

• 综 述 •

黄酮类化合物口服吸收与代谢特征及其规律分析

周 乐¹, 赵晓莉^{1,2,3*}, 狄留庆^{1,2,3*}, 毕肖林^{1,2,3}, 单进军¹, 康 安¹

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046
2. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046
3. 江苏省高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

摘 要: 近几年的研究表明中药黄酮类化合物具有多种生物学活性, 受到国内外学者的广泛重视。通过对国内外文献研究、分析与总结, 探究大多数的中药黄酮类化合物的口服吸收和代谢特征, 为中药黄酮类化合物配伍应用研究提供生物药剂学及药物动力学依据。

关键词: 中药; 黄酮类化合物; 吸收; 代谢; 配伍规律

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)16-2313-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.16.024

Oral absorption of flavonoids and analysis of their metabolism characteristics and law

ZHOU Le¹, ZHAO Xiao-li^{1,2,3}, DI Liu-qing^{1,2,3}, BI Xiao-lin^{1,2,3}, SHAN Jin-jun¹, KANG An¹

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
2. Nanjing Engineering and Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine Pellets, Nanjing 210046, China
3. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Key words: Chinese materia medica; flavonoids; absorption; metabolism; compatibility law

中药黄酮类化合物广泛存在于自然界中, 目前已经确认结构的有 4 000 多种^[1]。黄酮类化合物是以 2-苯基色原酮结构为母核(图 1), 分子中有 1 个酮式羰基, 第 1 位上的氧原子具碱性, 能与强酸成盐, 大多数以糖苷的形式存在, 小部分以苷元的形式存在, 具有抗氧化^[2-3]、抗炎、扩张动脉、增加冠脉流量、改变微循环、抗肿瘤、抗病毒、抗抑郁等^[4-7]多种生物活性。本文对黄酮类化合物口服吸收和代谢特征进行综述, 探讨药物结构与其体内过程之间的关系, 为进一步开展剂型设计提供参考。

1 黄酮类化合物体内的吸收特征及其共性规律分析

1.1 黄酮类化合物体内吸收特征

黄酮类化合物的吸收非常复杂, 其吸收程度不

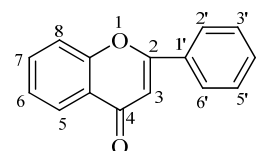


图 1 2-苯基色原酮的结构

Fig. 1 Structure of 2-phenyl-chromone

仅取决于分子的脂溶性或是否糖基化, 还依赖于其和膜表面大量转运体以及酶的众多作用。常见的吸收参数: (1) 吸收表观渗透系数 (P_{app}) = $(\Delta Q/\Delta t) \times (A \times C_0)$, 其中 $\Delta Q/\Delta t$ 是渗透速率 ($\mu\text{g}/\text{min}$), A 为细胞单层表面积 (cm^2), C_0 为给药侧的初始药物浓度。其与生物利用度的关系见表 1。

收稿日期: 2013-02-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102825, 81073071, 81273655); 江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队支持计划 [苏教师 (2008) 30 号]; 江苏省优势学科建设项目 (YSXK-2010)

作者简介: 周 乐 (1989—), 女, 南京中医药大学 2011 级药剂学硕士研究生。

*通信作者 赵晓莉 (1976—), 女, 副研究员, 博士。Tel: (025)85811230 E-mail: xlee_zhao@163.com

狄留庆 (1964—), 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药高效给药技术应用与评价研究。E-mail: diliuqing@hotmail.com

表1 表观渗透系数与生物利用度的关系
Table 1 Relationship of apparent permeability coefficient and bioavailability

$P_{app} / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	生物利用度 / %
$>1 \times 10^{-6}$	100
$1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6}$	1~100
$<1 \times 10^{-7}$	1

(2) 吸收速度常数 (K_a), 表示药物的吸收速度。(3) 吸收速率, $\text{d}x/\text{d}t = K_a \times X_a$, X_a 为 t 时吸收部位药量。

1.1.1 在胃中的吸收 胃内具有特殊的酸性环境和较小的胃黏膜吸收面积, 大多数药物吸收较差, 只有少数弱酸性药物有较好吸收。黄酮类化合物属于多酚类化合物, 具有弱酸性, 已发现某些黄酮苷元可以经胃部吸收, 如槲皮素^[8]、大豆素和染料木素^[9], 而黄酮苷却没有吸收。

Passamonti 等^[10]研究表明, 把槲皮素、异槲皮苷和芦丁同时 *ig* 给予大鼠 30 min 后, 槲皮素有 38% 消失, 表明槲皮素在胃里就被快速地吸收, 而芦丁和异槲皮素苷在大鼠胃中被水解成苷元或被吸收。刘太明等^[11]采用了在体胃吸收实验, 研究了黄芩苷及黄芩素在胃内的吸收情况, 结果表明黄芩苷在胃内的吸收率为 8.05%, 黄芩素在胃内的吸收率为 34.53%, 说明在胃中, 黄芩素的吸收程度明显优于黄芩苷。

1.1.2 在小肠中的吸收 黄酮类化合物中, 糖苷类少数以原型的形式通过主动转运被小肠吸收, 大多数通常水解为苷元, 由于黄酮苷元具有较大的疏水性, 可以通过被动扩散透过生物膜而被吸收。

王俊等^[12]考察银杏总黄酮苷 (TFG) 中槲皮素、山柰素和异鼠李素 3 种主要苷元在大鼠体内的肠吸收动力学特征, 结果表明 TFG 在大鼠肠道各部位的 K_a 按十二指肠、空肠、回肠、结肠依次下降; 在 100~400 mg/L 内, 各肠段 TFG 的吸收量与浓度有良好线性关系 ($r > 0.9944$), K_a 值基本不变。表明 TFG 在大鼠肠道内的吸收呈现一级吸收动力学特征, 其吸收机制为被动扩散。

陈丙奎等^[13]运用 Caco-2 细胞模型来研究槲皮素、木犀草素、芹菜素、大豆苷元、染料木素、木犀草苷、忍冬苷、黄芩苷及芦丁的吸收特性, 吸收量均随着浓度的增加而呈线性增加; 吸收量均随着 pH 值的改变而改变; 酸性介质有利于 9 种黄酮类化合物在 Caco-2 细胞模型中的吸收, 9 种黄酮类化合

物在 Caco-2 细胞模型上的吸收均为被动扩散, 黄酮苷元的吸收均高于黄酮苷。

刘太明等^[11]采用肠吸收模型, 研究黄芩苷和黄芩素在肠道的吸收情况, 黄芩苷在小肠及结肠中的每小时吸收率分别为 0.94%、2.32%, 黄芩素在小肠及结肠中的每小时吸收率分别为 30.61%、4.89%。黄芩苷在小肠和结肠基本不吸收, 黄芩素的吸收程度明显高于黄芩苷, 表明黄酮苷元的吸收高于黄酮苷。

许英爱等^[14]运用大鼠在体肠单向灌流模型, 研究山楂叶总黄酮中牡荆素鼠李糖苷的肠吸收机制。结果表明牡荆素鼠李糖苷在大鼠各肠段的有效渗透系数没有显著性差异 ($P > 0.05$); 山楂叶总黄酮的质量浓度为 0.05~0.5 mg/mL 时, 牡荆素鼠李糖苷的有效渗透系数均大于 $2 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$, 并且均无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明山楂叶总黄酮中的牡荆素鼠李糖苷属于高渗透性药物, 其在大鼠小肠的转运机制为被动扩散。

郭竹君等^[15]用缚管翻转肠囊法研究委陵菜黄酮在大鼠小肠内的吸收, 通过比较高、中、低 3 个不同给药浓度下大鼠小肠组织对黄酮的转运量, 表明委陵菜黄酮的转运具有质量浓度依赖性, 且在 30~120 $\mu\text{g/mL}$ 内没有饱和现象, 吸收过程符合一级动力学特征, 吸收机制为被动扩散。

葛月宾等^[16]研究大豆苷元在 Caco-2 细胞模型中的转运特征, 结果表明大豆苷元在 1~50 $\mu\text{g/mL}$ 内对 Caco-2 细胞无毒性作用, 不同 pH 值、质量浓度及双向条件下, 大豆苷元溶液的 P_{app} 均无明显差异, 与对照药普萘洛尔的 P_{app} 值相近, 经转运后, 在双侧和单分子层细胞膜中均能检测到少量代谢物。经 Caco-2 细胞模型预测, 大豆苷元体内吸收良好, 初步推测其跨细胞膜转运方式为被动扩散。

江周虹^[17]采用大鼠肠囊外翻模型, 考察了橙皮苷和新橙皮苷在小肠中的吸收特性, 结果表明橙皮苷和新橙皮苷在各肠段的渗透性按十二指肠、空肠、回肠和结肠依次下降, 总体的渗透性较差, 实验浓度范围内, 在空肠段符合一级动力学特征, 吸收机制为被动扩散。维拉帕米的存在能使二者的转运有明显增加, 表明同时存在载体介导转运。

辛然等^[18]采用大鼠肠灌流模型和肠道酶共孵育实验, 考察枳实中柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷及枳实提取物在大鼠肠道的吸收特性。结果表明其在大鼠肠道的有效渗透系数 (P_{eff}) 值均较小, 柚皮苷

在 0.140~0.252, 橙皮苷在 0.156~0.268, 新橙皮苷在 0.154~0.285, 化合物在不同肠段中的 P_{eff} 值无显著差异, 不同浓度间的 P_{eff} 值也无显著差异; 相同浓度下, 枳实提取物中各成分的 P_{eff} 值高于相应单一成分, 表明可能存在成分间的相互作用促进其吸收。

张燕娜等^[19]采用大鼠在体单向肠灌流实验, 以金丝桃苷的量为主要指标研究鬼针草总黄酮 (TFB) 的大鼠肠道吸收机制, 结果表明 TFB 高、中、低 3 种质量浓度下, 金丝桃苷的 $P_{\text{eff}} > 2 \times 10^{-5}$, 并且差异无统计学意义 ($P > 0.05$); TFB 质量浓度在 500~2 000 mg/L 时, 药物吸收不存在自身浓度抑制作用, 即不存在饱和性, 表明金丝桃苷在肠黏膜的转运是被动扩散过程。

马明等^[20]采用大鼠原位肠循环灌注实验法研究山楂叶总黄酮 (HLF) 的吸收机制, 给予 HLF 高、中、低 3 个剂量, 从低剂量到中剂量, 随剂量增加 2'-O-牡荆素葡萄糖苷、2'-O-牡荆素鼠李糖苷、牡荆素、芦丁、金丝桃苷的 K_a 和 A 增加, 吸收半衰期 ($t_{1/2}$) 缩短; 从中剂量到高剂量, 各组分 K_a 和 A 不再增加。说明各组分的吸收具有浓度依赖性, HLF 各组分在大鼠肠道吸收不是单纯的被动扩散, 可能为载体介导转运。

袁勇等^[21]采用大鼠在体肠灌流模型, 研究田蓟苷和香青兰总黄酮在大鼠各肠段的吸收特性。结果表明田蓟苷单体在各肠段的 K_a 和 P_{app} 值按十二指肠、回肠、空肠、结肠顺序依次下降, 各肠段之间不存在显著性差异 ($P > 0.05$)。香青兰总黄酮中田蓟苷在各肠段的 K_a 和 P_{app} 值按结肠、空肠、十二指肠、回肠顺序依次下降, 结肠的 K_a 、 P_{app} 值与其他肠段存在显著性差异 ($P < 0.05$)。田蓟苷单体与香青兰总黄酮中田蓟苷在大鼠各肠段的吸收特征一致, 二者在大鼠小肠段不同部位的吸收均不存在差异。

1.1.3 在大肠中的吸收 大肠中存在大量的细菌, 特别是结肠。黄酮类化合物经过胃和小肠被选择性吸收后, 未被吸收的黄酮类化合物及其代谢物还可被大肠细菌产生的各种酶水解后吸收进入体内。Jaganath 等^[22]报道, 健康志愿者和回肠造口术患者摄入含芦丁的西红柿汁后, 健康志愿者血和尿中检测出芦丁代谢物, 而回肠造口术患者则没有, 而且健康志愿者血中的代谢物在 4 h 后才被检出, 说明芦丁在大肠中被吸收。

1.1.4 外排转运蛋白对黄酮类化合物吸收的影响 P-糖蛋白 (P-gp)、多药耐药相关蛋白 (MRP) 和乳

腺癌耐药蛋白 (BCRP) 是目前研究的主要的药物外排蛋白, 这几类蛋白在口服药物吸收的主要部位胃、肠均有高表达, 经肠壁细胞吸收的药物可能被这些外排蛋白重新泵出膜外而返回肠腔。P-gp 的底物很广泛, 大部分 P-gp 底物是亲脂性、中性或弱碱性化合物。MRP-2 的底物类别也很多, 主要是有机阴离子化合物, 许多阴离子两性物质都是其底物, 包括葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物等。BCRP 是近年来从人乳腺癌细胞、人结肠癌细胞和人胎盘中鉴定出来的, 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。而这些外排蛋白是影响黄酮肠吸收的主要因素^[23]。

Wang 等^[24]以转染 P-gp 基因的 Bcap37/MDR1 细胞为模型, 考察了 P-gp 对银杏叶提取物中重要黄酮类成分槲皮素、山柰酚和异鼠李素肠吸收的影响。结果表明, 当加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后, 以上 3 种黄酮的转运明显增加, 说明 P-gp 介导了槲皮素、山柰酚和异鼠李素在小肠中的吸收。许英爱等^[14]研究山楂叶总黄酮中牡荆素鼠李糖苷的肠吸收机制, 加入了 P-gp 抑制剂维拉帕米和地高辛后, 都能显著提高牡荆素鼠李糖苷的 P_{eff} , 表明 P-gp 介导了牡荆素鼠李糖苷的小肠吸收。

槲皮素葡萄糖苷的饱和转运过程不被 P-gp 抑制剂维拉帕米所抑制, 但完全能被 MRP-2 抑制剂 MK-571 和 MRP 抑制剂所抑制, 表明了 MRP-2 在转运中起着重要作用。灯盏花素^[25]的肠吸收研究也表明, 其可能不是 P-gp 的底物, 但可能是 MRP-2 的底物。

BCRP 可将黄酮类化合物外排回肠腔, 从而降低其生物利用度。以大鼠肠灌流实验对槲皮素吸收情况进行考察, 结果发现, 在 ig 槲皮素 30 min 后, 加入 BCRP-1 专属性抑制剂 ABCG2 抑制剂 fumitremorgin C (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 2 倍, 说明抑制 BCRP-1 可降低槲皮素及其代谢产物的外排, 进而说明 BCRP-1 可将槲皮素外排回肠腔从而限制其肠吸收^[26]。BCRP 能识别相对亲水性的抗癌药物^[27]。在以往研究中, 在表达有 BCRP 的人乳腺癌细胞 (MCF-7) 和人肺癌细胞 (NCI-H460) 中, 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、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^[28]。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^[29]。表2~5为不同结构黄酮类化合物口服吸收特征比较。

1.2 黄酮类化合物体内吸收共性规律分析

黄酮类化合物主要是以被动扩散的方式被吸收,也有少数是主动转运和载体介导;黄酮醇类化合物主要是以被动扩散的方式被吸收,少数是载体介导;二氢黄酮类、异黄酮类、二氢异黄酮类化合物的吸收方式有被动扩散、主动转运和载体介导,大多数是P-gp的底物,也有的是MRP-2和BCRP的底物。异黄酮类化合物^[30]的吸收显著强于黄酮类化合物。黄酮苷元的吸收明显强于黄酮苷。具体的各种黄酮

类化合物的吸收机制存在较大的差别。应用Caco-2细胞模型和磷脂载体研究黄酮类物质的膜转运过程和对膜的亲和作用^[31],发现烷基链长度、羟基取代、分子构象及结构极大地影响黄酮类物质对细胞的转运和亲和性。还有应用同位素标记法对具有抗肿瘤活性的黄酮类化合物的膜渗透性进行实验^[32],进一步证明了黄酮类化合物为扩散转运机制,其结肠的抗肿瘤活性与其在肠细胞的积累有关。

2 黄酮类化合物体内代谢特征及其共性规律分析

2.1 黄酮类化合物体内代谢特征

药物口服吸收进入循环系统之前,可能在胃肠

表2 不同结构黄酮类化合物的口服吸收特征比较

Table 2 Comparison on oral absorption characteristics of flavonoids with different structures

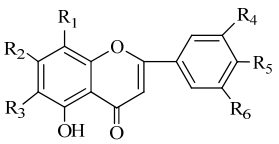
基本结构	常见化合物	实验模型	吸收方式
	黄芩素 $R_2=R_3=OH, R_1\sim R_6=H$	在体肠吸收模型	被动转运
	黄芩苷 $R_1=R_4=R_5=R_6=H, R_3=OH, R_2=D-glc$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	木犀草素 $R_1=R_3=R_6=H, R_2=R_4=R_5=OH$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	木犀草苷 $R_1=R_3=R_4=H, R_5=R_6=OH, R_2=glc$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	芹菜素 $R_1=R_3=R_4=R_6=H, R_2=R_5=OH$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	牡荆素 $R_1=\beta-D-glc, R_2=R_5=OH, R_3=R_4=R_6=H$	大鼠原位肠循环灌注	载体介导
	牡荆素鼠李糖苷 $R_1=鼠李糖基, R_2=R_5=OH, R_3=R_4=R_6=H$	在体单向肠灌流模型	被动转运、载体介导
	汉黄芩苷 $R_1=-OCH_3, R_2=D-glc, R_3=R_4=R_5=R_6=H$	在体肠灌流模型	被动转运
	野黄芩苷 $R_1=R_4=R_6=H, R_3=R_5=OH, R_2=D-glc$	大鼠肠外翻模型	被动扩散、主动扩散
	灯盏花素 $R_1=R_3=R_4=R_6=H, R_5=OH, R_2=D-glc$	在体肠吸收模型	载体介导
	田蓟苷 $R_1=R_3=R_4=R_6=H, R_2=glc, R_3=-OCH_3$	在体单向肠灌流模型	被动转运
	忍冬苷 $R_1=R_3=R_6=H, R_2=glc, R_4=R_5=OH$	Caco-2 细胞模型	被动转运

表3 不同结构黄酮醇类化合物的口服吸收特征比较

Table 3 Comparison on oral absorption characteristics of flavonols with different structures

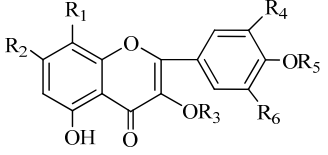
基本结构	常见化合物	实验模型	吸收方式
	委陵菜黄酮 $R_1=R_4=R_5=R_6=H, R_2=OH, R_3=-\beta-D-(6-O-trans-p-桂皮酰基)葡萄糖$	缚管翻转肠囊法	被动转运
	槲皮素 $R_1=R_3=R_5=R_6=H, R_2=R_4=OH$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	芦丁 $R_1=R_5=R_6=H, R_2=R_4=OH, R_3=芸香糖基$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	山柰酚 $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=H, R_2=OH$	大鼠原位肠循环灌注	载体介导
	异鼠李素 $R_1=R_3=R_4=R_5=H, R_2=OH, R_6=-OCH_3$	在体肠吸收模型	被动转运
	杨梅素 $R_1=R_3=R_5=H, R_2=R_4=R_6=OH$	在体肠灌流模型	被动转运
	棉皮素 $R_1=R_6=OH, R_3=R_5=H, R_2=glc-O-$	在体肠灌流模型	被动转运
	金丝桃苷 $R_1=R_5=R_6=H, R_2=R_4=OH, R_3=glc$	在体肠灌流模型	被动转运
		大鼠原位肠循环灌注	载体介导

表4 不同结构二氢黄酮类化合物的口服吸收特征比较

Table 4 Comparison on oral absorption characteristics of flavonones with different structures

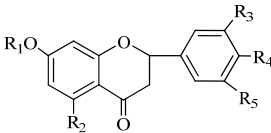
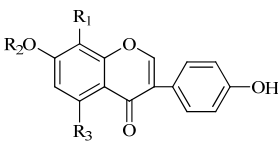
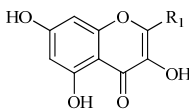
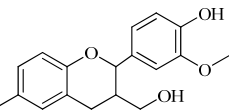
基本结构	常见化合物	实验模型	吸收方式
	甘草苷 $R_1=R_2=R_3=R_5=H, R_4=-O-glc$	大鼠肠外翻模型	被动扩散、 主动扩散
	柚皮素 $R_1=R_3=R_4=R_5=H, R_2=OH$	BCRP 细胞模型	载体介导
	柚皮苷 $R_1=glc, R_3=R_4=R_5=H, R_2=OH$	BCRP 细胞模型	载体介导
	橙皮素 $R_1=R_5=H, R_2=R_3=OH, R_4=-OCH_3$	BCRP 细胞模型	载体介导
	橙皮苷 $R_1=芸香糖基, R_2=R_3=OH, R_4=-OCH_3, R_5=H$	大鼠肠囊外翻模型	被动转运、 载体介导
	新橙皮苷 $R_1=芸香糖基, R_2=R_5=OH, R_3=-OCH_3, R_4=H$	大鼠肠囊外翻模型	被动转运、 载体介导

表5 不同结构异黄酮及二氢异黄酮类化合物的口服吸收特征比较

Table 5 Comparison on oral absorption characteristics of isoflavones and isoflavanones with different structures

基本结构	常见化合物	实验模型	吸收方式
	大豆素 $R_1=R_2=R_3=H$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	大豆苷 $R_1=R_3=H, R_2=glc$	大鼠肠外翻模型	被动扩散、 主动扩散
	葛根素 $R_1=glc, R_2=R_3=H$	在体肠灌流模型 大鼠肠外翻模型	被动转运 被动扩散、 主动扩散
	染料木素 $R_1=R_2=H, R_3=OH$	Caco-2 细胞模型	被动转运
	水飞蓟素 $R_1=$ 	BCRP 细胞模型	载体介导

道经受多次降解或代谢过程，如胃降解或代谢、肠腔降解或代谢、肠黏膜细胞色素 P450 酶（CYPs）系统的 CYP3A4 代谢和肝代谢等。

2.1.1 在肠道中的代谢 一些黄酮类化合物生物利用度较低不是因为吸收问题而是因为肠代谢问题，肠腔及肠壁中存在的酶或正常菌群对这些成分的吸收产生正面或负面的影响。许多糖苷可被肠道菌中的特异性糖苷酶水解为糖苷元。肠壁细胞中的 I 相代谢酶 CYP3A 可以对已吸收的药物进行生物转化；另外肠壁细胞膜中还存在 II 相代谢酶、葡萄糖醛酸转移酶（UDPGT）和硫酸化酶也参与影响药物的吸收。

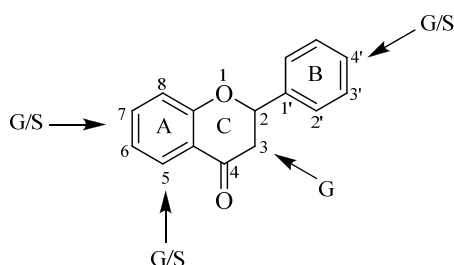
2.1.2 在肝脏中的代谢 王汝涛等^[33]用大鼠肝微粒体研究染料木黄酮代谢的酶动力学，探讨 CYPs 的选择性抑制剂对其代谢的影响。结果表明 CYP1A2 抑制剂呋喃茶碱可以显著地抑制染料木黄酮代谢，使染料木黄酮的代谢速率下降。而其他

CYPs 酶特异性抑制剂对染料木黄酮代谢没有明显的影响，说明 CYP1A2 参与了染料木黄酮的代谢，CYP1A2 的抑制剂可能会与染料木黄酮发生代谢相互作用，从而降低染料木黄酮的代谢速率。

鲁鑫众等^[34]考察菊花提取物（CME）中效应成分木犀草素和芹菜素在肝脏发生的结合代谢反应，采用原代肝细胞模型考察了二者的消除过程以及黄酮类化合物对其消除过程的影响。木犀草素和芹菜素的消除比率分别达到 91.9% 和 86.7%，经 II 相结合物水解酶水解测得二者的 II 相代谢产物分别占给药量的 54% 和 73%。少量木犀草素可转化为芹菜素，二者在消除过程中存在饱和现象，随着浓度增加，消除率下降；二者间同样存在相互抑制作用。

Tang 等^[35]研究表明葡萄糖醛酸转移酶和磺基转移酶参与了黄酮类化合物在肝脏和肠道中的代

谢, 主要为葡萄糖醛酸结合物和硫酸结合物, 结合位置见图2。

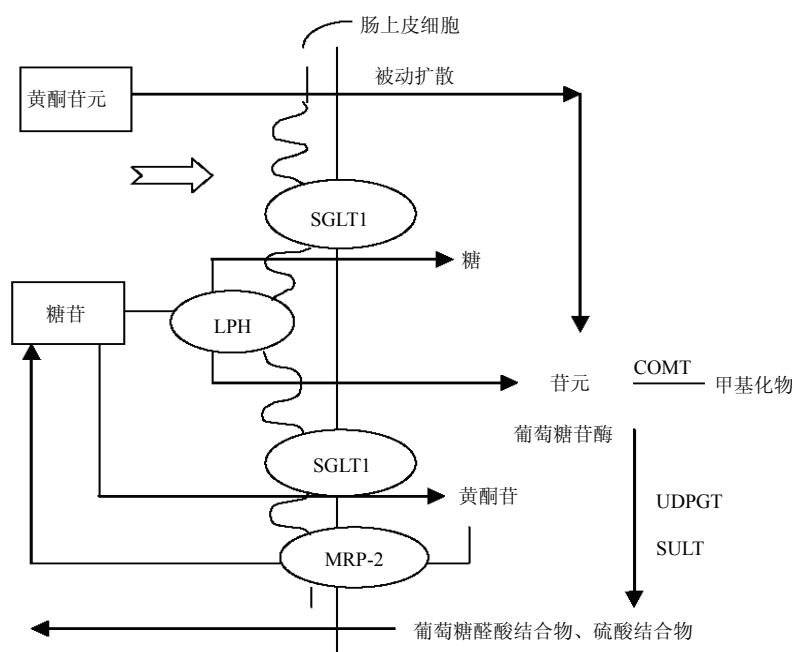


“G”和“S”代表葡萄糖醛酸化和硫酸化每个羟基基团的位点

“G” and “S” refer to each locus of hydroxyl group in glucose aldehyde acidification and sulfating

图2 模型化合物的结构

Fig. 2 Structure of model compound



LPH-乳糖酶根皮苷水解酶 SGLT-1-钠依赖糖转运器-1 MRP-2-多药耐药相关蛋白-2 COMT-甲基化转移酶 UDPGT-葡萄糖醛酸转移酶 SULT-转磺酶
LPH-lactase phlorizin hydrolase SGLT-1-sodium dependent glucose transporter MRP-2-multidrug resistance associated protein-2 COMT- methylation transferases
UDPGT-UDP-glucuronyl transferases SULT-sulfotransferases

图3 黄酮类成分的肠代谢

Fig. 3 Intestinal metabolism of flavonoids ingredients

成 C₆-C₃ 型酚酸; ②黄酮醇类生成 C₆-C₂ 型酚酸; ③黄烷醇类经苯基-β-戊酸内酯中间体生成 C₆-C₃ 型酚酸; ④异黄酮类生成乙基酚衍生物^[39]。氧化反应在肝脏中进行, 经肝脏 CYPs 代谢。

小肠中的 UDPGT 活性相对较高, 对染料木黄酮和芹菜素的研究表明, 十二指肠和空肠是形成葡萄糖醛酸结合物的主要部位, 不同的 UDPGT 的亚

2.2 黄酮类化合物体内代谢共性规律分析

黄酮类化合物的体内代谢方式主要有水解、结合、裂解以及氧化等, 代谢的主要部位在肠道和肝脏。水解反应主要发生在肠道中, 黄酮糖苷在肠黏膜乳糖酶根皮苷水解酶的作用下水解成苷元而被动扩散, 或直接由钠依赖糖转运器转入肠上皮细胞内, 在细胞内的葡萄糖苷酶等的作用下水解成苷元, 再在葡萄糖醛酸转移酶 (UDPGT) 等 II 相酶的作用下生成葡萄糖醛酸结合物、硫酸化物及甲基化物^[36-38] (图3)。II 相代谢也可能在肝脏中发生。裂解反应为大肠独有, 肠道菌群水解生成的黄酮苷元一部分被大肠直接吸收, 另一部分被进一步裂解, 产生小分子酚酸类化合物, 后者可吸收入血。黄酮类化合物的裂环大致可分为 4 种类型: ①黄酮和黄烷酮类生

型在肠道分布存在互补性。肝脏中的 UDPGT 的表达量最高, 肝脏和小肠酶的活性是类似的。转磺酶 (SULT) 分为 2 种, 一种是细胞质 SULT, 另一种是膜相关 SULT, 其中 SULT1 和 SULT2 是最重要的药物代谢酶。Mesí-Vela 等^[40]研究不同食物中黄酮类化合物对 UDPGT 和 SULT 的抑制作用, 结果表明食物中黄酮类化合物选择性抑制 SULT1A1, 而不抑

制 SULT2A1 以及葡萄糖醛酸酶, 抑制 SULT1A1 的能力: 槲皮素>山奈酚>染料木素>大豆黄酮。II 相代谢产物大多数是 UDPGT 或硫酸化酶等阴离子代谢产物, 一般不是 P-gp 的底物, 而可能是 MRP2 和 BCRP 的底物。

3 讨论

总体来说, 一些强亲水性的黄酮苷类可以在胃肠道中通过水解或代谢除去糖基而转变为苷元, 与糖苷相比, 苷元具有较好的亲脂性, 能以被动扩散的方式通过肠黏膜细胞进入血液循环。实际上, 以黄酮苷的形式被吸收入血的量很少, 因为, 许多黄酮苷在胃肠道水解或代谢的速度和过程十分有限。黄酮苷可能以主动转运的方式进入细胞, 胃肠细胞上的某些糖相关蛋白是该转运的载体, 载体是能量依赖的, 同时具有饱和机制, 能够通过主动转运的糖苷数量并不多, 部分黄酮类化合物吸收受到外排蛋白的影响。

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。黄酮苷在肠道中容易发生水解反应, 而黄酮苷元在肝脏中易发生转化反应。经过这一阶段后, 黄酮苷元主要在 UDPGT 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, 限制黄酮类化合物的肠吸收。同时, 黄酮类化合物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效果。由于肠道吸收的黄酮苷元在未达到肝脏时即被分泌到肠腔, 因此在某种程度上肠代谢可能比肝代谢更重要, 很多黄酮类化合物生物利用度低的原因可能由于肠肠循环和肠肝循环。

近些年, 对黄酮类化合物的吸收、代谢研究较为广泛。了解黄酮类化合物的吸收、代谢特点, 有利于黄酮类化合物的应用开发, 为药对配伍的研究提供一定的参考依据。但是对于黄酮苷类化合物和黄酮苷元类化合物在体内的吸收代谢量的转化机制尚不明确, 它们在吸收、代谢的特征上有共性及各自的特点。若能明确黄酮苷和黄酮苷元类化合物在体内的吸收代谢量的转化机制, 对于促进黄酮类化合物的开发与临床的应用具有指导意义。

参考文献

[1] Lwashina T. The structure and distribution of the flavonoids in plants [J]. *J Plant Res*, 2000, 113: 287.
[2] Quiles J L, Huertas J R, Battino M, et al. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity [J]. *Toxicology*, 2002,

180: 79-95.

- [3] Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, et al. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 3122-3128.
[4] VanderJagt T J, Ghattas R, VanderJagt D J, et al. Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plant of New Mexico [J]. *Life Sci*, 2002, 70: 1035-1040.
[5] Moon Y H, Sohn S J, William W A. Antigenotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate [J]. *Mutat Res*, 2001, 488: 135-150.
[6] Marchand L L. Cancer preventive effects of flavonoids-a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56: 296-301.
[7] 龚金炎, 吴晓琴, 毛建卫, 等. 黄酮类化合物抗抑郁作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 195-200.
[8] Crepy V, Morand C, Besson C, et al. Quercetin, but not its glycosides, is absorption from the rat stomach [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(3): 618-621.
[9] Piskulam K, Yamakoshi J, Iwai Y. Daidzein and genistein but not their glucosides are absorbed from the rat stomach [J]. *FEBS Lett*, 1999, 447(2/3): 287-291.
[10] Passamonti S, Vrhovsek U, Vanzo A, et al. The stomach as a site for anthocyanins absorption from food [J]. *FEBS Lett*, 2003, 544(1/3): 210-213.
[11] 刘太明, 将学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(12): 999-1000.
[12] 王俊, 任飞亮, 裴元英. 银杏总黄酮苷在大鼠体内的肠吸收动力学特征 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2005, 14(2): 91-94.
[13] 陈丙奎, 李松林, 李萍, 等. 黄酮类化合物在 Caco-2 细胞模型中的吸收规律 [J]. *中国天然药物*, 2006, 4(4): 299-302.
[14] 许英爱, 范国荣, 高申, 等. 山楂叶总黄酮的在体肠吸收研究 [J]. *中成药*, 2007, 29(12): 1745-1748.
[15] 郭竹君, 崔志清, 段宏泉. 缚管翻转肠囊法研究委陵菜黄酮在大鼠小肠内的吸收行为 [J]. *天津医科大学学报*, 2009, 15(3): 348-350.
[16] 葛月宾, 马燕, 李卫中. 大豆苷元在 Caco-2 细胞模型中的转运和代谢 [J]. *中药材*, 2009, 32(10): 1563-1567.
[17] 江周虹. 枳壳总黄酮的质量控制及肠吸收研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
[18] 辛然, 陈彦, 贾晓斌, 等. 枳实中黄酮成分及其提

- 取物大鼠肠吸收特性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1850-1854.
- [19] 张燕娜, 陈飞虎, 王 祺, 等. 鬼针草总黄酮的在体肠吸收研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2010, 45(1): 54-57.
- [20] 马 明, 蒋学华, 黄 婷, 等. 山楂叶总黄酮在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(8): 613-617.
- [21] 袁 勇, 邢建国, 王新春, 等. 香青兰黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1667-1670.
- [22] Jaganath I B, Mullen W, Edwards C A, *et al.* The relative contribution of the small and large intestine to the absorption and metabolism of rutin in man [J]. *Free Radic Res*, 2006, 40(10): 1035-1046.
- [23] 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.
- [24] Wang Y, Cao J, Zeng S. Involvement of P-glycoprotein in regulating cellular levels of Ginkgo flavonols: quercetin, kaempferol, and isorhamnetin [J]. *Pharm Pharmacol*, 2005, 57(6): 751-758.
- [25] Cao F, Zhang H Y, Guo J X, *et al.* Mrp-2 related efflux of scutellarin in the intestinal absorption in rats [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(1): 75-80.
- [26] 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: 1999-2006.
- [27] 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.
- [28] Zhang S, Yang X, Morris M E. Flavonoids are inhibitors of breast cancer resistance protein ABCG2-mediated transport [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 1208-1216.
- [29] Zhang S, Yang X, Morris M E. Combined effects of multiple flavonoids on breast cancer resistance protein (ABCG-2)-mediated transport [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(7): 1263-1273.
- [30] Murota K, Miyamoto S. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal Caco-2 cells: comparison of isoflavonoids and flavonoids [J]. *J Nutr*, 2002, 132(7): 1956-1961.
- [31] Tammela P, Laitinen L, Galkin A, *et al.* Permeability characteristics and membrane affinity of flavonoids and alkyl gallates in Caco-2 cells and in phospholipid vesicles [J]. *Archiv Biochem Biophys*, 2004, 425(2): 193-199.
- [32] Kuo S M. Transepithelial transport and accumulation of flavone in human intestinal Caco-2 cells [J]. *Life Sci*, 1998, 63(26): 2323-2331.
- [33] 王汝涛, 周四元, 梅其炳, 等. 染料木黄酮在大鼠肝微粒体代谢的酶动力学 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(3): 294-297.
- [34] 鲁鑫众, 蒋惠娣, 曾 苏. 黄酮类化合物在原代肝细胞上的代谢和药物相互作用研究进展 [J]. 药学学报, 2006, 41(12): 1130-1135.
- [35] Tang L, Feng Q, Zhao J, *et al.* Involvement of UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases in the liver and intestinal first-pass metabolism of seven flavones in C57 mice and humans *in vitro* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50: 1460-1467.
- [36] Graf B, Aeho C, Dolnikowig G, *et al.* Rat gastrointestinal tissues metabolize quercetin [J]. *J Nutr*, 2006, 136(1): 39-44.
- [37] Van Derwoude H, Boersma G, Vervoort J, *et al.* Identification of 14 quercetin phase II mono- and mixed conjugates and their formation by rat and human phase II *in vitro* model systems [J]. *Chem Res Toxicol*, 2004, 17(11): 1520-1530.
- [38] Gradolatto A, Canynglavier M, Basly J P, *et al.* Metabolism of apigenin by liver phase I and phase II enzymes and by isolated perfused rat liver [J]. *J Drug Metab Dispos*, 2004, 32(1): 58-65.
- [39] 杨秀伟. 中药成分的代谢分析 [M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2003.
- [40] Mesi-Vela S, Kauffman F C. Inhibition of rat liver sulfotransferases SULT1A1 and SULT2A1 and glucuronosyltransferase by dietary flavonoids [J]. *Xenobiotica*, 2003, 33(12): 1211-1220.