



# 枳实中黄酮成分及其提取物大鼠肠吸收特性研究

辛然<sup>1,2</sup>, 陈彦<sup>1,2\*</sup>, 贾晓斌<sup>1</sup>, 谭晓斌<sup>1</sup>, 王晋艳<sup>1,2</sup>

(1. 江苏省中医药研究院 中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局中药口服制剂释药系统重点研究室, 江苏南京 210028;  
2. 江苏大学 药学院, 江苏 镇江 212013)

**[摘要]** 目的: 考察枳实中 3 种活性黄酮成分柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷及枳实提取物在大鼠肠道的吸收特性。方法: 采用大鼠肠灌注模型和肠道酶共孵育实验研究各成分及提取物在大鼠肠道的吸收代谢特性, 同时测定各成分的表观油水分配系数。结果: 柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷及枳实提取物在大鼠肠道的有效渗透系数  $P_{eff}$  值均较小, 柚皮苷在 0.140 ~ 0.252, 橙皮苷在 0.156 ~ 0.268, 新橙皮苷在 0.154 ~ 0.285, 化合物在不同肠段中的  $P_{eff}$  值无显著差异, 不同浓度间的  $P_{eff}$  值也无显著差异; 相同浓度下, 枳实提取物中各成分的  $P_{eff}$  值高于相应单一成分。各成分与肠道酶共孵育均未检测到代谢物。测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的表观油水分配系数  $P$  分别为 0.36, 0.40, 0.48, 且 pH 对其影响不大。结论: 柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷在大鼠肠道的渗透性较差是其吸收差的一个重要原因; 枳实提取物中各成分较相应单一成分在大鼠肠道的吸收有提高, 表明可能存在成分间的相互作用促进其吸收。

**[关键词]** 枳实; 黄酮成分; 提取物; 吸收; 大鼠肠灌注; 肠道酶; 表观油水分配系数

枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果, 具有破气散痞, 化痰消积的作用。枳实含有较多黄酮类成分, 其中柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷为其主要活性成分, 具有抑制平滑肌收缩作用<sup>[1]</sup>。目前国内学者对这 3 种黄酮成分的药代动力学研究多集中在血药浓度和代谢产物的测定, 及入血后代谢排泄途径的研究<sup>[2-3]</sup>, 而其口服后在肠道吸收情况研究较少。枳实药材的临床应用多以提取物或复方配伍口服使用, 但枳实提取物的肠道吸收情况未见报道; 测定药物的表观油水分配系数 ( $P$ ) 对研究其体内过程及剂型设计具有重要意义, 但未见有对这 3 种黄酮成分油水分配系数测定的报道。因此, 本实验采用大鼠在体单向肠灌注模型和肠道酶共孵育模型, 并结合表观油水分配系数的测定, 探讨了枳实中这 3 种黄酮成分和提取物中相应成分在肠道中的吸收代谢情况, 为阐明枳实中有效成分的体内过程, 提高药物的生物利用度, 设计适宜的现代剂型提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Waters AcQuity™ 超高效液相色谱仪 (二元泵, DAD 检测器); 恒流泵 PHD 2000 Infuse/withdraw pump (美国 Harvard Apparatus 公司); 分析天平, 320 型 pH 计 (Mettler-Toledo 分析仪器有限公司); TGL-16G Anke 离心机 (上海安亭科学仪器厂); HH-60 数显恒温搅拌循环水箱 (常州国华仪器厂); 数显组织匀浆机 (德国 IKA); SHZ-82 气浴恒温振荡器 (金坛双捷实验仪器厂); Millipore 纯水机 (Millipore, Bedford, MA, 美国)。

### 1.2 试药

柚皮苷 (批号 110722-200616)、橙皮苷 (批号 110721-200613) 购自中国药品生物制品检定所; 新橙皮苷 (批号 08110237, 纯度 > 98%) 购自上海顺勃生物工程有限公司; 枳实饮片 (批号 080501) 购自河北省安国市药都集团茗都中药饮片有限公司; 鞣鞣酮 (批号 060711513, 纯度 > 98%) 购自浙江仙居县化工药剂厂。乙腈、磷酸、三乙胺 (Merck) 为色谱纯, 水为纯净水, 其他试剂均为分析纯。Hank's 平衡盐溶液 (简称 HBSS 溶液), 配制方法<sup>[4]</sup>: 称取  $\text{NaHCO}_3$  0.37 g, HEPES 5.96 g,  $D$ -Glucose 4.5 g,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.185 g,  $\text{MgSO}_4$  0.1 g, KCl 0.4 g, NaCl 8 g,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.06 g,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  0.05 g, 加水稀释至

**[稿件编号]** 20091014003

**[基金项目]** 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项 (06-07ZP18); 江苏省中医药领军人才项目 (2009)

**[通信作者]** \* 陈彦, Tel: (025) 85637809, E-mail: ychen202@yahoo.com.cn

**[作者简介]** 辛然, 硕士研究生, E-mail: xxr185@126.com

1 000 mL,用 5 mol · L<sup>-1</sup> NaOH 调节 pH 7.4。

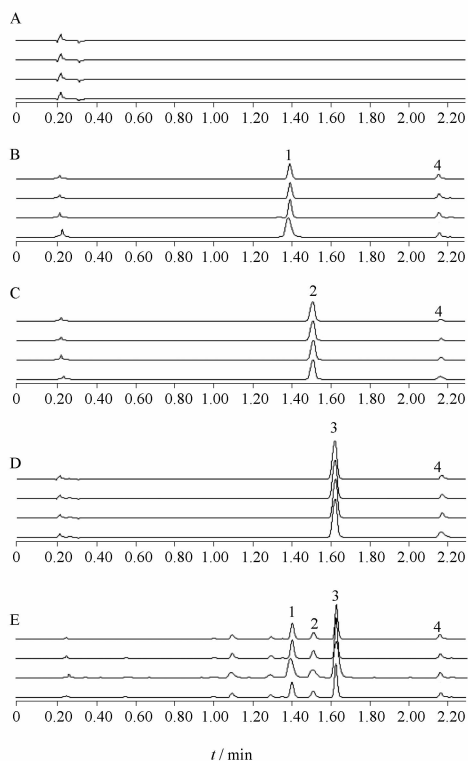
### 1.3 动物

雄性 SD 大鼠(150 ~ 170 d),体重 250 ~ 300 g,由中国科学院上海实验动物中心提供,许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

BEH C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 50 mm,1.7 μm);流动相乙腈-磷酸三乙胺水溶液(磷酸三乙胺 0.045%:0.06%),梯度洗脱,0 ~ 0.8 min 乙腈 15% ~ 22%,0.8 ~ 1.0 min 乙腈 22% ~ 22%,1.0 ~ 1.5 min 乙腈 22% ~ 35%,1.5 ~ 2.0 min 乙腈 35% ~ 70%,2.0 ~ 2.3 min 乙腈 70% ~ 90%;柱温 35 °C;流速 0.4 mL · min<sup>-1</sup>;进样量 5 μL;检测波长待测药物为 284 nm,内标物为 245 nm。色谱图见图 1。



1. 柚皮苷;2. 橙皮苷;3. 新橙皮苷;4. 皂苷内标;每个图中从下到上依次为十二指肠、空肠、回肠、结肠样品。

图 1 空白(A)、柚皮苷(B)、橙皮苷(C)、新橙皮苷(D)和枳实提取物(E)肠灌流液的 UPLC 图

### 2.2 方法学考察

精密吸取柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷储备液适

量,置于同一量瓶中,用 HBSS 溶液分别稀释成 0.625,1.25,5,10,20,60,120 μmol · L<sup>-1</sup> 的系列标准溶液。取上述各溶液 400 μL,加入 100 μL 内标溶液,混合离心后取上清液进样,以浓度(μmol · L<sup>-1</sup>)为横坐标,药物与内标峰面积比值为纵坐标,进行线性回归。得回归方程,柚皮苷  $Y = 0.0413X + 0.0035$  ( $r = 0.9999$ ),橙皮苷  $Y = 0.0501X + 0.007$  ( $r = 0.9999$ ),新橙皮苷  $Y = 0.0489X + 0.0022$  ( $r = 0.9998$ ),表明各药物在 0.625 ~ 120 μmol · L<sup>-1</sup> 线性均良好。取 HBSS 溶液进行肠灌注 2 h,得空白肠灌注液,以空白肠灌注液配制浓度为 20 μmol · L<sup>-1</sup> 的药物 HBSS 溶液,置于 37 °C 恒温水浴中 12 h,分别于 0,1,2,3,4,8,12 h 取样分析,比较放置前后峰面积变化,测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷峰面积的 RSD 分别为 0.39%,0.41%,0.37%,表明 3 种药物在肠灌注液中 12 h 内基本稳定。测得 3 个药物高(100 μmol · L<sup>-1</sup>)、中(50 μmol · L<sup>-1</sup>)、低(20 μmol · L<sup>-1</sup>) 3 种浓度的回收率均在 98% ~ 102% ( $n = 6$ )。日内、日间精密度良好,RSD 均小于 1.5% ( $n = 5$ )。

### 2.3 单一成分和提取物大鼠在体肠灌注试验

#### 2.3.1 溶液的配制 单一成分供试液的配制:

精密称取柚皮苷对照品 11.61 mg,橙皮苷对照品 12.21 mg,新橙皮苷对照品 12.21 mg,分别至 2 mL 量瓶中,加二甲亚砜溶解并定容,摇匀,得药物浓度均为 10 mmol · L<sup>-1</sup> 的储备液,精密吸取各储备液适量,用 37 °C 的 HBSS 溶液稀释定容,每个成分都配制成浓度分别为 20,50,100 μmol · L<sup>-1</sup> 的 3 份供试液。

#### 皂苷内标溶液的配制:

精密称取皂苷 14.4 mg,加乙腈溶解定容至 5 mL,即配制成 10 mmol · L<sup>-1</sup> 的储备液。精密吸取皂苷储备液 0.1 mL,加入乙腈定容至 10 mL,混均,即为 100 μmol · L<sup>-1</sup> 内标液。

#### 枳实提取物供试液制备:

称取枳实药材 100 g,加入 1 200 mL 蒸馏水加热回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,浓缩至 200 mL,加入乙醇沉淀,至含醇量为 70%,静置 24 h,抽滤,滤液浓缩至 100 mL,即得每 1 mL 含 1 g 枳实药材的提取物(含柚皮苷 9.27%,橙皮苷 1.81%,新橙皮苷 12.13%)。精密吸取枳实提取物适量,用 37 °C 的 HBSS 溶液稀释定容,配制 9 份提取物供试液,使提取物供试液中含有的待测成分浓度与相应单一成分供试液浓度相同。

#### 2.3.2 动物实验 大鼠禁食 18 h,肌肉注射



50% 乌拉坦溶液麻醉 ( $2.3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 打开腹腔, 分别在十二指肠、空肠、回肠、结肠 4 个肠段两端插管结扎, 每段肠段长约 10 cm, 用生理盐水浸润的纱布覆盖切口以保湿, 用  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  恒温的生理盐水以  $5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速将肠内容物冲洗干净后换含药 HBSS 溶液, 以  $0.15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  的流速灌流, 进口管以  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  循环水水浴保持灌注温度恒定, 平衡 50 min 后, 每隔 30 min 分段收集灌流液, 并精确称定灌流液质量, 实验结束后, 测量各肠段长度。

**2.3.3 数据分析** 精密吸取灌流液  $400 \text{ } \mu\text{L}$ , 加入  $100 \text{ } \mu\text{L}$  内标溶液, 混匀,  $14\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min 后, 取上清液注入 UPLC 分析。采用重量法<sup>[5]</sup> 计算

药物的有效渗透系数  $P_{\text{eff}} = (1 - c_m/c_o)/(4Gz)$ , 式中  $c_o$  和  $c_m$  代表进口浓度和出口浓度,  $Gz$  (Graetz) 值为一个测量因素, 对流速、小肠长度等因素进行修正。

**2.3.4 大鼠肠灌流实验** 3 种黄酮成分和提取物中相应成分在不同肠段的有效渗透系数 ( $P_{\text{eff}}$ ) 结果见表 1~3。柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷单体在肠道的  $P_{\text{eff}}$  均较小, 经 SPSS 13.0 统计软件分析, 单一化合物不同肠段的  $P_{\text{eff}}$  值两两比较均无显著性差异, 且高、中、低 3 个浓度的  $P_{\text{eff}}$  值两两比较亦无显著性差异; 而同肠段同浓度下, 提取物中成分比相应单一成分的  $P_{\text{eff}}$  值均有一定提高, 其中十二指肠、空肠、回肠有显著提高。

表 1 不同浓度柚皮苷及提取物中柚皮苷在大鼠不同肠段的  $P_{\text{eff}}$  ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	十二指肠	空肠	回肠	结肠
柚皮苷	20	$0.179 \pm 0.06$	$0.159 \pm 0.02$	$0.143 \pm 0.03$	$0.184 \pm 0.09$
	50	$0.172 \pm 0.04$	$0.165 \pm 0.03$	$0.140 \pm 0.02$	$0.185 \pm 0.07$
	100	$0.181 \pm 0.06$	$0.153 \pm 0.04$	$0.151 \pm 0.03$	$0.191 \pm 0.07$
提取物	20	$0.252 \pm 0.09^{1)}$	$0.223 \pm 0.09^{1)}$	$0.190 \pm 0.10^{1)}$	$0.210 \pm 0.07$
	50	$0.241 \pm 0.03^{1)}$	$0.213 \pm 0.07$	$0.189 \pm 0.04^{1)}$	$0.208 \pm 0.09$
	100	$0.247 \pm 0.05^{1)}$	$0.218 \pm 0.06^{1)}$	$0.196 \pm 0.09^{1)}$	$0.217 \pm 0.03$

注: 柚皮苷与提取物中同浓度柚皮苷比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 2 不同浓度橙皮苷及提取物中橙皮苷在大鼠不同肠段的  $P_{\text{eff}}$  ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	十二指肠	空肠	回肠	结肠
橙皮苷	20	$0.175 \pm 0.02$	$0.159 \pm 0.04$	$0.167 \pm 0.05$	$0.156 \pm 0.07$
	50	$0.180 \pm 0.06$	$0.160 \pm 0.07$	$0.171 \pm 0.03$	$0.163 \pm 0.10$
	100	$0.188 \pm 0.06$	$0.168 \pm 0.03$	$0.156 \pm 0.11$	$0.167 \pm 0.05$
提取物	20	$0.254 \pm 0.06^{1)}$	$0.233 \pm 0.03^{1)}$	$0.218 \pm 0.09^{1)}$	$0.181 \pm 0.08$
	50	$0.259 \pm 0.04^{1)}$	$0.237 \pm 0.06^{1)}$	$0.209 \pm 0.06^{1)}$	$0.185 \pm 0.09$
	100	$0.268 \pm 0.05^{1)}$	$0.245 \pm 0.02^{1)}$	$0.211 \pm 0.08^{1)}$	$0.186 \pm 0.12$

注: 橙皮苷与提取物中同浓度橙皮苷比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 3 不同浓度新橙皮苷及提取物中新橙皮苷在大鼠不同肠段的  $P_{\text{eff}}$  ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	十二指肠	空肠	回肠	结肠
新橙皮苷	20	$0.184 \pm 0.07$	$0.160 \pm 0.03$	$0.157 \pm 0.06$	$0.179 \pm 0.10$
	50	$0.192 \pm 0.03$	$0.168 \pm 0.10$	$0.149 \pm 0.05$	$0.184 \pm 0.08$
	100	$0.190 \pm 0.02$	$0.165 \pm 0.09$	$0.154 \pm 0.03$	$0.188 \pm 0.05$
提取物	20	$0.283 \pm 0.01^{1)}$	$0.236 \pm 0.07^{1)}$	$0.207 \pm 0.07^{1)}$	$0.207 \pm 0.05$
	50	$0.285 \pm 0.09^{1)}$	$0.230 \pm 0.05^{1)}$	$0.213 \pm 0.04^{1)}$	$0.200 \pm 0.11$
	100	$0.271 \pm 0.02^{1)}$	$0.235 \pm 0.04^{1)}$	$0.208 \pm 0.06^{1)}$	$0.191 \pm 0.03$

注: 新橙皮苷与提取物中同浓度新橙皮苷比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 2.4 药物与肠道酶共孵育实验<sup>[6]</sup>

**2.4.1 肠道酶溶液制备** 大鼠禁食 18 h 后麻醉, 打开腹腔, 剪下小肠, 立刻放入  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  生理盐水中, 快速用

生理盐水将肠道冲洗干净, 横向剖开小肠, 用钝器将小肠内壁黏膜刮下放入  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  HBSS 溶液中, 用匀浆机将刮下的组织匀浆, 即得肠道酶混悬 HBSS 溶液。



**2.4.2 药物与肠道酶共孵育** 在新鲜配制的肠道酶溶液中加入药物,配制成药物浓度为  $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的肠道酶 HBSS 溶液,置于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  恒温水浴中孵育 12 h,分别于 0,1,2,3,4,6,8,12 h 取样,按 2.1.1 项下色谱条件进行 UPLC 分析,比较放置前后峰面积变化及有无代谢物产生。结果柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷与肠道酶共孵育 12 h 均未检测到代谢物产生,各成分峰面积 RSD 分别为 5.48%,3.65%,4.34%。

### 2.5 表观油水分配系数的测定<sup>[7]</sup>

**2.5.1 溶液配制** 按《中国药典》2005 年版二部附录,配制 pH 分别为 2.0,2.5,5.0,5.8,6.8,7.4,8.0,9.0 的磷酸盐缓冲溶液,配制  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液,经测定 pH 1.2。

**2.5.2 表观油水分配系数的测定** 取各成分适量,分别溶解于水饱和的正辛醇中,得各成分的正辛醇溶液,精密量取 0.4 mL 该溶液置于 50 mL 具塞锥形瓶中,再分别加入正辛醇饱和的水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 2.0,2.5,5.0,5.8,6.8,7.4,8.0,9.0 磷酸盐缓冲液 5 mL,放入气浴振荡器中,于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  振摇 24 h,取出,以  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取下层水溶液进样;将各成分的正辛醇溶液用甲醇稀释 100 倍,取  $5 \mu\text{L}$  进样,按外标法以峰面积计算各药物的浓度,进而计算分配系数,  $P = (\rho\nu - \rho_w\nu_w) / \rho_w\nu_w$ , 式中  $\rho$  为药物在正辛醇中的初始浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  $\nu$  为被水饱和的正辛醇体积 (0.4 mL);  $\rho_w$  为药物分配平衡时在水相中测得的药物浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ),  $\nu_w$  为水相体积 (5 mL)。柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷在正辛醇-水中的分配系数分别为 0.36 ( $\log P = -0.44$ ), 0.40 ( $\log P = -0.39$ ), 0.48 ( $\log P = -0.31$ ), 在不同 pH 溶液中表观油水分配系数见图 2。

### 3 讨论

通过考察各成分在大鼠不同肠段吸收情况发现,各成分在整个肠段均有一定程度的吸收,但  $P_{\text{eff}}$  值远远小于 1,可认为各成分口服吸收均较差<sup>[8]</sup>。文献报道<sup>[9]</sup>,柚皮苷等柑橘属植物中的黄酮苷成分多为 P-糖蛋白等外排泵的底物,这可能是各成分渗透性差的原因之一。在单一成分肠吸收实验中,不同肠段药物的吸收无显著差异,且不同浓度的  $P_{\text{eff}}$  值也无显著变化,表明在实验浓度范围内,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷在大鼠肠道的吸收可能存在被动扩散形式,且无特异性吸收部位。枳实提取物和单一成分肠吸收比较结果显示,同肠段同浓度下,提取

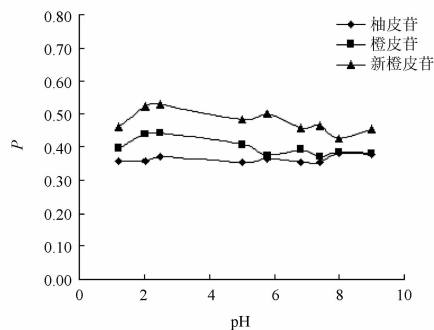


图 2 柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷在不同 pH 的正辛醇-缓冲液中表观油水分配系数

物中各成分的吸收较单一成分的吸收均有增加,其中十二指肠、空肠、回肠增加最为显著,提示枳实提取物中可能存在成分间相互作用而促进了吸收。

药物的油水分配系数、溶解度、相对分子质量等理化性质对药物的肠吸收性能有显著影响。Lipinski<sup>[9]</sup> 提出药物若具有好的吸收和穿透特性应符合“五规则”,即相对分子质量  $< 500$ , 油水分配系数  $< 5$ , 氢键供体数目  $< 5$ , 氢键受体数目  $< 10$ , 若违反 2 条或 2 条以上规则,则化合物就很可能口服生物利用度差或分布代谢差。柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的分子量均大于 500, 氢键供体均大于 5, 氢键受体均大于 10, 仅油水分配系数符合规则,但它们的值均小于 1, 表明化合物亲水性较大,不利于透过生物膜,可推测它们的体内生物利用度均较差,这与大鼠肠灌流研究结果相一致。另外,实验结果表明 pH 对各成分的分配无显著影响,与肠灌流中各成分在肠道内无特异吸收部位的结果相符合。

某些黄酮苷类化合物口服给药后,会被肠道水解酶或肠道菌群代谢成苷元,苷元能进一步转化成葡萄糖醛酸和硫酸结合产物<sup>[10]</sup>。本实验为考察药物在小肠中代谢情况,将药物与肠道酶共孵育,均未检测到代谢产物,这与大鼠在体肠灌流实验无代谢产物的结果相一致。可能由于这 3 种黄酮成分均为双糖苷类化合物,橙皮苷连接的双糖为芸香糖苷,柚皮苷和新橙皮苷连接的双糖为新橙皮糖苷,这两种双糖都不能被肠道中的乳糖酶-根皮苷水解酶 (LPH) 和  $\beta$ -葡萄糖苷酶等完全水解,需在肠道菌作用下才能转化成苷元,进而被吸收代谢。

中药多以复方或提取物的形式给药,复杂体系中的各种成分之间可能存在相互影响,故单一成分



与提取物的吸收情况不尽相同,这提示在研究中药及其复方时,除了考虑单一成分的吸收代谢,更应重视提取物等混合体系整体的吸收代谢情况。此外,许多黄酮苷类化合物在肠道吸收较差,需经过肠道酶或肠道菌群生物转化后才能被吸收<sup>[11]</sup>。因此,研究此类化合物不仅要考察其在肠道中吸收情况,更应关注肠道酶和肠道菌群对化合物的生物转化作用,为阐明其体内过程和设计适宜剂型提供依据。

[参考文献]

[1] 胡盛珊,王大元,邱萍,等. 枳实有效成分的药理活性比较[J]. 中草药,1994,25(8):419.  
[2] Wang Xijun, Tetsuro Sakurai, Chen Xi, et al. Hydrolysis of flavanone glycosides and degradation of the corresponding aglycones from dried immature Citrus fruit by human fecal flora *in vitro*[J]. *Planta Med*, 2000,279: 1148.  
[3] Iris Erlund, Esa Meririnne, Georg Alfthan, et al. Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice[J]. *Hum Nutr Metab*,2001,131: 235.  
[4] 赵艳红,贾晓斌,陈彦,等. 淫羊藿黄酮类化合物的大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国药学杂志,2008,43(3):188.  
[5] 聂淑芳,潘卫三,杨星钢,等. 对大鼠在体单向灌流技术中

重量法的评价[J]. 中国新药杂志,2005,14(10):1176.  
[6] Eun Ju Jeong, Xiaobin Jia, Ming Hu. Disposition of formononetin via enteric recycling: Metablism and excretion in mouse intestinal perfusion and caco-2 cell models[J]. *Mol Pharm*, 2005, 2(4): 319.  
[7] 王亚乐,贾晓斌,陈彦,等. 淫羊藿苷平衡溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. 中华中医药杂志,2008,23(9):777.  
[8] Hu Ming, Gordon L Amidon. Passive and carrier-mediated intestinal absorption components of captopril[J]. *J Pharm Sci*,1988, 77(12):1007.  
[8] Whocely Victor De Castro, Susanne Mertens Talcott, Hartmut Derendorf, et al. Effect of grapefruit juice, naringin, naringenin, and bergamottin on the intestinal carrier-mediated transport of talinolol in rats[J]. *J Agric Food Chem*,2008, 56: 4840.  
[9] Lipinski C A, Lombardof, Dominy B W, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings[J]. *Adv Drug Delivery Rev*,1997, 23: 4.  
[10] 吕鹏,黄晓舞,吕秋军. 黄酮类化合物吸收、分布和代谢的研究进展[J]. 中国中药杂志,2007,32(19):1961.  
[11] H Serra, T Mendes, M R Bronze, et al. Prediction of intestinal absorption and metabolism of pharmacologically active flavones and flavanones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 4009.

## Intestinal absorption properties of flavones and extract of Fructus Aurantii Immaturus in rats

XIN Ran<sup>1,2</sup>, CHEN Yan<sup>1,2\*</sup>, JIA Xiaobin<sup>1</sup>, TAN Xiaobin<sup>1</sup>, WANG Jinyan<sup>1,2</sup>

(1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Key Laboratory of Multi-delivery System of Chinese Materia Medica of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;

2. Department of Pharmaceutics, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the intestinal absorption of naringin, hesperidin, neohesperidin and the extract of Fructus Aurantii Immaturus in rats. **Method:** The rat intestinal perfusion and enzymes incubation models were used, together with the determination of the n-octanol/water partition coefficient of the components( $P$ ). **Result:** In perfusion model, the  $P_{\text{eff}}$  of all components were low, and the  $P_{\text{eff}}$  of naringin, hesperidin and neohesperidin were 0.140-0.252, 0.156-0.268 and 0.154-0.285, respectively. In four different regions of intestine of rat and with different concentration, the  $P_{\text{eff}}$  of the components both had no significant difference, whereas the  $P_{\text{eff}}$  of the extract were higher than the  $P_{\text{eff}}$  of the single component. The metabolite of components was not detected in intestine. The  $P$  of naringin, hesperidin and neohesperidin were 0.36, 0.40 and 0.48, respectively, and the pH of buffer solution had no influence to its distribution coefficient. **Conclusion:** Poor permeation contributed to the poor intestinal absorption of naringin, hesperidin and neohesperidin. The absorption of components in extract were increased, and the results suggest that the extract may enhance the intestinal absorption of the components.

[Key words] Fructus Aurantii Immaturus; flavonoids; extract; absorption; rat intestinal perfusion; intestinal enzymes; apparent oil/water partition coefficient

doi: 10.4268/cjcm20101418

[责任编辑 张宁宁]