

综述

外排转运体和代谢酶与黄酮的相互作用及其对黄酮肠吸收影响的研究进展

王亚之, 欧喜笑, 郑颖*

(澳门大学中华医药研究院, 中国 澳门)

摘要: 黄酮类化合物大量存在于植物界中, 具有广泛的药理作用, 可预防及治疗癌症、心脑血管疾病、骨质疏松等。口服给药后, 大量黄酮类化合物存在生物利用度低的现象。国内外诸多学者对其吸收代谢机制进行了研究。研究表明, 肠上皮细胞的 ATP2 依赖性外排转运体如 P2 糖蛋白(P2gp)、多药耐药相关蛋白2(MRP2)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和细胞内的 β 相代谢酶(UGT 等)是影响黄酮肠吸收的主要因素。综述近年来外排转运体和代谢酶对黄酮类化合物肠吸收影响的研究概况, 包括 ATP2 依赖性外排转运体与代谢酶的协同作用, 黄酮类化合物对二者功能的调节作用等, 以期为提高黄酮的生物利用度和临床合理利用提供理论依据。

关键词: 黄酮; ATP2 依赖性外排转运体; P2 糖蛋白(P2gp); 多药耐药相关蛋白(MRPs); 乳腺癌耐药蛋白(BCRP); 细胞色素 P450

中图分类号: R283.3; R285.61

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)10-1659-05

Advances in studies on effects of interactions between flavonoids with efflux transporter and metabolic enzymes on intestinal absorption of flavonoids

WANG Ya2zhi, AO Hei Sio, ZHENG Ying

(Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau SAR, China)

Key words: flavonoids; ATP2 binding cassette transporter; P2 glycoprotein (P2gp); multidrug resistance related proteins (MRPs); breast cancer resistance protein (BCRP); cytochrome P450

黄酮是一类结构相关的多酚类化合物, 泛指由两个具有酚羟基的芳香环(A和B)通过中央三碳链相互连接而成的一系列化合物^[1]。黄酮广泛存在于天然植物中, 具有抗癌、抗血管新生、抗氧化等作用^[2]。但口服给药后, 大量黄酮类化合物存在生物利用度低的现象。研究表明, 肠上皮细胞的 ATP2 依赖性外排转运体和细胞内 β 相代谢酶是影响黄酮吸收的主要因素。本文将对近年来外排转运体和代谢酶对黄酮类化合物肠吸收的影响进行综述。

1 黄酮类药物肠吸收机制

小肠是人体营养、电解质、水分和药物吸收的主要场所。一般来说, 药物肠吸收的途径主要有3种: 被动跨膜扩散(transcellular passive diffusion), 即药物通过肠上皮细胞进入血液; 被动跨细胞旁路扩散(paracellular passive diffusion), 即药物通过细胞间紧密连接(tight junction)进入血液; 载体介导转运(carrier-mediated transport), 即药物通过位于顶侧膜以及基底膜的载体被吸收。其中, 第1种途径是药物通过肠上皮细胞的主要途径。

一般认为, 黄酮苷类相对分子质量比较大, 水溶性和脂溶

性都不好, 很难靠被动扩散透过小肠上皮细胞。因此, 黄酮苷需要先被位于肠细胞、肠腔内的酶或肠道菌群代谢成为苷元才能被吸收。目前, 黄酮苷类在吸收机制方面主要有以下几种可能性: (1) 主动转运, 即位于小肠肠壁上皮细胞膜上的 Na⁺ 依赖葡萄糖转运载体(sodium dependent glucose transporter, SGLT)有可能介导黄酮的转运过程。但现阶段研究中只有报道槲皮素242B葡萄糖苷和槲皮素23葡萄糖苷的吸收与 SGLT1 有关^[3], 其他黄酮都暂无报道。(2) 水解成苷元后再被吸收。如哺乳动物小肠绒毛边缘的乳糖酶(lactase phlorizin hydrolase, LPH)可参与水解黄酮苷类化合物^[4]; 肠道内的菌群也可以将黄酮苷水解为游离的黄酮苷元。黄酮苷元经被动扩散进入肠细胞后, 可能在肠细胞中与葡萄糖醛酸或硫酸结合为 β 相代谢物, 而这些代谢物往往又是外排转运蛋白 P2 糖蛋白(P2 glycoprotein, P2gp)与多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance related protein 2, MRP2)等的底物, 容易被外排回肠腔, 从而降低其生物利用度。

2 ATP2 依赖性外排转运体

人体内有各种各样的药物转运体来控制化合物的吸收、

* 收稿日期: 200905214

基金项目: 澳门特别行政区科学技术发展基金(008/2007/A1)

作者简介: 王亚之(1985), 女, 中药学硕士, 研究方向为药物代谢动力学。E2mail: tinkywinkysoda@163.com

* 通讯作者 郑颖 E2mail: yzheng@umac.mo

分布、代谢和排泄。在这些转运体中,由于涉及多药耐药(multidrug resistance, MDR), ATP2依赖性外排转运体[ATP2binding cassette (ABC) transporter], 如P2gp、MRPs和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)等引起了广泛的关注。

2.1 P2糖蛋白(P2gp/MDR1/ABCB1): P2gp是最早由Juliano和Ling发现的外排转运体。P2gp含有1280个氨基酸,相对分子质量为 1.7×10^5 。其分子结构由两个同源部分组成,每个同源部分有6个跨膜区域和1个具有ATP酶活性的核苷酸结合域,两个同源部分由多肽链接头连接。P2gp高度表达在各种实体肿瘤如结肠癌,显示P2gp在癌症治疗中的重要作用。此外,P2gp还存在于正常人体组织:高度表达在肾和肾上腺,中度表达在肝、小肠、结肠和肺,低度表达在脑、前列腺、皮肤、脾、心脏、骨骼肌、胃和卵巢。P2gp主要介导药物进入肠腔、胆汁、尿和血液的正常分泌功能,是血脑屏障、血睾屏障和胎盘屏障的一部分,并将毒物从细胞内排出细胞外,保护组织免受毒物的危害;而表达于肝细胞的胆管侧细胞膜和肠上皮细胞侧面膜的P2gp可使药物从肝细胞进入胆汁,或者将毒物从肠上皮细胞外排回肠腔,从而限制了药物的吸收。

P2gp主要分布在小肠的顶侧膜一侧,具外排作用是造成黄酮化合物生物利用度低的原因之一。Wang等^[5]以转染P2gp基因的Bcap37/MDR1细胞为模型,考察了P2gp对银杏叶提取物中重要黄酮类成分槲皮素(quercetin)、山奈酚(kaempferol)和异鼠李素(isorhamnetin)肠吸收透过的影响。结果显示,当加入P2gp抑制剂维拉帕米后,以上3种黄酮的转运明显增加,说明P2gp外排泵是限制银杏叶中黄酮成分生物利用度的原因之一。

P2gp的底物很广泛,大部分P2gp底物是结构和药理活性不相关的亲脂性、中性或弱碱性化合物^[6]。天然产物中存在的P2gp底物/抑制剂最常见的是黄酮^[7]。越来越多的研究指出,很多黄酮可与P2gp结合而抑制P2gp介导的转运。这些黄酮包括染料木素(genistein)^[8]、鹰嘴豆芽素A(biochanin A)、根皮素(phloretin)、水飞蓟素(silymarin)^[9]、白杨黄素(chrysin)、橙皮素(hesperetin)、柚皮素(naringenin)^[10]、绿茶多酚表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate)、儿茶素没食子酸酯(catechin gallate)和表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)等^[11]。如在Caco2细胞模型上,100 μmol/L的儿茶素没食子酸酯可以提高长春碱的蓄积量2.2倍,提示儿茶素没食子酸酯可有效地抑制P2gp的外排作用^[11]。在功能调节方面,黄酮除作为ABC转运体的底物或抑制剂外,还有调节P2gp表达的功能。Katrin Lohner用Western Blotting的方法检测P2gp在Caco2细胞上的表达,发现圣草酚(eriodictyol)、杨梅素(myricetin)、紫杉叶素(taxifolin)、柚皮素(naringenin)、忽布素(isorhamnetin)、EGCG、大豆黄酮(daidzein)、儿茶素(catechin)、染料木素(genistein)、白杨黄素、槲皮素、花青素(cyaniding)均可两倍以上增加P2gp在肠上皮细胞的表

达^[12]。流式细胞仪测定的结果也证实了这一点,加入杨梅素、紫杉叶素、忽布素、染料木素、白杨黄素、槲皮素、花青素和芹菜素等之后,可以明显提高细胞的相对荧光强度。在体内模型中,大鼠口服给药400 mg/kg的黄酮4周,处死后取小肠切割成肠段进行Western blotting实验,结果表明,黄酮可增加P2gp在大鼠各个肠段的表达。其中,黄酮对空肠段的P2gp的表达影响最明显,可提高其56%,而对十二指肠、回肠和结肠的表达分别提高36%、28%、10%。

2.2 多药耐药相关蛋白2(MRP2/ABCC2): Jasen等人于1993年首先发现MRP2在肝细胞担任着有机阴离子转运体的功能,因此MRP2又被看作为小管多选择性有机阴离子转运体(canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT)。2003年首次从大鼠肝细胞中把MRP2克隆出来。分子鉴定显示MRP2由1545个氨基酸组成,相对分子质量为 1.9×10^5 ,其分子结构包含17个跨膜区和2个核苷酸结合域。MRP2广泛地表达于各种癌细胞如肝癌中,与多种抗癌药物的多药耐药有关。此外,MRP2在各种的正常组织中表达,主要表达在肝、肠和肾,而且是位于这些组织中的顶侧膜,因此预期MRP2可限制底物的口服生物利用度和促进底物的胆汁及肝排泄。

MRP2主要是有机阴离子的载体,许多阴离子两性物质都是其底物,包括谷胱甘肽结合物、葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物等。Leukotrienes C4(LTC4)^[13]、表儿茶素(epicatechin)^[14]、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate)^[15]、染料木素2-O-葡萄糖苷(genistein-2-O-glucoside)^[16]、槲皮素-4-O-葡萄糖苷(quercetin-4-O-glucoside)^[17]和根皮苷(phloridzin)^[18]的转运都与MRP2相关。白杨黄素(chrysin)的代谢物葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物也都是MRP2的底物^[9]。Vaidyanathan等^[15]考察了MRP2抑制剂MK571对表儿茶素没食子酸酯在CHO、Caco2、MDCK-0、MDCK-02MRP2细胞摄取和转运过程的影响。在CHO细胞的摄取实验中,表儿茶素没食子酸酯在加入50 μmol/L MK571后摄取量有明显增加,摄取量由(849 ± 251) pmol/mg增加到(14951 ± 566) pmol/mg。在Caco2试验中,加入MK571后表儿茶素没食子酸酯的摄取量也由不含抑制剂组的(810 ± 141) pmol/mg增加至(1698 ± 308) pmol/mg; MDCK-0、MDCK-02MRP2细胞中随着MK571的加入,表儿茶素没食子酸酯摄取率也分别有相应提高^[15]。本实验室使用Caco2细胞模型研究淫羊藿中主要的活性成分黄酮吸收机制,结果发现有4种黄酮是经由被动跨细胞旁路,而另一种黄酮淫羊藿次苷(icaritin)是经由被动跨膜扩散进入细胞;而且淫羊藿次苷的外排同时涉及P2gp和MRP2,因此淫羊藿次苷很可能是P2gp和MRP2的共同底物。除了作为MRP2的底物,黄酮也可以竞争性抑制MRP2的活性。van Zanden等^[20]以MDCK-0细胞为模型,考察黄酮对MRP2介导的钙透过的影响,通过测定钙黄绿素的荧光强度来观察黄酮对MRP2的抑制作用,发现杨梅素(myricetin)和刺槐亭(robinetin)可显著地抑制MRP2的活性,使其活性降低50%,与MRP2经

典抑制剂环孢霉素抑制能力相似。

2.3 乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2): BCRP 是近年来从人乳腺癌细胞(MCF27)、人结肠癌细胞(S2M280)和人胎盘中鉴定出来的。分子鉴定显示 BCRP 由 655 个氨基酸组成, 相对分子质量为 7.2×10^4 , 只包含 6 个跨膜区域和 1 个核苷酸结合区域, 因此属于半 ABC 转运体, 而且要形成同型二聚体后才可发挥转运的功能。BCRP 广泛地表达于人体肿瘤, 与多药耐药有关。此外, BCRP 还高度表达于肝细胞小管膜、肠道上皮细胞的顶侧膜、乳房的管道和小叶、脑微血管的腔面和胎盘合体滋养层膜, 在内源性和外源性的化合物的处置和防止身体或某些组织暴露于这些毒物中起着关键作用^[21]。

BCRP 可将黄酮类药物外排回肠腔, 从而降低其生物利用度。以大鼠肠灌注实验对槲皮素吸收情况进行考察, 结果发现: 在 30 min 灌注后, 加入 BCRP1 专属性抑制剂 FTC, 槲皮素及其主要甲基化代谢产物异鼠李素的血浆浓度均高于对照组两倍, 说明抑制 BCRP1 可降低槲皮素及其代谢产物的外排, 进而说明 BCRP1 可将槲皮素外排回肠腔从而限制了药物的肠吸收^[21]。

BCRP 能识别相对亲水性的抗癌药物^[21]。在以往研究中, 在表达有 BCRP 的 MCF27 和 NC2H460 细胞, 一些黄酮类化合物可对 BCRP 介导的药物转运产生抑制作用。研究证明, 芹菜素(qpigenin)、鹰嘴豆芽素 A(biochanin A)、5, 7-二羟基黄酮、染料木素、山柰酚、橙皮素、柚皮素和水飞蓟素均能抑制 BCRP 介导的米托蒽醌转运^[24]。其中, 5, 7-二羟基黄酮和鹰嘴豆芽素抑制作用最强, 在 0.5 和 1 Lmol/L 时可增加米托蒽醌的聚积, 在 2.5 Lmol/L 时可增加米托蒽醌的细胞毒性。多种黄酮同时使用之间会产生协同效应, 增强对 BCRP 介导的药物转运的抑制作用^[25]。如以 BCRP 过度表达的 MCF27 细胞评价米托蒽醌的转运, 通过黄酮对转运体的抑制作用而增加米托蒽醌的透过, 从而增强其细胞毒性。研究结果表明, 相同浓度下多种黄酮混合物加入组比单个黄酮化合物加入组的米托蒽醌的细胞毒性明显增强, 且细胞毒性对黄酮加入的浓度有依赖性, 与黄酮对 BCRP 的抑制活性有关。

3 黄酮的 $\bar{N}$ 相代谢

细胞色素 P450 超家族是 $\bar{N}$ 相代谢酶中作用最显著的家庭, 其中 CYP1、CYP2 和 CYP3 家庭在代谢中担任最主要的作用。CYP3A4 和 CYP2C9 占了 CYP450 最高比例(80% 和 15%)。在肠吸收中, 50% 以上的药物的 $\bar{N}$ 相代谢与 CYP3A4 相关^[26, 27], CYP3A4 也是在 CYP450 代谢酶中代谢抗癌药物中最重要的酶。众所周知, $\bar{N}$ 相代谢最常见的药物代谢为氧化反应、还原反应和水解反应。而黄酮的化学结构中多含葡萄糖基, 易发生水解反应, 所以一些黄酮糖苷会在 $\bar{N}$ 相代谢过程中水解成为苷元。在灯盏乙素药动学研究中, 大鼠 ig 给药, 发现灯盏乙素的平均血药浓度约在 1.5 h 达高峰, 两次达峰质量浓度分别为 (26.57 $\pm$ 10.89)、(18.86 $\pm$ 9.70) Lg/L, 说明此双峰现象可能是由灯盏乙素的肝肠循环引起的, 即灯盏乙素口服后, 在肠内被菌群或 $\bar{N}$ 相代谢酶

水解为苷元, 在一部分被吸收后, 剩余的苷元发生葡萄糖醛酸结合成为灯盏乙素/异灯盏乙素, 经胆汁排泄至小肠, 被再次吸收^[28]。在本实验室使用人体肝微粒体和肠微粒体对灯盏乙素及其苷元进行代谢研究, 发现灯盏乙素在 $\bar{N}$ 相代谢中易发生去糖基化, 水解为灯盏乙素苷元, 使水溶性降低, 容易透过肠上皮细胞; 接着在 $\bar{O}$ 相代谢酶的作用下, 灯盏乙素苷元会增加一个葡萄糖, 被代谢为灯盏乙素/异灯盏乙素。

同时, 黄酮也可以调节 CYP450 酶的活性。由于黄酮具有抗癌作用, 有成为癌变起始阻滞剂的潜能, 因此黄酮对 CYP450 酶的抑制作用受到广泛的研究^[29]。目前已知奶蓟提取物黄酮木脂素(flavonolignan)和水飞蓟素, 以及圣约翰草提取物贯叶金丝桃素(hyperforin)和双芹菜苷元($\bar{N}$ 3, $\bar{O}$ 8biapigenin)都可抑制 CYP3A4 活性^[30, 31]。在人体肝细胞药物代谢酶活性的测定中, 0.1 和 0.25 mmol/L 的水飞蓟素分别可以降低 CYP3A4 的活性 50% 和 100%, 说明同时服用水飞蓟素可减少人体的肝代谢。双芹菜苷元对 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP1A2 有竞争性抑制作用, K_i 值分别为 0.038、0.32、0.95 mmol/L; 贯叶金丝桃素对 CYP2D6 活性有非竞争性抑制作用, 而对 CYP2C9 和 CYP3A4 有竞争性抑制作用, K_i 值分别为 1.5、1.8、0.48 mmol/L。Lee 等测定了白黄杨素等 21 种黄酮在人肝微粒体中对 CYP1A2 的抑制作用及构效关系, 发现白黄杨素的抑制作用最强, IC_{50} 值为 0.2 Lmol/L; 芹菜素和桑色素^[32]也都是 CYP1A2 的抑制剂。在构效关系方面发现游离羟基数目的增多可减少 CYP 细胞色素的抑制作用。

事实上, 很多 P2gp 的底物同时也是 CYP3A4 的底物。因此, P2gp 和 CYP3A4 可以起协同作用限制外源物质的吸收^[33]。此外, P2gp、MRP2、BCRP 和 CYP3A 在某种程度上有相似的底物特异性, 如三苯胺(tamoxifen)及其代谢物 $\bar{O}$ 羟基他莫昔芬($\bar{O}$ hydroxytamoxifen)是抗乳腺癌剂, 但是它们同时也是代谢酶 CYP3A 和外排转运蛋白 P2gp、BCRP 和 MRP2 的底物, 因此它们口服后会在肝和肠道被广泛地代谢和外排。Shin 等人使用大鼠模型研究槲皮素对三苯胺及其体内 $\bar{N}$ 相代谢产物 $\bar{O}$ 羟基三苯胺的生物利用度和药物动力学的影响。结果发现, 同时服用 2.5 和 7.5 mg/kg 的槲皮素能明显增加三苯胺的吸收速率常数、峰浓度和血药浓度-时间曲线下面积; 同时三苯胺的绝对生物利用率和相对生物利用率都明显比对照组高。与此同时, 代谢产物 $\bar{O}$ 羟基三苯胺与三苯胺的血药浓度-时间曲线下面积之比显著降低, 说明三苯胺的代谢明显减少, 提出槲皮素可同时抑制 ATP2 依赖性外排转运体的外排和代谢酶 CYP3A 介导的肝肠的首过效应, 从而促进三苯胺的肠吸收和减少代谢^[34]。

4 黄酮的 $\bar{O}$ 相代谢

$\bar{O}$ 相代谢反应即结合反应, 通常是药物或 $\bar{N}$ 相反应生成的代谢产物结构中的极性官能团(如羟基、氨基、硝基和羧基等)与机体内源性物质发生偶联或结合生成各种结合物的过程。黄酮类化合物的 $\bar{O}$ 相代谢反应以葡萄糖醛酸结合为主, 主要在肝中进行, 肠内也可发生, 由葡萄糖醛酸转移酶

(UGT) 介导。UGT 具有多态性, 主要可分为两个家族: UGT1 和 UGT2。研究表明, 人 UGT1A1、1A3、1A8、1A9、1A10 和 2B15 是介导黄酮葡萄糖醛酸结合的重要同工酶, 谢升谷等^[35] 已经对 UGT 介导的黄酮 θ 相代谢进行了详细的综述。

不同亚型的 UGT 对黄酮类化合物的选择与结构有关, 通常连有酚羟基比醇羟基容易发生结合反应; 有两个以上结合部位时, 通常是其中一个部位发生结合反应, 大豆异黄酮染料木素和大豆苷元可特异性结合 UGT1A1 和 UGT1A9, 而与 UGT1A4 不发生作用^[36]。UGT1A6、UGT1A9 和 UGT2B7 对儿茶酚的葡萄糖醛酸结合发挥重要作用^[37]。在对水飞蓟素等 11 种黄酮类化合物的代谢研究中发现, UGT1A3 和 UGT1A9 更容易将黄酮类苷类代谢为黄酮醛酸。研究还发现, 与 B 环含一个羟基的黄酮相比, UGT1A3 更容易代谢 B 环含两个羟基的黄酮, 具体表现为 UGT1A3 对毛地黄黄酮(luteolin)、槲皮素、桑黄素(morin)的代谢效果要高于山柰酚和异鼠李素; 而对于 UGT1A9, B 环 2 位的羟基会阻碍其对黄酮化合物的代谢, 具体表现为 UGT1A9 对桑黄素的代谢要比对毛地黄黄酮、槲皮素、山柰酚和异鼠李素的代谢效果差。对于这 11 种黄酮, UGT1A9 比 UGT1A3 表现出了更强的代谢能力, 说明 UGT1A9 对于黄酮的醛酸化反应起着非常重要的作用^[38]。Barry 等^[39] 利用酶促合成反应研究了 UGT1A1 对 10 种黄酮的代谢作用, 结果发现, 3 位羟基取代对黄酮葡萄糖醛酸结合有着不容忽视的重要性, 3 位羟基可以影响杨梅素和槲皮素 7 位醛酸化, 从而只有极少量的 7 位结合物生成。说明羟基取代的亲核性和立体构象对黄酮化合物的小肠内葡萄糖醛酸结合起到了至关重要的作用^[40]。

一些黄酮还可以对 θ 相代谢酶的活性起到抑制作用。目前研究多关注于竞争性抑制, 即黄酮与其他药物竞争 θ 相代谢酶, 从而抑制其他药物的代谢。而非竞争性抑制关注较少。如槲皮素可对 θ 相代谢酶起到抑制作用, 抑制其脱氢酶的活性, 表现为竞争性抑制作用^[41]。与葡萄糖醛酸结合相似, 硫酸化也可被一些黄酮类化合物抑制, 如漆黄素、高良姜黄素、槲皮素、山柰酚、染料木素都是硫酸转移酶的非竞争性抑制剂^[42]。

另外, 黄酮在体内经过 θ 相代谢转化后极性增加, 有利于其排泄, 但其药理作用会受到影响。如槲皮素经葡萄糖醛酸结合或磺酸化后, 血管舒张作用降低^[43]。但白杨黄素甲基化后生物利用度提高, 可作为更有效的化疗药物^[44]。还有一些黄酮的代谢产物会继续保留其原有药效, 如槲皮素对与肝炎和脑水肿相关的黄嘌呤氧化酶有抑制作用, 其葡萄糖醛酸结合产物对黄嘌呤氧化酶的抑制能力与原型药槲皮素相近^[45]。且代谢产物的活性与葡萄糖醛酸结合位置有关, 如槲皮素、3 位甲基化槲皮素、3 位葡萄糖醛酸化槲皮素和 4 位葡萄糖醛酸化槲皮素在低浓度时对黄嘌呤氧化酶的抑制作用相近, 而 3 位磺酸化槲皮素、3 位葡萄糖醛酸化槲皮素和 7 位葡萄糖醛酸化槲皮素对黄嘌呤氧化酶的抑制活性是原型药的 50~

800 倍; 3 位甲基化槲皮素、7 位葡萄糖醛酸化槲皮素、3 位葡萄糖醛酸化槲皮素和 4 位葡萄糖醛酸化槲皮素也可对脂肪氧化酶产生抑制作用, 但抑制效果不如原型药物槲皮素, 3 位葡萄糖醛酸化槲皮素的抑制作用降低得最明显。

5 结语与展望

随着近年来研究工作的开展, 越来越多黄酮与外排转运体或代谢酶的相互作用被逐渐揭示出来。黄酮口服利用度差的主要原因是在通过肠道时被 ATP2 依赖性外排转运体包括 P2gp、MRR2、BCRP 排出细胞外, 以及其严重的 θ 相代谢。从膳食中摄取黄酮苷会首先在肠道被水解为游离的黄酮苷元, 被小肠吸收; 同时可能接着转化为 θ 相代谢产物, 吸收入血或外排出回肠腔。代谢是黄酮发生转化的另外一个重要途径, 在肝脏和肠道均会发生。经过这一阶段后, 黄酮苷可能水解成苷元, 然后主要在葡萄糖醛酸转移酶催化下进行葡萄糖醛酸结合反应。同时外排转运体和代谢酶可能发生协同作用, 限制黄酮的肠吸收。同时, 黄酮也可通过与外排转运体和代谢酶的相互作用, 达到影响其他底物药物吸收的结果。因此, 黄酮可能具有解决抗癌治疗中多药耐药等问题的前景。在未来的研究中, 如何有效地提高黄酮的生物利用度, 使用黄酮来提高其他外排转运体或代谢酶底物药物包括抗癌药物的生物利用度, 避免由于同时服用黄酮和药物而产生不良反应, 都将会成为研究热点。

参考文献:

- [1] Hollman P C H, Katan M B Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability [J] Food Chem Toxicol, 1999, 37: 9372942
- [2] Middleton E, Kandaswami Jr C, Theoharides T C The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer [J] Pharmacol Rev, 2000, 52: 6727511
- [3] Wolfram S, Blockml, Ader P, et al Quercetin 3-O-beta-glucoside is transported by the glucose carrier SGLT1 across the brush border membrane of rat small intestine [J] J Nutr, 2002, 132(3): 630
- [4] Sesink A L, Arts I C, Faassen2Peters M, et al Intestinal uptake of quercetin23glucoside in rats involves hydrolysis by lactase phlorizin hydrolase [J] J Nutr, 2003, 133(3): 773
- [5] Wang Y, Cao J, Zeng S, Involvement of P2glycoprotein in regulatin cellular levels of Ginkgo flavonols: quercetin, kaempferol, and isorhamnetin [J] Pharm Pharmacol, 2005, 57(6): 7512758
- [6] Chan L M S, Lowes S, Hirst B H1 The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability [J] Eur J Pharm Sci, 2004, 21: 22511
- [7] Evans A M Influence of dietary components on the gastroin2testinal metabolism and transport of drugs [J] Ther Drug Monit, 2000, 22(1): 132136
- [8] Gastro A F, Altenberg G A1 Inhibition of drug transport by genistein in multidrug2resistance cells expressing P2glycoprotein [J] Biochem Pharmacol, 1997, 53: 892931
- [9] Zhang S, Morris M E1 Effects of the flavonoids biochanin A, morin, phloretin, and silymarin on P2glycoprotein2mediated transport [J] J Pharmacol Exp Ther, 2003, 304: 125821267
- [10] Mitsunaga Y, Takanaga H, Matsuo H, et al Effect of bio2flavonoids on vincristine transport across blood2brain barrier [J] Eur J Pharmacol, 2000, 395(3): 19322011
- [11] Jodoin J, Demeule M, Beliveau R1 Inhibition of the multidrug re2sistance P2glycoprotein activity by green tea polyphenols [J]

- Biochim Biophys Acta, 2002, 1542(123): 14921591
- [12] Lohner K, Schnitzler K, Daniel H, et al. Flavonoids alter P-gp expression in intestinal epithelial cells in vitro and in vivo [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51(3): 293-300.
 - [13] Chi Y, K€nig J, Buchholz U, et al. Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells [J]. *Mol Pharmacol*, 1999, 55: 929-937.
 - [14] 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.
 - [15] Vaidyanathan J B, Walle T. Cellular uptake and efflux of the tea flavonoid (-)-epicatechin gallate in the human intestinal cell line Caco-2 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307: 745-752.
 - [16] Walle U K, French K L, Walgren R A. Transport of genistein-2'-glucoside by human intestinal Caco-2 cells: potential role for MRP2 [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1999, 103(1): 45-61.
 - [17] Walgren R A, Karnaky K J, Lindenmayer G E, et al. Efflux of dietary flavonoid quercetin-4'-glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein-2 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294: 830-836.
 - [18] Walle T, Walle U K. The 1'-glucoside and sodium-dependent glucose transporter 1 (SGLT1) inhibitor phloridzin is transported by both SGLT1 and multidrug resistance-associated proteins 1/2 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31: 1288-1291.
 - [19] Walle U K, Galijatovic A, Walle T. Transport of the flavonoid chrysin and its conjugated metabolites by the human intestinal cell line Caco-2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(3): 431-438.
 - [20] van Zanden J J, Wortelboer H M, Bijlsma S, et al. Quantitative structure-activity relationship studies on the flavonoid-mediated inhibition of multidrug resistance proteins 1 and 2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69: 692-698.
 - [21] Jonker J W, Smit J W, Brinkhuis R F, et al. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan [J]. *J Nat Cancer Inst*, 2000, 92(18): 1652-1656.
 - [22] Sesink A L A, Arts I C W, De Boer V C J, et al. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) limits net intestinal uptake of quercetin in rats by facilitating apical efflux of glucuronides [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67: 199-200.
 - [23] Meijerman I, Beijnen J H, Schellens J H M. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction [J]. *Oncologist*, 2006, 11: 742-752.
 - [24] Zhang S, Yang X, Morris M E. Flavonoids are inhibitors of breast cancer resistance protein ABCG2-mediated transport [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 1202-1210.
 - [25] Zhang S, Yang X, Morris M E. Combined effects of multiple flavonoids on breast cancer resistance protein (ABCG2)-mediated transport [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(7): 1263-1273.
 - [26] Paine M F, Shen D D, Kunze K L, et al. First-pass metabolism of midazolam by the human intestine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60: 14-21.
 - [27] Thummel K E, Kunze K L, Shen D D. Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 27: 9-27.
 - [28] 潘丽怡, 车庆明, 何红. 灯盏花乙素的药动学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2006, 41(9): 689-692.
 - [29] Henderson M C, Miranda C L, Stevens J F, et al. In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hop *Humulus lupulus* [J]. *Xenobiotica*, 2000, 30(3): 235-251.
 - [30] Venkataramanan R. Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures [J]. *Drug Metab Dispos*, 2000, 28: 1270-1273.
 - [31] Obach R S. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, and herbal preparation used in the treatment of depression [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294(1): 88-95.
 - [32] Lee H, Yeon H, Kim Y G, et al. Structure-related inhibition of human hepatic caffeine N3-demethylation by naturally occurring flavonoids [J]. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55(9): 1369-1375.
 - [33] Watkins P B. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997, 27: 161-170.
 - [34] Shin S C, Choi J S, Li X G. Enhanced bioavailability of tamoxifen after oral administration of tamoxifen with quercetin in rats [J]. *Int J Pharm*, 2006, 313: 144-149.
 - [35] 谢升谷, 尤琳雅, 曾苏. 人葡萄糖醛基转移酶介导的黄酮O-相代谢研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2007, 21(5): 438-443.
 - [36] Louise E. Pritchetta, Kathryn M. Glucuronidation of the soybean isoflavones genistein and daidzein by human liver is related to levels of UGT1A1 and UGT1A9 activity and alters isoflavone response in the MCF27 human breast cancer cell line [J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19: 739-745.
 - [37] Laurence A, Xu J, Joanna M. Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT) and recombinant UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 411: 252-261.
 - [38] Chen Y K, Xie S G, Chen S Q. Glucuronidation of flavonoids by recombinant UGT1A3 and UGT1A9 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76: 416-425.
 - [39] Davis B D, Brodbelt J S. Regioselectivity of Human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in the synthesis of flavonoid glucuronides determined by metal complexation and tandem mass spectrometry [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2008, 19: 2462-2561.
 - [40] Zhang L, Lin G, Zuo Z. Position preference on glucuronidation of monohydroxyl flavones in human intestine [J]. *Life Sci*, 2006, 78: 2772-2780.
 - [41] Hwang E Y, Huh J W, Choi M M. Inhibitory effects of gallic acid and quercetin on UDP-glucose dehydrogenase activity [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582: 3793-3797.
 - [42] Moon Y J, Wang X D, Morris M E. Dietary flavonoids: Effects on xenobiotic and carcinogen metabolism [J]. *Toxicol In Vitro*, 2006, 20: 187-210.
 - [43] Lodia F, Jimenez R, Lodia L M F, et al. Glucuronidated and sulfated metabolites of the flavonoid quercetin prevent endothelial dysfunction but lack direct vasorelaxant effects in rat aorta [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204: 34-39.
 - [44] Walle T, Tan N, Kawamori T. Cancer chemopreventive properties of orally bioavailable flavonoids: Methylated versus unmethylated flavones [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73: 1288-1296.
 - [45] Day A J, Bao Y P, Michael R A. Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(12): 1234-1243.