

## 天然黄酮苷的代谢途径研究进展

孙欣光<sup>1</sup>, 张洁<sup>1</sup>, 庞旭<sup>1</sup>, 陈晓娟<sup>1</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 刘曙晨<sup>1</sup>, 余利岩<sup>2</sup>, 马百平<sup>1\*</sup>

1. 军事医学研究院辐射医学研究所, 北京 100850

2. 中国医学科学院&北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050

**摘要:** 黄酮苷是自然界中多种植物的次级代谢产物, 具有多种生物活性, 如抗癌、抗氧化及抗菌活性等。根据苷元与糖的连接形式, 黄酮苷又可以分为黄酮 O-苷和黄酮 C-苷。黄酮苷在体内的代谢主要以胃肠道水解和肝脏代谢为主, 胃肠道中水解葡萄糖、木糖、鼠李糖等糖基产生次生苷或苷元, 肝脏则主要对入血的黄酮苷或苷元进行葡萄糖醛酸化、甲基化等 II 相代谢反应。对常用中药淫羊藿 *Epimedii Folium*、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*、黄芩 *Scutellariae Radix*、陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium*、大蓟 *Cirsii Japonici Herba*、知母 *Anemarrhenae Rhizoma*、葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 等的黄酮类化合物体内代谢及体外肠道菌群转化进行综述, 并对其代谢规律进行总结, 以期明确黄酮苷的体内代谢规律, 为科学阐释以黄酮苷为主要成分的中药发挥药效的体内物质基础及基于黄酮苷体内代谢产物的新药研发提供依据。

**关键词:** 黄酮苷; 黄酮 O-苷; 黄酮 C-苷; 体内代谢; 糖基水解; 葡萄糖醛酸化

**中图分类号:** R284, R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-3078-12

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.028

## Advances in metabolism of natural flavonoid glycosides

SUN Xin-guang<sup>1</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>, PANG Xu<sup>1</sup>, CHEN Xiao-juan<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>, LIU Shu-chen<sup>1</sup>, YU Li-yan<sup>2</sup>, MA Bai-ping<sup>1</sup>

1. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

2. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

**Abstract:** Flavonoid glycosides (FGs) are secondary metabolites of many plants widely found in nature, and exhibit significant biological activities, such as anticancer, antioxidant and antimicrobial. According to the glycosidic bonds, FGs are divided into flavonoid O-glycosides and flavonoid C-glycosides. The main metabolic processes of FGs *in vivo* were specific hydrolysis in the gastrointestinal tract and glucuronidation in liver. Glucose, xylose, rhamnose and other glycosyl groups were hydrolyzed to produce secondary glycosides or aglycones in the gastrointestinal tract that were absorbed into blood, and then further glucuronidation and methylation metabolites are mainly produced by phase II metabolism in liver. This article reviews the metabolism *in vivo* and biotransformation *in vitro* of some typical natural flavonoid glycosides existed in Chinese materia medica (CMMs), such as flavonoid O-glycosides in *Epimedii Folium*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Scutellariae Radix*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, and *Cirsii Japonici Herba*, and flavonoid C-glycosides in *Anemarrhenae Rhizoma* and *Puerariae Lobatae Radix*. The investigation of the metabolisms of FGs *in vivo* is helpful for the clarification of the effective ingredients in CMMs, which will provide the basis for new drugs development based on metabolites *in vivo*.

**Key words:** flavonoid glycosides; flavonoid O-glycosides; flavonoid C-glycosides; metabolism; deglycosylation; glucuronidation

黄酮类化合物是一种广泛存在于植物中的次级代谢产物, 也是一类重要的中药成分, 多分布于芸香科 (Rutaceae)、菊科 (Asteraceae)、豆科 (Fabaceae)、玄参科 (Scrophulariaceae)、蔷薇科 (Rosaceae) 等植物中。黄酮类成分具有多种生物活性, 如抗氧化、抗炎、抗肿瘤、降血压、防治神经

收稿日期: 2019-12-06

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项基金资助项目 (2017ZX09301072); 中国博士后科学基金资助项目 (2016M603041)

作者简介: 孙欣光 (1982—), 男, 博士后, 研究方向为中药体内药效物质基础。Tel: (010)66930282 E-mail: sxgzhu07@163.com

\*通信作者 马百平 (1966—), 男, 研究员, 研究方向为中药体内药效物质基础。Tel: (010)66930265 E-mail: mabaiping@sina.com

紊乱<sup>[1-3]</sup>等。目前,从植物中分离鉴定的天然黄酮类成分已超过 15 000 个。天然黄酮常以糖苷形式存在,仅有少部分以游离苷元形式存在。根据糖基的数量可以将黄酮苷分为单糖苷、二糖苷、三糖苷等。另外,糖基的连接位置及方式不同,也可组成不同的黄酮苷,常见的取代糖基有葡萄糖、鼠李糖、木糖等。根据苷元与糖的连接形式,黄酮苷又可以分为黄酮 O-苷,如淫羊藿苷、甘草苷、黄芩苷、橙皮苷、柳穿鱼叶苷、槲皮苷等,以及黄酮 C-苷,如芒果苷、葛根素、牡荆苷、异荛草苷等。本文通过对常用中药淫羊藿 *Epimedium Folium*、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*、黄芩 *Cirsii Scutellariae Radix*、陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium*、大蓟 *Cirsii Japonici Herba*、知母 *Anemarrhenae Rhizoma*、葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 等的黄酮类化合物体内代谢及体外肠道菌群转化研究进展进行综述,以期为基于黄酮体内活性代谢产物的新药研发奠定基础。

## 1 黄酮 O-苷的代谢

### 1.1 淫羊藿黄酮苷

淫羊藿别名仙灵脾,来源于小檗科(Berberidaceae)淫羊藿属 *Epimedium* L. 植物,始载于《神农本草经》,具有“补肾阳,强筋骨,祛风湿”的传统功效<sup>[4]</sup>。现代药理研究表明,淫羊藿具有广泛的药理作用,如防治骨质疏松、壮阳、抗抑郁及抗老年痴呆等<sup>[5]</sup>,其有效成分复杂。淫羊藿主要的活性成分为黄酮类成分,是一类 C-8 位异戊烯基取代的黄酮醇苷类化合物,如朝藿定 C (epimedin C)、淫羊藿苷 (icariin)、淫羊藿次苷 II (icarisiside II)、淫羊藿次苷 I (icarisiside I) 等<sup>[5]</sup>,其糖基取代发生在 C-3 位和 C-7 位,主要为鼠李糖、葡萄糖和木糖。《中国药典》2015 年版收载了淫羊藿和巫山淫羊藿 *Epimedium Wushanensis Folium* 2 个中药材品种,其中淫羊藿的质控成分为淫羊藿苷,而巫山淫羊藿的质控成分为朝藿定 C。淫羊藿黄酮苷作为淫羊藿活性成分,其体内代谢过程已成为研究热点,目前有关淫羊藿黄酮类化合物体内代谢产物研究多集中于淫羊藿黄酮的单体成分,如淫羊藿苷、淫羊藿次苷 II、朝藿定 C 等。

淫羊藿中的黄酮苷在肠道菌群的作用下会发生糖基水解反应。体内研究表明,大鼠 ig 给予淫羊藿黄酮苷后,肠道中首先发生的代谢反应为糖基的水解,生成次生黄酮苷或苷元。Cui 等<sup>[6]</sup>对朝藿定 A 经大鼠 ig 给药后的代谢产物进行了鉴定,发现在给药大鼠

的粪便中主要为脱糖和去甲基代谢产物,如箭藿苷 A 等。朝藿定 B 经 ig 给药后,在大鼠粪便中主要是脱糖以及氧化等代谢产物(箭藿苷 B、淫羊藿素等)<sup>[7]</sup>。而淫羊藿苷和朝藿定 C 在给药大鼠粪便中同样主要为脱糖等反应的代谢产物,淫羊藿苷的代谢产物主要为淫羊藿次苷 II 和淫羊藿素,朝藿定 C 主要代谢产物为鼠李糖基淫羊藿次苷 II 和淫羊藿素<sup>[8-9]</sup>。淫羊藿苷和朝藿定 C 体内外代谢途径见图 1。

淫羊藿黄酮苷除了在肠道发生水解反应之外,吸收入血后会进一步发生代谢反应<sup>[6-13]</sup>。研究表明,朝藿定 A 经 ig 给药后,在大鼠血浆中的主要代谢产物为脱糖代谢产物以及不同位点(C-3 和 C-7)的葡萄糖醛酸化的产物,在尿液中主要为苷元淫羊藿素不同位点(C-3 和 C-7)的葡萄糖醛酸化产物<sup>[6]</sup>。同样,朝藿定 B、朝藿定 C 和淫羊藿苷经 ig 给药后,在大鼠血浆中也主要为脱糖、葡萄糖醛酸化、脱甲基等系列代谢产物<sup>[7-8]</sup>。也有研究发现,淫羊藿黄酮成分(淫羊藿苷、朝藿定 C)在体内脱糖反应主要为 C-7 位葡萄糖基的水解,生成次生黄酮苷,而 C-7 无葡萄糖基取代的淫羊藿次苷 II 在体内不易发生糖基水解<sup>[9]</sup>。同时,研究发现淫羊藿黄酮苷在大鼠体内的 II 相代谢产物主要为淫羊藿素及去甲淫羊藿素不同位点的葡萄糖糖醛酸化产物,可发生单葡萄糖糖醛酸化和双葡萄糖糖醛酸化<sup>[14]</sup>。黄酮葡萄糖醛酸化产物能够增加分子极性,有利于胆汁排泄,另外还有少部分的乙酰化<sup>[8]</sup>。斑马鱼模型用于淫羊藿黄酮成分体内代谢的研究表明,朝藿定 C 中 C-7 位上的葡萄糖基被水解,代谢生成鼠李糖基淫羊藿次苷 II;朝藿定 A 的 C-7 和 C-3 位上的葡萄糖基被水解,代谢为箭藿苷 A 和淫羊藿次苷 II;淫羊藿次苷 II 在斑马鱼体内代谢后,没有发现除原型之外其他的代谢产物,这与大鼠体内代谢途径很相似<sup>[15]</sup>。体外肠道菌群代谢研究发现,淫羊藿苷、朝藿定 A、朝藿定 B 和朝藿定 C 在离体肠道菌的作用下分别脱掉 C-7 位的葡萄糖基转化为对应的次生苷:淫羊藿次苷 II、箭藿苷 A、箭藿苷 B 和 2"-鼠李糖基淫羊藿次苷 II 以及苷元淫羊藿素<sup>[16]</sup>。

淫羊藿黄酮苷体内的代谢研究随着分析技术和手段的提高也更加深入,特别是体内代谢产物的鉴定和药动学研究。Jin 等<sup>[17]</sup>基于色谱、质谱和质谱树状图过滤等技术从淫羊藿给药大鼠体内鉴定了 115 个代谢产物,极大的丰富了人们对淫羊藿体内代谢产物的认识,也为阐明淫羊藿体内药效物质奠

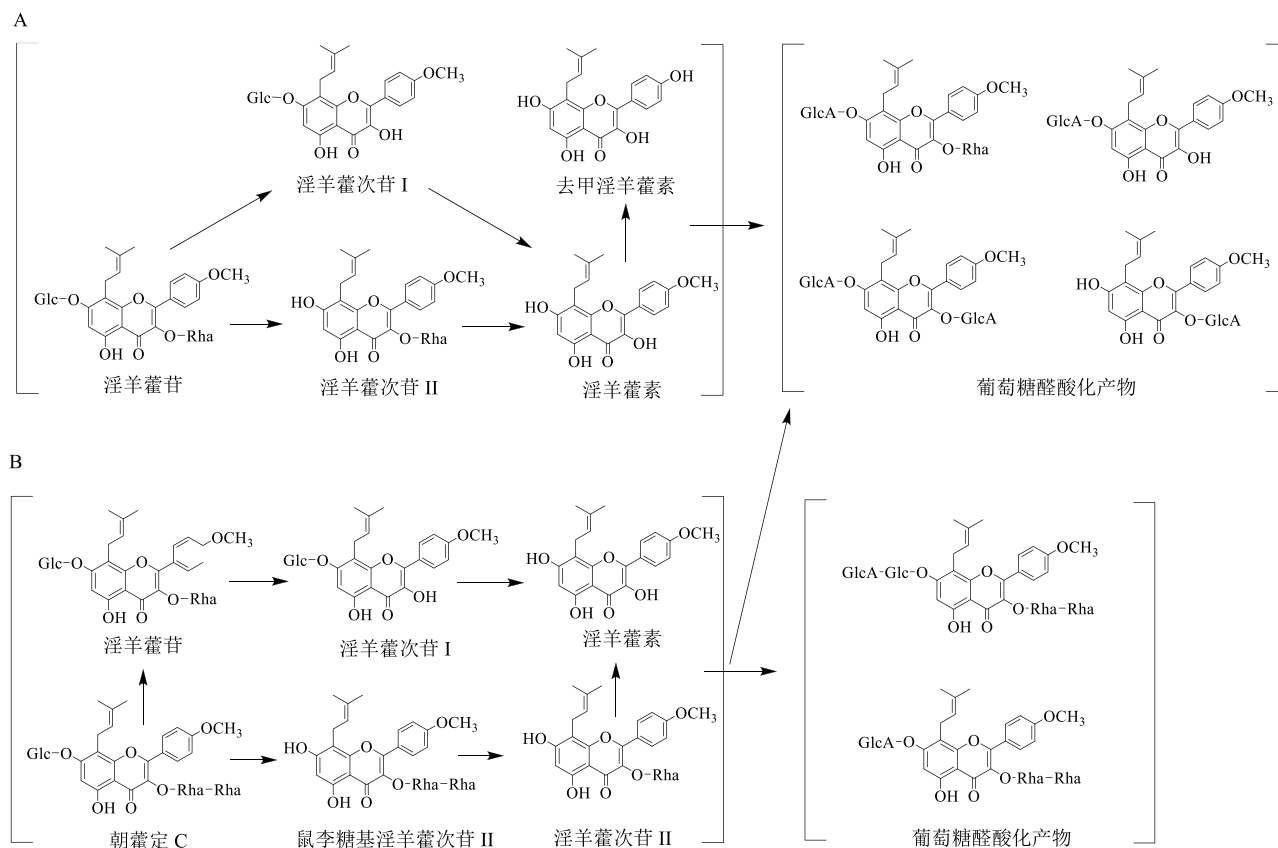


图 1 淫羊藿苷 (A) 和朝藿定 C (B) 在大鼠体内及体外肠道菌群的主要代谢途径

Fig. 1 Main metabolic pathways of icariin (A) and epimedin C (B) in rats and gut flora *in vitro*

定基础。黄酮成分体内的药动学反映了其体内的暴露情况，而成分的体内暴露水平会直接影响其药效。淫羊藿黄酮类成分的药动学研究表明，淫羊藿黄酮苷，如朝藿定 C 和淫羊藿苷等体内暴露和生物利用度低<sup>[14,18]</sup>。另外，也有研究表明淫羊藿总黄酮 ig 给药后，在比格犬体内主要的暴露成分为 5 个，分别为朝藿定 A、B、C 及淫羊藿苷、淫羊藿次苷 II<sup>[19]</sup>。这些研究为揭示淫羊藿黄酮类成分的体内代谢以及药效物质基础提供了实验依据。

## 1.2 黄芩黄酮苷

黄芩是传统的常用中药，具有清热解毒、燥湿、泻火解毒之功效。黄芩苷 (baicalin) 及其苷元黄芩素 (baicalein) 是黄芩的主要活性成分<sup>[20]</sup>。黄芩苷经 ig 给药后，在大鼠肠道菌群产生的  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶作用下发生水解，生成黄芩素而被吸收，从而发挥药理作用<sup>[21-22]</sup>。研究表明，大鼠 ig 给予黄芩素后，血中几乎检测不到黄芩素原形，黄芩素在吸收过程中及入血后发生代谢转化，生成葡萄糖醛酸化和甲氧基化等代谢产物<sup>[23-25]</sup>。Abe 等<sup>[26]</sup>报道了黄芩

苷在大鼠体内的 5 种代谢产物，都为黄芩素的葡萄糖醛酸化产物，葡萄糖醛酸化发生在 5-OH、6-OH 和 7-OH 上，也可生成黄芩素 6,7-二-O- $\beta$ -葡萄糖醛酸苷；同时伴随着甲基化。中药复方双黄连的代谢研究表明，黄酮类成分黄芩苷或黄芩素在尿中也主要为甲基化及葡萄糖醛酸化产物<sup>[27]</sup>。黄芩苷体内代谢途径见图 2。

## 1.3 甘草黄酮苷

甘草作为一种常用传统中药，有“十方九草”之称，其中黄酮苷是甘草中一类主要的化学成分，如甘草苷 (liquiritin)、异甘草苷、甘草查耳酮 A。Ma 等<sup>[28]</sup>对甘草苷在大鼠体内的代谢产物进行研究，结果表明甘草苷在大鼠体内首先发生糖基水解生成苷元甘草素，还包括氧化、还原、甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化等代谢产物。甘草素在大鼠体内的代谢以 II 相代谢为主，血浆、尿液、粪便、胆汁中主要为甘草素的葡萄糖醛酸化、硫酸化以及甲基化的代谢产物<sup>[29-30]</sup>，甘草素也可以发生 O-C<sub>2</sub> 键的开环反应<sup>[30]</sup>。甘草苷体内代谢途径见图 3。

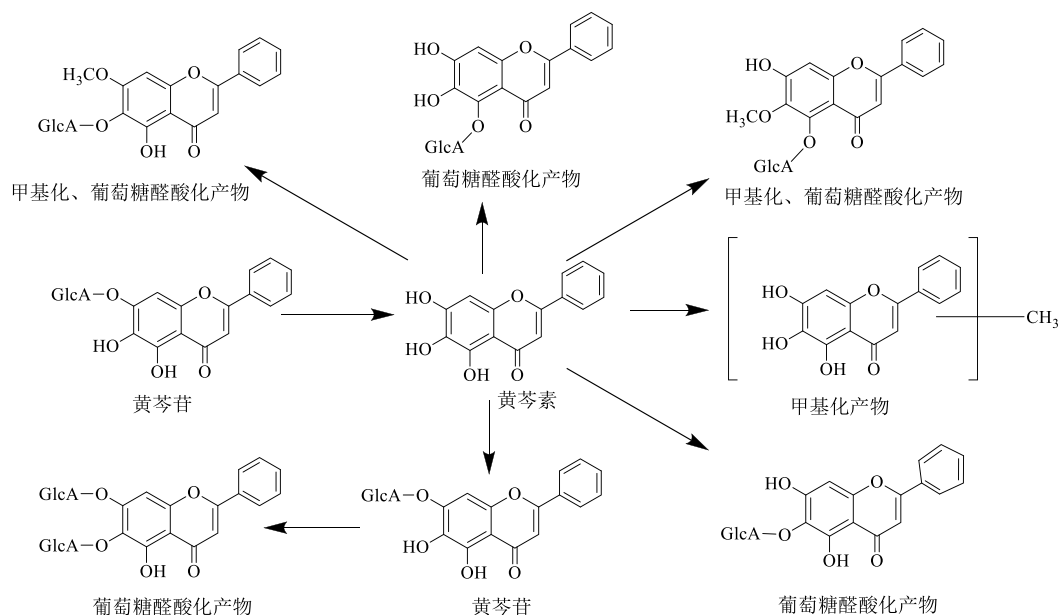


图 2 黄芩苷及黄芩素在大鼠体内的主要代谢途径

Fig. 2 Main metabolic pathways of baicalin and baicalein in rats

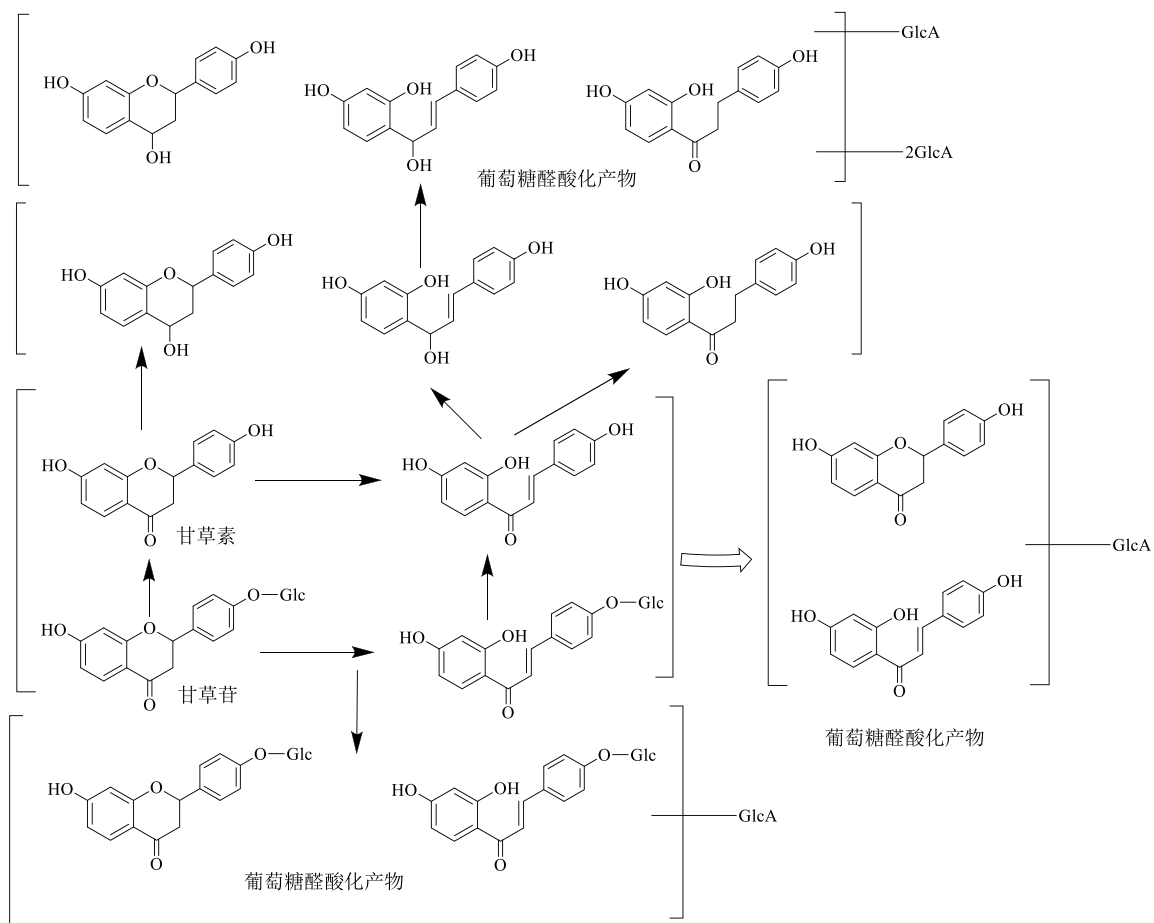


图 3 甘草苷和甘草素在大鼠体内的主要代谢途径

Fig. 3 Main metabolic pathways of liquiritin and liquiritigenin in rats



#### 1.4 陈皮黄酮苷

陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco. 及其栽培变种的干燥成熟果皮, 具有理气健脾、燥湿化痰等功效, 其主要成分为橙皮苷 (hesperidin)、新橙皮苷、柚皮苷等黄酮类。Jiao 等<sup>[31]</sup>对橙皮苷和橙皮素的体内代谢产物进行研究, 从 ig 给予橙皮苷的大鼠血、尿和粪便里共鉴定了 52 个代谢产物, 包

括原形成分<sup>[32]</sup>。橙皮苷可以糖基水解反应生成其苷元橙皮素,也可以发生脱水、去甲氧基化等代谢反应。橙皮素在大鼠体内的代谢主要为糖基化、去甲氧基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等。另有研究发现,橙皮苷可被肠道菌群转化为橙皮素和橙皮素-7-O-葡萄糖苷,然后通过跨细胞膜主动转运方式被结肠吸收<sup>[33]</sup>。橙皮苷和橙皮素体内代谢途径见图4。

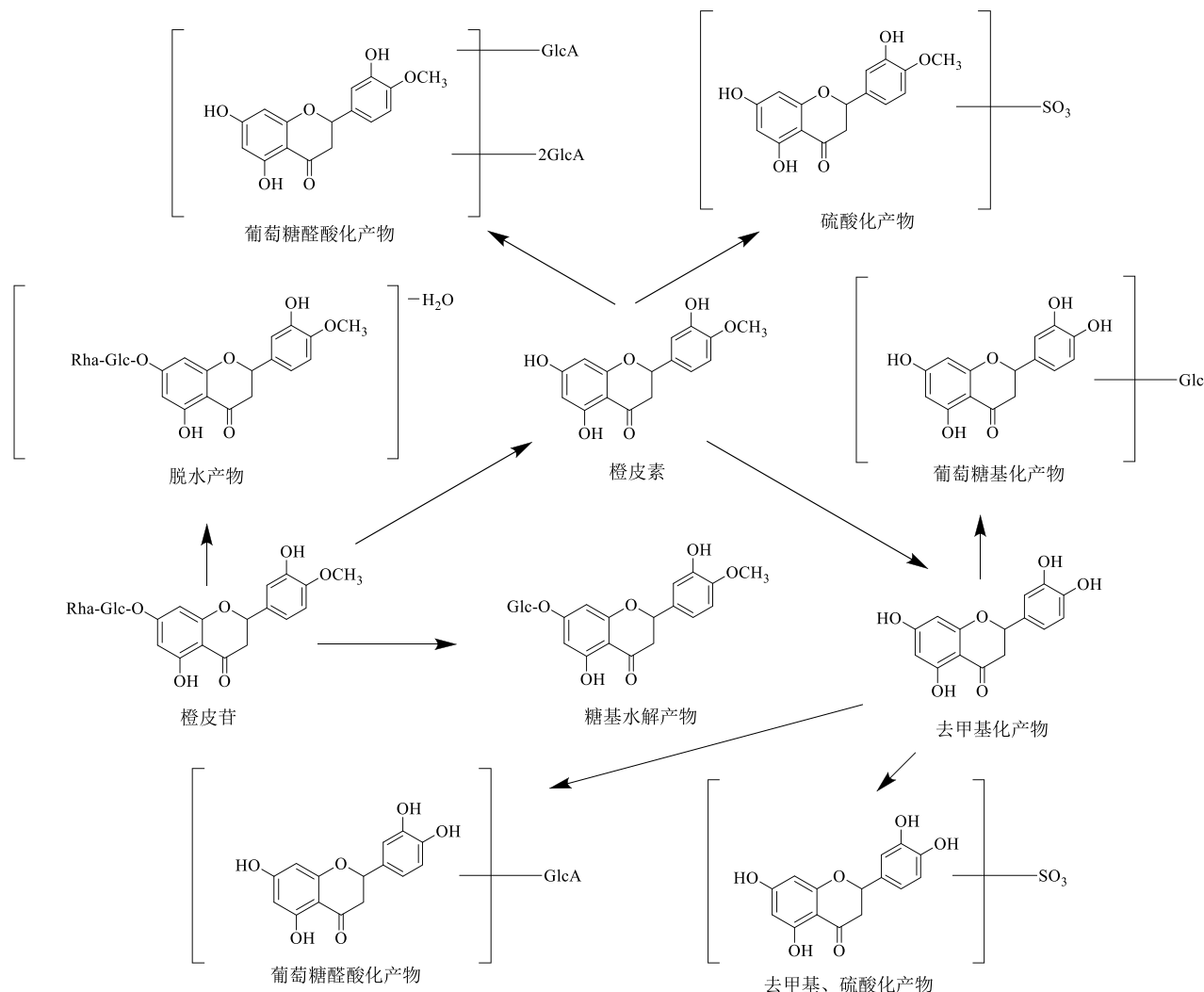


图 4 橙皮苷和橙皮素在大鼠体内的主要代谢途径

**Fig. 4** Main metabolic pathways of hesperidin and hesperetin in rats

### 1.5 大蓟黄酮苷

大蓟为菊科植物蓟 *Cirsium japonicum* Fisch. ex DC. 的干燥地上部分, 具有凉血止血、散瘀解毒消痈等功效。柳穿鱼叶苷 (pectolinarin)、蒙花苷、柳穿鱼黄素等为其主要黄酮类成分。Zhang 等<sup>[34]</sup>对大蓟提取物 ig 给药后大鼠血浆、尿液和胆汁中的代谢产物进行了分析和鉴定。结果发现, 柳穿鱼叶苷和蒙花苷在大鼠体内主要代谢途径为糖基水解、

氧化和还原等反应,而柳穿鱼黄素除了发生糖基水解、氧化和还原等代谢反应外,还发生葡萄糖醛酸化和葡萄糖结合代谢反应。柳穿鱼叶苷和蒙花苷的体外代谢研究发现<sup>[35]</sup>,与大鼠肝微粒体共孵育,柳穿鱼叶苷和蒙花苷主要的代谢反应为糖基水解、羟基化等 I 相代谢,未检测到葡萄糖醛酸化和硫酸化等 II 相代谢产物。柳穿鱼叶苷体内外代谢途径见图 5。

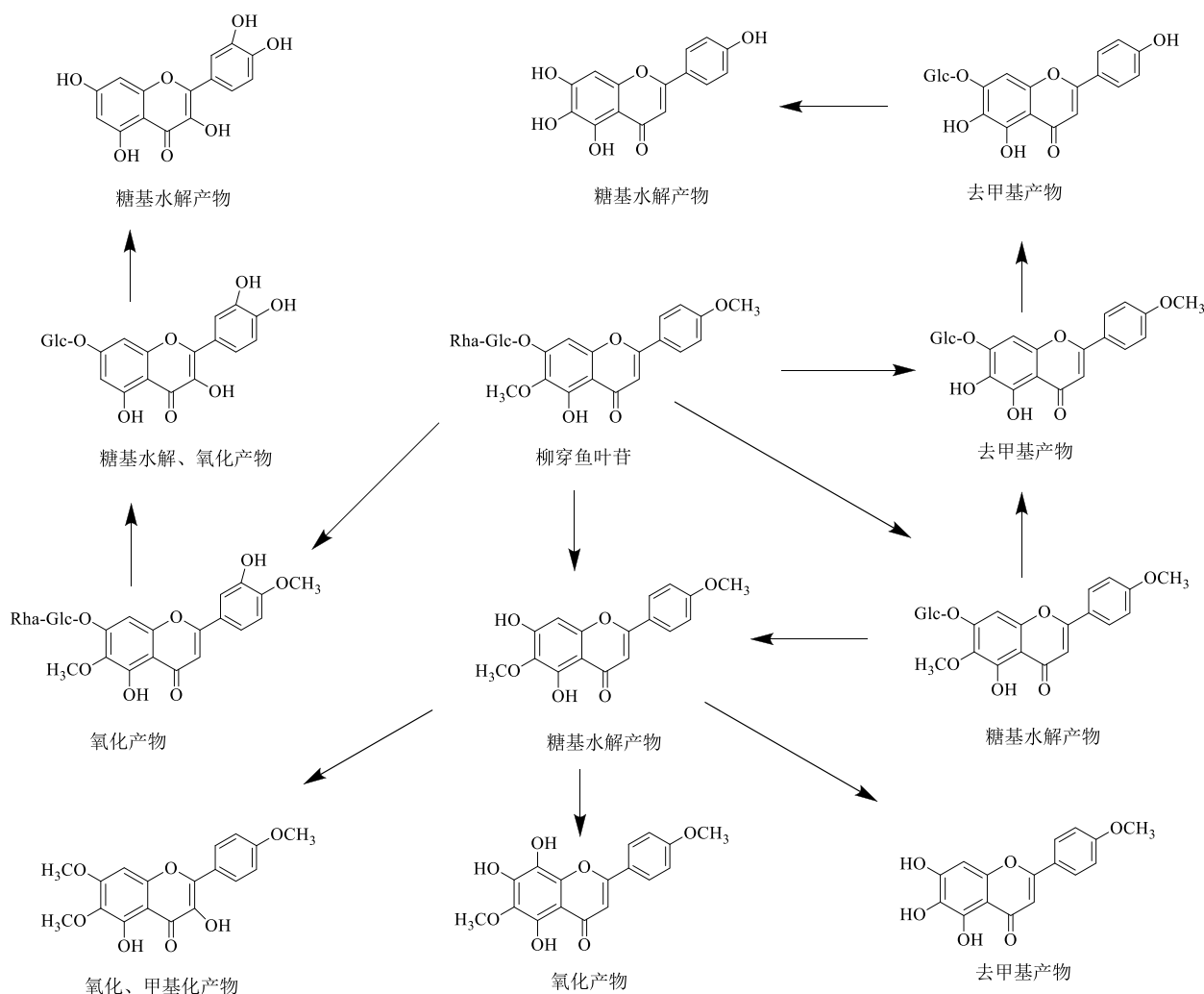


图 5 柳穿鱼叶苷在大鼠体内及肝微粒孵育的主要代谢途径

Fig. 5 Main metabolic pathways of pectolinarin in rats and liver micrisome incubation

## 1.6 其他黄酮苷

槲皮苷 (quercitrin) 是一种广泛存在于中药中的黄酮苷类成分, 如合欢 *Albizia julibrissin* Durazz.、飞杨草 *Euphorbia hirta* L.、银杏叶 *Ginkgo biloba* L.、葎草花 *Polygonum orientale* L. 等, 具有抗氧化、抗肿瘤、降血糖、调血脂等多种药理作用<sup>[36]</sup>。斑马鱼体内代谢研究表明<sup>[37]</sup>, 槲皮苷在体内的主要代谢途径为糖基水解、甲基化及葡萄糖醛酸化等。体外代谢研究发现, 槲皮苷可在大鼠肠道菌群的作用下, 发生脱糖、羟基化、乙酰化、双键还原等反应<sup>[38]</sup>。也有研究报道, 人肠内细菌中的梭杆菌 K-60 能够使槲皮苷的糖苷键断裂生成槲皮素, 拟杆菌 JY-6 和双歧杆菌 B-9 能够使槲皮苷的 B 环开裂<sup>[39-40]</sup>。研究发现, 槲皮苷的苷元槲皮素经大鼠口服后, 在血清中检测到其原型以及甲基化产物异鼠李素的葡萄糖醛酸化、硫酸化的产物, 在体内以

结合物的形式存在<sup>[41]</sup>。槲皮苷体内外代谢途径见图 6。

## 2 黄酮 C-苷的代谢

芒果苷是知母中的主要黄酮类成分, 也大量存在于芒果叶中, 具有降血糖、抗氧化、抗细菌、抗病毒、免疫调节及抗肿瘤等多种生物活性<sup>[42]</sup>。研究发现, 大鼠 ig 给予芒果苷后在体内可以产生 30 多种代谢产物, 包括其苷元。代谢途径主要为糖基水解、甲基化、葡萄糖醛酸化等, 血中主要为芒果苷的单葡萄糖醛酸化和单甲基化代谢产物, 而原形很少<sup>[42-43]</sup>。Xie 等<sup>[44]</sup>对知母总黄酮 (主要含有芒果苷、异芒果苷、新芒果苷) 进行体内代谢研究, 在大鼠血浆中共鉴别出 21 个代谢产物, 其主要代谢途径为糖基水解、甲基化、葡萄糖醛酸化、糖基化、硫酸化和异构化等。芒果苷体内代谢途径见图 7。

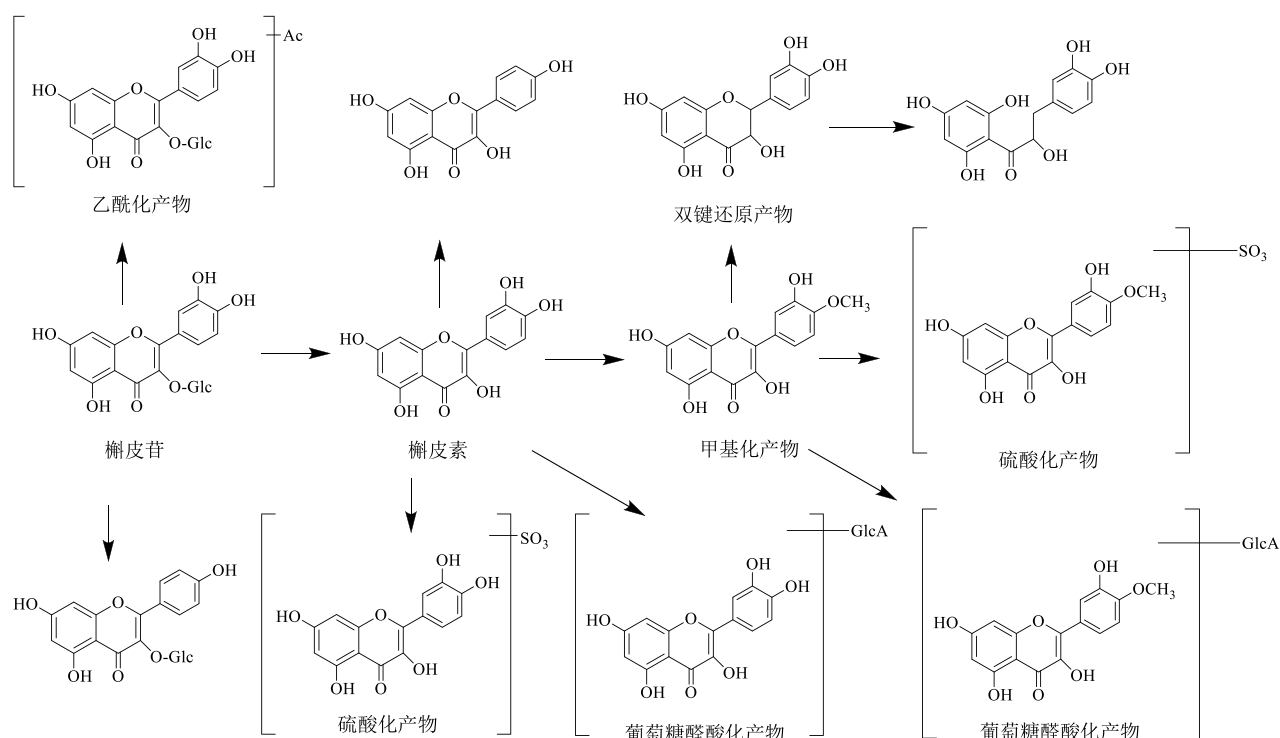


图6 槲皮苷和槲皮素在大鼠体内和体外肠道菌群的主要代谢途径

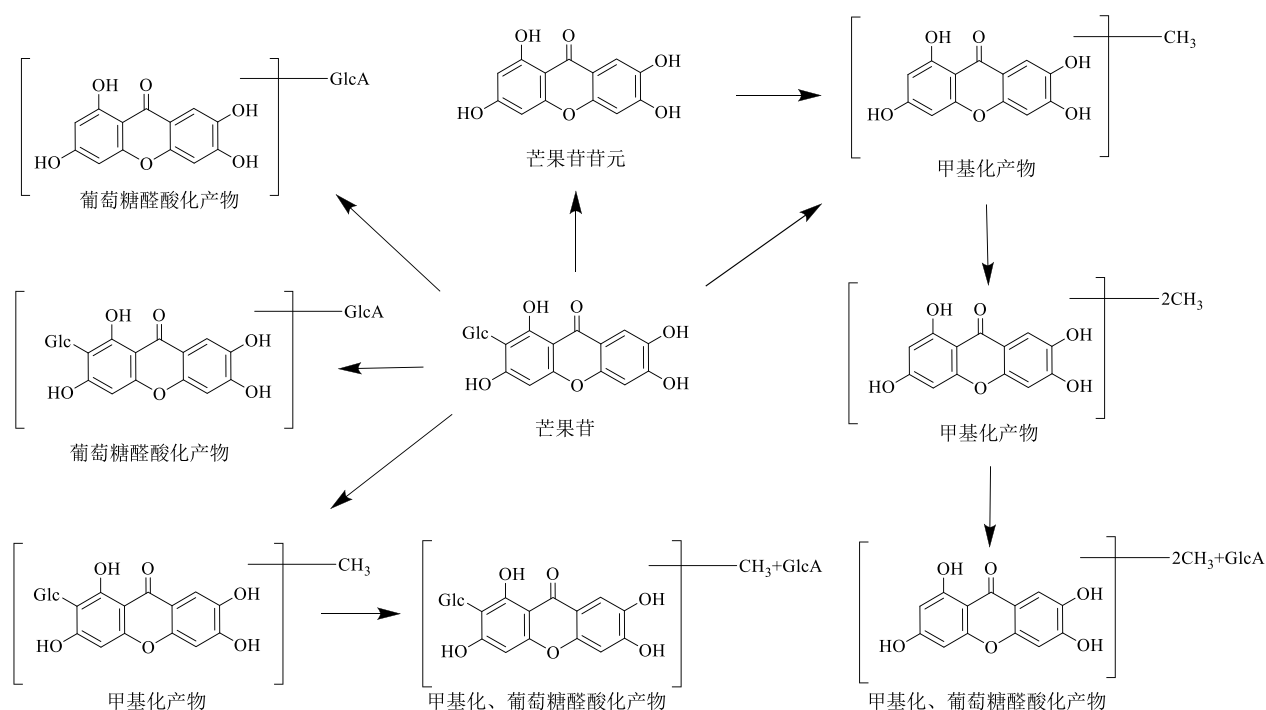
Fig. 6 Main metabolic pathways of quercitrin and quercetin in rats and gut flora *in vitro*

图7 芒果苷在大鼠体内的主要代谢途径

Fig. 7 Main metabolic pathways of mangiferin in rats

尽管黄酮 C-苷苷元具有很好的活性,但是目前的研究表明其苷元不易制备。一些化学方法,如酸水解等不能将黄酮 C-苷转化为其苷元,而肠道菌群

则可破坏 C-苷的 C-C 键,将其代谢为苷元。催化芒果苷 C-苷键水解的肠道菌株分泌的酶不同于水解 O-苷的葡萄糖苷酶,芒果苷可在肠道中被肠道菌群代

谢生成芒果苷元<sup>[45]</sup>，目前已经分离获得可以水解芒果苷 C-苷键的肠道菌株。Sanugul 等<sup>[46]</sup>报道从人肠道菌群中分离得到单菌 *Bacteroides* sp. MANG. 可以将芒果苷转化为其苷元。Braune 等<sup>[47]</sup>也对人肠道菌群转化芒果苷进行了研究，发现 *Catenibacillus scindens* gen. nov. sp. 也可以水解芒果苷的糖基。

葛根素（puerarin）作为葛根的主要活性成分，其体内代谢也备受关注<sup>[48]</sup>。研究发现，大鼠 iv 葛根素后，血浆中的代谢产物主要为葛根素-7-O-葡萄糖

醛酸和葛根素-4'-O-葡萄糖醛酸<sup>[49-50]</sup>。Shang 等<sup>[51]</sup>对葛根主要成分 ig 给药后大鼠尿液和血浆中的代谢产物进行了分析和鉴定，结果发现 66 种代谢物（包括原型化合物）中，主要为葛根素甲基化、羟化、去羟化、糖基水解、糖基化、葡萄糖醛酸化等多种代谢反应的产物。这对葛根素药理作用和安全性的进一步研究奠定了基础。也有研究发现 ig 给予葛根芩连汤的主要成分后，大鼠尿液中主要为葛根素及葛根素葡萄糖醛酸化产物<sup>[52]</sup>。葛根素体内代谢途径见图 8。

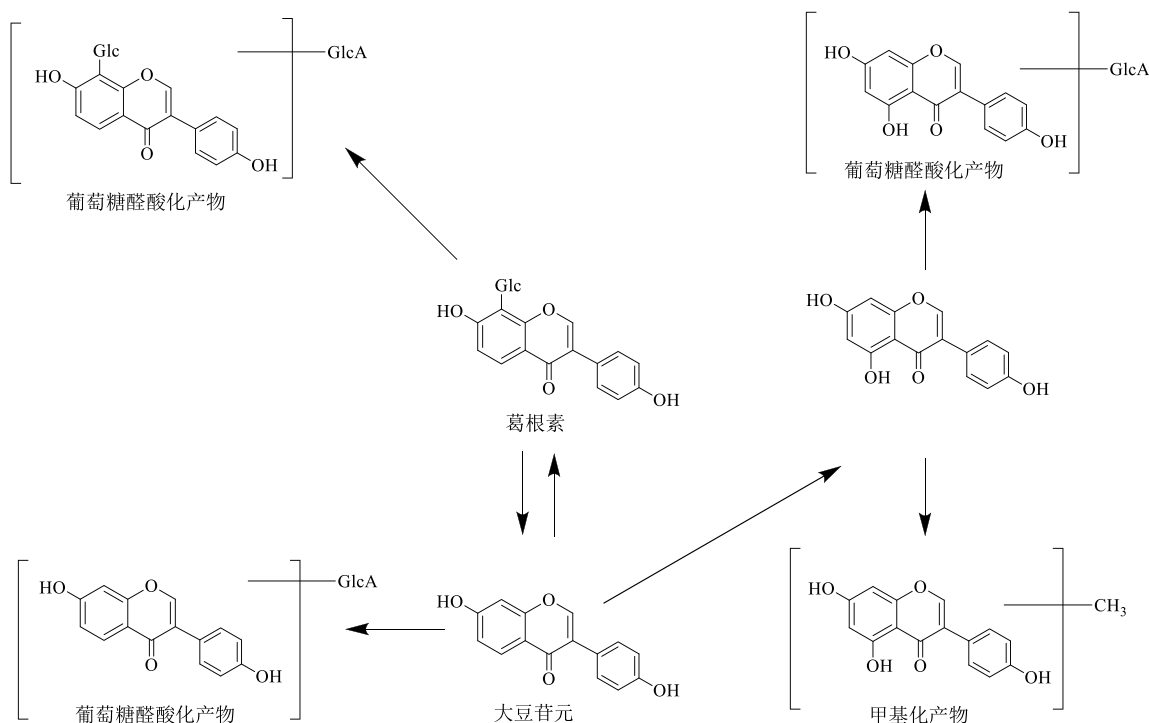


图 8 葛根素在大鼠体内的主要代谢途径

Fig. 8 Main metabolic pathways of puerarin in rats

Kim 等<sup>[53]</sup>从人体粪便分离出的细菌 (*Lactococcus* sp. MRG-IFC-1 和 *Enterococcus* sp. MRG-IFC-2) 可以转化葛根素生成其苷元。Jin 等<sup>[54]</sup>也发现人体肠道细菌 (strain PUE) 可以将葛根素转为其苷元大豆苷元。

黄酮苷经代谢转化后，其代谢产物的生物活性往往会增强。大豆异黄酮糖苷在肠道细菌的作用下发生转化，其代谢产物 S-雌马酚是一种非甾体类雌激素<sup>[55]</sup>。研究表明，大豆异黄酮的保健功能主要归功于其肠道代谢产物 S-雌马酚，S-雌马酚与雌激素的结构和功能高度相似，能与  $\beta$ -雌激素 (ER- $\beta$ ) 受体结合<sup>[56]</sup>。芦丁是一种常见的活性黄酮苷，但吸收差、口服生物利用度较低，限制了其在临床上的应

用。研究发现，芦丁经代谢转化，生成容易被吸收入血的 3,4-二羟基苯乙酸，且活性优于芦丁<sup>[57]</sup>。也有研究表明，中药复方黄芩汤中黄酮类成分肠道菌群的转化产物甘草素、异甘草素等可能是其体内发挥保肝作用的药效物质<sup>[58]</sup>。

### 3 结语与展望

黄酮类化合物的体内代谢主要为糖基水解、葡萄糖醛酸化等方式，代谢的主要部位在肠道和肝脏。水解反应主要发生在胃肠道中，肠道菌群能产生丰富的酶类，如葡萄糖苷酶、鼠李糖苷酶、半乳糖苷酶等，黄酮 O-苷在糖苷酶等的作用下水解生成次生苷和苷元，接着在葡萄糖醛酸转移酶等 II 相代谢酶的作用下生成葡萄糖醛酸化、甲基化等代谢产物。不同结构黄

酮的主要代谢途径也会有所不同,如淫羊藿黄酮苷主要是以糖基水解为主,而黄芩苷则先发生糖基水解,再生成葡萄糖醛酸化产物,包括黄芩苷原型。

黄酮苷的糖基水解往往具有位置选择性,如淫羊藿黄酮苷一般在 C-3 和 C-7 位连有葡萄糖和鼠李糖, C-7 位葡萄糖很容易在糖苷酶的作用下水解,而 C-3 位鼠李糖、葡萄糖或木糖的水解就十分困难<sup>[8]</sup>。糖基水解的位置选择性可能与化合物分子的空间结构相关。黄酮苷的体内代谢产生的产物也可能是中药本身含有的原型成分,如淫羊藿苷水解可得到淫羊藿次苷 II,淫羊藿次苷 II 也是淫羊藿药材中存在的黄酮类成分。同样,黄芩苷不容易被吸收入血,在体内先水解转化成黄芩素,而黄芩素再经过葡萄糖醛酸化重新生成黄芩苷而发挥作用。

黄酮 C-苷体内的代谢途径跟黄酮 O-苷不尽相同,黄酮 O-苷的糖基水解除了可以发生在肠道中,也可以在肝脏酶的代谢下发生,而黄酮 C-苷的糖基只能在大鼠等动物的肠道中被水解,生成苷元进而被吸收入血。这可能是因为黄酮 C-苷的糖基水解需要特定的酶,而这些酶只有肠道微生物才能产生。另外,黄酮 C-苷在体内其主要代谢途径除了糖基水解、葡萄糖醛酸化之外,也可以发生甲基化、糖基化和异构化等代谢反应。

尽管黄酮 C-苷苷元具有很好的活性,但是目前的研究表明其苷元不易制备。一些化学方法,如酸水解等不能将黄酮 C-苷转化为其苷元,而肠道菌群则可破坏 C-苷的 C-C 键,将其代谢为苷元。

中药中糖苷类成分普遍生物利用度低,只有少部分原型吸收入血,但仍然具有明确的药效,可能是其代谢产物(次生苷或苷元)进入体内发挥药效。一方面,黄酮类成分经口服后,一部分可以直接被吸收,另一部分在肠道菌群和肝脏代谢酶的作用下发生代谢转化,生成活性代谢产物,所以黄酮类成分在体内以原型及其代谢产物(I相或II相代谢产物)的形式存在,这也是其发挥药效的物质形式。另一方面,黄酮类成分可能暴露在肠道内直接通过调节菌群来发挥药效。目前研究者同时关注了治疗过程中中药的疗效和肠道菌群变化的相关性,肠道菌群作为新的潜在药物靶点,已经被广泛关注<sup>[59-61]</sup>。黄酮类成分进入肠道后,调节肠道菌群的结构组成及丰度,从而影响人体或者动物的生理功能,发挥防病治病的作用<sup>[62-63]</sup>。

黄酮类成分体内外代谢的研究具有重要的意

义,一方面,可以了解黄酮类成分体内的代谢方式及特征,以及其体内(或肠道中)主要存在形式及分布情况,将有助于阐明中药发挥疗效的体内物质基础及作用机制。另一方面,利用全合成、半合成和生物合成等多种方法对黄酮进行特异结构修饰,高效、特异地获得活性好、生物利用度相对较高的目标代谢产物,并实现大量制备,为基于活性代谢产物的新药研究开发提供物质基础。

## 参考文献

- [1] Olsen K M, Hehn A, Slimestad R, *et al.* Identification and characterisation of CYP75A31, a new flavonoid 3',5'-hydroxylase, isolated from *Solanum lycopersicum* [J]. *BMC Plant Biol*, 2010, doi: 10.1186/1471-2229-10-21.
- [2] Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, *et al.* Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: A review [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(3): 229-235.
- [3] Grassi D, Desideri G, Croce G, *et al.* Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection [J]. *Curr Pharm Desig*, 2009, 15(10): 1072-1084.
- [4] Sun X G, Li Q, Zhang J, *et al.* The reason leading to the increase of icariin in *Herba Epimedii* by heating process [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, doi: 10.1016/j.jpba.2017.11.050.
- [5] Ma H, He X, Yang Y, *et al.* The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 519-541.
- [6] Cui L, Xu F, Jiang J, *et al.* Identification of metabolites of epimedin A in rats using UPLC/Q-TOF-MS [J]. *Chromatographia*, 2014, 77(17/18): 1223-1234.
- [7] Cui L, Sun E, Zhang Z, *et al.* Metabolite profiles of epimedin B in rats by ultraperformance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(15): 3589-3599.
- [8] Zhao H, Fan M, Fan L, *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of metabolites in rats after administration of prenylflavonoids from epimediums [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(15): 1113-1124.
- [9] Liu M, Zhao S, Wang Z, *et al.* Tentative identification of new metabolites of epimedin C by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(22): 3200-3207.
- [10] Qian Q, Li S, Sun E, *et al.* Metabolite profiles of icariin in rat plasma by ultra-fast liquid chromatography coupled to

- triple-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, doi: 10.1016/j.jpba.2012.03.053.
- [11] Xu W, Zhang Y, Yang M, *et al*. LC-MS/MS method for the simultaneous determination of icariin and its major metabolites in rat plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45(4): 667-672.
- [12] Cui L, Sun E, Zhang Z H, *et al*. Metabolite profiles of epimedin C in rat plasma and bile [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(10): 1306-1312.
- [13] 贾晓斌, 钱 浅, 孙 娥, 等. 淫羊藿黄酮药代动力学研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2193-2197.
- [14] Wang C, Wu C, Zhang J, *et al*. Systematic considerations for a multicomponent pharmacokinetic study of *Epimedium wushanensis* Herba: From method establishment to pharmacokinetic marker selection [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(4): 487-497.
- [15] Wei Y, Li P, Fan H, *et al*. Metabolite profiling of four major flavonoids of *Herba Epimedium* in zebrafish [J]. *Molecules*, 2012, 17(1): 420-432.
- [16] Zhou J, Chen Y, Wang Y, *et al*. A comparative study on the metabolism of *Epimedium koreanum* Nakai-prenylated flavonoids in rats by an intestinal enzyme (lactase phlorizin hydrolase) and intestinal flora [J]. *Molecules*, 2014, 19(1): 177-203.
- [17] Jin Y, Wu C, Zhang J, *et al*. A new strategy for the discovery of epimedium metabolites using high-performance liquid chromatography with high resolution mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, doi: 10.1016/j.aca.2013.01.012.
- [18] Lee C J, Wu Y T, Hsueh T Y, *et al*. Pharmacokinetics and oral bioavailability of epimedin C after oral administration of epimedin C and *Herba Epimedium* extract in rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(5): 630-636.
- [19] Wu C, Zhang J, Zhou T H, *et al*. Simultaneous determination of seven flavonoids in dog plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a bioequivalence study of bioactive components in *Herba Epimedium* and Er-Xian Decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 54(1): 186-191.
- [20] Dai J, Liang K, Zhao S, *et al*. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2018, doi: 10.1073/pnas.1801745115.
- [21] Liu T M, Jiang X H. Investigation of the absorption mechanisms of baicalin and baicalein in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 95(6): 1326-1333.
- [22] Akan T, Kawabata K, Yanagisawa E, *et al*. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of *Scutellariae Radix*, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2000, 52(12): 1563-1568.
- [23] Lai M Y, Hsiao S L, Tsai S Y, *et al*. Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(2): 205-209.
- [24] 车庆明, 黄新立, 李艳梅, 等. 黄芩苷的药物代谢产物研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 768-769.
- [25] Huo X K, Wang B, Zheng L, *et al*. Comparative pharmacokinetic study of baicalin and its metabolites after oral administration of baicalin and Chaiqin Qingning capsule in normal and febrile rats [J]. *J Chromatogr B*, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.05.018.
- [26] Abe K, Inoue O, Yumioka E. Biliary excretion of metabolites of baicalin and baicalein in rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(1): 209-211.
- [27] Feng N P, Di B, Liu W Y. Comparison of the metabolism of baicalin in rats orally administered with *Radix Scutellariae* extract and Shuang-Huang-Lian extract [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(8): 978-983.
- [28] Ma L, Zhao Y, Zhang X, *et al*. Characterization of the global metabolic profile of liquiritin in rat plasma, urine, bile and feces based on UHPLC-FT-ICR MS [J]. *Rsc Adv*, 2018, 8(11): 5945-5952.
- [29] 李元元, 江振作, 张 蕾, 等. UPLC-Q-TOF/MS 法鉴定大鼠体内甘草素的代谢产物 [J]. 天津中医药, 2015, 32(12): 757-762.
- [30] Xiang C, Qiao X, Wang Q, *et al*. From single compounds to herbal extract: A strategy to systematically characterize the metabolites of licorice in rats [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1597-1608.
- [31] Jiao Q S, Xu L L, Jiang L J, *et al*. Metabolism study of hesperetin and hesperidin in rats by UHPLC-LTQ-Orbitrap MS<sup>n</sup> [J]. *Xenobiotica*, 2019, doi: 10.1080/00498254.2019.1567956.
- [32] Londoño-Londoño J, Lima V R, Jaramillo C, *et al*. Hesperidin and hesperetin membrane interaction: Understanding the role of 7-O-glycoside moiety in flavonoids [J]. *Archiv Biochem Biophys*, 2010, 499(1/2): 6-16.

- [33] Brand W, Boersma M G, Bik H, *et al.* Phase II metabolism of hesperetin by individual UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases and rat and human tissue samples [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(4): 617-625.
- [34] Zhang X, Liao M, Cheng X, *et al.* Ultrahigh-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole and time-of-flight mass spectrometry for the screening and identification of the main flavonoids and their metabolites in rats after oral administration of *Cirsium japonicum* DC. [J]. *Rapid Commun Mass Sp*, 2018, 32(16): 1451-1461.
- [35] 张智勇. 基于液质联用技术的大蓟药代动力学特征及其 3 种黄酮类成分的体外代谢研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [36] 杨琳. 槲皮苷药理活性研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(6): 61-63.
- [37] 梅朝叶, 向文英, 黄勇, 等. 头花蓼有效组分中 3 个成分在模式生物斑马鱼中的代谢研究 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 2007-2013.
- [38] 覃小丽, 孙慧园, 杨武, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析槲皮苷在大鼠肠道菌群中的代谢 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 357-362.
- [39] 杨秀伟. 中药成分的吸收、分布、代谢、排泄、毒性与药效 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006.
- [40] Kim D H, Kim S Y, Park S Y, *et al.* Metabolism of quercitrin by human intestinal bacteria and its relation to some biological activities [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(7): 749-751.
- [41] 邢萌萌, 朱科学, 聂少平, 等. UPLC-Q-TOF-MS 检测槲皮素代谢产物在大鼠血清及组织中的分布 [J]. 食品科学, 2013, 34(24): 158-162.
- [42] Liu H, Wang K, Tang Y, *et al.* Structure elucidation of *in vivo* and *in vitro* metabolites of mangiferin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(5): 1075-1082.
- [43] Kammalla A K, Ramasamy M K, Inampudi J, *et al.* Comparative pharmacokinetic study of mangiferin after oral administration of pure mangiferin and US patented polyherbal formulation to rats [J]. *Aaps Pharmscitech*, 2015, 16(2): 250-258.
- [44] Xie Y Y, Wang X M, Wang S H, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of major polyphenol components in rat plasma after oral administration of total flavonoid tablet from *Anemarrhenae Rhizoma* [J]. *J Chromatogr B*, 2016, doi: 10.1016/j.jchromb.2015.12.003.
- [45] 黄慧学, 谭珍媛, 邓家刚, 等. 人肠道菌群对芒果苷体外代谢转化的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 443-445.
- [46] Sanugul K, Akao T, Li Y, *et al.* Isolation of a human intestinal bacterium that transforms mangiferin to norathyriol and inducibility of the enzyme that cleaves a C-glucosyl bond [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9): 1672-1678.
- [47] Braune A, Blaut M. *Catenibacillus scindens* gen. nov., sp. nov., a C-deglycosylating human intestinal representative of the Lachnospiraceae [J]. *Inter J Syst Evol Micr*, 2018, 68(10): 3356-3361.
- [48] Shi W, Yuan R, Chen X, *et al.* Puerarin reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats by targeting eNOS [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 19-38.
- [49] Prasain J K, Jones K, Brissie N, *et al.* Identification of puerarin and its metabolites in rats by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(12): 3708-3712.
- [50] Luo C F, Yuan M, Chen M S, *et al.* Metabolites of puerarin identified by liquid chromatography tandem mass spectrometry: Similar metabolic profiles in liver and intestine of rats [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(3): 363-370.
- [51] Shang Z, Xin Q, Zhao W, *et al.* Rapid Profiling and identification of puerarin metabolites in rat urine and plasma after oral administration by UHPLC-LTQ-Orbitrap mass spectrometer [J]. *J Chromatogr B*, 2017, doi: 10.1016/j.jchromb.2017.10.038.
- [52] 杨飞, 吴德康, 陈丽红, 等. 葛根苓连汤中葛根素、黄芩苷、小檗碱与甘草酸组合在大鼠体内代谢产物研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 164-168.
- [53] Kim M, Lee J, Han J. Deglycosylation of isoflavone C-glycosides by newly isolated human intestinal bacteria [J]. *J Sci Food Agric*, 2015, 95(9): 1925-1931.
- [54] Jin J S, Nishihata T, Kakiuchi N, *et al.* Biotransformation of C-glucosylisoflavone puerarin to estrogenic (3S)-equol in co-culture of two human intestinal bacteria [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(8): 1621-1625.
- [55] Setchell K D, Brown N M, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite Equol-A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones [J]. *J Nutr*, 2002, 132(12): 3577-3584.
- [56] 李海亮, 邓颖, 王欣, 等. 肠道微生物代谢产物-S-雌马酚与人类健康关系研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(3): 362-367.

- [57] Kim D H, Jung E A, Sohng I S, *et al.* Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities [J]. *Arch Pharm Res*, 1998, 21(1): 17-23.
- [58] 左 风, 周钟鸣, 熊玉兰, 等. 黄芩汤及其肠道菌群的代谢产物对 D-半乳糖胺诱导的肝损伤的保护作用的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(9): 842-844.
- [59] Lê K A, Li Y, Xu X J, *et al.* Alterations in fecal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species in type 2 diabetic patients in Southern China population [J]. *Front Physiol*, 2013, doi: 10.3389/fphys.2012.00496.
- [60] Tilg H, Adolph T E, Gerner R R, *et al.* The intestinal microbiota in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 954-964.
- [61] Karlsson F H, Tremaroli V, Nookaew I, *et al.* Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [62] Jameson K G, Hsiao E Y. Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter [J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(7): 413-414.
- [63] Qin J, Li Y, Cai Z, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.