

植物多酚SCI文献计量及生物活性研究热点分析

鲁玉妙¹, 马惠玲^{2,*}

(1.西北农林科技大学图书馆学科信息部, 陕西 杨凌 712100; 2.西北农林科技大学生命科学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 检索2002—2012年发表的有关植物多酚研究的SCI文献, 对文献发表年份、期刊、研究机构、作者、学科领域、关键词等进行文献计量学统计分析, 并通过文献关键词频率统计及“主题性”阅读聚焦研究热点。结果表明: 近10年来, 全球在食品科技、应用化学、营养学、生物化学与分子生物学、药理学等领域对植物多酚研究较为活跃。植物多酚生物活性主要研究热点为: 1)植物多酚的体外、体内抗氧化活性; 2)植物多酚的抗癌、抗衰老、抗心血管疾病等活性及作用机制; 3)膳食多酚的吸收转化及生物利用度。

关键词: 植物多酚; 生物活性; SCI论文; 文献计量学; 研究热点

Bibliometric Analysis of SCI Papers on Plant Polyphenol Published during 2002—2012 and the Hot Topics in Biological Activity

LU Yu-miao¹, MA Hui-ling^{2,*}

(1. Subject Information Department of Library, Northwest A & F University, Yangling 712100, China;

2. College of Life Sciences, Northwest A & F University, Yangling 712100, China)

Abstract: Based on the SCIE database, bibliometric methodology was applied to analyze relevant records regarding to plant polyphenols from 2002 through 2012, including years, journals, affiliations, authors, key words, discipline distribution and research topics. Hot topics were extracted from the statistical result of key word frequency and thematic brows. The results showed that research on plant polyphenols was active in the fields of food technology, applied chemistry, nutrition, biochemistry, molecular biology and pharmacology. The hot topics on biological activities of plant polyphenols focuses on: 1) *in vitro* and *in vivo* antioxidant activity of plant polyphenols; 2) anti-cancer, anti-aging, anti-cardiovascular disease activities of plant polyphenols and corresponding mechanisms; 3) absorption, transformation and bioavailability of dietary polyphenols.

Key words: plant polyphenols; biological activity; SCI papers; bibliometrics; research focus

中图分类号: Q946; G350

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)23-0375-09

doi:10.7506/spkx1002-6630-201323074

植物多酚(plant polyphenols)是一类存在于植物体内的多羟基酚类化合物的总称, 主要包括黄酮类、单宁类、花色苷类、酚酸类等, 广泛存在于常见植物及植物性加工食品中, 如茶叶、水果、蔬菜、谷物、豆类等植物的根、皮、叶、果实等, 以及葡萄酒、茶饮品、橄榄油、果汁、巧克力、咖啡等。大量科学研究表明, 植物多酚具有抗氧化等多种生物活性和生理功能, 如清除自由基、抗癌、抗辐射、抗菌、降血脂、抗衰老、保护神经和提高机体免疫力等对人类健康有益的作用^[1-8]。植物多酚因在植物中存在的广泛性、储量的丰富性、生理功能的多样性以及来源的绿色环保性等特点, 而成为国内外天然产物和人类健康与营养的研究热点。

本文以科学引文索引数据库(Science Citation Index Expanded, SCIE)为数据源, 检索统计2002—2012年发表的有关植物多酚研究文献, 通过文献计量学分析和文献“主题性”阅读聚焦研究热点, 为科研人员了解学科研究前沿, 确立研究方向, 开展科学研究与学术交流提供信息参考。

1 数据检索与处理

1.1 数据检索

数据来自ISI Web of Knowledge平台的Web of Science中的SCIE数据库, 检索主题词=polyphenol or

收稿日期: 2012-11-29

基金项目: 西北农林科技大学专项资金资助项目(2012RWZX19)

作者简介: 鲁玉妙(1963—), 女, 副研究员, 硕士, 研究方向为科技情报与文献计量。E-mail: luyumiao789@163.com

*通信作者: 马惠玲(1965—), 女, 教授, 博士, 研究方向为植物资源综合利用。E-mail: ma_huilin65@hotmail.com

polyphenols, 文献发表时间=2002年1月1日—2012年8月31日, 检索获得文献标题或摘要或关键词中包含有上述检索主题词的文献集合, 并获取文献的发表年份、来源期刊、国家、机构、学科类别、作者、关键词等主要文献计量学特征数据。

1.2 数据处理

利用SCIE数据库检索结果统计分析功能和Journal Citation Reports(JCR)分析工具, 统计分析文献集合的文献发表年份分布、期刊分布、国家/地区分布、研究机构分布、学科领域分布、主题分布以及高影响力作者及研究方向、*h*指数、期刊影响因子、文献被引次数等。作者和机构采用均一统计法统计, 把1篇论文的*n*个作者和*n*个机构同等看待, 即按每个作者或每个机构对于该论文的计数都为1。基于文献中关键词词条出现的唯一性, 关键词频次与相关论文篇数一一对应。

年均增长率计算表达式 $r = \sqrt[n]{A/a} - 1$

式中: *A*为文献累积量; *a*为文献初始量; *n*为积累年数。

在某一研究领域的研究文献集合中, 关键词或主题词出现频次的高低能够反映相关研究主题的被关注程度, 而高频关键词及其频次变化也能够揭示研究领域的受关注焦点和研究趋势。本文利用Thomson Data Analyzer (TDA)文本挖掘软件和Excel工具, 对2002—2011年发表的有关植物多酚的15145篇Article类文献的关键词进行软件统计和人工精炼, 统计分析高频关键词分布, 挖掘文献主题内容, 确定热点研究主题, 综述分析近10年来全球植物多酚研究热点。

2 结果与分析

2.1 植物多酚研究文献计量分析

2.1.1 年份分布

通过检索, SCIE数据库共收录2002—2012年全球发表的各种植物多酚研究文献共19246篇, 包括Article 16918篇, Review 1310篇, Meeting Abstract 825篇, Proceedings Paper 743篇, Editorial Material 105篇, Letter 45篇, Correction 24篇, Book Chapter 21篇, News Item 16篇, Reprint 3篇。其中, Article类文献占文献总数的87.38%。文献发表数量年份分布: 2002年856篇、2003年918篇、2004年1097篇、2005年1335篇、2006年1519篇、2007年1873篇、2008年2020篇、2009年2228篇、2010年2553篇、2011年2881篇、2012年1966篇。2002—2011年全球发表植物多酚研究文献呈逐年增长趋势, 年均增长率14.41%。

2.1.2 国家/地区分布

2002—2012年, 全球共有139个国家/地区发表的植

物多酚研究论文被SCIE收录, 论文较多的前10个国家依次为: 美国、中国、日本、西班牙、意大利、法国、印度、德国、韩国和巴西, 发表论文篇数分别为3377篇、1927篇、1837篇、1666篇、1424篇、1024篇、1102篇、943篇、837篇和628篇。

2.1.3 期刊分布

检索SCIE数据库, 2002—2012年全球共有1467种期刊刊载有关植物多酚研究文献, 其中载文量最多的期刊是*Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 刊载有关植物多酚研究文献共1509篇, 占文献总数的7.84%, 2011年影响因子2.823, JCR分区Q1, 在57种农业多学科期刊中排名第3。载文量居前15位的期刊共刊载植物多酚研究文献4434篇, 占文献总数的23.04%, 期刊影响因子、JCR期刊分区(Web of Science研究领域划分)和期刊排名见表1。

表1 2002—2012年刊载植物多酚论文数量前15位的期刊
Table 1 Top 15 journals in the amount of articles on plant polyphenols during 2002—2012

来源期刊	刊文数/篇	2011年影响因子	JCR分区	期刊排名
<i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i>	1509	2.823	Q1	3/57
<i>Food Chemistry</i>	907	3.655	Q1	3/71
<i>Journal of the Science of Food and Agriculture</i>	227	1.436	Q1	10/57
<i>Journal of Food Science</i>	187	1.658	Q2	44/128
<i>Food and Chemical Toxicology</i>	186	2.999	Q1	13/128
<i>Food Research International</i>	179	3.150	Q1	11/128
<i>Journal of Nutrition</i>	163	3.916	Q1	10/74
<i>Molecular Nutrition Food Research</i>	163	4.301	Q1	2/128
<i>European Food Research and Technology</i>	153	1.566	Q2	47/128
<i>International Journal of Food Science and Technology</i>	139	1.259	Q2	58/128
<i>Free Radical Biology and Medicine</i>	135	5.423	Q1	18/122
<i>British Journal of Nutrition</i>	127	3.013	Q2	19/74
<i>Journal of Chromatography A</i>	120	4.531	Q1	6/73
<i>Lwt Food Science and Technology</i>	120	2.545	Q1	28/128
<i>Bioscience Biotechnology and Biochemistry</i>	119	1.276	Q2	56/128

注: 表中期刊若属多个学科领域, 选取最靠前期期刊排名及分区。

2.1.4 核心研究机构

统计分析2002—2012年SCI植物多酚研究论文署名机构可知, 全球约有8505个机构参与了植物多酚的科学研究并发表论文, 其中发表论文较多的10个机构依次为: 西班牙国家研究委员会、中国科学院、法国农业科学院、美国罗格斯大学、西班牙巴塞罗那大学、美国普渡大学、美国加州大学戴维斯分校、日本京都大学、意大利国家研发中心和西班牙穆尔西亚大学, 分别为375篇、243篇、212篇、190篇、168篇、147篇、139篇、137篇、133篇和132篇, 共计1876篇, 占总数的9.75%。以上机构为植物多酚研究的核心研究机构。

2.1.5 研究领域分布

依照Web of Science研究领域类别划分, 2002—2012年全球SCI植物多酚研究文献分布于151个研究领域, 其

中, 食品科技、应用化学、营养学、生物化学与分子生物学、药理学、农业科学、化学药物和植物科学研究领域的研究文献较多, 分别为6091篇、3173篇、2405篇、2346篇、2055篇、1869篇、1223篇和1144篇, 其中, 以食品科技领域研究文献为最多, 相关研究最为活跃。

2.1.6 核心作者及主要研究方向

2002—2012年, 全球约有48319位作者署名发表了SCI植物多酚研究论文, 其中, 有25位作者发表论文45篇以上(含合作发表)。发表论文数量较多和学术影响力较高的作者有: Yang C S、Mukhtar H、Gorinstein S、Tanaka T、Andres-Lacueva C、Ho C T、Dou Q P、Jiang Y M、Scalbert A、Manach C等, 这些作者的研究方向主要集中在化学、食品科学、营养学、生物化学与分子生物学、药理学与药理学、肿瘤学、植物学等领域。前15位高产和高影响力作者发表论文数量、研究方向及文献计量学指标统计见表2。

表2 2002—2012年植物多酚研究高产和高影响力作者及其论文统计
Table 2 Statistical results of authors with high article output and high impact in plant polyphenols during 2002—2012

作者	主要研究方向	论文数	论文最高被引次数	h指数	篇均被引次数
Yang C S	chemistry, oncology, pharmacology pharmacy	106	489	41	46
Gorinstein S	food science technology, chemistry, nutrition dietetics	74	63	16	11
Tanaka T	chemistry, food science technology, pharmacology pharmacy	69	82	19	14
Mukhtar H	oncology, biochemistry molecular biology	63	250	33	51
Andres-Lacueva C	nutrition dietetics, chemistry, food science technology	60	121	19	16
Ho C T	chemistry, food science technology	60	106	20	18
Yoshida T	chemistry, biochemistry molecular biology, plant sciences	56	107	17	17
Dou Q P	biochemistry, molecular biology, chemistry	53	154	23	26
Jiang Y M	food science technology, chemistry, nutrition dietetics	53	194	18	19
Andriantsitohaina R	physiology, cardiovascular system, cardiology	52	89	19	18
Scalbert A	nutrition dietetics	52	1173	25	81
Torres J L	chemistry, food science technology	52	86	15	14
Hatano T	chemistry, biochemistry molecular biology, plant sciences	51	98	15	13
Hara Y	oncology, pharmacology pharmacy	49	212	19	27
Manach C	nutrition dietetics	27	1173	19	145

2.1.7 关键词分布

利用TDA文本挖掘软件, 对2002—2011年全球发表关于植物多酚研究的15145篇Article类SCI论文的关键词统计分析, 关键词共计46882条, 其中包括作者提供的关键词(Author Keywords)25136条, 覆盖文献88%, 审稿专家添加的关键词(Keywords Plus)21746条, 覆盖文献97%。精炼统计的高频关键词有: Tea(包括Green tea, Black tea, White tea)、Flavonoids/Flavonoid、Antioxidant/Antioxidants、Antioxidant activity、Wine(包括Red wine, White wine)、*in vitro*、Cancer、Oxidative stress、Polyphenol oxidase、Inhibition等。统计表明, Antioxidant activity、Anthocyanin/Proanthocyanin、Oxidative stress、Fruit/Fruits、*in vitro*高频关键词年增长率较高, 分别为

27.96%、25.29%、25.25%、23.56%和21.62%, 相关研究主题的文献数量增长较快, 说明相关主题研究日趋活跃。前15个高频关键词及词频年变化见表3。

表3 2002—2011年SCI植物多酚研究论文前15位关键词频率/论文数
Table 3 Frequency/number of papers with top15 keywords in SCI literature on plant polyphenols during 2002—2011

关键词	合计(次或篇)	年均增长率/%	年度分布(次或篇)									
			2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Tea	2585	10.34	160	166	230	233	242	271	280	303	312	388
Antioxidant/Antioxidants	2235	16.25	106	104	107	163	179	248	268	293	356	411
Flavonoid/Flavonoids	2226	15.62	94	102	135	199	215	262	257	294	321	347
Antioxidant activity	1734	27.96	45	51	74	98	129	180	200	260	283	414
Wine	1466	9.91	85	91	115	122	130	165	179	187	193	199
<i>in vitro</i>	1446	21.62	51	61	76	106	134	141	165	181	234	297
Cancer	1376	18.03	54	59	71	89	110	149	178	203	223	240
Oxidative stress	1357	25.25	36	45	50	84	113	142	177	204	233	273
Polyphenol oxidase	1354	7.88	94	111	116	117	114	133	152	158	173	186
Anthocyanin/Proanthocyanin	1300	25.29	28	40	67	94	131	165	177	186	199	213
Inhibition	1205	10.75	67	83	85	113	119	131	138	145	156	168
Catechin/Catechins	1204	9.17	74	87	91	95	108	135	151	140	160	163
Apoptosis	928	13.25	47	56	49	70	78	107	116	109	152	144
Resveratrol/trans-Resveratrol	882	15.01	46	47	51	57	71	83	117	122	126	162
Fruit/Fruits	852	23.56	28	32	44	51	75	84	95	117	138	188

2.2 植物多酚生物活性研究热点分析

近年来, 随着天然产物开发利用的兴起, 植物多酚成为最有价值的天然抗氧化剂来源, 受到极大关注^[9-11]。对2002—2012年全球发表的19246篇植物多酚SCI文献的研究主题分析显示, 关于茶及茶饮品、葡萄及葡萄酒、苹果及苹果汁、橄榄果及橄榄油、可可及巧克力和各种水果、蔬菜等的多酚及其生物活性研究有大量文献发表, 主要侧重于茶多酚、葡萄多酚、苹果多酚、橄榄多酚、石榴多酚等多酚物质以及儿茶素、黄酮类化合物、白藜芦醇、安石榴苷等活性成分的研究, 其中以茶及茶多酚研究文献为最多, 对绿茶研究最为广泛深入; 石榴多酚最近几年倍受关注。文献关键词统计及研究主题分析表明, 近10年来, 世界各国关于植物多酚生物活性研究最重要的热点在以下三方面: 1)植物多酚的体外、体内抗氧化活性研究; 2)植物多酚的抗癌、抗衰老、抗心血管疾病等的生物活性及作用机制研究; 3)膳食多酚的吸收转化及生物利用度研究。

2.2.1 植物多酚的抗氧化活性研究

许多对人体健康有益的植物及其加工品, 包括茶叶、蔬菜、水果、果汁、红酒、咖啡和巧克力等均富含多酚类物质。因此, 对其抗氧化能力的评价以及多酚组分与抗氧化活性之间的关系成为人们研究的焦点之一^[12]。

2.2.1.1 体外抗氧化活性

关于多酚物质的体外抗氧化活性研究文献较多, 研究也较为系统深入, 测试方法多样, 实验材料多集中于水果和蔬菜的品种及其加工食品, 涉及品种及种类比较广泛。

文献计量分析表明, 体外抗氧化活性测定指标与常用方法主要包括: 1)总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC), 采用2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐快速测定法(ABTS), 当用水溶性VE(Trolox)试剂作标品而换算样品的相对抗氧化能力时, 也称为Trolox当量(trolox equivalent antioxidant capacity, TEAC); 总抗氧化能力也可用总自由基捕获总抗氧化参数法(TRAP)测定。2)总还原力, 测定三价铁还原力(ferric reducing-antioxidant power, FRAP)。3)自由基清除能力, 包括1,1-二苯基-2-三硝苯肼(DPPH)自由基清除能力、氧自由基吸收能力(ORAC)、超氧阴离子自由基($O_2^- \cdot$)清除能力、羟自由基($\cdot OH$)清除能力。

Pellegrini等^[13]通过3种测试方法对34种蔬菜、30种水果、34种饮料和6种植物油的总抗氧化能力进行评价, 发现TEAC和FRAP测试菠菜的抗氧化能力最高, 其次是辣椒, 而TRAP法测试芦笋的抗氧化能力最大。3种方法测试均得出水果中浆果, 如黑莓、红醋栗和覆盆子的抗氧化活性最高; 饮料中咖啡有最大的总抗氧化能力(TAC), 其次是柑橘类果汁; 油料中大豆油具有最高的抗氧化能力, 其次是初榨橄榄油, 花生油效果较差。Seeram等^[14]对美国市场上10种不同品牌饮料的抗氧化能力(TEAC, ORAC, DPPH自由基和FRAP测定值)、抗氧化效能(抑制低密度脂蛋白LDL和总酚氧化损失的能力)和总多酚含量进行测试, 并以每种测试结果加权计算出每种饮料的抗氧化效能综合指数。结果表明: 饮料的抗氧化效能与总多酚含量呈正比, 石榴汁的抗氧化效能综合指数最高, 至少高于其他供试果汁20%。各饮品的抗氧化效能大小顺序为: 石榴汁>红葡萄酒>康科德葡萄汁>蓝莓汁>黑樱桃汁、巴西莓汁、蔓越莓汁>橙汁、冰茶饮料、苹果汁。Proteggente等^[15]分析了常见水果和蔬菜中多酚含量、组成及其抗氧化活性, 测定其总抗氧化能力(TEAC)、总还原力(FRAP)和氧自由基吸收能力(ORAC)的测定结果一致, 发现富含花青素的草莓、覆盆子和红杏抗氧化活性最高, 其次是富含黄酮类的橙子和柚子和富含黄酮醇的洋葱、韭菜、菠菜和青菜, 而富含羟基肉桂类物质的苹果、番茄、梨和桃的抗氧化活性较低。Kulkarni等^[16]从石榴果心和种籽假皮中提取分离了安石榴苷, 具有较强的DPPH自由基和 $O_2^- \cdot$ 清除能力, 能够保护和促进脂质抗氧化。Seeram等^[17]除了得出与Pellegrini^[13]一致的结果“石榴汁具有较强体外抗氧化活性”外, 测定总抗氧化活性(TEAC)强弱顺序为: 石榴汁>总酚提取物>安石榴苷>鞣花酸, 石榴汁较其分离提纯的化合物具有超强的抗氧化活性, 充分说明多组分间协同效应较单一组分在生物活性中所起的作用更强。

综合以上研究, 有些材料的体外抗氧化活性高低与其总多酚含量呈正比, 与富含活性成分的性质及组分密

切相关; 以不同测试方法对多酚材料及组分的体外抗氧化能力测定结果有时也存在一定差异。那么, 深入研究多酚活性成分及组分和优化测试方法对植物多酚研究和开发利用尤为重要。

2.2.1.2 体内抗氧化活性

SCI植物多酚文献统计分析显示, 虽然体内抗氧化活性研究文献相对体外的要少得多, 但近年来多酚体内抗氧化活性研究越来越受到关注, 研究文献逐渐增多。深入研究多酚物质的体内抗氧化性作用与代谢机制对其活性的影响, 将有助于开发利用其作为抗癌防癌剂、心血管保护剂、神经退化抑制剂等的潜在药用价值。

Frei等^[18]发现在皮肤癌、肺癌、结肠癌、肝癌和胰腺癌的动物模型中, 茶和茶多酚均抑制了可引起DNA氧化破坏的致癌诱导物——8-羟基-2'-脱氧鸟苷的增加。虽然有限的资料表明绿茶或绿茶中的儿茶素能抑制动脉粥样硬化, 在动脉粥样硬化动物模型中, 绿茶和红茶也使脂蛋白抗体内氧化能力增强。Graziani等^[19]以动物模型实验表明, 苹果多酚能防止人类胃黏膜上皮细胞和大鼠胃黏膜的外源性体内损害, 与其抗氧化活性有关。多吃苹果多酚还可能对预防与活性氧有关的胃病有益。Haruenkit等^[20]研究表明: 富含总多酚和黄酮类物质的榴莲体外清除DPPH自由基和 $ABTS^+ \cdot$ 的活性较高, 体内可以阻止雄性大鼠血脂上升和防止抗氧化活性的下降。

虽然大量体外实验表明多酚具有抗氧化、抗癌等生物活性, 由于多酚物质进入体内后的吸收利用率和代谢产物及途径等的影响, 仍不能肯定在体内具有同样的功效, 况且人类和动物模型的实验研究结果存在差异。

2.2.2 植物多酚的抗病作用及机制研究

近年来, 饮食中多酚类物质对人体健康的作用得到充分认识, 多酚的生物活性得到广泛而深入的研究。大量结果显示多酚类物质具有抗癌、防治心血管疾病和预防退化性疾病等作用^[21]。有大量文献报道植物多酚的体外、体内的抗癌、抗衰老、抗辐射、抗心血管疾病等生物活性及作用机理, 特别是体内抗病作用机理研究已进入临床前和临床研究阶段^[22]。但抗病作用分子机制仍不甚清楚^[23]。

2.2.2.1 抗癌防癌作用

近10年来, 关于植物多酚及其组分的抗癌防癌研究文献报道较多, 是重要的研究主题之一, 其中对乳腺癌(breast cancer)、前列腺癌(prostate cancer, CAP)、结肠癌(colon cancer)等的预防治疗的研究文献最多。

关于多酚物质抗癌防癌作用的大量研究文献表明, 多酚具有预防癌症作用, 习惯摄入富含膳食多酚的人群癌症发病率较低; 多酚物质也具有潜在治疗癌症的功效, 在体外和体内可以诱导癌细胞凋亡, 从而抑制癌细胞增殖, 延缓病症发展。

流行病学研究数据表明, CAP的发病率和饮食习惯有显著的相关性, 习惯饮茶的人群中发病率较低, 还可能温和的延迟肿瘤发展^[24], 茶叶尤其是绿茶中的茶多酚对人类CAP有化学预防和治疗作用^[25]。Thangapazham^[26]对绿茶多酚(GTP)及其成分表没食子儿茶素-3-没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)在人类乳腺癌MDA-MB-231细胞体外细胞培养模型和体内裸鼠模型研究表明, GTP、EGCG治疗可以诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖。基于具有强抗氧化活性和消炎作用的石榴汁可作为CAP的化学防治剂的认识, Seeram等^[17]测出石榴汁对结肠癌细胞(HCT-29, HCT116, SW480, SW620)和前列腺癌细胞(RWPE-1, 22Rv1)的体外增殖具有30%~100%不等的抑制活性; 100 μ g/mL石榴汁、石榴总酚提取物、分离纯化的安石榴苷, 鞣花酸均诱导了HCT-29结肠癌细胞的凋亡, 但是石榴汁对HCT116未表现诱导凋亡的作用, 而其他3种酚类物质则具有。Malik等^[27]利用细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂模型, 研究发现石榴果实提取物抑制具有高度致病性的前列腺癌PC3细胞的生长, 进而使该细胞凋亡。给裸鼠饲喂石榴提取物, 有效抑制了CWR22Rv1前列腺细胞的生长, 减小了血浆中前列腺抗原的产生, 这些结果为石榴提取物作为CAP病人的治疗药物, 延缓病程和减轻患者痛苦提供了参考和应用依据。Siddiqui等^[28]发现绿茶中的EGCG具有生化和药理活性, 包括抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 抑制肿瘤细胞周期阻滞和调节致癌物质代谢。当给已感染结肠癌HCT116细胞的小鼠饮食含有赖氨酸、脯氨酸、精氨酸、抗坏血酸和绿茶提取物的营养液(NM)后, 体内肿瘤生长受到明显抑制并无其他任何不良影响, 而对照鼠体内基质金属蛋白酶、血管内皮生长因子、Ki-67和纤维连接蛋白4种肿瘤发生指标明显上升, 建议以NM营养组合为潜在的抗癌药剂^[29]。

关于多酚物质的抗癌作用机制研究也有较多的文献报道, 许多研究文献提出多酚物质抑制细胞癌变的作用机制, 包括蛋白酶体抑制、信号转导途径的调节、抑制细胞增殖和转化、诱导癌前病变和肿瘤细胞的凋亡以及抑制肿瘤的侵袭和血管再生等。

Milacic^[30]研究表明, 蛋白酶体抑制可能是姜黄素对人结肠癌的化学预防和/或治疗作用的机制之一。在接种HCT-116和转移的SW480结肠癌细胞株的基础上, 它能够抑制蛋白酶体和诱导细胞凋亡。蛋白激酶(PKC)是细胞信号转导和基因表达中的一种关键酶, 绿茶中的茶多酚, 以及一些黄酮类化合物, 如染料木素、姜黄素和白藜芦醇均被证明在前列腺癌、乳腺癌、肝癌和肺癌治疗中具有抑制蛋白激酶活性的化学增敏效果。进一步研究和开发多酚作为化学增敏剂的有效性和低毒性, 有望用于耐药肿瘤的组合疗法^[31]。由于白藜芦醇通过抑制PKC

活性, 抑制DNA的合成, 抗胃癌细胞增殖并诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 已成为一种具应用前景的癌症化学预防剂^[32-33]。茶多酚作用的分子靶位点以及饮用绿茶可以预防和治疗CAP的结论均已得到确认, 茶和茶多酚的化学预防和化学治疗作用已取得了实验和流行病学的研究基础。绿茶中的茶多酚在转基因小鼠模型模拟人类CAP细胞产生中表现出预防作用, 并证明茶多酚通过调节各种分子靶位点起到对CAP的化学预防效果^[34]。Yang等^[35]研究了在离体与活性条件下酚酸及其衍生物抗肿瘤活性的机制, 发现多酚可能在肿瘤细胞活化、扩增和级数增长阶段在分子水平上起抑制作用; 异黄酮和木脂素可能通过改变与雌激素相关的作用而抑制肿瘤的形成。

虽然在动物模型中绿茶或红茶对不同器官部位的癌变的抑制作用已被证明, 而在流行病学研究中, 并未对人类因饮食茶叶而抑制癌症的作用机制得到确切的结论。因为人类和动物模型中的研究结果存在差异, 这些作用机制仍需要更进一步深入研究, 对动物模型或人类的抗氧化活性效果进行评估和验证。

2.2.2.2 抗心血管疾病作用

流行病学研究表明, 人类通过水果和蔬菜的高摄入量获取较多的黄酮类物质而改善血管内皮功能, 抑制低密度脂蛋白的氧化, 降低血压, 改善血脂异常, 从而降低心血管疾病风险; 单核细胞黏附到内皮细胞是早期动脉粥样硬化的关键, 地中海饮食中的葡萄酒和橄榄油抑制了内皮细胞黏附分子的表达, 可以减少心血管疾病^[36-37]。橄榄油和红酒多酚原花青素是人类饮食中最丰富的多酚类物质, 原花青素预防心血管疾病在于所含的黄酮类化合物的抗氧化和抗炎性质, 其保护心血管的机制之一是改善脂质稳态, 维持生理过程和生化途径相关的脂质平衡。动物模型研究表明, 原花青素降低引起动脉粥样硬化的富含甘油三酯的脂蛋白和血浆的低密度脂蛋白胆固醇, 增加抗动脉粥样硬化的高密度脂蛋白胆固醇, 而在人体内的作用机制尚不甚清楚^[38]。

Morand等^[39]研究橙汁中类黄酮、橙皮苷对人微血管的反应性, 以及对血压和心血管疾病风险的影响表明: 中年微胖的男性, 经常餐后饮食橙汁, 增加内皮依赖性微血管反应性, 可以降低舒张压(DBP)。Bahorun等^[40]给正常人群每日饮用红茶9g连续12周后, 测得空腹血糖极显著减少(18.4%, $P<0.001$), 甘油三酯水平非常显著降低(35.8%, $P<0.01$), LDL/HDL血浆胆固醇的比率显著降低(16.6%, $P<0.05$), 血浆高密度脂蛋白胆固醇水平不显著增加(20.3%), 血浆抗氧化参数极显著上升(FRAP: 418%, $P<0.001$)。用石榴汁饲喂小鼠具有明显抗动脉粥样硬化的特性, 石榴汁或其单宁提取物可减少已发生动脉硬化病部的病斑大小, 并降低血脂、减少对氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)的吸收^[41]。Aviram等^[42-43]研究石榴

汁对动物和人类心血管疾病的作用表明, 石榴汁黄酮类化合物能够抑制低密度脂蛋白(LDL)的氧化和心血管疾病; 动脉粥样硬化的小鼠在以200 μg 没食子酸(GAE)/(只·d)标准, 分别摄入石榴果汁(PJ), 石榴果实萃取液(POMxl), 石榴多酚提取物(POMxp), 石榴籽提取物(POMA)和石榴花提取物(POMf)3个月后, 其病变区域分别减少44%、38%、39%、6%和70%, 而石榴种子提取物(POMO)则无任何效果, 摄入POMf能降低血脂和血糖水平18%~25%。

2.2.2.3 抗阿尔茨海默病作用

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老龄化神经紊乱的神经退行性疾病, 其特征是脑组织的细胞外 β -淀粉样肽(A β)呈丝状蛋白样沉积。越来越多的黄酮类化合物已被研究证明能抑制AD。Williams等^[44]在啮齿类动物模型实验中表明, 富含黄酮的食物(绿茶、蓝莓、可可)能够扭转记忆退化, 其作用是通过黄酮化合物及其代谢产物与一系列细胞或分子靶位点的直接交互作用而实现的, 如在受体或激酶水平上激活胞外信号调节激酶(ERK)信号途径和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3-kinase)/Akt信号途径, 增加神经保护和神经调节蛋白的表达, 提高神经元相互连接的数量和强度, 黄酮通过促进进行脑部血液循环和海马神经元发生而增进大脑认知行为已得到证实。黄酮化合物还能延缓A β 的沉积化, 抑制神经毒素(氧化胁迫、神经炎症)引起的神经调亡等。Vingtdeux等^[45]在小鼠口服白藜芦醇的药理实验中检测出, 大脑中几个代谢感应器得到活化, 如细胞内钙离子, 磷酸腺苷酸激酶(AMPK)激活的钙-钙调蛋白依赖的蛋白激酶- β , 降低了细胞外A β 的含量, 表明白藜芦醇通过代谢传感, 包括AMP活化的蛋白激酶(AMPK)激活, 对治疗老年失忆症、失智症具有应用前景。总之, 食物中的多酚类化合物通过清除自由基, 提高机体抗氧化能力而保护神经。一些流行病学和临床研究已经肯定了天然多酚类化合物在治疗AD方面的前景^[7]。

2.2.3 植物多酚吸收及生物利用度研究

多酚物质对人类健康和饮食营养发挥作用不仅取决于其抗氧化能力, 也取决于对多酚物质的摄入量和生物利用度, 但多酚的有效成分在体内的生物效应多表现为高代谢和弱生物利用度, 这是多酚作为药物开发应用的障碍和限制^[46]。

2.2.3.1 吸收与转化研究

植物多酚富含于水果、蔬菜、饮料(包括酒类)等食品中, 进入体内会发生代谢转化、分解和排泄, 因此, 虽然大量离体实验表明多酚具有抗氧化、抗菌消炎等生物活性, 也不能肯定在活体内部具有同样的功效^[47-49]。

Scalbert等^[50]通过测算指出, 人们日常摄入多酚中酚酸占1/3, 黄酮类物质(儿茶素、原花色色素、花色色素)占

2/3, 总摄入量最高约1g/d, 因不同食物中酚类物质含量变化而定。人体每食用10~100mg单一酚类物质, 体液中浓度不超过1 $\mu\text{mol/L}$ 。Goldberg等^[51]以反式白藜芦醇25mg/70kg, (+)-儿茶素25mg/70kg, 槲皮素10mg/70kg的标准让健康人群随机分别服用葡萄酒、果汁、蔬菜汁, 在血液和尿液中检测到3种多酚出现的形式均以葡萄糖苷和硫酸酯结合态为绝对优势, 饮用后半小时血液中的多酚葡萄糖苷浓度达到高峰值10~40nmol/L, 远远低于体外活性实验经常用到的5~100 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度, 而且反式白藜芦醇吸收率最高, (+)-儿茶素的吸收率最低。说明大量文献报道此3种多酚体外具有强的抗癌、抗炎活性并不足以反映它们在体内具有相同的活性, 因为它们是以结合态的形式被吸收的。Manach等^[52]研究了18种酚类化合物, 给成人供给含等量有效成分的多酚纯品化合物、提取物和食物原料后, 经消化和肝脏转化均产生了不同于原初化合物的新的代谢产物。摄取相当于50mg有效成分的酚类化合物时, 其在体内所有代谢物的浓度达0~4 $\mu\text{mol/L}$, 尿液排出0.3%~43%的量, 其比例因酚类化合物种类的不同而异, 吸收最好的是鞣花酸、异黄酮, 其次为儿茶素、黄酮、槲皮苷, 吸收最差的是原花色色素、酯型儿茶素和花色色素。茶多酚进入人体会被快速和多途径代谢转化, 因此, 需要证明茶多酚在人体内部也具有清除活性氧的活性。动物实验证明, 进食茶或绿茶后体液出现抗氧化活性瞬间增加, 茶或儿茶素对DNA氧化损伤等生物标记具有影响, 但是尚缺乏人体实验的资料^[53]。Delrio等^[54]研究表明, 动物和人类受试者对浆果中酚类化合物的吸收形式是以葡萄糖苷、硫酸酯和甲基化产物从胃肠道进入身体器官循环系统。膳食黄酮类化合物通过小肠到大肠经过结肠菌群作用产生大量酚酸, 进而对运输循环系统起保护作用。

酚类物质的基团性质与其在体内代谢稳定性密切相关。甲基化多酚是植物多酚进入体内后的主要转化产物, Duenas等^[55]测定了新制备的3'-甲基化儿茶素和4'-甲基化表儿茶素, 以及它们对应的槲皮素衍生物的3价铁还原能力(FRAP)和ABTS清除能力, 发现三者的抗氧化活性均高于 α -生育酚, 说明食物中常见的儿茶酚、槲皮素类黄酮物质被吸收后, 在体内重要的甲基化产物是其表现生物活性的主要原因。Landis-Piwowar等^[56]研究表明, 甲基化黄酮不具备对人类白血病细胞可能的杀伤作用, 虽然甲基化的多酚比非甲基化的更具有代谢稳定性, 但是甲基化多酚用于癌症的化学预防剂是否有效尚需进一步研究证实。

2.2.3.2 生物利用度研究

多酚是人类饮食中最丰富的抗氧化剂, 表现出了相当大的结构多样性, 这在很大程度上影响其生物利用度。酚酸类, 如咖啡酸很容易通过肠道吸收, 而大分子

量的多酚类, 如原花青素则吸收不良。一旦被吸收, 茶多酚在肠道黏膜和内部组织内便形成葡萄糖苷, 硫酸酯或甲基化结合态。非结合态的多酚在血浆中几乎不存在。这样的反应, 促进其排泄, 并限制其可能的毒性。而到达结肠的多酚由微生物大量分解成各种各样的低分子量酚酸^[57]。

各种酚类化合物的生物利用度有很大的不同, 在饮食中含量丰富并不一定有最好的生物利用度。多酚对健康的影响取决于摄入量及其生物利用度^[58]。但多酚类物质往往相对生物利用度较低, 要合理评价多酚防病治病的价值就需要对膳食多酚的生物活性和生物利用度都进行深入研究^[59]。D'Archivio等^[60]总结各种研究资料, 提出影响食物多酚含量及生物利用度的主要因素有环境因素, 如光照、降雨、成熟度; 食品加工相关因素, 如热处理及烹饪方法、贮存条件等; 多酚与其他化合物的相互作用; 膳食多酚的化学结构; 自身相关因素, 如肠因素和全身因素。白藜芦醇是葡萄酒多酚物质的有效成分, 白藜芦醇分为反式白藜芦醇(*trans-resveratrol*)和顺式白藜芦醇(*cis-resveratrol*), 反式白藜芦醇的生物活性和清除体内自由基的能力远远大于顺式白藜芦醇, 而且反式白藜芦醇的体内吸收最为有效, 并具有在体内抗动脉粥样硬化的特性。Walle^[61]研究表明, 白藜芦醇在人体的口服吸收率约75%, 主要是由跨膜扩散吸收, 小肠和肝脏的检测结果显示口服白藜芦醇的生物利用度大大低于1%, 增加剂量和重复剂量并不明显改变白藜芦醇生物利用度。白藜芦醇在血浆和尿液中主要代谢产物是葡萄糖醛酸和硫酸脂, 而白藜芦醇类似物如甲基化衍生物具有改进的生物利用度, 在未来的研究中可能更加重要。

因此, 多酚化合物的结构基团性质与其生物利用度及生物活性密切相关, 深入研究多酚化合物构效关系及其生物利用度的影响, 提高多酚物质的生物利用率是多酚生物活性开发应用的研究重点。

3 结 语

综上所述, 大量研究文献表明, 植物多酚具有多种生物活性, 并对人体健康和营养具有许多良好作用。虽然多酚抗氧化能力、生物活性、抗病作用等方面已被大量研究验证, 特别是多酚对人类抗癌防癌、抗衰老等保健作用, 但大量研究证据多来自体外实验和动物实验模型, 临床研究结果较少, 许多抗病作用机制尚不甚清楚。深入研究揭示植物多酚活性成分及其化学结构基团性质与多酚体内代谢、抗病作用机制的关系, 进一步研究提高多酚生物利用度及生物活性, 有利于进一步明确多酚物质体内抗氧化活性和生物活性; 重视准确测定和精确鉴定的实验方法优化研究, 加强多酚生理活性的临

床前和临床实验研究, 将有助于进一步开发多酚作为功能食品、食品添加剂和药剂的应用价值, 在增进人类食品营养和健康保健方面发挥重要作用。

参考文献:

- [1] FANG Yunzhong, YANG Sheng, WU Guoyao. Free radicals, antioxidants, and nutrition[J]. Nutrition, 2002, 18(10): 872-879.
- [2] SEIFRIED H E, ANDERSON D E, FISHER E I, et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2007, 18(9): 567-579.
- [3] SALEEM M, ADHAMI V M, ASIM M, et al. Tea beverage in chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2007, 28(9): 1392-1408.
- [4] CHIVA-BLANCH G, URPI-SARDA M, LLORACH R, et al. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2012, 95(2): 326-334.
- [5] WENG C J, YEN G C. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives[J]. Cancer Treatment Reviews, 2012, 38(1): 76-87.
- [6] WILLIAMS R J, SPENCER J P E. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer's disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2012, 52(1): 35-45.
- [7] CHOI D Y, LEE Y J, HONG J T, et al. Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease[J]. Brain Research Bulletin, 2012, 87(2/3): 144-153.
- [8] KHAN N, AFAQ F, MUKHTAR H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2008, 10(3): 475-510.
- [9] BALASUNDRAM N, SUNDRAM K, SAMMAN S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses[J]. Food Chemistry, 2006, 99(1): 191-203.
- [10] GHASEMZADEH A, GHASEMZADEH N. Flavonoids and phenolic acids: role and biochemical activity in plants and human[J]. Journal of Medicinal Plants Research, 2011, 5(31): 6697-6703.
- [11] MOON J K, SHIBAMOTO T. Antioxidant assays for plant and food components[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(5): 1655-1666.
- [12] ROGINSKY V, LISSI E A. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food[J]. Food Chemistry, 2005, 92(2): 235-254.
- [13] PELLEGRINI N, SERAFINI M, COLOMBI B, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different *in vitro* assays[J]. Journal of Nutrition, 2003, 133(9): 2812-2819.
- [14] SEERAM NP, AVIRAM M, ZHANG Y, et al. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the united states[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(4): 1415-1422.
- [15] PROTEGGENTE A R, PANNALA A S, PAGANGA G, et al. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition[J]. Free Radical Research, 2002, 36(2): 217-233.

- [16] KULKARNI A P, ARADHYA S M, DIVAKAR S. Isolation and identification of a radical scavenging antioxidant-punicalagin from pith and carpellary membrane of pomegranate fruit[J]. Food Chemistry, 2004, 87(4): 51-557.
- [17] SEERAM N P, ADAMS L S, HENNING S M, et al. *in vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice[J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2005, 16(6): 360-367.
- [18] FREI B, HIGDON J V. Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies[J]. Journal of Nutrition, 2003, 133(Suppl 10): 3275S-3284S.
- [19] GRAZIAN G, D'ARGENIO G, TUCCILLO C, et al. Apple polyphenol extracts prevent damage to human gastric epithelial cells *in vitro* and to rat gastric mucosa *in vivo*[J]. Gut, 2005, 54(2): 193-200.
- [20] HARUENKIT R, POOVARODOM S, LEONTOWICZ H, et al. Comparative study of health properties and nutritional value of durian, mangosteen, and snake fruit: experiments *in vitro* and *in vivo*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(14): 5842-5849.
- [21] SCALBERT A, JOHNSON I T, SALTMARSH M. Polyphenols: antioxidants and beyond[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2005, 81(Suppl 1): 215-217.
- [22] AGGARWAL B B, KUMAR A, BHARTI A C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies[J]. Anticancer Research, 2003, 23(1A): 363-398.
- [23] YANG C S, LAMBERT J D, SANG Shengmin. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols[J]. Archives of Toxicology, 2009, 83(1): 11-21.
- [24] SIDDIQUI I A, SALEEM M, ADHAMI V M, et al. Tea beverage in chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2007, 28 (9): 1392-1408.
- [25] JOHNSON J J, BAILEY H H, MUKHTAR H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective[J]. Phytomedicine, 2010, 17(1): 3-13.
- [26] THANGAPAZHAM R L, SINGH A K, SHARMA A, et al. Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechin gallate inhibits proliferation of human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Letters, 2007, 245(1/2): 232-241.
- [27] SALEEM M, ADHAMI V M, SIDDIQUI I A, et al. Tea beverage in chemoprevention of prostate cancer: a mini-review[J]. Nutrition And Cancer: An International Journal, 2003, 47(1): 13-23.
- [28] MALIK A, MUKHTAR H. Prostate cancer prevention through pomegranate fruit[J]. Cell Cycle, 2006, 5(4): 371-373.
- [29] SIDDIQUI I A, ADHAMI V M, SALEERN M, et al. Beneficial effects of tea and its polyphenols against prostate cancer[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2006, 50(2): 130-143.
- [30] MILACIC V, BANERJEE S, LANDIS-PIWOWAR K R, et al. Curcumin inhibits the proteasome activity in human colon cancer cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Cancer Research, 2008, 68(18): 7283-7292.
- [31] LANDIS-PIWOWAR K R, MILACIC V, CHEN D, et al. The proteasome as a potential target for novel anticancer drugs and chemosensitizers[J]. Drug Resistance Updates, 2006, 9(6): 263-273.
- [32] ATTEN M J, ATTAR B M, MILSON T, et al. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism[J]. Biochemical Pharmacology, 2001, 62(10): 1423-1432.
- [33] ATTEN M J, GODOY-ROMERO E, ATTAR B M, et al. Resveratrol regulates cellular PKC alpha and delta to inhibit growth and induce apoptosis in gastric cancer cells[J]. Investigational New Drugs, 2005, 23(2): 111-119.
- [34] ROOMI M W, IVANOV V, KALINOVSKY T, et al. *in vivo* antitumor effect of ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract on human colon cancer cell HCT 116 xenografts in nude mice: evaluation of tumor growth and immunohistochemistry[J]. Oncology Reports, 2005, 13(3): 421-425.
- [35] YANG C S, LANDAU J M, HUANG Moutuan, et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds[J]. Annual Review of Nutrition, 2001, 21: 381-406.
- [36] CARLUCCIO M A, SICULELLA L, ANCORA M A, et al. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2003, 23(4): 622-629.
- [37] NIJVELDT R J, van NOOD E, van HOORN D E C, et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 74(4): 418-425.
- [38] BLADE C, AROLA L, SALVADO M J, et al. Hypolipidemic effects of proanthocyanidins and their underlying biochemical and molecular mechanisms[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2010, 54(1): 37-59.
- [39] MORAND C, DUBRAY C, MILENKOVIC D, et al. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: a randomized crossover study in healthy volunteers[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2011, 93(1): 73-80.
- [40] BAHORUN T, LUXIMON-RAMMA A, NEERGHEEN-BHUJUN V S, et al. The effect of black tea on risk factors of cardiovascular disease in a normal population[J]. Preventive Medicine, 2012, 54 (Suppl 1): S98-S102.
- [41] KAPLAN M, HAYEK T, RAZ A, et al. Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis[J]. Journal of Nutrition, 2001, 131(8): 2082-2089.
- [42] AVIRAM M, DORNFIELD L, KAPLAN M, et al. Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans[J]. Drugs Under Experimental and Clinical Research, 2002, 28(2/3): 49-62.
- [43] 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 (E-0) mice and *in vitro* in cultured macrophages and upoproteins[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(3): 1148-1157.
- [44] WILLIAMS R J, SPENCER J P E. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer's disease[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2012, 52(1): 35-45.
- [45] VINGTDEUX V, GILIBERTO L, ZHAO Haitian, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism[J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(12): 9100-9113.
- [46] AMRI A, CHAUMEIL J C, SFAR S, et al. Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations[J]. Journal of Controlled Release, 2012, 158(2): 182-193.
- [47] MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 79(5): 727-747.
- [48] WILLIAMSON G, MANACH C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2005, 81(Suppl 1): 243-255.

- [49] GOLDBERG D A, YAN J, SOLEAS G J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects[J]. *Clinical Biochemistry*, 2003, 36(1): 79-87.
- [50] SCALBERT A, WILLIAMSON G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols[J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(Suppl 8): 2073-2085.
- [51] GOLDBERG D A, YAN J, SOLEAS G J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects[J]. *Clinical Biochemistry*, 2003, 36(1): 79-87.
- [52] 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(Suppl 1): 230-242.
- [53] HIGDON J V, FREI B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2003, 43(1): 89-143.
- [54] DEL RIO D, BORGES G, CROZIER A. Berry flavonoids and phenolics: bioavailability and evidence of protective effects[J]. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104(Suppl 3): 67-90.
- [55] DUENAS M, GONZALEZ-MANZANO S, GONZALEZ-PARAMAS A, et al. Antioxidant evaluation of *O*-methylated metabolites of catechin, epicatechin and quercetin[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010, 51(2): 443-449.
- [56] LANDIS-PIWOWAR K R, MILACIC V, DOU Q P. Relationship between the methylation status of dietary flavonoids and their growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities in human cancer cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2008, 105(2): 514-523.
- [57] SCALBERT A, MORAND C, MANACH C, et al. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002, 56(6): 276-282.
- [58] LANDETE J M. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2012, 52(10): 936-948.
- [59] YANG C S, SANG Shengmin, LAMBERT J D, et al. Bioavailability issues in studying the health effects of plant polyphenolic compounds[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2008, 52: S139-S151.
- [60] D'ARCHIVIO M, FILESI C, VARI R, et al. Bioavailability of the polyphenols: status and controversies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11(4): 1321-1342.
- [61] WALLE T. Bioavailability of resveratrol[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1215: 9-15.