

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250201001

引用格式: 孙源源, 朱毅. 萝卜硫素和莱菔素在体内的代谢研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(11): 78-87.

SUN YY, ZHU Y. Research progress on *in vivo* metabolism of sulforaphane and sulforaphene [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(11): 78-87. (in Chinese with English abstract).

萝卜硫素和莱菔素在体内的代谢研究进展

孙源源, 朱毅*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 萝卜硫素与莱菔素作为同属异硫氰酸酯类化合物的两种天然生物活性物质, 广泛分布于十字花科植物中。二者不仅具有高度相似的结构特征, 还具有抗癌、抗炎、抗氧化及抗肥胖等多重生物活性。近年研究围绕其代谢调控机制展开突破性探索: 首先揭示了硫代葡萄糖苷前体在植物体内的转化机制, 继而系统阐释了二者的体内代谢途径、生物利用度及药代动力学特性, 并通过组织器官分布研究绘制了其代谢图谱。值得注意的是, 相较于萝卜硫素持续增长的科研关注度, 与其结构相似的莱菔素尚未引发相应的研究热潮。目前国内学术界在异硫氰酸酯类物质的系统性代谢研究方面存在明显空白, 特别是缺乏对代谢通路及其关键标志物的全面综述。本文整合国际前沿成果, 系统梳理了萝卜硫素与莱菔素的代谢调控网络, 不仅为膳食开发与临床转化提供理论支撑, 更针对莱菔素的研究瓶颈提出创新性研究策略, 以期推动该领域的突破性进展。

关键词: 萝卜硫素; 莱菔素; 代谢研究; 生物利用度; 药代动力学

Research progress on *in vivo* metabolism of sulforaphane and sulforaphene

SUN Yuan-Yuan, ZHU Yi*

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

ABSTRACT: Sulforaphane and sulforaphene, as 2 kinds of naturally occurring bioactive compounds belonging to the same class of isothiocyanates, are widely distributed in cruciferous plants. They not only exhibit highly similar structural characteristics but also share multiple biological activities, including anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, and anti-obesity effects. In recent years, groundbreaking research has been conducted on their metabolic regulatory mechanisms. Initially, the conversion mechanisms of their glucosinolate precursors within plants are elucidated, followed by a systematic investigation of their *in vivo* metabolic pathways, bioavailability and pharmacokinetic properties. Moreover, organ and tissue distribution studies have facilitated the construction of their metabolic maps. Notably, while sulforaphane has garnered increasing scientific attention, its structurally similar counterpart, sulforaphene, has yet to attract comparable research interest. Currently, there remains a significant gap in the systematic metabolic studies of isothiocyanate compounds within the domestic academic community, particularly concerning comprehensive reviews on metabolic pathways and key biomarkers. This study integrated cutting-edge international research and systematically delineated the metabolic regulatory networks of sulforaphane and sulforaphene. By providing theoretical support for dietary development and clinical translation, it also proposes

收稿日期: 2025-02-01

第一作者: 孙源源(2000—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为营养与食品安全。E-mail: 13948085671@163.com

*通信作者: 朱毅(1973—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为营养与食品安全。E-mail: zhuyi@cau.edu.cn

innovative research strategies to address the research bottlenecks of sulforaphane, aiming to drive breakthrough advancements in this field.

KEY WORDS: sulforaphane; sulforaphene; metabolism research; bioavailability; pharmacokinetics

0 引言

随着全球健康意识的提升, 膳食干预在慢性病防控中的核心作用已获广泛共识。流行病学研究证实, 提升蔬菜摄入量与糖尿病、心血管疾病及恶性肿瘤等慢性病的风险降低显著相关^[1]。十字花科蔬菜作为全球栽培面积最广、消费量最大的蔬菜类群之一^[2], 其健康效应尤为突出: 通过抑制氧化应激、激活解毒酶系统、调节免疫功能等多重机制^[3-6], 在癌症三级预防中展现出抑制细胞恶变、阻断肿瘤增殖等关键作用^[4-6]。其核心生物活性源于特有的硫代葡萄糖苷组分^[7], 这类非活性前体物质需经机械破碎后黑芥子酶催化, 或通过肠道菌群水解, 方可转化为具有生物效能的异硫氰酸酯(isothiocyanates, ITCs)衍生物^[8]。

十字花科植物在生物分类学上主要涵盖芸苔属(*Brassica*)与萝卜属(*Raphanus*)两大类群, 前者代表性物种包括西兰花(*Brassica oleracea* var. *italica*)、卷心菜(*Brassica oleracea* var. *capitata*)等, 后者则以萝卜(*Raphanus sativus*)为主要栽培种。芸苔属植物中富含的萝卜硫素(sulforaphane, SFN)作为 II 期解毒酶的高效天然诱导剂^[9], 在乳腺癌^[10]、前列腺癌^[11]及结直肠癌^[12]等多种恶性肿瘤模型中展现出显著的化学预防效应。其多效性生物活性还涉及神经保护^[13-14]、氧化应激调控^[15]、病原微生物抑制^[16]及脂代谢调节^[17]等生理过程。随着 SFN 的作用机制研究体系日趋完善, 科学界的研究焦点已向其他 ITCs 类化合物的功能探索延伸。莱菔素(sulforaphene, SFE)作为萝卜属特征性代谢产物, 与 SFN 呈现甲基末端双键差异的类缘结构, 然而其化学不稳定性导致现有研究相对匮乏。值得注意的是, 初步研究揭示 SFE 在乳腺癌^[18]、肺癌^[19]及肝癌^[20]等肿瘤模型中表现出较 SFN 更强的抗癌活性, 这一发现激发了对其构效关系及作用靶点的深入探究。此外, 该化合物还显示出显著的抗炎介质调节^[21]、病原菌抑制^[22]以及神经退行性疾病干预^[23-24]等多维生物效应。

代谢研究通过建立临床表现与内源性化合物间的关联性, 为解析生命活动本质提供科学依据^[25]。代谢调节机制的阐明需系统解析生物体从分子、细胞到器官层面的跨尺度代谢网络, 涵盖信号转导通路和代谢流动态平衡等核心要素^[2]。针对 SFN 和 SFE 的研究, 其代谢转化路径的精准解析不仅是揭示生物活性机制的关键, 更为后续研究提供理论基础。目前, SFN 的研究体系已基本建立, 其初级代谢路径及关键代谢产物已明确^[26], 研究重心逐渐转向生物利用度优化^[27-29]、药代动力学特征解析^[30-31]及潜在代谢通路探索^[32]; 而 SFE 代谢研究尚存显著空白, 现有成果多基

于理论推导^[33], 缺乏实验验证支持, 其代谢产物谱系及功能特性仍未明晰。值得注意的是, SFE 较 SFN 展现出更显著的抗癌活性^[18], 这驱动着科学界对其体内代谢过程的研究热潮。分子互转现象的发现^[33], SFN 与 SFE 间存在可逆转化可能, 进一步提升了双代谢体系研究的科学价值。但受限于二者化学稳定性不足等特性, 当前研究多集中于国外实验室, 国内针对 ITCs 类化合物的代谢研究仍处于起步阶段。本文系统综述 SFN 和 SFE 在生物体内的代谢动力学特征、转化路径及关键代谢产物, 旨在构建完整的代谢理论模型, 为推进我国 ITCs 代谢研究提供理论支撑, 同时为全球范围内开展相关生物活性研究确立科学范式。

1 SFN 和 SFE 的前体物质: 硫代葡萄糖苷代谢情况

1.1 硫代葡萄糖苷种类和分布情况

SFN 和 SFE 都属于 ITCs, ITCs 并不是天然存在的, 而是由硫代葡萄糖苷转化而来。硫代葡萄糖苷或芥子油苷(glucosinolates, GSLs)是十字花科植物中许多物种的次生代谢物, GSLs 是由连接到葡萄糖侧链基团(R)形成的硫代羧基胺-O-磺酸基阴离子^[34], 结构如图 1 所示, R 链由 8 种氨基酸中的一种衍生而来, 可以是脂肪族(丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸或缬氨酸)、芳香族(苯丙氨酸或酪氨酸)或吲哚族(色氨酸)^[35]。GSLs 的 R 链修饰至关重要, 因为 GSLs 降解产物的物理化学特征和生物相关性由 R 链的结构决定。

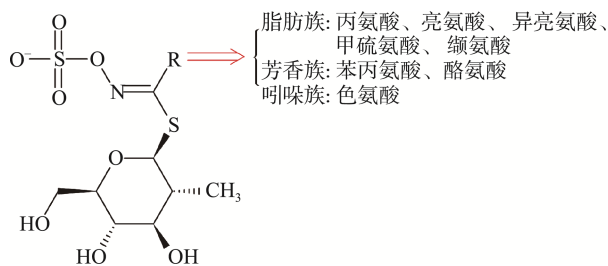


图1 GSLs的一般结构式

Fig.1 General structural formula of GSLs

鉴于 GSLs 具有独特的生理功能, 许多研究致力于探索其功能与特定化学结构之间的潜在关联。首次被阐明的 GSLs 结构是西尼格林(sinigrin, SIN)和白芥子硫苷^[36], GSLs 于 1968 年开始使用^[37], 到目前为止, 植物中已鉴定出 156 种 GSLs^[38], 常见的 GSLs 种类和在植物中的分布如表 1 所示。

1.2 GSLs 代谢途径和代谢物

GSLs 储存于植物细胞的液泡中, 而黑芥子酶则特异性地分布于黑芥子细胞内(定位于细胞壁外表面)。当植物组织受损(通常是植物组织被机械破坏时或被咀嚼时)时, 黑芥子酶与 GSLs 接触并催化其分解, 这一机制构成了植物抵御食草动物和病原体的重要防御系统^[39]。分解产物的结构受多种因素影响(如图 2 所示), 如 pH、亚铁离子(Fe^{2+})的存在以及特定蛋白如 EPS 的参与。在中性 pH 下, 倾向于形成具有生物活性的 ITCs; 在 $\text{pH} < 4$, 有 EPS 或 Fe^{2+} 存在的情况下, 会生成可能对食草动物有毒或吸引食草动物天敌的腈类物质, 如果侧链上存在末端双键, 则会进一步代谢生成表硫腈; 有些 GSLs 可以被水解释为硫氰酸酯^[40-41]。

2 SFN 和 SFE 代谢机制

SFN, 化学名称为 1-异硫氰酸基-4-甲基亚磺酰基丁烷, 分子式为 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{S}_2\text{NO}$, 分子量为 177.29, 前体物质是 GRA。SFE, 化学名称为 4-异硫氰酸基-1-甲基亚磺酰基-1-丁烯, 分子式为 $\text{C}_6\text{H}_9\text{S}_2\text{NO}$, 分子量为 175.27, 前体物质是莱菔硫苷 (glucoraphenin, GRE)。两者的结构式如图 3 所示。

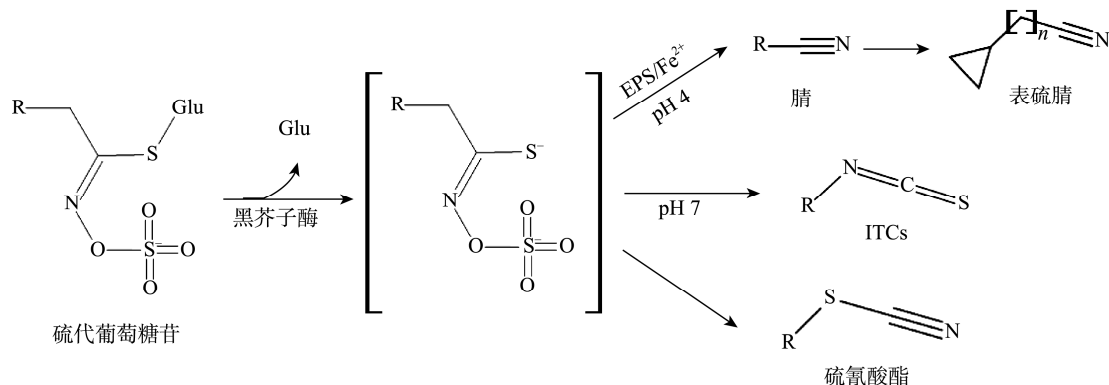
2.1 SFN 的代谢途径、代谢标志物

在人体摄入十字花科植物如西兰花时, 咀嚼作用导致植物细胞结构被破坏, 促使黑芥子酶与其底物 GSLs 发生接触, 从而催化生成 SFN 等 ITCs。SFN 的体内代谢途径已明确为巯基代谢通路, 其转化过程涉及多步酶促反应: 首先在谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)催化下与谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合形成 SFN-GSH 复合物; 随后经 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GTP)作用转化为 SFN-半胱氨酰甘氨酸(SFN-cysteinylglycine, SFN-CG); 再通过半胱氨酰甘氨酸酶(cysteinylglycine dipeptidase, CGase)水解生成 SFN-半胱氨酸(SFN-cysteine, SFN-Cys); 最终在 N-乙酰转移酶(N-acetyltransferase, NAT)催化下完成乙酰化反应, 形成代谢终产物 SFN-N-乙酰半胱氨酸(SFN-N-acetylcysteine, SFN-NAC)。该级联反应系统揭示了 SFN 在生物体内的分子转化机制。具体的代谢流程如图 4 所示。

表 1 GSLs 种类、代谢产物和分布情况

Table 1 Species, metabolites and distribution of GSLs

类别	GSLs	代谢产物 ITCs	R 基结构式	分布
脂肪族	屈曲花苷(glucoiberin, GIB)	伊贝林(iberin, IBN)	$\text{CH}_3\text{-SO-}(\text{CH}_2)_3\text{-}$	西兰花、卷心菜
	萝卜硫苷(glucoraphanin, GRA)	SFN	$\text{CH}_3\text{-SO-}(\text{CH}_2)_4\text{-}$	西兰花
	莱菔硫苷(glucoraphene, GRE)	SFE	$\text{CH}_3\text{-SO-CH=CH-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$	萝卜
	葡萄糖芥素(glucoerucin, GER)	芥子碱(erucin, ERN)	$\text{CH}_3\text{-S-}(\text{CH}_2)_4\text{-}$	萝卜、辣椒
	SIN	烯丙基 ITC (2-propenyl ITC, AITC)	$\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	所有十字花科
	葡糖硫芸苔素(glucoerucin, GBS)			萝卜
吲哚族	4-羟基葡糖芸苔素(4-hydroxyglucobrassicin, 4HGBS)	吲哚-3-甲醇 (1H-indol-3-yl methanol, I3C)	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N-CH}_2\text{OH}$	西兰花、萝卜
	新葡萄糖芸苔素(neoglucobrassicin, NGBS)			西兰花、萝卜



注: 表硫代指定蛋白(epithiospecific proteins, EPS); 葡萄糖苷(glucoside, Glu)。

图 2 GSLs 酶解后可能的降解产物及其结构

Fig.2 Possible degradation products and structures of GSLs after enzymolysis

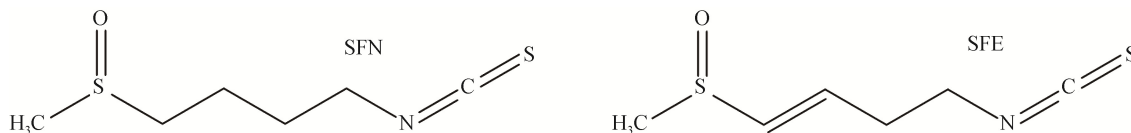


图 3 SFN 和 SFE 的结构式

Fig.3 Structural formulas of SFN and SFE

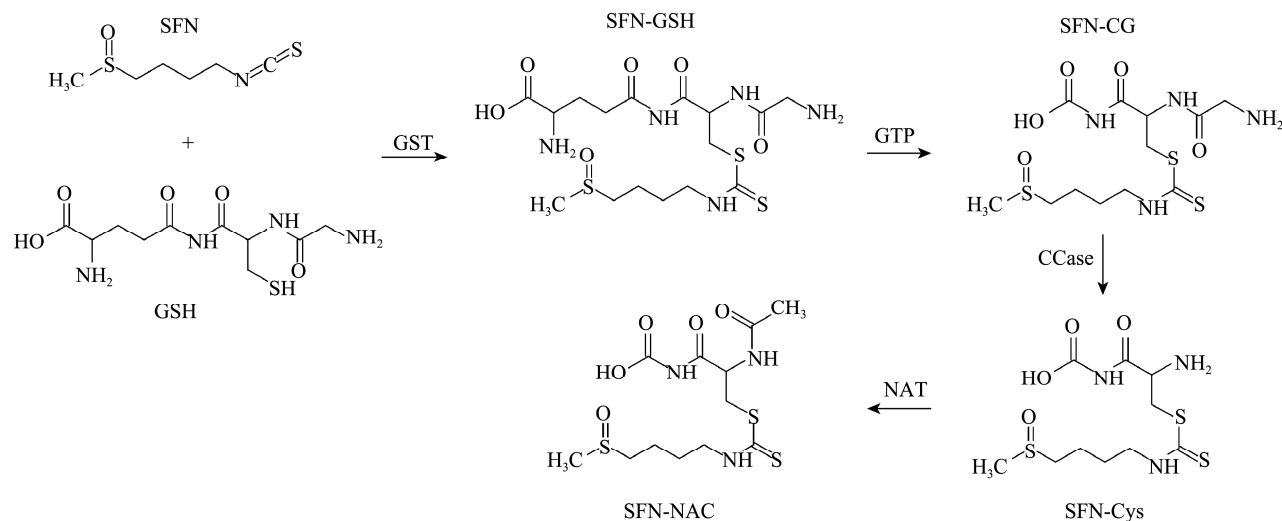


图4 SFN巯基酸代谢途径

Fig.4 Sulfhydryl acid metabolic pathway of SFN

ITCs 在生物体内的巯基酸代谢是其核心代谢通路, 其与 GSH 的结合效率及其与转运蛋白的相互作用呈现显著的构效关系。研究表明, ITCs 分子侧链结构的差异直接调控上述代谢过程的动力学特征^[42]。具体而言, 苜基-ITC 与 GSH 的结合反应动力学最为显著, 其反应速率显著高于 SFN 与 GSH 的结合过程^[42]。该现象提示不同 ITCs 衍生生物的代谢差异性可能源于其分子结构的特异性。

2.2 SFE 可能的代谢途径

目前, 市面上没有偶联的 SFE 代谢物, 其代谢通路是否涉及巯基酸途径仍待阐明。结构分析显示, SFE 与 SFN 具有高度同源性, 二者差异仅在于双键构型。值得注意的是, 尽管萝卜中检测到 SFN 的存在^[43], 但其前体硫代葡萄糖苷(GRA)未被检出^[33,44], 提示 SFN 可能源自葡萄糖苷前体(GRE)的生物转化, 或通过 SFE 的结构修饰形成。若后者转化路径成立, 则 SFE 可能经巯基酸通路代谢。进一步实验证实, SFE 可拮抗苯乙基 ITC (phenethyl ITC, PEITC) 诱导的细胞内 GSH 耗竭^[45], 间接证实其具备与 GSH 的结合活性。这一现象提示 SFE 可能通过巯基酸介导的代谢机制调控细胞氧化还原状态。

3 在人体内的代谢情况研究进展

3.1 器官中的代谢和代谢标志物

3.1.1 SFN 在器官中的代谢和代谢标志物

SFN 在人体内的代谢途径近年来受到广泛关注。当人体食用西兰花等富含 GSLs 的十字花科植物后, 部分 GSLs 在口腔中经黑芥子酶水解生成 SFN 等 ITCs, 然而, SFN 的主要生成途径是通过烹饪过程中的热分解以及肠道菌群的代谢作用实现的。SFN 凭借其低分子量特性, 主要经被动跨膜转运机制穿越肠上皮屏障^[46], 吸收后存在 3 种代谢去

向: (1)经膜结合转运蛋白介导的肠腔逆向转运; (2)主动运输入血液循环; (3)由肠上皮细胞启动巯基酸结合反应^[47]。

其中, 肠细胞内的巯基酸结合反应是核心代谢通路, 该过程始于 GST 催化的 SFN-GSH 复合物形成^[48]。后续代谢呈现器官特异性分化: 肝细胞通过 GTP 催化生成半胱氨酸偶联物(SFN-CG), 并经 CGase 水解为半胱氨酸偶联物(SFN-Cys); 肾小管上皮细胞则通过 NAT 将 SFN-Cys 转化为终产物 N-乙酰半胱氨酸偶联物(SFN-NAC), 具体代谢途径如图 5 所示。这种代谢产物的器官特异性分布构成了 SFN 多重生物效应的物质基础: 肝实质细胞高效转化 SFN 的特性与肝解毒功能的分子基础相契合; 肠道驻留的 SFN 单体可能通过调节 NF- κ B 信号通路发挥免疫调控作用; 脑脊液中检测的 SFN-GSH 提示其具备血脑屏障穿透能力, 为神经保护机制提供结构依据; 而肾脏特异性生成的 SFN-NAC 则被证实与尿路上皮细胞周期调控蛋白表达改变密切相关。

3.1.2 SFE 的代谢和代谢标志物探索

当前关于 SFE 的体内代谢研究存在显著局限性: 其代谢通路尚未完全解析, 且缺乏标准化的代谢物谱系, 导致组织分布研究数据匮乏。值得注意的是, BEANAS 等^[33]在摄入无硫代葡萄糖苷前体(GRA)萝卜的受试群体尿样中检出 SFN 及其代谢产物。基于 SFE 可能参与 SFN 生物转化的假说, 研究者将 SFN 代谢谱系(涵盖 SFN 及其 GSH/Cys/N-乙酰化衍生物)纳入 SFE 的候选生物标志物体系。值得关注的是, 尿液中完整 SFE 分子的检出具有特异性表征价值, 据此将其确立为萝卜膳食摄入的特征性暴露标志物。

3.2 生物利用度

生物利用度是指药物或其他物质进入血液循环后能够被机体吸收并发挥作用的比率。它反映了药物在体内的

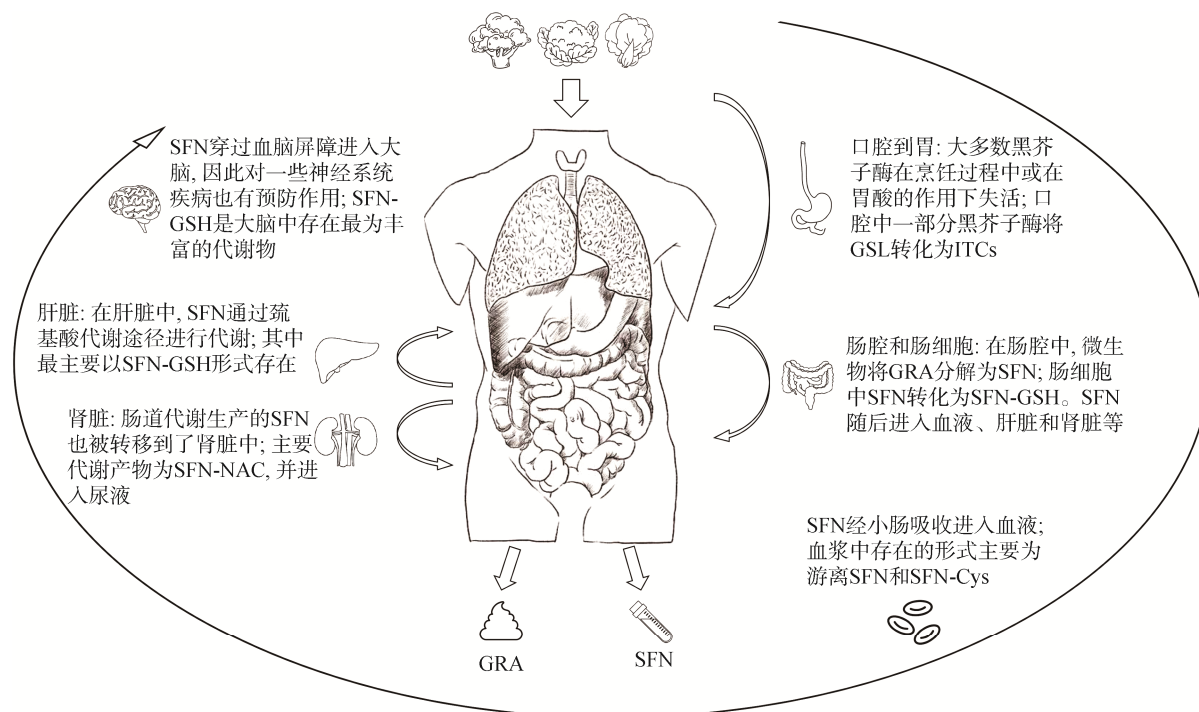


图5 SFN及其代谢物在人体器官中代谢和分布示意图

Fig.5 Diagram of metabolism and distribution of sulforaphane and its metabolites in human organs

吸收效率和可利用程度。流行病学研究证实,十字花科植物的疾病防护效应与其 GSLs 含量呈现正相关^[49],但核心机制可能源于其代谢产物 ITCs 的生物活性效应。因此,研究焦点应集中于定量解析 GSLs 向 ITCs 的生物转化效率,并阐明 ITCs 在体内的代谢动力学及生物利用度特征,具有关键研究价值。以 SFN 及其同系物 SFE 为例,其生物利用度是介导疾病防护与抗炎效应的核心决定因子。精准量化二者的生物利用度参数,不仅可揭示其体内生物效应阈值,更可为解析其分子靶标互作机制提供代谢动力学依据。该研究方向的突破将推动基于代谢可及性优化的营养干预策略开发。

3.2.1 影响生物利用度的因素

GSLs 在植物的不同生长阶段含量差异显著,其中幼苗和种子是 GSLs 的丰富来源,其含量通常为成熟果实的 20~50 倍^[50]。ITCs 并不是天然存在的,而是由无活性前体物质 GSLs 转化而来,故其生物利用度受到多方面因素的影响。

黑芥子酶通过咀嚼或其他破碎植物细胞的活动从液泡中释放出来,催化 GSLs 水解生成 ITCs。作为 GSLs 转化为 ITCs 的关键酶,黑芥子酶在烹饪过程中易失活,从而降低 ITCs 的生物利用度^[27-29,51]。VERMEULEN 等^[27]研究表明,与煮熟西兰花的生物利用度 3.4%相比,生食西兰花的血尿 SFN 生物利用度达到了 37%,约为煮熟的 10 倍。CONAWAY 等^[28]研究结果表明,新鲜西兰花中总体 ITCs 的生物利用度约为煮熟西兰花的 3 倍。RUNGAPAMESTRY 等^[29]研究发现,食用轻度煮熟的西兰花后,受试者体内

SFN 的生物利用度比食用完全煮熟的西兰花高约 3 倍,而完整蔬菜或粉末制剂的给药方式对生物利用度的影响作用较小。CLARKE 等^[51]创新性地使用了一种不含黑芥子酶活性的西兰花补充剂进行研究。结果显示,与新鲜西兰花相比,受试者食用西兰花补充剂时 SFN 和 ERN 的生物利用度大大降低,其中新鲜西兰花 SFN 的生物利用度约为补充剂组的 4~5 倍,ERN 的生物利用度约为补充剂组的 7~8 倍。这些研究都提示了黑芥子酶活性在代谢 SFN 等 ITCs 方面的重要作用。

然而,有些研究表明,适当的加热有助于提高 ITCs 的生物利用度。某些品种西兰花中存在的 EPS 会促使 GSLs 转化为腈类。与 ITCs 相比,腈类物质不具有生物活性,从而显著降低了 GSLs 到 ITCs 的转化率。然而,由于 EPS 和黑芥子酶的热稳定性不同,通过温和加热(60~70 °C)可以选择性地灭活 EPS,同时保留黑芥子酶的活性。这种方法能够有效减少腈类物质的生成,并显著提高 ITCs 的产量^[52]。尽管这一假设还未在体内进行验证,但其对消费者具有重要指导意义,表明温和加热可能最大化 ITCs 的摄入量,从而提高其生物利用度^[53]。

个体之间代谢 SFN 等多种 ITCs 能力的差异还可能与基因有关,特别是控制 GST 合成的基因(主要为 *GSTP1* 基因和 *GSTM1* 基因),可能影响到 ITCs 的代谢^[54]。CLARKE 等^[51]研究表明,携带 *GSTP1* 基因 A³¹³G 转换杂合子的受试者与具有完整功能 *GSTP1* 等位基因纯合子(A³¹³A)的受试者相比,其 ITCs 的代谢和清除速率相似。FOWKE 等^[55]

研究也未发现 *GSTP1* 基因 A³¹³→G 多样性与尿液中 ITCs 浓度和乳腺癌风险之间存在统计学意义的关联, 说明 *GSTP1* 基因的等位基因突变对 ITCs 代谢的影响微乎其微。然而, *GSTM1* 基因多态性对食用西兰花后 SFN 的在体内的代谢和清除有显著影响。GASPER 等^[56]研究表明, 携带 *GSTM1* 基因的人群吸收的 SFN 较少, 但其尿液中的 SFN-NAC 浓度更高, 说明携带 *GSTM1* 基因的人群对 SFN 的转化效率更高, 从而能够从食用西兰花等十字花科植物中获得更大的健康益处。其他研究也证实, 与 *GSTM1* 基因阴性者相比, *GSTM1* 基因携带者通过食用西兰花或十字花科蔬菜能够获得更强的癌症保护作用^[57-58]。

其他影响生物利用度的因素还包括人种、饮食模式等^[59]。

3.2.2 代谢标志物与生物利用度

SFN 的 GSH 偶联物(SFN-GSH、SFN-CG、SFN-Cys、SFN-NAC)主要在尿液中进行清除^[60], 其中, SFN-NAC 是最主要的代谢标志物, 也是产生各种生物活性如抗癌活性的主要物质, 被视为 SFN 摄入的生物标志物^[46]。根据十字花科蔬菜的不同 GSLs/ITCs 比率、生食或熟食的食用方式以及肠道微生物群的影响, 其生物利用度值在 9%~100% 之间波动。在以 SFN 形式给药后的 24 h 内, 约 70% 的 SFN 及其 GSH 偶联的衍生物从尿液中排泄, 而以西兰花等植物形式给药后的 24 h 内, 约 10%~20% 的 GRA 以 SFN 及其衍生物的形式从尿液中排泄^[33,54,59,61], 其中 SFN-NAC 是尿液中发现的主要代谢物(约 80%), 其次是 SFN-Cys(约 11%)、SFN(约 7.5%)和 SFN-GSH(约 0.9%)^[33]。对 SFE 生物利用度研究较少, 然而 BAENAS 等^[33]研究表明, 在以萝卜形式给药后 24 h 内, GRE 以 SFE 和 SFN 及其 GSH 衍生物的形式在体内代谢, 平均代谢率为 8%左右。其中, SFE 的排泄量较高(约 65%), 其次是共轭代谢物: SFN-NAC(约 19%)、SFN-Cys(约 4%)、SFN(约 1.1%)和 SFN-GSH(约 0.7%)。血浆中各代谢标志物分布情况为: 摄入的

40%~45% SFN 以单体的形式存在, 并非 GSH 衍生物^[56], 其次是 SFN-Cys, 约占 30%, 然后是 SFN-CG(约 18%)、SFN-NAC(约 8%)和 SFN-GSH(约 4%)^[56]。据推测, ITCs-GSH 偶联物可能在血浆中解离^[62], 或被 GSTs 酶促裂解^[63], 释放 ITCs 单体。然后, ITCs 可能与血清白蛋白和其他蛋白质发生反应^[64]。

3.2.3 肠道菌群对生物利用度的作用

水解过程也可能在人体的肠道内发生, 由肠道菌群中的 β -葡萄糖苷酶以尚未完全明确的方式介导产生^[65]。但是, 微生物代谢 GSLs 在人体中效率较低且个体差异显著, 代谢利用率为 1%~40%^[66]。EGNER 等^[61]的短期随机交叉对照研究表明, 通过人体肠道代谢 GRA 生成的 SFN 在尿液中的平均代谢率仅为 5%, 显著低于直接给予 SFN 组的平均代谢率(70%)。CONAWAY 等^[28]研究发现, 通过人体肠道代谢产生的 SFN 量仅为黑芥子酶代谢生成的 5.3%。FAHEY 等^[59]对 45 名志愿者的 131 次干预结果显示, 24 h 内 GSLs 向 ITCs 代谢率存在显著个体差异, 范围在 1.1%~40.7%之间, 平均代谢率为 11.8%, 且超过 80% (106/131)的测定值低于中点值(20.9%), 说明 GSLs 在人体肠道中转化率普遍偏低。特定肠道菌属可能对 GSLs 的代谢具有促进作用(具体如表 2 所示), 拟杆菌属、双歧杆菌属和乳杆菌属的粪便微生物种群差异被认为与 GSLs 代谢有关^[67,69]。大肠杆菌可以水解 GSLs 的还原产物, 而不能水解 GSLs 本身^[70], 表明人类肠道微生物组可能有多种机制可以水解 GSLs。其中, 乳酸菌菌株 LEM220^[74]、大肠杆菌菌株 EMO^[75]和长拟杆菌菌株 BV8H1^[76]已被证实可以代谢 GSLs。乳杆菌 KF147 能够将 30%~33%的 GRA 和/或 GER 转化为 SFN、ERN 和一些未知的代谢物^[72]。另一种乳杆菌菌株 R16 能将 SIN 转化为 AITC^[73]。其他肠道菌群, 如粪肠球菌、屎肠球菌和某些肽链球菌也对 GRA 转化为 SFN 这一过程具有重要贡献^[77]。

表 2 体外培养能够代谢 GSLs 的细菌及其代谢产物

Table 2 Cultivation of bacteria capable of metabolizing GSLs and their metabolites *in vitro*

菌种中文名称	菌种英文名称	菌株类别	代谢 GSLs 类别	产物	参考文献
多型拟杆菌	<i>Bacteroides thetaiotomicron</i>	拟杆菌属	SIN、GRA	ITCs	[67-68]
青春双歧杆菌	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	双歧杆菌属	SIN	腈类	[69]
长双歧杆菌	<i>Bifidobacterium longum</i>	双歧杆菌属	SIN	腈类	[69]
假梳状双歧杆菌	<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	双歧杆菌属	SIN	腈类	[69]
酪黄肠球菌 CP1	<i>Enterococcus casseliflavus</i> CP1	肠球菌属	GER、GIB、GRA、GTP、SIN、GNT	ITCs、腈类	[70-71]
阴沟肠球菌	<i>Enterococcus cloacae</i>	肠球菌属	GRP、GIB	腈类	[72]
大肠杆菌	<i>Escherichia coli</i> 1917 Nissile	大肠杆菌属	GRP、GIB	腈类	[72]
大肠杆菌 VL8	<i>Escherichia coli</i> VL8	大肠杆菌属	GER、GIB、GRA、GTP、SIN、GNT	ITCs、腈类	[70-71]
敏捷乳杆菌 R16	<i>Lactobacillus Agilis</i> R16	乳杆菌属	GER、GNT、GTP、SIN	ITCs、腈类	[70-71,73]
植物乳杆菌 KW30	<i>Lactobacillus plantarum</i> KW30	乳杆菌属	GRP、GIB	腈类	[72]
乳酸乳球菌 KF147	<i>Lactococcus lactis</i> KF147	乳杆菌属	GRP、GIB	腈类	[72]

注: 葡萄糖醛酸酯(gluconasturtin, GNT); 葡萄糖豆甾(glucotropaeolin, GTP); 4-甲基-3-丁烯基硫代葡萄糖苷(glucoraphasatin, GRP)。

3.3 药代动力学

SFN 在生物体内呈现快速清除动力学特征,口服后消除半衰期为 (2.067 ± 0.255) h, 70%~90%的摄入量经代谢转化后通过肾排泄途径清除^[30]。药代动力学研究显示,新鲜西兰花摄入后 1.5 h 即可达到血浆峰浓度(C_{\max})^[31,56],达峰后血浆浓度呈双相消除特征:3 h 衰减至 C_{\max} 的 50%,8 h 降至 10%~15%基线水平,并在 8~24 h 维持稳定的低浓度平台期^[31]。值得注意的是,尽管 24 h 内仍可检测到 ITCs 类化合物(可能与血浆蛋白结合特性相关^[78-79]),但单次与重复给药间的 C_{\max} 无统计学差异,表明其具有药代动力学稳态特性^[31]。

排泄动力学分析显示, SFN 代谢物的尿液排泄峰出现于摄入后 3~6 h,部分个体存在 6~12 h 的排泄延迟^[27],12~24 h 进入低水平维持阶段^[28,80-81]。对比研究发现,萝卜摄入后 SFE 的代谢清除更为迅速,主要排泄窗口集中于前 12 h,提示其可能通过非经典巯基代谢通路完成生物转化。长期干预实验证实,西兰花与萝卜芽苗的重复给药未引发 SFN/SFE 及其代谢物的每日排泄量差异,表明二者在体内未呈现代谢蓄积效应^[33]。该现象与吡啶类 ITCs 的非蓄积特性^[82]共同印证了 ITCs 类化合物的快速代谢清除特性,凸显其作为天然活性分子的安全性优势。

3.4 代谢物互相转化

ITCs 的结构同源性提示其可能具有生物转化潜能。CLARKE 等^[51]通过动态监测西兰花摄入后受试者体内 SFN 与 ERN 的血浆浓度比变化,揭示 SFN 可在吸收后阶段经非微生物依赖型代谢通路转化为 ERN,并进一步提出该转化过程存在个体代谢异质性的假说。这一发现为 SFN 与 SFE 的结构互变机制研究提供了重要理论依据,提示二者可能通过类似的生物转化路径实现相互转化。

4 在动物体内的代谢情况研究进展

4.1 GSLs 到 ITCs 的转化率和药代动力学

研究表明,在鼠类等其他哺乳动物体内,ITCs 也遵循巯基代谢途径^[83]。BRICKER 等^[84]的研究表明,未经处理的西兰花喂食小鼠中 GRA 到 SFN 的转化率为 23%,与先前的研究结果一致^[85-86],而 60 °C 加热灭活 EPS 西兰花喂食小鼠 GRA 到 SFN 的转化率高达 98%。这表明,通过温和和加热新鲜植物的方式,可以显著提高 GSLs 向 ITCs 的转化效率。VEERANKI 等^[87]的研究将 SFN 以单剂量或每日一次口服给大鼠,持续 7 d,研究显示, SFN 当量的尿液浓度比血浆高 2~4 个数量级,表明 SFN 主要通过尿液清除。喂食大鼠西兰花芽来探究 SFN 和 SFN-GSH 在大鼠血浆中的药代动力学的研究中,发现大部分 SFN 迅速代谢为 SFN-GSH。其中,血浆中两种代谢物最大浓度出现在给药后的 1.0~1.5 h,之后快速下降, SFN 的浓度在 4 h 后下降到 50%,并在 8~12 h 内趋于稳定的较低水平; SFN-GSH 在 3 h

时下降到 50%,同样在 8~12 h 内趋于稳定的较低水平^[88-89]。对小鼠管饲 SFN 后, SFN 及其代谢物 2 h 达到血液浓度峰值,并在 24 h 内消除;6 h 达到尿液浓度峰值,且 24 h 后仍能检测到少量 SFN 及其代谢物^[90]。LI 等^[91]研究在给药后 0.5 h 观测到了血浆 SFN 代谢物峰值,并在 2 h 观测到了次级峰值,说明小鼠肠道菌群将 GRA 转化为 SFN 大约需要 2 h。同时, BRICKER 等^[84]研究还证明了 SFN 可以并倾向于向 ERN 转化,表明代谢物也可在动物体内实现相互转化。

4.2 组织分布

研究 SFN 和 SFE 等 ITCs 的组织分布,有助于深入了解这些天然生物活性物质在特定组织中的积累倾向及其发挥多种生物功能的机制。由于伦理限制,人体实验难以开展此类研究,因此许多关于 ITCs 代谢物组织分布的研究主要在鼠类等动物模型中进行。CLARKE 等^[90]的研究通过小鼠中口服强饲法给药,分析了不同组织中 SFN 及其 4 种代谢衍生物分布。结果显示,与血浆、肝脏、结肠和大脑相比,小肠、前列腺、肾脏和肺中 SFN 及其代谢物的浓度更高。给药后 2 h 和 6 h,所有组织中均检测到 SFN 代谢物,且除前列腺外,其他组织中 SFN 及代谢物的浓度均呈剂量依赖性增加。在肝脏、肾脏、肺、脑和血浆中,各代谢物最高浓度出现在给药后 2 h,但在小肠、结肠和前列腺中,最高浓度则出现在给药后 6 h。这表明 SFN 及其代谢物可能在某些组织中积累,并且血浆峰浓度并不总是与主要癌症(如前列腺癌和结肠癌)的靶组织完全一致。单个代谢物的丰度也因组织而异, SFN-GSH、SFN-Cys 和 SFN-NAC 在大多数组织中的比例最高, SFN-NAC 和 SFN-GSH 分别是前列腺和肺最丰富的代谢产物^[90]。BRICKER 等^[84]研究表明,小鼠体内的 ITCs 代谢物倾向于在特定部位积累,尤其是在膀胱中的浓度约为血浆的 13 倍。肾脏和肝脏中的浓度仅次于膀胱,而在血浆、皮肤和肺组织中检测到的浓度较低。LI 等^[91]研究表明, SFN 及其代谢物在小鼠肝脏中浓度最大,其次是肾脏和前列腺,然后是心脏、肺和肌肉等组织。VEERANKI 等^[87]研究表明, SFN 的组织摄取在胃中的组织摄取量最高,而在下行胃肠道中迅速下降。膀胱中的 SFN 摄取量仅次于胃。与膀胱和胃相比,结肠、前列腺及其他器官中的 SFN 水平显著较低。总体而言, SFN 等 ITCs 及其代谢物在膀胱、肝脏、肾脏中富集,在其他组织中浓度相对较低,这与 ITCs 主要在肝脏和肾脏中代谢并通过尿液排出的代谢特征相一致。

4.3 肠道菌群影响

关于鼠类肠道菌群与 ITCs 代谢的研究相对较少,但已有报道表明,与人类类似,鼠类等动物的肠道微生物也能够分解 GSLs,生成 ITCs。RABOT 等^[92]研究表明,代谢 GSLs 需要肠道菌群的存在,无菌动物无法转化 GSLs。一项研究中,给大鼠口服 SIN 后,在大肠中检测到其代谢物,

包括 AITC, 其中拟杆菌是主要代谢细菌。值得注意的是, 在人体肠道菌群中也发现了同种拟杆菌属的 II8 菌株^[64]。由于人体中许多肠道菌群难以体外培养, 这为未来在动物模型中定植人类肠道菌群以研究特定菌群在体内代谢 GSLs 和 ITCs 提供了新的研究思路。

5 结束语

当前国际学术界对 ITCs 类化合物 SFN 及 SFE 的代谢研究已取得系统性进展, 通过多物种模型系统阐明其在生物体内的代谢网络, 涵盖生物利用度、药代动力学特征及组织分布规律, 特别是不同给药模式对代谢靶向性的调控机制。这些成果为解析其作用靶器官及疾病预防分子机制提供了关键理论支撑。

然而, 该领域仍存在以下核心科学问题亟待突破: (1) 研究失衡性: 现有成果聚焦于 SFN 代谢通路, 而 SFE 的代谢轨迹、衍生谱系及其组织特异性分布仍未被系统解析; (2) 定量研究缺口: SFN 及其代谢物的生物利用度动力学参数、跨屏障转运效率等关键药代特征缺乏精准数据; (3) 分布机制盲区: 化合物在特定器官的蓄积规律与分子结构、转运载体间的构效关系尚未建立; (4) 递送技术瓶颈: 如何通过制剂工程优化提升 SFN/SFE 的生物可及性仍面临技术挑战。此外, 亟需构建临床级证据链以验证其吸收动力学与疾病预防效能的量效关系, 特别是建立基于人群异质性的剂量-效应关系模型。针对上述问题的深入研究将推动代谢组学与疾病靶点发现的交叉融合, 不仅为精准干预策略提供代谢基础理论, 更为天然活性分子的创新性转化应用开辟新路径。

参考文献

- [1] BONGONI R, VERKERK R, STEENBEKKERS B, *et al.* Evaluation of different cooking conditions on broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) to improve the nutritional value and consumer acceptance [J]. *Plants Foods for Human Nutrition*, 2014, 69: 228–234.
- [2] KAPUSTA-DUCH J, KOPEC A, PIATKOWSKA E, *et al.* The beneficial effects of *Brassica* vegetables on human health [J]. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 2012, 63(4): 389–395.
- [3] BOVIN D, LAMY SS, DUFOUR L, *et al.* Antiproliferative and antioxidant activities of common vegetables: A comparative study [J]. *Food Chemistry*, 2009, 112(2): 374–380.
- [4] HERR I, BUCHLER MW. Dietary constituents of broccoli and other cruciferous vegetables: Implications for prevention and therapy of cancer [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2010, 36(5): 377–383.
- [5] KESTWALL RM, LIN JC, CHIANG BH, *et al.* Glucosinolates fortification of cruciferous sprouts by sulphur supplementation during cultivation to enhance anti-cancer activity [J]. *Food Chemistry*, 2011, 126(3): 1164–1171.
- [6] KIM MK, PARK JHY. Cruciferous vegetable intake and the risk of human cancer: Epidemiological evidence: Conference on ‘multidisciplinary approaches to nutritional problems’ symposium on ‘nutrition and health’ [J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2009, 68(1): 103–110.
- [7] OROUJI N, TAGHIPOUR Z, HABTEMARIAM S. Glucosinolates in cancer prevention and treatment: Experimental and clinical evidence [J]. *Medical Oncology*, 2023, 40(12): 344.
- [8] MATUSHESKI NV, JUVIK JA, JEFFERY RH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(9): 1273–1281.
- [9] FAHEY JW, DINKOVA-KOSTOVA AT, STEPHENSON KK, *et al.* The “Prochaska” microtiter plate bioassay for inducers of NQO1 [J]. *Method in Enzymology*, 2004, 382: 243–258.
- [10] GU H, MAO X, DU M. Metabolism, absorption, and anti-cancer effects of sulforaphane: An update [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(13): 3437–3452.
- [11] KHAN S, AWAN KA, IQBAL MJ. Sulforaphane as a potential remedy against cancer: Comprehensive mechanistic review [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 46(3): 13886.
- [12] LIU P, ZHANG B, LI Y, *et al.* Potential mechanisms of cancer prevention and treatment by sulforaphane, a natural small molecule compound of plant-derived [J]. *Molecular Medicine*, 2024, 31(1): 94.
- [13] SCHEPICI G, BRAMANTI P, MAZZON E. Efficacy of sulforaphane in neurodegenerative diseases [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8637.
- [14] ANDREA T, CRISTINA A, MARCO M, *et al.* Sulforaphane as a potential protective phytochemical against neurodegenerative diseases [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013(1): 415078.
- [15] LI D, SHAO R, WANG N, *et al.* Sulforaphane activates a lysosome-dependent transcriptional program to mitigate oxidative stress [J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 872–877.
- [16] FAHEY JW, STEPHENSON KK, WADE KL, *et al.* Urease from *Helicobacter pylori* is inactivated by sulforaphane and other isothiocyanates [J]. *Research Communications*, 2013, 435(1): 1–7.
- [17] 王阳, 刘玲馨, 朱毅. 萝卜硫素对肥胖的干预作用研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2024, 15(8): 33–40.
WANG Y, LIU LX, ZHU Y. Research progress on the intervention effect of sulforaphane on obesity [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2024, 15(8): 33–40.
- [18] ZHANG G, JIN C, ZHU Y, *et al.* Sulforaphane inhibits the progression of osteosarcoma via regulating FSTL1/NF- κ B pathway [J]. *Life Science*, 2020, 263: 118485.
- [19] YU HY, YANG L, LIU YC, *et al.* Sulforaphane suppressed cell proliferation and promoted apoptosis of COV362 cells in endometrioid ovarian cancer [J]. *Peer Journal*, 2023, 11: 16308.
- [20] ZHANG C, WU Q, YAO K, *et al.* Sulforaphane suppresses oesophageal cancer growth through mitogen- and stress-activated kinase 2 in a PDX mouse model [J]. *American Journal of Cancer Research*, 2023, 13(10): 4708–4720.
- [21] LIAO YL, YAN Q, CHENG TG, *et al.* Sulforaphane inhibits periodontitis through regulating macrophage polarization via upregulating dendritic cell immunoreceptor [J]. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 2023, 71(42): 15538–15552.
- [22] HWANG HJ, KIM JE, LEE KW, *et al.* Sulforaphane attenuates cutibacterium acnes-induced inflammation [J]. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2022, 32(11): 1390.
- [23] YANG W, LIU Y, XU QQ, *et al.* Sulforaphane ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in experimental models of Alzheimer’s disease [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020: 4754195. DOI: 10.1155/2020/4754195
- [24] YANG W, XU QQ, YUAN Q, *et al.* Sulforaphane, a CDK5 inhibitor, attenuates cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease via reducing A β deposition, tau hyperphosphorylation and synaptic dysfunction [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 144: 109504.
- [25] SUN JH, CHARRON CS, NOVATNY JA, *et al.* Profiling glucosinolate metabolites in human urine and plasma after broccoli consumption using non-targeted and targeted metabolomic analyses [J]. *Food Chemistry*, 2020,

- 309: 125560.
- [26] PLATZ S, PIBERGER AL, BUDNOWSKI J, *et al.* Bioavailability and biotransformation of sulforaphane and erucin metabolites in different biological matrices determined by LC-MS-MS [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015, 407(7): 1819–1829.
- [27] VERMEULEN M, KLOPPING KIW, VAES WH, *et al.* Bioavailability and kinetics of sulforaphane in humans after consumption of cooked versus raw broccoli [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(22): 10505-9.
- [28] CONAWAY CC, GETAHUN SM, LIEBES LL, *et al.* Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli [J]. *Nutrition and Cancer*, 2000, 38(2): 168–178.
- [29] RUNGAPAMESTRY V, DUNCAN AJ, FULLER Z, *et al.* Effect of meal composition and cooking duration on the fate of sulforaphane following consumption of broccoli by healthy human subjects [J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 97(4): 644–652.
- [30] FAHEY JW, WADE KL, WEHAGE SL, *et al.* Stabilized sulforaphane for clinical use: Phytochemical delivery efficiency [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(4). DOI: 10.1002/mnfr.201600766
- [31] HANLON N, COLDHAM N, GIELBERT A, *et al.* Repeated intake of broccoli does not lead to higher plasma levels of sulforaphane in human volunteers [J]. *Cancer Letters*, 2009, 284(1): 15–20.
- [32] USHIDA Y, TALALAY P. Sulforaphane accelerates acetaldehyde metabolism by inducing aldehyde dehydrogenases: Relevance to ethanol intolerance [J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2013, 48(5): 526–534.
- [33] BAENAS N, SUAREZ MC, GARCIA VC, *et al.* Bioavailability and new biomarkers of cruciferous sprouts consumption [J]. *Food Research International*, 2017, 100: 497–503.
- [34] BARBA FJ, NIKMARAM N, ROOHINEJAD S, *et al.* Bioavailability of glucosinolates and their breakdown products: Impact of processing [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2016, 3: 24.
- [35] REDOVNIKOVIC IR, TEXTOR S, LISNIC R, *et al.* Expression pattern of the glucosinolate side chain biosynthetic genes MAM1 and MAM3 of *Arabidopsis thaliana* in different organs and developmental stages [J]. *Plant Physiology Biochemistry*, 2012, 53: 77–83.
- [36] ETTLINGER MG, LUNDEEN AJ. The mustard oil of *Limnanthes douglasii* seed, m-methoxybenzyl isothiocyanate [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1956, 78(9): 1952–1954.
- [37] ETTLINGER MG, KJAER A. Sulfur compounds in plants [J]. *Recent Advances in Phytochemistry*, 1968, 1(59): 144.
- [38] BLAZEVIC I, MONTAUT S, BURCUL F, *et al.* Glucosinolate structural diversity, identification, chemical synthesis and metabolism in plants [J]. *Phytochemistry*, 2020, 169: 112100.
- [39] RADOJCIC RI, GLIVETIC T, DELONGA K, *et al.* Glucosinolates and their potential role in plant [J]. *Periodicum Biologorum*, 2008, 110(4): 297–309.
- [40] PRIETO MA, LOPEZ CJ, SIMAL GJ. Glucosinolates: Molecular structure, breakdown, genetic, bioavailability, properties and healthy and adverse effects [J]. *Advances in Food Nutrition Research*, 2019, 90: 305–350.
- [41] HANSCHEN FS, SCHREINER M. Isothiocyanates, nitriles, and epithionitriles from glucosinolates are affected by genotype and developmental stage in *Brassica oleracea* varieties [J]. *Frontiers in Plant Science*, 2017, 8: 1095.
- [42] ZHANG YS, KOLM RH, MANNVERIK B, *et al.* Reversible conjugation of isothiocyanates with glutathione catalyzed by human glutathione transferases [J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 1995, 206(2): 748–755.
- [43] POCASAP P, WEERAPREEYAKUL N, BARUSRUX S. Cancer preventive effect of Thai rat-tailed radish (*Raphanus sativus* L. var. *caudatus* Alef) [J]. *Journal of Functional Foods*, 2013, 5(3): 1372–1381.
- [44] BAENAS N, PIEGHOLDT S, SCHLOESSER A, *et al.* Metabolic activity of radish sprouts derived isothiocyanates in *Drosophila melanogaster* [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(2): 251.
- [45] BYUN S, SHIN SH, PARK J, *et al.* Sulforaphane suppresses growth of colon cancer-derived tumors via induction of glutathione depletion and microtubule depolymerization [J]. *Molecular Nutrition Food Research*, 2016, 60(5): 1068–1078.
- [46] ANGELINO D, JEFFERY E. Glucosinolate hydrolysis and bioavailability of resulting isothiocyanates: Focus on glucoraphanin [J]. *Journal of Functional Foods*, 2014, 7: 67–76.
- [47] ZHANG YL, ZHANG WY, ZHAO YQ, *et al.* Bioactive sulforaphane from cruciferous vegetables: Advances in biosynthesis, metabolism, bioavailability, delivery, health benefits, and applications [J]. *Critical Reviews in Food Science*, 2024, 1–21. DOI: 10.1080/10408398.2024.2354937
- [48] GU HF, REN F, MAO XY, *et al.* Mineralized and GSH-responsive hyaluronic acid based nano-carriers for potentiating repressive effects of sulforaphane on breast cancer stem cells-like properties [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 269: 118294.
- [49] FAHEY JW, ZALCMANN AT, TALATAY P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(1): 5–51.
- [50] FAHEY JW, ZHANG Y, TALATAY P. Broccoli sprouts: an exceptionally rich source of inducers of enzymes that protect against chemical carcinogens [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997, 94(19): 10367–10372.
- [51] CLARKE JD, HSU A, RIEDL K, *et al.* Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design [J]. *Pharmacological Research*, 2011, 64(5): 456–463.
- [52] MATUSHESKI NV, JUVIK JA, JEFFERY EH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(9): 1273–1281.
- [53] WANG GC, FARNHAN M, JEFFERY EH. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli (*Brassica oleracea* L. ssp. *italica*) [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, 60(27): 6743–6748.
- [54] SHAPIRO TA, FAHEY JW, WADE KL, *et al.* Chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of broccoli sprouts: Metabolism and excretion in humans [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001, 10(5): 501–508.
- [55] FOWKE JH, CHUNG FL, JIN F, *et al.* Urinary isothiocyanate levels, *Brassica*, and human breast cancer [J]. *Cancer Research*, 2003, 63(14): 3980–3986.
- [56] GASPER AV, AL JA, SMITH JA, *et al.* Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli [J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(6): 1283–1291.
- [57] JOSHPH MA, MOYSICH KB, FREUDENHEIM JL, *et al.* Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk [J]. *Nutrition*, 2004, 50(2): 206–213.
- [58] SPITZ MR, DUPHORNE CM, DETRY MA, *et al.* Dietary intake of isothiocyanates: Evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 2000, 9(10): 1017–1020.
- [59] FAHEY JW, WEHAGE SL, HOLTZCLAW WD, *et al.* Protection of humans by plant glucosinolates: Efficiency of conversion of glucosinolates to isothiocyanates by the gastrointestinal microflora [J]. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 2012, 5(4): 603–611.
- [60] BRUEWITZ G, CAMERON BD, CHASSEAUD LF, *et al.* The metabolism of benzyl isothiocyanate and its cysteine conjugate [J]. *Biochemical Journal*, 1977, 162(1): 99–107.
- [61] EGNER PA, CHEN JG, WANG JB, *et al.* Bioavailability of sulforaphane

- from two broccoli sprout beverages: Results of a short-term, cross-over clinical trial in Qidong, China [J]. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 2011, 4(3): 384–395.
- [62] THORNALLEY PJ. Isothiocyanates: Mechanism of cancer chemopreventive action [J]. *Anti-cancer Drugs*, 2002, 13(4): 331–338.
- [63] MEYER DJ, CREASE DJ, KETTERER B. Forward and reverse catalysis and product sequestration by human glutathione S-transferases in the reaction of GSH with dietary aralkyl isothiocyanates [J]. *Biochemical Journal*, 1995, 306(2): 565–569.
- [64] TRAKA M, MITHEN R. Glucosinolates, isothiocyanates and human health [J]. *Phytochemistry Reviews*, 2009, 8: 269–282.
- [65] SHAPIRO TA, FAHEY JW, WADE KL, *et al.* Human metabolism and excretion of cancer chemoprotective glucosinolates and isothiocyanates of cruciferous vegetables [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1998, 7(12): 1091–1100.
- [66] 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): 0140963.
- [67] ELFOUL L, RABOT S, KHELIFA N, *et al.* Formation of allyl isothiocyanate from sinigrin in the digestive tract of rats monoassociated with a human colonic strain of *Bacteroides thetaiotaomicron* [J]. *FEMS Microbiology Letters*, 2001, 197(1): 99–103.
- [68] LIOU CS, SIRK SJ, DIAZ CAC, *et al.* A metabolic pathway for activation of dietary glucosinolates by a human gut symbiont [J]. *Cell*, 2020, 180(4): 717–728.
- [69] CHWENG DL, HASHIMOTO K, UDA Y. *In vitro* digestion of sinigrin and glucotropaeolin by single strains of *Bifidobacterium* and identification of the digestive products [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42(3): 351–357.
- [70] LUANG IV, NARBAD A, NUENO PC. The metabolism of methylsulfinylalkyl- and methylthioalkyl-glucosinolates by a selection of human gut bacteria [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2014, 58(4): 875–883.
- [71] LUANG IV, ALBASER AA, NUENO PC, *et al.* Glucosinolate and desulfo-glucosinolate metabolism by a selection of human gut bacteria [J]. *Current Microbiology*, 2016, 73(3): 442–451.
- [72] MULLANEY JA, KELLY WJ, MCGHIE TK, *et al.* Lactic acid bacteria convert glucosinolates to nitriles efficiently yet differently from Enterobacteriaceae [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(12): 3039–3046.
- [73] LIANOS PM, SMITHS JP, BRINK BT. Degradation of sinigrin by *Lactobacillus agilis* strain R16 [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 1995, 26(2): 219–229.
- [74] NUGON BL, RABOT S, WAL JM, *et al.* Interactions of the intestinal microflora with glucosinolates in rapeseed meal toxicity: First evidence of an intestinal lactobacillus possessing a myrosinase-like activity *in vivo* [J]. *Journal of the Science of Food Agriculture*, 1990, 52(4): 547–559.
- [75] NUGON BL, SZYLIT O, RAIBAUD P, *et al.* Production of toxic glucosinolate derivatives from rapeseed meal by intestinal microflora of rat and chicken [J]. *Journal of the Science of Food Agriculture*, 1988, 43(4): 299–308.
- [76] RABOT S, NUGON BL, RAIBAUD P, *et al.* Rape-seed meal toxicity in gnotobiotic rats: Influence of a whole human faecal flora or single human strains of *Escherichia coli* and *Bacteroides vulgatus* [J]. *British Journal of Nutrition*, 1993, 70(1): 323–331.
- [77] TIAN S, LIU X, LEI P, *et al.* Microbiota: A mediator to transform glucosinolate precursors in cruciferous vegetables to the active isothiocyanates [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2018, 98(4): 1255–1260.
- [78] JANOBI AAI, MITHEN RF, GASPER AV, *et al.* Quantitative measurement of sulforaphane, iberin and their mercapturic acid pathway metabolites in human plasma and urine using liquid chromatography-tandem electrospray ionisation mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2006, 844(2): 223–234.
- [79] JI Y, KUO Y, MOEIS ME. Pharmacokinetics of dietary phenethyl isothiocyanate in rats [J]. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22(10): 1658–1666.
- [80] GETAHUN SM, CHUNG FL. Conversion of glucosinolates to isothiocyanates in humans after ingestion of cooked watercress [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1999, 8(5): 447–451.
- [81] ROUZAUD G, YOUNG SA, DUNCAN AJ. Hydrolysis of glucosinolates to isothiocyanates after ingestion of raw or microwaved cabbage by human volunteers [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2004, 13(1): 125–131.
- [82] FUJIOKA N, RANSOM BW, CAEMELLA SG, *et al.* Harnessing the power of cruciferous vegetables: Developing a biomarker for *Brassica* vegetable consumption using urinary 3,3'-diindolylmethane [J]. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, 2016, 9(10): 788–793.
- [83] MENNICKE WH, GORLER K, KEUMBIEGEL G. Metabolism of some naturally occurring isothiocyanates in the rat [J]. *Xenobiotica*, 1983, 13(4): 203–207.
- [84] 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]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2014, 58(10): 1991–2000.
- [85] MATUSHESKI NV, WALLING MA, JUVIK JA, *et al.* Preparative HPLC method for the purification of sulforaphane and sulforaphane nitrile from *Brassica oleracea* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49(4): 1867–1882.
- [86] MITHEN R, FAULKNER K, MAGRATH R, *et al.* Development of isothiocyanate-enriched broccoli, and its enhanced ability to induce phase 2 detoxification enzymes in mammalian cells [J]. *Theoretical and Applied Genetics*, 2003, 106(4): 727–734.
- [87] VEERANKI OL, BHATTACHARYA A, MARSHALL JR, *et al.* Organ-specific exposure and response to sulforaphane, a key chemopreventive ingredient in broccoli: Implications for cancer prevention [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2013, 109(1): 25–32.
- [88] KEUM YS, KHOR TO, LIN W, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of broccoli sprouts on the suppression of prostate cancer in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate (TRAMP) mice: Implication of induction of Nrf2, HO-1 and apoptosis and the suppression of Akt-dependent kinase pathway [J]. *Pharmaceutical Research*, 2009, 26(10): 2324–2331.
- [89] HANLON N, COLDHAM N, GOELBERT A, *et al.* Absolute bioavailability and dose-dependent pharmacokinetic behaviour of dietary doses of the chemopreventive isothiocyanate sulforaphane in rat [J]. *The British Journal of Nutrition*, 2008, 99(3): 559–564.
- [90] CLARKE JD, HSU A, WILLIAMS DE, *et al.* Metabolism and tissue distribution of sulforaphane in Nrf2 knockout and wild-type mice [J]. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28(12): 3171–3179.
- [91] LI Y, ZHANG T, LI X, *et al.* Kinetics of sulforaphane in mice after consumption of sulforaphane-enriched broccoli sprout preparation [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013, 57(12): 2128–2136.
- [92] RABOT S, NUGON BL, SZYLIT O. Alterations of the hepatic xenobiotic-metabolizing enzymes by a glucosinolate-rich diet in germ-free rats: influence of a pre-induction with phenobarbital [J]. *British Journal of Nutrition*, 1993, 70(1): 347–354.

(责任编辑: 安香玉 于梦娇)