

果蔬中的呋喃香豆素及其光活性

姚仁朋, 孙玉敬*, 王艺华, 张 乐
(浙江工业大学食品科学与工程学院 杭州 310014)

摘要 呋喃香豆素是一种分布于柑橘、芹菜、萝卜等果蔬的天然化合物,因其特殊生物活性和光毒性而受到研究者的关注。人体摄入或接触呋喃香豆素并伴随长波黑斑效应紫外线(UVA)辐射会导致人体产生皮炎甚至癌症。然而,呋喃香豆素也可用来治疗皮肤病。本文系统阐述呋喃香豆素的化学结构、果蔬中的分布、膳食摄入量、光毒性及其在疾病治疗的应用,为果蔬的光活性研究提供理论参考。

关键词 水果; 蔬菜; 呋喃香豆素; 光活性; 光毒性

文章编号 1009-7848(2024)11-0412-12 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.11.038

呋喃香豆素是一种在果蔬等植物中天然存在的一类次生代谢产物^[1]。该物质是在果蔬等植物受到外界刺激时产生,用来帮助植物抵御病毒、细菌、昆虫等的侵害^[2-4]。呋喃香豆素类化合物因特殊的生物活性和光毒性而受到研究者的关注。目前有研究表明呋喃香豆素具有治疗白癜风、牛皮癣湿疹、多形性红斑等皮肤病的作用,并且呋喃香豆素具有一定的抗癌活性与抗氧化活性^[5-13]。然而,呋喃香豆素也具有一定的光毒性。早在 1949 年,欧洲研究者 Bellringer^[14]就发现人类在接触含有高剂量呋喃香豆素的植物,并且接触皮肤暴露在日光照射下会引起日光性皮炎,具体表现为接触皮肤红肿并出现痛痒等症状。随后的研究也发现过高剂量的呋喃香豆素也会引起哺乳动物的癫痫以及皮肤红肿^[15-17]。呋喃香豆素的这种两面效应,引起许多研究者的注意。目前国内外缺少关于呋喃香豆素及其光化学作用的系统报道。本文重点综述呋喃香豆素的光毒性,并探讨其在疾病治疗中的作用以及膳食摄入量对人体的影响,旨在为后续呋喃香豆素光化学作用研究提供理论参考。

1 呋喃香豆素的化学结构

据其结构香豆素可以被分为 4 类(图 1):简单香豆素、吡喃香豆素、呋喃香豆素以及其它香豆

素(主要指 α -吡喃酮环上有取代基的香豆素类),其中呋喃香豆素根据连接在碳环上的不同位置可以分为线性呋喃香豆素和角形呋喃香豆素^[2]。线性呋喃香豆素是连接在 C6 或 C7 位的化合物(如补骨脂素、花椒毒素),而对于角形呋喃香豆素,则是相同的环连接在 C7 或 C8 上的化合物(如当归素),其中补骨脂素与当归素是分别作用于线性呋喃香豆素与角形呋喃香豆素的前体物质。在天然来源上,线性呋喃香豆素更占优势,其较为广泛地分布于高等植物的 4 个科中,包括芸香科、桑科、豆科和伞形科,而角形呋喃香豆素则主要存在于伞形科和豆科^[4]。

2 呋喃香豆素在果蔬中的分布

自然界中的呋喃香豆素分主要分布于芸香科(如葡萄柚、柑橘、柠檬等)与伞形科(如胡萝卜、芹菜等)^[4,18-19]。一般来说,水果中的呋喃香豆素含量是最高的,其次是植物的根、茎和叶^[1,3]。

柑橘类水果在人类社会中流行范围广而且含有相对较高浓度的呋喃香豆素,因此柑橘类水果成为研究最广的含有呋喃香豆素的食物^[4],其中葡萄柚普及较广以及呋喃香豆素含量较高,是水果中较为重要的膳食呋喃香豆素来源。许多研究都报道了葡萄柚中呋喃香豆素的含量,而该水果中的呋喃香豆素大部分都为佛手柑素^[20-25]。在 Melough 等^[26]以及 Messer 等^[27]的研究中,葡萄柚以及葡萄柚汁中佛手柑素的检测含量分别达到了 $(1.35\pm 0.04)\mu\text{g/g}$ 与 $(11.78\pm 0.54)\mu\text{g/mL}$ 。几种主要

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31771982)

第一作者: 姚仁朋,男,硕士生

通信作者: 孙玉敬 E-mail: yjsun01@zjut.edu.cn

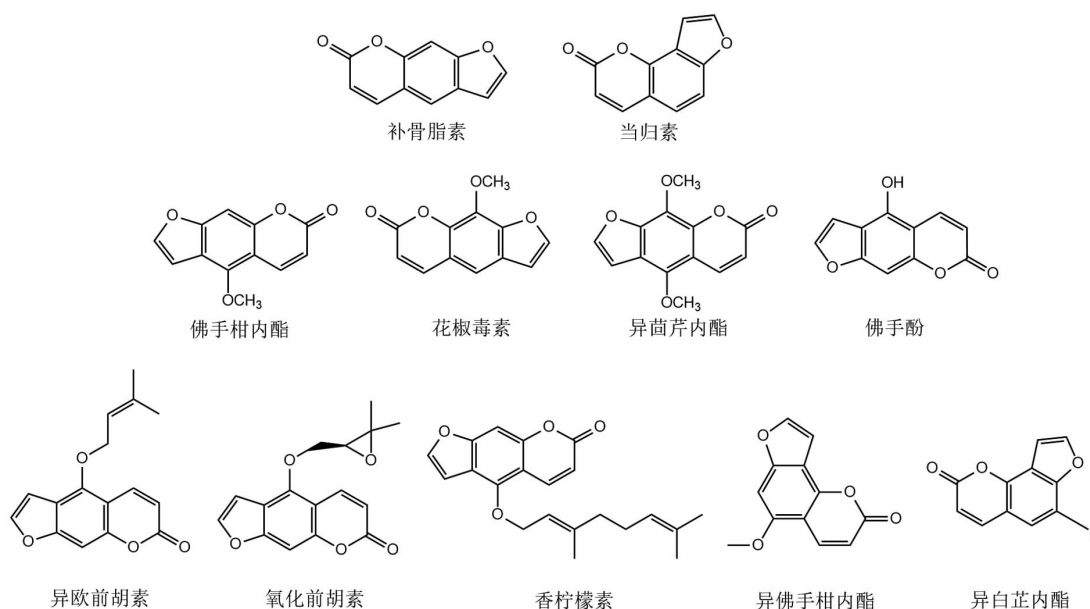


图 1 几种常见的呋喃香豆素的结构

Fig.1 Structures of several common furanocoumarins

的水果与蔬菜中的呋喃香豆素含量,总结于表 1, 以有一些呋喃香豆素并未被检测出含量。由于检测的时间过于久远,检测方法比较落后,所

表 1 几种主要的蔬菜水果中呋喃香豆素的含量($\mu\text{g/g}$)^[4,18-19]Table 1 Contents of furanocoumarins in several main vegetables and fruits ($\mu\text{g/g}$)^[4,18-19]

产品	类型	补骨脂素	花椒毒素	佛手内酯	异茴芹素	佛手柑素	总含量
蔬菜(伞形科)	鲜重	0.61	0.63	2.12	0.55	<LOD	3.91
西芹	鲜重	0.25	0.27	0.82	0.13	<LOD	1.44
欧洲防风草	鲜重	9.32	9.73	9.23	9.41	<LOD	37.69
柠檬	果肉(80%)鲜重	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.25	0.30
	果皮(20%)鲜重	<LOD	<LOD	2.57	0.14	72.27	75.00
葡萄柚	果肉(76%)鲜重	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	2.96	3.00
	果皮(24%)鲜重	<LOD	<LOD	1.92	<LOD	10.18	12.10
酸橙	果肉(83%)鲜重	<LOD	<LOD	0.35	0.98	6.02	7.35
	果皮(27%)鲜重	0.12	0.38	12.91	4.49	33.40	51.30
橙子	果肉(75%)鲜重	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.05	0.05
	果皮(25%)鲜重	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.52	0.52
葡萄柚汁	百分百纯果汁	<LOD	<LOD	0.001	0.002	0.098	0.101
橙汁	百分百纯果汁	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
水果茶	橙子皮	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
水果茶	葡萄柚皮	<LOD	<LOD	0.11	<LOD	3.12	3.23
水果茶	柠檬皮	<LOD	<LOD	<LOD	0.12	3.41	3.53
绿茶	柚子皮	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.22	0.22
绿茶	柠檬皮	0.14	0.12	0.12	0.31	2.63	3.32

注:<LOD表示未检测出该物质的最低含量。

在伞形科的蔬菜中也具有较高的呋喃香豆素含量,据许多文献报道^[28-32],伞形科植物中呋喃香

豆素含量范围大致为:芹菜中的呋喃香豆素含量为 4~40 $\mu\text{g/g}$,欧洲防风草中的呋喃香豆素含量为

3~60 $\mu\text{g/g}$, 胡萝卜中的呋喃香豆素含量最低,为 0.004~2 $\mu\text{g/g}$ 。在芹菜、欧芹、欧洲防风草中发现的最高呋喃香豆素含量分别为 45, 112, 145 $\mu\text{g/g}$ 。

不同研究检测的含量具有较大的差异,造成这种差异的原因有许多。例如 Gattuso 等^[33]已经证实不同的栽培品种与种植的气候条件会显著影响葡萄柚中呋喃香豆素的含量。此外,果实的成熟度、不同的加工与储存方式以及试验过程中不同的处理方法都会影响最后得出的呋喃香豆素含量。Schulzová 等^[31-32]的研究表明,种植过程中的生长环境、播种的时间以及储存期间的机械损伤、储存温度、病虫害等都会影响作物中的呋喃香豆素含量。

3 呋喃香豆素的光毒性

呋喃香豆素因其光活性而成为许多研究者关注的焦点。有许多研究表明与呋喃香豆素接触并结合 UV 暴露便会引起起泡和皮肤烧伤^[14-18]。1982年,Walter 等^[34]发现使用含补骨脂素的防晒剂会诱导人的皮肤产生红斑,也可导致无毛白化病小鼠产生肿瘤。

3.1 化合物单体的光毒性

有许多动物研究表明呋喃香豆素是存在一定的健康风险的。在 1949 年,研究者就已发现了呋喃香豆素会导致人体皮肤出现红肿、瘙痒^[14,35],随后的动物研究也表明呋喃香豆素存在相关的健康风险。最早的关于呋喃香豆素光毒性的动物实验是 1967 年 Ison 等^[35]进行的,研究表明向无毛的白化病老鼠注射花椒毒素(8-MOP),注射剂量分别为 660, 66, 33, 6.6 mg/kg, 并且将小鼠暴露在窗边的阳光照射下,高剂量组别的老鼠均出现了光毒性症状,并且证明了光毒性与 8-MOP 的剂量有关。随后相似的研究也表明,将老鼠暴露在阳光下,并局部注射 8-MOP,会导致小鼠局部产生良性肿瘤^[36-37]。为了探讨 8-MOP 的光毒性是否与光照有关,Forbes 等^[36]通过脉冲喂养技术口服给予 8-MOP,为小鼠提供一系列水平的 8-MOP 口服饮食(0, 100, 250, 625 mg/kg),并和未口服 8-MOP 的小鼠分别暴露于荧光辐射以及无光辐射环境下,发现只口服 8-MOP 的小鼠与只受辐射的小鼠都未表现出光毒性症状,而口服 8-MOP 并经过光辐

射的小鼠产生了致癌性并且死亡率增加。在以往的研究中,研究者运用的呋喃香豆素都是补骨脂素及其衍生物,这是因为补骨脂素类呋喃香豆素来源最广泛,并且 8-MOP 联合使用 A 波段紫外线治疗(PUVA)是光疗法中最常用且效果最好的方法。

在最新的研究中,已经运用细胞来检测呋喃香豆素类化合物的光毒性。Lohr 等^[38]将光致突变等效因子(PMEF)引入了呋喃香豆素光毒性的研究当中,作者使用 125 mJ/cm^2 强度的 UVA 照射次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)致使其基因突变,用来测定 V79 中国仓鼠成纤维细胞中单个呋喃香豆素的光致突变性的浓度-响应曲线的斜率。作者比较了多种不同的呋喃香豆素的光毒性,并以佛手柑内酯(5-MOP)作为标准,PMEF 为 1。研究发现补骨脂素具有明显的光毒性,PMEF 为 0.36,而在果蔬中含量较为丰富的香柠檬素以及异茴芹素都未显示出明显的光致突变能力。Raquet 等^[39]研究了 5-MOP、8-MOP、当归素以及白柠檬素的光毒性,研究者将这 4 种呋喃香豆素与 V79 细胞沿着 UVA 辐射一起培养。研究表明在 50 mJ/cm^2 和 200 mJ/cm^2 剂量下,所有的呋喃香豆素类化合物都表现出了光毒性,其中 5-MOP 的光毒性是最强的。在最新的研究中,Kulikov 等^[40]研究了索氏猪草中呋喃香豆素的含量,8-MOP 与 5-MOP 的含量分别为 1 332.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 与 34.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外作者还开发了含有索氏猪草的脂质体,并在 L929 细胞培养中研究了它们的光毒性。研究发现脂质体形式的呋喃香豆素也会诱导细胞凋亡以及致突变,此外脂质体形式的呋喃香豆素很好地解决了其疏水性并且不会影响其光毒性,非常适用于创建一个光疗药物。

8-MOP 与 5-MOP 是 PUVA 疗法中两种最主要的呋喃香豆素,这两种呋喃香豆素的使用剂量关系着治疗效果与病人的健康,因此目前关于呋喃香豆素毒性的研究,基本都是探究 8-MOP 与 5-MOP 两种呋喃香豆素的毒性。在毒性方面,要达到 8-MOP 的毒性阈值,5-MOP 大约要摄入一倍以上,因此可以看作 8-MOP 具有着更高的光毒性。

探究呋喃香豆素毒性的试验方法也从一开始

的小鼠实验慢慢发展到后期的细胞试验,由于人体试验有着较大的限制,相关的研究并不多,多是探究呋喃香豆素在治疗中的应用(如呋喃香豆素剂量是否会引起红斑高敏以及治疗效果等),另外关于8-MOP与5-MOP外的呋喃香豆素的光毒性研究报道较少。

3.2 含有呋喃香豆素果蔬的光毒性

除了呋喃香豆素的单体物质具有光毒性外,一些含有较高浓度呋喃香豆素的植物食品也具有一定的光毒性。最早是在1949年,Bellringer^[14]发现人类接触芹菜后被太阳光照射,会引起皮肤红肿、并且出现痛痒等症状。这项研究的发现令人们开始重视富含呋喃香豆素植物的毒性。

之后的相关研究报道几乎都是关于采收芹菜后引起的人体日光性皮炎^[14,16,41],人体局部或者全身接触了富含呋喃香豆素植物并暴露于长波紫外线辐射下,通常在暴露12~36 h后便会引起皮肤红肿等。为此许多研究者进行了相关的试验,来探究在膳食摄入芹菜或者其它含有呋喃香豆素的食物时,是否会引起相关病症。Schlatter等^[41]对4个志愿者进行了2种试验,志愿者分别摄入300 g芹菜根(约10 mg呋喃香豆素含量,比正常人均摄入大3倍左右)与混有8-MOP与5-MOP的乙醇混合液并进行UVA辐射,发现在摄入芹菜根后,4名志愿者均未出现相关症状,而另1组试验中,除了志愿者C外,其余3人均出现了明显的皮肤红肿、瘙痒等症状。最后发现在人体中呋喃香豆素混合物的光毒性阈值大致相当于每人每天15 mg 8-MOP摄入量。随后Beattie等^[42]探究了患有皮肤疾病的患者膳食摄入富含呋喃香豆素的食物对UVA治疗的影响,发现摄入高剂量的呋喃香豆素会影响紫外线辐射的红斑阈值。然而,并没有证据表明通过膳食摄入呋喃香豆素会影响红斑的敏感性,因为食物中呋喃香豆素的含量有限,而且通过正常饮食难以摄入高剂量的呋喃香豆素。2项相关的研究报道都得出了相同的结论,即通过正常的饮食水平,是难以摄入达到引起皮肤红肿阈值的呋喃香豆素剂量,正常的膳食并不会引起相关的疾病。

与通过膳食摄入呋喃香豆素相比,皮肤直接接触含有呋喃香豆素的物质引起的相关症状会更

加强烈。Bellringer^[14]的研究表明一些工人在采收芹菜以后,皮肤便出现了相关的红肿、瘙痒等症状。随后Fleming^[43]发现了相同的情况,即一些杂货店工人在接触了芹菜等相关的农产品后第2天便出现了相关症状。为此作者进行了相关的长期试验,最后的研究显示长期接触芹菜的工人皮肤出现红肿的可能性要明显增加,而且夏季与工作日出现红肿的概率更大,这可能是由于夏季阳光更加充足,或者日光灯辐射这种小剂量的辐射便可引起呋喃香豆素的光毒性。除了芹菜以外,柑橘等水果也会引起相关的症状。Wanger等^[44]报道了一位6岁男童出现严重的水泡症状,原因是患者将手浸泡在墨西哥酸橙压榨汁中(最低15 min),随后在室外游玩了1 h左右,手背开始出现瘙痒红肿,在24 h内症状愈加严重。随后作者还测定了该酸橙中呋喃香豆素的含量,果皮中的含量约是果肉中的6~182倍,其中佛手内酯含量最高,为 $(128.7 \pm 32.9) \mu\text{g/g}$ 。目前相关的研究都表明,通过皮肤直接接触呋喃香豆素引起的症状更为强烈,这可能是由于皮肤接触后直接进入人体血液当中,而通过膳食摄入的呋喃香豆素物质会在肠、肝等器官吸收代谢一部分。

除了在果蔬中的相关研究,化妆品中的呋喃香豆素毒性更令人关注,因为有许多化妆品中都添加有呋喃香豆素并且化妆品都是直接接触于皮肤的。Kejlová等^[45]将3D人体皮肤模型应用到了体外3T3中性红吸收光毒性试验中,3D模型的结果与人体更加接近。试验结果表明在人类志愿者体内和体外检测到的精油测试样品的光毒性效应与其呋喃香豆素含量有关,而按照说明的剂量进行涂抹使用,均未发生相关的光毒性症状。然而,将试验结果反推到人体时,建议使用10的安全系数进行风险评估。Kreidl等^[46]运用了HPLC-UV和LC-MS方法对天然化妆品中呋喃香豆素含量进行了检测,该方法可以在复杂的化妆品样品中准确提取出8种目标化合物,除了佛手柑回收率在68%~89%范围,其它物质的回收率都在84%~116%范围,并且所有的被检样品的呋喃香豆素总含量均符合欧盟标准。对于化妆品光毒性的评估应该涉及更多的方面,不管是相关的单体呋喃香豆素含量或是呋喃香豆素的总含量都应该更加重

视,因为化妆品具有直接作用于人体皮肤上这一特性,化妆品的毒性研究应更加仔细,并将相关的试验结果以更高的安全系数换算到人体试验上。因此为了避免相关损失以及引起人体不适,关于食物中呋喃香豆素含量以及影响人体的膳食摄入量的探究是十分重要的,以便为人们合理安排膳食提供一个参考。

4 呋喃香豆素光毒性的机制

无论是经膳食摄入还是者皮肤接触,人体都会将呋喃香豆素吸收到血液当中。大部分的研究室基于PUVA治疗中8-MOP的摄入量探究呋喃香豆素毒性,在天然食物中摄入的呋喃香豆素更加具有不确定性,因为呋喃香豆素的吸收度往往有着多种因素影响(如化合物稳定性、个体吸收差异等)。现已有许多的研究证实^[35-36,39,41],在口服摄入呋喃香豆素后,8-MOP吸收最高的地方是胃与肠道,其次是肝脏、皮肤等位置,而相关的动物报道也得出了类似的结论。

呋喃香豆素的光毒性由紫外光激活产生的,并且由于它们在UV辐射影响下产生DNA加合物的能力,在DNA中产生交联,最终产生强大的细胞毒性和导致动物发生急性炎症^[1,5,17],这使含呋喃香豆素的植物成为具有高毒性的一类植物。

总的来说,研究者们普遍认为呋喃香豆素致

敏皮肤的光毒性主要是由DNA损伤和交联引起的,而呋喃香豆素的其它活性也可能导致光毒性。例如最近的一些研究表明,经过辐照后的呋喃香豆素与氧结合时,可能会产生单线态氧和其它活性氧(ROS),活性氧可以进入表皮、真皮、内皮细胞以及细胞膜^[3,47]。通过这种方式,ROS可以破坏细胞的细胞核、细胞器、细胞膜和酶,从而导致晒伤、红肿、水泡等症状^[3,17,48]。许多研究也已证实,呋喃香豆素经过紫外线辐射会形成活性氧,并在PUVA治疗中出现。因此呋喃香豆素具有光毒性的原因不仅是由于DNA交联引起的,呋喃香豆素的一些其它活性也会导致人体产生不适。呋喃香豆素2种可能的光毒性机制如图2所示。Kitamura等^[2]在呋喃香豆素引起这些反应的分子方面进行了论述,其在光物理、光化学、光生物方面进行了阐释。在光物理学方面,当呋喃香豆素吸收UV辐射时,发生辐射跃迁和非辐射失活,电子进入单重激发态。这些电子可以衰减到基态,导致荧光,或者通过电子自旋的变化转换到三重态。光生物学方面,补骨脂素经光照射后对DNA有着严格的抗增殖作用,而且目前的研究表明这些加合物可能会导致更加复杂的效应(如细胞凋亡等)。

代谢也是决定一种物质毒性的关键因素,作为香豆素类化合物的一种,呋喃香豆素类也可以在胃、肠等器官被良好的吸收,大多数都能被人体

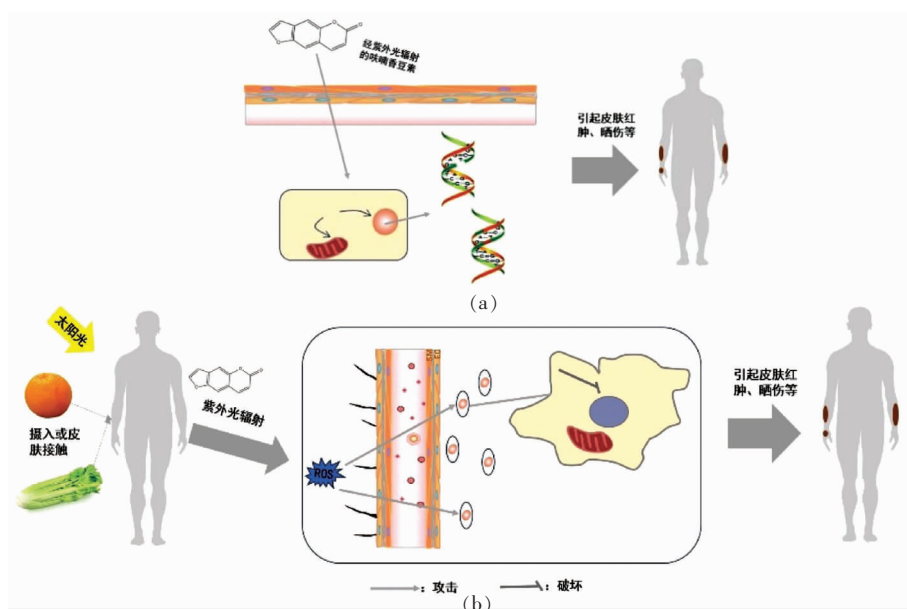


图2 2种可能的呋喃香豆素光毒性机制

Fig.2 Two possible mechanisms of furanocoumarin phototoxicity

代谢掉,只有少数以原型排出^[49-50]。经研究表明,呋喃香豆素在被人体吸收以后,会快速分布于人体的血液以及肝、肾脏、心、肺等重要器官内^[51],并且在各器官的分布浓度与呋喃香豆素的化学结构有直接的关系。在光疗中使用最广泛的 8-MOP 在肝脏中的浓度最高^[49],而肝脏作为人体中最重要的排毒器官,大约有 70%的呋喃香豆素在此进行降解与转换^[52]。呋喃香豆素在人体中主要以尿液以及肝代谢的途径排出,约有 50%以上的补骨脂素以尿液排出体外,只有极少数在粪便中排出^[50]。

5 呋喃香豆素光活性在疾病治疗中的应用

呋喃香豆素在很久以前就已被用作医学用途,古埃及人就已经使用含有呋喃香豆素的植物来治疗白癜风。这种作用可能来源于呋喃香豆素会对紫外线产生光敏作用,产生光毒性从而导致人体晒伤或产生水泡,而利用这种作用可以在医学上促进皮肤色素沉着和治疗牛皮癣^[53]。此外,从佛手柑果皮中提取的精油含有丰富的佛手柑内酯和佛手柑素,被广泛用于防晒剂。这种物质可以吸收近紫外线区域的光,刺激黑色素的形成从而抵御紫外线对皮肤的伤害^[3,8,30]。虽然呋喃香豆素可以通过 PUVA 疗法来治疗白癜风、银屑病和其它皮肤病以及用作防晒剂^[3-5,34,46,48,53-57],这些疗法可以在短时间内改善患者的症状以及抵御紫外线的伤害,但是可能会在使用后期导致更严重的皮肤癌症以及炎症,甚至在停止治疗数年后也会导致癌症的发生^[18,46,58]。因此呋喃香豆素对人类的影响是复杂的,应该谨慎使用呋喃香豆素进行治疗。

除此以外,由于呋喃香豆素生物活性的多样性,其还被应用到许多的疾病治疗当中,例如皮肤病、癌症、糖尿病、器官移植的排斥反应以及微生物感染等。

5.1 用于治疗皮肤病

线性呋喃香豆素历来被用于治疗各种皮肤病,如白癜风、银屑病、系统性红斑狼疮、多形性皮炎、湿疹以及真菌病的色素沉着^[6-8,18],而富含呋喃香豆素的植物往往具有毒性,这另许多研究者十分头疼。例如,使用大剂量白芷治疗会引起包括人类在内的哺乳动物呕吐、癫痫发作和瘫痪^[59]。

白癜风是一种常见的脱色性皮肤病,Ibbotson

等^[60]使用标准剂量的 8-甲氧补骨脂素加紫外线辐射来治疗患有白癜风的患者,并且研究了 8-MOP 剂量对治疗的影响。研究发现当 8-MOP 的剂量以 10 mg 的增量增加时,补骨脂素引起皮肤红斑所需的 UVA 剂量显著降低。然而,在治疗过程中,避免不了出现一些副作用,如患者经历疼痛性红斑灼烧、恶心以及摄入补骨脂素后出现头晕、失眠等症状^[60-62]。Da Silva 等^[5]析了佛手柑素的代谢产物对补骨脂素毒性的影响,研究一共提出了 15 种代谢产物,仅在佛手柑内酯及其生物转化产物中鉴定出一种毒性标记物(间苯二酚),并且它们中的大多数不显示治疗作用,仅与药物消除和毒性相关,作者有关补骨脂素和佛手柑内酯代谢物的研究可以指导更有效和毒性更小的白癜风药物的设计和开发。总的来说用 PUVA 治疗白癜风,增加了表皮黑色素细胞在所有区域的数量和活性,并减少了黑色素细胞和角质形成细胞的退行性改变,在治疗白癜风中表现出了良好的效果。

除了白癜风外,呋喃香豆素历来也用于银屑病的治疗当中,在以往的研究中,用于治疗银屑病的呋喃香豆素大都是 8-MOP,Ehrsson 等^[63]将 5-MOP 运用到银屑病的治疗当中,并与 8-MOP 的治疗效果进行了比较。研究表明,5-MOP 的治疗效果要比 8-MOP 差大约 7%左右,并且达到相同治疗效果所需要的剂量更高,然而其引起的不良反应较轻。此外,为了更好地保证患者的安全性,5-MOP 应以标准化方式与食物一起服用并将光暴露延迟至药物摄入 3 h 后。许多研究者认为 PUVA 治疗银屑病的主要机制是减少了表皮细胞增殖。补骨脂素被 UVA 激发后,可以与分子氧反应从而产生活性氧,导致线粒体功能障碍并导致皮肤表面细胞和淋巴细胞凋亡^[64-66],从而起到了治疗的作用。

上述的方法都用到了天然化合物与光照射结合的治疗方法,这便是光化学疗法,不同类型的光化学疗法包括宽带 UV-B (290~320 nm)、窄带 UV-B (311~313 nm) 以及补骨脂素与 UVA 光 (PUVA) 光化学疗法 (320~400 nm)^[48,67]。其中,PUVA 疗法是最常用的光化学疗法,PUVA 疗法是患者在服用补骨脂素后每周接受几次紫外线 (UVA) 光的全身照射^[48,68]。最常用于光化学治疗的补

骨脂素便是 8-甲氧补骨脂素(8-MOP)与 5-甲氧补骨脂素(5-MOP)。PUVA 可以导致致病相关细胞凋亡,虽然 PUVA 疗法的机制目前并不完全清楚,但是该疗法已经被证实对 20 多种皮肤病具有积极作用。

5.2 抗癌作用

呋喃香豆素可以通过调节不同的生化途径来抑制癌细胞生长增殖活性。据报道,线性呋喃香豆素(如补骨脂素及其衍生物 5-甲氧补骨脂素和 8-甲氧补骨脂素),在 320~400 nm 波长范围的紫外线照射后对皮肤 T 细胞淋巴瘤的细胞毒性增加,经过光活化的补骨脂素通过与 DNA 形成加合物可以诱导细胞凋亡,因此具有一定的抗癌潜力^[10-11,48,55]。

Edelson 等^[55]于 1987 年首次报道了体外光分离技术(ECP),并将其用于皮肤 T 细胞淋巴瘤的临床试验。该方法基于细胞的免疫调节疗法,首先从患者体内分离富含白细胞的血浆,然后在回输前给予补骨脂素并且伴随 UVA 辐射。随后在 20 年后,Scarlsbrick 等^[57]将体外光分离技术(ECP)治疗红皮病皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)以及慢性移植抗宿主病(CGVHD)进行了标准制定,提出了患者的选择标准、治疗时间表、监测方案和患者评估标准,并建议标准化英国的体外光子疗法(EVP)评估和治疗策略。目前随着大量的研究挖掘,该方法已经成为了一种安全、有前途的免疫调节疗法。除此之外,光动力疗法(PDT)也是一种根除不同类型的癌症很有前途的方法。PDT 需要给药光敏剂(PS),随后在分子氧存在下使用特定波长的光照射激活光敏剂,激发后的光敏剂与细胞氧反应,产生活性氧(ROS)^[69-71]。这种光动力疗法消除癌细胞的一般机制是基于细胞周期阻断和程序性死亡如细胞凋亡或自噬的启动^[70-74]。最近的研究中,佛手柑素和补骨脂素都显示出抑制乳腺癌细胞生长的作用,例如 Panno 等^[75]证实了呋喃香豆素可以通过抑制 STAT3 蛋白的表达,从而对乳腺癌的发展具有明显的抑制作用。

总之呋喃香豆素作为一种新型治疗癌症的手段,其在临床治疗癌症方面具有非常大的潜力。呋喃香豆素与 DNA 的相互作用和干扰的能力可能是开发基于呋喃香豆素的抗癌药物和治疗方法的

起点^[10,68]。在临床的试验研究中,呋喃香豆素对癌症细胞具有特异性且可以使正常的细胞存活,并且与传统的化疗与放疗治疗手段相比,呋喃香豆素所表现出的不良反应更加轻微,在未来可能会有更多的关于呋喃香豆素抗癌活性的研究。然而,目前关于呋喃香豆素的治疗用途,大都是涉及呋喃香豆素的单体物质,有关日常摄入的呋喃香豆素水平对于治疗某些疾病是否有积极作用仍未探究,因为呋喃香豆素的日常摄入量十分难以估算,这需要大量的数据以及长期进行的人体试验来证实日常摄入的呋喃香豆素水平对人体的影响。

6 呋喃香豆素膳食摄入量评估

摄入和皮肤接触含有呋喃香豆素的食物都会使呋喃香豆素吸收到血液当中,对呋喃香豆素的膳食摄入量的评估是极其困难的^[18,76-77]。因为无法得出人们食用的食物当中呋喃香豆素含量的百分比,而且研究者们认为人们从接触植物与摄入食物中得到的平均数据也是不可靠的,实际的接触量可能比得出的平均数要高出一个数量级。此外,有机损伤的植物水果或者被微生物感染,其呋喃香豆素含量往往会高出好几个量级^[3,32,41,76]。由于这些困难性,关于膳食摄入呋喃香豆素含量的相关研究报道较少。据估计,人类从水果和蔬菜中摄入呋喃香豆素的平均每日膳食摄入量为^[76,78-79]:美国为 1.3 mg,德国为 1.45 mg,英国为 1.2 mg,而该估计也存在着许多限制,因为每个人的食物喜好是不一样的,而且许多调味品中也含有较多的呋喃香豆素,而此类物质无法被精确检测而经常被忽略。总之,经常摄入呋喃香豆素含量较高食物(如葡萄柚、芹菜等)的人群其日均膳食摄入量会比平均值高出一个量级。目前的报告大都是基于西方国家的数据,关于亚洲国家的呋喃香豆素平均每日膳食摄入量暂无相关报道。

因为呋喃香豆素具有一定的健康风险,消费者们应该尽量谨慎地摄入和接触这些含有相关天然毒素的食物。植物表皮往往含有较高浓度呋喃香豆素,因此在食用含有呋喃香豆素的食物时,建议去皮食用^[18,76,78-79]。减少食用受损的蔬菜也可以减少呋喃香豆素的摄入,此外还应注意将这些食品低温储存,一般来说,将根菜储存在 4℃以下可

以防止呋喃香豆素含量的增加^[31-33]。

7 结语

呋喃香豆素是一种具有很强光活性的化合物,通过UVA辐射可以引起日光性皮炎、癌症、细胞致突变等,然而该物质也具有一定的积极作用,可用来治疗一些皮肤类疾病。运用呋喃香豆素的治疗与其它疗法相比,其副作用较小。然而,呋喃香豆素发挥治疗作用的确切机制仍需进一步的探讨,此外仍需考虑该化合物在长期治疗中副作用以及成本和效益评估。因此,需要更多的试验数据来解释这些化合物的分子治疗机制,并且不断地将有前景的新方法应用到呋喃香豆素光活性的测评中来,以便可以改善现有的疗法或者发现新的治疗方法。

呋喃香豆素存在于许多人类经常食用的果蔬中,而一些最近的新研究也表明,通过膳食摄入的呋喃香豆素也会存在一定的健康风险,因此需要明确通过膳食摄入呋喃香豆素与引起光毒性的关系。然而,关于呋喃香豆素膳食摄入量的研究都比较久远,运用的都是一些现在看来已经过时的方法,并且膳食摄入量的估计都是基于发达国家的估计,其它国家的模型与数据难以得知。因此,应该鼓励将一些新的研究方法运用到呋喃香豆素的膳食摄入量评估中,并且探究发展中国家的饮食模式来评估呋喃香豆素的人均每日膳食摄入量,以便获得更加广泛的数据来探究呋喃香豆素膳食摄入量对人体的影响。

【致谢】

本文得到宁波象山企业横向课题(SH1330230378)的支持。

参 考 文 献

- [1] DOLAN L C, MATULKA R A, BURDOCK G A. Naturally occurring food toxins[J]. *Toxins*, 2010, 2(9): 2289-2332.
- [2] KITAMURA N, KOHTANI S, NAKAGAKI R. Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photochemistry, photochemistry, photobiology, and structural analysis[J]. *Journal of Photochemistry Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2005, 6(2/3): 168-185.
- [3] BRUNI R, BARRECA D, PROTTI M, et al. Botanical sources, chemistry, analysis, and biological activity of furanocoumarins of pharmaceutical interest[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 25.
- [4] PEROUTKA R, SCHULZOVÁ V, BOTEK P, et al. Analysis of furanocoumarins in vegetables (Apiaceae) and citrus fruits (Rutaceae)[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2007, 87(11): 2152-2163.
- [5] DA SILVA V B, KAWANO D F, CARVALHO I, et al. Psoralen and bergapten: *In silico* metabolism and toxicophoric analysis of drugs used to treat vitiligo[J]. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2009, 12(3): 378-387.
- [6] LUCHINI A C, RODRIGUES-ORSI P, CESTARI S H, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of coumarin and 4-hydroxycoumarin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis[J]. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 31(7): 1343-1350.
- [7] KAYSER O, KOLODZIEJ H. Antibacterial activity of simple coumarins: Structural requirements for biological activity [J]. *Zeitschrift fuer Naturforschung Section C Journal of Biosciences*, 1999, 54(3/4): 169-174.
- [8] PIAO X L, PARK I H, BAEK S H, et al. Antioxidative activity of furanocoumarins isolated from *Angelicae dahuricae*[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 93(2/3): 243-246.
- [9] WU T S, TSANG Z J, WU P L, et al. New constituents and antiplatelet aggregation and anti-HIV principles of *Artemisia capillaris* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, 9(1): 77-83.
- [10] AHMED S, KHAN H, ASCHNER M, et al. Anticancer potential of furanocoumarins: Mechanistic and therapeutic aspects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 20.
- [11] SUMOREK-WIADRO J, ZAJAC A, MACIEJCZYK A, et al. Furanocoumarins in anticancer therapy - for and against[J]. *Fitoterapia*, 2020, 142: 104492.
- [12] 莫姗姗, 何丽娟, 何春阳. 呋喃香豆素类抗肿瘤作用的研究[J]. *黑龙江科技信息*, 2015(35): 167.
- MO S S, HE L J, HE C Y. Studies on the antitumor effects of furanocoumarins[J]. *Heilongjiang Science and Technology Information*, 2015(35): 167.

- [13] KULIKOV O A, AGEEV V P, SHLYAPKINA V, et al. Development of a liposomal form of furanocoumarins and evaluation of its antitumor efficacy [J]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2022, 56 (7): 979–983.
- [14] BELLRINGER H E. Phyto-photo-dermatitis [J]. *British Medical Journal*, 1949, 1(4613): 984–986.
- [15] STEGELMEIER B L, DAVIS T Z, CLAYTON M J. Plant-induced photosensitivity and dermatitis in livestock[J]. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2020, 36(3): 725.
- [16] FINKELSTEIN E, AFEK U, GROSS E, et al. An outbreak of phytophotodermatitis due to celery[J]. *International Journal of Dermatology*, 1994, 33 (2): 116–118.
- [17] STEGELMEIER B L, COLEGATE S M, KNOPPEL E L, et al. Wild parsnip *Pastinaca sativa* induced photosensitization[J]. *Toxicol*, 2019, 167: 60–66.
- [18] MELOUGH M M, CHO E, CHUN O K. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 113: 99–107.
- [19] JÄRVENPÄÄ E P, JESTOI M N, HUOPALAHTI R. Quantitative determination of phototoxic furocoumarins in celeriac (*Apium graveolens* L. var. *rapeceum*) using supercritical fluid extraction and high performance liquid chromatography[J]. *Phytochemical Analysis*, 1997, 8(5): 250–256.
- [20] MESSER A, RAQUET N, LOHR C, et al. Major furocoumarins in grapefruit juice II: Phototoxicity, photogenotoxicity, and inhibitory potency vs. cytochrome P450 3A4 activity[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50(3/4): 756–760.
- [21] RUSSO M, BONACCORSI I, TORRE G, et al. Determination of bioactive compounds in the juice of pummelo *Citrus grandis* osbeck [J]. *Natural Product Communications: Sage Journals*, 2013, 8(2): 171–174.
- [22] GUO L Q, YAMAZOE Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2004, 25(2): 129–136.
- [23] COSTA R, RUSSO M, DE GRAZIA S, et al. Thorough investigation of the oxygen heterocyclic fraction of lime (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) juice [J]. *Journal of Separation Science*, 2014, 37(7): 792–797
- [24] HUNG W L, SUH J H, WANG Y. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit [J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017, 25(1): 71–83.
- [25] 李贵节. 柑橘果汁和精油中的氧杂环化合物:分析化学、化学表征和降血压活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- LI G J. Oxetane compounds in citrus fruit juices and essential oils: Analytical methodology, chemical characterization and study of hypotensive activity[D]. Chongqing: Southwest University, 2019.
- [26] MELOUGH M M, LEE S G, CHO E, et al. Identification and quantitation of furocoumarins in popularly consumed foods in the US Using QuEChERS extraction coupled with UPLC-MS/MS analysis [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(24): 5049–5055.
- [27] MESSER A, NIEBOROWSKI A, STRASSER C, et al. Major furocoumarins in grapefruit juice I: Levels and urinary metabolit[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(12): 3224–3231.
- [28] ALEHAIDEB Z, SHERIFFDEEN M, LAW F C. Furanocoumarin bioactives in the Apiceae and Rutaceae families of plants[J]. *Canadian Journal of Pure & Applied Sciences*, 2017, 11(2): 4157–4167.
- [29] SAQIB Q, HUI Y H, ANDERSON J, et al. Bioactive furanocoumarins from the berries of *Zanthoxylum americanum*[J]. *Phytotherapy Research*, 1990, 4(6): 216–219.
- [30] SONDHIA S, DUKE S O, GREEN S, et al. Phototoxic furanocoumarins from the shoots of *Semenovia transiliensis*[J]. *Natural Product Communications: Sage Journals*, 2012, 7(10): 1327–1330.
- [31] SCHULZOVÁ V, BABICKA L, HAJŠLOVÁ J. Furanocoumarins in celeriac from different farming systems: A 3-year study[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2012, 92(14): 2849–2854.
- [32] SCHULZOVÁ V, HAJŠLOVÁ J, BOTEK P, et al. Furanocoumarins in vegetables: Influence of farming system and other factors on levels of toxicants[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2007, 87(15): 2763–2767.
- [33] GATTUSO G, BARRECA D, CARISTI C, et al. Distribution of flavonoids and furocoumarins in juices

- from cultivars of *Citrus bergamia* Risso[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(24): 9921–9927.
- [34] WALTER J F, GANGE R W, MENDELSON I R. Psoralen-containing sunscreen induces phototoxicity and epidermal ornithine decarboxylase activity[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 1982, 6(6): 1022–1027.
- [35] ISON A, BLANK H. Testing drug phototoxicity in mice[J]. Journal of Investigative Dermatology, 1967, 49(5): 508–511.
- [36] FORBES P, DAVIES R, URBACH F, et al. Long-term toxicity of oral 8-methoxypsoralen plus ultraviolet radiation in mice[J]. Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology, 1990, 9(4): 237–250.
- [37] YOUNG A R, WALKER S L, GARMYN M. A first approach to an action spectrum for 8-MOP phototumorigenesis in mice[J]. The Journal of Investigative Dermatology, 1988, 90(2): 175–178.
- [38] LOHR C, RAQUET N, SCHRENK D. Application of the concept of relative photomutagenic potencies to selected furcoumarins in V79 cells[J]. Toxicology in Vitro, 2010, 24(2): 558–566.
- [39] RAQUET N, SCHRENK D. Relative photomutagenicity of furcoumarins and limettin in the hypoxanthine phosphoribosyl transferase assay in V79 cells[J]. Chemical Research in Toxicology, 2009, 22(9): 1639–1647.
- [40] KULIKOV O A, AGEEV V P, BRODOVSKAYA E P, et al. Evaluation of photocytotoxicity liposomal form of furanocoumarins *Sosnowsky's hogweed* [J]. Chemo-Biological Interactions, 2022, 357: 109880.
- [41] SCHLATTER J, ZIMMERLI B, DICK R, et al. Dietary intake and risk assessment of phototoxic furcoumarins in humans[J]. Food and Chemical Toxicology, 1991, 29(8): 523–530.
- [42] BEATTIE P E, WILKIE M J, SMITH G, et al. Can dietary furanocoumarin ingestion enhance the erythematous response during high-dose UVA1 therapy? [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2007, 56(1): 84–87.
- [43] FLEMING D. Dermatitis in grocery workers associated with high natural concentrations of furanocoumarins in celery[J]. Annals of Internal Medicine, 1990, 11(3): 125–127.
- [44] WAGNER A M, WU J J, HANSEN R C, et al. Bullous phytophotodermatitis associated with high natural concentrations of furanocoumarins in limes[J]. American Journal of Contact Dermatitis, 2002, 13(1): 10–14.
- [45] KEJLOVÁ K, JÍROVÁ D, BENDOVIÁ H, et al. Phototoxicity of essential oils intended for cosmetic use[J]. Toxicology in Vitro, 2010, 24(8): 2084–2089.
- [46] KREIDL M, RAINER M, JAKSCHITZ T, et al. Determination of phototoxic furanocoumarins in natural cosmetics using SPE with LC-MS[J]. Analytica Chimica Acta, 2020, 1101: 211–221.
- [47] KANG U, HAN A R, SO Y, et al. Furanocoumarins from the roots of *Angelica dahurica* with inhibitory activity against intracellular reactive oxygen species accumulation[J]. Journal of Natural Products, 2019, 82(9): 2601–2607.
- [48] RÍO J, DÍAZ L, GARCÍA-BERNAL D, et al. Furanocoumarins: Biomolecules of therapeutic interest [J]. Studies in Natural Products Chemistry, 2014, 43: 145–195.
- [49] FENG L, WANG L, JIANG X H. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of coumarin components from *Psoralea corylifolia* L. in rats[J]. Archives of Pharmacal Research, 2010, 33(2): 225–230.
- [50] LUSZCZKI J J, WOJDA E, ANDRES-MACH M, et al. Anticonvulsant and acute neurotoxic effects of imperatorin, osthole and valproate in the maximal electroshock seizure and chimney tests in mice: A comparative study[J]. Epilepsy Research, 2009, 85(2/3): 293–299.
- [51] TAN S R S, ESER B E, HAN J. Gut metabolism of furanocoumarins: Proposed function of co O-methyltransferase[J]. Acs Omega, 2020, 5(47): 30696–30703.
- [52] 师少军. 肝脏“代谢-转运互作”及其对药物药代动力学、疗效和毒性影响的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 579–85.
- SHI S J. Recent advances in hepatic ‘metabolism-transport interplay’ and its effect on drug pharmacokinetics, clinical efficacy and toxicity[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2020, 40(5): 579–585.
- [53] SHENOI S D, PRABHU S. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo[J]. Indian Journal of

- Dermatology, Venereology and Leprology, 2014, 80 (6): 497-504.
- [54] 王凯, 刘翔, 徐浩然, 等. 天然呋喃香豆素类成分药理活性、药动学及毒性研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(4): 312-320
- WANG K, LIU X, XU H R, et al. Research progress in pharmacology, pharmacokinetics and toxicity of natural furanocoumarins[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2021, 35(4): 312-320
- [55] EDELSON R, BERGER C, GASPARRO F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy[J]. New England Journal of Medicine, 1987, 316(6): 297-303.
- [56] RAQUET N, SCHRENK D. Application of the equivalency factor concept to the phototoxicity and genotoxicity of furocoumarin mixtures[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 68: 257-266.
- [57] SCARISBRICK J J, TAYLOR P, HOLTICK U, et al. UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease [J]. British Journal of Dermatology, 2008, 158(4): 659-678.
- [58] WOLFF K. Side - effects of psoralen photochemotherapy(PUVA)[J]. British Journal of Dermatology, 1990, 122(36): 117-125.
- [59] MELOUGH M M, CHUN O K. Dietary furocoumarins and skin cancer: A review of current biological evidence[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 122: 163-171.
- [60] IBBOTSON S H, DAWE R S, FARR P M. The effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema [J]. Journal of Investigative Dermatology, 2001, 116(5): 813-815.
- [61] BERGQVIST C, EZZEDINE K. Vitiligo: A review [J]. Dermatology, 2020, 236(6): 571-592.
- [62] SINGH S, KHANDPUR S, SHARMA V K, et al. Comparison of efficacy and side-effect profile of oral PUVA vs. oral PUVA sol in the treatment of vitiligo: A 36-week prospective study[J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2013, 27(11): 1344-1351.
- [63] EHRSSON H, WALLIN I, ROSS A M, et al. Food -induced increase in bioavailability of 5 -methoxypsoralen [J]. European Journal of Clinical Pharmacology, 1994, 46(4): 375-377.
- [64] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review[J]. JAMA Network, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [65] STERN R S. Lymphoma risk in psoriasis - Results of the PUVA follow-up study[J]. Archives of Dermatological Research, 2006, 142(9): 1132-1135.
- [66] STERN R S. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis[J]. New England Journal of Medicine, 2007, 357(7): 682-690.
- [67] MUNIYANDI K, GEORGE B, PARIMELAZHAGAN T, et al. Role of photoactive phytochemicals in photodynamic therapy of cancer[J]. Molecules, 2020, 25(18): 22.
- [68] PANNO M L, GIORDANO F, PALMA M G, et al. Evidence that bergapten, independently of its photoactivation, enhances p53 gene expression and induces apoptosis in human breast cancer cells [J]. Current Cancer Drug Targets, 2009, 9(4): 469-481.
- [69] BASKARAN R, LEE J, YANG S G. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications[J]. Biomaterials Research, 2018, 22(1): 1-8.
- [70] DOS SANTOS A F, DE ALMEIDA D Q, TERRA L F, et al. Photodynamic therapy in cancer treatment - An update review [J]. Journal of Cancer Metastasis and Treatment, 2019, 5(25): 3-23.
- [71] SCHNEIDER L A, HINRICHS R, SCHARFFETTER-KOCHANEK K. Phototherapy and photochemotherapy[J]. Clinics in Dermatology, 2008, 26(5): 464-476.
- [72] CHOI Y M, ADELZADEH L, WU J J. Photodynamic therapy for psoriasis[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2015, 26(3): 202-207.
- [73] NGUYEN K, KHACHEMOUNE A. An update on topical photodynamic therapy for clinical dermatologists[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2019, 30(8): 732-744.
- [74] ZHOU Z J, SONG J B, NIE L M, et al. Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy[J]. Chemical Society Reviews, 2016, 45(23): 6597-6626.
- [75] PANNO M L, GIORDANO F, RIZZA P, et al. Bergapten induces ER depletion in breast cancer cells through SMAD4 -mediated ubiquitination [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2012, 136

- (2): 443–455.
- [76] WAGSTAFF D J. Dietary exposure to furocoumarins [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1991, 14(3): 261–272.
- [77] ZAMORA-ROS R, KNAZE V, ROTHWELL J A, et al. Dietary polyphenol intake in Europe: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study[J]. *European Journal of Nutrition*, 2016, 55: 1359–1375.
- [78] EISENBRAND G. Toxicological assessment of furocoumarins in foodstuffs [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(3): 367–373.
- [79] GUTH S, HABERMEYER M, SCHRENK D, et al. Update of the toxicological assessment of furocoumarins in foodstuffs (Update of the SKLM statement of 23/24 September 2004) – Opinion of the Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (DFG)[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, 55(5): 807–810.

Furanocoumarins and Their Photoactivity in Fruits and Vegetables

Yao Renpeng, Sun Yujing*, Wang Yihua, Zhang Le

(College of Food Science and Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Furanocoumarins are natural compounds distributed in fruits and vegetables such as citrus, celery, and radish. They have attracted the attention of researchers because of their special biological activity and phototoxicity. Human ingestion or exposure to furanocoumarins along with UVA radiation can cause dermatitis and even cancer in the human body, but it can also be used to treat skin diseases. This article systematically explained the chemical structure of furanocoumarins, distribution in fruits and vegetables, dietary intake, phototoxicity and its application in disease treatment, in order to provide theoretical reference for research on the photoactivity of fruits and vegetables.

Keywords fruit; vegetable; furanocoumarins; photoactivity; phototoxicity