

植物多酚生物利用度及提高方法研究进展

寇兴然¹, 朱松², 马朝阳^{1,3}, 娄在祥^{1,3}, 吕文平^{1,3}, 柯玉倩¹, 王洪新^{*1,2,3}

(1. 江南大学食品学院, 江苏无锡 214122; 2. 食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学, 江苏无锡 214122;

3. 国家功能食品工程技术研究中心, 江南大学, 江苏无锡 214122)

摘要: 植物多酚与人类健康关系密切, 然而其在体内的生物活性受到生物利用度的影响和制约。作者从植物多酚在体内的吸收、代谢、运转过程出发, 综述了影响多酚口服生物利用度的因素和现阶段提高多酚口服生物利用度的方法, 明确了植物多酚口服生物利用度的研究方向。

关键词: 多酚; 生物活性; 吸收; 代谢

中图分类号: TS 201.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673—1689(2017)01—0001—07

Research Progress of Plant Polyphenols Oral Bioavailability and Enhancement Strategies

KOU Xingran¹, ZHU Song², MA Chaoyang^{1,3}, LOU Zaixiang^{1,3},
LV Wenping^{1,3}, KE Yuqian¹, WANG Hongxin^{*1,2,3}

(1. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. State Key Laboratory of Food Science & Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. National Engineering Research Center for Functional Food, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: Polyphenols have close relations with human health, however, their bioactivity in vivo is influenced and limited by bioavailability. In this review, factors affecting polyphenols oral bioavailability and enhancement strategies were combed by focusing on their absorption, metabolism, and elimination processes in vivo. Based on the above progress, the perspective of polyphenols oral bioavailability was put forward.

Keywords: polyphenols, bioactivity, absorption, metabolism

植物多酚(Polyphenols)是植物中具有多个酚羟基结构的化合物的总称, 其在植物体内含量较高, 可保护植物免遭紫外线的损伤和病原菌的侵袭^[1-2]。作为次生代谢产物, 植物多酚广泛分布于各类植物

收稿日期: 2016-01-17

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BAD33B05); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(JUSRP51501); 江苏省研究生培养创新工程项目(KYLX15_1139); 江南大学国家级大学生创新创业训练计划项目(201510295035)。

作者简介: 寇兴然(1986—), 男, 山东寿光人, 食品科学与工程博士研究生, 主要从事食品营养与功能因子研究。E-mail: kxran@163.com

* 通信作者: 王洪新(1964—), 男, 江苏徐州人, 工学博士, 教授, 主要从事食品功能性及食品安全与质量控制研究。

E-mail: hxwang@jiangnan.edu.cn

引用本文: 寇兴然, 朱松, 马朝阳, 等. 植物多酚生物利用度及提高方法研究进展[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(01): 1-7.

中,尤其在水果、蔬菜、谷物、茶叶、中草药中含量丰富。

研究表明:多酚类物质具有抗菌、抗氧化,预防癌症、中风、二型糖尿病、心血管疾病、中枢神经系统疾病等功效^[2-6]。此外还有证据表明,多酚可作用于多种酶及细胞受体并对其进行调节^[7]。目前,植物多酚已广泛应用于医药、日化、食品、保健品等领域^[1]。但也有研究报道,经过荟萃分析未发现类黄酮摄入与二型糖尿病、心血管疾病预防效果正相关^[8-9]。体外实验和体内实验的差异以及多酚对人类健康的不同实验结果引起了研究者的关注。越来越多的证据表明,多酚生物活性的发挥受其生物利用度(bioavailability)的影响和制约^[5]。

作者从生物利用度的角度,介绍植物多酚在胃肠内的降解、吸收转运、肠肝代谢等过程;并对目前文献报道的提高多酚口服生物利用度的方法进行梳理归纳,以期进一步阐明植物多酚的作用机理,为深入发掘富含多酚的药食植物资源、充分发挥植物多酚的生物活性提供参考。

1 口服生物利用度

多数活性成分经口摄入,在通过血液循环到达作用部位的过程中,需要跨越一系列屏障。如活性成分自身的溶解度,胃肠道中酸、酶、微生物以及食物的作用,胃肠上皮细胞的吸收,肠肝代谢等等^[10]。

美国食品药品监督管理局(FDA)将生物利用度定义为“药品中的活性成分或活性部位被吸收后,以有效形式到达作用部位的速度和程度”^[11]。然而,准确测定作用部位的活性成分浓度并不总是可行的,因此口服生物利用度(Oral Bioavailability, $F(\%)$)通常用血液循环中的活性成分浓度来估计^[12]。

$$F = (\text{AUC}_{\text{口服}} \times \text{口服剂量}) / (\text{AUC}_{\text{静脉注射}} \times \text{静脉注射剂量}) \times 100\%$$

因为口服生物利用度取决于活性成分的溶出、吸收、代谢等动力学过程的影响,故又可用下式表示^[13]:

$$F = F_a \times F_g \times F_h$$

其中, F_a 是指口服后释放到胃肠道内并能被小肠上皮细胞吸收的活性成分分数; F_g 是指在肠壁细胞中不被降解或代谢的活性成分分数; F_h 是指能进入体循环而不被肝脏代谢的分数。

由此可见,良好的口服生物利用度是多酚在体

内发挥生理活性的前提^[2]。如果口服生物利用度较低,多酚就难以在作用部位到达一定血药浓度,进而限制其生物活性的发挥。

2 影响多酚类化合物口服生物利用度的因素

2.1 化学结构与吸收

化学结构是影响生物利用度的最主要因素之一。多酚化学结构决定了其在胃肠道内的吸收速度和程度^[2]。在进入循环系统之前,多酚可能在胃肠道内经受多个降解或代谢过程,如胃降解或代谢、肠腔降解或代谢、肠粘膜细胞代谢和肝脏代谢等。食品中的多酚,除黄烷醇外几乎都以糖苷的形式存在,而糖苷大多先在胃肠道内经酶或微生物水解才能被人体吸收^[3,14-15]。不仅多酚本身的化学结构,糖基的种类、位置、数量也会影响多酚的吸收,如洋葱中的槲皮素葡萄糖苷可在小肠被葡萄糖苷酶水解吸收,而茶叶中的槲皮素鼠李糖苷则只有在结肠中被肠道菌群水解后才会被吸收^[16]。

2.2 代谢

2.2.1 肠腔中的代谢 胃及肠腔中的代谢主要是指食物中的各种成分在胃肠 pH、酶的作用下发生化学降解或生物降解的过程。多酚在胃中代谢较少,其代谢多发生于肠腔内。肠腔中与多酚代谢相关的酶主要有两类。一是胃、胰腺及小肠细胞分泌的酶,二是肠道微菌群相关的酶。

糖苷在小肠肠腔中的代谢存在两种可能的途径。一种是小肠上表皮细胞表面刷状缘膜的乳糖酶(Lactase Phloridizin Hydrolase, LPH)起主要作用的途径。LPH 有两个酶活性位点:一个水解乳糖,另一个则参与疏水性底物的去糖基化^[17-18]。糖苷水解后释放的糖苷配基脂溶性增强,可通过被动扩散透过肠上表皮细胞^[19]。糖苷的另一种水解途径则涉及肠上表皮细胞内的胞质 β -葡萄糖苷酶(cytosolic glucosidase, β -CBG)。在肠上表皮细胞中,极性的糖苷可通过钠依赖的葡萄糖转运载体 SGLT1 主动转运^[20]。

而有些糖苷不能在小肠肠腔部位水解。这些糖苷到达结肠后会被肠道菌群水解为苷元并进一步降解为简单的酚酸^[21-22]。经肠道菌群作用,可释放出多种代谢产物。因此,肠道菌群的水解、降解作用对多酚的生物活性影响显著。

2.2.2 肠壁和肝脏的代谢 多数多酚水解为苷元之后,还会在小肠、肝脏中被 I 相和 II 相代谢酶作用,发生氧化还原反应或结合反应。

I 相代谢酶主要催化氧化、还原、水解、水合等反应。细胞色素 P450 酶 (cytochrome p 450, CYP450) 可部分水解类黄酮。例如,染料木黄酮在 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, 或 CYP2E1 作用下可氧化为 3',4',5,7-四羟基异黄酮^[23]。II 相代谢酶主要催化结合反应,如甲基化、硫化、葡萄糖醛酸化等。儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferases, COMT) 可催化甲基从 S-腺苷甲硫氨酸向具有儿茶酚结构的多酚转移,如槲皮素、儿茶酚、咖啡酸、矢车菊素等^[24]。转磺酶 (sulfotransferases, SULT) 可催化硫基从 3'-磷酸腺苷-5' 磷酸硫酸转移至羟基底物^[25]。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronosyltransferases, UGTs) 是存在于多种组织内质网的一种膜结合酶,可催化葡萄糖醛酸从 UDP-葡萄糖醛酸转移至多酚^[26]。多酚的葡萄糖醛酸化作用首先发生于肠上表皮细胞,此后在肝脏中进一步发生结合反应。多酚的结合反应效率很高,并与外排转运载体耦合而促进清除,能够显著降低血液中多酚的含量^[27]。

2.3 外排

大多数亲脂性成分通过被动扩散直接透过肠细胞膜,但有些可能是一些转运载体的底物,可以从细胞内被排回至肠腔。跨膜吸收的成分还可能在肠壁细胞内部分或全部发生代谢,以代谢产物的形式被外排转运载体排回到肠腔。

外排转运载体是一类十分重要的膜转运载体,目前研究较多的 ABC 转运蛋白 (ATP-binding Cassette transporter), 包括 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等^[28]。外排转运蛋白多位于小肠绒毛顶端,此处也是膳食多酚的主要吸收区域。很多黄酮类化合物是 P-gp 的底物,如高良姜素、柚皮素、槲皮素、鹰嘴豆素 A 等^[29-31]。已有大量文献报道,由于 P-gp 的外排作用使药物的口服生物利用度降低,而如果抑制 P-gp 的表达则可提高口服生物利用度^[31]。目前发现的 MRP 有 MRP1~9,其中对 MRP2 研究最多。槲皮素、白杨素、

染料木苷等均是 MRP2 的底物^[32]。

总之,多酚摄入后其吸收速度、程度存在较大差异,且其结构在小肠、结肠、肝脏等处可被广泛修饰。因此,最终作用于细胞和组织的成分与摄入的成分在含量、化学结构、生理功能上均有很大差别。化学结构、吸收、代谢、外排等所有这些因素共同决定了多酚类化学成分的生物利用度,进而影响其生理功能。

3 提高多酚口服生物利用度的方法

通过对口服生物利用度的深入研究和近年来新技术的不断涌现,越来越多的化学、药学、生物学手段被用于提高多酚口服生物利用度。

3.1 结构修饰

多酚的生理活性是由多酚分子和生物受体分子间相互作用产生的,改变分子的大小、形状和空间构型可以从根本上改善多酚的理化性质。

葛根素因毒性低、安全范围广,在治疗心血管疾病方面具有广阔的应用前景。但其水溶性差,口服生物利用度仅有 3.95%。为此,张首国等^[33]在其 4' 位羟基引入烷基基团,合成了系列葛根素衍生物,水溶性显著增加。初步药理实验显示,大多数衍生物的抗缺氧活性等于或略强于葛根素,部分衍生物扩张血管活性强于葛根素。刘西京^[34]将葛根素葡萄糖基上的 4 个羟基以乙酰基取代,合成了四乙酰基葛根素,脂溶性大为提升,在肠液中的吸收有一定程度的提高。野黄芩苷 (scutellarin) 是中药灯盏花的主要功效成分,具有扩张血管、促进血液流动、防止血小板凝聚等药效。但其水溶性和脂溶性均很差,在比格犬中的生物利用度仅有 0.4%。为了提高野黄芩苷的口服生物利用度, Cao 等^[35]合成了前药野黄芩苷羟基乙酰胺衍生物。该前药在水中溶解度是野黄芩苷的 35 倍,在 pH 4.0 的缓冲液中是野黄芩苷的 10 倍。与野黄芩苷环糊精复合物相比,羟基乙酰胺前药表观生物利用度是前者的 1.58 倍,绝对生物利用度是前者的 1.4 倍。

3.2 新型制剂

与结构修饰相比,制剂技术不会改变药物或功能性成分的化学结构,因此对多酚类化合物理化性质的改变有限。正是因为无需改变药物或功能性成分的化学结构,剂型设计更为安全、经济。采用药剂学手段,尤其是包埋技术研制具有较高口服生物利

用度的新型制剂,如口服脂质体、口服微乳、纳米乳液等传递系统,可调节多酚的溶出度和吸收率、增强稳定性,提高生物利用度。

脂质体是磷脂双分子层形成的胶粒,因同时具有亲脂和亲水空腔,可用于水溶性、脂溶性和双亲性成分的包埋、传递与释放。脂质体具有优良的生物相容性,且能控制包埋物的释放速度,并在特定时间将包埋物传递到靶标部位^[36]。姜黄素是传统中药和香辛料姜黄的主要功能成分,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种生物活性。然而,姜黄素水溶性弱、在胃肠液环境中极不稳定,因此吸收性差。Takahashi 等^[37]通过微射流技术将姜黄素包埋于卵磷脂中,制备成粒径约为 263 nm 的脂质体。与未包埋的姜黄素相比,姜黄素质体胃肠吸收性好,血浆抗氧化能力明显提高。

微乳是一类由水、油、表面活性剂组成的,具有热力学稳定性和各向同性的透明或半透明的胶体体系,倾向于自发形成,粒径约为 10~100 nm。微乳可提高脂溶性成分的溶解度,避免药物直接与环境接触,增强其稳定性。此外,微乳粒径小而均匀,可增大药物与胃肠道的接触面积,促进吸收。此外,微乳热力学稳定,易于制备与保存^[38-40]。黄豆苷元(daidzein)是一种来源于豆科植物的水不溶性异黄酮,常见于大豆、豆制品及葛根中。黄豆苷元可用于预防乳腺癌和结肠癌,防止血小板凝结。然而,黄豆苷元吸收性差,生物利用度低。Shen 等^[41]以油酸乙酯为油相、Cremophor RH40 为乳化剂、PEG400 为助乳化剂,并加入冰片和薄荷脑制成黄豆苷元微乳。与单独口服黄豆苷元相比,微乳制剂可将黄豆苷元相对生物利用度提升为原来的 3.65 倍,而冰片、薄荷脑混悬液仅能将相对生物利用度提高 50%。

纳米乳液是一种热力学不稳定系统,不能自发形成,需要借助外力,粒径小于 100 nm^[42]。不同于微乳需要大量小分子表面活性剂维持超低界面张力,纳米乳所需表面活性剂少、选择性更广,可使用具有良好生物相容性的大分子作为表面活性剂^[43-44]。Sessa 等^[45]分别以卵磷脂和吐温 20 为表面活性剂制备了白藜芦醇纳米乳液。Caco-2 单层细胞模型实验表明,卵磷脂作为表面活性剂时白藜芦醇包埋于乳滴核心,不会被降解和代谢,透过单层细胞的时间最短。Sun 等^[46]以吐温 20 为表面活性剂,橄榄油和

亚麻籽油为油相,制备了紫檀芪纳米乳液;模拟胃肠液实验表明,经纳米乳液包埋后紫檀芪生物可及率显著上升。

3.3 配方设计

将多酚类化合物同其它功效成分或多酚组成配方,形成协同效应,可从吸收、转运、代谢等不同途径提高多酚的生物利用度。如与代谢酶抑制剂形成配方,可减弱多酚的降解与代谢;与内流转运载体促进剂或外排转运载体抑制剂形成配方,可增强多酚透过细胞的能力。而对于代谢产物比原形有更强活性的多酚,如果促进其代谢,则更有利于生物利用度的提高。

3.3.1 I 相和 II 相代谢酶抑制剂 许多多酚本身就是 I 相和 II 相代谢酶抑制剂。如西柚汁中的柚皮苷、柚皮素、槲皮素以及呋喃香豆素、绿茶中的儿茶素、大蒜中的有机硫化物、蜂蜜中的高良姜素可抑制 I 相代谢酶活性^[47-50]。槲皮素、EGCG 还能抑制 II 相代谢酶活性。动物实验表明,同时服用西柚汁和咖啡因可使咖啡因的最高血药浓度和半衰期分别提升 23 和 31%^[51],同时服用槲皮素、EGCG 可使鹰嘴豆素 A 的生物利用度提升 3 倍^[52];这可能与 I 相和 II 相代谢酶受到抑制有关。

3.3.2 内流转运载体促进剂 内流转运载体 MRP3 可将外源性物质从肠壁细胞顶侧转运至基底侧。MRP3 缺陷小鼠口服白藜芦醇后,血浆中白藜芦醇及其代谢物含量显著降低,说明白藜芦醇是 MRP3 的底物^[53]。因此,与胆酸盐、芒果苷等 MRP3 表达促进剂配伍,有望提高白藜芦醇等 MRP3 底物的口服生物利用度^[54-55]。

3.3.3 外排转运载体抑制剂 Molnar、Patel 等^[56-57]研究表明,植物化学成分二萜、三萜、类胡萝卜素,以及多酚类化合物槲皮素、金丝桃素、山奈酚、芹菜素、柚皮素、橙皮素等已被证明对 ABC 外排转运蛋白有较强抑制作用。因此,如果在配方中加入这些成分,可抑制外排转运载体将作为其底物的多酚外排回肠腔,增强吸收能力。例如,槲皮素是 BCRP 的底物,同时服用槲皮素和 BCRP 抑制剂芹菜素、橙皮素、柚皮素,可使槲皮素生物利用度显著上升^[57]。

4 展望

尽管人们每天从膳食中摄入大量植物多酚,但其食物来源、种类、数量尚缺乏科学的统计数据。而

对这些统计数据进行深入挖掘与分析将有助于进一步明确膳食多酚摄入与疾病预防和治疗之间的关系。目前国内外对多酚生物活性的研究多采用体外实验手段,动物实验开展不足,因此需要进行充分的药代动力学实验,明确其吸收、代谢、分布、消除过程,以对其生物利用度做出准确解释。从生物利用度的影响因素和提高策略的角度出发,还能对我国中药复方的物质基础和配伍规律进行科学地阐释。值得注意的是,有些多酚是转运蛋白、代谢酶

的抑制剂或促进剂,其生物利用度的改变将会引起多酚-药物相互作用,因此需要对由此产生的有利或不利后果进行充分的研究与评价。

总之,对影响植物多酚口服生物利用度的诸多因素进行系统研究,充分阐明多酚类功能成分的吸收、代谢以及转运的过程及机制,有助于综合运用结构修饰、制剂技术、配方设计等手段提高植物多酚生物利用度,使其安全、高效地发挥生物活性。

参考文献:

- [1] 杨澍,洪阁,刘天军. 植物多酚类物质的生物学活性研究进展[A]. 中药与天然药物现代研究学术研讨会[C]. 贵阳:2013.
- [2] SCALBERT A, WILLIAMSON G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols[J]. *J Nutr*, 2000, 130:2073-2085.
- [3] MANACH C, SCALBERT A, MORAND C, et al. Polyphenols; food sources and bioavailability [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79: 727-747.
- [4] ZUO Lili, WANG Zhengyu, FAN Ziluan, et al. Progress research of plant polyphenols and function [J]. *ForestBy- Product and Speciality in China*, 2012(5):39-43. (in Chinese)
- [5] BOHN T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability[J]. *Nutr Rev*, 2014, 72:429-452.
- [6] LUO Ling, WANG Hongxin, HU Qianqian, et al. A comparative study of several mixed natural polyphenol oxidases on oxidizing tea polyphenols[J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2015, 34(4):385-389. (in Chinese)
- [7] MIDDLETON E, KANDASWAMI C, THEOHARIDES T C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells; implications for inflammation, heart disease, and cancer[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52:673-751.
- [8] HAMER M, CHIDA Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes; systematic review and meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2007, 25:2361-2369.
- [9] WANG Z M, NIE Z L, ZHOU B, et al. Flavonols intake and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222:270-273.
- [10] PORTER C J, CHARMAN W N. Intestinal lymphatic drug transport: an update[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 50:61-80.
- [11] http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9a6cbefc7bbe68662673442d627531b1&mc=true&node=pt21.5.320&rgn=div5#se21.5.320_11
- [12] van de Waterbeemd H, Lennernas H, Artursson. 药物生物利用度[M]. 何仲贵, 钟大放, 译. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [13] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [14] HOLLMAN P C, ARTS I C. Flavonols, flavones and flavanols-nature, occurrence and dietary burden [J]. *J Sci Food Agr*, 2000, 80:1081-1093.
- [15] NAKAGAWA K, OKUDA S, MIYAZAWA T. Dose-dependent incorporation of tea catechins, (2)-epigallocatechin-3-gallate and (2)-epigallocatechin, into human plasma[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61:1981-1985.
- [16] SCHOLZ S, WILLIAMSON G. Interactions affecting the Bioavailability of dietary polyphenols in vivo [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2007, 77:224-235.
- [17] SEMENZA G. In Mammalian Ectoenzymes; Kenny, A.J., Turner, A.J., Eds; Elsevier: Amsterdam, Holland, 1987; pp. 256-287.
- [18] WILKINSON A P, GEE J M, DUPONT M S, et al. Hydrolysis by lactase phlorizin hydrolase is the first step in the uptake of daidzein glucosides by rat small intestine in vitro[J]. *Xenobiotica*, 2003, 33:255-264.
- [19] DAY A J, CANADA F J, DIAZ J C, et al. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase[J]. *Febs Lett*, 2000, 468:166-170.
- [20] GEE J M, DUPONT M S, DAY A J, et al. Intestinal transport of quercetin glycosides in rats involves both deglycosylation and interaction with the hexose transport pathway[J]. *J Nutr*, 2000, 130:2765-2771.

- [21] AURA A M, MARTIN-LOPEZ P, O'LEARY K A, et al. In vitro metabolism of anthocyanins by human gut microflora [J]. **Eur J Nutr**, 2005, 44: 133-142.
- [22] KUHN A Uuhnu J. The flavonoids. A class of semi-essential food components; Their role in human nutrition[J]. **World Rev Nutr Diet**, 1976, 24: 117-191.
- [23] HODEK P, TREFIL P, STIBOROVA M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450[J]. **Chem Biol Interact**, 2002, 139: 1-21.
- [24] WEINERT C H, WIESE S, RAWEL H M, et al. Methylation of catechins and procyanidins by rat and human catechol-O-methyltransferase; metabolite profiling and molecular modeling studies[J]. **Drug Metab Dispos**, 2012, 40: 353-359.
- [25] VAIDYANATHAN J B, WALLE T. Glucuronidation and sulfation of the tea flavonoid (-)-epicatechin by the human and rat enzymes[J]. **Drug Metab Dispos**, 2002, 30: 897-903.
- [26] KUHNLE G, SPENCER J P, SCHROETER H, et al. Epicatechin and catechin are O-methylated and glucuronidated in the small intestine[J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2000, 277: 507-512.
- [27] KAY C D. Aspects of anthocyanin absorption, metabolism, and pharmacokinetics in humans [J]. **Nutr Res Rev**, 2006, 19: 137-146.
- [28] ALVAREZ A I, REAL R, PEREZ M, et al. Modulation of the activity of ABC transporters (Pglycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response[J]. **J Pharm Sci**, 2010, 99: 598-617.
- [29] CIOLINO H P, YE H G C. The flavonoid galangin is an inhibitor of CYP1A1 activity and an agonist/antagonist of the aryl hydrocarbon receptor[J]. **Br J Cancer**, 1999, 79: 1340-1346.
- [30] de Castro WV, Mertens-Talcott S, Derendorf H, et al. Grapefruit juice-drug interactions: Grapefruit juice and its components inhibit P-glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco-2 cells[J]. **J Pharm Sci**, 2007, 96: 2808-2817.
- [31] HAN H K, LEE H K. Improved effectiveness of biochanin A as a P-gp inhibitor in solid dispersion [J]. **Pharmazie**, 2011, 66: 710-715.
- [32] O'LEARY K A, DAY A J, NEEDS P W, et al. Metabolism of quercetin-7- and quercetin-3-glucuronides by an in vitro hepatic model; the role of human beta-glucuronidase, sulfotransferase, catechol-O-methyltransferase and multi-resistant protein 2 (MRP2) in flavonoid metabolism[J]. **Biochem Pharmacol**, 2003, 65: 479-491.
- [33] ZHANG Shouguo, WANG Lin, ZHU Xiaowei, et al. Synthesis of puerarin derivatives and their anti-hypoxic effects [J]. **Chinese Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, 18(2): 90-95. (in Chinese)
- [34] 刘西京. 葛根素衍生物 4ac 纳米粒的制备和体内外评价[D]. 成都: 成都中医药大学, 2006: 13-16.
- [35] CAO F, GUO J X, PING Q N, et al. Prodrugs of scutellarin: Ethyl, benzyl and N,N-diethylglycolamide ester synthesis, physicochemical properties, intestinal metabolism and oral bioavailability in the rats[J]. **Eur J Pharm Sci**, 2006, 29: 385-393.
- [36] SCHAFFER V, von Briesen H, ANDRESEN R, et al. Phagocytosis of nanoparticles by human immunodeficiency virus (HIV) -infected macrophages: a possibility for antiviral drug targeting[J]. **Pharmaceutical Research**, 1992, 9: 541-546.
- [37] TAKAHASHI M, UECHI S, TAKARA K, et al. Evaluation of an oral carrier system in rats; bioavailability and antioxidant properties of liposome-capsulated curcumin[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2009, 57: 9141-9146.
- [38] CONSTANTINIDES P P. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption-physical and biopharmaceutical aspects[J]. **Pharmaceut Res**, 1995, 12: 1561-1572.
- [39] TENJARLA S. Microemulsions: an overview and pharmaceutical applications[J]. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst**, 1999, 16: 461-521.
- [40] LAWRENCE M J, REES G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems [J]. **Adv Drug Delivery Rev**, 2000, 45: 89-121.
- [41] SHEN Q, LI X, LI W J, et al. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion [J]. **Aaps Pharmscitech**, 2011, 12: 1044-1049.
- [42] MCCLEMENTS D J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities[J]. **Soft Matter**, 2012, 8: 1719-1729.
- [43] DENG Lingli, YU Liyi, Maierhaba Taxipalati, et al. The research progress on nanoemulsion and microemulsion [J]. **Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology**, 2013, 13(8): 173-180. (in Chinese)

- [44] LIANG Rong, MA Jianguo, ZONG Fang. Research progress of nanoemulsion delivery system in functional food [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2013, 32(6): 561-568. (in Chinese)
- [45] SESSA M, BALESTRIERI M L, FERRARI G, et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems[J]. **Food Chem**, 2014, 147: 42-50.
- [46] SUN Y, XIA Z, ZHENG J, et al. Nanoemulsion-based delivery systems for nutraceuticals: Influence of carrier oil type on bioavailability of pterostilbene[J]. **Journal of Functional Foods**, 2015, 13: 61-70.
- [47] BUTTERWECK V, DERENDORF H. Potential of pharmacokinetic profiling for detecting herbal interactions with drugs[J]. **Clin Pharmacokinet**, 2008, 47: 383-397.
- [48] QUINTIERI L, PALATINI P, NASSI A, et al. Flavonoids diosmetin and luteolin inhibit midazolam metabolism by human liver microsomes and recombinant CYP 3A4 and CYP3A5 enzymes[J]. **Biochem Pharmacol**, 2008, 75: 1426-1437.
- [49] RODEIRO I, DONATO M T, LAHOZ A, et al. Interactions of polyphenols with the P450 system: possible implications on human therapeutics[J]. **Mini Rev Med Chem**, 2008, 8: 97-106.
- [50] ZHOU S, GAO Y, JIANG W, et al. Interactions of herbs with cytochrome P450[J]. **Drug Metab Rev**, 2003, 35: 35-98.
- [51] FUHR U, KLITTICH K, STAIB A H. Inhibitory effect of grapefruit juice and its bitter principal, naringenin, on CYP1A2 dependent metabolism of caffeine in man[J]. **Br J Clin Pharmacol**, 1993, 35: 431-436.
- [52] MOON Y J, MORRIS M E. Pharmacokinetics and bioavailability of the bioflavonoid biochanin A: effects of quercetin and EGCG on biochanin A disposition in rats[J]. **Mol Pharm**, 2007, 4: 865-872.
- [53] van de Wetering K, Burkon A, Feddema W, et al. Intestinal BCRP/Bcrp1 and MRP3/ Mrp3 are involved in the pharmacokinetics of resveratrol[J]. **Mol Pharmacol**, 2008, 75(4): 876-885.
- [54] CHEN W S, DENSON L A, BOHAN A, et al. The cholesterol-7 alpha hydroxylase promoter factor (CPF) up-regulates the human multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3) and is induced by bile salts in HepG2 cells[J]. **Hepatology**, 2003, 38: 195-195.
- [55] ZHANG Yanmei, CHAI Jing, YANG Yong, et al. Mangiferin up-regulates expression of membrane protein MRP3 and nuclear receptors PXR and CPF in HepG2 cells[J]. **Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae**, 2011, 33(3): 246-249.
- [56] MOLNAR J, GYEMANT N, TANAKA M, et al. Inhibition of multidrug resistance of cancer cells by natural diterpenes, triterpenes and carotenoids[J]. **Curr Pharm Des**, 2006, 12: 287-311.
- [57] PATEL J, BUDDHA B, DEY S, et al. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity[J]. **Am J Ther**, 2004, 11: 262-277.

科 技 信 息

美发布允许果蔬汁作为食品色素添加剂使用指南

2016年12月13日,美国FDA在其官方网站上发布指南草案,以澄清无需入市前审查和批准的色素用果蔬汁的情况和色素批准程序。所有色素在使用前必须经过FDA的批准,且符合FDA允许的使用条件、规格和限制条件。若申请使用某种不符合要求的色素,可提供给FDA相关申请。和预包装食品所有色素一样,生产方必须在配料标签中标注作为色素的果汁和蔬菜汁。果汁和蔬菜汁在用作食品色素时,可以标注为“人造色素”、“添加人造色素”、或“添加色素”,或清晰的表明已经使用的色素,如“水果汁色素”,“蔬菜汁色素”。指南草案将于2016年2月14日起60日内接受评议。详见:<http://www.fda.gov/Food/NewsEvents/ConstituentUpdates/ucm529497.htm>

[信息来源] 国家质量监督检验检疫总局. 美发布允许果蔬汁作为食品色素添加剂使用指南 [EB/OL]. (2016-12-14). http://www.aqsiq.gov.cn/xxgk_13386/zxxxgk/201612/t20161214_478967.htm