

综述

柑橘类柠檬苦素抗癌活性研究进展

周玉付^{1,2} 沈媛媛² 周志钦^{1*} 王福俤^{2*}¹西南大学园艺园林学院, 重庆 400716; ²中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所, 上海 200031

摘要 柑橘作为受人喜爱的第一大果品, 其主要次生代谢产物类柠檬苦素具有抗癌、降低胆固醇、镇静、催眠、抗焦虑、抑菌、抗病毒等多种生物活性。近年来, 柑橘类柠檬苦素抗癌活性已成为国际研究热点并广受社会关注。该文从清除自由基、激发谷胱甘肽转移酶、降低致癌物质致癌活性以及抑制肿瘤细胞增殖等四个方面综述了柑橘类柠檬苦素抗癌国际最新研究进展, 并对柑橘类柠檬苦素抗癌活性及其构效关系进行了讨论。

关键词 柑橘; 类柠檬苦素; 抗癌活性

随着人们健康意识的增强, 对饮食的要求也越来越高, 通过膳食来防治疾病已经成为世界关注的热点。柑橘广为人们喜爱, 是世界第一大果品; 柑橘果汁是目前市场上最受欢迎的水果饮料。柑橘(*Citrus*)是芸香科(Rutaceae)植物, 种类繁多, 有宽皮柑橘(*C. reticulata* Blanco)、柚(*C. grandis* (L)Osbeck)、枸橼(*C. medica* L)、金柑(*C. Fortunella hindsii*)、枳(*C. poncirus trifoliata*)等, 呈现世界性分布生长。柑橘果实营养丰富, 含有大量有益于健康的生物活性物质, 经常食用对防治慢性病有一定益处^[1]。柑橘果实不仅含有大量的果胶、低聚糖、有机酸等营养成分, 还含有多种微量生物活性成分, 包括维生素、类胡萝卜素、叶酸、香豆素、类柠檬苦素、生物碱、类黄酮等, 这些微量成分使柑橘果实具有独特的风味和特殊的营养价值。近年来, 随着对柑橘研究的深入, 其食疗价值日益受到国内外学者的重视。大量研究表明, 柑橘果实中的植物化学物质具有多种生理活性功能, 其中抗癌活性最为受人关注。在柑橘果实中(幼果、果皮、果汁、种子), 至少有三大类物质的抗癌作用已被肯定, 即类胡萝卜素(carotenoid)、黄酮类化合物(flavonoid)及类柠檬苦素(limonoids)。其中类柠檬苦素中的柠檬苦素和诺米林的抗癌活性最强。类柠檬苦素是柑橘的主要次生代谢产物, 其在柑橘的种子和果皮中含量最为丰富, 研究显示类柠檬苦素除了具有很强的抗癌活性外, 还可以调节体内胆固醇水平、防止动脉粥样硬化形成、抑菌、抗病毒和除虫等作用^[2,3]。本文将着重综述柑橘类柠

檬苦素的抗癌研究的最新进展, 为柑橘食用的益处和活性物质的深度利用提供文献支持。

1 类柠檬苦素概况

1.1 类柠檬苦素存在形式

类柠檬苦素是一类三萜系衍生物, 具有很好的生物活性, 主要存在于芸香科(Rutaceae)和楝科(Meliaceae)植物中^[3]。类柠檬苦素存在糖苷配基和配糖体两种形式。种子和未成熟的果肉组织中含有较高含量的配基形式的类柠檬苦素, 随着果实的成熟, 该配基的形式含量会逐渐下降, 而其配糖体形式的含量会逐渐增加。类柠檬苦素是以柠檬苦素的化学结构为基本单位, 包括有苦味的糖苷配基(aglycon)和无苦味的柠檬苦素17-β-D糖苷配体(limonoids 17-β-D glucopyranosides)在内的一系列化合物。柠檬苦素具有中等极性, 溶于碳氢化合物、乙醇、酮等溶液, 而不溶于水或己烷, 是一个含呋喃环的高度氧化的四环三萜类化合物, 其分子式为C₂₆H₃₀O₈, 是一种具有高度生物活性的植物次生代谢产物。

1.2 柑橘类柠檬苦素种类、含量、分布及生物合成途径

柑橘果实中类柠檬苦素含量丰富, 是柑橘果汁

收稿日期: 2010-08-13 接受日期: 2010-10-09

中国科学院百人计划(No.KSCX2-YW-R-141)及中哈福生物医药科技(上海)有限公司研发基金资助项目

*通讯作者。Tel: 023-68250229, Fax: 023-68250483, E-mail: zqzhoubj@yahoo.com; Tel: 021-54920949, Fax: 021-54920291, E-mail: wangfd@sibs.ac.cn

中最主要的苦味物质之一,也是柑橘的主要次生代谢产物之一。类柠檬苦素在柑橘中以糖苷配基和配糖体两种形式存在,前者是不溶于水的、具有苦味,而后者可溶于水且没有苦味。内源的类柠檬苦素糖苷配基随着柑橘的成熟转化成无苦味的配糖体形式,这一过程是在尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶和内柠檬苦素D环内酯水解酶的作用下实现的^[4]。与其配基形式相比,类柠檬苦素配糖体大都溶于水,而且在pH2~8范围内稳定,无味,是一种理想的食物添加剂。迄今,只有nomilin 17- β -D glucopyranoside和nomilin配糖体这两种配糖体被证实具有抗癌活性。配糖体的抗肿瘤能力及其在柑橘果汁中的浓度均高于配基。

柑橘类柠檬苦素主要含有柠檬苦素、诺米林、黄柏酮、脱乙酰诺米林等;而橙类主要含香橼苦素;枳及其近缘属主要含金桔苦素和环金桔苦素。柑橘中含量最丰富的类柠檬苦素是柠檬苦素和诺米林,二者都具有很强的抗肿瘤活性。其中,柠檬苦素是导致柑橘果实苦味的主要物质之一,也是大部分柑橘具有新鲜果皮特有气味的主要物质^[5]。目前已从柑橘类中分离到38种类柠檬苦素配基化合物,其中中性的23种,酸性的15种。已证实其中的8种具有抗癌活性,即:柠檬苦素、诺米林素、1,4-脱乙酰诺米林素、黄柏酮、异黄柏酮、柠檬酚、脱氧柠檬苦素以及香缘苦素^[6]。柠檬苦素、诺米林素和香缘苦素是柑橘中最主要的三种类柠檬苦素。

柑橘果实的种子及果皮中含有丰富的类柠檬苦素,柑橘果实不同部位类柠檬苦素含量不同,以种子中含量最高,果皮次之,果汁中含量最低。不同种类柑橘果实所含的类柠檬苦素含量不同,其中以柚类中最高、橙类次之,而宽皮桔类相对偏低^[7]。不同品种间类柠檬苦素含量依次为邓肯葡萄柚>琯溪蜜柚>南充实生甜橙>锦橙>大红袍红橘^[8]。柑橘消费中大部分还是食品加工,所以从柑橘加工副产物及种子中大量回收类柠檬苦素具有更可观的应用前景。类柠檬苦素来源广泛,且分布于植物的不同组织中,其提取及纯化方法各异,但主要过程是:干燥并粉碎实验材料—石油醚及乙醇脱脂—萃取—分离纯化。施英等^[9]采用大孔吸附树脂纯化橘核中的类柠檬苦素,得到的样品纯度为37.26%。Ju等^[10]用超临界二氧化碳从葡萄柚糖浆中萃取类柠檬苦素配糖体,最高得率为0.61 mg/g。柠檬苦素优化的提取工艺如下:在

温度32℃、pH6.5的条件下,用石油醚(60℃~90℃,脱脂8h)萃取。最佳索氏提取工艺为:在80℃条件下丙酮提取8h,而二氯甲烷与异丙醇以1:4为最优结晶溶剂^[11]。

虽然人们对类柠檬苦素的生物合成途径开展了深入研究,但其具体过程还不是十分清楚。Wink等^[12]研究显示类柠檬苦素的类萜生物合成的前体物质是三十六烯的环合形成四环离子。也有研究表明大戟烷(euphane)和大戟烷型(tirucallane)这两种结构相似的化合物是生物合成的最终前体物质。目前研究的最深入的是脱乙酰诺米林酸,它是在树干韧皮部中通过醋酸、甲羟戊酸根和焦磷酸盐合成,Suarez等^[13]通过放射性元素追踪研究检测到脱乙酰诺米林酸转化成了诺米林,是柑橘的所有类柠檬苦素中最有可能的生物合成的前体物质。脱乙酰诺米林酸和诺米林都是在树干韧皮部合成,然后再运送到其它部位。种子和果实组织各自以诺米林合成其它的类柠檬苦素,通过不同的途径运送出去。

2 柑橘类柠檬苦素的抗癌活性

近年来的研究发现类柠檬苦素具有很强的抗癌活性,对多种肿瘤包括神经瘤、乳腺癌、肝癌、口腔癌、皮肤癌、结肠癌、肺癌及胃癌等有明显的抑制作用。类柠檬苦素主要通过:清除自由基、激发谷胱甘肽转移酶(GST)的活性、抑制致癌化学物质的活性作用及抑制肿瘤细胞的增殖等四种机制达到防治肿瘤的目的。

2.1 柑橘类柠檬苦素清除自由基作用

Poulose等^[14]研究发现柑橘果实类柠檬苦素具有体外抑制成神经肿瘤细胞SH-SY5Y的活性,其作用机制主要通过诱导凋亡和清除自由基活性。通过实验检测了柠檬苦素苷(limonoid glucosides)、柠檬苦素-17- β -D-葡萄糖苷(limoic 17 beta D-glucopyranoside, LG)、黄柏酮-17- β -D-葡萄糖苷(obacunone 17 beta D-glucopyranoside, OG)、诺米林酸-17- β -D-葡萄糖苷(nomilinic acid 17 beta D-glucopyranoside, NAG)和去乙酰基诺米林酸-17- β -D-葡萄糖苷(deacetylnomilinic acid 17 beta D-glucopyranoside, DNAG)作为超氧化物清除剂抑制未分化的SH-SY5Y人成神经细胞瘤的生长。结果表明, LG和OG可使细胞停止增殖或者死亡, NAG和DNAG对细胞具有一定的毒性,但是细胞对其有较高的耐受性;随着浓度和时间的增加,

柠檬苦素苷诱导SH-SY5Y细胞的caspase3/7活性增加,从而诱导细胞凋亡,这些物质的生物活性不同可能与类柠檬苦素分子中不同的A环结构有关。

2.2 柑橘类柠檬苦素的激发谷胱甘肽转移酶活性

Kelly等^[15]评估了柑橘成分中柠檬苦素、诺米林对大鼠的肝脏和小肠谷胱甘肽转移酶(GST)活性的影响。GST是体内主要的解毒酶系,它可催化谷胱甘肽与体内强亲电子性的致癌物质结合,降低毒性、增强水溶性,使之成为水溶性物质易于从体内排出。实验发现随着诺米林浓度的增加,肝脏和小肠的GST活性呈显著性的量效关系,该结果证明了类柠檬苦素是解毒酶GST的诱导剂。Lam等^[16]以豚鼠为实验动物,经口给予柠檬苦素及诺米林等柠檬苦素类化合物进行功效研究,发现此类物质可增强小肠粘膜和肝脏中谷胱甘肽转移酶(GST)的活性,尤其诺米林的作用最为显著。诱发GST活性的化合物能抑制化学致癌物质的致癌作用。因此,推断柠檬苦素及诺米林通过激活GST而发挥其抑癌作用。

2.3 柑橘类柠檬苦素抑制致癌化学物质活性

很早就有研究报道柑橘类柠檬苦素能够抑制化学物质的致癌活性。Miller等^[17]发现柠檬苦素配糖体有减轻二甲基苯丙蒽(DMBA)诱导仓鼠口腔囊肿瘤的作用,其中柠檬苦素17-β-D-吡喃葡萄糖苷(LG)抑制肿瘤形成率可达55%。Miller等^[18]进一步研究发现类柠檬苦素母核中A环的改变可导致抗肿瘤活性的丧失,而D环的改变则没有任何影响。Tanaka等^[19]报道柑橘中柠檬苦素、奥巴卞酮对氧化偶氮甲烷(AOM)诱导雄性F344鼠结肠肿瘤发生的抑制作用。Lam等^[20]发现用苯并[α]芘(benzo[α]pyrene, BP)来诱导的前胃癌小鼠,给予诺米林可明显减少小鼠前胃肿瘤的数量,并可减少小鼠的患癌率。此外在饮食中加入诺米林还可抑制苯并[α]芘诱导的肺癌发生,其作用机理可能是抑制苯并[α]芘化合物转化形成DMBA^[21]。这些研究结果表明类柠檬苦素可对多种致癌物质包括DMBA、AOM及BP的致癌作用有明显的抑制作用,另外类柠檬苦素对动物无任何毒性,因此类柠檬苦素有望成为抗癌药物。

2.4 柑橘类柠檬苦素抑制肿瘤细胞增殖的作用

Tian等^[22]研究了五种类柠檬苦素包括柠檬苦素、诺米林、奥巴卞酮17-β-D-吡喃葡萄糖苷(obacunone 17 beta D-glucopyranoside, OG)、诺米林酸17-β-D-吡喃葡萄糖苷(nomilinic acid 17 beta D-glucopyranoside,

NAG)和柠檬苦素配糖体混合物(limonoid glucoside mixture)对人源肿瘤细胞株HL-60、SKOV-3、HeLa、NCI-SNU-1、HepG2和MCF-7等增殖作用的影响。结果显示这五种类柠檬苦素对人乳腺癌MCF-7细胞增殖具有明显的抑制作用,且呈剂量时间依赖关系。在较高浓度下(100 μg/ml)能诱导MCF-7细胞凋亡,但对其它肿瘤细胞增殖则无明显抑制作用。Guthrie等^[23]用几种类柠檬苦素与柠檬苦素配糖体混合作用于雌激素依赖型(ER+)与非依赖型(ER-)人乳腺癌细胞系,结果表明类柠檬苦素与他莫昔芬(tamoxifen,合成抗雌激素药物,临床治疗乳腺癌的有效率约为30%),对雌激素依赖型人乳腺癌细胞增殖有同等的抑制作用,对雌激素非依赖型人乳腺癌细胞系作用要强于他莫昔芬。同时也研究发现诺米林和柠檬苦素苷的混合物可阻止人乳腺癌细胞系雌性激素受体ER-和ER+的增殖,许多类柠檬苦素均可抑制乳腺癌细胞株(MDA-MB-435) ER-和(MCF-7) ER+的增殖。Poulose等^[24]发现无论是柠檬苦素糖苷配基还是糖苷配体对体外培养的肠癌细胞(Caco-2)和神经瘤细胞(SH-SY5Y)都有杀死癌细胞的作用,糖苷配基形式的致死作用相对较弱,在48 h仅达到25%~50%的致死细胞毒性,而同样浓度的糖苷配体在36 h内对SH-SY5Y成神经瘤细胞致死率都高于糖苷配基。类柠檬苦素化合物外用,也能抑制小鼠皮肤癌的起始和促发阶段,诺米林在起始阶段的抗癌作用较强,而柠檬苦素在促发阶段的抗癌作用较强。Patil等^[25]从莱蒙(*Citrus aurantifolia* Swingle)中分离提取的五种类柠檬苦素(limonin、limonexic acid (LNA)、isolimonexic acid (ILNA)、β-sitosterol glucoside (SG)和limonin glucoside (LG)并观察到其对胰腺癌细胞(Panc-28)有明显的抑制作用,可显著诱导由P21和细胞色素C介导的p53凋亡途径相关蛋白的表达。

3 类柠檬苦素抗癌活性的构效关系

类柠檬苦素的抗癌活性与其结构有着密切的关系,柑橘类柠檬苦素的一个重要特征是其结构上含有一个呋喃环(图1)。动物实验证实,呋喃环是类柠檬苦素及其衍生物具有生物活性的关键结构^[26,27]。Tian等^[28]研究表明,类柠檬苦素主体结构是抗肿瘤活性的关键,当柠檬苦素的A、B和A'环经修饰后,其抗癌活性降低,而对D环进行修饰后,活性几乎没有变化,类柠檬苦素的抗氧化能力远低于黄酮类物

质的原因可能是由于类柠檬苦素缺少色原环的缘故^[29]。在研究类柠檬苦素对豚鼠口腔癌的抑制作用时, Miller等^[30]发现D环开环的柠檬苦素或诺米林混合物没有明显的抑癌作用。

4 类柠檬苦素的生物药效

体内和体外实验均显示柑橘类柠檬苦素具有

抑制癌症的生物活性。Guthrie等^[23]和Miller等^[31,32]的试验证明柑橘类柠檬苦素对人体不存在任何毒副作用。Manners等^[33]给受试者服用高剂量的纯柠檬苦素配糖体, 观察柠檬苦素类化合物在人体内的吸收、代谢和生物利用率。运用LC-MS的方法分析了四组受试者的血浆, 结果表明在柠檬苦素配糖体给药浓度为1.74 nmol/L~5.27 nmol/L范围内, 受试者血浆中

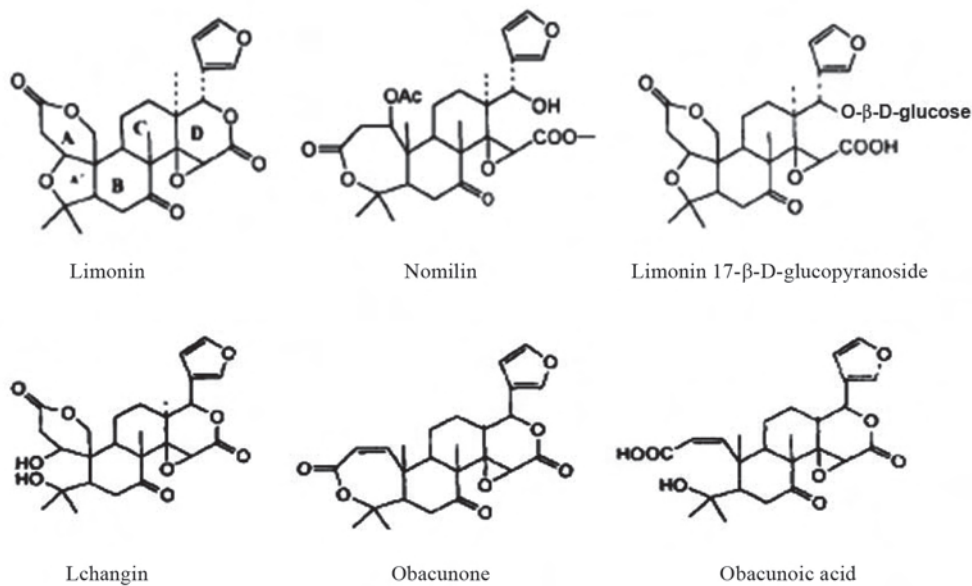


图1 柑橘主要类柠檬苦素结构
Fig.1 The main limonoids structure in citrus

柠檬苦素的含量随着柠檬苦素用量的增加而增加; 同时还观察到在受试群体中不同时间点柠檬苦素的浓度有很大的变化, 达到最高浓度的平均时间为6 h; 检测到与柠檬苦素化学结构类似的物质被认为是柠檬苦素的差向异构体, 最高浓度达到5.13 nmol/L, 高剂量的柠檬苦素配糖体对受试者没有任何毒副作用。

类柠檬苦素具有人们想要的理化性质并在人体中有很好的生物利用率, 服用后不会产生任何副作用; 特别是柠檬苦素配糖体具有水溶性、无苦味等物理性质使其有望成为理想的保健品和功能性食品的组成成分。

5 展望

从发现柑橘类柠檬苦素至今已有半个多世纪了, 但一直没有形成大规模的市场应用, 其中主要原因就是后期的提纯成本比较高。现代新技术在植物

活性成分提取、分离、纯化和化学结构测定等方面的广泛应用, 为在柑橘中抗癌活性物质的最终获取和纯化提供了多种选择, 也为从柑橘中获取抗癌和抗现代疾病天然成分新药提供了技术保障。然而高效大规模的柑橘生物活性物质纯化技术仍然是目前的主要攻关课题。类柠檬苦素的抗癌研究主要证据来源于细胞培养和动物模型, 其抗癌机理的研究还非常粗浅, 亟需加强; 还需考虑开展柠檬苦素中长期临床试验研究。对类柠檬苦素生物活性及抗癌作用研究, 不仅为柑橘的广泛应用和防治癌症机理提供理论依据, 还会帮助我们发现食物来源的新型高效低毒的抗癌药物。

参考文献(References)

- 1 Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11(1): 79-84.

- 2 Manners GD. Citrus limonoids: analysis, bioactivity, and biomedical prospects. *J Agric Food Chem* 2007; 55(21): 8285-94.
- 3 Roy A, Saraf S. Limonoids: overview of significant bioactive triterpenes distributed in plants kingdom. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(2): 191-201.
- 4 Zaare-Nahandi F, Hosseinkhani S, Zamani Z, Asadi-Abkenar A, Omidbaigi R. Delay expression of limonoid UDP-glucosyltransferase makes delayed bitterness in citrus. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 371(1): 59-62.
- 5 Champagne DE, Koul O, Isman MB, Scudder GGE, Towers GHN. Biological activity of limonoids from the rutales. *Phytochemistry* 1992; 31(2): 377-94.
- 6 唐传核, 彭志英. 柑橘类的功能性成分研究概况. *四川食品与发酵* 2000; 4: 1-7.
- 7 高一勇, 詹忠根, 陆旋, 吴建阳. 椴柑中柠檬苦素开发与产业化应用. *产业研究* 2009; 6: 115-7.
- 8 曾凡坤, 邹连生, 焦必林. 柑桔中类柠檬苦素含量及分布研究. *中国食品学报* 2003, 3(4): 79-81.
- 9 施英, 徐玉娟, 吴娱明, 肖更生, 张友胜, 刘学铭. 桔核中柠檬苦素类物质纯化工艺的研究. *广东农业科学* 2006; 11: 70-2.
- 10 Yu J, Dandekar DV, Toledo RT, Singh RK, Patil BS. Supercritical fluid extraction of limonoid glucosides from grapefruit molasses. *J Agric Food Chem* 2006; 54(16): 6041-5.
- 11 罗水忠, 潘利华. 柠檬苦素类似物的研究与应用进展. *饮料工业* 2008; 11(1): 4-7.
- 12 Wiley J, Ltd S. *Encyclopedia of life science*. New York: John Wiley & Sons Ltd press, 2008, 1-12.
- 13 Suarez LEC, Menichini F, Monache FD. Tetranortriterpenoids and dihydrocinnamic acid derivatives from *Hortia colombiana*. *J Braz Chem Soc* 2002; 13(3): 339-44.
- 14 Poulouse SM, Harris ED, Patil BS. Citrus limonoids induce apoptosis in human neuroblastoma cells and have radical scavenging activity. *J Nutr* 2005; 135(4): 870-7.
- 15 Kelly C, Jewell C, O'Brien NM. The effect of dietary supplementation with the citrus limonoids, limonin and nomilin on xenobiotic-metabolizing enzymes in the liver and small intestine of the rat. *Nutr Res* 2003; 23: 681-90.
- 16 Lam LKT, Li Y, Hasegawa S. Effect of citrus limonoids on glutathione S-transferase activity in mice. *J Agric Food Chem* 1989; 37: 878-80.
- 17 Miller EG, Flanous R, Rivera-hidal F, Binnie WH, Hasegawa S, Lam LKT. The effect of citrus limonoids on hamster buccal pouch carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1989; 10(8): 1535-7.
- 18 Miller EG, Porter JL, Binnie WH, Guo IY, Hasegawa S. Future studies on the anticancer activity of citrus limonoids. *J Agric Food Chem* 2004; 52(15): 4908-12.
- 19 Berhow MA, Hasegawa S, Manners GD. Citrus limonoids: functional chemicals in agriculture and foods. Washington, DC: American Chemical Society Press, 2000, 145-63.
- 20 Lam LK, Hasegawa S. Inhibition of benzo[α]pyrene-induced forestomach neoplasia in mice by citrus limonoids. *Nutr Cancer* 1989; 12(1): 43-7.
- 21 Mandadi KK, Jayaprakasha GK, Bhat NG, Patil BS. Red Mexican grapefruit: a novel source for bioactive limonoids and their antioxidant activity. *Z Naturforsch C* 2007; 62(3-4): 179-88.
- 22 Tian Q, Miller EG, Ahmad H, Tang L, Patil BS. Differential inhibition of human cancer cell proliferation by citrus limonoids. *Nutr Cancer* 2001; 40(2): 180-4.
- 23 Berhow MA, Hasegawa S, Manners GD. Citrus limonoids: functional chemicals in agriculture and foods. Washington, DC: American Chemical Society Press, 2000, 164-74.
- 24 Poulouse SM, Harris ED, Patil BS. Antiproliferative effects of citrus limonoids against human neuroblastoma and colonic adenocarcinoma cells. *Nutr Cancer* 2006; 56(1): 103-12.
- 25 Patil JR, Chidambara-Murthy KN, Jayaprakasha GK, Chetti MB, Patil BS. Bioactive compounds from Mexican lime (*Citrus aurantifolia*) juice induce apoptosis in human pancreatic cells. *J Agric Food Chem* 2009; 57(22): 10933-42.
- 26 Miller EG, Gonzales-Sanders AP, Couvillon AM, Binnie WH, Hasegawa S, Lam LKT. Citrus limonoids as inhibitors of oral carcinogenesis. *Food Technology* 1994; 48(11): 110-4.
- 27 Lam LKT, Zhang J, Hasegawa S. Citrus limonoid reduction of chemically induced tumorigenesis. *Food Technology* 1994; 48(11): 104-8.
- 28 Tian QG, Miller EG, Ahmad H, Tang L, Patil BS. Differential inhibition of human cancer cell proliferation by citrus limonoids. *Nutr Cancer* 2001; 40(2): 180-4.
- 29 Yu J, Wang L, Walzem RL, Miller ED, Miller ED, Pike LM, *et al.* Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins. *J Agric Food Chem* 2005; 53(6): 2009-14.
- 30 Miller EG, Gonzales-Sanders AP, Couvillon AM, Wright JM, Hasegawa S, Lam LKT. Inhibition of hamster buccal pouch carcinogenesis by limonin 17- β -D-glucopyranoside. *Nutr Cancer* 1992; 17(1): 1-7.
- 31 Patil BS, Turner ND, Miller EG, Brodbelt JS. Potential health benefits of Citrus. Washington, DC: American Chemical Society Press, 2006, 82-94.
- 32 Shahidi F, Ho CT. *Phytochemicals and phytopharmaceuticals*. Champaign, IL: AOCS Press, 2000, 95-105.
- 33 Manners GD, Jacob RA, Breksa III AP, Schoch TK, Hasegawa S. Bioavailability of citrus limonoids in humans. *J Agric Food Chem* 2003; 51(14): 4156-61.

Anticancer Activities of Citrus Limonoids

Yu-Fu Zhou^{1,2}, Yuan-Yuan Shen², Zhi-Qin Zhou^{1*}, Fu-Di Wang^{2*}

¹College of Horticulture and Landscape Architecture, Southwest University, Chongqing 400716, China;

²Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Citrus, as one of the worldwide favorite fruits, draws more attention recently due to its therapeutic potentials. Limonoids, citrus secondary metabolites, have multiple bioactive functions, including anticancer, reducing cholesterol, anti-anxiety, antimicrobial, and antiviral activities. In last decades, people are struggling to seek for nontoxic chemo-preventing and chemo-therapeutic agents derived from foods. Mounting evidences support limonoids possesses potent anticancer activities among all sorts of fruits. This review summarizes the current knowledge of how limonoids eliminating free radicals, activating glutathione transferase (GST) enzymatic activity, inactivating carcinogen, and inhibiting tumor cell proliferation. It may pave a way to better understand the precise molecular mechanisms of limonoids anticancer activities.

Key words citrus; limonoids; anticancer

Received: August 13, 2010 Accepted: October 9, 2010

This work was supported by Chinese Academy of Sciences Hundred Project (No.KSCX2-YW-R-141) and Research Foundation from Charvard Biotechnology & Pharmaceuticals Shanghai Inc.

*Corresponding author. Tel: 86-23-68250229, Fax: 86-23-68250483, E-mail: zqzhoubj@yahoo.com; Tel: 86-21-54920949, Fax: 86-21-54920291, E-mail: wangfd@sibs.ac.cn