

Advanced Research of Arbutin as a Whitening Functional Factor in Cosmetics

Moxi Zhou¹, Yali Yan¹, Chunpeng Jiang², Shuqi Yang², Ying Zhang^{1*}

¹College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University; Zhejiang Key Laboratory for Agro-Food Processing; Zhejiang Engineering Center for Food Technology and Equipment, Hangzhou Zhejiang

²Suzhou Green Leaf Shanghai Postdoctoral Research Center, Shanghai

Email: *yzhang@zju.edu.cn

Received: Jan. 3rd, 2019; accepted: Jan. 16th, 2019; published: Jan. 23rd, 2019

Abstract

As a functional component of whitening and freckle removing, arbutin has been widely used in cosmetics for a long time. However, the safety problem has aroused deep concern in this industry recently. A considerable number of enterprises have been abandoning arbutin and beginning to look for safer and more effective alternatives. This review deals with the advanced research of arbutin at home and abroad, including its source and preparation method, effects and whitening mechanism, and focuses on the problems of cytotoxicity and allergy. The purpose of this paper is to provide reference for the R&D of cosmetic whitening factors.

Keywords

Arbutin, Cosmeceuticals, Whitening Factor, Safety

熊果苷作为美白功能因子的研究进展

周沫希¹, 严雅丽¹, 姜春鹏², 杨舒琪², 张 英^{1*}

¹浙江大学 生物系统工程与食品科学学院, 浙江省农产品加工技术研究重点实验室, 浙江省食品加工技术与装备工程研究中心, 浙江 杭州

²苏州绿叶日用品有限公司上海张江博士后工作站, 上海

Email: *yzhang@zju.edu.cn

收稿日期: 2019年1月3日; 录用日期: 2019年1月16日; 发布日期: 2019年1月23日

*通讯作者。

文章引用: 周沫希, 严雅丽, 姜春鹏, 杨舒琪, 张英. 熊果苷作为美白功能因子的研究进展[J]. 食品与营养科学, 2019, 8(1): 35-44. DOI: 10.12677/hjfn.2019.81005

摘要

长期以来,熊果苷作为一种美白、祛斑的功能成分在化妆品行业普遍使用,但近年来对其安全性的质疑引起了业界的广泛关注,有相当一部分企业弃用熊果苷,开始寻找更为安全高效的升级换代产品。本文综述了国内外熊果苷的研发进展,包括不同类型熊果苷的来源及其制备方法、作用效果及美白机理,并重点讨论其细胞毒性和过敏性方面的问题,旨在为化妆品美白功能因子的研究与开发提供借鉴和参考。

关键词

熊果苷, 化妆品功能成分, 美白因子, 安全性

Copyright © 2019 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

熊果苷(Arbutin)又名熊果素,最早是从杜鹃花科(*Ericaceae*)熊果属(*Arctostaphylos*)的小灌木熊果(*Arctostaphylos bearberry*)叶中分离出来的,为一种葡萄糖基化的氢醌衍生物[1],外观为白色粉末或针状结晶,易溶于水和乙醇。1996年, Maeda [2]发现熊果苷是人黑色素细胞(Melanin cell)中酪氨酸酶(TYR)的抑制剂,具有美白祛斑的效果,在临床上能有效治疗黄褐斑及黑色素瘤[3] [4]。日本资生堂(Shiseido)率先将其作为美白因子应用于化妆品,声称是一款无毒副作用的天然添加物。美国个人护理产品委员会(Personal Care Products Council, PCPC)将“Arbutus extract”加入美国化妆品组分汇编,我国也将熊果苷列入《已使用化妆品原料名称目录(2015版)》,但国家食品药品监督管理局未曾对其安全性进行过评价。近年来,熊果苷过敏的人体案例时有发生,不少体内试验也表明其具有细胞毒性[5] [6]。本文结合国内外科学界和产业界对熊果苷的最新关注情况,从其来源、制备方法、作用效果、美白机理及其安全性等方面进行分析和讨论,旨在为以熊果苷为代表的美白护肤功能因子的研究和开发提供借鉴和参考。

2. 熊果苷的类别及其制备方法

基于化学结构上的差异,熊果苷可分为 α -熊果苷(4-羟基苯基- α -D-吡喃葡萄糖苷)、 β -熊果苷(4-羟基苯基- β -D-吡喃葡萄糖苷)和脱氧熊果苷(4-[(2-四氢吡喃)氧]苯酚)三类,化学结构如图1所示。

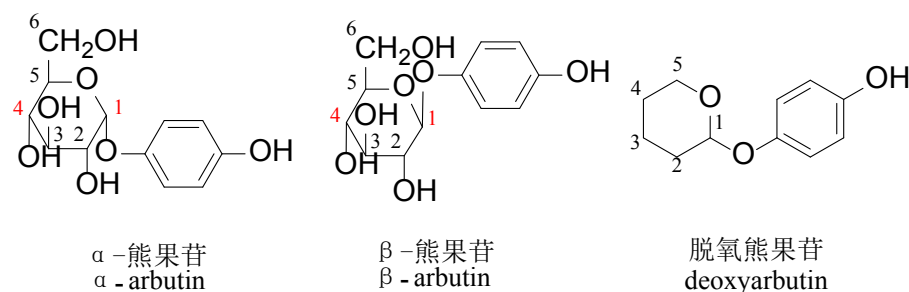


Figure 1. Chemical structure of arbutin in different forms

图1. 不同类型熊果苷的化学结构示意图

2.1. α -熊果苷

α -熊果苷通常由生物转化法制备得到,一分子葡萄糖和一分子氢醌结合可以获得一分子 α -熊果苷。可以用植物细胞或组织作为生物反应器,包括悬浮细胞、固定化细胞、毛状根、冠瘿组织等[7]。也可用微生物产酶来催化糖基转移或逆水解反应合成 α -熊果苷[8],如日本最早于 1994 年利用来自肠膜明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)的蔗糖磷酸化酶、在 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲液中加入氢醌和蔗糖反应(40℃、14 h)得到 α -熊果苷[9],其他如 α -淀粉酶、环糊精糖基转移酶、 α -葡萄糖苷酶等均可用于它的生产[10]。2017 年,中国专利局授权了一种生物发酵法生产 α -熊果苷的专利[11],具体方法为利用液化面粉、麸皮、碳酸钙、磷酸二氢钾和尿素作为发酵基质,在其中加入氢醌,利用米曲霉进行发酵,声称转化率高,适合工业化生产。还有报道,在不添加 L-抗坏血酸的前提下,淀粉蔗糖酶催化蔗糖和氢醌生成 α -熊果苷的转化率可达 44.7% [12]。最近,北京大学科研团队采用 DNA 工程菌技术,将糖苷酶的两个关键基因导入大肠杆菌,利用葡萄糖生产 α -熊果苷,建立了从简单碳源高效生产熊果苷的人工途径[13]。

2.2. β -熊果苷

β -熊果苷可以通过天然植物提取和人工合成提取、以及生物转化等途径得到[14]。目前天然提取的 β -熊果苷可来源于多种植物,例如杜鹃花科荔莓属的荔莓(*Arbutus unedo*) [15]、蔷薇科梨属的鸭梨(*Pyrus bretschneideri*) [16]、豆科红豆属的红豆草(*Onobrychis viciaefolia* Scop.) [17]等。与植物提取相比,生物转化法的效率更高。1991 年,Inomata [18]首次将氢醌加入到长春花(*Catharanthus roseus*)的细胞培养体系中,每升细胞悬液可分离得到 9 g 纯的 β -熊果苷。类似的生物转化体系还有阿尼亚金樱子(*Michx*)悬浮细胞[20]、黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georg.i)毛状根[20]等。2017 年,国内还研究出了通过添加外源氢醌、自身不含熊果苷的益母草生产 β -熊果苷的方法[21]。

目前市场上的 β -熊果苷基本都上是人合成的,主要有直接反应法、乙酰化糖法和乙酰卤糖法。直接反应法操作最简单,利用 Helferich 原理将糖与氢醌共热缩合,得到 β -五乙酰熊果苷,再脱乙酰基得到 β -熊果苷。宗飞[22]等发明的方法能获得纯度为 99.9%的 β -熊果苷,且在常压下进行,操作简单,适合大规模工业化生产。陈方达[23]等进一步优化了合成工艺,提高了苯酚单乙酰化的选择性,并简化了纯化步骤,使 β -熊果苷总收率提升至 34.7%。人工合成法虽然具有显著的经济优势,但由于使用了对人体有害的氢醌为底物,故对产品的纯度要求很高,要求成品的 β -熊果苷含量 $\geq 99.5\%$ 、氢醌含量 $< 0.0003\%$ 、重金属含量 $< 0.001\%$ 。

2.3. 脱氧熊果苷

脱氧熊果苷最早出现在 2004 年 Hamed [24]的博士学位论文中,现在主要来源于有机合成法。其中,一步法是将 3,4-二氢吡喃和氢醌直接缩合,不仅收率低,且产生大量废水,不符合绿色化工的理念;三步法则首先保护氢醌中的一个酚羟基,在酸催化下与二氢吡喃加成生成四氢吡喃醚,然后脱保护得到目标产物。刘亚玲[25]等进一步优化了三步法的合成条件,以硫酸氢钠等无毒盐作为催化剂,将脱氧熊果苷的产率提高到 82.5%,约为之前报道的 2.5 倍,且反应在常温常压下进行,操作简便,适合于工业化生产,显著提高了产品的市场竞争力。

3. 熊果苷的美白机理

人的肤色取决于黑色素的数量、大小及分布。除了视网膜色素上皮细胞(RPE)之外,脊椎动物中的所有其他色素细胞都来自神经嵴(NC)。在胚胎早期发育过程中,神经嵴细胞起源于与外胚层毗邻的预置神

经板的外侧边缘, 然后经腹侧途径和背侧途径迁移至身体各部分。前期研究认为黑素细胞通过背侧途径迁移至真皮层或表皮层, 后续 Nitzan 等又发现了神经嵴干细胞可分化为雪旺细胞前体、经腹侧途径迁移至皮肤[26]。黑素细胞内合成的黑色素通过树突输送至细胞外缘形成色斑, 熊果苷的美白功效源自其对黑色素生成的影响, 作用机制涉及生物学调控、生化调控和热力学调控等三个层面。

3.1. 生物学调控

神经嵴细胞的迁移途径、分化趋势均受到一些因子的调控, 继而影响黑素细胞的生成以及在组织中的分布。Inoue [27]等人在小鼠胚胎干细胞分化中探究熊果苷对黑素细胞形成过程的影响: 熊果苷对影响神经嵴细胞形成和迁移的 PAX3 (Paired box)、SOX10 (SRV-box containing gene10)及调控成黑素细胞分化发育的小眼畸形相关转录因子(MITF, Microphthalmia Transcription Factor)等没有抑制作用, 说明其美白机制不是通过抑制黑素细胞的增殖分化来实现的。

根据 Braasch [28]等人 2007 年的研究, 脊椎动物的黑色素生成过程涉及多个基因的表达, 包括眼皮肤白化病 II 型(OCA2)、酪氨酸酶(TYR)、银色毛发多巴色素(SILV2)互变酶(DCT)和 TYRP1 等。2014 年, 陆彬[29]等通过斑马鱼的胚胎基因表达分析,发现熊果苷可通过抑制 OCA2、TYR 和 SILV2 等黑素合成的相关基因, 进而抑制了黑色素的形成。

3.2. 生化调控

目前公认酪氨酸酶是黑素细胞合成黑色素过程中的主要限速酶, 其兼具酪氨酸羟化酶[即催化酪氨酸羟化生成 3,4-二羟苯基丙氨酸(多巴)]和多巴氧化酶(即催化多巴氧化为多巴醌)的活性, 然后多巴醌可由两条独立途径生成黑色素。酪氨酸酶基因家族在催化黑色素生成时发挥作用的主要有 TYR 和酪氨酸酶相关蛋白 1 (TYRP1), 其活力大小决定了形成黑色素的数量。

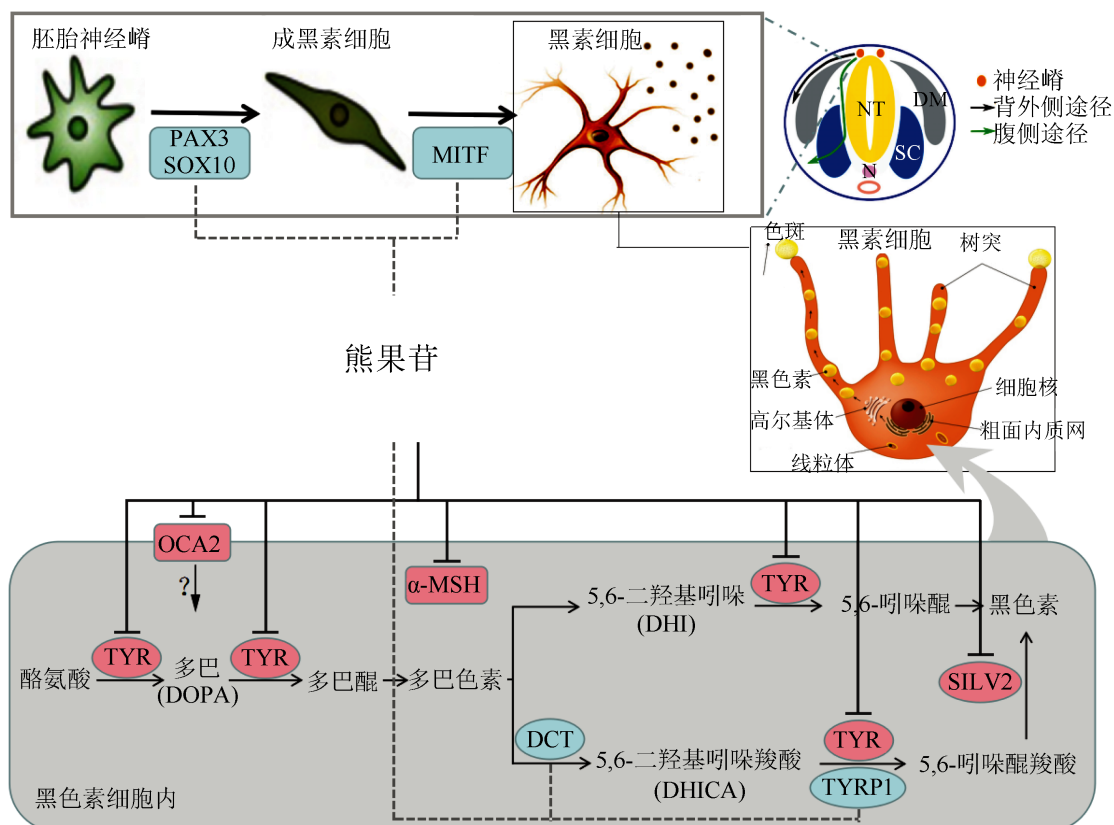
酪氨酸酶是一种金属氧化还原酶, 广泛分布于动植物、微生物及人体中。每个亚基包含 2 个 Cu^{2+} , 分别与蛋白质分子中两个平展的组氨酸和一个弱的直立组氨酸配体结合, 另有 1 个内源桥基将 2 个 Cu^{2+} 联系在一起, 构成催化氧化反应活性中心。在黑素细胞中, 主要是酪氨酸上的羟基与酪氨酸酶活性中心结合形成过渡络合物而发生催化反应。由于酪氨酸酶的复杂结构及存在状态, 它易与构象类似的不同底物相结合。1996 年 Maeda [2]报道了 β -熊果苷在体内外均能与酪氨酸酶直接结合从而有效抑制黑色素生成, 电子自旋共振(ESR)测得黑色素自由基明显减少, 但不影响体外培养的黑素细胞中酪氨酸酶 mRNA 的转录及蛋白表达, 说明熊果苷抑制了酪氨酸酶翻译后的活性。

然而, 也有研究[30]认为, 熊果苷抑制细胞合成黑色素与酪氨酸酶活性没有直接关系, 提出熊果苷可能通过非酪氨酸酶途径起作用。2004 年, 宋琦如[31]等将 B16 黑素瘤细胞暴露于不同剂量熊果苷下探究美白机制, 认为其与酪氨酸酶活性改变的关系不大, 但可能与损伤细胞膜和抑制黑素合成有关。2009 年, Ji Lim [32]等以褐色豚鼠为动物模型, 发现熊果苷是通过降低黑素细胞内的促黑素细胞激素(α -Melanocyte Stimulating Hormone, α -MSH)水平达到美白效果的。

3.3. 热力学调控

宋康康等[33]通过酶抑制动力学研究发现, 熊果苷影响了蘑菇酪氨酸酶的米氏常数(K_m), 但不改变其最大反应速度(V_{max}); 熊果苷延长了羟化反应的迟滞时间, 并作为底物酪氨酸的类似物竞争性结合活性中心, 抑制了酶的氧化作用。普遍认为, 熊果苷的美白机制之一是抑制了酪氨酸酶的活性, 而非该酶的表达与合成。

脊椎动物中黑色素的形成和迁移过程及其熊果苷的可能作用位点如图 2 所示。



注：图中：“——”表示无影响，“⊥”表示其抑制作用；MITF：小眼畸形相关转录因子；TYR：酪氨酸酶；DCT：多巴色素互变酶；TYRP1：酪氨酸酶相关蛋白1；SILV2：毛色基因；OCA2：眼皮肤白化病II型； α -MSH：促黑色素细胞激素。

Figure 2. Synthetic transfer pathway of melanin in vertebrates and the possible action site of arbutin

图 2. 脊椎动物中黑色素的合成转移途径及其熊果苷可能作用位点示意

4. 不同类型熊果苷的美白效果

目前，护肤品中常用美白因子的主要作用机制包括：抑制或竞争酪氨酸酶活性、干扰黑素生成过程中的氧化反应、加快黑素代谢、阻止黑色素转运至皮肤表层、抑制酪氨酸酶合成等。张春香[34]将熊果苷、维生素 C、维生素 C 衍生物、氢醌、曲酸等 5 种美白因子对酪氨酸酶活性的体外抑制作用及细胞毒性进行研究后得出结论，以熊果苷的美白效果较好，性质较为稳定，细胞毒性相对较小。

陆彬[29]等发现熊果苷对斑马鱼胚胎的黑色素生成具有抑制作用，这与郭静[35]等发现豚鼠皮肤颜色的变化随着熊果苷浓度的增加、色素值明显减少结果一致。但当 β -熊果苷用量低于 3% 时，熊果苷抑制皮肤中酪氨酸酶催化活性的作用不明显。Funayama [36] 通过比较 β -熊果苷与 α -熊果苷对酪氨酸酶活性的影响，发现 α -熊果苷仅抑制了小鼠黑素瘤的酪氨酸酶，而 β -熊果苷对来自蘑菇及小鼠黑素瘤的酪氨酸酶均有抑制作用， α -熊果苷抑制黑色素生成的效果比 β -熊果苷要强 10 倍，并且具有更高的安全性。因此各大化妆品品牌也陆续推出含有 α -熊果苷的美白产品。2002 年 Peutaharm 推出以 α -熊果苷为主要成分的皮肤增白剂，日本资生堂也随之推出含 α -熊果苷的系列化妆品。

抗黑色素效果最好的是脱氧熊果苷[37]，其美白效价是氢醌的 10 倍、 α -熊果苷的 38.5 倍、 β -熊果苷的 350 倍[25]，停止使用后美白效果仍然可维持将近 8 周左右，同时其安全性是氢醌的 4 倍以上。目前以脱氧熊果苷为美白功能因子的化妆品已经在美国、中国台湾等地上市，其在化妆品中的建议添加量为 0.1%~3.0%。

5. 熊果苷的安全性问题

近年来, 美白类化妆品中由于熊果苷引发的安全性事件屡屡发生, 业界开始对熊果苷的毒性和副作用提出质疑。

5.1. 熊果苷及其代谢物的潜在危害

2016 年, 日本报道了五起化妆品中熊果苷引起的接触性皮炎案例[38], 所有患者的面部(主要是面颊、眼睑和前额)出现红斑, 两例伴有红肿。2017 年, Oiso [39]也认为 5%的熊果苷单品及其 3%的水溶液可能会引起过敏性皮炎。国内的学者也开始关注熊果苷的细胞毒性, 发现熊果苷抑制了黑素细胞的生长, 提示其具有一定的细胞毒性[34]。吴品茹[6]也报道过当熊果苷浓度超过 250 $\mu\text{g/mL}$ 时可破坏体外培养的 B16 小鼠黑素瘤细胞的增殖功能, 抑制细胞的生长, 其机制可能与直接破坏细胞膜的完整性有关。

欧盟消费者安全科学委员会(Scientific Committee On Consumer Safety, SCCS)认为 α -熊果苷在面霜中的添加量不超过 2%和在体乳中不超过 0.5% [40]、 β -熊果苷在面霜中不超过 7% (氢醌低于 0.0001%)是安全的[41]。国内郭静[35]通过豚鼠皮肤涂抹试验认为 β -熊果苷浓度在 10%以下是安全的, 可以适用于临床。张凤兰[42]等采用 Ames 试验和哺乳动物细胞染色体畸变试验未发现 α -熊果苷、 β -熊果苷、脱氧熊果苷有致突变性和致畸性, 但 Michael [43]发现在仓鼠 V79 细胞遗传毒性试验中, 本不诱导基因突变的熊果苷在加入细枝真杆菌或吉氏类杆菌后具有强致突变性, 这一结果显示可能存在其他伴生物或作用途径导致熊果苷发生分解而产生毒性。

2011 年, 国家食品药品监督管理局报道“东洋の花美白水润面膜”(上海东洋之花化妆品有限公司委托江苏东洋之花化妆品股份有限公司生产, 批号为 FBF114)被检出禁用物质氢醌, 因其原料中含有 β -熊果苷、在储存过程中释放出氢醌。后续研究发现 β -熊果苷在环境温度高于 50℃、强酸强碱、存在 β -葡萄糖苷酶或者人表皮微生物等条件下均可分解产生氢醌[42]。

SCCS 认为熊果苷本身是安全的, 在化妆品使用过程中产生毒性乃为代谢物氢醌所致。熊果苷为氢醌衍生物, 而氢醌是以一种传统且快速的皮肤美白剂, 其作用是通过凝结酪氨酸酶中的关键氨基酸, 使酶失去活性, 从而阻止皮肤黑色素的生成。氢醌在浓度 0.8%时, 对酪氨酸酶的抑制率就达到 93.4%, 当浓度 1.5%时抑制率几乎达到 100% [27]。氢醌在酪氨酸酶的作用下被氧化成有毒性的半醌物质, 使黑素细胞的胞膜脂质发生氧化, 导致细胞膜结构破坏, 引起细胞死亡。在小鼠胚胎干细胞分化中还发现氢醌抑制了黑素细胞的分化及增殖。外用表现为刺激反应, 引起皮肤红斑、脱屑、瘙痒、刺痛、过敏, 甚至引起皮肤永久性损害, 具有致癌的可能。2017 年版《欧盟化妆品规程》禁止氢醌应用于驻留性非药物化妆品中。

5.2. 熊果苷制剂的稳定性问题

艾克蕙[44]等利用红外光谱测得美白祛斑霜中的 β -熊果苷可在室温条件下避光保存约两年半不变质。温度不会导致 α -熊果苷转化为氢醌, 但须避开强酸强碱环境及紫外线照射[45]。刘有停[46]采用高效液相色谱法(HPLC)探究化妆品基质原料对 α -熊果苷稳定性的影响, 研究发现 α -熊果苷在吐温 80 (Tween 80)、脂肪醇聚氧乙烯醚硫酸钠(AES)、脂肪醇聚氧乙烯醚(AE09)和丙三醇以及金属离子的溶液中稳定性较好, 均未分解成氢醌; 在尼泊金甲酯溶液中的稳定性差, 转化为氢醌的质量浓度达到 4.45%。台湾静宜大学课题组[47]发现脱氧熊果苷在水溶液中对光热敏感, 很快分解为氢醌; 在无水乳液中相对稳定, 能延缓其在 25℃和 45℃下的分解速度[48]; 该课题组进一步探究发现[49]在水溶液中光照 2 h 后脱氧熊果苷仅剩余 8.5%, 3 h 后完全分解, 这一特殊性极大地限制了脱氧熊果苷在化妆品中的应用范围。

张凤兰[42]等对从 17 个健康人皮肤分离到的 36 株细菌(来自 6 个属、14 个种)分析发现, 有 20 株菌(分

别属于 13 个种)可将 α/β -熊果苷代谢为氢醌,但未发现能将脱氧熊果苷转化为氢醌的细菌。由于氢醌是合成熊果苷的原料之一,又因其不稳定性,熊果苷和氢醌的转换存在可能。由于其致癌性,氢醌不允许在化妆品中被检出。此外,化妆品中熊果苷的检测方法近年来也取得了一定进展,主要手段包括傅立叶红外光谱法、溶出伏安法和高效液相色谱法等。

6. 熊果苷的市场现状

目前市面上安全有效、结构明确的美白护肤功能因子并不多,真正的美白作用机理尚不明确。而熊果苷作为一种具有特征性和代表性的化妆品功能成分,除了美白作用外,还兼有抗氧化、治疗尿路感染、膀胱炎、肾结石等多种生理活性[50],具有广阔的市场应用价值。

如表 1 所示,目前市场上价格最高的是 α -熊果苷,单价为 4000~8000 元/千克,主要是因为其人工合成非常困难,其次是其美白功效及安全性优于 β -熊果苷,稳定性最强,耐高温,易水溶,广泛应用于水、乳、霜制剂化妆品中。最容易获得的是 β -熊果苷,单价不到 1000 元/千克,市售美白护肤品中虽未明确说明熊果苷的种类,但从实验材料的来源分析也多为 β -熊果苷[45]。尽管脱氧熊果苷美白效果最好,但它在水溶液中对光和热不稳定,只能做成厚重的乳霜类产品,单价为 3000~4000 元/千克,目前市面上产品还较少。

随着对熊果苷的细胞毒性越来越深入的了解,很多化妆品企业下架了含有熊果苷成分的护肤品,例如日本 DHC、资生堂等不再生产 α -熊果苷美白系列产品,但仍有一些品牌坚持认为熊果苷是相对安全的。2015 年,韩国 MIJIN COSMETIC 公司仍推出含有熊果苷成分的美白产品进入我国(国妆备进字 J20149429),美国 ASDM 以 5% α -熊果苷和 8% β -熊果苷含量主打强效美白功效身体乳广受消费者欢迎。国内市场仍有大量以熊果苷作为主要美白因子的化妆品,例如热门国产品牌薇诺娜推出的熊果苷系列产品(国产备案:国妆特字 G20150159),佰草集美白亮颜系列(国产备案:国妆特字 G20151434)等,并未详细标明熊果苷的种类及其含量,中国台湾品牌宠爱之名也推出 α -熊果苷复配的美白精华液,通过与芦荟、七叶树、甘草酸铵三种抗炎剂复配的形式降低皮肤敏感发炎的可能性。

Table 1. Comprehensive comparison of different arbutin properties

表 1. 不同种类熊果苷的综合性能比较

名称	水溶性	稳定性	制备方法	售价/(元·千克 ⁻¹)	备注
α -熊果苷	溶于水	耐高温, 不耐强酸强碱、紫外 线	生物转化	4000~8000	抑制黑色素生成的效果比 β -熊果 苷要强 10 倍;安全性较高;但来 源途径较窄,价格较高
β -熊果苷	溶于热水	50 °C 以上会分解	天然提取 生物转换 人工合成	800~1000	来源较广;价格最低; 美白性价比较低; 安全性较差
脱氧熊果苷	水溶性好	水溶液中 极易分解,常存在于 油性体系	人工合成	3000~4000	抑制黑色素效果是氢醌的 10 倍, α -熊果苷的 38.5 倍, β -熊果苷的 350 倍;不易分解为氢醌;但水 溶液中极不稳定,剂型受限

7. 安全高效美白功能因子的研发展望

目前,对于熊果苷美白机制的阐释,认为是通过抑制酪氨酸酶活性和影响相关基因的表达共同实现的。虽然有研究发现熊果苷能降低黑素细胞内 α -MSH 水平,但 α -MSH 的受体 MC-R 等参与对黑色素合成过程需进一步探究说明。有研究[51]表明,50 $\mu\text{mol/L}$ 的辣椒素与熊果苷同时使用可增强 B16 小鼠黑素

瘤细胞内的酪氨酸酶活性,加速黑色素的合成,作用机制不详。需进一步研究探明熊果苷对黑色素合成通路中下游基因表达的调控作用。

以熊果苷为先导化合物、寻找更为安全高效的美白功能因子是十分有意义的。如孙竞阳[52]等发现22种熊果苷类似物对酪氨酸酶活性均有抑制作用,酚羟基在邻、间、对位上时活性相差不大,有些国家逐渐批准这一类物质作为新型美白因子,如我国已批准间苯二酚及其部分衍生物加入到化妆品中。例如,宝洁有含苯乙基间苯二酚成分的化妆品专利组合,欧莱雅集团更是早已推出含此类成分的美白产品,倩碧美白精华系列的主要成分为二甲氧基甲基苯基-4-丙基间苯二酚,它们或许将成为熊果苷的升级换代品[50]。

采用纳米化技术进行熊果苷的剂型改造是一条颇具前景的应用思路。有研究报道微胶粒技术包裹后的熊果苷,在降低其潜在细胞毒性的同时能更好地抑制黑色素生成[53],日本AMPLEUR品牌利用纳米胶囊化技术包埋熊果苷推出了新型护肤产品。吴培城[54]等初步探究了逆向蒸发法制备熊果苷脂质体的功效。Ayumi通过壳聚糖(CS)和三聚磷酸钠(TPP)以离子交联法制备含有 α -和 β -熊果苷的壳聚糖纳米粒子(CS-TPP-NPs),不仅提高了其稳定性,与单体相比还具有更高的皮肤渗透率及更优的美白效果[55]。熊果苷产品改良的思路也可应用于更多美白功能因子的开发中,以期推动整个美白化妆品领域的技术进步。笔者课题组的前期研究也发现,以壳聚糖多糖为包材,以竹叶黄酮为芯材,通过 ε -聚赖氨酸阳离子桥聚合而成的竹叶黄酮纳米粒子的美白效果十分显著[56][57][58]。而科研工作者在天然产物的研究、开发和应用过程中,在关注其优良效应的同时不能忽视其毒理学研究,应权衡其对人体可能造成的影响,以避免不良反应的发生。

参考文献

- [1] Matsuda, H., Higashino, M., Nakai, Y., *et al.* (1996) Studies of Cuticle Drugs from Natural Sources. IV. Inhibitory Effects of Some Arctostaphylos Plants on Melanin Biosynthesis. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **19**, 153-156. <https://doi.org/10.1248/bpb.19.153>
- [2] Maeda, K. and Fukuda, M. (1996) Arbutin: Mechanism of Its Depigmenting Action in Human Melanocyte Culture. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **276**, 765-769.
- [3] Ertam, I., Mutlu, B., Unal, I., *et al.* (2008) Efficiency of Ellagic Acid and Arbutin in Melasma: A Randomized, Prospective, Open-Label Study. *Journal of Dermatology*, **35**, 570-574. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00522.x>
- [4] Polnikorn, N. (2010) Treatment of Refractory Melasma with the MedLite C6 Q-Switched Nd:YAG Laser and Alpha Arbutin: A Prospective Study. *Journal of Cutaneous Laser Therapy*, **12**, 126-131. <https://doi.org/10.3109/14764172.2010.487910>
- [5] Matsuo, Y., Ito, A., Masui, Y., *et al.* (2015) A Case of Allergic Contact Dermatitis Caused by Arbutin. *Contact Dermatitis*, **72**, 404-405. <https://doi.org/10.1111/cod.12375>
- [6] Wu, P.R., Xu, H., Chen, X.D., *et al.* (2008) The Comparative of Arbutine and Glabridin on Regulation of Melanogenesis in B16 Murine Melanoma Cells. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, **4**, 279-281.
- [7] Sun, L., Yao, D.L., Yao, D.K., *et al.* (2016) Research Progress of Alpha Arbutin. *Forest By-Product and Speciality in China*, No. 3, 87-90.
- [8] Yang, X.K., Chen, C.Y., Ou, N., *et al.* (2017) Technology for Separating and Purifying α -Arbutin from Enzymatic Synthesis. *Journal of Huazhong Agricultural University*, **36**, 57-62.
- [9] Kitao, S. and Sekine, H. (1994) α -D-Glucosyl Transfer to Phenolic Compounds by Sucrose phosphorylase from *Leuconostoc Mesenteroides* and Production of α -Arbutin. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, **58**, 38-42.
- [10] Zhu, X., Tian, Y., Zhang, W., *et al.* (2018) Recent Progress on Biological Production of α -Arbutin. *Applied Microbiology & Biotechnology*, **102**, 8145-8152. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9241-9>
- [11] Liu, W.B. (2015) A Method of Producing Arbutin by Biological Fermentation.
- [12] Yu, S., Wang, Y., Tian, Y., *et al.* (2018) Highly Efficient Biosynthesis of α -Arbutin from Hydroquinone by an Amylosucrase from *Cellulomonas carboniz*. *Process Biochemistry*, **68**, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.02.012>

- [13] Shen, X., Wang, J., Wang, J., *et al.* (2017) High-Level *De Novo* Biosynthesis of Arbutin in Engineered *Escherichia coli*. *Metabolic Engineering*, **42**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.06.001>
- [14] Tang, J.Y. and Peng, F. (2015) Research Progress of Pharmacological Effects and Ways of Obtaining Resources of Arbutin. *Pharmacy Today*, No. 9, 673-677.
- [15] Pavlović, D.R., Branković, S., Kovačević, N., *et al.* (2011) Comparative Study of Spasmolytic Properties, Antioxidant Activity and Phenolic Content of *Arbutus unedo* from Montenegro and Greece. *Phytotherapy Research*, **25**, 749-754. <https://doi.org/10.1002/ptr.3460>
- [16] Cui, T., Nakamura, K., Ma, L., *et al.* (2005) Analyses of Arbutin and Chlorogenic Acid, the Major Phenolic Constituents in Oriental Pear. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, **53**, 3882-3887. <https://doi.org/10.1021/jf047878k>
- [17] Regos, I., Urbanella, A. and Treutter, D. (2009) Identification and Quantification of Phenolic Compounds from the Forage Legume Sainfoin (*Onobrychis viciifolia*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**, 5843-5852. <https://doi.org/10.1021/jf900625r>
- [18] Inomata, S., Yokoyama, M., Seto, S., *et al.* (1991) High-Level Production of Arbutin from Hydroquinone in Suspension Cultures of *Catharanthus roseus*, Plant Cells. *Applied Microbiology & Biotechnology*, **36**, 315-319. <https://doi.org/10.1007/BF00208148>
- [19] Kwiecień, I., Szopa, A., Madej, K., *et al.* (2013) Arbutin Production via Biotransformation of Hydroquinone in *In Vitro* Cultures of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott. *Acta Biochimica Polonica*, **60**, 865-870.
- [20] Peng, F. (2012) Studies on the Bio-Synthesis Technology of Arbutin by *Scutellaria baicalensis* Georgi Hairy Roots. Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an.
- [21] Tang, J., Luo, Y., Peng, F., *et al.* (2017) Study on Biotransformation of Arbutin by Hydroquinone in Hydroponic *Leonurus japonicus*. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, **40**, 42-45.
- [22] Zong, F., Yao, X. and Wang, H. (2013) The Synthesis of β -Arbutin. *Zhejiang Chemical Industry*, **44**, 10-14.
- [23] Chen, F., Chen, Y. and Zhang, Y. (2016) The Synthesis of β -Arbutin. *Zhejiang Chemical Industry*, **47**, 29-31.
- [24] Hamed, S.H. (2004) Efficacy and Mechanism of Action of a New Tyrosinase Inhibitory Agent. University of Cincinnati, Cincinnati.
- [25] Liu, Y., Wang, Q., Yi, C., *et al.* (2014) Synthesis of Deoxyarbutin. *Fine Chemical*, **31**, 1413-1416.
- [26] Nitzan, E., Pfaltzgraff, E.R., Labosky, P.A., *et al.* (2013) Neural Crest and Schwann Cell Progenitor-Derived Melanocytes Are Two Spatially Segregated Populations Similarly Regulated by Foxd3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 12709-12714. <https://doi.org/10.1073/pnas.1306287110>
- [27] Inoue, Y., Hasegawa, S., Yamada, T., *et al.* (2013) Analysis of the Effects of Hydroquinone and Arbutin on the Differentiation of Melanocytes. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 1722-1730. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00206>
- [28] Braasch, I., Scharlt, M. and Volff, J.N. (2007) Evolution of Pigment Synthesis Pathways by Gene and Genome Duplication in Fish. *BMC Evolutionary Biology*, **7**, 74. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-7-74>
- [29] Lu, B., Luo, Y., Chen, C., *et al.* (2015) Research of Arbutin Inhibits Melanin Synthesis in Zebrafish Embryos. *Journal of Hunan University of Science and Technology (Natural Science Edition)*, **30**, 116-120.
- [30] Chakraborty, A.K., Funasaka, Y., Komoto, M., *et al.* (1998) Effect of Arbutin on Melanogenic Proteins in Human Melanocytes. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **11**, 206-212. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.1998.tb00731.x>
- [31] Song, Q., Li, W., Shen, G., *et al.* (2004) Bio-Efficacy of Arbutin on Epidermal Melanocytes *In Vitro*. *Journal of Ningxia Medical College*, **26**, 313-316.
- [32] Lim, Y.J., Lee, E.H., Kang, T.H., *et al.* (2009) Inhibitory Effects of Arbutin on Melanin Biosynthesis of Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone-Induced Hyperpigmentation in Cultured Brownish Guinea Pig Skin Tissues. *Archives of Pharmacological Research*, **32**, 367-373. <https://doi.org/10.1007/s12272-009-1309-8>
- [33] Song, K., Qiu, L., Huang, H., *et al.* (2003) The Inhibitory Effect of Tyrosinase by Arbutin as Cosmetic Additive. *Journal of Xiamen University (Natural Science)*, **42**, 791-794.
- [34] Zhang, C., Yin, H. and Wang, M. (2005) Inhibition Effects of Some Active Materials on the Tyrosinase Activity and Comparison of Their Toxicity *In Vitro*. *Chinese Journal of Biochemical Pharmacology*, **26**, 72-75.
- [35] Guo, J., Zhang, W., Ding, L., *et al.* (2012) Safety and Decoloration of the Arbutin Preparations on the Skin of Guinea Pigs. *Journal of Ningxia Medical University*, **34**, 592-595.
- [36] Funayama, M., Arakawa, H., Yamamoto, R., *et al.* (1995) Effects of α - and β -Arbutin on Activity of Tyrosinases from Mushroom and Mouse Melanoma. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, **59**, 143-144.
- [37] Chawla, S., Kvalnes, K., Delong, M.A., *et al.* (2012) DeoxyArbutin and Its Derivatives Inhibit Tyrosinase Activity and Melanin Synthesis without Inducing Reactive Oxygen Species or Apoptosis. *Journal of Drugs in Dermatology*, **11**,

28-34.

- [38] Numata, T., Tobita, R., Tsuboi, R., *et al.* (2016) Contact Dermatitis Caused by Arbutin Contained in Skin-Whitening Cosmetics. *Contact Dermatitis*, **75**, 187-188. <https://doi.org/10.1111/cod.12594>
- [39] Oiso, N., Tatebayashi, M., Hoshiyama, Y., *et al.* (2017) Allergic Contact Dermatitis Caused by Arbutin and Dipotasium Glycyrrhizate in Skin-Lightening Products. *Contact Dermatitis*, **77**, 51-53. <https://doi.org/10.1111/cod.12739>
- [40] Degen, G.H. (2016) Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)-Opinion on the Safety of the Use of α -Arbutin in Cosmetic Products. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, **74**, 75-76.
- [41] Degen, G.H. (2015) Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)-Opinion on the Safety of the Use of β -Arbutin in Cosmetic Products. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, **73**, 388-389.
- [42] Zhang, F., Huang, X., Cao, J., *et al.* (2014) Study of Arbutin Genetic Toxicity and Metabolic Transformation of Arbutin by Human Skin-Derived Bacteria. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, **28**, 375-380.
- [43] Blaut, M., Braune, A., Wunderlich, S., *et al.* (2006) Mutagenicity of Arbutin in Mammalian Cells after Activation by Human Intestinal Bacteria. *Food & Chemical Toxicology*, **44**, 1940-1947. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.015>
- [44] Ai, K., Liang, J., Zeng, C., *et al.* (1999) The Determination of Content and Stability of Arbutin in Disposing Spot Cream by FT-Infrared Spectrums. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, No. 2, 45-47.
- [45] Liu, C., Wu, P., Liang, G., *et al.* (2015) Progress in Development of Three Kinds of Arbutin Product. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, No. 9, 529-532.
- [46] Liu, Y. (2012) Study on the Whitening Mechanism, Compatibility and Stability of α -Arbutin. Beijing University of Chemical Technology, Beijing.
- [47] Yang, C.H., Chen, Y.S., Lai, J.S., *et al.* (2010) Determination of the Thermodegradation of Deoxyarbutin in Aqueous Solution by High Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Molecular Sciences*, **11**, 3977-3987. <https://doi.org/10.3390/ijms11103977>
- [48] Lin, C.C., Yang, C.H., Chang, N.F., *et al.* (2011) Study on the Stability of Deoxyarbutin in an Anhydrous Emulsion System. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 5946-5954. <https://doi.org/10.3390/ijms12095946>
- [49] Yang, C.H., Chang, N.F., Chen, Y.S., *et al.* (2013) Comparative Study on the Photostability of Arbutin and Deoxy Arbutin: Sensitivity to Ultraviolet Radiation and Enhanced Photostability by the Water-Soluble Sunscreen, Benzophenone-4. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, **77**, 1127-1130. <https://doi.org/10.1271/bbb.130042>
- [50] Migas, P. and Krauze-Baranowska, M. (2015) The Significance of Arbutin and Its Derivatives in Therapy and Cosmetics. *Phytochemistry Letters*, **13**, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.05.015>
- [51] Hong, J.H., Chen, H.J., Xiang, S.J., *et al.* (2018) Capsaicin Reverses the Inhibitory Effect of Licochalcone A/ β -Arbutin on Tyrosinase Expression in b16 Mouse Melanoma Cells. *Pharmacognosy Magazine*, **14**, 110-115. https://doi.org/10.4103/pm.pm_103_17
- [52] Sun, J., Feng, Z., Hou, X., *et al.* (2017) Synthesis, Characterization and Whitening Activity of Arbutin Analogues. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, No. 4, 267-273.
- [53] Ke, L., Xu, K., Bessarab, D., *et al.* (2016) Arbutin Encapsulated Micelles Improved Transdermal Delivery and Suppression of Cellular Melanin Production. *BMC Research Notes*, **9**, 1-6.
- [54] Wu, P. and Peng, X. (2009) Study on Transdermal Penetration System of Arbutin Flexible Liposome. *Clinical Medical Engineering*, **16**, 8-10.
- [55] Ayumi, N.S., Sahudin, S., Hussain, Z., *et al.* (2018) Polymeric Nanoparticles for Topical Delivery of Alpha and Beta Arbutin: Preparation and Characterization. *Drug Delivery & Translational Research*, No. 4, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0508-6>
- [56] Wang, N., Tang, W., Chu, B., *et al.* (2016) Study on Whitening Efficacy of Bamboo Leaf Flavonoids Nanoparticles Based on B16 Melanoma Cell Evaluation System. *Fine Chemical*, **33**, 1375-1380.
- [57] Zhang, Y. and Wang, N. (2016) The BLEF/TP/ ϵ -PL Nanoparticles with Whitening Effect and Preparation Method Thereof. CN 201610380410.2.
- [58] Zhang, Y., Zhang, Y. and Zhou, M. (2018) Preparation Methods and Application of the Nanoparticle Taking High Purity C-Glycoside Flavonoids of Bamboo Leaf as Leading Material. CN 201810898507.1.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-613X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjfnshanspub.org