

栀子中环烯醚萜类化合物的体内过程 及其对相关酶的影响

张燕, 朱华旭, 郭立玮*

(南京中医药大学 中药复方分离工程重点实验室, 江苏 南京 210029)

[摘要] 以国内、外近期文献为依据, 系统介绍栀子中环烯醚萜类化合物在体内的代谢过程及其对生物活性酶影响的研究进展, 讨论该类化合物的作用机制, 为指导该类化合物的临床合理用药、剂型改革、开发利用提供文献依据。

[关键词] 栀子; 环烯醚萜类化合物; 吸收; 代谢; 生物活性酶

栀子为茜草科 (Rubiaceae) 植物栀子 *Gardenia jasminoides Ellis* 的干燥成熟果实, 具有泻火除烦, 清热利湿, 凉血解毒的功效, 外用消肿止痛。临床上常用于热病心烦、高热烦躁、湿热黄疸、淋证、血热吐衄、目赤肿痛、痈肿疮毒以及治扭挫伤痛等病证^[1]。栀子中已分离鉴定了很多种化合物, 包括黄酮类、环烯醚萜(苷)类、三萜类、有机酸酯类等, 已知的有效成分大都是栀子苷类化合物, 主要有4种类型: 环烯醚萜烷类、环烯醚萜苷类、环烯醚萜二缩醛酯类和裂环烯醚萜苷类。

环烯醚萜类化合物 (Iridoids) 是自然界中存在的一大类特殊单萜类的二次代谢产物。从化学结构看, 环烯醚萜类化合物的母核内一般含有环戊烷结构单元, 其基本骨架结构 (A, B) 见图 1。该类化合物具有 2 种基本骨架: 环戊烷环烯醚萜 (iridoid) 和环戊烷开裂的裂环环烯醚萜 (secoiridoid)^[3]。按化学结构分, 可以分为环烯醚萜苷类 (1, 2)、非苷环烯醚萜类 (3, 4)、聚合环烯醚萜类 (5, 6)、含生物碱的环烯醚萜类 (7, 8) 等 4 类, 具体结构见图 2。

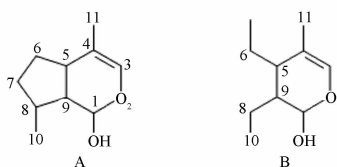


图 1 环烯醚萜类基本骨架
Fig. 1 The basic structure of iridoids

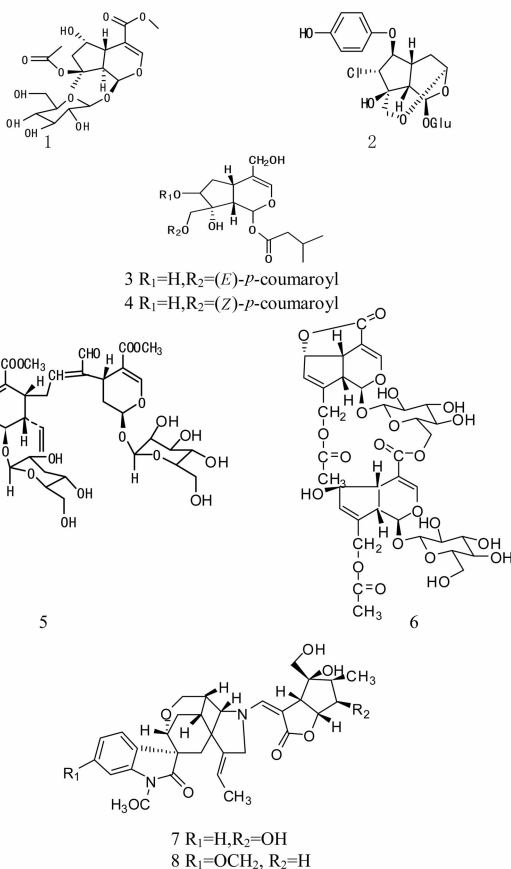


图 2 不同类型的环烯醚萜类化合物
Fig. 2 Iridoids of different types

[稿件编号] 20110517003
[基金项目] 国家自然科学基金项目(30873450)
[通信作者] * 郭立玮, 研究员, 博士生导师, Tel: (025) 86798066, Fax: (025) 86798188, E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn
[作者简介] 张燕, 硕士研究生, Tel: 13913962851, E-mail: simida1986@126.com

栀子苷属于环烯醚萜苷类化合物, 京尼平是栀子苷的肠内代谢产物, 即栀子苷元, 来源于栀子果实, 是体内发挥药效作用的主要形式。栀子苷是栀子中的主要有效成分, 文中所讨论的栀子中环烯醚萜类化合物主要是指栀子苷(京尼平苷)和京尼平, 其基本结构见图 3。

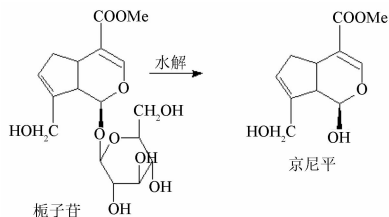


图3 梔子苷及其水解物京尼平的结构

Fig. 3 The structure of geniposide and genipin

近年来对梔子中环烯醚萜类化合物的药理作用已做了较深入全面的研究,主要有解热镇痛抗炎、镇静催眠、保肝利胆、防治动脉粥样硬化、抗脑缺血损伤、抗微生物等药理活性,尤其能较好地防治脑缺血损伤^[2-4]。

梔子中环烯醚萜类化合物药理作用显著,且普遍存在于复方或单味药材中,本文依据吸收、代谢等药物体内过程的主要环节,并结合本实验室有关黄连解毒汤中梔子苷的药理学研究情况,对该类化合物的体内过程及其对生物活性酶的影响进行综述。

1 体内吸收

目前,梔子中环烯醚萜类化合物的相关体内吸收过程研究还较少,主要集中于经皮给药系统和肠道系统的研究。

1.1 经皮给药吸收

经皮给药系统(transdermal therapeutic system, TTS)能避免肝脏的首过效应及胃肠道的破坏,维持稳定、持久的血药浓度,从而降低药物毒性,提高疗效,该系统主要通过皮肤吸收进入体内达到内病外治的目的。

石召华等^[5]用高效液相色谱法考察了不同透皮吸收促进剂对小儿牛黄退热巴布贴中梔子苷的累积渗透量、透皮吸收速率等体外透皮吸收动力学参数的影响,实验采用改良Franz扩散池法,以离体大鼠皮肤为透皮屏障。韩建伟等^[6]用HPLC测定了消炎退热贴中梔子苷离体透皮吸收率,结果发现梔子苷离体透皮吸收率非常高,48 h的透皮率达到82.146%,远远高于麻黄碱、延胡索乙素等成分,这可能与梔子苷的结构式、相对分子质量有很大关系。詹宏磊等^[7]探讨了伤益气雾剂外用时梔子苷的透皮吸收动力学,其考察了体内外试验中梔子苷透皮量及其血药浓度,结果表明,给药后30 min,梔子苷即可透过皮肤角质层,并随着时间的推移透皮量不断增高,时-量回归方程为 $Y = 1.3072X + 3.6104$ ($R^2 = 0.9645$)。6 h累积透皮量占给药量的(63.65 ± 16.04)%。万娜等^[8]以大鼠在体鼻循环法为实验模型,研究表明:梔子苷溶液鼻黏膜的吸收机制为被动扩散,吸收符合一级动力学特点,吸收速率常数 K 为 4.20×10^{-3} 。

由于透皮吸收会受到很多因素的影响,如药物成分性质、基质性质、药物浓度、给药面积、不同的动物皮肤及皮肤角质层贮库作用等等,因此,有关中药透皮吸收的研究,还需不断完善。

1.2 胃肠道给药吸收

系统文献检索表明,有关梔子中环烯醚萜类化合物的肠吸收研究主要集中于在体肠灌流模型方面。如张倩怡等^[9]研究了梔子苷的油水分分配系数和小肠吸收动力学,结果表明:梔子苷的吸收较差(油水分分配系数 $P = 0.1077$, $\lg P = -0.9678$),质量浓度为0.2, 0.8, 2 g · L⁻¹的梔子提取物(分别含梔子苷0.078, 0.311, 0.780 g · L⁻¹)吸收速率常数分别为(0.125 ± 0.012), (0.058 ± 0.004), (0.034 ± 0.008) h⁻¹,其在大鼠小肠的吸收速率随浓度的增加而减小,提示药物的吸收机制除了被动扩散外,可能还有主动转运或易化扩散等。

杜先华等^[10]研究发现:梔子苷在一定浓度范围内(20 ~ 120 mg · L⁻¹),大鼠小肠吸收速率常数 K 无变化,其吸收呈一级动力学过程,为被动扩散。翟永松等^[11]经研究益智方中三七总皂苷对梔子提取物中梔子苷肠吸收的影响发现,单味组在低、中、高3个浓度吸收速率常数 K 不同(分别为0.166, 0.135, 0.080 h⁻¹),且随着浓度的升高 K 减小,配伍组梔子苷的 K (0.145, 0.112, 0.066 h⁻¹)较单味组有所降低,说明PNS的存在影响了梔子苷的吸收,进一步说明梔子苷存在主动吸收的可能;单味组与配伍组均随着浓度的升高,吸收速率常数 K 明显降低,其原因可能是梔子苷在肠循环液中浓度不同而造成肠吸收动力学的差异。因此,应将药物浓度作为一个主要参数,并结合药物在肠道内的折算浓度,来进行有关在体肠灌流模型的研究,这样才能使动物在体肠吸收模型更客观地反映制剂在体内的真实吸收情况。

杜守颖等^[12]采用大鼠在体肠吸收模型考察了不同配伍条件下梔子提取物有效成分梔子苷的肠吸收情况,结果发现梔子提取物质量浓度为0.8 g · L⁻¹(含梔子苷0.311 g · L⁻¹)时梔子苷吸收速率常数为(0.055 ± 0.006) h⁻¹(以梔子苷计),梔子提取物分别与艾片、郁金、麝香配伍时吸收速率常数分别为(0.072 ± 0.010), (0.060 ± 0.001), (0.066 ± 0.008) h⁻¹,合方后吸收速率常数为(0.076 ± 0.011) h⁻¹,单味梔子组与复方组的吸收速率常数间有显著性差异,说明复方给药时可以显著促进梔子提取物中梔子苷的肠吸收。

以上研究表明梔子苷在整个肠段均有吸收,无特定吸收部位,具有广泛的吸收窗,适合制备成口服缓、控释制剂。因此,将梔子苷开发成口服缓、控释制剂,使药物在胃肠道缓慢释放,有利于提高梔子苷的生物利用度。在此基础上,可以比较梔子苷单体和复方的肠吸收情况,以期探讨中药复方用药与单味用药的吸收差异,从而从吸收角度来说明中药复方用药的合理性。本实验室比较研究了梔子苷单体和复方黄连解毒汤给药在大鼠体内的药代动力学特点^[13],结果发现,在灌胃给药时,复方中的梔子苷比单体梔子苷的达峰时间长,消除速率慢,吸收量大,这可能是由于梔子苷在复方黄连解毒汤中与其他有效成分在吸收上产生了协同作用所致,但其具体原因有

待于进一步分析。

2 体内代谢

2.1 体内药物代谢动力学

栀子苷为栀子中起保肝利胆作用的主要活性成分,但其静脉注射无药效,只有口服或十二指肠给药时才有疗效;同时,栀子苷在动物肠道菌群的作用下会水解为京尼平,即栀子苷元,是体内发挥药效作用的主要形式,而在小鼠肝组织匀浆中却无法水解。由此推测,栀子苷并没有直接的药效,而是在肠道中转化为京尼平后,才能发挥药效,见图4。

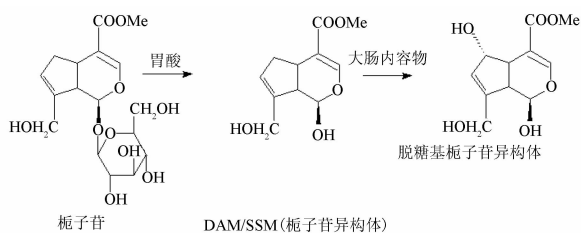


图4 栀子苷在大鼠胃酸及大肠内容物中的代谢途径

Fig. 4 The metabolic pathway of geniposide in rat gastric acid and colonic contents

Hou 等^[14]研究了京尼平和栀子苷在体内的药物代谢动力学,结果表明小鼠口服京尼平后,在血浆中可检测到代谢物为京尼平硫酸盐,但是未检测到京尼平和栀子苷,说明京尼平经胃肠道代谢后,会很快转化为硫酸盐代谢形式。同时,经研究发现该类化合物在体内存在多峰现象,说明其在体内可能存在肝肠循环。另有研究表明,口服给药时,栀子水提物的吸收明显优于京尼平,可能是由于水提物的主要成分栀子苷在胃肠道中分散较好,被肠道微生物分解成京尼平后,较易通过肠上皮细胞渗透吸收^[15]。

2.2 肠道微生物菌群代谢

中药研究的热点是天然中草药的有效成分及其在体内的代谢转化,而其体内代谢与肠道微生物菌群密切相关。某些临床常用药物,只有经过肠道内菌群的代谢转化,才能释放出活性前体药物,从而发挥疗效,见图5。

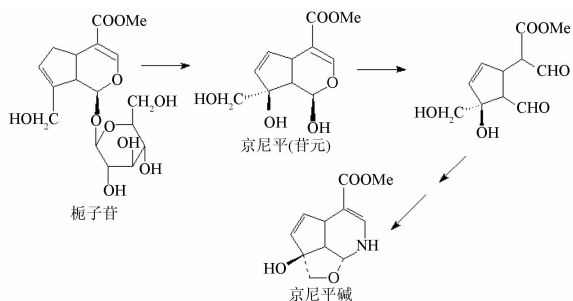


图5 栀子苷人肠内菌代谢途径

Fig. 5 The metabolic pathway of geniposide in human intestinal bacteria

Yukio Kawata^[16]筛选健康人体新鲜粪便中的25种细菌,在栀子苷和NH₄Cl存在下厌氧环境中培养,反应后经分析,确定产物中含有京尼平、栀子苷元及2个新化合物 genipinine 及 gardenine,说明栀子苷类化合物在肠道菌群作用下会分解为活性物质苷元。Yim 等^[17]研究了人体肠道菌群将栀子苷代谢为其活性物质的活力,结果表明年龄和性别对代谢活力的影响不明显,但是个体间栀子苷的代谢活力仍然有很大差异,说明栀子苷在体内的代谢存在明显的个体差异,因此临床给药时,应考虑个体化给药方案。

近年来,肠道正常微生物菌群的代谢研究已经进入细胞水平和分子水平,其参与了人体的生理、生化、病理和药理等过程^[18]。微生物有强大的分解转化物质的能力,并能产生丰富的次生代谢物。中药有效成分在微生物菌群中可能会直接代谢转化为新的化合物,也可能和微生物的次生代谢物结合而形成新的化合物,从而发挥药效,具体的代谢转化过程及机制还有待研究,因此研究中药有效成分肠道菌群的代谢很有前景。

2.3 肝脏中酶的代谢

近年来,中药制剂不良反应报道的增多已经引起了学者对药物肝毒性的关注,但是目前有关栀子苷对动物肝微粒体P450酶活性影响的报道还较少见。

栀子苷是栀子肝毒性的主要物质基础。杨洪军等^[15]研究显示:栀子苷具有保肝解毒、抗氧化等活性,但是大剂量栀子苷则具有明显的肝毒性。因此,有必要进行栀子苷的肝保护和肝毒性相关性研究。另外,栀子苷在肠道内水解成京尼平(genipin),京尼平在栀子苷肝保护和肝毒性2种效应中的意义,也需要进一步研究。

周淑娟等^[19]研究了大鼠的肝脏指数、肝功能及肝脏微粒体中CYP3A2在酶活性方面的影响,实验采用紫外分光光度法测定大鼠肝微粒体细胞色素CYP3A2的含量并通过红霉素N-去甲基反应来评价酶活性,拟探讨有关栀子苷肝毒性的作用机制。该实验从栀子苷对大鼠肝微粒体CYP酶活性的影响方面开展研究,以期据栀子苷与动物肝微粒体细胞色素CYP3A2相互作用寻找肝保护和肝毒性的物质基础,为栀子及其在中成药中合理应用提供实验依据。

Teruaki Akao等在雌性大鼠肝匀浆中加入KCl及栀子苷,并将这些物质在pH 7.2的磷酸钾缓冲液中进行培养,检测不到京尼平,说明栀子苷并没有分解,推测栀子苷很可能不为肝脏中的酶所分解转化^[20]。

3 栀子中环烯醚萜类化合物对酶活性的影响

3.1 栀子中环烯醚萜类化合物对代谢酶活性的影响

3.1.1 栀子苷对代谢酶活性的影响 栀子苷能选择性抑制细胞色素P₄₅₀(Cyt P₄₅₀),从而阻止CCl₄在肝微粒体内的代谢活化;同样,栀子苷也能抑制信使RNA(mRNA)中糖原磷酸化酶和葡萄糖-6-磷酸酶的表达,并降低免疫反应蛋白水平和酶活性^[21]。有研究通过建立体外培养的人脐静脉内皮细



胞 (HUVEC) 氧化应激损伤模型, 来研究栀子苷的抗氧化活性, 结果发现栀子苷具有较强的抗氧化能力及内皮细胞保护作用^[22], 推测它可以明显提高 H_2O_2 损伤的内皮细胞的存活率, 增强细胞内超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、一氧化氮合酶 (NOS) 活性, 降低细胞内活性氧簇 (ROS) 水平, 减少 H_2O_2 , 从而恢复血管内皮细胞增殖。

栀子苷能明显地抑制正常小鼠肝微粒体内的 CYP4502E, 并能增强肝脏内谷胱甘肽还原酶 (GR) 及谷胱甘肽-S-转移酶活性, 从而对小鼠 CCl_4 急性肝损伤具有保护作用; 同时, 栀子苷能显著地降低胰淀粉酶的活性, 其酶解产物京尼平增加胰胆流量的作用最强, 但持续时间较短。

3.1.2 京尼平对代谢酶活性的影响 京尼平能促进一氧化氮合成酶 (eNOS) 磷酸化, 其抑制内皮细胞胞吐的机制与激活 eNOS 的活化和 NO 的产生有关。Mikami 等^[23] 研究了京尼平的利胆作用, 发现京尼平能增加胆汁流量和胆汁排泄的谷胱甘肽含量; 同时, 京尼平能刺激多药耐药蛋白 (MRP2) 插入胆汁小管膜, 增加谷胱甘肽含量, 从而促进胆汁分泌^[24]。

口服京尼平 1 周可以减弱憋尿造成的肝脏细胞间吸附因子 1 蛋白的表达, 降低白血球 NADPH 氧化酶的活化, 减缓血浆谷草转氨酶 (AST) 的增加等现象。同时, 有经研究发现京尼平对 D-半乳糖胺/脂多糖诱导的肝损伤具有一定的保护作用, 可能与其抗氧化、抗凋亡和抑制细胞核因子 κ b (NF- κ b) 的核移位和核磷酸化表达相关。

3.2 栀子中环烯醚萜类化合物对其他酶系活性影响

近年来, 有关栀子中环烯醚萜类化合物的药理作用机制研究已有很多, 主要集中于细胞和分子水平。Kuo 等^[26] 研究了栀子苷的解毒机制, 结果证实, 栀子苷是通过 MEK 途径发挥作用, 并通过增加血清谷胱甘肽-S-芳香基转移酶 M1 (GSTM1) 和血清谷胱甘肽-S-芳香基转移酶 M2 (GSTM2) 的转录来诱导血清谷胱甘肽-S-芳香基转移酶 (GST) 发挥解毒作用。Kim 等^[26] 研究了京尼平促进肝癌细胞凋亡的机制, 结果表明这一机制是经由蛋白二硫化物还原酶 (NADPH) 介导的, 其能促进 Jun 氨基末端激酶下游区 (JNK) 细胞表达; 同样, 栀子苷对 H_2O_2 诱导的缺氧 PC12 细胞的神经保护作用主要是通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 信号转导途径完成^[27]。

Wu 等^[21] 研究发现, 栀子苷能调节糖尿病大鼠的血糖平衡, 机制可能是抑制磷酸甘油酸酯和葡萄糖-6-磷酸酶的活性。Liu 等^[28] 用 PC12 细胞研究了栀子苷的抗氧化机制, 结果发现它能通过激活 PC12 细胞中由促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号途径介导的 RSK 基因编码的核糖体 S6 蛋白激酶 (P90RSK) 来调节血红素加氧酶 1 (HO-1) 和 B 细胞淋巴瘤的表达。

有研究表明, 5-乙酰基栀子苷比栀子苷具有更好的化学预防作用, 其能通过激活 II 相酶系血清谷胱甘肽-S-芳香基转移酶 (GST) 和 GSH 过氧化物酶^[29] 来减少 DNA 损伤和由黄曲霉毒素 B1 (AFB1) 诱导的肝癌。5-乙酰基栀子苷还可以

通过抑制间质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 蛋白的表达, 细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2) 的磷酸化来抑制癌细胞迁移^[30]。同时, 5-乙酰基栀子苷能通过促进鞘磷脂酶/神经生长因子/p75 和下游区信号的转录来诱导 C6 神经胶质瘤细胞凋亡, 促进促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 介导神经生长因子合成^[31]。

4 结语与展望

现代研究表明, 栀子苷为栀子起保肝利胆作用的主要活性成分, 但是由于其必须经过肠道菌群水解为京尼平后才能发挥药理作用, 限制了栀子苷只能制成口服或经十二指肠给药的制剂, 却无法开发其注射制剂; 且栀子苷肠道代谢为京尼平存在个体差异, 若以京尼平给药, 可避免代谢的个体差异, 则可制成不同给药途径的制剂。

在中药复方制剂中, 很多以栀子苷类化合物作为药效成分, 但目前国内外对这类化合物的体内药效物质基础和特定疾病状态下的入血成分情况的研究还有待深入。

吸收是口服药物能够发挥疗效的关键, 了解药物的体内吸收过程和机制, 可减少剂型设计的盲目性。通常吸收窗较长的药物是制备缓、控释制剂的良好候选药物, 而有特定吸收部位的药物适宜制成胃肠道滞留型定位释药系统^[10]。栀子中环烯醚萜类化合物, 作为传统中药栀子的主要活性成分, 已被许多制剂确定为质量控制指标^[15], 因此有必要了解栀子中环烯醚萜类化合物的体内过程及与体内酶系的相互作用, 进一步丰富其体内外分析方法, 对于了解其作用机制、指导临床合理用药、指导剂型改革和新药研究设计、提高中成药的质量和疗效具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 那莎, 郭国田. 栀子及其有效成分药理研究进展[J]. 中国中医药信息志, 2005, 12(1): 90.
- [2] 刘晓棠, 赵伯涛, 张玖, 等. 栀子的综合开发与利用[J]. 中国野生植物资源, 2008, 27(1): 19.
- [3] 董天骄, 崔元璐, 田俊生, 等. 天然环烯醚萜类化合物研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(1): 185.
- [4] 倪慧艳, 张朝晖, 傅海珍. 中药栀子的研究与开发概述[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(7): 538.
- [5] 石召华, 熊富良, 黄志军, 等. 促渗剂对小儿牛黄退热巴布贴中栀子苷透皮吸收的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(18): 2061.
- [6] 韩建伟, 乔明, 刘新国. 消炎退热贴离子透皮吸收试验[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(7): 52.
- [7] 詹宏磊, 王玉刚, 朱兆云, 等. 彝族药伤益气雾剂中栀子苷透皮吸收的动力学观察[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(3): 413.
- [8] 万娜, 张海燕, 许润春, 等. 栀子苷溶液鼻黏膜吸收规律的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 839.
- [9] 张倩怡, 杜守颖, 陆洋, 等. 栀子提取物中栀子苷油水分分配系数及大鼠肠吸收动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 1840.



- [10] 杜先华,牛欣,冯前进,等. 栀子苷大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 华西药理学杂志,2008,23(5):558.
- [11] 翟永松,杜守颖,陆洋,等. 三七总皂苷对栀子提取物中栀子苷大鼠肠吸收的影响[J]. 中华中医药杂志,2010,25(3):459.
- [12] 杜守颖,张倩怡,陆洋,等. 醒脑静中各味药物及复方对栀子提取物肠吸收的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(3):297.
- [13] 曾明飞,潘林梅,朱华旭,等. 黄连解毒汤中栀子苷在正常及脑缺血大鼠体内药动学研究[J]. 中草药,2010,41(4):617.
- [14] Hou Y C, Tsai S Y, Lai P Y, et al. Metabolism and pharmacokinetics of genipin and geniposide in rats [J]. Food Chem Toxicol,2008,46:2764.
- [15] 杨洪军,付梅红,吴子伦,等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(13):1091.
- [16] Yukio K. Formation of nitrogen-containing metabolites from geniposide and gardenoside by human intestinal bacteria[J]. Planta-Med,1991,57(6):536.
- [17] Yim J S, Kim Y S, Moon S K, et al. Metabolic activities of ginsenoside Rb1, baicalin, glycyrrhizin and geniposide to their bioactive compounds by human intestinal microflora[J]. Biol Pharm Bull,2004,27(10):1580.
- [18] 于维萍,傅春升,钟映莉,等. 栀子中环烯醚萜类化合物的研究概况[J]. 山东中医杂志,2007,26(8):579.
- [19] 周淑娟,李强,刘卫红,等. 栀子苷对大鼠肝指数、肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响[J]. 中医研究,2010,23(3):20.
- [20] Teruaki A. Enzymic studies on the animal and intestinal metabolism of geniposide[J]. Bio Pharm Bull,1994,17(2):1573.
- [21] Wu S Y, Wang G F, Liu Z Q, et al. Effect of geniposide, a hypoglycemic glucoside, on hepatic regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin[J]. Acta Pharmacol Sin,2009,30(12):202.
- [22] 丁嵩涛,刘洪涛,于超,等. 栀子苷对氧化应激损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报,2009,25(6):725.
- [23] Mikami M, Takikawa H. Effect of genipin on the biliary excretion of cholephilic compounds in rats[J]. Hepatol Res,2008,38(6):614.
- [24] Junichi S, Tetsuo M, Hirotohi U, et al. Genipin enhances Mrp2 (Abcc2)-mediated bile formation and organic anion transport in rat liver[J]. Hepatology,2004,39(1):167.
- [25] Kuo W H, Wang C J, Young S C, et al. Differential induction of the expression of GST subunits by geniposide in rat hepatocytes [J]. Pharmacology,2004,70:15.
- [26] Kim B C, Kim H G, Lee S A, et al. Genipin-induced apoptosis in hepatoma cells is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH₂-terminal kinase-dependent activation of mitochondrial pathway[J]. Biochem Pharm,2005,70(9):1398.
- [27] Liu J H, Yin F, Guo L X, et al. Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury : involvement of PI3 kinase signal pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2009,30(2):159.
- [28] Liu J H, Yin F, Zheng X X, et al. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway [J]. Neurochem Int,2007,51(6/7):361.
- [29] Peng C H, Huang C N, Wang C J, et al. The anti-tumor effect and mechanisms of action of penta-acetyl geniposide[J]. Current Cancer Drug Targets,2005,5:299.
- [30] Huang H P, Shih Y W, Wu C H, et al. Inhibitory effect of penta-acetyl geniposide on C6 glioma cells metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2 expression involved in both the PI3K and ERK signaling pathways[J]. Chem Biol Interact, 2009,181(1):8.
- [31] Peng C H, Huang C N, Hsu S P, et al. Penta-acetyl geniposide-induced apoptosis involving transcription of NGF/p75 via MAPK-mediated AP-1 activation in C6 glioma cells [J]. Toxicology, 2007(238):130.

Process of iridoids in gardenia and its effect on relevant enzymes *in vivo*

ZHANG Yan, ZHU Huaxu, GUO Liwei*

(Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Compound Separation Program, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] To introduces the body process of iridoid in gardenia and effect of biological activity of enzymes systematically and discusses the mechanism of these compounds on the basis of the domestic and foreign recent literatures. It also provides a literature basis for the instruction of rational clinical prescription, reform of dosage forms, and development and utilization.

[Key words] gardenia; iridoids; absorption; metabolism; biological activity of enzymes

doi:10.4268/cjmm20120302