

# 棉籽酚(Gossypol)毒性文獻摘要

## 一、前言：

棉籽酚為一種四個苯環所構成的多酚類，自然存在於大部分的棉花葉子、莖、花以及種子中，其中以種子的含量最多，可高達 10% (0.1-100 g/kg)。棉籽酚為植物抗毒素，用以保護棉花免於蟲害或病菌侵襲。結構上，棉籽酚可分為(+)和(-)兩種具有光學的鏡像異構物，(+)棉籽酚和(-)棉籽酚通常共同存在棉花中，而大部分情況下(+)棉籽酚會稍微多一點(28-30)，棉籽酚的這兩種鏡像異構物有明顯不同的生物效應，(-)棉籽酚的毒性較高(31-34)，一般研究是使用異構物混合型(±)棉籽酚。

棉籽酚在加工處理時，可能會與蛋白質結合而形成不具活性的物質。依照中華民國國家標準(CNS)食用棉籽油規範，粗原油需經過規定之加工步驟製成精製油。食用棉籽油經過精煉過程處理，可去除大部分的棉籽酚，其游離棉籽酚為偵測不到。食品法典委員(Codex)會於 1968 年會議結論中提及棉籽油在精煉過後並不會造成問題。但是如果精煉不完全，棉籽酚還是殘留於棉籽油中，而且於精煉過程中加熱，會將棉籽酚轉變成溶解度較差、毒性較低的(+)棉籽酚 (26)。

## 二、毒性或對健康之影響

許多研究均顯示不同動物暴露於棉籽酚的毒性具有差異性反應。一般而言，單胃動物如豬對於棉籽酚較為敏感而反芻類動物因體內發酵作用具有某種程度的棉籽酚解毒效果。研究指出餵食羊含有高達 30% 棉籽粕的食物，並無具體棉籽酚中毒證據 (澳洲，2008)。

### (一) 急性毒性試驗：(EFSA, 2009)

LD<sub>50</sub> (大鼠，口服)：2,400 mg/kg 體重。

LD<sub>50</sub> (小鼠，口服)：500 mg/kg 體重。

LD<sub>50</sub> (兔，口服)：350 mg/kg 體重。

LD<sub>50</sub> (豬，口服)：550 mg/kg 體重。

LD<sub>50</sub> (天竺鼠，口服)：280 mg/kg 體重。

## (二) 基因毒性試驗：

根據 EFSA(2009)的評估，棉子酚並不具有基因毒性。

## (三) 生殖(reproductive)毒性試驗：

### \*男性生殖毒性：

在江蘇省某村落於 1930-1940 年間都沒有孩童出生，此不孕事件與大規模的棉花油被棉籽酚污染而被人類誤食有關。另外，於 1960 年間，湖北及河北省農夫曾食入未經過加熱處理的自製棉籽油而造成疲勞和臉部及其他身上灼熱感。曾有一段時間，棉籽酚被用來當做避孕產品。曾以棉籽酚進行男性避孕之人體試驗，共 151 名受試者服用異構物混合型(±) 棉籽酚每天每公斤 0.24 毫克，12 or 16 週後，再繼續服用每天每公斤 0.12 或 0.17 毫克長達 40 週。試驗結果 81 位受試者的精子生成被抑制。停止使用 12 個月後只有 51% 受試者的精子數恢復正常，且所有發生精索靜脈曲張之受試者均無法恢復生成精子之能力(39)。

### \*女性生殖毒性：

在中國流行病學研究指出，女性吃了家中自製的棉籽油後，會造成月經經期不規律和子宮停止發育。在人體試驗中觀察到女性每日口服 20 mg 棉籽酚持續兩三個月之後，改服用每週 40 mg 棉籽酚持續四到五個月後，會造成子宮內膜組織異位、子宮出血和月經經期不規律(35-37)。動物研究也發現特別對單胃動物 (monogastric) 會干擾動情週期、懷孕以及胚胎生成。

## (四) 發育毒性和胚胎毒性：

在小鼠懷孕期間(18 天)餵食 60 or 120 mg/kg 體重的棉籽酚會造成懷孕期間體重下降、子代生長遲緩和胎兒死亡。但也有研究指出，在大鼠懷孕期間餵食 10 or 20 mg/kg 體重的棉籽酚會造成並不造成任何副作用(38)。

### (五) 體內代謝與排泄：(EFSA, 2009)

棉籽酚經腸胃道吸收後，在肝臟以葡萄糖醛酸化作用、硫酸化作用及氧化作用方式代謝。Wu (36)人於 1989 年發現棉籽酚所分布的器官以肝臟最高，少部分的含量發現於脾臟、肺、血液與腎中，最後大部份皆經由糞便排出。成人口服(+)棉籽酚之半衰期約為 133 hrs、(-)棉籽酚為 4.6 hrs、異構物混合型(±)棉籽酚為 286 hrs。

### (六) 致癌性：

IARC 尚未對棉籽酚做出致癌性之分類評估 (IARC, 2012)。

## 三、各國法規：

### 台灣 (衛服部，2012；農委會，2012)

- \*目前台灣尚未針對棉籽酚訂定相關食品限量標準。
- \*依照衛服部公告，棉籽油為可供食品使用原料。
- \*農委會規定飼料用棉籽粕中游離棉籽油酚最高含量為 0.04%。

### 歐盟(EU, 2010)

\*當作動物飼料的游離棉籽酚的限量如下表所述：

動物飼料的產品	最大游離棉籽酚限量mg/kg (當水分含量在12%)
飼料原料(除了以下兩項原料)	20
棉花籽	5000
棉籽粕 cottonseed cake	1200
完整飼料(除了下類動物)	20
成牛	500
綿羊及山羊	300
家禽(除了下蛋雞外)和犢牛	100
兔子和豬(除了小豬以外)	60

### 美國(U.S.FDA, 2012; California, 2008)

- \*烤部分脫脂熟棉子粉的游離棉籽酚含量不得超過450 ppm。
- \*可供人類使用之變性棉花籽製品的的游離棉籽酚含量不得超過450 ppm。

---

\*根據加州法規，低棉籽酚棉籽粕，無論是以機器或溶劑提取而成的，其游離棉籽酚含量均不得超過 0.04%。

---

#### 中國(2006)

---

\*中華人民共和國衛生部發布之食用植物油衛生標準，棉籽油中油離棉籽酚含量不得超過 0.02 %。

---

#### Codex (Codex, 1981; 1989)

---

\*棉花籽作成的蛋白粉(蛋白質含量在 40-65%之間);棉花籽作成的濃縮蛋白以及棉花籽作成的分離蛋白，其游離棉籽酚含量不得超過 0.065 % (以乾基計)。

\*但在現有的 Codex 規範中，1989 年所訂定之植物性蛋白產品中已無相關資訊。

---

#### 四、參考文獻

1. 中國岳陽市誌，2009。食品衛生管理-糧油衛生。  
<http://www.yysqw.gov.cn/> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
2. 中國徽州，2007。糧油類食品的鑑別方法-食用植物油。  
<http://www.huizhouqu.gov.cn/> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
3. 中華人民共和國國家質量監督檢驗檢疫總局，2010。食用植物油產品質量國家監督抽查公告。
4. 中華人民共和國衛生部，2006。食用植物油衛生標準 GB 2716-2005。  
<http://www.moh.gov.cn/> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
5. 農委會，2009。飼料及飼料添加物詳細品目。
6. 衛生署，2008<sup>a</sup>。可供食品使用原料。
7. 衛生署，2008<sup>b</sup>。食品衛生管理法暨施行細則與解釋。
8. 澳洲，2002。The biology and ecology of cotton (*Gossypium hirsutum*) in Australia <http://www.health.gov.au/> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
9. 澳洲，2008。The biology of *Gossypium hirsutum* L and *Gossypium barbadense* L (cotton) <http://www.health.gov.au/> (最後檢視日期 2012 年 05 月)

10. California, 2008. California code of regulation. Article 14 Cottonseed products. <http://www.cdffa.ca.gov> (最後瀏覽日期為 2012 年 5 月)
11. Codex, 1968. Codex committee on fats and oils. Report of fourth session 24th April- 28th April 1967. ALINORM 68/11
12. Codex, 1989. Codex Committee on Vegetable Proteins. CODEX STAN 174-1989 (最後檢視日期 2012 年 05 月)
13. EFSA, 2008. Gossypol as undesirable substance in animal feed. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *The EFSA Journal*. 908 pp.1-55.
14. EPA, 2004. EPA Review of Additional Product Characterization and Human Health Data in Support of the Section 3 Application for the Mycogen Brand Cry1F (synpro)/Cry1Ac (synpro) Construct 281/3006 Cotton. pp. 1-5
15. EU, 2003<sup>a</sup>. Opinion of the scientific committee on animal nutrition on undesirable substances in feed.
16. EU, 2003 b. 2010/6/EU. <http://eur-lex.europa.eu> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
17. EU 2008. Rapid alert system for food and feed. 2008 weekly overview report. – Week 14. <http://ec.europa.eu/>(最後檢視日期 2012 年 05 月)
18. FAO, 2009. Animal feed resources information system. *Gossypium spp.* <http://www.fao.org> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
19. NSC, 2006. 基因工程改良之無毒棉花可解決糧食問題。
20. OCDE, 2004. Consensus document on compositional considerations for new varieties of cotton (*Gossypium hirsutum* and *Gossypium barbadense*): Key food and feed nutrients and anti-nutrients. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 11.
21. USDA, 2005. Gossypol pathway in cotton: stereospecific biosynthesis of (+)-gossypol in moco cotton. <http://www.ars.usda.gov> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
22. USDA, 2009<sup>a</sup>. Technology reduces gossypol in cotton seed. <http://www.ars.usda.gov> (最後檢視日期 2012 年 05 月)

23. USDA, 2009<sup>b</sup>. Cotton and wool outlook. <http://www.ers.usda.gov>  
(最後檢視日期 2012 年 05 月)
24. USDA, 2009<sup>c</sup>. Oil crops outlook. <http://www.ers.usda.gov> (最後檢視日期 2012 年 05 月)
25. U.S. FDA, 2008 . Code of federal regulations. <http://www.fda.gov>  
(最後瀏覽日期為 2012 年 5 月)
26. Gallup, Willis D., 1928: Relation of d-gossypol to the toxicity of some cottonseed products. *Indust & Eng Chem*: 59-63
27. Gossypol as undesirable substance in animal feed  
Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain  
*The EFSA Journal* (2008) 908, 1-55
28. Jaroszewski JW, Strøm-Hansen T, Hansen SH, Thastrup O and Kofod H, 1992b. On the botanical distribution of chiral forms of gossypol. *Planta Med.* 58, 454-458.
29. Stipanovic RD, Puckhaber LS, Bell AA, Percival AE and Jacobs J, 2005. Occurrence of (+)-and (-)-gossypol in wild species of cotton and in *Gossypium hirsutum* var. marie galante (Watt) Hutchinson. *J. Agr. Food Chem.* 53, 6266-6271.
30. Stipanovic RD, Puckhaber LS and Bell AA, 2006. Ratios of (+)- and (-)-gossypol in leaves, stems, and roots of selected accessions of *Gossypium hirsutum* var. marie galante (Watt) Hutchinson. *J. Agr. Food Chem.* 54, 1633-1637.
31. Band V, Hoffer AP, Bands H, Rhinehardt AE, Knapp RC, Matlin SA and Anderson DJ, 1989. Antiproliferative effect of gossypol and its optical isomers on human reproductive cancer cell lines. *Gynecol. Oncol.* 32, 273-277.
32. Benz CC, Keniry MA, Ford JM, Townsend AJ, Cox FW, Palayoor S, Matlin SA, Hait WN and Cowan KH, 1990. Biochemical correlates of the antitumor and antimitochondrial properties of gossypol enantiomers. *Mol. Pharmacol.* 37, 840-847.
33. Blackstaffe L, Shelley MD and Fish RG, 1997. Cytotoxicity of gossypol enantiomers and its quinone metabolite gossypolone in melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 7, 364-372.
34. Shelley MD, Hartley L, Fish RG, Groundwater P, Morgan JJG, Mort D, Mason M and Evans A, 1999. Stereo-specific cytotoxic effects of gossypol enantiomers and gossypolone in tumor cell lines. *Cancer Lett.* 135, 171-180.

35. Randel RD, Chase CC and Wyse SJ, 1992. Effects of gossypol and cottonseed products on reproduction of mammals. *J. Anim. Sci.* 70, 1628-1638.
36. Wu D, 1989. An overview of the clinical pharmacology and therapeutic potential of gossypol as a male contraceptive agent in gynaecological disease. *Drugs* 38, 333-341.
37. Zhu PD, 1984. Electron microscopic observations on the effect of gossypol on the human endometrium. *Zhonghua Fu Chan Ke. Za Zhi.* 19, 246-249, 258.
38. Beaudoin AR, 1985. The embryotoxicity of gossypol. *Teratology* 32, 251-257.
39. Coutinho EM, Athayde C, Atta G, Gu ZP, Chen ZW, Sang GW, Emuveyan E, Adekunle AO, Mati J, Otubu J, Reidenberg MM and Segal SJ, 2000. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study. *Contraception* 61, 61-67

