

天然酪氨酸酶抑制剂研究进展： 种类及其构效关系

郑宗平, 兰山, 秦川, 袁昆, 陈洁*

(江南大学食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学食品安全与营养协同创新中心,
江苏无锡 214122)

摘要:酪氨酸酶广泛存在于生物体中,是调节生物体内黑色素合成的一个关键酶。然而,不正常的黑色素生成,会带来许多不利的影响。利用酪氨酸酶抑制剂对酪氨酸酶的活性进行抑制,进而抑制黑色素的产生,在医药、食品和化妆品等领域,是一种行之有效的办法。本综述对国内外报道的天然酪氨酸酶抑制剂进行系统的总结,并对它们的构效关系进行讨论,为开发酪氨酸酶抑制剂提供科学的参考。

关键词:酪氨酸酶,天然酪氨酸酶抑制剂,构效关系

Research progress in natural tyrosinase inhibitors: types and structure-activity relationships

ZHENG Zong-ping, LAN Shan, QIN Chuan, YUAN Kun, CHEN Jie*

(State Key Laboratory of Food Science and Technology, Synergetic Innovation Center of Food Safety and Nutrition,
Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Tyrosinase widely presents and that is a key enzyme in the organism, which plays important role in synthesis of melanin. However, excessive abnormal melanin will bring many adverse effects. Application of tyrosinase inhibitors has been one of the most popular and desirable strategies to control the excessive abnormal melanin in pharmaceutical, food and cosmetics. In this review, natural tyrosinase inhibitors were systematically summarized and their structure-activity relationships were also discussed, which would contribute to the future development of tyrosinase inhibitors.

Key words: tyrosinase; natural tyrosinase inhibitors; structure-activity relationships

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2014)08-0374-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2014.08.077

酪氨酸酶(EC 1.14.18.1),又名单酚氧化酶,为多酚氧化酶的一种,广泛存在于微生物、植物和哺乳动物中^[1-2]。酪氨酸酶通过催化作用,先使单酚羟基氧化成邻二酚,然后邻二酚在其催化下进一步被氧化成邻二醌类,然后再经过一系列复杂的非酶反应,最终生成黑色素;在这个过程中,酪氨酸酶起着关键的作用^[3-4]。黑色素广泛存在于生物体中。人体中产生的黑色素会使人体皮肤免受太阳紫外线的伤害^[5],同时,皮肤中不同黑色素的含量和种类决定人类的肤色和头发颜色,但过多黑色素分泌会引起严重的美容问题,如色斑、黑斑、老年斑等^[6]。对昆虫来说,酪氨酸酶由于在黑色素合成、伤口愈合、骨化等方面具有明显的作用,因而对昆虫的发育相当重要^[7]。在食品

加工过程中,酪氨酸酶由于催化反应导致新鲜水果、蔬菜和饮料产生褐变,从而降低其贮藏周期、营养价值和市场价值^[8]。而酪氨酸酶抑制剂可以抑制酪氨酸酶的活性,从而降低酪氨酸酶的不利影响。到目前为止,受限于有效性、安全性以及成本等因素,只有极少数酪氨酸酶抑制剂的被用于商业上。因此,在医药、食品和化妆品领域,目前迫切需要寻找安全和有效的酪氨酸酶抑制剂。

到目前为止,已经从菌类和高等植物中发现了许多天然酪氨酸酶抑制剂,如曲酸(kojic acid)^[9]和壬二酸(azelaic acid)^[10];而从高等植物中获得的酪氨酸酶抑制多数属于多酚类物质。多酚类物质是指至少含有一个苯环和一个或多个羟基取代的物质,它们至少可以分为16种不同的结构类型^[11-12]。本综述将重点介绍天然的酪氨酸酶抑制剂,尤其是多酚类酪氨酸酶抑制剂。

1 多酚类酪氨酸酶抑制剂

1.1 黄酮及其苷类

黄酮类广泛存在于蔬菜、水果、香料及药用植物

收稿日期:2013-08-27 * 通讯联系人

作者简介:郑宗平(1976-),男,博士,副教授,主要从事天然产物与食品科学方面的研究。

基金项目:2012年江南大学国家重点实验室自主课题(5812060204120150);中央高校基本科研业务费专项资金资助(JUSRP11220)。

中。到目前为止,已有发现超过5000种的黄酮类化合物^[13-14]。据报道,黄酮类物质对酪氨酸酶的抑制作用可能源于其含有可与铜离子结合的 α -酮基^[15]。有些研究已经明确了酪氨酸酶抑制活性和类黄酮的结构之间的关系^[15-17],即对于黄酮类物质来说,芳环上的羟基取代位置和数目都影响其酪氨酸酶的抑制活性,而位置的影响作用更大;此外,苷化和异戊烯基取代等因素也对抑制活性有影响。

1.1.1 黄酮及其苷类 尽管有许多黄酮及其苷类显示酪氨酸酶抑制活性,但只有少数一些具有很强的抑制活性,如artocarpesin(桂木生黄素)($IC_{50}=13.5\mu\text{mol/L}$), isoartocarpesin ($IC_{50}=21.1\mu\text{mol/L}$)和norartocarpetin ($IC_{50}=19.4\mu\text{mol/L}$)^[18-19];黄酮类苷元抑制活性明显强于相应的苷类化合物,说明黄酮类物质苷化后会显著降低其酪氨酸酶抑制活性,并且糖部分数目越大,其抑制活性降低越多^[15]。此外,异戊烯基取代后,黄酮类的酪氨酸酶抑制活性也会有所降低,并且其溶解性也随之降低,特别是异戊烯基与黄酮类母核上的羟基形成环状结构时,影响更加显著^[18];如化合物isocyclomorusin ($IC_{50}>260\mu\text{mol/L}$), albanin A ($IC_{50}>260\mu\text{mol/L}$), acycloartocarpin ($IC_{50}>288\mu\text{mol/L}$), cudraflavone C ($IC_{50}>260\mu\text{mol/L}$)^[18], acacetin ($IC_{50}=779\mu\text{mol/L}$)^[20], kuwanon A ($IC_{50}=131.8\mu\text{mol/L}$), morusinol ($IC_{50}>200\mu\text{mol/L}$)和neocyclomorusin ($IC_{50}=127.4\mu\text{mol/L}$)^[21]。另外,当5,7,2',4'位上的羟基被取代成甲氧基,其酪氨酸酶抑制活性也会降低^[22],如norartocarpetin ($IC_{50}=0.5\mu\text{mol/L}$)和artocarpetin ($IC_{50}=200.8\mu\text{mol/L}$),前者的抑制活性是后者的400倍,artocarpetin仅在7位为甲氧基取代,其他取代位置的取代基与norartocarpetin相同。基于之前作为酪氨酸酶抑制剂的黄酮类化合物,可以推断,羟基的位置对酪氨酸酶抑制活性有着重要作用,特别是当B环的2'和4'同时由羟基取代时,它们的酪氨酸酶抑制活性大大增强^[22-23],如steppogenin ($IC_{50}=0.6\mu\text{mol/L}$)^[22],而naringenin(柚皮素) ($IC_{50}>800\mu\text{mol/L}$)^[23],前者为B环的2'和4'同时由羟基取代,后者仅B环的4'羟基取代。

1.1.2 黄酮醇及其苷类 相对于黄酮类,黄酮醇类由于C环3位被羟基取代而显示较弱的抑制活性,这可能是由于3位羟基阻碍酪氨酸酶的淬灭能力^[15]。黄酮醇类通过不同途径对酪氨酸酶的活性产生影响,如槲皮素(quercetin)和山奈酚(kaempferol)作为一个辅助因子而不直接抑制酪氨酸酶的活性,而高良姜素(galangin)则直接抑制酪氨酸酶活性^[24]。研究表明,在低浓度时,黄酮醇类常常比其相应苷类具有较好的酪氨酸酶抑制活性,但在高浓度时,由于苷类具有较好的溶解度,使其显示较好的酪氨酸酶抑制活性^[24]。黄酮醇苷通常显示较弱的抑制活性,这是由于连接在黄酮母核(特别是3位)上的糖单元,会阻碍其母核靠近酪氨酸酶的活性位点。随着取代糖数目的增加,其酪氨酸酶抑制活性将进一步降低^[25]。

1.1.3 查耳酮及其苷类 Khatib等^[16]和Nerya等^[26]对查耳酮及其类似物进行研究,并进一步研究其构效

关系。Nerya等研究表明,对于查耳酮类化合物来说,芳环上羟基的位置对酪氨酸酶抑制活性影响最大;与A环相比较,B环被2',4'-间苯二酚羟基取代对抑制活性有重要影响,A环和B环都被间苯二酚羟基取代,活性可以进一步增强^[16]。另外,异戊烯基取代会降低其抑制活性^[26]。如2,4,2',4'-四羟基查耳酮,其在A环的2位和4位,B环的2'位和4'位被羟基取代,是目前得到的活性最好的化合物($IC_{50}=0.06\mu\text{mol/L}$),morachalcone A是2,4,2',4'-四羟基查耳酮的A环3位多了一个异戊烯基取代,其活性相应减弱($IC_{50}=0.14\mu\text{mol/L}$)^[27]。

1.1.4 二氢黄酮及二氢黄酮醇类 一些从甘草中获得的二氢黄酮及二氢黄酮醇类化合物显示很好的酪氨酸酶抑制活性,它们大部分都具有B环2'和4'羟基取代^[28-29]。Son等研究表明,A环的8位被lavandulyl或hydrolavandulyl基团取代,或5位被羟基或甲氧基取代,是影响酪氨酸酶抑制活性的重要因素,当这些位置有这些基团取代时,比那些没有被这些基团取代的对应化合物的抑制活性要强,而3位被羟基或6位被异戊烯基取代则会降低其抑制活性^[28]。此外,7位或4'位被甲氧基取代,也会大大降低其抑制活性,如steppogenin ($IC_{50}=1.76\mu\text{mol/L}$)^[16]比artocarpanone ($IC_{50}=80.8\mu\text{mol/L}$)^[30],kuwanon E ($IC_{50}=47.5\mu\text{mol/L}$)^[21]比kuwanon U ($IC_{50}>200\mu\text{mol/L}$)^[21]抑制活性强很多。

1.1.5 异黄酮及其苷类 Chang等从soygerm koji的发酵产物中分离和鉴定了一些异黄酮及其苷类具有酪氨酸酶抑制作用;其中,6,7,4'-trihydroxyisoflavone显示较好的抑制作用,抑制活性($IC_{50}=9\mu\text{mol/L}$)比曲酸($IC_{50}=54\mu\text{mol/L}$)强;另外,据报道,6,7,4'-trihydroxyisoflavone, daidzein, glycitein, daidzin和genistin通过与底物酪氨酸酶竞争而可逆性地抑制酪氨酸酶;另一方面,7,8,4'-trihydroxyisoflavone和5,7,8,4'-tetrahydroxyisoflavone可以不可逆地抑制单酚和双酚氧化酶的活性^[31-32]。Chang等推测,A环的羟基取代位置和数目,会强烈影响异黄酮抑制酪氨酸酶的活性强度和作用方式,而6位和7位羟基取代对酪氨酸酶抑制活性有显著影响;尤其是6位和7位同时由羟基取代可以很大程度提高酪氨酸酶的抑制活性,比7位单独由羟基取代的异黄酮要好得多;此外,7位和8位由羟基取代,可以使抑制方式从可逆变为不可逆^[32]。

1.1.6 黄烷类及异黄烷类 据报道,从甘草根中得到的异黄烷类如光甘草定(glabridin, $IC_{50}=0.77\mu\text{mol/L}$)^[33-34]和绿茶中的黄烷醇类如(-)-epigallocatechin-3-O-gallate ($IC_{50}=34.1\mu\text{mol/L}$)^[34]具有酪氨酸酶抑制活性;其A环或B环有异戊烯基取代,或者羟基变为甲氧基取代,其抑制活性将大大减弱^[34];另外,黄烷醇类物质中的3位没食子酰基对于酪氨酸酶抑制活性相当重要^[34]。

1.2 二苯乙烯及其苷类

二苯乙烯及其衍生物广泛存在于龙脑香科,葡萄科,买麻藤,豆科和莎草科植物中^[35],如葡萄和花生^[36]。许多二苯乙烯类衍生物具有各种有益的生物

活性,如癌症预防^[37-38]、抗炎^[39]、以及神经保护等作用^[40]。研究表明,多氧取代的二苯乙烯类化合物具有酪氨酸酶抑制作用,而桑科植物桑树(*Morus alba*)中的氧化白藜芦醇是典型代表,已被广泛研究^[36,41-42]。

Ohguchi等研究了羟基取代二苯乙烯的构效关系,结果表明芳环上的羟基和反式双键是二苯乙烯类具有酪氨酸酶抑制活性的必要条件,而反式双键则被认为是具酪氨酸酶的抑制作用的一个基本要素^[36]。然而,宋等研究却表明,顺式-3,5-dihydroxystilbene比反式-3,5-dihydroxystilbene具有更强的抑制活性^[43]。如同其他类型多酚类酪氨酸酶抑制剂,二苯乙烯类化合物的羟基的数目和取代位置对酪氨酸酶有着重要的影响^[42]。此外,Shimizu等研究表明4-取代的间苯二酚骨架是它们具酪氨酸酶抑制活性的最重要的功能部分^[17]。同时,羟基被甲氧基、糖以及芳环有异戊烯基等取代后,特别是异戊烯基成环后,都会减弱酪氨酸酶的抑制活性。通常情况下,低聚萜类要比其对应的二苯乙烯单元显示较弱的抑制活性,如artogomezianol ($IC_{50}=68\mu\text{mol/L}$)和andalasin A ($IC_{50}=39\mu\text{mol/L}$)比oxyresveratrol ($IC_{50}=0.98\mu\text{mol/L}$)抑制活性弱了50~70倍^[17,44]。

1.3 苯并呋喃衍生物类

大多数苯并呋喃类衍生物来源于桑科植物^[45-48],但也有部分来源于豆科等其他植物,如*Erythrina addisoniae*和*Erythrina poeppigiana*,以及百合科植物如*Schoenocaulon officinale*^[49-50]。苯并呋喃类衍生物具有抗菌、抗微生物活性^[51],细胞毒活性^[46],抑制丙型肝炎病毒复制子细胞生长^[47]等作用。据报道,从*M. alba*叶中分离得到的Mulberroside F^[52]和从*M. lhou*根中获得的一些化合物具有酪氨酸酶抑制活性^[21],除moracin M ($IC_{50}=7.4\mu\text{mol/L}$)外,其他大部分化合物的活性都不是太好。此外,有关苯并呋喃类化合物的构效关系并没有相关研究;另外,有报道称苯并呋喃类衍生物通过简单竞争性途径对酪氨酸酶活性进行抑制^[21]。

1.4 香豆素及其类

据报道,从*Rhododendron collettianum*^[53]和*Angelica dahurica*^[54]获得的一些香豆素类化合物显示比曲酸(kojic acid)更强的酪氨酸酶抑制活性,如8'-epi-cleomiscosin A和5,6,7-trimethoxycoumarin,但大部分香豆素及其苷类显示较弱的酶抑制活性^[27]。Ahmad等对从*Rhododendron collettianum*中获得的一些化合物进行比较发现,化合物的空间构型对其酶抑制活性有影响^[53]。Masamoto等对一些香豆素进行构效关系研究,认为香豆素类化合物的C-6和C-7位被羟基取代是其酪氨酸酶抑制活性较好的重要原因^[55]。

1.5 木脂素及其苷类

Azhar-ul-Haq等报道,从*Vitex negundo*甲醇提取部位中获得的木脂素具有中等强度的酪氨酸酶抑制活性;进一步的构效关系研究表明其C-2和C-3位被-CH₂OH取代对酪氨酸酶抑制活性有重要作用,同时,C-3位的-CH₂OH被糖化后,其酶抑制活性减弱^[56]。

1.6 酚酸、酚酸酯等其他类型多酚

据报道,一些多酚酸^[24,57-59],多酚酸酯^[59]等其他类

型多酚类物质可以调控酪氨酸酶的活性。但是,大部分的这些物质显示比较弱的酶抑制活性,如肉桂酸、肉桂醛及肉桂醇类衍生物^[25];而一些酚酸酯显示很弱的活性^[58]。苯乙酮类物质即使在很高浓度下(500 $\mu\text{mol/L}$),也显示非常弱的酶抑制活性^[61]。色酮类化合物芦荟苦素(Aloesin),竞争性地抑制多巴胺氧化酶,它的酪氨酸酶抑制活性大大优于熊果苷^[62];但是,芦荟苦素对皮肤的穿透力比较差。而其他色酮类物质,如8-C-glucosyl-7-O-methyl-(S)-aloesol、isoaloesin D和aloesin E等物质,则没有酪氨酸酶抑制活性^[62]。从*Salsola foetida*获得的几个4-甲氧基苯基丙烯酸类衍生物显示比曲酸要强的酪氨酸酶抑制活性,并且芳环上有甲氧基取代,其抑制活性有所增强^[63]。而间苯三酚类衍生物却显示很弱的酶抑制活性,并且显示不同的抑制方式,如eckstolonol和phloroglucinol为竞争性抑制剂,而eckol,phlorofuroeckol A和dieckol为非竞争性抑制剂。此外,小分子量的间苯三酚,通常比大分子量间苯三酚显示较好的酶抑制活性^[64]。

1.7 苯乙醇苷类等多酚苷类

苯乙醇苷类化合物有微弱的酪氨酸酶抑制活性。Karioti等研究表明,由于苯乙醇类骨架上含邻酚羟基,因此具有酪氨酸酶抑制活性;但是苷化后,随着糖分子的增加,其抑制活性随之减弱;另外,甲基化也会导致酶的抑制活性减弱^[25]。

2 非多酚类物质

2.1 三萜类

据报道,环阿尔廷型三萜(cycloartane type triterpenoids)^[65]和五环三萜^[66]及它们的苷类^[67]具有酪氨酸酶抑制活性。Khan等^[65]和Ullah等^[66]发现羟基在C-3和C-17位置对酪氨酸酶抑制活性有重要影响。对于五环三萜类,C-3位和C-17位同时被-CH₂OH取代,则酶抑制活性增强;此外,当C-17的-CH₂OH基团变为 α -COOH基时,抑制活性将进一步增强;另一方面,C-2位也被羟基取代时,其抑制活性也增强。此外,羟基的构型变化及双键也影响酶的抑制活性,如三萜类C-3位羟基为 α -构型,其酶抑制活性要比 β -构型强。另外,糖的种类、数目、取代位置等等,对酶的抑制活性都有影响。

2.2 其他类型化合物

其他类型化合物如长链不饱和脂肪酸及其酯类^[68],三酰甘油^[69],单萜^[70],贝壳杉烷型二萜^[71],氨基酸和肽类等,也具有酪氨酸酶抑制活性,但未发现抑制活性较强的化合物。

3 结果与展望

过去几十年间,大量具有酪氨酸酶抑制活性的化合物相继被发现。但是,到目前为止,大部分的化合物由于来源受限、安全性差或抑制活性弱等原因没有实际的应用价值。只有极少部分的化合物或提取物成功应用在国民产业中,而且绝大多数集中在化妆品领域。因此,科研工作者需要通过更多的努力去寻找天然来源的酪氨酸酶抑制剂。本文总结了各种常见的天然酪氨酸酶抑制剂,并对其构效关系进

行了归纳总结,以期对未来酪氨酸酶抑制剂的寻找和合成设计提供科学的参考。通过文献归纳,结合本文作者多年研究经验,我们发现一些多酚类物质,特别是具有2,4-二羟基取代单元的黄酮类和二苯乙烯类化合物,具备成为较好的酪氨酸酶抑制剂的潜力,那些富含这类物质的植物,特别是一些桑科和豆科植物,值得进一步的探索 and 开发。

参考文献

- [1] Halaoui S, Asther M, Sigjollot J C, *et al.* Fungal tyrosinase: new prospects in molecular characteristics, bioengineering and biotechnological applications[J]. *Appl Microb*, 2006, 100(2): 219-232.
- [2] Van gelder C W, Flurkey W H, Wichers H J. Sequence and structural features of plant and fungal tyrosinase [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(7): 1309-1323.
- [3] Rodríguez-lópez J N, Tudela J, Varón R, *et al.* Kinetic study on the effect of pH on the melanin biosynthesis pathway [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1991, 1076(3): 379-386.
- [4] Sánchez-ferrer A, Rodríguez-lópez J N, García-cánovas F, *et al.* Tyrosinase: A comprehensive review of its mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1247(1): 1-11.
- [5] Kim Y J, Uyama H. Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(15): 1707-1723.
- [6] Solano F, Stefania B, Picardo M, *et al.* Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects [J]. *Pigment Cell Res*, 2006, 19(6): 550-571.
- [7] Sugumaran M. Molecular mechanisms for mammalian melanogenesis comparison with insect cuticular sclerotization [J]. *FEBS Lett*, 1991, 293(1-2): 4-10.
- [8] Fu B, Li H, Wang X, *et al.* Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(19): 7408-7414.
- [9] Cabanes J, Chazarra S, Garcia-Carmona F. Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow-binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(12): 982-985.
- [10] Schallreuter K U, Wood J W. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis [J]. *Arch Dermatol Res*, 1990, 282(3): 168-171.
- [11] Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance [J]. *Nutr Rev*, 1998, 56(11): 317-333.
- [12] Crozier A, Jaganath I B, Clifford M N. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health [J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26(8): 1001-1043.
- [13] Veitch N C, Grayer R J. Flavonoids and their glycosides, including anthocyanins [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(3): 555-611.
- [14] Cook N C, Samman S. Flavonoids—chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources [J]. *J Nutr Biochem*, 1996, 7(2): 66-76.
- [15] Kim D, Park J, Kim J, *et al.* Flavonoids as mushroom tyrosinase inhibitors: a fluorescence quenching study [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(3): 935-941.
- [16] Khatib S, Nerya O, Musa R, *et al.* Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(2): 433-441.
- [17] Shimizu K, Kondo R, Sakai K. Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes and related 4-substituted resorcinols: structure-activity investigations [J]. *Planta Med*, 2000, 66(1): 11-15.
- [18] Likhitwitayawuid K, Sritularak B, De-eknamkul W. Tyrosinase inhibitors from *Artocarpus gomezianus* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(3): 275-277.
- [19] Shimizu K, Kondo R, Sakai K, *et al.* The inhibitory components from *Artocarpus incius* on melanin biosynthesis [J]. *Planta Med*, 1998, 64(5): 408-412.
- [20] Roh J S, Han J Y, Kim J H, *et al.* Inhibitory effects of active compounds isolated from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seeds for melanogenesis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(12): 1976-1978.
- [21] Jeong S H, Ryu Y B, Curtis-long M J, *et al.* Tyrosinase inhibitory polyphenols from roots of *Morus lhou* [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(4): 1195-1203.
- [22] Zheng Z P, Cheng K W, To J T K, *et al.* Isolation of tyrosinase inhibitors from *Artocarpus heterophyllus* and use of its extract as antibrowning agent [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(12): 1530-1538.
- [23] Zheng Z P, Zhu Q, Fan C L, *et al.* Phenolic tyrosinase inhibitors from the stems of *Cudrania cochinchinensis* [J]. *Food Funct*, 2011, 2(5): 259-264.
- [24] Kubo I, Kinst-hori I, Chaudhuri S K, *et al.* Flavonols from *Heterotheca inuloides*: tyrosinase inhibitory activity and structural criteria [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(7): 1749-1755.
- [25] Karioti A, Protopappa A, Megoulas N, *et al.* Identification of tyrosinase inhibitors from *Marrubium velutinum* and *Marrubium cylleneum* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(7): 2708-2714.
- [26] Nerya O, Musa R, Khatib S, *et al.* Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(10): 1389-1395.
- [27] Zheng Z P, Cheng K W, Zhu Q, *et al.* Tyrosinase inhibition constituents in roots of *Morus nigra*: a structure-activity relationship study [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(9): 5368-5373.
- [28] Son J K, Park J S, Kim J A, *et al.* Prenylated flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* with tyrosinase inhibitory activity [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 559-561.
- [29] Kim S J, Son K H, Chang H W, *et al.* Tyrosinase inhibitory prenylated flavonoids from *Sophora flavescens* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(9): 1348-1350.
- [30] Arung E T, Shimizu K, Kondo R. Inhibitory effect of artocarpanone from *Artocarpus heterophyllus* on melanin biosynthesis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(9): 1966-1969.
- [31] Chang T S, Ding H Y, Lin H C. Identifying 6,7,4'-trihydroxyisoflavone as a potent tyrosinase inhibitor [J]. *Biosci Biotech Biochem*, 2005, 69(10): 1999-2001.
- [32] Chang T S, Ding H Y, Tai S S K, *et al.* Mushroom tyrosinase

- inhibitory effects of isoflavones isolated from soygerm koji fermented with *Aspergillus oryzae* BCRC 32288[J]. Food Chem, 2007, 105(4): 1430–1438.
- [33] Nerya O, Vaya J, Musa R, et al. Glabrene and isoliquiritigenin as tyrosinase inhibitors from licorice roots[J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(5): 1201–1207.
- [34] No J K, Soung D Y, Kim Y J, et al. Inhibition of tyrosinase by green tea components[J]. Life Sci, 1999, 65(21): 241–246.
- [35] Ohguchi K, Tanaka T, Ito T, et al. Inhibitory effects of resveratrol derivatives from dipterocarpaceae plants on tyrosinase activity[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2003, 67(7): 587–1589.
- [36] Bhat K P L, Kosmeder II J W, Pezzuto J M. Biological effects of resveratrol[J]. Antioxid Redox Signal, 2001, 3(6): 1041–1064.
- [37] He S, Sun C R, Pan Y J. Red wine polyphenols for cancer prevention[J]. Int J Mol Sci, 2008, 9(5): 842–853.
- [38] Udenigwe C C, Ramprasath V R, Aluko R E, et al. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy [J]. Nutr Rev, 2008, 66(8): 445–454.
- [39] Roupe K A, Remsberg C M, Yanez J A, et al. Pharmacometrics of stilbenes: seguing towards the clinic[J]. Curr Clin Pharm, 2006, 1(1): 81–101.
- [40] Chao J F, Yu M S, Ho Y S, et al. Dietary oxyresveratrol prevents parkinsonian mimetic 6-hydroxydopamine neurotoxicity [J]. Free Rad Bio Med, 2008, 45(7): 1019–1026.
- [41] Shin N H, Ryu S Y, Choi E J, et al. Oxyresveratrol as the potent inhibitor on dopaoxidase activity of mushroom tyrosinase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 243(3): 801–803.
- [42] Kim Y M, Yun J, Lee C K, et al. Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds[J]. J Biol Chem, 2002, 277(18): 16340–16344.
- [43] Song K K, Huang H, Han P, et al. Inhibitory effects of cis- and trans-isomers of 3,5-dihydroxystilbene on the activity of mushroom tyrosinase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342(4): 1147–1151.
- [44] Likhitwitayawuid K, Sritularak B. A new dimeric stilbene with tyrosinase inhibitory activity from *Artocarpus gomezianus*[J]. J Nat Prod, 2001, 64(11): 1457–1459.
- [45] Ni G, Zhang Q J, Zheng Z F, et al. 2-Arylbenzofuran derivatives from *Morus cathayana*[J]. J Nat Prod, 2009, 72(5): 966–968.
- [46] Dat N T, Jin X J, Lee K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 inhibitory benzofurans and chalcone-derived Diels-Alder adducts from *Morus* species[J]. J Nat Prod, 2009, 72(1): 39–43.
- [47] Lee H Y, Yum J H, Rho Y K, et al. Inhibition of HCV replicon cell growth by 2-arylbenzofuran derivatives isolated from *Mori Cortex Radicis*[J]. Planta Med, 2007, 73(14): 1481–1485.
- [48] Syah Y M, Hakim E H, Makmur L, et al. Prenylated 2-arylbenzofurans from two species of *Artocarpus*[J]. Nat Prod Commun, 2006, 1(7): 549–552.
- [49] Na M K, Hoang D M, Njamen D, et al. Inhibitory effect of 2-arylbenzofurans from *Erythrina addisoniae* on protein tyrosine phosphatase-1B[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(14): 3868–3871.
- [50] Kanchanapoom T, Suga K, Kasai R, et al. Stilbene and 2-arylbenzofuran glucosides from the rhizomes of *Schoenocaulon officinale*[J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50(6): 863–865.
- [51] Aslam S N, Stevenson P C, Kokubun T, et al. Antibacterial and antifungal activity of cicerfuran and related 2-arylbenzofurans and stilbenes[J]. Microbiol Res, 2009, 164(2): 191–195.
- [52] Lee S H, Choi S Y, Kim H, et al. Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis[J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(8): 1045–1048.
- [53] Ahmad V U, Ullah F, Hussain J, et al. Tyrosinase inhibitors from *Rhododendron collettianum* and their structure-activity relationship(SAR) studies[J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52(12): 1458–1461.
- [54] Piao X L, Baek S H, Park M K, et al. Tyrosinase-inhibitory furanocoumarin from *Angelica dahurica*[J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(7): 1144–1146.
- [55] Masamoto Y, Ando H, Murata Y, et al. Mushroom tyrosinase inhibitory activity of esculetin isolated from seeds of *Euphorbia lathyris* L[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2003, 67(3): 631–634.
- [56] Azhar-ul-Haq, Malik A, Khan M T H, et al. Tyrosinase inhibitory lignans from the methanol extract of the roots of *Vitex negundo* Linn and their structure-activity relationship[J]. Phytomedicine, 2006, 13(4): 255–260.
- [57] Kubo I, Kinst-Hori I, Yokokawa Y. Tyrosinase inhibitors from *Anacardium occidentale* fruits[J]. J Nat Prod, 1994, 57(4): 545–551.
- [58] Lee H S. Tyrosinase inhibitors of *Pulsatilla cernua* root-derived materials[J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(6): 1400–1403.
- [59] Kubo I, Kinst-Hori I. Tyrosinase inhibitors from *Cumin*[J]. J Agric Food Chem, 1998, 46(12): 5338–5341.
- [60] Mitsuo M, Teruo O, Katsuya K, et al. Tyrosinase inhibitor from black rice bran[J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(24): 6953–6956.
- [61] Su C R, Kuo P C, Wang M L, et al. Acetophenone derivatives from *Acronychia pedunculata*[J]. J Na Prod, 2003, 66(7): 990–993.
- [62] Okamura N, Hine N, Harada S, et al. Three chromone components from *Aloe vera* leaves[J]. Phytochemistry, 1996, 43(2): 495–498.
- [63] Khan K M, Maharvi G M, Abbaskhan A, et al. Three tyrosinase inhibitors and antioxidant compounds from *Salsola foetida* [J]. Helv Chim Acta, 2003, 86(2): 457–462.
- [64] Kang H S, Kim H R, Byun D S, et al. Tyrosinase inhibitors isolated from the edible brown alga *Ecklonia stolonifera*[J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(12): 1226–1232.
- [65] Khan M T H, Khan S B, Ather A. Tyrosinase inhibitory cycloartane type triterpenoids from the methanol extract of the whole plant of *Amberboa ramosa* Jafri and their structure-activity relationship[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(4): 938–943.
- [66] Ullah F, Hussain H, Hussain J, et al. Tyrosinase inhibitory pentacyclic triterpenes and analgesic and spasmolytic activities of methanol extracts of *Rhododendron collettianum*[J]. Phytothe Res, 2007, 21(11): 1076–1081.

(下转第382页)

将为食品抗氧化剂的开发注入新的生机和活力,具有非常重大的理论与应用价值。

参考文献

- [1] 李外,赵雄虎,季一辉,等. 羧甲基纤维素制备方法及其生产工艺研究进展[J]. 石油化工,2013,42(6):693-701.
- [2] 鹿保鑫,王喜刚,周睿,等. 稻草纤维素醚化改性及其结构表征[J]. 黑龙江八一农垦大学学报,2010,22(4):71-76.
- [3] 贺杨,卢思荣,吴淑茗. 福建毛竹制备羧甲基纤维素及其结构和性能表征[J]. 纤维素科学与技术,2013,21(2):53-61.
- [4] 南京林业大学. 一种以麦草或麦草纤维为原料制备羧甲基纤维素的方法:中国,102229673A[P]. 2011-11-02.
- [5] 岳军. 一种羧甲基纤维素的生产方法:中国,101993499 A [P]. 2011-03-30.
- [6] 谭凤芝,丛日昕,李沅,等. 利用玉米秸秆制备羧甲基纤维素[J]. 大连工业大学学报,2011,30(2):137-140.
- [7] 吴茂玉. 一种用苹果渣制备高粘度羧甲基纤维素钠的方法:中国,101367878 A [P]. 2009-02-18.
- [8] 白仲兰,桂文君,石辉文. 马铃薯淀粉渣制备羧甲基纤维素和羧甲基淀粉混合物的研究[J]. 安徽农业科学,2010,33(38):19063-19065.
- [9] 玉林师范学院. 用甘蔗渣制备高取代度羧甲基纤维素钠的方法:中国,102153663 A [P]. 2011-08-17.
- [10] 刘生利,杨磊,李思东,等. 江蓠提取琼胶后残渣制备羧甲基纤维素的研究[J]. 辽宁化工,2010,39(12):1232-1235.
- [11] 王霞,鹿保鑫. 交联羧甲基纤维素的制备方法[J]. 农产品加工(学刊),2013,317(5):10-13.
- [12] Serrano-Cruz M R, Villanueva-Carvajal A, Morales Rosales E J, et al. Controlled release and antioxidant activity of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract encapsulated in mixtures of carboxymethyl cellulose, whey protein, and pectin[J]. LWT-Food Science and Technology, 2013, 50(2): 554-561.
- [13] Rachtanapun P, Luangkamin S, Tanprasert K, et al. Carboxymethyl cellulose film from durian rind[J]. LWT-Food Science and Technology, 2012, 48(1): 52-58.
- [14] Chitprasert P, Sudsai P, Rodklontan A. Aluminum carboxymethyl cellulose-rice bran microcapsules: Enhancing survival of *Lactobacillus reuteri* KUB-AC5[J]. Carbohydrate Polymers, 2012, 90(1): 78-86.
- [15] 潘旭琳,于璐,李建. 绿豆芽可食性膜的制备及性能研究[J]. 包装工程,2013,34(13):5-9.
- [16] L H Cheng, A Abd Karim, C C Seow. Characterisation of composite films made of konjac glucomannan (KGM),

carboxymethyl cellulose (CMC) and lipid[J]. Food Chemistry, 2008, 107: 411-418.

- [17] 孙瑶,王瑞,腾飞. 海藻酸钠-羧甲基纤维素-山梨酸钾复合抗菌膜的制备[J]. 食品工业科技,2013,34(9):286-292.
- [18] 付渊,董彬,李东芳. 羧甲基纤维素、玉米淀粉双母体含氮高吸水树脂的合成及性能测定[J]. 内蒙古石油化工,2011(24):14-15.
- [19] 张军,金建秀,孟翠平,等. 交联羧甲基纤维素番茄酱增稠剂的开发与应用效果研究[J]. 中国食品添加剂,2012(6):159-162.
- [20] 赵红玲,李全阳,陈文贞. 羧甲基纤维素钠对搅拌型酸奶结构特性影响的初步研究[J]. 乳液科学与技术,2009,6:282-284.
- [21] DU B, LI J, ZHANG H, et al. Influence of Molecular Weight and Degree of Substitution of Carboxymethyl cellulose on the Stability of Acidified Milk Drinks[J]. Food Hydrocolloids, 2009, 23(5): 1420-1426.
- [22] 徐安书,张洪礼,何君. 茎瘤芥胡萝卜混合汁乳酸菌饮料稳定性研究[J]. 食品研究与开发,2013,34(13):93-96.
- [23] 姚晶,孟祥晨,王红梅. 羧甲基纤维素对酸性乳饮料稳定作用的研究[J]. 食品工业科技,2012,33(1):156-158.
- [24] 贾春利,汤晓娟,黄卫宁,等. 羧甲基纤维素改善冷冻蛋糕体系热力学与烘焙特性研究[J]. 食品工业科技,2012,33(16):327-331.
- [25] 郭园,张中义,叶君. HPMC、CMC对无麸质面包特性影响的研究[J]. 现代食品科技,2011,27(3):303-305.
- [26] 曾荣,张阿珊,陈金印,等. CMC与抑菌草制剂复合涂膜对冷藏南丰蜜桔的保鲜效果[J]. 农业工程学报,2012,28(12):281-287.
- [27] 曾荣,陈金印,张阿珊,等. 凤仙透骨草提取液与羧甲基纤维素复合膜对南丰蜜桔贮藏效果的影响[J]. 园艺学报,2011,38(增刊):2502.
- [28] 娄爱华,李宗军,刘焱. 蜂胶、CMC、山梨酸钾在冷却肉保鲜中的交互效应研究[J]. 食品工业,2010(2):55-57.
- [29] 李瑜,吴安君,宋磊涛. 羧甲基纤维素/大豆分离蛋白复合膜涂膜保鲜蒜米[J]. 吉林农业科学,2009,34(6):60-62.
- [30] Rose G P Viera, Guimes Rodrigues Filho. Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose[J]. Carbohydrate Polymers, 2007, 67: 182-190.
- [31] Liu Ning, Luan Youshun, Su Shuang, et al. Study of Synthesis Process of L-ascorbic acid cellulose ester[P]. Advanced Materials Research, 2012, 510: 555-558.
- [32] Liu Ning, Fang Guizhen, Chen Shujuan, et al. Biological oxidation resistance of L-ascorbic acid Cellulose ester[C]. Bioinformatics and Biomedical Engineering (iCBBE), 2010.

(上接第378页)

- [67] Khan M T H, Choudhary M I, Mamedova R P, et al. Tyrosinase inhibition studies of cycloartane and cucurbitane glycosides and their structure-activity relationships[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(4): 6085-6088.
- [68] Khan S B, Azhar-ul-Haq, Afza N, et al. Tyrosinase-inhibitory long-chain esters from *Amberboa ramosa*[J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53(1): 86-89.
- [69] Jeon H J, Noda M, Maruyama M, et al. Identification and

kinetic study of tyrosinase inhibitors found in Sake Lees[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(26): 9827-9833.

- [70] Li C Y, Lee E J, Wu T S. Antityrosinase principles and constituents of the petals of *Crocus sativus*[J]. J Nat Prod, 2004, 67(3): 437-440.
- [71] Ko H H, Chang W L, Lu T M. Antityrosinase and antioxidant effects of ent-kaurane diterpenes from leaves of *Broussonetia papyrifera*[J]. J Nat Prod, 2008, 71(11): 1930-1933.