

庄国栋, 汤丹, 陈永生. 结合态多酚改善肠道氧化应激与肠道屏障的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(11): 440–448. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070114

ZHUANG Guodong, TANG Dan, CHEN Yongsheng. Research Progress of Bound Polyphenols in Improving Intestinal Oxidative Stress and Intestinal Barrier[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(11): 440–448. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070114

· 专题综述 ·

结合态多酚改善肠道氧化应激与肠道屏障的研究进展

庄国栋^{1,2}, 汤 丹¹, 陈永生^{2,*}

(1. 广东药科大学中药学院, 广东广州 511400;

2. 暨南大学理工学院食品科学与工程系, 广东广州 510630)

摘 要: 食品中富含种类丰富的酚类化合物, 并且酚类化合物是天然的抗氧化剂和重要的功能因子。结合态多酚是酚类化合物的一种存在形式, 其存在于提取游离态多酚的残渣中, 通过酯键、糖苷键、醚键等形式与其他物质相结合。肠道作为人体免疫防御的最前线, 易遭受外源性和代谢性氧自由基损伤, 诱发肠道氧化应激。肠道氧化应激会通过多种途径破坏肠上皮细胞间的紧密连接状态, 导致肠上皮屏障功能受损和肠道通透性增加, 进而诱发各种疾病。结合态多酚作为一种天然的抗氧化剂, 在肠道中具有较完整的结构和稳定的活性, 并通过调节免疫功能, 以及影响炎症因子、抗氧化酶和屏障蛋白的表达, 对肠道氧化应激以及肠道屏障功能的受损均有着改善作用。

关键词: 结合态多酚, 肠道氧化应激, 肠道屏障, 肠道通透性, 抗氧化活性

中图分类号: R574

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)11-0440-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021070114

本文网刊:



Research Progress of Bound Polyphenols in Improving Intestinal Oxidative Stress and Intestinal Barrier

ZHUANG Guodong^{1,2}, TANG Dan¹, CHEN Yongsheng^{2,*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 511400, China;

2. Department of Food Science and Engineering, College of Science & Engineering, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Food is abundant in phenolic compounds and phenols are perceived as a rich source of natural antioxidants and vital functional factors. Bound polyphenols are a form of phenolic compounds that exist in the residue from which free polyphenols have been extracted and are combined with other substances through ester bonds, glycosidic bonds, ether glycosidic bonds, etc. As the forefront of human immune defense, the intestine is prone to exogenous and metabolic oxygen radical damage, which triggers intestinal oxidative stress. Intestinal oxidative stress can disrupt the tight junctions between intestinal epithelial cells through various pathways, leading to intestinal epithelial barrier functional impairment and increasing intestinal permeability, which can induce various diseases. Bound polyphenols, as a natural antioxidant, have structural integrity and activity stability in the intestine. These components feature an ameliorative effect on intestinal oxidative stress as well as impaired intestinal barrier function by modulating immune function and regulating the expression of inflammatory factors, antioxidant enzymes and barrier proteins.

Key words: bound polyphenols; intestinal oxidative stress; intestinal barrier; intestinal permeability; antioxidant activity

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 国家自然科学基金 (31901676)。

作者简介: 庄国栋 (1997-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药质量分析与评价, E-mail: guodong0310@126.com。

* 通信作者: 陈永生 (1985-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 天然产物化学与营养, E-mail: chysh11@126.com。

近些年,由于西方饮食的流行以及人民生活水平的提高,人们的饮食习惯不断发生变化,高脂肪、高蛋白食物所占的比例越来越大,而膳食纤维的摄入量却日渐减少,导致人体蛋白质的摄取过量。研究发现,高脂肪、高蛋白的饮食习惯会引起肠道氧化应激,使肠道氧化还原状态失衡和造成肠道细胞损伤,并且氧自由基会改变肠道菌群栖息的环境,而菌群的氧化应激耐受性存在差异,最终引起腹泻、粪便血、肠炎等肠道疾病^[1-2]。有研究表明,摄入富含饱和脂肪、精制碳水化合物和食品添加剂的西方饮食,会增加炎症性肠病(IBD)的发病率,在西方国家中炎症性肠病(IBD)的患者越来越多,这表明西方饮食可能是IBD的诱发因素之一^[3-4]。

研究发现,炎症性肠病患者体内的肠道黏膜屏障结构受损且功能缺失,这不仅使得肠道对食物的消化和吸收功能下降,而且食物也更容易通过受损的肠道黏膜屏障接触肠道黏膜免疫系统,因此肠道疾病大部分与肠道屏障的受损有关^[5-8]。肠道屏障功能的受损,与肠道氧化应激有着密切的联系。肠道作为负责营养物质消化吸收的重要组织器官,在体内消化吸收过程中,肠道能量代谢旺盛,其易于遭到各种各样的来自外源性和代谢性氧自由基损伤,诱发肠道氧化应激。肠道氧化应激会通过多种途径破坏肠道上皮细胞间的紧密连接,使得肠上皮屏障功能障碍或肠道通透性增加,因此肠道氧化应激往往会引起肠道疾病。

结合态多酚作为一种天然的抗氧化剂,在肠道消化系统中可以保持较完整的结构和稳定的活性,并有着较强的抗氧化能力,可以有效地缓解氧化应激对细胞造成的损伤,缓解对消化道粘膜结构形态的损伤。不仅如此,结合态多酚还具有抗炎作用,可以减轻肠炎,缓解氧化应激对消化道屏障和吸收功能的影响,

对改善肠道疾病有着显著的疗效^[9-11]。本文综述了结合态多酚对肠道氧化应激以及肠道屏障功能的受损的改善作用,并对肠道氧化应激和肠道屏障的关联性进行了总结,为探索 and 发现可以改善和治疗肠道通透性的药物和食品提供了理论依据。

1 结合态多酚

植物多酚广泛分布于植物界,它是所有酚类衍生物的总称,有多种生物学功能,包括抗炎、抗衰老、抗肿瘤、保护心血管以及雌激素样作用等。多酚有两种存在形式,分别是游离态和结合态^[12-13]。游离态酚类是可直接用水或有机溶剂提取,大部分以单体形式存在于植物的细胞液泡中;结合态酚类是通过共价键与食品基质(如细胞壁物质)相结合的多酚,植物细胞壁的主要成分是纤维素,它在人体胃肠道中不被消化酶所水解,是膳食纤维的一种^[14-15]。

游离态和结合态酚类物质分布在食物的不同部位,其中,结合态酚类物质在植物中多与蛋白质和多糖等成分相连接,并连接在植物细胞壁组成成分上。结合态酚类多为羟基苯丙烯酸及其衍生物(HCAS),常见的结合态酚类有,绿原酸(Chlorogenic acid)、咖啡酸(Caffeic acid)、阿魏酸(Ferulic acid)、香豆酸(P-coumaric)、没食子酸(Gallic acid)等^[13-21],结构如图1所示。

在人们日常食用的谷物、水果及蔬菜中,含有着丰富的结合态多酚,该成分存在于残渣中,并未得到水解释放,因此常常被人们忽略,其常见提取方式和含量如表1所示^[16-24]。目前对结合态多酚的研究主要集中于提取工艺的优化及其抗氧化能力的研究^[19-20, 25-26]。结合态多酚的提取工艺由图2所示,通常可以分为两个步骤:一是将目标物直接干燥并脱脂,然后用有机溶剂(常用80%的丙酮溶液)提取游

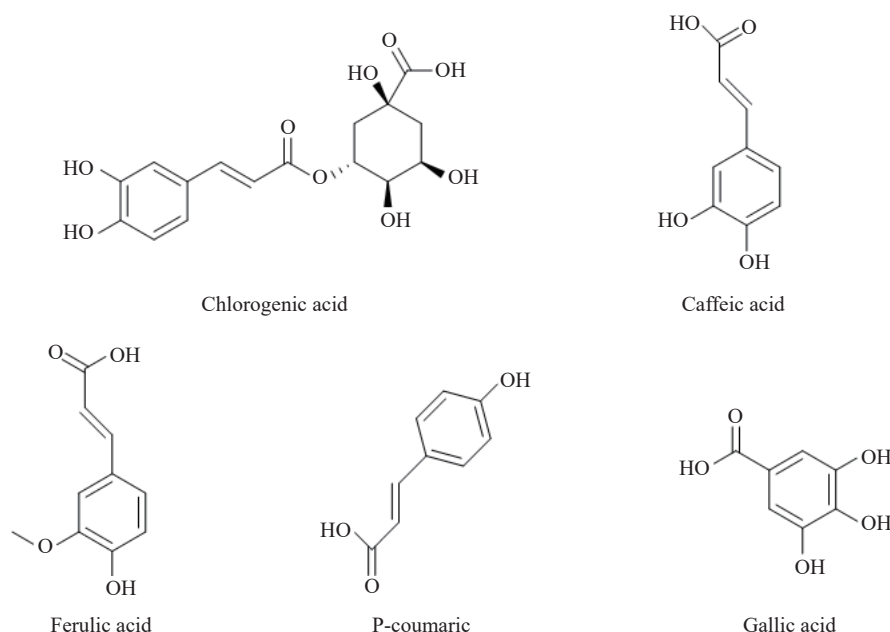


图1 常见结合态多酚的结构

Fig.1 Structure of common bound polyphenols

表 1 常见谷物、水果及蔬菜的结合态多酚

Table 1 Bound polyphenols of common cereals, fruits and vegetables

种类	名称	提取方法	定量单位	含量	文献
谷物	小麦麸皮	碱水解法	mg GAE/100 g DW	285.12	[16]
	苦荞麸	碱水解法	mg GAE/100 g DW	99.00	[17]
	大麦	碱水解法	mg GAE/100 g DW	32.05	[18]
水果	番石榴	酸水解法	mg GAE/100 g FW	246.56	[19]
	菠萝蜜	碱水解法	mg GAE/100 g DM	649.00	[20]
	玫瑰李	酸水解法	mg GAE/100 g DM	34.89	[21]
蔬菜	胡萝卜	酸水解法	mg GAE/100 g DM	381.83	[22]
	玉米	碱水解法	mg GAE/100 g DM	184.00	[23]
	番茄	碱水解法	mg GAE/100 g DE	5130.00	[24]

离多酚;二是常用盐酸溶液或者氢氧化钠溶液水解残留物,释放结合多酚,并通过有机溶液(常用乙酸乙酯)萃取得到结合态多酚。DONG 等^[27-28]对胡萝卜膳食纤维中结合态多酚的组成以及体内/体外抗氧化活性进行了实验研究,并且进行了体外模拟口腔、胃和肠道阶段的消化环境,发现结合态多酚是一种天然的抗氧化剂,对胃肠道和结肠健康产生潜在的益处。BALLESTER 等^[29]研究发现白藜麦种子、红藜麦种子和黑藜麦种子中结合态多酚的含量远高于游离多酚,且其抗氧化性活性也更强,是天然抗氧化剂的来源之一。GONG 等^[30]通过体外消化实验,发现全谷物植物中结合态多酚的过氧自由基清除能力(PSC)和细胞抗氧化活性都比游离多酚强。通过上述结果分析,在一些谷物、水果和蔬菜中,结合态多酚的含量远高于游离态多酚,其抗氧化性活性也比游离态多酚强,并且在体外模拟消化实验中观察到结合态多酚有着明显的抗氧化作用。因此,结合态多酚是人们日常食物中暗藏着的一种天然抗氧化剂,并且其在胃肠道中可以保持着较强的抗氧化活性。

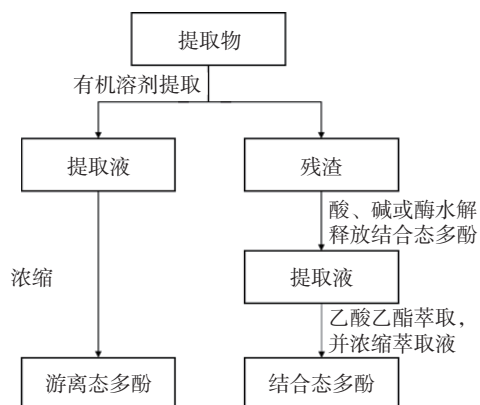


图 2 结合态多酚常规的提取流程

Fig.2 Conventional extraction process of bound polyphenols

由于结合态多酚与植物细胞壁相结合,其在人体中仅有小部分得到消化水解吸收,大部分结合态多酚并没有被人们开发利用。研究表明,在口腔、胃和小肠消化过程中,小部分的结合态酚类活性成分可能会释放出来,并在小肠吸收进入体内发挥生物活性,但绝大部分结合态多酚不能释放并进入结肠,需要经

肠道微生物发酵后释放出来发挥生理活性^[31]。即结合态多酚可以在肠道中保持较完整的结构,保持稳定的化学性质,而游离态多酚在消化吸收中,其结构易被破坏,因此生物活性及利用率较低^[30, 32-33]。因此,可以选择将结合态多酚从食品中提取出来利用;或者通过前处理使其在人体中更容易被水解释放出来,被人体吸收利用,使得结合态多酚在人体内发挥其生物活性,对人体的肠道疾病起到改善作用。

2 肠道氧化应激与肠道屏障功能

2.1 肠道氧化应激

氧化应激是指在机体内部外部环境的各种有害刺激下,体内氧化和抗氧化平衡状态失衡,导致动物机体产生过量的氧自由基(ROS),或氧自由基体内清除过少。过量的氧自由基会对脂类和细胞膜、蛋白质和核酸造成损伤,并导致肠道功能的损害与缺失,进而导致机体组织和功能受损^[34]。肠道是负责营养物质消化吸收的重要组织器官,在体内消化吸收过程中,肠道能量代谢旺盛,形成大量 ATP 的过程中伴随着自由基的生成,引起肠道组织氧化应激水平升高,诱发肠道氧化应激,并导致肠道氧化损伤^[35-36]。现代医学研究表明,肠道氧化应激特征是腺体分泌异常、肠道损伤及肠黏膜通透性升高,导致肠道功能异常和肠源性感染^[34, 37]。肠道氧化应激与多种疾病的发生发展密切相关,例如炎症性肠病,包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)、肠易激综合征(IBS)、结肠癌(CRC)等。

2.2 肠道屏障功能

以往研究发现,人们对肠道功能的认知主要集中在肠道对营养物质的消化、吸收两个方面,对肠道屏障功能的认识较少。肠道屏障功能是指正常肠道具有较为完善的、可将动物机体与肠道内环境分隔开来并防止致病性抗原侵入的功能,其在机体的防御功能中有着重要地位^[38-39]。肠道通透性与肠黏膜屏障功能有关,正常的肠道通透性取决于肠黏膜屏障的完整性,肠黏膜屏障包括四个部分,分别是机械屏障、免疫屏障、化学屏障和生物屏障,它们之间相互影响,共同维护肠黏膜屏障正常生理功能,对改善肠道通透性起重要作用^[40-41]。其中,结构与功能完整的

肠粘膜上皮及细胞间的紧密连接,共同构成了机械屏障;肠粘膜上皮细胞分泌的粘液、消化液和肠道益生菌产生的抑菌物质为化学屏障;肠粘膜上皮细胞分泌的 SIgA、IgM 等抗体及粘膜下淋巴组织组成粘膜屏障;肠道内正常共生菌对致病菌的定植抵抗作用及其菌间聚集构成了生物屏障。四个部分中任何部分受损,均可导致肠道屏障免疫功能调节失调,使得肠道屏障功能出现异常,进而导致营养物质的消化吸收功能紊乱、抗病能力下降、对病原微生物的易感性增强,最终引发疾病。

2.3 肠道氧化应激对肠道屏障功能的影响

肠道氧化应激会造成肠屏障功能受损,加重了肠粘膜的代谢应激,造成小肠吸收功能障碍。目前研究发现,氧化应激反映了氧自由基与抗氧化系统之间的失衡,其过量的氧自由基会破坏氧化还原平衡,进而损伤蛋白质、脂质和 DNA,导致肠道损伤和肠道功能紊乱,最终导致机体组织和功能受损^[42]。因此,肠道氧化应激可以通过对脂类、蛋白质和核酸造成损伤,使得肠道屏障的受损和功能的缺失,最终导致肠道疾病的发生。

当然,氧化应激会从其他方面对肠道屏障功能造成损伤。研究发现,氧化应激对肠道屏障的作用,是由于过量的自由基会导致肠粘膜上重要的功能性蛋白降低或丧失功能,破坏上皮间的紧密连接结构,增加了肠上皮细胞通透性^[43]。对生物屏障的作用,主要是通过增加肠道应激激素的分泌,并作用于肠腔细菌,引起肠腔内的细菌紊乱,直接或间接影响肠道健康和宿主生长发育^[44]。对免疫屏障的作用,是在氧化应激作用下,自由基的过多会导致机体内产生大量的氧化产物,氧化产物会造成免疫系统的过度激活,导致免疫抑制作用,使得免疫功能紊乱受损^[45]。

ZHUANG 等^[46] 研究发现 PI3K/Akt 介导的 Nrf2 信号通路可以减轻氧化应激引起的肠道屏障功能障碍,表明肠道氧化应激会造成肠道屏障功能的损伤,破坏肠道屏障功能。即肠道氧化应激会通过破坏肠道上皮屏障的完整性,使得肠道屏障的通透性增加,进而导致肠道屏障功能受损或丧失。NALLATHAMBI 等^[47] 研究发现细菌脂多糖(LPS)损伤的人结肠癌 Caco-2 细胞,细胞会通过降低 ROS 和线粒体超氧化物产生、增强抗氧化酶的活性和增加肠道紧密连接蛋白的表达,即对肠道氧化应激诱导的屏障功能损伤起到改善作用。CHEN 等^[48] 研究发现氧化应激相关的酶(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶)和炎性细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白介素(IL)-10 和 IL-6)都会造成肠道屏障功能的受损,使得肠道免疫功能紊乱受损。综上所述,肠道氧化应激会通过氧化应激相关的酶,使得肠粘膜上重要的功能性蛋白降低或丧失功能,并破坏上皮间的紧密连接结构,增加了肠粘膜的通透性,使得肠道内细菌紊乱最终导致肠道屏障功能受损。在恢复体内氧化-抗氧化

体系的平衡状态过程中,超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)在该体系中起携领作用。超氧化物歧化酶能抑制肠道组织中的铜过氧化反应,其活力代表机体清除氧自由基的能力,而丙二醛的水平则能反映机体受氧自由基损害的程度。因此,肠道氧化应激对肠道屏障的损害是多个方面的,它不仅可以通过损伤其肠道细胞内的脂类、蛋白质和核酸造成肠道屏障功能的受损,还可以通过增加肠道应激激素的分泌,使肠腔内的细菌紊乱,导致肠道生物屏障功能的受损,最终均会由与肠道氧化应激导致肠道屏障功能的损害或缺失。

3 结合态多酚对肠道功能的调节作用

3.1 结合态多酚对肠道氧化应激的调节作用

结合态多酚在胃肠道消化系统中,保持着较强的抗氧化能力,可以有效地缓解氧化应激对细胞造成的损伤,并缓解对消化道粘膜结构形态的损伤^[49-50]。有研究表明,结合态多酚还具有抗炎作用,通过减轻肠炎的作用,缓解氧化应激对消化道屏障和吸收功能的影响^[51]。因此,通过体内外实验来探究结合态多酚对肠道氧化应激的调节改善作用机制是目前研究的重点,对肠道氧化应激的实验主要有构建动物模型和细胞模型两种方法,其中以细胞模型为主。

YAO 等^[52] 通过研究薏苡仁的结合态多酚提取物,结果发现结合态多酚通过核因子 NF-E2 相关因子(Nrf2)信号缓解 H_2O_2 诱导的 HepG2 细胞氧化应激,起到了保护作用。GE 等^[53] 研究发现川芎提取物中的结合阿魏酸具有抗氧化性,在胃肠道消化过程中可以增加结合阿魏酸和其他结合多酚的释放,并起到缓解肠道氧化应激的作用。MAURER 等^[54] 从葡萄皮中提取得到结合多酚,发现其可以通过调节核因子- κ B(NF- κ B)途径和抗氧化酶的活性来减轻大鼠实验性结肠炎的炎症和氧化反应,降低了大鼠体内一氧化氮(NO)水平和促炎性细胞因子的表达。综上所述,结合态多酚在经过胃肠道消化后,其抗氧化活性虽然有所降低,但是在肠道中还是保持着较完整的结构和稳定的性质,对肠道氧化应激造成的肠道细胞损伤有着缓解作用,并且通过调节相应的核因子和抗氧化酶,改善动物体内的肠道氧化应激反应。

3.2 结合态多酚对肠道屏障功能的调节作用

3.2.1 保护机械屏障 肠道机械屏障主要由肠道上皮细胞与相邻细胞间的连接构成,是机体内抵御外来入侵、防止细菌及毒素等大分子物质移位的第一道屏障,对维护机体内环境的稳定有着重要的调节作用,是肠黏膜屏障最基础也是相对重要的部分^[55]。其中,闭锁蛋白(occludin)、闭合蛋白(claudins)和闭合小环蛋白(ZO-1、ZO-2 和 ZO-3)等是紧密连接的重要组成部分^[56]。MAURER 等^[57] 研究发现葡萄皮中的结合态多酚可以提高 occludin 和 ZO-1 的 mRNA 表达,抵抗宏观结肠损伤,起到了保护肠道机械屏障的作用。YAO 等^[52] 通过 Sephadex LH-20 柱和半制

备 HPLC 对薏苡仁结合态多酚进行分离,发现阿魏酸是薏苡仁中结合态多酚的主要活性成分。HE 等^[58]通过 Caco-2 细胞模型研究发现阿魏酸可以抑制 LPS 诱导肠道屏障功能障碍,并增加 occludin 和 ZO-1 蛋白的表达并维持 ZO-1 蛋白的分布,从而对 LPS 诱导的 Caco-2 细胞屏障功能障碍的保护作用。综上所述,结合态多酚类化合物可以通过跨膜蛋白、信号分子等相互作用共同维持着细胞极性、肠上皮完整性及通透性,以此增强肠道的机械屏障功能,防止病原微生物、抗原和毒素等的入侵,改善了慢性结肠炎细胞模型的肠屏障功能,起到保护肠道机械屏障的作用。

3.2.2 调控免疫屏障 肠道是人体最大的免疫器官之一,肠道免疫屏障是肠道相关淋巴组织介导的体液免疫及细胞免疫应答,是功能发达的局部免疫系统^[59]。根据功能,肠道免疫屏障可分为诱导与活化免疫应答的肠道相关淋巴组织,和肠黏膜免疫效应部分的弥散免疫细胞,它们可识别自身抗原和外源性抗原物质,诱发肠道免疫反应,是肠道免疫稳态的重要保障^[60]。ANDERSEN-CIVIL 等^[61]研究发现原花青素是最常见的膳食结合态多酚之一,对免疫细胞信号传导,分离的病原体 and 肠黏膜屏障完整性具有直接调节作用,通过增强免疫细胞的募集和抑制促炎性细胞因子数量调控肠道免疫屏障功能。KATAYAMA 等^[62]研究发现阿魏酸在结肠炎小鼠模型中,增强了转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)分泌,抑制了卵白蛋白致敏小鼠的血清免疫球蛋白 E 和组胺水平,并触发了调节性 T 细胞 (Treg) 的分化,表明阿魏酸可以诱导调节性 T 细胞的分化,对变应性和肠道炎症反应产生有效的免疫调节作用。综上所述,结合态多酚类化合物可以通过调控机体内的免疫功能和抑制相关炎症因子的表达,使得肠黏膜相关淋巴组织、肠道内浆细胞分泌的抗体增加,其可识别自身抗原和外源性抗原物质,诱发肠道免疫反应。并且通过炎症细胞因子影响紧

密连接复合体来调节肠道上皮细胞表面的受体及功能,调节细胞紧密性,调控上皮通透性,达到缓解机体和肠道的炎症反应的作用。

3.2.3 增强化学屏障 肠道化学屏障是由胃肠道分泌的胃酸、消化液、溶菌酶、粘蛋白和胆汁等化学物质组成。这些化学物质都具有一定的屏障功能,它们共同构成了肠道化学屏障,其中黏蛋白是肠道黏液的主要成分^[63-64]。在自由基的清除防御系统中,超氧化物歧化酶作为最关键的标志酶,有着保护组织和细胞的作用。TANG 等^[65]对火龙果皮进行酸、碱和复合酶水解释放结合态多酚,并对其进行成分鉴定后,发现绿原酸和槲皮素都是其结合态多酚中的主要成分。CHEN 等^[66]在断奶仔猪的肠道屏障模型中,发现绿原酸可以下调控肠和回肠粘膜的关键炎症分子 (白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 和核因子- κB) 的表达水平,降低了粘膜组胺和类胰蛋白酶的含量,以及类胰蛋白酶阳性的肥大细胞数量,结果表明绿原酸可以改善断奶仔猪的肠壁屏障破坏。SIMONA 等^[67]发现槲皮素以钙依赖的方式增加细胞内钙离子水平并诱导 MUC2 和 MUC5 的分泌,即诱导两种分泌性粘蛋白的 mRNA 水平表达。因此研究发现槲皮素可以通过 PLC/PKC α /ERK1-2 通路,调节肠道杯状细胞的分泌功能,对肠道细胞中的粘蛋白水平进行调控,对肠道化学屏障发挥着改善和保护作用。综上所述,结合态多酚类化合物可以通过增加杯状细胞及上皮细胞分泌的黏蛋白和小肠腺潘氏细胞分泌的防御素、溶菌酶等,共同组成维持了肠道上皮黏液层,在肠腔中发挥杀菌和抑菌作用,增加黏液层的厚度,增强肠道化学屏障功能,最终起到了缓解肠道炎症和保护肠壁的作用。

3.2.4 维持生物屏障 肠道是负责人体消化吸收的重要器官,寄居着人体内最多的细菌和内毒素。肠道生物屏障是由在肠道寄居的肠道菌群组成,主要由大

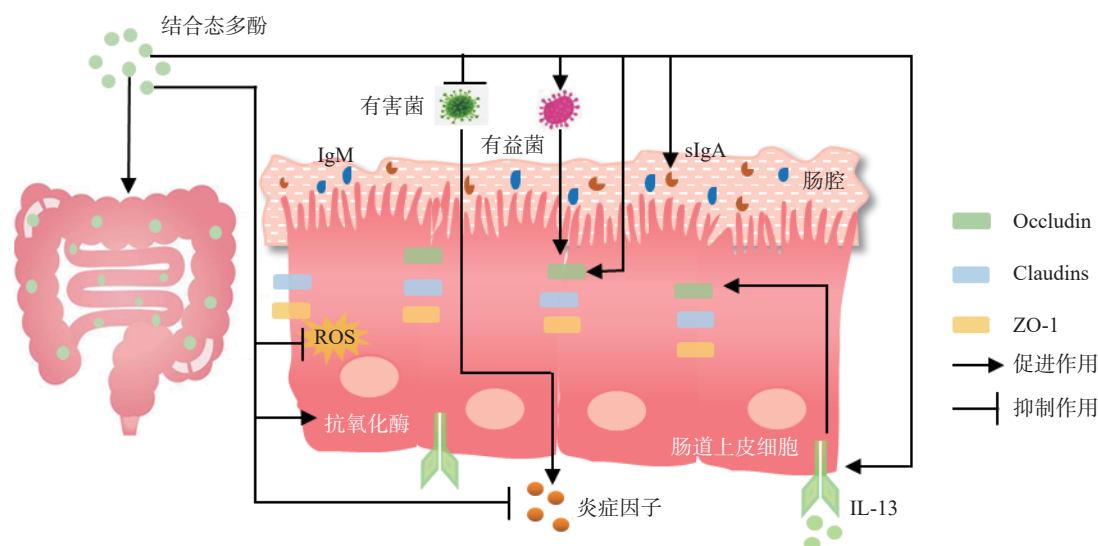


图3 结合态多酚对肠道屏障功能的改善作用

Fig.3 Improvement of intestinal barrier function by conjugated polyphenols

肠杆菌、产气荚膜梭菌、葡萄球菌属、肠球菌属和双歧杆菌属等组成,各种菌种之间相互依赖相互制约,其数量、分布相对恒定,形成一个极其复杂的微生态系统^[68]。当肠道菌群失调后,肠道内的有益菌减少会导致肠道生物屏障损伤,对有害细菌的抵抗力减弱,使得肠黏膜缺氧、引发细菌及内毒素移位、影响肠道通透性等^[69]。绿原酸是结合态多酚的主要成分之一,它也是人类饮食和植物中含量最丰富的天然多酚之一^[65]。研究发现,在断奶仔猪模型中,绿原酸可以增加厚壁菌门和拟杆菌门细菌的相对丰度,并降低变形菌门细菌的丰度,起到了调节和维持肠道生物屏障的作用;在小鼠模型中,绿原酸提高了乳酸杆菌属生物的相对丰度,恢复了肠道微生物多样性,并来维持肠道健康^[70-71]。HAN 等^[72]使用断奶仔猪模型与粘菌素进行比较,研究了葡萄籽原花色素对肠道菌群和粘膜屏障的影响。研究发现原花青素提高了回肠和结肠食糜中微生物的多样性,其中厚壁菌门和拟杆菌门的丰度最高,降低了回肠和结肠腔内乳杆菌科的丰度,增加梭菌科的丰度,表明原花青素处理改变了细菌的组成和分布。综上所述,结合态多酚类化合物可以降低肠道有害菌的相对丰度,提高有益菌的数量,并且益生菌会黏附在肠黏膜上皮细胞表层,竞争营养物质和空间,产生有机酸及细菌素等来抑制侵袭性菌群生长,加强肠黏膜屏障功能和阻止病原体入侵,维持肠道微生物稳态,达到缓解肠道炎症的作用。结合态多酚对肠道屏障功能的改善作用如图 3 所示。

4 结语

肠道作为机体最重要的组织器官,一方面负责膳食营养物质的消化吸收;另一方面发挥重要的屏障功能作用。随着人们生活水平的不断提高,高脂肪、高糖、高蛋白饮食成为了大部分人的生活饮食常态,人们的肠道疾病发病率不断上升,因此,寻求副作用小、效果好的健康、天然替代品正成为一种新的趋势。研究发现,在一些谷物、水果和蔬菜中,结合态多酚的含量远高于游离态多酚,并且结合态多酚可以在肠道中保持较完整的结构,保持稳定的生物活性,对胃肠消化和大肠发酵过程有着良好的调节作用。结合态多酚主要通过调控免疫功能以及增强抗氧化酶的活性、平衡炎症因子水平、上调紧密连接蛋白的表达、调节肠道菌群等机制改善肠道氧化应激和肠道屏障功能的受损,但机制之间存在着复杂的相互作用,需要进一步的研究探索。因此,结合态多酚对氧化应激诱导的肠道屏障功能受损的影响以及不同作用机制之间的联系研究将是今后的研究方向,这对结合态多酚的开发利用有着非常重要的研究意义。本文对肠道氧化应激和肠道屏障的关联性进行了总结,为探索 and 发现可以改善和治疗肠道通透性的药物和食品提供了理论依据。

参考文献

- [1] QIAO Y, SUN J, DING Y, et al. Alterations of the gut micro-
- biota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2013, 97(4): 1689–1697.
- [2] 乔艺. 高脂诱导的氧化应激对小鼠肠道菌群改变与炎症反应的影响[D]. 无锡: 江南大学, 2014. [QIAO Y. Effects of high-fat-induced oxidative stress on changes of intestinal flora and inflammation in mice[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2014.]
- [3] KHAN S, WALIULLAH S, GODFREY V, et al. Dietary simple sugars alter microbial ecology in the gut and promote colitis in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2020, 12(567): 6218.
- [4] DIXON LJ, KABI A, NICKERSON K P, et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015, 21(4): 912–922.
- [5] TRUZZI F, DINELLI G, SPISNI E, et al. Phenolic acids of modern and ancient grains: Effect on *in vitro* cell model[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2020, 100(11): 4075–4082.
- [6] BREUGELMANS T, VAN SPAENDONK H, DE MAN J G, et al. In-depth study of transmembrane mucins in association with intestinal barrier dysfunction during the course of T cell transfer and DSS-Induced colitis[J]. *Journal of Crohn's & Colitis*, 2020, 14(7): 974–994.
- [7] ZHANG S, XU W, WANG H, et al. Inhibition of CREB-mediated ZO-1 and activation of NF- κ B-induced IL-6 by colonic epithelial MCT4 destroys intestinal barrier function[J]. *Cell Proliferation*, 2019, 52(6): e12673.
- [8] LIU K Y, NAKATSU C H, JONES-HALL Y, et al. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2021, 163: 180–189.
- [9] LU Y, ZAMORA-ROS R, CHAN S, et al. Dietary polyphenols in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis-A multicenter european prospective cohort study (EPIC)[J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2017, 23(12): 2072–2082.
- [10] MASOODI M, MAHDIABADI M A, MOKHTARE M, et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(11): 9552–9559.
- [11] ROCHA B S, NUNES C, LARANJINHA J. Tuning constitutive and pathological inflammation in the gut via the interaction of dietary nitrate and polyphenols with host microbiome[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2016, 81(Pt B): 393–402.
- [12] GORZYNIK-DEBICKA M, PRZYCHODZEN P, CAPPELLO F, et al. Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 686.
- [13] PHAN A D, NETZEL G, WANG D, et al. Binding of dietary polyphenols to cellulose: Structural and nutritional aspects[J]. *Food Chemistry*, 2015, 171(15): 388–396.
- [14] 颜才植, 叶发银, 赵国华. 食品中多酚形态的研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(15): 249–254. [YAN C Z, YE F Y, ZHAO G H. A review of studies on free and bound polyphenols in foods[J]. *Food Science*, 2015, 36(15): 249–254.]

- [15] DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ G, MARINA M L, PLAZA M. Strategies for the extraction and analysis of non-extractable polyphenols from plants[J]. *Journal of Chromatography A*, 2017, 1514: 1–15.
- [16] 刘冬, 万红霞, 赵旭, 等. 小麦不同部位在体外模拟消化过程中抗氧化活性的变化规律[J]. *现代食品科技*, 2016, 32(4): 94–99. [LIU D, WAN H X, ZHAO X, et al. Changes in antioxidant activity in different parts of wheat during *in vitro* simulated digestion[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2016, 32(4): 94–99.]
- [17] LI W, ZHANG X, HE X, et al. Effect of steam explosion pretreatment on the composition and bioactive activities of tartary buckwheat bran phenolics[J]. *Food & Function*, 2020, 11(5): 4648–4658.
- [18] DVOŘÁKOVÁ M, GUIDO L F, P DOSTÁLEK, et al. Antioxidant properties of free, soluble ester and insoluble-bound phenolic compounds in different barley varieties and corresponding malts[J]. *Journal of the Institute of Brewing*, 2008, 114(1): 27–33.
- [19] 骆亚丽, 杨聪颖, 肖航, 等. 番石榴中结合多酚碱水解与酸水解法提取工艺优化的比较[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(7): 1242–1251. [LUO Y L, YANG C Y, XIAO H, et al. Optimization and comparison of alkali extraction and acid extraction of bound polyphenols in psidium guajava linn[J]. *Natural Product Research and Development*, 2018, 30(7): 1242–1251.]
- [20] ZHANG X, ZHU K, XIE J, et al. Optimization and identification of non-extractable polyphenols in the dietary fiber of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) pulp released by alkaline, acid and enzymatic hydrolysis: Content, composition and antioxidant activities[J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2021, 138: 110400.
- [21] 肖星凝, 李苇舟, 石芳, 等. 不同品种李子多酚组成及抗氧化活性[J]. *食品科学*, 2017, 38(15): 31–37. [XIAO X N, LI W Z, SHI F, et al. Antioxidant activity and phenolic contents of peel and pulp of different plum varieties[J]. *Food Science*, 2017, 38(15): 31–37.]
- [22] 王青, 赵惠玲, 牛晋平, 等. 胡萝卜结合态多酚对 HepG-2 肝癌细胞增殖抑制及促进凋亡作用的研究[J]. *营养学报*, 2019, 41(4): 386–392. [WANG Q, ZHAO H L, NIU J P, et al. Bound polyphenols from daucus carota inhibit proliferation and promote apoptosis in HepG2 cells[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2019, 41(4): 386–392.]
- [23] CUEVAS MONTILLA E, HILLEBRAND S, ANTEZANA A, et al. Soluble and bound phenolic compounds in different Bolivian purple corn (*Zea mays* L.) cultivars[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(13): 7068–7074.
- [24] PATRICIA P, ZUGEY H, ROSARIO O, et al. Phenolic composition of tomato varieties and an industrial tomato by-product: free, conjugated and bound phenolics and antioxidant activity[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2018, 55(9): 3453–3461.
- [25] 周冰怡, 张波, 曹艳. 桑葚果渣中结合态多酚提取工艺优化[J]. *现代食品*, 2020(9): 84–87. [ZHOU B Y, ZHANG B, CAO Y, et al. Optimization of extraction process of combined polyphenols from mulberries residue[J]. *Modern Food*, 2020(9): 84–87.]
- [26] LIU S, YU Q, HUANG H, et al. The effect of bound polyphenols on the fermentation and antioxidant properties of carrot dietary fiber *in vivo* and *in vitro*[J]. *Food & Function*, 2020, 11(1): 748–758.
- [27] DONG R, YU Q, LIAO W, et al. Composition of bound polyphenols from carrot dietary fiber and its *in vivo* and *in vitro* antioxidant activity[J]. *Food Chemistry*, 2021, 339(1): 127879.
- [28] DONG R, LIU S, ZHENG Y, et al. Release and metabolism of bound polyphenols from carrot dietary fiber and their potential activity in *in vitro* digestion and colonic fermentation[J]. *Food & Function*, 2020, 11(7): 6652–6665.
- [29] BALLESTER-SÁNCHEZ J, GIL J V, HAROS C M, et al. Effect of incorporating white, red or black quinoa flours on free and bound polyphenol content, antioxidant activity and colour of bread[J]. *Plant Foods for Human Nutrition*, 2019, 74(2): 185–191.
- [30] GONG E S, GAO N, LI T, et al. Effect of *in vitro* digestion on phytochemical profiles and cellular antioxidant activity of whole grains[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(25): 7016–7024.
- [31] ORDOÑEZ-DÍAZ J L, MORENO-ORTEGA A, ROLDÁN-GUERRA F J, et al. *In vitro* gastrointestinal digestion and colonic catabolism of mango (*Mangifera indica* L.) pulp polyphenols[J]. *Foods*, 2020, 9(12): 1–17.
- [32] WILLIAMSON G, CLIFFORD M N. Role of the small intestine, colon and microbiota in determining the metabolic fate of polyphenols[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2017, 139: 24–39.
- [33] TOMAS M, ROCCHETTI G, GHISONI S, et al. Effect of different soluble dietary fibres on the phenolic profile of blackberry puree subjected to *in vitro* gastrointestinal digestion and large intestine fermentation[J]. *Food Research International*, 2020, 130: 108954.
- [34] DIAZ DE BARBOZA G, GUIZZARDI S, MOINE L, et al. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, 23(16): 2841–2853.
- [35] CIRCU M L, AW T Y. Intestinal redox biology and oxidative stress[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2012, 23(7): 729–737.
- [36] KLOSKA M, MAŃKOWSKA-WIERZBICKA D, CZŁAPKA-MATYASIK M, et al. Oxidative stress in etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases[J]. *Postępy Biochemii*, 2020, 66(2): 143–150.
- [37] 王啸春, 陈小连, 赵珂立, 等. 动物肠道氧化应激及抗氧化剂干预作用研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2011, 47(11): 73–78. [WANG X C, CHEN X L, ZHAO K L, et al. Recent advance in oxidative stress in intestinal tract and intervention of antioxidants[J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2011, 47(11): 73–78.]
- [38] WU J, HE C, BU J, et al. Betaine attenuates LPS-induced down regulation of occludin and Claudin-1 and restores intestinal barrier function[J]. *BMC Veterinary Research*, 2020, 16(1): 75.
- [39] TALEB S. Tryptophan dietary impacts gut barrier and metabolic diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 2113.
- [40] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, 50(8): 103.

- [41] 袁敏兰, 苏天霞, 吴映梅, 等. 猕猴桃多酚提取物对高脂膳食所致肠道损伤的保护作用及其机制研究[J]. *营养学报*, 2020, 42(4): 382–387. [YUAN M L, SU T X, WU Y M, et al. The protective effect of kiwifruit polyphenols extract on intestinal damage caused by high fat diet and the mechanism involved[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2020, 42(4): 382–387.]
- [42] CAO S, WANG C, YAN J, et al. Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2020, 147: 8–22.
- [43] 韩月, 黄友解, 王友明. 氧化应激对动物肠道的危害及其营养学缓解措施[J]. *上海畜牧兽医通讯*, 2017(4): 44–49. [HAN Y, HUANG Y J, WANG Y M. Harm of oxidative stress to animal intestines and nutritional mitigation measures[J]. *Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2017(4): 44–49.]
- [44] SUN X, CUI Y, SU Y, et al. Dietary fiber ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal barrier function damage in piglets by modulation of intestinal microbiome[J]. *mSystems*, 2021, 6(2): e01374–20.
- [45] PISTOL G C, BULGARU C V, MARIN D E, et al. Dietary grape seed meal bioactive compounds alleviate epithelial dysfunctions and attenuates inflammation in colon of DSS-treated piglets[J]. *Foods*, 2021, 10(3): 530.
- [46] ZHUANG Y, WU H, WANG X, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress-induced intestinal barrier injury through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 signaling pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 7591840.
- [47] NALLATHAMBI R, POULEV A, ZUK J B, et al. Proanthocyanidin-rich grape seed extract reduces inflammation and oxidative stress and restores tight junction barrier function in Caco-2 colon cells[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6).
- [48] CHEN Y, YANG B, ROSS R P, et al. Orally administered CLA ameliorates DSS-induced colitis in mice via intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokine and gut microbiota modulation[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(48): 13282–13298.
- [49] SHIMIZU M. Multifunctions of dietary polyphenols in the regulation of intestinal inflammation[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017, 25(1): 93–99.
- [50] LI W, YANG H, ZHAO Q, et al. Polyphenol-rich loquat fruit extract prevents fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease by modulating glycometabolism, lipometabolism, oxidative stress, inflammation, intestinal barrier, and gut microbiota in mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(27): 7726–7737.
- [51] MARTÍNEZ Y, MÁS D, BETANCUR C, et al. Role of the phytochemical compounds like modulators in gut microbiota and oxidative stress[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, 26(22): 2642–2656.
- [52] YAO Y, WANG H, XU F, et al. Insoluble-bound polyphenols of adlay seed ameliorate HO-induced oxidative stress in HepG2 cells via Nrf2 signalling[J]. *Food Chemistry*, 2020, 325: 126865.
- [53] GE H, CHEN Y, CHEN J, et al. Evaluation of antioxidant activities of ethanol extract from *Ligusticum* subjected to *in-vitro* gastrointestinal digestion[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 119: 417–424.
- [54] MAURER L H, CAZARIN C B B, QUATRIN A, et al. Grape peel powder attenuates the inflammatory and oxidative response of experimental colitis in rats by modulating the NF- κ B pathway and activity of antioxidant enzymes[J]. *Nutrition Research*, 2020, 76: 52–70.
- [55] 朱佳杰, 刘珊, 郭宇, 等. 姜黄素对肠道屏障的作用及机制[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(2): 147–150. [ZHU J J, LIU S, GUO Y, et al. Effects and mechanisms of curcumin on intestinal barrier function[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2021, 29(2): 147–150.]
- [56] 陈晓, 周艳, 孙晓红. 多酚类化合物与肠黏膜机械屏障研究进展[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(23): 4317–4320. [CHEN X, ZHOU Y, SUN X H. Research progress of polyphenols and intestinal mucosal mechanical barrier[J]. *Modern Preventive Medicine*, 2020, 47(23): 4317–4320.]
- [57] MAURER L H, CAZARIN C B B, QUATRIN A, et al. Grape peel powder promotes intestinal barrier homeostasis in acute TNBS-colitis: A major role for dietary fiber and fiber-bound polyphenols[J]. *Food Research International (Ottawa, Ont)*, 2019, 123: 425–439.
- [58] HE S, GUO Y, ZHAO J, et al. Ferulic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced barrier dysfunction via MicroRNA-200c-3p-Mediated activation of PI3K/AKT pathway in Caco-2 cells[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 376.
- [59] 张岚妮, 张志强. 氧化苦参碱靶向抑制 Th17 对肠道黏膜免疫屏障的作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(12): 1100–1106. [ZHANG L K, ZHANG Z Q. Effect of oxymatrine on the inhibition of Th17 on intestinal mucosal immune barrier[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2019, 36(12): 1100–1106.]
- [60] 李伟, 陈庆森. 肠道黏膜免疫屏障及其菌群与机体健康关系的研究进展[J]. *食品科学*, 2008(10): 649–655. [LI W, CHEN Q S. Research progress of relationship of human health with intestinal mucosal immunity and microflora[J]. *Food Science*, 2008(10): 649–655.]
- [61] ANDERSEN-CIVIL A I S, ARORA P, WILLIAMS A R. Regulation of enteric infection and immunity by dietary proanthocyanidins[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 637603.
- [62] KATAYAMA S, OHNO F, MITANI T, et al. Rutinosylated ferulic acid attenuates food allergic response and colitis by upregulating regulatory T cells in mouse models[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(49): 10730–10737.
- [63] 邹孟龙, 宁芯, 陈雅璐, 等. 四君子汤介导肠道黏膜屏障防治溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中医药导报*, 2020, 26(10): 134–137. [ZOU M L, NING X, CHEN Y L, et al. Research progress of sijunzi decoction mediated intestinal mucosal barrier in the prevention and treatment of ulcerative colitis[J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2020, 26(10): 134–137.]
- [64] 刘苗, 张龙林, 宋泽和, 等. 茶多酚对肠黏膜屏障功能的调控作用研究进展[J]. *中国畜牧杂志*, 2021, 57(6): 47–52. [LIU M, ZHANG L L, SONG Z H, et al. Research progress on the regulation

- of tea polyphenols on intestinal mucosal barrier function [J]. *Chinese Journal of Animal Science*, 2021, 57(6): 47–52.]
- [65] TANG W, LI W, YANG Y, et al. Phenolic compounds profile and antioxidant capacity of pitahaya fruit peel from two red-skinned species (*Hylocereus polyrhizus* and *Hylocereus undatus*)[J]. *Foods*, 2021, 10(6).
- [66] CHEN J, YU B, CHEN D, et al. Chlorogenic acid improves intestinal barrier functions by suppressing mucosa inflammation and improving antioxidant capacity in weaned pigs[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2018, 59: 84–92.
- [67] SIMONA D, ANNA S, BRUNA D F, et al. Quercetin increases *MUC2* and *MUC5AC* gene expression and secretion in intestinal goblet cell-like LS174T via PLC/PKC α /ERK1-2 pathway [J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 357.
- [68] 张炯, 张晟, 何融冰, 等. 肠道微生物屏障功能与病原菌毒力作用[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(31): 6186–6190. [ZHANG X, ZHANG S, HE R B, et al. Intestinal microbial barrier function and virulence of pathogens[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(31): 6186–6190.]
- [69] 王圣子, 王杰, 陈超. 化疗引起肠道屏障功能障碍的机制及其防治研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(2): 88–91. [WANG S Z, WANG J, CHEN C. Research progress on the mechanism and prevention of intestinal barrier dysfunction induced by chemotherapy[J]. *Shandong Medical Journal*, 2021, 61(2): 88–91.]
- [70] JIALI CH, BING Y, JIE Y, et al. Changes of porcine gut microbiota in response to dietary chlorogenic acid supplementation[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(19): 8157–8168.
- [71] ZHANG P, JIAO H, WANG C, et al. Chlorogenic acid ameliorates colitis and alters colonic microbiota in a mouse model of dextran sulfate sodium-induced colitis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 325.
- [72] HAN M, SONG P X, HUANG C, et al. Dietary grape seed proanthocyanidins (GSPs) improve weaned intestinal microbiota and mucosal barrier using a piglet model[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80313–80326.