

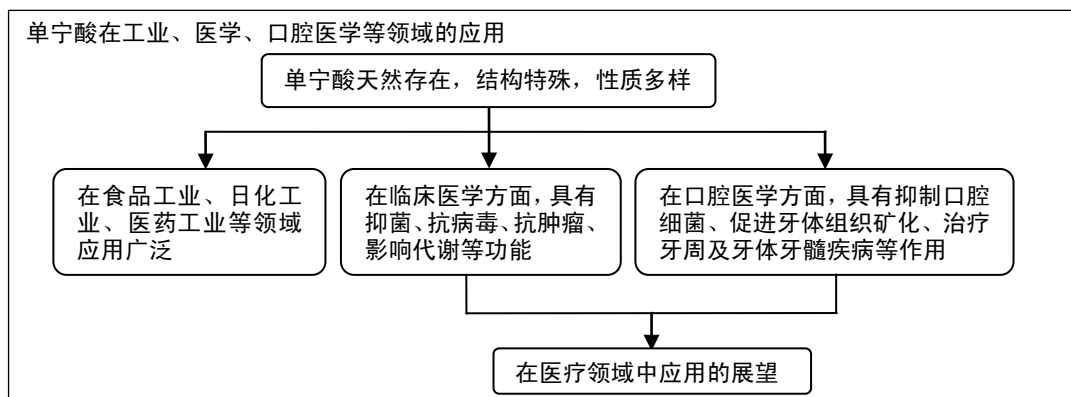
单宁酸的生物学特征及在医学和口腔医学领域的应用价值

卞雨晴¹, 马一丹¹, 代东跃¹, 苏平¹, 贾梦奇¹, 战德松², 付佳乐² (¹中国医科大学口腔医学院口腔医学专业本科生在读, 辽宁省沈阳市 110002; ²中国医科大学口腔医学院口腔材料学教研室, 中国医科大学附属口腔医院修复二科, 辽宁省沈阳市 110002)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1516

ORCID: 0000-0001-9559-1189(卞雨晴)

文章快速阅读:



卞雨晴, 女, 1997 年生, 江苏省镇江市人, 汉族, 中国医科大学口腔医学专业本科在读。

通讯作者: 付佳乐, 讲师, 口腔医学博士, 中国医科大学口腔医学院口腔材料学教研室, 辽宁省沈阳市 110002

文献标识码:A

稿件接受: 2018-09-02



文题释义:

单宁酸: 又称鞣酸, 是一种无色或黄棕色的粉末, 结构复杂, 在水和乙醇中溶解性较好, 有强烈的涩味, 本身毒性很小, 来源丰富, 富含于五倍子、石榴等植物内, 目前在工业制革中应用最为广泛。

单宁酸在医学领域中的应用: 单宁酸的还原性、捕捉自由基活性及诸多衍生化反应活性等, 使其在医疗领域的应用也颇有进展。近年来人们通过研究发现, 单宁酸不仅具有抑菌、抗病毒、抗炎、抗氧化等作用, 对癌症与肿瘤有一定的抑制作用, 还具有降血糖、降压、降脂等生理活性。

摘要

背景: 单宁酸在生物学和药理方面具有极强的活性, 现已被应用于工业、医疗等领域。国内外对单宁酸的研究方兴未艾, 单宁酸被认为是一种极具研究价值的材料。

目的: 分析单宁酸的生物活性及化学特性, 综述其在工业、医学、口腔医学等领域的应用及展望。

方法: 应用计算机检索 PubMed 数据库、万方数据库、中国知网数据库、维普数据库中有关单宁酸的文献, 中文检索词为“单宁酸, 化学性质; 单宁酸, 生物活性; 单宁酸, 抗氧化性; 单宁酸, 工业; 单宁酸, 医学; 单宁酸, 口腔医学; 单宁酸, 牙本质; 单宁酸, 龋病; 单宁酸, 粘接强度”等, 英文检索词为“tannic acid and chemical property, tannic acid and biological activity, tannin and antioxidant activity, tannin and industry, tannin and medicine, tannin and dentistry, tannin and dentin, tannin and tooth decay, tannin and bond strength”等。

结果与结论: 单宁酸为一种复杂的高分子多元酚类化合物, 具有较强的功能性与生物学活性, 因此被广泛应用于工业中。在医学领域, 单宁酸不仅具有抑菌、抗病毒、抗炎、抗氧化等作用, 并具有降血糖、降压、降脂等生理活性, 而且对癌症与肿瘤有一定的抑制作用。在口腔领域, 单宁酸可抑制致龋细菌的生长及牙齿菌斑生物膜的形成、保护牙周膜、预防牙釉质的表层脱矿及促进牙釉质的再矿化。基于单宁酸已知的生物学特点, 其在心血管疾病、龋病的防治、麻醉等方面具有巨大科学研究价值。

关键词:

单宁酸; 生物活性; 工业; 医学; 口腔; 龋病; 预防; 生物材料

主题词:

水解鞣质类; 工业; 临床医学; 口腔医学

中图分类号: R459.9; R318

基金资助:

2018 年中国医科大学大学生创新创业训练计划资助项目(1111251703); 中国医科大学新教师基金(XZR20160015, 项目负责人: 付佳乐)

Biological characteristics of tannic acid and its application value in medicine and stomatology

Bian Yuqing¹, Ma Yidan¹, Dai Dongyue¹, Su Ping¹, Jia Mengqi¹, Zhan Desong², Fu Jiale² (¹School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, Liaoning Province, China; ²Department of Oral Materials, School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Tannic acid has strong activity in biology and pharmacology, which has been used in industry, medical treatment and etc. Research focusing on tannic acid is in the ascendant, and tannic acid has been

Bian Yuqing, School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

Corresponding author:

Fu Jiale, Lecturer, Department of Oral Materials, School of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, Liaoning Province, China

considered as a promising material with high research value.

OBJECTIVE: To analyze the biological activity and chemical characteristics of tannic acid, and to review its application and prospect in industry, medicine and dentistry.

METHODS: We searched the articles about tannic acid in PubMed database, WanFang database, CNKI database and VIP database with the key words of "tannic acid and chemical property, tannic acid and biological activity, tannin and antioxidant activity, tannin and industry, tannin and medicine, tannin and dentistry, tannin and dentin, tannin and tooth decay, tannin and bond strength" in English and Chinese, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: As a complex polymer polyphenol, tannic acid has strong functional and biological activity and has been widely used in industry. In medicine, tannic acid not only has bacteriostatic, antiviral, anti-inflammatory, anti-oxidation effects and physiological activities, such as, lowering blood sugar, blood pressure, lipid and so on, but is also able to inhibit the growth of cancer and tumor. In dentistry, tannic acid can inhibit the growth of cariogenic bacteria and the formation of dental plaque biofilm, protect periodontal membrane, prevent the surface demineralization of enamel and promote the re-mineralization of the enamel. As the known biological characteristics of tannic acid, it still has a huge scientific research value in the prevention and treatment of cardiovascular disease and caries as well as in anesthesia.

Subject headings: Hydrolyzable Tannins; Industry; Clinical Medicine; Oral Medicine

Funding: the Student Innovation and Entrepreneurship Training Program of China Medical University in 2018, No. 1111251703; New Teacher Fund of China Medical University, No. XZR20160015 (to FJL)

0 引言 Introduction

单宁酸(Tannic Acid), 又称鞣酸, 富含于石榴等植物体内, 其来源是丰富的自然资源。单宁酸在生物学和药理方面具有极强的活性, 现已被应用于工业、医疗等多种领域, 国内外学者对单宁酸的研究也甚是广泛。文章就单宁酸的生物活性及特性、在工业中的应用、在医学领域的应用、在口腔方面的应用及其在医疗领域中应用的展望作一综述, 以汇总单宁酸在这几个方面的研究进展, 为单宁酸相关研究提供详实的参考依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 检索PubMed数据库、万方数据库、中国知网、维普网中有关单宁酸的文章, 中文检索词为“单宁酸, 化学性质; 单宁酸, 生物活性; 单宁酸, 抗氧化性; 单宁酸, 工业; 单宁酸, 医学; 单宁酸, 口腔医学; 单宁酸, 牙本质; 单宁酸, 龋病; 单宁酸, 粘接强度”等, 英文检索词为“tannic acid and chemical property, tannic acid and biological activity, tannin and antioxidant activity, tannin and industry, tannin and medicine, tannin and dentistry, tannin and dentin, tannin and tooth decay, tannin and bond strength”等。

1.2 入选标准 ①收录于SCI及中文核心期刊内的文献, 来源权威, 质量可靠; ②以近5年以内发表的论文为主要参考文献; ③文献与现阶段研究热点高度相关。

1.3 质量评估 共检索到文献75篇, 其中中文16篇, 英文59篇。经内容筛选并排除重复的文献, 最终收录63篇文献, 其中中文文献15篇, 英文文献48篇。

2 结果 Results

2.1 单宁酸的生物活性及特性 单宁酸为一种复杂的高分子多元酚类化合物, 多酚羟基结构赋予它许多的生物活性。①与蛋白质、生物碱、多糖反应: “手套-手”反应模式, 多酚疏水键向蛋白质靠近并进入疏水口袋, 发生多点氢键结合, 形成疏水层, 进而沉淀。和生物碱、多糖的分子复合反应与此类似^[1]; ②与金属离子络合反

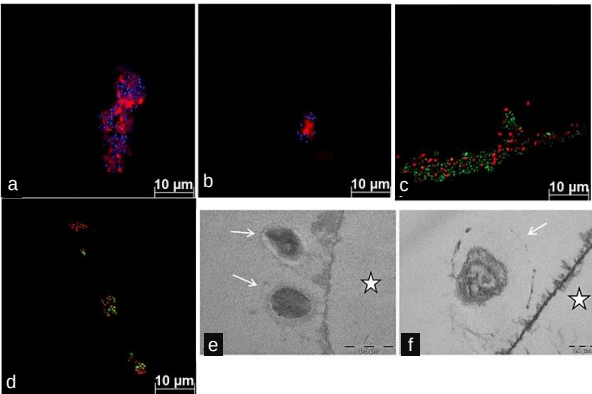
应: 单宁酸两相邻酚羟基与金属离子络合成五元环螯合物, 形成能在不同pH值下发生沉淀的有色络合物, 如单宁酸与氯化铁反应得到黑色沉积, 该反应用于鉴定分子中酚羟基的存在^[2]; ③抗氧化性: 单宁酸的多酚羟基有很强的供氢能力, 较其他抗氧化剂具有更强的消除氧自由基活性。实验证明乌拉尔奥拉提卡的多酚类提取物(单宁酸等)具有抗氧化活性, 其抗氧化作用是在游离基链反应基础上献出一个氢离子实现的^[3]; ④抗营养作用: 单宁酸与蛋白质结合形成不易消化的复合物, 降低蛋白质的营养作用; 也可与金属离子结合形成络合物^[4], 减少其吸收。加热可破坏抗营养因子, 提高蛋白质、金属离子的营养价值^[5]; ⑤肝毒作用: 单宁酸与标准药物相比能在体内逆转活性氧水平, 限制肝损伤参数; 改变肝部的组织病理学和纤维性变化, 减少铁负荷, 使肝铁和血清铁蛋白正常化^[6]; ⑥抑菌作用: 研究表明单宁酸对家禽肠道中盲肠菌群的组成和多样性有影响^[7]。有14篇论文和2项专利报道了单宁酸的抗菌活性, 细菌更容易受到单宁酸的影响, 比测试的真菌多^[8]; ⑦抗肿瘤抗癌变作用: 单宁酸通过抑制细胞的生长和不同DNA聚合酶的活性(包括端粒酶), 体现出抗癌作用^[9]。可通过抗氧化、抗炎症和抗增殖的作用来抑制肿瘤的生长^[10]; ⑧降血糖作用: 目前人们认为多酚(如单宁、黄酮类、花青素、香豆素等)对2型糖尿病的各种症状都有好处^[11]; ⑨收敛作用: 单宁酸改变了黏膜的薄膜, 产生了大小取决于单宁结构和浓度的聚合物, 使黏膜在暴露于收敛剂下干燥皱缩^[12]; ⑩抗炎症作用: 单宁酸类物质槲皮素等通过抑制新陈代谢和炎症递质的产生, 证明了其具有抗炎活性^[13]。同时, 含有单宁酸等多酚类化合物的植物百花牛角瓜被证明具有抗溃疡性结肠炎活性^[14]; ⑪降脂作用: Pin1(一种异构酶)在肥胖等疾病中起着重要作用, Pin1调控小鼠胚胎成纤维细胞分化为脂肪细胞, 而单宁酸对Pin1具有显著抑制作用^[15]。

单宁酸的特殊结构赋予了它多种化学性质, 使其具有多种多样的特性, 有较强的功能性, 可在众多领域中广泛应用。

2.2 单宁酸在工业中的应用 基于单宁酸的生物学活性, 其在相关工业方面有着广泛用途。

在食品工业中, 单宁酸被应用于如食品加色、调味、酒水过滤吸附剂、食品抗氧化剂等方面。在葡萄酒的制作工艺上, Gambuti等^[16]的研究数据显示, 单宁酸和花青素浓度是稳定葡萄酒颜色发展的最有力预测因子。葡萄酒中单宁酸的变化影响着酒的颜色。单宁酸聚合度还可影响单宁与唾液蛋白之间的相互作用, 影响葡萄酒在口腔中一组与味觉和香气无关的触觉刺激, 如涩味、饱腹感及更好的口感^[17-19]。同时富含多酚羟基的单宁酸, 具有良好捕捉自由基的能力, 为其作为抗氧化剂提供了条件, 能防止葡萄酒在陈酿过程中变坏。将单宁酸与植物纤维合成固化单宁, 可作为酒类过滤的吸附器等。有研究将单宁酸融入甲壳素薄膜中, 提高甲壳素的抗菌、抗氧化能力, 最终目标开发出基于天然酚类化合物的抗菌食品接触材料^[20]。在提供乳铁蛋白的功能性方面, 有实验将牛血清蛋白与单宁酸制成多层微胶囊, 其在胃条件下具有更高的稳定性, 有效保护了胶囊中的蛋白质^[21]。因此, 单宁酸在食品工业有着极大的发展潜力。

在日化工业护肤品中, 单宁酸表现出抗老化、抗衰老、保湿等功能, 其收缩作用使毛孔收缩、汗腺膨胀, 让皮肤呈现出一种细腻的外观^[22]。单宁酸能吸收一定的紫外线, 对引起皮肤衰老的梅拉德反应有很强的抑制作用, 故可在化妆品中发挥防晒和抗衰老功能。同时, 单宁酸对链球菌有明显的抑制作用, 对人体的毒副作用小, 同时有抑制牙龈透明质酸酶和胶原酶活性的作用, 因此在牙膏中加入单宁酸可抑制致龋齿, 预防牙龈病和牙周炎的发生, 见图1^[23], 有望成为一种安全并能有效调节口腔生态平衡的天然药物。



图注: 用单宁酸冲洗 8 h 膜(a, c, e), 隔夜照射釉质样品(b, d, f), 可获得典型的荧光显微镜和透射电镜图像。a, b 葡聚糖的形成通常发生在黏附细菌附近; c, d 细菌光活率实验用于区分活菌和死细菌; 用单宁酸冲洗 1 min, 可显著减少细菌黏附(b, d), 减少葡聚糖的形成; e 显示 8 h 膜中有黏附细菌, 见箭头示(透射电镜观察), f 显示单宁酸的应用导致细菌细胞壁裂解, 见箭头示(透射电镜观察), 星号标志以前的搪瓷。

图 1 单宁酸对牙釉质初始细菌定植的影响(×4 900)

在医药工业中, 单宁酸的药理活性是其特殊化学结构带来的综合表现, 可与蛋白质、多糖、酶、金属离子等相互作用。例如可利用单宁酸的收敛性将其用作创伤、烧伤表面的止血剂, 还可与生物碱和一些重金属结合成沉淀, 减少机体的吸收, 达到解毒作用。利用单宁酸与胶原蛋白交联可合成一种新的支架, 单宁酸与胶原蛋白之间的非共价作用, 使这种支架在大鼠实验中显现出更好的稳定性, 增加了伤口愈合率^[24]。同时, 研制单宁酸改良银纳米凝胶对治疗 HSV-2 生殖感染的阴道体内治疗也具有很大的潜力^[25]。以单宁酸为粘接剂的一种纳米纤维系统, 在作为伤口管理和组织工程抗感染、细胞刺激等方面有着良好的应用前景^[26]。

单宁酸在其他方面也被广泛使用着。其实在 20 世纪 70 年代以前, 单宁酸就被已作为一种皮革鞣剂。在冷却水中, 由于单宁酸对碳酸钙等有较好的阻垢性能, 其阻垢率随着温度的升高而降低, 在工业水领域对取代磷系水处理剂有很好的应用前景^[27]。由于单宁酸可与水中的 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 螯合, 可降低水的硬度, 进一步沉积污垢, 以便排出, 达到了锅炉中除垢的目的。Kostyuk 等^[28]在研究单宁酸与过渡金属的络合物时, 发现单宁酸与多种金属盐反应后呈现不同的颜色反应, 可作为天然染料。单宁酸在真丝增重的工艺中也有优点, 将真丝在一定浓度的单宁酸里浸泡增重后, 再用 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Ti^{4+} 这 3 种金属离子处理增重真丝, 不同程度地提高了织物的色牢度、褶皱回复性, 见表 1^[29]。

表 1 金属离子种类和浓度对真丝增重率的影响 (%)

金属离子	金属离子质量浓度(g/L)			
	4	8	12	14
Fe^{2+}	8.2	9.4	15.8	15.5
Cu^{2+}	9.0	9.9	8.3	3.9
Ti^{4+}	10.2	9.3	19.0	16.7

同时, 由于单宁酸具有多酚羟基, 可与甲醛反应, 在合成后期加入一定量的单宁酸, 以作为甲醛捕捉剂, 可显著降低游离甲醛含量^[30]。单宁酸可在金属表面形成一层致密的薄膜, 起防腐蚀作用, 由此单宁酸及其水解得到的没食子酸等, 可作为保护工业、建筑、海港设备等所用金属的防锈防腐剂。

总而言之, 单宁酸独特的化学结构决定其特有的化学和生物特性, 使其在食品工业、医药工业、日化工业等都有着极为广泛的应用, 且其对环境无污染, 原料提取资源丰富, 也可做到资源的持续利用。伴随着科技的发展, 单宁酸也将拥有着更广阔的发展前景。

2.3 单宁酸在医学领域中的应用 此外, 单宁酸的还原性、捕捉自由基活性及诸多衍生化反应活性等^[2, 31], 使其在医疗领域的应用也颇有进展。近年来人们通过研究发现, 单宁酸不仅具有抑菌、抗病毒、抗炎、抗氧化等

作用,对癌症与肿瘤有一定的抑制作用,还具有降血糖、降压、降脂等生理活性。

2.3.1 抑菌、抗病毒作用 提取自草莓叶的鞣花单宁HeTJUY,可在与细菌细胞膜接触时被氧化,同时可抑制氧气消耗及NADH和MTT的减少,达到通过抑制呼吸链而抑制细菌生长的效果^[32]。

有研究表明,益生菌植物乳杆菌WCFS1能够克服单宁酸的毒性作用,当单宁酸浓度改变时,该菌的菌群数量可保持一定平衡^[33]。同时,自Acacia mearnsii De Wild(黑荆树)树皮提取的单宁,被认为具有抑制特异性皮炎瘙痒和抗炎作用,还可抑制典型的肠道细菌(如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌)及其他类型肠道细菌(如梭菌和拟杆菌),如果该单宁酸提取物在具体实验与测试中被证实可抑制有害菌群,且不损害肠道正常菌群,那么该提取物可用作新的膳食补充剂,维持人肠道微生物群体平衡,有益于人体健康^[34]。

2.3.2 抗肿瘤作用 单宁酸可通过多种途径抑制肿瘤。将单宁酸与源自人恶性肿瘤(HCT-15和AGS)的肿瘤细胞一起培养,该肿瘤细胞的生长明显受到抑制,组织学结果显示单宁酸几乎完全阻断肿瘤细胞增殖的S期^[35]。单宁酸还可抑制端粒酶活性,缩短端粒,这对于抑制癌细胞生长具有协同作用,可单独用于癌症治疗或与其他药物进行组合治疗^[36]。还有研究证明,单宁酸可通过内质网应激介导的UPR途径促进细胞凋亡,抑制前列腺癌细胞的生长、克隆形成、侵袭和迁移潜能^[37]。单宁酸还可诱导HER2阳性乳腺癌细胞经历半胱天冬酶介导的细胞凋亡,且呈浓度和时间依赖性^[38]。研究结果表明,单宁酸可调节EGF-R/Jak2/STAT1/3和P38/STAT1/p21Waf1/Cip1途径,诱导乳腺癌中的细胞增殖停滞在G₁期和内在细胞凋亡^[39]。多柔比星是一种抗肿瘤抗生素,单宁酸可通过抑制氧化应激、炎症和凋亡损伤来抑制多柔比星诱导的心脏毒性,增强多柔比星的抗癌活性^[40-41]。综上,单宁酸具有作为治疗多种癌症的潜能。

2.3.3 在代谢方面的作用 单宁酸通过MEK/MAPK信号传导抑制I型血管紧张素受体的表达和细胞反应,进而缓解心血管压力^[42]。单宁酸以浓度依赖性方式强效抑制脂肪酸合酶的活性,在脂肪细胞分化过程中降低了脂肪酸合酶的表达,下调了脂肪酸合酶和PPAR γ 的

mRNA水平。同时,单宁酸阻止3T3-L1前脂肪细胞的分化,抑制了细胞内脂质积聚。由于脂肪酸合酶被认为是肥胖的治疗靶点,所以基于这些研究,单宁酸被认为是具有预防肥胖潜力的物质,见表2,图2^[43]。

表2 单宁酸对脂肪酸合酶的抑制类型

底物	抑制型	抑制常数(μM)	
		K_{is}	K_{ii}
1Ac-CoA	混合型 ^a	0.16	0.58
Mal-CoA	混合型 ^a	0.24	0.4
NADPH	无竞争型	—	0.14
NADPH	混合型 ^b	0.53 ^b	1.52 ^b

表注: a 代表竞争抑制与非竞争抑制, b 代表脂肪酸合酶对KR的抑制作用。

2.3.4 其他作用 在其他一些方面,单宁酸也体现出独特的生物学特性。许多特异性皮炎患者表现出针对汗液抗原的即时型超敏反应,实验证明将单宁酸添加到汗液抗原灭活护肤品中可能会有效减少特异性皮炎患者的瘙痒^[44]。单宁酸可以螯合和成像不稳定铁,这可能是预防和治疗与铁相关癌症或其他铁过载疾病的有效方法^[45]。用单宁酸作为外层功能化的装载有过氧化氢酶的聚合物胶囊,可有效清除主要的活性氧物质(即羟基自由基和过氧化氢)。目前的研究及工作表明,具有抗氧化特性的聚合物胶囊可能发展为治疗氧化应激的重要手段^[46]。有研究表明,单宁酸可能直接与转化生长因子 β 1相互作用,抑制肺上皮细胞中的转化生长因子 β 信号传导和随后的上皮-间质转化过程。还需要进一步的动物研究来阐明单宁酸在肺纤维化中的潜在治疗益处^[47]。

2.4 单宁酸在口腔医学中的应用 单宁酸在口腔领域的应用主要体现在:可抑制致龋细菌的生长及牙齿菌斑生物膜的形成,对牙周膜的保护作用,预防牙釉质的表层脱矿及促进牙釉质的再矿化等方面。

2.4.1 抑菌方面 李红等^[48]在关于牙菌斑生物膜内部各种细菌生长代谢的研究中提出,单宁酸能够较为明显地抑制牙菌斑生物膜内部的细菌。其机制是单宁酸不破坏细菌生物膜的细菌组成,而是通过抑制细菌生物膜内细菌的生长、产酸、产生细胞外基质等生长代谢途径产生抑菌作用。单宁酸可与蛋白质结合使之沉淀,进而抑制细菌代谢所需要的酶,抑制细菌的生长^[49]。

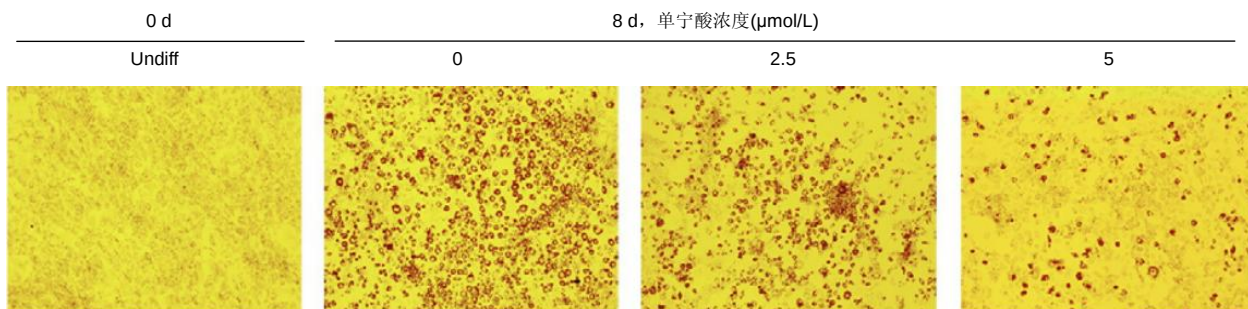


图2 经不同浓度单宁酸处理后的分化细胞照片(油红O染色)

2.4.2 龋病预防 单宁酸化学分类上属于多酚类化合物。有研究发现,五倍子提取物(主要成分是没食子酸,以及其聚合物单宁酸)能够抑制牙釉质脱矿及促进再矿化^[2]。与此同时,单宁酸可与有机物基质相互作用。单宁酸中的酚羟基可与有机蛋白中的羧基结合,同时也与钙离子结合,促进再矿化。由于多个邻位酚羟基的存在,单宁酸能够作为一种多基配体与一些金属离子发生络合反应,进而形成五元环整合物^[2]。在邻苯三酚结构中,由于第3个酚羟基的存在,虽然其不参与络合却能够促进另外2个酚羟基的离解,保证络合物的稳定形成,达到抑制牙釉质脱矿及促进再矿化的作用。单宁酸的这一特性可用于龋病防治,特别是对于正畸矫治期间龋病的预防潜力巨大。

2.4.3 牙周疾病治疗 在牙周疾病的炎症进程中,致病菌代谢产物激发的宿主反应,是导致牙周组织破坏的主要原因。在牙周炎的整个发病中,内毒素脂多糖是公认的炎症启动因子,它通过诱导单核巨噬细胞产生各类细胞因子及炎性递质,参与炎症的激活和对组织产生创伤。脂多糖刺激机体产生各类内源性细胞因子的能力,在一定意义上能够体现其致病能力的强弱。单宁酸能够通过抑制牙龈卟啉单胞菌-脂多糖的活性、破坏牙龈卟啉单胞菌-脂多糖的结构、抑制牙龈卟啉单胞菌-脂多糖介导的白细胞介素1生物活性、抑制胶原酶活性及抑制前列腺素合成等方面,抑制牙周优势菌脂多糖^[50]。由此可见,单宁酸对于牙周病的发展有一定抑制作用,其临床实际效果有待进一步深入研究。

2.4.4 牙体牙髓疾病治疗 在临床中,预备根管内的玷污层(主要由断裂的胶原和磷灰石组成)与其下方的底物结合是相对松散且不稳定的。五倍子鞣酸(单宁酸)作为一种蛋白凝结剂,可通过氢键与玷污层内暴露的胶原结合,生成鞣酸蛋白,该氢键较弱,水洗后易断裂,玷污层与其下方的牙本质由此被分离,玷污层即可被水冲洗掉^[51]。相比于去除玷污层常用的EDTA等低分子量螯合剂,单宁酸的优势是未对管周牙本质过度侵蚀。同时,单宁酸对粪肠球菌的生长具有抑制作用^[52],可防止根管治疗失败。而且与其他消毒剂相比,单宁酸处理牙本质时并未使牙本质硬度过度降低^[53]。鉴于单宁酸对于玷污层的处理效果,以及对比于目前常用消毒剂对牙本质的影响程度来说,单宁酸具有作为根管消毒剂的临床研究价值和可行性。

2.4.5 修复方面 单宁酸可在一定程度上增强树脂-牙本质的粘接强度,但其增强粘接强度的具体作用机制还有待深入研究。

2.5 单宁酸在医疗领域中应用的展望 单宁酸不仅在工业生产中到了广泛应用,其价值还体现在新型药物及医疗材料的研发。

单宁酸将有望作为心血管疾病的治疗药物的功能

成分。单宁酸可有效激活KLF2(控制血管健康与疾病的内皮功能的“分子开关”^[54-55]),以增强其抑制内皮炎症的能力^[56]。因此在不远的将来,单宁酸将有望为动脉粥样硬化性心脑血管疾病提供新的解决方案。

植物黄酮类物质可提高脱矿牙齿的拉伸性能。在这其中,原花青素能有效提高牙齿模型的生物医学性能。将脱矿后的离体牙用去离子水冲洗之后,分别接受不同时长6.5%原花青素、柚苷和槲皮素的处理。结果发现,经过原花青素处理后的牙本质弹性模量提升幅度最大,且处理时间越长效果越明显,在实验中以4 h为提升最大,因此可将其作为加强牙齿修复的治疗手段^[57]。单宁酸具有与原花青素相似的分子结构、物理和化学性质。将脱矿的牙本质用单宁酸进行相同的实验处理并进行弹性模量测试,推测其也能增强牙齿的机械性能,可改善并增强牙齿修复的粘接强度。

另外,国外的专家学者发现,石榴对于人体溃疡有着预防性作用^[58-59],并且还具有抗脂质过氧化作用和抗氧化作用^[60-61]。作为石榴中的重要成分,单宁酸在这其中定会起到一定的作用。单宁酸在上述抗病功效中的作用机制有待作进一步深入研究。

还有研究发现,单宁酸能够调节感觉神经元的兴奋性,它能增强DRG神经元上钾离子的电流^[62],抑制DRG神经元中钙离子电流,激发氯离子电流等^[63]。这使得单宁酸应用在麻醉药物中将成为可能。

单宁酸在医疗领域中有如此众多的研究成果,其应用远不止目前中国所开发的工业、化工方向,单宁酸在医学及临床当中有很大的价值空间,尤其是口腔相关领域。

3 讨论 Discussion

近年来关于单宁酸的研究逐渐兴起,有大量国内外学者投身于单宁酸功效的相关研究之中,其研究领域大多集中于工业和医学方面,均有不小的成果。文章通过梳理单宁酸的生物学活性与研究进展,总结单宁酸在各个领域的应用现状,特别是在临床医学及口腔医学临床应用的价值,旨在汇总前人研究成果,切实反映单宁酸当前的研究水平和研究意义,为单宁酸今后的相关研究提供参考依据。

文章仅就单宁酸的生物学活性做出了简要分析,由于选择的文献数量与范围相对有限,关于单宁酸临床应用特别是在口腔领域的实际效果还有待证实。另一方面,尽管单宁酸与原青花素的物理及化学性质具有相似之处,但有关单宁酸在口腔领域的相关研究却鲜有报道。单宁酸作为具有独特生物学活性的天然存在的物质,在各领域中均具有巨大的科研价值和应用前景,希望此篇综述可激发不同领域从业人员对单宁酸的科研兴趣,为单宁酸在不同领域的深入研究起到抛砖引玉的作用。

致谢: 感谢付佳乐老师与战德松老师的指正与修改。

作者贡献: 全体作者参与文献搜集、文章修改、文章审校与文献整理, 第一作者负责内容汇总与排版。

经费支持: 该文章接受了“2018 年中国医科大学大学生创新创业训练计划资助项目(1111251703)、中国医科大学新教师基金(XZR20160015)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 石闪闪,何国庆.单宁酸及其应用研究进展[J].食品工业科技, 2012,33(4):410-413.
- [2] 马志红,陆忠兵,石碧.单宁酸的化学性质及应用[J].天然产物研究与开发,2003,15(1):87-91.
- [3] Marrassini C, Peralta I, Anesini C. Comparative study of the polyphenol content-related anti-inflammatory and antioxidant activities of two *Urera aurantiaca* specimens from different geographical areas. Chin Med. 2018;13:22.
- [4] 张高娜,李金敏,徐海燕,等.单宁酸在畜牧产业中的应用[J].广东饲料,2017,26(6):39-40.
- [5] El Anany AM. Nutritional composition, antinutritional factors, bioactive compounds and antioxidant activity of guava seeds(*Psidium Myrtaceae*) as affected by roasting processes. J Food Sci Technol. 2015;52(4):2175-2183.
- [6] Basu T, Panja S, Shendge AK, et al. A natural antioxidant, tannic acid mitigates iron-overload induced hepatotoxicity in Swiss albino mice through ROS regulation. Environ Toxicol. 2018;33(5):603-618.
- [7] Díaz Carrasco JM, Redondo EA, Pin Viso ND, et al. Tannins and Bacitracin Differentially Modulate Gut Microbiota of Broiler Chickens. Biomed Res Int. 2018;2018:1879168.
- [8] Ogawa S, Yazaki Y. Tannins from *Acacia mearnsii* De Wild. Bark: Tannin Determination and Biological Activities. Molecules. 2018;23(4). doi:10.3390/molecules23040837.
- [9] Savelyev N, Baykuzina P, Dokudovskaya S, et al. Comprehensive analysis of telomerase inhibition by gallotannin. Oncotarget. 2018;9(27):18712-18719.
- [10] Majed F, Rashid S, Khan AQ, et al. Tannic acid mitigates the DMBA/croton oil-induced skin cancer progression in mice. Mol Cell Biochem. 2015;399(1-2):217-28.
- [11] Prada AL, Amado JRR, Keita H, et al. Cassia grandis fruit extract reduces the blood glucose level in alloxan-induced diabetic rats. Biomed Pharmacother. 2018;103:421-428.
- [12] Ployon S, Morzel M, Belloir C, et al. Mechanisms of astringency: Structural alteration of the oral mucosal pellicle by dietary tannins and protective effect of bPRPs. Food Chem. 2018;253:79-87.
- [13] Aguiar Galvão WR, Braz Filho R, Canuto KM, et al. Gastroprotective and anti-inflammatory activities integrated to chemical composition of *Myracrodruon urundeuva* Allemão - a conservationist proposal for the species. J Ethnopharmacol. 2018;222:177-189.
- [14] Awaad AA, Alkanhal HF, El-Meligy RM, et al. Anti-ulcerative colitis activity of *Calotropis procera* Linn. Saudi Pharm J. 2018;26(1):75-78.
- [15] Hidaka M, Kosaka K, Tsushima S, et al. Food polyphenols targeting peptidyl prolyl cis/trans isomerase Pin1. Biochem Biophys Res Commun. 2018;499(3):681-687.
- [16] Gambuti A, Picariello L, Rinaldi A, et al. Evolution of Sangiovese Wines With Varied Tannin and Anthocyanin Ratios During Oxidative Aging. Front Chem. 2018;6:63.
- [17] Hanlin LR, Hrmova M, Harbertson FJ, et al. Review: condensed tannin and grape cell wall interactions and their impact on tannin extractability into wine. Aust J Grape Wine Res. 2010;16(1):173-188.
- [18] 李蕊蕊,赵新节,孙玉.葡萄和葡萄酒中单宁的研究进展[J].食品与发酵工业,2016,42(4):260-265.
- [19] Laguna L, Sarkar A, Bryant MG, et al. Exploring mouthfeel in model wines: Sensory-to-instrumental approaches. Food Res Int. 2017;102:478-486.
- [20] Wang Y, Li J, Li B. Nature-Inspired One-Step Green Procedure for Enhancing the Antibacterial and Antioxidant Behavior of a Chitin Film: Controlled Interfacial Assembly of Tannic Acid onto a Chitin Film. J Agric Food Chem. 2016;64(28):5736-5741.
- [21] Kilic E, Novoselova MV, Lim SH, et al. Formulation for Oral Delivery of Lactoferrin Based on Bovine Serum Albumin and Tannic Acid Multilayer Microcapsules. Sci Rep. 2017; 7: 44159.
- [22] 张文斌,曹逸群,张萌萌,等.单宁的理化性质及其应用研究[J].西部皮革,2014,36(14):24-29.
- [23] Hertel S, Pötschke S, Basche S, et al. Effect of Tannic Acid on the Protective Properties of the in situ Formed Pellicle. Caries Res. 2017;51(1):34-45.
- [24] Natarajan V, Krithica N, Madhan B, et al. Preparation and properties of tannic acid cross-linked collagen scaffold and its application in wound healing. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2013;101(4):560-567.
- [25] Szymańska E, Orłowski P, Winnicka K, et al. Multifunctional Tannic Acid/Silver Nanoparticle-Based Mucoadhesive Hydrogel for Improved Local Treatment of HSV Infection: In Vitro and In Vivo Studies. Int J Mol Sci. 2018;19(2). pii: E387. doi:10.3390/ijms19020387.
- [26] Albright V, Xu M, Palanisamy A, et al. Micelle-Coated, Hierarchically Structured Nanofibers with Dual-Release Capability for Accelerated Wound Healing and Infection Control. Adv Healthc Mater. 2018;7(11):e1800132.
- [27] 成晓敏,王海芳,刘桂桃,等.单宁酸在冷却水中的阻垢性能研究[J].工业水处理,2012,32(3):65-67.
- [28] Kostyuk VA, Potapovich AI, Strigunova EN, et al. Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase. Arch Biochem Biophys. 2004;428(2):204-208.

- [29] 唐孝明,张淑云,叶皓华,等.单宁酸及金属离子后处理对真丝织物性能影响[J].针织工业,2012,40(10):31-35.
- [30] 赵厚宽,王鹏,谢星鹏,等.脲醛树脂合成过程中游离甲醛的抑制[J].生物质化学工程,2017,51(1):20-26
- [31] 聂方园,马晓丰.单宁酸的生物活性研究进展[J].化学与生物工程, 2015,32(1):16-18,22.
- [32] Martos GG, Mamani A, Filippone MP, et al. Ellagitannin HeT obtained from strawberry leaves is oxidized by bacterial membranes and inhibits the respiratory chain. FEBS Open Bio. 2018;8(2):211-218.
- [33] Reveron I, Rodriguez H, Campos G, et al. Tannic acid-dependent modulation of selected *Lactobacillus plantarum* traits linked to gastrointestinal survival. PloS One. 2013;8:e66473.
- [34] Ogawa S, Yazaki Y. Tannins from *Acacia mearnsii* De Wild. Bark: Tannin Determination and Biological Activities. Molecules(Basel, Switzerland). 2018;23.
- [35] Kamei H, Koide T, Hashimoto Y, et al. Tumor cell growth suppression by tannic acid. Cancer Biother Radiopharm. 1999;14(2):135-138.
- [36] Savelyev N, Baykuzina P, Dokudovskaya S, et al. Comprehensive analysis of telomerase inhibition by gallotannin. Oncotarget. 2018;9:18712-18719.
- [37] Nagesh PKB, Hatami E, Chowdhury P, et al. Tannic Acid Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis in Prostate Cancer. Cancers(Basel). 2018;10(3).
- [38] Jordan LG, Booth BW. HER2(+) breast cancer cells undergo apoptosis upon exposure to tannic acid released from remodeled cross-linked collagen type I. J Biomed Mater Res A. 2018;106:26-32.
- [39] Darvin P, Joung YH, Kang DY, et al. Tannic acid inhibits EGFR/STAT1/3 and enhances p38/STAT1 signalling axis in breast cancer cells. J Cell Mol Med. 2017;21:720-734.
- [40] Zhang J, Cui L, Han X, et al. Protective effects of tannic acid on acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: Involvement of suppression in oxidative stress, inflammation, and apoptosis. Biomed Pharmacother. 2017;93:1253-1260.
- [41] Tikoo K, Sane MS, Gupta C. Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anti-cancer activity: potential role of tannins in cancer chemotherapy. Toxicol Appl Pharmacol. 2011;251:191-200.
- [42] Yesudas R, Gumaste U, Snyder R, et al. Tannic acid down-regulates the angiotensin type 1 receptor through a MAPK-dependent mechanism. Mol Endocrinol. 2012;26: 458-470.
- [43] Fan H, Wu D, Tian W, et al. Inhibitory effects of tannic acid on fatty acid synthase and 3T3-L1 preadipocyte. Biochim Biophys Acta. 2013;1831:1260-1266.
- [44] Shindo H, Takahagi S, Mihara S, et al. Efficacy of sweat-antigen-inactivating skin care products on itching of patients with atopic dermatitis. Arerugi. 2011;60:33-42.
- [45] Phiwchai I, Yuensook W, Sawaengsiriphon N, et al. Tannic acid (TA): A molecular tool for chelating and imaging labile iron. Eur J Pharm Sci. 2018;114:64-73.
- [46] Larranaga A, Isa ILM, Patil V, et al. Antioxidant functionalized polymer capsules to prevent oxidative stress. Acta Biomater. 2018;67:21-31.
- [47] Pattarayan D, Sivanantham A, Krishnaswami V, et al. Tannic acid attenuates TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by effectively intervening TGF-beta signaling in lung epithelial cells. J Cell Physiol. 2018;233:2513-2525.
- [48] 李红,李继遥,朱炳,等.五倍子对牙菌斑生物膜细菌生长代谢的研究[J].中国中药杂志,2005,30(21):1685-1688.
- [49] 谢倩,李继遥,左渝陵,等.天然药物五倍子提取物对致龋菌生长的影响[J].华西口腔医学杂志,2005,23(1):82-84.
- [50] 张良,唐荣银,倪龙兴.五倍子水提取物对牙龈卟啉菌膜泡抑制牙周膜成纤维细胞生物活性的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志, 2007,17(12):695-697.
- [51] 张苏娜,唐荣银,胡坤,等.五倍子水提取物去除根管内存污层的扫描电镜观察[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2007,17(11):638-641.
- [52] 冯雅君,王鑫,李文静,等.五倍子水煎剂对粪肠球菌的抑制作用[J].河北医药,2012,34(6):830-832.
- [53] 张苏娜,唐荣银,胡坤.五倍子水提取物对根管显微硬度的影响[J].实用口腔医学杂志,2010,26(2):275-276.
- [54] Lin Z, Kumar A, SenBanerjee S, et al. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. Circ Res. 2005;96(5):48-57.
- [55] SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, et al. KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. J Exp Med. 2004;199:1305-1315.
- [56] Xu Y, Liu P, Xu S, et al. Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells. Sci Rep. 2017;7(1):6686.
- [57] Epasinghe DJ, Yiu CK, Burrow MF, et al. Effect of flavonoids on the mechanical properties of demineralised dentine. J Dent. 2014;42(9):1178-1184.
- [58] BenSaad LA, Kim KH, Quah CC, et al. Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):47.
- [59] Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, et al. The inhibition of gastric mucosal injury by *Punicagranatum* L. (pomegranate) methanolic extract. J Ethnopharmacol. 2005;96(1-2):171-176.
- [60] Reddy MK, Gupta SK, Jacob MR, Khan SI, Ferreira D. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from *Punica granatum* L. Planta Med. 2007;73(5):461-467.
- [61] Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, et al. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. J Agric Food Chem. 2000;48 (10):4581-4589.
- [62] Brown BS, Yu SP. Modulation and genetic identification of the M channel. Prog Biophys Mol Biol. 2000;73(2-4):135-166.
- [63] Zhang X, Zhang H, Zhou N, et al. Tannic acid modulates excitability of sensory neurons and nociceptive behavior and the ionic mechanism. Eur J Pharmacol. 2015;764:633-642.