

## • 综述 •

## Caco-2 细胞模型及其对黄酮类成分作用机制研究进展

赵艳红<sup>1,2</sup>, 贾晓斌<sup>1,2\*</sup>, 陈彦<sup>1</sup>, Ming HU<sup>3</sup>

(1. 江苏省中医药研究院 江苏省现代中药制剂工程技术研究中心, 江苏 南京 210028;

2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 3. University of Houston, USA)

**摘要:** Caco-2 细胞模型作为 ADME/Tox 研究平台中肠吸收模型之一, 已广泛用于药物动力学研究, 可通过体外试验预测药物在体内的吸收和代谢, 阐明药物在体内的吸收机制、毒性、药物吸收过程中的相互作用、药物的化学结构和体内转运关系以及药物代谢稳定性等。以黄酮类成分为代表, 介绍 Caco-2 细胞模型在中药有效成分吸收代谢机制研究方面的应用进展。

**关键词:** Caco-2 细胞模型; ADME/Tox; 黄酮类化合物; 吸收; 代谢

**中图分类号:** R285.51

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2007)06-0938-04

### Advances in studies on Caco-2 cell culture model and its mechanism of flavonoid metabolism

ZHAO Yan-hong<sup>1,2</sup>, JIA Xiao-bin<sup>1,2</sup>, CHEN Yan<sup>1</sup>, Ming HU<sup>3</sup>

(1. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Engineering and Technology Research Center for Modern Chinese Pharmaceutical Preparation, Nanjing 210028, China; 2. School of Pharmacy,

Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 3. University of Houston, USA)

**Key words:** Caco-2 cell culture model; ADME/Tox; flavonoids; absorption; metabolism

ADME/Tox 是指药物的吸收 (absorption)、分配 (distribution)、代谢 (metabolism)、排除 (elimination/excretion)、毒性 (toxicity) 以及药物-药物相互作用 (drug-drug interaction)。Caco-2 细胞单层转运模型作为 ADME/Tox 的典型方法之一, 是被美国 FDA 批准的一个药物吸收模型<sup>[1,2]</sup>, 已经有人使用该模型进行了大量的药物作用机制研究。

从传统药物中提取的有效成分是一个复杂的体系, 将 Caco-2 细胞单层转运模型用于传统药物有效成分的研究中, 并利用该模型在细胞水平上研究这些成分的 ADME/Tox, 为研究药物的体外药物动力学提供科学的载体。

#### 1 Caco-2 细胞模型及其基本特点

Caco-2 细胞来源于人体结肠腺癌细胞 (human colon carcinoma cell line), 其结构和生化作用类似于人小肠上皮细胞, 含有与小肠刷状缘上皮相关的酶系。由于其同源性好, 生命力强, 是最近十几年来国外广泛采用的一种研究药物小肠吸收的体外模型, 应用于体外药物分子肠吸收的研究<sup>[3]</sup>。

利用 Caco-2 细胞单层在细胞水平研究药物小肠的吸收代谢已成为预测药物在人体小肠吸收以及药物转运机制研

究的标准筛选工具。在 Caco-2 细胞试验中, 将被测物质加入到每个细胞单层的顶侧或底侧, 以模拟化合物穿过小肠上皮细胞时的流入和流出。

对口服给药后人体的吸收情况与 Caco-2 细胞单层中的药物被动通透性的相关性研究表明, 细胞单层有可能被用于研究存在潜在吸收的药物。在 Caco-2 细胞单层中, 完全被吸收的药物的通透系数较高 ( $P_{app} > 1 \times 10^{-6}$  cm/s), 而吸收不完全的药物的通透系数则偏低 ( $P_{app} < 1 \times 10^{-7}$  cm/s)。更多的研究显示, 在复杂的吸收模型中 (如在体灌注模型), 药物吸收程度的试验结果与 Caco-2 细胞单层研究结果相一致, 表明 Caco-2 细胞单层可用于研究药物的吸收性质。

因此, 体外 Caco-2 细胞模型在药物吸收代谢中的主要应用包括: ①用于新药通透性的高通量筛选; ②研究口服药物在小肠的吸收渗透性和吸收转运机制; ③研究口服药物在小肠的限速因素; ④研究肠吸收促进剂的机制和毒性; ⑤用于评价前体药物口服吸收的情况; ⑥研究药物吸收代谢过程中的相互作用; ⑦研究药物在 Caco-2 细胞模型中的代谢。Caco-2 细胞模型的主要优点: 省时; 可测定药物的细胞摄取及跨膜转运; Caco-2 细胞内有药物代谢酶, 可在有代谢状况

收稿日期: 2006-11-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572372); 江苏省国际科技合作计划项目 (BZ2006059); 江苏省中医药局科研基金项目 (H05120)

作者简介: 赵艳红 (1980—), 女, 河南驻马店人, 江苏大学 2004 级硕士研究生, 研究方向为中药制剂研究。

Tel: (025) 85637809 E-mail: zhaoyhg@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 贾晓斌 Tel: (025) 85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

下测定药物的跨膜转运;Caco-2 细胞与肠上皮近似;易于培养且生命力强;其同源性好;可用于区分肠腔内不同吸收途径的差别。但Caco-2 细胞模型也有一定的缺点:缺少肠壁的黏液层;缺少细胞异质性(单一细胞构成);缺少部分代谢酶;屏障特性与结肠上皮细胞类似,而与小肠上皮细胞有一定差别。但大量的研究表明,Caco-2 细胞模型适用于新药开发的早期阶段,用来研究药物的吸收过程。

## 2 Caco-2 细胞模型的建立及确认

2.1 Caco-2 细胞的培养<sup>[4]</sup>:Caco-2 细胞于含 FBS(10%)、L-谷氨酸盐(1%)、青霉素( $1 \times 10^4$  U/mL)、链霉素(100  $\mu$ g/mL)的 DMEM 培养液(pH 7.2)中培养,隔 1 d 更换 1 次培养液,用 Hanks 平衡盐溶液(不含钙和镁 HBSS-CMF)洗 3 次,用含 0.25%胰蛋白酶的 1 mmol/L EDTA 液消化细胞混悬在 DMEM 中,接种在 Transwells(为一种具有 0.3  $\mu$ m 孔径的碳酸聚酯膜,起支持 Caco-2 单层细胞的作用)上,接种密度为  $1 \times 10^5$  个细胞/cm<sup>2</sup>。

2.2 Caco-2 细胞单层完整性评价:Caco-2 细胞单层的完整性可以下面几个指标检验:①细胞形态学检查(用电子显微镜或光学倒置显微镜检查小肠微绒毛结构及细胞间紧密连接);②在单细胞层培养的不同阶段,测定碱性磷酸酶的活性;③Caco-2 单细胞层的跨膜电阻(trans epithelial electrical resistance, TEER);④漏出标志物被动扩散的跨膜通量(通常用甘露醇、荧光黄、菊粉、聚乙二醇 4000 等荧光或放射性标记物);⑤Caco-2 细胞的胞饮功能(用辣根过氧化物酶测定)。

在细胞培育 19~21 d,单层的跨膜电阻约为  $2\ 600\ \Omega \cdot \text{cm}^2$ ,细胞密度约为  $1.0 \times 10^5/\text{cm}^2$ ,此时 Caco-2 细胞单层对漏出标志物是不渗透的,可以在这段时间进行药物的跨膜转运实验。

## 3 Caco-2 细胞模型对黄酮类成分吸收代谢的研究

目前,黄酮类化合物吸收机制的研究是 Caco-2 细胞模型在中药吸收方面研究的热点之一。在转运研究中转运机制及转运部位的研究,对黄酮类化合物有较多的报道。不同黄酮类化合物其吸收转运机制有很大的差异<sup>[5~7]</sup>。

3.1 黄酮类化合物在 Caco-2 细胞模型中的吸收代谢机制研究:Hu 等<sup>[5]</sup>研究了芹菜素在 Caco-2 细胞模型中的转运机制。结果表明,芹菜素的大多数代谢产物是以硫酸盐或葡萄糖醛酸化形式存在,仅有一小部分是原形被代谢,硫酸盐和葡萄糖醛酸化代谢产物的形成速率比其排除速率分别高 4~6 倍和 2.5~6 倍。多药耐药关联蛋白 MRP 抑制剂和有机阴离子转运载体 OAT 抑制这些亲水性Ⅱ相代谢产物的排除。

在 Caco-2 细胞模型中,黄酮类物质 5,7-二羟基黄酮可产生硫酸盐化和葡萄糖醛酸化两种形式的代谢结合物。Galijatovic 等<sup>[8]</sup>发现 5,7-二羟基黄酮硫酸盐结合物的产生速度是其葡萄糖醛酸化结合物的 2 倍,表明硫酸盐化是其小肠代谢的主要途径。

茶叶中的黄酮类化合物表儿茶酸具有抗癌活性。Vaidyanathan 等<sup>[9]</sup>采用 Caco-2 单细胞模型研究茶叶中表儿茶酸的吸收机制,试验结果显示,表儿茶酸在代谢过程中存

在两种极性代谢产物,采用 HPLC 二级阵列管检测确定为两种硫酸盐结合物,有机阴离子转运载体 MRP2 能抑制这两种代谢产物的转运。

Middleton 等<sup>[10]</sup>研究发现,某食物中具有抗肿瘤活性的黄酮类化合物能迅速从细胞 AP 侧到达 BL 侧,或从 BL 侧进入 AP 侧,转运速度是苯丙胺及芳香氨基酸的 5 倍,该黄酮在细胞内发生累积,在缓冲转运液中用钾离子代替钠离子不影响其转运,但是降低孵育温度则明显降低其转运速率。加入其他的一些黄酮类化合物也不影响其转运,说明该黄酮为扩散转运机制,其抗肿瘤活性与该黄酮在肠细胞内的积累有关。

3.2 黄酮醇类化合物在 Caco-2 细胞模型中的吸收代谢研究:诸敏等<sup>[11]</sup>进行了银杏黄酮槲皮素、异鼠李素和山柰酚的体外代谢研究,试验结果显示银杏黄酮的 3 种苷元中槲皮素的代谢能力最强。Richard 等<sup>[7]</sup>采用 Caco-2 细胞模型研究了槲皮素的吸收转运,结果显示,槲皮素在 Caco-2 细胞模型中能够很快被吸收。

3.3 异黄酮类化合物在 Caco-2 细胞模型中的吸收代谢机制研究:Liu 等<sup>[12]</sup>利用 Caco-2 细胞模型对金雀花异黄酮等进行研究,发现大多数异黄酮类化合物在体内水解成黄酮苷类后被吸收进入人体产生效应,且水解作用可被糖苷酶抑制剂葡萄糖酸内酯抑制。Oitate 等<sup>[13]</sup>的研究发现,染料木黄酮在 Caco-2 细胞模型中的转运主要是 AP 侧到 BL 侧,细胞间转运随其浓度的改变可以达到平衡,而且受温度影响,加入其他黄酮类化合物如芦丁、槲皮素、儿茶素和表儿茶素能抑制染料木黄酮的转运。Chen 等<sup>[14]</sup>采用 Caco-2 细胞模型研究了染料木黄酮及其 5 种结构类似物结构的改变对其肠吸收分布的影响,阐述了二相异黄酮代谢产物的转运机制。试验结果显示,7 位羟基是葡萄糖醛酸化代谢的主要部位,而 4' 位羟基是硫酸盐化代谢的主要部位。染料木黄酮、大豆黄酮、大豆黄素、芒柄花黄素和樱黄素的葡萄糖醛酸化代谢产物主要外排至 BL 侧,而鸡豆黄素、大豆黄酮、芒柄花黄素和樱黄素的硫酸化代谢产物主要外排至 AP 侧。这几种异黄酮的极性代谢产物的排泄受 MRP 和 OAT 的抑制。

肠细胞代谢及肠内代谢过程中,许多中药有效成分不能或很少直接吸收入血,影响了生物利用度,但也有很多有效成分的生物利用度低不是吸收而是肠代谢问题。有研究应用 Caco-2 细胞膜模型和大鼠在体肠灌流模型研究了染料木黄酮的渗透。结果表明,染料木黄酮及其类似物在肠道及细胞模型中都有很好的吸收,其生物利用度低的原因不是吸收问题,而主要是因为肠内强烈的Ⅱ相代谢。

3.4 黄酮苷及相应苷元在 Caco-2 细胞模型中的吸收代谢机制研究:Richard 等<sup>[7,15]</sup>采用 Caco-2 细胞模型研究了 P-糖蛋白(P-gp)在槲皮素及 4'-葡萄糖槲皮素苷、3,4'-葡萄糖槲皮素苷的转运过程中的作用,研究结果显示,槲皮素能够很快被吸收,而 4'- $\beta$ -槲皮素葡萄糖苷不能通过 Caco-2 细胞单层膜,其外排呈饱和过程,其吸收可能需要特殊转运子的存在。在转运子抑制剂存在的情况下,采用免疫荧光共聚焦显微镜观察亚细胞膜的部位存在多药耐药蛋白 MRP1 和

MRP2的作用。结果表明,这一外排过程不能被P-gp抑制剂维拉帕米抑制,但却能被MRP抑制剂MK571竞争性抑制。说明槲皮素4'-葡萄糖苷在Caco-2细胞模型中的外排是由MRP介导的,表明了MRP在转运中的作用。同时服用MRP抑制剂对提高该化合物的口服吸收程度可能有帮助。Wells等<sup>[16]</sup>的研究显示出染料木黄酮能快速穿过Caco-2单细胞层,从AP侧转运至BL侧,而7-葡萄糖苷染料木黄酮不能被吸收。

#### 4 Caco-2细胞模型对黄酮类成分相互作用的研究

中药化学成分在体内的协同作用建立在有效成分或有效部位吸收的基础上,尽管这些成分或部位可能在肠道吸收过程中发生有利的或不利的相互作用,然而也正因为这些相互作用改变了这些有效成分的吸收性质,产生了药效的协同。通过对中药成分或部位的生物药剂学分类研究,结合相互作用研究,可以直接阐明某中药成分或部位本身在吸收代谢过程中的作用机制。

4.1 利用Caco-2细胞模型研究黄酮类成分之间的相互作用:Jia等<sup>[17]</sup>通过大鼠在体肠灌流、Caco-2细胞模型及微粒体实验研究了酶转运载体对鸡豆黄素和芒柄花黄素在代谢过程中的相互影响以及它们Ⅱ相代谢产物的排除。在大鼠肠灌流试验中,将两种异黄酮化合物分别单独进行试验时,芒柄花黄素的代谢产物比鸡豆黄素的代谢产物多;将两种化合物配制成混合物再进行试验时则得出了相反的结论,即鸡豆黄素的代谢产物比芒柄花黄素的代谢产物多。大鼠在体肠灌流试验和微粒体试验结果均显示出鸡豆黄素的葡萄糖醛酸化比芒柄花黄素快,但是二者在肠微粒体中葡萄糖醛酸化均比其在肝微粒体中的葡萄糖醛酸化快。在Caco-2细胞模型中,鸡豆黄素和芒柄花黄素都能很快被吸收并形成代谢产物,代谢结合物可以排出至AP侧和BL侧,芒柄花黄素代谢产物比鸡豆黄素代谢产物排除快。当鸡豆黄素和芒柄花黄素混合物用于Caco-2实验时,鸡豆黄素代谢产物比芒柄花黄素代谢产物排除快。从中可以得出酶转运载体在肝肠循环中能调节异黄酮类物质的分布并能控制其代谢产物的排除。

Paivi等<sup>[18]</sup>研究了黄酮类物质与没食子酸酯的膜转运及其对膜的亲和作用。研究发现,烷基链长、羟基取代、分子构象及结构都将极大地影响物质在细胞中的转运和亲和性质。

4.2 利用Caco-2细胞模型研究黄酮类成分与其他类成分的相互作用:Chen等<sup>[19]</sup>用雌性大鼠肝微粒体研究了由细胞色素P450介导的他莫昔芬和异黄酮在代谢过程中的相互作用,使用标准动力学分析、前孵化处理及P450选择性抗氧剂以确定异黄酮对 $\alpha$ -羟泰米芬抑制作用的机制。实验结果显示,通过代谢过程中的相互作用,染料木黄酮及其类似物能降低他莫昔芬的副作用,细胞色素P450同工酶CYP1A2能抑制 $\alpha$ -羟泰米芬的生成。

雷洛昔芬是一种选择性雌激素受体。Jeong等<sup>[20]</sup>研究了雷洛昔芬在Caco-2细胞模型中的代谢及转运机制,结果显示,雷洛昔芬及其代谢结合物(有硫酸盐化结合物和葡萄糖醛酸化结合物两种形式)在Caco-2单层细胞中的排除受

MRP和OAT的抑制。进一步研究了雷洛昔芬的吸收代谢机制及其与黄酮类化合物在吸收过程中存在的相互作用。在Caco-2细胞模型试验中,芹菜素能降低AP侧雷洛昔芬硫酸盐化结合物浓度,而对BL侧雷洛昔芬葡萄糖醛酸化结合物无影响。染料木黄酮使雷洛昔芬的吸收速率加倍,而对雷洛昔芬的渗透性无明显影响,降低雷洛昔芬硫酸盐化结合物的排除速率。芹菜素对雷洛昔芬硫酸盐化结合物比对雷洛昔芬葡萄糖醛酸化结合物排除的抑制性强,这可能是由于芹菜素对雷洛昔芬硫酸盐化结合物的形成和排除均有抑制作用,而对雷洛昔芬葡萄糖醛酸化结合物主要表现在对其排除的抑制性。因此,雷洛昔芬与不同的黄酮类化合物在吸收代谢过程中存在不同程度的相互作用。在代谢酶和转运载体的调节作用下,芹菜素和染料木黄酮能通过影响雷洛昔芬的Ⅱ相代谢和抑制雷洛昔芬、雷洛昔芬结合代谢产物的排泄来影响其吸收代谢及排除。

王汝涛等<sup>[21]</sup>用大鼠肝微粒体研究染料木黄酮代谢的酶动力学,探讨CYP酶的选择性抑制对其代谢的影响。结果显示,CYP1A2抑制剂吡喃茶碱可以显著抑制染料木黄酮的代谢,使染料木黄酮的代谢速率下降。表明CYP1A2参与了染料木黄酮的代谢,CYP1A2抑制剂可能会与染料木黄酮在代谢过程中发生相互作用,从而降低染料木黄酮的代谢速率。

诸敏等<sup>[11]</sup>进行了银杏黄酮槲皮素、异鼠李素和山柰酚的体外代谢研究,试验结果显示,在银杏黄酮的3种苷元中槲皮素的代谢能力最强;硝苯地平、依普黄酮和普罗帕酮等对槲皮素、异鼠李素和山柰酚的葡萄糖醛酸反应均有不同程度的抑制作用;普罗帕酮与银杏黄酮之间的代谢性相互作用很弱,而硝苯地平能抑制银杏黄酮的代谢,导致银杏黄酮血药浓度升高。

#### 5 结语

Caco-2细胞模型作为口服药物的早期筛选工具,有其自身的优势。具有较好的体外实验重现性,条件易控制,与动物实验相比更省时和更经济,可测定药物的细胞摄取及跨膜转运,能基本满足进行多种胃肠道吸收机制研究的需要。它可在细胞水平上提供药物分子透过小肠黏膜的吸收、代谢、转运的综合信息,设计较高生物利用度和口服药物或制剂,并对其安全性进行评估。

传统药物(无论是单方还是复方)物质基础和作用机制研究是实现传统药物科学化和现代化的关键。由于采用体内实验测定药物的吸收代谢的性质非常复杂、代价昂贵;对于动物实验普遍的观点认为,由于不同物种对药物代谢的多样性,依据动物实验数据很难准确估计药物分子在人体内的代谢性质。因此,为了便于筛选药物,体外模型实验就显得尤为重要。Caco-2细胞模型对药物及多种药物间的吸收代谢机制的研究有着独特的优势,相信该模型将越来越多地应用到中药吸收代谢机制的研究之中。

#### References:

- [1] Noureddine N, Zerrouk N, Nicolis I, *et al.* Characterization of the absorption of the ophylline from immediate and controlled-released dosage forms with a numerical approach using the *in vitro* dissolution-permeation process using Caco-

- 2 cells [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2005, 31(4): 397-404.
- [2] Gao J, Hugger E D, Beck-Westermeyer M S, et al. *Current Protocols in Pharmacology Estimation of Intestinal Mucosal Permeation of Compounds Using Caco-2 Cell Monolayers* [M]. New York: John Wiley Sons, Inc, 2000.
- [3] Walgren R A, Karnaky K J, Lindenmayer G E, et al. Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'- $\beta$ -glucoside across human intestinal Caco-2 cells monolayers by apical multidrug resistance associated protein-2 [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2000, 37(5): 325.
- [4] Hu M, Chen J, Tran D. The Caco-2 cell monolayers as an intestinal metabolism model: metabolism of dipeptide Phe-Pro [J]. *J Drug Target*, 1994, 2(1): 79-89.
- [5] Hu M, Chen J, Lin H M. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: mechanistic studies of disposition of apigenin in the Caco-2 cell culture model [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2003, 307(1): 314-321.
- [6] Chen J, Lin H M, Hu M. Metabolism of flavonoids via enteric recycling: Role of intestinal disposition [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2003, 304(3): 1228-1235.
- [7] Richard A W, Walle U K, Walle T. Transport of quercetin and its glucosides across human intestinal epithelial Caco-2 cells [J]. *Biochem Pharm*, 1998, 55: 1721-1727.
- [8] Galijatovic A, Otake Y, Walle U K, et al. Induction of UDP-glucuronosyl transferase UGT1A1 by the flavonoid chrysin in Caco-2 cells-potential role in carcinogen bioinactivation [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(3): 374-379.
- [9] Vaidyanathan J B, Walle T. Transport and metabolism of the tea flavonoid(-)epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2 [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(10): 1420-1425.
- [10] Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides T C. The effects of plant flavonoids of mammalian cells; implications for inflammation, heart disease, and cancer [J]. *Am Soc Pharm Expe Ther*, 2000, 52(4): 673-751.
- [11] Zhu M, Yao T W, Zeng S. Glucuronidation and *in vitro* interaction of Ginkgo flavonoids with other drugs [J]. *J Zhejiang Univ: Med Sci* (浙江大学学报:医学版), 2004, 33(1): 15-20.
- [12] Liu Y, Hu M. Absorption and metabolism of flavonoids in the Caco-2 cell culture model and a perfused rat intestinal model [J]. *Drug Metab Disp*, 2001, 30(4): 370.
- [13] Oitate M, Nakaki R, Koyabu N, et al. Transcellular transport of genistein, a soybean-derived isoflavone, across human colon carcinoma cell line (Caco-2) [J]. *Biopharm Drug Disp*, 2001, 22(1): 23-29.
- [14] Chen J, Lin H M, Hu M. Absorption and metabolism of genistein and its five isoflavone analogs in the human intestinal Caco-2 model [J]. *Cancer Chem Pharm*, 2005, 55: 159-169.
- [15] Richard A W, Karl J R, George E L, et al. Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'- $\beta$ -glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein2 [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2000, 294(3): 830-836.
- [16] Wells U K, French K L, Walgren R A, et al. Transport of genistein-7-glucoside by human intestinal Caco-2 cells: potential role for MRP2 [J]. *Res Comm Mole Pathol Pharm*, 1999, 103(1): 45-56.
- [17] Jia X B, Chen J, Lin H M, et al. Disposition of flavonoids via enteric recycling: enzyme-transporter coupling affects metabolism of biochanin A and formononetin and excretion of their phase II conjugates [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2004, 310(3): 1103-1113.
- [18] Paivi T, Leena L, Anna G, et al. Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 425(2): 193-199.
- [19] Chen J, Steven C H, Joshua F A, et al. Potential beneficial metabolic interactions between tamoxifen and isoflavones via cytochrome P450-mediated pathways in female rat liver microsomes [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(11): 2095-2104.
- [20] Jeong E J, Lin H M, Hu M. Disposition mechanisms of Raloxifene in the human intestinal Caco-2 model [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2004, 310(1): 376-385.
- [21] Wang R T, Zhou S Y, Mei Q B, et al. Enzyme kinetics of genistein metabolism in rat liver microsomes [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2005, 10(3): 294-297.

## 银杏内酯的生物合成途径及生物技术研究进展

刘万宏, 陈敏, 廖志华\*, 龚一富

(西南大学生命科学学院 三峡库区生态环境教育部重点实验室, 重庆 400715)

**摘要:** 银杏内酯因其特殊的血小板活化因子拮抗作用成为当今天然产物研究的热点。综述了银杏内酯的合成部位、生物合成途径及途径上已知的酶和基因; 利用银杏愈伤组织和细胞悬浮培养生产银杏内酯的方法; 前体饲喂提高银杏内酯产量和通过银杏遗传转化获取高产量银杏内酯的优质药源等相关研究。最后提出代谢工程策略是可能解决银杏内酯药源缺乏的理想途径。

**关键词:** 银杏内酯; 生物合成; 悬浮培养; 遗传转化; 前体饲喂

**中图分类号:** R282.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2007)06-0941-05

### Advances in studies on biosynthetic pathway and biotechnology of ginkgolides

LIU Wan-hong, CHEN Min, LIAO Zhi-hua, GONG Yi-fu

(Key Laboratory of Eco-environments, Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education,

School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China)

**Key words:** ginkgolides; biosynthesis; suspension cultures; genetic transformation; precursor feeding

收稿日期: 2006-11-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 银杏内酯前体生物合成途径中关键酶基因的克隆与功能分析(30500303)

作者简介: 刘万宏(1979—)男, 江西峡江人, 研究方向为药用植物次生代谢工程。 E-mail: liuwanh@swu.edu.cn

\* 通讯作者 廖志华 Tel: (023)68367146 E-mail: zhiliao@swu.edu.cn

# Caco-2细胞模型及其对黄酮类成分作用机制研究进展

作者：赵艳红，贾晓斌，陈彦，Ming HU，ZHAO Yan-hong，JIA Xiao-bin，CHEN Yan，Ming HU

作者单位：赵艳红, 贾晓斌, ZHAO Yan-hong, JIA Xiao-bin(江苏省中医药研究院, 江苏省现代中药制剂工程技术研究中心, 江苏, 南京, 210028; 江苏大学药学院, 江苏, 镇江, 212013), 陈彦, CHEN Yan(江苏省中医药研究院, 江苏省现代中药制剂工程技术研究中心, 江苏, 南京, 210028; University of Houston, USA), Ming HU, Ming HU(University of Houston, USA)

刊名：中草药 **ISTIC PKU**

英文刊名：CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS

年，卷(期)：2007, 38(6)

被引用次数：5次

## 参考文献(21条)

- 1.Noureddine N;Zerrouk N;Nicolis I Characterization of the absorption of the ophylline from immediate and controlled-released dosage forms with a numerical approach using the in vitro dissolution-permeation process using Caco2 cells[外文期刊] 2005(04)
- 2.Gao J;Hugger E D;Beck-Westermeyer M S Current Protocols in Pharmacology Estimation of Intestinal Mucosal Permeation of Compounds Using Caco-2 Cell Monolayers 2000
- 3.Walgren R A;Karnaky K J;Lindenmayer G E Efflux of dietary flavonoid guercetin 4' -β-glucoside across human intestinal Caco-2 cells monolayers by apical multidrug resistance associated protein-2 2000(05)
- 4.Hu M;Chen J;Tran D The Caco-2 cell monolayers as an intestinal metabolism model:metabolism of dipeptide PhePro[外文期刊] 1994(01)
- 5.Hu M;Chen J;Lin H M Metabolism of flavonoids via enteric recycling:mechanistic studies of disposition of apigenin in the Caco-2 cell culture model[外文期刊] 2003(01)
- 6.Chen J;Lin H M;Hu M Metabolism of flavonoids via enteric recycling:Role of intestinal disposition [外文期刊] 2003(03)
- 7.Richard A W;Walle U K;Walle T Transport of quercetin and its glucosides across human intestinal epithelial Caco-2cells[外文期刊] 1998(10)
- 8.Galijatovic A;Otake Y;Walle U K Induction of UDP-glucuronosyl transferase UGT1A1 by the flavonoid chrysin in Caco-2 cells-potential role in carcinogen bioinactivation[外文期刊] 2001(03)
- 9.Vaidyanathan J B;Walle T Transport and metabolism of the tea flavonoid (-)epicatechin by the human intestinal cell line Caco-2[外文期刊] 2001(10)
- 10.Middleton E Jr;Kandaswami C;Theoharides T C The effects of plant flavonoids of mammalian cells:implications for inflammation,heart disease,and cancer 2000(04)
- 11.Zhu M;Yao T W;Zeng S Glucuronidation and in vitro interaction of Ginkgo flavonoids with other drugs[期刊论文]-浙江大学学报(医学版) 2004(01)
- 12.Liu Y;Hu M Absorption and metabolism of flavonoids in the Caco-2 cell culture model and a perfused rat intestinal model[外文期刊] 2001(04)
- 13.Oitate M;Nakaki R;Koyabu N Transcellular transport of genistein,a soybean-derived isoflavone,across human colon carcinoma cell line (Caco-2) 2001(01)

14. [Chen J;Lin H M;Hu M Absorption and metabolism of genistein and its five isoflavonone analogs in the human intestinal Caco-2 model](#)[外文期刊] 2005
15. [Richard A W;Karl J R;George E L Efflux of dietary flavonoid quercetin 4' - \$\beta\$ -glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein2](#)[外文期刊] 2000(03)
16. [Wells U K;French K L;Walgren R A Transport of genistein-7-glucoside by human intestinal Caco-2 cells:potential role for MRP2](#) 1999(01)
17. [Jia X B;Chen J;Lin H M Disposition of flavonoids via enteric recycling:enzyme-transporter coupling affects metabolism of biochanin A and formononetin and excretion of their phase II conjugates](#)[外文期刊] 2004(03)
18. [Paivi T;Leena L;Anna G Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles](#)[外文期刊] 2004(02)
19. [Chen J;Steven C H;Joshua F A Potential beneficial metabolic interactions between tamoxifen and isoflavones via cytochrome P450-mediated pathways in female rat liver microsomes](#)[外文期刊] 2004(11)
20. [Jeong E J;Lin H M;Hu M Disposition mechanisms of Raloxifene in the human intestinal Caco-2 model](#) [外文期刊] 2004(01)
21. [Wang R T;Zhou S Y;Mci Q B Enzyme kinetics of genistein metabolism in rat liver microsomes](#)[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2005(03)

#### 本文读者也读过(5条)

1. [鲁鑫焱. 蒋惠娣. 曾苏. LU Xin-yan. JIANG Hui-di. ZENG Su 黄酮类化合物在Caco-2细胞模型上的转运和代谢研究进展](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#)2006, 41(17)
2. [陈丙鑫. 李松林. 李萍. 张陆勇. CHEN Bing-Luan. LI Song-Lin. LI Ping. ZHANG Lu-Yong 黄酮类化合物在Caco-2细胞模型中的吸收规律](#)[期刊论文]-[中国天然药物](#)2006, 4(4)
3. [裴利宽. 郭宝林. PEI Li-kuan. GUO Bao-lin 黄酮类化合物吸收和代谢研究进展](#)[期刊论文]-[中国药学杂志](#) 2006, 41(8)
4. [关溯. 陈孝. 黄民 Caco-2细胞模型--药物吸收研究的有效"工具"](#)[期刊论文]-[中国药理学通报](#)2004, 20(6)
5. [张国辉. 马辰 黄酮类化合物药动学研究进展](#)[期刊论文]-[中草药](#)2004, 35(5)

#### 引证文献(5条)

1. [冯飞飞. 张典瑞 口服药物吸收模型的研究进展](#)[期刊论文]-[中国生化药物杂志](#) 2009(5)
2. [王玉秀. 贾金萍. 王玉璧. 秦雪梅 Caco-2细胞模型比较黄芩苷和黄芩苷滴丸在小肠的吸收](#)[期刊论文]-[中国药物应用与监测](#) 2010(6)
3. [谭晓斌. 贾晓斌. 陈彦. 刘中秋. HU Ming 从肠吸收屏障网络进行中药基础研究的思路及探索](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2009(10)
4. [谢艳兰. 郭昊蔚. 郑溪慕. 须海荣. Wilfried Andlauer. Agnieszka Kosi\(n\)ska Caco-2细胞模型在茶叶生物活性成分研究中的应用](#)[期刊论文]-[茶叶科学](#) 2012(6)
5. [赵静. 梁爱华 Caco-2细胞模型及其在中药吸收转运研究中的应用](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2009(5)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zcy200706056.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200706056.aspx)