

石榴功能物质鞣花酸研究进展

冯立娟, 陶吉寒, 尹燕雷*, 招雪晴, 王长君
(山东省果树研究所, 山东 泰安 271000)

摘要: 鞣花酸是石榴中重要的酚类物质之一, 具有抗氧化、抗癌、抗炎、抗菌等生物学效应, 与石榴保健功能密切相关。笔者概括了鞣花酸的结构、理化性质、石榴中鞣花酸提取工艺和含量测定、代谢途径和保健功能等, 以期石榴功能品质的栽培调控和加工产品的开发利用提供参考。

关键词: 石榴; 鞣花酸; 代谢途径; 保健功能

Recent Progress in Research on Ellagic Acid as a Functional Component in Pomegranate

FENG Li-juan, TAO Ji-han, YIN Yan-lei*, ZHAO Xue-qing, WANG Chang-jun
(Shandong Institute of Pomology, Taian 271000, China)

Abstract: Ellagic acid is an important phenolic compound in pomegranate, which is closely associated with health protective effects of pomegranate consumption. The phenolic compound has a wide range of biological activities such as antioxidant, anticancer, anti-inflammatory and antibacterial functions. The structure, physicochemical properties, separation and purification, quantitative determination, metabolic pathways and health beneficial effects of ellagic acid are reviewed in this article. This review will hopefully lay the theoretical foundation for the cultivation regulation of pomegranate for improved functional qualities as well as the exploitation and utilization of processed pomegranate products.

Key words: pomegranate; ellagic acid; metabolic pathways; health beneficial effects

中图分类号: S663.9

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2014)23-0325-06

doi:10.7506/spkx1002-6630-201423063

石榴(*Punica granatum* L.)属石榴科(Punicaceae)石榴属(*Punica*)植物, 原产于印度、阿富汗等中亚地区, 是一种集生态、经济、社会效益、观赏价值与保健功能于一身的优良果树^[1]。石榴被誉为超级水果, 能预防和治疗心脑血管、癌症和炎症等疾病, 这些功效来自于果实中极为丰富多样的酚类物质, 如类黄酮、花青素、酚酸和鞣花单宁等^[2]。鞣花酸(ellagic acid)是石榴中主要的酚类物质之一, 是没食子酸的二聚衍生物, 呈反式没食子酸单宁结构, 具有抗氧化、抗癌变、抗诱变、抗突变、抗菌和抗病毒等作用, 广泛应用于食品、医药、医疗和化妆品等领域^[3]。近年来石榴鞣花酸结构、理化性质、提取工艺、含量测定、代谢途径和保健功能等方面的研究已进行了有益的探索。

离的形式存在, 而且更多的是以缩合形式(如鞣花单宁、苷等)存在于自然界。鞣花酸与三氯化铁的显色反应呈蓝色, 遇硫酸呈黄色, Greiss-meyer反应呈阳性, 还易与金属阳离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 结合。纯鞣花酸是一种黄色针状晶体, 熔点高于 $360\text{ }^{\circ}\text{C}$, 微溶于水、醇, 溶于碱、吡啶, 不溶于醚^[4]。鞣花酸分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_8$, 其结构如图1所示。

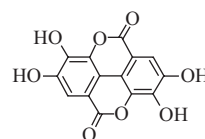


图1 鞣花酸结构

Fig.1 Structure of ellagic acid

1 鞣花酸结构与理化性质

鞣花酸是广泛存在于各种软果、坚果等植物组织中的一种天然多酚组分, 是一种多酚二内酯。它不仅能以游

收稿日期: 2014-01-13

基金项目: 山东省国际科技合作项目(2013GHZ31003); 国家科技部科技基础性工作专项子课题(2012 FY110100-4);

山东省果树研究所所长基金项目(2013KY04)

作者简介: 冯立娟(1982—), 女, 助理研究员, 博士研究生, 主要从事果树遗传资源与育种研究。E-mail: flj_19820227@163.com

*通信作者: 尹燕雷(1976—), 男, 副研究员, 硕士, 主要从事果树遗传资源与育种研究。E-mail: yylei66@sina.com

2 石榴鞣花酸提取与含量测定

2.1 石榴鞣花酸提取工艺

鞣花酸提取工艺研究主要集中在石榴果皮中。李海霞等^[5]利用正交设计优选石榴皮鞣花酸的提取工艺发现,鞣花酸最佳提取工艺为1 mol/L盐酸溶液(8倍量)回流提取1 h,提取2次;溶剂类型对鞣花酸提取影响最大。邸幼军等^[6]研究表明,在萃取温度60℃、水解酸度1.5 mol/L、超声波萃取0.5 h条件下,利用超声波萃取和酸水解一步提取石榴皮渣中鞣花酸,提取率最高达4.3%。超声波萃取石榴皮鞣花酸工艺具有低成本、节能和高效特点,值得在医药和食品加工企业推广应用。Lu Jingjing等^[7]研究发现,石榴皮中鞣花酸最佳提取条件是60%乙醇水解后,用5.0% H₂SO₄酸解5 h,然后每克粗提取物用30 mL甲醇纯化,获得鞣花酸纯度高达90%以上,该方法操作简单、成本低,适合应用于食品工业。

2.2 石榴鞣花酸含量测定

目前,石榴鞣花酸含量测定方法主要有紫外分光光度法、高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、反相高效液相色谱法(reversed phase-high performance liquid chromatography, RP-HPLC)和高效毛细管电泳法(high-performance capillary electrophoresis, HPCE)等。陈笕鸿等^[8]利用紫外分光光度法测定了鞣花酸含量,将鞣花酸试样溶于适量稀碱配制分析试液,解决了其难溶于水和有机溶剂的难题;确定了鞣花酸紫外特征吸收峰测定波长为357 nm,该方法操作简便、耗用溶剂少、分析成本低、误差小,适用于鞣花酸工业产品含量分析。

石榴鞣花酸含量测定普遍利用HPLC和RP-HPLC法。李鸿飞等^[9]采用RP18色谱柱,以乙腈-1.2%磷酸(20:80)为流动相洗脱,在254 nm波长处,利用HPLC检测了石榴皮中鞣花酸含量,该方法操作简便,结果可靠,重现性好,可作为石榴皮中鞣花酸检测方法。刘玉革等^[10]在254 nm检测波长处,以3%冰乙酸(A)-纯甲醇(B)为流动相,梯度洗脱条件下,利用HPLC法测定了石榴叶提取物游离鞣花酸的含量,鞣花酸含量高低与叶片成熟度有关,该方法用于测定鞣花酸是切实可行的。彭海燕等^[11]以甲醇-0.1%三氟乙酸为流动相,梯度洗脱,在254 nm波长条件下,利用RP-HPLC法测定了石榴汁中鞣花酸含量,该方法可作为检测石榴汁中鞣花酸含量的方法。

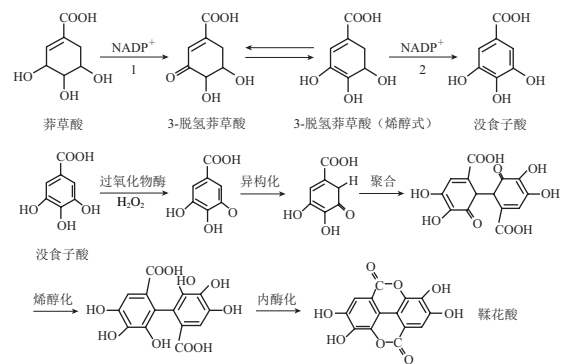
Zhou Benhong等^[12]对毛细管电泳和HPLC两种方法测定石榴皮中鞣花酸含量进行了比较,毛细管电泳缓冲液为30 mmol/L三羟甲基氨基甲烷-30 mmol/L磷酸二氢钾(pH 8.4),HPLC法采用Zobax SB C₁₈色谱柱,流动相为甲醇-乙酸乙酯-磷酸二氢钾(均为0.05 mmol/L, 34:2:64, V/V),检测波长均为254 nm。结果表明,两种方法均适用于石榴皮中鞣花酸含量的测定,应根据实验需要选择适宜的测定方法。

3 石榴鞣花酸生物合成途径

鞣花酸是植物体内一种天然的酚类物质,可以通过多种途径代谢生成。石榴果皮、果汁和叶片等部位产生的次生代谢物没食子酸、安石榴苷等鞣花单宁类物质可代谢成鞣花酸。

3.1 没食子酸代谢生成鞣花酸

研究表明,没食子酸由莽草酸途径代谢产生(图2)。莽草酸在莽草酸脱氢酶作用下生成3-脱氢莽草酸,3-脱氢莽草酸烯醇化后在3-脱氢莽草酸脱氢酶作用下生成没食子酸^[13]。没食子酸在过氧化酶作用下,在图2所示的途径下生成鞣花酸^[14]。



1. 莽草酸脱氢酶; 2. 3-脱氢莽草酸脱氢酶。

图2 没食子酸代谢生成鞣花酸途径^[13-14]

Fig.2 Metabolic mechanism of gallic acid to generate ellagic acid^[13-14]

3.2 安石榴苷代谢生成鞣花酸

安石榴苷是2~3个鞣花酸的低聚合化合物,是已知分子质量最大的酚类物质,具有较强的抗氧化性。石榴果皮和果汁中安石榴苷含量占整个酚类物质的一半以上。因为其含有配糖基,易溶于水,可降解形成鞣花酸^[15]。如图3所示,安石榴苷水解产生六羟基联苯二酐酸,六羟基联苯二酐酸代谢生成鞣花酸,鞣花酸代谢产生其衍生物二甲酯鞣花酸,二甲酯鞣花酸代谢生成葡萄糖苷二甲酯鞣花酸和硫酸二甲酯鞣花酸^[16]。

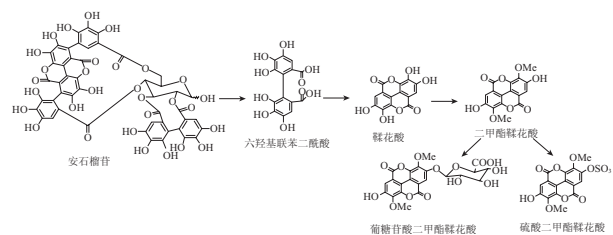
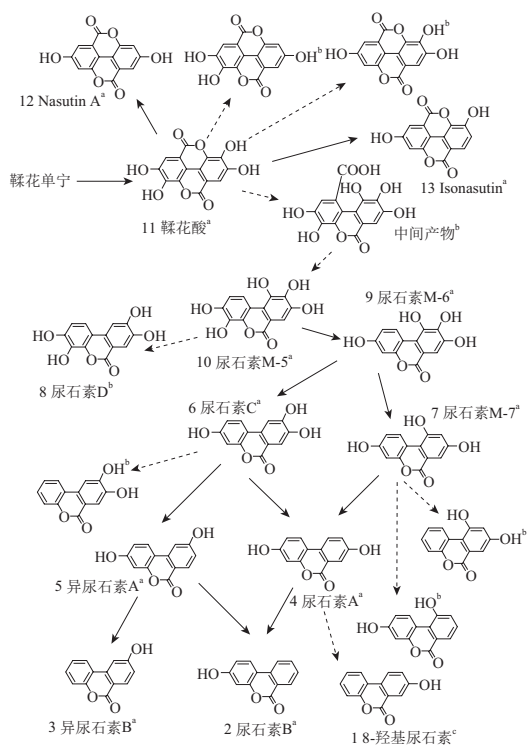


图3 安石榴苷水解生成鞣花酸^[15-16]

Fig.3 Hydrolysis of punicalagin into ellagic acid^[15-16]

4 石榴鞣花酸微生物代谢途径

石榴中安石榴苷等鞣花单宁类物质不能直接吸收进入血液,而是先被水解成鞣花酸。鞣花酸可以直接被人体吸收利用,鞣花酸被代谢后在血浆中以尿石素A、尿石素B等形式存在^[17]。鞣花酸经肠道微生物代谢成尿石素,其微生物代谢途径如图4所示^[18],鞣花单宁代谢生成鞣花酸(11),鞣花酸可以代谢生成Nasutin A(12)和Isonasutin(13)。尿石素M-5(10)可能是由鞣花酸生成的中间产物代谢而成的,它代谢生成尿石素D(8)和尿石素M-6(9)。尿石素M-6代谢生成尿石素C(6)和尿石素M-7(7),两者均可代谢生成尿石素A(4)。尿石素C代谢生成异尿石素A(5),异尿石素A可以代谢生成异尿石素B(3)和尿石素B(2),尿石素B还可以由尿石素A代谢生成。尿石素A可以代谢合成8-羟基尿石素(1)。



a. 能在生物体中鉴别出来; b. 在生物体中的可能代谢途径还没有被发现; c. 合成化合物。实线表示此代谢转化途径已经被发现; 虚线表示此代谢转化途径还没有被发现。

图4 鞣花酸生成尿石素的微生物代谢途径^[18]

Fig.4 Microbial metabolism pathways from ellagitannins to urolithins^[18]

5 石榴鞣花酸保健功能

石榴果皮、果汁和叶片中均含有鞣花酸,石榴各部分在抗氧化、抗癌、抗菌、抗炎、调节血脂、预防动脉粥样硬化等方面有较强的保健功能,均与鞣花酸的作用密切相关。

5.1 抗氧化作用

研究发现,鞣花酸能清除过氧化氢、二氧化氮和过氧亚硝酸盐等反应性氧自由基(ROS)和氮自由基(RNS),微浓度鞣花酸可有效地抑制大鼠肝微粒体内由 γ 射线辐射诱导的脂质过氧化,可作为亲脂性的抗氧化剂^[19]。鞣花酸可以作为中断链反应的抗氧化剂,因为其羟基可以稳定地与链中的过氧化氢自由基反应,从而终止由自由基引发的增殖反应^[20]。

Han等^[21]研究表明,鞣花酸具有很高的清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)自由基和抑制膜脂过氧化能力,鞣花酸处理肺V79-4细胞后,过氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性显著增加。鞣花酸能显著减少人体骨肉瘤(human osteosarcoma, HOS)细胞增殖,诱导细胞凋亡和Bax蛋白表达,激活半胱氨酸蛋白酶-3活性,这说明,鞣花酸在V79-4细胞内具有抗氧化性,并通过上调Bax蛋白和半胱氨酸蛋白酶-3活性,在HOS细胞内诱导细胞凋亡。

石榴提取物中鞣花酸能被人体吸收,其在血液中的代谢物尿石素A、尿石素B、羟基尿石素A、葡萄糖苷-尿石素A和葡萄糖苷二甲酯鞣花酸均能被检测出,抗氧化能力较强^[22]。药动力学研究表明,大鼠口服石榴叶片提取物后,鞣花酸在其血液中吸收较慢但排泄较快,大部分从胃中吸收,能防止组织氧化并维持较高含量,可见鞣花酸是一种有效的体内抗氧化剂^[23]。

5.2 抗癌作用

5.2.1 抗前列腺癌

研究发现,鞣花酸能抑制前列腺癌细胞株PC-3生长,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,对治疗激素非依赖性前列腺癌有重要价值^[24]。鞣花酸通过抑制脂多糖诱导的环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、膜结合型前列腺素E2合酶(membrane-associated prostaglandin E2 synthase-2, mPGEs-1)和胞浆型磷脂酶A2a蛋白的表达,抑制人体单核细胞中前列腺素E2(PGE2)的释放,抑制前列腺癌^[25]。除了抑制细胞增殖和细胞分化外,鞣花酸通过降低十二烷酸合成和血红素加氧酶系统蛋白表达,抑制前列腺癌细胞血管形成,起到抗前列腺癌的作用^[26]。

鞣花酸是石榴汁中起药理作用的主要活性成分之一^[27]。Seeram等^[28]研究发现,人体喝石榴汁后,果汁中的鞣花单宁物质在血液中水解释放鞣花酸。鞣花酸通过肠道微生物代谢成尿石素A。鞣花酸和尿石素A通过调控细胞周期和细胞凋亡,协同作用抑制雄激素非依赖性前列腺癌细胞生长^[29]。因此,可以通过喝石榴汁预防和治疗前列腺癌。

5.2.2 抗结肠癌

石榴中鞣花酸及其肠内代谢物尿石素A和尿石素B能

调节结肠癌Caco-2细胞内第1和第2时期解毒酶的活性。肠内微量浓度的鞣花酸和尿石素类物质能诱导细胞色素单氧环酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(基)转移酶基因的活性和表达,抑制很多磺基转移酶的活性,在一定程度上预防肠癌^[30]。鞣花酸代谢物尿石素类物质还能通过抑制细胞增殖和诱导细胞分化,降低患结肠癌的风险^[31]。

Wnt信号通路在人体结肠致癌方面起重要作用,90%结肠癌是信号级联反应的不恰当激活。研究表明,利用经典Wnt通路介导转录激活的荧光素酶报告基因,鞣花酸及其代谢物尿石素A能抑制人体293T细胞内的Wnt信号通路。这说明,富含鞣花酸的食品能预防结肠癌,尿石素A是结肠内相关的活性成分^[32]。

Larrosa等^[33]研究发现,在S期,鞣花酸下调细胞周期A和B1,上调细胞周期E,经内源性途径诱导细胞凋亡,下调抗凋亡基因*Bcl-xL*,诱导线粒体释放细胞色素c进入到细胞质中,并激活启动子细胞凋亡蛋白酶9(Caspase-9)和效应物细胞凋亡蛋白酶3(Caspase-3)。在结肠癌Caco-2细胞中,鞣花酸通过线粒体途径诱导细胞凋亡抑制结肠癌,在正常的肠CCD-112CoN细胞内则没有这种作用。

5.2.3 抗乳腺癌、肝癌和胰腺癌

鞣花酸对乳腺癌和肝癌细胞增殖有显著的抑制作用,其作用机理可能与抑制肿瘤细胞DNA合成,诱导肿瘤细胞凋亡和细胞周期阻滞有关^[34]。Adams等^[35]研究石榴中鞣花单宁衍生物鞣花酸及其代谢物尿石素A和尿石素B等抗芳香酶活性和抑制睾丸激素诱导乳腺癌细胞增殖的能力表明,与其他物质相比,尿石素B更能有效地抑制活细胞中芳香酶的活性,显著地抑制睾丸激素诱导乳腺癌细胞MCF-7增殖。这说明,石榴中鞣花酸及其代谢物尿石素类物质对雌激素反应乳腺癌有预防作用。鞣花酸通过抑制苏氨酸蛋白激酶、音猬因子和Notch信号途径抑制胰腺癌细胞生长、血管形成和新陈代谢,有利于胰腺癌治疗^[36]。

5.3 抗动脉粥样硬化

石榴果皮、籽粒和花中均含有鞣花酸,能抗动脉粥样硬化。Aviram等^[37]研究表明,石榴皮、籽粒和花提取物均具有抗氧化性,能显著减少动脉粥样硬化病变区域,增加对氧磷酶2活性,降低过氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL)吸收速率。石榴花提取物还能降低血脂和葡萄糖水平,对高血脂和巨噬细胞动脉粥样硬化预防效果更佳。石榴酚类物质鞣花酸能降低DPPH自由基光密度值,抑制血清低密度脂蛋白氧化和Ox-LDL的吸收,降低细胞内氧化压力,起到预防动脉粥样硬化作用。

血清胆固醇升高能导致动脉粥样硬化,石榴叶片中主要的鞣花单宁物质鞣花酸与胆固醇水平高低有关。

Lan等^[38]研究发现,石榴叶片中鞣花酸能运输到人肝癌细胞HepG2内,促进胆固醇在细胞间运输和细胞内代谢。胆固醇需要运输到肝细胞内进行代谢,鞣花酸促进胆固醇运输到肝细胞对研究脂类代谢具有重要意义。鞣花酸在肝细胞运输的动力学特点能为调控细胞内胆固醇水平、抗动脉粥样硬化提供理论依据。

5.4 抗炎、抗菌和抗毒性

石榴提取物鞣花酸及其肠道代谢物尿石素(主要是尿石素A)通过降低蛋白激酶MAPKs磷酸化作用、COX-2和一氧化氮合酶过度表达,抑制核因子NF- κ B活化,减轻小鼠结肠炎症状^[39-40]。鞣花酸对葡聚糖硫酸钠诱导的急性和慢性结肠炎均有抑制作用,对治疗慢性溃疡性结肠炎有特效^[41]。

石榴皮中鞣花酸能有效抑制腐霉菌、豆炭疽病菌、马铃薯炭疽病菌、烟草赤星病菌、轮状镰刀霉菌、腐皮镰刀菌、接骨木镰孢和立枯丝核菌菌丝生长,具有抑菌活性,可作为抗真菌剂防治植物真菌病害^[42]。由于鞣花酸具有抗菌性,在非洲东南部偏远地区鞣花酸有望成为治疗肺结核病的药物^[43]。

从生理、组织结构和生化方面,鞣花酸(30 mg/kg)能减轻顺铂治癌药物诱导的肾毒性症状,具有修复机制^[44]。鞣花酸也有利于缓解饮酒导致的肝毒性症状,具有抗毒性^[45]。

5.5 其他作用

石榴皮中鞣花酸通过抑制脂肪酸合成酶活性和3T3-L1脂肪细胞表达,降低脂肪形成,可用于预防和治疗肥胖^[46]。

鞣花酸能减轻紫外线辐射后皮肤中色素沉淀,缓解皮肤皱纹和紫外辐射引起的炎症等症状,起到保护皮肤的作用^[47]。

鞣花酸处理能降低糖尿病小鼠大脑和坐骨神经组织中丙二醛含量、总氧化剂容量、氧化损伤指数和一氧化氮水平,对预防和治疗糖尿病有特效^[48]。

6 结 语

鞣花酸生物学效应广泛,与石榴较强的保健功能密切相关,石榴果实中鞣花酸代谢机理等方面的研究鲜有报道。目前研究主要集中在石榴中鞣花酸的提纯分离与含量测定等方面,研究层次相对滞后。为此,笔者建议应加强以下几个领域的研究工作:1)研究石榴果实中鞣花酸的代谢机理。从生理和分子两个层面研究石榴发育期果实中鞣花酸与其生物合成关键调控酶活性、关键调控酶结构基因表达的关系,揭示石榴果实中鞣花酸的代谢机理;2)选育富含鞣花酸的优良品种。测定全国主产

区主栽石榴品种果实中鞣花酸含量,选育富含鞣花酸的石榴品种加以开发利用;3)对石榴提取物或加工产品进行临床研究,探索其保健功能如抗癌、抗心血管疾病等的作用机理,探明这些保健功能与鞣花酸的关系。

参考文献:

- [1] 苑兆和,尹燕雷,朱丽琴,等.石榴保健功能的研究进展[J].山东林业科技,2008(1):91-94.
- [2] 韩玲玲,苑兆和,冯立娟,等.不同石榴品种果实成熟期酚类物质组分与含量分析[J].果树学报,2013,30(1):99-104.
- [3] 丁楠,高晓黎.HPLC法测定石榴皮提取物中鞣花酸的含量[J].新疆医科大学学报,2012,35(6):770-772.
- [4] 李素琴,袁其朋,徐健梅.鞣花酸的生理功能及工艺开发研究现状[J].天然产物研究与发,2001,13(5):71-74.
- [5] 李海霞,王彩芳,张红岭,等.石榴皮中鞣花酸的提取工艺研究[J].中国医药导报,2008,5(24):50.
- [6] 邱幼军,贾光锋.超声强化提取石榴皮鞣花酸的工艺研究[J].现代生物医学进展,2010,10(19):5073-5075.
- [7] LU Jingjing, YUAN Qipeng. A new method for ellagic acid production from pomegranate husk[J]. Journal of Food Process Engineering, 2008, 31(4): 443-454.
- [8] 陈笕鸿,吴冬梅,汪咏梅,等.紫外分光光度法测定鞣花酸含量的研究[J].生物化学工程,2007,41(3):18-20.
- [9] 李鸿飞,陈蕾,李明.石榴皮中鞣花酸的测定[J].新疆中医药,2008,26(6):43-44.
- [10] 刘玉革,刘胜辉,臧小平,等.高效液相色谱法测定番石榴叶提取物中的游离鞣花酸[J].食品科学,2011,32(8):252-254.
- [11] 彭海燕,陈祥贵,刘振平等.RP-HPLC法测定石榴汁中鞣花酸的含量[J].食品科技,2012,37(4):283-285.
- [12] ZHOU Benhong, WU Zhenhua, LI Xiaojun, et al. Analysis of ellagic acid in pomegranate rinds by capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography[J]. Phytochemical Analysis, 2008, 19(1): 86-89.
- [13] OSSIPOV V, SALMINEN J P, OSSIPOVA S, et al. Gallic acid and hydrolysable tannins are formed in birch leaves from an intermediate compound of the shikimate pathway[J]. Biochemical Systematics and Ecology, 2003, 31(1): 3-16.
- [14] MISHRA N C, GOLD B. Synthesis of ^{13}C - and ^{14}C - labeled ellagic acid[J]. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1990, 28(8): 927-941.
- [15] LARROSA M, TOMAS-BARBERAN F A, ESPIN J C. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2006, 17(9): 611-625.
- [16] SPENCER J P E, CROZIER A. Flavonoids and related compounds: bioavailability and function [M]//LARROSA M, GARCLIA-CONESA M T, TOMAS-BARBERAN F A, et al. Bioavailability and metabolism of ellagic acid and ellagitannins. Florida: CRC Press, 2012: 183-196.
- [17] CERDA B, PERIAGO P, ESPIN 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.
- [18] GONZALE-BARRIO R, TRUCHADO P, ITO H, et al. UV and MS identification of urolithins and nasutins, the bioavailable metabolites of ellagitannins and ellagic acid in different mammals[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(4): 1152-1162.
- [19] PRIADARSINI K I, KHOPDE S M, KUMAR S S, et al. Free radical studies of ellagic acid, a natural phenolic antioxidant[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, 50(7): 2200-2206.
- [20] GIL M I, TOMAS-BARBERAN F A, HESS-PIERCE B, et al. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(10): 4581-4589.
- [21] HAN D H, LEE M J, KIM J H. Antioxidant and apoptosis-inducing activities of ellagic acid[J]. Anticancer Research, 2006, 26(5A): 3601-3606.
- [22] MERTENS-TALCOTT S U, JILMA-STOHLAWETZ P, RIOS J, et al. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(23): 8956-8961.
- [23] LEI F, XING D M, XIANG L, et al. Pharmacokinetic study of ellagic acid in rat after oral administration of pomegranate leaf extract[J]. Journal of Chromatography B, 2003, 796(1): 189-194.
- [24] 郑英俊,阳宁,彭荣章,等.鞣花酸对前列腺癌PC-3细胞生长和凋亡的影响[J].湖北职业技术学院学报,2009,12(2):101-105.
- [25] KARLSSON S, NANBERG E, FJAERAA C, et al. Ellagic acid inhibits lipopolysaccharide induced expression of enzymes involved in the synthesis of prostaglandin E2 in human monocytes[J]. British Journal of Nutrition, 2010, 103(8): 1102-1109.
- [26] VANELLA L, DI GIACOMO C, ACQUAVIVA R, et al. Effects of ellagic acid on angiogenic factors in prostate cancer cells[J]. Cancers, 2013, 5(2): 726-738.
- [27] SEERAM N P, LEE R P, HEBER D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice [J]. Clinica Chimica Acta, 2004, 348(1): 63-68.
- [28] SEERAM N P, ARONSON W, ZHANG Y J, et al. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(19): 7732-7737.
- [29] VICINANZA R, ZHANG Y J, HENNING S M, et al. Pomegranate juice metabolites, ellagic acid and urolithin A, synergistically inhibit androgen-independent prostate cancer cell growth via distinct effects on cell cycle control and apoptosis[J/OL]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/247504>.
- [30] GONZALEZ-SARRIAS A, AZORIN-ORTUNO M, YANEZ-GASCON M J, et al. Dissimilar *in vitro* and *in vivo* effects of ellagic acid and its microbiota-derived metabolites, urolithins, on the cytochrome P450 1A1[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(12): 5623-5632.
- [31] KASIMSETTY S G, BIALONSKA D, REDDY M K, et al. Colon cancer chemopreventive activities of pomegrate ellagitannins and urolithins[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(4): 2180-2187.
- [32] SHARMA M, LI L, CELVER J, et al. Effects of fruit ellagitannin extracts, ellagic acid, and their colonic metabolite, urolithin A, on Wnt signaling[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(7): 3965-3969.
- [33] LARROSA M, TOMAS-BARBERAN F A, ESPIN J C. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2006, 17(9): 611-625.

- [34] 杨洪亮, 张翼鹭, 王晓芳, 等. 鞣花酸对肿瘤细胞增殖抑制和诱导凋亡作用的初步研究[J]. 赤峰学院学报, 2010, 26(10): 49-51.
- [35] ADAMS L S, ZHANG Y J, SEERAM N P, et al. Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells *in vitro*[J]. Cancer Prevention Research, 2010, 3(1): 108-113.
- [36] ZHAO M, TANG S N, MARSH J L, et al. Ellagic acid inhibits human pancreatic cancer growth in Balb c nude mice[J]. Cancer Letters, 2013, 337(2): 210-217.
- [37] AVIRAM M, VOLKOVA N, COLEMAN R, et al. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies *in vivo* in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient (E0) mice and *in vitro* in cultured macrophages and lipoproteins[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(3): 1148-1157.
- [38] LAN J Q, LEI F, WANG Y G, et al. Transport behavior of ellagic acid of pomegranate leaf tannins and its correlation with total cholesterol alteration in HepG2 cells[J]. Biomedical Chromatography, 2009, 23(5): 531-536.
- [39] ROSILLOL M A, SANCHEZ-HIDALGO M, CARDENO A, et al. Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats[J]. Pharmacological Research, 2012, 66(3): 235-242.
- [40] GONZALEZ-SARRIAS A, LARROSA M, TOMAS-BARBERAN F A, et al. NF- κ B-dependent anti-inflammatory activity of urolithins, gut microbiota ellagic acid-derived metabolites, in human colonic fibroblasts[J]. British Journal of Nutrition, 2010, 104(4): 503-512.
- [41] MARIN M, MARIA GINER R, RIOS J L, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 150(3): 925-934.
- [42] OSORIO E, FLORES M, HERNANDEZ D, et al. Biological efficiency of polyphenolic extracts from pecan nuts shell (*Carya Illinoensis*), pomegranate husk (*Punica granatum*) and creosote bush leaves (*Larrea tridentate* Cov.) against plant pathogenic fungi[J]. Industrial Crops and Products, 2010, 31(1): 153-157.
- [43] FYHRQUIST P, LAAKSO I, GARCIA MARCO S, et al. Antimycobacterial activity of ellagitannin and ellagic acid derivate rich crude extracts and fractions of five selected species of *Terminalia* used for treatment of infectious diseases in African traditional medicine[J]. South African Journal of Botany, 2014, 90(1): 1-16.
- [44] AI-KHARUSI N, BABIKER H A, AI-SALAM S, et al. Ellagic acid protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: a dose-dependent study[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2013, 17(3): 299-310.
- [45] SOHN E H, KOO H J, JANG S A, et al. Protective effects of ellagic acid on ethanol-induced toxicity in hepatic HepG2 cells[J]. Molecular & Cellular Toxicology, 2013, 9(3): 249-256.
- [46] WU Dan, MA Xiaofeng, TIAN Weixi, et al. Pomegranate husk extract, punicalagin and ellagic acid inhibit fatty acid synthase and adipogenesis of 3T3-L1 adipocyte[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(2): 633-641.
- [47] KASAI K, YOSHIMURA M, KOGA T, et al. Effects of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate extract on ultraviolet-induced pigmentation in the human skin[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2006, 52(5): 383-388.
- [48] UZAR E, ALP H, CEVIK M U, et al. Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Neurological Sciences, 2012, 33(3): 567-574.