

番木瓜不同部位活性成分及抗癌功能研究进展

Research progress on chemical constituents and anticancer activities in different parts of papaya

肖双灵¹ 滕杰²

XIAO Shuang-ling¹ TENG Jie²

(1. 江西农业大学国土资源与环境学院, 江西 南昌 330045; 2. 江西农业大学农学院, 江西 南昌 330045)

(1. College of Land Resources and Environment, Jiangxi Agriculture University, Nanchang, Jiangxi 330045, China; 2. College of Agricultural, Jiangxi Agriculture University, Nanchang, Jiangxi 330045, China)

摘要:论述了番木瓜含有番木瓜碱、芸香苷、异硫氰酸苄酯、类胡萝卜素等多种活性物质,指出相关化合物在肠胃保护、护肝、抗炎镇痛、减肥美容、抗肿瘤、杀菌和抗氧化等方面表现出一定的生物活性,综述了番木瓜不同部位主要生物活性成分、抗癌作用效果等最新研究成果,指出其在功能食品、医药卫生及保健品等领域拥有广阔应用前景。

关键词: 番木瓜; 部位; 活性成分; 抗癌; 提取物

Abstract: A variety of bioactivities including papaya alkaloids, rutin, benzyl isothiocyanate, carotenoids in Papaya (*Carica Papaya* L.) were investigated in this study. Some of these compounds exhibited a broad array of pharmacological activities in gastrointestinal protection, hepatoprotective effect, anti-inflammatory, weight loss and beauty, anti-cancer, anti-bactericidal and antioxidation properties. This review summarizes the research progress of main bioactive substances, anticancer functions in different parts of papaya, and its wide application prospects in food industry, pharmaceutical industry and health care industry were proposed.

Keywords: papaya; different part; bioactivities; anticancer; extract

番木瓜(*Carica papaya* L.)属于多年生番木瓜科番木瓜属肉质草本植物,广泛种植于全世界热带和亚热带地区,种植面积高达43.9万hm²,产量超过1120万t^[1]。现代医学研究^[2-5]证实,番木瓜的果实、叶、种子(籽)、树

皮、根和花等不同部位均有特定药理功效。在牙买加,人们利用成熟的番木瓜果实用于局部溃疡的敷料,以促进皮肤溃疡的化脓、结痂和愈合,并能减少异味^[6-7];在巴基斯坦和斯里兰卡等国,番木瓜的青果被用于制作传统避孕药;在尼日利亚,番木瓜青果被用来治疗疟疾、糖尿病、黄疸和肠道蠕虫感染^[8];在印度,番木瓜叶被用来治疗腹绞痛、发烧、脚气病和哮喘等^[2];在澳大利亚,番木瓜叶主要被用来预防或治疗癌症^[9-10];在老挝、柬埔寨和越南,番木瓜乳胶被用作止血剂以及治疗烧伤烫伤的清创药^[8],或用来治疗湿疹和牛皮癣^[11],而番木瓜籽被用于杀菌、泄火和止痛^[12]。除上述药理功效外,引发重点关注的是番木瓜不同部位对不同类型癌症具有良好的预防或治疗效果^[9]。随着新患癌症病例和死亡率持续增加,预测到2030年全世界因癌症导致死亡人数将超过1310万^[13],而癌症放射治疗和化学剂治疗所需的高昂费用和伴随的毒副作用,使人们更加关注植物源的天然药物对癌症的抵抗和治疗效果。

基于番木瓜多种药理功效,但又缺乏在防癌抗癌方面的系统整理与总结,文章拟结合国内外研究概况,综述番木瓜的不同部位活性成分及其抗癌功效,以揭示番木瓜可能用于治疗 and 预防癌症的理论依据,为进一步推动番木瓜产业的发展提供参考。

1 番木瓜的功能活性物质

番木瓜含有广泛的植物活性物质,包括类胡萝卜素(果实和种子中),生物碱(叶),酚类(果实、叶子和茎中),硫代葡萄糖苷(种子和果实)等,各部位的主要活性物质分布如表1所示,其中,以果实、叶和籽的药理功效研究最为集中。

目前,植物中有超过5000种化合物与抗癌特性密切相关^[15],其中酚类化合物、类胡萝卜素和硫代葡萄糖苷3类物质在抗癌研究中引起重要关注。通过对不同类型

基金项目:江西农业大学科研启动项目(编号:9232707059);国家自然科学基金项目(编号:31902082)

作者简介:肖双灵,女,江西农业大学实习研究员,硕士。

通信作者:滕杰(1988—),男,江西农业大学讲师,博士。

E-mail: tengjie33@163.com

收稿日期:2020-01-13

表 1 番木瓜各部位的主要活性物质^[2-3,14]

Table 1 Chemical composition of various parts of *Carica papaya* L. plant

部位	主要活性物质
果实	蛋白质、脂肪、酚类、矿物质、V _C 、硫胺素、核黄素、烟酸、胡萝卜素、柠檬酸、苹果酸、挥发性化合物(芳樟醇、异硫氰酸苄酯、顺式和反式 2,6-二甲基-3,6 环氧-7 辛烯-2-醇)、生物碱、苄基-β-D 葡萄糖苷、2-苄基乙基-β-D-葡萄糖苷、4-羟基苄基-2 乙基-β-D-葡萄糖苷、苄基-β-D-葡萄糖苷
叶	伪番木瓜碱、木瓜碱 I、木瓜碱 II、胆碱、番木瓜苷、V _C 、V _E
籽(种子)	脂肪酸、粗蛋白、粗纤维、木瓜油、酚类、番木瓜碱、异硫氰酸苄酯、苄基芥子油苷、苄基、苄基硫脲、β-谷甾醇、番木瓜苷、葡萄糖硫苷酶
根	番木瓜苷、葡萄糖硫苷酶
树皮	β-谷甾醇、葡萄糖、果糖、蔗糖、半乳糖、木糖醇
其他	蛋白水解酶,木瓜蛋白酶,木瓜素,谷氨酰胺环转移酶,木瓜凝乳蛋白酶 A、B 和 C,肽酶 A 和 B,溶菌酶

的癌细胞系进行体外试验,发现上述物质在预防和治疗癌症中的潜在作用机制,涉及癌细胞信号传导^[16]、增殖^[17]、凋亡^[18]、转移^[19]、入侵^[20]以及血管生成和致癌物质消除等^[21],而在番木瓜中一些重要的植物活性物质化学结构如图 1 所示^[13]。

2 番木瓜抗癌活性研究现状

通常番木瓜作为传统医药用来治疗传染病和癌症等^[22],现阶段番木瓜的防癌抗癌研究多集中体外细胞试验,人体内研究仅在一项美国专利^[23]中报道一位 47 岁女性胃癌患者,其癌细胞扩散到胰腺,患者每天饮用约 750 mL 番木瓜叶提取物,持续两个 90 d 的周期,且两个服用周期间隔 90 d,结果发现转移到胰腺上的癌细胞消失,肿瘤标志物,即癌胚抗原从 49.0 降低至 2.3,甲胎蛋白从 369.0 下降到 2.0,且未见复发。专利^[23]中列举的其他病例无详细研究结果,但观察到通过饮用番木瓜叶提取

物的 5 名肺癌患者,3 名胃癌患者,3 名乳腺癌患者,1 名胰腺癌患者,1 名肝癌患者和 1 名血癌患者均延长了生命周期。体外细胞研究^[24]表明,番木瓜提取物在不破坏机体内正常细胞的同时可使癌细胞凋亡,对常见致死率极高的宫颈癌、肺癌、乳腺癌、消化道癌症、肝癌及胰腺癌等均有抑制效果。番木瓜部分活性物质在细胞毒性和抗癌活性中的作用效果见表 2。上述体外及体内试验表明,番木瓜对于某些类型癌症的抑制效果显著,但要清楚其中的作用机理,还需对番木瓜体内活性物质的分离、鉴定和药物开发进行进一步研究。

2.1 番木瓜果实

番木瓜果实含有番木瓜碱、凝乳酶、木瓜蛋白酶、胡萝卜素等多种活性物质,具有抗炎、抑菌、护肝、降脂的药理效果^[32]。Rahmat 等^[25]研究发现番木瓜汁能够导致人体乳腺癌和肝癌细胞死亡,对肝癌 Hep G2 细胞的半抑制

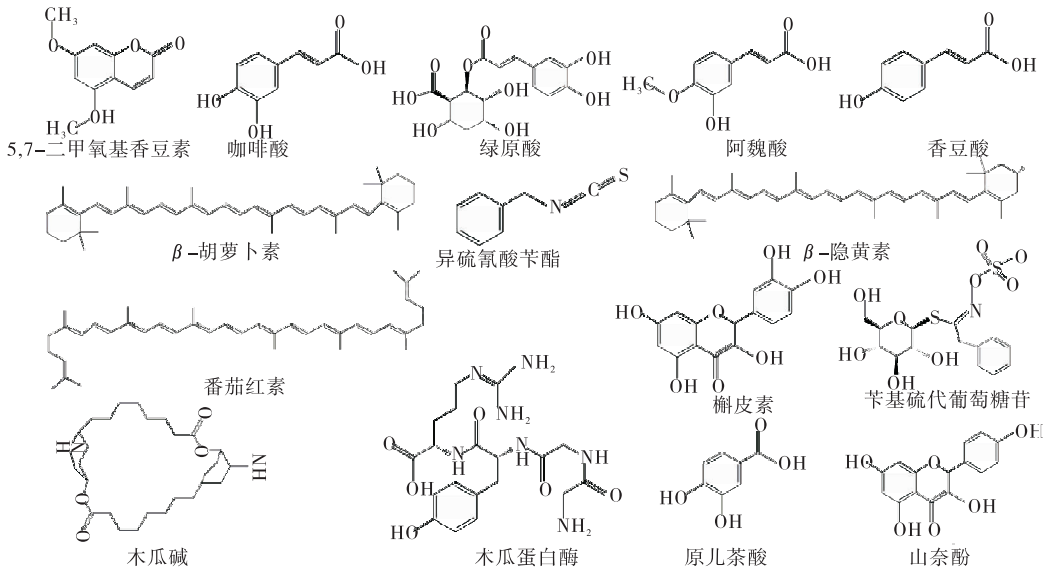


图 1 番木瓜中重要的活性物质

Figure 1 Important chemical compositions found in *Carica papaya* L.

表 2 番木瓜不同部位活性物质的体外抗癌研究结果
Table 2 In vitro studies of extracts of different parts of *Carica papaya* L.

癌细胞系名称	番木瓜活性部位	药理效果	文献来源
肝癌 Hep G2、乳腺癌 MDA-MB-231、正常肝细胞	番木瓜果汁 (0.28 ~ 28.00 mg/mL), 番木瓜汁中番茄红素提取物, 纯番茄红素 (3~30 μg/mL)	纯番茄红素和番木瓜汁抑制肝癌 Hep G2 细胞系的活力 (IC_{50} 分别为 22.8, 20 mg/mL), 但对乳腺癌细胞或正常细胞没有影响。番木瓜汁中提取的番茄红素对各细胞系无影响	[25]
急性早幼粒细胞白血病 HL-60	番木瓜籽和果肉提取物 (0.1 ~ 100.0 μg/mL), 纯苜蓿基异硫氰酸酯 (10 μmol/L)	番木瓜籽提取物剂量依赖性地抑制超氧化物的产生 (IC_{50} = 10 μg/mL) 和细胞活力 (IC_{50} = 20 μg/mL), 与纯苜蓿基异硫氰酸酯效果相同。果肉提取物 100 μg/mL 时无效果	[26]
乳腺癌 MCF-7	番木瓜果肉水提物 (体积分数 0.01% ~ 4.00%)	对 MCF-7 细胞有显著抑制作用 ($P < 0.05$)	[27]
乳腺癌 MCF-7	番木瓜果皮的乙醇提取物 (50 ~ 640 μg/mL)	抑制 MCF-7 细胞生长, 以剂量依赖方式清除 NO	[28]
乳腺癌 T47D	番木瓜叶分离的 RIP 蛋白质部分	蛋白质具有细胞毒性, IC_{50} = 2.8 mg/mL, 通过调节 p53 和 Bcl-2 蛋白表达诱导细胞凋亡	[29]
胃癌 AGS、胰腺癌 Capan-1、结肠癌 DLD-1、卵巢癌 Dov-13、淋巴瘤 Karpas、乳腺癌 MCF-7、神经母细胞瘤 T98G、子宫癌 Hela、白血病 T	番木瓜叶水提物 (1.25 ~ 27.00 mg/mL)	番木瓜叶提取物对每种癌细胞系显示出浓度依赖性抗癌作用, 并通过抑制 3H-胸苷的掺入而抑制 DNA 合成	[30]
肝癌 HLE 和 Bel 7402	番木瓜籽提取物 (10 ~ 80 μmol/mL)	番木瓜籽中 BITC 对人肝癌细胞增殖有显著抑制作用, 浓度 40 μmol/mL 对 HLE 和 Bel 7402 细胞存活率分别为 71.56%, 78.09%; 浓度 80 μmol/L 对 HLE 和 Bel 7402 生长率分别为 32.91%, 53.06%	[31]
肝癌 HepG2、肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7、大肠癌 HCT-8、宫颈癌 HeLa、前列腺癌 DU-145	番木瓜籽提取物, 以异硫氰酸苜蓿酯 (BITC) 为对照	番木瓜籽提取物中 BITC 的浓度达 0.745 mg/L 时, 对各细胞系生长抑制率均达到 70% 以上, 其中肝癌 HepG2 细胞最敏感	[32]

浓度 (IC_{50}) 为 20 mg/mL, 进一步研究发现, 从番木瓜汁中提取的番茄红素对供试细胞增殖也未产生影响, 可能是番茄红素对光的敏感性以及提取过程中被氧化或微生物污染等; 在墨西哥常见的 14 种植物类食物中 (包括鳄梨、黑肉柿、番石榴、芒果、梨果仙人掌、菠萝、葡萄、番茄、梨和番木瓜等), 发现只有番木瓜能显著抑制乳腺癌细胞生长, 其中 2% 和 4% 浓度的番木瓜果肉提取物分别抑制 30% 和 53% 的 MCF-7 细胞增殖, 并且有研究^[27]发现癌细胞中的抗增殖作用与果实提取物中的总酚含量或抗氧化性无关。但与此相反的是, 通过对龙眼、石榴、火龙果等 13 种水果对癌细胞 MCF-7 抑制效果进行研究试验, 其中, 龙眼、石榴、火龙果、荔枝、榴莲、葡萄和苹果含有较高的多酚和黄酮类化合物, 对 NO 诱导的 MCF-7 细胞增殖具有显著的抑制作用, 番木瓜果皮提取物能够抑制癌细胞生长并清除了约 35% 的 NO (提取物浓度为

640 g/mL)。综上, 含较高多酚或黄酮类食物的抗癌效果与番木瓜抗癌的作用机理可能不同, 是否与活性物质的抗氧化性相关还存在争议。

2.2 番木瓜叶

番木瓜叶中含有番木瓜碱和伪番木瓜碱等生物碱、酚类化合物、类胡萝卜素、芸香甙等^[33-36], 叶提取物被广泛应用于民族医药, 且被证实安全有效^[2]。番木瓜叶可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖, 其 IC_{50} 为 1 319.25 μg/mL, 高于槲皮素和阿霉素的 IC_{50} 值, 番木瓜叶提取物还可诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡, 是通过抗增殖和诱导细胞凋亡的作用而发挥抗癌效果^[37]; Otsuki 等^[9]利用番木瓜叶提取物 (浓度为 0.625 ~ 20,000 mg/mL) 对各种肿瘤细胞系 (包括实体瘤细胞系和造血细胞) 生长的影响, 发现上述肿瘤细胞系的增殖被抑制, 但对实体瘤细胞系和造血肿瘤细胞系的抑制效果无显著性差异。该研究还证实番木

瓜提取物可增加 Th1 型细胞因子(如: IL-12p40、IL-12p70、INF- γ 和 TNF- α)的产生以及外周血单核细胞中 23 种免疫调节基因的表达。番木瓜叶水提取物还能抑制乳腺癌 MDA、MCF 系列细胞的增值,作用机制是通过雌激素受体和 Her-2 表皮生长因子受体途径发挥作用,同时发现番木瓜叶水提取的作用效果显著高于甲醇和乙醇浸提液^[38],且不存在细胞毒性^[39]。此外,研究探索纤维素填料色谱进行分子量大小筛选番木瓜叶提取物中的功能组分,获得对肿瘤细胞具有生长抑制作用和免疫调节作用的活性成分的分子量低于 1 000^[9]。从番木瓜叶中分离的核糖体失活蛋白对乳腺癌 T47D 细胞进行蛋白质分段处理,其细胞毒性 IC_{50} 为 2.8 mg/mL,肿瘤抑制基因 p53 表达量增加 59.4%,抗凋亡因子 Bcl-2 蛋白表达量减少 63%,并证实通过线粒体途径诱导细胞凋亡^[30]。在高效制备番木瓜提取液的专利中,主要用于预防、治疗或改善多种类型的癌症,如:胃癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、卵巢癌、神经母细胞瘤和其他实体癌症或淋巴瘤、血管瘤等,利用 MTT 测定和³H-胸苷掺入方法测试番木瓜叶提取物(1.25~27.00 mg/mL)的效果,也证实了番木瓜的其他部位(根、茎和果实)抗癌作用^[30]。

2.3 番木瓜籽

番木瓜籽是番木瓜加工过程中的废弃物,约占鲜果质量的 15%~20%,近年来对其活性物质组成、番木瓜籽油的提取与功能、异硫氰酸酯类(Isothiocyanates, ITCs)药理活性进行了大量研究^{[40]3-7}。苄基硫代葡萄糖苷(Benzyl glucosinolate, BG)主要存在于细胞空泡,约占番木瓜重量的 7%,是果肉加工的废弃物,当其接触到芥子酶会水解生成 ITCs(图 2),而 ITCs 是一类重要的有机合成中间体,被公认具有抗癌抗癌功效以及抑菌作用^[41]。其中,异硫氰酸苄酯(Benzyl isothiocyanate, BITC)是 ITCs 中生物学效果最为明显的一种,对肝癌、乳腺癌、膀胱癌、宫颈癌、胰腺癌和卵巢癌等肿瘤细胞系均有很强的

抗肿瘤作用^[31, 42-43]。利用番木瓜籽、果肉提取物进行诱导细胞凋亡和抑制正己烷过氧化物的生成试验,发现番木瓜籽提取物出现类似于 BITC 的生物效应,如:抑制过氧化物的产生和急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞的活力(IC_{50} 为 10 g/mL 用于产生超氧化物,20 g/mL 用于急性早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞存活),番木瓜果肉提取物浓度达到 100 g/mL 时也未出现类似于 BITC 的效果,推测番木瓜籽提取物生物活性是由于其含有亲电子化合物 BITC 所造成^[44];通过番木瓜籽中 BITC(浓度 80 μ mol/mL)对体外培养的人肝癌细胞 HLE 和 Bel 7402 进行凋亡试验,生长率分别为 32.91%和 53.06%,与对照组形成极显著性差异($P<0.01$);经 BITC 处理后的细胞,DAPI 染色显示细胞特征性凋亡变化,表明番木瓜籽中 BITC 对人肝癌细胞增殖有抑制作用,并能诱导肝癌细胞凋亡,且 BITC 通过激活 Caspase 8 和 Caspase 3 信号途径以及抑制细胞周期进展诱导细胞凋亡,但 BITC 对正常肝细胞的生长无抑制作用^[31]。此外,研究^[45]发现异硫氰酸酯能够调节致癌物的代谢途径,可选择性的抑制 Phase I 酶活性,同时提高 Phase II 酶活性,从而调节致癌物的代谢途径;异硫氰酸酯可引起细胞凋亡,抑制细胞的增殖再生和分化,作为抑制因子抑制癌症的发生。综上,番木瓜籽中 BITC 具有很强的防治癌症、杀死癌细胞的作用^[46],但其抗癌机制尚未明确统一,就开发相关产品而言,需要在临床试验、毒理评价、用量控制等方面继续探究。

2.4 番木瓜其他部位

番木瓜树皮、花和根中含有一些番木瓜苷、 β -谷甾醇、果糖、半乳糖、木糖醇、木瓜素、木瓜凝乳蛋白酶、肽酶及溶菌酶等活性物质^[2]。在黄疸、抗溶血活性、性病、牙齿酸痛、驱虫药、缓解消化不良、烧伤、出血性痔疮等疾病上具有作用功效,但在关于其抗癌的作用相对研究较少,暂未发现相关文献报道,也尚未形成加工产品,对番木瓜的根、茎、花等部位的开发利用潜力巨大^[47]。

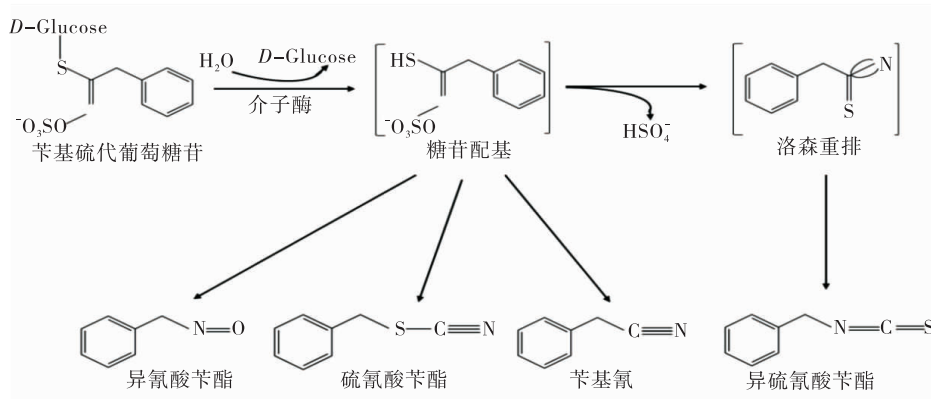


图 2 苄基硫代葡萄糖苷酶解途径及产物^{[40]3-4}

Figure 2 Enzymolysis pathway and product of benzyl glucosinolate

3 展望

番木瓜通常被称为食品,具有不同化合物的独特来源,现阶段对相关物质的生物活性和可能的应用领域进行了系统研究工作,但与其他功能食品相比,需要更多地探究其抗癌作用机制,发挥其抗癌作用;进一步探索其潜在的生物活性物质的抗癌作用及其内在机制;需结合细胞试验和动物研究以及临床试验来确定其对人体不同组织器官的治疗和预防癌症的服用剂量以及所产生的副作用。此外,研究表明由于番木瓜提取物的抗氧化特性而抑制多种癌细胞的生长,但关于高抗氧化活性是否存在高抗癌的效果仍然存在争议,尚未获得确凿证据,不能将推定的抗癌作用仅归因于其生物活性物的抗氧化特性,对其防癌抗癌作用机理的探索是未来研究的重点。

参考文献

- [1] 熊月明, 刘友接, 林燕金. 番木瓜栽培及利用[M]. 北京: 中国农业出版社, 2012: 23.
- [2] KRISHNA K, PARIDHAVI M, PATEL J A. Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of papaya (*Carica papaya* Linn.) [J]. Natural Product Radiance, 2008, 7(4): 364-373.
- [3] MILIND P, GURDITTA. Basketful benefits of papaya[J]. International Research Journal of Pharmacy, 2011, 2(7): 6-12.
- [4] PREETEE J, PRADEEP K, SINGH V K, et al. *Carica papaya* Linn: A potential source for various health problems[J]. Journal of Pharmacy Research, 2010, 3(5): 998-1 003.
- [5] MING Ray, HOU Shao-bin, FENG Yun, et al. The draft genome of the transgenic tropical fruit tree papaya (*Carica papaya* Linnaeus)[J]. Nature, 2008, 452(7 190): 991-996.
- [6] HEWITT H, WHITTLE S, LOPEZ S, et al. Topical use of papaya in chronic skin ulcer therapy in Jamaica[J]. The West Indian Medical Journal, 2000, 49(1): 32-33.
- [7] SOIB H H, ISMAIL H F, HUSIN F, et al. Bioassay-guided different extraction techniques of *Carica papaya* (Linn.) leaves on in Vitro wound-healing activities[J]. Molecules, 2020, 25(3): 517.
- [8] LIM T K. Edible medicinal and non-medicinal plants[J]. The Netherlands, 2012, 1(4): 285-292.
- [9] OTSUKI N, DANG N H, KUMAGAI E, et al. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2010, 127(3): 760-767.
- [10] LUCAS T P. The most wonderful tree in the world: The papaw tree (*Carica Papaia*) [M]. [S.l.]: Carter-Watson Company, 2016: 189.
- [11] AMENTA R, CAMARDA L, DI STEFANO V, et al. Traditional medicine as a source of new therapeutic agents against psoriasis[J]. Fitoterapia, 2000(71): S13-S20.
- [12] 廖灿杰. 番木瓜籽蛋白质功能性质及其应用的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2019: 1-4.
- [13] NGUYEN T T T, SHAW P N, PARAT M O, et al. Anti-cancer activity of *Carica papaya*: A review[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2013, 57(1): 153-164.
- [14] 汪修意, 胡长鹰, 虞兵, 等. 番木瓜中生物活性成分的研究进展[J]. 食品工业科技, 2013, 34(18): 394-398.
- [15] HUANG Wu-yang, CAI Yi-zhong, ZHANG Yan-bo. Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: Potential use for cancer prevention [J]. Nutrition and Cancer, 2009, 62(1): 1-20.
- [16] VAN BREEMEN R B, PAJKOVIC N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene[J]. Cancer Letters, 2008, 269(2): 339-351.
- [17] SOOBRATTEE M A, BAHORUN T, ARUOMA O I. Chemopreventive actions of polyphenolic compounds in cancer[J]. Biofactors, 2006, 27(1/2/3/4): 19-35.
- [18] TANAKA T, SHNIMIZU M, MORIWAKI H. Cancer chemoprevention by carotenoids[J]. Molecules, 2012, 17(3): 3 202-3 242.
- [19] WAHLE K W J, BROWN I, ROTONDO D, et al. Plant phenolics in the prevention and treatment of cancer[M]// Bio-Farms for Nutraceuticals. [S.l.]: Springer, Boston, MA, 2010: 36-51.
- [20] 朱明月. 番木瓜种子提取物异硫氰酸苄酯对肝癌细胞恶性行为的影响及其作用机制[D]. 海口: 海南大学, 2015: 5-10.
- [21] ZHANG Yue-sheng. Cancer-preventive isothiocyanates: measurement of human exposure and mechanism of action[J]. Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2004, 555(1/2): 173-190.
- [22] MELLO V J, GOMES M T R, LEMOS F O, et al. The gastric ulcer protective and healing role of cysteine proteinases from *Carica candamarcensis*[J]. Phytomedicine, 2008, 15(4): 237-244.
- [23] MORIMOTO C. Therapeutic Co Ltd (YSTH-Non-standard) Toudai Tlo Ltd (TOUDNon-standard) Morimoto C (MORI-Individual) Dang NH (DANG-Individual), Cancer prevention and treating composition for preventing, ameliorating, or treating solid cancers, eg lung, or blood cancers, eg lymphoma, comprises components extracted from brewing papaya; USA, WO2006004226-A1[P]. 2008-10-14.
- [24] 秦贞苗, 赖伟勇, 张俊清, 等. 番木瓜籽油的超临界萃取工艺及其脂肪酸组成分析[J]. 广州化工, 2015, 43(18): 50-51.
- [25] RAHMAT A, ROSLI R, ZAIN W, et al. Antiproliferative activity of pure lycopene compared to both extracted lycopene and juices from watermelon (*Citrullus vulgaris*) and papaya (*Carica papaya*) on human breast and liver cancer cell lines[J]. Journal of Medical Science, 2002, 2(2): 55-58.
- [26] NAKAMURA Y, YOSHIMOTO M, MURATA Y, et al.

- Papaya seed represents a rich source of biologically active isothiocyanate[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2007, 55(11): 4 407-4 413.
- [27] GARCÍA-SOLÍS P, YAHIA E M, MORALES-TLALPAN V, et al. Screening of antiproliferative effect of aqueous extracts of plant foods consumed in Mexico on the breast cancer cell line MCF-7 [J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2009, 60(S6): 32-46.
- [28] JAYAKUMAR R, KANTHIMATHI M S. Inhibitory effects of fruit extracts on nitric oxide-induced proliferation in MCF-7 cells[J]. *Food Chemistry*, 2011, 126(3): 956-960.
- [29] HIROSE M, YAMAGUCHI T, KIMOTO N, et al. Strong promoting activity of phenylethyl isothiocyanate and benzyl isothiocyanate on urinary bladder carcinogenesis in F344 male rats[J]. *International Journal of Cancer*, 1998, 77(5): 773-777.
- [30] ADEBIYI A, ADAIKAN P G, PRASAD R N V. Papaya (*Carica papaya*) consumption is unsafe in pregnancy: Fact or fable? Scientific evaluation of a common belief in some parts of Asia using a rat model[J]. *British Journal of Nutrition*, 2002, 88(2): 199-203.
- [31] 朱明月, 李伟, 鲁琰, 等. 番木瓜种子提取物异硫氰酸苄酯对肝癌细胞凋亡的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(16): 2 277-2 284.
- [32] 周骊, 李泽友, 沈文涛, 等. 番木瓜种子中异硫氰酸苄酯(BITC)的抑癌试验[J]. *热带生物学报*, 2012, 3(2): 130-134.
- [33] KHUZHAEV V U, ARIPOVA S F. Pseudocarpaine from *Carica papaya* [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2000, 36(4): 418-418.
- [34] RIVERA-PASTRANA D M, YAHIA E M, GONZÁLEZ-AGUILAR G A. Phenolic and carotenoid profiles of papaya fruit (*Carica papaya* L.) and their contents under low temperature storage[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2010, 90(14): 2 358-2 365.
- [35] JIAO Zhe, DENG Jian-chao, LI Gong-ke, et al. Study on the compositional differences between transgenic and non-transgenic papaya (*Carica papaya* L.) [J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2010, 23(6): 640-647.
- [36] AFZAN A, ABDULLAH N R, HALIM S Z, et al. Repeated dose 28-days oral toxicity study of *Carica papaya* L. leaf extract in Sprague Dawley rats[J]. *Molecules*, 2012, 17(4): 4 326-4 342.
- [37] NISA F Z, ASTUTI M, MURDIATI A, et al. Anti-proliferation and apoptosis induction of aqueous leaf extract of *Carica papaya* L. on human breast cancer cells MCF-7[J]. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2017(20): 36-41.
- [38] HADADI S A, LI Hai-wen, RAFIE R, et al. Anti-oxidation properties of leaves, skin, pulp, and seeds extracts from green papaya and their anti-cancer activities in breast cancer cells[J]. *Journal of Cancer Metastasis Treat*, 2018, 4: 25.
- [39] HUSIN F, YA'AKOB H, RASHID S N A, et al. Cytotoxicity study and antioxidant activity of crude extracts and SPE fractions from *Carica papaya* leaves[J]. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2019, 19: 101-130.
- [40] 赵毅蒙. 番木瓜籽中异硫氰酸苄酯的抑菌机理[D]. 天津: 天津科技大学, 2018.
- [41] 孔永强, 郑华, 张弘, 等. 我国异硫氰酸酯(ITCs)的开发现状及利用前景[J]. *化工进展*, 2011, 30(增刊 1): 291-294.
- [42] LI Meng-sun, ZHU Ming-yue, LI Wei, et al. 270P Benzylisothiocyanate induces apoptosis and inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro [J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(S 9): 1-2.
- [43] TSAI T F, LIN Jin-feng, LIAO Piao-chun, et al. 304 Benzyl isothiocyanate induces reactive oxygen species-mediated autophagy and apoptosis in human prostate cancer cells[J]. *European Urology Supplements*, 2014, 13(1): e304-e304.
- [44] NAKAMURA Y, MIYOSHI N. Cell death induction by isothiocyanates and their underlying molecular mechanisms[J]. *Biofactors*, 2006, 26(2): 123-134.
- [45] 杜依登. 番木瓜籽异硫氰酸酯的制备及其特性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2014: 14-21.
- [46] 朱华平, 赵毅蒙, 李超, 等. 番木瓜籽中异硫氰酸苄酯抗癌抑菌功能研究进展[J]. *现代食品科技*, 2018, 34(3): 270-275.
- [47] 秦臻. 番木瓜的应用价值与开发利用研究进展[J]. *食品工业*, 2017, 38(1): 234-237.

(上接第 204 页)

- [13] BUJALANCE C, JIMÉNEZ-VALERA M, MORENO E, et al. A selective differential medium for *Lactobacillus plantarum* [J]. *Journal of Microbiological Methods*, 2006, 66(3): 572-575.
- [14] 李冬华. 直投式植物乳杆菌发酵剂生产工艺及应用的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2010: 8-9.
- [15] 曹承旭, 郭晶晶, 乌日娜, 等. 植物乳杆菌的生理功能和组学研究进展[J]. *乳业科学与技术*, 2018, 41(1): 33-39.
- [16] DI GIACOMO M, PAOLINO M, SILVESTRO D, et al. Microbial community structure and dynamics of dark fire-cured tobacco fermentation[J]. *Applied & Environmental Microbiology*, 2007, 73(3): 825.
- [17] 李秀妮. 烟叶微生物及其在烟叶发酵和醇化中的作用研究进展[J]. *微生物学通报*, 2019, 46(6): 1 520-1 529.
- [18] 王勇, 王行, 贺广生, 等. 耐高温产淀粉酶芽孢杆菌在烟叶烘烤中降解淀粉的应用研究[J]. *中国烟草学报*, 2017, 23(4): 56-63.
- [19] 郭华诚, 张月华, 李阳光, 等. 烟丝挥发性香味物质与卷烟感官质量的相关性研究[J]. *食品与机械*, 2019, 35(1): 209-212.
- [20] 张蕊. 不同产区烤烟淀粉含量分布特点及与烟味香型和感官质量的关系[D]. 郑州: 河南农业大学, 2011: 19-20.
- [21] 陈颐, 杨虹琦, 杨佳玫, 等. 不同香型烤烟香气前体物特征及其对感官评吸的影响[J]. *云南农业大学学报*, 2016, 31(3): 489-497.