

白花蛇舌草黄酮类成分大鼠在体肠吸收研究

李 芳^{1,2}, 杨培民^{2*}, 曹广尚^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

摘要: **目的** 考察白花蛇舌草醇提物中5种黄酮类成分在大鼠肠道的吸收特性。**方法** 采用大鼠在体单向肠灌流模型, 运用HPLC-DAD法测定肠灌流液中芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚, 计算各黄酮类成分在大鼠小肠的吸收参数。

结果 白花蛇舌草黄酮类成分在大鼠肠道的有效渗透系数(P_{eff})均较小; 白花蛇舌草总黄酮质量浓度为0.5~4.0 g/L时, 吸收速率常数(K_a)、 P_{eff} 值差异无显著性; 在2.0 g/L下, 芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚的 K_a 分别为0.011 3、0.015 4、0.010 2、0.030 5、0.027 5 min^{-1} ; 芦丁和异槲皮苷在不同肠段的 K_a 顺序分别为回肠>十二指肠>空肠≈结肠, 空肠>十二指肠>回肠≈结肠。**结论** 白花蛇舌草中5种黄酮类成分吸收均呈一级动力学过程, 提示为被动扩散吸收; 各黄酮成分之间的吸收有差异性, 黄酮苷类成分的 K_a 值小于黄酮苷元; 各黄酮成分在不同肠段均有吸收, 芦丁和异槲皮苷的最佳吸收部位分别为回肠和空肠。

关键词: 白花蛇舌草; 黄酮类; 在体单向肠灌流模型; 肠吸收; 芦丁; 异槲皮苷; 槲皮苷; 槲皮素; 山柰酚

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)02-0240-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.02.017

In situ intestinal absorption of flavonoids from *Hedyotis diffusa* in rats

LI Fang^{1,2}, YANG Pei-min², CAO Guang-shang²

1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract: **Objective** To investigate the intestinal absorption characteristics of five kinds of flavonoids from *Hedyotis diffusa* extract in rats. **Methods** The *in situ* rat single-pass intestinal perfusion model was used. The contents of rutin, isoquercitrin, quercetin, kaempferol, and quercetin in perfusates were determined by HPLC-DAD, and the rat intestinal absorption parameters of flavonoids were calculated. **Results** In perfusion model, the effective permeability coefficients (P_{eff}) of all components were low. The absorption rate constant (K_a) and P_{eff} had no significant difference when the concentration of total flavonoids from *H. diffusa* was 0.5—4.0 g/L. In the 2.0 g/L concentration, K_a of rutin, isoquercitrin, quercetin, kaempferol, and quercetin were 0.011 3, 0.015 4, 0.010 2, 0.030 5, and 0.027 5 min^{-1} , respectively; The K_a sequences of rutin and isoquercitrin in different intestinal segments were ileum > duodenum > jejunum ≈ colon and jejunum > duodenum > ileum ≈ colon. **Conclusion** The absorption of the five flavonoids from *H. diffusa* is a first-order process with the passive diffusion mechanism. The absorption rates of each flavonoid are significantly different. The absorption rate of flavonoid glycosides is lower than that of aglycones. The flavonoids from *H. diffusa* could be absorbed in all the intestinal segments. The best parts of intestine to absorb rutin and isoquercitrin are ileum and jejunum.

Key words: *Hedyotis diffusa* Willd.; flavonoids; *in situ* rat single pass perfusion model; intestinal absorption; rutin; isoquercitrin; quercetin; quercetin; kaempferol

白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的干燥全草^[1], 具有清热解毒、消肿止痛、收敛止血、利湿通淋、燥湿祛痰的功效。白

花蛇舌草黄酮类成分主要是以槲皮素、山柰酚为苷元的黄酮苷^[2], 具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌消炎、增强免疫功能等作用^[3-10]。

收稿日期: 2014-03-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274052); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2011HL043); 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金资助项目(BS2013YY052)

作者简介: 李 芳(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂学。Tel: 18340036339 E-mail: fangli997@126.com

*通信作者: 杨培民, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂研究。Tel: (0531)68617607 E-mail: jnymp7777@126.com

曹广尚 Tel: (0531)68617919 E-mail: cgs198041@163.com

在体肠灌注技术在阐明药物在体内吸收、代谢及设计吸收性好、生物利用度高的口服药物等方面都是很有效的工具,具有广泛的应用前景^[11-12]。为考察中药口服后在肠道的吸收规律,本实验采用大鼠在体单向肠灌注模型,探讨白花蛇舌草醇提取物中5种黄酮成分肠道吸收代谢情况,为提高中药生物利用度,设计适宜现代剂型,指导临床合理给药提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

芦丁对照品(批号100080-200707)、槲皮苷对照品(批号111538-200504)、槲皮素对照品(批号100081-200907)、山柰酚对照品(批号110861-200808)均购于中国食品药品检定研究院,异槲皮苷对照品(批号100080-200306)购于南京安博睿拉生物科技有限公司;甲醇、乙腈为色谱纯;水为纯净水;其他试剂均为分析纯;AB-8型大孔吸附树脂购于沧州宝恩化工有限公司。白花蛇舌草药材购自山东中医药大学附属医院,经山东中医药大学李峰教授鉴定为茜草科植物白花蛇舌草 *Oldenlandia diffusa* (Wind.) Roxb. 的干燥全草。

1.2 仪器

Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);AB135-S型电子天平(Mettler Toledo);KQ-500E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);VG3S25旋涡混合仪(德国IKA公司);d-37520 osterode型超高速低温离心机(德国Heraeus);BT300-2J恒流泵(保定兰格恒流泵有限公司);XMTD-4000型电热恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器有限公司)。

1.3 动物

SD大鼠,雄性,体质量(200±20)g,中国科学院动物研究所提供,动物许可证号SYXK(京)2012-0008。

2 方法与结果

2.1 白花蛇舌草总黄酮提取物制备

称取白花蛇舌草粉末500g,加入70%乙醇6000mL,浸泡1h,回流提取2次,首次2h,第2次1.5h,滤过,合并滤液,离心,取上清液,减压回收乙醇并浓缩至0.2g/mL。按2.5g/g(药材/树脂)上柱,静置1h,先用5BV蒸馏水以3BV/h洗脱,再用5BV70%的乙醇以2BV/h的流速洗脱,收集乙醇洗脱液,回收乙醇,浓缩,减压干燥,即得白

花蛇舌草总黄酮提取物(总黄酮质量分数为60.5%)。

2.2 溶液配制

2.2.1 Krebs-Ringer(K-R)溶液制备 称取氯化钠7.8g、氯化钾0.35g、氯化钙0.37g、碳酸氢钠1.37g、磷酸二氢钠0.32g、氯化镁0.02g、葡萄糖1.4g,加水定容至1000mL,即得。

2.2.2 空白肠灌注液的制备 将K-R试液按“2.4”项方法灌注并收集流出液即得空白肠灌注液。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取白花蛇舌草总黄酮提取物适量,置于50mL量瓶中,加入5mL70%乙醇使其充分溶解,用K-R试液稀释至刻度即得供试液贮备液。取适量贮备液,用K-R试液稀释成质量浓度分别为0.5、2.0、4.0g/L的溶液,即得不同质量浓度的供试品溶液。

2.3 白花蛇舌草总黄酮HPLC分析

2.3.1 色谱条件 ZORBAX SB-C₁₈色谱柱(250mm×4.6mm,5μm);流动相为0.05%磷酸溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱:0~5min,10%B;5~40min,15%~25%B;40~60min,25%~40%B;60~70min,40%~10%B。检测波长254nm,柱温30℃,体积流量1.0mL/min。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密称取芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为236、201、142、128、127mg/L的混合对照品溶液。分别移取适量上述对照品溶液,以K-R试液稀释至不同质量浓度对照品系列溶液,按照上述色谱条件测定,以各成分质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),得回归方程,芦丁: $Y=20\,079X-5\,286$ ($r=0.999\,3$),异槲皮苷: $Y=17\,094X-46\,515$ ($r=0.999\,6$),槲皮苷: $Y=10\,920X-5\,926$ ($r=0.999\,6$),槲皮素: $Y=8\,277.9X-4\,574.2$ ($r=0.999\,7$),山柰酚: $Y=9\,145.0X-2\,727.1$ ($r=0.999\,6$);线性范围依次为2.13~23.60、1.41~20.10、0.72~14.20、0.64~12.80、1.92~12.70mg/L。

2.3.3 专属性试验 取空白肠灌注液、对照品+空白肠灌注液和供试品肠灌注液进样分析,色谱见图1。

2.3.4 精密度、回收率和稳定性试验 精密称取芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚的混合对照品适量,用空白肠灌注液分别配制芦丁(23.6、70.8、141.6mg/mL)、异槲皮苷(14.07、42.21、84.42mg/mL)、槲皮苷(7.10、21.30、42.60mg/mL)、槲皮素(6.40、19.20、38.4mg/mL)、山柰酚(19.05、

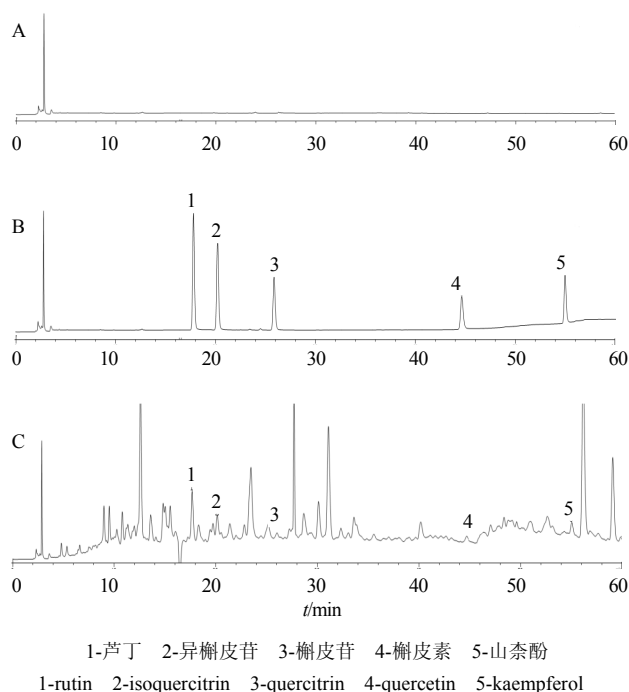


图1 空白肠灌流液 (A)、对照品+空白肠灌流液 (B) 和肠灌流液样品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of blank intestinal perfusion (A), reference substance + blank intestinal perfusion (B), and intestinal perfusion sample (C)

57.15、114.30 mg/mL) 不同质量浓度的混合对照品溶液, 计算日内和日间精密度。5 个成分日间和日内精密度均小于 5% ($n=6$), 符合药物分析精密度要求。精密称取芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚的混合对照品适量, 用空白肠灌流液溶解并定容, 按“2.3.1”项下条件分析, 结果芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素和山柰酚的平均回收率在 95.3%~103.1%, RSD 均 <4% ($n=6$), 符合定量测定要求。以空白肠灌流液制备不同质量浓度的白花蛇舌草总黄酮供试品溶液, 置 37 °C 恒温水浴中保温 2 h, 分别于 0、0.5、1.0、1.5、2.0 h 取样, 测定 5 种黄酮类成分, 结果 RSD 值均小于 6% ($n=3$), 说明白花蛇舌草总黄酮在空白肠灌流液中稳定性良好。

2.4 大鼠在体单向肠灌流实验^[13-14]

取禁食 12 h (自由饮水) 的 SD 大鼠称质量, ip 10%水合氯醛 3.5 mL/kg 麻醉并固定。沿腹部正中中线打开腹腔。小心分离出十二指肠、空肠、回肠和结肠, 各段取约 10 cm, 于两端切口插管, 结扎。用预热至 37 °C 的等渗生理盐水将肠内容物冲洗干净, 再用空气将生理盐水排净, 将各肠段与灌流泵

连接, 形成回路。取“2.2.3”项制备的供试品溶液 (预热至 37 °C) 200 mL, 先以 2.0 mL/min 的体积流量灌流 12 min, 排除肠内气泡, 再将体积流量调为 0.25 mL/min 灌流, 预平衡 30 min 后, 于 30~45、45~75、75~120、120~150 min 时间段收集灌流液样品 1 mL。然后将所灌流的肠段剪下, 测量其长度和内径。在所取肠灌流液样品中分别加入 0.5 mL 甲醇沉淀蛋白, 超声并涡旋 5 min, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过即可进样分析。

2.4.1 肠吸收参数计算^[8] 在体单向肠灌流模型用重量分析法对灌流液的流入和流出的体积进行校正, 消除其体积变化的影响, 进而计算药物吸收百分率 (P_a)、吸收速率常数 (K_a) 和有效渗透系数 (P_{eff})。

$$P_a = 1 - (C_{out} \times Q_{out}) / (C_{in} \times Q_{in})$$

$$K_a = (P_a \times Q_{in}) / V$$

$$P_{eff} = -Q \times \ln[(C_{out} \times Q_{out}) / (C_{in} \times Q_{in})] / A$$

Q_{in} 和 Q_{out} 分别为肠道进出口灌流液的体积, C_{in} 和 C_{out} 分别为肠道进出口灌流液的质量浓度, Q 为灌流速度 (0.25 mL/min), V 为灌流肠段的体积, A 为灌流肠段的表面积 ($A=2\pi r l$, r 和 l 分别为所灌流肠段的半径和长度)

2.4.2 统计学分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 实验数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行 ANOVA 分析和 t 检验分析。

2.5 不同因素对药物肠吸收影响的考察

2.5.1 不同质量浓度对各成分肠吸收的影响 分别取“2.2.3”项制备的质量浓度为 0.5、2.0、4.0 g/L 的白花蛇舌草总黄酮供试品溶液, 按“2.4”项方法进行小肠段 (自十二指肠上端起至结肠下端) 单向灌流实验, 计算在不同质量浓度下白花蛇舌草总黄酮中不同成分的肠吸收动力学参数。结果见表 1。结果发现芦丁、异槲皮苷、槲皮苷、槲皮素、山柰酚 5 种黄酮类成分的 K_a 和 P_{eff} 在大鼠全肠段的吸收无显著差异。说明 5 种黄酮类成分在 0.5~4.0 g/L 时, 吸收不存在自身质量浓度抑制作用, 吸收呈一级动力学过程, 提示药物以被动扩散机制进入体循环。

2.5.2 各成分在不同肠段的吸收比较 对中浓度下各肠段中 5 种黄酮类成分的吸收参数 (表 2) 进行 ANOVA 分析。结果表明, 芦丁十二指肠、回肠渗透系数与空肠、结肠比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 而回肠与十二指肠比较差异无显著性, 结肠

表 1 不同质量浓度的白花蛇舌草黄酮提取物在大鼠肠段吸收参数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Absorption parameters of *H. diffusa* flavonoid extract with different concentration at intestinal segments in rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

化合物	质量浓度/ (g·L ⁻¹)	Ka/(×10 ⁻³ min ⁻¹)	P _{eff} /(×10 ⁻³ cm·min ⁻¹)
芦丁	0.5	9.4±0.6	1.23±0.43
	2.0	11.3±2.7	1.74±0.31
	4.0	12.3±3.4	2.05±0.28
异槲皮苷	0.5	10.3±2.4	2.01±0.18
	2.0	15.4±1.7	2.48±0.23
	4.0	20.3±2.1	3.09±0.25
槲皮苷	0.5	5.6±0.8	1.34±0.37
	2.0	10.2±0.6	1.60±0.12
	4.0	11.3±1.4	2.08±0.25
槲皮素	0.5	21.4±4.3	3.92±0.19
	2.0	30.5±2.9	4.18±0.32
	4.0	31.7±3.5	4.23±0.28
山柰酚	0.5	18.3±2.3	2.95±0.31
	2.0	27.5±3.1	3.90±0.29
	4.0	29.4±1.8	4.05±0.24

的吸收均小于其他肠段,十二指肠、空肠小于回肠,说明芦丁的吸收部位主要在回肠。芦丁吸收参数依次为回肠>十二指肠>空肠≈结肠;对于异槲皮苷,十二指肠、空肠渗透系数与回肠、结肠比较差异有显著性($P<0.05$),空肠的吸收大于十二指肠,说明异槲皮苷的吸收部位主要在空肠。吸收参数依次为空肠>十二指肠>回肠≈结肠。槲皮苷、槲皮素、山柰酚在不同肠段的吸收参数差异无显著性,提示槲皮苷、槲皮素、山柰酚在大鼠全肠段均有吸收,没有特异的吸收部位。

3 讨论

黄酮类成分是很多中药的主要活性成分,国内外对黄酮类成分的吸收、代谢等研究尚处于初期阶段,有必要进一步丰富和提高活性黄酮类成分的体内分析方法。在体肠灌流技术在揭示中药吸收机制研究中以其简便、快捷、可行等特点备受青睐,对于预测活性成分肠道吸收机制,提高中药生物利用度乃至研发高效中药制剂提供理论依据,必将逐渐应用于中药吸收动力学、吸收机制、药物配伍机制及中药新制剂等领域。

本实验采用的是 HPLC-DAD 检测器,利用

表 2 白花蛇舌草提取物中不同黄酮成分在大鼠不同肠段吸收参数 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Absorption parameters of different flavonoids from *H. diffusa* at various segments in intestine of rats ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

化合物	肠段	Ka/(×10 ⁻³ min ⁻¹)	P _{eff} /(×10 ⁻³ cm·min ⁻¹)
芦丁	十二指肠	13.5±2.1	2.32±0.34*
	空肠	3.8±0.3	0.87±0.21
	回肠	16.4±4.3	2.95±0.28*
异槲皮苷	十二指肠	2.9±0.6	0.82±0.19
	空肠	21.3±4.3	3.25±0.27 [#]
	回肠	25.2±2.5	3.83±0.34 [#]
槲皮苷	十二指肠	5.3±0.3	1.59±0.43
	空肠	4.8±0.3	1.28±0.51
	回肠	8.4±0.6	1.87±0.25
槲皮素	十二指肠	13.2±4.4	2.56±0.38
	空肠	6.4±0.7	1.32±0.21
	回肠	3.7±0.6	1.05±0.19
山柰酚	十二指肠	33.5±1.9	4.40±0.32
	空肠	24.5±2.3	3.35±0.21
	回肠	22.0±3.4	3.28±0.25
山柰酚	十二指肠	45.2±2.8	5.54±0.43
	空肠	23.1±4.5	3.38±0.27
	回肠	15.4±1.9	2.43±0.29
山柰酚	十二指肠	12.7±3.2	2.18±0.35
	空肠	32.3±5.3	4.26±0.21
	回肠		

与空肠或结肠比较: * $P<0.05$; 与回肠或结肠比较: [#] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs ileum or colon; [#] $P<0.05$ vs jejunum or colon

DAD 检测器全波长扫描(200~400 nm),结果表明波长为 254 nm 时,5 个待测成分均有较大紫外吸收,响应高且分离效果良好。综合考虑各色谱峰的响应和干扰因素,选择 254 nm 作为检测波长。对于流动相分别考察了甲醇、乙腈、水、0.05%磷酸和 0.1%磷酸进行洗脱,结果发现用乙腈和 0.05%磷酸洗脱时,各色谱峰分离度及峰形均较好。对不同体积流量和柱温对峰形的影响进行考察,最终确定体积流量为 1 mL/min、柱温 30 °C 的色谱条件。

黄酮类成分在中药中主要以苷形式存在,少量以元形式存在,两者在体内吸收程度不同。本研究结果显示,白花蛇舌草黄酮类成分在大鼠整个肠段均有吸收,其中黄酮苷芦丁、异槲皮苷、槲皮苷吸收小于黄酮苷元槲皮素、山柰酚,与文献报道^[15]

相符。可能与黄酮苷元类成分极性较小, 具有较大的疏水性, 较易透过对被动扩散影响较大的肠道生物膜有关。

在中浓度下, 白花蛇舌草黄酮类成分在大鼠全肠段的吸收过程中, 黄酮苷元的吸收为槲皮素吸收大于山柰酚, 可能因为槲皮素(5个-OH)所含羟基数多于山柰酚(4个-OH), 提示当黄酮结构类型相同时黄酮苷元的吸收与所含羟基数目有关; 当槲皮素的3位-OH分别被葡萄糖、鼠李糖、芸香糖取代成为异槲皮苷、槲皮苷和芦丁后, 异槲皮苷的吸收高于芦丁和槲皮苷。这与Nemeth等^[16]研究确认了小肠黏膜中只有乳糖酶-根皮苷水解酶(LPH)和广谱 β -葡萄糖苷酶(BSBG)参与黄酮苷类成分的水解一致。异槲皮苷连接葡萄糖可以被完全水解; 芦丁连接的双糖为芸香糖苷不能被肠道中的LPH和 β -葡萄糖苷酶完全水解, 在整个肠段均有一定程度的吸收, 槲皮苷连接的是鼠李糖不易被水解。初步推断, 白花蛇舌草黄酮类成分的吸收与羟基数目、糖的种类有关。

综上所述, 白花蛇舌草黄酮类成分在全肠段都能吸收, 但吸收较差, 与黄酮类成分口服吸收差、生物利用度低相符。利用大鼠在体单向肠灌流模型, 可以阐明活性黄酮类成分在肠道中的吸收代谢特性。对于了解中药的作用机制、提高生物利用度、指导临床合理用药、减少剂型设计的盲目性具有重要的意义。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 李芳, 杨培民, 曹广尚, 等. 白花蛇舌草及其制剂有效成分定量测定方法的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1803-1808.
- [3] Liang Z, Jiang Z, Ho H, et al. Comparative analysis of *Oldenlandia diffusa* and its substitutes by high performance liquid chromatographic finger print and mass spectrometric analysis [J]. *Planta Med*, 2007, 73(14): 1502-1507.
- [4] Wang N, Li D Y, Niu H Y, et al. 2-hydroxy-3-methylanthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd induces apoptosis in human leukemic U937 cell through modulation of MAPK pathways [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(6): 752-758.
- [5] Ganbold M, Barker J, Ma R, et al. Cytotoxicity and bioavailability studies on decoction of *Oldenlandia diffusa* and its fractions separated by HPLC [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(2): 396-403.
- [6] Kim D H, Lee H J, Oh Y J, et al. Iridoid glycosides isolated from *Oldenlandia diffusa* inhibit LDL-oxidation [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(10): 1156-1160.
- [7] 陈永康. 白花蛇舌草的化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17): 290-292.
- [8] 朱博, 刘辰卉. 白花蛇舌草的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2011, 23(5): 52-53.
- [9] 王宇翎, 张艳, 方明, 等. 白花蛇舌草总黄酮的抗炎及抗菌作用 [J]. 中国药理学报, 2005, 21(3): 348-350.
- [10] 王宇翎, 张艳, 方明, 等. 白花蛇舌草总黄酮的免疫调节作用 [J]. 中国药理学报, 2005, 21(4): 444-447.
- [11] 张燕娜, 王焱, 刘梅. 在体肠灌流模型在中药研究中的应用 [J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(5): 76-79.
- [12] 张晓雷, 周明眉, 贾伟, 等. 在体肠灌流模型及其在中药研究中的应用 [J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(3): 87-92.
- [13] 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.
- [14] 李沉纹, 罗明和, 李卓恒, 等. 牛蒡子苷大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 727-730.
- [15] Crepy V, Morand C, Besson C, et al. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(3): 618-621.
- [16] Nemeth K, Plumb G W, Berrin J G, et al. Deglycosylation by small intestinal epithelial cell beta-glucosidases is a critical step in the absorption and metabolism of dietary flavonoid glycosides in humans [J]. *Eur J Nutr*, 2003, 42(1): 29-42.