, alpha - tocopherol - mediated peroxidation of cholesteryl esters[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1997,272(48):30067-30074.
- [11] Kaur K, Salomon R G, O'neil J, et al. (Carboxyalkyl) pyrroles in human plasma and oxidized low - density lipoproteins [J]. Chemical Research in Toxicology, 1997,10(12):1387-1396.
- [12] Gardner H W, Grove M J. Soybean lipoxygenase - 1 oxidizes 3Z - nonenal[J]. Plant Physiology, 1998,116(4):1359-1366.

- [13] Schneider C, Boeglin W E, Yin H, et al. Synthesis of dihydroperoxides of linoleic and linolenic acids and studies on their transformation to 4 - hydroperoxynonenal [J]. *Lipids*, 2005, 40 (11):1155 - 1162.
- [14] Spickett C M. The lipid peroxidation product 4 - hydroxy - 2 - nonenal:Advances in chemistry and analysis [J]. *Redox Biology*, 2013, 1 (1):145 - 152.
- [15] Schneider C, Porter N A, Brash A R. Routes to 4 - hydroxynonenal: fundamental issues in the mechanisms of lipid peroxidation [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283 (23):15539 - 15543.
- [16] Gu X, Salomon R G. Fragmentation of a linoleate - derived γ - hydroperoxy - α, β - unsaturated epoxide to γ - hydroxy - and γ - oxo - alkenals involves a unique pseudo - symmetrical diepoxycarbonyl radical [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52 (3):601 - 606.
- [17] Castro J P, Jung T, Grune T, et al. 4 - Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2017, 111 :309 - 315.
- [18] Xu G, Liu Y, Sayre L M. Independent synthesis, solution behavior, and studies on the mechanism of formation of a primary amine - derived fluorophore representing cross - linking of proteins by (E) - 4 - hydroxy - 2 - nonenal [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1999, 64 (16):5732 - 5745.
- [19] Gardner H W, Deighton N. Effect of 4 - hydroxy - 2 (E) - nonenal on soybean lipoxygenase - 1 [J]. *Lipids*, 2001, 36 (6):623 - 628.
- [20] Hartley D P, Ruth J A, Petersen D R. The hepatocellular metabolism of 4 - hydroxynonenal by alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and glutathione S - transferase [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1995, 316 (1):197 - 205.
- [21] Guichardant M, Taibi - Tronche P, Fay L B, et al. Covalent modifications of aminophospholipids by 4 - hydroxynonenal [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 1998, 25 (9):1049 - 1056.
- [22] Minko L G, Kozekov, D L, et al. Chemistry and biology of DNA containing 1, N (2) - deoxyguanosine adducts of the α, β - unsaturated aldehydes acrolein, crotonaldehyde, and 4 - hydroxynonenal [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2009, 22 (5):759 - 778.
- [23] Feng Z, Hu W, Amin S, et al. Mutational spectrum and genotoxicity of the major lipid peroxidation product, trans - 4 - hydroxy - 2 - nonenal, induced DNA adducts in nucleotide excision repair - proficient and - deficient human cells [J]. *Biochemistry*, 2003, 42 (25):7848 - 7854.
- [24] Chen H J, Gonzalez F J, Shou M G, et al. 2, 3 - Epoxy - 4 - hydroxynonenal, a potential lipid peroxidation product for etheno adduct formation, is not a substrate of human epoxide hydrolase [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19 (5):939 - 943.
- [25] Wacker M, Wanek P, Eder E. Detection of 1, N - 2 - propanodeoxyguanosine adducts of trans - 4 - hydroxy - 2 - nonenal after gavage of trans - 4 - hydroxy - 2 - nonenal or induction of lipid peroxidation with Carbon tetrachloride in F344 rats [J]. *Chemico - Biological Interactions*, 2001, 137 (3):269 - 283.
- [26] Boldyrev A A, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine [J]. *Physiological Reviews*, 2013, 93 (4):1803 - 1845.
- [27] Beretta G, Artali R, Regazzoni L, et al. Glycyl - histidyl - lysine (GHK) is a quencher of α, β - 4 - hydroxy - trans - 2 - nonenal; a comparison with carnosine. insights into the mechanism of reaction by electrospray ionization mass spectrometry, ^1H NMR, and computational techniques [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2007, 20 (9):1309 - 1314.
- [28] Aoi W, Naito Y, Yoshikawa T. Role of oxidative stress in impaired insulin signaling associated with exercise - induced muscle damage [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, 65 :1265 - 1272.
- [29] Takahashi R, Goto T, Oe T, et al. Angiotensin II modification by decomposition products of linoleic acid - derived lipid hydroperoxide [J]. *Chemico - Biological Interactions*, 2015, 239 :87 - 99.
- [30] Aldini G, Vistoli G, Stefek M, et al. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products [J]. *Free Radical Research*, 2013, 47 (Suppl 1):93 - 137.
- [31] Dwyer J P, Greco B A, Umanath K, et al. Pyridoxamine dihydrochloride in diabetic nephropathy (PIONEER - CSG - 17) : lessons learned from a pilot study [J]. *Nephron*, 2015, 129 (1):22 - 28.
- [32] Kuiper H C, Bruno R S, Traber M G, et al. Vitamin C supplementation lowers urinary levels of 4 - hydroperoxy - 2 - nonenal metabolites in humans [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2011, 50 (7):848 - 853.
- [33] Yoval - Sánchez B, Rodríguez - Zavala J S. Differences in susceptibility to inactivation of human aldehyde dehydrogenases by lipid peroxidation byproducts [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2012, 25 (3):722 - 729.
- [34] Grune T, Siems W G, Petras T. Identification of metabolic pathways of the lipid peroxidation product 4 - hydroxynonenal in in situ perfused rat kidney [J]. *Journal of Lipid Research*, 1997, 38 (8):1660 - 1665.
- [35] Jin Z C, Berthiaume J M, Li Q L, et al. Catabolism of (2E) - 4 - hydroxy - 2 - nonenal via ω - and $\omega - 1$ - oxidation stimulated by ketogenic diet [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289 (46):32327 - 32338.
- [36] Boleda M D, Saubi N, Farrés J, et al. Physiological substrates for rat alcohol dehydrogenase classes: aldehydes of lipid peroxidation, omega - hydroxyfatty acids, and retinoids [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1993, 307 (1):85 - 90.
- [37] Dick R A, Kwak M K, Sutter T R, et al. Antioxidative function and substrate specificity of NAD (P) H - dependent alkenal/one oxidoreductase. A new role for leukotriene B₄ 12 - hydroxydehydrogenase/15 - oxoprostaglandin 13 - reductase [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276 (44):40803 - 40810.
- [38] Black W, Chen Y, Matsumoto A, et al. Molecular mechanisms of ALDH3A1 - mediated cellular protection against 4 - hydroxy - 2 - nonenal [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52 (9):1937 - 1944.

- [39] Moschini R, Peroni E, Rotondo R, et al. NADP⁺ - dependent dehydrogenase activity of carbonyl reductase on glutathionylhydroxynonenal as a new pathway for hydroxynonenal detoxification[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2015, 83: 66 - 76.
- [40] Rotondo R, Moschini R, Renzone G, et al. Human carbonyl reductase 1 as efficient catalyst for the reduction of glutathionylated aldehydes derived from lipid peroxidation[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2016, 99: 323 - 332.
- [41] Petras T, Siems W G, Grune T. 4 - hydroxynonenal is degraded to mercapturic acid conjugate in rat kidney[J]. Free Radical Biology & Medicine, 1995, 19(5): 685 - 688.
- [42] Gil L, Siems W, Mazurek B, et al. Age - associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes[J]. Free Radical Research, 2006, 40(5): 495 - 505.
- [43] Eckl P M. Genotoxicity of HNE [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2003, 24(4/5): 161 - 165.
- [44] Ramenghi U, Chiarpotto E, David O, et al. Increased production of carbonyls other than malonaldehyde in red blood cells from homozygous thalassemic subjects exposed to oxidative stress [J]. IRCS Journal of Medical Science, 1985, 13: 273 - 274.
- [45] Yoshino K, Sano M, Fujita M, et al. Formation of aliphatic aldehydes in rat plasma and liver due to vitamin E deficiency[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986, 34(12): 5184 - 5187.
- [46] Buffinton G D, Hunt N H, Cowden W B, et al. Detection of short - chain carbonyl products of lipid peroxidation from malaria - parasite (*Plasmodium vinckei*) - infected red blood cells exposed to oxidative stress[J]. The Biochemical Journal, 1988, 249(1): 63 - 68.
- [47] Sano M, Suzuki M, Nakamura Y, et al. Lipid peroxidation in liver and lung of the mouse implanted B16 melanoma[M]. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989: 971 - 974.
- [48] Sharaf E M, Dussing G, Egger G, et al. Detection of 4 - hydroxy - nonenal, a mediator of traumatic inflammation, in a patient with surgical trauma and in the Sephadex inflammation model [J]. Progress in Clinical and Biological Research, 1989, 308: 351 - 356.
- [49] Lieners C, Redl H, Molnar H, et al. Lipid peroxidation in a canine model of hypovolemic - traumatic shock [J]. Progress in Clinical Biological Research, 1989, 308: 345 - 350.
- [50] Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium [J]. Circulation, 2002, 105(24): 2867 - 2871.
- [51] Feng Z, Hu W, Tang M S. Trans - 4 - hydroxy - 2 - nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells; a possible mechanism for lipid peroxidation - induced carcinogenesis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(23): 8598 - 8602.
- [52] Xiang W, Schlachetzki J C, Helling S, et al. Oxidative stress - induced posttranslational modifications of alpha - synuclein; Specific modification of alpha - synuclein by 4 - hydroxy - 2 - nonenal increases dopaminergic toxicity [J]. Molecular and Cellular Neurosciences, 2013, 54: 71 - 83.
- [53] Morel P, Tallineau C, Pontcharraud R, et al. Effects of 4 - hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, on dopamine transport and Na⁺/K⁺ ATPase in rat striatal synaptosomes [J]. Neurochemistry International, 1998, 33(6): 531 - 540.
- [54] Williams T I, Lynn B C, Markesbery W R, et al. Increased levels of 4 - hydroxynonenal and acrolein, neurotoxic markers of lipid peroxidation, in the brain in Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease [J]. Neurobiology of Aging, 2006, 27(8): 1094 - 1099.
- [55] Hardas S S, Sultana R, Clark A M, et al. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain[J]. Redox Biology, 2013, 1(1): 80 - 85.
- [56] Uchiyama S, Inaba Y, Kunugita N. Derivatization of carbonyl compounds with 2,4 - dinitrophenylhydrazine and their subsequent determination by high - performance liquid chromatography [J]. Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2011, 879(17/18): 1282 - 1289.
- [57] Bailey A L, Wortley G, Southon S. Measurement of aldehydes in low density lipoprotein by high performance liquid chromatography[J]. Free Radical Biology & Medicine, 1997, 23(7): 1078 - 1085.
- [58] Chevillon S, Noguer - Meireles M H, Jouanin I, et al. Development and validation of an ultra high performance liquid chromatography - electrospray tandem mass spectrometry method using selective derivatization, for the quantification of two reactive aldehydes produced by lipid peroxidation, HNE (4 - hydroxy - 2 (E) - nonenal) and HHE (4 - hydroxy - 2 (E) - hexenal) in faecal water [J]. Journal of Chromatography (B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences), 2018, 1083: 171 - 179.
- [59] Globisch M, Kaden D, Henle T. 4 - hydroxy - 2 - nonenal (4 - HNE) and its lipoic acid product 2 - pentylpyrrole lysine (2 - PPL) in peanuts [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(21): 5273 - 5281.
- [60] Steppeler C, Haugen J E, Rødbotten R, et al. Formation of malondialdehyde, 4 - hydroxynonenal, and 4 - hydroxyhexenal during *in vitro* digestion of cooked beef, pork, chicken, and salmon [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(2): 487 - 496.
- [61] Sousa B C, Pitt A R, Spickett C M. Chemistry and analysis of HNE and other prominent carbonyl - containing lipid oxidation compounds [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2017, 111: 294 - 308.
- [62] Ma L, Liu G. Simultaneous analysis of malondialdehyde, 4 - hydroxy - 2 - hexenal, and 4 - hydroxy - 2 - nonenal in vegetable oil by reversed - phase high - performance liquid chromatography [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65(51): 11320 - 11328.
- [63] Tullberg C, Vegarud G, Undeland I. Oxidation of marine oils during *in vitro* gastrointestinal digestion with human digestive fluids - Role of oil origin, added tocopherols and lipolytic activity [J]. Food Chemistry, 2019, 270: 527 - 537.

钱丽华,尹舒雅,陆娜,等.白芨资源综合利用现状及展望[J].江苏农业科学,2021,49(19):64-71.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2021.19.011

白芨资源综合利用现状及展望

钱丽华,尹舒雅,陆娜,阮松林,王贤波

(杭州市农业科学研究院,浙江杭州 310024)

摘要:白芨为我国传统的药用植物,兼具药用和观赏价值。在当前白芨产业发展处于低潮期的现实下,基于近几年白芨资源综合利用的研究,综述了白芨种苗繁育、栽培、加工、内生菌分离应用、药用部位及非药用部位的开发利用等 6 个层面的研究进展,以期对白芨资源的综合利用及产业健康发展提供参考。

关键词:白芨;繁育;栽培;加工;内生菌;药用部位;非药用部位;综合利用

中图分类号:S567.23*9.099

文献标志码:A

文章编号:1002-1302(2021)19-0064-08

白芨是白芨属兰科多年生地生草本植物白芨(*Bletilla striata*)的干燥块茎,2020 版《中国药典》收录品种,其假鳞茎为扁球形,呈三叉分枝,表面具有荸荠似的环带,富黏性,花期 4—5 月,花为紫红色或粉红色^[1]。其野生资源主要分布于陕西南部、甘肃东南部、江苏、安徽、浙江、江西、福建、湖北、湖南、广东、广西、四川和贵州地区,生于海拔 100~3 200 m 的常绿阔叶林、栎树林或针叶林下,路边草丛或岩石缝中,朝鲜半岛和日本也有分布^[1]。白芨入药历史悠久,始载于汉代的《神农本草经》,之后唐、宋、元、明、清共 29 部、现代 5 部、《中国药典》9 部以及中药

饮片炮制规范 15 部中都对白芨粉末的入药及主治功效进行了记载^[2],可见其药用历史悠久。

随着白芨多种功能的挖掘,其应用范围不断拓展,市场需求逐步扩大,其野生资源遭到了无节制的人工采挖,经过多年采挖,野生资源急剧减少,已被《中国植物红皮书——稀有濒危植物》第 1 册收录,同时也被写入了《濒危野生动植物国际贸易公约》(CITES)保护种类^[3]。近年来,市场上交易的白芨大多为野生资源,人工栽培的白芨市场占比较少,导致其野生资源仍在不断减少,笔者所在课题组在收集白芨种质资源时也了解到,已经很难在野外生境中寻觅到它的身影了,因此白芨野生资源亟待保护。近年来,白芨市场价格在经过急速攀升后呈滑铁卢式下跌,从而导致白芨产业陷入低谷期。本文从白芨种苗繁育、栽培、加工、内生菌分离应用、药用部位及非药用部位的开发等方面进行归纳总结,以期对白芨产业的健康发展提供参考。

收稿日期:2020-12-28

基金项目:杭州市农业与社会发展科研自主申报项目(编号:20191203B56);杭州市农业与社会发展科研主动设计项目(编号:20190101A05);杭州市农科院科技创新与示范推广基金(编号:2019HNCT-31)。

作者简介:钱丽华(1975—),女,浙江杭州人,高级农艺师,主要从事中药材生物技术、遗传多样性分析及育种研究。E-mail:menoy@hz.cn。

[64] Wang L, Csallany A S, Kerr B J, et al. Kinetics of forming aldehydes in frying oils and their distribution in French fries revealed by LC-MS-based chemometrics[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(19): 3881-3889.

[65] Ma J J, Geng Z M, Sun C, et al. Novel sample treatment method for the determination of free (E)-4-hydroxy-2-nonenal in meat products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry using 4-hydroxy-2-nonenal-d(3) as internal standard[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2021, 35(5): e9023.

[66] Liao H X, Zhu M J, Chen Y. 4-hydroxy-2-nonenal in food products: A review of the toxicity, occurrence, mitigation strategies and analysis methods[J]. Trends in Food Science & Technology,

2020, 96: 188-198.

[67] van Hecke T, Vossen E, Hemeryck L Y, et al. Increased oxidative and nitrosative reactions during digestion could contribute to the association between well-done red meat consumption and colorectal cancer[J]. Food Chemistry, 2015, 187: 29-36.

[68] van Hecke T, Jakobsen L M, Vossen E, et al. Short-term beef consumption promotes systemic oxidative stress, TMAO formation and inflammation in rats, and dietary fat content modulates these effects[J]. Food & Function, 2016, 7(9): 3760-3771.

[69] Estévez M, Luna C. Dietary protein oxidation: a silent threat to human health? [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2017, 57(17): 3781-3793.