

玛咖酰胺研究进展

陈金金^{1,2}, 赵兵^{1*}

1. 中国科学院过程工程研究所 生化工程国家重点实验室, 北京 100190

2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 玛咖因其丰富的营养价值和多样的药用价值被作为食品和传统药材长期食用。玛咖酰胺为其特征性化合物, 是一系列非极性长链脂肪酸的氮苄基酰胺类化合物, 具有神经保护及神经系统调节等活性。综述了玛咖酰胺的种类, 及其化学合成、检测方法、生物活性的国内外研究进展, 为进一步研究及开发利用提供参考。

关键词: 玛咖; 玛咖酰胺; 药材; 神经保护; 化学合成

中图分类号: R931.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)21-3284-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.028

Research progress on macamides

CHEN Jin-jin^{1,2}, ZHAO Bing¹

1. National Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

2. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) has been used as both food and traditional medicine for centuries for its high nutritional value and multi-medicinal properties. Macamides, the marker compounds of maca, are a series of nonpolar, long chain fatty acid *N*-benzylamides. Most of them have neuroprotective and neuroregulation effects. In this paper, we reviewed the structures of macamides, methods of chemical synthesis, and quantitative determination, and their bioactivities to provide a reference for further research and development.

Key words: *Lepidium meyenii* Walp.; macamides; traditional Chinese medicinal material; neuroprotective; chemical synthesis

玛咖 *Lepidium meyenii* Walp. 为十字花科 (Brassicaceae) 独苣菜属 *Lepidium* L. 一年生草本植物, 原产于南美洲秘鲁的安第斯山区^[1]。因丰富的营养价值与药用价值, 玛咖在安第斯山区具有长期的种植和食用历史。近 20 年来, 许多研究证明了玛咖具有提高人畜生育能力、改善性功能、抑制前列腺增大、抗疲劳、抗抑郁、改善骨质疏松、提高记忆力等作用^[2]。我国于 2002 年开始在云南丽江进行育种和种植实验, 并相继在四川、西藏、新疆、青海等地种植成功。2011 年我国卫生部批准玛咖粉为新资源食品。由于玛咖营养丰富、功效多样以及人们的健康意识日益增强, 近年来玛咖产业规模迅速发展壮大, 进而促进了对玛咖化学成分及其活性的深入研究。玛咖中含有多种次生代谢产物, 玛咖酰胺为目前仅在玛咖中发现的一类化合物^[1-5], 作为玛

咖特有成分而备受关注。自 2000 年起, 已相继有 22 种玛咖酰胺被分离鉴定, 并在合成和检测方法的研究中取得进展。另外, 研究发现该类化合物具有神经细胞保护和神经系统调节等生物活性, 并推测是玛咖提高生育能力的主要活性物质。本文对玛咖酰胺类成分的结构类型、化学合成、检测方法和生物活性的研究进行综述, 并对玛咖这一长期与玛咖酰胺关系密切的成分进行简要讨论。

1 玛咖酰胺种类

至今从玛咖中共分离到 22 种玛咖酰胺 (表 1)。Zheng 等^[6-7]分离得到 20 种玛咖酰胺和玛咖烯, 并推测这 2 类物质为玛咖增强性功能的主要活性成分。2002 年, Muhammad 等^[8]报道了 2 种玛咖酰胺 (4、9), 并给出了 1 种玛咖烯 (23) 的详细质谱及核磁数据。2005 年, Zhao 等^[9]报道了 5 种新玛咖酰

收稿日期: 2015-03-06

基金项目: 国家“863”项目 (2012AA021702-4)

*通信作者 赵兵 Tel: (010)82627059 E-mail: bzhaob@ipe.ac.cn

胺 (5、16、17、19 和 21), 其中化合物 5 通过多键碳氢关系谱 (HMBC) 确认甲氧基的位置为间位。McCollom 等^[4]利用液质联用技术发现了 8 种玛咖酰胺 (3、7、8、10、11、12、13 和 14)。2014 年, Chain 等^[10]在野生型玛咖中分离得到了苄基-二十四

烷酰胺 (22), 以及一种特殊的 3,4-二甲氧基-十六烷酰胺 (6)。在已报道的 22 种玛咖酰胺中, 化合物 4、5、8、10、12、13、14 和 15 在玛咖中的含量较高, 且被多篇文献报道 (表 1), 而其他十几种则含量较低或仅被少量文献报道。

表 1 已报道的玛咖酰胺及玛咖烯
Table 1 Reported macamides and macaenes

编号	化合物名称	结构	相对分子质量	文献
1	<i>N</i> -benzyl-octanamide		233	7,11
2	<i>N</i> -(<i>m</i> -methoxybenzyl)-octanamide		263	11
3	<i>N</i> -benzyl-pentadecanamide		331	4-5
4	<i>N</i> -benzyl-hexadecanamide		345	3-5,8-15
5	<i>N</i> -(<i>m</i> -methoxybenzyl)-hexadecanamide		375	4-5,9-13, 16
6	<i>N</i> -(3,4-dimethoxybenzyl)-hexadecanamide		405	10
7	<i>N</i> -benzyl-heptadecanamide		359	4-5,10
8	<i>N</i> -benzyl-octadecanamide		373	4-5,9-11, 13-14,17
9	<i>N</i> -benzyl-5-oxo-6 <i>E</i> ,8 <i>E</i> -octadecadienamide		383	3,8
10	<i>N</i> -benzyl-9 <i>Z</i> -octadecenamide		371	4-5,10-13
11	<i>N</i> -(<i>m</i> -methoxybenzyl)-9 <i>Z</i> -octadecenamide		401	4-5
12	<i>N</i> -benzyl-9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -octadecadienamide		369	4-5,10-13
13	<i>N</i> -(<i>m</i> -methoxybenzyl)-9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -octadecadienamide		399	4-5,10-13
14	<i>N</i> -benzyl-9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i> -octadecatrienamide		367	4-5,10-13
15	<i>N</i> -(<i>m</i> -methoxybenzyl)-9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i> -octadecatrienamide		397	4-5,10-13
16	<i>N</i> -benzyl-9-oxo-12 <i>Z</i> -octadecenamide		385	9
17	<i>N</i> -benzyl-9-oxo-12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i> -octadecadienamide		413	9

续表 1

编号	化合物名称	结构	相对分子质量	文献
18	<i>N</i> -benzyl-9,16-dioxo-10 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -octadecatrienamide		395	6
19	<i>N</i> -benzyl-13-oxo-9 <i>E</i> ,11 <i>E</i> -octadecadienamide		383	9
20	<i>N</i> -benzyl-16(<i>S</i>)-hydroxy-9-oxo-10 <i>E</i> ,12 <i>E</i> ,14 <i>E</i> -octadecatrienamide		397	6
21	<i>N</i> -benzyl-15 <i>Z</i> -tetracosenamide		427	9-10
22	<i>N</i> -benzyl-tetracosanamide		429	10
23	5-oxo-6 <i>E</i> ,8 <i>E</i> -octadecadienoic acid		294	3,8

目前国内对玛咖酰胺成分分析的报道甚少, 如从国产玛咖中分离鉴定玛咖酰胺^[13-14], 但结构解析结果存在差异, 如 m/z 398 $[M+H]^+$ 的化合物分别被解析为对羟基-苄基-5-酮-6*E*,8*E*,10*E*-十八碳三烯酰胺和间甲氧基-苄基-9*Z*,12*Z*,15*Z*-十八碳三烯酰胺。

2 玛咖酰胺合成和检测方法

2.1 玛咖酰胺合成

玛咖酰胺在玛咖中的量极低, 种类较多且结构相似, 分离制备具有一定困难。通过结构分析发现, 玛咖酰胺是由苄胺或间甲氧苄胺与相应的脂肪酸通过肽键相连的结构, 这使得尝试通过化学合成的方法得到玛咖酰胺成为可能。

目前报道的化学合成方法分别是酰氯法和缩合试剂法。酰氯法是利用活泼的脂肪酸酰氯与苄胺在乙醚中反应, 如 McCollom 等^[4]分别利用棕榈酰氯和油酰氯与苄胺反应生成苄基-十六烷酰胺 (**4**) 和苄基-油酰胺 (**10**), 产物均具有较高纯度和产率, 但该方法受限于商业化的高纯度脂肪酸酰氯种类较少, 无法应用于所有种类玛咖酰胺的合成。缩合试剂法是目前应用最广的形成酰胺键的方法, 在缩合试剂的作用下, 羧基与氨基组分混合, 中间体无需分离直接进行反应生成酰胺键, 高效简单。Zhao 等^[9]利用 *N,N'*-二环己基碳二亚胺 (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, DCC) 在 4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP) 的催化作用下合成了苄基-15*Z*-二十二烯酰胺 (**21**)。Esparza 等^[11]同样采用 DCC 进行酰胺键的合成, 但催化剂选用了吡咯烷基吡啶 (pyrrolidinopyridine, PPy), 此催化剂催化能力比 DMAP 更强^[18]。由于 DCC 在反

应中生成的二环己基脲 (*N,N'*-dicyclohexylurea, DCU) 在大多数有机溶剂中微溶, 通过重结晶或柱色谱等方法都很难除去, 因此对 DCC 进行结构改造, 开发出了副产物脂溶性很好的羰基二咪唑 (*N,N'*-carbonyldiimidazole, CDI)。Wu 等^[17]使用 CDI 作为缩合剂, 并采用 DMAP 催化反应。这几种缩合试剂法均适合玛咖酰胺化学合成, 但反应产物需通过硅胶柱色谱进行纯化, 但由于产物结构不同, 溶解性等化学性质差异较大而导致得率差异较大。因此, 目前仍缺乏简单有效且无需复杂纯化过程的玛咖酰胺化学合成方法。

2.2 玛咖酰胺检测方法

玛咖酰胺的检测均采用高效液相法 (HPLC)。Genzera 等^[3]利用 C_{12} 色谱柱在 210 nm 波长下检测了化合物 **4**、**9** 和 **23**。但之后的玛咖酰胺分离检测则均采用了反相 C_{18} 色谱柱。McCollom 等^[4]和 Uchiyama 等^[5]分别利用反相 C_{18} 色谱柱, 各含 0.005% 三氟乙酸的乙腈和水为流动相 (80%~100% 乙腈), 在 30 min 内, 210 nm 检测波长下成功分离到 11 种和 12 种玛咖酰胺。此外, 还有以 65% 乙腈洗脱的液相条件^[11]。总之, 玛咖酰胺的液相分离检测方法较为简单成熟, 但应根据所选用色谱柱及样品不同适当调整检测条件。

3 玛咖酰胺生物活性

3.1 提高性功能和生育能力

2000 年, Zheng 等^[6]在动物实验中发现玛咖脂类提取物能显著提高小鼠和大鼠的性功能, 首次提出玛咖酰胺的概念, 并推测玛咖酰胺可能是玛咖提

高性功能的活性物质,但并未能提供直接证据证实这一推论。McCollom等^[4]认为玛咖酰胺水溶性差,而Gonzales等^[19]曾发现玛咖水提物同样可以提高小鼠性功能,从而推测玛咖酰胺不是该活性物质。2011年,Gonzales等^[20]的专利中曾提到化合物**4**和**9**对精子发生并无显著作用,但笔者未能找到相关实验数据。此外,郑茜等^[21]阐述了其合成的玛咖酰胺类似物9Z-N-(4-氯-苄基)-十八碳烯酰胺和9Z,12Z-N-(4-氯-苄基)-十八碳二烯酰胺具有提高性功能和治疗男性勃起功能障碍的作用。总之,目前对玛咖酰胺是否具有提高性功能和生育能力的活性还存在争议。

3.2 神经保护作用

Rubio等^[22-23]报道了黑玛咖的水提物和醇提物可显著修复记忆损伤。Lewis等^[16]和Alquraini等^[24]利用体内外实验验证了玛咖戊烷提取物和玛咖酰胺单体(**4**、**5**和**10**)的神经保护作用,发现化合物**5**通过抵抗 β 样淀粉肽(A β peptide)产生的细胞毒性,而非通过抑制细胞凋亡或抗氧化作用,产生神经细胞保护作用。 β 样淀粉肽在脑部细胞外沉积形成脑部斑块,会造成记忆损伤进而导致阿尔茨海默病的发生,而玛咖酰胺可显著抑制 β 样淀粉肽引起的细胞毒性从而起到神经保护的作用,而化合物**4**和**10**没有该作用,其原因有待进一步研究。

3.3 神经调节作用(镇痛、抗抑郁、抗焦虑)

Pino-Figueroa等^[25]报道了玛咖酰胺的脂肪酸水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)抑制作用。FAAH是内源性大麻素信号的水解终止剂,主要水解脂和醇类的酰胺,如大麻素、油酰胺、2-AG(2-arachidonoylglycerol)、N-酰基乙醇酰胺、N-酰基酰胺等。当FAAH受到抑制,大麻素等的量在cannabinergic系统突触中累积增加,从而提高内源性大麻素系统的活性。玛咖酰胺通过抑制FAAH调节神经递质释放而作用于中枢神经系统,可能会对焦虑、抑郁和疼痛等产生治疗作用。随后研究论证了不同结构的玛咖酰胺、合成的玛咖酰胺类似物以及从玛咖及赛菊芋变种*Heliopsis helianthoides* var. *scabra* Dunal中分离得到的氮-烷酰胺(N-alkylamide)的FAAH抑制作用,研究发现在多种玛咖酰胺中,具有不饱和双键的化合物**10**~**15**具有较高的FAAH抑制作用,其抑制作用显示了显著的时间和剂量依赖性,且这种抑制是不可逆或极缓慢可逆的^[17,26-27]。

3.4 改善骨质疏松作用

Zhang等^[28]报道了连续ig玛咖乙醇提取物,能显著提高卵巢切除大鼠的腰椎骨密度和股骨中的钙量,可调节骨质吸收和新骨的形成。表明玛咖酰胺能显著提高卵巢切除的SD大鼠的股骨骨密度、骨重、骨灰重、骨磷和骨钙等,具有增加骨密度,防治骨质疏松的作用^[29]。

4 玛咖烯

玛咖烯在许多玛咖研究文献中被频繁与玛咖酰胺一同提及。玛咖酰胺为一系列结构类似的化合物,但玛咖烯目前仅有一种被分离鉴定,其实质上是一种具有酮基的不饱和脂肪酸(**23**)。大部分研究中的玛咖烯指的是化合物**23**,但也有少数研究者将油酸、亚油酸和亚麻酸等归类为玛咖烯^[13]。由于油酸、亚油酸和亚麻酸等在植物中普遍存在,不具备玛咖特征性,因此,笔者认为不应将其归为玛咖烯一类。此外,近年来多采用HPLC及MS法分析玛咖酰胺及玛咖烯类化合物^[5,10,13],但目前并无有关化合物**23**的生物活性的报道。因此,建议终止玛咖烯这一名词的使用^[17]。

5 结语

近年来,玛咖消费量在我国增长迅猛。玛咖酰胺作为仅在玛咖中被发现的特征性化合物^[1-5],以及其不断被揭示出的神经保护、神经调节等重要生物活性,使其备受关注。由于地理环境的差异,不同地区、不同国家种植的玛咖是否含有不同种类的玛咖酰胺,其量是否差异巨大,玛咖酰胺是否还具有其他重要的生物活性,这些问题都需要进行深入的研究和探讨。

参考文献

- [1] Wang Y L, Wang Y C, McNeil B, *et al.* Maca: An Andean crop with multi-pharmacological functions [J]. *Food Res Int*, 2007, 40(7): 783-792.
- [2] Gonzales G F. Ethnobiology and ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a plant from the Peruvian highlands [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2012, 2012: 1-10.
- [3] Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, *et al.* Chemical profiling and standardization of *Lepidium meyenii* (maca) by reversed phase high performance liquid chromatography [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(7): 988-991.
- [4] McCollom M M, Villinski J R, McPhail K L, *et al.* Analysis of macamides in samples of maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS [J]. *Phytochem Anal*,

- 2005, 16(6): 463-469.
- [5] Uchiyama F, Jikyo T, Takeda R, *et al.* *Lepidium meyenii* (maca) enhances the serum levels of luteinising hormone in female rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(2): 897-902.
- [6] Zheng B L, He K, Kim C H, *et al.* Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats [J]. *Urology*, 2000, 55(4): 598-602.
- [7] Zheng B L, Kim C H, Wolthoff S, *et al.* Compositions and methods for their preparation from *Lepidium*: WO Patent, WO/00/51548 [P]. 2000-09-08.
- [8] Muhammad I, Zhao J P, Dunbar D C, *et al.* Constituents of *Lepidium meyenii* 'maca' [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(1): 105-110.
- [9] Zhao J P, Muhammad I, Dunbar D C, *et al.* New alkalamides from maca (*Lepidium meyenii*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(3): 690-693.
- [10] Chain F E, Grau A, Martins J C, *et al.* Macamides from wild 'maca', *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae) [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 8: 145-148.
- [11] Esparza E, Kofer W, Bendezú Y, *et al.* *Fast Analysis of Maca Bioactive Compounds for Ecotype Characterization and Export Quality Control* [C]. Lima: 15th Triennial International Society for Tropical Root Crops (ISTRIC) Symposium, 2009.
- [12] Vu H. *Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibitors: Discovery in Lepidium meyenii (Maca) Extracts* [C]. Utah: Proceedings of The National Conference on Undergraduate Research (NCUR), 2012.
- [13] 朱财延, 李炳辉, 罗成员, 等. 高效液相色谱-质谱法分析植物玛咖中的玛咖烯和玛咖酰胺 [J]. *分析仪器*, 2014(5): 44-49.
- [14] 高大方, 张泽生. 新资源食品玛咖中功能成分的UPLC-MS/MS研究 [J]. *安徽农业科学*, 2013(2): 830-832.
- [15] Choi E H, Kang J I, Cho J Y, *et al.* Supplementation of standardized lipid-soluble extract from maca (*Lepidium meyenii*) increases swimming endurance capacity in rats [J]. *J Funct Foods*, 2012, 4(2): 568-573.
- [16] Lewis S, Pino-Figueroa A. Neuroprotective effects of Maca extract and macamides against amyloid β peptide induced neurotoxicity in B-35 neuroblastoma cells [J]. *FASEB J*, 2013, 27: 662.19.
- [17] Wu H, Kelley C J, Pino-Figueroa A, *et al.* Macamides and their synthetic analogs: Evaluation of *in vitro* FAAH inhibition [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(17): 5188-5197.
- [18] 黄量, 吴克美, 孟佳克, 等. 高效酰化催化剂——4-二甲氨基吡啶的合成 [J]. *化学试剂*, 1982, 4(4): 193-195.
- [19] Gonzales G F, Ruiz A, Gonzales C, *et al.* Effect of *Lepidium meyenii* (maca) roots on spermatogenesis of male rats [J]. *Asian J Androl*, 2001, 3(3): 231-233.
- [20] Gonzales R, Francisco G, Gonzales A, *et al.* Compositions of atomized or lyophilized maca (*Lepidium meyenii*) extracts and atomized or lyophilized yacon (*Smallanthus sanchifolius*) extracts as adjuvants in the treatment of different conditions: US, US7985434 B2 [P]. 2011-07-26.
- [21] 郑茜, 李平亚, 张庆贺, 新型玛卡酰胺类化合物及其合成方法和其药物用途: 中国, CN 103980146 A [P]. 2014-08-13.
- [22] Rubio J, Dang H, Gong M, *et al.* Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(10): 1882-1890.
- [23] Rubio J, Yucra S, Gasco M, *et al.* Dose-response effect of black maca (*Lepidium meyenii*) in mice with memory impairment induced by ethanol [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2011, 21(8): 628-634.
- [24] Alquraini A, Waggas D, Böhlke M, *et al.* Neuroprotective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) and macamides against amyloid-beta (25-35) induced toxicity in B-35 neuroblastoma cells [J]. *FASEB J*, 2014, 28(1): 657.13.
- [25] Pino-Figueroa A J, Vu H, Wu H, *et al.* Fatty acid amide hydrolase(FAAH) inhibitors in the plant *Lepidium meyenii* (maca) [A] // *Proceedings of the National Conference of Undergraduate Research 2012* [C/OL]. <http://www.ncurproceedings.org/ojs/index.php/NCUR2012/article/view/135>.
- [26] Hajdu Z, Nicolussi S, Rau M, *et al.* Identification of endocannabinoid system-modulating *N*-alkylamides from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(7): 1663-1669.
- [27] Almukadi H, Wu H, Böhlke M, *et al.* The macamide *N*-3-methoxybenzyl-linoleamide is a time-dependent fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(2): 333-339.
- [28] Zhang Y, Yu L, Ao M, *et al.* Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105(1/2): 274-279.
- [29] 余龙江, 刘浩, 金文闻, 等. 天然玛咖酰胺类化合物在制备增加骨密度产品中的应用: 中国, CN 103585138 A [P]. 2014-02-19.