

肠道微生物菌群生物转化天然多酚类化合物研究进展

杨 艳^{1,2}, 杨荣玲¹, 邹宇晓¹, 刘学铭^{1,*}

(1. 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所, 广东省农产品加工省部共建国家重点实验室培育基地, 广东 广州 510610;

2. 江西农业大学生物科学与工程学院, 江西 南昌 330045)

摘 要: 多酚经人体摄入后, 由肠道微生物产生的酶分解为更易被人体吸收的酚酸等小分子物质, 增加了多酚的生物利用度和活性。这一特性在促进人体健康和食品加工方面有一定的应用潜力。本文综述多酚化合物的分类、多酚在食品中的分布和吸收利用、肠道微生物对多酚的生物转化产物及形成机制等问题, 以期开发有益于人体健康的高质量食品和功能食品提供依据。

关键词: 多酚; 肠道微生物; 产物; 形成机制; 应用

Recent Advances in Biotransformation of Natural Polyphenols by Gut Microflora

YANG Yan^{1,2}, YANG Rong-ling¹, ZOU Yu-xiao¹, LIU Xue-ming^{1,*}

(1. Sericulture and Agri-food Research Institute, Cultivation Base of State Key Laboratory Constructed by Province and Ministry of Science and Technology for Guangdong Agricultural Product Processing, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou 510610, China; 2. College of Bioscience and Bioengineering, Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

Abstract: Polyphenols ingested into the body are decomposed by enzymes produced by the intestinal microflora into phenolic acids which are more readily absorbed by the body, resulting in improved bioavailability and activity. These characteristics imply potential applications in improving human health and food processing. This paper reviews the classification, distribution in foods, absorption and utilization by the body, biotransformation products and formation mechanism of polyphenolic compounds, with the expectation of providing references for the development of quality health-beneficial and functional foods.

Key words: polyphenols; gut microflora; products; formation mechanism; application

中图分类号: Q939.9

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2014)17-0319-07

doi:10.7506/spkx1002-6630-201417060

多酚是一类多羟基化合物, 是植物的次级代谢产物, 主要通过莽草酸和丙二酸两种途径合成, 是广泛存在于植物中的复杂化合物。多酚经人体摄入后, 只有5%的膳食多酚在十二指肠中被吸收, 超过95%到达结肠, 由肠中的微生物菌群发酵^[1]。肠道菌群能产生多种酶类, 通过微生物酶的转化作用可将多酚分解成小分子酚酸, 酚酸经肠道直接吸收, 或者与胃肠道细胞表面的特定或非特定受体结合, 通过影响多个基因的表达和信号转导发挥生理功能^[2-4]。明确肠道微生物对多酚的生物转化产物及其形成机制, 有利于更好地了解肠道微生物与人体的共生关系, 对提高多酚的生物利用度具有一定的指导作用, 并能为开发高质量食品和功能食品提供依据。

收稿日期: 2013-10-25

基金项目: 广州市科技计划项目(11D84070010); 广东省农业科学院院长基金项目(201106);

广东省自然科学基金项目(S2012040008048); “十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAD36B07-05)

作者简介: 杨艳(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为发酵工程。E-mail: yangyan880117@163.com

*通信作者: 刘学铭(1967—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为农产品加工。E-mail: xuemingliu37@126.com

1 天然多酚化合物的分类及其在食品中的分布和吸收利用

1.1 天然多酚化合物的分类和存在形式

多酚根据苯环数量和结构组成为黄酮类、酚酸、酚醇、芪类和木脂素等5类^[5-6]。目前, 已鉴定出的黄酮类化合物有4 000多种。

天然多酚主要以结合态的形式存在, 不同种类的多酚具备一定的基本结构, 常常有一个或多个糖基连接在它的羟基部位, 也有以直接连接在芳香环碳原子上的形式存在。葡萄糖是最常见的糖基, 还有半乳糖、鼠李糖、木糖、阿拉伯糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸等。此

外,它还可与其他化合物连接,如羧酸、有机酸、胺类和脂类等。

1.2 天然多酚化合物在食品中的分布和吸收利用

天然多酚广泛分布于水果、蔬菜、豆类、尖果类、谷类制品、酒类和果蔬汁饮料等食品中,在苹果、葡萄、梨、樱桃和不同浆果中多酚含量达到200~300 mg/100 g鲜质量,1杯红酒或茶或咖啡中多酚含量约为100 mg。人体对多酚的平均摄入量是1 g/d^[7]。

人体在摄入50 mg苷元后,依据不同的多酚种类,其代谢物总含量在血浆中的浓度范围为0~4 $\mu\text{mol/L}$,在排泄的尿液中含有摄入剂量的0.3%~43%^[8],可见,尽管多酚在膳食中浓度很高,但人体对多酚的生物利用度却很低,这主要是因为它在消化道、肠和结肠中的吸收较弱。经肠道吸收或未吸收的多酚通过不同途径发挥作用,Fraga等^[2]综述了多酚发挥生理作用的机制,主要包括通用机制和特定机制。通用机制中多酚发挥抗氧化作用的机制主要有两种:第一种是多酚的羟基和芳香结构分别作为电子供体和生成稳定的非自由基产物的介质达到清除自由基的目的;第二种是多酚通过与金属螯合阻止由金属催化的自由基的形成,如槲皮素- Fe^+ 复合物具有超氧化物歧化酶的清除自由基的功能^[9]。对特定的行为机制而言,多酚的作用与特定多酚的选择性结构有关,这主要表现在多酚与蛋白质的相互作用上。多酚与蛋白质的结合对某些特定行为的产生取决于所结合的蛋白质的功能,包含酶活性的改变,受体-配体结合和转录因子与DNA特定位点的结合等。Miene等^[10]将人体肠道腺瘤细胞LT97与槲皮素、绿原酸和咖啡酸的代谢产物3,4-二羟基苯乙酸和3-(3,4-二羟基苯基)-丙酸共培养,发现它们能上调谷胱甘肽S-转移酶T2的表达和下调环氧化酶-2的表达,从而降低谷胱甘肽S-转移酶T2的底物过氧化氢异丙苯诱导的DNA损伤,对肠道癌有一定的化学预防作用。两种机制相互存在于多酚的生物学作用机制中。

2 肠道菌群的分布及其在多酚代谢中的作用

2.1 人体肠道菌群的分布

肠道微生态是人体最庞大、最重要的微生态系统,一个健康成人肠道菌群有300~500种,数量达到 $10^{12}\sim 10^{14}$ CFU/mL,占肠内容物体积的1/3,其中共生菌和益生菌数量为 $10^{10}\sim 10^{11}$ CFU/g^[11]。人体肠内菌群的97%~99%是厌氧菌,在人的胃中,优势菌群为链球菌和乳杆菌;在十二指肠中,优势菌群为乳杆菌、链球菌和韦荣球菌;在回肠中,优势菌群为乳杆菌、双歧杆菌、链球菌、消化链球菌和韦荣球菌;在盲肠和直肠中,优势菌群为双歧杆菌、消化链球菌、拟杆菌科细菌和链条杆菌。肠道菌群构成相对稳定。

2.2 肠道菌群在多酚代谢中的作用

多酚经人体摄入后,少部分直接被小肠吸收进入血液,大部分进入大肠经肠道菌群代谢降解成酚或酚酸类物质。肠道菌群能产生多种酶系,主要有 α -鼠李糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶、 β -葡萄糖苷酶、 β -半乳糖苷酶、硝基还原酶、偶氮还原酶、7- α 羟基酶、蛋白酶和各种碳水化合物酶等。肠道菌群对多酚的代谢以水解和还原反应为主^[12]。以黄酮化合物为例,肠道菌群不仅可将黄酮类大分子化合物O-糖苷化降解、C-糖苷化降解、酯水解、酰胺水解和去葡萄糖醛酸化,也能对其苷元部分去羟基、去甲氧基、去甲基,能对取代的脂肪族进行加氢、 α -氧化、 β -氧化和裂解芳香环。黄酮苷元的芳香环裂解后产生间苯三酚和苯乙酸盐或苯丙酸盐的羟基化形式。多酚在人体肠道的生物转化路径如图1所示。目前,只有少量的菌种(如大肠杆菌、双歧杆菌、乳杆菌、杆菌、真杆菌等)能将多酚进行生物转化^[13]。不同个体肠道菌群种类不同,个体的差异将导致多酚和其代谢产物的生物活性和生物利用度不同。流行病学研究表明,肠道菌群对多酚的代谢产物能防止心血管疾病的发生。Hidalgo等^[14]研究发现花青素的代谢产物可能对动脉粥样硬化提供了保护作用,Miene等^[10]研究了肠道多酚代谢物预防大肠癌的机制。

总之,肠道微生物对多酚的产物调节、生物利用度和吸收有着重要的作用,它能促进更多有活性的代谢物在人体中释放,调节多酚及其代谢产物的生物活性,提高多酚的生物利用度。从根本上说,在代谢中起关键作用的是微生物所产生的酶的生物转化作用,以它为介导,能描绘出宿主和微生物的代谢关系。

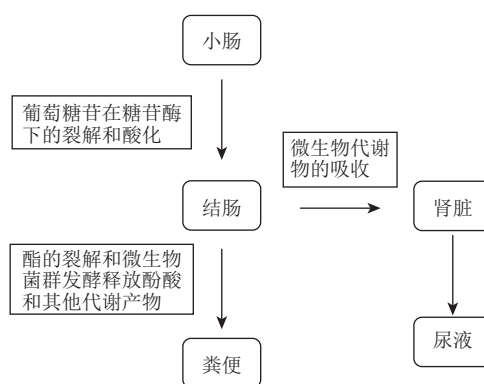


图1 多酚在人体肠道的生物转化路径

Fig.1 Biotransformation pathway of polyphenols in human gut

3 肠道菌群对多酚类化合物的生物转化产物和形成机制

多酚在肠道的降解产物与多酚的种类和在肠道的滞留时间、浓度和菌群组成有关^[15]。研究表明,肠道菌

群能将多酚生物转化成为酚酸,如苯戊酸、苯基丙酸、苯乙酸、苯甲酸、苯甲酰甘氨酸^[16],但是不同的多酚化合物有不同的代谢产物,各类生物转化的形成机制也不同。下面分别对其进行阐述。

3.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是膳食中最丰富的多酚,根据氧杂环的氧化度又可分为黄酮、黄酮醇、黄烷醇、黄烷酮、异黄酮、原花青素和花青素等7类^[17-18]。黄酮类化合物经人体摄入后,大部分不经降解而进入大肠,经由肠道菌群酶的生物转化成简单酚酸后被吸收或排泄^[16]。

3.1.1 黄酮

黄酮在食物中常以糖苷形式存在。

在体内,将芹黄素经口给药于大鼠,在尿液醚提取物中检测到3-(4-羟基苯)丙酸、4-羟基苯丙烯酸和4-羟基苯甲酸。在体外,用上述相同大鼠粪便与芹黄素共厌氧孵化,检测出代谢产物有3-(4-羟基苯)丙酸、4-羟基苯丙烯酸、4-羟基苯乙酸和4-羟基苯甲酸^[19-20]。上述结果中,3-(4-羟基苯)丙酸均为主要代谢产物。在体外实验中,将木樨草素标准品加入有成年大鼠粪便的厌氧培养基中进行孵化,经色谱和质谱分析,测得木樨草素代谢物为3-(2,4-二羟基苯基)丙酸^[16]。

3.1.2 黄酮醇

黄酮醇常以糖苷形式存在于食物中。

在体外实验中,将槲皮素-3-鼠李糖苷、山奈酚-3-芸香糖苷、杨梅黄酮标准品加入有成年大鼠粪便的厌氧培养基中进行孵化,检测到槲皮素-3-鼠李糖苷代谢物有槲皮素、苯乙酸、*p*-羟基苯乙酸、*o*-羟基苯乙酸、*m*-羟基苯乙酸、3,4-二羟基苯乙酸、原儿茶酸、3-(3,4-二羟基苯基)丙酸和*p*-羟基苯甲酸,其中大部分是原儿茶酸;山奈酚-3-芸香糖苷的代谢产物是*o*-羟基苯乙酸、*p*-羟基苯甲酸和苯乙酸,其中大部分是苯乙酸;杨梅黄酮的代谢产物是苯乙酸、3-(2,4-二羟基苯基)丙酸和3,4-二羟基苯乙酸^[16]。Schneider等^[21]从人体粪便中分离到酪黄肠球菌(*Enterococcus casseliflavus*)和细枝真杆菌(*Eubacterium ramulus*),并发现在厌氧条件下酪黄肠球菌能利用槲皮素-3-葡萄糖苷的糖基发酵成为甲酸盐、醋酸盐、*L*-乳酸盐和乙醇,但不降解糖苷配基;细枝真杆菌能裂解苯环产生3,4-二羟基苯乙酸、醋酸盐和丁酸盐,间苯三酚在降解过程中短暂地起到介导作用,其中,利用槲皮素-3-葡萄糖苷的细枝真杆菌数量在 $10^7 \sim 10^9$ CFU/g干质量。

在体内实验中,人体口服纯的含槲皮素的黄酮化合物后,在尿中检测到4-乙基苯酚、苯甲酸、4-乙基苯甲酸等苯甲酸衍生物,可能是由微生物降解产生^[22]。

3.1.3 黄烷醇

黄烷醇和其他黄酮化合物不同,在食物中不以配糖

体(苷类)形式出现,而以糖苷配基或以没食子酸酯化的寡聚物形式出现,所以大部分经消化的黄酮醇不经过小肠吸收而直接进入大肠由菌群代谢^[23]。

人体摄入纯的表儿茶素没食子酸和表儿茶素后,在尿液中,表儿茶素没食子酸的主要代谢产物是(一)-5-(3,4,5-三羟基苯)- γ -戊内酯,表儿茶素的主要代谢产物是(一)-5-(3,4-二羟基苯)- γ -戊内酯,这些代谢产物是由肠道微生物产生的^[24]。

在体外,Roowi等^[25]将表儿茶素、表没食子儿茶素、表没食子儿茶素-3-*O*-没食子酸盐单体分别与健康人体粪便进行厌氧孵化研究,检测到表儿茶素的代谢产物是4-羟基苯乙酸、3-(3-羟基苯)丙酸、5-(3,4-二羟基苯)- γ -戊内酯、5-(3,4-二羟基苯)- γ -戊酸,表没食子儿茶素的代谢产物是4-羟基苯乙酸、5-(3,4,5-三羟基苯)- γ -戊内酯,表没食子儿茶素-3-*O*-没食子酸盐中表没食子儿茶酸部分代谢为5-(3,4,5-三羟基苯)- γ -戊内酯,3-*O*-没食子酸盐部分代谢为焦槲酸和它的去羟基化产物邻苯二酚。与人体直接饮用含有黄烷醇的绿茶相比较,在人体尿液中还检测到4-羟基苯甲酸、3-(3-羟基苯)-3-羟基苯丙酸、3-甲氧基-4-羟基苯乙酸和马尿酸。

3.1.4 黄烷酮

黄烷酮在食物中常以苷元的形式出现。

在体外,将柚皮苷标准品加入有成年大鼠粪便的厌氧培养基中进行孵化,检测到柚皮苷代谢物为苯乙酸、*p*-羟基苯乙酸、*o*-羟基苯乙酸、原儿茶素、3-(4-羟基苯基)丙酸和3-(2,4-二羟基苯基)丙酸^[16]。

3.1.5 异黄酮

在食物中,大豆含异黄酮较高,包括黄豆黄素、染料木黄酮和大豆黄酮。几乎所有大豆异黄酮在大豆食物中均以糖苷类形式存在。

在体内,Shinkaruk等^[26]检测到健康的男性摄入含有黄豆黄酮的大豆芽后,其血浆和尿液中均含有雌马酚。将大豆异黄酮喂食肠道内没有细菌的大鼠和有人体肠道菌群的大鼠,在有人体肠道菌群大鼠尿液中检测到代谢物雌马酚和去氧甲基安哥拉紫檀素,而在没有人类肠道菌群的大鼠尿液中没有检测到,这表明它们是肠道菌群的产物^[27]。用含2 g/kg染料木黄酮的膳食喂养大鼠3周后,在血浆中检测到代谢物有6'-羟基-*O*-脱甲基安哥拉紫檀素。大鼠喂食大豆黄酮后,在粪便中检测到二氢大豆黄酮^[28]。

3.1.6 原花青素

原花青素又称结合单宁,由黄烷醇的(表)儿茶素单体组成。在食物中,原花青素以多聚物的形式存在,人体对原花青素的平均摄入量大约为57.7 mg/d。原花青素经人体摄入后不能直接被吸收,而是进入大肠,由肠道微生物菌群代谢成为酚酸,这些酚酸被吸收入循环系统,通过尿液排泄。

在体外,将纯的原花青素聚合物与人体肠道菌群共孵,检测到其代谢产物有苯乙酸、苯丙酸、苯戊酸和在间位或对位的羟基化衍生物。在体内,Déprez等^[29]研究了不同存在形式的原花青素的代谢产物。各自给予大鼠纯的原花青素单体儿茶素、二聚体和三聚体5 d后,在大鼠尿液中均检测到不同的苯戊酸、苯丙烯酸、苯丙酸、苯乙酸、苯甲酸和其衍生物。检测到单体原花青素的主要代谢物是3-羟基苯丙酸、*m*-香豆酸、4-羟基苯甲酸和香草酸,而三聚体原花青素的代谢物主要是儿茶素的衍生物,这说明原花青素的降解从解聚为单体(表)儿茶素开始。

3.1.7 花青素

花青素较多存在于深色水果如桑椹、苹果、茶和紫甘蓝中。花色苷的水解被提出是肠道菌群降解和新代谢物形成的第一步^[30],体外研究已表明单体葡萄糖花色苷和二体葡萄糖花色苷在20 min或2 h内,大肠菌群能根据它们的结构将其去糖基化^[31],并进一步被降解成对应于花青素B环的酚酸^[32]。

在体内,人体进食含1.2 mg/g花青素的蓝靛果1周后,在尿液中检测到苯甲酸、原儿茶酸、香草酸、羟基肉桂酸、*p*-香豆酸、异阿魏酸、阿魏酸和马尿酸不断增加^[33]。人体饮用含锦葵色素-3-葡萄糖苷的红酒或红葡萄汁后,在血浆和尿液中未检测到锦葵色素-3-葡萄糖苷的苷元、硫酸化或葡萄糖醛酸化结合物,这说明锦葵色素-3-葡萄糖苷没有发生生物转化^[34]。但是,在体外,植物乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧杆菌的无细胞提取物能将锦葵色素-3-葡萄糖苷生物转化为丁香酸、没食子酸、高龙胆酸的不同形式^[30]。这说明花青素在体外和体内的降解情况不同。

在体外,Keppler等^[31]研究了厌氧条件下猪的粪便菌群对不同种类花青素的代谢产物,检测到矢车菊-3- β -D-O-葡萄糖苷、锦葵色素-3- β -D-O-葡萄糖苷、矢车菊-3,5- β -D-O-二葡萄糖苷、锦葵色素-3,5- β -D-O-二葡萄糖苷、矢车菊-3- β -D-O-芸香苷和芍药色素-3- β -D-O-葡萄糖苷等6种形式的花青素苷的肠道降解物,它们是原儿茶酸、丁香酸、香草酸、间苯三酚醛、间苯三酚羧酸和没食子酸。

3.2 酚酸类

植物中大部分酚酸以结合其他化合物的形式存在,这意味着它们只有在经历肠道微生物的分解或代谢后才能发挥作用^[35]。酚酸能在胃和肠中吸收,酯化酸则由结肠微生物区系进行代谢^[1]。

3.2.1 绿原酸和咖啡酸

绿原酸是咖啡酸和奎尼酸的酯化物,是咖啡中主要的酚类化合物,来自食物中的绿原酸小部分被直接吸收进入血液循环,大部分进入肠道^[36]。

在体内,人体摄入绿原酸后,肠道菌群产生的酯化酶能将其裂解为咖啡酸和奎尼酸^[37]。在体外,在含有人体粪便的中性缓冲液中加入绿原酸纯品进行厌氧孵化,检测到绿原酸的主要代谢产物是3-(3-羟基苯基)-丙酸^[15]。

大部分咖啡酸的人体或动物代谢物来源于宿主肠道菌群的反应^[17]。咖啡酸的酯化物不影响肠道菌群对它的代谢^[38]。Gonthier等^[39]发现咖啡酸经人体粪便菌群生物转化后,主要产物是3-羟基苯丙酸和苯甲酸。

3.2.2 阿魏酸

阿魏酸主要来源于谷类基质,如黑麦。它通过阿拉伯糖基木聚糖与植物细胞壁结合的形式存在。

Knockaert等^[40]发现在30 °C条件下将植物乳杆菌和丘状乳杆菌培养到稳定期后,植物乳杆菌能将阿魏酸转化成乙烯基愈创木酚和氢化阿魏酸,而丘状乳杆菌仅能将阿魏酸转化成乙烯基愈创木酚。Szwajgier等^[41]发现嗜酸乳杆菌和双歧杆菌在厌氧条件下能将阿魏酸降解成对香豆酸和咖啡酸。这说明乳酸菌能够转化多酚,但是不同的乳酸菌转化多酚形成的产物存在差异。

3.2.3 鞣花酸

鞣花酸广泛分布于木本双子叶植物中,大部分以鞣花单宁的形式存在,鞣花单宁经水解后吸收或代谢,在软性水果如草莓、黑醋栗和覆盆子中均含有鞣花酸。在体内,健康人体食用草莓、覆盆子、胡桃和橡木红酒后,在尿液中检测到由微生物代谢产生的尿石素B的衍生物^[42]。在体外,来自石榴、胡桃中的鞣花酸在健康人体粪便中厌氧发酵后的产物是尿石素A(3,8-二羟基-6*H*-二苯并[*b,d*]吡喃-6-酮)^[43]。

3.3 酚醇类

酪醇(4-对羟基苯乙醇)和羟基酪醇(3,4-二羟基苯乙醇)是主要的酚醇类化合物,它们主要存在于未加工的橄榄油中,含量分别为40.2 mg/kg和3.8 mg/kg^[44],酪醇也存在于红酒和啤酒中。

人体或大鼠在进食或注射橄榄油后,在尿液中检测到高香草酸、香草醇、3,4-二羟基苯乙酸和3,4-二羟基苯乙醛^[45]。

3.4 芪类和木脂素

芪类在膳食中含量较低,主要代表物是白藜芦醇,它的食物来源主要有葡萄、花生和红酒。大部分芪类以糖基化形式的顺式或反式的同分异构体存在。健康成人食用红酒后,在尿液中仅检测到反式-白藜芦醇和反式-白藜芦醇苷,没有发现降解物^[46]。大鼠口服或注射白藜芦醇后,没有发现白藜芦醇的氧化、还原或水解产物^[47]。这说明白藜芦醇在人体内很稳定,不能被肠道菌群降解。

食物中的木脂素主要有丁香脂素、松脂醇、异落叶松脂醇、落叶松脂醇、开环异落叶松脂醇和马台树脂

醇。在体外,健康人体粪便菌群在厌氧条件下能将马树脂醇和开环异落叶松脂素分别生物转化成为肠内二酯和肠二醇^[48]。

3.5 肠道菌群对多酚生物转化产物形成机制

下面分别以原花青素、绿原酸、羟基酪醇和木脂素等为例来说明肠道菌群对多酚的生物转化产物形成机制。

3.5.1 黄酮类化合物原花青素的产物形成机制

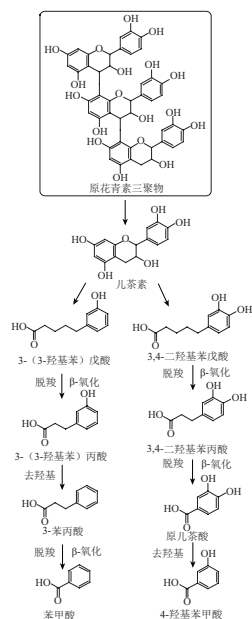


图2 原花青素产物形成机制^[20,49]

Fig.2 Formation mechanism of biotransformation products from procyanidins^[20,49]

依据原花青素结构的差异,微生物能将其代谢为具备不同羟基化模式和侧链的内酯,芳香结构和酚酸产物^[13]。如图2所示,由儿茶素组成的原花青素三聚物首先经解聚生成儿茶素单体,接着儿茶素被降解为3,4-二羟基苯戊酸和3-(3-羟基苯)戊酸,两种化合物进一步经 β -氧化和去羟基生成3,4-二羟基苯丙酸、原儿茶酸、4-羟基苯甲酸、3-(3-羟基苯)丙酸和苯甲酸。

3.5.2 酚酸类化合物绿原酸的产物形成机制

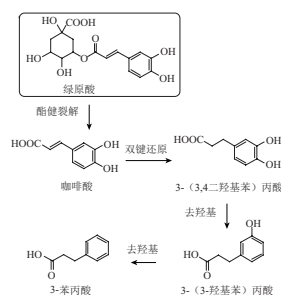


图3 绿原酸产物形成机制^[15]

Fig.3 Formation mechanism of biotransformation products from chlorogenic acid^[15]

如图3所示,绿原酸先经过肠道菌群产生的酯化酶水解成咖啡酸,咖啡酸再经双键还原产生3-(3,4-二羟基苯)丙酸,最后经去羟基生成3-(3-二羟基苯)丙酸和3-苯丙酸。另外,如果3-(3-二羟基苯)丙酸和3-苯丙酸能被肝脏吸收,则会在肝脏中酶的作用下氧化成3-羟基马尿酸和马尿酸出现在尿液中。

3.5.3 酚醇类化合物羟基酪醇的产物形成机制

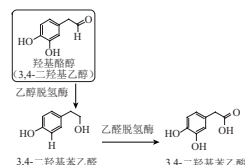


图4 羟基酪醇产物形成机制^[45]

Fig.4 Formation mechanism of biotransformation products from hydroxytyrosols^[45]

如图4所示,羟基酪醇能在肠道菌群产生的乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶的作用下还原生成3,4-二羟基苯乙醛和3,4-二羟基苯乙酸。

3.5.4 木脂素的产物形成机制

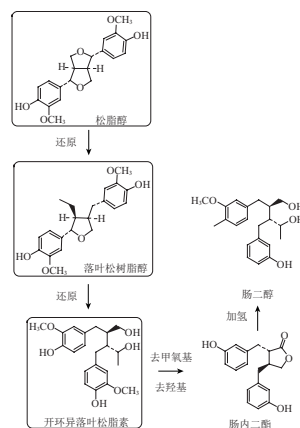


图5 木脂素产物形成机制^[48,50]

Fig.5 Formation mechanism of biotransformation products from lignans^[48,50]

如图5所示,松脂醇、落叶松树脂醇和开环异落叶松脂醇这3种木脂素能通过还原进行转化,最后能在肠道菌群的作用下经去甲氧基和去羟基产生肠内二酯,肠内二酯进一步经加氢还原产生肠二醇。

综上所述,肠道菌群对苷元形式的多酚类化合物的生物转化涉及到水解、氧化、还原、去羟基和去甲氧基等反应,产物大部分是苯乙酸和苯丙酸或其羟基化的形式,相比之下,木脂素较特殊,产物是肠内二酯和肠二醇。

4 应用

4.1 促进健康

多酚对人体健康有重大益处,作为抗氧化物,多

酚能保护细胞成分的抗氧化损伤,能抑制一些退变性疾病的发生。实验证明,多酚在阻止心血管疾病^[51]、癌症^[52]、骨质疏松症^[53]、糖尿病^[54]、神经性病变^[55]和抗炎^[56]、抗菌^[57]中扮演着重要的角色。多酚对人体的这些益处主要来源于人体对它的生物利用度,肠道菌群对多酚的生物转化在一定程度上能增加多酚的生物利用度,从而促进人体健康。肠道菌群通过解除结合多酚和分解多酚为更简单而易吸收的酚类物质进入人体循环系统,不仅提高了血浆中酚类化合物的浓度,也提高了母体化合物的生物活性。如黄酮类化合物的降解生成的酚酸,其抗血小板聚合和抗细胞毒性的活力均高于母体化合物^[58]。花青素能预防肠癌可能是由于肠道菌群的酚类和醛类代谢物通过抑制转录因子NF- κ B促进了细胞的增殖和存活^[59]。可见,肠道微生物对多酚的降解对人体健康有一定的促进作用。

4.2 食品与功能食品加工

在食品加工方面,肠道微生物对多酚的作用研究主要集中在益生菌的加入对不同果汁的功能性成分和活性的影响。将嗜热链球菌和保加利亚乳杆菌作为发酵剂发酵胡萝卜汁制成的酸奶,所含的抗氧化物质的数量高于纯胡萝卜汁^[60]。植物乳杆菌和嗜酸乳杆菌发酵石榴汁增加了其清除自由基能力,这与游离形式的酚类化合物的增加有关^[61]。用植物乳杆菌发酵甘蓝可增加其抗坏血酸的含量、抗氧化能力和抗炎活性^[62]。由此可知,加入益生菌的果汁不仅含有对人体健康有益的菌种,也增加了其功能性成分的活性,可见,开发加入益生菌发酵的食品和功能性食品有一定的应用前景。

多酚对人体健康的益处主要来源于人体对多酚的生物利用度,研究肠道菌群对多酚的生物转化有利于提高人体对多酚的生物利用度,为开发富含多酚和益生菌的功能性食品提供依据。目前,肠道菌群对多酚的生物转化产物和代谢机制的研究主要集中在黄酮类化合物,对其他多酚种类的研究相对较少,肠道菌群利用不同的多酚化合物的代谢产物不同,在体外和体内的代谢也不相同,将体外和体内研究相结合将是今后生物转化研究的一个很大的挑战。明确肠道菌群对多酚进行生物转化的酶的种类、产物种类、代谢机制和不同组织中多酚代谢产物的数量等问题仍有待更进一步的阐释。

参考文献:

- [1] SHIVASHANKARA K S, ACHARYA S N. Bioavailability of dietary polyphenols and the cardiovascular diseases[J]. Open Nutraceuticals Journal, 2010, 3: 227-241.
- [2] FRAGA C G, GALLEANO M, VERSTRAETEN S V, et al. Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2010, 31(6): 435-445.
- [3] AIYER H S, WARRI A M, WOODE D R, et al. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(23): 5693-5708.
- [4] QIN B, DAWSON H D, SCHOENE N W, et al. Cinnamon polyphenols regulate multiple metabolic pathways involved in insulin signaling and intestinal lipoprotein metabolism of small intestinal enterocytes[J]. Nutrition, 2012, 28(11/12): 1172-1179.
- [5] D'ARCHIVIO M, FILESI C, di BENEDETTO R, et al. Polyphenols, dietary sources and bioavailability[J]. Istituto Superiore di Sanità, 2007, 43(4): 348-361.
- [6] WEICHSELBAUM E, BUTTRISS J L. Polyphenols in the diet[J]. Nutrition Bulletin, 2010, 35(2): 157-164.
- [7] SILBERBERG M, MORAND C, MATHEVON T, et al. The bioavailability of polyphenols is highly governed by the capacity of the intestine and of the liver to secrete conjugated metabolites[J]. European Journal of Nutrition, 2006, 45(2): 88-96.
- [8] MANACH C, WILLIAMSON G, MORAND C, et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. review of 97 bioavailability studies[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2005, 81(1): 230-242.
- [9] de SOUZA R F, de GIOVANI W F. Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions[J]. Redox Report, 2004, 9(2): 97-104.
- [10] MIENE C, WEISE A, GLEI M. Impact of polyphenol metabolites produced by colonic microbiota on expression of COX-2 and GSTT2 human colon cells (LT97)[J]. Nutrition and Cancer, 2011, 63(4): 653-662.
- [11] ISOLAURI E, SALMINEN S, OUWEHAND A C. Probiotics[J]. Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology, 2004, 18(2): 299-313.
- [12] 陶金华, 狄留庆, 单进军, 等. 肠道微生态与中药有效成分代谢的相互作用[J]. 中草药, 2008, 39(12): 1902-1904.
- [13] CARDONA F, ANDRÉS-LACUEVA C, TULIPANIA S, et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(8): 1415-1422.
- [14] HIDALGO M, MARTIN-SANTAMARIA S, RECIO I, et al. Potential anti-inflammatory, anti-adhesive, anti/estrogenic, and angiotensin-converting enzyme inhibitory activities of anthocyanins and their gut metabolites[J]. Genes and Nutrition, 2012, 7(2): 295-306.
- [15] RECHNER A R, SMITH M A, KUHNLE G, et al. Colonic metabolism of dietary polyphenols: influence of structure on microbial fermentation products[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2003, 36(2): 212-225.
- [16] SERRA A, MACIÀ A, ROMERO M P, et al. Metabolic pathways of the colonic metabolism of flavonoids (flavonols, flavones and flavanones) and phenolic acids[J]. Food Chemistry, 2012, 130(2): 383-393.
- [17] SCALBERT A, MANACH C, MORAND C, et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2005, 45(4): 287-306.
- [18] SCALBERT A, WILLIAMSON G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols[J]. The Journal of Nutrition, 2000, 130(8): 2073-2085.
- [19] GRIFFITHS L A, SMITH G E. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by intestinal microflora *in vitro*[J]. Biochemical Journal, 1972, 128(4): 901-911.
- [20] AURA A M. Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon[J]. Phytochemistry Reviews, 2008, 7(3): 407-429.
- [21] SCHNEIDER H, SCHWIERTZ A, COLLINS M D, et al. Anaerobic transformation of quercetin-3-glucoside by bacteria from the human intestinal tract[J]. Archives of Microbiology, 1999, 171(2): 81-91.
- [22] LOKE W M, JENNER A M, PROUDFOOT J M, et al. A metabolite profiling approach to identify biomarkers of flavonoid intake in humans[J]. The American Institute of Nutrition, 2009, 139(12): 2309-2314.

- [23] SPENCER J P E. Metabolism of tea flavonoids in the gastrointestinal tract[J]. The Journal of Nutrition, 2003, 133(10): 3255-3261.
- [24] LI C, LEE M J, SHENG S Q, et al. Structural identification of two metabolites of catechins and their kinetics in human urine and blood after tea ingestion[J]. Chemical Research in Toxicology, 2000, 13(3): 177-184.
- [25] ROOWI S, STALMACH A, MULLEN W, et al. Green tea flavan-3-ols: colonic degradation and urinary excretion of catabolites by humans[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(2): 1296-1304.
- [26] SHINKARUK S, DURAND M, LAMOTHE V, et al. Bioavailability of glycitein relatively to other soy isoflavones in healthy young Caucasian men[J]. Food Chemistry, 2012, 135(3): 1104-1111.
- [27] BOWEY E, ADLERCREUTZ H, ROWLAND I. Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 2003, 41(5): 631-636.
- [28] FATEMEH R, LESLIE D J, IAN R, et al. Metabolism of daidzein by fecal bacteria in rats[J]. Comparative Medicine, 2007, 57(3): 282-286.
- [29] DÉPREZ S, BREZILLON C, RABOT S, et al. Polymeric proanthocyanidins are catabolized by human colonic microflora into low-molecular-weight phenolic acids[J]. Journal of Nutrition, 2000, 130(11): 2733-2738.
- [30] ÁVILA M, HIDALGO M, SÁNCHEZ-MORENO C, et al. Bioconversion of anthocyanin glycosides by *Bifidobacteria* and *Lactobacillus*[J]. Food Research International, 2009, 42(10): 1453-1461.
- [31] KEPLER K, HUMPH H U. Metabolism of anthocyanins and their phenolic degradation products by the intestinal microflora[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2005, 13(17): 5195-5205.
- [32] AURA A M, MARTIN-LOPEZ P, O'LEARY K A, et al. *in vitro* metabolism of anthocyanins by human gut microflora[J]. European Journal of Nutrition, 2005, 44(3): 133-142.
- [33] HEINRICH J, VALENTOVÁ K, VACEK J, et al. Metabolic profiling of phenolic acids and oxidative stress markers after consumption of *Lonicera caerulea* L. fruit[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(19): 4526-4532.
- [34] BUB A, WATZL B, HEEB D, et al. Malvidin-3-glucoside bioavailability in humans after ingestion of red wine, dealcoholized red wine and red grape juice[J]. European Journal of Nutrition, 2001, 40(3): 113-120.
- [35] RUSSELL W R, LABAT A, SCOBIE L, et al. Phenolic acid content of fruits commonly consumed and locally produced in Scotland[J]. Food Chemistry, 2009, 115(1): 100-104.
- [36] OLTROF M R, HOLLMAN P C H, KATAN M B. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans[J]. The Journal of Nutrition, 2001, 131(1): 66-71.
- [37] PLUMB G W, GARCIA-CONESA M T, KROON P A, et al. Metabolism of chlorogenic acid by human plasma, liver, intestine and gut microflora[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 1999, 79(3): 390-392.
- [38] PEPPERCORN M A, GOLDMAN P. Caffeic acid metabolism by rats and their intestinal bacteria[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1972, 69(6): 1413-1415.
- [39] GONTHIER M P, REMESY C, SCALBERT A, et al. Microbial metabolism of caffeic acid and its esters chlorogenic and caftaric acids by human faecal microbiota *in vitro*[J]. Biomedicine and Pharmacotherapy, 2006, 60(9): 536-540.
- [40] KNOCKAERT D, RAES K, WILLE C, et al. Metabolism of ferulic acid during growth of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus collinoides*[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2012, 92(1): 2291-2296.
- [41] SZWAJGIER D, JAKUBCZYK A. Biotransformation of ferulic acid by *Lactobacillus acidophilus* K1 and selected *Bifidobacterium* strains[J]. Acta Scientiarum Polonorum-Technologia Alimentaria, 2010, 9(1): 45-59.
- [42] CERDÁ B, TOMÁS-BARBERÁN F A, ESPÍN J C. 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.
- [43] CERDÁ B, PERIAGO P, ESPÍN J C, et al. Identification of urolithin a as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53(14): 5571-5576.
- [44] CABRINI L, BARZANTI V, CIPOLLONE M, et al. Antioxidants and total peroxyl radical-trapping ability of olive and seed oils[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2001, 49(12): 6026-6032.
- [45] TUCK K L, HAYBALL P J. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects[J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2002, 11(13): 636-644.
- [46] URPI-SARDA M, ZAMORA-ROS R, LAMUELA-RAVENTOS R, et al. HPLC-tandem mass spectrometric method to characterize resveratrol metabolism in humans[J]. Clinical Chemistry, 2007, 53(2): 292-299.
- [47] YU C W, SHIN Y G, CHOW A, et al. Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol[J]. Pharmaceutical Research, 2002, 19(12): 1907-1914.
- [48] HEINONEN S, NURMI T, LIUKKONEN K, et al. *in vitro* metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2001, 49(7): 3178-3186.
- [49] GONTHIER M P, DONOVAN J L, TEXIER O, et al. Metabolism of dietary procyanidins in rats[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2003, 35(8): 837-844.
- [50] LANDETE J M. Plant and mammalian lignans: a review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health[J]. Food Research International, 2012, 46(1): 410-424.
- [51] HO A S, JEON S M, KIM M J, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2010, 48(3): 937-943.
- [52] HUANG M T, SMART R C, WONG C Q, et al. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate[J]. Cancer Research, 1988, 48(21): 5941-5946.
- [53] HAGIWARA K, GOTO T, ARAKI M, et al. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss[J]. European Journal of Pharmacology, 2011, 662(1/3): 78-84.
- [54] OBOH G, ADEMILUYI A O, AKINYEMI A J, et al. Inhibitory effect of polyphenol-rich extracts of jute leaf (*Corchorus olitorius*) on key enzyme linked to type 2 diabetes (α -amylase and α -glucosidase) and hypertension (angiotensin I converting) *in vitro*[J]. Journal of Functional Foods, 2012, 4(2): 450-458.
- [55] LOPEZ-MIRANDA V, SOTO-MONTENEGRO M L, VERA G, et al. Resveratrol: a neuroprotective polyphenol in the Mediterranean diet[J]. Revista de Neurologia, 2012, 54(6): 349-356.
- [56] MONAGAS M, KHAN N, ANDRÉS-LACUEVA A, et al. Dihydroxylated phenolic acids derived from microbial metabolism reduce lipopolysaccharide-stimulated cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells[J]. British Journal of Nutrition, 2009, 12(2): 201-206.
- [57] ASKUN T, TUMEN G, SATIL F, et al. *in vitro* activity of methanol extracts of plants used as spices against *Mycobacterium tuberculosis* and other bacteria[J]. Food Chemistry, 2009, 116(1): 289-294.
- [58] KIM D H, JUNG E A, SOHNG I S, et al. Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities[J]. Archives of Pharmacal Research, 1998, 21(1): 17-23.
- [59] FORESTER S C. Identification of anthocyanin gut microfloral metabolites and their effects in a colon cancer cell line[D]. Davis: University of California, 2010.
- [60] EL-ABASY A E, ABOU-GHARBIA H A, MOUSA H M, et al. Mixes of carrot juice and some fermented dairy products: potentiality as novel functional beverages[J]. Food and Nutrition Sciences, 2012, 3(2): 233-239.
- [61] MOUSAVI Z E, MOUSAVI S M, RAZAVI S H, et al. Effect of fermentation of pomegranate juice by *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus* on the antioxidant activity and metabolism of sugars, organic acids and phenolic compounds[J]. Food Biotechnology, 2013, 27(1): 1-13.
- [62] MARTINEZ-VILLALUENGA C, PEÑAS E, SIDRO B, et al. White cabbage fermentation improves ascorbigen content, antioxidant and nitric oxide production inhibitory activity in LPS-induced macrophages[J]. LWT-Food Science and Technology, 2012, 46(1): 77-83.