

黄芩苷降脂机制及其生物利用度改善方法的研究进展

辛璇^{1,2}, 李晓凤³, 王靖宇¹, 汪薇^{1,2*}, 白卫东^{1,2*}

(1. 仲恺农业工程学院轻工食品学院, 广东广州 510225) (2. 仲恺农业工程学院, 广东省岭南特色食品科学与技术重点实验室, 农业农村部岭南特色食品绿色加工与智能制造重点实验室, 广东广州 510225)

(3. 华南理工大学食品科学与工程学院, 广东广州 510640)

摘要: 黄芩苷属于黄酮类化合物, 具有降血糖、抗炎和降脂等多种生物活性, 尤其是其降脂活性在近些年来受到了广泛关注。然而, 由于独特的胃肠吸收特征, 黄芩苷的生物利用度较低, 使得其需要较高的剂量才能达到良好的降脂效果, 从而限制其应用。因此, 利用各种物理或化学的方法改善黄芩苷的生物利用度已成为国内外的研究热点。该研究从抑制脂肪生成、促进脂质代谢、抑制食欲、调节营养吸收和肠道菌群等方面总结了黄芩苷的降脂活性及其作用机制, 并从胃肠吸收与代谢方面分析了黄芩苷生物利用度差的原因, 进一步综述了目前改善黄芩苷生物利用度的方法。最后, 对提高黄芩苷生物利用度的研究进行了展望, 为推动黄芩苷在食品、营养和保健品领域中的高值化应用提供了理论依据。

关键词: 黄酮类化合物; 脂代谢; 吸收; 载体递送; 结构修饰

文章编号: 1673-9078(2023)05-318-328

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.5.0731

Research Progress on the Lipid-lowering Mechanism of Baicalin and Methods to Enhance Its Bioavailability

XIN Xuan^{1,2}, LI Xiaofeng³, WANG Jingyu¹, WANG Wei^{1,2*}, BAI Weidong^{1,2*}

(1. College of Light Industry and Food Sciences, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China) (2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Lingnan Specialty Food Science and Technology, Key Laboratory of Green Processing and Intelligent Manufacturing of Lingnan Specialty Food, Ministry of Agriculture and Rural Affairs,

Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China)

(3. School of Food Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Baicalin is a flavonoid with an array of biological activities, such as hypoglycemic, anti-inflammatory, and lipid-lowering activities. In particular, its lipid-lowering activity has garnered extensive attention in recent years. However, due to its unique gastrointestinal absorption characteristics, the bioavailability of baicalin is low, requiring a higher dose to achieve a satisfactory lipid-lowering effect, which limits its application. Therefore, improving the bioavailability of baicalin through various physical or chemical methods represents a domestic and an international research hotspot. In this study, the lipid-lowering activity of baicalin and the underlying mechanism were summarized from the aspects of inhibiting lipogenesis, promoting lipid metabolism, suppressing appetite, and regulating nutrient absorption and gut microbiota, and the factors responsible for the poor bioavailability of baicalin were analyzed from the aspects of gastrointestinal absorption and metabolism, with further review of current research on methods to improve the bioavailability of baicalin. Finally, research on improving the bioavailability of baicalin was prospected to provide a theoretical basis for promoting the high-value application of baicalin in food, nutrition, and health products.

引文格式:

辛璇, 李晓凤, 王靖宇, 等. 黄芩苷降脂机制及其生物利用度改善方法的研究进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(5): 318-328.

XIN Xuan, LI Xiaofeng, WANG Jingyu, et al. Research progress on the lipid-lowering mechanism of baicalin and methods to enhance its bioavailability [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(5): 318-328.

收稿日期: 2022-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21978101); 广东省岭南特色食品科学与技术重点实验室项目 (2021B1212040013)

作者简介: 辛璇 (1991-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 黄酮类化合物的结构修饰与功能, E-mail: xuanxinbio@163.com

通讯作者: 汪薇 (1981-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 生物催化与转化、天然香料, E-mail: wei0117@163.com; 共同通讯作者: 白卫东 (1967-), 男,

博士, 教授, 研究方向: 食品风味化学与食品功效成分, E-mail: whitebai2001@163.com

Key words: flavonoids; lipid metabolism; absorption; carrier delivery; structural modification

目前世界上约有三分之一的成年人超重。肥胖可诱发许多与其相关的代谢性疾病,包括非酒精性脂肪性肝、2型糖尿病、心血管疾病(高血脂、高血压和动脉粥样硬化)、神经退行性疾病(如痴呆)和某些免疫介导性疾病(如哮喘)等^[1]。虽然肥胖的病因和发病机制是复杂的和多因素的,但不平衡的饮食被认为是扰乱正常能量代谢和导致脂肪在多个器官过度积累的主要原因^[2]。虽然市场上有许多降脂产品可用于预防和治疗肥胖,但其中大多数的产品由于降脂效果不明显或副作用而达不到预期的效果。因此,寻找安全有效的植物来源的天然活性物质来预防或改善脂质代谢紊乱已成为食品营养学领域的研究热点。黄芩苷是从植物黄芩(*Scutellaria baicalensis*)中分离出来的一种黄酮类化合物,其在常温下为淡黄色针状结晶,呈苦味,化学结构是由苷元黄芩素(Baicalein)和一分子的葡萄糖醛酸结合而成的,因此又称为5,6-二羟基黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷酸,分子式为C₂₁H₁₈O₁₁(图1b)。黄芩苷已被数十项独立研究充分证明可以减轻饮食诱导的啮齿类动物和人的体重和肝脏脂肪重量,降低血浆和肝脏中甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)水平,从而改善肥胖和相关的代谢性疾病^[3-5]。明确黄芩苷降脂活性的分子机制对推动其在食品、营养和保健品中作为发挥降脂作用的营养因子具有重要的科学价值。

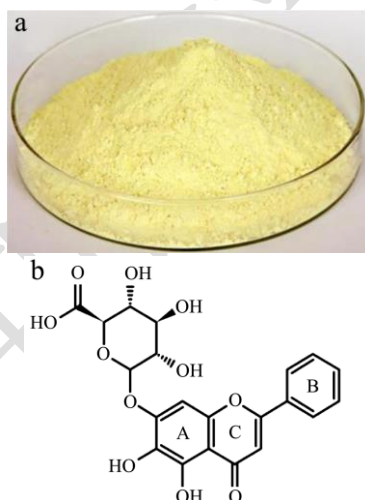


图1 黄芩(a)及其化学结构(b)

Fig.1 Baicalin (a) and its chemical structure (b)

虽然黄芩苷的降脂活性已被广泛报道,但黄芩苷极低的生物利用度严重限制了其广泛应用。例如,12.5 μmol/L的黄芩苷在细胞水平上就已显示出显著的降脂效果,但在动物水平上通常要按体质量计算每

天达到400 mg/kg才能在预防饮食引起的肥胖和脂肪肝中取得良好的效果^[6]。然而,研究发现口服高剂量的黄芩苷(400 mg/kg)可以显著诱导肾脏损伤和纤维化^[7]。为了提高黄芩苷的生物利用度,近年来国内外许多研究利用载体递送、结构修饰等物理或化学的方式改善其理化性质。了解黄芩苷在体内的胃肠吸收、分布和代谢,以及目前的改性方式在改善黄芩苷生物利用度上的效果及不足,将有助于寻找黄芩苷低生物利用度的问题解决方案。

因此,本文就黄芩苷的降脂活性的机制、在体内的吸收代谢情况、以及改善黄芩苷生物利用度的方法和效果进行综述,以期黄芩苷的降脂作用和高值化应用奠定理论基础。

1 黄芩苷降脂活性的机制

根据近年来国内外对黄芩苷降脂作用的研究进展,黄芩苷发挥降脂活性的生物学机制可能包括以下几个方面,如抑制脂肪生成、促进脂质代谢、抑制食欲、调节营养吸收和肠道菌群(图2)。

1.1 抑制脂肪生成

脂肪生成或脂肪细胞形成是未分化的前脂肪细胞转化为完全分化和脂肪积累的脂肪细胞,这是控制体脂量和肥胖的关键过程^[8]。过氧化物酶体增殖物激活受体γ(Peroxisome Proliferators-Activated Receptor γ, PPARγ)、CCAAT/增强子结合蛋白家族(CCAAT Enhancer-Binding Proteins, C/EBPs)和固醇调节元件结合蛋白1(Sterol-Regulatory Element Binding Protein-1, SREBP-1)是调节脂肪形成的主要转录因子^[9-11],通过增加与TG合成和脂肪生成有关的酶的mRNA表达来激活刺激脂肪细胞的脂质摄取和脂肪形成,而这些酶包括脂肪酸合成酶(Fatty Acid Synthetase, FAS)、乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl CoA Carboxylase, ACC)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(Stearoyl-Coenzyme A Desaturase, SCD)和脂肪酸结合蛋白4(Fatty Acid-Binding Protein 4, FABP4)等^[12]。研究表明,黄芩苷可抑制3T3-L1前脂肪细胞向脂肪细胞的分化,并且抑制脂肪细胞中TG的积累和脂滴的形成^[13,14]。其中的分子机制是在3T3-L1前脂肪细胞分化的早期,黄芩苷抑制了3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(3-Phosphoinositide Dependent Protein Kinase 1, PDK1)的磷酸化(失活),使其无法进一步激活下游靶标蛋白激酶B(Protein Kinases B, Akt),进而下调

了促脂肪生成因子 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达和上调抗脂肪生成因子 C/EBP γ 的表达来发挥其抗脂肪生成作用的^[14,15]。据报道, Wnt/ β -连环蛋白 (β -Catenin) 通路可抑制促脂肪生成因子 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达和活性, 是脂肪生成的负调控因子。Lee 等^[16]证实了黄芩苷也可以通过 Wnt/ β -Catenin 通路来抑制脂肪生成。产热是通过一系列调节机制来实现的, 这些机制通过增加去甲肾上腺素的水平来提高交感神经系统的活动, 引起体内的能量消耗而不是脂肪的积累, 从而促进饱腹感并增加脂肪氧化。在棕色和米色脂肪细胞中, 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1, PGC1 α) 和解偶联蛋白-1 (Uncoupling Protein-1, UCP-1) 是生热基因表达的重要调节因子。Li 等^[5]发现黄芩苷可以抑制脂肪细胞肥大, 其分子机制是通过上调脂肪细胞中 UCP-1 和 PGC1 α 基因的表达, 启动棕色脂肪组织的产热基因程序, 从而促进脂

肪细胞产热而部分预防饮食诱导引起的肥胖。此外, 磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMP-activated Protein Kinase, AMPK) 是一种异源三聚体酶复合物, 由催化亚基 (α) 和两个调节亚基 (β 和 γ) 组成。其 α 亚基中苏氨酸 172 可被钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (Ca²⁺/CaM-dependent Protein Kinase β , CaMKK β) 磷酸化而激活, 活化的 AMPK 可通过两个下游途径抑制脂肪和胆固醇的合成: 增加脂肪酸合成过程中限速酶 ACC 的磷酸化并使其失活 (短期调节) 和抑制转录因子 (如: SREBP-1c) 来调节肝脏脂肪基因的表达 (长期调节)^[17]。因此, AMPK 在调节肝脏脂肪代谢中起着重要的作用。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 黄芩苷[按体质量计, 80 mg/(kg d), 16 weeks 或 200、400 mg/(kg d), 14 weeks]可显著增强 CaMKK β 、AMPK 和 ACC 的磷酸化和下调脂肪生成的相关基因, 包括 FAS 及其上游调节基因 SREBP-1c 来抑制肝脏脂肪的从头生成, 从而改善高脂饮食诱导的肥胖和脂肪肝^[6,18-20]。

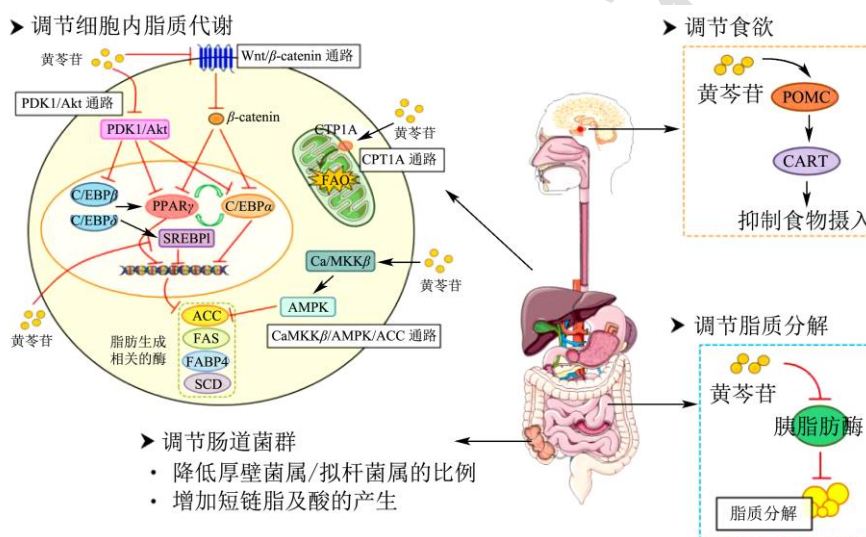


图2 黄芩苷发挥降脂活性可能涉及的分子机制

Fig.2 Possible molecular mechanism of lipid-lowering activity of baicalin

1.2 促进脂肪分解

黄芩苷还能通过促进脂质的分解发挥降脂活性。线粒体脂肪酸 β 氧化 (Fatty Acid β -Oxidation, FAO) 是脂质消耗的主要途径, 这一基本过程是将游离长链脂肪酸与辅酶 A 酯化并通过肉碱棕榈酰转移酶 (Carnitine Palmitoyltransferase, CPT) 系统转运到线粒体基质中, 然后被氧化生成乙酰辅酶 A^[21]。CPT 系统由 CPT1、肉碱-酰基肉碱转位酶和 CPT2 三种蛋白组成, 其中 CPT1 位于线粒体外膜上, 负责将酰基辅酶 A 转化为脂酰肉碱, 是脂肪酸氧化的限速酶。因此, 增加 CPT1 的表达水平和活性可促进脂质氧化分解。Dai 等^[22]发现黄芩苷可显著减少油酸和棕榈酸诱导的

高脂细胞的脂质积累, 并减轻肥胖小鼠的体重、肝重、肝脏脂质堆积、肝脏和血浆中 TG、TC 含量。其内在机制是黄芩苷能够直接激活肝脏的 CPT1 亚型 (CPT1A), 从而加速脂肪酸 β 氧化降解。此外, 研究者发现敲除 CPT1A 完全消除了黄芩苷减少脂质积累的作用, 这意味着激活 CPT1A 可能是黄芩苷发挥降脂活性的主要机制^[22]。核受体蛋白 PPAR 分为 α 、 β / δ 和 γ 三种类型, 其中活化的 PPAR γ 负责刺激脂肪细胞的脂质摄取和脂肪形成, 而 PPAR α 是肝脏和棕色脂肪组织中脂质代谢的转录因子和主要调节剂, PPAR α 的激活促进脂肪酸的摄取、利用和分解代谢^[23]。Wu 等^[24]用不同剂量的黄芩苷[50、100 mg/(kg d)]治疗载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE-/-) 高脂饮食小鼠 12 周后发

现, 黄芩苷能通过提高 PPAR α 和 CPT1A 的活性改善肥胖引起的肝脏脂肪变性, 从而延缓了动脉粥样硬化的发展。

1.3 抑制食欲、调节营养吸收和肠道菌群

进食受到与食欲相关的神经肽的严格调控。在下丘脑的弓形核中存在一条抑制食欲的神经元通路-阿黑皮素原 (Pro-Opiomelanocortin, POMC)-可卡因-苯丙胺调节转录肽 (Cocain and Amphetamine-Regulated Transcript Peptides, CART) 神经元通路 (POMC-CART)^[25]。POMC 神经元被激活释放出阿黑皮素原的剪切产物 α -黑色素细胞刺激素 (α -Melanocyte-Stimulating Hormone, α -MSH), α -MSH 可抑制食欲和通过调节交感神经系统的兴奋性来影响机体的能量耗散。POMC 的上调可能会减少食物的摄入量, 从而导致体重减轻。因此, POMC 和 CART 的上调会减少食物的摄入量, 从而导致体重减轻。Kim 等^[26]发现黄芩苷 (100 μ mol/L) 可以增加小鼠下丘脑细胞 (N29-2) 和人成神经细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 中人 POMC 和 CART 的表达, 并且在动物模型上证实了, 黄芩苷 (10 mg/kg) 通过腹腔注射小鼠后可显著减少小鼠在 24 h (13%) 和 48 h (24%) 的摄食量。

减少饮食中脂肪的吸收在膳食黄酮的抗肥胖活性中起着不可或缺的作用。脂质在胃肠道中的吸收过程主要分为四个阶段: 乳化、水解、胶束增溶和跨膜转运。在水解阶段, 脂肪被胰脂肪酶 (Pancreatic Lipase) 水解生成脂肪酸和单甘油酯, 这是脂肪摄入所必需的^[27]。胰脂肪酶是人消化道中主要的脂解酶, 负责消化过程中大多数膳食脂肪 (50%~70%) 的水解, 在脂肪吸收中起关键作用^[27]。研究表明, 黄芩苷具有抑制胰脂肪酶活性的作用^[28]。杨剑萍等^[29]建立了一种简单快捷的胰脂肪酶抑制剂筛选方法-电位滴定法, 利用该方法测定了黄芩苷抑制胰脂肪酶活性的能力, 结果表明黄芩苷显示出良好的胰脂肪酶抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 0.027 g/L。此外, Wang 等^[30]进一步分析了黄芩苷与胰脂肪酶的相互作用, 黄芩苷采用紧凑的构象结合在胰脂肪酶的口袋内, 其中 C7 位的葡萄糖酸与脂肪酶囊袋底部结合, 而黄酮的母核支架位于疏水囊袋附近并被氨基酸残基 Tyr115、Pro181、Ala179、Phe216、Leu154 和 Phe78 包围, 疏水相互作用是主要的驱动力。

研究表明, 肥胖表型的肠道微生物菌群显示出更丰富的厚壁菌属 (*Firmicutes* spp.) 和更低水平的拟杆菌属 (*Bacteroidetes* spp.)^[31,32]。肠道有益菌群产生的短链脂肪酸 (SCFAs) 也影响能量的摄入、储存和消

耗, 这些 SCFAs 主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 占总 SCFAs 的 90%~95%^[33]。Ju 等^[34,35]利用黄芩苷 [200 mg/(kg d)]灌胃给药 15 周后可显著降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体重、内脏脂肪重量 (如附睾脂肪和肾周脂肪)、血糖、TC 和 LDL-C 含量以及恢复了血清中谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 水平。此外, 他们发现黄芩苷治疗可有效调节和恢复高脂饮食的肠道菌群 (主要是 *Firmicutes* 和 *Bacteroidetes*) 的丰度和肠道中 SCFAs (主要是乙酸) 的产生。为了验证黄芩苷通过调节肠道菌群发挥降脂活性, 他们进一步通过粪便菌群移植的方法将黄芩苷治疗组的肠道菌群移植到肥胖小鼠的肠道中, 发现黄芩苷治疗组菌群的移植可显著降低肥胖小鼠的血糖和血脂水平, 并且恢复其肠道菌群的丰度和 SCFAs 的产生。此外, 肠道微生态失调和菌群结构失衡可能导致细菌内毒素在宿主的循环系统中积聚, 进而导致人体慢性炎症和肥胖^[36]。刘思颖等^[37]探究了黄芩苷对高脂饮食诱导的代谢性炎症小鼠的肠道菌群的调节作用, 发现用黄芩苷 [按体质量计, 25、50 mg/(kg d)]灌胃给药 5 周后可显著降低血清中促炎因子白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 和内毒素的水平, 同时降低了会分泌代谢物损伤小肠上皮细胞和诱导炎症发生的脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio* spp.) 的丰度和表达内毒素的革兰氏阴性菌的比例。这些结果表明黄芩苷可以通过调节高脂饮食小鼠的肠道菌群和 SCFAs 的产生来预防和治疗肥胖。

2 黄芩苷的吸收、分布与代谢

虽然黄芩苷已被证实具有良好的降脂活性, 但其生物利用度较低, 成为了制约黄芩苷在食品、营养和保健品领域中作为其降脂功效的营养活性因子的重要因素。提高黄芩苷的生物利用度已成为国内外研究的热点, 而首先全面了解黄芩苷的生物利用度及其影响因素才能找到有效的解决方案。因此, 深入了解黄芩苷在体内的吸收、分布与代谢有利于推动黄芩苷的高值化应用。

2.1 胃肠吸收

根据药代动力学分析, 黄芩苷在大鼠中的生物利用度仅为 2.2%^[38,39]。图 3 是黄芩苷在胃肠道中可能的吸收机制。黄芩苷是一种弱酸性化合物 (pKa 为 5.027), 在酸性条件下解离程度较弱, 在胃中主要以分子形式存在^[40]。研究表明, 药物吸收的程度也与药物的 pKa 值和吸收部位的 pH 值相关, 即当药物的 pKa 值大于吸收部位的 pH 值时, 药物以分子形式存在,

可以自由透过细胞膜而被吸收；而当药物的 pK_a 值小于吸收部位的 pH 值时，以离子形式存在的药物会被限制在细胞膜的一侧，这种现象被称为离子障^[41]。因此，黄芩苷在胃中以分子形式存在，但由于其水溶性较差（水溶解度为 $52 \mu\text{g/mL}$ ），黄芩苷在胃中仅有适量的吸收。众所周知，大多数药物都是通过被动扩散的方式穿过小肠上皮细胞而被吸收，其中药物的脂溶性对其透过磷脂双分子层起关键作用。然而，作为一种葡萄糖醛酸苷，黄芩苷由于低的亲脂性 ($\log P$ 为 0.316) 而难以插入磷脂双分子层的疏水部分^[42]。Wu 等^[43]发现黄芩苷通过被动扩散穿过人的肠上皮细胞 (Caco-2) 单层，但其表观渗透系数 (P_{app}) 仅为 $0.037 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 。通常，一种药物的 P_{app} 值小于 $0.1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，预示着该药物的口服吸收小于 1% ^[44]。此外，Liu 等^[45]分别对结扎和不结扎胆管的大鼠进行原位灌注考察黄芩苷的肠道吸收情况，发现黄芩苷在小肠和结肠中每小时吸收率分别为 0.94% 和 2.32% 。这些结果表明黄芩苷在小肠和结肠中吸收都较差，但结肠是其主要的吸收部位。这是因为未被小肠吸收的黄芩苷进入结肠后，被来源于肠道微生物的 β -葡萄糖

醛酸酶 (β -Glucuronidase) 水解转变成黄芩素，而黄芩素具有较高的脂溶性 ($\log P$ 为 2.59) 和较高的膜透过能力 (P_{app} 为 $7.29 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$)，从而以其苷元形式被肠道吸收^[46]；随后，大部分的黄芩素被肠粘膜上皮细胞中的 UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 (UDP-Glucuronosyltransferase, UGT) 糖基化恢复为黄芩苷，但大约一半的黄芩苷会通过多药耐药相关蛋白 2 (Multidrug Resistance-Associated Protein 2, MRP2) 排泄回肠腔，一部分则通过基底侧的转运蛋白 MRP3 转运入血。在黄芩苷吸收的过程中，许多研究也证实存在黄芩苷与黄芩素的相互转化，并且这种转化是黄芩苷吸收的关键步骤^[47,48]。而肠道菌群是决定口服给药后黄芩苷转化为黄芩素的关键因素，Akao 等^[49]发现无菌大鼠对黄芩苷的吸收明显低于常规大鼠。这些证据充分证实了黄芩苷在小肠段以其原形直接吸收，在结肠处被肠道菌群水解并以其苷元形式被吸收。此外，许多研究也报道了黄芩苷的吸收谱呈双峰甚至多峰分布^[50-53]。第一个高峰出现在口服给药后 40 min 内，这是黄芩苷被直接吸收形成的，第二个高峰一般在 $6\sim 12 \text{ h}$ 内出现，这可能与肠肝循环有关^[54,55]。

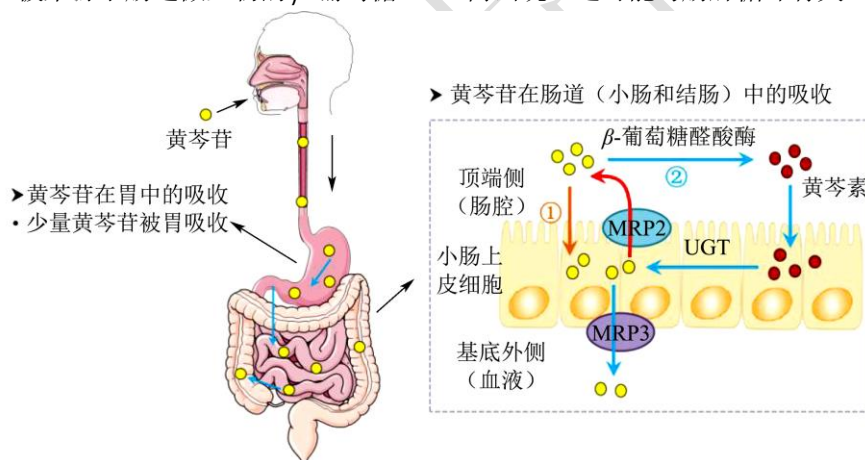


图3 黄芩苷在胃肠道中可能的吸收机制

Fig.3 Possible mechanism of baicalin absorption in gastrointestinal tract

注：图中①指黄芩苷在小肠上部以其原形被吸收；②指黄芩苷在结肠处以黄芩素形式被吸收。

2.2 在体内的分布与代谢

人血清白蛋白 (Human Serum Albumin, HSA) 是人血浆里最丰富的载体蛋白，是脂肪酸、氨基酸、许多药物分子和黄酮类化合物如黄芩苷等物质在血浆中的主要运输介质。黄芩苷与 HSA 的体外结合率达 $86\%\sim 92\%$ ^[56]。高的 HSA 结合率使得黄芩苷被迅速吸收到血浆中，并在血浆中维持一定的浓度。根据先前的药代动力学分析，以 400 mg/kg 剂量口服给药后，检测到大鼠血浆中黄芩苷的稳态浓度为 $0.8 \mu\text{g/mL}$ ^[50]。Liu 等^[57]利用光谱学和分子对接技术确定了黄芩苷和

黄芩素通过疏水相互作用结合在 HAS 的 Sudlow 位点 I (一个疏水性空腔) 中，并且黄芩素对 HSA 有较高的亲和力，而黄芩苷由于糖环的存在对 HAS 仅有中等的亲和力。作为载体蛋白，HAS 会携带黄芩苷随着血液运输至各个组织并积累。研究表明，黄芩苷在各种组织中均有积累，包括心脏、肝脏、脾脏、肺部、肾脏、胃肠道和脑部^[58,59]。一项考察黄芩苷在兔中的组织分布研究表明，通过静脉注射黄芩苷后，黄芩苷在血液、心脏、肝脏、胰脏、肺部、肾脏、大脑和胃部均有剂量，其中肾脏的积累浓度最高^[59]。黄芩苷能否透过血脑屏障是备受争议的。在早期的黄芩苷药代

动力学研究中发现,黄芩苷不能透过血脑屏障并在脑部中积累,但在给药后可检测到其苷元黄芩素的存在。然而,近些年来越来越多的研究报道证实黄芩苷及其苷元均能透过血脑屏障,而对于黄芩苷透过血脑屏障的机制推测可能是通过活性转运体如有机阴离子转运多肽(Organic Anion Transporting Polypeptides, OATP) 1A2 和 OATP2B1 进行转运的,从而对各种神经退行性疾病发挥保护作用^[60,61]。这些不一致的结果主要归因于不同时期所用的检测方法的灵敏度。黄芩苷的代谢会影响其药效甚至毒性。许多研究者对黄芩苷的代谢物进行了研究,随着检测技术的发展,目前一共可以检测 32 种黄芩苷的代谢物,并且这些代谢物在心脏、肝脏、肾脏、脾脏、肺部和大脑都有不同程度的分布^[58]。此外,还对黄芩苷的代谢途径和机制进行了总结分析,包括黄芩苷主要的代谢位点为黄芩苷 A 环上的羟基以及 C8 和 C4'位,主要发生的化学反应为甲基化、水解、羟化、甲氧基化、葡糖苷酸结合、硫酸盐结合和它们的复合反应,以及主要涉及的代谢酶包括 β -葡萄糖醛酸酶、UGT、硫酸酯酶、儿茶酚-O-甲基转移酶等。总的来说,黄芩苷经肝脏和肾脏被广泛代谢成葡萄糖醛酸结合物、甲基化结合物和硫酸盐结合物,再经胆汁、尿液和粪便排泄^[58,62]。综上所述,黄芩苷在体内的生物利用度低是其在胃肠道中差的水溶性和脂溶性以及体内的广泛代谢所导致的。

3 提高黄芩苷生物利用度的方法

生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System, BCS)按照渗透性和溶解度将化合物分为四类:I类:高溶解性-高渗透性化合物;II类:低溶解性-高渗透性化合物;III类:高溶解性-低渗透性化合物;IV类:低溶解性-低渗透性化合物。I类化合物通常具有较高的生物利用度,IV类化合物通常难以被口服吸收。溶解性一般与该化合物在水中的溶解度密切相关,渗透性与化合物的脂溶性密切相关。因此,一般来说,吸收好的化合物通常具有良好的水溶性和脂溶性。对于黄芩苷来说,其水溶性和脂溶性都很差,属于IV类化合物。因此,为了提高黄芩苷的口服生物利用度,目前国内外主要有两大研究方向:制备新型制剂以提高溶解性、通过结构修饰提高脂溶性。

3.1 新型制剂的制备

研究报道,已经开发的黄芩苷新型制剂有:纳米制剂、脂质体制剂、磷脂复合物、固体分散体、包含物和金属配合物^[63,64]。研究人员通过纳米技术已经将

黄芩苷制备成黄芩苷纳米颗粒^[65]、黄芩苷纳米脂质体^[66]和黄芩苷纳米乳^[67]等一系列黄芩苷纳米制剂,提高了黄芩苷的溶解度,而且不同大小的纳米颗粒还具有靶向性。Hao 等^[68]以硬脂酸碱性盐为脂质基质,采用凝聚法制备了一种新型的结晶态的黄芩苷固体脂质纳米粒(SLNs),该纳米粒显著提高了黄芩苷的生物利用度,其药时曲线下面积(Area under the Concentration Time Curve, AUC)和最大血药浓度(C_{max})分别是黄芩苷的 2.58 倍和 1.61 倍。脂质体(Liposomes)是由磷脂分子分散在水中自聚集形成的具有双分子层结构的超微球状粒子,具有无毒、组织靶向性和生物相容性好等特点。Wei 等^[69]对黄芩苷及其脂质体制剂型(Baicalin-Liposome, BA-LP)在大鼠体内的口服生物利用度和组织分布进行了考察,发现 BA-LP 具有良好的缓释行为,其 AUC 值为黄芩苷的 3 倍, C_{max} 值为黄芩苷的 2.82 倍。此外,组织分布结果显示,BA-LP 在肝、肾、肺中的药物浓度显著升高,分别比黄芩苷高 5.59 倍、2.33 倍和 1.25 倍。这些结果表明黄芩苷脂质体不仅提高了其生物利用度,还改变了其在体内的组织分布。研究表明,黄芩苷可以通过电荷与磷脂分子(如卵磷脂、磷脂酰乙醇胺或磷脂酰丝氨酸)相互作用而形成一种稳定的磷脂复合物(Phospholipid Complex, PC),该络合物增加了黄芩苷的脂溶性,使其容易透过小肠上皮细胞^[43]。然而,PC 的高亲脂性导致其在包括胃肠道消化液在内的水相介质中的分散较差,反过来又限制了黄芩苷的吸收。Wu 等^[43]通过 PC 和自乳化微乳液给药系统(Self-Emulsifying Drug Delivery System, SMEDDS)结合制备了一种新型的黄芩苷磷脂复合物自乳化微乳液(BA-PC-SMEDDS)。相比于黄芩苷和其磷脂复合物,BA-PC-SMEDDS 在水中的分散性更高,其 AUC 值和 C_{max} 值分别比黄芩苷的高 2.27 倍和 2.03 倍,并且延长了黄芩苷在体内的半衰期。 β -环糊精(β -Cyclodextrin, β -CD)是由七个葡萄糖单元以 α -1,4-糖苷键连接而成的环状低聚物,是一种良好的天然包含材料,可以提高药物分子的溶解度,从而提高其生物利用度^[70]。将黄芩苷和 β -CD 以 1:1 的比例制备成黄芩苷- β -环糊精包含物(BCL- β -CD),其在大鼠体内的 AUC 值和 C_{max} 值分别比黄芩苷的高 2.65 倍和 2.21 倍^[71]。此外,对黄芩苷和 β -CD 的相互作用进一步研究,发现黄芩苷分子的疏水性黄酮母核结构嵌入 β -CD 的空腔中并可能形成氢键以稳定黄芩苷分子,大大提高了黄芩苷的水溶性(84 倍)和溶出度(15 min 内溶出 90%以上)^[72]。刺激响应水凝胶是一种智能的功能材料,其由凝胶剂通过共价或非共价键连接构成,可

响应各种刺激,如 pH 值、温度、离子、酶和氧化还原剂等,并在活性小分子化合物的输送中显示出潜在应用。虽然各种黄芩苷水凝胶已被用于提高黄芩苷的水溶性,但由于传统的黄芩苷水凝胶含有多种成分,通常显示出较低的黄芩苷负载能力。Wang 等^[73]开发

了一种仅由黄芩苷和无机硼酸盐组成的动态共价水凝胶,黄芩苷在其中即作为载体也作为被包埋的药物,没有其他的成分,这大大提高了黄芩苷的负载能力。

表 1 总结了目前黄芩苷复合物对黄芩苷口服吸收的改善效果。

表 1 黄芩苷及其制剂的生物利用度的比较

Table 1 Comparison of bioavailability of baicalin and its preparations

项目	黄芩苷制剂	AUC 增加的倍数	C _{max} 增加的倍数	文献
1	磷脂复合物	2.98	2.14	[74]
2	固体脂质纳米颗粒	2.58	1.61	[68]
3		1.68	1.52	[75]
4		3.20	4.62	[76]
5	纳米乳液	3.98	4.05	[77]
6		2.27	2.03	[43]
7	共聚物混合胶束	1.54	1.77	[78]
8	纳米结构脂质载体	1.91	1.60	[79]
9	碳纳米粉固体分散体	1.82	1.48	[80]
10	β -环糊精及其衍生物复合物	2.62	2.21	[71]
11		2.61	1.72	[81]
12	水凝胶	3.30	0.87	[82]

3.2 化学结构修饰

研究表明,利用脂肪酸或者脂肪醇对黄酮糖苷类化合物的羟基进行酰化修饰或羧基进行酯化修饰可以提高它们的脂溶性,从而增强其透膜能力^[83,84]。刘兴东等^[85]利用化学催化剂对黄芩苷的羟基和羧基进行修饰合成了衍生物 6-乙酰基-7-(2",3",4"-三乙酰基)黄芩苷甲酯、6-乙酰基-7-(2",3",4"-三乙酰基)黄芩苷乙酯和 6-乙酰基-7-(2",3",4"-三乙酰基)黄芩苷异丙酯,这些衍生物比黄芩苷更易溶于乙酸乙酯,表明这三种衍生物具有较好的脂溶性。但是 Dai 等^[22]发现,通过化学催化法对黄芩苷的羟基进行乙酰化修饰会消除其降脂活性,其原因是乙酰化修饰破坏了其与 CPT1A 的结合。辛明慧等^[86]也发现,对黄芩苷 A 环的 C5 和 C6 位羟基进行修饰会削弱其对小鼠脑中脂质过氧化的抑制活性。也有研究针对黄芩苷糖环上的羧基进行酯化反应以引入脂肪链。如韩宝瑞等^[87]以二氯亚砷为催化剂,对黄芩苷的羧基进行酯化修饰合成了具有更高脂溶性的黄芩苷乙酯、丁酯和苯酯衍生物。然而,使用化学法进行结构修饰存在反应区域选择性低、易产生大量的副产物和化学废液以及涉及基团的保护与去保护等缺点。生物催化技术可以很好地规避这些缺点。Xin 等^[88]通过固定化的南极假丝酵母脂肪酶在非水介质中催化黄芩苷与脂肪醇发生酯化反应,合成一系列具有不同链长的黄芩苷酯(C2-C12),并发现酯化后的

黄芩苷具有更强的抗菌活性。全细胞催化也属于生物催化的一种,是利用完整的微生物细胞作为催化剂进行化学转化的过程,其中起到催化作用的是微生物全细胞中的酶系。与酶法催化相比,全细胞催化具有以下更多的优势,如全细胞催化剂具有完整的细胞结构,酶系以天然的方式被保护于细胞中,有利于在极端的反应环境(如有机溶剂、高温、极端 pH 值等)中保护酶的催化活性;微生物全细胞催化剂制备简单易得,可以省略酶的分离纯化和固定化等繁琐的步骤,降低生产成本;全细胞催化剂含有多种酶系,可以实现多步生物转化反应。Zhang 等^[89]筛选出的荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)能在非水介质中高效催化黄芩苷与脂肪醇(C2-C10)的酯化反应,并发现合成黄芩苷酯衍生物在 Caco-2 细胞单层膜模型中的吸收效率最高比黄芩苷高 10 倍以上,穿透细胞膜的能力最高比黄芩苷高 121 倍,而且这些酯衍生物比黄芩苷拥有更好的降脂活性。但同时 Zhang 等^[89]也发现这些酯衍生物易发生碱水解和酶水解,而且一定脂肪链长度的酯衍生物还存在毒性的问题。对于这些结构修饰的黄芩苷衍生物目前尚无体内药代动力学研究的报道。

4 结语和展望

黄芩苷是植物黄芩的主要活性成分,近些年来黄芩苷的降脂活性受到了广泛关注。本文发现黄芩苷可通过脂质的摄入、吸收、合成、代谢等多个角度发挥

降脂活性。然而由于水溶性和脂溶性较差,导致黄芩苷难以被胃肠道吸收,因此黄芩苷需要较高的口服剂量才能取得良好的降脂效果。事实上,如何提高黄芩苷的生物利用度一直是研究人员重点关注的问题。目前已有很多研究利用载体递送和结构修饰等方法改善黄芩苷的水溶性或脂溶性。然而,黄芩苷新型制剂虽然在一定程度上提高了其口服吸收,但由于黄芩苷本身吸收较差,吸收效率提高2~3倍并未从根本上解决其低生物利用度的问题。其原因在于化合物穿透肠道细胞的细胞膜是药物吸收的限速步骤,仅提高溶解性对改善药物生物利用度所起的作用有限。通过结构修饰引入亲脂性基团可以有效提高黄芩苷的脂溶性,增强其透膜能力。但结构修饰所改变的不仅仅是其脂溶性,还包括其他理化特性,甚至其安全性和生物活性也会受到影响。而且目前对于结构修饰能否改善黄芩苷在体内的生物利用度还缺乏研究。

综上所述,目前对于黄芩苷的降脂机制和在体内的吸收代谢情况都已有了一定程度的了解,但在解决其低生物利用度问题上的研究还需要更多努力。如何在不影响黄芩苷的安全性和生物活性的基础上,同时提高其水溶性和脂溶性应成为解决黄芩苷低生物利用度问题的研究重点之一。通过酯化反应在黄芩苷糖环上引入脂肪链可以在不损害黄芩苷生物活性的基础上显著提高其穿透细胞膜的能力,但这一方法存在毒性和稳定性的问题,而载体递送不仅可以提高物质的水溶性,还被报道可以抑制酯类物质水解、降低化合物的毒性。因此,载体递送和引入脂肪链两种方式的结合或许可以成为黄芩苷低生物利用度问题的潜在解决方案。

参考文献

- [1] Tilg H, Moschen A R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2006, 6(10): 772-783.
- [2] Van Der Klaauw A A, Farooqi I S. The hunger genes: pathways to obesity [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 119-132.
- [3] Chen Q, Liu M, Yu H, et al. *Scutellaria baicalensis* regulates FFA metabolism to ameliorate NAFLD through the AMPK-mediated SREBP signaling pathway [J]. *Journal of Natural Medicines*, 2018, 72(3): 655-666.
- [4] Fang P, Yu M, Shi M, et al. Baicalin and its aglycone: a novel approach for treatment of metabolic disorders [J]. *Pharmacological Reports*, 2020, 72(1): 13-23.
- [5] Li H, Tang S. Baicalin attenuates diet-induced obesity partially through promoting thermogenesis in adipose tissue [J]. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2021, 15(5): 485-490.
- [6] Xi Y, Wu M, Li H, et al. Baicalin attenuates high fat diet-induced obesity and liver dysfunction: dose-response and potential role of CaMKK β /AMPK/ACC pathway [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2015, 35(6): 2349-2359.
- [7] Cai Y, Ma W, Xiao Y, et al. High doses of baicalin induces kidney injury and fibrosis through regulating TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2017, 333: 1-9.
- [8] Ntambi J M, Kim Y C. Adipocyte differentiation and gene expression [J]. *Journal of Nutrition*, 2000, 130(12): 3122S-3126S.
- [9] Rosen E D, Walkey C J, Puigserver P, et al. Transcriptional regulation of adipogenesis [J]. *Genes & Development*, 2000, 14(11): 1293-1307.
- [10] White U A, Stephens J M. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue [J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2009, 318(1-2): 10-14.
- [11] Ginsberg H N. Review: Efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91(2): 383-392.
- [12] Pan M H, Tung Y C, Yang G, et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity effect of bioactive compounds in tea and coffee [J]. *Food & Function*, 2016, 7(11): 4481-4491.
- [13] Lee H, Kang R, Hahn Y, et al. Antiobesity effect of baicalin involves the modulations of proadipogenic and antiadipogenic regulators of the adipogenesis pathway [J]. *Phytotherapy Research*, 2009, 23(11): 1615-1623.
- [14] Kwak D H, Lee J H, Song K H, et al. Inhibitory effects of baicalin in the early stage of 3T3-L1 preadipocytes differentiation by down-regulation of PDK1/Akt phosphorylation [J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2014, 385(1-2): 257-264.
- [15] Daigo Y, Naoichi S, Takehiro T, et al. Adaptor protein SH2-B linking receptor-tyrosine kinase and Akt promotes adipocyte differentiation by regulating peroxisome proliferator-activated receptor gamma messenger ribonucleic acid levels [J]. *Molecular Endocrinology*, 2007, 21(5): 1120-1131.
- [16] Lee H, Bae S, Kim K, et al. Beta-catenin mediates the anti-adipogenic effect of baicalin [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 398(4): 325

- 741-746.
- [17] Jian Y, Maika S, Craddock L, et al. Chronic activation of AMP-activated protein kinase- α 1 in liver leads to decreased adiposity in mice [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2008, 370(2): 248-253.
- [18] Guo H X, Liu D H, Ma Y, et al. Long-term baicalin administration ameliorates metabolic disorders and hepatic steatosis in rats given a high-fat diet [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30(11): 1505-1512.
- [19] Ying M, Fuzhen Y, Ying W, et al. CaMKK β is involved in AMP-activated protein kinase activation by baicalin in LKB1 deficient cell lines [J]. *Plos One*, 2012, 7(10): e47900.
- [20] 郗有丽.黄芩苷对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗的影响和机制研究[D].南京:东南大学,2015.
- [21] Berg J, Tymoczko J, Stryer L. *Biochemistry 5th Edition* [M]. National Center for Biotechnology Information's Bookshelf, 2002.
- [22] Dai J, Liang K, Zhao S, et al. Chemoproteomics reveals baicalin activates hepatic CPT1 to ameliorate diet-induced obesity and hepatic steatosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(26): E5896-E5905.
- [23] Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR α [J]. *Molecular Metabolism*, 2014, 3(4): 354-371.
- [24] Wu Y, Wang F, Fan L, et al. Baicalin alleviates atherosclerosis by relieving oxidative stress and inflammatory responses via inactivating the NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 97: 1673-1679.
- [25] Qiang W, Krolewski D M, Moore S, et al. Uneven balance of power between hypothalamic peptidergic neurons in the control of feeding [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(40): 201802237.
- [26] Kim E H, Son R H, Myoung H J, et al. The inhibitory effect of baicalin on the short-term food intake in C57BL/6J mice [J]. *Biomolecules and Therapeutics*, 2010, 18(2): 171-177.
- [27] Liang S, Qian Z, Zheng S, et al. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: Crocin inhibits pancreatic lipase [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2006, 543(1-3): 116-122.
- [28] 尹瑞卿,丁玉,陈明达,等.黄芩苷对胰脂肪酶的抑制机理研究[J].*安徽农业科学*,2009,24:11534-11536.
- [29] 杨剑萍,张韩洁,林晓纯,等.胰脂肪酶抑制剂电位滴定筛选法的研究[J].*分析试验室*,2017,36(11):1298-1301.
- [30] Wan L H, Jiang X L, Liu Y M, et al. Screening of lipase inhibitors from *Scutellaria baicalensis* extract using lipase immobilized on magnetic nanoparticles and study on the inhibitory mechanism [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2016, 408(9): 2275-2283.
- [31] Duan Y, Zhong Y, Xiao H, et al. Gut microbiota mediates the protective effects of dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) against obesity induced by high-fat diets [J]. *Faseb Journal*, 2019, 33(9): 10019-10033.
- [32] Chang C J, Lin C S, Lu C C, et al. *Ganoderma lucidum* reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nature Communications*, 2017, 6: 7489.
- [33] Fluitman K S, De Clercq N C, Keijsers B J F, et al. The intestinal microbiota, energy balance, and malnutrition: emphasis on the role of short-chain fatty acids [J]. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2017, 12(3): 215-226.
- [34] Ju M, Liu Y, Li M, et al. Baicalin improves intestinal microecology and abnormal metabolism induced by high-fat diet [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 857: 172457.
- [35] 居敏姿.黄芩苷通过调节肠道菌群改善高脂饮食小鼠糖脂代谢的机制研究[D].南京:东南大学,2019.
- [36] Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes [J]. *Annual Review of Medicine*, 2011, 62(1): 361-380.
- [37] 刘思颖,邝枣园,张韧,等.黄芩苷对代谢性炎症及肠道菌群的调节作用探讨[J].*广州中医药大学学报*,2016,33(3):372- 376.
- [38] Jie X, Chen X, Zhong D. Absorption and enterohepatic circulation of baicalin in rats [J]. *Life Sciences*, 2005, 78(2): 140-146.
- [39] 周红潮,杜锐,王慧,等.黄芩苷药代动力学研究进展[J].*中国中药杂志*,2018,43(4):684-688.
- [40] Wang C, Zuo G, Wang X, et al. Retention mechanism of pH, peak-focusing in countercurrent chromatographic separation of baicalin and wogonoside from *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Journal of Separation Science*, 2020, 43(19): 3806-3815.
- [41] 蔡萧君.大鼠在体灌流法研究阿魏酸在肠道的吸收[J].*黑龙江中医药*,2016,45(5):61-63.
- [42] Zhang Y, Wang X J, Wang L, et al. Interactions of the baicalin and baicalein with bilayer lipid membranes investigated by cyclic voltammetry and UV-Vis spectroscopy [J]. *Bioelectrochemistry*, 2014, 95: 29-33.
- [43] Wu H Y, Long X Y, Yuan F, et al. Combined use of phospholipid complexes and self-emulsifying microemulsions for improving the oral absorption of a BCS class IV compound, baicalin [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*

- B, 2014, 4(3): 217-226.
- [44] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1991, 175(3): 880-885.
- [45] Liu T, Jiang X. Investigation of the absorption mechanisms of baicalin and baicalein in rats [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 95(6): 1326-1333.
- [46] Tian X J, Yang X W, Yang X, et al. Studies of intestinal permeability of 36 flavonoids using Caco-2 cell monolayer model [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 367(1-2): 58-64.
- [47] Keumhan N, Kang Y, Mahesh N, et al. Role of intestinal microbiota in baicalin-induced drug interaction and its pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 337.
- [48] Fong Y K, Li C R, Wo S K, et al. *In vitro* and *in situ* evaluation of herb-drug interactions during intestinal metabolism and absorption of baicalein [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 141(2): 742-753.
- [49] Akao T, Kawabata K, Yanagisawa E, et al. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of *Scutellariae radix*, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, 52(12): 1563-1568.
- [50] Cai Y, Li S, Li T, et al. Oral pharmacokinetics of baicalin, wogonoside, oroxylin A 7-O-beta-D-glucuronide and their aglycones from an aqueous extract of *Scutellariae radix* in the rat [J]. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 2016, 1026: 124-133.
- [51] Zhang C L, Xu Y J, Xiang D, et al. Pharmacokinetic characteristics of baicalin in rats with 17 α -ethynyl-estradiol-induced intrahepatic cholestasis [J]. *Current Medical Science*, 2018, 38(1): 167-173.
- [52] Huang P, Gao J W, Shi Z, et al. A novel UPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of rhein, emodin, berberine and baicalin in rat plasma and its application in a pharmacokinetic study [J]. *Bioanalysis*, 2012, 4(10): 1205-1213.
- [53] Teng, Shiyong, Zhang, et al. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of four flavonoids from *Semen Oroxyli* in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences*, 2016, 1020: 96-102.
- [54] Lu T, Song J, Huang F, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, radix *scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 110(3): 412-418.
- [55] Zhanga Z Q, Liuaa W, Zhuanga L, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin, wogonoside, baicalein and wogonin in plasma after oral administration of pure baicalin, radix *Scutellariae* and *Scutellariae-paeoniae* couple extracts in normal and ulcerative colitis rats [J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 12(3): 399-409.
- [56] Tang Y, Zhu H, Zhang Y, et al. Determination of human plasma protein binding of baicalin by ultrafiltration and high-performance liquid chromatography [J]. *Biomedical Chromatography*, 2010, 20(10): 1116-1119.
- [57] Liu H, Bao W, Ding H, et al. Binding modes of flavones to human serum albumin: insights from experimental and computational studies [J]. *Journal of Physical Chemistry B*, 2010, 114(40): 12938.
- [58] Zhang J, Cai W, Zhou Y, et al. Profiling and identification of the metabolites of baicalin and study on their tissue distribution in rats by ultra-high-performance liquid chromatography with linear ion trap-Orbitrap mass spectromete [J]. *Journal of Chromatography B*, 2015, 985: 91-102.
- [59] Wei Y, Pi C, Gang Y, et al. LC-UV determination of baicalin in rabbit plasma and tissues for application in pharmacokinetics and tissue distribution studies of baicalin after intravenous administration of liposomal and injectable formulations [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 444.
- [60] Fong S Y K, Li C, Ho Y C, et al. Brain uptake of bioactive flavones in *Scutellariae radix* and its relationship to anxiolytic effect in mice [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2017, 14(9): 2908-2916.
- [61] Kalapos K B, Juhasz V, Temesszentandrasei-Ambrus C, et al. Baicalin is a substrate of OATP2B1 and OATP1B3 [J]. *Phytotherapy Research*, 2018, 32(8): 1647-1650.
- [62] Lai M Y, Hsiu S L, Chen C, et al. Urinary pharmacokinetics of baicalein, wogonin and their glycosides after oral administration of *Scutellariae radix* in humans [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2003, 26(1): 79-83.
- [63] 王川,赵雪梅,郝吉福,等.新技术和新剂型改善黄芩苷生物利用度的研究进展[J].*中成药*,2012,34(3):545-549.
- [64] Huang T, Liu Y, Zhang C. Pharmacokinetics and bioavailability enhancement of baicalin: a review [J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*,

- 2019, 44(2): 159-168.
- [65] Liu Y, Ma Y, Xu J, et al. Apolipoproteins adsorption and brain-targeting evaluation of baicalin nanocrystals modified by combination of Tween80 and TPGS [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2017, 160: 619-627.
- [66] Wei Y, Jing L, Zheng X, et al. Lung-targeting drug delivery system of baicalin-loaded nanoliposomes: development, biodistribution in rabbits, and pharmacodynamics in nude mice bearing orthotopic human lung cancer [J]. International Journal of Nanomedicine, 2017, 12: 251-261.
- [67] Lei W, Bi Y, Wu H. Formulation optimization and the absorption mechanisms of nanoemulsion in improving baicalin oral exposure [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018, 44(2): 1-32.
- [68] Hao J, Wang F, Wang X, et al. Development and optimization of baicalin-loaded solid lipid nanoparticles prepared by coacervation method using central composite design [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 47(2): 497-505.
- [69] Zhao L, Wei Y, Guo J, et al. Preparation, pharmacokinetics and biodistribution of baicalin-loaded liposomes [J]. International Journal of Nanomedicine, 2014, 3623-3630.
- [70] 欧水平,王森,苏柘植,等. β -环糊精及其衍生物在难溶性中药增溶方面的应用[C]//中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文集汇编,2008:379-388.
- [71] Li J, Jiang Q, Deng P, et al. The formation of a host-guest inclusion complex system between β -cyclodextrin and baicalin and its dissolution characteristics [J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2017, 69(6): 663-674.
- [72] Li J, Min Z, Chao J, et al. Preparation and characterization of the inclusion complex of baicalin (BG) with beta-CD and HP-beta-CD in solution: an antioxidant ability study [J]. Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2009, 73(4): 752-756.
- [73] Wang Z Z, Jia Y, Wang G, et al. Dynamic covalent hydrogel of natural product baicalin with antibacterial activities [J]. RSC Advances, 2022, 12(14): 8737-8742.
- [74] Wu J, Chen D, Zhang R. Study on the bioavailability of baicalin-phospholipid complex by using HPLC [J]. Biomedical Chromatography, 2015, 13(7): 493-495.
- [75] Yue P F, Li, Wang, et al. Process optimization and evaluation of novel baicalin solid nanocrystals [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 8: 2961-2973.
- [76] Li B, He M, Li W, et al. Dissolution and pharmacokinetics of baicalin-polyvinylpyrrolidone coprecipitate [J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2013, 65(11): 1670-1678.
- [77] Zhao L, Wei Y, Fu J, et al. Nanoemulsion improves the oral bioavailability of baicalin in rats: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 8: 3769-3779.
- [78] Zhang H, Yang X, Zhao L, et al. *In vitro* and *in vivo* study of baicalin-loaded mixed micelles for oral delivery [J]. Drug Delivery, 2015, 23(6): 1-7.
- [79] Luan J, Zheng F, Yang X, et al. Nanostructured lipid carriers for oral delivery of baicalin: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. Colloids & Surfaces A Physicochemical & Engineering Aspects, 2015, 466: 154-159.
- [80] Li C, Sune E, Jie S, et al. Characterization and bioavailability study of baicalin-mesoporous carbon nanopowder solid dispersion [J]. Pharmacognosy Magazine, 2016, 12(48): 326-332.
- [81] Li J, Chen Q, Zhang S, et al. Maltosyl- β -cyclodextrin mediated supramolecular host-guest inclusion complex used for enhancing baicalin antioxidant activity and bioavailability [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 54: 101346.
- [82] Mohamed H, Ali H M, Ahmed I S, et al. Thermogelling platform for baicalin delivery for versatile biomedical applications [J]. Molecular Pharmaceutics, 2018, 15(8): 3478-3488.
- [83] Carvalho, Patricia, De, et al. Biocatalytic synthesis of flavonoid esters by lipases and their biological benefits [J]. Planta Medica: Natural Products and Medicinal Plant Research, 2017, 83(1): 7-22.
- [84] 张红城,吴正双,高文宏,等.黄酮类化合物改性方法的研究进展[J].食品科学,2011,32(3):256-261.
- [85] 刘兴东,蔡艺,张晰月,等.黄芩苷酯类衍生物的合成[J].烟台大学学报:自然科学与工程版,2015,1(1):30-33.
- [86] 辛明慧,华会明,张予阳,等.黄芩苷衍生物的合成及其生物活性研究[J].中国药物化学杂志,2014,1:14-18.
- [87] 韩宝瑞.黄芩苷结构修饰及抗氧化构效关系[J].食品科学, 2011,32(1):49-51.
- [88] Xin X, Zhang M M, Li X F, et al. Biocatalytic synthesis of lipophilic baicalin derivatives as antimicrobial agents [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(42): 11684-11693.
- [89] Zhang M, Xin X, Zhao G, et al. *In vitro* absorption and lipid-lowering activity of baicalin esters synthesized by whole-cell catalyzed esterification [J]. Bioorganic Chemistry, 2022, 120: 105628.