

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240201003

萝卜硫素对肥胖的干预作用研究进展

王 阳, 刘玲馨, 朱 毅*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘 要: 萝卜硫素又称莱菔硫烷, 广泛存在于十字花科蔬菜中, 具有抗菌、抗炎、降低心脑血管风险等功效。同时, 萝卜硫素也是蔬菜中抗癌效果最好的天然活性物质之一, 能够有效抑制乳腺癌、肝癌等。随着生活水平的提高, 我国肥胖患病率逐年增长。现有研究发现萝卜硫素能够通过调节脂质代谢, 影响脂肪细胞合成, 改善氧化应激水平及调节肠道菌群等多种途径改善调控肥胖, 是一种潜在预防或治疗肥胖症的辅助剂。本文结合国内外相关研究对萝卜硫素在肥胖领域的机制进行了系统介绍, 为萝卜硫素的科学研究及膳食应用提供参考。

关键词: 萝卜硫素; 肥胖; 脂质代谢; 机制研究

Research progress on the interventional effects of sulforaphane on obesity

WANG Yang, LIU Ling-Xin, ZHU Yi*

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT: Sulforaphane is widely found in cruciferous vegetables, with antibacterial, anti-inflammatory and cardiovascular risk reduction effects. At the same time, sulforaphane is also one of the best natural active substances in vegetables with anti-cancer effect, which can effectively inhibit breast cancer, liver cancer and so on. With the improvement of living standards, the prevalence of obesity in China is increasing year by year. Existing studies have found that sulforaphane can improve the regulation of obesity by regulating lipid metabolism, affecting the synthesis of adipocytes, improve oxidative stress levels and regulating intestinal flora, which is a kind of potential auxiliary agent for the prevention or treatment of obesity. This paper systematically introduced the function of sulforaphane in the field of obesity with domestic and foreign related research, which provides reference for the scientific research and dietary application of sulforaphane.

KEY WORDS: sulforaphane; obesity; lipid metabolism; mechanistic studies

0 引 言

随着人们生活水平的提升, 全球肥胖人数持续增加, 肥胖患病率正以惊人的速度增长。肥胖不仅会引起生活不便, 更重要的是会带来严重的健康风险。据报道, 肥胖会增加患糖尿病^[1]、脂肪肝^[2]、心血管疾病^[3]等多系统疾病的

风险, 导致患者生活质量下降, 严重威胁人类健康。目前我国针对肥胖的药物研发有很多, 但对药物审批一直保持谨慎态度。按照作用机制, 减肥药分为中枢食欲抑制剂、外周吸收抑制剂和基础代谢促进剂等^[4]。虽然能够有效缓解肥胖, 但我国目前的减肥药种类较少, 还存在不同程度的不良反应^[5], 所以寻找更安全、更绿色的天然活性物质

基金项目: 国家自然科学基金项目(31101263)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (31101263)

***通信作者:** 朱毅, 副教授, 博士生导师, 主要研究方向为营养与食品安全。E-mail: zhuyi@cau.edu.cn

***Corresponding author:** ZHU Yi, Associate Professor, School of Food Science and Nutrition Engineering, State Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, China Agriculture University, Beijing 100083, China. E-mail: zhuyi@cau.edu.cn

来代替药物成为当下研究肥胖问题的热点。

萝卜硫素主要存在于十字花科植物中,是迄今发现的植物源食品中抗癌活性最高的物质之一^[6],还具有抗炎^[7]、抗氧化^[8]、抗菌^[9]等多种药理活性。最新研究也发现萝卜硫素可以通过调节脂质代谢^[10]、减轻脂质氧化损伤^[11]、改善体内炎症^[12]和调节肠道菌群^[13]等多种方式,预防和改善肥胖,展现了其作为预防或治疗肥胖症辅助剂的潜在功能^[14]。本文对近年来萝卜硫素在肥胖方面的防治功效及其调节机制进行综述,旨在为萝卜硫素的膳食开发应用和肥胖相关疾病的预防和治疗提供理论参考。

1 萝卜硫素

萝卜硫素,别名莱菔硫烷,是一种异硫氰酸盐,相对分子质量为 177.3,分子式 $C_6H_{11}S_2NO$ ^[15],化学结构式如图 1 所示。萝卜硫素主要存在于十字花科蔬菜中,例如西兰花、甘蓝、卷心菜和花椰菜等^[16]。

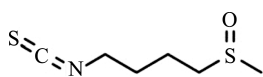


图1 萝卜硫素的化学结构式

Fig.1 Chemical structural formula of sulforaphane

萝卜硫素在植物中并不天然存在,而是其前体硫代葡萄糖苷通过黑芥子酶水解产生。硫代葡萄糖苷和黑芥子酶分别稳定存在于植物组织的液泡和黑芥子酶细胞中^[17],当十字花科蔬菜在被切割、咀嚼、消化时,组织被破坏,含氮和含硫的硫代葡萄糖苷能够水解产生腈、吲哚、硫氰酸盐和萝卜硫素^[18]。影响蔬菜中萝卜硫素含量的因素较多,在蔬菜种植过程中其本身遗传因素、是否喷洒植物激素、种植时温度和光照等^[19]都会影响其含量。而在消费者食用过程中,烹饪方式也会显著影响西兰花中萝卜硫素的含量^[20]。

自 1992 年约翰霍普金斯大学团队从西兰花中分离出萝卜硫素以来^[21],萝卜硫素作为一种绿色、有效的天然活性成分,在抑菌抗氧化^[22]、抗炎^[23]、保护心肌细胞^[24]、降低患糖尿病风险^[25]等方面的作用广受关注,此外,作为目前蔬菜中发现的具有抗癌效果最好的植物活性物质之一^[26],其对乳腺癌^[27]、肝癌^[28]、前列腺癌^[29]等也具有良好抑制效果,这些特性使其在食品领域有着广阔的应用前景。目前针对萝卜硫素减肥的干预作用机制研究较少,但仍有证据表明萝卜硫素是一种潜在的减肥辅助剂^[30]。

2 肥胖

肥胖是一种慢性代谢性疾病,表现在人体上为机体总脂肪含量过多和/或局部脂肪含量增多及分布异常^[31],根据世界卫生组织定义的国际标准,身体质量指数(body

mass index, BMI)范围在 $25.0 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $BMI \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 则为肥胖^[32]。目前肥胖人数在全球持续上涨,已成为全球主要的公共卫生问题。从世界卫生组织数据来看,1980 年至 2014 年,全球肥胖患病率快速上升,每年有超过 400 万人因超重或肥胖而死亡^[33]。而在中国,对 1580 万成年人进行超重和肥胖患病率及相关并发症的调查也指出^[34],目前按照中国人的 BMI 分级,34.8%的人超重,14.1%的人肥胖,且各年龄组人群超重肥胖率均呈现继续上升趋势,这必将给个人健康、公共医疗体系及社会经济带来沉重负担。

多种因素共同作用可以导致肥胖,包括遗传和生活方式等。其中遗传因素占有重要比例,影响人们对于肥胖的易感性。通过对大量人类样本的全基因组进行分型统计,目前已揭示了多个与肥胖相关的基因位点,比如 *FTO* 基因^[35]、*MC4R* 基因^[36]等。除了遗传因素之外,生活方式也是导致肥胖的重要因素之一。

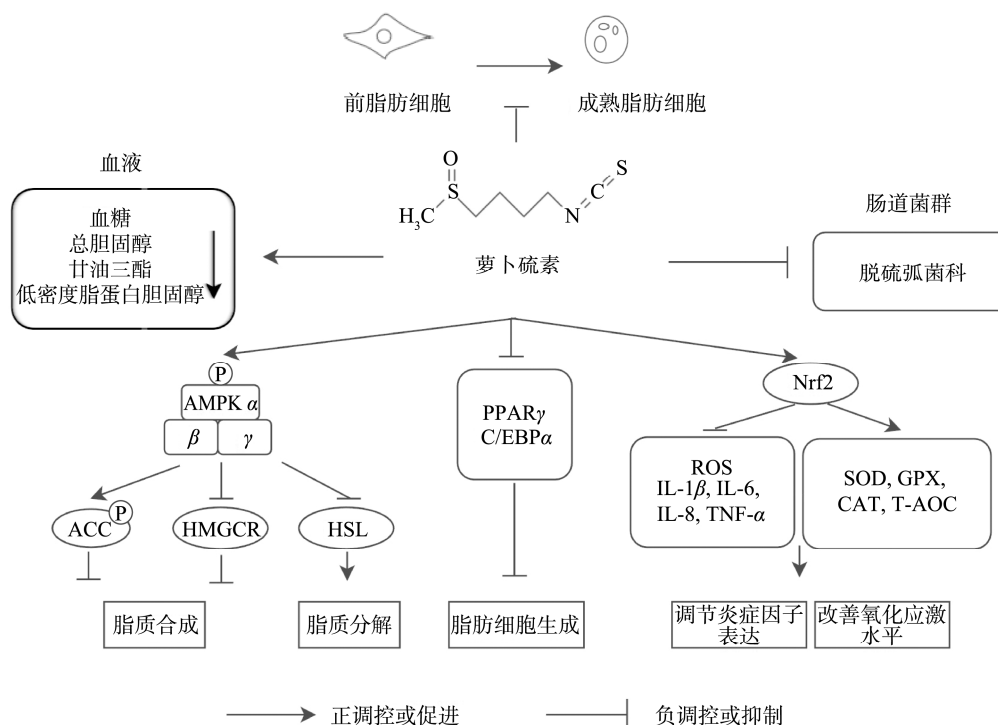
肥胖的具体表现为脂肪过度积累。通过调节某些控制脂肪代谢的脂肪细胞因子、酶和基因的表达,抑制脂肪的合成,促进脂肪的分解,可以有效减少脂肪的积累。此外,高热量食物的摄入会促进人体内脂质代谢,耗氧量升高,刺激线粒体内产生过多内源性自由基,机体进入氧化应激状态^[37]。通过清除自由基和增加抗氧化酶的表达来减轻体内氧化应激,对肥胖有潜在的改善效果。目前,肥胖也被看作一种慢性炎症状态^[38],某些脂肪细胞因子如白细胞介素等参与炎症反应。减轻氧化应激与体内炎症,也是抑制肥胖的方式。除此以外,肠道菌群丰度和结构改变也可以引发慢性炎症,与肥胖的发生发展存在一定的关联^[39]。肠道菌群具有调节机体能量吸收和调控脂肪生成的功能,通过改善肠道菌群也可以达到减轻肥胖的效果。

3 萝卜硫素的肥胖干预机制

在发现萝卜硫素有减肥降脂功效后,国内外学者们进一步探究了其减肥降脂的具体作用机制,如图 2 所示。

3.1 调节脂质代谢

导致肥胖产生的根本原因是脂肪稳态失衡,在正常的脂质代谢环境下,脂肪细胞的体积与数量、分化速度、分布范围等都处于动态平衡的稳定状态^[40],随着饮食结构转变为高脂高热量,食物摄入持续增加且超过能量的消耗,破坏了脂肪稳态,直接引起脂肪细胞数量的增多或体积的增大,脂肪细胞分化、凋亡失衡,脂质代谢紊乱,长期将会导致机体的脂肪沉淀,从而形成肥胖^[41]。现有研究表明萝卜硫素能够通过抑制前脂肪细胞的增殖和分化,从而减少脂肪细胞的数量和大小。除了控制脂肪细胞数量以外,脂肪的合成和分解会受到多种因子调节作用,通过调节这些控制脂肪代谢的激素、酶等的表达,抑制脂肪合成,促进脂肪分解,也是萝卜硫素调节脂质代谢,缓解肥胖的作用机制。



注: 腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]; 乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC); 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR); 激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL); 过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ); 转录调节因子C/EBP A蛋白 (CEBP- α protein, C/EBP α); 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2); 活性氧(reactive oxygen species, ROS); 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β); 白细胞介素6 (interleukins 6, IL-6); 白细胞介素8 (interleukins 8, IL-8); 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD); 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX); 过氧化氢酶(catalase, CAT); 总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)。

图2 萝卜硫素的肥胖干预机制研究

Fig.2 Study on obesity intervention mechanism of sulforaphane

3.1.1 调节前脂肪细胞分化

目前,国际上公认的研究脂质代谢的细胞模型是3T3-L1细胞,它是来源于小鼠前脂肪细胞的胚胎成纤维细胞,因此,对研究脂肪细胞的增殖与分化具有重大科研价值。通过抑制前脂肪细胞的增殖分化,萝卜硫素能够影响脂肪细胞数量和大小。CHOI等^[42]研究发现萝卜硫素能够特异性地影响有丝分裂克隆扩增以抑制前脂肪细胞的分化,以浓度依赖性方式减少脂肪细胞中脂滴的数量、脂肪细胞数量和甘油三酯的积累。YAO等^[43]也通过实验证明用40至80 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的萝卜硫素处理3T3-L1前脂肪细胞后,其活力以剂量和时间依赖性方式降低,在萝卜硫素干预24 h后能够减少脂肪细胞中脂滴和脂质的数量。VALLI等^[44]也通过观察3T3-L1小鼠前脂肪细胞中脂肪生成标志物表达的变化,证明萝卜硫素可以抑制脂肪细胞分化,这些结果为进一步研究萝卜硫素预防或治疗肥胖奠定了基础。

3.1.2 抑制脂质合成

多种因素参与调控脂肪酸和甘油三酯合成,如脂肪

酸合成酶可以通过调节催化合成内源性长链脂肪酸,抑制脂质合成酶的活性可以有效抑制脂质合成,调节生脂生能平衡,促进能量代谢,减少脂肪沉积,进而减少机体脂肪含量^[45]。在脂质代谢过程中,PPAR γ 通过活化脂肪细胞中的乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACCase),促进脂肪细胞中甘油三酯合成,从而导致脂肪细胞体积增大^[46]。除此之外,脂肪细胞因子也会调节脂肪的合成,如:瘦素和脂联素。瘦素与肥胖之间存在紧密关系,瘦素缺乏和瘦素抵抗均是肥胖的重要危险因素^[47],增加体脂含量能够刺激瘦素的合成分泌,从而抑制食欲、加快能量消耗,以实现减重的效果。肥胖者体内瘦素水平高,但这些瘦素却不能发挥生理效应,产生瘦素抵抗。脂联素则是一种与肥胖呈负相关的脂肪细胞因子,可以增强脂肪氧化,提高胰岛素敏感性^[48]。

RANAWEERA等^[49]用萝卜硫素干预肥胖症小鼠发现,小鼠脂肪细胞体积缩小,血清中甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和血糖水平降低,萝卜硫素可以通过下

调脂代谢生成相关基因的表达实现减轻体重的作用。同样, CHEN等^[50]也发现, 萝卜硫素可以抑制成脂转录因子表达, 抑制脂肪细胞的脂肪蓄积。CHOI 等^[51]通过给肥胖小鼠一定剂量萝卜硫素干预, 6 周后, 发现肥胖小鼠内脏肥胖、脂肪细胞肥大和肝脏脂肪积聚等问题减轻, 这种调节作用是因为萝卜硫素可以增加脂联素的表达, 抑制脂肪生成。该研究也发现, 小鼠附睾组织和血清中瘦素的表达水平随着体重的增加而增加, 在萝卜硫素干预后小鼠体重减轻, 瘦素水平下降, 这说明萝卜硫素也可以通过调节瘦素水平缓解肥胖。SHAWKY 等^[52]对高脂饮食诱导的肥胖小鼠皮下注射萝卜硫素, 3 周后发现, 小鼠体重、附睾白脂肪组织重量下降, 血浆瘦素水平增加。该团队的另外一项研究^[53]也发现萝卜硫素可以改善高脂高糖饮食喂养肥胖小鼠的瘦素敏感性, 消除瘦素抵抗。

3.1.3 促进脂肪分解

激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)是脂肪动员的主要限速酶, 能水解甘油三酯和胆固醇酯等产生的甘油和脂肪酸^[54], 提高其活性能有效促进脂肪代谢, 加速脂质的氧化, 减轻肥胖。LEE 等^[55]通过对已经分化的 3T3-L1 脂肪细胞研究发现, 通过萝卜硫素干预, 脂肪细胞中 HSL 的基因表达及其磷酸化水平增加, 说明萝卜硫素可以促进脂肪细胞中 HSL 的激活, 从而促进脂肪分解。MASUDA 等^[56]

则通过对脂肪细胞自噬底物蛋白表达检测发现, 萝卜硫素可以通过相关信号通路引发脂噬, 促进脂肪细胞部分分解。

除了通过调节相关酶和蛋白的表达作用来促进脂肪分解以外, 萝卜硫素还能通过促进白色脂肪组织褐变, 增加能量消耗, 从而达到减轻体重的效果^[57]。人体的脂肪组织分为白色脂肪组织和棕色脂肪组织两种类型, 白色脂肪组织以三酰基甘油的形式储存过剩的能量, 而棕色脂肪组织则通过解偶联呼吸分解脂肪, 负责将食物中的能量转化为热量^[58], 白色脂肪细胞获得棕色特征, 称为“褐变”, 脂肪组织的褐变可以对细胞生物能量学和代谢稳态产生积极影响, 其中与脂肪分解有关的一类蛋白质就是解偶联蛋白^[59]。

ZHANG 等^[60]用萝卜硫素处理成熟白色脂肪细胞 48 h 后, 检测线粒体的含量、功能和能量利用情况, 发现萝卜硫素可以通过增加线粒体含量和呼吸链酶活性诱导脂肪细胞发生褐变。这是因为萝卜硫素可以上调棕色脂肪细胞标志解偶联蛋白 1 的表达, 导致细胞内 ATP 含量下降。动物实验方面, LIU 等^[61]采用高脂饮食诱导的肥胖雌性 C57BL/6 小鼠, 每日腹腔注射萝卜硫素, 干预 30 d 后发现萝卜硫素可通过促进白色脂肪褐变, 显著降低肥胖小鼠的脂肪量, 促进脂肪细胞中葡萄糖和脂质利用, 改善全身代谢负荷, 促进能量消耗, 达到脂解目的。萝卜硫素在脂质代谢方面的作用总结见表 1。

表 1 萝卜硫素在脂质代谢方面的作用
Table 1 Role of sulforaphane in lipid metabolism

研究方式(模型)	效果	作用机制	参考文献
体外(3T3-L1 前脂肪细胞)	减少脂滴聚集, 抑制甘油三酯的升高	特异地影响有丝分裂克隆扩增以抑制前脂肪细胞的分化	[42]
体外(3T3-L1 前脂肪细胞)	脂滴数量呈剂量依赖性减少	以剂量和时间依赖的方式导致前脂肪细胞活力下降	[43]
体外(3T3-L1 前脂肪细胞)	脂肪生成标志物表达下降	通过抑制前脂肪细胞分化	[44]
体外(3T3-L1 细胞)体内(肥胖症小鼠)	脂质积聚和甘油三酯含量降低, 小鼠脂肪细胞体积缩小, 血清中甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和血糖水平降低	下调脂代谢生成相关基因的表达	[49]
体外(3T3-L1 脂肪细胞)	脂肪细胞脂肪蓄积减少	抑制成脂转录因子表达	[50]
体内(高脂饲料诱导的肥胖小鼠模型)	减轻体重、脂肪细胞肥大和肝脏脂肪积聚, 血清总胆固醇、瘦素水平及肝脏甘油三酯水平降低	降低小鼠脂肪组织中瘦素的表达, 增加脂联素的表达	[51]
体内(高脂饲料诱导的肥胖小鼠模型)	体重下降、附睾脂肪组织重量下降	抑制瘦素表达改善代谢紊乱	[52]
体内(高脂高糖饲料诱导的肥胖小鼠模型)	摄食量和体重减少	改善肥胖小鼠的瘦素敏感性, 消除瘦素抵抗	[53]
体外(成熟脂肪细胞)	激素敏感脂肪酶激活, 脂肪分解	促进脂肪细胞中激素敏感脂肪酶的激活, 从而促进脂肪分解	[55]
体外(3T3-L1 细胞)体内(高脂饮食小鼠)	细胞自噬底物蛋白表达增加, 小鼠体重减轻, 附睾脂肪组织中自噬蛋白表达增加	通过相关信号通路引发脂噬, 促进脂肪细胞部分分解	[56]
体外(3T3-L1 成熟白色脂肪细胞)	线粒体含量增加, 白色脂肪细胞褐变	诱导白色脂肪细胞褐变, 促进脂肪细胞对葡萄糖和脂肪的利用, 改善全身代谢负荷	[60]
体内(高脂饲料诱导的肥胖小鼠模型)	体重减轻, 脂肪细胞体积减少糖代谢改善, 胰岛素敏感性提高。	抑制脂肪形成关键基因的表达, 诱导白色脂肪的褐变	[61]

3.2 减少氧化应激

氧化应激是指机体内的氧化作用与抗氧化作用之间存在严重失衡^[62]。当机体受到有害刺激时, 体内自由基产生过多, 超过内源抗氧化防御系统的消除能力, 产生细胞脂质过氧化并致使溶酶体、线粒体损伤^[63]。摄入高脂高热量的食物会促进人体内脂质代谢, 过高的耗氧量使得机体产生过多内源性自由基, 从而降低抗氧化酶活力, 刺激脂肪组织分泌炎症因子, 机体进入氧化应激状态^[64]。如表 2 所示, 已有实验结果表明, 萝卜硫素可以调节多种与氧化还原相关的转录因子如 Nrf2 信号通路^[11]起到抗氧化的作用。

KUBO 等^[65]研究发现, 过氧化还原酶 6 重组蛋白与 Nrf2/ARE 调控区的结合逐渐减少进而产生氧化应激, 萝卜硫素可以通过增强该蛋白的表达, 促进 Nrf2 易位, 从而提高抗氧化能力。CHEN 等^[66]发现萝卜硫素能通过促进 Nrf2 的转位, 从而抑制胰腺癌细胞的存活, 抑制癌细胞生长, 促进细胞凋亡。除了癌细胞外, ZHANG 等^[67]利用肠上皮细胞发现, 萝卜硫素能够减弱由脂多糖引起的肠上皮细胞通透性和氧化应激的增加, 并增加了抗氧化剂的水平。在动物模型方面, ZHANG 等^[68]通过构建 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)小鼠模型, 发现萝卜硫素可以上调 Nrf2 及其下游基因的表达, 从而逆转糖尿病对相关靶基因的抑制作用, 实现对 2 型糖尿病小鼠心肌病变的预防作用。HUO 等^[69]则利用雄性肥胖小鼠模型发现, 萝卜硫素通过抑制 Nrf2/ARE 信号通路介导的氧化应激, 恢复正常自噬, 减轻肥胖所致的生殖毒性。

除了通过影响 Nrf2 通路来发挥抗氧化作用外, 萝卜硫素也被证明可以通过调节机体内相关的酶活性, 减少活性氧的产生^[70], 从而达到抗氧化的效果。WU 等^[71]研究发现萝卜硫素可以通过增加谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽过氧

化物酶活性, 增加谷胱甘肽含量, 减少肾脏和心血管系统的氧化应激。

3.3 调节炎症因子表达

流行病学研究表明肥胖是一种慢性低度的炎症过程^[72]。萝卜硫素通过抑制炎症而减轻肥胖及其并发症的作用及机制也被广泛报道。已有报道^[73]发现萝卜硫素可以通过激活 Nrf2/ARE 途径对邻苯二甲酸二正丁酯诱导的雄性小鼠后代睾丸起到抗炎的保护作用。这是由于萝卜硫素能够抑制核转录因子的转运, 从而减轻炎症反应。同时, 在一项利用萝卜硫素处理巨噬细胞的研究中发现^[19], 巨噬细胞和肿瘤坏死因子中脂多糖诱导的促炎因子分泌能力降低, 表明萝卜硫素也可以通过抑制核转录因子与 DNA 的结合来减轻炎症反应。GREANEY 等^[74]研究表明, 萝卜硫素通过 Nrf2 非依赖性途径抑制多种炎症小体。此外, SUBEDI 等^[75]研究指出, 萝卜硫素可通过抑制核转录因子信号通路的激活, 显著降低多种炎症介质和促炎细胞因子的表达, 如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α , 对小胶质细胞发挥抗神经炎症作用。

3.4 调节肠道菌群

肠道菌群数量和结构改变与肥胖的发生发展有一定联系。在人类肠道中含有数万亿细菌, 代表数百种和数千个亚种^[76]。这些肠道菌群通过提供代谢酶与宿主相互作用, 影响糖和蛋白质的代谢, 对于维持肠道生态平衡和机体内稳态起着关键作用^[77]。已有文献证明^[78]肠道菌群可以调节机体的饮食能量收集和能量储存, 从而调控脂肪的生成。NAGATA 等^[79]研究发现萝卜硫素通过降低肥胖小鼠肠道微生物组中的循环脂多糖和变形杆菌的相对丰度, 尤其是脱硫弧菌科相对丰度, 改善饮食引起的葡萄糖耐受不良, 达到减轻肥胖的效果。

表 2 萝卜硫素在减少氧化应激方面的作用
Table 2 Role of sulforaphane in reducing oxidative stress

研究方式(模型)	效果	作用机制	参考文献
大鼠和人晶状体上皮细胞	以剂量依赖的方式增强过氧化氢酶和谷胱甘肽转移酶的表达, 并阻止 Nrf2 对抗氧化剂的失调调节	促进 Nrf2 的表达和核内转位, 增强了 Nrf2 与 DNA 的结合, 促进 Nrf2 易位	[65]
胰腺癌细胞 PANC-1 和 MiaPaca-2 细胞株	抑制胰腺癌细胞生长, 促进细胞凋亡, 抑制集落形成, 抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力	诱导过多的活性氧产生, 激活 AMPK 信号通路, 促进了 Nrf2 的转位	[66]
肠上皮细胞 Caco-2 细胞	减弱由脂多糖引起的肠上皮细胞通透性和氧化应激的增加, 并增加抗氧化剂的水平	激活 AMPK 通路发挥作用	[67]
二型糖尿病小鼠模型	明显减轻 T2DM 所致的心脏重构和功能障碍, 显著抑制心脏脂质堆积, 改善心脏炎症、氧化应激和纤维化	上调 Nrf2 及其下游基因的表达, 逆转糖尿病对其下游靶基因的抑制作用	[68]
雄性肥胖小鼠模型	抑制肥胖诱导的丙二醛积聚, 提高超氧化物歧化酶水平	抑制 Nrf2/ARE 信号通路介导的氧化应激, 恢复正常自噬	[69]

4 结束语

目前国内外学者对萝卜硫素在预防及缓解肥胖的研究领域中做了大量研究, 并发现萝卜硫素能够通过调节脂质代谢, 影响脂肪细胞合成, 促进脂肪褐变, 改善氧化应激水平, 发挥抗炎功效及调节肠道菌群等多种途径改善肥胖。这些研究为开发天然的减肥降脂功能食品提供了有益参考。

但是, 目前针对萝卜硫素的研究还存在着以下问题: 对萝卜硫素的构效关系研究较少; 萝卜硫素干预肥胖的上下游机制不明确; 如何提高萝卜硫素的稳定性与生物利用度使其在人体中有效发挥功能作用, 更是科研的重点、难点。除此之外, 仍需更多的测试评估萝卜硫素在临床中对肥胖患者各种并发症的改善作用。对以上问题进行深入研究, 探索萝卜硫素发挥减肥作用的机制, 将为其在防治肥胖的膳食应用方面提供参考, 并为开发治疗慢性代谢疾病的天然活性物质提供理论依据。

参考文献

- 涂琨, 许文华. 糖尿病临床分型及治疗药物的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 557–564.
- TU J, XU WH. Progress of clinical typing and therapeutic drugs for diabetes mellitus [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(4): 557–564.
- 汪菲, 孙亚丽, 戴建业, 等. 非酒精性脂肪肝及肥胖与代谢综合征的相关性[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(2): 22–23, 41.
- WANG F, SUN YL, DAI JY, *et al.* Correlation of non-alcoholic fatty liver disease and obesity with metabolic syndrome [J]. Mod Instrum Med Treat, 2018, 24(2): 22–23, 41.
- QIANG Z, NAISHI L, XIONGFEI P, *et al.* Clinical management and treatment of obesity in China [J]. Lancet Diabetes Endo, 2021, 9(6): 393–405.
- 周围, 马鹏, 许天姝, 等. 美国 FDA 上市减肥药不良反应研究进展与安全性思考[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(20): 2113–2120.
- ZHOU W, MA P, XU TS, *et al.* Progress in research on side effects of FDA listed weight-loss drugs and considerations on their safety [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(20): 2113–2120.
- 陈弋, 王鹏源, 刘霞, 等. 减肥药物及相关靶点研究进展[J]. 药学研究, 2023, 42(10): 816–824.
- CHEN Y, WANG PY, LIU X, *et al.* Research progress of weight-loss drugs and related targets [J]. J Pharm Res, 2023, 42(10): 816–824.
- TORTORELLA SM, ROYCE SG, LICCIARDI PV, *et al.* Dietary sulforaphane in cancer chemoprevention: The role of epigenetic regulation and HDAC inhibition [J]. Antioxid Redox Sign, 2015, 22(16): 1382–1424.
- 田静, 邓莉. 萝卜硫素抑制幽门螺杆菌诱导胃黏膜上皮细胞 NLRP3 炎症小体活化的研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1566–1571.
- TIAN J, DENG L. Study on sulforaphane suppresses NLRP3 inflammasome activation in gastric mucosa epithelial cells triggered by helicobacter pylori [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2021, 38(13): 1566–1571.
- 孙晓伟, 肖华, 宋学术, 等. 萝卜硫素通过 Nrf2/ARE 通路缓解矽肺模型大鼠肺组织纤维化及氧化应激的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(6): 586–589.
- SUN XW, XIAO H, SONG XS, *et al.* Experimental study of radicol thiol to alleviate lung tissue fibrosis and oxidative stress in silicosis model rats via Nrf2/ARE pathway [J]. J Clin Exp Med, 2020, 19(6): 586–589.
- 潘宇, 吴伦清. 萝卜硫素在临床营养干预中的应用研究进展[J]. 肠外与肠内营养, 2020, 27(6): 372–375.
- PAN Y, WU LQ. Progress of research on the application of radish thiols in clinical nutritional interventions [J]. Parenter Enteral Nutr, 2020, 27(6): 372–375.
- LI Y, GOTO T, YAMAKUNI K, *et al.* 4-Hydroxyderricin, as a PPAR γ agonist, promotes adipogenesis, adiponectin secretion, and glucose uptake in 3T3-L1 cells [J]. Lipids, 2016, 51(7): 787–795.
- PATEL B, MANN GE, CHAPPLE SJ. Concerted redox modulation by sulforaphane alleviates diabetes and cardiometabolic syndrome [J]. Free Radical Bio Med, 2018, 122: 150–160.
- HEISS E, HERHAUS C, KLIMO K, *et al.* Nuclear factor kappa B is a molecular target for sulforaphane-mediated anti-inflammatory mechanisms [J]. J Biol Chem, 2001, 276(34): 32008–32015.
- MAHN A, CASTILL A. Potential of sulforaphane as a natural immune system enhancer: A review [J]. Molecules, 2021, 26(3): 752.
- HOUGHTON CA. Sulforaphane: Its “Coming of Age” as a clinically relevant nutraceutical in the prevention and treatment of chronic disease [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019. DOI: 10.1155/2019/2716870
- 孙奕良, 李海燕, 洪汉君, 等. 十字花科植物萝卜硫素生理功能及其产品应用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2024, 45(2): 364–372.
- SUN YL, LI HY, HONG HJ, *et al.* Research progress on physiological functions of sulforaphane and its application in cruciferous plants [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(2): 364–372.
- 毛舒香, 王军伟, 徐浩然, 等. 十字花科蔬菜萝卜硫素合成代谢相关基因及外源调控[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(8): 1415–1423.
- MAO SX, WANG JW, XV HR, *et al.* Genes related to sulforaphane anabolism and exogenous regulation in cruciferous vegetables [J]. Chin J Cell Biol, 2018, 40(8): 1415–1423.
- 王伟杰, 禹艳坤, 谭小力. 十字花科植物次生代谢物硫代葡萄糖苷生物合成运输分解的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2023, 51(2): 1–10.
- WANG WJ, YU YK, TAN XL. Research progress on biosynthesis, transport and decomposition of secondary metabolites glucosinolate in cruciferous plants [J]. Jiangsu Agric Sci, 2023, 51(2): 1–10.
- FAHEY JW, HOLTZCLAW WD, WEHAGE SL, *et al.* Sulforaphane bioavailability from glucoraphanin-rich broccoli: Control by active endogenous myrosinase [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0140963.
- 邱正明, 黄燕, 矫振彪, 等. 萝卜硫代葡萄糖苷的研究进展[J]. 中国瓜菜, 2021, 34(2): 1–7.
- QIU ZM, HUANG Y, JIAO ZB, *et al.* Research progress of sulforaphane glucosides [J]. Chin Cucurbits Veg, 2021, 34(2): 1–7.
- BRICKER GV, RIEDL KM, RALSTON RA, *et al.* Isothiocyanate metabolism, distribution, and interconversion in mice following consumption of thermally processed broccoli sprouts or purified sulforaphane [J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(10): 1991–2000.
- ZHANG Y, TALALAY P, CHO CG, *et al.* A major inducer of

- anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(6): 2399–2403.
- [22] 张婧怡, 郑岩, 崔方超, 等. 萝卜硫素的合成、功能及其外源调控研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(12): 173–180.
- ZHANG JY, ZHENG Y, CUI FC, *et al*. Advances in synthesis, function and exogenous regulation of sulforaphane [J]. *J Food Saf Qual*, 2023, 14(12): 173–180.
- [23] 李智奇, 喻涛. 萝卜硫素对自身免疫性甲状腺炎小鼠的作用及机制[J]. *广东药科大学学报*, 2022, 38(2): 50–54.
- LI ZQ, YU T. Effect and mechanism of sulforaphane on mice with autoimmune thyroiditis [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2022, 38(2): 50–54.
- [24] 李玉慈, 王玲, 罗丹, 等. 萝卜硫素调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制缺血再灌注心肌细胞损伤的保护机制[J]. *中国现代应用药理学*, 2018, 35(4): 552–555.
- LI YC, WANG L, LUO D, *et al*. Protective effect of sulforaphane on cardiac myocyte injured by reperfusion through the JAK2/STAT3 signal transduction [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2018, 35(4): 552–555.
- [25] NEDA M, VAFA RB, REZA MF, *et al*. A mechanistic overview of sulforaphane and its derivatives application in diabetes and its complications [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(6): 2885–2899.
- [26] IAHTISHAM UH, SIPPER K, AZIZ KA, *et al*. Sulforaphane as a potential remedy against cancer: Comprehensive mechanistic review [J]. *J Food Biochem*, 2021, 46(3): 13886.
- [27] CAO C, WU H, VASILATOS SN, *et al*. HDAC5-LSD1 axis regulates antineoplastic effect of natural HDAC inhibitor sulforaphane in human breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(6): 1388–1401.
- [28] 茹仁萍, 纪倩, 王琦, 等. 萝卜硫素对阿霉素诱导的肝细胞损伤保护作用及其与氧化应激关系的研究[J]. *中国现代应用药理学*, 2019, 36(7): 799–803.
- RU RP, JI Q, WANG Q, *et al*. Protective effect of sulforaphane on adriamycin-induced hepatocellular injury and its relationship with oxidative stress [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2019, 36(7): 799–803.
- [29] ZUO MS, CHEN HC, LIAO YJ, *et al*. Sulforaphane and bladder cancer: A potential novel antitumor compound [J]. *Front Pharmacol*, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1254236
- [30] MARTINS T, COLACO B, VENANCIO C, *et al*. Potential effects of sulforaphane to fight obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(8): 2837–2844.
- [31] PERDOMO CM, COHEN RV, SUMITHRAN P, *et al*. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1116–1130.
- [32] DEEPESH K, CADYNCE P, PAYAL K, *et al*. Body mass index (BMI): A screening tool analysis [J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22119.
- [33] SHANTHI M, STEPHEN D, BO N. Organizational update: The world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease [J]. *Stroke*, 2015, 46(5): e121–2.
- [34] KANG C, ZEWEI S, WEIJUN G, *et al*. Prevalence of obesity and associated complications in China: A cross-sectional, real-world study in 15.8 million adults [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(11): 3390–3399.
- [35] YIN D, LI Y, LIAO X, *et al*. FTO-a critical role in obesity and obesity related diseases [J]. *Br J Nutr*, 2023, 130(10): 21–24.
- [36] MAHMOUD R, KIMONIS V, BUTLER MG. Genetics of obesity in humans: A clinical review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11005.
- [37] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR SY, *et al*. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499–2574.
- [38] 王亚楠, 黄昆仑, 全涛. 肥胖与慢性炎症关联机制研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2023, 29(5): 62–68.
- WANG YN, HUANG KL, TONG T. Research progress on the mechanism of obesity and chronic inflammation [J]. *Food Nutr China*, 2023, 29(5): 62–68.
- [39] ASADI A, SHADAB MN, MOHAMADI MH, *et al*. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24420.
- [40] SCHETZ M, DE JA, DEANE AM, *et al*. Obesity in the critically ill: A narrative review [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(6): 757–769.
- [41] DOMINGUEZ LJ, VERINESE N, DI BG, *et al*. Mediterranean diet in the management and prevention of obesity [J]. *Exp Gerontol*, 2023. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112121
- [42] CHOI KM, LEE YS, SIN DM, *et al*. Sulforaphane inhibits mitotic clonal expansion during adipogenesis through cell cycle arrest [J]. *Obesity*, 2012, 20(7): 1365–1371.
- [43] YAO A, SHEN Y, WANG A, *et al*. Sulforaphane induces apoptosis in adipocytes via Akt/p70s6k1/Bad inhibition and ERK activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4): 696–701.
- [44] VALLI V, HEILMANN K, DANESI F, *et al*. Modulation of adipocyte differentiation and proadipogenic gene expression by sulforaphane, genistein, and docosahexaenoic acid as a first step to counteract obesity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. DOI: 10.1155/2018/1617202
- [45] BATCHULUUN B, PINKOSKY SL, STEINBERG GR. Lipogenesis inhibitors: Therapeutic opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283–305.
- [46] CHEN H, TAN H, WAN J, *et al*. PPAR- γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Pharmacol Ther*, 2023. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108391
- [47] 荣灿, 胡云. 瘦素抵抗与糖尿病相关研究进展[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(10): 1008–1011.
- RONG C, HU Y. Research progress of leptin resistance and diabetes mellitus [J]. *Pract Geriatr*, 2021, 35(10): 1008–1011.
- [48] 张丽娟, 吴宇碧, 曾定元, 等. 脂联素、瘦素及其受体基因多态性与妊娠期糖尿病患病关联性分析[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(5): 598–605.
- ZHANG LJ, WU YB, ZENG DY, *et al*. Analysis of association between polymorphism of adiponectin, leptin and their receptor genes and gestational diabetes mellitus [J]. *J Reprod Med*, 2022, 31(5): 598–605.
- [49] RANAWEERA SS, NATRAJ P, RAJAN P, *et al*. Anti-obesity effect of sulforaphane in broccoli leaf extract on 3T3-L1 adipocytes and ob/ob mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2021. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108885
- [50] CHEN J, BAO C, KIM JT, *et al*. Sulforaphane inhibition of adipogenesis via hedgehog signaling in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(45): 11926–11934.
- [51] CHOI KM, LEE YS, KIM W, *et al*. Sulforaphane attenuates obesity by inhibiting adipogenesis and activating the AMPK pathway in obese mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(2): 201–207.
- [52] SHAWKY NM, PICHAVARAM P, SHEHATOU GSG, *et al*. Sulforaphane

- improves dysregulated metabolic profile and inhibits leptin-induced VSMC proliferation: Implications toward suppression of neointima formation after arterial injury in western diet-fed obese mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 32: 73–84.
- [53] SHAWKY NM, SEGAR L. Sulforaphane improves leptin responsiveness in high-fat high-sucrose diet-fed obese mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 835: 108–114.
- [54] ALTHANHER AR. An overview of hormone-sensitive lipase (HSL) [J]. *Sci World J*, 2022. DOI: 10.1155/2022/1964684
- [55] LEE JH, MOON MH, JEONG JK, *et al.* Sulforaphane induced adipolysis via hormone sensitive lipase activation, regulated by AMPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(4): 492–497.
- [56] MASUDA M, YOSHIDA-SHIMIZU R, MORI Y, *et al.* Sulforaphane induces lipophagy through the activation of AMPK-mTOR-ULK1 pathway signaling in adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 106: 109017.
- [57] TANIA M, BRUNO C, CARLOS V, *et al.* Potential effects of sulforaphane to fight obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(8): 2837–2844.
- [58] CAROBBIO S, GUENANTIN AC, SAMUELSON I, *et al.* Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(1): 91–103.
- [59] PRAVEDNIKOVA AE, SHEVCHENKO SY, KERCHEV VV, *et al.* Association of uncoupling protein (UCP) gene polymorphisms with cardiometabolic diseases [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 51.
- [60] ZHANG HQ, CHEN SY, WANG AS, *et al.* Sulforaphane induces adipocyte browning and promotes glucose and lipid utilization [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(10): 2185–2197.
- [61] LIU Y, FU X, CHEN Z, *et al.* The protective effects of sulforaphane on high-fat diet-induced obesity in mice through browning of white fat [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 665894.
- [62] PEREZ TI, CASTREJON TV, SOTO ME, *et al.* Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 17866.
- [63] YAAKOUB H, MINA S, CALEND A, *et al.* Oxidative stress response pathways in fungi [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 333.
- [64] ISLAM MA, MEDHA MM, NAHAR AU, *et al.* Cancer protective role of selected dietary polyphenols via modulating Keap1/Nrf2/ARE and interconnected signaling pathways [J]. *Nutr Cancer*, 2023, 75(4): 31–38.
- [65] KUBO E, CHHUNCHHA B, SINGH P, *et al.* Sulforaphane reactivates cellular antioxidant defense by inducing Nrf2/ARE/Prdx6 activity during aging and oxidative stress [J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7(1): 14130.
- [66] CHEN X, JIANG Z, ZHOU C, *et al.* Activation of Nrf2 by sulforaphane inhibits high glucose-induced progression of pancreatic cancer via AMPK dependent signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(3): 1201–1215.
- [67] ZHANG YJ, WU Q. Sulforaphane protects intestinal epithelial cells against lip polysaccharide-induced injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4349–4360.
- [68] ZHANG Z, WANG S, ZHOU S, *et al.* Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 77: 42–52.
- [69] HUO L, SU Y, XU G, *et al.* Sulforaphane protects the male reproductive system of mice from obesity-induced damage: Involvement of oxidative stress and autophagy [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2019, 16(19): 3759.
- [70] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, *et al.* Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43–63.
- [71] WU LY, ASHRAF MHN, FACCI M, *et al.* Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(18): 7094–7099.
- [72] KAWA T, AUTIERI MV, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(3): C375–C391.
- [73] QIN Z, TANG J, HAN P, *et al.* Protective effects of sulforaphane on di-n-butylphthalate-induced testicular oxidative stress injury in male mice offsprings via activating Nrf2/ARE pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 82956–82967.
- [74] GREANEY AJ, MAIER NK, LEPPLA SH, *et al.* Sulforaphane inhibits multiple inflammasomes through an Nrf2-independent mechanism [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(1): 189–199.
- [75] SUBEDI L, LEE JH, YUMNAM S, *et al.* Anti-Inflammatory effect of sulforaphane on LPS-activated microglia potentially through JNK/AP-1/NF- κ B inhibition and Nrf2/HO-1 activation [J]. *Cells*, 2019, 8(2): 194.
- [76] DELAUX PM, SCHORNACK S. Plant evolution driven by interactions with symbiotic and pathogenic microbes [J]. *Science*, 2021, 371: 6531–6605.
- [77] KENNEDY EA, HOLTZ LR. Gut virome in early life: Origins and implications [J]. *Curr Opin Virol*, 2022, 55: 101233.
- [78] CHENG Z, ZHANG L, YANG L, *et al.* The critical role of gut microbiota in obesity [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1025706.
- [79] NAGATA N, XU L, KOHNO S, *et al.* Glucoraphanin ameliorates obesity and insulin resistance through adipose tissue browning and reduction of metabolic endotoxemia in mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66(5): 1222–1236.

(责任编辑: 张晓寒 于梦娇)

作者简介

王 阳, 硕士研究生, 主要研究方向为营养与食品安全。

E-mail: 15539341815@163.com

朱 毅, 副教授, 博士生导师, 主要研究方向为营养与食品安全。

E-mail: zhuyi@cau.edu.cn