

止动脉粥样硬化、抗氧化应激、抗炎、抗菌、抗肿瘤等方面具有显著效果^[2]。因此,准确分类 ETs 并理解其不同结构类型对于深入研究其生物学功能至关重要。

目前,ETs 的分类方法相对单一,而不同分类标准的建立对于深入理解其化学结构及生物学特性至关重要。Quideau 等^[3]最早根据分子中六羟基联苯二酚基团(Hexahydroxydiphenyl, HHDP)的数量对 ETs 进行分类,并阐述了 ETs 之间的结构差异源于没食子酰化方式的不同。随后,Okuda 等^[4]基于没食子酰基基团的氧化水平,提出了四种主要的可水解单宁类型,分别为:Type I (没食子单宁)、Type II (含有 HHDP 结构的常规鞣花多酚)、Type III (含有 DHHPD 结构的脱氢鞣花多酚)和 Type IV (DHHPD 发生额外转变的鞣花多酚)。此外,由于部分 ETs 的结构特征不能完全归类于上述四种类型,Okuda 等^[4]进一步完善了分类体系,在原有基础上增加了四个亚型,即:Type I + (C-糖苷没食子单宁)、Type II + (含 HHDP 的 C-葡萄糖苷鞣花多酚、复杂单宁及通过醚键与多酚相连的单宁)、Type III + (脱氢鞣花多酚中具有与另一个酚或多酚单位通过醚键连接的部分)以及 Type IV + (脱氢鞣花多酚中通过 C-C 键连接到另一个酚或多酚单元的部分)。在此基础上,Okuda 等^[5]还进一步依据单体间的连接方式,将低聚物 ETs 归为五种类型:(i) GOG (及 GOGOG)、(ii) DOG、(iii) GOD、(iv) D(OG)₂ 和 (v) C-糖苷型。

这些分类方式为研究 ETs 的结构特征提供了框架,但仍需进一步探索其与生物活性之间的具体联系。以上分类不足的是未能充分区分不同特征基团对其生物功能的潜在贡献。例如,ETs 中的 HHDP 基团与其代谢产物鞣花酸(Ellagic Acid, EA)和尿石素的生物活性关系已有一定研究,但其他基团如没食子酰基、地榆酰基和橡碗酰基等的研究较为有限。这些基团可能在 ETs 的代谢和功能中发挥重要作用,因此基于特征基团对 ETs 进行分类,有助于更独立地分析其各基团在体内的代谢途径及生物活性功能。尽管目前已有一定的研究探索了 ETs 的吸收代谢过程,但现有的文献更多关注于其单体形式的功能活性,较少涉及其低聚体(如二聚体和三聚体)形式的代谢与作用机制。考虑到 ETs 在体内的代谢往往涉及多个结构单元的相互作用,低聚体形式的生物利用度及其对宿主健康的影响值得进一步关注。此外,ETs 在体内的吸收、代谢与生物利用度受到多种因素的影响,包括个体的生理条件、肠道菌群的构成及食品基质的干预等。随着对这些因素的进一步研究,ETs 的代谢和功能理解将更

加全面。本文旨在通过系统地回顾现有研究,对不同结构的 ETs 单体与低聚体的基团进行分类,探讨不同类型 ETs 的体内代谢途径与代谢产物,进一步分析它们的生物吸收、利用与生物活性之间的关系。此外,文章从代谢机制的角度分析了 ETs 的结构特征如何影响其生理活性。这将为 ETs 的功能开发及相关领域的深入研究提供理论依据和实践参考。

1 鞣花多酚的结构分类

ETs 是一类通过酯键与两个相连接的没食子酰基结合形成的多酚化合物^[6]。根据其分子中 HHDP 基团的数量以及没食子酰化方式的不同^[3],ETs 低聚物被分为五种类型:(i) GOG (和 GOGOG)、(ii) DOG、(iii) GOD、(iv) D(OG)₂ 和 (v) C-糖苷型^[7]。其中,G 代表没食子组分(Galloyl group),O 代表葡萄糖组分(Oxygen atom),D 代表 HHDP 组分。目前,已鉴定出上千种天然 ETs,且各具不同的生物活性。

已有研究表明,ETs 的生物吸收率很低,主要依靠体内消化及消化产物吸收产生效应,其中,ETs 中的 HHDP 基团在体内可转化为 EA 并进一步代谢为尿石素^[8-10],从而发挥生物活性。与 HHDP 基团在体内代谢转化的研究相比,连接在 ETs 葡萄糖核上的没食子酰基基团和其他基团(如 Flavogallonyl、Gallagyl、Sanguisorboyl (GOD)、Valoneoyl (m-DOG)、Tergalloyl (p-DOG)、Dehydrodigalloyl (GOG)、DHHPD、Chebuloyl 等)在体内代谢转化的研究相对较少,但它们作为 ETs 结构中的重要组成部分,在体内产生的生物活性是不应被忽略的,而现有的分类方法未能合理区别这些含有特征基团的 ETs。为了能更独立分析和研究 HHDP 基团、没食子酰基基团及其他基团的吸收与代谢,以助于理解 ETs 的体内代谢及各基团的转化和活性,本文根据与糖核连接的不同基团及其代谢产物对单体和二聚体进行分类(表 1),将仅携带 HHDP 基团的 ETs 分为 I 型,仅携带没食子酰基和 HHDP 基团的 ETs 分为 II 型,而包含除没食子酰基和 HHDP 基团以外的其他基团的 ETs 分为 III 型,不含 HHDP 基团的 ETs 分为 IV 型。I、II、III、IV 型 ETs 代表化合物的结构如图 1。显然,III 型和 IV 型 ETs 中除 HHDP 与没食子酰基以外的基团可以进一步细分。尽管在体外水解 ET 的研究已有报道,但含有地榆酸双内酯和偶联物的 III 型和 IV 型 ET 在体内的代谢命运尚未明确。因此,本文对 III、IV 型 ETs 仅进行初步分类,期待未来有更多的深入研究与详细分类。

表 1 基于特征结构基团组成的鞣花多酚分类

分类	结构	特征基团	化合物	植物来源	参考文献
I 型鞣花多酚 (仅含 HHDP)	单体	2 HHDP	Pedunculagin	<i>Phyllanthus emblica</i> L.	[11]
II 型鞣花多酚 (含 HHDP 和没食子酰基)	单体	1 HHDP, 1 galloyl	Corilagin	<i>Caesalpinia coriaria</i>	[12]
	单体	1 HHDP, 2 galloyl	Tellimagrandin I	<i>Liquidambar formosana</i>	[13]
	单体	2 HHDP, 1 galloyl	Casuarictin	<i>Casuarina stricta</i>	[14]
III 型鞣花多酚 (含 HHDP、没食子酰基和其他基团)	单体 m-GOD	1 HHDP, 1 galloyl, 1 sanguisorboyl	Sanguiin H-2	<i>Sanguisorba officinalis</i>	[15]
	二聚体 m-GOD	3 HHDP, 1 galloyl,1 sanguisorboyl	Sanguiin H-6	<i>Sanguisorba officinalis</i>	[15]
	单体 m-DOG	1 HHDP, 1 galloyl,1 valoneoyl	Rugosin C	<i>Rosa mollis</i>	[16]
	二聚体 m-GOG	4 HHDP, 1 dehydrodigalloyl	Agrimoniin	<i>Agrimonia pilosa</i>	[17]
	单体	1 HHDP, 1 galloyl,1 chebuloyl	Chebulagic acid	<i>Terminalia chebula</i>	[18]
	单体	1 HHDP, 1 galloyl,1 DHHDP	Geraniin	<i>Geranium thunbergii</i>	[19]
	单体	1 HHDP, 1 gallagyl	Punicalagin	<i>Punica granatum</i>	[20]
	C-糖苷	1 HHDP, 1 flavogallonyl	Castalagin Vescalagin	<i>Castanea sativa</i> <i>Quercus sessiliflora</i>	[21]
	大环二聚体 m-DOG	2 galloyl, 2 valoneoyl	Oenothetin B	<i>Oenothera erythrosepala</i>	[22]
IV 型鞣花多酚 (不含 HHDP)	单体 m-DOG	3 galloyl, 1 valoneoyl	Rugosin A	<i>Rosa mollis</i>	[23]
	单体	1 gallagyl	Punicalin	<i>Punica granatum</i>	[24]
	单体	3 galloyl, 1 chebuloyl	Chebulinic acid	<i>Terminalia chebula</i>	[25]

注：前缀 m 和 p 表示 HHDP 基团的羟基氧原子接合在二芳基醚键中的位置^[26]。

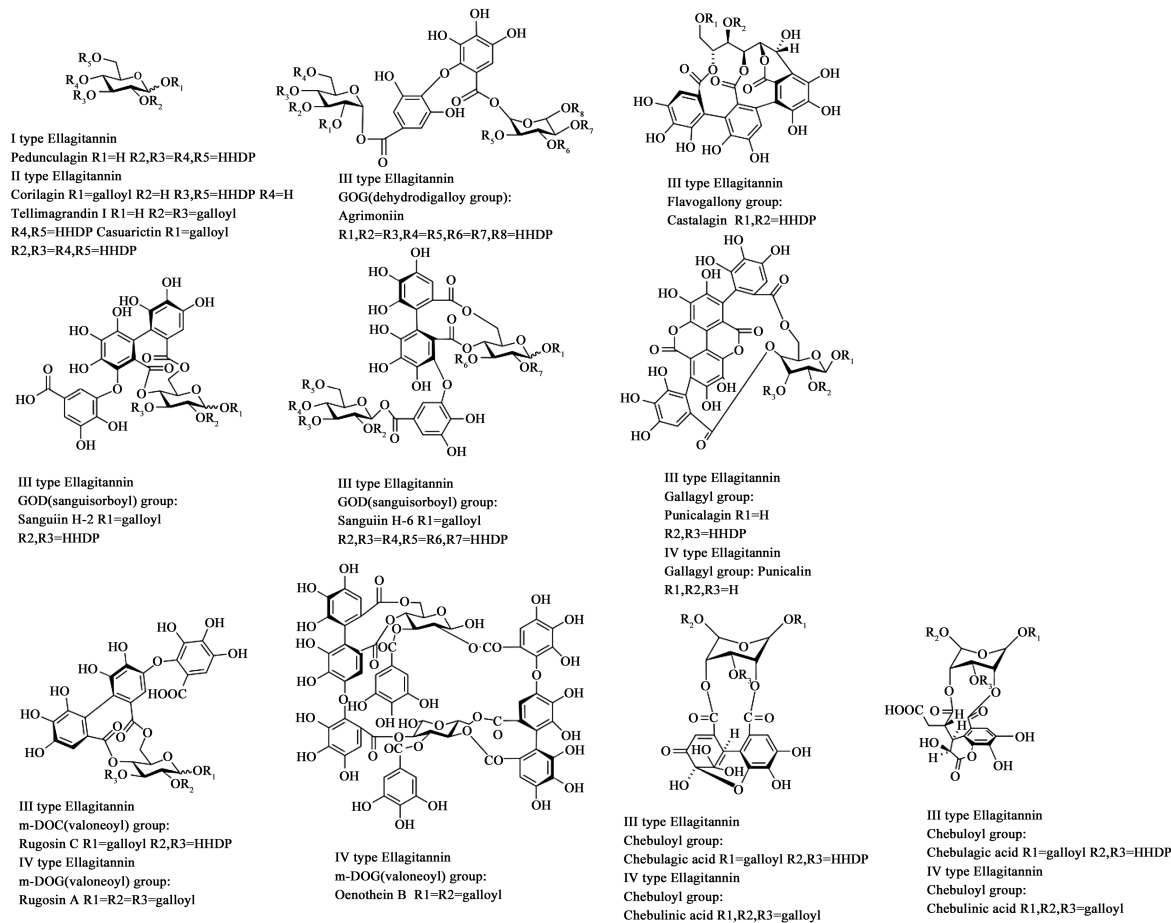


图 1 I、II、III、IV 型鞣花多酚代表化合物的结构图

Fig.1 Structures of representative compounds of ellagitannins types I, II, III and IV

2 鞣花多酚的吸收代谢

生物吸收是植物活性成分产生功能作用的基础^[27,28],影响ETs吸收的因素包括生理条件、分子结构、摄入剂量、食物组分等。生理条件通常包含pH值、温度、组织、酶、肠道微生物、胆汁、溶解度等参数。此外,ET分子结构和摄入剂量会影响ET在胃肠道中的代谢和产生尿石素的量。尽管已有综述阐述了ETs中HHDP基团的代谢转化途径以及ETs的生物利用度^[8,9],但针对除HHDP以外基团的体内代谢转化以及对ETs在体内转化吸收的影响因素尚缺乏系统总结。目前对ETs在胃肠道生理条件下的释放与转化,以及其化学结构对吸收的影响也缺乏全面认知。基于此,本文通过现有文献总结,特别从以下三方面探讨ETs吸收的影响因素:生物的生理条件、ETs的化学结构和摄入剂量。

2.1 消化吸收部位

胃、小肠和结肠是生物体消化道中主要的吸收部位,影响ET吸收的生理条件包括pH值、酶、肠道微生物等因素。根据体外实验表明,ETs在胃的生理条件下是较为稳定的。酸性条件(HCl, pH值1.8~2.0)和胃酶不能水解ETs释放游离EA,并且没有观察到ETs的降解^[29]。尽管存在体外研究表明,在强酸与高温环境下(pH值0.9, 95℃),二聚体ETs(如Lambertianin C、Sanguin H-6)会发生水解并生成低分子化合物^[30]。但在实际与胃的酸性条件更贴合的情况下(pH值2~4, 20~60℃),这两种ETs表现出较高的稳定性^[31]。另一项人体内外药代动力学交叉研究发现,Punicalagin与胃肠道中的蛋白质结合会降低其生物可及性^[32]。因此,低聚ETs与胃中蛋白酶的结合也可能会导致较低的生物吸收率,这也可能是ETs在胃中不被吸收的原因之一,但需要更多类型的ETs相关研究进行验证。

肠道的碱性的pH值环境似乎更有利于ETs的水解与EA的释放。当ETs从胃进入小肠后,pH值逐渐由酸性转化为中性或者弱碱性,ETs逐渐水解为EA并由菌群进一步代谢转化后开始吸收,尤其是在空肠中^[33]。然而,这种发生在小肠生理条件下ETs的不稳定与水解似乎正是因为这种中性及弱碱性的pH值条件(pH值7.0~7.3),而非胰酶和胆盐的作用^[34]。因此,弱碱性pH值环境可能是ETs在小肠中不稳定发生水解的主要原因之一。在小肠中未被吸收ETs与EA进入结肠,在结肠中发生更为广泛的代谢吸收。一项研究表明,在培养结肠系细胞Caco-2的生理条件下石

榴ET Punicalagin可以水解产生EA并进入细胞中,但Punicalagin并不能被细胞原型吸收^[34],可惜的是作者并未设置与结肠生理环境相关的多种pH值条件以进行对照。因此,考虑到ETs通过小肠、盲肠与结肠的时间与pH值环境差异,其在碱性pH值条件下酯键的水解作用时间可延长,因此EA在胃肠道中的释放时间相对应延长,需要开展体外动态模拟实验,以探讨更宽pH值范围与更长作用时间下对ETs水解与吸收的影响。除开以上在不同pH值条件生理环境下ETs中HHDP基团转化、EA的释放以及没食子酰基基团的转化,我们同时列举了分类中的III型和IV型ETs中非HHDP的经典基团如Sanguisorboyl、Valoneoyl和Dehydrodigalloyl在不同pH值条件下的转化(图2)。例如,Sanguisorboyl基团在强酸(pH值2和95℃)下会转化为Sanguisorbic acid dilactone^[30],Valoneoyl基团在强酸(2M TFA和120℃)下会转化为Valoneic acid dilactone^[35],Dehydrodigalloyl基团在强酸(2M TFA和95℃)下会转化为Dehydrodigallic acid^[30]。然而,这些基团的转化均发生在非常规生理条件的强酸与高温的环境下,目前尚未有研究报道这些基团及相关ETs在体内消化吸收的相关研究。因此,考虑到这些基团可能具有潜在的生物活性,未来研究应关注其在更接近生理条件下的转化与吸收情况,以进一步阐明其生物学意义。

在结肠中,未被吸收的ETs可以受到结肠菌群的作用进一步释放EA并代谢转化生成尿石素^[8-10],肠道菌群能依靠酶的作用参与ETs的水解,如单宁酰基水解酶水解ETs中的酯键,但并不影响C-C键,单宁酰基水解酶还能将II、III和IV型ETs中的没食子酰基转化为没食子酸(Gallic Acid, GA)^[36]。另外,肠道菌群产生的葡萄糖醛酸酶和葡萄糖苷酶也可以参与ETs的水解^[37]。在肠道中,肠道菌群参与代谢EA的酶主要有内酯酶、脱羧酶和邻苯二酚脱羟酶^[9],涉及EA转化的反应包括内酯环裂解、脱羧和脱羟基反应,因此,产生这些酶的菌群对EA的转化吸收至关重要,未来需要明确产生这些酶的肠道菌群。目前研究集中在确定发现产生尿石素的肠道微生物^[8,9,38],然而,肠道菌群对于ETs中除HHDP之外的不同基团在体内水解代谢是不应被忽略的,例如ETs中的DHHDP基团在大鼠体内可以经肠道菌群水解形成Brevifolincarboxylic acid并进一步脱羧生成Brevifolin^[39],并且在摄入Brevifolincarboxylic acid的大鼠尿液中检测到Brevifolin的存在,说明DHHDP基团部分可以在体内代谢吸收^[39]。C-糖基ETs中的Flavogallonyl基团在健康仔猪体内水解为Flavogallonic acid dilactone并进

一步经肠道菌群作为底物利用代谢，这也是首次证明 ETs 中非 HHDP 部分基团能被肠道菌群作为代谢的底物^[40]，考虑到生物个体中肠道菌群的特异性较大，已

有研究中对摄入 ETs 后 HHDP 基团转化产生的代谢物会存在显著差异^[41]，因此需要明确肠道中特定菌群对 ETs 中非 HHDP 基团的转化后的吸收。

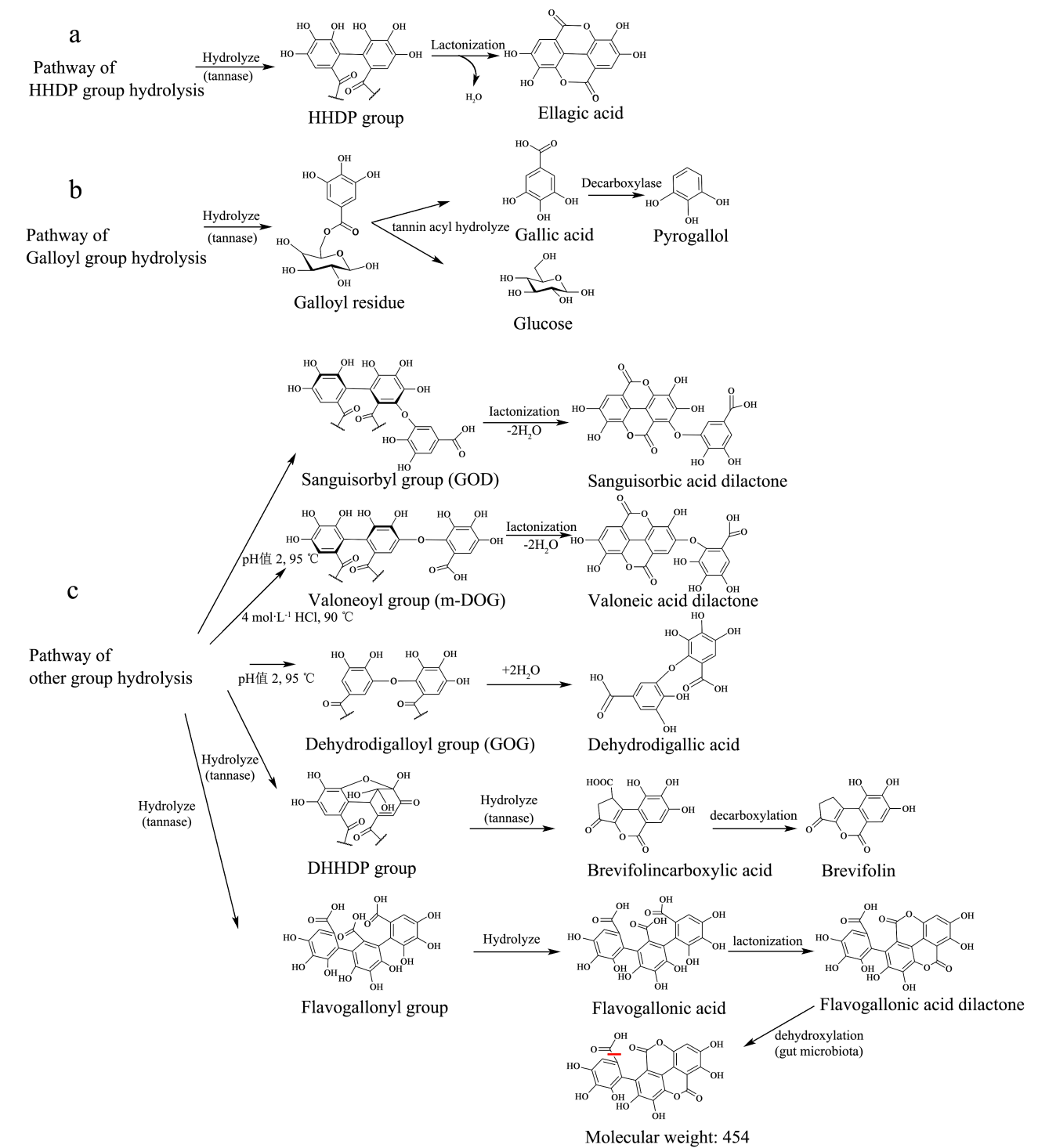


图 2 I、II、III、IV 型鞣花多酚中特征基团的水解途径

Fig.2 Hydrolysis pathways of characteristic groups in ellagitannins of types I, II, III and IV

注: a 为 ET 中 HHDP 基团的水解途径; b 为 ET 中 Galloyl 基团的水解途径; c 为 ET 中非 HHDP、非 Galloyl 基团的水解途径。

总而言之, 现有的证据表明不同类型的 ETs 在生物生理条件下的吸收能力较差, 甚至不吸收, 同时没有实验对 ETs 的吸收率进行计算并开展药代动力学研究, 因此需要更多的体内实验对不同类型 (I、II、III、IV 型) ETs 的原型吸收进行探讨。其次 ETs 在胃肠的消化过程中可能不稳定, 导致其无法被原型吸收, 其可能的原因是 (1) pH 值的影响, 特别是在小肠与结肠中性或者碱性的 pH 值条件的较长时间的作用下会不稳定。(2) 蛋白质的影响, 消化道中的蛋白质与 ETs 的结合减少了生物的可及性, 从而使得其难以被转化与吸收; (3) 肠道菌群以及酶的作用, 肠道菌群可以产生诸如葡萄糖苷酶、葡萄糖醛酸酶、单宁酰基水解酶等将 ETs 水解, 增加了 ETs 向 EA、GA 的转化。但在生理条件下 ETs 中非 HHDP 与没食子酰基基团部分的代谢命运和吸收的作用仍然未知, 是否能转化产生 GA 与 EA 也并未知晓。我们需要在适当的生理条件下进行生理功能活性研究。

2.2 分子量及聚合度

影响食品酚类物质吸收的另一个主要因素是化学结构, 其中包括分子大小与聚合度^[42]。而对于 ETs 来说, 聚合度低与分子量较小的 ETs 更容易被吸收。对于 II 型 ETs Corilagin^[43] 和 III 型 ETs Punicalagin^[44] 在动物模型中的原型吸收已有报道, Punicalagin 也是据报道被吸收的最大分子量的 ETs 之一^[44]。而大鼠在服用含有具有更大分子量与聚合度的 III 型 ETs 的二聚体 Sanguin H-6 和多聚体 Lambertianin C 的覆盆子汁后的各时间点中, 体内均没有检测到其吸收的 ETs 原型^[45]。另一项研究也报道, 在健康受试者食用覆盆子后 Lambertianin C 和 Sanguin H-6 由于其分子结构过大无法在健康受试者的小肠中被吸收^[46]。

现有研究表明, 鞣花多酚的聚合度可能影响其在消化道中的稳定性和生物可利用性。例如, 聚合度较高的鞣花多酚在胃肠道中可能更难被直接吸收, 而需要经过肠道微生物代谢才能形成更小的吸收型代谢物。有研究表明, 较低分子量和聚合度的 ETs 更容易被代谢转化。有研究表明, 具有不同聚合程度的 ETs 在胃肠道中的代谢存在差异, 低聚合度的 ETs 比具有较高聚合度的 ETs 更容易降解^[47]。此外, ETs 的结构特征 (如酯键类型、空间构象等) 同样影响其水解速率及吸收效率。一项研究发现, 尽管二聚体 ETs 提供了更多的 EA 当量, 但未显著提高尿石素生成率, 且以葡萄糖吡喃基为核心的单体 ET 生成尿石素的速率通常高于二聚体^[48]。这可能的原因是低分子量 ETs 是消化道微生物更好的底物, 可以产生易于吸收的纳苏汀和

尿石素^[27]。此外, ETs 在不同 pH 环境下的稳定性亦受分子结构影响。一项研究表明, I 型和 II 型单体 ETs (如 Digalloyl-4,6-HHDP-glucose、Pedunculagin) 在 pH 值 8 和 20 °C 条件下具有较高的稳定性, 其降解速率常数 (k) 均小于 0.1 h^{-1} ^[49], 而 III 型二聚体 ETs (如 Sanguin H-6 和 Lambertianin C) 在相同条件下的 k 值分别高达 0.77 h^{-1} 和 0.75 h^{-1} , 表明较高的分子量和更复杂的结构会显著降低 ETs 在碱性条件下的稳定性^[31]。然而, 由于 ETs 结构的多样性, 不同类型 ETs 在消化道中的原型吸收及代谢转化能力可能存在较大差异。现有的研究未对仅含有 HHDP 基团的 I 型 ETs 以及更多类型 ETs 原型的吸收率与药代动力学进行研究, 且 ETs 中除 HHDP 以外的基团结构对于 ETs 吸收与转化的影响仍然未知, 这些问题需要未来更多的研究进行深入探索。

2.3 摄入剂量

ET 的摄入剂量可能与其代谢物的生成存在一定的相关性, 但这一关系受多种体内代谢因素的影响。因此, 探讨不同类型 ET (I、II、III、IV 型) 的特征基团及其代谢产物的量效关系具有重要意义。现有研究表明, 鞣花多酚的摄入剂量显著影响其在体内的代谢产物分布。例如, 饮用含 318 mg 石榴鞣花多酚 (Punicalagins) 的石榴汁后, 血浆中可检测到游离鞣花酸 ($C_{\max}=60 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $T_{\max}=0.98 \text{ h}$), 表明部分鞣花多酚在酸性环境下发生水解, 释放出游离鞣花酸, 并可直接在胃或小肠近端被吸收^[50]。另一项研究显示, 健康志愿者单次摄入 800 mg 石榴提取物后, 血浆中 EA 的 $T_{\max}$ 为 1 h, $C_{\max}$ 为 $33 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[51]。此外, 较高剂量的摄入 (每天 1 L 含 4.37 g Punicalagins 的石榴汁) 可使循环中尿石素的浓度升高至 $18.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 表明高剂量摄入可能增强其生物利用度^[52]。此外, 动物实验进一步证实了剂量对 ET 代谢的影响。研究发现, 健康大鼠口服 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 石榴花提取物后, 其血浆中可检测到四种吸收的化合物——Corilagin、EA、GA 和 Brevifolincarboxylic acid, 其中 Corilagin 的血浆暴露量最高^[53]。这一结果表明, 在高摄入剂量下, 分子量较小的 II 型单体 ETs 能够以原型形式直接进入血液循环, 而不仅仅依赖于代谢转化生成活性产物。换言之, 高剂量 ETs 的摄入可能有助于部分原型 ETs 的直接吸收, 而非完全依赖于消化代谢过程, 从而影响其在体内的生物利用度和作用机制。类似地, 在人体研究中, 与摄入 200 g 树莓相比, 健康男性摄入 400 g 树莓后, 其尿液中尿石素的排泄量显著增加。此外, 在分别摄入 30 mg 和 60 mg 鞣花多酚后, 尿石素的尿液回收率

质量分数分别为 7% 和 9%^[54], 进一步表明 ET 代谢产物的排泄量可能与摄入量密切相关。

2.4 食物基质

食品的化学成分十分复杂, 多种生物活性物质可通过不同机制对疾病产生相加或协同作用。此外, 食物基质及 ET 与其他膳食成分的相互作用可能会影响 ET 的生物利用度及其在体内的代谢过程。研究表明, 某些食物基质能够增加 ET 在结肠微生物群中的暴露, 从而促进代谢产物的生成。这一过程受到摄入剂量和食物基质的共同影响, 并进一步影响 ET 在血浆和尿液中的浓度分布^[55]。另一项研究指出, 食物基质会影响生物活性植物化学物质的释放、吸收及生物利用度^[56]。例如, 不同食物来源的 ET 摄入后, 其尿石素代谢产物的排泄率存在显著差异, 例如: 草莓 (2.8%)、覆盆子 (3.4%)、橡木陈酿红葡萄酒 (6.5%)、核桃 (16.6%)^[57]。此外, 通过体外胃肠模拟消化石榴皮后, EA 的浓度增加了 113%。研究推测, 这种增加可能与 ET 与食物基质中的蛋白质或纤维结合, 并通过酶解作用释放出更多 ET 成分有关^[58]。酚类化合物会与核桃中的蛋白发生相互作用^[59], 核桃中的 ETs 与蛋白结合的形式可能降低其在胃中的降解速率, 使其更多地进入结肠并促进尿石素的形成。这一现象表明, 食物基质可能对 ETs 的吸收和代谢过程产生影响。因此, 深入研究食物成分对 ET 等生物活性物质在体内吸收、释放及代谢的影响, 对全面理解其生物利用度及健康效应具有重要意义。

3 总结与展望

本文提出了一种基于 ETs 葡萄糖核上不同基团连接方式的分类方法, 旨在合理区分含有不同特征基团的 ETs。这一方法有助于更深入地研究和分析不同基团在体内的吸收和代谢。同时, 我们还探讨了生理条件、化学结构及摄入量对 ETs 及其代谢产物吸收的潜在影响。多种因素的相互作用导致了 ETs 吸收过程的不确定性, 且由于聚合度、分子量或特殊基团的差异, 不同类型的 ETs 在胃肠道中的稳定性和生物利用度存在差异。

I、II、III、IV 型 ETs 在代谢和吸收方面存在差异。小分子量的 ETs 可能通过血液吸收, 而大分子量的 ETs 则在肠道生理条件和菌群作用下分解, 无法以原型形式被吸收。即使是相同类型的 ETs, 其吸收量也会因个体的生理代谢差异和菌群结构差异而有所不同。因此, 未来亟需开展更加精确的实验研究, 以验证多种因素对 ETs 吸收的具体影响。现有研究已基本明确

I、II、III 型 ETs 中 HHDP 基团在体内转化为 EA 和尿石素的过程, 且 EA 和尿石素具有多种生物活性, 许多研究将 ETs 的部分生物活性归因于它们的作用。然而, 除了 HHDP 基团, 诸如没食子酰基、地榆酰基和橡酰基等基团的代谢途径仍较少研究, 且目前尚无相关研究揭示这些基团的功能活性作用。已有研究表明, 没食子酰基转化为 GA 后, 仍具有一定的生物活性。因此, 作者认为, 在关注 EA 和尿石素的健康效应时, 亦应重视没食子酰基及其他非 HHDP 基团代谢产物对功能活性的潜在贡献, 及其在体内的协同作用。未来的研究应加强对这些基团的深入探讨, 特别是 III 型和 IV 型 ETs 的活性功能研究。

参考文献

- [1] GANDHI G R, ANTONY P J, CEASAR S A, et al. Health functions and related molecular mechanisms of ellagitannin-derived urolithins [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(2): 280-310.
- [2] SALLAM I E, ABDELWARETH A, ATTIA H, et al. Effect of gut microbiota biotransformation on dietary tannins and human health implications [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(5): 965.
- [3] QUIDEAU S, FELDMAN K S. ChemInform abstract: ellagitannin chemistry [J]. *ChemInform*, 1996, 96: 475-503
- [4] OKUDA T, YOSHIDA T, HATANO T. Correlation of oxidative transformations of hydrolyzable tannins and plant evolution [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(6): 513-529.
- [5] OKUDA T, YOSHIDA T, HATANO T. Classification of oligomeric hydrolysable tannins and specificity of their occurrence in plants [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(3): 507-521.
- [6] UEDA Y, KAWABATA T. Streamlined synthesis of ellagitannins: site-selective functionalization of the glucose core and stereodivergent construction of the hexahydroxydiphenolic groups [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(44): 24191-24197.
- [7] ZHANG Y Q, ZHANG M, WANG Z L, et al. Advances in plant-derived C-glycosides: Phytochemistry, bioactivities, and biotechnological production [J]. *Biotechnology Advances*, 2022, 60: 108030.
- [8] GARCÍA-VILLALBA R, GIMÉNEZ-BASTIDA J A, CORTÉS-MARTÍN A, et al. Urolithins: a comprehensive update on their metabolism, bioactivity, and associated gut microbiota [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2022, 66(21): e2101019.
- [9] ZHANG M W, CUI S M, MAO B Y, et al. Ellagic acid and intestinal microflora metabolite urolithin A: A review on its sources, metabolic distribution, health benefits, and biotransformation [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(24): 6900-6922.
- [10] KUJAWSKA M, JODYNIS-LIEBERT J. Potential of the ellagic acid-derived gut microbiota metabolite-Urolithin A in gastrointestinal protection [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2020, 26(23): 3170-3181.

- [11] SNARSKA J, JAKIMIUK K, STRAWA J W, et al. A comprehensive review of pedunculagin: sources, chemistry, biological and pharmacological insights [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(21): 11511.
- [12] WANG X J, FISHER D, PRONYUK K, et al. Agent in urgent need of clinical practice: corilagin [J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2023, 23(16): 1642-1652.
- [13] BOUKNANA S, EL RHERABI A, ABDNIM R, et al. Medicinal plants and bioactive compounds with potential anti-inflammatory and antidiabetic activities: A review [J]. Letters in Drug Design & Discovery, 2024, 21(11): 1985-2007.
- [14] MATES L, BANC R, ZAHARIE F A, et al. Mechanistic insights into the biological effects and antioxidant activity of walnut (*Juglans regia* L.) ellagitannins: A systematic review [J]. Antioxidants, 2024, 13(8): 974.
- [15] GESEK J, JAKIMIUK K, ATANASOV A G, et al. Sanguiins-promising molecules with broad biological potential [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23): 12972.
- [16] ZHAO J, CHEN W W, LIU H, et al. Discovery of a new tannin compound as an α -glucosidase inhibitor from *Carya cathayensis* Sarg. kernels and its inhibitory kinetics [J]. International Journal of Food Science and Technology, 2024, 59(3): 1761-1769.
- [17] MALHEIROS J, SIMOES D M, FIGUEIRINHA A, et al. *Agrimonia eupatoria* L.: An integrative perspective on ethnomedicinal use, phenolic composition and pharmacological activity [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 296: 115498.
- [18] SULTAN M T, ANWAR M J, IMRAN M, et al. Phytochemical profile and pro-healthy properties of *Terminalia chebula*: A comprehensive review [J]. International Journal of Food Properties, 2023, 26(1): 526-551.
- [19] GOH B H, TAN J B L. Geraniin: a promising multifunctional nutraceutical for diabetes management [J]. Food Reviews International, 2024, 41(2): 578-614.
- [20] VENUSOVA E, KOLESAROVA A, HORKY P, et al. Physiological and immune functions of punicalagin [J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2150.
- [21] MAKOTER T Z, MAREVCI M K, KNEZ Z. Ellagitannin content in extracts of the chestnut wood *Aesculus* [J]. Molecules, 2024, 29(17): 4015.
- [22] OKUYAMA S, FURUKAWA Y, YOSHIMURA M, et al. Oenothien B, a bioactive ellagitannin, activates the extracellular signal-regulated Kinase 2 signaling pathway in the mouse brain [J]. Plants-Basel, 2021, 10(5): 1030.
- [23] MILALA J, KOSMALA M, SOJKA M, et al. *Rosa rugosa* low caloric fiber protein preparations rich in antioxidant flavanols and ellagitannins [J]. Molecules, 2023, 28(24): 10.
- [24] RANJHA M, SHAFIQUE B, WANG L F, et al. A comprehensive review on phytochemistry, bioactivity and medicinal value of bioactive compounds of pomegranate (*Punica granatum*) [J]. Advances in Traditional Medicine, 2023, 23(1): 37-57.
- [25] AASHIMA, RATHI M, SHILPI, et al. Chebulinic acid: an incipient anticancer agent [J]. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2024, 19(3): 298-307.
- [26] OKUDA T, YOSHIDA T, HATANO T, et al. Ellagitannins renewed the concept of tannins [M]. World Scientific Publishing: Ellagitannins Renewed the Concept of Tannins, 2009.
- [27] JURGONSKI A, JUSKIEWICZ J, FOTSCHKI B, et al. Metabolism of strawberry mono- and dimeric ellagitannins in rats fed a diet containing fructo-oligosaccharides [J]. European Journal of Nutrition, 2017, 56(2): 853-864.
- [28] MEDICINE O, LONGEVITY C. Retracted: ellagic acid: a review on its natural sources, chemical stability, and therapeutic potential [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2024, 2024: 9801541.
- [29] LARROSA M, GARCÍA-CONESA M T, ESPÍN J C, et al. Ellagitannins, ellagic acid and vascular health [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2010, 31(6): 513-539.
- [30] MACIERZYNSKI J, SÓJKA M, KOSMALA M, et al. Transformation of oligomeric ellagitannins, typical for *Rubus* and *Fragaria* Genus, during strong acid hydrolysis [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(31): 8212-8222.
- [31] SÓJKA M, JANOWSKI M, GRZELAK-BŁASZCZYK K. Stability and transformations of raspberry (*Rubus idaeus* L.) ellagitannins in aqueous solutions [J]. European Food Research and Technology, 2019, 245(5): 1113-1122.
- [32] GONZÁLEZ-SARRÍAS A, GARCÍA-VILLALBA R, NÚÑEZ-SÁNCHEZ M Á, et al. Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: A crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts [J]. Journal of Functional Foods, 2015, 19: 225-235.
- [33] ESPÍN J C, GONZÁLEZ-BARRIO R, CERDÁ B A, et al. Iberian pig as a model to clarify obscure points in the bioavailability and metabolism of ellagitannins in humans [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(25): 10476-10485.
- [34] LARROSA M, TOMÁS-BARBERÁN F A, ESPÍN J C. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2006, 17(9): 611-625.
- [35] GARCÍA-VILLALBA R, ESPÍN J C, AABY K, et al. Validated method for the characterization and quantification of extractable and nonextractable ellagitannins after acid hydrolysis in pomegranate fruits, juices, and extracts [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2015, 63(29): 6555-6566.
- [36] AGUILAR-ZÁRATE P, CRUZ-HERNÁNDEZ M A, MONTAEZ J C, et al. Bacterial tannases: production, properties and applications [J]. Revista Mexicana De Ingeniería Química, 2014, 13(1): 63-74.
- [37] SELMA M V, ESPÍN J C, TOMÁS-BARBERÁN F A. Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(15): 6485-6501.
- [38] LU C H, LI X T, GAO Z Y, et al. Urolithins and intestinal health [J]. Drug Discoveries and Therapeutics, 2022, 16(3): 105-111.
- [39] ITO H, IGUCHI A, HATANO T. Identification of urinary and intestinal bacterial metabolites of ellagitannin Geraniin in rats [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(2): 393-400.
- [40] DADI T H, VAHJEN W, ZENTEK J, et al. *Lythrum salicaria* L.

- herb and gut microbiota of healthy post-weaning piglets. Focus on prebiotic properties and formation of postbiotic metabolites in *ex vivo* cultures [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 261: 113073.
- [41] TOMÁS-BARBERÁN F A, GARCÍA-VILLALBA R, GONZÁLEZ-SARRÍAS A, et al. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(28): 6535-6538.
- [42] VLAD L S, IRINA M, ALEXANDRA B, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019, 60(4): 1-34.
- [43] ZHENG B J, CHEN D H, YANG X X, et al. Development and validation of an UPLC-PDA method for the determination of corilagin in rat plasma and its application to pharmacokinetic study [J]. Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2016, 1031: 76-79.
- [44] CERDÁ B A, LLORACH R, CERÓN J J, et al. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, an antioxidant polyphenol from pomegranate juice [J]. European Journal of Nutrition, 2003, 42(1): 18-28.
- [45] BORGES G, ROOWI S, ROUANET J M, et al. The bioavailability of raspberry anthocyanins and ellagitannins in rats [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2007, 51(6): 714-725.
- [46] ROCÍO G-B, GINA B, WILLIAM M, et al. Bioavailability of anthocyanins and ellagitannins following consumption of raspberries by healthy humans and subjects with an ileostomy [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(7): 3933-3939.
- [47] MILALA J, KOSMALA M, KARLIŃSKA E B, et al. Ellagitannins from strawberry with different degree of polymerization showed different metabolism through gastrointestinal tract of rats [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2017, 65(49): 10738-10748.
- [48] PIWOWARSKI J P, GRANICA S, STEFANSKA J, et al. Differences in metabolism of ellagitannins by human gut microbiota *ex vivo* cultures [J]. Journal of Natural Products, 2016, 79(12): 3022-3030.
- [49] TUOMINEN A, SUNDMAN T. Stability and oxidation products of hydrolysable tannins in basic conditions detected by HPLC/DAD-ESI/QTOF/MS [J]. Phytochemical Analysis, 2013, 24(5): 424-435.
- [50] SEERAM N P, HENNING S M, YANJUN Z, et al. Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours [J]. Journal of Nutrition, 2006, 136(10): 2481-2485.
- [51] U M-T S, PETRA J-S, JOLIAN R, et al. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(23): 8956-8961.
- [52] CERDÁ B, ESPÍN J C, PARRA S, et al. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans [J]. European Journal of Nutrition, 2004, 43(4): 205-220.
- [53] ZAINAIPUGULI Y, QIANG T, YANG X, et al. Simultaneous quantification of four compounds in rat plasma by HPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic study after oral administration of pomegranate flowers [J]. Journal of Chromatographic Science, 2021, 60(4): 348-356.
- [54] ISTAS G, FELICIANO R P, WEBER T, et al. Plasma urolithin metabolites correlate with improvements in endothelial function after red raspberry consumption: A double-blind randomized controlled trial [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2018, 651: 43-51.
- [55] ROBERTS K M, GRAINGER E M, THOMAS - AHNER J M, et al. Dose-dependent increases in ellagitannin metabolites as biomarkers of intake in humans consuming standardized black raspberry food products designed for clinical trials [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2020, 64(10): 1900800.
- [56] YANG M, KOO S I, SONG W O, et al. Food matrix affecting anthocyanin bioavailability: review [J]. Current Medicinal Chemistry, 2011, 18(2): 291-300.
- [57] BEGOÑA C, A T-B F, CARLOS E J. Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: identification of biomarkers and individual variability [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(2): 227-235.
- [58] GULLON B, PINTADO M E, FERNÁNDEZ-LÓPEZ J, et al. *In vitro* gastrointestinal digestion of pomegranate peel (*Punica granatum*) flour obtained from co-products: Changes in the antioxidant potential and bioactive compounds stability [J]. Journal of Functional Foods, 2015, 19: 617-628.
- [59] YUXI W, BING T, CHI C, et al. The phenolic profile of walnut meal protein isolate and interaction of phenolics with walnut protein [J]. Food Research International, 2023, 170: 113042.