

# 黄芩素结构与生物学功能关系研究进展

余诗强<sup>1</sup> 蒋林树<sup>1\*</sup> 熊本海<sup>2</sup>

(1.北京农学院动物科学技术学院,奶牛营养学北京市重点实验室,北京 102206;

2.中国农业科学院北京畜牧兽医研究所,北京 100193)

**摘要:**黄芩素是黄芩中含量最丰富的一种以黄酮类化合物为主效因子的含多种生物活性物质的植物提取物,具有抗菌、抗炎、抗氧化应激和增强免疫力等生物学功能。黄芩素可作为一种天然饲料添加剂用以提高畜禽的免疫水平和生产性能,具有广泛的利用价值和应用前景。本文对黄芩素的代谢途径及其结构与生物学功能的关系进行了阐述和展望,以期为畜禽健康养殖提供参考依据。

**关键词:**黄芩素;构效关系;代谢;生物学活性

**中图分类号:**S816

**文献标识码:**A

**文章编号:**1006-267X(2021)06-3106-09

黄芩素(baicalin, BAI)也称为黄芩黄素、黄芩昔元,主要来源于唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis*),是一种以黄酮类化合物为主效因子的植物提取物,具有抗菌、抗炎、抗氧化应激等作用<sup>[1-3]</sup>。BAI在黄芩中含量丰富,一般黄芩药材中BAI的含量在0.1%~1.5%,优质黄芩中BAI的含量可达到3.89%<sup>[4]</sup>。随着我国饲料端禁用抗生素以及对绿色健康养殖技术研究的不断深入,对天然植物中生物活性物质的研究和应用成为健康营养技术策略的核心环节<sup>[5]</sup>。近年来,现代分子生物学技术和分析技术的发展促进了天然植物中生物活性物质作用途径与机制的研究<sup>[6]</sup>。本文通过解析BAI结构与生物学功能的关系,深入分析BAI的抗菌与免疫调节相关途径与机制,以期为BAI在动物生产中的研究与应用提供理论依据。

## 1 BAI的理化性质与代谢

BAI是从黄芩的干燥根中提取出的主要有效成分,化学名称为5,6,7-三羟基黄酮,其性状为黄色针状结晶,分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$ ,相对分子质量为270.24,易溶于丙酮、醇溶液、醋酸乙酯等,微溶于

氯仿<sup>[7]</sup>,结构式如图1所示。常见BAI提取方法包括酸水解法、浸渍法、超声波提取法和酶解法等<sup>[8]</sup>。研究表明,利用酶解法,以水为提取溶剂,借助于提取原料中不同物质的粒度和溶解度之差,提取总物质中BAI含量可达到63%以上<sup>[9]</sup>。张涛等<sup>[10]</sup>探究发现,在料液比1:22、酶料比2:1的条件下,酶提6h、50℃超声处理20min,BAI的提取率可达到23.122mg/g。

BAI呈弱酸性,进入体内后非离子状态不会被破坏,同时对胃黏膜具有良好的亲和力,大部分可以被其吸收<sup>[11]</sup>。BAI主要经肝脏代谢,少部分经肠道代谢<sup>[12]</sup>。在体外肝匀浆孵育液中进行的代谢试验证明,BAI的代谢途径为脱水、羟基化、脱羟基化、糖基化、葡萄糖醛酸化和甲基化<sup>[13]</sup>,其产生的已知8种代谢产物见图2<sup>[14]</sup>。由于BAI分子具有较大的疏水性,故其以被动扩散的方式进入小肠壁上皮细胞<sup>[15]</sup>。进入肠道后,由肠壁上皮细胞中存在的甲基化酶、葡萄糖醛化酶和硫酸化酶等多种代谢酶作用下进行代谢,同时BAI进入小肠壁上皮细胞后,可经尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸转移酶(UGT)作用转化为黄芩昔,黄芩昔经多药耐

收稿日期:2020-11-23

基金项目:国家自然科学基金(31772629,31802091);北京市现代农业产业技术体系奶牛创新团队

作者简介:余诗强(1996—),男,河南信阳人,硕士研究生,研究方向为反刍动物营养与免疫。E-mail:1406809489@qq.com

\*通信作者:蒋林树,教授,博士生导师,E-mail:jls@bua.edu.cn

药相关蛋白 3(MRP3)转运进入血液,经肠系膜静脉进入肝脏被进一步代谢,其代谢物经血液运输全身<sup>[16]</sup>。GO 功能富集分析结果显示,BAI 在体内的作用靶点主要分布在细胞质、细胞器膜、内质网膜等部位,其与金属离子、阳离子结合可以发挥催化氧化还原酶活性功能,同时参与细胞脂质、羧酸、有机酸代谢和脂肪酸合成等过程<sup>[17]</sup>。研究显示 BAI 进入动物体内后有 35% 转化为黄芩苷,BAI 与黄芩苷具有协同作用,两者可以在体内共同发挥抗炎、抗氧化等生物学功能,由于 BAI 在体内亲脂性高,故其在体内广泛分布并发挥作用<sup>[18]</sup>。

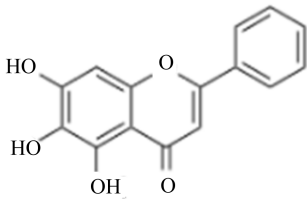


图 1 黄芩素的结构式

Fig.1 Structure of baicalein<sup>[7]</sup>

## 2 BAI 结构与生物学功能的关系

### 2.1 抗菌作用

细菌  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶(EcGUS)在多种内源性和药物性葡萄糖醛酸苷的解偶联中起关键作用,进而调控细菌的生长<sup>[19]</sup>,BAI 结构中的羟基可与 EcGUS 活性位点结合形成氢键发挥抑菌作用,同时分子中的羟基可抑制内皮细胞生长因子产生,达到抑制细菌生长的目的<sup>[20]</sup>。研究证明,BAI 可通过提高细菌细胞膜的通透性、破坏细胞壁完整性、降低菌体酶活性、抑制细菌体内能量生成和核苷酸合成,达到降低金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、白色念球菌(*Candida albicans*)等细菌的致病能力<sup>[21-23]</sup>。Chen 等<sup>[24]</sup>研究发现,BAI 可以阻止细菌生物膜的形成并破坏生物膜,减少葡萄球菌肠毒素 A 和  $\alpha$ -溶血素的产生,达到抑制金黄色葡萄球菌的生长繁殖,并抑制群体感应系统。BAI 是控制食源性病原体的潜在抗菌剂,其可以抑制肠出血性大肠杆菌产生志贺毒素 Stx1 和 Stx2,减少细胞毒性,保护机体健康<sup>[1]</sup>。同样,80 mg/L BAI 可以显著抑制大肠杆菌生物膜的形成,通过

在大肠杆菌生物膜合成前干扰多糖细胞间黏附素(PIA)的合成起到抑菌作用<sup>[25]</sup>。

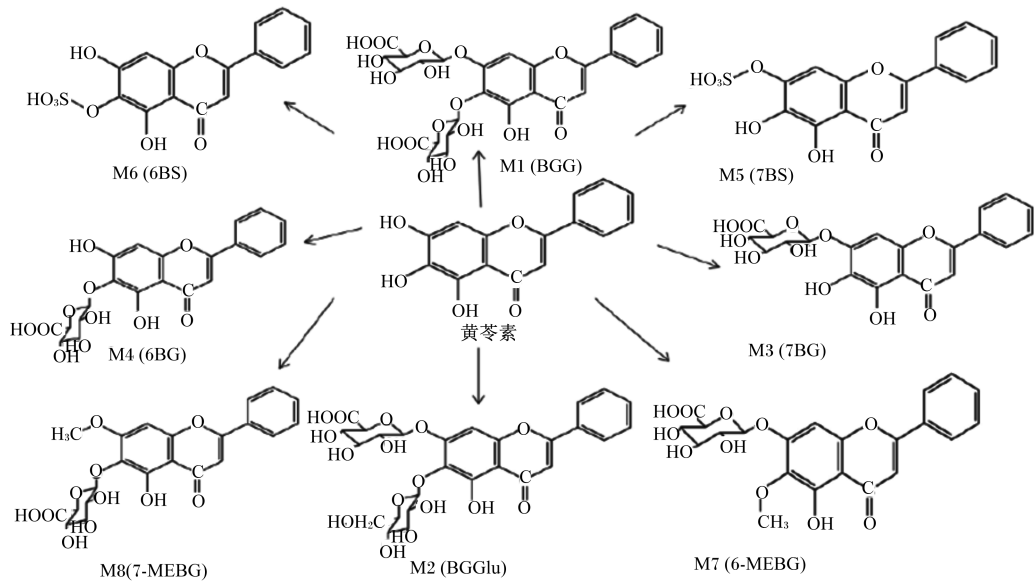
BAI 对引起动物乳房炎的病原菌金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均有明显的抑制作用<sup>[26]</sup>,特别是金黄色葡萄球菌,其可以抑制金黄色葡萄球菌生物膜的生成,阻碍其生长繁殖,同时可以抑制菌株合成 PIA,减少其胞外 DNA(eDNA)的释放,0.04 mg/mL BAI 作用于金黄色葡萄球菌时 eDNA 的释放量减少 97%,相关基因 *ica A* 表达量减少 62%,*cid A* 表达量减少 41%,显著抑制金黄色葡萄球菌生物膜的形成,达到抑菌目的<sup>[27]</sup>。薛芳翰等<sup>[28]</sup>探究了 BAI 对鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)的抑制作用,结果表明,BAI 能够极显著抑制细菌的生长,且对细菌的最小抑制浓度(MIC)为 0.04 mmol/L,当浓度达到 0.08 mmol/L 时具有杀菌效果。采用指纹图谱结合灰度分析对黄芩中活性成分对白色念球菌的抑制效果作进一步分析,发现黄芩中有 17 种活性成分对白色念球菌具有抑制作用,其中 BAI 抑制活性更明显,关联度达 0.798 6,是发挥作用的标志物<sup>[29]</sup>。16  $\mu$ g/mL 的 BAI 与环丙沙星协同作用时,可降低 BAI 和环丙沙星的 MIC 并提高对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抑制作用<sup>[30]</sup>。同时,BAI 可以平衡肠道菌群结构,给小鼠前腹腔注射 100 mg/kg 的 BAI 可以治疗电离辐射引起的肠道菌群失衡疾病<sup>[31]</sup>。另外,张涛等<sup>[10]</sup>研究发现,加入 10 mg/mL 的 BAI 溶液时,金黄色葡萄球菌的生长被抑制,加入浓度超过 20 mg/mL 的 BAI 溶液时,大肠杆菌的生长被抑制。此外,黄芩素对金黄色葡萄球菌感染引起的皮肤炎症小鼠具有显著的治疗作用,血液可通过吸收黄芩素,增强巨噬细胞的宿主防御功能,通过免疫调节来提高细菌清除率,从而减轻金黄色葡萄球菌引起的炎症,其作用效果与抗生素有类似之处<sup>[32]</sup>。

### 2.2 抗炎作用

BAI 可以抑制炎性介质的释放并调节信号通路,从而达到抗炎作用,其可以与核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制蛋白激酶(IKK)的亚基 IKK $\beta$ (NF- $\kappa$ B 信号通路经中的上游靶点之一)相结合抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[33]</sup>。研究证明,浓度为 100  $\mu$ mol/L 的黄芩素能显著抑制脂多糖(LPS)诱导巨噬细胞(RAW 264.7)释放炎症介质[前列腺素 E2(PGE2)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)], 发挥抗炎作用<sup>[34-35]</sup>。Duan 等<sup>[36]</sup>证明 100~200 mg/kg 的 BAI 能显著抑制血清中 NO、IL-6、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和 TNF- $\alpha$  的释放, 从而抑制炎症发生。同时, BAI 在 S-腺苷-L-甲硫氨酸 (SAM) 的存在下, 经儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 转化为中间代谢产物木蝴蝶素 A (oroxylin A), 木蝴蝶素 A 有显著的抗炎作用 [半抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) = 28  $\mu$ mol/L]<sup>[37]</sup>。Zhou 等<sup>[38]</sup>证明木蝴蝶素 A 可以抑制体内 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的产生及 NOD 样

受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体的活化, 从而达到抗炎的目的。由于黄芩素在体内可以转化为黄芩苷, 黄芩苷结构中  $\Delta 2$  平面的双键结构在抗炎反应中发挥着重要作用, 其可以作用于环氧化酶起到抗炎效果, 同时其结构中的自由酚羟基和羰基也具有一定的抗炎作用<sup>[39]</sup>。研究证明, 黄芩苷可以通过抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、白细胞介素-17 (IL-17)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的产生和调节 NF- $\kappa$ B 信号通路等方式发挥抗炎作用<sup>[40]</sup>。



M1 (BGG): 黄芩素 6,7-二-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein6,7-di-O-glucuronide; M2 (BGGlu): 6-O-葡萄糖-7-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein6-O-glucoside-7-O-glucuronide; M3 (7BG): 黄芩素 7-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein7-O-glucuronide; M4 (6BG): 黄芩素 6-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein6-O-glucuronide; M5 (7BS): 黄芩素 7-O-硫酸酯苷 6-O-葡萄糖-7-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein7-O-sulfate-6-O-glucoside-7-O-glucuronide; M6 (6BS): 黄芩素 6-O-硫酸酯苷 7-O-葡萄糖-6-O-葡萄糖醛酸苷 baicalein6-O-sulfate-7-O-glucoside-6-O-glucuronide; M7 (6-MEBG): 黄芩素 6-OCH<sub>3</sub>-7-O-葡萄糖醛酸 6-methoxybaicalein7-O-glucuronide; M8 (7-MEBG): 黄芩素 7-OCH<sub>3</sub>-6-O-葡萄糖醛酸 7-methoxybaicalein6-O-glucuronide。

图 2 黄芩素在体内的代谢途径及代谢产物

Fig.2 Metabolic pathways and metabolites of baicalein *in vivo*<sup>[14]</sup>

研究发现, 以 2 mL/kg 的剂量给大鼠静脉注射浓度为 10 g/L 的 BAI 时, 结果显示 BAI 能减弱重症急性胰腺炎 (SAP) 大鼠的炎症反应, 其作用机制与调控细胞炎症的 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路有关, 通过上调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 和下调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达达到抑制细胞炎症的目的<sup>[41]</sup>。此外, BAI 也可以作用于不同的酶达到抗炎目的, 其中环氧化酶是重要的炎症介质, 0.5% 的 BAI 可以作用于环氧化酶并抑制炎症信号通路中

枢的 NF- $\kappa$ B 途径, 减少炎症因子的产生和释放, 表现出显著的抗炎效果<sup>[42]</sup>; 通过大鼠体内试验发现, 150 mg/kg 的 BAI 可抑制白细胞介素-8 (IL-8) 的释放及环氧化酶-2 的合成, 同时增加热休克蛋白 70 的产生, 提高机体的抗炎能力, 进而阻断炎症因子引发炎症损伤<sup>[43]</sup>。BAI 也可以减缓细胞凋亡, 恢复线粒体活力, 抑制细胞炎症, 促进机体健康<sup>[44]</sup>。在研究 LPS 诱导小鼠乳房炎模型中发现, BAI 能明显减轻 LPS 对乳腺的损伤, 抑制髓过氧化物酶 (MPO) 活性和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平, 同时

阻断 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达,抑制 NF- $\kappa$ B p65 和 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的磷酸化,以及阻止 MAPK 信号通路中 p38、细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 c-Jun NH<sub>2</sub> 末端激酶 (JNK) 的磷酸化,最终达到治疗乳房炎的目的<sup>[45]</sup>。

### 2.3 抗氧化应激作用

BAI 分子结构中含有 3 个羟基,其在体内能够通过脱羧的方式清除自由基,达到调节氧化应激的作用,其对烷过氧自由基、超氧阴离子以及 1,1-二苯基-2-苦肟基等自由基有很强的清除作用<sup>[46]</sup>。在清除自由基的过程中,BAI 存在的 3 个相邻的羟基可形成半醌式结构达到抗氧化的作

用,过程如图 3 所示<sup>[47]</sup>。其存在的羟基可以通过氧化还原依赖机制减轻线粒体的损伤,在保护线粒体氧化应激的过程中起关键作用<sup>[48]</sup>。BAI 结构中的 C2-C3 双键具有提供电子的能力,同样发挥抗氧化作用<sup>[49]</sup>。另外,部分 BAI 在体内转化成黄芩苷,黄芩苷结构中的 6-酚羟基易断裂发生抽氢反应,进而发挥抗氧化作用<sup>[50]</sup>。研究表明,黄芩苷可以逆转应激引起的细胞损伤,其通过下调丙二醛 (MDA) 和 4-羟基醛 (4-HNE) 水平,抑制内源性活性氧 (ROS) 的产生,提高线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) mRNA 和蛋白表达水平及 ALDH2 活性,发挥显著的抗氧化作用<sup>[51]</sup>。

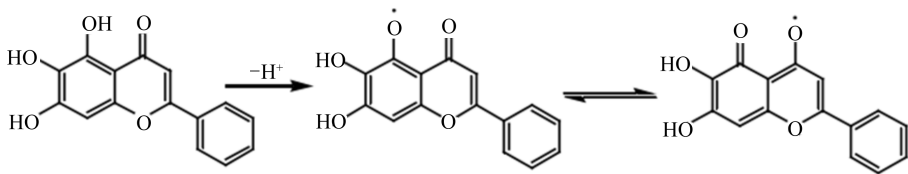


图 3 黄芩素清除自由基的过程

Fig.3 Process for scavenging free radical by baicalein<sup>[47]</sup>

Ha 等<sup>[52]</sup>研究发现,100 mmol/L 的 BAI 可以显著降低内质网应激的 2 个关键途径基因免疫球蛋白结合蛋白 (BiP)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达水平,同时降低 ROS 水平,证明 BAI 具有减轻细胞氧化应激的作用。研究发现 98% 的 BAI 可以有效抑制过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 诱导的细胞氧化应激和 ROS 的生成,同时通过调节核因子- $\kappa$ B 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路保护 C6 神经胶质细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激和凋亡<sup>[53]</sup>。采用不同溶剂制备 BAI,发现 BAI 在大鼠肺线粒体中表现出显著的抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导脂质过氧化 (LPO) 的作用,有效地保护细胞损伤,减少大鼠肺线粒体的氧化应激<sup>[54]</sup>。另外,在家禽饲料中添加 100~200 mg/kg 的 BAI 可显著提高肝组织中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和过氧化氢酶 (CAT) 活性,从而提高抗氧化能力<sup>[55]</sup>。在猪冷冻稀释精液中单独添加 0.04 或 0.06 g/L 的 BAI,可以提高解冻后精子中 GSH-Px、CAT 和 SOD 等抗氧化酶的活性,同时降低 MDA 水平,提高精子抗氧化能力和成活率<sup>[56]</sup>。此外,BAI 可以呈剂量依赖的方式降低 MDA 水平,抑制炎症因子产生,调节蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素

靶蛋白 (mTOR) 途径,保护肝脏免受氧化应激的损伤<sup>[57]</sup>。综上所述,BAI 可以通过清除自由基、降低 ROS 水平、调节信号通路和代谢途径来减少氧化应激的发生,其自身化学结构是发挥抗氧化应激作用的主要原因。

### 2.4 其他作用

大量试验证明 BAI 具有抗肿瘤、抗过敏、降血糖和保护免疫器官的作用。BAI 通过调节不同的代谢信号通路抑制肿瘤细胞的发展,同时降低肿瘤生长和转移速度,显著降低肿瘤组织中 CD31 (内皮细胞标记物) 和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA, 壁细胞标记物) 的表达,诱导肿瘤细胞死亡,是治疗肿瘤疾病的优选药物<sup>[58]</sup>。BAI 的毒副作用较化疗药物小,其具有调节细胞周期和清除氧化自由基的能力,同时减弱 MAPK、AKT 或 mTOR 的活性,通过激活半胱天冬酶-9 (Caspase-9)/半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 诱导细胞凋亡以及减少基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)/MMP-9 的表达,抑制肿瘤侵袭和转移的能力,在临床上其广泛用于治疗口腔癌、乳腺癌、膀胱癌等疾病<sup>[59-61]</sup>。BAI 也具有降低血糖的作用,250 mg/kg 的 BAI 可以降低血糖和 MDA 水平,抑制活化型半胱天冬酶-3 (cleaved

Caspase-3) 表达, 促进胰岛细胞分泌胰岛素 (INS), 提高 INS 水平和 SOD 活性, 从而显著降低大鼠血糖水平, 其作用机制与 BAI 抑制胰岛细胞的凋亡有关<sup>[62]</sup>。另有研究证明, BAI 在抗过敏方面也有显著的治疗效果, 但具体作用机制尚不明确<sup>[63]</sup>。

### 3 小 结

现代生物和分析技术的发展促进了对 BAI 的结构及其与抗菌、抗炎、抗氧化等生物学功能关系的研究。据农业农村部第 194 号公告, 自 2020 年 7 月 1 日我国在饲料端全面禁止添加抗生素, 植物提取物作为生物活性物质被认为是后抗生素时代解决健康养殖的核心策略<sup>[64]</sup>。BAI 作为植物提取物中的优质黄酮类化合物, 其对动物氧化应激-炎症反应-免疫三方联动效应的稳定具有促进作用, 对动物疾病的预防、治疗具有一定潜力<sup>[65]</sup>。但目前 BAI 及其代谢产物在动物体内发挥作用的途径、机理以及不同动物上的适宜使用剂量有待进一步研究。

### 参考文献:

- [ 1 ] VINH P T, SHINOHARA Y, YAMADA A, et al. Baicalein inhibits Stx1 and 2 of EHE: effects of baicalein on the cytotoxicity, production, and secretion of shiga toxins of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* [ J ]. *Toxins*, 2019, 11(9) : 505.
- [ 2 ] JANG H, LEE J, PARK S, et al. Baicalein mitigates radiation-induced enteritis by improving endothelial dysfunction [ J ]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10: 892.
- [ 3 ] LI Q, YU Z J, XIAO D D, et al. Baicalein inhibits mitochondrial apoptosis induced by oxidative stress in cardiomyocytes by stabilizing *MARCH5* expression [ J ]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 24(2) : 2040-2051.
- [ 4 ] ZHAO T T, TANG H L, XIE L, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi. (Lamiaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [ J ]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2019, 71(9) : 1353-1369.
- [ 5 ] 陈清华. 战“疫”禁抗背景下如何做好饲料 [ J ]. *饲料工业*, 2020, 41(18) : 1-5.  
CHEN Q H. How to make good feed under the background of banning antibiotics in the “epidemic” [ J ]. *Feed Industry*, 2020, 41(18) : 1-5. (in Chinese)
- [ 6 ] MUROTA K, NAKAMURA Y, UEHARA M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota [ J ]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2018, 82(4) : 600-610.
- [ 7 ] 侯珏卓, 陈喆. 黄芩素结构修饰的研究 [ J ]. *吉林化工学院学报*, 2014, 31(5) : 46-49, 58.  
HOU Y Z, CHEN Z. Study on structural modification of baicalein [ J ]. *Journal of Jilin Institute of Chemical Technology*, 2014, 31(5) : 46-49, 58. (in Chinese)
- [ 8 ] 朱芳, 陈晓靓, 邓红军, 等. 黄芩的研究进展 [ J ]. *广东化工*, 2020, 47(12) : 135-136.  
ZHU F, CHEN X L, DENG H J, et al. Research progress in *Scutellaria baicalensis* [ J ]. *Guangdong Chemical Industry*, 2020, 47(12) : 135-136. (in Chinese)
- [ 9 ] 李晓燕, 赵韶华, 韩桂茹, 等. 自身酶解水提取黄芩中黄芩素及汉黄芩素的方法 [ J ]. *中国药业*, 2013, 22(24) : 43-45.  
LI X Y, ZHAO S H, HAN G R, et al. Method of extracting baicalein and wogonin from *Scutellaria baicalensis* Georgi by self-digestion water [ J ]. *Chinese Pharmaceutical*, 2013, 22(24) : 43-45. (in Chinese)
- [ 10 ] 张涛, 张晓虎, 沈艳霞, 等. 黄芩中黄芩素的提取与抑菌效果的初步研究 [ J ]. *陕西农业科学*, 2018, 64(4) : 53-57.  
ZHANG T, ZHANG X H, SHEN Y X, et al. Preliminary study on extraction and antibacterial effect of baicalein from *Scutellaria baicalensis* Georgi [ J ]. *Shaanxi Agricultural Sciences*, 2018, 64(4) : 53-57. (in Chinese)
- [ 11 ] 张海涛. 黄芩素对金黄色葡萄球菌 vWbp 的抑制作用及机制研究 [ D ]. 硕士学位论文. 长春: 吉林大学, 2020.  
ZHANG H T. Study on the inhibitory effect and mechanism of baicalein on *Staphylococcus aureus* vWbp [ D ]. Master's Thesis. Changchun: Jilin University, 2020. (in Chinese)
- [ 12 ] ZHANG L, LIN G, CHANG Q, et al. Role of intestinal first-pass metabolism of baicalein in its absorption process [ J ]. *Pharmaceutical Research*, 2005, 22(7) : 1050-1058.
- [ 13 ] 解立科, 田小亭, 郭小珍, 等. 黄芩素与黄芩苷微生物和肝脏代谢异同研究 [ J ]. *中成药*, 2020, 42(7) : 1830-1836.  
XIE L K, TIAN X T, GUO X Z, et al. Differences and similarities in microbial and liver metabolisms between baicalein and baicalin [ J ]. *Chinese Traditional Patent*

- Medicine, 2020, 42(7):1830-1836. (in Chinese)
- [14] 彭雯雯.黄芩素和七种代谢物液-质联用分析方法的建立及应用[D].硕士学位论文.长春:吉林大学, 2017.
- PENG W W. Establishment and application of a LC-MS/MS analytical method for the determination of baicalin and its seven metabolites and its application [D]. Master's Thesis. Changchun: Jilin University, 2017. (in Chinese)
- [15] 沈安, 吴璐, 朱卫丰. 黄芩中黄芩苷与黄芩素的体内转化研究进展[J]. 江西中医药, 2017, 48(9):71-74.
- SHEN A, WU L, ZHU W F. Research progress on transformation of baicalin and baicalein in *Scutellaria baicalensis* Georgi *in vitro* and *in vivo* [J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 48(9):71-74. (in Chinese)
- [16] 许伯慧, 严菲. 黄芩苷及其苷元黄芩素体内过程的研究进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2010, 30(3):220-223.
- XU B H, YAN F. Research progress of baicalin and its aglycone baicalein *in vivo* [J]. Journal of Nantong University (Medical Edition), 2010, 30(3):220-223. (in Chinese)
- [17] 向净匀, 吴杰, 王琰, 等. 基于网络药理学的黄芩素、京尼平抗脑缺血作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(23):5802-5811.
- XIANG J Y, WU J, WNAG Y, et al. Mechanism of baicalein and genipin against cerebral ischemia based on network pharmacology [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(23):5802-5811. (in Chinese)
- [18] 杨迪, 袁婷婷, 干舒蕾, 等. 静脉注射黄芩苷、黄芩素在大鼠体内的药代规律比较研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(4):394-400.
- YANG D, YUAN T T, GAN S L, et al. Comparative study on the pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats after intravenous administration [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2017, 22(4):394-400. (in Chinese)
- [19] PELLOCK S J, CREEKMORE B C, WALTON W G, et al. Gut microbial  $\beta$ -glucuronidase inhibition via catalytic cycle interception [J]. ACS Central Science, 2018, 4(7):868-879.
- [20] WENG Z M, WANG P, GE G B, et al. Structure-activity relationships of flavonoids as natural inhibitors against *E. coli*  $\beta$ -glucuronidase [J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 109:975-983.
- [21] 刘连, 林航, 黄若诗, 等. 黄芩苷、黄芩素对变形链球菌生物膜抑制作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4):464-467.
- L L. Study on Inhibitory Effect of baicalin and baicalein on the formation of *Streptococcus mutans* biofilm [J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2017, 28(4):464-467. (in Chinese)
- [22] FARHADI F, KHAMENEH B, IRANSHAHI M, et al. Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship; an update review [J]. Phytotherapy Research, 2019, 33(1):13-40.
- [23] 董梦依. 几种黄酮类化合物抗氧化、抗肿瘤活性研究及构效关系初探[D]. 硕士学位论文. 南昌: 南昌大学, 2019.
- DONG M Y. Study on Antioxidant and anti-tumor activities of several flavonoids and their structure-activity relationship [D]. Master's Thesis. Nanchang: Nanchang University, 2019. (in Chinese)
- [24] CHEN Y, LIU T J, WANG K, et al. Baicalein inhibits staphylococcus aureus biofilm formation and the quorum sensing system *in vitro* [J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153468.
- [25] KOLOUCHOVÁ I, MAŤÁTKOVÁ O, PALDRYCHOVÁ M, et al. Resveratrol, pterostilbene, and baicalein: plant-derived anti-biofilm agents [J]. Folia Microbiologica, 2018, 63(3):261-272.
- [26] 王珍, 郑霞, 宋隽. 黄芩素铜配合物的合成及抑菌效果的初步研究[J]. 连云港师范高等专科学校学报, 2016, 33(3):104-108.
- WANG Z, ZHENG X, SONG J. Synthesis of baicalein copper complex and exploration of its bacteriostatic activity [J]. Journal of Lianyungang Normal College, 2016, 33(3):104-108. (in Chinese)
- [27] 张铭嘉, 谢明杰. 黄芩素抑制金黄色葡萄球菌生物被膜的形成 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(3):334-340.
- ZHANG M J, XIE M J. Inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilm by baicalein [J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2018, 34(3):334-340. (in Chinese)
- [28] 薛芳翰, 范秋雨, 周雨哲, 等. 黄芩素对鼠伤寒沙门氏菌抑制作用的研究 [J]. 现代畜牧兽医, 2019(9):12-15.
- XIE F H, FAN Q Y, ZHOU Y Z, et al. Inhibitory effect of baicalein on *Salmonella typhimurium* [J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary

- Medicine, 2019(9):12-15. (in Chinese)
- [29] 商利娜, 王亚静, 赵鑫, 等. 基于谱-效关系探究黄芩抑制白色念珠菌的质量标志物[J]. 中成药, 2020, 42(5):1357-1361.
- SHANG L N, WANG Y J, ZHAO X, et al. Study on quality markers of inhibition of *Candida albicans* by *Scutellaria baicalensis* Georgi based on spectrum-effect relationship[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2020, 42(5):1357-1361. (in Chinese)
- [30] CHAN B C L, IP M, LAU C B S, et al. Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 137(1):767-773.
- [31] WANG M F, DONG Y P, WU J, et al. Baicalein ameliorates ionizing radiation-induced injuries by rebalancing gut microbiota and inhibiting apoptosis[J]. Life Sciences, 2020, 261:118463.
- [32] MATSUMOTO T, KANEKO A, KOSEKI J, et al. Pharmacokinetic study of bioactive flavonoids in the traditional Japanese medicine keigairengyoto exerting antibacterial effects against *Staphylococcus aureus*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2):328.
- [33] 李慧. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路调控的黄酮类化合物抗炎活性及抗炎/抗氧化联运机制[D]. 博士学位论文. 武汉: 华中农业大学, 2019.
- LI H. Anti-inflammation and anti-inflammatory/antioxidant linkage mechanism of flavonoids based on NF- $\kappa$ B signaling pathway[D]. Master's Thesis. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2019. (in Chinese)
- [34] 张倩, 李惠香, 刘攀, 等. 黄芩素的体外抗炎及抗氧化活性研究[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2018, 31(3):232-238.
- ZHANG Q, LI H X, LIU P, et al. *In vitro* anti-inflammatory and antioxidative activity of baicalein[J]. Journal of Yantai University (Natural Science and Engineering Edition), 2018, 31(3):232-238. (in Chinese)
- [35] KIM Y J, KIM H J, LEE J Y. Anti-inflammatory effect of baicalein on polyinosinic-polycytidylic acid-induced rAW 264.7 mouse macrophages[J]. Viruses, 2018, 10(5):224.
- [36] DUAN D D, WANG K X, ZHOU Y Z, et al. Baicalein exerts beneficial effects in *D*-galactose-induced aging rats through attenuation of inflammation and metabolic dysfunction[J]. Rejuvenation Research, 2017, 20(6):506-516.
- [37] ZHANG R Y, CUI Y L, WANG Y, et al. Catechol-O-methyltransferase and UDP-glucuronosyltransferases in the metabolism of baicalein in different species[J]. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2017, 42(6):981-992.
- [38] ZHOU W, LIU X T, TANG J J, et al. Oroxylin A inhibits colitis by inactivating NLRP3 inflammasome[J]. Oncotarget, 2017, 8(35):58903-58917.
- [39] 俞文英, 张欢欢, 吴月国, 等. 黄酮类化合物的构效关系及其在肺部炎症疾病中的应用[J]. 中草药, 2018, 49(20):4912-4918.
- YU W Y, ZHANG H H, WU Y G, et al. Structure-activity relationship of flavonoids and its application in pulmonary inflammatory diseases[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2018, 49(20):4912-4918. (in Chinese)
- [40] DINDA B, DINDA S, DASSHARMA S, et al. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 131:68-80.
- [41] 朱晓琳, 赵海燕, 杨吉林. 黄芩素对重症急性胰腺炎大鼠肺组织损伤的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1):37-40.
- ZHU X L, ZHAO H Y, YANG J L. Effects of baicalein on lung tissue injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. Journal of Zhengzhou University (Medical Edition), 2020, 55(1):37-40. (in Chinese)
- [42] 陈美珍, 陈简庆, 吴红莲. 黄芩素对肥胖小鼠体脂及胰岛素抵抗的作用研究[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(6):527-532.
- CHEN M Z, CHEN J Q, WU L H. Effects of baicalein on body fat and insulin resistance in obese mice[J]. Journal of Southwest Medical University, 2019, 42(6):527-532. (in Chinese)
- [43] 田华, 王小平, 张峰利. 黄芩素对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用的研究[J]. 中医药通报, 2015, 14(5):62-64.
- TIAN H, WANG X P, ZHANG F L. Experimental study on protective effect of baicalein on gastric mucosa in rats with chronic atrophic gastritis[J]. Traditional Chinese Medicine Journal, 2015, 14(5):62-64. (in Chinese)
- [44] WU C C, CHEN Y R, LU D H, et al. Evaluation of the post-treatment anti-inflammatory capacity of osteoar-

- thritic chondrocytes: an *in vitro* study using baicalein [J]. *Regenerative Therapy*, 2020, 14: 177–183.
- [45] HE X X, WEI Z K, ZHOU E S, et al. Baicalein attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4 mediated NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways in LPS-induced mastitis in mice [J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 28(1): 470–476.
- [46] 代重山, 汤树生, 张青杰, 等. 黄芩苷和黄芩素的生物学功能及其在动物生产中的应用 [J]. *中国饲料*, 2015(8): 11–14, 18.
- DAI C S, TANG S S, ZHANG Q J, et al. Biological functions of baicalin and baicalein and their application in animal production [J]. *Chinese Feed*, 2015(8): 11–14, 18. (in Chinese)
- [47] 涂保. 黄酮类化合物生物效应及构效关系研究 [D]. 硕士学位论文. 黄石: 湖北师范大学, 2016.
- TU B. Research on biological activities and structure-activity relationship of flavonoids [D]. Master's Thesis. Huangshi; Hubei Normal University, 2016. (in Chinese)
- [48] DE OLIVEIRA M R, NABAVI S F, HABTEMARIAM S, et al. The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: a review [J]. *Pharmacological Research*, 2015, 100: 296–308.
- [49] GRIGALIUS I, PETRIKAITE V. Relationship between antioxidant and anticancer activity of trihydroxyflavones [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2169.
- [50] 刘靖丽, 崔莹超. 黄芩素和黄芩苷抗氧化活性与结构关系的密度泛函理论研究 [J]. *云南民族大学学报 (自然科学版)*, 2017, 26(6): 461–464.
- LIU J L, CUI Y C. The density functional theory studies on the relationship between antioxidant activity and structure of baicalein and baicalin [J]. *Journal of Yunnan Nationalities University (Natural Sciences Edition)*, 2017, 26(6): 461–464. (in Chinese)
- [51] JIANG W B, ZHAO W, CHEN H, et al. Baicalin protects H9c2 cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress through activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 [J]. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2018, 45(3): 303–311.
- [52] HA T K, HANSEN A H, KOL S, et al. Baicalein reduces oxidative stress in CHO cell cultures and improves recombinant antibody productivity [J]. *Biotechnology Journal*, 2018, 13(3): 1700425.
- [53] CHOI E O, JEONG J W, PARK C, et al. Baicalein protects C6 glial cells against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptosis through regulation of the Nrf2 signaling pathway [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016, 37(3): 798–806.
- [54] LIAU P R, WU M S, LEE C K. Inhibitory effects of *Scutellaria baicalensis* root extract on linoleic acid hydroperoxide-induced lung mitochondrial lipid peroxidation and antioxidant activities [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2143.
- [55] ZHOU Y F, MAO S G, ZHOU M X. Effect of the flavonoid baicalein as a feed additive on the growth performance, immunity, and antioxidant capacity of broiler chickens [J]. *Poultry Science*, 2019, 98(7): 2790–2799.
- [56] 王捷. 番茄红素、芝麻酚和黄芩素对猪精子冷冻保存效果的影响 [D]. 硕士学位论文. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- WANG J. Effects of lycopene, sesamol and baicalein on cryopreservation of boar spermatozoa [D]. Master's Thesis. Yangling; North West Agriculture and Forestry University, 2017. (in Chinese)
- [57] ZHOU H C, WANG H, SHI K, et al. Hepatoprotective effect of baicalein against acetaminophen-induced acute liver injury in mice [J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 131.
- [58] PARK Y G, CHOI J, JUNG H K, et al. Baicalein inhibits tumor progression by inhibiting tumor cell growth and tumor angiogenesis [J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(5): 3011–3018.
- [59] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(4): 921–925.
- ZHU Y N, YANG Q M, ZHANG S, et al. Advances in pharmacological effects and mechanisms of baicalin and baicalein [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2020, 31(4): 921–925. (in Chinese)
- [60] YAN W J, MA X C, ZHAO X Y, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/AKT pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2018, 12: 3961–3972.
- [61] MU J S, LIU T R, JIANG L, et al. The traditional Chinese medicine baicalein potently inhibits gastric cancer cells [J]. *Journal of Cancer*, 2016, 7(4): 453–461.
- [62] 魏雪芳, 林绍彬, 熊红萍, 等. 黄芩素对糖尿病大鼠胰岛功能的影响及其机制探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(19): 2933–2935.



- WEI X F, LIN S B, XIONG H P, et al. The influence of baicalein on islet function in diabetic rats [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2019, 17 ( 19 ) : 2933–2935. ( in Chinese )
- [ 63 ] 区梓聪, 何秋星, 李馨恩, 等. 黄芩素在化妆品中多功效研究及安全性评价 [J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28 ( 12 ) : 2006–2010, 1958.
- QU Z C, HE Q X, LI X E, et al. Multiple efficiency and safety of baicalein in cosmetics [J]. *Natural Product Research and Development*, 2016, 28 ( 12 ) : 2006–2010, 1958. ( in Chinese )
- [ 64 ] 黄强, 彭玉麟, 栾超. 禁抗下功能性饲料添加剂的营养健康作用 [J]. *饲料工业*, 2020, 41 ( 23 ) : 49–58.
- HUANG Q, PENG Y L, LUAN C. Nutritional and health role of functional feed additives after antibiotic free in feed [J]. *Feed Industry*, 2020, 41 ( 23 ) : 49–58. ( in Chinese )
- [ 65 ] 卢德勋. 健康养殖的营养技术策略的系统观 [J]. *饲料工业*, 2019, 40 ( 2 ) : 1–5.
- LU D X. The systemic concept on a nutritional strategy for healthy animal production [J]. *Feed Industry*, 2019, 40 ( 2 ) : 1–5. ( in Chinese )

## Research Progress on Relationship between Structure and Biological Functions of Baicalein

YU Shiqiang<sup>1</sup> JIANG Linshu<sup>1\*</sup> XIONG Benhai<sup>2</sup>

( 1. *Key Laboratory for Dairy Cow Nutrition, College of Animal Science and Technology, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China*; 2. *Beijing Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China* )

**Abstract:** Baicalein is one of the most abundant plant extracts derived from *Scutellaria baicalensis* with many bioactive substances including flavonoids as the main effectors, and has biological functions such as antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant stress and enhancing immunity. Baicalein can be used as a natural feed additive to improve the immune level and production performance of livestock and poultry, and it has wide utilization value and application prospect. In this paper, the metabolic pathways, and the relationship between structure and biological functions of baicalein are elaborated and prospected, in order to provide a reference basis for health culture of livestock and poultry. [ *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2021, 33 ( 6 ) : 3106-3114 ]

**Key words:** baicalein; structure-activity relationship; metabolism; biological activity