

淫羊藿黄酮苷类化合物生物转化的研究进展

李纪飞 敖冬梅*

北京城市学院 北京 100094

【摘要】：淫羊藿黄酮苷类化合物的组成主要以 8-异戊烯基黄酮苷类化合物为主，其中小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物根据其含糖基数目的不同，将其划分为多糖类的小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物和低糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物。小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物通过被人体吸收并转化之后，便可以转化为低糖苷类的化和物质，能够在一定程度上具备抗癌、抗骨质疏松等临床的药理效果，并且低糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的药理效果要好于多糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物。本文主要对小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的生物转化作为主要的研究方向，并探析其当下主要的研究方向和研究内容。

【关键词】：小檗科淫羊藿；黄酮苷类化合物；生物转化

Progress on the Biotransformation of Flavonoid Glycosides in Epimedium

Jifei Li Dongmei Ao*

Beijing City University Beijing 100094

Abstract: The components of epimedium are mainly composed of epimedium, adding plants with other similar properties to form their active components. Among them, the flavonoids glycosides were divided into polysaccharide flavonoids glycosides and low sugar compounds according to the different sugar base purposes. Epimedium flavonoid glycoside compounds by absorbed by the body and transformation, can be converted into low glycosides and substance, to a certain extent with anti-cancer, osteoporosis clinical pharmacological effect, and low sugar epimedium flavonoid compound pharmacological effect is better than polysaccharide flavonoid glycoside compounds. This paper mainly studies the biotransformation of flavonoside compounds as the main research direction, and analyzes its current main research direction and research content.

Keywords: Epimedium; Flavonoside compounds; Biotransformation

小檗科淫羊藿是目前我国主要的一种医药药材，在中医的临床中，他具备滋阴补阳、驱寒风湿等临床的药理效果^[1]。黄酮苷类化合物是小檗科淫羊藿及其相关同属植物主要的药物活性成分。有相关研究表明，低糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物具备雌性激素，并且还具备抗氧化等药理特点^[2]，并且低糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的药理作用由于多糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的临床药理作用^[3]，其中主要的原因是因为对于低糖类小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物其活性物质含量相对较低，并不能够通过原始传统的纯化方法来进行纯化。基于此，我们首先要了解小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物如何进行能被人体所应用的技术，为人们探索提供了不错的研究方向^[4]。

1 酶水解方法水解小檗科淫羊藿低糖类苷类化合物分析

有相关研究通过海藻酸钡能够有效的完成小檗科淫羊藿低糖类化合物的水解，并且通过交联-包埋法能够有效的对海藻酸钡类的小檗科淫羊藿低糖类化合物进行水解，但是其水解后的酶并不能够被重复利用^[5]，大大增加了生产的成本，并不能够进行工业化的应用。Liu 通过研究^[6]，对酶的固定化方式进行了优化，通过采用二氧化硅作为整个蜗牛酶的固定，并且在研究中，发现了对营养活苷和总黄酮进行水解的过程中，该蜗牛酶可以被重复利用，并且

在利用了 6 次之后，蜗牛酶依然可以保持其酶活性，该酶依然具有很高的 PH 稳定性和热稳定性，并且在底物浓度稳定性和酶的稳定性方面也相较于其他酶固定方式也获得了很大的提升，同时通过研究还发现，小檗科淫羊藿总黄酮在完成酶的水解后，其水解物具备非常明显的抗肿瘤性质^[7]。

在蜗牛酶中由于含有大量的纤维素酶，而在纤维素酶中含有大量的葡萄糖苷酶，其具有水解葡萄糖苷键的作用，所有通过蜗牛酶中的纤维素酶，可以完成黄酮母核的获取。所以葡萄糖苷酶属于蜗牛酶在完成羊藿黄酮苷获取过程中起着主要的作用。王燕在对蜗牛酶的研究过程中，通过构建一种新型的水解酶体系的方式，完成了清洁且高效的水解酶体的创建，该水解酶不仅具备水解的功能，还具备分离纯化的功能。这种新型水解酶工艺的发现，不仅能够提高小檗科淫羊藿低糖苷类化合物的制备效率，还能够避免在其制备过程中所出现的各种繁琐的程序，对于设备和人员的要求度比较低，能够适应工厂进行工业化生产^[8-9]。

2 微生物转化法制备小檗科淫羊藿低糖苷类化合物

由于微生物中含有多种酶，所以这也在一定层面上奠定了微生物具备小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的转换能力。微生物可以通过对小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的分解发酵，来获取自身生长繁殖所需要的碳源的需求，并且在生

产代谢过程中会产生多种酶, 以此来完成对于小檗科淫羊藿低糖苷类化合物的制备。

Cheng 对绿色的木酶和柱孢梨头霉菌进行了研究, 并对绿色的木酶和柱孢梨头霉菌进行了针对性的菌株发酵和培养, 研究结果发现绿色的木酶和柱孢梨头霉菌均可以完成分离和纯化, 从而纯化出一种新的酶^[9], 这种新的酶可以将羊藿苷水解为宝藿苷, 并且在随后对宝藿苷进行鉴定的结果中, 将宝藿苷鉴定成为了一种葡萄糖苷酶。常静在其研究中, 通过对自发生菌的发酵液进行了处理, 通过对其进行超声处理后, 发现其可以完成对细胞内的酶有效的进行了释放, 从而实现了对于小檗科淫羊藿苷的转化效率进行了提升^[10-11]。

3 植物细胞转化法制备小檗科淫羊藿低糖苷类化合物

植物细胞转化法相较于微生物转化法不同的是, 其具备微生物体内所不同的酶, 植物细胞中存在着特异酶, 可以完成对复杂化合物的催化作用。由此, 植物细胞而言, 植物细胞具备很强的医药开发潜力。feng 通过对小檗科淫羊藿属植物进行了分离纯化工作, 对其分离纯化出了一种鼠李糖基转移酶, 这种转移酶具备很高的选择性的特点, 其主要是以小檗科淫羊藿苷作为基础的作用区域, 通过其特有的催化功能, 使其能够与小檗科淫羊藿苷元产生糖基化的作用, 从而合成出了两种新的苷, 分别为宝藿苷 1 和宝藿苷 2^[11]。zhang 通过研究, 他对甘草和白桑的细胞悬浮液进行了研究, 并且以小檗科淫羊藿苷作为主要的底物进行转化工作^[12], 完成转化后, 通过对转化物采用光谱分析的方式, 检测出其最后合成出了 2 种新的代谢物, 分别为宝藿苷 1 和手性异构体 B。通过本次的研究再一次证明了白桑和甘草的悬浮细胞液能够完成对于小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物糖基的选择。

4 其他

有相关的研究表明, 盐酸和硫酸可以帮助小檗科淫羊藿苷和小檗科淫羊藿总黄酮完成其母核上糖基的脱去, 并且通过盐酸和硫酸对小檗科淫羊藿苷完成较高效率的水解, 但是使用盐酸和硫酸对小檗科淫羊藿苷进行水解的过程中, 很难对整个水解过程进行控制, 极易导致在水解过程中产生淫羊藿苷元等水解物。此外, 刘鑫在其研究中, 通过采用三羟基苯乙酮和间苯三酚作为主要的反应原料, 通过采用 12 步反应法, 最终实现了小檗科淫羊藿苷元的合成, 但是整个的合成过程步骤相对繁琐, 导致小檗科淫羊藿苷元的合成率较低。孟坤在其研究中采用氧甲醚作为主要的反应原料, 采用 12 步反应法进行合成, 最终以 30% 的合成率合成出了小檗科淫羊藿苷元。总体上来讲, 采用酸水解的方式来完成黄酮苷类化合物的水解, 更多是采用黄酮苷类化合物糖基来进行小檗科淫羊藿苷元的制备。而通过合成的方式则主要是以黄酮苷化物母核作为主要的反应原料, 通过逐步合成的方式最终实现小檗科淫羊藿苷元的制备^[13]。

5 结语

随着人们对于小檗科淫羊藿糖苷化物进行不断的研究, 越来越多的学者开始对其药理的作用进行深入的研究,

以此促使新药的研发进入了新的发展轨道, 也带来了越来越多的市场空间。就目前而言, 针对小檗科淫羊藿糖苷类化合物的制备工作主要是采用酶水解的方式和微生物转化的方式来完成小檗科淫羊藿苷元糖的制备, 以上的两种方式均主要是通过采用酶的方式来进行多糖苷化物糖基的脱去, 从而将多糖苷化物的糖基转化成低糖苷类化合物的制备。

在相关的研究中, 酶水解法相较于其他的多糖苷化物糖基脱去的反应过程, 其整体的反应条件更加温和, 并且针对性更强, 整个反应过程所产生的污染也会相对较少, 酶水解法也是目前小檗科淫羊藿低糖苷类化合物制备的主要方式之一, 在目前的研究应用中, 更多是应用于对于天然产物的结构进行改造, 并且也在修饰领域进行了大量的应用。酶水解法主要的反应酶集中于蜗牛酶、纤维素酶等等, 主要是通过这类酶的特异性来完成多糖类苷化物糖基进行脱去, 从而组成新的糖苷类化合物。并且由于蜗牛酶和纤维素酶的主要组成成分是糖苷类的化合物, 而纤维素酶主要的反应是将小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物中糖基进行脱去, 水解, 最终将其水解成小檗科淫羊藿次级苷、宝藿苷等等。

对于小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物的生物转化方式, 主要是通过微生物作用于小檗科淫羊藿黄酮苷类化合物糖基, 最终来反应出低糖苷类化合物的获取, 从而制造出更多的化合物原料供各大化学、医药厂商进行原料支持。但是在目前的技术研究中, 还需要一定的工艺基础来保证其能够具备工业化的生产, 需要进一步解决其工业化的问题, 从而实现最终的科研成果的产业化。

参考文献:

- [1] Wang Zhenghao, Liu Chunying, Yu Hongshan, Wu Bo, Huai Baoyu, Zhuang Ziyu, Sun Changkai, Xu Longquan, Jin Fengxie. Icaritin Preparation from Icaritin by a Special Epimedium Flavonoid-Glycosidase from *Aspergillus sp.* y848 Strain. [J]. Journal of microbiology and biotechnology, 2022, 32(4).
- [2] Jiang Jun, Xiao Jianpeng, He Jinjin, Cai Zhihui, Chen Jianping, Yin Jiangning. Prediction and Verification of Epimedium Flavonoids With Different Glycosylation Numbers in Reversing Glucocorticoid-Induced Bone Formation Inhibition by Molecular Docking and Zebrafish [J]. Frontiers in Environmental Science, 2022.
- [3] Yang Xiaohua, Zhang Huafeng, Li Lu, Zhou Xuexue, Liu Yichao, Lai Jianghua. Proteomic Analysis of Protective Effects of Epimedium Flavonoids against Ethanol-Induced Toxicity in Retinoic Acid-Treated SH-SY5Y Cells [J]. Molecules, 2022, 27(3).
- [4] Hong-mei Niu, Ming-yang Wang, Deng-lei Ma, Xiaoping Chen, Li Zhang, Ya-li Li, Lan Zhang, Lin Li. Epimedium flavonoids improve cognitive impairment and white matter lesions induced by chronic cerebral hypoperfusion through inhibiting the Lingo-1/Fyn/ROCK pathway and activating the BDNF/NGR1/PI3K pathway in rats [J]. Brain

Research,2020,1743(prepublish).

[5]. Science - Poultry Science; Data from Agricultural University of Hebei Provide New Insights into Poultry Science (Improving effects of Epimedium flavonoids on the selected reproductive features in layer hens after forced molting)[J]. Agriculture Week,2020.

[6] Yang Xiao-Hua,Li Lu,Xue Yao-Bi,Zhou Xue-Xue,Tang Jie-Hua. Flavonoids from Epimedium pubescens : extraction and mechanism, antioxidant capacity and effects on CAT and GSH-Px of Drosophila melanogaster .[J]. PeerJ,2020,8.

[7] 邬伟魁,严倩茹,古炳明.HPLC法测定金蚶片中4种小檗科淫羊藿黄酮苷类成分的研究[J].中国药物评价,2019,36(01):34-36.

[8] 程千,魏雅君,蒋俊,徐希明.基于再生机制的小檗科淫羊藿黄酮在骨细胞微环境的药代动力学研究思路与方法[J].中国骨质疏松杂志,2019,23(06):824-830.

[9] 邵丽飞.皮质酮启动增强小胶质细胞免疫炎症机

制初探及小檗科淫羊藿黄酮类成分干预研究[D].南京大学,2019.

[10] 侯健,李杰,孙娥,朱灿娟,贾晓斌.以羊脂油制备小檗科淫羊藿黄酮自组装胶束对其生物利用度的增效作用研究[J].中国药学杂志,2019,52(09):726-730.

[11] 蒋俊,崔莉,孙娥,李杰,成旭东,丁淑敏,封亮,贾晓斌.基于小檗科淫羊藿黄酮类化合物的体内代谢阐述其抗骨质疏松药效物质基础[J].中草药,2019,45(05):721-729.

[12] 刘明艳,姚志红,张依,戴毅,秦子飞,姚新生.两种前处理方法对LC-MS/MS测定家兔血清中小檗科淫羊藿黄酮类化合物基质效应的影响[J].分析测试学报,2019,30(09):1006-1012.

[13] 刘毅夫.组织蛋白酶新型天然药物抑制剂[D].吉林大学,2019.

基金项目:

北京城市学院城市新星计划国家级项目(202211418018)