

橙皮苷和橙皮素生物活性的研究进展

任晓伟

济南市食品药品检验检测中心, 山东济南 250000

【摘要】橙皮苷(Hesperidin)和橙皮素(Hesperetin)是芸香科柑橘属植物果实的主要药效成分,具有抗炎、抗氧化、抗辐射、抗癌、保护心血管系统、改善血糖及脂质代谢、保护神经系统等生物活性作用。本文对Hst和Hsd的抗癌和癌症化学预防特性和抗糖尿病和抗氧化能力、心血管疾病的保护、对神经系统的保护、抗微生物等方面最新研究进展进行总结,同时也比较两者生物活性的差异,以期为Hst和Hsd的应用开发提供理论依据。

【关键词】生物活性;橙皮苷;橙皮素

【中图分类号】TS209 **【文献标识码】**A **【DOI】**10.12325/j.issn.1672-5336.2022.17.038

Research progress of hesperidin and bioactivity of hesperetin

【Abstract】Hesperidin and Hesperetin are the main medicinal components of citrus fruits of Rutaceae, with anti-inflammatory, antioxidant, anti-radiation, anti-cancer, cardiovascular system protection, blood sugar improvement and Lipid metabolism, protection of nervous system and other biological activities. This paper summarizes the latest research progress on the anticancer and cancer chemopreventive properties and antidiabetic and antioxidant capacity of Hst and Hsd, the function of cardiovascular disease, the protection of the nervous system, and anti-microbial, and also compares the biological activities of the two. In order to provide a theoretical basis for the application development of Hst and Hsd.

【Key words】biological activity; hesperidin; hesperetin

橙皮苷(Hesperidin, Hsd)是一种黄酮类化合物,在柑橘类水果中含量丰富,它的苷元形式被称为橙皮素(Hesperetin, Hst)。Hsd是Hst的 β -7-芸香苷,因为它由苷元、Hst和双糖rutinose组成。Hsd和Hst具有多种药理作用。Hsd和Hst在某些生物活动中并不总是一致的,即使它们具有相同的骨骼结构。Hsd最早是由法国化学家勒布雷顿从柑橘皮中分离出来的(加格等人,2001)。Hsd及其苷元Hst均表现出多种生物活性。由于其多种生物活性,Hsd又被称为生物类黄酮。Hsd具有抗炎、抗氧化、抗辐射、抗癌、保护心血管系统、改善血糖及脂质代谢、保护神经系统等生物活性作用。

本文对Hst和Hsd的抗癌和癌症化学预防特性和抗糖尿病和抗氧化能力、心血管疾病的保护、对神经系统的保护、抗微生物等方面最新研究进展进行总结,同时也比较两者生物活性的差异,后期为Hst和Hsd的应用开发提供理论依据。

1 Hst和Hsd的生物利用度

焦奇舒^[1]等利用UHPLC-LTQ Orbitrap MS筛选和

鉴定Hst和Hsd在大鼠体内的代谢产物,在大鼠口服Hst或Hsd后,共鉴定出52种代谢物。Hst和Hsd的三种代谢物的葡萄糖醛酸化、硫酸化和双葡萄糖胺化是相同的,可能是具有相同药效作用的活性成分。Hsd组尿样中有原型,Hst组无原型。Hst的I期代谢产物几乎没有,而Hsd的I期代谢产物有33种。橙皮素与膜的相互作用比橙皮苷强。由于橙皮苷的芸香苷部分位于极性头部的水平,因此有可能使橙皮苷亚稳态化,而橙皮素与酰基链的相互作用更好,并采用更平面的构象。由于更好的膜相互作用而使苷元具有较高的生物利用度。用Caco-2单层膜测定了柑橘类抗过敏化合物橙皮苷和橙皮素的细胞通透性。在质子梯度作用下,橙皮素以 $10.43 \pm 0.78 \text{ nmol/min/mg}$ 蛋白的速率(jap \rightarrow b1)从顶端向基底外侧方向渗透,比橙皮苷($0.023 \pm 0.008 \text{ nmol/min/mg}$ 蛋白)高400多倍。橙皮素被跨细胞转运吸收,主要通过质子耦合的主动转运和被动扩散进行^[2]。

因此,橙皮素可有效地从肠道吸收,而橙皮苷通过细胞旁途径运输较差,其转运高度依赖于通过微生物区系的水解作用转化为橙皮素。这些数据都表明Hsd的生

作者简介:任晓伟(1987.09—),男,汉族,山东省安丘市,研究生,工程师,研究方向:食品药品化妆品检验检测,药理毒理试验。

物利用度比 Hst 差。

2 抗癌和癌症化学预防特性

癌细胞无限制地分裂和逃避程序性细胞死亡的能力是增殖状态的一个特征。柑橘黄酮是一类具有多种潜在抗癌作用的黄酮类化合物，在不同的肿瘤模型中发现具有抗氧化和化学预防到抗炎、抗血管生成、细胞抑制和细胞毒性。

Hst 对 1, 2-二甲基肼 (DMH) 诱导的雄性大鼠结肠癌的作用是抑制细胞增殖, 降低血管生成生长因子 (VEGF, EGF, bFGF) 表达和 Bcl-2 水平, Bax 水平升高, 降低 DMH 诱导的结直肠组织 COX-2 水平升高。在本研究中观察到的 Bcl-2:Bax 的变化为 Hst 诱导凋亡导致其抗增殖特性的概念提供了证据。Hsd 和 Hst 已经被证明可以在几种癌症模型中延缓细胞增殖, 具有抗增殖作用。

Hsd 还可以通过抑制血管生成和转移抑制肿瘤的生长和侵袭。B (a) P 肺癌的发生使肥大细胞密度 (MCD)、COX-2、MMP-2 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达增加, Hsd 可降低 MCD, 这很可能是由于 COX-2 表达减少, 从而减少血管生成和侵袭的机会。MMPs 已被证明与血管生成、侵袭和转移密切相关, 而 Hsd 治疗显著降低 MMP-2 和 MMP-9 的表达。

3 抗糖尿病和抗氧化能力

糖尿病被认为是心血管疾病 (CVD) 的主要危险因素, 如动脉粥样硬化、心脏病发作和中风。男性糖尿病患者中约 75% 的死亡和女性糖尿病患者 57% 的死亡归因于心血管疾病^[3]。氧化应激是糖尿病并发症的主要原因。Hst 和 Hsd 在氧化应激诱导的 L6 肌管体外具有抗糖尿病和抗氧化能力。Hst 和 Hsd 通过清除细胞内活性氧 (ROS) 和上调谷胱甘肽等天然抗氧化防御系统直接降低氧化应激。Hst 和 Hsd 在 10 μ M 时能抑制蛋白质的非酶糖基化 (分别为 65.57% 和 35.6%), 这一关键反应参与了晚期糖基化终产物 (AGEs) 的形成, 在糖尿病的发病中具有重要作用。此外, 这些化合物诱导急性和慢性治疗后 L6 肌管的葡萄糖摄取。两种化合物的 2-NBDG 摄取率与抗糖尿病药物罗格列酮 (30.4%) 相当。这两种化合物都下调了 PI3 激酶的活性, 而 GLUT4、IRS 和 AKT 在 L6 肌管中上调, 表明可能与胰岛素信号通路重叠。研究表明氧化应激发生在糖尿病中, 可能在胰岛素抵抗的发展中起作用。以增加胰岛素水平和改善胰岛素敏感性为目标的口服降糖药或降低胃肠道碳水化合物吸收率的药物被用于治疗 II 型糖尿病。但是这些疗法很少针对 II 型糖尿病的真正原因,

而且有严重的副作用。Hst 和 Hsd 作为 II 型糖尿病的膳食补充剂和为抑制氧化应激介导的糖尿病病理生理学提供了重要的证据。

4 心血管疾病的功能

以前的研究表明, 饮食中类黄酮的摄入与冠心病发病率的降低有关联。人们认为类黄酮对心血管系统的广泛和非特异性作用涉及不同的机制。

如前所述, Hst 和 Hsd 都具有明显的抗氧化性能。Hst 对阿霉素诱导的大鼠心脏氧化应激和 DNA 损伤的影响。阿霉素广泛用于癌症的化疗。然而, 心脏毒性限制了其临床应用。结果表明, Hst 可逆转阿霉素诱导的丙二醛 (MDA) 升高和 GSH 水平降低。显著降低心肌细胞 DNA 损伤和 NF- κ B、p38 和 caspase-3 的免疫染色强度。众所周知, 细胞凋亡与心力衰竭、心肌梗死、心肌病和脓毒症的病理过程有关。具有抗细胞凋亡作用的 Hst 是治疗此类疾病的一个潜在候选。Hst 对 LPS 刺激的 H9C2 心肌细胞具有抗凋亡作用。结果表明, Hst 通过线粒体依赖的内源性凋亡途径减少了这些细胞的凋亡。

心肌梗死仍然是全世界不少人死亡的主要原因。Hsd 对异丙肾上腺素诱导的心肌缺血的心脏保护作用。它降低了皮下注射异丙肾上腺素的实验动物的脂质过氧化和抗氧化状态。PPAR- γ 是糖尿病治疗的重要靶点。Hsd 治疗心肌毒性的有益作用也可能是通过激活 PPAR- γ 来介导的, 因为 Hsd 能够降低链脲佐菌素-异丙肾上腺素引起的心肌毒性。

心绞痛常常往往是由心肌缺血引起。缺血是由冠状动脉痉挛或阻塞导致。Hst 通过抑制 L 型电压门控 Ca²⁺ 通道和增强心肌细胞的电压门控 K⁺ 通道电流, 对冠状动脉有直接的血管舒张作用^[4]。除了抗凝作用外, Hst 对冠状动脉的血管舒张作用使其成为治疗心绞痛 (稳定型和不稳定型) 的良好候选药物。

Hst 和 Hsd 在扩张血管、降低血脂、降低毛细血管的通透性和血管壁脆性等方面均有一定的作用, 但两者作用的强度和性质有一定的差异^[5]。Hst 可缓解血管紧张, 且作用强度具有浓度依赖性, Hst 能优先抑制具钙调蛋白 (CaM) 活性的 PDE 1 和 PDE 4, 起到松弛血管作用; 相比较而言, 橙皮苷是没有活性的。

5 神经保护作用

Hst 和 Hsd 具有跨越血脑屏障的能力, 使它们成为治疗不同中枢神经系统疾病的理想候选。因此, 这两种化合物对中枢神经系统的影响一直是一些先前研究的主题。

类黄酮的摄入会提高帕金森病的患病风险。此外，低水平的类黄酮也与痴呆有关。

柑橘黄烷酮、Hsd、Hst 和新橙皮苷显示出神经保护作用，Hsd 的神经保护作用主要由其抗氧化和抗炎活性介导，并保护 PC-12 细胞免受 H₂O₂ 诱导的细胞毒性，可能是由于其自由基清除特性、钙水平的降低以及 caspase-3 活性的降低。

Hsd 和 Hst 可以抑制淀粉样 β 诱导的自噬，提高神经 2A 细胞的葡萄糖利用率。这一现象有助于通过控制神经元细胞中的葡萄糖代谢来预防阿尔茨海默病。Hsd 在体内内外均有神经保护作用。对淀粉样 β 、3-硝基丙酸诱导和 H₂O₂ 诱发神经毒性具有神经保护作用。Hsd 的神经保护作用对糖尿病也有帮助。神经病变是糖尿病的常见并发症。在最近的一项研究中，Hsd 可以逆转糖尿病大鼠痛觉阈值、感觉神经传导速度和运动神经传导速度以及促炎细胞因子如 TNF- β 和 IL-1 β 的降低。

研究显示类黄酮（包括 Hsd 和 Hst）通过提高脑源性神经营养因子（BDNF）和逆转全脑 I/R 对记忆的破坏作用等多种机制来增强学习和记忆。Hsd 的抗抑郁作用是一种依赖性 NO/cGMP 途径，是基于一氧化氮供体（L-精氨酸）和磷酸二酯酶抑制剂（西地那非）对 Hsd 抗抑郁样作用的抑制作用并且首次评估了 Hsd 对 BDNF 的影响，认为 BDNF 是抑郁症病理生理学中的重要角色，Hsd 增加了小鼠海马 BDNF 水平。

6 抗微生物作用

黄酮类化合物的抗菌活性受各种参数的影响，如分子构象、疏水性、溶解度、糖基的存在与否以及化学主链中的糖类型。2008 年，梁国平评价了陈皮黄酮提取物（FEPCR）及其主要成分 Hsd、诺比列汀和丹格瑞汀对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌的抗菌作用，用琼脂稀释法测定鼠伤寒沙门氏菌和阴沟肠杆菌。这项研究表明，Hsd 和 FEPCR 具有广泛的抗菌活性，而另两种 FEPCR 类黄酮，丹格瑞汀和野百合素，对受试微生物几乎没有活性。总的来说，Hsd 和 FEPCR 对革兰氏阳性菌的抑制活性高于革兰氏阴性菌。

酚类物质对人类致病微生物具有抗菌活性，但它们也抑制存在于人体肠道和其他组织中的生理微生物群。这种共生微生物群通过释放抗菌物质对入侵病原体起到保护作用。它们将多酚的糖苷形式代谢成具有较高生物利用度的相应苷元。释放的苷元抑制肠道细菌的生长和活性。因此，饮食中过量摄入多酚可能会对人体健康产

生负面影响。Duda Chodak 于 2012 年提出了这种影响的一个例子，他评估了包括 Hsd 和 Hst 在内的一些多酚类物质对人类肠道细菌（类乳杆菌、乳杆菌、仙人掌肠球菌、链状双歧杆菌、高氏瘤胃球菌和大肠杆菌）的影响。结果表明，Hsd 对受试菌没有影响，但其苷元 Hst 几乎抑制了所有受试菌（MIC>250 μ g/ml）。

Hsd、Hst 和几种黄酮类化合物的具有抗病毒作用。Hsd 的抗病毒活性是由于它具有抗透明质酸酶的活性。Hsd 和地奥司明对轮状病毒有很强的抑制作用，但它们的苷元没有活性。Hsd 和地奥司明中的芸香苷部分对防止轮状病毒侵入细胞具有重要作用。

7 结论

Hst 和 Hsd 是柑橘类黄酮类化合物，具有多种生物活性，其作用效果与柑橘类果实的药理作用是相吻合的^[6]。近十年来，人们对 Hst 和 Hsd 及其代谢产物的分子靶点和作用机制进行了大量的研究。这些化合物的一些性质包括抗癌、防癌、抗炎、神经保护和抗氧化等，这些都是众所周知和有前途的。

缺乏 Hsd 和 Hst 治疗效果的临床资料是以往研究的一个重要缺陷，需要更多方面的研究来揭示 Hsd 和 Hst 对人类疾病治疗作用。最后建议，鉴于 Hsd 和 Hst 的多种生物学特性，这些化合物在未来可能有更广泛的生物学应用，且橙皮苷和橙皮素作为天然化合物，其来源资源丰富，成本相对较低，生物活性确切、稳定，毒副作用小等，具有广阔开发价值和应用前景。

参考文献:

- [1] 焦奇舒,徐露露,姜丽娟,姜燕燕,张家玉,刘斌.基于 UHPLC-LTQ Orbitrap MS 研究橙皮素和橙皮苷在大鼠体内的代谢 [J]. 益生菌,2019:1-27.
- [2] 李丽,任周新,赵鹏,等.橙皮苷及橙皮素抗肿瘤药理活性研究进展 [J]. 中医学报,2018,33(12):2304-2308.
- [3] 周洁,向红丁.2 型糖尿病患者主要死亡原因的流行病学现状 [J]. 中外健康文摘,2010,7(22):382-383.
- [4] 刘耀勇,牛立群,崔立群,张和硕.通过抑制 Ca²⁺ 内流和增强心肌细胞电压门控 K⁺ 通道电流抑制大鼠冠状动脉收缩 [J]. 药理学,2014:193-201.
- [5] 刘源,唐其柱,李利娜,刘炜,焦荣,邓伟.橙皮素对血管紧张素 II 诱导的心肌成纤维细胞增殖及胶原蛋白合成的抑制作用 [J]. 中华医学杂志,2014,94(36):2852-2856.
- [6] 刘学仁,张莹,林志群.橙皮苷和橙皮素生物活性的研究进展 [J]. 中国新药杂志,2011,20(04):329-333+381.