

酶处理异槲皮苷的研究进展

谭正熙¹, 袁志¹, 於洪建^{1,2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 无锡市世纪生物工程有限公司, 江苏 无锡 214000

摘要: 酶处理异槲皮苷 (enzymatically modified isoquercitrin, EMIQ) 是以异槲皮苷为底物经酶促糖基化得到的高水溶性黄酮衍生物, 其生物利用度显著高于槲皮素及芦丁。大量研究表明 EMIQ 具有广泛的药理作用, 包括抗氧化、抗炎、抗过敏、心血管保护及促进肌肉生长等作用, 还能通过激活 AMPK 信号通路实现对糖脂代谢的精准调控。动物与临床研究均证实其安全可靠, 已被日本和美国批准用于食品添加。系统综述了 EMIQ 的结构特征、理化性质、制备工艺、药理作用及安全评价, 以期 EMIQ 的深入研究及产业化发展提供坚实的理论依据与实践指导。

关键词: 黄酮类化合物; 酶处理异槲皮苷; 糖基化修饰; 抗氧化; 抗炎; 抗过敏; 心血管保护; 应用价值

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-4080-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.034

Research progress on enzymatically modified isoquercitrin

TAN Zhengxi¹, YUAN Zhi¹, YU Hongjian^{1,2}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Wuxi Century Bio-Engineering Co., Ltd., Wuxi 214000, China

Abstract: Enzymatically modified isoquercitrin (EMIQ) is a highly water-soluble flavonoid derivative produced through enzymatic glycosylation of isoquercitrin. Compared with quercetin and rutin, EMIQ exhibits markedly improved bioavailability. A growing body of research has demonstrated that EMIQ possesses a broad spectrum of pharmacological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-allergic, cardiovascular-protective, and muscle-enhancing effects. In addition, EMIQ can precisely regulate glucose and lipid metabolism, primarily through activation of the AMPK signaling pathway. Both animal experiments and clinical studies have confirmed its safety and reliability, and EMIQ has been approved for use as a food additive in Japan and the United States. This article provides a comprehensive review of the structural features, physicochemical properties, preparation methods, pharmacological activities, and safety evaluations of EMIQ, with the aim of offering a solid theoretical foundation and practical guidance for future research and industrial development of this compound.

Key words: flavonoid compounds; enzymatically modified isoquercitrin; glycosylation modification; antioxidant; anti-inflammatory; anti-allergy; cardiovascular protection; application value

黄酮类化合物是一类自然界广泛存在的天然产物, 是植物中重要的次生代谢产物, 在植物中多与糖结合成苷的形式存在, 也存在部分以游离形式存在的黄酮。植物黄酮类化合物具有多种药理学作用。黄酮类化合物如今泛指由 A、B 2 个苯环通过 3 个碳原子互相联结形成的化合物, 即具有 C₆-C₃-C₆ 结构的化合物。黄酮类化合物根据不同的化学结构和取代基, 可以分为多个亚类, 主要包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类、二氢黄酮醇类、异黄酮类、

二氢异黄酮类、查耳酮类、二氢查耳酮类、黄烷-3-醇类、花色素、双黄酮类、橙酮类^[1]。黄酮类化合物在多种人类疾病的预防与治疗中展现出日益重要的药理价值, 相关研究持续受到广泛关注。在众多黄酮类成分中, 黄酮及黄酮醇类的研究体系较为完善, 其中槲皮素作为黄酮醇类的典型代表, 因其分布广泛、活性多样而成为该类化合物中研究最为深入的代表性成分。在植物体中槲皮素并不是单一存在, 它常与葡萄糖和鼠李糖结合形成糖苷而存在,

收稿日期: 2025-12-02

作者简介: 谭正熙, 硕士研究生, 研究方向为天然产物提取分离。E-mail: m13928614381@163.com

*通信作者: 於洪建, 硕士生导师, 研究员, 从事天然产物提取分离, 生物合成相关研究。E-mail: yuhjian@vip.163.com

槲皮素最为常见的糖苷有异槲皮苷（槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷）和芦丁（槲皮素-3-O-β-D-芸香糖苷）2种。槲皮素及其糖苷主要存在于紫胡、桑叶、槐米和山楂等中药中，具有抗氧化、抗炎和保护心血管健康等方面的作用^[2-3]。然而，槲皮素和芦丁在水或者亲水性溶液中的溶解度并不高，两者的口服吸收率低，以至于生物利用度不高，导致很大程度上限制了槲皮素和芦丁的适用范围^[4]。

异槲皮苷是槲皮素的另一种糖苷，有着槲皮素以及芦丁相类似的药理作用^[5]。异槲皮素是由槲皮素和1个葡萄糖分子结合而成的，糖基的存在会提高异槲皮素的亲水性，所以异槲皮素的水溶性比槲皮素更好^[6]。因此，如何在不影响异槲皮素的生物活性的前提下，改善其水溶性已经成了当前研究的重要课题之一。有研究表明，异槲皮苷的酶处理产物（也称作 EMIQ）的水溶性相比较于异槲皮苷、槲皮素和芦丁有了显著提高。并且在日本，酶处理异槲皮苷已经作为营养补剂和食品添加剂加入到各种食品和饮料当中，美国 FDA 也认定通常情况下酶修饰的异槲皮素是安全的，可作为抗氧化剂使用。这对我国的酶处理异槲皮苷的应用和开发有一定的参考价值。由此可见，酶处理异槲皮苷大大拓宽了异槲皮素的应用范围。

尽管全球范围内已有大量关于酶处理异槲皮苷（enzymatically modified isoquercitrin, EMIQ）的研究，但目前仍缺乏一篇系统、全面的综述来整合现有证据和研究进展。为弥补这一空白，本文基于对 Web of Science、PubMed、Scopus 和 CNKI 等数据库的系统检索，收集了截至 2025 年 1 月已发表的相关研究文献，对酶处理异槲皮苷的化学结构、理化性质、制备工艺、生物效应及药理作用等方面的研究成果进行了全面梳理和分析。通过总结国内外最新研究进展，本文旨在为 EMIQ 的基础研究提供更加完善的理论框架，同时为其在食品、保健品及医药等领域的产业化开发和应用拓展提供科学依据与参考价值。

1 酶处理异槲皮苷的理化性质

1.1 化学结构

EMIQ 是一种黄橙色或黄棕色粉末，具有独特的气味^[9]。EMIQ 的平均相对分子质量为 800^[9]。EMIQ 是以异槲皮素（槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷，图 1）为核心，通过酶（例如环糊精葡萄糖基转移酶等）在异槲皮素的葡萄糖基团糖基上引入更

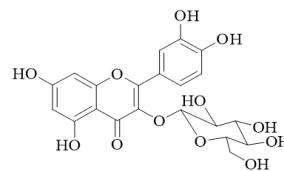


图 1 异槲皮素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of isoquercetin

多的葡萄糖残基，或者是将异槲皮素 3 号位上的葡萄糖基团的 β 键部分或全部转变为 α 键，从而形成槲皮素-3-O-α-葡萄糖基化衍生物^[7]（图 2）。羟基位上的糖基基团可以增加异槲皮素的亲水性，所以 EMIQ 是一种水溶性槲皮素低聚葡萄糖苷。酶处理使异槲皮素的溶解性和稳定性得到改善，这有助于异槲皮素在人体内的吸收和代谢。据文献报道，EMIQ 的生物利用度约为异槲皮素的 17 倍，芦丁的 44 倍^[8]。EMIQ 中所含的 α-葡糖基异槲皮苷，可为 $n=0\sim 10$ 内任一特定整数所对应的单一化合物，亦可为该范围内 2 种或多种不同聚合度化合物所组成的混合物。有研究显示，混合物 EMIQ 的生物利用度会优于 $n=0\sim 10$ 的整数的单一化合物 EMIQ，且 $n=0\sim 6$ 的整数的 2 种或更多种化合物的混合物的质量会更好^[7]。

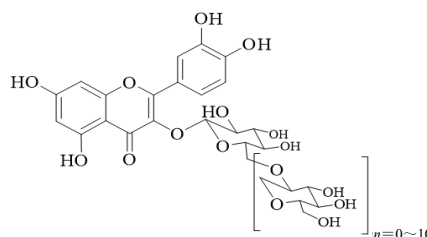


图 2 EMIQ 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of EMIQ

1.2 溶解性

辛醇-水分配比，通常简称为 $P_{o/w}$ 或 $\log P$ ，可以用来描述化合物在辛醇和水之间的分配平衡的量度。这个系数可以反映该化合物的亲水性或亲油性，EMIQ 的辛醇-水分配比为： $\log P = -0.77$ ^[8]， $P_{o/w} < 1$ ，表明 EMIQ 更偏向于分配到水中，意味着它具有较强的亲水性（极性），在水相中更易溶解。异槲皮素是一种具有显著自由基清除能力的天然抗氧化剂。经酶法糖基化修饰后，其水溶性显著提高，从而增强了在水相体系中的抗氧化活性，表现出优于未修饰形式的生物活性。

1.3 光谱性质

紫外-可见吸收光谱是研究黄酮类化合物光谱

性质的最常用方法, EMIQ 作为类黄酮衍生物, 其紫外-可见吸收光谱主要来自于其苯环和共轭双键结构, 并且 EMIQ 在 3 号位上的取代基也会影响吸收峰的位置和强度。黄酮类化合物通常在 230~280 nm 内有一个强烈的吸收峰, 这个吸收峰通常与其苯环的 π - π 跃迁有关; 在 300~380 nm 内, 黄酮类化合物会有另一个吸收峰, 通常与其共轭双键系统的 n - π 跃迁或 π - π 跃迁有关。

由 EMIQ 的紫外-可见吸收光谱可得知 EMIQ 的紫外吸收范围为 250~400 nm, 在大于 400 nm 的可见光范围 EMIQ 并没有吸收, 在 350 nm 附近有最大吸收峰, 并且 EMIQ 浓度的增加, 紫外吸收也随之增加。在 EMIQ 对辣椒红素光稳定性实验中^[10], 不添加 EMIQ 的对照组的光分解率明显高于添加 EMIQ 的实验组。并且对已经完全褪色的辣椒红素样品(含有 EMIQ)进行光谱扫描, 与 EMIQ 的光谱图对比, 发现在 250~400 nm 处, 仍存在与 EMIQ 相同的峰形。由此可知 EMIQ 并没有被紫外光分解, 所以 EMIQ 对紫外辐射具有稳定性。由此推断, EMIQ 可以通过吸收紫外光来保护脂溶性色素中的共轭双键, 来维持脂溶性色素的稳定性。

1.4 酶处理异槲皮苷的制备过程

制备 EMIQ 主要分为 2 个阶段, 第 1 个阶段是制备异槲皮苷, 第 2 个阶段是酶处理异槲皮苷得到 EMIQ。制备异槲皮苷主要有①提取法: 提取法是通过酶解等方法从植物体中提取异槲皮苷的方法。例如, 使用蜗牛酶水解法从罗布麻花中提取异槲皮苷^[11]。提取法的优点是操作简单、原料来源广泛。但这种方法实际应用较少, 主要原因是提取效率较低, 分离纯化难度大, 难以具备大生产条件。

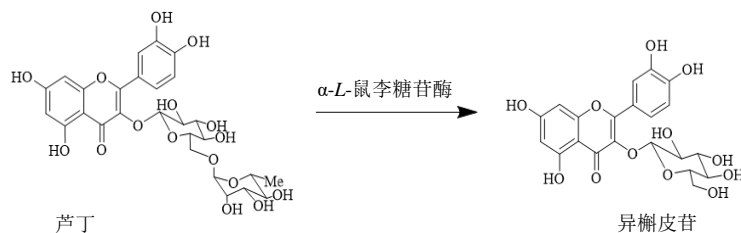


图3 芦丁制备异槲皮苷的过程

Fig. 3 Preparation of isoquercitrin from rutin

第 2 个阶段是对异槲皮苷进行酶处理得到 EMIQ。将第一阶段得到的异槲皮苷溶液与糊精混合, 使用环糊精葡萄糖转移酶催化转糖反应, 将多个 α -葡萄糖单元加到异槲皮苷分子上, 形成异槲皮苷寡糖衍生物。反

②芦丁酶水解法: 芦丁酶水解法根据所使用的酶主要分为 2 类, 一类是柚皮苷酶和橙皮苷酶; 另一类是专一性鼠李糖苷酶^[12]。使用柚皮苷酶和橙皮苷酶水解芦丁可将其高效转化为异槲皮苷, 此为目前常用的生物转化方法。Hasumura 等^[13]试验将芦丁通过柚皮苷酶和橙皮苷酶水解可以得到异槲皮苷。但以柚皮苷酶或橙皮苷酶水解芦丁得到的异槲皮苷纯度不高, 会含有副产物槲皮素。这是因为柚皮苷酶和橙皮苷酶的底物特异性不完全, 具有双重糖苷酶活性, 虽然这 2 种酶的主要活性集中在水解鼠李糖上, 但由于酶的底物特异性不强, 会同时催化芦丁葡萄糖部分的水解反应, 导致产物纯度不高。

α -L-鼠李糖苷酶 (α -L-rhamnosidase) 是一类专一催化天然黄酮类化合物中 α -L-鼠李糖苷键水解的糖苷水解酶, 可将芦丁中的鼠李糖基定向切除, 生成异槲皮苷^[12], 见图 3。其活性中心通常包含 1 对酸-碱催化残基, 通过质子化和去质子化作用断裂糖苷键, 从而实现高立体和区域选择性^[14]。在异槲皮苷的酶法制备中, 高效且专一的单组分 α -L-鼠李糖苷酶是提升产物纯度与收率的关键^[15]。例如, Yadav 等^[16]从灰青霉 *Penicillium griseoroseum* MTCC-9224 提取纯化得到的鼠李糖苷酶在 pH 6.5、57 °C 时对芦丁的转化率可达 95%; 而 Ge 等^[17]从 *Aspergillus terreus* CCF 3059 克隆得到的 α -L-鼠李糖苷酶则展现出最高可达 1 000 U/mL 的酶活力及优秀的热稳定性和 pH 稳定性。并且通过基因工程和理性突变策略, 突变后的 α -L-鼠李糖苷酶催化芦丁转化异槲皮苷的能力相较于原野生型的 α -L-鼠李糖苷酶提高了 10% 以上, 从而为异槲皮素的工业化生产奠定基础。

应完成后, 将溶液加热至 98 °C, 维持 5 min 以终止 α -L-鼠李糖苷酶和葡萄糖转移酶的活性。通过过滤、真空蒸发等方法去除杂质, 最后在乙醇中进行结晶, 以纯化产物, 获得较为纯净的 EMIQ, 见图 4^[9]。

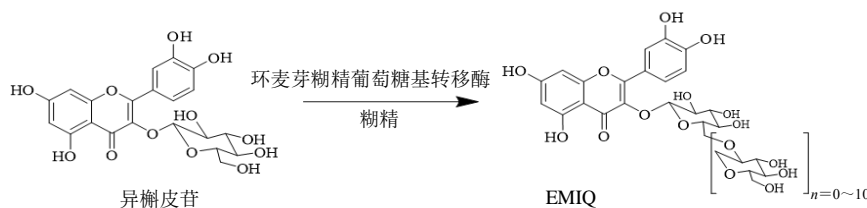


图4 异槲皮苷的酶处理过程

Fig. 4 Enzymatic processing of isoquercetin

2 EMIQ 药理作用

2.1 代谢调节作用

5'-腺苷酸活化蛋白激酶 (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是一种广泛存在于细胞中的能量感应器, 在维持能量稳态方面发挥着核心作用。它由催化性的 α 亚基和调节性的 β 、 γ 亚基组成, 形成 1 个异三聚体激酶复合物^[18]。其主要由上游激酶 LKB1 和 CaMKK β 双重调控。激活的 AMPK 会使其众多下游靶点磷酸化, 主要分为开启产能的分解代谢通路, 如促进葡萄糖摄取; 抑制耗能的合成代谢过程, 如抑制脂质合成。EMIQ 可以通过激活 AMPK 从而对代谢起调控作用。

2.1.1 对脂质的代谢作用 有研究表明^[19], 摄入 EMIQ 显著增加了白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和提高了肝脏中腺苷酸活化蛋白激酶 α 亚基 (adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha subunit, AMPK α) 的磷酸化水平, 使 AMPK 活化。活化的 AMPK 成为调控脂质代谢的上游信号枢纽, 促进了乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coA carboxylase, ACC) 的磷酸化使其失活, 并降低了脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 和甾醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 的表达, 从而抑制了组织内的脂肪的生物合成; 增强了 WAT 中肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 和解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 的表达, 并在肝脏中上调了 CPT1 及过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α), 共同促进脂肪酸的线粒体 β -氧化和能量消耗从而促进脂肪分解和脂肪酸氧化; 减少 WAT 中脂肪细胞分化标志物的表达, 如转录因子 C/EBP β 、C/EBP α 和 PPAR γ 的表达, 有助于减少脂肪细胞的生成和体脂堆积; 还能上调 WAT 中与产热相关的蛋白如 UCP1、PGC-1 α 和 PRDM16 的

表达, 从而诱导白色脂肪向“棕色样”脂肪转化, 提高组织产热和整体能量消耗。总的来说, EMIQ 通过激活 AMPK 和与 AMPK 相关的下游靶点的协同作用, 来抑制脂肪生成、增强脂解与氧化, 并促进脂肪组织棕色化, 从而系统性地改善脂质代谢失衡。

2.1.2 对葡萄糖的代谢作用 葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 是一种位于细胞膜上的转运蛋白, 主要负责将葡萄糖从血液中运输到肌肉、脂肪细胞和其他组织中。它在胰岛素的调控下发挥重要作用, 有助于调节血糖平衡^[20]。EMIQ 可以促进小鼠骨骼肌中 GLUT4 向质膜的转移, 改善葡萄糖的摄取, 从而预防急性高血糖^[20]。其主要机制是 EMIQ 能显著激活 AMPK 及其下游靶点 ACC, 从而促进骨骼肌中 GLUT4 的转移。此外, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase beta, CaMKK β) 作为 AMPK 的上游激酶, 可以通过感知细胞内钙离子的变化, 激活下游的 AMPK。研究发现 EMIQ 还能增加 CaMKK β 的磷酸化, 以此来影响 AMPK 通路^[21]。

2.1.3 对脂肪代谢的调控作用 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 是在绿茶提取物中发现的一种重要的植物化学物质, 约 50% 的 EGCG 在热处理过程中发生外显异构形成没食子儿茶素没食子酸酯 (gallocatechin gallate, GCG)^[22]。有研究发现, 与绿茶提取物相比, 热处理绿茶提取物由于其 GCG 含量升高, 从而使棕色脂肪细胞中解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达显著增加, 导致细胞产热增加。Moon 等^[23] 在小鼠高脂饲养模型中研究发现 EMIQ 与热处理绿茶提取物联合用药能显著抑制体重增幅, 明显优于单独 EMIQ 或热绿茶提取物给药组及阳性药物奥利司他对照组, 而且高剂量组 (各 100 mg/kg) 对体重增幅的抑制效果比低剂量组 (各 50 mg/kg) 的

要好。两者的协同作用具体表现为：抑制体质量增长与脂肪积累、改善葡萄糖耐量与提高整体能量消耗、抑制膳食脂肪吸收、促进脂肪组织线粒体代谢与产热、激活 cAMP/PKA 及 AMPK 信号通路提高脂质代谢。

2.2 对心脏的保护作用

EMIQ 对心脏的保护作用主要归功于它优良的抗氧化和改善心肌细胞功能的效应。根据已有研究, EMIQ 可通过以下几点发挥心脏保护作用。

2.2.1 降压作用

氧化应激是指体内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成与抗氧化防御失衡的状态, 氧化应激标志物的含量与一氧化氮 (nitric oxide, NO) 含量呈负相关^[24]。ROS 可与 NO 反应生成过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻), 缩短 NO 半衰期, 削弱内皮依赖性血管舒张功能, NO 的减少及氧化损伤还会促进血管平滑肌细胞增殖、迁移, 引发血管重构等问题^[25], 所以如何减少氧化应激也成为了一个治疗高血压的新方向。

EMIQ 作为一种类黄酮衍生物有着清除 ROS 抗氧化和改善内皮功能的作用^[26]。在针对自发性高血压大鼠的研究中发现^[27], EMIQ 以 3 和 26 mg/(kg·d⁻¹) 的剂量向自发性高血压大鼠给药可以显著抑制收缩压的增加, 且作用强于等剂量槲皮素, 但效果弱于阳性药物地尔硫卓。据推断, EMIQ 的降压效果优于槲皮素主要由于其较高的水溶性和生物利用度, 葡萄糖基化可以促进钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 (sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1) 介导的肠道吸收, 使更多槲皮素以活性形式进入循环, 进而增加内皮 NO 的生成, 使其发挥血管舒张作用。虽然 EMIQ 的降压效果弱于地尔硫卓, 但其安全性和天然来源特性使 EMIQ 具有膳食干预的潜力。

2.2.2 抗动脉粥样硬化作用

活性自由基会引发低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 的氧化, ROS 可以攻击 LDL 颗粒中的脂肪酸, 导致氧化磷脂和形成醛类物质, 如 4-羟基-2-壬烯醛。LDL 的这种氧化修饰会触发免疫反应, 变得更容易被动脉壁中的巨噬细胞摄取, 在此过程中形成泡沫细胞, 并更容易在动脉壁中形成脂肪斑块, 导致动脉粥样硬化^[28]。脂肪斑块的积聚可能限制血流, 增加心脏病发作和中风的风险。Motoyama 等^[29]研究发现, EMIQ 在载脂蛋白 E 缺陷小鼠动脉粥样硬化模型中表现出明显的抗动脉粥样硬化作用。高脂饲料

中添加 0.026% EMIQ 连续干预 14 周后, 实验组主动脉全段粥样硬化病变面积由 8.8% 降至 4.4%; 主动脉窦处斑块面积由 37.7% 降至 30.2%。进一步结果显示, EMIQ 可改善斑块组成, 表现为斑块内巨噬细胞面积下降约 47%, 胶原含量增加约 41%, 平滑肌细胞相关面积增加约 100%。同时, 斑块组织中氧化应激标志物 4-羟基-2-壬烯醛水平下降约 47%。这些结果提示, EMIQ 可能通过减轻斑块内氧化应激和炎症细胞积聚, 抑制动脉粥样硬化进展, 并增强斑块稳定性。

2.3 抗过敏与抗炎作用

在过去的几十年里, 随着环境因素的变化, 全球范围内患有过敏性鼻炎、哮喘和特应性皮炎的过敏性患者人数不断增加。有一种假说将饮食习惯也归纳进诱发过敏反应的原因中, 根据这一假说, 学者认为过去 20 年中脂质或抗氧化物质摄入量的变化增加了过敏性疾病的患病率, 或者过敏症状恶化^[30]。EMIQ 作为一种优质的抗氧化剂或可减少过敏性疾病的发生以及改善过敏症状。在一项评估 EMIQ 缓解花粉症过敏症状能力的随机双盲安慰剂对照试验^[31]中, 研究人员采用主观症状严重程度评分系统 (评分越高代表症状越严重) 进行评估。结果显示, 连续 8 周每日口服 100 mg EMIQ 可显著改善眼部相关症状: 治疗组在眼痒、流泪和充血等症状上呈现明显缓解趋势, 其中第 5~6 周时总眼部症状评分 ($P < 0.05$) 和眼充血评分 ($P < 0.05$) 均显著低于安慰剂组。然而, 两组在鼻部症状方面未见显著差异, 血清总 IgE 及特异性 IgE 水平亦未发生明显变化, 提示 EMIQ 对鼻部症状改善有限, 且其作用机制不依赖于降低循环 IgE 水平。

EMIQ 的抗炎作用多报道于消化系统的疾病中。在硫酸葡聚糖钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的急性结肠炎小鼠模型中, 往膳食中添加 1.5% EMIQ 可降低 TNF- α 、IL-6 及角质细胞衍生细胞因子等炎症介质表达, 减轻黏膜水肿和糜烂, 并促进黏液分泌和黏膜修复, 从而减少 DSS 诱导的小鼠结肠黏膜损伤的不良炎症反应^[32]。在应激性胃溃疡模型里, EMIQ 不仅抑制组胺相关损伤, 还能提高胃黏膜中还原型谷胱甘肽水平, 减少脂质过氧化产物 (malondialdehyde, MDA) 和 NO 的生成, 从而减轻胃黏膜病理损伤。在高剂量组 (EMIQ 100 mg/kg), 并没有发现胃黏膜的大病变, 只观察到轻微出血和少量暴露的浅表粘液细胞^[33]。

2.4 对肌肉的作用

肌少症 (Sarcopenia) 是指随着年龄增长, 骨骼肌质量、力量和功能逐渐下降的一种老年综合征。肌少症会使肌肉质量减弱和肌肉数量减少, 其往往表现出不同程度的肌无力和肌肉萎缩等情况^[34]。氧化应激是导致衰老的原因之一, 其有可能导致肌肉萎缩。在两项 EMIQ 对骨骼肌的作用的实验中发现, EMIQ 可以使小鼠功能性超负荷诱导的肌纤维肥大, 还可以改善人体运动员的肌肉量。在对 ICR 小鼠切除腓肠肌和比目鱼肌引起的功能性超负荷模型中^[35], EMIQ $[4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})]$ 组小鼠的肌纤维横截面积和最小纤维直径均明显高于未给药的对照组, 且与乳清蛋白合用时仍能进一步放大肌纤维肥大的效应。

在另一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中, 40 名日本橄榄球运动员每日运动后摄入含 42 mg EMIQ 的乳清蛋白 (EW 组) 或相同剂量的常规乳清蛋白 (W 组), 持续 4 个月^[36]。结果显示, EW 组下肢无脂肪瘦体质量和肌肉量的增加幅度显著大于 W 组 ($P < 0.05$), 但总瘦体质量和脂肪量无显著差异, 这表明 EMIQ 主要促进运动训练相关的肌肉合成, 而不会影响体脂分布。

由这 2 项研究可以推断 EMIQ 通过增强机体抗氧化能力, 从而减轻由运动诱导的氧化应激, 利于肌肉蛋白合成和肌纤维修复; 此外, 槲皮素及其衍生物已被证实可激活 PGC-1 α 通路, 促进线粒体生成、提高线粒体膜电位和 ATP 产生, 而且 EMIQ 的生物利用度更高, 可以更有效地改善肌细胞能量代谢, 推动蛋白质合成和使肌纤维肥大。

2.5 抗癌作用

EMIQ 的抗癌作用也与其抗氧化作用有关, EMIQ 能减少脂质过氧化、细胞因子水平和巨噬细胞浸润, 这些都是癌症进展相关的因素。Nishimura 等^[37]在由 *n*-二乙基亚硝胺 (*N*-diethylnitrosamine, DEN) 诱导、奥芬达唑 (oxfendazole, OX) 促进的大鼠肝细胞癌变模型中发现, EMIQ 可显著减少 OX 诱导的 GST-P 阳性癌前病变灶数量。机制研究显示, 与 DEN-OX 组相比, EMIQ 干预下调了 Cyp2b2 和 Me1 的 mRNA 表达, 其中 Cyp2b2 编码的细胞色素 P450 2B2 属于 I 期药物代谢酶, 可能与 OX 诱导的 ROS 生成和氧化应激反应有关。此外, 在肝微粒体 NADPH 依赖性体外反应体系中, EMIQ 可抑制 ROS 生成, 提示其对肝细胞肿瘤促进过程的抑制作用可能与减轻 CYP 酶活化相关氧化应激

有关。

在另一项由 DEN 和 β -萘黄酮 (beta-naphthoflavone, BNF) 共同作用诱导肝细胞癌变的研究中, EMIQ 显著抑制了 BNF 引起的肝脏中阳性灶的数量和面积, 减少了 COX2 阳性细胞数量。与 DEN-BNF 组相比, EMIQ 给药组还降低了 *Gstm1*、*Serpine1*、*Cox2* 和 *Nfkbia* 的 mRNA 表达水平, 提高了 *Yc2* (参与 II 期药物代谢和抗氧化应激保护) 的 mRNA 表达水平, 恢复了 BNF 改变的细胞氧化还原平衡^[38]。

在关于 DEN 和苯巴比妥 (phenobarbital, PB) 共同作用诱导肝细胞癌变的研究中, Morita 等^[39]发现 EMIQ 通过抑制 CAR 的核内转运而非抑制氧化应激来抑制 PB 诱导的肝肿瘤促进作用。在这项研究中, DEN-PB-EMIQ 给药组大鼠肝脏中的 ROS 和氧化应激标志物 (TBARS 和 8-OHdG) 水平与未给药的 DEN-PB 对照组没有差异, 细胞色素 P450 家族基因编码酶 (包括 CYP2B2) mRNA 表达水平也未见明显变化。免疫组化分析显示, 组成型雄甾烷受体 (constitutive androstane receptor, CAR) 在 DEN-PB 组中明显定位于细胞核内, 但在 DEN-PB-EMIQ 组中, 其免疫反应强度有所下降, 表明 EMIQ 通过抑制 CAR 的核内转运来抑制 PB 的肝肿瘤促进作用。然而, EMIQ 具体干扰这一过程的机制仍需要进一步的研究。

3 EMIQ 的安全性

EMIQ 自 1987 年起在日本实现商业化销售, 并于 1996 年获得日本卫生和福利部批准作为食品添加剂使用。此外, 该成分已通过专家评审, 获得一般认为安全 (generally recognized as safe, GRAS) 认证。2007 年美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 将 EMIQ 列为食品和饮料产品的抗氧化剂。到目前为止收集的关于 EMIQ 毒性的数据, 在动物模型上进行的研究表明, EMIQ 是安全的, 不会引起严重的不良反应, 也不会表现出细胞毒性、基因毒性、胚胎毒性或过敏效应。EMIQ 的一般毒性实验见表 1。

EMIQ (剂量高达 5 000 $\mu\text{g}/\text{板}$) 在鼠伤寒沙门氏菌菌株 (TA98、TA100、TA1537) 反向突变试验中呈阳性, 提示其在细菌体系中有致突变潜力。然而, 在人类 TP53 感受态 TK6 细胞体外微核试验中, 在有/无代谢活化、短期 (4 h) 及长期 (24 h) 暴露条件下, EMIQ 均未引起微核率的显著增加, 结果

表1 EMIQ在不同动物的毒性试验

Table 1 Toxicity tests of EMIQ in different animals

实验类型	模型	剂量	给药时间	实验结果	文献
急性毒性实验	4周龄雄性和雌性SD大鼠	16, 20, 25 mg·kg ⁻¹ p.o	单次给药并观察2周	无与治疗相关的死亡率; 无与治疗相关的毒性作用	9
亚急性毒性试验	哥廷根幼年小型猪	100, 300, 1 000 mg·kg ⁻¹ p.o	10日	无与治疗相关的毒性作用	40
	哥廷根幼年小型猪	100, 300, 1 000 mg·kg ⁻¹ p.o	4周	无与治疗相关的死亡率; 尿液颜色较深, 股骨和颅骨呈黄色	40
慢性与亚慢性毒性试验	4周龄雄性和雌性F344/ DuCrj大鼠	饲料中添加EMIQ 0.625%、4周 1.25%、2.5%、5%		无与治疗相关的毒性作用或死亡; 颅骨、前肢和后肢骨呈黄色	9
	4周龄雄性和雌性F344大鼠	饲料中添加EMIQ 0.3%、13周 0.625%、1.25%、2.5%		无与治疗相关的毒性作用或死亡; 颅骨、股骨呈黄色; 体质量下降趋势(2.5%); 尿液呈黄色	41
母体毒性与胚胎毒性实验	5周龄雄性和雌性F344/ DuCrj大鼠	饲料中添加EMIQ 0.5%、1.5% 104周		无与治疗相关的毒性作用或死亡; 与肿瘤无关的各种器官质量变化; 无致癌性证据	42
	新西兰白色母兔	250, 500, 1 000 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ p.o	6~28个妊娠日	无母体毒性无胚胎毒性无致畸作用, 对生殖参数无影响	43
	新西兰白色母兔	500, 1 000 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ p.o	6~28个妊娠日	无母体毒性无胚胎毒性无致畸作用, 对生殖参数无影响	43

为阴性; 在使用 CHO-WBL 细胞系进行的体外染色体畸变试验中, EMIQ 在所有测试条件下均未引起结构或数目染色体损伤, 结果为阴性; 在大鼠的微核与彗星试验和 MutaTM 小鼠突变试验中没有发现体内遗传毒性^[44]。总的来说, 虽然 EMIQ 在细菌突变试验中呈阳性, 但在一系列体外哺乳动物细胞实验和体内哺乳动物实验结果均为阴性, 未发现其具有体内遗传毒性, 结合已有的亚慢性毒性及安全性数据, 因此支持 EMIQ 在食品和饮料中的安全使用。

4 结语与展望

EMIQ 是一种水溶性好、生物利用度高的天然活性成分, 具有抗氧化、抗炎、调节代谢和保护心血管等多种功效, 已被日本、美国等国批准作为食品添加剂使用。同时能有效改善糖脂代谢、延缓肌肉衰退, 且安全性良好, 在功能食品和健康产品中具有广泛应用潜力。目前研究仍存在一些不足: 作用机制尚未完全明确, 临床人体试验数据有限, 生产工艺也有优化空间。因此, 在未来的研究中应加强其在分子层面的机制探索, 开展更多临床试验验证功效, 并改进制备工艺、拓展应用场景。总体来看, EMIQ 作为一种兼具生物活性和安全性的天然衍生物, 在功能食品和健康干预领域前景广阔, 值得进一步研究和开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 杨云. 中药化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2018: 35.

- [2] Frutos M J, Rincón-Frutos L, Valero-Cases E. Chapter 2.14 - Rutin[M]/NABAVI S M, SILVA A S. Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. Academic Press, 2019:111-117.
- [3] 刘晓庆, 高丹, 吴芊慧, 等. 异槲皮素的药理作用研究进展 [J]. 中国兽药杂志, 2024, 58(10): 82-89.
- [4] 杨诗宇, 宋基正, 杨山景, 等. 芦丁药理作用与新剂型的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(10): 1360-1370..
- [5] 陈燕, 詹羽姣, 李晨阳, 等. 异槲皮苷的生物活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 1579-1582.
- [6] 李文超, 王云龙, 周叶红, 等. 异槲皮苷的稳定性及溶解度考察 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2009, 32(A01): 102-105.
- [7] 佐藤宽之, 中马诚, 池上聪, 等. 酶修饰的异槲皮苷的用途: 中国, CN 108601385 A [P]. 2018-09-28.
- [8] Murota K, Matsuda N, Kashino Y, et al. α -Oligoglucosylation of a sugar moiety enhances the bioavailability of quercetin glucosides in humans [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501(1): 91-97.
- [9] U.S. Food and Drug Administration. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000220: Alpha-glycosyl isoquercitrin [EB/OL]. (2007-11-19) [2026-04-28]. <https://hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?id=220&set=GRASNotices>
- [10] 吴翔, 崔砾砾, 黄斌, 等. 酶处理异槲皮苷对辣椒红素光稳定性的影响 [J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(8): 3161-3165.
- [11] 李赛男, 刘春明, 张语迟, 等. 罗布麻花中异槲皮素的蜗牛酶提取工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 801-802.

- [12] 夏婷, 舒涛, 王兰英, 等. 曲霉属 α -L-鼠李糖苷酶的挖掘、酶学性质表征与应用 [J]. 微生物学报, 2024, 64(9): 3474-3488.
- [13] Hasumura M, Yasuhara K, Tamura T, *et al.* Evaluation of the toxicity of enzymatically decomposed rutin with 13-weeks dietary administration to Wistar rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(3): 439-444.
- [14] 张霞, 李利君, 倪辉, 等. 微生物来源 α -L-鼠李糖苷酶的分子和结构生物学研究进展 [J]. 生命科学研究, 2015, 19(1): 68-74.
- [15] 郭子彬, 刘科梅, 胡基志, 等. 黑曲霉所产 α -L-鼠李糖苷酶酶学性质及其在异槲皮素制备上应用 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(1): 107-111.
- [16] Yadav S, Yadava S, Yadav K D S. α -L-Rhamnosidase selective for rutin to isoquercitrin transformation from *Penicillium griseoroseum* MTCC-9224 [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 70: 222-228.
- [17] 房仙颖, 章祎唯, 萧伟, 等. 异槲皮素的制备及研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 708-717.
- [18] Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1273-1298.
- [19] 刘凡铭, 王琪, 钱昱臻, 等. 腺苷酸活化蛋白激酶在糖脂代谢调控中的研究进展 [J]. 生物工程学报, 2019, 35(6): 1021-1028.
- [20] Jiang H, Horiuchi Y, Hironao K Y, *et al.* Prevention effect of quercetin and its glycosides on obesity and hyperglycemia through activating AMPK α in high-fat diet-fed ICR mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 67(1): 75-83.
- [21] Yamashita Y, Jiang H, Okada F, *et al.* Single oral administration of quercetin glycosides prevented acute hyperglycemia by promoting GLUT4 translocation in skeletal muscles through the activation of AMPK in mice [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2024, 74(1): 37-46.
- [22] Ananingsih V K, Sharma A, Zhou W B. Green tea catechins during food processing and storage: A review on stability and detection [J]. *Food Res Int*, 2013, 50(2): 469-479.
- [23] Moon Y J, Kim H S, Kim M J, *et al.* Synergistic effects of heat-treated green tea extract and enzymatically-modified isoquercitrin in preventing obesity [J]. *Nutrients*, 2023, 15(13): 2931.
- [24] 陈畅. 三个对“氧化应激”的重新认识 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(10): 2292-2297.
- [25] 郑楠楠, 贾惠如, 秦纲. 微血管性心绞痛与氧化应激关系的研究进展 [J]. 护理研究, 2025, 39(7): 1226-1229.
- [26] Bondonno N P, Bondonno C P, Ward N C, *et al.* Enzymatically modified isoquercitrin improves endothelial function in volunteers at risk of cardiovascular disease [J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(2): 182-189.
- [27] Emura K, Yokomizo A, Toyoshi T, *et al.* Effect of enzymatically modified isoquercitrin in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2007, 53(1): 68-74.
- [28] 杨茗茜, 姜钧文, 袁东超, 等. 健脾祛痰和血方通过调控线粒体自噬对氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞损伤保护作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 74-77.
- [29] Motoyama K, Koyama H, Moriwaki M, *et al.* Atheroprotective and plaque-stabilizing effects of enzymatically modified isoquercitrin in atherogenic apoE-deficient mice [J]. *Nutrition*, 2009, 25(4): 421-427.
- [30] Hirano T, Kawai M, Arimitsu J, *et al.* Preventative effect of a flavonoid, enzymatically modified isoquercitrin on ocular symptoms of Japanese cedar pollinosis [J]. *Allergol Int*, 2009, 58(3): 373-382.
- [31] Rennie G H, Zhao J L, Camus-Ela M, *et al.* Influence of lifestyle and dietary habits on the prevalence of food allergies: A scoping review [J]. *Foods*, 2023, 12(17): 3290.
- [32] Kangawa Y, Yoshida T, Maruyama K, *et al.* Cilostazol and enzymatically modified isoquercitrin attenuate experimental colitis and colon cancer in mice by inhibiting cell proliferation and inflammation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 103-114.
- [33] Waheed G, Ramadan G, Mohammed H A. Sodium R-lipoate and enzymatically-modified isoquercitrin suppressed IgE-independent anaphylactic reactions and stress-induced gastric ulceration in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107735.
- [34] 代婷, 陈言, 郭长胜, 等. 线粒体质量控制调控肌少症发病机制及其中医药干预的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(8): 279-286.
- [35] Kohara A, Machida M, Setoguchi Y, *et al.* Enzymatically modified isoquercitrin supplementation intensifies plantaris muscle fiber hypertrophy in functionally overloaded mice [J]. *J Int Soc Phys Nutr*, 2017, 14(1): 32.
- [36] Omi N, Shiba H, Nishimura E, *et al.* Effects of enzymatically modified isoquercitrin in supplementary protein powder on athlete body composition: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial [J]. *J Int Soc Phys Nutr*, 2019, 16(1): 39.
- [37] Nishimura J, Saegusa Y, Dewa Y, *et al.* Antioxidant enzymatically modified isoquercitrin or melatonin supplementation reduces oxidative stress-mediated hepatocellular tumor promotion of oxfendazole in rats [J]. *Arch Toxicol*, 2010, 84(2): 143-153.

- [38] Shimada Y, Dewa Y, Ichimura R, *et al.* Antioxidant enzymatically modified isoquercitrin suppresses the development of liver preneoplastic lesions in rats induced by β -naphthoflavone [J]. *Toxicology*, 2010, 268(3): 213-218.
- [39] Morita R, Shimamoto K, Ishii Y, *et al.* Suppressive effect of enzymatically modified isoquercitrin on phenobarbital-induced liver tumor promotion in rats [J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(11): 1475-1484.
- [40] Maronpot R R, Ramot Y, Koyanagi M, *et al.* Ten-day and four-week toxicity and toxicokinetics studies of alpha-glycosyl isoquercitrin in juvenile Göttingen minipigs [J]. *Toxicol Res Appl*, 2019, 3: 2397847319855087.
- [41] Tamano S, Hatahara Y, Sano M, *et al.* 13-Week oral toxicity and 4-week recovery study of enzymatically modified isoquercitrin in F344/DuCrj rats [J]. *J Food Chem Safety*, 2002,8(3):161-167.
- [42] Salim E I, Kaneko M, Wanibuchi H, *et al.* Lack of carcinogenicity of enzymatically modified isoquercitrin in F344/DuCrj rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(12): 1949-1969.
- [43] Maronpot R R, Leggett A M, Donahue D A, *et al.* Embryo-fetal developmental toxicity study of alpha-glycosyl isoquercitrin administered orally to New Zealand White rabbits [J]. *Toxicol Res Appl*, 2020, 4: 2397847320964908.
- [44] Hobbs C A, Koyanagi M, Swartz C, *et al.* Comprehensive evaluation of the flavonol anti-oxidants, alpha-glycosyl isoquercitrin and isoquercitrin, for genotoxic potential [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 113: 218-227.

[责任编辑 时圣明]