

青花菜硫、硒代谢竞争及其对保健功能的影响 研究进展

林俊城^{2#} 吴秋云^{1#} 高灿红^{2,3} 黄科^{1,2*}

(¹湖南农业大学园艺园林学院, 长沙 410128; ²福建农林大学农产品品质研究所, 福州 350002;

³福建超大现代农业集团, 福州 350003)

摘要 青花菜含有天然活性成分萝卜硫素(sulforaphane), 并且具有富硒能力。大量的流行病学、动物实验和临床研究表明, 萝卜硫素和硒都具有抗多种癌症的生理功能, 并且效果显著。已有的研究表明, 硒与参与合成萝卜硫素的硫存在竞争效应, 影响植物体内萝卜硫素含量。但两者在预防和治疗癌症中具有协同效应。硒和萝卜硫素的矛盾备受关注且对人类健康意义重大。本文综述了青花菜萝卜硫素和富硒能力的研究进展和关系, 总结了二者抗癌功能的机制。

关键词 青花菜; 萝卜硫素; 硒; 硒甲基转移酶; 癌症

青花菜(*Brassica oleracea* var. *italica*), 起源于意大利, 由野生甘蓝演化而来^[1]。19世纪末引入我国, 并开展生产和研究。目前, 全国栽培面积不断扩大, 有超过花椰菜的趋势。青花菜的营养价值很高, 据报道, 青花菜每100 g商品器官维生素A含量比结球甘蓝高19倍; 维生素C、蛋白质、矿物质元素等含量均比花椰菜、结球甘蓝高, 可谓之为高营养蔬菜。

青花菜富含含硫的次生代谢物, 主要是一些异硫氰酸盐类物质。其中更为重要的是它含有迄今为止蔬菜中抗癌活性最强的物质——萝卜硫素(sulforaphane), 其在保健领域的应用引起人们的普遍关注。

同时, 青花菜对硒的富集能力比较强。硒元素是第六主族元素, 在20世纪后半叶的研究表明硒是动物和人体必需微量元素^[2-4]。硒同样具有保健功能, 含硒蛋白具有抗肿瘤等生理作用, 尤其是甲基硒化合物, 它被认为是目前预防癌症的有效形式^[5,6]。

青花菜具有富含萝卜硫素和硒元素两种优势, 由此引起了国内外对青花菜的研究和开发利用价值的高度重视。本文主要对萝卜硫素的抗癌机理、硒的生物学功能, 以及硒与合成萝卜硫素的硫之间的竞争效应等方面的研究进行系统总结和分析, 为选育既具有高萝卜硫素含量, 同时又具有硒富集能力的青花菜新品种提供理论基础。

1 萝卜硫素与抗癌防癌作用

1.1 萝卜硫素的结构

1992年, Zhang等^[7,8]在青花菜中发现了萝卜硫素(Sulforaphane), $C_6H_{11}NOS_2$, 其分子结构式如图1。它属于异硫氰酸盐类(isothiocyanates, ITCs, 结构通式为 $R-N=C=S$)天然活性物质中的一种, 主要来源于十字花科植物。

1.2 萝卜硫素的合成与代谢

植物细胞受到损伤后产生的黑芥子酶(myrosinase)引起芥子油甙(glucosinolate, GSL)水解, 产生异硫氰酸盐、硫化氢和葡萄糖。目前已发现多种异硫氰酸盐, 不同的异硫氰酸盐具有不同的芥子油苷前体^[9], 具体见表1。

萝卜硫素的是以甲硫氨酸为底物进行合成。甲

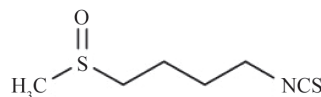


图1 萝卜硫素分子结构

Fig. 1 The molecular structure of Sulforaphane

收稿日期: 2010-09-26 接受日期: 2010-11-17

国家科技部农业科技成果转化(No.2008GB2C400140)国家自然科学基金(No.30600415)资助项目

*共同第一作者

*通讯作者。Tel: 0731-84618171, E-mail: huangkeqy@hotmail.com

表1 异硫氰酸盐的种类^[9]

Table 1 Variety of isothiocyanates(ITCs) ^[9]		
异硫氰酸盐活性基团	异硫氰酸盐名称	异硫氰酸盐的前体
ITCs' radical	ITCs' name	ITCs' precursor
allyl-	AITC	Sinigrin
benzyl-	BITC	Glucotropaeolin
phenylethyl-	PEITC	Gluconasturtiin
4-methylthiobutyl-	Erucin	Glucorucin
3-methylsufinylpropyl-	Iberin	Glucosiberin
4-methylsulfinybutyl-	Sulforaphane	Glucoraphanin

硫氨酸在BoGSL-ELONG的作用下, 分解生成糖芥子素(glucorucin), 糖芥子素在BoGSL-OX作用下生成萝卜昔(glucoraphanin)^[10]。萝卜昔作为萝卜硫素的前体物质, 在黑芥子酶作用下水解成萝卜硫素(图2)^[11]。

1.3 萝卜硫素的抗癌防癌作用

十字花科蔬菜中能发挥防癌抗癌功能的是异硫氰酸盐。在多种异硫氰酸盐物质中, 萝卜硫素是迄今为止在蔬菜中发现的抗癌活性最强的天然活性成分^[12]。而萝卜硫素主要来源于青花菜^[13]。

流行病学研究表明, 多吃蔬菜可以减少癌症发病率^[14]。另外, 十字花科蔬菜对癌症具有预防作用^[9], 每天摄入10 g的十字花科蔬菜, 可产生显著的防癌作用^[15,16]。据Verhoeven等^[17]的研究报道, 67%的癌症与十字花科蔬菜的摄入量呈负相关。Steimetz等^[18]针对几项有关十字花科蔬菜的流行病学资料进行分析, 结果表明摄入十字花科蔬菜对结肠和直肠癌具有防治作用。更多的流行病学研究表明, 摄入十字花科蔬菜可以减少前列腺、肺、乳腺、肠道等的癌症风险^[19-24]。

临床研究结果表明, 利用萝卜硫素处理人体致命恶性胶质瘤T98G和U87MG细胞, 可以引起细胞内

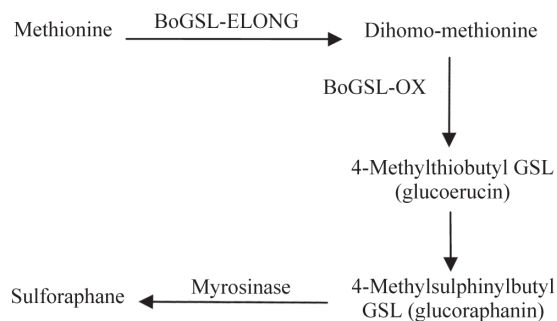


图2 萝卜硫素合成途径

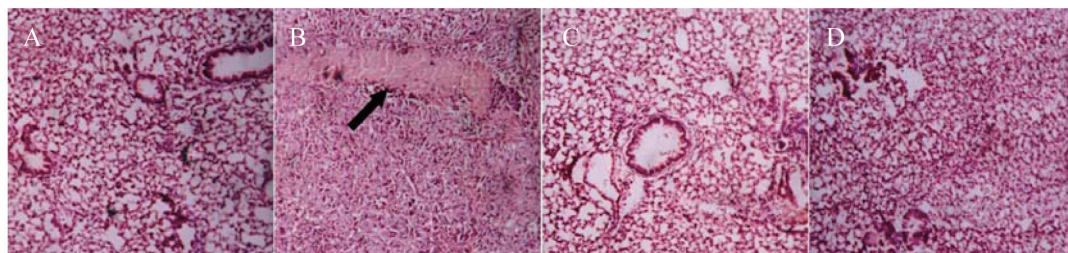
Fig. 2 The biosynthesis of sulforaphane

Ca²⁺浓度增加, 从而引发细胞凋亡^[25,26]。Yeh等^[27]也报道了萝卜硫素可以诱发肝癌细胞HpeG-2细胞凋亡。此外, 更多的临床医学研究表明, 萝卜硫素能诱导乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、白血病等多种癌细胞产生细胞凋亡, 从而达到抑制癌症的效果^[28-31]。萝卜硫素还可以通过诱发溶酶体进行细胞吞噬、诱导细胞周期抑制来发挥抗癌的功能^[29,32,33]。

另外, 动物实验研究也表明, 萝卜硫素对多种癌症具有明显的抑制作用, 尤其是对肺癌、胃癌和食管癌的效果最为明显^[34,35]。Thejass等^[35]在电镜下观察萝卜硫素能有效治疗小鼠肺癌——在肿瘤发生时用萝卜硫素处理细胞可抑制肿瘤形成, 细胞形态(图3C)几乎与正常细胞(图3A)相似; 在肿瘤形成后用萝卜硫素处理细胞可明显减少肿瘤数量, 达到抑制癌症的效果(图3D)。小鼠实验还表明, 萝卜硫素还可以杀死导致胃溃疡的幽门螺旋杆菌^[36], 并且具有保护视网膜及有效逆转视觉细胞的退化的功能^[37]。

1.4 萝卜硫素的抗癌防癌机制

Fimognari等^[38]对萝卜硫素抗癌防癌机制做了

图3 萝卜硫素对小鼠肺癌的作用^[35]

A: 普通组织细胞; B: 带有癌症发生的组织细胞; C: 癌症发生中用萝卜硫素处理的组织细胞; D: 癌症发生后用萝卜硫素处理的组织细胞。

Fig. 3 Effect of sulforaphane for lungs tumor from mice^[35]

A: normal tissue; B: tissue with tumor; C: treated with sulforaphane; D: treated with sulforaphane after tumor development.

总结, 萝卜硫素对癌细胞发生的每个阶段都有抑制作用(图4)。

1.4.1 萝卜硫素在癌症发生初期阶段的作用机制
癌症发生的初期阶段萝卜硫素主要通过调节I、II相酶系统来实现对癌症因子的抑制。萝卜硫素在癌症的化学预防中发挥阻遏因子和抑制因子的作用^[39,40]。

作为阻遏因子, 萝卜硫素通过与致癌代谢中的一些关键性靶位点发生反应来预防癌症的发生。萝卜硫素具有最强烈的II相酶诱导性。研究表明, 萝卜硫素通过信号通路蛋白激酶(MAPK, PI3K, PKC和PERK)激活Nrf2(NF-E2-related factor 2, 一种细胞调节抗氧化应激反应的转录因子), 调控抗氧化剂反应元件(antioxidant responsive element), 进而极强地诱导II相酶发挥其生物功能^[41], 其作用结果表现为对致癌物的遏制和分解^[34,42,43]。

而作为抑制因子, 萝卜硫素直接通过共价结合形成竞争抑制作用来改变I相酶(如细胞色素P450酶)的水平, 抑制致癌物-DNA加合物或致癌剂的作用^[44-46]。另外, 萝卜硫素通过抑制细胞分裂, 诱导细胞程序性死亡来延迟和逆转癌症的发生(图5)^[33]。

1.4.2 萝卜硫素在癌症发展阶段的作用机制
癌症发展阶段萝卜硫素一般以诱导细胞凋亡、自我吞噬和阻碍细胞周期的方式抑制癌细胞形成。萝卜硫素诱导细胞凋亡已在至少12大类癌症细胞、27种不同细胞系被证实^[38]。Caspase蛋白酶是一种细胞自

杀蛋白, 能诱导不可逆性细胞凋亡^[47,48]。萝卜硫素可以提高caspase、p53等多种可诱导细胞凋亡因子的活性, 阻断细胞周期G₁期, 降低肿瘤细胞密度和生长量^[30,49]。另外, 萝卜硫素引发的癌细胞自我吞噬具有明显的吞噬特征, 并受自噬微管相关蛋白轻链3抗原(microtubule-associated protein light chain 3)的增强调节、促进和补充^[32]。

1.4.3 萝卜硫素在癌症形成和扩散阶段的作用机制
给发生恶性肿瘤的小鼠喂食萝卜硫素可依靠caspase-3途径抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡来抑制肿瘤恶化^[50]。恶性肿瘤的转移是导致因癌症死亡的主要原因。萝卜硫素通过抑制基质金属蛋白酶2和9的活性来阻止恶性肿瘤的扩散, 减轻患病动物的症状和延长其寿命^[35]。另外, 萝卜硫素从转录水平上抑制血管内皮细胞生长因子受体KDR/flk-1, 也抑制血管发生(angiogenesis)的进行(血管发生是肿瘤生长和转移的前提)^[51,52]。

2 硒与硒的抗癌防癌作用

2.1 硒

硒(Se)属于第六主族元素, 分子量为78.9, 属于重金属元素、植物营养微量元素。在过量的硒水平下, 植物体内硒代半胱氨酸(SeCys)取代半胱氨酸(Cys)参与蛋白质的合成, 从而对植物体产生毒害。而适量的硒不仅是人、动物和微生物的必需营养元

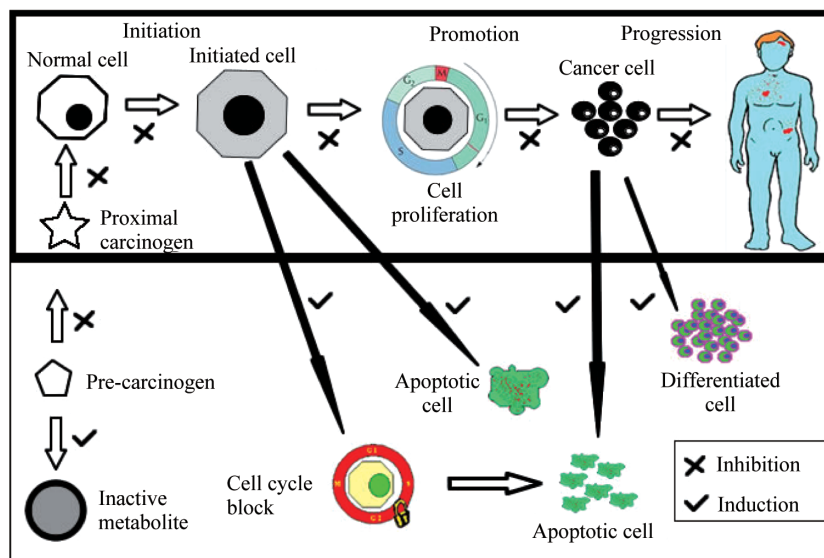


图4 萝卜硫素控制癌症各途径示意图^[38]

Fig. 4 Schematic representation of sulforaphane-mediated cancer control^[38]

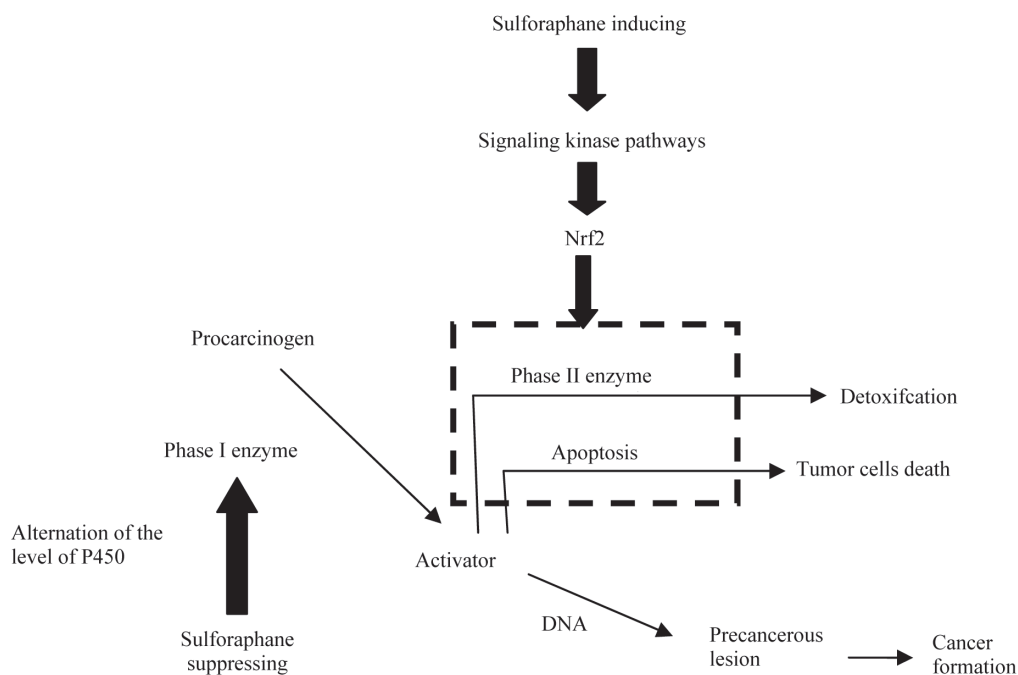


图5 萝卜硫素的抗癌机制

Fig. 5 Anticancer mechanisms of sulforaphane

素,同时也是植物生长发育的有益元素^[53]。

2.2 硒的抗癌防癌作用

1996年,硒的抗癌研究取得重大进展。Clark等^[54]采用双盲、随机、安慰剂对照实验,给1 312位患有基细胞或皮肤鳞状细胞癌的患者食用含硒的啤酒酵母片,可以减少50%的发病率。

大量动物实验表明,硒可降低动物癌症发生率^[55-57]。利用富硒青花菜(含硒3.0 μg/g)喂饲小鼠比用低硒青花菜(含硒0.1 μg/g)或无硒青花菜对照组显著降低小鼠乳腺癌发生率(表2)^[58]。Waters等^[59]利用患前列腺癌的成年狗为实验受体,连续7个月按3 μg/kg体重或6 μg/kg体重的剂量标准给成年狗喂饲硒甲硫氨酸或含硒酵母,结果表明成年狗的前列腺

DNA损伤明显降低,并调节前列腺上皮细胞凋亡。

另外,还有许多流行病学研究、临床研究、动物实验研究表明,硒对直肠癌、肺癌、皮肤癌等多种癌症^[3,4,60,61]具有预防和抑制效果。因此,针对硒的保健功能的研究和开发引起人们的高度重视。

2.3 硒的抗癌防癌机制

2.3.1 硒预防癌症的有效形态 植物体以有机硒形式存在,一般为低分子硒代氨基酸^[62]。硒代氨基酸被吸收后,就与蛋白结合或进入代谢使硒还原为硒化合物。在消耗NADPH和谷胱甘肽还原酶的催化下,硒可以被还原,还原后参与甲基化反应形成甲基硒化合物。值得注意的是,根据Whanger等^[5]人的报道,甲基硒化合物是目前预防癌症的有效形式。

表2 食物源硒对注射安慰剂后的小鼠肿瘤发生情况的影响^[58]Table 2 Effect of amount and dietary form of Se on the incidence and total number of mammary tumors in rats 22 weeks after injection with methylnitrosourea^[58]

处理	硒含量	肿瘤发生率	总肿瘤数	百分比
Treatment	Se in diet (μg/g)	Tumor incidence	Total number of tumors	% with tumors
Selenite	0.1	27/30 ^a	76 ^a	90 ^a
Low-Se broccoli	0.1	17/30 ^b	48 ^b	57 ^b
High-Se broccoli	3.0	11/30 ^c	21 ^c	37 ^c

注: a, b, c代表显著性测验。

Notes: a, b, c means significantly difference($P < 0.05$).

3 萝卜硫素与硒的“矛盾”

3.1 硫与硒竞争抑制效应

萝卜硫素为含硫化合物, 硒和硫同属第六主族元素, 具有相似的化学特征和相同的代谢途径, 存在竞争抑制效应。White等^[77]以拟南芥为研究材料, 证明了拟南芥对硫和硒的吸收选择具有负相关性, 并且推测硒毒害的产生是由于硒和硫在一些关键蛋白的氨基酸同化过程存在竞争效应。硒与硫的竞争抑制以及与相应代谢产物之间的互作关系成为植物代谢生理研究的热点, 特别是青花菜既具有富含含硫化合物特性, 同时也具有富硒特性, 其重要活性成分——萝卜硫素是由含硫氨基酸(甲硫氨酸)经过复杂的途径合成硫代葡萄糖苷(glucoraphanin)后, 经黑芥子酶(myrosinase)作用降解而来的(图2), 硒在代谢过程中可以取代硫的位置产生的硒甲硫氨酸, 并取代硫代谢途径产生的甲硫氨酸, 从而影响到萝卜硫素的合成^[78-80]。

研究表明, 硒能降低青花菜中吲哚类、脂肪族类以及总硫代葡萄糖苷的含量, 而硒处理后硒含量为800 $\mu\text{g/g}$ 的青花菜中萝卜硫素含量(35 $\mu\text{mol/L}$)是硒未处理青花菜含量(239 $\mu\text{mol/L}$)的15%, 这一结果充分说明硒与硫在植物代谢过程中存在有竞争性抑制^[81]。

3.2 硒与萝卜硫素的协同作用

Li等^[82]的研究表明, 同时摄取含青花菜异硫氰酸盐提取物(含萝卜硫素8 $\mu\text{mol/L}$)和含硒的食物可使人体肝脏细胞中的硫氧还原蛋白还原酶(TR1)浓度及酶活性分别提高3.7倍和5倍, 而单独摄取含两者中的一种食物只提高2倍。这表明异硫氰酸盐和硒在人体肝脏细胞的氧化还原水平中不仅占有重要的地位, 而且二者关系密切。更早的研究也表明萝卜硫素和硒可以协同修饰人体内皮细胞系EAhy926中含硒酶的表达, 抵抗t-BuOOH对细胞的伤害, 并使细胞抵抗氧化伤害^[83]。

相同硒水平下, 添加青花菜饲料组肿瘤数比未添加组显著降低(表2)。高硒青花菜比低硒青花菜显著减少肿瘤数。在0.1 $\mu\text{g/g}$ 硒水平下, 添加青花菜幼苗饲料组肿瘤数比未添加组也有所降低(表3)。这些结果暗示着硒与青花菜的某些成分可能具有协同效应。

青花菜属于富硒并高硒植物。青花菜富硒后产生含硒甲基半胱氨酸和硒甲基甲硫氨酸, 这种含硒

氨基酸比其他有机硒更容易转化成甲基硒化合物。研究表明, 富硒青花菜产生的有机硒比其它形式的无机硒具有更好的癌症预防效果^[58,60,84]。

另一方面, 青花菜中的萝卜硫素含量比其他十字花科植物高, 上文已提及萝卜硫素对多种癌症具有很好的预防效果。这两种特性都使得青花菜在抗癌和防癌领域有很可观的利用价值。而它们两者的结合防治可能具有更好的保健效果。

3.3 硒甲基转移酶的发现和利用

上文已提到, 根据Robbins等^[81]的研究表明, 硒与萝卜硫素存在着明显的矛盾。这已成为青花菜两方面的抗癌防癌能力得以同时保存的障碍。这一问题的症结在于, 硒甲硫氨酸可能进入萝卜硫素代谢途径, 与合成萝卜硫素的底物甲硫氨酸竞争。值得注意的是Lyi等^[85]已经从硒处理青花菜中克隆到硒代谢途径中调控含硒氨基酸合成限速酶——硒甲基转移酶(SMT)基因, 其碱基长度为1 041 bp, 在青花菜基因组中可能为单拷贝。SMT可将硒半胱氨酸甲基化, 转化为各种非蛋白原含硒氨基酸(图7), 如硒甲基半胱氨酸(SeMSC)、 γ -谷氨酰SeMSC、硒甲基甲硫氨酸和含硒胱硫醚。这些无毒性含硒氨基酸的积累是硒富集植物的硒耐受基础^[73]。Ellis等^[86]将硒甲基转移酶转导入拟南芥中过量表达, 可以使没有硒富集能力的拟南芥植物富硒能力明显提高, 说明该基因在调控硒在植物体内代谢起到极其重要的作用。由于植物体对硒的吸收需要一些含硫的酶的转运^[77], LeDuc等^[87]推测ATP硫酸化酶可以增加硒的吸收, 而SMT可以将硒转化成甲基硒化合物, 实现对硒毒害的解除。该研究小组将芥菜ATP硫酸化酶和SMT两个基因同时过量表达, 使芥菜硒含量提高4~9倍, 并且当硒水平提高到300~500 $\mu\text{mol/L}$ 时转基因植株表现出很强的抗性。SMT的发现, 对硒、硫矛盾的解决具有直接的引导作用。

4 小结与展望

癌症是人类生命的第一大杀手, 根据2007年WHO公布的数字, 2005年因癌症死亡人数为760万, 占世界5 800万死亡人数的13%, 2009年已上升到30%。但是70%的癌症可以预防; 40%的不难预防, 而且预防比治疗更重要。约40%的癌症是由饮食因素引起的, 美国癌症协会调查显示, 通过健康饮食方式每年能拯救的美国人数为18.7万。

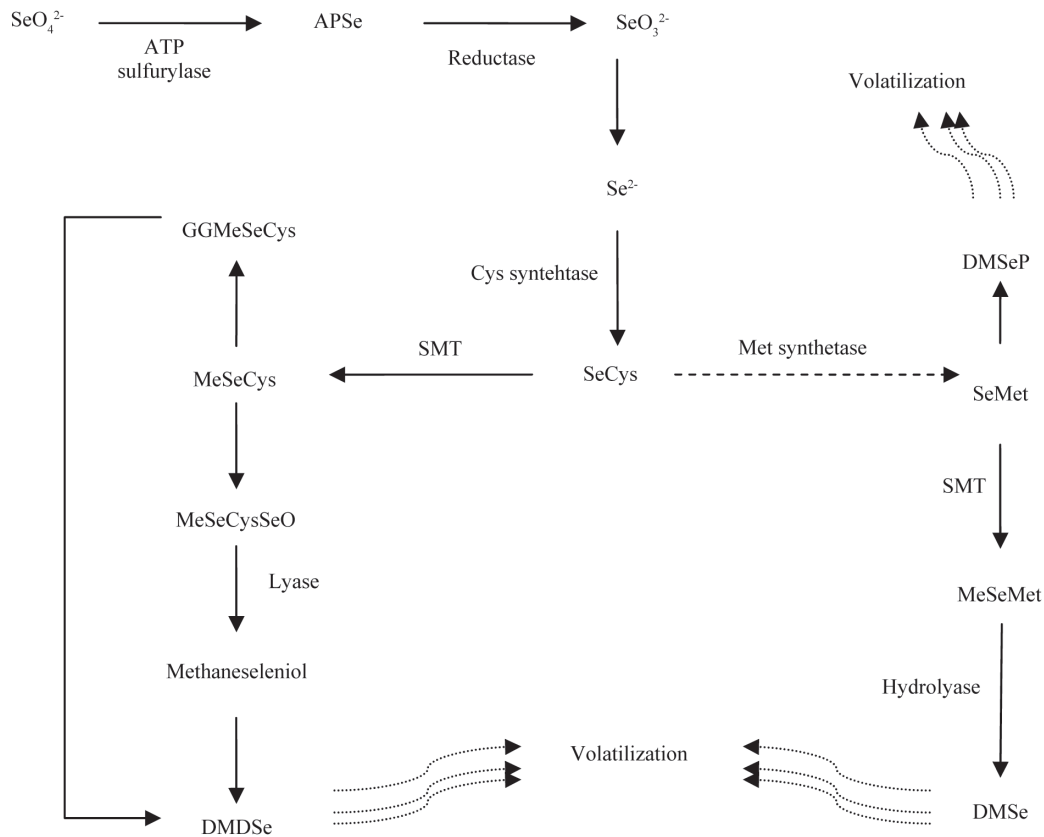


图7 高等植物硒代谢途径^[73]

SeCys: 硒代半胱氨酸; SeMet: 硒代甲硫氨酸; SMT: 硒甲基转移酶; GGMeSeCys: γ -谷氨酰甲基硒代半胱氨酸; MeSeCys: 甲基硒代半胱氨酸; MeSeCysSeO: 甲基硒代半胱氨酸硒氧化物; MeSeMet: 甲基硒代甲硫氨酸; DMDSe: 二甲基二硒化物; DMSeP: 二甲基硒丙酸; DMSe: 二甲基硒化物。

Fig. 7 Pathways involved in the metabolic of selenium in higher plants^[73]

SeCys: selenoaminoacids selenocysteine; SeMet: selenomethionine; SMT: Se-Methyltransferase; GGMeSeCys: γ -glutamyl-Se-methylselenocysteine; MeSeCys: Se-methylselenocysteine; MeSeCysSeO: methylselenocysteine selenooxide; MeSeMet: Se-methylselenomethionine; DMDSe: dimethyldiselenide; DMSeP: dimethylselenoniopropionate; DMSe: dimethylselenide.

青花菜的保健功能主要体现在其萝卜硫素含量高和硒富集能力强,这两方面都具有抗癌防癌功能。因此,对青花菜利用的研究具有很深远的意义。但由于硒、硫之间的竞争抑制,高萝卜硫素和富硒两种目标存在矛盾,影响了青花菜比较全面的利用价值。深入研究硒、硫之间的竞争抑制效应对解决这一问题具有重要的意义。

目前,还未见关于青花菜中硒甲基转移酶基因(SMT)具体功能的报道。青花菜中硒与萝卜硫素的具体关系还需要深入的研究才能阐明其机制。根据硒、萝卜硫素的代谢途径来看,硒甲硫氨酸可能进入萝卜硫素代谢途径,与合成萝卜硫素的底物甲硫氨酸竞争,影响萝卜硫素的含量。而SMT可能将硒甲硫氨酸甲基化后,使其进入其他代谢途径。因此,在未来的研究中需要对SMT的功能进行深入研究。

另外,需要对青花菜富硒机制及其对含硫化合物合成代谢调控进行研究。这些研究可以为进行高保健品质蔬菜品种选育提供良好的基础,为人类健康事业做贡献。

笔者所在实验室一直在探索能够有效提高青花菜中萝卜硫素含量的方法。分子生物学和植物基因工程技术的发展提供了高效、快捷的途径。本研究小组已从青花菜中获得SMT基因全长,并利用农杆菌介导法将携带目的基因的植物表达载体导入青花菜中,获得6株阳性再生植株,通过荧光定量PCR验证表明SMT基因表达量比阴性对照提高0.563~1.371倍^[88]。目前,相关功能验证工作正在进行。

根据本实验室的研究,不同品种的青花菜的硒耐受性存在明显差异,而且萝卜硫素含量也存在着极大的差异(数据未发表)。以此研究为基础筛选出

高萝卜硫素青花菜种质资源, 通过杂交配组选育出高萝卜硫素青花菜新品种“福青1号”^[89,90]。另外通过对不同水平的氮、硫和茉莉酸甲酯调控技术研究, 获得有利于萝卜硫素含量提高的青花菜栽培技术。施用0.1%的氮肥、0.128%的硫肥可以使萝卜硫素含量(618.79 $\mu\text{g/g}$)比对照组(135.25 $\mu\text{g/g}$)提高4.58倍(数据未发表)。

青花菜抗癌功能已从流行病学、临床医学、动物实验等多方面得到验证。目前, 我国青花菜栽培面积越来越大, 而且国内外已经出现一些与青花菜相关的产品。笔者认为, 开发和利用青花菜及其萝卜硫素具有广阔的前景。在未来的研究中, 选育既具有高萝卜硫素含量同时又具有硒富集能力的青花菜新品种是需要迫切解决的命题。

参考文献(References)

- 张和义。青花菜优质高产栽培技术。北京: 金盾出版社 2007, 1-7.
- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179(73): 588-90.
- Duffield-Lillico AJ, Shureiqi I, Lippman SM. Can selenium prevent colorectal cancer? A signpost from epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(22): 1645-7.
- Ip C, Dong Y, Ganther HE. New concepts in selenium chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21(3-4): 281-9.
- Whanger PD. Selenocompounds in plants and animals and their biological significance. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(3): 223-32.
- Finley JW. Reduction of cancer risk by consumption of selenium-enriched plants: enrichment of broccoli with selenium increases the anticarcinogenic properties of broccoli. *J Med Food* 2003; 6(1): 19-26.
- Zhang Y, Tang L. Discovery and development of Sulforaphane as a cancer chemopreventive phytochemical. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(9): 1343-54.
- Zhang YS, Cho CG, Gary HP, Paul T. Spectroscopic quantitation of organic isothiocyanates by cyclocondensation with vicinal dithiols. *Anal Biochem* 1992; 205(1): 100-7.
- 郑金贵。农产品品质学。厦门: 厦门大学出版社 2004, 393-6.
- Li G, Quiros CF. Genetic analysis, expression and molecular characterization of BoGSL-ELONG, a major gene involved in the aliphatic glucosinolate pathway of brassica species. *Genetics* 2002; 162(12): 1937-43.
- Matusheski NV, Juvik JA, Jeffery EH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli. *Phytochemistry* 2004; 65(9): 1273-81.
- 李志邈, 曹家树。蔬菜的抗癌特性。北方园艺 2001; 4: 4-6.
- Tan XL, Spivack SD. Dietary chemoprevention strategies for induction of phase II xenobiotic-metabolizing enzymes in lung carcinogenesis: A review. *Lung Cancer* 2009; 65(2): 129-37.
- Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(7): 605-13.
- Kohlmeier L, Su L. Cruciferous vegetables consumption and colorectal cancer risk: meta-analysis of the epidemiological evidence. *FASEB J* 1997; 11(5): A369.
- 王景梓, 蔺新英。十字花科蔬菜的防癌作用。食品与药品 2005; 12(7): 32-4.
- Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5(9): 733-48.
- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(10): 1027-39.
- Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, *et al.* Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8): 795-804.
- Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(12): 1403-9.
- Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(1): 61-8.
- Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, Pillow PC, Amos CI, Lei L, *et al.* Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(10): 1017-20.
- Zhao B, Seow A, Lee EJ, Poh WT, Teh M, Eng P, *et al.* Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(10): 1063-7.
- Fowke JH, Chung FL, Jin F, Qi D, Cai Q, Conaway C, *et al.* Urinary isothiocyanate levels, brassica, and human breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63(14): 3980-6.
- Karmakar S, Weinberg MS, Banik NL, Patel SJ, Ray SK. Activation of multiple molecular mechanisms for apoptosis in human malignant glioblastoma T98G and U87MG cells treated with sulforaphane. *Neuroscience* 2006; 141(3): 1265-80.
- Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(7): 552-65.
- Yeh CT, Yen GC. Effect of sulforaphane on metallothionein expression and induction of apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *Carcinogenesis* 2005; 26(12): 2138-48.
- Jackson SJ, Singletary KW. Sulforaphane: a naturally occurring mammary carcinoma mitotic inhibitor, which disrupts tubulin polymerization. *Carcinogenesis* 2004; 25(2): 219-27.

- 29 Parnaud G, Li P, Cassar G, Rouimi P, Tulliez J, Combaret L, *et al.* Mechanism of sulforaphane-induced cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Nutr Cancer* 2004; 48(2): 198-206.
- 30 Myzak MC, Hardin K, Wang R, Dashwood RH, Ho E. Sulforaphane inhibits histone deacetylase activity in BPH-1, LnCaP and PC-3 prostate epithelial cells. *Carcinogenesis* 2006; 27(4): 811-9.
- 31 Fimognari C, Nüsse M, Cesari R, Iori R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Growth inhibition, cell-cycle arrest and apoptosis in human T-cell leukemia by the isothiocyanate sulforaphane. *Carcinogenesis* 2002; 23(4): 581-6.
- 32 Herman-Antosiewicz A, Johnson DE, Singh SV. Sulforaphane causes autophagy to inhibit release of cytochrome c and apoptosis in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66(11): 5828-35.
- 33 Gamet-Payraastre L, Li P, Lumeau S, Cassar G, Dupont MA, Chevolleau S, *et al.* Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1426-33.
- 34 Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y, *et al.* Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms in glutathione S-transferases M1 and T1, and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; 50(2): 206-13.
- 35 Thejass P, Kuttan G. Antimetastatic activity of sulforaphane. *Life Sci* 2006; 78(26): 3043-50.
- 36 Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, *et al.* Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(11): 7601-15.
- 37 Kong L, Tanito M, Huang Z, Li F, Zhou X, Zaharia A, *et al.* Delay of photoreceptor degeneration in tubby mouse by sulforaphane. *J Neurochem* 2007; 101(4): 1041-52.
- 38 Fimognari C, Hrelia P. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Mutat Res* 2007; 635(2-3): 90-104.
- 39 Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997; 278(5340): 1073-7.
- 40 Hecht SS. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates, modifiers of carcinogen metabolism. *J Nutr* 1999; 129(3): 768S-74S.
- 41 Wakabayashi N, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Kang MI, Kobayashi A, Yamamoto M, *et al.* Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response: fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(7): 2040-5.
- 42 Gao X, Talalay P. Induction of phase 2 genes by sulforaphane protects retinal pigment epithelial cells against photooxidative damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(28): 10446-51.
- 43 Keum YS, Jeong WS, Kong AN. Chemoprevention by isothiocyanates and their underlying molecular signaling mechanisms. *Mutat Res* 2004; 555(1-2): 191-202.
- 44 Nakajima M, Yoshida R, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibition and inactivation of human cytochrome P450 isoforms by phenethyl isothiocyanate. *Drug Metab Dispos* 2001; 29(8): 1110-3.
- 45 Yang CS, Smith TJ, Hong JY. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations. *Cancer Res* 1994; 54(7 Suppl): 1982S-6S.
- 46 Zhang Y, Talalay P. Anticarcinogenic activities of organic isothiocyanates: chemistry and mechanisms. *Cancer Res* 1994; 54(7 Suppl): 1976S-81S.
- 47 Martinou JC, Desagher S, Antonsson B. Cytochrome c release from mitochondria: all or nothing. *Nat Cell Biol* 2000; 2: E41-3.
- 48 Goldstein JC, Waterhouse NJ, Juin P, Evan GI, Green DR. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis in rapid, Complete and Kinetically Invariant. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 156-62.
- 49 Chiao JW, Chung FL, Kancherla R, Ahmed T, Mittelman A, Conaway CC. Sulforaphane and its metabolite mediate growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2002; 20(3): 631-6.
- 50 Conaway CC, Wang CX, Pittman B, Yang YM, Schwartz JE, Tian D, *et al.* Phenethyl isothiocyanate and sulforaphane and their N-acetylcysteine conjugates inhibit malignant progression of lung adenomas induced by tobacco carcinogens in A/J mice. *Cancer Res* 2005; 65(18): 8548-57.
- 51 Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Yamada J, *et al.* Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis* 2006; 9(2): 83-91.
- 52 Bertl E, Bartsch H, Gerhauser C. Inhibition of angiogenesis and endothelial cell functions are novel sulforaphane-mediated mechanisms in chemoprevention. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(3): 575-85.
- 53 Hartikainen H, Xue TL, Piironen V. Selenium as an anti-oxidant and pro-oxidant in ryegrass. *Plant Soil* 2000; 225: 193-200.
- 54 Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, *et al.* Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 1957-85.
- 55 Medina D, Morrison DG. Current ideas on selenium as a chemopreventive agent. *Pathol Immunopathol Res* 1988; 7(3): 187-99.
- 56 Combs GF Jr, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 1998; 79: 179-92.
- 57 Combs GF Jr, Lu J. Selenium as a cancer preventive agent. In selenium: its molecular biology and role in human health. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2001, 205-18.
- 58 Finley JW, Ip C, Lisk DJ, Davis CD, Hintze KJ, Whanger PD. Cancer-protective properties of high-selenium broccoli. *J Agric Food Chem* 2001; 49(5): 2679-83.
- 59 Waters DJ, Shen S, Cooley DM, Bostwick DG, Qian J, Combs

- GF Jr, *et al.* Effects of dietary selenium supplementation on DNA damage and apoptosis in canine prostate. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(3): 237-41.
- 60 Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and Lung Cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(5): 771-8.
- 61 Maria T. Selenium in the prevention of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol* 2006; 19(3): 253-7.
- 62 徐辉碧. 硒的化学、生物化学及其在生命科学中的应用. 武汉: 华中理工大学出版社, 1994, 190-2.
- 63 Ip C. Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *J Nutr* 1998; 128(11): 1845-54.
- 64 Jiang C, Jiang W, Ip C, Ganther H, Lu J. Selenium-induced inhibition of angiogenesis in mammary cancer at chemopreventive levels of intake. *Mol Carcinog* 1999; 26(4): 213-25.
- 65 Ip C, Birringer M, Block E, Kotrebai M, Tyson JF, Uden PC, *et al.* Chemical speciation influences comparative activity of selenium-enriched garlic and yeast in mammary cancer prevention. *J Agric Food Chem* 2000; 48(6): 2062-70.
- 66 Davis CD, Finley JW. Chemical versus food forms of selenium in cancer prevention. In *functional foods and nutraceuticals in cancer prevention*. USA: Iowa State Press, 2003, 55-85.
- 67 Spallholz JE, Palace VP, Reid TW. Methioninase and selenomethionine but not Se-methylselenocysteine generate methylselenol and superoxide in an *in vitro* chemiluminescent assay: implications for the nutritional carcinostatic activity of selenoamino acids. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(3): 547-54.
- 68 Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr* 2004; 91(1): 11-28.
- 69 Rayman MP. The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *Br J Nutr* 2004; 92(4): 557-73.
- 70 Nakamuro K, Nakanishi K, Okuno T, Hasegawa T, Sayato Y. Comparison of methylated selenium metabolites in rats after oral administration of various selenium compounds. *JPN J Tox Env Health* 1997; 43(3): 1482-9.
- 71 Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999; 20 (9): 1657-66.
- 72 Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233-41.
- 73 Sors TG, Ellis DR, Salt DE. Selenium uptake, translocation, assimilation and metabolic fate in plants. *Photosynth Res* 2005; 86(3): 373-89.
- 74 Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature* 1991; 349(6308): 438-40.
- 75 Gairola C, Chow CK. Dietary selenium. hepatic arylhydrocarbon hydroxylase and mutagenic activation of benzo(a) pyrene-2-aminoanthracene and 2-aminofluorene. *Toxicol Lett* 1982; 11: 281-7.
- 76 Ip C, Lisk DJ. Modulation of phase I and phase II xenobiotic metabolizing enzymes by selenium enriched garlic in rats. *Nutr Cancer* 1997; 28(2): 184-8.
- 77 White PJ, Bowen HC, Parmaguru P, Fritz M, Spracklen WP, Spiby RE, *et al.* Interactions between selenium and sulphur nutrition in *Arabidopsis thaliana*. *J Exp Bot* 2004; 55(404): 1927-37.
- 78 White PJ, Bowen HC, Marshall B, Broadley MR. Extraordinarily High Leaf Selenium to Sulfur Ratios Define 'Se-accumulator' Plants. *Ann Bot* 2007; 100(1): 111-8.
- 79 Finley JW, Sigrid-Keck A, Robbins RJ, Hintze KJ. Selenium enrichment of broccoli: interactions between selenium and secondary plant compounds. *J Nutr* 2005; 135(5): 1236-8.
- 80 李 鲜, 陈昆松, 张明方, Mosbah KM. 十字花科植物中硫代葡萄糖苷的研究进展. *园艺学报* 2006; 33(3): 675-9.
- 81 Robbins RJ, Keck AS, Banuelos G, Finley JW. Cultivation conditions and selenium fertilization alter the phenolic profile, glucosinolate and sulforaphane content of broccoli. *J Med Food* 2005; 8(2): 204-14.
- 82 Li D, Wu K, Howie AF, Beckett GJ, Wang W, Bao YP. Synergy between broccoli sprout extract and selenium in the upregulation of thioredoxin reductase in human hepatocytes. *Food Chem* 2008; 110: 193-8.
- 83 Campbell L, Howie F, Arthur JR, Nicol F, Beckett G. Selenium and sulforaphane modify the expression of selenoenzymes in the human endothelial cell line EAhy926 and protect cells from oxidative damage. *Nutrition* 2007; 23(2): 138-44.
- 84 Finley JW, Davis CD. Selenium (Se) from high-selenium broccoli is utilized differently than selenite, selenate and selenomethionine, but is more effective in inhibiting colon carcinogenesis. *Biofactors* 2001; 14(1-4): 191-6.
- 85 Lyi SM, Heller LI, Rutzke M, Welch RM, Kochian LV, Li L. Molecular and biochemical characterization of the selenocysteine Se-methyltransferase gene and Se-methylselenocysteine synthesis in broccoli. *Plant Physiol* 2005; 138(1): 409-20.
- 86 Ellis DR, Sors TG, Brunk DG, Albrecht C, Orser C, Lahner B, *et al.* Production of Se-methylselenocysteine in transgenic plants expressing selenocysteine methyltransferase. *BMC Plant Biol* 2004; 4(1): 1-11.
- 87 LeDuc DL, AbdelSamie M, Montes-Bayon M, Wu CP, Reisinger SJ, Terry N. Overexpressing both ATP sulfurylase and selenocysteine methyltransferase enhances selenium phytoremediation traits in Indian mustard. *Environ Pollut* 2006; 144(1): 70-6.
- 88 李 宾. 青花菜硒甲基转移酶(SMT)基因克隆及超表达研究. 福建农林大学研究生毕业论文, 2009.
- 89 黄 科, 吴秋云, 李 宾, 郑金贵. 高萝卜硫素青花菜新品种“福青1号”. *园艺学报* 2008; 35(12): 1854.
- 90 林俊城, 李 宾, 黄 科, 郑金贵. 高萝卜硫素青花菜品比试验. *长江蔬菜* 2010; 10: 42-4.

The Competition of Sulfur and Selenium and Their Effect on Health Care Function in Broccoli: A Review

Jun-Cheng Lin^{2#}, Qiu-Yun Wu^{1#}, Can-Hong Gao^{2,3}, Ke Huang^{1,2*}

¹College of Horticulture and Gardening, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;

²China Agricultural Product Quality Institute, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China;

³Fujian Chaoda Modern Agriculture Group, Fuzhou 350003, China)

Abstract Broccoli is a cruciferae vegetable which rich in sulforaphane and selenium(Se). Lots of studies demonstrate that sulforaphane or Se can reduce cancer risk. Recent research showed that Se have competitive effect with sulfur. But sulfur is an essential component for sulforaphane, so it would reduce the sulforaphane content when plant uptake Se. However, sulforaphane and Se has synergistic effect in cancer prevention. The relationship between sulforaphane and Se is increasingly concerned. It will be more important for human health. The present paper is a review of the results of current researches concerning on sulforaphane and Se-rich capability and their relationship. Furthermore, we conclude the mechanisms of cancer prevention with sulforaphane and Se.

Key words broccoli; sulforaphane; selenium; Se-methyltransferase; cancer

Received: September 26, 2010 Accepted: November 17, 2010

This work was supported by the Transformate Project of Agricultural Scientific and Technological Achievements of the MOST of China (No.2008GB2C40014) and the National Natural Science Foundation of China (No.30600415)

[#]These authors contributed equally to this paper

*Corresponding author. Tel: 86-731-84618171, E-mail: huangkeqy@hotmail.com