

• 综述 •

枳实中主要二氢黄酮类成分肠道吸收代谢 及与药物相互作用的研究进展

陈彦^{1,2*}, 王晋艳^{1,2}, 贾晓斌¹, 辛然^{1,2}, 谭晓斌^{1*}

(1 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 江苏 南京 210028)

摘要: 枳实为传统中药, 具有兴奋或抑制胃肠道平滑肌的作用, 临床用于治疗胃肠道及心血管类疾病。黄酮类化合物是其主要的活性组分之一, 量较高。讨论了枳实中二氢黄酮类成分体内吸收代谢以及对其他药物的影响, 以进一步了解其功效机制以及药物配伍时的相互作用, 为提高枳实活性成分在体内的生物利用度, 增强疗效提供研究基础。

关键词: 枳实; 二氢黄酮; 吸收; 代谢; 药物相互作用

中图分类号: R285.6 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)09-1564-03

Advances in studies on absorption, metabolism, and drug interaction of dihydroflavones in *Aurantii Fructus Immaturus*

CHEN Yan^{1,2}, WANG Jinyan^{1,2}, JIA Xiaobin¹, XIN Ran^{1,2}, TAN Xiaobin¹

(1 Department of Pharmaceutics, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2 Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

Key words: *Aurantii Fructus Immaturus*; dihydroflavones; absorption; metabolism; drug interaction

枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果, 具有破气消积、化痰散痞的功效^[1], 为历版《中国药典》所收载。枳实原植物生长于长江流域以南地区, 现多系栽培, 主产于江苏、浙江、江西、四川等地^[2]。枳实药用历史悠久, 始载于《神农本草经》, 主治积滞内停、痞满胀痛、大便秘结、泻痢后重、结胸、胃下垂、子宫脱垂、脱肛等^[3]。枳实药理作用广泛, 主要表现为兴奋或抑制胃肠道平滑肌、加强心肌收缩力、抗血栓、抗血小板聚集以及抗疲劳等作用^[4], 其中二氢黄酮类化合物是主要的活性成分^[5], 而该类成分在体内的生物利用度很低。本文综述了枳实中量较高的二氢黄酮类化合物橙皮苷、新橙皮苷和柚皮苷在体内外的吸收代谢情况, 及对其他药物体内生物利用度的影响, 为枳实的进一步研究开发奠定基础。

1 二氢黄酮类成分的结构与药理作用

现代研究表明, 枳实主要含有挥发油、黄酮类、香豆素类和少量的生物碱等成分^[6], 黄酮类成分包括二氢黄酮类、多甲氧基黄酮和花色苷等, 其中二氢黄酮类成分量最高, 是重要活性成分之一, 主要包括橙皮苷、柚皮苷和新橙皮苷。橙皮苷、新橙皮苷和柚皮苷均为苷元与鼠李葡萄糖基形成的双糖苷, 其中橙皮苷和新橙皮苷的苷元为橙皮素, 取代糖基分别

为芸香糖和新橙皮糖(图 1)^[7]。橙皮苷具有抗脂质氧化、清除氧自由基、抗炎、抗病毒、延缓衰老及抗癌等活性^[8]; 新橙皮苷是一种新型的甜味剂, 具有抗氧化作用, 对治疗糖尿病有一定的疗效^[9]。柚皮苷是由苷元柚皮素与芸香糖结合形成的糖苷(图 1)^[7], 在降血脂、镇静、抗氧化、抗肿瘤、抗真菌、抗动脉粥样硬化等方面具有较强的生物活性^[10]。

2 二氢黄酮类成分肠道的吸收与代谢

黄酮苷元具有较强的疏水性, 且天然黄酮类化合物多以糖苷形式存在, 因而枳实中二氢黄酮类成分的膜渗透性较差。小肠具有较大的吸收面积, 同时存在大量的酶和药物转运载体, 因此小肠是大多数药物的吸收场所。橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷主要经肠道吸收, Caco-2 单层细胞转运实验表明它们均通过被动转运吸收^[11], 且膜渗透性较差, 会被肠上皮细胞中的外排转运载体排回肠腔, 这一结果被 Serra 等^[12]进一步证实。它们只有少部分原形化合物透过生物膜被吸收, 大部分进入肠道被肠道菌代谢形成苷元, 苷元能被较好地吸收, 但同时受肠道 II 相代谢酶作用形成葡萄糖醛酸结合物或硫酸盐结合物, 这些 II 相代谢产物大部分会被外排转运载体再次外排回肠腔^[13]。因此, 橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷体内生物利用度低, 其原因可能包括化合物较差的膜渗透性

* 收稿日期: 2010-03-12

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(06-07ZP18); 江苏省中医药领军人才项目(2009)

作者简介: 王晋艳(1986—), 女, 药剂学硕士, 从事中药药剂及 ADME 研究。E-mail: wwind924@yahoo.com.cn

* 通讯作者 陈彦 T el: (025) 85637809 E-mail: ychen202@yahoo.com.cn

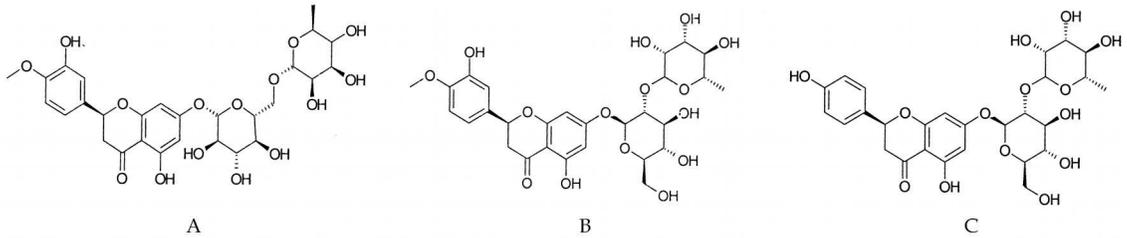


图 1 橙皮苷(A)、新橙皮苷(B)和柚皮苷(C)的结构式

Fig.1 Structures of hesperidin (A), neohesperidin (B), and naringin (C)

与外排转运载体和肠道代谢酶的作用。

2.1 肠道转运载体对枳实二氢黄酮类成分吸收的影响: 枳实中二氢黄酮类成分肠吸收与肠上皮细胞中存在的外排转运载体密切相关, 如 ATP 依赖性外排转运体, [ATP binding cassette (ABC) transporter], 主要有 P 糖蛋白 (P gp)、多药耐药相关蛋白 (MRP)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 等^[14]。Caco 2 单层细胞转运试验^[15] 发现柚皮苷的肠吸收较差, 表现渗透系数 P_{app} 为 $(8.1 \pm 0.9) \times 10^{-8}$ cm/s, 加入维拉帕米 (一种 P gp 的抑制剂) 后, 细胞摄取量 5 min 内增加 3 倍, P_{app} 30 min 内增加两倍。研究表明维拉帕米通过抑制 P gp, 减少柚皮苷外排, 增加柚皮苷细胞摄取量。大多数黄酮化合物经肠吸收后在肠上皮细胞内被代谢为硫酸结合物或葡萄糖醛结合物, 继而被 MRP 识别外排至肠腔内^[16]。Xu 等^[17] 研究了肠上皮细胞内外排转运蛋白和药物代谢酶对柚皮素代谢的影响, 结果提示同时加入 MRP2 抑制剂 MK-571 和 BCRP1 抑制剂双嘧达莫能够显著减少柚皮素葡萄糖醛结合物的外排。肠道中转运载体对枳实中二氢黄酮类成分及其葡萄糖醛或硫酸盐结合物的外排作用, 影响它们的肠吸收。

2.2 肠道菌对枳实二氢黄酮类成分的生物转化: 众多研究表明橙皮苷、新橙皮苷和柚皮苷会经肠道菌群代谢。人肠内存在约有 1×10^{10} 个细菌, 构成人的肠内菌群。药物进入体内后, 有效成分进入肠道可能发生转化, 其代谢处置主要以水解和还原为主^[18], 代谢之后可能产生药理活性更强的药物。

橙皮苷和橙皮素在大鼠肠道被肠内菌氧化转化, 引起环的开裂, 主要转化产物是间-羟基苯甲酸^[19]。新橙皮苷及其苷元与人的粪便菌丛悬浮液温孵培养, 新橙皮苷转化为橙皮素 4-β-D-葡萄糖苷和橙皮素, 橙皮素水解成对应的 3-(3-羟基-4-甲氧基苯基丙酮) 丙酸^[20]。柚皮苷则在肠道细菌作用下脱糖基化产生柚皮素, 被吸收进入肝脏, 或者在肝脏酶的作用下产生对羟基苯丙酸。Fukuda 等^[21] 通过体内实验证实橙皮苷、新橙皮苷和柚皮苷等二氢黄酮糖苷在肠内细菌作用下脱糖基化产生苷元, 被吸收进入肝脏, 且柚皮苷、橙皮苷、橙皮素等转化后均产生 C6-C3 型的酚酸^[19]。这些结果表明橙皮苷、新橙皮苷、柚皮苷经肠道菌代谢产生苷元, 苷元可能进一步发生水解。

2.3 II 相代谢对枳实二氢黄酮类成分吸收的影响: 枳实二氢黄酮类成分在肠道发生 II 相代谢影响吸收。II 相代谢反应即结合反应, 是药物或 I 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^[13]。

枳实中二氢黄酮类化合物在血液中主要以苷元和葡萄糖醛酸苷或硫酸盐 II 相代谢产物的形式存在, 很少检测到原形成分。它们除了本身在肠道吸收较差外, 还会由于肠道菌作用发生水解, 产生苷元, 苷元与葡萄糖醛酸或硫酸进一步结合后产生相对分子质量更大的葡萄糖醛酸或硫酸盐结合物, 亦很难吸收入血, 这是枳实中二氢黄酮类化合物吸收差的重要原因。橙皮苷在吸收和代谢过程中可转化成葡萄糖醛酸结合物和硫酸盐结合物等^[22]。大鼠 *po* 给予橙皮苷, 在大鼠血浆中检测到葡萄糖醛酸结合物橙皮素 7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷和橙皮素 3-O-β-D-葡萄糖醛酸苷, 提示橙皮苷在肠壁发生首关效应。Fang 等^[23] 发现柚皮苷发生 II 相代谢, 在大鼠血浆中主要以柚皮素和柚皮素葡萄糖醛酸苷的形式存在。王喜军等^[24] 进一步研究了橙皮素和柚皮素葡萄糖醛酸或硫酸盐结合物的药动学, 利用葡萄糖醛酸酶使血浆中的苷元与葡萄糖醛酸游离, 发现柚皮素和橙皮素在 0.4 h 左右达血药浓度峰值, 消除半衰期约为 5 h。

3 枳实二氢黄酮类成分与其他药物的相互作用

枳实中的二氢黄酮类化合物可能与其他药物发生相互作用, 主要原因是它们能够抑制某些药物转运蛋白和药物代谢酶。肠道和肝脏中主要药物代谢酶有: 细胞色素 P450、葡萄糖醛酸结合反应转移酶、酯酶、黄素单氧化酶、单胺氧化酶等^[25], 与枳实中的二氢黄酮类化合物密切相关的转运蛋白为 P gp, 主要代谢酶为细胞色素 P450 及其各亚型。

橙皮苷是大鼠肝脏 CYP3A 酶的抑制剂。大鼠同时 *po* 地尔硫 (苯噻氮 类钙拮抗剂) 和橙皮苷, 一定剂量的橙皮苷能使地尔硫 $AUC_{0-\infty}$ 增加 16.4%, C_{max} 增加 15.7%, 同时给药组地尔硫 的绝对生物利用度显著高于单独给药组^[26]。结果表明橙皮苷通过抑制 CYP3A 酶和 P gp, 减少地尔硫 在大鼠肠道和肝脏的首关效应, 增加肠吸收, 进一步增加大鼠地尔硫 的口服生物利用度。

柚皮苷是肠道中转运载体 P gp 的抑制剂。Shirasaka 等^[27] 研究不同浓度的柚皮苷对他林洛尔大鼠肠道吸收的影响, 他林洛尔是一种 β 肾上腺素受体拮抗剂, 它的肠道吸收受到 P gp 和有机阴离子转运蛋白的影响。结果表明柚皮苷达到一定浓度时, 能够抑制 P gp, 显著增加他林洛尔的大鼠肠道渗透系数。柚皮苷也是大鼠肝脏中微粒体 CYP450 酶的抑制剂。大鼠 *iv* 紫杉醇同时给予柚皮苷, 可以明显增加紫杉醇的 AUC, 清除率明显变慢, 主要因为柚皮苷抑制了

CYP3A1/2 酶对紫杉醇的代谢,从而提高了紫杉醇的生物利用度^[28]。大鼠同时 ig 奎宁和柚皮苷后,奎宁的 C_{max} 增加 208%, AUC 显著增加 152%, 口服生物利用度从 17% 增加到 42%^[29]。由于柚皮苷抑制大鼠的 CYP3A4 酶,减少奎宁的代谢,提高了奎宁的生物利用度。

橙皮苷主要通过抑制 CYP450 酶影响其他药物的生物利用度;而柚皮苷对其他药物生物利用度的影响主要是通过抑制 P-gp 和 CYP450 酶,减少 P-gp 对药物的外排和 CYP450 酶对药物的代谢。新橙皮苷与橙皮苷、柚皮苷的结构相似,可能也会影响这些转运蛋白或药物代谢酶,引起药物相互作用,但目前相关报道较少,有待于进一步研究。

4 结语

目前,国内外已经对枳实中的二氢黄酮类化合物橙皮苷和柚皮苷进行了大量的研究,新橙皮苷的研究相对较少。橙皮苷、新橙皮苷和柚皮苷体内生物利用度很低,原因可能有以下 4 个方面:化合物的理化性质影响其膜渗透性;肠上皮细胞中的各类转运蛋白对药物的外排;肠道中 II 相代谢酶对药物的作用;肠道菌群对药物的生物转化。枳实为常用中药,二氢黄酮类化合物是其主要活性成分之一,提高枳实中的二氢黄酮类化合物的生物利用度和临床疗效是需要解决的问题。可以通过以下途径解决:进行结构修饰,提高枳实中二氢黄酮类化合物的膜渗透性;采用中药新剂型如微乳、脂质体以及环糊精包含等新型给药系统,减少药物转运载体外排和药物代谢酶的作用,增加药物的吸收;与其他药物配伍使用,利用药物的相互作用,减少转运载体对枳实中二氢黄酮类化合物的外排,提高靶向性,降低首关效应,达到提高生物利用度的目的,进一步提高临床疗效。

中药成分复杂而且药物之间普遍存在相互作用,药物相互作用的药效物质基础、作用靶点及作用机制等较难阐明。中药许多组分通过肠道代谢酶、肠道转运载体以及肠道菌群 3 个环节发挥相互作用,从而影响药物疗效,故以肠道的吸收、代谢作为切入点研究中药复方的作用机制,不失为可行的途径。枳实中的二氢黄酮类化合物能显著地影响其他药物的生物利用度,这种影响既可以增加药物的疗效,也可能导致药物产生毒性作用。因此,为保证临床用药的安全性和有效性,更应关注药物之间的相互作用,更好地利用这类化合物,为人类的健康服务。

参考文献:

[1] 中国药典[S]. 一部. 2005
 [2] 杨佃会, 杨孟祥. 大承气汤[M]. 中国医药科技出版社, 2009
 [3] 黎阳, 刘素香, 张铁军. 枳实的高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 中草药, 2009, 40(9): 1469-1474
 [4] 朱玲, 杨峰, 唐德才. 枳实的药理研究进展[J]. 中医药学报, 2004, 32(2): 64-66.
 [5] 姜华, 李军, 石任兵. HPLC 法测定枳实黄酮有效部位中 3 种二氢黄酮的含量[J]. 中国药房, 2008, 27(19): 2127-2128

[6] 徐欢, 陈海芳, 介磊, 等. 枳实、枳壳的化学成分及胃肠动力研究概述[J]. 江西中医学院学报, 2009, 1(21): 42-43
 [7] 沅伸. 新橙皮苷结构的波谱分析[J]. 江苏化工, 1994, 22(3): 36-40
 [8] 张冬松, 高慧媛, 吴立军. 橙皮苷的药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2006, 7(8): 25-27.
 [9] 于婷婷, 何平, 梁艳. 新橙皮苷二氢查尔酮的电化学行为研究[J]. 西南科技大学学报, 2009, 2(24): 18
 [10] 杨宏亮, 田珩, 李沛波, 等. 柚皮苷及柚皮素的生物活性研究[J]. 中药材, 2007, 6(30): 752-753
 [11] Kobayashi S, Tanabe S, Sugiyama M, et al. Transepithelial transport of hesperetin and hesperidin in intestinal Caco-2 cell monolayers [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778: 33-41.
 [12] Serra H, Mendes T, Bronze M R, et al. Prediction of intestinal absorption and metabolism of pharmacologically active flavones and flavanones [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(7): 4009-4018
 [13] 王亚之, 欧喜笑, 郑颖. 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[J]. 中草药, 2009, 40(10): 1659-1663
 [14] Tourniarire F, Hassan M, André M, et al. Molecular mechanisms of the naringin low uptake by intestinal Caco-2 cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(10): 957-962
 [15] Su L H, Tang Y H, Yu C H, et al. Comparison of metabolic pharmacokinetics of naringin and naringenin in rabbits [J]. *Life Sci*, 2002, 70: 1481-1489
 [16] 孙进. 口服药物吸收与转运[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006
 [17] Xu H Y, Kulkarni K H. Disposition of naringenin via glucuronidation pathway is affected by compensating efflux transporters of hydrophilic glucuronides [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(6): 1703-1715
 [18] 左风, 严梅桢, 周钟鸣. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2002, 8(27): 568-571.
 [19] 杨秀伟, 郝美荣, 服部征雄, 等. 中药成分代谢分析[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003.
 [20] Wang X, Sakurai T, Chen X, et al. Hydrolysis of flavanone glycosides and degradation of the corresponding aglycones from dried immature Citrus fruit by human fecal flora *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(14): 1751-1755
 [21] Fukuda K, Ohta T, Yamazoe Y. Grapefruit component interacting with rat and human P450 CYP3A: possible involvement of non-flavonoid components in drug interaction [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(5): 560-564
 [22] Matsumoto H, Ikoma Y, Sugiura M, et al. Identification and quantification of the conjugated metabolites derived from orally administered hesperidin in rat plasma [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(21): 6653-6659
 [23] Fang T, Wang Y, Ma Y, et al. A rapid LC/MS/MS quantitation assay for naringin and its two metabolites in rats plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40(2): 454-459
 [24] 王喜军, 陈曦, 曹洪欣, 等. 口服枳术丸后人体内橙皮苷、柚皮苷的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 18-20.
 [25] 杨秀芬, 王乃平, 曾繁典. 中药有效成分对药物代谢酶的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 5(27): 325-327
 [26] Cho Y A, Choi D H, Choi J S. Effect of hesperidin on the oral pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, in rats [J]. *Pharm Pharmacol*, 2009, 61(6): 825-829.
 [27] Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, et al. Concentration dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoreceptor antagonist talinolol mediated by P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp) [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(3): 560-567.
 [28] Lim S C, Choi J S. Effects of naringin on the pharmacokinetics of intravenous paclitaxel in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2006, 27: 443-447.
 [29] Zhang H, Wong C W, Coville P F, et al. Effect of the grapefruit flavonoid naringin on pharmacokinetics of quinine in rats [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2000, 17: 351-363