

膳食酚类物质抗炎活性与干预炎症信号通路机制研究进展

赵钜阳^{1*}, 姚恒喆², 李玉奇¹, 李越¹, 王鹏宇¹

(1. 哈尔滨商业大学旅游烹饪学院, 黑龙江哈尔滨 150030)

(2. 青岛酒店管理职业技术学院烹饪学院, 山东青岛 266100)

摘要: 水果、蔬菜、谷物、香料和草药中富含膳食多酚, 这些多酚物质对植物的营养价值和生物活性具有重要影响。多酚可与多糖、蛋白质、磷脂等大分子物质产生相互作用并影响二者的活性及生物可利用度。炎症是机体应对刺激的一种防御反应, 过度反应易对人体产生危害。多酚可以通过清除氧自由基、改变细胞氧化还原状态、抗脂质过氧化、抑制中性粒细胞的外渗、减少炎症因子生成等多个方面达到抗炎效果。膳食多酚主要存在于蔬菜、坚果、茶、可可之中, 近年来, 多酚通过与各种受体相结合干预相关炎症疾病的机制成为了一个研究热点。该文概述了常见膳食多酚对治疗炎症性疾病的积极作用, 总结了膳食多酚的抗炎活性以及其参与炎症反应的分子机制, 归纳了不同多酚的特异性受体、结合位点及多酚干预的炎症信号通路, 有望为多酚抗炎机制的深入研究提供思路, 为开发多酚功能性食品提供理论依据。

关键词: 膳食多酚; 炎症; 炎症信号通路; 抗炎活性

文章编号: 1673-9078(2024)10-398-408

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.10.0603

Progress of Research on the Anti-inflammatory Activity of Dietary Polyphenols and the Mechanisms whereby they Affect Inflammatory Signaling Pathways

ZHAO Juyang^{1*}, YAO Hengzhe², LI Yuqi¹, LI Yue¹, WANG Pengyu¹

(1. College of Tourism and Cuisine, Harbin University of Commerce, Harbin 150030, China)

(2. Culinary Art Department, Qingdao Vocational and Technical College of Hotel Management, Qingdao 266100, China)

Abstract: Fruits, vegetables, grains, spices, and herbs are rich sources of dietary polyphenols. These polyphenols are closely associated with the nutritional value and biological activity of plants. Polyphenols can interact with polysaccharides, proteins, phospholipids, and other macromolecular substances and affect their activity and bioavailability.

引文格式:

赵钜阳,姚恒喆,李玉奇,等.膳食酚类物质抗炎活性与干预炎症信号通路机制研究进展[J].现代食品科技,2024,40(10):398-408.

ZHAO Juyang, YAO Hengzhe, LI Yuqi, et al. Progress of research on the anti-inflammatory activity of dietary polyphenols and the mechanisms whereby they affect inflammatory signaling pathways [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(10): 398-408.

收稿日期: 2023-05-20

基金项目: 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划项目 (UNPYSCT-2020213); 哈尔滨商业大学校级教学改革与教学研究项目 (HSDJY202127Z)

作者简介: 赵钜阳 (1987-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 大豆蛋白加工, 烹饪科学, E-mail: zhaojuyang1987@163.com

Inflammation is a defense response of the body to stimuli; excessive inflammatory responses can easily harm the human body. Polyphenols exert anti-inflammatory effects by scavenging oxygen free radicals, changing the redox state of cells, preventing lipid peroxidation, inhibiting neutrophil extravasation, and suppressing the production of inflammatory factors. Dietary polyphenols are predominantly found in vegetables, nuts, tea, and cocoa. In recent years, the mechanism whereby polyphenols mediate the occurrence of related inflammatory diseases by binding with various receptors has become a research hotspot. This paper summarizes the positive effects of dietary polyphenols on the treatment of inflammatory diseases, the anti-inflammatory activity of dietary polyphenols, the molecular mechanism underlying their involvement in inflammatory responses, the specific receptors and binding sites of different polyphenols, and the inflammatory signaling pathways affected by polyphenols. The findings of the present study will provide insights for further research on the mechanisms underlying the anti-inflammatory activity of polyphenols and a theoretical basis for the development of polyphenol-rich functional foods.

Key words: dietary polyphenols; inflammation; inflammatory signaling pathways; anti-inflammatory activity

炎症是活体组织应对损伤因子攻击人体自身组织时所发生的防御反应^[1]，这种应激反应会损害机体器官，导致肿瘤的发生及大量慢性疾病的产生^[2]。为防止炎症因子在人体中过度反应危害健康，研究人员研制出非甾体药物以缓解身体炎症^[3-5]。但非甾体药物在临床中易导致黏膜屏障受损、缺血；胃十二指肠溃疡出血、穿孔及肾功能衰竭等不良后果^[6-8]，因此将不具有副作用的植物活性物质用于炎症类疾病的治疗成为近几年的研究热点。研究者们^[9,10]总结发现植物中含有的活性多酚对炎症引发的疾病具有预防作用，这些植物性多酚还可与人体胰蛋白酶和胃蛋白酶结合并改变其结构，影响胃肠消化功能，缓解动物肠道损伤^[11]，此外多酚类物质还能增加与肠道紧密连接蛋白的丰度，改善肠黏度蛋白的表达，调节机体免疫力及代谢^[12]。赵月^[13]实验证明核桃多酚可与小鼠体内 Toll 蛋白受体（Toll-like Receptors, TLR）受体结合抑制脾淋巴细胞中 TLRs 的过表达降低马拉硫磷和毒死蜱的危害。

炎症通常受机体调节，包括炎症细胞因子和介质分泌调节。由于这些因子能显著促进炎症的发生，人们普遍认为下调这些因子分泌可能有助于炎症相关疾病的治疗。一些炎症介质，如血管活性胺等；花生四烯酸代谢物前列腺素（如 PGE₂）、白三烯等，会使血管系统发生显著变化，包括通透性增加、血管舒张、血流速度减慢，最后导致白细胞的聚集和外渗。白细胞，特别是粒细胞分泌肿瘤坏死因子（TNF- α ）、白介素（IL-6、IL-1 β ）等细胞因子，促进其他炎症介质的分泌，使巨噬细胞聚集到炎症部位，进而导致病情恶化。研究发现多酚可以通过清除氧自由基、改变细胞氧化还原状态、抗脂质过氧化、抑制中性粒细胞的外渗和减少炎症因子的生

成达到抗炎效果。多酚种类繁多，其抗炎机制不尽相同，因此本文从不同种类的多酚出发，综述了其对于炎症性疾病的影响及其机制的研究现状。

1 引言

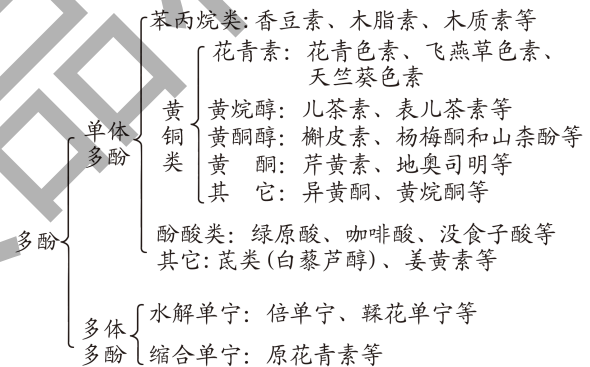


图 1 多酚类物质主要分类

Fig.1 Main classification of polyphenols

多酚又名植物单宁，广泛存在于植物性食物中，富含类黄酮和单宁酸，自然界目前发现的多酚有八千多种，膳食多酚主要存在于蔬菜、坚果、茶、可可之中。近年，多酚因具有调节氧化和炎症应激、改变宏量营养素消化、调节肠道菌群等作用成为食品和医学领域的研究热点^[14]。多酚种类繁多，根据其结构组成可被分为单体多酚和多体多酚^[15]，其中单体多酚可分为苯丙烷类、黄酮类、酚酸类等；多体多酚可分为水解单宁及缩合单宁^[16]，具体分类及代表如图 1 所示。Amani 等^[17]研究发现膳食黄酮多酚具有抗炎作用，如槲皮素可以降低酪氨酸激酶活性，抑制其参与的从非恶性成纤维细胞到肉瘤细胞的转变及肿瘤细胞增殖的过程，起到抗癌作用。唐旭等^[18]也发现槲皮素可以上调沉默信

息调控因子，抑制促炎反应，改善大鼠结肠炎性损伤。丁林芬等^[19]提取分离了紫玉兰中的苯丙烷类多酚——木脂素化合物，其中有5种可以抑制脂多糖（Lipopolysaccharide, LPS）诱导的小鼠巨噬细胞释放炎症介质NO。Barreiro等^[20]的进一步研究发现这些膳食多酚主要是通过与受体结合而发挥抗炎或抗氧化作用。例如Zhang等^[21]发现柿子单宁可

与蛇毒的主要成分磷脂酶A2（Phospholipase A2, PLA2）的关键活性残基结合，改变PLA2结构，抑制其活性，起到解毒作用。总结发现，不同种类膳食多酚的抗炎通路较为相似，但与之相互作用的受体却不尽相同，各类膳食多酚物质及其所结合的受体位点及起到抑制作用的炎症性疾病归纳如表1所示。

表1 膳食多酚抗炎作用机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of dietary polyphenols

膳食多酚	受体	疾病	作用通路/作用方式	参考文献
香豆素	转化生长因子激酶1 (TAK ₁)	滑膜增生和炎症细胞浸润	IKK α / β /NF- κ B	[26]
	基质金属蛋白酶	软骨损伤	IKK α / β /NF- κ B、MAPKs/AP-1 和 TBK1/IRF ₃	[27]
木脂素	细胞中的 IKK α / β , I κ B- α , TBK1, p38, p65 等酶及蛋白受体	NM (未提及)	IKK α / β /NF- κ B, MAPKs/AP-1 和 TBK1/IRF3 信号通路	[28]
	ERK、CTSK 和 TRAP 酶、IKK β	类风湿性关节炎	IKK α / β /NF- κ B 通路	[29]
橘黄素、芹菜素	细胞中 T2R14 蛋白受体 (上呼吸道感染的潜在治疗靶标)	慢性鼻窦炎	驱动钙离子, 增加纤毛搏动和粘膜纤毛清除能力	[39]
儿茶素	活化剂蛋白1 (AP-1) 和增强子结合蛋白 (C/EBP)	皮肤炎症	MAPKs/AP-1 通路	[40]
EGCG	半胱氨酸	NM	减弱炎症因子产生	[41-44]
槲皮素	抗氧化酶血红素加氧酶-1 (HO-1)	NM	减弱炎症因子产生	[47]
	MAPK	人视网膜色素上皮细胞炎症	MAPKs/AP-1 通路、IKK α / β /NF- κ B	[48]
黄芩苷	肝脏中的肉毒碱棕榈酰转移酶1 (CPT ₁) 蛋白受体	肝脏脂肪病变	抑制了 CPT ₁ 蛋白受体酶活, 加速脂质流入线粒体中被氧化分解	[53]
芹菜中的黄酮类多酚	p38 和 p65	骨质疾病	抑制炎症因子的表达	[54]
鞣花酸	SOCE 通路中的 STIM ₁ 蛋白	NM	干扰 STIM ₁ 蛋白与 Orai ₁ 偶联, 抑制 SOCE 介导的 Ca ²⁺ 内流, 减少促炎因子的产生	[57]
阿魏酸	前胱天蛋白酶-1, NF- κ B 核因子, 凋亡相关斑点样蛋白和 NLRP3 炎性小体	急性痛风性关节炎	降低促炎因子水平	[60]
姜黄素	IKK β	细胞炎症	IKK α / β /NF- κ B 通路	[70]
	脑啡肽酶 (CpG 位点)	阿兹海默氏病 (AD)	IKK α / β /NF- κ B 通路	[71]
薏苡素	MAPK、核转录因子 κ B 和 NOD 样受体蛋白 (NLRP3 炎性体)	巨噬细胞炎症	抑制细胞中炎症因子水平	[72]
鞣花单宁	Toll-4 受体蛋白	神经炎症	IKK α / β /NF- κ B 通路	[73]
	NF- κ B-p65、COX-2、iNOS 等酶	胃溃疡	IKK α / β /NF- κ B 通路	[74]
Oligonol 多体多酚	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶	糖尿病性肾炎疾病	抑制氧化酶活性, 降低其诱导的氧化应激反应, 并抑制晚期糖基化终产物	[75]

2 单体多酚的抗炎效果及其作用机制

2.1 苯丙烷类多酚抗炎机制

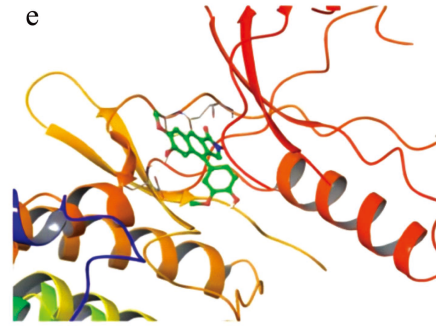
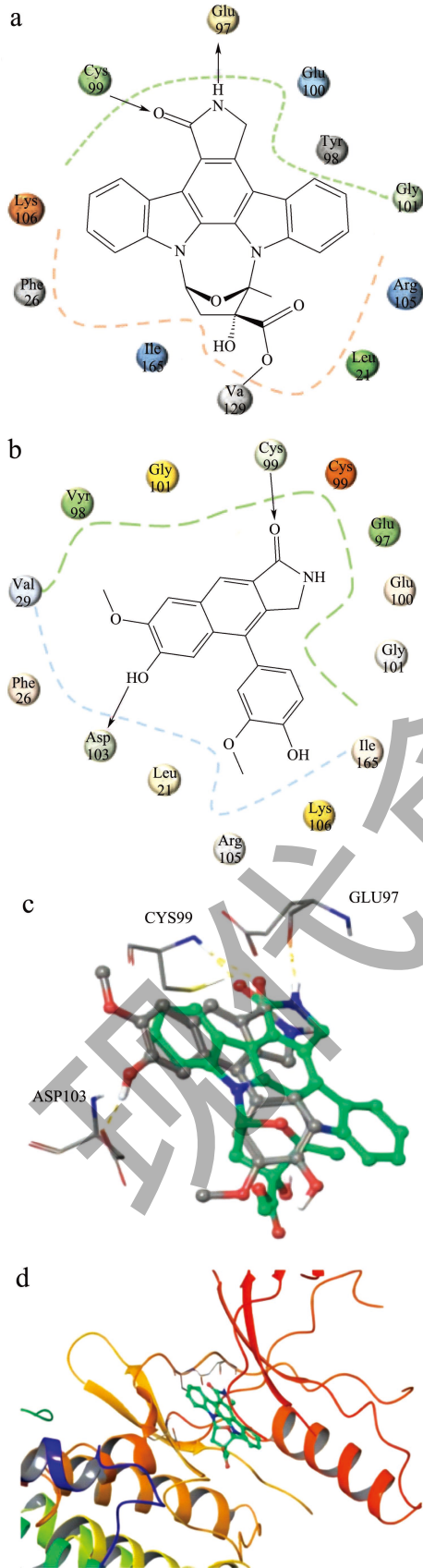


图2 VN5 与 IKK β 结合分析图中绿色结构为活性物质 VN5

Fig.2 Molecular docking of IKK β with VN5, the green structure is the active substance VN5

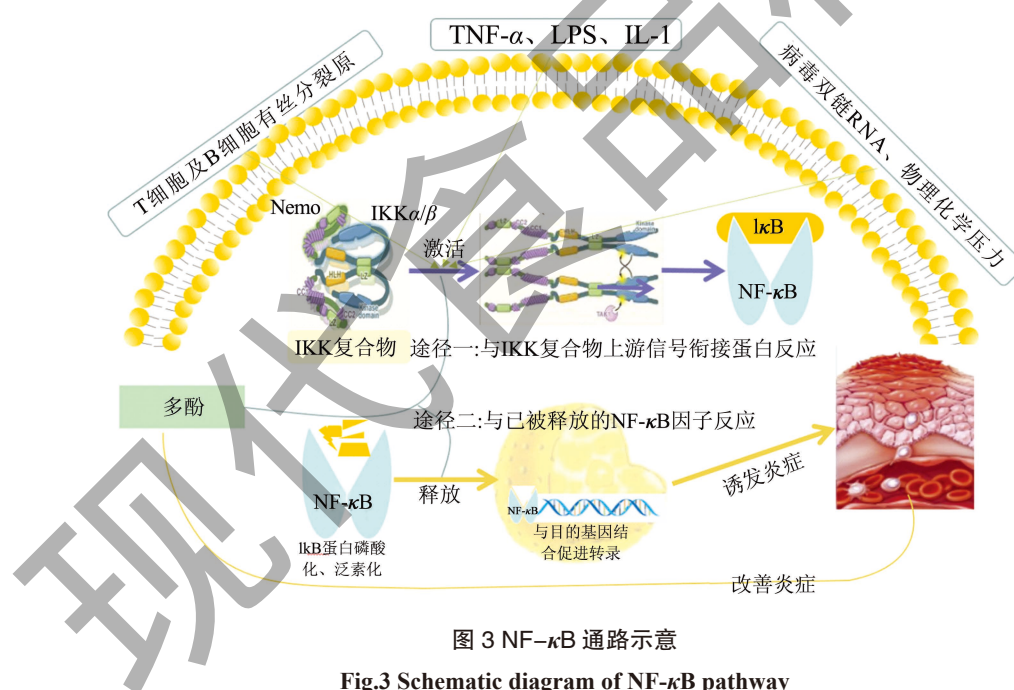
注：其中 a、b 为 2D 平面图，由图可分析出二者之间的相互作用力和结合位点，其中相互作用力包含氢键及疏水相互作用，c、d、e 为 3D 结果图，c 中显示的绿色结构为 VN5，其余彩色结构代表靶蛋白受体 IKK β 。

目前关于苯丙烷类多酚在蛋白质水平的相关抗炎机理研究已取得较为详尽进展，包括对二者互作的结合位点和结合方式也有所涉猎。香豆素作为苯丙烷类多酚的重要代表物，已被证明对抗炎起到重要作用^[44-46]。张东博等^[47]利用色谱分离纯化等方法对青花椒根皮中的成分进行分离纯化，得到 4 种香豆素类多酚化合物（青花椒素 A、7-甲氧基香豆素、异东莨菪内酯和秦皮乙素），它们均在脂多糖（Lipopolysaccharides, LPS）诱导 RAW264.7 细胞模型中具有抑制 NO 产生的作用，抑制活性最强的是异东莨菪内酯，半数抑制浓度（IC₅₀）值为 0.15 $\mu\text{mol/L}$ ，香豆素抑制 NO 的结果说明其具有明显抗炎作用。在对香豆素抗炎机理的深入研究过程中，陈刘赠^[22]通过分子对接技术发现香豆素衍生物可与转化生长因子激酶 1（TGF β -Activated Kinase 1, TAK1）结合，阻挡第 184、187 位的苏氨酸磷酸化，抑制 TAK1 激酶活性，最终影响 NF- κ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK）激活，减少 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的产生，从而对类风湿性关节炎产生抑制作用。该实验证实香豆素衍生物以剂量依赖性对滑膜增生、炎症细胞浸润起到抑制作用。

木脂素主要存在于枝干和树脂中，分子结构存在着芳香基、酚羟基、醇羟基、碳基共轭双键等活性基团，易与激素受体结合发挥其生物效应。Jeong 等^[23]研究发现五味子中的木脂素可与基质金属蛋白酶结合并降低其表达及活性，抑制前列腺素

(Prostaglandin, PG)、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS)水平的升高;此外木脂素还可与c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal Kinase, JNK)和MAPK结合,抑制其磷酸化;从而显著抑制了核因子 κ B的核易位,最终起到抗炎和软骨保护作用的作用。此外, Luo等^[24]研究了木脂素对LPS刺激的RAW264.7细胞炎性介质的影响,并采用了蛋白质印迹法对蛋白质水平和酶活性进行了分析,结果显示木脂素可以减少NO和PG等炎性介质的释放,这可能是由于木脂素可与细胞中一系列相关因子(IKK α/β 、I κ B- α 、Akt、TBK1、ERK、p38、JNK、NF- κ B(p65)、AP-1和IRF3)或酶受体结合,抑制其磷酸化,最终影响IKK α/β /NF- κ B、MAPKs/AP-1和TBK1/IRF3三个信号通路,起到抗炎的作用。郭耀丽^[25]研究发现黄荆木脂素中2个具有代表性的活性成分VN5、VN2对类风湿性关节炎具有明显的抵抗作用,这种抵抗作用是由于VN2可直接作

用于细胞外调节蛋白激酶(Extracellular Regulated Protein Kinases, ERK)、组织蛋白酶K(Cysteine Protease Cathepsin K, CTSK)和抗酒石酸酸性磷酸酶(Tartrate Resistant Acid Phosphatase, TRACP),抑制其磷酸化表达;同时VN5可在蛋白水平上显著抑制磷酸化的IKK、p65和ERK因子表达,进而影响NF- κ B通路下游炎症因子的表达。利用分子对接技术分析了VN5与IKK β 的结合位点如(图2)^[25]所示。VN5与IKK β 的结合阻断了IKK β 与ATP的结合进而抑制IKK β 活性起到相应抗炎的作用。此外魏江春等^[48]和康新宇^[49]同样对其它中药植物中木脂素进行了研究,得到其同样具有抗炎作用的结论。综上,苯丙烷类多酚化学结构简单,根据其相关作用机理及影响炎症相关信号通路,总结机制如(图3)所示,苯丙烷类多酚可以通过抑制IKK的激活和NF- κ B的释放这两种途径来影响炎症信号通路的形成进而起到治疗炎症的作用(因影响最多的信号通路是IKK α/β /NF- κ B,故以此为例)。



2.2 黄酮类多酚抗炎机制

黄酮类多酚在植物中含量丰富^[50,51],目前国内外有关其抗炎症性疾病的研究已较为广泛^[52-55],国内关于其作用机理研究较少,而国外研究较为深入。Hariri等^[56]发现橘黄素、芹菜素以及其它黄酮多酚可通过抑制蛋白激酶C和受体酪氨酸激酶活性来抑制炎症性气道疾病标志物Muc5AC和iNOS水平的升高,具有治疗慢性鼻窦炎的功效。不同的黄酮多

酚虽然可能结合不同的靶标,但均可与上皮细胞中的T2R14受体(上呼吸道感染的潜在治疗靶标)结合并激活钙离子活性,增加纤毛搏动和粘膜纤毛清除能力起到治疗慢性鼻窦炎的作用。Kundu等^[26]以UVB照射诱导的无毛小鼠皮肤炎症为研究对象,发现儿茶素以活化剂蛋白1和增强子结合蛋白为上游靶标,与其相结合抑制两种受体蛋白被激活,从而阻碍p38、MAPK和丝氨酸/苏氨酸激酶(Protein

KinaseB, Akt) 在内的上游激酶被激活, 最终达到抑制 COX-2 的表达起到抗氧化和抗炎作用。此外, 表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin Gallate, EGCG) 作为儿茶素类单体多酚, 同样具有显著的抗炎作用。Hou 等^[27]指出, EGCG 会使炎症细胞中蛋白质磷酸化水平降低, Sang 等^[28]和 Lambert 等^[29]给小鼠喂食 EGCG 后, 在代谢产物中检测到了 20- 半胱氨酸 -EGCG 和 200- 半胱氨酸 -EGCG 两种复合物, 随后 Lambert 等^[30]进一步证明了这两种复合物的抗炎活性, 当两种 EGCG- 半胱氨酸复合物浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$ 时, 可将 LPS 刺激下的花生四烯酸和 NO 异常释放降低到未刺激的水平, 未结合氨基酸的 EGCG 对 LPS 介导的 RAW264.7 细胞 NO 的产生和花生四烯酸的释放无明显影响^[31], 以上证据可充分证明 EGCG- 半胱氨酸复合物能起到抗炎作用。

槲皮素可作为一种药品成分, 对癌症、动脉粥样硬化、慢性支气管炎等疾病均具有抑制作用。Cavalcanti 等^[57]研究发现槲皮素可抑制 LPS 介导的炎性细胞因子分泌, 包括 IL-6、IL-23 和 IL-12, 同时增加 IL-10 和 IL-1R α 的产生, 治疗急性肠道炎症。Luo 等^[58]研究槲皮素可与抗氧化酶血红素加氧酶 -1 (Heme Oxygenase-1, HO-1) 相互作用, 诱导 HO-1 显著减弱 RAW264.7 巨噬细胞中的超氧化物生成, 同时还可抑制 LPS 刺激的巨噬细胞中 NO 和炎性细胞因子的过量产生, 由此证明槲皮素与 HO-1 的相互作用具有潜在的抗氧化和抗炎特性。此外, Cheng 等^[32]发现槲皮素可作用于 MAPK, 抑制其磷酸化, 并阻断 NF- κ B 信号通路的激活来改善 IL-1 β 介导的细胞间粘附分子 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1)、sICAM-1、IL-6、IL-8 和单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 的产生, 起到保护人视网膜色素上皮细胞 (Adult Retinal Pigment Epithelial Cell Line-19, ARPE-19) 的作用。综上, 黄酮类多酚可通过与炎症相关受体相互作用而干预炎症性疾病的产生, 但二者相互作用的结合位点仍尚不明确。

除了发热、关节炎等轻微病变外, 肝脏病变、骨关节疾病、癌症以及肿瘤的发生也均与炎症相关^[33,59,60]。黄芩苷的结构由一个苷元和一个黄酮骨架组成, 具有广泛的生物活性。Dai 等^[61]研究发现黄芩苷可减少小鼠细胞中的脂肪含量, 黄芩苷与肉毒碱棕榈酰转移酶 1 (Carnitine Palmitoyl Transferase-1, CPT1) 结合, 通过分子对接技术得到

二者作用位点为 L286W、I291F、E309Y 和 H327E, 当 H327E 位点被敲除时, CPT1 蛋白受体的酶活被完全抑制; 由此可知, 黄芩苷通过与 CPT1 蛋白酶结合, 激活其活性, 加速脂质流入线粒体中被氧化分解, 最终起到抵抗肝脏脂肪病变的作用。TRAP、CTSK、MMP-9 重组蛋白 (Matrix Metalloproteinase 9, MMP-9) 等是破骨细胞的特异性基因, 缺乏 TRAP 基因会导致骨质炎症性疾病, MMP-9 和 CTSK 基因会影响骨基质成分并影响炎症性骨质疾病^[34,62]。Jia 等^[35]研究表明芹菜中的黄酮类多酚可与 p38 和 p65 结合调控其磷酸化水平, 并随后降低 TRAP、MMP-9、CTSK、核因子 κ B 受体活化因子 (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B, RANK) 和活化 T- 细胞核因子 1 (Recombinant Nuclear Factor Of Activated T-Cells, Cytoplasmic 1, NFATc1) 的表达来抑制破骨细胞分化和骨吸收, 该研究证明了芹菜黄酮类多酚可以预防和治疗骨质疾病。

总结发现, 有关黄酮类膳食多酚抗炎活性的研究较多。Zhang 等^[63]进一步总结发现, 黄酮类多酚主要通过 Keap1/Nrf2 通路, 与胞质芳烃受体 (AhR) 相互作用, 使其激活, 诱导 Keap1/Nrf2 复合物的解离, 抑制炎症信号的转导, 从而减轻炎症的产生, 如 (图 4) 所示。

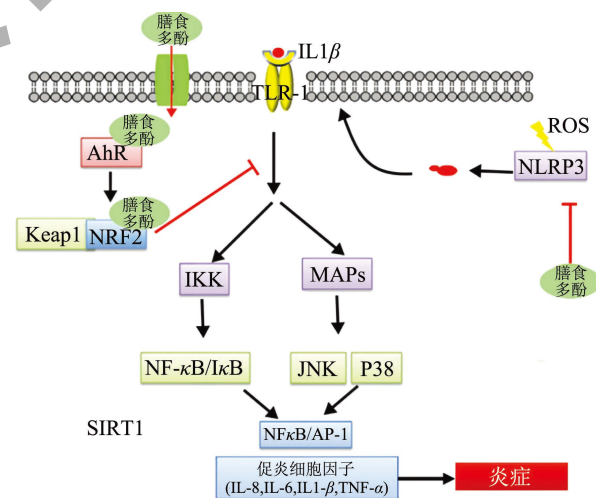


图 4 黄酮类多酚抗炎机制示意图

Fig.4 Diagram of the anti-inflammatory mechanism of flavonoid polyphenols

2.3 酚酸类多酚抗炎机制

多酚含有众多生物活性功能, 其共性之一就是显著的抗炎特性。Verdam 等^[64]研究发现热带菌属中的酚酸具有抗炎、止痛的作用。鞣花酸也同样被证明具有抗炎特性, Murphy 等^[36]在人体 T 细胞中发

现鞣花酸可与 SOCE 通路中 STIM1 蛋白结合占用 STIM1 蛋白受体位点来干扰其与 Orai1 偶联,抑制 SOCE 介导的 Ca^{2+} 内流,减少促炎因子的产生,从而产生抗炎作用。Guevara 等^[65]指出咖啡酰奎尼酸等酚类化合物能保护 RAW 264.7 巨噬细胞免受 LPS 诱导的细胞毒性损害,增加内源性抗氧化酶的水平并调节促炎和抗炎细胞因子的产生。Doss 等^[66]利用分子对接技术发现阿魏酸对前胱天蛋白酶-1, NF- κ B 核因子, 凋亡相关斑点样蛋白和 NLRP3 炎性小体表现出显著的结合效率,通过大鼠实验验证阿魏酸与这些蛋白的结合可以导致 NO、脂质过氧化及促炎性细胞因子 (TNF- α 和 IL-1 β) 水平降低,减轻大鼠爪水肿现象,抑制尿酸一钠 (Monosodium Urate, MSU) 晶体引起的大鼠急性痛风性关节炎的产生。Xu 等^[37]、Xu 等^[67]和 Koriem 等^[68]分别通过小鼠体内和体外研究发现绿原酸可抑制由 LPS 诱导产生的肝脏炎症,而 Akashi 等^[69]发现绿原酸对肝脏炎症不能起到抑制作用,这可能是由于前二者使用 LPS 诱发炎症;而使用 D-氨基半乳糖 (D-GalN) 来诱导,不同的诱发因子影响了绿原酸的作用位点,从而导致了不同的抑制效果。Yun 等^[70]研究发现肝损伤的大鼠进食绿原酸后,体内 TNF- α 、iNOS 和 COX-2 蛋白的水平会显著降低,

总结发现,无论是关于绿原酸还是其它酚酸类多酚化合物都已被证明具有显著的抗炎作用,且都集中于小鼠体内或体外模型实验,而关于其机理研究不多,目前仅有 Murphy^[36]和 Hari^[66]两人证明了,鞣花酸和阿魏酸的抗炎作用是由于其与机体内不同蛋白质的结合互作。因此,有关酚酸类化合物与受体结合所产生的相关作用仍待进一步验证。

2.4 其他类多酚抗炎机制

除上述多酚外,有关白藜芦醇与姜黄素的抗炎作用研究也相对较多^[71-74], Daniel 等^[75]通过对大约 3 000 种蛋白质的定量分析,判断其是否与酚类物质结合,以研究甘蔗提取多酚与白藜芦醇的抗炎作用机理。结果显示,甘蔗多酚诱导的蛋白表达干预了 NF- κ B 通路成员的参与,而白藜芦醇则主要通过调节 PI3K/AKT 途径发挥作用,虽然二者作用途径不同,但本质上均是与蛋白质互作影响不同调节因子的磷酸化程度从而起到抗炎作用。Edwards 等^[38]对比了姜黄素母体,姜黄素氧化中间体(含反应性醌甲基化物,自由基,内过氧化物和螺环氧化

物部分)及姜黄素氧化终产物双环戊二酮的抗炎活性,结果显示前两者可与 TNF α 激活的 HeLa 细胞相融合,姜黄素通过降低 IKK β 和 NF- κ B 复合体 p65 的磷酸化,并抑制 I κ B α 蛋白酶体降解,SDS-PAGE 分析结果显示姜黄素氧化中间产物可与 IKK β 激活环的胰蛋白酶肽结合形成新的复合物,并起到良好抗炎作用。脑啡肽酶 (Neprilysin, NEP) 蛋白基因中的 CpG 位点被甲基化与家族性早发性阿兹海默氏病 (AD) 有关, Deng 等^[39]研究发现姜黄素可与 NEP 上的 CpG 位点结合,使 CpG 去甲基化诱导 NEP 基因的恢复从而起到抗炎作用。

此外, Hu 等^[40]从植物中提出了一种名为 Coixol (薏苡素) 的单体多酚,它可使 LPS 诱导的巨噬细胞模型中的 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 、NO、iNOS、和 COX-2 水平降低,这可能是由于薏苡素可与 MAPK、核转录因子 κ B 和 NOD 样受体蛋白 (NLRP3 炎性体) 结合,抑制这些蛋白质的活化能力,从而起到抗炎作用。

3 多体多酚抗炎效果及其作用机制

由于多体多酚通常为单体多酚的聚集体,结构复杂且不稳定,因此大部分关于多酚抗炎的研究都集中于单体多酚,关于多体多酚与蛋白质结合互作后对炎症影响的机理研究更是少之又少。目前的研究中, Wu 等^[41]发现鞣花单宁具有抗神经炎的作用, LPS 通过与 Toll-4 蛋白受体结合显著激活小胶质细胞 (BV2 细胞),从而诱导促炎因子水平的升高,而鞣花单宁的加入可以竞争性的与 Toll-4 受体蛋白结合,并抑制 ROS 的形成及 NF- κ B 途径的激活,最终抑制逆转 LPS 诱导的 BV2 细胞的所有神经炎症。该研究发现,单宁与蛋白质受体结合具有抑制神经炎的作用。

Roh 等^[42]从荔枝果实中提取了一种名为 Oligonol 的多体多酚,是含有儿茶素类单体和原花青素的聚合物,分别在体外实验证明了其强大的清除自由基能力;大鼠体内实验证明了 Oligonol 对手术诱发急性反流性食管炎和 HCl/乙醇诱发的胃溃疡具有预防和治疗的作用,其可以作用于 NF- κ B-p65、IL-1 β 以及 COX-2、iNOS 等酶物质,降低其在体内的表达活性。Park^[43]等发现 Oligonol 对糖尿病性肾炎疾病同样具有改善作用,这是由于 Oligonol 可作用于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADPH) 氧化酶,

抑制其活性，降低其诱导的氧化应激反应，并抑制晚期糖基化终末产物 (Advanced Glycation End Sproducts, AGEs)，改善糖尿病指数，预防糖尿病性肾炎疾病的发展；保留肾细胞和肾脏的形态结构。

有关多体多酚抗炎作用的研究极少，这可能是由于其结构复杂，且大部分稳定性差，易受环境因素影响，有待进一步证实。

4 总结与展望

膳食来源的多酚具有预防和治疗炎症及炎症性疾病的潜力，且相关临床试验成果也较为突出，多酚作为天然化合物，与抗炎药物相比减少了副作用的产生，大量研究表明多酚的摄入不会影响小鼠生长，也未对身体器官造成损伤。膳食多酚可与炎症相关受体结合，人体受到外界刺激时，会激活 MAPK、NF- κ B 通路以及 Nrf2 相关通路，导致刺激炎症转录因子，增加促炎介质 (TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-1 β)；化酶转录，增强氧化应激反应，而膳食多酚的加入干扰核因子 IKK α / β /NF- κ B、MAPKs/AP-1 通路，减少炎症反应，抑制氧化应激的发生，详细影响路径如 (图 5^[76]) 所示。此外，已有不少研究利用分子对接技术对部分苯丙烷类及黄酮类多酚与炎症相关受体结合的作用位点进行了研究，深入的阐明了多酚抗炎作用机制，但酚酸类化合物的抗炎机理研究较少，其抗炎作用机制还有待深入研究。尽管部分研究比较了不同种类多酚的抗炎作用及作用机理，也有研究证明了不同多酚在抗炎方面具有协同作用，但关于几种多酚的协同作用机理还尚不明确，因此今后可在此方面进一步深入研究。

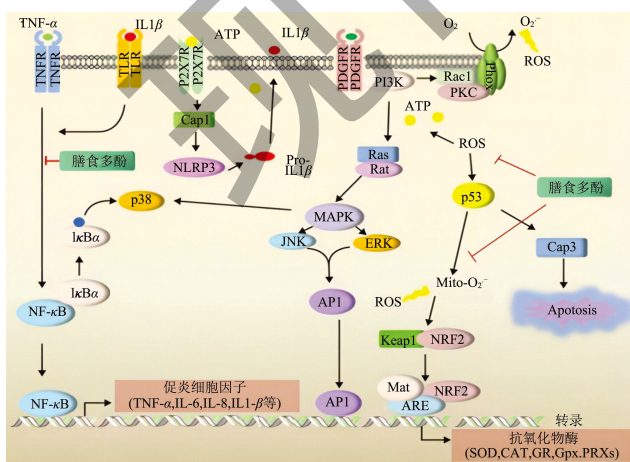


图 5 多酚抗炎信号通路图

Fig.5 Anti-inflammatory signaling pathways of polyphenols

参考文献

- [1] 贾芳,周学章.血小板与免疫细胞、炎症反应和细菌相互作用的概况[J].现代免疫学,2020,40(3):252-256.
- [2] OSMAN K, TARIK D. Sarcopenia and Inflammation with Immunotherapy [J]. The Oncologist, 2020, 25(5): e875-e875.
- [3] MARWA M, VERICA P, WAEL S, et al. The anti-inflammatory effect of locally delivered nano-doxycycline gel in therapy of chronic periodontitis [J]. Acta Odontologica Scandinavica, 2018, 76(1): 71-76.
- [4] 金文斐,余刘东,李泓江,等.非甾体抗炎药酮洛芬的合成[J].云南大学学报(自然科学版),2021,43(1):147-151.
- [5] LEE O Y, KANG D H, LEE D H, et al. A comparative study of DA-9601 and misoprostol for prevention of NSAID-associated gastroduodenal injury in patients undergoing chronic NSAID treatment [J]. Archives of Pharmacal Research, 2014, 37(10): 1308-1316.
- [6] STEPHANE J, STEPHANIE K, DEL C J R E, et al. Inhaled nitric oxide prevents NSAID-induced renal impairment in pseudo-normovolaemic piglets [J]. PloS One, 2017, 12(6): e0179475.
- [7] GURBEL P, TANTRY U, WEISMAN S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use [J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2019, 47(1): 16-30.
- [8] 张路路,陈奕,王玉婷,等.葡萄渣多酚的分布、生物活性及其在食品中的应用研究进展[J].食品安全质量检测学报,2015,6(12):4871-4877.
- [9] 李瑶,廖霞,郑少杰,等.植物多酚通过MAPK信号通路调控肿瘤作用机制研究进展[J].食品科学,2017,38(7):296-301.
- [10] 孙贺.四种食源性多酚与胃蛋白酶、胰蛋白酶相互作用的研究[D].洛阳:河南科技大学,2019.
- [11] WU Y, LI Y, RUAN Z, et al. Puerarin rebuilding the mucus layer and regulating mucin-utilizing bacteria to relief ulcerative colitis [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(41): 11402-11411.
- [12] YAN Z M, ZHONG Y Z, DUAN Y H, et al. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits [J]. Animal Nutrition, 2020, 6(2): 115-123.
- [13] 赵月.核桃多酚对马拉硫磷和毒死蜱免疫毒性的保护作用[D].北京:北京林业大学,2020.
- [14] BERTELLI A, BIAGI M, CORSINI M, et al. Polyphenols: From theory to practice[J]. Foods, 2021, 10(11): 2595.
- [15] 华晓雨,陶爽,孙盛楠,等.植物次生代谢产物-酚类化合物的研究进展[J].生物技术通报,2017,33(12):22-29.
- [16] 姚瑞祺.植物多酚的分类及生物活性的研究进展[J].农产品加工(学刊),2011,4:99-100.
- [17] AMANI H, AJAMI M, MALEKI S N, et al. Targeting signal

- transducers and activators of transcription (STAT) in human cancer by dietary polyphenolic antioxidants [J]. *Biochimie*, 2017, 142: 63-79.
- [18] 唐旭,赵成鹏,段永福,等.槲皮素通过调节SIRT1/NLRP3信号通路对实验性巨结肠大鼠肠损伤的影响[J].*现代药物与临床*,2022,37(4):673-680.
- [19] 丁林芬,刘佳,宋京凤,等.紫玉兰叶中木脂素类成分及抗炎活性研究[J].*中草药*,2022,53(13):3912-3919.
- [20] LOSADA-BARREIRO S, BRAVO-DÍAZ C. Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 133: 379-402.
- [21] ZHANG Y, ZHU W, DENG X, et al. Both non-covalent and covalent interactions were involved in the mechanism of detoxifying effects of persimmon tannin on Chinese cobra PLA2 [J]. *Fitoterapia*, 2017, 120: 41-51.
- [22] 陈刘赠.新型芳基吡唑啉—香豆素:设计、合成及活性评价[D].合肥:安徽医科大学,2018.
- [23] JEONG J W, LEE H H, CHOI E O, et al. Schisandrae fructus inhibits IL-1 β -induced matrix metalloproteinases and inflammatory mediators production in SW1353 human chondrocytes by suppressing NF- κ B and MAPK activation [J]. *Drug Development Research*, 2015, 76(8): 474-483.
- [24] LUO G, CHENG Y C B, ZHAO H, et al. Schisandra chinensis lignans suppresses the Production of Inflammatory Mediators Regulated by NF- κ B, AP-1, and IRF3 in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Cells [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3319.
- [25] 郭耀丽.中药黄荆子木脂素活性成分VN5和VN2抗类风湿性关节炎的作用及机制研究[D].福州:福建中医药大学,2019.
- [26] KUNDU J K, CHANG E J, FUJII H, et al. Oligonol inhibits UVB-induced COX-2 expression in HR-1 hairless mouse skin-AP-1 and C/EBP as potential upstream targets [J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2008, 84(2): 399-406.
- [27] HOU Z, SANG S, YOU H, et al. Mechanism of action of (-)-epigallocatechin-3-gallate: Auto-oxidation-dependent inactivation of epidermal growth factor receptor and direct effects on growth inhibition in human esophageal cancer KYSE 150 cells [J]. *Cancer Research*, 2005, 65(17): 8049-8056.
- [28] SANG S, LAMBERT J D, HONG J, et al. Synthesis and structure identification of thiol conjugates of (-)-epigallocatechin gallate and their urinary levels in mice [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2005, 18(11): 1762-1769.
- [29] LAMBERT J D, KENNETT M J, SANG S, et al. Hepatotoxicity of high oral dose (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48(1): 409-416.
- [30] LAMBERT J D, SANG S, HONG J, et al. Anticancer and anti-inflammatory effects of cysteine metabolites of the green tea polyphenol,(-)-epigallocatechin-3-gallate [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58(18): 10016-10019.
- [31] LAMBERT D J, SHENG M S, JUNGIL H, et al. Peracetylation as a means of enhancing *in vitro* bioactivity and bioavailability of epigallocatechin-3-gallate [J]. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 2006, 34(12): 2111-2116.
- [32] CHENG S C, HUANG W C, S. PANG J H, et al. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(12): 2957.
- [33] 刘明月,陈佳玉,常晨,等.炎症及动脉硬化相关因子与视网膜静脉阻塞的相关性[J].*国际眼科杂志*,2020,20(7):1264-1268.
- [34] JAE-HYUN K, MINSUN K, HYUK-SANG J, et al. *Leonurus sibiricus* L. ethanol extract promotes osteoblast differentiation and inhibits osteoclast formation [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2019, 44(3): 4269.
- [35] JIA L, SHI L, LI J, et al. Total flavonoids from celery suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption function via attenuating NF- κ B and p38 pathways in RAW264.7 cells [J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 69: 103949.
- [36] MURPHY M T, QIN X, KAUL S, et al. The polyphenol ellagic acid exerts anti-inflammatory actions via disruption of store-operated calcium entry (SOCE) pathway activators and coupling mediators [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 875: 173036.
- [37] XU Y, CHEN J, YU X, et al. Protective effects of chlorogenic acid on acute hepatotoxicity induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Inflammation Research*, 2010, 59(10): 871-877.
- [38] EDWARDS R L, LUIS P B, VARUZZA P V, et al. The anti-inflammatory activity of curcumin is mediated by its oxidative metabolites [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(52): 21243-21252.
- [39] DENG Y, LU X, WANG L, et al. Curcumin inhibits the AKT/NF- κ B signaling via CpG demethylation of the promoter and restoration of NEP in the N2a cell line [J]. *The AAPS Journal*, 2014, 16: 649-657.
- [40] HU Y, ZHOU Q, LIU T, et al. Coixol suppresses NF- κ B, MAPK pathways and NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells [J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 894.
- [41] WU Y, ZHONG L, YU Z, et al. Anti-neuroinflammatory effects of tannic acid against lipopolysaccharide-induced BV2

- microglial cells via inhibition of NF- κ B activation [J]. Drug Development Research, 2019, 80(2): 262-268.
- [42] ROH S S, SHIN M R, SHIN S H, et al. Low-molecular-weight oligonol, a polyphenol derived from lychee fruit, attenuates experimental reflux esophagitis and HCl/Ethanol-induced gastric ulcer [J]. Journal of Medicinal Food, 2017, 20(12): 1214-1221.
- [43] PARK C H, NOH J S, FUJII H, et al. Oligonol, a low-molecular-weight polyphenol derived from lychee fruit, attenuates gluco-lipotoxicity-mediated renal disorder in type 2 diabetic db/db mice [J]. Drug Discoveries & Therapeutics, 2015, 9(1): 13-22.
- [44] 宋萍萍. 五种类型天然香豆素化合物的活性研究[D]. 南京:南京农业大学, 2016.
- [45] 何雷, 杨顺丽, 吴德松, 等. 乔木茵芋中的香豆素类化合物及其抗炎活性研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 811-813.
- [46] 吴龙火, 刘昭文, 曾靖, 等. 九里香叶中香豆素类化合物的抗炎镇痛活性[J]. 光谱实验室, 2011, 28(6): 2999-3003.
- [47] 张东博, 王征, 梁艳妮, 等. 青花椒根皮中1个新的香豆素类化合物[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2798-2801.
- [48] 魏江春, 王安华, 贾景明, 等. 筒鞘蛇菰中木脂素类成分及其抗炎活性研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1915-1920.
- [49] 康新宇. 辛夷中三种木脂素的分离与富集工艺研究[D]. 哈尔滨:东北林业大学, 2019.
- [50] 瞿璐, 黄丰, 孙赟, 等. 菊叶中黄酮类成分的研究[J]. 中药材, 2020, 6: 1382-1385.
- [51] 朱建丽, 张晓芹, 张娜娜, 等. HPLC法同时测定不同产地三叶青中6种黄酮类成分[J]. 中药材, 2020, 6: 1435-1437.
- [52] CHENG J S, SHU L S, YUE Z, et al. *Salvia miltiorrhiza* stem-leaf active components of salvianolic acids and flavonoids improved the hemorheological disorder and vascular endothelial function on microcirculation dysfunction rats [J]. Phytotherapy Research: PTR, 2020, 34(7): 1704-1720.
- [53] SARKAR A, TRIPATHI V D, SAHU R K. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of flavonoids fractions isolated from centipeda minima leaves extracts in rats [J]. Journal of Clinical & Experimental Pharmacology, 2017, 7(2): 1-8.
- [54] CAVET M E, HARRINGTON K L, VOLLMER T R, et al. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of the green tea polyphenol epigallocatechin gallate in human corneal epithelial cells [J]. Molecular Vision, 2011, 17: 533.
- [55] MORRISON M, VAN DER HEIJDEN R, HEERINGA P, et al. Epicatechin attenuates atherosclerosis and exerts anti-inflammatory effects on diet induced human-crp and nfkb *in vivo* [J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): e142-e143.
- [56] HARIRI B M, MCMAHON D B, CHEN B, et al. Flavones modulate respiratory epithelial innate immunity: Anti-inflammatory effects and activation of the T2R14 receptor [J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(20): 8484-8497.
- [57] CAVALCANTI E, VADRUCCI E, DELVECCHIO F R, et al. Administration of reconstituted polyphenol oil bodies efficiently suppresses dendritic cell inflammatory pathways and acute intestinal inflammation [J]. Plos One, 2014, 9(2): e88898.
- [58] LOU M, TIAN R, YANG Z, et al. Quercetin suppressed NADPH oxidase-derived oxidative stress via heme oxygenase-1 induction in macrophages [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2019, 671: 69-76.
- [59] 刘诗博, 吴昊, 洪焦, 等. 炎症-肿瘤转化在眼部相关疾病中的研究进展[J]. 生物技术进展, 2020, 10(3): 234-241.
- [60] 孙怡宁, 冯秀媛, 曾令霞, 等. 炎症、骨重建和类风湿关节炎全身骨量丢失的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(5): 660-664.
- [61] DAI J, LIANG K, ZHAO S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018, 115(26): E5896-E5905.
- [62] HAYMAN A R. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy [J]. Autoimmunity, 2008, 41(3): 218-223.
- [63] ZHANG H, TSAO R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects [J]. Current Opinion in Food Science, 2016, 8: 33-42.
- [64] VERDAM M C D S, GUILHON-SIMPLICIO F, ANDRADE K C D, et al. Analgesic, anti-inflammatory, and antioxidant activities of *Byrsonima duckeana* W. R. Anderson (*Malpighiaceae*) [J]. The Scientific World Journal, 2017, 2017(11): 1-8.
- [65] GUEVARA M, TEJERA E, ITURRALDE G A, et al. Anti-inflammatory effect of the medicinal herbal mixture infusion, Horchata, from southern Ecuador against LPS-induced cytotoxic damage in RAW 264.7 macrophages [J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 131: 110594.
- [66] DOSS H M, DEY C, SUDANDIRADOSS C, et al. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats [J]. Life Sciences, 2016: 201-210.
- [67] XU D, HU L, XIA X, et al. Tetrachlorobenzoquinone induces acute liver injury, up-regulates HO-1 and NQO1 expression in mice model: The protective role of chlorogenic acid [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2014, 37(3): 1212-1220.
- [68] KORIEM K M M, SOLIMAN R E. Chlorogenic and caftaric acids in liver toxicity and oxidative stress induced by methamphetamine [J]. Journal of Toxicology, 2014, 2014: 583494.
- [69] AKASHI I, KAGAMI K, HIRANO T, et al. Protective

- effects of coffee-derived compounds on lipopolysaccharide/D-galactosamine induced acute liver injury in rats [J]. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 2010, 61(4): 473-478.
- [70] YUN N, KANG J W, LEE S M. Protective effects of chlorogenic acid against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties [J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012, 23(10): 1249-1255.
- [71] OKSAY T, YUNUSOĞLU S, CALAPOĞLU M, et al. Protective impact of resveratrol in experimental rat model of hyperoxaluria [J]. *International Urology and Nephrology*, 2017, 49: 769-775.
- [72] MALLO N, DEFELIPE A P, FOLGUEIRA I, et al. Combined antiparasitic and anti-inflammatory effects of the natural polyphenol curcumin on turbot scuticociliatosis [J]. *Journal of Fish Diseases*, 2017, 40(2): 205-217.
- [73] NANDAL S, DHIR A, KUHADA A, et al. Curcumin potentiates the anti-inflammatory activity of cyclooxygenase inhibitors in the cotton pellet granuloma pouch model [J]. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 2009, 31(2): 89-93.
- [74] MACHOVA URDZIKOVA L, KAROVA K, RUZICKA J, et al. The anti-inflammatory compound curcumin enhances locomotor and sensory recovery after spinal cord injury in rats by immunomodulation [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 17(1): 49.
- [75] BUCIO-NOBLE D, KAUTTO L, KRISP C, et al. Polyphenol extracts from dried sugarcane inhibit inflammatory mediators in an *in vitro* colon cancer model [J]. *Journal of Proteomics*, 2018, 177: 1-10.
- [76] BHATTACHARYYA A, CHATTOPADHYAY R, MITRA S, et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases [J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(2): 329-354.