

二十八烷醇的生理功能与应用进展

王晓红¹, 刘进丰¹, 徐涛², 刘金荣³, 金杰⁴, 龚秀清¹

¹上海大学材料基因组工程研究院, 上海 200444; ²湖州圣涛生物技术有限公司, 浙江湖州 313000;

³湖州多邦健康科技有限公司, 浙江湖州 313000; ⁴浙江鼎健生物科技有限公司, 浙江湖州 313000)

摘要:二十八烷醇主要以蜡酯形式存在于米糠、甘蔗等天然植物中, 已被广泛应用于食品、药品、日化等众多行业。研究表明, 二十八烷醇具有抗疲劳、促进代谢、防治动脉硬化、防治帕金森综合症、阿兹海默病等多种生理功能。本文主要综述了二十八烷醇的理化性质、生理功能、分布与提取方法, 并展望了其应用前景。

关键词:米糠脂肪醇; 二十八烷醇; 抗动脉硬化; 帕金森综合症

二十八烷醇(octacosanol)是一种天然存在的饱和直链脂肪醇, 为米糠脂肪醇(高级烷醇的总称)的一种。早在1937年, 人们从小麦胚芽中提出了二十八烷醇, 后来发现其主要分布在动物的表皮内脏中和植物的根、茎、叶和壳等组织中。自Crenton于1949年表明二十八烷醇是一类良好的生物活性化合物^[1], 并且具有优异的性能, 大量的研究学者致力于该物质提取制备^[2]、生理功能的研究于应用^[3-7]。就目前而言, 该物质的性能主要表现在: (1) 增强耐力, 抗疲劳; (2) 促进新陈代谢; (3) 耐缺氧; (4) 降血脂, 防止动脉硬化; (5) 抑制肝脏氧代谢紊乱与急性肝损; (6) 抗炎; (7) 抗肿瘤; (8) 改善睡眠质量; (9) 治疗帕金森症; (10) 促进皮肤血液循环, 防治皮肤病; (11) 影响动物的生长以及生殖功能等。因此该物质作为一类天然的健康添加剂, 具有相当光明的发展前景, 目前已经在天然保健品、药品、运动饮料、化妆品、动物饲料中广泛应用。其研发和提纯也发展为国内与国外的研究重点, 目前提纯该物质常见的方法主要包括精馏法^[8]、结晶法^[9]、分子蒸馏法^[10]和超临界CO₂萃取^[11]。本文综述了二十八烷醇的生理功能以及提取手段等方面的研究进展, 并对其应用前景做出了展望。

1 二十八烷醇的生理功能

二十八烷醇之所以有较为广泛的生物学功能和较高的临床应用价值, 在于它具有极好的生物安全性, 对小鼠口服灌胃给药并进行毒性研究, 发现其LD₅₀值可达到18 000mg/kg, 从数值上看是我们平时食用盐LD₅₀值的6

倍, 说明其安全性很高。自Crenton于1949年表明二十八烷醇是一类良好的生物活性化合物^[1], 并且具有优异的性能, 大量的研究学者致力于该物质生理功能的研究于应用^[4]。

1.1 增强耐力, 抗疲劳, 抗缺氧

经过多方证实, 二十八烷醇被誉为是能够缓解身体疲劳并具有良好的生物活性的一种化合物。研究表明, 该物质能够提升人体的耐力、快速恢复体力^[12-16], 以及改善活动后的体液内的相关生理指标等动能。钟耕等人的探究发现, 该物质能够延长小鼠负重游泳时长, 升高其体液中肝糖原的含量, 并且能够显著减小小鼠活动后血清内的尿素浓度^[17]。此外, 杨小英等人的研究发现, 该物质可以有效减弱超负荷运动后心肌脂质过氧化的影响, 同时提升大鼠体内的抗氧化酶SDT的生物活性, 防止心肌受损, 两者协同作用, 使得小鼠的抗疲劳能力大大提高^[18]。同时, 他们还发现该物质可以调控运动疲劳性大鼠的心肌内分泌能力, 可有效地保护心脏, 增强小鼠耐力^[19]。最近, 董艳国等人的研究结果进一步表明了二十八烷醇具有缓解小鼠疲劳的作用^[20]。他们发现服用二十八烷醇的小鼠, 运动一段时间后体内的血乳酸(Lactic acid)和尿素氮(Blood urea nitrogen)含量明显下降, 表明小鼠机体运动负荷能力提高。此外, 乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase)的活性增大, 并且肌糖原和肝糖原的储备量也明显增加, 表明该物质能够增大小鼠的能量储备, 从而起到增进体能、缓解疲劳的效果。

二十八烷醇有助于机体在缺氧条件下的耐受性, 提

基金项目: 上海科委-上海浦江人才项目(项目编号: 17PJ1402800)。

通信作者: 龚秀清(1981—), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 先进生物功能材料。

作者简介: 王晓红(1993—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 基于微流控技术的材料制备。

高机体在高原条件下的作业能力。高钰琪等人对驻 3 700m 高原 1 年以上的 38 位健康男性采用双盲法划分成实验组和对照组测试二十八烷醇对高原军事作业能力的影响^[21]。结果表明服用二十八烷醇微胶囊的测试者静止和运动时的心率均显著降低, 90W 踏车运动血氧饱和度也明显上升, 证实了二十八烷醇能够提高血液中氧的储备, 从而提高人体的劳动力。他们还观察了缺氧条件下, 两组小鼠的心脑组织的微结构, 实验结果发现喂食二十八烷醇的小鼠心脏、大脑组织的水肿情况远远小于对照组。二十八烷醇可以保护缺氧状态下的心脑组织, 有益于维持密闭缺氧条件下心脑组织正常功能^[22]。

1.2 促进新陈代谢与减肥

二十八烷醇具有促进机体新陈代谢的功能^[23-24]。研究发现, 该物质不仅能够加速大鼠在运动时的肌糖原的消耗以及脂肪代谢^[25], 还能够有效增强大鼠心肌以及 PFK、NADH-Tr、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 以及 ATP 酶的活性, 尤其对 ATP 酶的活性增强作用最为明显^[26], 由此表明该物质可以加速小鼠的心肌以及骨骼肌的能量消耗。摄入适量的该物质, 大鼠体内的肾上腺素和胰高血糖素的分泌明显提高, 同时增大了肝和肌肉里的 GS 的表达, 该种基因的充分表达促进了机体内糖原的代谢^[27]。

北京体育大学^[15]曾对 32 名运动员服用二十八烷醇进行 35 天的减重试验, 该试验分低, 中, 高剂量组和对照组, 中剂量组的减肥效果最为明显, 具平均体重下降 2, 45kg, 脂肪下降 2, 27kg, 体脂率下降 2, 09%。该研究还证明该物质对人体瘦素受体的作用及其良好减肥减脂效果。

1.3 降血脂, 降胆固醇

“三高”是威胁现代人类健康的一类发病率较高的病症。早在 2006 年, 钟耕等人已经证实二十八烷醇具有降低血脂的功能^[17]。祁晓鸣等人提出, 二十八烷醇的降血脂功效与用量有关, 较高用量的该物质可以显著减小血清中的 TG、TC 以及 LDL-C 含量, 对 HDL-C 没有明显作用; 而低剂量的仅对血清里的 TC 浓度有影响^[28]。Dev K. Singh 等人的研究提出, 二十八烷醇降低血清中的胆固醇含量^[29], 是通过 AMP-激酶的磷酸化来激活酶活性, 从而减小 HMG-CoA 酶活性, 达到控制血清中胆固醇合成的目的。Simonetta Oliaro-Bosso 等人合成二十碳醇和二十八碳二烯醇, 用于调节 HMGCoA 酶的活性, 用于控制血清中胆固醇含量^[30]。Giuseppe Marazzi 等人制备出一种含有二十八烷醇的多效混合营养剂, 可以显著降低高胆固醇老年患者胆固醇血症, 并且表现出极高的安全性和耐受性^[31]。此外, 该物质还被用于高

胆固醇儿童的治疗, 在该类儿童的膳食中加入此类活性成分, 可以调节儿童血清内的胆固醇量^[32]。

国内外许多研究与临床试验已证明: 二十八烷醇在治疗二型高血脂方面的效果等同于或高于普通的降血脂药物, 且副作用小, 耐受性更好。有试验随机选取了 3 万多名患者进行分组, 对其分别施行短期或者长期治疗, 结果发现高级脂肪烷醇的降脂效果出人意料, 其能够快速有效并安全的减少患者体内的胆固醇水平, 实在是现已知的缓解高胆固醇的生物制品中最为健康、疗效最好的物质。经试验数据分析表明, 当首次短期 (6~8 周) 使用高级烷醇混合物制品进行治疗时, 胆固醇含量明显降低; 然而若是继续使用该混合物治疗 (2 个月) 并加大使用剂量 (20mg), 会发现 LDL 的含量虽然能够降低约 25%~30%, 但是 HDL 的含量则会明显升高 15%~25%。

1.4 抗动脉硬化

在动物体内进行研究之后, 又有学者以人为试验对象对二十八烷醇进行了深入研究, 发现其对于治疗人体动脉粥样硬化造成的血管损伤具有一定的缓解、辅助效果。病理研究认为 LDL 结构的氧化修饰是造成动脉粥样硬化的最主要因素: 由于脂类物质被过氧化物类物质, 并对 LDL 脱辅蛋白质结构进行修饰, 最终导致其被巨噬 cell 吞噬从而引发动脉粥样硬化。Fraga 等人经过试验研究发现二十八烷醇对于缓解、降低血液中脂质的过氧化作用有一定效果, 特别是对于 CCL 有遏制作用, 从而引起大鼠肝微粒体中脂类物质的过氧化表达; 与此同时, 其不仅能够削弱 VLDL 的氧化作用, 还可以阻遏 Cu²⁺ 诱导的大鼠脂蛋白发生过氧化反应^[33]。在动脉粥样硬化的小鼠日常膳食中添加二十八烷醇, 5 周后, 可以大大降低小鼠血清中的甘油三酯 (TG) 含量^[34]。何文森等人对饲喂二十八烷醇的大鼠进行不同周期的观察 (4、8、10 周) 的观察, 发现小鼠血清中的 TG、TC、LDL-C、TBA 的水平呈现出不同程度的下降, 表明二十八烷醇可以有效降低血清中的脂肪含量, 并且 TBA 含量的下降表明二十八烷醇可以预防肝功能硬化^[35]。

1.5 抗炎, 提高免疫功能抗肿瘤

研究表明, 二十八烷醇对于机体的炎症反应和疼痛缓解也有一定效果^[36]。有学者曾经从亚马逊当地一类用于医治疟疾的 *Sabicea species* 的叶子中分离得到了二十八烷醇, 经试验证明, 该物质有镇痛和消炎的功效^[37]。这是首次发现该物质是一类抗炎活性化合物。从月见草油的非三酰甘油部分中分离出来的长链脂肪醇物质, 其中二十八烷醇占 7.64%^[38]。这些混合物经试验表明, 可以有效地抑制白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因

子 α (TNF- α) 的分泌,从而达到消炎抗肿瘤的作用。此外,该物质还可以有效降低结肠炎小鼠患者结肠损伤率,阻碍炎症因子的表达,从而达到预防的功效^[39]。在体外,二十八烷醇给药显著降低了促炎细胞因子的 mRNA 或蛋白质的表达以及 c-Jun N 端激酶和 p38 的磷酸化,并且还部分阻止了脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 NF- κ B 和 AP-1 的易位^[40],达到治疗炎症的目的。二十八烷醇能够通过提高小鼠机体的 SRBC-DTH 以及脾脏指标,从而引起其脾组织中 T、B 淋巴 cell 的快速分裂增殖和 B cell 溶血素抗体的产生^[12]。有研究证明运动员若是每天在运动前食用 20mg 剂量的二十八烷醇,其血液中 T 淋巴 cell 的 CD4/CD8 值会显著增高,从而增强机体的免疫力^[41]。

1.6 防治帕金森综合症与阿兹海默病

二十八烷醇具有治疗帕金森病的潜在价值。我国已步入老龄化国家,阿兹海默病是影响老年健康最为常见的病种。而该类物质因为被证明安全性高,且对于神经系统具有一定保护、滋养作用,在防治阿兹海默病等疾病中的细胞损失方面具有良好的效果,已在老年神经病学领域中受到了人们的广泛关注。Wang Tao 等人研究二十八烷醇对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠的保护效果,并探讨该物质是否对前神经生长因子 (pro-NGF), NGF 和下游效应蛋白有影响^[42]。结果表明,服用该物质 (35-70mg / kg, 服用 14 天) 显著缓解了由 6-OHDA 诱导的大鼠的行为障碍,并剂量依赖性地保持了纹状体的自由基清除能力。二十八烷醇处理也有效地改善黑质纹状体系统中 TH 阳性神经元细胞的形态,并减少纹状体中 6-OHDA 诱导的凋亡细胞。此外,二十八烷醇显著阻断了 6-OHDA 诱导的 proNGF/p75NTR-分选蛋白死亡信号复合物及其下游效应蛋白的过多表达。同时,二十八烷醇阻止细胞存活引导因子 NGF, 以及其受体 TrkA 和 p-Akt 水平的降低。从而证实二十八烷醇对帕金森病症的治疗可能是通过调节体内 proNGF: NGF 和各自的受体 p75NTR: TrkA 的比率来改善神经微环境,以达到治疗的目的。此外他们还发现口服二十八烷醇 (100mg / kg) 显著改善了 MPTP 处理的小鼠的行为障碍,并显著改善了黑质中酪氨酸羟化酶阳性神经元细胞的形态表现。此外,二十八烷醇阻断了 MPTP 诱导的 p38MAPK 和 JNK 磷酸化,但阻断了 ERK1 / 2。这些发现暗示二十八烷醇提供的保护作用可能是通过阻断体内信号转导中 p38MAPK 和 JNK 的磷酸化来实现的。此外,二十八烷醇具有优异的耐受性,可能被认为是治疗帕金森病临床应用的候选药物^[43]。

1.7 治疗压力性失眠

Mahesh K. Kaushik 等人第一次证明了二十八烷醇是一种具有睡眠诱导潜力的强效抗压力化合物^[44]。二十八烷醇通过增加睡眠次数和减少尾流持续时间来诱导睡眠。二十八烷醇 (200mg / kg) 给药后血浆皮质酮水平显著减小,表明应激水平下降。二十八烷醇引起的应激小鼠睡眠-觉醒参数的变化与正常小鼠的值相当。总之,这些数据清楚地表明,尽管二十八烷醇不会改变正常的睡眠,但它作为天然化合物和食品原料的一部分,比合成药物具有优势,对人体没有副作用或不良反应,显然可以缓解压力并恢复受压力影响的睡眠。

1.8 防治骨质疏松症

二十八烷醇可以用于预防骨质疏松。Noam, MásR 等^[45]用去卵巢的大鼠作为实验模型,研究了分别给予不同实验组大鼠 30mg / (Kg · d) 的 17 β -雌二醇、50mg / (kg · d) 的普利醇、200mg / (kg · d) 的普利醇,90 天后的大鼠骨骼变化情况。在经过一段时间的饲养之后发现普利醇给药组大鼠的骨骼中 Ca²⁺ 的流失量有显著下降,骨小梁间的连接缝隙也有所收缩,不仅如此,大鼠体内骨小梁的数量和厚度也以极快的速度在增加,这些想象说明普利醇由于具有二十八烷醇结构,因此对于缓解、治疗绝经后妇女的骨质疏松症有一定的预防效果。Masuko^[23]等也以大鼠为试验对象,对其进行高碳脂肪醇混合物的饲喂试验,在饲养一个月后进行骨骼强度的测试,结果发现饲喂组鼠的骨骼断裂损坏指标可达到约 5.07 达因,相较于未曾饲喂组鼠的 4.70 达因,明显说明食用二十八烷醇能够增强动物机体骨骼的硬度。对两组鼠的骨骼成分进行分析比较发现给药组大鼠骨骼 cell 中 Ca²⁺ 和 P³⁺ 的浓度都有很大提升,从另一方面表明二十八烷醇对于缓解、治疗骨质疏松症具有一定作用。

1.9 抗肿瘤

G. Thippeswamy 等人首次报道了二十八烷醇可以作为一种新的抗血管生成和抗肿瘤药物,对体内血管生成试验具有抑制作用^[46]。该研究表明该物质有下述功能: (i) 阻碍内皮细胞和艾氏腹水肿瘤细胞的增殖, (ii) 阻碍胆管尿囊膜和角膜中血管生成因子诱导的新血管生成 (iii) 抑制体内生长的肿瘤细胞中腹水的分泌。作用机制为二十八烷醇通过肿瘤细胞抑制血管内皮生长因子向腹水中的分泌。在分子水平上,二十八烷醇显著抑制基质 MMPs 的活性和-bkappaNB 向核的转位。二十八烷醇抑制血管生成的机制反映了其对肿瘤血管生成和转移的作用。此外, Bingyang Chu 等人指出二十八烷醇通过抑制基质金属蛋白酶 (MMPs) 的活性和转录因子 (核因

子- κ B, NF- κ B) 向细胞核的转移,表现出极好地抗肿瘤活性^[47]。在该小组的研究中,利用聚(乙二醇)衍生的二十八烷醇共聚物作为药物载体来提高紫杉醇商业制剂的抗肿瘤活性和消除毒性。实验结果表明该类运载紫杉醇的胶束在体内有显著的抗肿瘤性能,在4T1乳腺癌中有较低的全身毒性。

1.10 抑制血小板凝集

经过调研发现,具有二十八烷醇结构的普利醇可能对于阻遏血小板的凝集有很好的效果。有研究在给蒙古跳鼠饲喂 200mg/kg 的普利醇后,经过长期饲养试验发现蒙古跳鼠由于大脑梗塞而造成的死亡数明显下降,究其原因可能是因为二十八烷醇降低了跳鼠体内由花生四烯酸、胶原和二磷酸腺苷(ADP)的浓度,从而阻遏了其共同引发的血小板的凝集作用^[32]。GastnoG 等人^[48]以患有糖尿病的老年人为研究对象,给他们以 10mg/d 的剂量食用普利醇 42d 后发现其血液中对于浓度为 1.5、3mmol/L 的花生四烯酸、1mmol/L 的 ADP 以及 0.5mmol/L 的胶原各自引起的血小板凝集的抑制程度分别可达到 45%、70%、20% 和 17%,数据证明二十八烷醇对于血小板的凝集有很好的抑制效果。Arruzazabal 等^[49]在此基础上又进行了不同浓度普利醇对血小板凝集作用抑制程度的影响,发现当普利醇浓度在 5~20mg 时,其对于血小板凝集为浓度依赖型抑制作用,随着浓度增高抑制率也增加;而当普利醇浓度 >20mg 时,其抑制作用开始逐渐呈现出稳定趋势,不会随浓度的变化大幅度改变。也就是说,普利醇对于血小板凝集相关的出血、凝血时间等指标都没有太大影响。在此研究之后,Menendez 又发现二十八烷醇对于抵抗肾上腺素引起的血小板凝集程度为 32.6%,远大于阿司匹林的 21.9%。

1.11 保护肝脏,心脏

二十八烷醇可减弱用四氯化碳(CCl₄)中毒的大鼠的肝损导致的氧代谢紊乱^[50]。给予 CCl₄ 中毒 6h 后的大鼠口服该物质(10, 50 或 100mg/kg),中毒 24h 后血清转氨酶活性增大,肝超氧化物歧化酶活性,过氧化氢酶活性和谷胱甘肽(GSH)含量降低,并且这些变化对剂量呈现依赖性关系。而未处理的大鼠的二十八烷醇(50 或 100mg/kg)降低了肝脏过氧化脂质(LPO)的浓度并增加了 GSH 浓度。这些结果表明该物质可以减少 CCl₄-中毒大鼠中与急性肝损进展相关的肝活性氧代谢紊乱,起到保护肝脏的作用。

二十八烷醇不仅能够保护肝脏,还具有保护心肌细胞线粒体、预防心肌出现损坏的作用。有试验表明,其不仅能够一定程度上增强大鼠的运动机能,有效调节

心肌细胞的内分泌,还能够减少力竭运动后大鼠心肌细胞线粒体内 MDA 的数量,增强 SOD 以及 GSH-Px 等抗氧化酶的活力状态。究其原因是因为在经历力竭运动之后,大鼠机体内会有很多自由基出现,这些自由基会对心肌细胞造成损害。而二十八烷醇则能够降低脂类物质的过氧化作用,从而减少自由基损害心肌细胞线粒体,保证细胞膜的完整性和结构特异性,最终达到保护心脏器官的目的^[51]。

1.12 治疗糖尿病

除却上述效用,二十八烷醇对于治疗糖尿病类疾病也具有相应的预防、缓解效果。降低血液中的 TC、TG、LDL-C 等的含量可用于治疗高胆固醇患者,缓解 II 型糖尿病症状。在已进行的体外研究中发现,从米糠类食物中提取出的普利醇由于含有大量二十八烷醇,从而能够促进大量胰岛素的产生^[52],达到降低血糖的作用。不仅如此,其还能够减弱患者体内的抗胰岛素指数、减少总/低密度脂蛋白的合成、降低患者血糖含量,同时缓解动脉血管的收缩^[53]。事实证明,对患有 II 型糖尿病的病人进行为期 8 周的洛伐他汀和普利醇给药治疗,其血液中 LDL-C、TG 等指标的浓度有明显下降^[54]。

1.13 对动物生殖系统以及生长的影响

L. Long 等人研究发现,在肉鸡的日常饲料中添加二十八烷醇可以显著提高饲料转化率以及肉鸡的体重,这些变化与二十八烷醇的添加量呈现出线性关系^[55]。实验数据表明二十八烷醇是一种潜在的有效且安全的饲料添加剂,它可以提高肉鸡的饲料效率和肉质,增加内脏和胸肌产量。此外,L. Long 等人还发现,日粮里添加二十八烷醇对蛋鸡产蛋能力,蛋品质,血清激素水平及生殖轴基因表达的具有显著影响^[56]。该项研究针对蛋鸡喂各种剂量的二十八烷醇,十周后,与对照组相比,饲喂该物质的蛋鸡蛋白含量、卵巢重量、小黄色卵泡和大白色卵泡的数量、蛋壳强度呈现不同程度的增加。此外,日常饲料中添加二十八烷醇,能够显著影响血清三碘甲状腺原氨酸、雌二醇、黄体酮等水平。摄入二十八烷醇,还可以促进蛋鸡卵泡里黄体生成素受体和催乳素受体的 mRNA 表达,并显著上调 F1 颗粒细胞的表达水平。Lei Long 等人研究发现^[57],二十八烷醇能促进断奶仔猪血液中碘甲状腺原氨酸(T3)、胰高血糖素(GU)、生长激素(GH)和肾上腺素(AD)的分泌,提高肌肉和肝脏组织中葡萄糖转运蛋白(GLUT-4)和腺苷单磷酸蛋白激酶(AMPK)的基因表达,通过激素和基因表达两条途径控制机体能量平衡,以提高生长性能,减轻断奶应激,减少腹泻的比例。这些信息可能为开发二十八烷醇作为一种安全高效的饲料添加剂以及在

家畜中应用的可能性提供理论支持，这表明该物质产品可以替代用作断奶仔猪日粮里的抗生素。

2 二十八烷醇的分布和提取

2.1 二十八烷醇的分布

二十八烷醇是一种天然的高级醇，主要是存在于动物的表皮内脏中和植物的根、茎等组织中。据相关报告可知，动物表皮和内脏中的二十八烷醇主要是以蜡和游离的状态存在，特别是羊毛蜡、动物皮脂和鱼卵等类动物脂质中分布相对较多。其中目前研究较多的是以蜡的形式存在的二十八烷醇，如羊毛蜡、虫胶蜡等，蜂蜡里该物质的含量相比较较高。而在植物的根、茎等组织里，这些植物主要包含水果、坚果和农产品。在水果里二十八烷醇主要是分布在果皮蜡质中，特别是苹果果皮里的含量较多，为 221.8 mg/kg。少数果肉里也含有少量的该物质，比如李子和葡萄，且该物质的含量分别为 7.1mg/kg 和 0.9mg/kg。在坚果中，二十八烷醇主要分布在榛子、花生、松子、瓜子和杏仁中，在松子和和榛子中含量较高，相对含量能达到 75.25% 和 64.9%。农作物中，主要存在于大麦、玉米和大米中，相对含量分别为 20.5%、68.8% 和 35.4%，且主要分布在农作物的胚芽和脱胚籽粒中。

2.2 二十八烷醇的提取

常见的制备方法主要包括精馏法^[8]、结晶法^[9]、分子蒸馏法^[10]和超临界 CO₂ 萃取^[11]等，本文将重点介绍分子蒸馏和超临界 CO₂ 萃取。

精馏法主要是利用各物质的沸点不同从而对目标产物的提取，该方法通常工艺要求较高，目标产物的纯度随精馏的次数增大而变高，但是精馏次数增大使得提取成本的变高，同时精馏次数有一个最大值，次数超过最大值后再增多并不能得到更纯的产物。关杏英采用常压蒸馏的方法从蜂蜡中提取二十八烷醇^[8]，蜂蜡经一系列的萃取、重结晶和过滤除杂过程后得到粗制品，粗制品中含有较多的如低碳醇、高碳醇和脂肪烃类的杂质，利用杂质的沸点不同采取常压蒸馏对粗制品进行分离提纯，最后获得较纯的二十八烷醇，常压蒸馏的方法具有设备简单，成本低的优点，但是产品纯度低，需要结合其他提纯方法才能得到更纯的产物。金宝渊等人使用减压精馏从蜂蜡里提取二十八烷醇^[58]。该方法选取的粗制品中杂质为低碳醇、高碳醇和脂肪烃，为了提取出目标物，采用精馏的方法，使用玻璃精馏柱，每次投料 100g 左右，最终能得到 30g 左右的二十八烷醇。

结晶法是将混合物溶于指定溶剂中，再冷却重结晶，控制冷却条件使得目标物质重结晶，从而提高其纯

度。宋建华等人采用结晶法从中国特产虫蜡里分离出一种含有二十八烷醇的产品^[9]，具体方法为：首先使用强碱对虫蜡进行皂化，再使用有机溶剂对混合溶液进行萃取，然后再对之后的混合物进行重结晶，重结晶采用脂肪烃、酮、苯和醇类中的一种或两种以上的混合物作为溶剂，最终烘干后得到二十八烷醇。同样雷同康也使用结晶法提取该物质，其提取流程为：首先用氢氧化钾对甘蔗蔗蜡进行皂化，分离出有机相后用乙醇作为溶剂重结晶，最后烘干得到含量高达 70% 左右的二十八烷醇混合物。

分子蒸馏法是一种在真空下操作的方法，该条件下蒸汽分子的平均自由程大于蒸发表面与冷凝表面间的距离，不同种类的物质分子运动过程中的平均自由程也是不同的，因此可以根据此差异达到分离不同物质的目的。该方法常压蒸馏、减压蒸馏相比，有明显的优势，如蒸发温度低，效果好，无污染，最重要的是由于原理不同，使得常压和减压蒸馏不能分离的物质可以采用该方法进行分离。缺点则是装置较复杂，成本高。许松林等采用分子蒸馏法从蜂蜡中提取该物质^[10]，该方法以皂化的蜂蜡为原材料，选用蒸发面与冷凝面之间的间隔为 2~15cm 的短程蒸发器，压力为 0.01~10Pa，蒸发温度为 110~200℃，冷却温度 -15~80℃，对原料进行分子蒸馏，最终得到的产物的含量为 80.3%。该方法的优点是可以采用残液作为下次蒸馏的原料进行反复蒸馏，从而提高产物的最终收率。张相年等人也通过分子蒸馏法进一步提纯高碳醇粗制品^[59]，选取的温度为 200℃，压力为 0.5Pa，最终得到的产物中高碳醇含量高达 96%，其中二十八烷醇为 16.7%。

超临界流体是指温度、压力达到超临界点以上时保持特殊形态的流体，此时流体表现出对物质进行选择性溶解的能力，其中由于超临界 CO₂ 具有绿色环保，价格低廉、无毒、易与溶质分离和超临界条件易得等优点，超临界萃取一般都选取 CO₂ 作为萃取剂。超临界 CO₂ 萃取具有纯度高，适用范围广等优点，但同时成本较高，目前参数不完善限制了该方法的发展。陈渭萍采用超临界 CO₂ 萃取从蔗渣里成功分离了二十八烷醇^[60]，分析了超临界 CO₂ 萃取方法中温度、压力、流量、时间和提携剂对萃取率的影响。张磊等人使用超临界 CO₂ 方法成功从米糠里分离了二十八烷醇^[61]，分析了不同温度、压力和时间下对萃取的影响，最终综合分析得到最优参数为：萃取压力 50Pa，萃取温度 40℃，萃取时间 50min。在该条件下获得的目标物纯度较高。随着分子蒸馏法和超临界 CO₂ 萃取的发展，单一的提取方法不再满足于工艺要求，可以尝试将两者相结合，从而提高提

取收率,得到纯度更高的目标物。

3 二十八烷醇的应用与前景

3.1 二十八烷醇的应用

二十八烷醇有着丰富的生理功能,如:(1)增强耐力,抗疲劳;(2)促进新陈代谢;(3)耐缺氧;(4)促进脂肪分解,防止动脉硬化;(5)减弱肝脏活性氧代谢紊乱与急性肝损伤;(6)抗炎;(7)抗肿瘤;(8)改善睡眠质量;(9)治疗帕金森症;(10)促进皮肤血液循环,防治皮肤病;(11)影响动物的生长以及生殖功能等,因此具有很高的应用价值。目前在食品添加剂和药物方面应用很广,如林小晖在苦荞麦饮料中添加二十八烷醇^[62],使得苦荞麦饮料具有消除疲劳、增强体力和耐力的功效,丰富了饮料功能性,提高了竞争力。张泽生和刘薇发明了一种添加二十八烷醇的咖啡伴侣^[63],该配方中含有不超过1%的二十八烷醇粉末,能起到抗疲劳、增强体力和降低胆固醇的作用,满足人民日益增长的需求。Gladys Castaño等人研究了二十八烷醇在临床上的应用^[64],他们发现以二十八烷醇为代表的多廿烷醇在老年高胆固醇血症患者的治疗中有效,安全性高且耐受性良好。高文祥等人成功将二十八烷醇应用在制备防治高原红细胞增多症药物中^[65],他们将纯度高达98%的二十八烷醇和羧甲基淀粉按一定比例混合后装入胶囊中,使得胶囊能够有效降低长时间慢性缺氧引起的红细胞增加,且无毒副作用。

除了在食品添加剂和药物方面之外,二十八烷醇在运动饮料和护肤品行业也有很重要的应用。杨飞等人发明了一种添加有二十八烷醇的饮料^[66],其中添加量为0.1mg-5mg,该饮料可以迅速恢复体能,减轻疲劳感,增强人体的运动能力,是一种典型的运动型饮料。该物质可以加速皮肤的血液循环,治疗皮肤病,在化妆品中添加可以起到护肤的作用。

3.2 二十八烷醇的前景展望

二十八烷醇在植物和动物中均有少量分布,特别是在农作物中,虽然含量相对较少,但是我国为农业大国,农产品产量巨大,所以从小麦、大米等提取二十八烷醇有一定的现实意义。由于二十八烷醇丰富优异的功能性,以二十八烷醇为基础开发药物,应用于临床医学具有很广的研究空间。功能性饮料类似于“尖叫、红牛、维他命水、力保健、佳得乐、东鹏特饮”等,大部分添加了牛磺酸和咖啡因,若过量饮用难免会产生负面影响,相比之下二十八烷醇对身体无害,同时也能起到一定的提神抗疲劳作用,因此二十八烷醇可以弥补目前市场上的功能性饮料的不足。但是目前二十八烷醇的应

用主要受几个因素限制:(1)制备提取工艺不成熟,消耗大,成本高;(2)二十八烷醇的毒理学安全性研究还是停留在动物实验上,临床应用较少。为了解决上述问题,二十八烷醇的未来发展方向必须是首先优化提取纯化工艺,可以尝试结合多种纯化工艺,取长补短,建立一种成熟的提取纯化技术。同时加快该物质的临床研究进程,将理论应用在实际临床试验中,收集相关数据,加快二十八烷醇的研究进程。尽可能充分利用好该物质的众多功能,为社会带来相应的经济效益。◇

参考文献

- [1] Crenton T K. The physical effect of wheat germ oil on human in exercise [J]. Illinois: Charles C Thomas Press, 1976
- [2] 李琴梅. 二十八烷醇的提取与分布 [J]. 食品安全质量检测学报, 2013,4(1):279-282.
- [3] 孙赞, 张慧颖, 饶高雄. 天然二十八烷醇的研究与开发进展 [J]. 云南中医学院学报, 2006,29(5):52-54.
- [4] 郭天一, 罗非君. 二十八烷醇生理功能研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2017,30(3):26-30.
- [5] 毛佳, 陈建华, 黄少烈. 二十八烷醇的研究进展 [J]. 广东化工, 2007,34(3):56-57.
- [6] 杨浩, 蔡力创, 向洋等. 活性物质二十八烷醇的研究与应用进展 [J]. 精细化工中间体, 2011,41(5):7-9.
- [7] 段琼芬, 马李一, 郑华等. 几种高级烷醇的研究概述 [J]. 林产化工通讯, 2005,39(2):42-46.
- [8] 关杏英. 从蜂蜡中提取二十八烷醇及分离 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011,9(16):141-142.
- [9] 宋建华. 一种天然直链高级醇的制造方法: 200410041810.8[P]. 2005-8-25.
- [10] 许松林. 从蜂蜡提取的高级脂肪醇混合物及分离提纯方法: 03110099.6[P]. 2003-10-22.
- [11] 杜红霞. 二十八烷醇研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2005,5(6):13-15.
- [12] 曹志然, 李利平, 徐月清等人. 二十八烷醇对实验动物免疫功能及游泳耐力的影响 [J]. 食品科学, 2004,25(7):158-159.
- [13] Enoki T, Sagawa H, Tominaga T et al. Drugs, foods or drinks with the use of algae-derived physiologically active substances: 0105029 A1 [P], U. S. Patent, 2003.
- [14] 陈芳, 陈广华, 田泽等. 二十八烷醇提取物的抗疲劳作用研究 [J]. 营养学报, 2006,28(3):269-270.
- [15] 巫苗苗. 服用二十八烷醇对运动员某些生化指标的影响 [D]. 北京: 北京体育大学, 2007.
- [16] 陈芳. 米糠中二十八烷醇的提取精制及其抗疲劳功能的研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2003.
- [17] 钟耕, 魏益民. 含二十八烷醇油胶囊缓解体力疲劳、降

- 血脂功能研究 [J]. 中国粮油学报, 2006, 21(5): 89-92.
- [18] 杨小英, 刘华钢, 林敬松等. 二十八烷醇制剂对运动性疲劳大鼠生化及心肌抗氧化指标影响研究 [J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(3): 273-275.
- [19] 杨小英, 李华钢, 林敬松等. 二十八烷醇制剂对运动性疲劳大鼠自由基代谢和心脏内分泌功能的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 652-653.
- [20] 董艳国, 仇梓冰. 二十八烷醇缓解小鼠体力疲劳的作用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(4): 386-389.
- [21] 刘福玉, 周其全, 高钰琪等. 二十八烷醇增强高原军事作业能力的现场实验研究 [J]. 西南国防医药, 2009, 19(7): 670-671.
- [22] 刘福玉, 王坤平, 高钰琪等. 二十八烷醇对缺氧大鼠保护作用的初步研究 [J]. 西南国防医药, 2010, 20(6): 649-651.
- [23] 杨浩. 二十八烷醇的制备及其对机体能量代谢的影响和机理研究 [D]. 长沙: 长沙理工大学, 2012.
- [24] 向洋, 杨浩, 吴信等. 二十八烷醇调控机体能量代谢研究与应用进展 [J]. 新乡学院学报, 2012, 29(1): 44-46.
- [25] KATO S, KARTIMO KI, HASEGAWA S. Octacosanol Affects Lipid Metabolism in Rats Fed on a High Fat Diet [J]. British Journal of Nutrition, 1995, 73: 433-441.
- [26] 霍君生, 韩雅珊, 石阶平等. 二十八烷醇对小鼠心肌及骨骼肌能量代谢的影响 [J]. 中国农业大学学报, 1993, 1(3): 5-7.
- [27] 向洋, 杨浩, 李利龙等. 二十八烷醇调控大鼠机体 GS 基因表达量研究 [J]. 新乡学院学报 (自然科学版), 2012, 29(1): 47-51.
- [28] 祁晓鸣, 刘炳辰, 吕蓉等. 二十八烷醇降血脂作用研究 [J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(4): 14-15.
- [29] Dev K. Singh, Li Li, and Todd D. Porter. Policosanol Inhibits Cholesterol Synthesis in Hepatoma Cells by Activation of AMP-Kinase [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 318(3): 1020-1026.
- [30] Simonetta Oliaro-Bosso, Emanuela Calcio Gaudino, Stefano Mantegna et al. Regulation of HmgcoA reductase activity by policosanol and octacosadienol, a new synthetic analogue of octacosanol [J]. 2009, 44(10): 907-916.
- [31] Giuseppe Marazzi, Luca Cacciotti, Francesco Pelliccia et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients [J]. 2011, 28(12): 1105-1113.
- [32] Guardamagna, F. Abello, V. Baracco et al. The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols [J]. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2011, 21(6): 424-429.
- [33] 国植, 徐莉. 天然高级烷醇混合物: 来自甘蔗蜡的降胆固醇新药 [J]. 国外医药 (植物药分册), 2001(06): 231-236.
- [34] Zuyuan Xu, Evelyn Fitz, Natalie Riediger et al. Dietary octacosanol reduces plasma triacylglycerol levels but not atherogenesis in apolipoprotein E-knockout mice [J]. Nutrition Research, 2007, 27: 212-217.
- [35] 何文森, 司晓静, 王慧慧等. 二十八烷醇调节大鼠脂质代谢的研究 [J]. 现代食品科学, 2016, 32(10): 28-33.
- [36] 郭天一. 正二十八烷醇抗炎作用的机理研究 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2017.
- [37] Anderson Marques de Oliveira, Lucia M. Conserva, Jamilyle N. de Souza Ferro et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of octacosanol from the leaves of *Sabicea grisea* var. *grisea* in mice [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13: 1598-1611.
- [38] S. Montserrat-de la Paz, M. D. García-Giménez, M. Ángel-Martín et al. Long-chain fatty alcohols from evening primrose oil inhibit the inflammatory response in murine peritoneal macrophages [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 151: 131-136.
- [39] 郭天一, 罗非君, 王龙等. 正二十八烷醇抑制 DSS 诱导的小鼠结肠炎症及其分子机理 [J]. 粮食与油脂, 2017, 30(2): 31-36.
- [40] Tianyi Guo, Qinlu Lin, Xinhua Li et al. Octacosanol attenuates inflammation in both RAW264.7 macrophages and a mouse model of colitis [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65: 3647-3658.
- [41] 李少英. 服用二十八烷醇对自行车运动员免疫力功能的影响 [D]. 济南: 山东师范大学, 2007.
- [42] Tao Wang, Yanyong Liu, Pingping Zuo et al. Protective effects of octacosanol on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats via regulation of ProNGF and NGF signaling [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2010, 31(7): 765-774.
- [43] Wang Tao, Liu Yanyong, Yang Nan et al. Anti-parkinsonian effects of octacosanol in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine-treated mice [J]. Neural Regeneration Research, 2012, 7(14): 1080-1087.
- [44] Mahesh K. Kaushik, Kosuke Aritake, Masashi Yanagisawa et al. Octacosanol restores stress-affected sleep in mice by alleviating stress [R]. Scientific Reports, 2017, 7: 8892.
- [45] Miriam Noa, Sarahí Mendoza, Rosa Más et al. Effect of policosanol on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in sprague-dawley rats. Drugs in R&D, 2003, 4(1): 29-35.
- [46] G. Thippeswamy, M. L. Sheela, Bharathi P. Salimath et al. Octacosanol isolated from *Tinospora cordifolia* downregulates VEGF gene expression by inhibiting nuclear transloc-

- tion of NF- κ B and its DNA binding activity [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 588 (2-3): 141-150.
- [47] Bingyang Chu, Ying Qu, Zhiyong Qian et al. PEG-derivatized octacosanol as micellar carrier for paclitaxel delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 500(1-2):345-359.
- [48] Castno G, Mas R, Arruzazabala ML et al. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. *International Journal of Clinical Pharmacology Research*, 1999, 19(4):105-116.
- [49] M. L. Arruzazabala, M. Noa, R. Menéndez, R. Más, D. Carbajal et al. Protective effect of policosanol on atherosclerotic lesions in rabbits with exogenous hypercholesterolemia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2000, 33(7):835-840.
- [50] Yoshiji Ohta, Koji Ohashi, Kazuo Yamada et al. Octacosanol attenuates disrupted hepatic reactive oxygen species metabolism associated with acute liver injury progression in rats intoxicated with carbon tetrachloride [J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2008, 42(2):118-125.
- [51] 于长青. 二十八烷醇抗大鼠心肌线粒体损伤的研究 [J]. *中国食品添加剂*, 2003, (2):35-37
- [52] Kaup R M, Khayyal M T, Verspohl E J. Antidiabetic effects of a standardized Egyptian rice bran extract [J]. *Phytotherapy Research*, 2013, 27(2):264-271.
- [53] Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome [J]. *World Journal of Cardiology*, 2012, 4(3):77-83.
- [54] CASTA? O G, MENÉNDEZ R, MÀS R et al. Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int. Clin. Pharmacol. Res.*, 2002, 22(3/4):89-99.
- [55] L. Long, S. G. Wu, F. Yuan et al. Effects of dietary octacosanol on growth performance, carcass characteristics and meat quality of broiler chicks [J]. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 29(10):1470-1476.
- [56] L. Long, S. G. Wu, F. Yuan et al. Effects of dietary octacosanol supplementation on laying performance, egg quality, serum hormone levels, and expression of genes related to the reproductive axis in laying hens [J]. *Poultry Science*, 2017, 96(4):894-903.
- [57] Lei Long, Shugeng Wu, Guanghai Qi et al. Effects of octacosanol extracted from rice bran on blood hormone levels and gene expressions of glucose transporter protein-4 and adenosine monophosphate protein kinase in weaning piglets [J]. *Animal Nutrition*, 2015, 1(4):293-298
- [58] 金宝渊, 尹升镇, 李汉沫等. 从长白山蜂蜡分离制备二十八烷醇 [J]. *延边医学院学报*, 1989, 12(4):256-258.
- [59] 张相年, 沈鸿刚, 李贤文等. 含二十八烷醇的高碳醇少量制备 [J]. *中国医药工业杂志*, 2002, 33(3):112-113.
- [60] 陈渭萍. 食品添加剂二十八烷醇超临界流体技术提取应用研究 [D]. 西安: 西北大学, 2003:1-56.
- [61] 张磊, 刘翠娟, 周凤英等. 米糠中二十八烷醇的提取研究 [J]. *佳木斯大学学报*, 2007, 25(6):851-853.
- [62] 林小晖. 含二十八烷醇的苦荞麦茶饮料的研制 [J]. *试验报告与理论研究*, 2010, 13(9):23-25.
- [63] 张泽生, 刘薇. 含有二十八烷醇的咖啡伴侣及其制备方法: 200610130481.3[P]. 2006-12-21.
- [64] Gladys Casta? o, Rosa Más, J. C. Fernández et al. Effects of Policosanol in Older Patients With Type II Hypercholesterolemia and High Coronary Risk [J]. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*, 2001, 56(3):186-192.
- [65] 高文祥, 高钮琪, 刘福玉等. 二十八烷醇在制备防治高原红细胞增多症药物中的应用: 200810069455.3[P]. 2008-03-11.
- [66] 杨飞, 刘薇, 原峰. 含有二十八烷醇的饮料及其制备方法: 200610013127.2[P]. 2006-01-25.

Research Advancement of Physiological Function and Application of 1-octacosanol

Wang Xiao-hong¹, Liu Jin-feng¹, Xu Tao², Liu Jin-rong³, Jin Jie⁴, Gong Xiu-qing¹

(¹ Minerals Genome Institute, Shanghai University, Shanghai 201800, China;

(² Huzhou Shengtao Biotech Llc., Huzhou 313000, China;

(³ Huzhou Duobang health technology Co., Ltd, Huzhou 313000, China;

(⁴ Zhejiang Dingjian Bio-tech Co., Ltd, Huzhou 313000, China)

Abstract: Octacosanol is mainly found in the form of wax esters in natural plants such as rice bran and sugar cane. It has been widely used in many fields including foods, pharmaceuticals, and pharmaceuticals industries. Studies have shown that octacosanol has many physiological functions such as promoting metabolism, protecting cardiovascular and promoting metabolism, anti-fatigue, hypoglycemic and lipid-lowering, regulating cardiovascular function, protecting the liver, anti-inflammatory and anti-tumor, and treating Parkinson's syndrome. This article mainly discusses the physicochemical properties, the physiological functions that have been studied and the distribution and extraction methods of octacosanol. It also has reviewed practical application and prospects of octacosanol.

Keywords: rice bran fatty alcohol; drop three high; anti arteriosclerosis; Parkinson's syndrome

(责任编辑 李婷婷)