

月见草素 B 及其生物活性研究进展

李 伟, 张小英, 陈 熔, 苗建银, 陈运娇, 曹 庸*

(华南农业大学食品学院, 广东省功能食品活性物重点实验室,
广东省天然活性物工程技术研究中心, 广州 510642)

摘 要:月见草素 B(Oenothain B, OEB), 最初是从月见草属植物中分离得到的一种大环二聚体单宁。早期研究多关注 OEB 体内外抗肿瘤活性, 现代研究表明其具有抗炎、免疫调节以及抗氧化等多种生物活性。目前, 国内外关于 OEB 的研究性论文缺少归纳总结, 其生物活性及机理研究不够系统和深入。本文旨在综述 OEB 及其生物活性研究进展, 为其进一步研究与应用提供思路。

关键词:月见草素 B, 抗肿瘤, 抗炎, 抗氧化性

Research Progress on Oenothain B and Its Biological Activity

LI Wei, ZHANG Xiao-ying, CHEN Rong, MIAO Jian-yin, CHEN Yun-jiao, CAO Yong*

(College of Food Science, South China Agricultural University, Guangdong Provincial Key Laboratory of
Nutraceuticals and Functional Foods, Guangdong Natural Active Object
Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510642, China)

Abstract: Oenothain B (abbreviated OEB) is originally a macrocyclic dimer tannin isolated from the *Oenothera erythrosepala*. Early research focused on the antitumor activity of OEB *in vitro* and *in vivo*, and modern research has shown that it has various biological activities such as anti-inflammatory, immune regulation and antioxidant activity. Recently, the research papers on OEB at home and abroad have not been summarized, and their biological activity and mechanism research are not systematic and in-depth. This paper aims to review the research progress of OEB and its biological activity, which might provide ideas for further research and application.

Key words: oenothain B; antitumor; anti-inflammation; antioxidant activity

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2020)11-0348-06

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2020.11.054

引文格式: 李伟, 张小英, 陈熔, 等. 月见草素 B 及其生物活性研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(11): 348-352, 368.

月见草素 B (Oenothain B, OEB, 图 1) 最初是从月见草属植物中分离出来的一种大环二聚体鞣花鞣质; 现代研究指出桃金娘属、千屈菜属、柳叶菜属等植物中均可分离出 OEB^[1-3] (表 1)。这些属许多植物 (百千层、香桃木、蓝桉等) 传统上常用于各种医疗目的, 如前列腺和肠胃疾病、伤口愈合和皮肤应激^[4]; 经过大量体外和体内研究表明, OEB 是这些植物提取物中存在的主要生物活性成分之一^[5-7]。作为大环二聚体单宁, OEB 属于水解单宁, 其分子结构中有大量酯键和糖苷键, 而二聚体结构和葡萄糖上没食子酰基为增强其生物活性所必需。已有研究指出 OEB 具备良好的抗肿瘤^[8-9]、抗炎^[10-11]及抗氧化^[12-13]等生

物活性, 具有重要研究意义。但 OEB 规模化分离纯化困难, 国内商业化产品价格昂贵; 同时, 特殊的多羟基结构造成其易被氧化, 体内外稳定性较差。目前, 国内关于 OEB 的研究论文较少, 国外研究论文较多。结合国内外文献, 本文旨在综述 OEB 的结构特性、理化性质及生物活性研究进展, 以期为 OEB 深入研究提供研究思路。

1 月见草素 B 的结构鉴定及理化性质

OEB 被分离出来后是一种无定型的粉末, 质谱结果表明其质荷比 (m/z) 为 1569 [$M + H$]⁺, 分子式为 $C_{68}H_{48}O_{44}$ 。OEB 结构上含有两个未酰基化葡萄糖母核, 理论上可以形成四种难以分离的混合物, 这也

收稿日期: 2019-08-23

作者简介: 李伟 (1991-), 男, 博士研究生, 研究方向: 天然活性物提取、分离、鉴定及活性评价, E-mail: lwei1522651544@163.com。

* 通讯作者: 曹庸 (1966-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 天然活性物提取、分离、鉴定及活性评价, E-mail: caoyong2181@scau.edu.cn。

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFD0600806); 广东省现代农业产业技术体系创新团队项目 (2019KJ117); 国家自然科学基金 (31700501)。

药品监督管理局. GB2762-2017 食品安全国家标准 食品中污染物限量[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.

[81] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发 2018 年

度食品安全国家标准立项计划的通知[EB/OL]. (2018-11-06)[2019-11-6]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s3594/201811/61406e4acbce4d7ca78b6292c3650be3.shtml>.

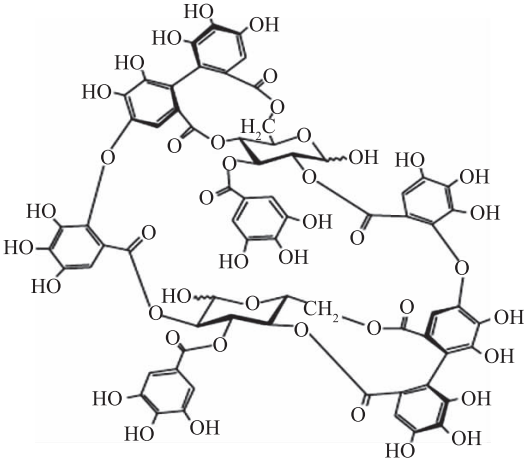


图1 月见草素 B 结构式

Fig.1 Structural formula of oenotherin B

表1 OEB 在植物中的分布

Table 1 Distribution of oenotherin B in plants

科	属
桃金娘科	百千层 ^[1]
	圆叶桉、赤桉、蓝桉 ^[14]
	香桃木 ^[15]
	邓恩桉、多枝桉 ^[16]
	大叶桉 ^[17]
千屈菜科	石榴属 ^[18]
	细叶萼距花 ^[19]
	虾子花 ^[20]
柳叶菜科	沼生柳叶菜、柳兰柳叶菜、 <i>E.hirsutum</i> L. ^[21]
	<i>Oenothera biennis</i> L. ^[22]
	长籽柳叶菜、 <i>Epilobium montanum</i> L、 <i>Epilobium capense</i> Buch ^[23]
	长果月见草 ^[24]

给后续光谱分析造成干扰。常温条件下氢谱信息中质子信号拓宽和倍增也是这类大环寡聚物的特征之一,这是由于葡萄糖母核上发生异构化导致。然而,在 40~50 ℃ 条件下氢谱数据表明,在 δ6.20 (d, J = 3.5 Hz) 和 δ4.48 (d, J = 7.5 Hz) 处的特征信号分别是 α-葡萄糖和 β-葡萄糖^[2]。NaBH₄ 降解表明芳香区有 6 个 1H 单峰态和 2 个 2H 单峰态,证明两个葡萄糖母核上均有缬氨酰基、没食子酰基及葡萄糖醇基团,而基团之间的结合模式由¹H-¹³C 位移相关光谱和在 OEB 处理后获得的部分水解产物鉴定得出^[25]。最终确定 OEB 结构上是以两个特里马素 I 单元构成,其中以葡萄糖(α-葡萄糖和 β-葡萄糖)为母核,结合没食子酰基以酯键和糖苷键的形式形成大环二聚体鞣花单宁^[26]。

OEB 是一种大环二聚体单宁,分子式 C₆₈H₄₈O₄₄,其常温下呈白色或者淡黄色粉末状^[2]。OEB 易溶于水、乙醇等极性溶剂,而在乙酸乙酯和石油醚等低极性溶剂中基本不溶。同时,OEB 在高温(> 80 ℃)、碱性 pH(> 7)以及消化系统水解酶(胰蛋白酶、脂肪酶)等条件下不稳定,容易发生水解,分解成酚酸类和多元醇等,造成功能活性降低^[27]。曹素芳等^[28]研究指出小鼠体内的代谢实验也表明 OEB 在体内代谢

不稳定,在胃肠道中已经发生降解,生物利用率低。基于 OEB 相对分子量大、体内不稳定等特征,现代研究指出可采用纳米乳液^[29]、微乳^[30]以及脂质体^[31]等稳态化技术进行包埋,以期提高 OEB 的稳定性。

2 月见草素 B 的生物活性

2.1 抗肿瘤

作为二聚体水解单宁的 OEB,独特的结构赋予其良好的抗肿瘤活性。在已有的研究中,OEB 除了对肿瘤细胞造成直接杀伤力和抑制/促进相关酶系活力之外,主要以宿主介导的抗肿瘤活性为主。围绕 OEB 与机体自身免疫对肿瘤的协同作用进行研究,以期探究 OEB 抗肿瘤作用机制,将 OEB 注射到小鼠腹腔中诱导腹腔中巨噬细胞产生腹膜渗出物,引起 IL-1 释放,结果表明 OEB 通过激活巨噬细胞分泌、增强宿主免疫,以达到抑制小鼠体内 Meth·A 型肿瘤细胞增长的作用^[32]。这提示 OEB 等单宁类物质可能通过增强宿主细胞免疫活性进而达到抗癌的作用。相似研究指出二聚体马桑鞣素 A 和月见草素 A 同样能够增强机体免疫以达到宿主介导的抗肿瘤活性^[33]。在 MM2 腹水肿瘤细胞模型中,提前 4 d 在小鼠腹腔接种 S-180 细胞,将 45 种鞣花酸类物质注射进小鼠体内,以小鼠寿命增加 70% 及以上作为评价抗癌效果指标,结果表明二聚体鞣花酸中 OEB 具有突出的抗癌活性;单宁单元体和二聚体单宁(OEB)表现出优越抗癌作用,这与结构中葡萄糖母核上 2 和 3 位置的没食子酰基有关^[34]。此外,从细叶萼距花中分离出四种二聚体单宁,并对其抗肿瘤活性进行研究。其中 OEB 能显著抑制人体肿瘤细胞 KB、Hela、Hep3B 和 HL-60 等的生长,而对正常细胞的毒性更低,甚至低于抗肿瘤物质阿霉素;此外,还研究了 OEB 对 S-180 细胞和含有 S-180 瘤细胞的 ICR 小鼠的作用效果,结果发现体外实验中月见草素 B 对 S-180 细胞表现出很大细胞毒性(IC₅₀ = 11.4 μg/mL),同时能显著提高接种 S-180 肿瘤细胞小鼠的存活率,表明 OEB 通过抑制 S-180 细胞活性起到抗肿瘤效果^[35]。此外,上述研究提示 OEB 等二聚体单宁类物质的抗癌作用不是简单的细胞毒性作用,推测其通过改善宿主自身免疫调节功能从而达到最佳的抗肿瘤活性。

Vitalone 等^[36]发现柳叶菜属植物来源的 OEB 能抑制 PZ-HPV-7、LNCaP、HMEC、1321N1 四种细胞系的 DNA 合成,阻止前列腺细胞增殖;通过比较 *Epilobium angustifolium* 和 *Epilobium spicatum* 两种来源提取物抑制 DNA 合成的能力和 OEB 含量,研究发现前者提取物中 OEB 含量高于相同物种近 40 倍,抑制人体前列腺细胞系中 DNA 合成作用明显,推测 OEB 以非特异性的方式在抑制前列腺细胞的增殖中起作用。有研究指出这种抑制作用不是细胞毒性作用引起的,而是通过对细胞周期进程的干扰实现的^[37]。同时,这也与 OEB 抑制前列腺增生进程中 5α-还原酶和芳香化酶有关^[38]。由于抑制前列腺细胞增殖被认为在治疗前列腺增生和肥大中是有用的,而这与前列腺炎症的发生相关。前列腺慢性炎

症可能通过氧化应激或诱导诱变产生的活性氧导致前列腺癌的发生或肿瘤^[39]。这提示 OEB 抑制前列腺细胞增生,在一定程度上能间接性缓解细胞炎症、降低肿瘤发生率。此外,相似研究指出 OEB 能抑制 EBV 病毒中 DNA 聚合酶的数量从而达到抑制肿瘤的作用^[40]。有报道前列腺增生人体体内血管紧张素转化酶活力和血管紧张素 II 含量显著高于正常人,这提示肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活可能参与前列腺增生的病理生理过程。而同属锌金属肽酶的中性内肽酶能催化多种活性肽降解以改善前列腺增生的情况,甚至有研究认为中性内肽酶的变化与前列腺癌密切相关。通过 PC-3 细胞前列腺癌模型得出柳叶菜属水提取及从中分离的 OEB 统计学上显著提高中性内肽酶的活性,一定程度上有利于减缓前列腺增生,这与其抑制细胞内 5 α -还原酶相关酶类有关,为民间药物提供了药理方面的解释^[41]。

2.2 抗炎作用

炎症是机体受到外界刺激而引起的一系列生理生化变化的病理过程。临床上非甾体类抗炎药、甾体类抗炎药及中药常被用来阻断炎症反应。化学合成抗炎药物使用过程中机体逐渐产生的抗药性及毒副作用,而天然产物中抗炎活性成分因毒副作用小、效果显著等特点受到研究人员的青睐^[42]。研究报道指出 OEB 具有良好的抗炎作用,能有效降低 LPS 和 TLR4 诱导的 NO 含量、iNOS 基因及蛋白的表达水平,这与它减少了 NF- κ B(p50)亚基与生物素化的共有序列的结合并降低了 NF- κ B(p65)易位有关;同时 OEB 能有效抑制炎症介质(肿瘤坏死因子、白介素-6)分泌^[11]。相似研究发现 OEB 能显著抑制 NF- κ B 活性,降低因激活 NF- κ B 引起的 iNOS 基因过度表达,达到缓解炎症的作用^[10]。此外,OEB 有效抑制嗜中性粒细胞中髓过氧化物酶(MPO)产生,这与 OEB 能抑制脂肪氧合酶活性有关;同时,研究发现 OEB 作为一种有效 COX-1 抑制剂,能有效地缓解炎症,起到类似于抗炎药吲哚美辛的作用^[6]。这表明 OEB 在体外细胞模型中能有效降低刺激物导致的细胞炎症现象,为开展体内抗炎实验提供基本的研究数据。有报道以脂多糖注射到 ICR 小鼠腹膜进行造模,研究小鼠口服 OEB 对全身炎症引起的中枢神经系统损伤的影响。结果表明口服 OEB 组小鼠显著抑制旷场实验中 LPS 诱导造成的小鼠异常行为、海马和纹状体中小胶质细胞活化和 COX-2 的产生;在系统性炎症过程中,OEB 具有缓解脑中神经炎症的能力^[43]。OEB 相对分子量为 1569,在体内很难被直接吸收利用起到抗炎作用。有研究指出鞣花单宁容易被肠道菌群代谢成更小的代谢物,这些代谢物对结肠成纤维细胞有抗炎作用^[44-45]。这些发现也表明 OEB 可能在体内与肠道菌群发生作用,生成更小的代谢物,再起到抗炎作用。综上,OEB 在体内外均有良好的抗炎活性,但其在体内代谢过程中产生的代谢物仍需深入研究,尤其是抗炎代谢组分。

2.3 免疫调节作用

免疫作用是机体实现自我保护的重要方式,适

度的免疫反应对机体健康至关重要。激活巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞、诱导产生免疫调节因子及提高免疫球蛋白等途径都能有效提高机体免疫调节作用。有报道发现 OEB 显著下调人类树突状细胞(DC)细胞表面上 CD1a 和 CD83 的表达,抑制 DC 的分化和成熟,对机体起到免疫调节作用;这种抑制作用与诱导细胞凋亡相关,细胞有明显核缩合的形态特征支持了上述观点^[46]。目前,研究表明 OEB 通过下调细胞因子、诱导 DC 功能障碍以及细胞凋亡来发挥外周免疫调节作用,这些研究一定程度上揭示含鞣质的药用植物用于治疗各种炎症疾病的传统用途。OEB 等多酚类化合物不仅通过传统的抗氧化作用起到对机体的保护作用,它还能调节细胞反应引起机体的免疫调节作用。例如,研究指出 OEB 能发挥抗肿瘤作用,但这一程度上是通过诱导机体白介素-1 β 含量上升促进宿主免疫调节作用而实现的。Schepetkin 等^[47]发现柳叶菜属提取物中 OEB 是引起中性粒细胞和巨噬细胞活化的主要成分,OEB 被注入到小鼠腹腔后引发原发性嗜中性粒细胞趋化剂 IL-8 和嗜中性粒细胞在小鼠腹膜聚集从而起到免疫调节作用;此外,OEB 在体外诱导吞噬细胞发挥功能,包括细胞内 Ca²⁺ 通量、活性氧的产生、趋化性、NF- κ B 活化和促炎细胞因子的产生等。Ramstead 等^[48]指出 OEB 能刺激牛和人淋巴细胞(T 细胞和 NK 细胞),诱导细胞表面抗体表达(CD25 或 CD69);还发现了 OEB 能单独或与白介素-18(IL-18)共同作用以促进牛和人的 NK 细胞产生干扰素- γ (IFN γ)。干扰素有助于提高机体抗肿瘤、抗菌及抗病毒作用,这也部分解释了 OEB 增强机体免疫的作用机制。另外,OEB 作为一种相对分子量较大的鞣花单宁,常规情况下其难以被直接吸收起到免疫调节作用。有研究指出以 OEB 分子式上的子结构物质为参比对象(没食子酸、邻苯二酚、邻苯三酚、3,4-二羟基苯甲酸等),发现 OEB 完整结构在体内外才具有更强调节细胞吞噬功能的作用。这也说明 OEB 很有可能不是直接调节机体的免疫调节功能,而是以促进机体产生自身免疫的方式。此外,OEB 在体内被肠道微生物代谢成其他的功能小分子,也有可能是促进机体免疫的重要原因之一。

2.4 抗氧化

目前,单宁类物质已被证实具有明确的抗氧化、抗衰老等作用^[49-53]。OEB 结构上 22 个酚羟基有助于增强其抗氧化活性,达到淬灭 O²⁻ 和 DPPH 自由基的作用,其 IC₅₀ 分别为 0.9 和 6.1 μ mol/L^[54]。从桃金娘科桉树叶中分离出十种酚类化合物,其中 OEB 能有效的清除 DPPH 自由基(EC₅₀ = 6.12 μ mol/L),起到抗氧化作用^[55]。Amakura 等^[14]研究指出桉叶提取物在 DPPH 和 ORAC 体外抗氧化评价中表现良好的抗氧化活性,通过 HPLC 液相色谱分析得出主峰包括没食子酸、鞣花酸及 OEB 等物质;同时基于抗氧化活性、液相色谱分离度及相对稳定性,提出 OEB 可作为桉树叶提取物标志成分之一。OEB 和鞣花酸是多酚化合物,其氧化机理是 pH 依赖性的,涉及不同数量

的电子和质子。OEB除了具有明确的抗氧化能力外,在延缓衰老方面也有不少研究。陈运娇^[56]发现OEB处理野生型秀丽线虫后平均寿命延长22%,线虫运动能力增强,并能降低后期老年斑含量。根据自由基理论,推测OEB通过阻断自由基反应、清除过剩自由基,直接或者间接地通过增强抗氧化性而起延缓衰老的作用^[57]。

2.5 其它作用

OEB除了上述抗肿瘤、抗炎、免疫调节及抗氧化作用,还有抗真菌等作用。有研究表明从扁樱桃中分离得到的OEB具有有效的抗真菌作用,它能干扰巴西副球孢子菌形态,表现在细胞表面粗糙和细胞壁破裂。它抑制了参与细胞壁的1,3- β -D-葡聚糖合酶(PbFKS1)基因的转录,干扰了巴西副球孢子菌的细胞形态^[58]。为了阐明候选化合物OEB的作用模式,通过代表性差异分析(RDA)进一步分析OEB处理巴西副球孢子菌后基因的变化,发现OEB调控合成细胞壁的关键基因(GLN1、KRE6、FKS1);此外,OEB还参与涉及维持细胞膜形态和压力等细胞过程^[59]。这些结果都表明OEB能起到有效的抗真菌作用,主要通过参与细胞壁合成的相关途径起作用,为其他植物化合物抗真菌作用机制提供一定的借鉴。此外,许多单宁酸及相关的多酚类化合物对直接作用的诱变剂均具有抗诱变活性,这表明这些化合物可潜在地对抗氧介导的DNA损伤,也有研究报道OEB具有类似的作用。Silva等以SOS-Inductest和体内小鼠骨髓微核(MN)为模型,表明OEB没有任何遗传毒性,再用两种试验联合使用丝裂霉素C来评估OEB的抗原毒性和抗细胞毒性活性,它表现出对由丝裂霉素C诱导的原代DNA损伤的体内保护活性^[60]。另有研究发现OEB具有抗病毒作用,能有效抑制巴尔病毒(EBV)DNA聚合酶,从而达到抑制EBV复制的效果^[40]。天然植物来源的OEB在体内外具有多种生物活性,其优异的抗菌、抗诱变及抗病毒活性是进一步研究利用的基础,但现阶段需要更深入的研究其作用机制。

3 结语与展望

作为大环二聚体鞣花单宁,月见草素B具有良好的生物活性,自发现以来其在抗肿瘤、抗炎、免疫调节及抗氧化等方面展现显著效果,研究与应用前景十分广阔。从生物活性的角度来看,OEB早期研究主要体现在其抗肿瘤作用,受限于技术的发展研究层次不高,且抗肿瘤的作用机理不明确,往后的研究可依托于现代先进的分子技术,从基因、蛋白质的层面深入考察OEB的作用机理。同时,OEB在抗炎、免疫调节及抗氧化等方面研究相对较少,仍然需要大量的基础研究。另,高分子量的物质常因为溶解度和稳定性等原因造成生物利用度比较低,故OEB的高分子量与其高生物活性之间的关系需要谨慎解释。总体而言,OEB作为一种高分子量的大环二聚体鞣花酸,高效的生物活性使其具有重要的研究及应用价值。

参考文献

- [1] Yoshida T, Amakura Y, Yoshimura M. Structural features and biological properties of *Ellagitannins* in some plant families of the *Order myrtales* [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11(1): 79-106.
- [2] Hatano T Y T M M. Oenothien B, a dimeric, hydrolysable tannin with macrocyclic structure, and accompanying tannins from *Oenothera erythrosepala* [J]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*, 1990, (10): 2735-2743.
- [3] Yoshida T, Chou T, Shingu T, et al. Oenothiens D, F, and G hydrolysable tannin dimers from *Oenothera laciniata* [J]. *Phytochemistry (Oxford)*, 1995, 40(2): 555-561.
- [4] Manchishi S M. Recent advances in antiepileptic herbal medicine. [J]. *Current Neuropharmacology*, 2018, 16(1): 79-83.
- [5] Toth B H, Blazics B, Kery A. Polyphenol composition and antioxidant capacity of *Epilobium species* [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2009, 49(1): 26-31.
- [6] Kiss A K, Bazylo A, Filipek A, et al. Oenothien B's contribution to the anti-inflammatory and antioxidant activity of *Epilobium* sp. [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(7): 557-560.
- [7] Tamura S, Yang G, Koitabashi T, et al. Oenothien B, dimeric hydrolysable tannin inhibiting HCV invasion from *Oenothera erythrosepala* [J]. *Journal of Natural Medicines*, 2019, 73(1): 67-75.
- [8] Aoki K, Maruta H, Uchiumi F, et al. A Macrocyclic ellagitannin, oenothien B, suppresses mouse mammary tumor gene expression via inhibition of poly (ADP-ribose) glycohydrolase [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1995, 210(2): 329-337.
- [9] Sayik A, Yusufoglu A S, Leyla A, et al. DNA - Binding, biological activities and chemical composition of wild growing *Epilobium angustifolium* L. extracts from canakkale, turkey [J]. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 2017, 4(3): 811-840.
- [10] Chen Y, Yang L, Lee T J. Oroxylin A inhibition of lipopolysaccharide-induced *iNOS* and *COX-2* gene expression via suppression of nuclear factor- κ B activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(11): 1445-1457.
- [11] Schmid D, Gruber M, Piskaty C, et al. Inhibition of NF- κ B-Dependent cytokine and inducible nitric oxide synthesis by the macrocyclic ellagitannin oenothien B in TLR-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. *Journal of Natural Products*, 2012, 75(5): 870-875.
- [12] Pereira P, Cebola M, Oliveira M C, et al. Antioxidant capacity and identification of bioactive compounds of *Myrtus communis* L. extract obtained by ultrasound-assisted extraction [J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2017, 54(13): 4362-4369.
- [13] Fortes G A C, Carvalho A G, Ramalho R R F, et al. Antioxidant activities of hydrolysable tannins and flavonoid glycosides isolated from *Eugenia uniflora* L. [J]. 2015, 9(2): 251-256.
- [14] Amakura Y, Yoshimura M, Sugimoto N, et al. Marker

constituents of the natural antioxidant eucalyptus leaf extract for the evaluation of food additives[J].Bioscience,Biotechnology,and Biochemistry,2009,73(5):1060.

[15] Yoshimura M, Amakura Y, Tokuhara M, et al. Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis* [J]. Journal of Natural Medicines, 2008, 62(3):366-368.

[16] Santos S C, Waterman P G. Polyphenols from *Eucalyptus consideniana* and *Eucalyptus viminalis* [J]. Fitoterapia, 2001, 72(1):95-97.

[17] Yoshida T, Hatano T, Ito H. Chemistry and function of vegetable polyphenols with high molecular weights[J]. Biofactors, 2000, 13(1):121-125.

[18] Ito H, Li P, Koreishi M, et al. Ellagitannin oligomers and a neolignan from pomegranate arils and their inhibitory effects on the formation of advanced glycation end products [J]. Food Chemistry, 2014, 152:323-330.

[19] Chen L, Yen K, Yang L, et al. Macrocyclic ellagitannin dimers, cuphiins D1 and D2, and accompanying tannins from *Cuphea hyssopifolia* [J]. Phytochemistry, 1999, 50(2):307-312.

[20] Yoshida T, Chou T, Nitta A, et al. Woodfordin C, a macro-ring hydrolyzable tannin dimer with antitumor activity, and accompanying dimers from *Woodfordia fruticosa* flowers [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 1990, 38(5):1211-1217.

[21] Granica S, Piwowarski J P, Czerwinska M E, et al. Phytochemistry, pharmacology and traditional uses of different *Epilobium* species (Onagraceae): A review [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 156:316-346.

[22] Granica S, Czerwinska M E, Piwowarski J P, et al. Chemical composition, antioxidative and anti-inflammatory activity of extracts prepared from aerial parts of *Oenothera biennis* L. and *Oenothera paradoxa* Hudziok obtained after seeds cultivation [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(4):801-810.

[23] Hevesi Tóth B, Blazics B, Kéry Á. Polyphenol composition and antioxidant capacity of *Epilobium* species [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2009, 49(1):26-31.

[24] Taniguchi S, Imayoshi Y, Yabu-Uchi R, et al. A macrocyclic ellagitannin trimer, oenotherin T(1), from *Oenothera species* [J]. Phytochemistry, 2002, 59(2):191-195.

[25] Yoshida T, Yoshimura M, Amakura Y. Chemical and biological significance of oenotherin B and related ellagitannin oligomers with macrocyclic structure[J]. Molecules, 2018, 23(3):552.

[26] 钟颖儿.月见草素B纳米乳液体系的构建及其控释机理研究[J].广州:华南农业大学,2016.

[27] Dobрева M A, Green R J, Mueller-Harvey I, et al. Size and molecular flexibility affect the binding of ellagitannins to bovine serum albumin [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(37):9186-9194.

[28] 曹素芳,陈运娇,陈洪璋,等.桉叶月见草素B的单体制备及其体外内稳定性研究[J].林产化学与工业,2016(1):112-118.

[29] 童坤.微乳液、纳米乳液的制备及应用性能研究[D].济

南:山东大学,2016.

[30] 陈梦洁,王道源,李志勇,等.基于食用油为连续相的茶多酚反相微乳液的制备[J].食品科学,2018,39(6):39-44.

[31] 张志勤,郭珉,王栋.茶多酚脂质体研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012(2):215-217.

[32] Miyamoto K, Nomura M, Sasakura M, et al. Antitumor activity of oenotherin B, a unique macrocyclic ellagitannin [J]. Japanese Journal of Cancer Research:Gann, 1993, 84(1):99-103.

[33] Miyamoto K, Murayama T, Nomura M, et al. Antitumor activity and interleukin-1 induction by tannins [J]. Anticancer Research, 1993, 13(1):37-42.

[34] Miyamoto K, Nomura M, Murayama T, et al. Antitumor activities of ellagitannins against sarcoma-180 in mice [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1993, 16(4):379-387.

[35] Wang C, Chen L, Yang L. Antitumor activity of four macrocyclic ellagitannins from *Cuphea hyssopifolia* [J]. Cancer Letters, 1999, 140(1-2):195-200.

[36] Vitalone A, Mccroll J, Thome D, et al. Characterization of the effect of *Epilobium* extracts on human cell proliferation [J]. Pharmacology, 2003, 69(2):79-87.

[37] Vitalone A, Guizzetti M, Costa L G, et al. Extracts of various species of *Epilobium* inhibit proliferation of human prostate cells [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2003, 55(5):683-690.

[38] Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determination of oenotherin B as the active 5- α -reductase-inhibiting principle of the folk medicine *Epilobium parviflorum* [J]. Journal of Natural Products, 1996, 59(5):490-492.

[39] 刘柏基,熊波波.慢性炎症与前列腺增生及前列腺癌发展的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(46):84-86.

[40] Lee M, Chiou J, Yen K, et al. EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora* [J]. Cancer Letters, 2000, 154(2):131-136.

[41] Kiss A, Kowalski J, Melzig M F. Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of *Epilobium angustifolium* L. and oenotherin B [J]. Phytomedicine, 2006, 13(4):284-289.

[42] 朱华伟,李伟,陈运娇,等.余甘子化学成分及其抗炎作用的研究进展[J].中成药,2018(3):670-674.

[43] Okuda T, Yoshida T, Hatano T. Ellagitannins as active constituents of medicinal plants [J]. Planta Medica, 1989, 55(2):117-122.

[44] Gimenez-Bastida J A, Larrosa M, Gonzalez-sarrias A, et al. Intestinal ellagitannin metabolites ameliorate cytokine-induced inflammation and associated molecular markers in human colon fibroblasts [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(36):8866-8876.

[45] 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.

(下转第368页)

2016,118(2):412-428.

[41] USDA and FDA announce a formal agreement to regulate cell-cultured food products from cell lines of livestock and poultry [OL]. FDA News Release. <https://www.fda.gov/index.php/news-events/press-announcements/usda-and-fda-announce-formal-agreement-regulate-cell-cultured-food-products-cell-lines-livestock-and>, 2019-03-07.

[42] Laestadius L I. Public perceptions of the ethics of *in-vitro* meat; Determining an appropriate course of action [J]. Journal of Agricultural and Environmental Ethics, 2015, 28(5):991-1009.

[43] Dilworth T, McGregor A. Moral steaks? Ethical discourses of *in vitro* meat in academia and Australia [J]. Journal of Agricultural and Environmental Ethics, 2015, 28(1):85-107.

[44] Mattick C S, Landis A E, Allenby B R, et al. Anticipatory life cycle analysis of *in vitro* biomass cultivation for cultured meat production in the United States [J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(19):11941-11949.

[45] Kirouac D C, Zandstra P W. The systematic production of

cells for cell therapies [J]. Cell Stem Cell, 2008, 3(4):369-381.

[46] Chauvet D J. Should cultured meat be refused in the name of animal dignity? [J]. Ethical Theory and Moral Practice, 2018, 21(2):387-411.

[47] Kyndt T, Quispe D, Zhai H, et al. The genome of cultivated sweet potato contains *Agrobacterium T-DNAs* with expressed genes: An example of a naturally transgenic food crop [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(18):5844-5849.

[48] Hocquette J F. Is *in vitro* meat the solution for the future? [J]. Meat science, 2016, 120:167-176.

[49] Kadim I T, Mahgoub O, Baqir S, et al. Cultured meat from muscle stem cells: A review of challenges and prospects [J]. Journal of Integrative Agriculture, 2015, 14(2):222-233.

[50] Bonny S P F, Gardner G E, Pethick D W, et al. What is artificial meat and what does it mean for the future of the meat industry?? [J]. Journal of Integrative Agriculture, 2015, 14(2):255-263.

(上接第352页)

[46] Yoshimura M, Akiyama H, Kondo K, et al. Immunological effects of oenothien B, an ellagitannin dimer, on dendritic cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(1):46-56.

[47] Schepetkin I A, Kirpotina L N, Jakiw L, et al. Immunomodulatory activity of oenothien B isolated from *Epilobium angustifolium* [J]. Journal of Immunology, 2009, 183(10):6754-6766.

[48] Ramstead A G, Schepetkin I A, Quinn M T, et al. Oenothien B, a cyclic dimeric ellagitannin isolated from *epilobium angustifolium*, enhances IFN γ production by lymphocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(11):e50546.

[49] Surai P F. Polyphenol compounds in the chicken/animal diet: From the past to the future [J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2014, 98(1):19-31.

[50] Cirillo G, Curcio M, Vittorio O, et al. Polyphenol conjugates and human health: A perspective review [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2016, 56(2):326-337.

[51] Lipinski K, Mazur M, Antoszkiewicz Z, et al. Polyphenols in monogastric nutrition - A review [J]. Annals of Animal Science, 2017, 17(1):41-58.

[52] Hahn M, Baierle M, Charao M F, et al. Polyphenol-rich food general and on pregnancy effects: A review [J]. Drug and Chemical Toxicology, 2017, 40(3):368-374.

[53] Santino A, Scarano A, De Santis S, et al. Gut microbiota modulation and anti-inflammatory properties of dietary polyphenols in IBD: New and consolidated perspectives [J].

(上接第362页)

2018, 24(3):583-592.

[65] Błaszczyk, Katarzyna, Gajewska, Małgorzata, Wilczak J, et al. Oral administration of oat beta-glucan preparations of different molecular weight results in regulation of genes connected with immune response in peripheral blood of rats with LPS-induced

Current Pharmaceutical Design, 2017, 23(16):2344-2351.

[54] Rodrigues Martins J L, Costa E A, Pires Serrano S H, et al. Redox behavior of the ellagitannin oenothien B and ellagic acid at a glassy carbon electrode [J]. International Journal of Electrochemical Science, 2015, 10(6):4552-4561.

[55] Yoshimura M, Amakura Y, Tokuhara M, et al. Polyphenolic compounds isolated from the leaves of *Myrtus communis* [J]. Journal of Natural Medicines, 2008, 62(3):366-368.

[56] 陈运娇. 桉叶多酚的抗氧化、抗衰老作用机理及其纳米粒研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2013.

[57] Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry [J]. Journal of Gerontology, 1956, 11(3):298-300.

[58] Santos G D, Ferri P H, Santos S C, et al. Oenothien B inhibits the expression of PbFKS1 transcript and induces morphological changes in *Paracoccidioides brasiliensis* [J]. Medical Mycology, 2007, 45(7):609-618.

[59] Zambuzzi-Carvalho P F, Tomazett P K, Santos S C, et al. Transcriptional profile of *Paracoccidioides* induced by oenothien B, a potential antifungal agent from the Brazilian Cerrado plant *Eugenia uniflora* [J]. 2013, 13(1):227.

[60] Silva C A, Silva C R, Vêras J H, et al. Genotoxicity and cytotoxicity evaluation of oenothien B and its protective effect against mitomycin C-induced mutagenic action [J]. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2014, 767:8-12.

enteritis [J]. European Journal of Nutrition, 2019, 58(7):2859-2873.

[66] Estrada A, Yun C H, Kessel A V, et al. Immunomodulatory activities of oat beta-glucan *in vitro* and *in vivo* [J]. Microbiology & Immunology, 2013, 41(12):991-998.