

鞣花酸药理作用研究进展*

陈致伶^{1,2,3}, 勾玲^{1,2,3}, 卢海啸^{1,2,3**}

(1. 玉林师范学院 玉林 537000; 2. 玉林师范学院地产药用资源开发与生物工程技术中心 玉林 537000;
3. 岭南中草药质量控制中心 玉林 537000)

摘要:鞣花酸属于天然多酚化合物,其药理活性十分广泛,经查阅近10年国内外相关的文献报道,结果发现鞣花酸主要具有抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤、降糖、降脂、保肝、保护心肌和神经、预防骨质疏松、抗动脉粥样硬化、调节免疫等药理作用。本文系统地阐述了鞣花酸的药理作用研究进展,旨在为今后更深入研究鞣花酸提供参考。

关键词:鞣花酸 抗炎 药理作用 综述

doi: 10.11842/wst.20211115004 中图分类号: R285 文献标识码: A

鞣花酸属于没食子酸的衍生物,是广泛存在于自然界植物中的一种天然多酚,尤其在石榴、葡萄、草莓、乌柏、覆盆子、余甘子、地锦草等植物中含量尤为丰富^[1]。目前鞣花酸已广泛应用于抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、降糖、降脂、抗动脉粥样硬化、预防骨质疏松、调节免疫等疾病的预防和治疗。本文对鞣花酸的药理作用研究进行了较为系统地综述,为今后更好地利用鞣花酸及其衍生物,为临床应用提供理论依据。

1 抗炎作用

炎症是各种疾病、损伤等所伴随的一种慢性症状,对机体危害较大。脑缺血再灌注损伤会引起脑内炎症反应从而导致脑功能障碍。研究发现,鞣花酸可以明显改善脑缺血再灌注大鼠的血脑屏障、脑组织损伤及运动和探索行为,有效抑制炎症反应^[1]。转移相关基因1(MTA1)/组蛋白脱乙酰酶1(HDAC1)复合物可以明显抑制类风湿性关节炎,有研究采用TNF- α 诱导人成纤维滑膜细胞MH7A炎症模型,给予鞣花酸干预,结果发现鞣花酸可以减少MTA1蛋白的表达,下调MH7A细胞中的MTA1/HDAC1复合物,促进MH7A细胞中凋亡,抑制炎症。体内实验表明鞣花酸还可减轻

胶原诱导的关节炎大鼠的关节炎指数、足肿胀、滑膜增生和炎症,减轻类风湿性关节炎病情^[2]。鞣花酸对铅诱导的肾损伤大鼠模型也有较好的治疗效果。其可以有效降低大鼠血清TNF- α 、NF- κ B、IL-1 β 、IL-6、iNOS和COX-2的水平,改善肾组织结构^[3]。此外,鞣花酸能够明显下调AKT基因转染诱导小鼠脂肪性肝病模型中小鼠肝的NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10炎症因子水平,其可能通过LPS-TLR4-NF- κ B通路发挥抗炎作用^[4]。进一步研究发现,鞣花酸能使细胞中I κ B的含量明显增加,抑制NF- κ B的表达,且呈剂量依赖性。利用特异性抗体TLR4/MD-2对RAW264.7细胞的TLR4/MD-2位点阻断,发现TLR4/MD-2是鞣花酸起抗炎作用的主要靶点之一^[5]。

2 抑菌、抗病毒作用

鞣花酸属于天然多酚类化合物,近年来越来越多的学者发现植物多酚具有较好的广谱抑菌性^[6]。研究发现鞣花酸具有较好的抑制变异链球菌的作用,其最低抑菌浓度(MIC)为12.5 mg·mL⁻¹,最低杀菌浓度(MBC)为25 mg·mL⁻¹,当鞣花酸浓度为50 mg·mL⁻¹时,抑制变异链球菌效果与复方氯己定含漱液无明显差

收稿日期:2021-11-15

修回日期:2022-04-28

* 广西壮族自治区科学技术厅面上项目(2018GXNSFAA294009):半枫荷药效物质与功效的关联性研究,负责人:卢海啸。

** 通讯作者:卢海啸,教授,硕士生导师,主要研究方向:天然活性物质研究。

异,鞣花酸抑制变异链球菌的作用机制可能与其破坏细菌胞膜、降低细菌黏附及抑制EPS产生有关^[7]。除此以外,鞣花酸对红色毛癣菌也有一定抑制效果。结果表明,鞣花酸浓度为64、128、256 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时可以显著抑制红色毛癣菌细胞活力,下调MEP、SUB蛋白酶表达。鞣花酸抑制红色毛癣菌的作用机制可能与其下调MEP、SUB蛋白酶表达有关^[8]。在白细胞数减少的小鼠免疫缺陷模型中,鞣花酸脂质体浓度为40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时可使小鼠生存率高达70%并减少隐球菌在小鼠肺部的附着,提高免疫缺陷小鼠的免疫功能^[9]。另外,当鞣花酸复合物浓度为25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,还能明显抑制口腔念珠菌病中白念珠菌的增殖并抑制炎症的发生^[10],当MIC范围在0.125-0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,鞣花酸可通过修饰真菌的细胞壁来发挥抑制耳念珠菌的作用^[11]。由此可见鞣花酸具有较好的抑制细菌和真菌的效果。

鞣花酸除了具有抑菌作用外,还具有明显的抗病毒作用。研究发现,鞣花酸联合拉米夫定能有效抑制HBV^[12]。当浓度为25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,鞣花酸对HIV-1 IN的抑制率为21.1%。此外,鞣花酸还具有体外抑制HCV NS3丝氨酸蛋白酶的活性,能有效抑制HCV^[13-14]。当鞣花酸 EC_{50} 为30.86 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对MR766型的Zika病毒有明显抑制作用, EC_{50} 为30.86 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对HPF2013型Zika病毒有明显抑制作用,鞣花酸可明显减少Zika病毒子代的产生^[15]。

3 抗氧化作用

鞣花酸属于天然多酚,因而具有较强的抗氧化活性。有研究发现鞣花酸及其衍生物具有明显清除DPPH自由基、ABTS自由基、羟基自由基、超氧阴离子自由基的能力^[16-17]。当浓度仅为1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,鞣花酸及其衍生物均显示了较强地清除自由基能力,在大鼠肝脂质过氧化反应实验中,鞣花酸及其衍生物均能抑制NADPH催化的微粒体脂质过氧化作用;体外实验也显示鞣花酸及其衍生物能明显抑制L-6成肌细胞对ROS的释放量^[18]。体内实验发现,鞣花酸可以明显减轻IL- β 诱导的C28/12人软骨细胞氧化应激损伤,其主要通过上调Nrf2及其下游靶点NADPH氧化还原酶1和血红素加氧酶1的表达来减轻氧化应激,对软骨细胞发挥保护作用^[19]。此外,鞣花酸还可明显减轻百草枯诱导的仔猪氧化应激和敌草快诱导的C57BL/6小鼠

氧化应激,使得SOD水平升高、降低MDA水平,深入研究发现,鞣花酸主要通过介导Nrf2通路来减轻氧化应激反应^[20-21]。当浓度为100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,鞣花酸还可以明显改善STZ诱导的糖尿病小鼠状态,使小鼠血肌酐、24 h微量白蛋白、MDA、TNF- α 明显下降;尿肌酐、T-SOD明显升高;肾脏HE和PAS染色发现系膜增生明显改善。猜测鞣花酸可能通过抗氧化作用减少机体内的TNF- α ,从而缓解糖尿病小鼠肾损伤^[22-23]。

4 抗肿瘤作用

越来越多的研究表明鞣花酸对鼻咽癌、肺癌、宫颈癌、皮肤癌、乳腺癌、胃癌等具有较好的抑制肿瘤效果。鞣花酸主要通过抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的迁移、抑制肿瘤血管的生成而发挥作用。

4.1 抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡

研究发现,鞣花酸能显著抑制CNE-2鼻咽癌细胞、人肺癌细胞A549的增殖,能有效地将癌细胞阻滞在G1期,诱导其凋亡,其主要通过下调COX-2、NF- κB 基因的表达从而抑制鼻咽癌细胞的增殖^[24-26]。鞣花酸还能显著抑制宫颈癌HeLa, SiHa和C33A细胞的增殖;能明显将HeLa细胞阻滞在细胞周期,诱导其凋亡,抑制磷酸化JAK2和磷酸化信号转导和转录激活因子(STAT3)的蛋白表达^[27-28]。此外,鞣花酸对前列腺癌细胞PC-3的增殖也具有很好的抑制作用,能将癌细胞阻滞在G1/S期,有效诱导细胞凋亡,当鞣花酸浓度为10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,能明显上调Caspase-3蛋白表达水平,下调NF- κB (P65)蛋白表达水平^[29]。

4.2 抑制肿瘤血管的生成

鞣花酸的抑制肿瘤效果还与抗肿瘤血管生成有关。研究发现,鞣花酸能明显抑制人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)的增殖、迁移及小管形成。明显降低PDGFB基因和蛋白的表达及STAT3蛋白磷酸化,说明鞣花酸可能通过抑制血管内皮细胞中PDGFB的表达来抑制下游STAT3蛋白的磷酸化,从而抑制血管的生成,起到抗肿瘤的作用^[30]。

4.3 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭

有效抑制肿瘤的迁移和侵袭是抗肿瘤作用的关键步骤。鞣花酸可抑制BRCA1沉默的三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖、迁移及侵袭,其作用机制可能与下调抑制DNA修复通路关键因子PARP1表达

有关^[31]。当鞣花酸浓度为 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,能明显降低人肺癌细胞 A549 的迁移率,且在 24 h 后的迁移率仅有 26.2%^[32]。鞣花酸还能明显抑制胰腺癌细胞 PANC-1 的增殖、阻滞细胞周期、抑制细胞迁移及侵袭能力、促进细胞凋亡、上调 E-cadherin 蛋白表达水平、下调 Vimentin、COX-2、NF- κ B 蛋白表达水平^[33-34]。此外,鞣花酸也可明显抑制人脑胶质母细胞瘤细胞 U87、U118 的增殖,将细胞阻滞在 S 期,诱导细胞的凋亡,有效抑制细胞的迁移和侵袭^[35]。

5 降血糖作用

常见的糖尿病可分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病,糖尿病及其并发症对人体危害极大。研究发现,鞣花酸可以有效改善链脲佐菌素(STZ)联合高糖高脂饮食或单纯高脂饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠诱导的胰岛素抵抗状态。给予鞣花酸干预 6 周后,2 型糖尿病小鼠的空腹血糖、空腹胰岛素、游离脂肪酸、胰岛素抵抗指数、肝指数水平均显著降低,胰岛素敏感指数明显升高,且糖耐量得到明显改善。其能够上调肝脏胰岛素信号通路中的蛋白激酶 B 磷酸化水平(p-AKT)、葡萄糖转运体 2(Glut2)蛋白,下调微管相关蛋白轻链 3(LC3II/I)、泛素化结合的接头蛋白(p62/SQSTM1)p62 蛋白表达。鞣花酸改善胰岛素抵抗的机制可能与其促进肝脏自噬流有关^[36-37]。除此之外,鞣花酸对 STZ 诱导的 1 型糖尿病大鼠也有较好疗效,其可明显降低大鼠空腹血糖水平,提高空腹胰岛素水平,阻止肝脏脂质聚集,显著降低肝脏和血清总甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸的水平^[38]。肾小球系膜细胞的病理损伤在糖尿病肾病的发生发展中起着重要作用,高糖可以引起肾小球系膜细胞过度增殖,激活 PI3K/Akt/FOXO3a 信号通路而导致病情加重。研究发现,鞣花酸可以呈浓度依赖性地保护肾小球系膜细胞免受高糖的损害,其机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活,降低下游转录因子 FOXO3a 的表达水平有关^[39]。

6 降脂作用

肥胖是高血脂症、糖尿病、高血压等疾病的主要元凶之一,因此有效抑制肥胖是保持机体健康的重要因素。研究发现,鞣花酸能有效降低由高脂饮食诱发的肥胖大鼠的进食量、体质量、脂肪系数及总胆固醇(TC)的水平;显著升高高密度脂蛋白(HDL-C)水平;

肝脏病理切片显示脂肪细胞直径明显缩小,脂滴空泡也明显减少,且呈剂量依赖性。说明鞣花酸可能通过抑制肥胖大鼠的摄食来控制大鼠的体质量^[40]。进一步研究鞣花酸的降脂机制发现,鞣花酸主要通过下调肝脏脂质代谢调控因子固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)mRNA 及脂肪酸合成酶(FAS)mRNA 的表达;上调脂蛋白脂肪酶(LPL)mRNA 的表达来实现降脂^[41]。在体外实验中,鞣花酸对脂肪前体细胞的增殖与分化也存在一定影响^[42]。有研究显示,鞣花酸可以有效抑制 3T3-L1 脂肪前体细胞的增殖,且呈剂量依赖性;其作用机制为通过抑制 C/EBP β Thr188 位点磷酸化,从而抑制脂肪细胞的有丝分裂扩增来实现的^[43-44]。鞣花酸还可以有效抑制脂肪干细胞转变为成熟的脂肪细胞,减少脂肪的聚集,预防肥胖的发生^[45]。进一步的研究发现,鞣花酸能抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)及葡萄糖-3-磷酸脱氢酶(GPDH)的活性,有效促进脂肪的分解;上调 PPAR γ 、脂肪酸结合蛋白(aP2)的表达,下调肥胖基因(*ob*)的表达,有效促进脂肪代谢,抑制肥胖^[46]。

7 保肝作用

肝脏是机体代谢排毒的重要器官。有研究发现,鞣花酸可以有效保护由 CCl_4 诱导的小鼠急性肝损伤。其能明显降低 ALT、AST、MDA 水平;升高 CAT、GSH-Px、SOD 水平。进一步研究发现,鞣花酸能抑制肝细胞 I 型胶原蛋白 mRNA 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,降低氧化应激和活性氧(ROS)的形成;上调血管内皮细胞生长因子(VEGF)和 VEGF 受体(VEGFR)-2 的表达水平,同时升高半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)-3 的活性。说明鞣花酸保护小鼠肝损伤的作用机制可能与抗氧化、ROS 的形成和血管再生途径有关^[47]。研究表明,鞣花酸能显著降低酒精性脂肪肝大鼠、小鼠的肝脏系数、AST、ALT、GGT、TG、TC、LDL-C 水平;GSH、SOD 水平明显升高,MDA 水平明显降低;血清中 TNF- α 、瘦素(Leptin)水平也显著降低。同时下调 *Tlr4*、*Myd88*、*Cd14*、*Cox2*、*Nos2*、*Nfkb1* 基因的表达水平。说明鞣花酸对酒精性脂肪肝大鼠和小鼠均具有较好的改善和保护作用^[48-49]。

8 保护心肌

有研究表明,鞣花酸可以有效保护由棕榈酸诱导

的H9c2心肌细胞脂毒性心肌损伤模型。经鞣花酸干预后,受损心肌细胞活力明显增强,且呈剂量依赖性。心肌细胞内氧化应激水平、细胞凋亡率均明显降低,明显上调p-AMPK及凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,下调p-mTORC1、p-p70S6K及凋亡蛋白Bax、Cleaved caspase-3的表达水平;猜测鞣花酸对脂毒性细胞的保护作用机制可能与激活AMPK/mTORC1/p70S6K信号通路有关^[50]。此外,鞣花酸对STZ诱导的糖尿病大鼠心肌病具有较好地改善作用,其主要通过降糖、抗氧化、抗炎、抗纤维化和上调、激活SIRT1抗凋亡作用保护糖尿病大鼠心肌病^[51]。

9 保护神经

与神经退行性疾病有关的慢性神经炎症、神经损伤等严重影响人们的生活质量。研究发现,鞣花酸能有效保护脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能,明显下调凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2、CytC、Cleaved caspase-3的表达水平,显著上调p-Akt/Akt及p-eNOS/eNOS的表达水平,说明鞣花酸保护脑神经主要是通过激活PI3K/Akt通路来完成的^[52]。氧化应激是导致神经损伤的重要因素,Nrf2信号通路已经被证实是参与减轻氧化应激,减少细胞死亡的基因的关键调节因子,因此,激活Nrf2信号通路是治疗神经损伤的重要途径。研究发现,在鱼多酮诱导的多巴胺能神经元损伤中,鞣花酸能激活Nrf2信号通路,并且在Nrf2基因缺失小鼠中对神经元没有保护作用,说明鞣花酸可以通过激活Nrf2信号通路对神经元产生保护作用^[53]。

NLRP3炎症小体也与神经退行性疾病密切相关,激活NLRP3炎症小体会导致病情加重。有研究发现鞣花酸能明显降低由LPS诱导的多巴胺能神经元损伤大鼠的NLRP3炎症小体表达水平并激活小胶质细胞从而保护神经元。其作用机制可能与抑制小胶质细胞NLRP3炎症小体的激活有关^[54]。此外,在阿尔茨海默病(AD)APP/PS1双转基因小鼠的研究中发现,鞣花酸能缩短小鼠在Morris水迷宫的潜伏期,明显升高小鼠脑组织SOD、GSH-PX蛋白表达水平,降低A β 1-40、A β 1-42、MDA、Caspase-3蛋白表达水平。说明鞣花酸改善AD小鼠的学习及记忆功能的作用机制可能是通过氧化应激水平的降低,减少神经元凋亡和A β 蛋白表达的降低有关^[55]。

10 预防骨质疏松

骨质疏松是成骨和破骨代谢失衡、骨量减少、骨强度下降和骨组织微结构被破坏的一种以骨折为特征的骨骼疾病。Runx2基因能结合特定的DNA序列来调节基因的转录,在骨形成和骨代谢起重要作用^[56]。研究发现,鞣花酸可以抑制BMSCs成骨细胞的增殖,上调RUNX2、ALP和Col1的表达水平,下调PPAR γ 和Adipoq的表达水平^[57]。此外,鞣花酸能明显抑制骨髓单核巨噬细胞BMMs的分化及骨吸收功能^[58],其可通过减弱NF- κ B受体激活剂配体诱导的NF- κ B激活和细胞外信号调节激酶信号通路,抑制破骨细胞标记基因*Dc-stamp*、*Ctsk*、*Atp6v0d2*和*Acp5*的表达,有效预防骨质疏松^[59]。

11 抗动脉粥样硬化

心血管疾病是威胁人类生命的第一大杀手。动脉粥样硬化是一种慢性炎症疾病,是冠心病、颈动脉、外周动脉等心血管疾病的病理特征。动脉粥样硬化在形成过程中,血管动脉内膜聚集大量低密度脂蛋白,从而损伤血管内皮细胞、诱发炎症、加速病情^[60]。研究发现,鞣花酸可以显著缓解高脂饮食模型WT小鼠和ApoE-/-小鼠的动脉粥样硬化。明显改善内皮依赖的血管舒张功能和HOCl引起的内皮功能障碍,改善NO合成酶的活性,血液抗氧化指标及内皮功能标志物。其机制可能是鞣花酸通过上调Nrf2和HO-1的表达水平进而保护WT小鼠的血管不受氧化损伤影响,即其抗动脉粥样硬化和内皮功能改善可能是由Nrf2介导的^[61]。

12 调节免疫作用

NK细胞是机体重要的免疫细胞,与机体抑制疾病及调节免疫密切相关。有研究发现,10、50 mg·kg⁻¹的鞣花酸能显著增强脾脏中自然杀伤(NK)细胞的活性且对细胞因子的分泌有影响。说明鞣花酸通过增强NK细胞的活性起到调节免疫的作用^[62]。体外实验发现,鞣花酸能明显升高荷瘤小鼠脾淋巴细胞的NK、LAK和CTL活性及血清TNF的水平,说明,鞣花酸能显著提高荷瘤小鼠的免疫功能^[63]。鞣花酸还能明显降低LPS诱导的单核细胞U937的NF- κ B水平;显著降低巨噬细胞THP-1中Toll样受体-4(TLR-4)的表达,说明其具有较好的调节免疫作用^[64]。

13 抑制黑色素

鞣花酸干预人包皮表皮黑素细胞 48 h 后, 细胞酪氨酸酶活性均明显下降, 说明鞣花酸可以起到抑制黑色素传递的作用, 有望成为美白护肤品添加剂^[65]。另有研究发现, 鞣花酸可通过抑制 α -黑素细胞刺激素 (α -MSH) 刺激的 B16F10 细胞中 cAMP 介导的 CREB 和 MITF 信号机制, 抑制酪氨酸酶活性和黑素生成^[66]。

14 小结

鞣花酸普遍存在于植物体内, 对其药理作用进行系统阐述, 发现其具有较好的抗炎、抗氧化、抑菌、抗

病毒、抗肿瘤、降糖、降脂、保护肝脏、保护神经、调节免疫等作用。从近年来的报道可知, 学者们分别从体内和体外对鞣花酸进行了较全面的研究, 但是从药代动力学角度来看, 鞣花酸在肠道微生物群的代谢中被迅速消除, 导致其生物利用度较差, 特别是在研究其对 HIV-1 病毒的作用中发现, 鞣花酸的代谢产物尿石素 A 和尿石素 B 的抗 HIV-1 病毒作用更强, 但随着给药时间的推移, 尿石素 A 和尿石素 B 的活性比鞣花酸的活性降低得快^[67]。虽然鞣花酸药理作用广泛, 但是目前还未见其成药用于临床, 可见鞣花酸的药物代谢将是一大难关。因此, 今后应加强其药物代谢动力学方面的研究, 为利用鞣花酸更好地开发产品服务于临床提供理论基础。

参考文献

- Hassonizadeh Falahieh K, Sarkaki A, Edalatmanesh M, et al. Ellagic acid attenuates post-cerebral ischemia and reperfusion behavioral deficits by decreasing brain tissue inflammation in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(5):645-653.
- Song H J, Wu H, Dong J, et al. Ellagic acid alleviates rheumatoid arthritis in rats through inhibiting MTA1/HDAC1-mediated Nur77 deacetylation. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:6359652.
- Bhattacharjee A, Kulkarni V H, Chakraborty M, et al. Ellagic acid restored lead-induced nephrotoxicity by anti-inflammatory, anti-apoptotic and free radical scavenging activities. *Heliyon*, 2021, 7(1): e05921.
- 张聪. 鞣花酸改善小鼠肝脏脂肪变性的作用机制及尿石素 A 脂质体制备研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士研究生论文, 2020:1-92.
- 吕广. 鞣花酸对脂多糖诱导的炎症反应的抑制作用和机制研究. 长春: 吉林大学硕士研究生论文, 2016:1-43.
- 费鹏, 赵胜娟, 陈曦, 等. 植物多酚抑菌活性、作用机理及应用研究进展. *食品与机械*, 2019, 35(7):226-230.
- 闫莉, 周晓英. 鞣花酸对变异链球菌的体外抑菌作用及机制研究. *中国药房*, 2020, 31(5):607-611.
- 李治建, 阿米娜·阿不拉, 马丽, 等. 鞣花酸对红色毛癣菌细胞活力及 MEP、SUB 基因表达的影响. *中国医药导报*, 2020, 17(7):15-18.
- Khan M A, Khan A, Azam M, et al. Liposomal ellagic acid alleviates cyclophosphamide-induced toxicity and eliminates the systemic *Cryptococcus neoformans* infection in leukopenic mice. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6):882.
- Sampaio A D G, Gontijo A V L, Lima G M G, et al. Ellagic acid-cyclodextrin complexes for the treatment of oral candidiasis. *Molecules*, 2021, 26(2):505.
- Possamai Rossatto F C, Tharmalingam N, Escobar I E, et al. Antifungal activity of the phenolic compounds ellagic acid (EA) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against drug-resistant *Candida auris*. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(9):763.
- 韩凤梅, 张晓雷, 陈勇. 齐墩果酸、鞣花酸与拉米夫定体外联合抗 HBV 作用研究. *湖北大学学报(自然科学版)*, 2009, 31(4):426-429.
- 王悦, 李正全, 徐筱杰. 鞣花酸衍生物的合成及抑制 HCV NS3 蛋白酶活性. *佳木斯大学学报(自然科学版)*, 2011, 29(6):884-886.
- Lim S K, Othman R, Yusof R, et al. Rational drug discovery: Ellagic acid as a potent dual-target inhibitor against hepatitis C virus genotype 3 (HCV G3) NS₃ enzymes. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(1):28-40.
- Acquadro S, Civra A, Cagliero C, et al. *Punica granatum* leaf ethanolic extract and ellagic acid as inhibitors of zika virus infection. *Planta Med*, 2020, 86(18):1363-1374.
- 娄兴维, 罗志军, 胡鹏刚, 等. 四种 β -环糊精制备鞣花酸包合物的抗氧化性研究. *中国酿造*, 2020, 39(4):114-120.
- Zheng Y Z, Fu Z M, Deng G, et al. Free radical scavenging potency of ellagic acid and its derivatives in multiple H[•]e⁻ processes. *Phytochemistry*, 2020, 180:112517.
- Kumar A, Kaushik P, Incerpi S, et al. Evaluation of the free radical scavenging activities of ellagic acid and ellagic acid peracetate by EPR spectrometry. *Molecules*, 2021, 26(16):4800.
- Zhu W R, Tang H, Li J C, et al. Ellagic acid attenuates interleukin-1 β -induced oxidative stress and exerts protective effects on chondrocytes through the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway. *Bioengineered*, 2022, 13(4):9249-9263.
- Zhang X Y, Wang S L, Wu Y J, et al. Ellagic acid alleviates diquat-induced jejunum oxidative stress in C57BL/6 mice through activating Nrf2 mediated signaling pathway. *Nutrients*, 2022, 14(5):1103.
- Xiao Y X, Huang R, Wang N, et al. Ellagic acid alleviates oxidative stress by mediating Nrf2 signaling pathways and protects against

- paraquat-induced intestinal injury in piglets. *Antioxidants*, 2022, 11(2):252.
- 22 周本宏, 汪静. 鞣花酸缓解糖尿病小鼠肾损伤的抗氧化机制研究. *中国药师*, 2016, 19(12):2229-2233.
- 23 汪静. 鞣花酸及其代谢产物对糖尿病肾病的影响及其机制研究. 武汉: 武汉大学硕士学生论文, 2017:1-49.
- 24 赵胜娟, 费鹏, 刘丽莉, 等. 石榴鞣花酸提取物对人肺癌细胞 A549 凋亡的诱导. *河南科技大学学报(自然科学版)*, 2020, 41(6):87-92.
- 25 邱华锋. 鞣花酸抗鼻咽癌 CNE-2 细胞的作用及分子机制初探. 桂林: 桂林医学院硕士学生论文, 2012:1-41.
- 26 范才文, 王建红, 田晶, 等. 鞣花酸抑制鼻咽癌 CNE2 细胞的作用及作用分子探讨. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(10):1156-1158.
- 27 李连伟. 鞣花酸调控 STAT3 通路促进宫颈癌细胞凋亡作用的研究. 黑龙江省, 哈尔滨医科大学附属第三医院:2018-08-14.
- 28 王丹, 王悦欣, 汪熠, 等. 鞣花酸对皮肤基底细胞癌 A431 和 HSC-2 细胞增殖、凋亡、侵袭能力的影响. *癌症进展*, 2020, 18(4):356-358.
- 29 郑英俊. 鞣花酸对人前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响. 衡阳: 南华大学硕士学生论文, 2007:1-45.
- 30 于娅, 潘嘉, 吴建明, 等. 鞣花酸体外抗人脐静脉血管内皮细胞血管生成. *中成药*, 2015, 37(6):1181-1186.
- 31 韦柳霞, 何美玲, 黄俊清, 等. 鞣花酸对 BRCA1 沉默的三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生物学行为的影响及其作用机制. *中国癌症防治杂志*, 2019, 11(6):485-491.
- 32 崔珊珊. 红树莓鞣花酸的制备及其抗肺癌细胞 A549 活性的研究. 锦州: 锦州医科大学硕士学生论文, 2020:1-74.
- 33 唐日波. 鞣花酸对体外人胰腺癌 PANC-1 细胞的抑制作用及对裸鼠移植瘤作用的实验研究. 南京: 东南大学硕士学生论文, 2016:1-48.
- 34 程浩. 鞣花酸对人胰腺癌 PANC-1 细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制的实验研究. 南京: 东南大学硕士学生论文, 2015:1-48.
- 35 王栋良. 鞣花酸抑制人脑胶质母细胞瘤细胞生长的实验研究及机制探讨. 武汉: 武汉大学博士学生论文, 2017:1-92.
- 36 田亚丽. 鞣花酸及其代谢物对糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗的影响及机制. 乌鲁木齐: 新疆医科大学硕士学生论文, 2020:1-59.
- 37 Yang J, Guo Y, Henning S M, *et al.* Ellagic acid and its microbial metabolite urolithin A alleviate diet-induced insulin resistance in mice. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(19):e2000091.
- 38 Altamimi J Z, Alshammari G M, AlFaris N A, *et al.* Ellagic acid protects against non-alcoholic fatty liver disease in streptozotocin-diabetic rats by activating AMPK. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):25-37.
- 39 Lin W, Liu G J, Kang X W, *et al.* Ellagic acid inhibits high glucose-induced injury in rat mesangial cells via the PI3K/Akt/FOXO3a signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3):1017.
- 40 宁超, 雷冬玉, 魏媛媛, 等. 鞣花酸预防高脂饮食诱导的大鼠肥胖的作用研究. *现代生物医学进展*, 2017, 17(8):1420-1424.
- 41 刘润, 李建科, 程玉江, 等. 石榴鞣花酸对高脂血仓鼠肝脏脂质合成与分解基因表达的影响. *营养学报*, 2015, 37(4):399-403.
- 42 Kim K J, Jeong E S, Lee K H, *et al.* Unripe *Rubus coreanus* miquel extract containing ellagic acid promotes lipolysis and thermogenesis *In vitro* and *In vivo*. *Molecules*, 2020, 25(24):5954.
- 43 王丽凤. 鞣花酸对 3T3-L1 细胞成脂作用的影响及机理研究. 乌鲁木齐: 新疆医科大学博士学生论文, 2012:1-119.
- 44 Cisneros-Zevallos L, Bang W Y, Delgadillo-Puga C. Ellagic acid and urolithins A and B differentially regulate fat accumulation and inflammation in 3T3-L1 adipocytes while not affecting adipogenesis and insulin sensitivity. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2086.
- 45 焦士蓉, 唐子尧, 孙博瑞, 等. 石榴皮提取物和鞣花酸对人脂肪干细胞增殖和分化的影响. *西华大学学报(自然科学版)*, 2019, 38(2):48-51.
- 46 余焯, 卢希, 姜敬非, 等. 石榴叶鞣质和鞣花酸体外对大鼠原代脂肪细胞转化及脂代谢相关因子表达的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(3):520-525.
- 47 龙毅, 骆静方, 胡敏予, 等. 鞣花酸对 CCl₄ 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(3):572-576.
- 48 张巧红, 徐艳玲, 杨靖华. 鞣花酸对酒精性脂肪肝大鼠肝损伤的保护作用及对 TNF- α 、Leptin 的影响. *中成药*, 2016, 38(8):1821-1824.
- 49 Zhao L, Mehmood A, Soliman M M, *et al.* Protective effects of ellagic acid against alcoholic liver disease in mice. *Front Nutr*, 2021, 8:744520.
- 50 李梦杰. 鞣花酸对脂毒性心肌损伤的保护作用及与 AMPK 通路的相关性. 咸宁: 湖北科技学院硕士学生论文, 2021:1-50.
- 51 Altamimi J Z, Alfaris N A, Alshammari G M, *et al.* Ellagic acid protects against diabetic cardiomyopathy in rats by stimulating cardiac silent information regulator 1 signaling. *J Physiol Pharmacol*, 2020, 71(6):1.
- 52 翟锴华, 姜季宇. 基于 PI3K/Akt/NOS 通路探讨鞣花酸在脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(13):1105-1109.
- 53 Wei Y Z, Zhu G F, Zheng C Q, *et al.* Ellagic acid protects dopamine neurons from rotenone-induced neurotoxicity via activation of Nrf2 signalling. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16):9446-9456.
- 54 He X M, Zhou Y Z, Sheng S, *et al.* Ellagic acid protects dopamine neurons via inhibition of NLRP3 inflammasome activation in microglia. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:2963540.
- 55 仲丽丽, 于颖, 易娅静, 等. 鞣花酸对阿尔茨海默病小鼠学习和记忆能力的影响及其分子机制. *山东医药*, 2020, 60(35):38-41.
- 56 王桂云, 吴结枝, 梁琼, 等. 壮骨止痛胶囊对去卵巢大鼠股骨组织 Runx2、Ox₂ 及 DKK1 蛋白表达的影响. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(10):3621-3629.
- 57 丁丁, 车千红, 孔娟. 鞣花酸通过 Wnt/ β -catenin 信号途径调节成骨代谢. *解剖科学进展*, 2018, 24(6):563-566.
- 58 林茜茜. 鞣花酸保护去卵巢小鼠骨丢失的作用及其分子机制研究. 南宁: 广西医科大学硕士学生论文, 2019:1-75..
- 59 Lin X X, Yuan G X, Li Z N, *et al.* Ellagic acid protects ovariectomy-induced bone loss in mice by inhibiting osteoclast differentiation and bone resorption. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9):5951-5961.
- 60 葛其卉. 从 Nrf2/Trx1/TXNIP 通路研究活血解毒法调节动脉粥样硬化小鼠炎症体活化介导炎症的机制. 天津: 天津中医药大学, 2021:1-77.

- 61 丁一. 中药药效物质乳香酸及鞣花酸“化瘀解毒”治疗血瘀证的作用及机制. 西安: 第四军医大学博士学位论文, 2015:1-106.
- 62 姜成哲, 张乾坤, 金庆日, 等. 鞣花酸对脾淋巴细胞增殖、自然杀伤细胞活性和 Th1/Th2 细胞因子的影响. 中草药, 2010, 41(2): 275-277.
- 63 芦宇婷, 李军, 周仙杰, 等. 鞣花酸提升小鼠肌肉功能的研究及机制探讨. 武警医学, 2020, 31(4):324-327.
- 64 RÄ_nning S B, Voldvik V, Bergum S K, *et al.* Ellagic acid and urolithin A modulate the immune response in LPS-stimulated U937 monocytic cells and THP-1 differentiated macrophages. *Food Funct*, 2020, 11(9): 7946-7959.
- 65 刘栋, 潘小钢, 李雅琳, 等. 鞣花酸抑制黑素细胞黑素合成及黑素传递的实验研究. 天津医药, 2014, 42(3):208-210.
- 66 Yang H L, Lin CP, Vudhya Gowrisankar Y, *et al.* The anti-melanogenic effects of ellagic acid through induction of autophagy in melanocytes and suppression of UVA-activated α -MSH pathways via Nrf2 activation in keratinocytes. *Biochem Pharmacol*, 2021, 185:114454.
- 67 Rotich W, Mas-Claret E, Sadgrove N, *et al.* HIV-1 integrase inhibitory effects of major compounds present in CareVid™: An anti-HIV multi-herbal remedy. *Life (Basel)*, 2022, 12(3):417.

The Pharmacology Research Progress of Ellagic Acid

Chen Meiling^{1,2,3}, Gou Ling^{1,2,3}, Lu Haixiao^{1,2,3}

(1. Yulin Normal University, Yulin 537000, China ;2. Bioengineering & Echnology Center for Native Medicinal Resources Development, Yulin Normal University, Yulin 537000, China ;3. The Quality Control Center of Lingnan Chinese Herbal Medicine, Yulin 537000, China)

Abstract: Ellagic acid belongs to the natural polyphenol compounds, it has very extensive pharmacological activities. Referring to the relevant literature in journals home and abroad over the past 10 years. The results showed that Ellagic acid mainly has such pharmacological actions as anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, anti-tumor, lowering of blood sugar and fat, protecting liver, protecting myocardium and nerve, preventing osteoporosis, anti atherosclerosis and regulating immune. This paper systematically expounds the research progress of the Ellagic acid, aims to provide the reference for the further research in the future of it.

Keywords: Ellagic acid, Anti-inflammatory, Pharmacological effects, Review

(责任编辑: 李青)