

澳門大學

摘要

燈盞乙素及其苷元的腸吸收和首過代謝機理的體外研究

王亞之

指導老師：鄭穎博士

中華醫藥研究院

關鍵詞： 燈盞乙素；燈盞乙素苷元；Caco-2 單層細胞吸收模型；葡萄糖醛酸化

目的：燈盞乙素（Scutellarin）及其苷元（Scutellarein）屬於黃酮苷類成份，是一種治療心血管疾病的常見藥物。在以往研究中表明，燈盞乙素在吸收入體內前，會被腸道菌群水解為苷元——燈盞乙素苷元。由於吸收或代謝方面導致的低口服生物利用度的機制仍有待闡明。另有研究發現，在經過燈盞乙素口服吸收給藥后，其另一種葡萄糖醛酸化合物（異黃芩素）被發現存在于人體血漿中。這個代謝產物是它口服吸收后在血液里的主要存在形式。爲了闡明以上有關燈盞乙素的體內研究，本實驗旨在闡釋燈盞乙素及其苷元在小腸中的吸收機制以及燈盞乙素苷元于體外實驗中在肝和小腸內的葡萄糖醛酸結合機理，找出導致口服生物利用度低的原因。

方法：以 Caco-2 單細胞層來研究燈盞乙素及其苷元從頂側—腸腔側（AP 側）到達底側（BL 側）和從 BL 側外排到 AP 側的轉運，并用 HPLC/UV 進行定量。爲了考察燈盞乙素苷元葡萄糖醛酸結合情況，將其孵育在人體肝微粒體、腸微粒體和 UGTs 中。其葡萄糖醛酸結合生成的代謝產物以 LC/MS/MS 進行定性，以 HPLC/UV 進行定量。藥代動力學參數米氏常數、最大吸收速率和清除率采用米氏常數對數據進行擬合。

結果：實驗結果表明，燈盞乙素及其苷元的透過均无明显的方向性，其表觀滲透系數分別為，燈盞乙素： $7.9 \pm 1.5 \times 10^{-6}$ cm/s (A 側 到 B 側) 和 $13 \pm 1.2 \times 10^{-6}$ cm/s (B 側 到 A 側)；燈盞乙素苷元： $12.6 \pm 1.3 \times 10^{-6}$ cm/s (A 側 到 B 側) and $14.3 \pm 0.3 \times 10^{-6}$ cm/s (B 側 到 A 側)。說明燈盞乙素及其苷元主要是通過被動擴散經過細胞外通路被吸收至體內，並且燈盞乙素苷元具有較高的表觀滲透系數，被推測後認為是主要的吸收形式。當對於燈盞乙素苷元進行 Caco-2 透過實驗時，共有兩個新的代謝產物被檢測出，其中一個代謝產物通過和標準品比對液相保留時間，紫外全波長掃描，分子離子峰等結果后被確認為燈盞乙素。而在 Caco-2 透過實驗中檢測到的另外一個新的代謝產物，具有和燈盞乙素相同的分子量，但保留時間不同。在代謝實驗中，燈盞乙素苷元在人體肝微粒體和腸微粒體的葡萄糖醛酸結合主要代謝產物經鑒定被確認為燈盞乙素，且在肝中的代謝參數為：米氏常數為 3.08 ± 0.23 nmol/min/mg；最大吸收速率為 9.96 ± 3.11 μ M。燈盞乙素苷元在人的肝和小腸微粒體葡萄糖醛酸化的內在清除率分別為 309 和 46 μ l/min/mg。進一步的酶動力學研究顯示，人葡萄糖酸轉移酶 1A1, 1A3, 1A9 參與燈盞乙素苷元葡萄糖醛酸結合具有較高的代謝活性；人類葡萄糖酸轉移酶 1A6, 1A7, 1A8, 2B15 代謝參數較低，對於燈盞乙素苷元葡萄糖醛酸結合表現出較低的代謝活性。

結論。以上的結果提示，燈盞乙素及其苷元易以被動擴散的形式通過 Caco-2 單層細胞膜，並且燈盞乙素苷元具有較高的表觀滲透系數，被推測後認為是主要的吸收形式。且燈盞乙素苷元在人體的肝臟和小腸中主要被人類葡萄糖酸轉移酶 1A1, 1A3, 1A9 代謝為葡萄糖醛酸結合物，結果顯示，由于燈盞乙素具有較低的表觀滲透系數，需要轉化為苷元而被吸收；而其苷元在小腸和肝中均存在嚴重的首過效應，這些都可能是導致其較低的口服生物利用度的原因。