

# 红枣环磷酸腺苷的研究进展

代文婷<sup>1,2</sup>,王永刚<sup>3</sup>,杨慧<sup>1,2</sup>,贾文婷<sup>1,2</sup>,吴宏<sup>1,2</sup>,金新文<sup>1,2</sup>,吴洪斌<sup>1,2,\*</sup>

(1.新疆农垦科学院农产品加工研究所,新疆石河子 832000;

2.新疆农垦科学院农产品加工重点实验室,新疆石河子 832000;

3.鹤壁职业技术学院,河南鹤壁 458030)

**摘要:**环磷酸腺苷(cAMP)是机体内一种重要的生理活性物质,能调节机体细胞的多种功能活动,开发利用前景广阔。该文综述了近年来环磷酸腺苷在提取、分离纯化、检测方法及临床、功能性食品中应用价值等方面的研究进展,论述了环磷酸腺苷的发展趋势和应用前景,为进一步开发枣资源和环磷酸腺苷的深入研究提供参考。

**关键词:**红枣,环磷酸腺苷,提取,分离纯化,检测,应用价值

## Research progress in cAMP from red jujube

DAI Wen-ting<sup>1,2</sup>, WANG Yong-gang<sup>3</sup>, YANG Hui<sup>1,2</sup>, JIA Wen-ting<sup>1,2</sup>,

WU Hong<sup>1,2</sup>, JIN Xin-wen<sup>1,2</sup>, WU Hong-bin<sup>1,2,\*</sup>

(1. Institute of Agro-Products Processing Science and Technology, Xinjiang Academy of Agricultural and Reclamation Science, Shihezi 832000, China;

2. Key Laboratory of Agro-Products Processing Science and Technology,

Xinjiang Academy of Agricultural and Reclamation Science, Shihezi 832000, China;

3. Hebi Polytechnic, Hebi 458030, China)

**Abstract:** Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) is an important physiologically active substance in the body, which can regulate the various functional activities of the cells and has a bright future in development and utilization prospects. This paper reviews the progress in extraction, separation and purification, detection method and the application value of clinical, functional food of cAMP in recent years, discusses the development trend and application prospect of cAMP, and provides a reference for the further development of jujube resources and research of cAMP.

**Key words:** red jujube; cAMP; extraction; separation and purification; detection; application value

中图分类号: TS209

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2017)19-0332-05

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2017.19.061

新疆红枣栽培面积近 50 万公顷,产量达 300 万吨<sup>[1]</sup>,红枣具有高营养价值和药效,含有多种生物活性成分,能调节机体新陈代谢、调节体质、促进体能提高,其中最为突出的重要生命物质就是环磷酸腺苷(cAMP),研究证实,包括癌症、高血压、冠心病和心肌梗死等多种疾病均与 cAMP 代谢有关<sup>[2-3]</sup>。传统获取 cAMP 的方法有微生物发酵法、化学合成法和天然产物提取法。但微生物发酵法培养 cAMP 周期长,成本较高,产量较少,产物还可能带有菌体代谢物;化学合成法存在化学试剂残留隐患,易污染环境。渐渐人们将着眼点转向天然原料,而枣中 cAMP 含量是 180 多种天然植物中最高的,达 100~600 nmol/g<sup>[4]</sup>,具有极高的开发利用价值,逐步成为研究的热点对象。本文基于 cAMP 各方面的研究成果,结合最新研究动态,从红枣 cAMP 的提取、分离纯化、检测方法和临床、功能性食品中应用价值等方面研究进展作一综

述,以期为红枣 cAMP 进一步研究和开发利用提供参考。

### 1 cAMP 的生理活性

cAMP 是核苷酸的衍生物,由腺嘌呤、核糖和磷酸组成,磷酸与核糖的 3',5'位相连成环状,由此称为环磷酸腺苷,结构式如图 1。它是蛋白激酶致活剂,是最重要的胞内信使之一,能参与细胞分裂与分化、形态形成、类固醇生成、糖原和脂肪分解等多种生理生化过程,在基因表达中发挥至关重要的作用,能抑制细胞增殖、癌细胞、过敏性疾病等,对神经系统也有调节作用,还能诱导激素或酶的合成,促进机体合成代谢<sup>[5-9]</sup>;还有研究表明,cAMP 具有扩张血管、舒张平滑肌、激活蛋白、改善肝功能,改善抑郁症消化功能障碍等多种活性<sup>[10-12]</sup>。无论在保健还是临床应用领域,对 cAMP 的研究意义十分重大。

收稿日期:2017-03-08

作者简介:代文婷(1988-),女,硕士研究生,助理研究员,研究方向:果蔬加工与副产物综合利用,E-mail:wendydai310@126.com。

\* 通讯作者:吴洪斌(1980-),男,硕士研究生,副研究员,研究方向:农产品加工与贮藏研究,E-mail:woo2007@foxmail.com。

基金项目:兵团工业科技攻关与成果转化(2015AB030)。

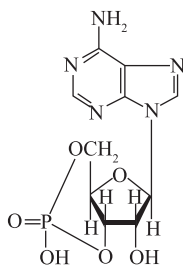


图1 环磷酸腺苷结构图

Fig.1 Structure diagram of cAMP

## 2 cAMP 的提取、纯化与检测

### 2.1 cAMP 的提取方法

2.1.1 溶剂提取法 目前,主要采用溶剂提取法提取枣 cAMP,即乙醇提取和水浸提,又因超声波具有空化作用和机械振动作用,能加速目标成分进入溶剂,促进其释放和提取<sup>[13-14]</sup>;微波辐射能更快且均衡地加热物料,促使细胞膨胀破裂,有效成分得以快速释放,利于目标产物浸出<sup>[15]</sup>,若辅以超声波或微波处理一定程度上可提高 cAMP 的提取效果。

胡云峰等人<sup>[16]</sup>利用超声波辅助水浸提灵武长枣 cAMP,工艺优化后 cAMP 提取量为 331  $\mu\text{g/g}$ ;严静等人<sup>[17]</sup>对超声波辅助提取赞皇枣 cAMP 进行了研究,结果证明超声波辅助提取法所得 cAMP 提取量为 644.46  $\mu\text{g/g}$ ,比普通水浴法提取量 454.99  $\mu\text{g/g}$  高 41.6%;蒋勋博<sup>[18]</sup>同样采用超声波法辅助提取新疆红枣 cAMP,在最佳工艺参数下, cAMP 提取量达 502.2  $\mu\text{g/g}$ ,且首次提出超声处理方式(超声工作时间与间歇时间之比)对 cAMP 提取率有重要影响,提取率高达 96.80%;王丽霞<sup>[19]</sup>依据相关研究<sup>[20-24]</sup>建立了微波辅助提取和田玉枣 cAMP 的方法, cAMP 产量达 795.63  $\mu\text{g/g}$ ,比传统溶剂法、超声波辅助法产量分别提高了 28.26% 和 3.07%。

微波-超声波萃取技术将微波与超声波有机结合,实现优势互补,具有杂质少、能耗低、无污染、效率高和不破坏有效成分等特点,从而获得更高的提取效率,此技术虽然应用于 cAMP 的提取研究报道较少,但被认为是最有前景的方法<sup>[25-27]</sup>。高侨君<sup>[28]</sup>采用微波-超声波辅助提取法、超声辅助提取法和水提法分别提取金丝小枣中的 cAMP,在最优工艺条件下得出微波-超声波辅助提取法提取率达 90.83%,比超声辅助提取法、水提法提高了 14.37% 及 28.66%。

2.1.2 酶法 酶法作用于植物时可破坏其细胞壁结构,促使有效成分释放而提高产率。许牡丹等人<sup>[29]</sup>利用超声波辅助纤维素酶提取木枣 cAMP,在最佳提取条件下,木枣 cAMP 的提取量达 154.3  $\mu\text{g/g}$ ,高于普通水浴法、单一酶法及超声波法的提取量; Chunxia Wang 等<sup>[30]</sup>利用果胶酶水解枣浆提取 cAMP,得到 cAMP 粗提物含量为 36%,纯化后含量达 95%;段禹轩<sup>[5]</sup>为利于抽提和分离 cAMP,采用复合果浆酶水解红枣浸提液中的纤维素、胶原蛋白等,经纯化后 cAMP 纯度达 95%。

此外,超临界流体萃取技术(SCF)也是近 20 年来分离领域中出现的高新技术,虽然在产物提取率

上得到大大提高,但设备要求复杂,溶剂选择范围窄,建立大规模生产线有难度。国内学者孟伊娜等人<sup>[31]</sup>以干枣粉为实验原料,10% 乙醇作为萃取液,采用超声超临界浸提 cAMP,提高了 cAMP 提取率,将常规方法的浸提率由 85% 提高至 95% 以上。国内外,超声波、微波辅助萃取法以及 SCF 广泛应用于天然产物化学成分提取,但相关红枣 cAMP 提取报道较少,采取两种或多种方法联合使用,可大大提高 cAMP 提取率,达到物尽其用的效果。

### 2.2 分离纯化方法

2.2.1 大孔吸附树脂法 大孔吸附树脂法是利用大孔吸附树脂对目标物进行吸附和筛选以达到分离纯化的目的,其具有良好孔状结构、比表面积大、选择性强、吸附迅速且吸附容量大、解析条件温和及环保等特点<sup>[32-33]</sup>。目前,对 cAMP 的分离纯化主要利用大孔吸附树脂法。夏泉鸣等人<sup>[34]</sup>用 D13 型树脂纯化大枣中的 cAMP,以 0.05 mol/L HCl 为洗脱剂,流速 1.5 mL/min 时, cAMP 纯度达 37.5%;王荔等人<sup>[35]</sup>选用 AB-8 大孔吸附树脂纯化 cAMP,以 1 BV/h 的流速上样 15  $\mu\text{g/mL}$  的 cAMP 提取液 64 mL,经 30%、流速 0.5 BV/h 的乙醇洗脱 4 h,获得 cAMP 纯度为 58.2%;王维有等人<sup>[36]</sup>则采用 D101 型大孔树脂分离纯化大枣中 cAMP,上样液浓度 20  $\mu\text{g/mL}$ ,上样体积 70 mL,上样流速 1.5 BV/h,40% 乙醇以 1BV/h 流速洗脱 180 min, cAMP 纯度达 68.5%  $\pm$  3.4%,与王荔等人的研究相比,此纯化方法可得到纯度更高的 cAMP 提取物。由此看来,不同研究者获得的最佳大孔树脂型号及纯化方案有所不同,这可能与 cAMP 提取方式和洗脱剂等材料的不同有关,故实际应用中可根据不同情况选择合适的洗脱剂和树脂型号。但大孔树脂依然存在再生较麻烦、重复利用周期短和物理化学稳定性差等缺点。

2.2.2 硅胶柱层析法 硅胶柱层析是利用流动相中的各组分对吸附剂的吸附和解析能力的差异,使它们在柱内移动速度不同,从而达到分离的目的。米东等<sup>[37]</sup>用硅胶柱层析法替代薄层色谱法(TLC)纯化红枣 cAMP,获得纯度 98.43% 的 cAMP,比之前提高了 1.47%;同样有研究者<sup>[30]</sup>采用硅胶柱层析法纯化椰枣 cAMP,含量由 36% 提高到 95%。此法操作简单,易于工业化生产,具有重要应用价值。反向硅胶层析法预处理、再生较简单,装柱方便,重复利用周期较大孔树脂长,物理化学稳定性也较好,分离效率较高。另有研究者<sup>[38]</sup>采用反相硅胶纯化大枣 cAMP,在最佳工艺参数下, cAMP 纯度由 0.098% 提高到 44.69%,比崔志强<sup>[39]</sup>用 HPD-400 型大孔吸附树脂纯化后高 12.24%。然而大多研究表明,仅靠单一的色谱技术难以实现混合物的分离,大多数化合物的分离需要多种色谱技术的相互结合才能实现,环磷酸腺苷的分离纯化也可尝试此方法。

### 2.3 cAMP 的检测方法

cAMP 的检测主要有纸层析法、薄层色谱法、蛋白结合法和紫外分光光度法等,但这些方法均不同程度地存在检测时间长、分离效果不理想、重现性

差、灵敏度低和操作繁琐等问题<sup>[40]</sup>,随着分析方法的逐步改进,高效液相色谱法(HPLC)以其分离、定量分析性能高,分析速度快、检测灵敏度高和应用范围广等特点,逐步在分析领域内占据重要的地位<sup>[41-42]</sup>,HPLC法在cAMP检测中也已得到深入应用。

史红梅等人<sup>[43]</sup>建立了HPLC测定枣汁中环磷酸腺苷的方法,用Shim-Pack VP-ODS色谱柱,流动相为甲醇-0.1 mol/L磷酸二氢钾缓冲液(30:70, v/v),检测波长260 nm,流速0.6 mL/min,回收率101.5%,该法简便,灵敏,重现性好,可快速测定含有环磷酸腺苷的溶液和其制剂;郜文等<sup>[44]</sup>成功建立了大枣cAMP的检测,平均回收率100.35%,RSD 1.58%,该法快捷准确、灵敏度高、重复性好;张岩等人<sup>[45]</sup>利用高效液相色谱法建立了同时测定浓缩枣汁中cAMP和环磷酸鸟苷(cGMP)含量的检测方法;另有研究者<sup>[46]</sup>将超高效液相色谱法(UHPLC)法应用于大枣中环核苷酸的检测,分离效果较好。此外还有利用HPLC法和UHPLC测定大枣中cAMP和cGMP含量,优化了检测参数,提高了方法的灵敏度和准确度,并通过比较得出UHPLC法明显具有优势<sup>[47]</sup>。

### 3 cAMP的应用价值

#### 3.1 临床中的应用价值

cAMP在临床应用中,国内外已做了许多研究。在国内,刘庆春等<sup>[48]</sup>研究认为cAMP提取液对人体有明显抗疲劳、提高机体体力和耐力的作用;段霞光等<sup>[49]</sup>认为在肾脏移植手术中静脉注射cAMP可以明显改善肾移植患者术后肾功能;胡晨旭等人<sup>[50]</sup>研究结果表明cAMP与肿瘤的发生和发展密切相关,且cAMP的含量与肿瘤的治疗呈正相关关系,此结论对cAMP在临床应用中有重要意义;在国外,Meng Gao等<sup>[51]</sup>研究发现cAMP可以通过激活Epac,抑制卵巢癌细胞的增殖;M Ionta等<sup>[52]</sup>发现将RA和cAMP联合应用于癌细胞时,对癌细胞增殖的抑制和诱导分化作用效果强于分别用RA和cAMP处理的癌细胞;cAMP依赖型蛋白激酶和cAMP在前列腺癌等治疗中也发挥了非常重要的作用<sup>[53]</sup>;Kim MO等<sup>[54]</sup>研究指出,通过cAMP的有效协调和肌动蛋白细胞骨架重塑可促进ESCs迁移,从而增强伤口愈合;第二信使cAMP、cGMP信号通路对睾丸素的生成有重要作用,Aleksandar Z等<sup>[55]</sup>发现衰老对cAMP和cGMP的信号传导具有相反作用,衰老可能会导致cAMP信号降低,cGMP信号增强,这项研究有助于治疗与昼夜节律紊乱、衰老和生殖相关的疾病。此外,cAMP与Epac高亲和力地结合后能激活多种下游的信号分子,而这些信号分子可参与多种细胞的生理和病理过程<sup>[56]</sup>。由此可见,cAMP在临床应用领域具有广阔的应用前景。

#### 3.2 功能性食品中的应用价值

枣及其提取物在功能性食品中被大量使用,多数以多糖为标志性成分<sup>[57]</sup>,而关于富含cAMP的功能性食品的报道还不多。张宏刚等人<sup>[58]</sup>发明了一种制备高含量cAMP的红枣浓缩青汁的方法,cAMP含量高于100 μg/g;另有研究者开发了一种富含红枣

cAMP的口服液,并作了稳定性实验,得出口服液在6个月内,常温(35℃以下)避光放置比较稳定<sup>[5]</sup>;红枣cAMP还可以作为功能性食品添加剂和医药原料药<sup>[28]</sup>;此外,也有与其他中草药结合、研发生产具备防治心血管病、保肝解毒、糖尿病等方面的药品,充分利用枣这一重要食品药品资源,以满足人们对天然食品、保健功能食品和天然药物日益增长的需求。

### 4 展望

cAMP是机体内一种重要的生理活性物质,国内外对其生理活性和作用机理进行了大量研究,涉及基因复制、信号表达、疾病治疗等方面,也有研究证明其与过敏性疾病、糖尿病和恶性肿瘤等的发生密切相关。随着人们对健康意识的增强,在研究工作和临床实验中cAMP的需求量会大大增加,所以cAMP的提取、分离纯化工艺及检测方法更需不断改进和优化。在今后研究中,重点集中在如下方面:以往研究中<sup>[4,19,59-60]</sup>对不同产地、不同成熟期、不同部位的枣cAMP测定时,会发现cAMP含量相差悬殊,为确保枣在应用中的效果,建议对实验中的枣类进行cAMP含量测定,以确定大枣药材中cAMP含量限量,可列入质量控制标准;在红枣cAMP提取、分离纯化和检测方面,可分别探索多种简便、高效的方式方法相结合,从天然产物中分离出高纯度的cAMP,以利于工业化生产。加强红枣cAMP功能性食品开发。枣作为一种药食同源原料,在功能性食品中的开发前景是良好的,cAMP的生物活性已被发掘出来,但其结构与功能方面关系还需强化研究,尤其是药理活性应用及其工业化进程未来还有一段路程<sup>[61]</sup>;针对不同人群,功能性食品开发也更具专一性,红枣cAMP功能性食品会受到越来越多消费者的欢迎,具有巨大经济潜力和市场价值。综上所述为进一步开发枣资源、提高枣附加值提供新途径,推进枣产业健康向上发展。

### 参考文献

- [1]新疆维吾尔自治区统计局.新疆统计年鉴[J].北京:中国统计出版社,2016.
- [2] M.M. Luo, W.W. Wang, Z.H. Zhao, et al.Spatiotemporal Distribution of cAMP in Chinese Jujube[J].Acta Horticulturae, 2013,993(993):249-252.
- [3] Sunil Pareek.Nutritional composition of jujube fruit[J].Emirates Journal of Food and Agriculture, 2013, 25(6):463-470.
- [4]刘聪.新疆红枣的功能性成分及加工工艺的研究[D].杭州:浙江大学,2014.
- [5]段禹轩.红枣中环磷酸腺苷的分离纯化及其口服液的开发[D].天津:天津商业大学,2013.
- [6] Xiaohong Kou, Qiong Chen, Xianhua Li, et al.Quantitative assessment of bioactive compounds and the antioxidant activity of 15 jujube cultivars[J].Food Chemistry,2015,173:1037-1044.
- [7] Sharma, R., Sharma, S., Siddiqui, S.Physiology of fruit ripening in jujube areview[J].Haryana Journal of Horticultural Sciences, 2000,29:1-5.



- [8] Liu Zhi-qin, Jiang Yu-feng, Yue Xiao-li, et al. Effect of Nao-re-qing oral liquid on cAMP content in hypothalamus and CSF and AVP content in ventral septal area of endotoxin-induced febrile rabbits [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2003, 19(11):1507.
- [9] 楼秀余. 环磷酸腺苷 cAMP 的生理功能[J]. 药物与临床, 2015, (1):272.
- [10] 秦丽娜, 徐峰, 时素华. 电针对慢性应激模型大鼠下丘脑及胃肠道 cAMP、PKA 和 PKC 的调控作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(6):656-658, 666.
- [11] Zaccolo M. cAMP signal transduction in the heart: understanding spatial control for the development of novel therapeutic strategies[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(1):50-60.
- [12] Eun-Ah Cho, Yong-Sung Juhn. The cAMP signaling system inhibits the repair of  $\gamma$ -ray-induced DNA damage by promoting Epa1-mediated proteasomal degradation of XRCC1 protein in human lung cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012, 422(2):256-262.
- [13] 夏其乐, 王涛, 陆胜民, 等. 苦杏仁苷的分析、提取纯化及药理作用研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(21):403-407.
- [14] Ortega - Ortega, Cruz - Cansino, Alanís - García, et al. Optimization of ultrasound extraction of cactus pear (*Opuntia ficus indica*) seed oil based on antioxidant activity and evaluation of its antimicrobial activity [J]. Journal of Food Quality, 2017, 1-9.
- [15] Gun-Joong Kim, Jin-Hyun Kim. A simultaneous microwave-assisted extraction and adsorbent treatment process under acidic conditions for recovery and separation of paclitaxel from plant cell cultures [J]. Korean Journal of Chemical Engineering, 2015, 32(6):1023-1028.
- [16] 胡云峰, 姜晓燕, 刘维维, 等. 响应面法确定超声波提取灵武长枣中环磷酸腺苷 (cAMP) 的最佳条件[J]. 食品科技, 2010, 35(7):213-216, 221.
- [17] 严静, 陈锦屏, 张娜, 等. 超声波辅助提取赞皇枣环磷酸腺苷工艺研究[J]. 农产品加工·学刊, 2010(9):48-51.
- [18] 蒋劭博. 红枣中环磷酸腺苷提取与纯化工艺研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2013.
- [19] 王丽霞. 微波辅助提取和田玉枣环磷酸腺苷的工艺及与其他方法比较[J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(3):293-300.
- [20] Setyaningsih W, Palma M, Barroso C G. A new microwave-assisted extraction method for melatonin in determination in rice grains [J]. Journal of Cereal Science, 2012, 56(2):340-346.
- [21] MAO Xuejin, WAN Yiqun, YAN Aiping. Simultaneous determination of organophosphorus, organochlorine, pyrethroid and carbamate pesticides in *Radix astragalus* by microwave-assisted extraction/dispersive-solid phase extraction coupled with GC-MS [J]. Talanta, 2012, 97:131-141.
- [22] Zhang Z F, Lv G Y, Pan H J. Optimization of the microwave-assisted extraction process for polysaccharides in *Himematsutake* (*Agaricus blazei* Murrill) and Evaluation of their antioxidant activities [J]. Food Science and Technology Research, 2011, 17(6):461-470.
- [23] Mostafa Khajeh, Mansour Ghaffari Moghaddam. Optimization of microwave assisted extraction for determination of iron and manganese in cereal flour using FAAS: Doehlert design [J]. Russian Agricultural Sciences, 2012, 38(4):275-280.
- [24] Delazar A, Nahar L, Hamedeyazdan S, et al. Microwave-assisted extraction in natural products isolation [J]. Methods Mol Biol, 2012, 864:89-115.
- [25] 付洋, 张良慧, 江慎华, 等. 超声-微波协同提取荷叶总黄酮工艺优化及其提取效果分析[J]. 食品工业科技, 2015, 36(18):261-266.
- [26] Cai M, Luo Y, Chen J, et al. Optimization and comparison of ultrasound-assisted extraction and microwave-assisted extraction of shikimic acid from Chinese star anise [J]. Separation and Purification Technology, 2014, 133(8):375-379.
- [27] Dahrmoune F, Spigno K, Moussi G, Remini H, et al. Pistacia lentiscus leaves as a source of phenolic compounds: Microwave-assisted extraction optimized and compared with ultrasound-assisted and conventional solvent extraction [J]. Industrial Crops and Products, 2014, 61(6):31-40.
- [28] 高侨君. 金丝小枣环磷酸腺苷制备技术研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2015.
- [29] 许牡丹, 邹继伟, 史芳. 超声波辅助酶法提取木枣环磷酸腺苷的工艺条件优化[J]. 食品科技, 2013, 38(7):220-224.
- [30] Chunxia Wang, Yihan Liu, Hongbin Wang, et al. Nanofiltration extraction and purification method for cyclic adenosine monophosphate (cAMP) from Chinese date fruit [J]. Advances in Applied Biotechnology, 2015, 332:521-531.
- [31] 孟伊娜. 一种测定红枣中环磷酸腺苷含量的方法[P]. 中国专利: CN104698116A, 2015-06-10.
- [32] Lisha Xi, Taihua Mu, Hongnan Sun. Preparative purification of polyphenols from sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) leaves by AB-8 macroporous resins [J]. Food Chemistry, 2015, 172:166-174.
- [33] Jie Li, Zhenbin Chen, Duolong Di. Preparative separation and purification of Rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* Bertoni crude extracts by mixed bed of macroporous adsorption resins [J]. Food Chemistry, 2012, 132(1):268-276.
- [34] 夏泉鸣, 周洋, 赵黎明, 等. 离子交换法提取大枣中环磷酸腺苷 (cAMP) 的工艺研究[J]. 生物技术进展, 2012, 2(4):288-292.
- [35] 王荔, 亓树艳, 莫晓燕. 大枣环磷酸腺苷提取纯化工艺的初步研究[J]. 食品科技, 2012, 37(4):190-195.
- [36] 王维有, 曹晨晨, 欧赞, 等. 大枣中环磷酸腺苷的提取及体外抗过敏活性研究[J]. 食品工业科技, 2013, 34(11):49-52, 282.
- [37] 米东, 王瑛, 李明润. 红枣环磷酸腺苷 (cAMP) 的提取工艺[J]. 上海师范大学学报: 自然科学版, 2007, 36(3):77-79.
- [38] 岳丽, 热那汗·买买提, 等. 反相硅胶纯化阿克苏“次等枣”环磷酸腺苷[J]. 食品与发酵工业, 2015, 41(1):136-141.
- [39] 崔志强. 冬枣环磷酸腺苷提取纯化工艺研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2007.
- [40] 高娅, 杨洁, 杨迎春, 等. 不同品种红枣中三萜酸及环核苷酸的测定[J]. 中成药, 2012, 34(10):1961-1965.

- [41] M Vecchi, E Glinz, V Meduna, et al. HPLC separation and determination of astacene, semiastacene, astaxanthin, and other keto-carotenoids[J]. Journal of High Resolution Chromatography, 2015, 10(6): 348-351.
- [42] 赫欣睿, 武中庸, 叶永丽. 高效液相色谱法测定氨基酸的研究进展[J]. 分析测试学报, 2016, 35(7): 922-928.
- [43] 史红梅, 尹卓容, 蒋文强. 高压液相色谱法测定金丝小枣环磷酸腺苷的含量[J]. 食品科学, 2006, 27(5): 216-218.
- [44] 郜文, 丁兆毅, 徐菲, 等. HPLC法测定大枣环磷酸腺苷(cAMP)的含量[J]. 首都医科大学学报, 2011, 32(3): 375-378.
- [45] 张岩, 吕品, 王红, 等. 高效液相色谱法同时测定浓缩枣汁中环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的含量[J]. 食品科学, 2009, 30(18): 321-322.
- [46] GUO S, DUAN J A, TANG Y P, et al. Characterization of Nucleosides and Nucleobases in Fruits of Ziziphus Jujuba by Uplc-Dad-Ms[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(19): 10774-10780.
- [47] 赵子青. 大枣中功效成分的分析与提取[D]. 太原: 山西大学, 2013.
- [48] 刘庆春, 胡南, 毕焄, 等. 枣环磷酸腺苷提取液对抗疲劳作用的实验研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2014, 9(6): 571-572.
- [49] 段霞光, 黄再青, 袁晓光, 等. 肾移植术中应用环磷酸腺苷对术后肾功能的影响[J]. 中国实用医药, 2013, 8(3): 20-21.
- [50] 胡晨旭, 张晶蓉, 黄丽华, 等. 环磷酸腺苷在肿瘤临床治疗中的应用研究进展[J]. 天津药学, 2013, 25(6): 49-52.
- [51] Meng Gao, Yanyan Ma, Robert C. Bast Jr, et al. Epac1 knockdown inhibits the proliferation of ovarian cancer cells by inactivating AKT/Cyclin D1/CDK4 pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. Medical Oncology, 2016, 33: 73.
- [52] M Ionta, M C Rosa, R B Almeida, et al. Retinoic acid and cAMP inhibit rat hepatocellular carcinoma cell proliferation and enhance cell differentiation[J]. Braz J Med BioL Res, 2012, 45(8): 721.
- [53] Dennis Merkle, Ralf Hoffmann. Roles of cAMP and cAMP-dependent protein kinase in the progression of prostate cancer: Cross-talk with the androgen receptor[J]. Cellular Signalling, 2011, 23(3): 507.
- [54] Kim MO, Ryu JM, Suh HN, et al. cAMP Promotes Cell Migration Through Cell Junctional Complex Dynamics and Actin Cytoskeleton Remodeling: Implications in Skin Wound Healing [J]. Stem cells and development, 2015, 24(21): 2513-2524.
- [55] Aleksandar Z. Baburski, Srdjan J. Sokanovic, Silvana A. Andric, et al. Aging has the opposite effect on cAMP and cGMP circadian variations in rat Leydig cells[J]. Journal of Comparative Physiology, 2017, 187(4): 613-623.
- [56] 胡单萍, 沈吟. 环磷酸腺苷激活的交换蛋白介导的信号通路在视网膜中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(1): 80-82.
- [57] 惠伯棣, 张旭, 宫平. 食品原料在我国功能性食品中的应用研究进展[J]. 食品科学, 2016, 37(17): 296-302.
- [58] 张宏刚, 饶铃. 一种高cAMP含量的红枣浓缩清汁的制备方法[P]. 中国专利: CN102551137A, 2012-07-11.
- [59] 张明娟, 李薇, 庞晓明. 枣果中环磷酸腺苷(cAMP)的提取工艺及含量测定[J]. 食品与发酵工业, 2012, 38(5): 228-231.
- [60] 孟伊娜, 马燕, 邹淑萍, 等. 不同成熟期骏枣贮藏期环磷酸腺苷变化研究[J]. 新疆农业科学, 2016, 53(8): 1436-1443.
- [61] Lee E S. A Flood of Health Functional Foods: What Is to Be Recommended? [J]. Journal of Menopausal Medicine, 2015, 21(1): 12-18.
- [43] Rysman T, Hecke T V, Poucke C V, et al. Protein oxidation and proteolysis during storage and *in vitro* digestion of pork and beef patties[J]. Food Chemistry, 2016, 209(15): 177-184.
- [44] Gurur-orhan H, Ercal N, Mare S, et al. Misincorporation of free m-tyrosine into cellular proteins: A potential cytotoxic mechanism for oxidized amino acids[J]. Biochemical Journal, 2016, 395(2): 277-284.
- [45] Dever J T, Elfarra A A. L-Methionine-dl-sulfoxide metabolism and toxicity in freshly isolated mouse hepatocytes: Gender differences and inhibition with aminooxyacetic acid[J]. Drug Metabolism and Disposition the Biological Fate of Chemicals, 2008, 36(11): 2252-2260.
- [46] Li Z L, Mo L, Le G, et al. Oxidized casein impairs antioxidant defense system and induces hepatic and renal injury in mice.[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 64(2): 86-93.
- [47] Li Z L, Shi Y, Le G, et al. 24-Week exposure to oxidized tyrosine induces hepatic fibrosis involving activation of the MAPK/TGF- $\beta$ 1 signaling pathway in Sprague-Dawley rats model [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016(1): 1-12.
- [48] Chen Y, Guillemin G J. Kynurenine pathway metabolites in humans: Disease and healthy states [J]. International Journal of Tryptophan Research, 2009, 2(2): 1-19.
- [49] Keszthelyi D, Freddy J T, Daisy M J, et al. Decreased levels of kynurenine acid in the intestinal mucosa of IBS patients: Relation to serotonin and psychological state [J]. Journal of Psychosomatic Research, 2013, 74(6): 501-504.
- [50] Wang T J, Ngo D, Psychogios N, et al. 2-Aminoadipic acid is a biomarker for diabetes risk[J]. Journal of Clinical Investigation, 2013, 123(10): 4309-4317.

(上接第 331 页)