

药膳中芦丁的吸收利用与护肝健康功效研究进展

朱 琪, 曾 立*, 张运良

(邵阳学院药学院, 湘西南中药开发利用湖南省工程研究中心, 邵阳 422000)

摘 要: 肝脏是机体代谢、营养运输和排毒解毒的重要器官, 对维持机体健康起着重大作用。目前, 由于快节奏生活方式、不良生活习惯或外源应激导致肝疾病患者的人数日益增长, 严重影响人们的生活质量。芦丁是一种常见于药膳植物中的黄酮类化合物, 因其安全且具有良好的护肝等生物活性备受关注。但黄酮类化合物很难被机体直接吸收用于保护肝脏, 需经肠道代谢后才能被机体吸收发挥其生物活性。目前关于芦丁活性的研究论文和综述报道不少, 但近 20 年来鲜有文章系统地回顾有关芦丁的代谢、吸收与护肝作用机制之间的联系。本文以“芦丁”“肠”和“肝”为关键词, 通过检索国内外专业学术网站, 重点归纳总结了芦丁的代谢、吸收与利用途径, 以及芦丁在护肝健康功效作用方面的相关研究进展, 并进行了展望, 以期为将来芦丁的护肝功能食品的开发提供科学依据。

关键词: 药膳; 芦丁; 代谢; 肠道吸收; 护肝

Research progress on the absorption and utilization of rutin in medicinal diet and its effects of protecting liver and health

ZHU Qi, ZENG Li*, ZHANG Yun-Liang

(Southwest Hunan Research Center of Engineering for Development and Utilization of Traditional Chinese Medicine, School of Pharmacy, Shaoyang University, Shaoyang 422000, China)

ABSTRACT: The liver is an important organ of metabolism, nutrition transport, detoxification and detoxification, which plays an important role in maintaining the health of the body. At present, the number of patients with liver disease caused by fast-paced lifestyle, bad living habits or exogenous stress is increasing, which seriously affects people's quality of life. Rutin is a flavonoid commonly found in medicinal plants, and it has attracted much attention because of its safety and good liver protection and other biological activities. However, flavonoids are difficult to be directly absorbed by the body to protect the liver, and need to be metabolized by the intestinal tract before they can be absorbed by the body to exert their biological activity. At present, there are many research papers and reviews on the activity of rutin, but few articles have systematically reviewed the relationship between the metabolism, absorption and liver protection mechanism of rutin in the past 20 years. Taking "rutin" "intestine" and "liver" as key words, this paper summarized and prospected the metabolism, absorption and utilization of rutin and the effects of rutin on liver protection by searching professional academic websites at home and abroad, in order to provide scientific data for the development of liver protection products of rutin in the future.

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40272)、湖南省教育厅科学研究项目(21C0587)、邵阳市社科联项目(21YBB04)

Fund: Supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (2019JJ40272), the Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education (21C0587), and the Project of Shaoyang City Federation of Social Sciences (21YBB04)

***通信作者:** 曾立, 博士, 副教授, 主要研究方向为药膳同源植物功能成分的健康功效研究。E-mail: zanan1230@163.com

***Corresponding author:** ZENG Li, Ph.D, Associate Professor, Shaoyang University, Southwest Hunan Research Center of Engineering for Development and Utilization of Traditional Chinese Medicine, Shaoyang 422000, China. E-mail: zanan1230@163.com

KEY WORDS: medicinal diet; rutin; metabolism; intestinal absorption; liver protective

0 引 言

肝脏是机体代谢、营养运输和排毒解毒的重要器官,对维持机体健康起着重大作用。随着经济的高速发展,环境污染、快节奏的工作以及生活方式所导致的肝炎、非酒精性脂肪肝、肝纤维化、肝硬化和药物性肝损伤等慢性肝疾病患病人数日益增加,这些肝疾病每年给无数家庭和社会带来沉重的压力^[1-3]。黄酮是一类大量存在于人类日常食用的蔬菜、水果中的重要次生代谢产物,不仅是维持人类生命活动的重要营养物质,也是现代新药研发的重要来源^[4-5]。研究发现,自由基损伤与慢性炎症被认为是诱导各种肝损伤的主要“元凶”^[2-3]。自然界各种膳食中的黄酮苷元及糖苷因具有良好的体内抗氧化活性和促进炎症平衡的能力而备受科研工作者对其护肝作用的关注^[6-8]。

芦丁,又名芸香苷,是存在于槐米、荞麦花、芸香叶、橙皮及番茄等药用植物或膳食中一种含葡萄糖和鼠李糖的天然黄酮苷^[9]。长期食用历史和研究^[9-11]发现,芦丁具有优良的抗氧化、抗炎和降血糖等生物活性,这些活性与维护肝组织健康密切相关,提示芦丁是一种良好的天然护肝产物。但物质的吸收利用率是其发挥功效的重要基础。目前的研究^[8,12]发现,芦丁的体内吸收代谢效率较低,导致其生物利用度低,也影响了其生物学效应。目前关于芦丁开发利用的研究论文和综述报道不少,但鲜有文章全面地总结和探究芦丁的代谢、吸收与护肝作用之间的联系,本文系统地综述了近 20 年来芦丁在肠道的吸收与利用以及芦丁在护肝作用机制方面的相关研究进展,以期能为芦丁的护肝功能产品的基础研究到实际应用转化提供一定的科学依据。

1 芦丁的代谢、吸收与生物利用度

芦丁的代谢、吸收与生物利用度是芦丁发挥生物活性的基础。目前,物质的吸收与代谢的体外实验手段主要借助细胞培养或离体组织进行检测分析^[8,12]。国内学者的研究发现,芦丁是以被动扩散方式经由小肠上皮细胞进入体内,但因芸香糖基的取代,脂溶性降低,导致吸收率较低^[13-14]。在 Caco-2 细胞实验中,芦丁可通过糖蛋白和多药耐药蛋白泵出细胞,其中约 33% 的芦丁被 II 期代谢酶(如葡萄糖醛-罗尼基转移酶)代谢成葡萄糖醛酸芦丁,且胞内葡萄糖醛酸芦丁的浓度远低于芦丁^[15]。大鼠小肠血管和发光灌注实验进一步发现芦丁主要在大鼠小肠内被摄取,芦丁溶液在肠腔内流出液中保持稳定,回收率较高(97.6%),仅微量芦丁(1.1%)以未改变的芦丁或葡萄糖醛酸和硫酸盐结合物的形式存在于肠道组织中^[16]。十二指肠、空肠、回肠及结肠灌注实

验研究也发现,结肠对芦丁的吸收明显高于其他肠段^[17]。ANDLAUER 等^[16]推断,芦丁的生物活性是因为结肠内微生物能够将芦丁裂解为可吸收的生物活性酚酸类物质。

借助代谢组学技术,芦丁吸收利用率低的生理机制有了新的研究发现。灌喂芦丁的大鼠,8 h 后血药浓度才达到峰值,这表明芦丁可以在胃液和肠道中较长时间稳定存在,导致其吸收利用率低是影响其生物学活性的关键原因^[18]。CARBONARO 等^[19]进一步研究发现,芦丁与肠壁的结合能力差是限制小肠对其吸收的主要原因。此外,人体实验也证实了芦丁的生物利用度低。通过对比口服芦丁和槲皮素后二者在志愿者血浆中的峰值浓度和达到峰值的时间,HOLLMAN 等^[20]发现芦丁的峰值浓度只有槲皮素的 1/20 ($c_{\text{芦丁 max}}=0.18 \mu\text{mol/L} \pm 0.04 \mu\text{mol/L}$; $c_{\text{槲皮素 max}}=3.5 \mu\text{mol/L} \pm 0.6 \mu\text{mol/L}$),但达到峰值的时间却延迟了 10 倍以上($T_{\text{芦丁 max}}=6.0 \text{ h} \pm 1.2 \text{ h}$; $T_{\text{槲皮素 max}} < 0.5 \text{ h}$)。为进一步了解芦丁的吸收途径,JAGANATH 等^[21]借助高效液相色谱-光电二极管阵列和串联质谱法分析了摄入含有芦丁的健康志愿者和回肠造口术志愿者的血液。实验发现,结肠是芦丁代谢和吸收的主要部位。芦丁经由位于结肠的菌群作用后,通过 3,4-羟基苯乙酸(3,4-hydroxyphenylacetic acid, HPAA)、3,4-二羟基苯酚乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DHPAA)和 3-甲氧基-4-羟基苯乙酸途径进行分解代谢。最新研究发现^[22],大肠中的微生物群可将芦丁代谢成多种化合物,包括槲皮素和 DHPAA、3,4-二羟基甲苯(3,4-dihydroxytoluene, DHT)、HPAA 和高香草酸(homovanillic acid, HVA)等苯酚衍生物。

体内和体外的芦丁代谢实验研究结果与 MUROTA 等^[8]和 ANDLAUER 等^[16]前期推测结果相印证,芦丁的生物活性很大程度上取决于肠道微生物的作用。经口摄入的芦丁主要在小肠和结肠微生物区中代谢成可吸收成分,然后进入肝脏或机体内发挥芦丁的各种生物活性(图 1)^[8,23]。

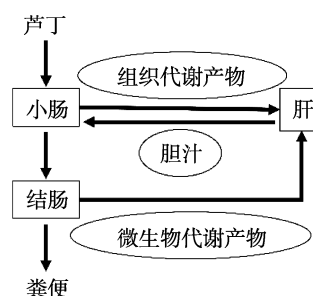


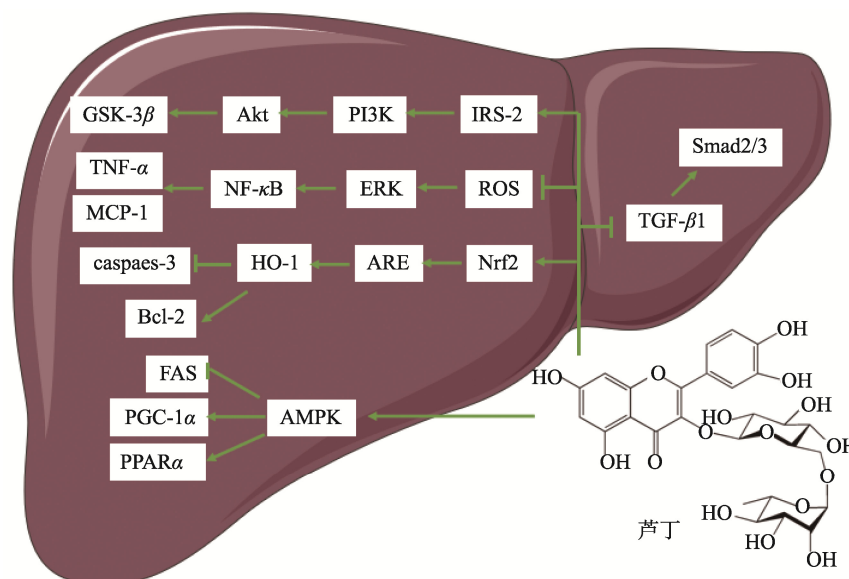
图 1 芦丁在肠道和肝脏中的生物利用途径

Fig.1 Bioutilization pathway of rutin in intestine and liver

2 芦丁与肝健康

已有研究表明, 机体内环境平衡(包括氧化还原平衡和炎性平衡)是机体健康的保证, 而各种失衡是导致包括

慢性肝损伤等慢性疾病的主要原因^[24]。现代药效学研究发现, 芦丁具有促进脂质代谢、降血糖和抵御外源应激所致肝损伤等生物活性, 有助于维护肝脏健康, 其护肝作用分子机制见图 2。



注: 糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β); 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt); 磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K); 增强肝组织胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS-2); 活性氧(reactive oxygen species, ROS); 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK); 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B); 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1); 半胱天冬酶-3 (caspase-3); 血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1); 抗氧化剂反应元件(antioxidant-response element, ARE); 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2); B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2); 脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS); 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α); 过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor α , PPAR α); 腺苷酸依赖的蛋白激酶(adenylate dependent protein kinase, AMPK); Sma 和 Mad 相关蛋白 2/3 (sma and mad related protein, Smad 2/3); 转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)。

图 2 芦丁保护肝脏的可能机制

Fig.2 Possible mechanism of rutin protecting liver

2.1 芦丁与脂肪性肝损伤

肝脏是机体脂质代谢的主要器官之一, 肝组织损伤会导致机体无法维持脂质的正常代谢, 出现肥胖或脂肪肝病变化^[25]。芦丁的干预能抑制棕榈酸所致 RAW 264.7 巨噬细胞 TNF- α 和 ROS 水平升高, 还能阻断高脂饮食诱导的小鼠肥胖和脂肪肝病变^[26-27]。其机制可能与芦丁(50 mg/kg)能降低高脂诱导小鼠血液中胰岛素水平、降低巨噬细胞生长因子样模体粘液样激素样受体 (EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 1, F4/80)、粘附蛋白白细胞整合素(integrin, CD) 11c 和 CD 68 等基因的表达水平, 抑制肝脏中 MCP-1 和 TNF- α 等慢性炎症基因的转录, 增加棕色脂肪组织中负责能量消耗的基因抗 PGC-1 α 和脱碘酶 2 (deiodinase 2, DiO2) 的蛋白表达, 减少白色脂肪组织的积聚, 从而阻断肥胖和脂肪肝的病理发展有关^[26]。而 PGC-1 α 是控制肝脏糖异生和线粒体合成、促进

脂质代谢的关键酶^[27]。在高脂饮食小鼠和油酸诱导人肝细胞 HepG2 脂肪变性实验中, 芦丁(40 mg/kg 或 20 μ mol/L)激活了 PPAR α 的转录和翻译, 从而促进肉毒碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyltransferase, CPT) 1 和 2 的转录, 促进脂肪酸的降解代谢, 而对二脂酰甘油酰基转移酶(diacylglycerol acyltransferase, DGAT) 1 和 2 转录的抑制作用则阻止了 TG 的合成, 减轻富含脂肪的肝细胞的氧化损伤^[28-29]。

LEE 等^[22]的最新研究发现, 在体外, 25 μ mol/L 芦丁的肠道代谢产物, 如: DHPAA、HPAA 和 DHT 均对新型组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)活性有明显的抑制作用, 其中 DHT 的抑制作用最强。此外, DHT 浓度依赖性地抑制 p300 组蛋白乙酰转移酶活性, 诱导组蛋白亚基的低乙酰化, 最终显著降低 HepG2 细胞中乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)、ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)、FAS 和甾醇调节元件结合蛋

白 1c (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c) 等与脂肪生成相关基因的 mRNA 表达, 抑制脂质堆积。LEE 等^[22]在 ob/ob 小鼠体内的进一步实验研究发现, DHT (10、20 mg/kg, 隔日静脉注射, 连续 6 周)可剂量依赖性地改善非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病特征, 包括体重、肝脏质量、脂肪质量、肝脏脂质蓄积和血液生化指数, 并伴有肝脏内与生成脂质的相关基因 *FASN*、*ACLY* 和 *PPAR* 等的 mRNA 表达水平降低。该研究指明了芦丁靶向治疗 NAFLD 的物质基础与机制。

酗酒与肥胖均会上调肝脏的氧化应激水平, 这些与酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)的发生与发展密切相关^[30]。芦丁(50 mg/kg)能有效降低对高热量饮食和慢性酒精摄入联合作用的大鼠血清总脂质(total lipids, TL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和血糖水平, 上调高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平。虽然血清总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、尿酸(uric acid, UA)和肌酐(creatinine, CRE)水平无明显变化, 但芦丁可恢复血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)的活性。这表明芦丁能有效抵御高热量饮食和慢性酒精摄入所诱发肝脏代谢损伤性疾病^[31]。此外, 芦丁(10 $\mu\text{mol/L}$)还可通过 Nrf2/ARE 抗氧化途径减轻酒精诱导的 HepG2 细胞的氧化应激损伤、谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭和促炎细胞因子分泌^[32]。储金秀等^[33-34]通过建立体外酒精诱导肝细胞实验和灌喂酒精制备酒精性肝损伤小鼠模型, 发现芦丁对酒精所致肝损伤的保护作用机制与芦丁能提高肝组织(细胞)抗氧化能力、抑制脂质过氧化物有关。

因此, 芦丁因其促进脂质代谢的潜力, 未来可开发成为治疗脂肪性肝损伤的保健食品。此外, 含有芦丁(5 mg/kg)、维生素 E、A、D、硒和锌的营养素可通过抑制 FAS 活性来限制蔗糖喂养 22 月龄老年鼠肝脏内 TG 聚集的趋势^[35], 这表明芦丁可促进衰老进程中肝组织对脂质的代谢^[36]。

2.2 芦丁与糖尿病肝损伤

降糖药虽然可缓解糖尿病患者高血糖症状, 但也增加了肝脏的解毒负担, 造成肝病理损伤^[37]。芦丁(100 和 200 mg/kg)的干预能显著降低四氧嘧啶所致 2 型高血糖大鼠血清中 TC、TG 和 LDL 含量, 抑制 AST、ALT 和 ALP 上调, 提高 HDL 水平和肝脏超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力, 降低血清和肝脏内丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量^[38-39]。芦丁(120 和 60 mg/kg)可降低 2 型糖尿病小鼠血清 ALT、AST 活性和晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)水平, =IRS-2、磷酸化磷脂

酰肌醇 3 激酶[phosphorylated phosphatidylinositol 3 kinase, p-PI3K(P85)]、磷酸化蛋白激酶 B [phosphorylated protein kinase B, p-Akt(Ser473)]、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β [phosphorylated glycogen synthase kinase-3 β , p-GSK-3 β (Ser9)]蛋白和 IRS-2 的 mRNA 表达^[40-41]。小鼠的病理切片显示, 芦丁干预后肝脏结构紊乱、肝细胞变性坏死和胶原纤维形成等病理现象得到明显改善。体外研究发现, 芦丁能改善 2 型糖尿病小鼠肝脏病变的原因还与芦丁可抑制 AGEs 的生成、促进高糖诱导 HepG2 细胞的增殖活性有关^[40]。此外, 李聪伟等^[42]的研究还发现, 芦丁(100 mg/kg)明显降低链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病小鼠血糖水平, 降低血清 ALT、AST、LDH 含量, 缓解肝细胞肿胀、肝索无序排列以及肝组织纤维化等病理形态改变。

糖尿病肝损伤是糖尿病的严重并发症之一, 在后期往往是不可逆的, 严重影响患者生活质量。虽然目前关于糖尿病如何发展并导致不可挽回的肝损伤的分子机制仍难以确定, 但 IRS-1/2 应该是其中的一个关键靶标^[43]。因此, 未来可以以芦丁预防糖尿病肝损伤为目标开展相关研究工作。

2.3 芦丁与外源应激所致肝损伤

肝脏因其独特的再生能力, 成为机体最重要的解毒器官之一^[44]。荞麦中芦丁(80、160 mg/kg)能改善卡介苗和脂多糖联合诱导小鼠肝脏体积变大、肝细胞结构不完整以及脂肪空泡聚集等病理变化, 其中高剂量作用效果显著^[45]。此外, 芦丁(60 mg/kg)能在一定程度上减轻四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤病理损伤, 能降低模型小鼠过氧化产物 MDA 含量的同时提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活性, 但该研究结果显示芦丁的干预对小鼠血清肝中 ALT、AST 和谷酰转氨酶(glutamyl transpeptidase, GGT)活性无明显影响^[46]。芦丁(150 mg/kg)可缓解 HgCl_2 诱导所致大鼠肝功能、氧化应激损伤和线粒体功能障碍, 抵御 ERK 和 Akt 磷酸化水平的降低, 改善凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 caspase-3 的表达水平^[47]。芦丁(10 mg/kg)还能恢复硫代乙酰胺诱导大鼠 ALT、AST、ALP、LDH 和总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平, 减少肝组织细胞 DNA 断裂和组织病理学改变^[48]。此外, 芦丁(1.00 $\mu\text{mol/L}$)对叔丁基过氧化氢诱导的肝癌 HepG2 细胞损伤具有保护作用, 其机制可能与调控 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路、提高细胞的抗氧化酶活性、增加细胞成活率有关^[49]。在染全氟辛酸毒小鼠肝脏损伤实验中, 苏木精-伊红染色显示, 芦丁(20 mg/kg)的干预可缓解全氟辛酸所致肝细胞肿胀和肝细胞索结构解离等病理变化。这可能与芦丁能有效激活 AMPK、降低模型组小鼠肝组织中 TG、TC 和 MDA 的含量、提高总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)活性有关^[50]。

肝脏的战略定位、血液流动和在异种生物代谢中的突出作用使这个器官特别容易受到我们普遍暴露于的化学物

质的伤害。化学性肝损伤是一种获得性疾病,因此是可以预防的。在使用治疗药物的情况下,理想的方法是避免对容易发生特殊反应的患者使用具有肝毒性的药物^[51-52]。芦丁的介入不仅为外源应激肝损伤患者提供合适的治疗方法(个性化的药物),还可以尽量减少不良反应。

2.4 芦丁与胆汁淤积性肝损伤

胆汁酸是维持脂质代谢稳定的物质基础^[53]。雄性 Sprague-Dawley 大鼠胆管结扎 3 周后形成胆汁淤积性肝损伤模型,从损伤前 1 周开始每日灌喂大鼠一次芦丁,持续 4 周。芦丁(25 mg/kg)的干预减轻了肝脏组织学改变以及导管反应、纤维化、炎症、氧化应激和血清生化指标升高病理生理变化。其中芦丁的抗纤维化作用可能与为 Smad2/3 活性的减少有关^[54],因为 Smad2/3 活性与 TGF- β 1 的成纤维化紧密相关^[55]。进一步的研究表明,芦丁的护肝作用不仅与其抗氧化、抗炎、下调 NF- κ B 和 TGF- β /Smad 信号有关,还与抑制对氧化还原敏感的细胞内信号分子 ERK、增强 Nrf2、HO-1 和 AMPK 活性相关^[56]。

胆汁淤积是胆道梗阻的结果。许多疾病在胆汁淤积发作前也表现出缺乏自身免疫,这表明炎症可能是病理的初始原因^[57]。芦丁可通过巨噬细胞群体或其他抗炎群体来控制炎症,可以减少胆汁淤积相关的细胞死亡、炎症或纤维化病理变化,这可能是减轻肝胆损伤最富有成效的手段。

3 结束语

膳食中的天然黄酮类化合物及糖苷是膳食中最重要的化学成分之一,因其毒副作用低、具有生物活性多样化而备受人们的关注。现有研究表明,芦丁不仅可以维持肝脏内氧化还原平衡和炎症平衡,还可通过介导相关信号通路来促进脂质代谢、降低血糖和抵御外界应激所致肝损伤。这些宝贵的研究成果提示芦丁有潜力开发成保护肝脏的功能食品、营养补充剂或新药。

功能成分的生物活性通常与其吸收利用效率密切相关。肠道中包含有丰富的微生物群落,不仅是芦丁主要的代谢与吸收部位,也是能充分发挥护肝功效的关键部位,还应考虑到不同肝疾病模型中肠道微生物群落和血液中代谢产物可能不尽相同。从以往的研究来看,实验过程中所使用的芦丁的剂量也不尽相同,所以未来关于芦丁护肝健康功效的研究首要的工作是要分析芦丁在不同肝疾病模型下的肠道菌群和代谢产物的差异性,为不同肝疾病下芦丁的护肝作用剂量提供科学依据。

其次,肠道及其微生物区系与肝脏相互独立,但其中的关键因素:饮食、微生物区系和肠道黏膜又是相互联系的,它们通过胆汁和门静脉血液与宿主相连。肝脏中产生的胆汁酸有效地调节微生物区系组成和肠道屏障功能,肠道产物调节肝脏中胆汁酸的合成和糖脂代谢^[58]。肠-肝轴的破坏会诱导各

种慢性肝病的发生和发展^[59]。这些破坏包括肠道微生物区系改变,因通透性增加而导致的肠道屏障损害、以及胆汁酸水平的改变。反过来,胆汁酸水平的变化会导致肠道法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)信号的减少,从而影响肠道黏液和抗菌肽的合成以及肠血管屏障的完整性^[59]。另外,胆汁酸的分泌会改变肠道微生物组成,从而影响物质的代谢与吸收效率^[60]。因此,在明确芦丁护肝作用的生物活性物质和剂量的基础上,可对各种肝疾病模型的肠道微生物和血液中代谢物进行鉴定,进一步探讨不同肝损伤模型下,芦丁的介入对肠道微生物和 FXR 信号的影响。

第三,目前芦丁的吸收利用还是发挥其功效的重中之重。目前关于通过微乳液、纳米乳液、纳米晶体和纳米悬浮液等载体递送系统来改善芦丁生物利用度和生物活性的研究报道不少^[61],但尚未见新型芦丁载体制剂应用于保肝护肝作用方面的研究报道。随着新型药物剂型的出现,可以将芦丁与新型给药系统结合,探究新型剂型芦丁在体内的生物利用度和吸收效率及其护肝活性。

芦丁是一种具有显著护肝生物活性的重要药膳两用功能成分,对促进人类健康生活具有巨大的应用潜力,但还需联合代谢组学、蛋白组学等学科知识和技术开展进一步研究,为促进芦丁的吸收利用和开发以芦丁为物质基础的功能食品提供科学依据。

参考文献

- [1] 吴挺丰, 廖献花, 钟碧慧. 中国部分地区非酒精性脂肪肝病的流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1370-1373.
WU TF, LIAO XH, ZHONG BH. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in some regions of China [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(6): 1370-1373.
- [2] KIM D, ADEJUMO AC, YOO ER, *et al.* Trends in mortality from extrahepatic complications in patients with chronic liver disease, from 2007 through 2017 [J]. Gastroenterol, 2019, 157(4): 1055-1066.
- [3] PARK SH, PLANK LD, SUK KT, *et al.* Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017 [J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(2): 209-215.
- [4] BONIFACE PK, ELIZABETH FI. Flavonoid-derived privileged scaffolds in anti-trypanosoma brucei drug discovery [J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(12): 1295-1314.
- [5] SANTOS D, NUNES C, MENEZES. Polyphenols as new leads in drug discovery: Biological activity and mechanisms [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(19): 2041-2042.
- [6] 唐莹, 黄先智, 丁晓雯. 食源性黄酮类化合物对肝脏功能的影响与作用机制研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2018, 44(2): 284-289.
TANG Y, HUANG XZ, DING XW. Research progress of the effects of dietary flavonoids on liver function and its mechanisms [J]. Food Ferment Ind, 2018, 44(2): 284-289.
- [7] ROSS JA, KASUM CM. Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety [J]. Annu Rev Nutr, 2002, 22: 19-34.
- [8] MUROTA K, NAKAMURA Y, UEHARA M. Flavonoid metabolism: The interaction of metabolites and gut microbiota [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2018, 82(4): 600-610.

- [9] 褚旭芳, 宋顺喆, 王笑楠, 等. 芦丁与消化系统炎症性疾病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(20): 4122–4127.
CHU XF, SONG SZ, WANG XN, *et al.* Research progress of relationship between rutin and digestive system inflammatory diseases [J]. Med Rev, 2019, 25(20): 4122–4127.
- [10] YONG DOC, SAKER SR, CHELLAPPAN DK, *et al.* Molecular and immunological mechanisms underlying the various pharmacological properties of the potent bioflavonoid, rutin [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(10): 1590–1596.
- [11] GANESHPURKAR A, SALUJA AK. The pharmacological potential of putin [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(2): 149–164.
- [12] HOSTETTLER GL, RALSTON RA, SCHWARTZ SJ. Flavones: Food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity [J]. Adv Nutr, 2017, 8(3): 423–435.
- [13] 王海玲, 刘宁, 刘志强, 等. 利用 Caco-2 细胞模型模拟槲皮素和芦丁在小肠的吸收[J]. 吉林大学学报(医学版), 2007, 33(1): 33–36.
WANG HL, LIU N, LIU ZQ, *et al.* Absorption of quercetin and rutin across human intestinal epithelial by using Caco-2 cells [J]. J Jilin Univ (Med Sci Ed), 2007, 33(1): 33–36.
- [14] 白宇, 秦晶, 王建新, 等. 芦丁在 Caco-2 细胞模型中吸收和排泄机制的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(9): 655–659.
BAI Y, QIN J, WANG JX, *et al.* Mechanism of absorption and efflux of rutin in Caco-2 cell model [J]. Chin J Pharm Ind, 2011, 42(9): 655–659.
- [15] ZHANG X, SONG J, SHI X, *et al.* Absorption and metabolism characteristics of rutin in Caco-2 cells [J]. Sci World J, 2013, 2013: 382350.
- [16] ANDLAUER W, STUMPF C, FÜRST P. Intestinal absorption of rutin in free and conjugated forms [J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(3): 369–374.
- [17] 苏俊峰, 郭长江, 韦京豫, 等. 不同肠段对槲皮素、芦丁吸收的比较研究[J]. 卫生研究, 2002, 31(1): 55–57.
SU JF, GUO CJ, WEI JY, *et al.* Study on the absorption of quercetin and rutin at different segments of intestine [J]. J Hyg Res, 2002, 31(1): 55–57.
- [18] SHIMOI K, YOSHIZUMI K, KIDO T, *et al.* Absorption and urinary excretion of quercetin, rutin, and alphaG-rutin, a water soluble flavonoid, in rats [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(9): 2785–2789.
- [19] CARBONARO M, GRANT G. Absorption of quercetin and rutin in rat small intestine [J]. Ann Nutr Metab, 2005, 49(3): 178–182.
- [20] HOLLMAN PC, BIJSMAN MN, VAN GAMEREN Y, *et al.* The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man [J]. Free Radic Res, 1999, 31(6): 569–573.
- [21] JAGANATH IB, MULLEN W, EDWARDS CA, *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.
- [22] LEE J, SONG JH, CHUNG MY, *et al.* 3,4-dihydroxytoluene, a metabolite of rutin, suppresses the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice by inhibiting p300 histone acetyltransferase activity [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(9): 1449–1460.
- [23] SCALBERT A, MORAND C, MANACH C, *et al.* Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health [J]. Biomed Pharmacother, 2002, 56(6): 276–282.
- [24] BOCCI V, VALACCHI G. Free radicals and antioxidants: How to reestablish redox homeostasis in chronic diseases? [J]. Curr Med Chem, 2013, 20(27): 3397–3415.
- [25] LAI JR, HSU YW, PAN TM, *et al.* Monascin and ankaflavin of monascus purpureus prevent alcoholic liver disease through regulating AMPK-mediated lipid metabolism and enhancing both anti-inflammatory and anti-oxidative systems [J]. Molecules, 2021, 26(20): 6301.
- [26] GAO M, MA Y, LIU D. Rutin suppresses palmitic acids-triggered inflammation in macrophages and blocks high fat diet-induced obesity and fatty liver in mice [J]. Pharm Res, 2013, 30(11): 2940–2950.
- [27] 张莹, 吕梦莲, 芮业华, 等. 芦丁联合运动改善肥胖小鼠肝组织内质网应激及糖异生关键蛋白的机制研究[J]. 营养学报, 2018, 40(2): 162–166.
ZHANG Y, LV ML, RUI YH, *et al.* Study on the mechanism of improved liver endoplasmic reticulum stress and gluconeogenesis by rutin combined with exercise in high-fat induced obese mice [J]. Acta Nutr Sin, 2018, 40(2): 162–166.
- [28] 潘然, 丁滨, 胡林峰, 等. 芦丁通过调控 TG 代谢途径抑制肝细胞脂肪变性的作用机制研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(5): 1–6.
PAN R, DING B, HU LF, *et al.* Rutin inhibits oleic acid induced lipogenesis in hepatocyte cells via regulating TG metabolic pathway [J]. J Yunnan Univ Tradit Chin Med, 2015, 38(5): 1–6.
- [29] LIU Q, PAN R, DING L, *et al.* Rutin exhibits hepatoprotective effects in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease by reducing hepatic lipid levels and mitigating lipid-induced oxidative injuries [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 49: 132–141.
- [30] SHOBI V, ADESEYE A, BILLY B, *et al.* Hemochromatosis, alcoholism and unhealthy dietary fat: A case report [J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 84.
- [31] CHUFFA LG, FIORUCI-FONTANELLI BA, BORDON JG, *et al.* Rutin ameliorates glycemic index, lipid profile and enzymatic activities in serum, heart and liver tissues of rats fed with a combination of hypercaloric diet and chronic ethanol consumption [J]. Indian J Biochem Biophys, 2014, 51(3): 215–222.
- [32] LEE S, LEE J, LEE H, *et al.* Relative protective activities of quercetin, quercetin-3-glucoside, and rutin in alcohol-induced liver injury [J]. J Food Biochem, 2019, 43(11): e13002.
- [33] 储金秀, 张博男, 韩淑英, 等. 荞麦花叶芦丁对乙醇所致小鼠肝细胞损伤的保护作用[J]. 山东医药, 2011, 51(7): 18–19.
CHU JX, ZHANG BN, HAN SY, *et al.* Protective effect of rutin from buckwheat flowers and leaves on mice hepatocytes injured by alcohol [J]. Shandong Med J, 2011, 51(7): 18–19.
- [34] 储金秀, 韩淑英, 余红, 等. 荞麦花叶芦丁对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J]. 江苏医药, 2011, 37(5): 503–505.
CHU JX, HAN SY, YU H, *et al.* Protective effect of rutin from buckwheat on alcohol-induced liver injury in mice [J]. Jiangsu Med J, 2011, 37(5): 503–505.
- [35] GATINEAU E, CAPEL F, DARDEVET D, *et al.* Effect of high chronic intake of sucrose on liver metabolism in aging rats. Modulation by rutin and micronutrients [J]. J Physiol Biochem, 2018, 74(4): 569–577.
- [36] GAO Y, ZHANG W, ZENG LQ, *et al.* Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy [J]. Redox Biol, 2020, 36: 101635.
- [37] 胡晗, 田彩云, 张国远, 等. 肝源性糖尿病发病机制的最新进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 429–432.
HU H, TIAN CY, ZHANG GY, *et al.* Latest advances in the pathogenesis of hepatogenous diabetes [J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(2): 429–432.
- [38] TANKO Y, JIMOH A, SULAIMAN I, *et al.* The effect of rutin on lipid profile and liver function enzymes on alloxan induced hyperglycaemic wistar rats [J]. Bayero J Pure Appl Sci, 2017, 10(1): 210–214.

- [39] 任帅, 韩淑英, 王贺永, 等. 荞麦花叶芦丁对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝病理改变的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 53–57.
REN S, HAN SY, WANG HY, *et al.* Effect of buckwheat flowers and leaves on glucose and lipid metabolism and pathologic changes of liver in type 2 diabetic rats [J]. Pharmacol Clin Tradit Chin Med, 2012, 28(4): 53–57.
- [40] LIANG W, ZHANG D, KANG J, *et al.* Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 721–728.
- [41] 杨静博, 梁伟时, 魏敏, 等. 槐米芦丁对 db/db 小鼠肝胰岛素信号通路相关蛋白表达和肝损伤的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(89): 52.
YANG JB, LIANG WS, WEI M, *et al.* Effects of sophorae rutin on hepatic insulin signaling pathway related protein expression and liver injury in db/db mice [J]. World Latest Med Inf, 2017, 17(89): 52.
- [42] 李聪伟, 李倩, 郭兰, 等. 芦丁对 1 型糖尿病小鼠肝功能及肝组织形态学的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(3): 384–387, 424.
LI CW, LI Q, GUO L, *et al.* Effects of rutin on liver function and morphology in type 1 diabetic mice by streptozotocin [J]. J Sichuan Univ (Med Sci Ed), 2018, 49(3): 384–387, 424.
- [43] DEMIR S, NAWROTH PP, HERZIG S, *et al.* Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18): e2100275.
- [44] KERMANIZADEH A, POWELL LG, STONE V. A review of hepatic nanotoxicology—summation of recent findings and considerations for the next generation of study designs [J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2020, 23(4): 137–176.
- [45] 储金秀, 李倩, 李光民, 等. 荞麦中芦丁对免疫性肝损伤小鼠肝脏超微结构的影响[J]. 华西药理学杂志, 2015, 30(2): 190–192.
CHU JX, LI Q, LI GM, *et al.* Effect of buckwheat rutin on the liver ultrastructure in immunological hepatic injury mice [J]. West Chin J Pharm Sci, 2015, 30(2): 190–192.
- [46] 杨晓敏, 张天娇, 许可嘉, 等. 葛根素、大豆素、槲皮素及芦丁对 CCl₄ 诱导小鼠急性肝损伤保护作用的比较研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(10): 2024–2028.
YANG XM, ZHANG TJ, XU KJ, *et al.* Comparative study on protection effect of puerarin, soybean element, quercetin and rutin of CCl₄-induced acute hepatic injury mice [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2015, 17(10): 2024–2028.
- [47] 李晓红. 汞诱导肝肾损伤机制及芦丁的保护作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
LI XH. Mechanism of liver and kidney injuries induced by mercury and protective effect of rutin [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2017.
- [48] ZARGAR S, WANI TA, ALAMRO AA, *et al.* Amelioration of thioacetamide-induced liver toxicity in wistar rats by rutin [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2017, 30(3): 207–214.
- [49] 金芳多, 张天, 张钊, 等. 芦丁对肝细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(6): 1117–1123, 1345.
JIN FD, ZHANG T, ZHANG Z, *et al.* Protective effect of rutin on oxidative stress injury of HepG2 cells and its mechanism [J]. J Jilin Univ (Med Sci Ed), 2020, 46(6): 1117–1123, 1345.
- [50] 刘辉, 刘芳芳, 周勇兵, 等. 芦丁激活腺苷酸活化蛋白激酶 α 蛋白表达减轻全氟辛酸染毒小鼠肝脏损伤[J]. 卫生研究, 2021, 50(4): 609–614.
LIU H, LIU FF, ZHOU YB, *et al.* Rutin activates AMPK α to ameliorate liver damage caused by perfluorooctanoic acid in mice [J]. J Hyg Res, 2021, 50(4): 609–614.
- [51] GU X, MANAUTOU JE. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury [J]. Expert Rev Mol Med, 2012, 14: e4.
- [52] STEPHENS C, ANDRADE RJ, LUCENA MI. Mechanisms of drug-induced liver injury [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2014, 14(4): 286–292.
- [53] 张阳, 李军祥, 王允亮. 胆汁酸代谢及其受体在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1374–1377.
ZHANG Y, LI JX, WANG YL. Role of bile acid metabolism and related receptors in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(6): 1374–1377.
- [54] ZHANG SJ, YUN CJ, LIU J, *et al.* MicroRNA-29a attenuates angiotensin-II induced-left ventricular remodeling by inhibiting collagen, TGF- β and SMAD2/3 expression [J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(2): 96–104.
- [55] REISDORF P, LAWRENCE DA, SIVAN V, *et al.* Alteration of transforming growth factor-beta1 response involves down-regulation of Smad3 signaling in myofibroblasts from skin fibrosis [J]. Am J Pathol, 2001, 159(1): 263–272.
- [56] PAN PH, LIN SY, WANG YY, *et al.* Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73: 106–116.
- [57] WOOLBRIGHT BL. Inflammation: Cause or consequence of chronic cholestatic liver injury [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 137: 111133.
- [58] ALBILLOS A, GOTTARDI A, RESCIGNO M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 558–577.
- [59] SORRIBAS M, JAKOB MO, YILMAZ B, *et al.* FXR modulates the gut-vascular barrier by regulating the entry sites for bacterial translocation in experimental cirrhosis [J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1126–1140.
- [60] BUSTOS AY, GRACIELA FDV, FADDA S, *et al.* New insights into bacterial bile resistance mechanisms: The role of bile salt hydrolase and its impact on human health [J]. Food Res Int, 2018, 112: 250–262.
- [61] 冯爽, 马霄, 冯亚莉, 等. 天然化合物芦丁的治疗潜力[J]. 化学通报, 2021, 84(12): 1338–1344.
FENG S, MA X, FENG YL, *et al.* Therapeutic potential of natural compound rutin [J]. Chem Bull, 2021, 84(12): 1338–1344.

(责任编辑: 张晓寒 韩晓红)

作者简介

朱 琪, 实验师, 主要研究方向为营养与代谢研究。

E-mail: qizhum27@126.com

曾 立, 博士, 副教授, 主要研究方向为药膳同源植物功能成分的健康功效研究。

E-mail: zanan1230@163.com