

槲皮素的生物活性机制及药动学特点 *

廖 瀚 甄宇红[△] 丁 超 龙亚一 丰 雪

(大连医科大学药学院 辽宁 大连 116044)

摘要 近年来,许多文献报道了槲皮素发挥生物活性的机制,发现槲皮素并不只是通过抗氧化机制发挥活性。细胞因子及细胞信号转导在槲皮素发挥生物活性的过程中也起到了重要作用。另一方面,有研究表明,口服生物利用度不高、首关效应强是阻碍食物中槲皮素充分发挥生物活性的重要原因。然而,槲皮素的体内分布和代谢特征又给予它发挥在体活性的潜力。因此,槲皮素很有研究价值。本文主要介绍槲皮素的作用机制,并阐述其药动学特点,为人们对槲皮素的进一步研究提供参考。

关键词 槲皮素;药动学;生物活性

中图分类号: R285, R963 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)16-3174-04

Bioactivity Mechanisms and Pharmacokinetics of Quercetin*

LIAO Han, ZHEN Yu-hong[△], DING Chao, LONG Ya-yi, FENG Xue

(College of Pharmacy Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116044, China)

ABSTRACT: Recent papers revealed the mechanisms of some bioactivities of quercetin and found that anti-oxidation was not the only mechanism. Cytokines and cellular signal transductions also play an important role in the process of showing bioactivities. On the other hand, many researches indicated that low bioavailability and strong first-pass effect were the main reason to hamper bioactivity of quercetin from food. However, the distribution and metabolism of quercetin gave it some potential of showing *in vivo* activities. Hence, it is worthy to study on quercetin. This article introduces pharmacokinetics of quercetin and mechanisms of its bioactivities to provide information for further study.

Key words: Quercetin; Pharmacokinetics; Bioactivity

Chinese Library Classification (CLC): R285, R963 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)16-3174-04

前言

槲皮素(3, 5, 7, 3',4'- 五羟基黄酮)是一种具有多重生物活性的黄酮醇类化合物,主要以糖苷的形式广泛存在于植物中。近年来,槲皮素的作用机制倍受关注。槲皮素的作用机制是多元的,包括抗氧化、清除自由基、调控基因表达及细胞信号转导等,并且某些生物活性有共同机制参与。研究显示槲皮素不具有遗传毒性和致癌性^[1,2],这使得槲皮素更有进一步研究的价值。然而,口服生物利用度低、首关效应强是槲皮素及其多种糖苷衍生物的主要缺点。这就使槲皮素的体外活性的意义不得不重新评价,同时也促使人们寻找一些提高槲皮素口服生物利用度、降低首关效应的方法。目前已经有一些文献报道了槲皮素的新剂型或衍生物,但是这方面的研究还不够充分。本文就槲皮素生物活性机制研究进展及其药代动力学特点进行综述。

1 生物活性机制

1.1 抗氧化和清除自由基

槲皮素具有显著的抗氧化和清除自由基作用,并且这两种作用密切相关。因为许多自由基本身就是活性氧,而细胞的氧化应激也往往伴随大量自由基产生。Milane HA 等以羟基自由

基清除率为评价指标,发现槲皮素二钠盐具有最强自由基清除能力,其中槲皮素的邻苯二酚结构是高效清除自由基必须基团^[3]。槲皮素的抗氧化机制还可能与线粒体相关。Fiorani M 等发现 Jurkat 细胞及其线粒体能显著富集槲皮素,并提高其在过氧亚硝酸存在下的生存率^[4]。有文献表明,槲皮素也有潜在的促氧化作用。虽然槲皮素能保护 3-磷酸甘油醛脱氢酶不被铁离子-维生素 C 或黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶所氧化,但是在 pH = 7.5 的碱性水溶液中,槲皮素自身却能产生过氧化氢,并引起 3-磷酸甘油醛脱氢酶的氧化。亚铁离子的存在会加剧这一氧化反应^[5]。然而,槲皮素经过代谢后,一些代谢产物促氧化作用会降低。Woude H 等以谷胱甘肽及 DNA 结合作用为评价指标,发现槲皮素甲基化代谢产物的促氧化作用弱于槲皮素本身^[6]。

1.2 细胞及器官保护

槲皮素发挥器官及细胞保护作用的机制是多元而复杂的,但是其主要机制还是和抗氧化和清除自由基相关。Brookes PS 等研究发现,槲皮素对离体心脏缺血再灌注损伤的保护很可能与其提升线粒体功能有关^[7]。Liu CM 等发现槲皮素对铅引起的大鼠肝氧化应激和凋亡有抑制作用,其机制为:减弱脂质过氧化;复活被氧化的酶类;以及通过调节 Bax/Bcl-2 表达比例、抑制磷酸化的 JNK1/2 表达、裂解天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白

* 基金项目 辽宁省教育厅科研基金项目(2008179) 大连市科技局科研基金项目(2009J22DW023)

作者简介 廖瀚(1988-) 男,硕士 E-mail antony_liao@sina.com

[△]通讯作者 甄宇红(1970-) 女,教授,研究方向 药物合成 E-mail zhenyhwane@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-12-06 接受日期 2011-12-30)

酶而抑制细胞凋亡^[8]。可以看出,槲皮素能通过调控一些基因的表达而产生相应的生物学效应。又如,槲皮素能通过降低血管损伤后新生内皮中 PCNA、PDGF-BB、b-FGF 以及 TGF- β 1 的表达^[9]。槲皮素能通过结合红细胞膜上的脂质和蛋白质来抑制氧化溶血,这是其它抗氧化剂所不具有的特征^[10,11]。细胞钙超载保护作用也是槲皮素保护细胞的途径之一^[12]。Huang BF 等用免疫组化的方法证明,槲皮素降低血管损伤后新生内皮中 PCNA、PDGF-BB、b-FGF 以及 TGF- β 1 的表达,从而抑制内皮增生^[9]。另外,槲皮素还具有其它抗氧化剂所没有的特征。Hapner 等指出,只有槲皮素,而非其它常见抗氧化剂能有效地阻止氧化溶血^[10]。Pawlega 等的研究表明,槲皮素稳定红细胞膜的作用与其结合膜上的脂质和蛋白质相关^[11]。Sakanashi 等以大鼠胸腺细胞为受试对象,发现槲皮素有保护细胞钙超载的作用^[12]。

1.3 抗肿瘤

槲皮素的抗肿瘤效应也是多重作用相互叠加的结果,包括结合自由基、影响某些受体(特别是芳烃受体)和细胞信号转导通路(MEK/ERK、Nrf2/keap1)等^[13]。近年来,有许多专家学者开始关注与槲皮素抗肿瘤作用相关的基因,并且取得了一些成果:槲皮素能通过促进 Bax 从 Bcl-xL 上解离而使人前列腺癌细胞凋亡^[14],而抑制耐他莫昔芬乳腺癌细胞(TAMR-MCF-7)的 PEGF 基因过度表达有助于抑制肿瘤组织血管生成^[15]。Priyadarsini 等在槲皮素的抗肿瘤效应也是多重作用相互叠加的结果。Murakami 等指出,槲皮素的抗肿瘤作用与其结合自由基、影响某些受体(特别是芳烃受体)和细胞信号转导通路(MEK/ERK、Nrf2/keap1)有关^[13]。近年来,有许多专家学者开始关注与槲皮素抗肿瘤作用相关的基因,并且取得了一些成果。Lee 发现槲皮素使人前列腺癌细胞(LNCaP)的 Bax 从 Bcl-xL 上解离而发挥促凋亡作用^[14]。SOO 发现槲皮素对耐他莫昔芬乳腺癌细胞(TAMR-MCF-7)的 PEGF 基因过度表达有抑制作用^[15]。Priyadarsini 等在研究槲皮素对海拉宫颈癌细胞的抑制作用时,发现槲皮素对 p53、Apaf-1、细胞色素 C、促凋亡 Bcl-2 家族、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶有上调作用,并同时下调 NF- κ B、抗凋亡 Bcl-2 家族,并使细胞停滞在 G2/M 相^[16]。然而,Yoshida 等在研究槲皮素对四种人胃癌细胞的作用时,发现这些细胞是停滞在 G1/S 相的^[17]。由此看来,槲皮素对不同的肿瘤细胞很可能以不同的方式发挥作用。

值得注意的是,槲皮素具有对细胞进行双向调节性质,槲皮素在低剂量时对人结肠癌细胞(HT29、HCT-116)有促进增值的作用($HCT-116 \leq 20 \mu M$, $HT29 \leq 70 \mu M$),而在高剂量时有抑制增值作用^[18];另一方面,Chaudhary A 等在研究苯并[a]芘对人前列腺癌细胞(22Rv1)和正常人前列腺细胞(PrEC)过氧化物酶基因表达影响时发现,在同等浓度下,槲皮素使 22Rv1 的过氧化物酶基因 II 表达上调而对 PrEC 没有影响^[19]。槲皮素可能有逆转肿瘤细胞多药耐药作用,这一作用是通过抑制 P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白而实现的^[20]。另外,槲皮素的一些代谢产物也能抑制多药耐药相关蛋白^[21]。

1.4 抗细菌及病毒感染

槲皮素有抗细菌感染的作用。例如,槲皮素能抑制鼠肠炎沙门菌感染的人单核细胞(U937)凋亡,并且检测到感染的细胞

一氧化氮产量减少^[22]。

槲皮素的一些糖基化产物具有抗病毒作用。槲皮素 3-O-半乳糖苷对严重急性呼吸器官综合征(SARS)冠状病毒蛋白酶 3CLpro 的催化活性中心有结合作用^[23]。槲皮素的糖苷衍生物和槲皮素一样,也不是集中作用于某些靶点。即使是同一槲皮素衍生物,对不同病毒的作用也不一样。例如槲皮素 7-O-鼠李糖苷能很好地抑制猪流行性腹泻病毒,但是它既不能直接干扰病毒,也不能通过抑制病毒复制而影响病毒感染的早期阶段^[24]。而另有研究证实槲皮素 7-O-鼠李糖苷却能很好地抑制甲型流感病毒复制的初始阶段^[25]。槲皮素本身也能减轻病毒感染造成的细胞损伤并能显著降低小鼠实验性流感病毒感染引起的靶器官氧化应激损伤^[26]。

1.5 抗糖尿病

槲皮素对糖尿病有缓解和预防作用,这些作用与其抗氧化效应有较大关系。Shetty AK 等将质量分数为 0.001 的槲皮素混入饲料中,让 14 只链脲霉素诱发糖尿病的雄性 Wistar 大鼠自由取食,结果有 25%的大鼠糖尿病症状有所缓解^[27]。槲皮素对链脲霉素引起的胰岛 β -细胞损伤有抑制作用。同时,他们观察到这一保护作用与抑制氧化应激有关^[28]。另外,槲皮素还能显著降低大鼠长时间高脂饮食造成的血糖增高。那么对于有高脂饮食习惯的人群,槲皮素有可能会帮助他们降低糖尿病发生的风险。有研究将大鼠分为三组,分别给予高脂-槲皮素、高脂、普通饲料(对照),发现四周后高脂组相对于对照组空腹血糖升高而高脂-槲皮素组血糖不变,并且相对于高脂组,高脂-槲皮素组大鼠的血浆中脂连素含量及白色脂肪组织中脂连素 mRNA 表达增高,而白色脂肪组织中过氧化物酶体增生激活受体(PPAR- γ) mRNA 表达下降^[29]。

1.6 免疫调节

槲皮素能通过调节炎症因子而抑制炎症反应。槲皮素能剂量依赖性地抑制多发性硬化患者和健康人的外周血单核细胞增殖,并且能抑制外周血单核细胞产生 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9^[30]。槲皮素还能通过 JAK-STAT 途径抑制 IL-12,从而治疗由辅助 T 淋巴细胞(Th-1)介导的实验性自身免疫性脑脊髓炎^[31]。Yu 等观察到槲皮素能够通过 T-bet 依赖性机制抑制 Th 细胞产生 IFN γ ,以及通过 IL-2R α 依赖性机制抑制 Th 细胞产生 IL-2^[32]。

1.7 抗焦虑和抗抑郁作用

槲皮素的抗焦虑和抗抑郁作用与促皮质素(CRF)有密切联系。槲皮素能对抗 CRF 引起的小鼠焦虑和抑郁,并且联用亚治疗剂量的槲皮素与亚治疗剂量的促皮质素拮抗剂也能很好的发挥抗焦虑和抗抑郁效果^[33]。其原因可能为槲皮素能通过调节糖皮质激素受体与 DNA 结合活性、cAMP 效应元件结合蛋白以及 ERK1/2 磷酸化来降低 CRF mRNA 的表达,进而抑制焦虑和抑郁反应^[34]。

1.8 抑制血管平滑肌细胞肥大

槲皮素的代谢产物 3-O-槲皮素葡萄糖醛酸苷能通过抑制 JNK 活化以及抑制 JNK 下游转录因子 AP-1 与 DNA 结合,从而抑制血管紧张素 II 引起的大鼠主动血管平滑肌细胞肥大^[35]。

2 药动学特点

2.1 吸收

2.1.1 吸收部位及方式 槲皮素在大鼠的整个肠道均有吸收,而芦丁(槲皮素-3-O-芸香苷)则仅在结肠被分解为槲皮素后才被吸收^[36]。但是,槲皮素-3-O-葡萄糖苷和槲皮素-4'-O-葡萄糖苷在离体大鼠小肠中有吸收,且槲皮素-4'-O-葡萄糖苷的吸收与钠依赖性葡萄糖转运体1(SGLT1)和乳糖酶根皮苷水解酶(LPH)均有关,而槲皮素-3-O-葡萄糖苷的吸收仅与LPH有关^[37]。槲皮素及其II相代谢产物也可经大鼠肠道的淋巴途径吸收^[38]。

2.1.2 口服生物利用度及首关效应 对回肠造口术患者,槲皮素葡萄糖苷(在洋葱中)、槲皮素、芦丁的总槲皮素(包括槲皮素及槲皮素的硫酸酯和葡萄糖醛酸苷)口服生物利用度分别为52%、24%、17%,而对于健康人,槲皮素葡萄糖苷(在洋葱中)的总槲皮素口服生物利用度为槲皮素半乳糖苷(在苹果中)的三倍^[39]。大鼠以槲皮素灌胃后,游离槲皮素、总结合槲皮素(包括槲皮素的硫酸酯和葡萄糖醛酸苷)以及总槲皮素的口服生物利用度分别为5.3%、47.8%、59.1%;有93.3%的槲皮素在被肠道吸收的同时即被代谢,代谢部位主要是小肠,生成甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等7种II相代谢产物^[40-42]。因此,实际存在于血浆的主要是槲皮素的II相代谢产物,而游离的槲皮素甚少。

槲皮素及其糖苷的口服生物利用度与它们所存在的基质有关,并且一些物质的存在能明显影响口服生物利用度。例如,酒类能显著提高槲皮素的口服生物利用度^[43],而儿茶素^[44]、低聚果糖^[45]能降低槲皮素或其糖苷的口服生物利用度。另外,相对于单次给药,大鼠在长期摄入槲皮素时,槲皮素及其衍生物的总吸收量会减少,并且血浆中的4'-O-甲基槲皮素几乎消失^[36]。芦丁的口服生物利用度还与性别有关,有研究表明,女性对芦丁的口服生物利用度高于男性^[46]。

近年来,研究发现槲皮素的纳米粒剂型^[47]和寡聚糖苷衍生物^[48],它们都能有效提高槲皮素的生物利用度。

2.2 分布

对于大鼠,在长期摄入槲皮素后,总槲皮素主要分布于肺,很少分布于脑、脂肪和脾^[49]。而对于猪,在短期摄入槲皮素后,总槲皮素主要分布于肝和肾,很少分布于脑、心和脾;在长期摄入槲皮素后,仅肝、肾和空肠的总槲皮素含量高于血浆^[49,50]。以SD大鼠为实验对象,在二室模型中,游离槲皮素和总结合槲皮素的中央室分布容积分别为 $0.23\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $0.41\text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[40]。这一数据说明,游离槲皮素主要分布于细胞外液,而槲皮素结合物则可能相对更多的进入细胞内,或者蓄积于某些组织。此外,体外实验表明,某些亚细胞结构如线粒体也能富集槲皮素^[4]。

2.3 代谢

口服的槲皮素在肠道中即被代谢,生成硫酸化和葡萄糖醛酸化的结合物。大鼠经门脉注射槲皮素后,有47.4%的槲皮素被代谢,也生成上述结合物^[40]。在人体中,总槲皮素的 $T_{1/2}$ 很长,分布 $T_{1/2}$ 和消除 $T_{1/2}$ 分别为3.8 h和16.8 h^[51]。在大鼠体内,游离槲皮素的分布 $T_{1/2}$ 和消除 $T_{1/2}$ 分别为39.36 h和9.84 h;结合槲皮素的分布 $T_{1/2}$ 和消除 $T_{1/2}$ 分别为3.38 h和0.09 h。另外,有体外实验表明,槲皮素能与入血浆白蛋白结合^[52]。

2.4 排泄

大鼠以槲皮素灌胃后,给药剂量35%的槲皮素以结合物的

形式出现在胆汁中,但没有出现肠肝循环,而仅有给药剂量5%的槲皮素以游离或结合形式出现在粪便和尿液中^[40]。由于槲皮素结合于血浆白蛋白,而槲皮素的结合物在生理pH下均带负电,这有可能是总槲皮素很少自尿液中排出的原因之一。而粪便中的总槲皮素含量较低有可能是由于肠道细菌的分解。人体口服4位 ^{14}C 标记的槲皮素后,有23.0%-81.1%的标记碳以 $^{14}\text{CO}_2$ 形式呼出^[53]。这证明血浆中的总槲皮素有一大部分很可能在体内先分解为一些小分子物质,然后再排出体外。而槲皮素在体内分解可能的原因,一方面是它们在体内滞留时间长,另一方面是槲皮素在发挥抗氧化或清除自由基作用时自身发生了分解。

3 展望

研究槲皮素的生物活性机制特别是对细胞双向调节作用的机制具有重要意义。人们可以从这些研究出发,研究构效关系,进而找出高活性的衍生物,用于疾病的治疗及预防。同时,开发出提高口服生物利用度、降低首关效应的衍生物或新剂型也有利于提高槲皮素的生物活性,为槲皮素开发成为保健品或药品提供有利条件。

参考文献(References)

- [1] Utescha D, Feigea K, Dasenbrocka J, et al. Evaluation of the potential in vivo genotoxicity of quercetin[J]. *Mutat Res*, 2008, 654(1): 38-44
- [2] Harwood M, Danielewska-Nikiel B, Borzelleca JF, et al. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(11): 2179-2205
- [3] Milane HA, Ubeaud G, Vandamme TF, et al. Isolation of quercetin's salts and studies of their physicochemical properties and antioxidant relationships[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2004, 12(13): 3627-3635
- [4] Fiorani M, Guidarelli A, Blasa M, et al. Mitochondria accumulate large amounts of quercetin: prevention of mitochondrial damage and release upon oxidation of the extramitochondrial fraction of the flavonoid[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 397-404
- [5] Schmalhausen EV, Zhlobek EB, Shalova IN, et al. Antioxidant and prooxidant effects of quercetin on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(10): 1988-1993
- [6] Van der Woude H, Boersma MG, Alink GM, et al. Consequences of quercetin methylation for its covalent glutathione and DNA adduct formation[J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(3): 193-203
- [7] Brookes PS, Digerness SB, Parks DA, et al. Mitochondrial function in response to cardiac ischemia-reperfusion after oral treatment with quercetin[J]. *Free Radical Bio Med*, 2002, 32(11): 1220-1228
- [8] Liu CM, Zheng YL, Lu J, et al. Quercetin protects rat liver against lead-induced oxidative stress and apoptosis[J]. *Environ Toxicol Phar*, 2010, 29(2): 158-166
- [9] Huang BF, Wang W, Fu YC, et al. The effect of quercetin on neointima formation in a rat artery balloon injury model [J]. *Pathol Res Pract*, 2009, 205(8): 515-523
- [10] Hapner CD, Deuster P, Chen YF. Inhibition of oxidative hemolysis by quercetin, but not other antioxidants[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 186(3): 275-279
- [11] Pawlega BP, Gruszeckib WI, Misiak LE, et al. The study of the

- quercetin action on human erythrocyte membranes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(4): 605-612
- [12] Sakanashi Y, Oyama K, Matsui H, et al. Possible use of quercetin, an antioxidant, for protection of cells suffering from overload of intracellular Ca^{2+} : A model experiment[J]. *Life Sci*, 2008, 83(5-6): 164-169
- [13] Murakami A, Ashida H, Terao J, et al. Multitargeted cancer prevention by quercetin[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 315-325
- [14] Lee DH, Szczepanski M, Lee YJ. Role of Bax in quercetin induced apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(12): 2345-2355
- [15] Oh SJ, Kim O, Lee JS, et al. Inhibition of angiogenesis by quercetin in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(11): 3227-3234
- [16] Vidya Priyadarsini R, Senthil Murugan R, Maitreyi S, et al. The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF- κ B inhibition [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1-3): 84-91
- [17] Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N, et al. The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells[J]. *Febs Lett*, 1990, 260(1): 10-13
- [18] Van der Woude H, Gliszczynska-Swiglo A, Struijs K, et al. Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans[J]. *Cancer Lett*, 2003, 200(1): 41-47
- [19] Chaudhary A, Pechan T, Willett KL. Differential protein expression of peroxiredoxin I and II by benzo (a)pyrene and quercetin treatment in 22Rv1 and PrEC prostate cell lines [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2007, 220(2): 197-210
- [20] Chen C, Zuou J, Ji CY. Quercetin: A potential drug to reverse multidrug resistance[J]. *Life Sci*, 2010, 87(11-12): 333-338
- [21] Van Zanden JJ, van der Woude H, Vaessen J, et al. The effect of quercetin phase II metabolism on its MRP1 and MRP2 inhibiting potential[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(2): 345-351
- [22] Paolillo R, Carratelli CR, Rizzo A. Effect of resveratrol and quercetin in experimental infection by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 149-156
- [23] Chen LL, Li J, Luo C, et al. Binding interaction of quercetin-3- β -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features[J]. *Bioorgan Med Chem*, 2006, 14(24): 8295-8306
- [24] Choi HJ, Kim JH, Lee CH, et al. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus[J]. *Antivir Res*, 2009, 81(1): 77-81
- [25] Choi HJ, Song JH, Park KS, et al. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(3-4): 329-333
- [26] Savov VM, Galabov AS, Tantcheva LP, et al. Effects of rutin and quercetin on monoxygenase activities in experimental influenza virus infection[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2006, 58(1): 59-64
- [27] Shetty AK, Rashmi R, Rajan MGR, et al. Antidiabetic influence of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Nutr Res*, 2004, 24(5): 373-381
- [28] Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, et al. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2): 117-123
- [29] Weina S, Behm N, Petersen RK, et al. Quercetin enhances adiponectin secretion by a PPAR- γ independent mechanism[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(1): 16-22
- [30] Sternberg Z, Chadha K, Lieberman A, et al. Quercetin and interferon- β modulate immune response in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 205(1-2): 142-147
- [31] Muthian G, Bright JJ. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte [J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24(5): 542-552
- [32] Yu ES, Min HJ, An SY, et al. Regulatory mechanisms of IL-2 and IFN γ suppression by quercetin in T helper cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(1): 70-78
- [33] Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, et al. Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(6): 955-960
- [34] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 374-380
- [35] Yoshizumi M, Tsuchiya K, Suzuki Y, et al. Quercetin glucuronide prevents VSMC hypertrophy by angiotensin II via the inhibition of JNK and AP-1 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293(5): 1458-1465
- [36] Manach C, Morand C, Demigne C, et al. Bioavailability of rutin and quercetin in rats[J]. *FEBS Lett*, 1997, 409(1): 12-16
- [37] Daya AJ, Gee JM, Dupont MS, et al. Absorption of quercetin-3-glucoside and quercetin-40-glucoside in the rat small intestine: the role of lactase phlorizin hydrolase and the sodium-dependent glucose transporter[J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(7): 1199-1206
- [38] Murota K, Terao J. Quercetin appears in the lymph of unanesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(24): 5343-5346
- [39] Hollmanay PC, Van Trijpa JM, Mengelers MJ, et al. Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man [J]. *Cancer Lett*, 1997, 114(1-2): 139-140
- [40] Chen X, Yin OQP., Zuo Z, et al. Pharmacokinetics and Modeling of Quercetin and Metabolites[J]. *Pharma Res*, 2005, 22(6): 892-901
- [41] Graf BA, Ameho C, Dolnikowski GG, et al. Rat Gastrointestinal Tissues Metabolize Quercetin[J]. *J Nutr*, 2006, 136(1): 39-44
- [42] Justino GC, Santos MR, Canario S, et al. Plasma quercetin metabolites: structure-antioxidant activity relationships [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2004, 432(1): 109-121
- [43] Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects [J]. *Clin Biochem*, 2003, 36(1): 79-87
- [44] Silberberg M, Morand C, Manach C, et al. Co-administration of quercetin and catechin in rats alters their absorption but not their metabolism[J]. *Life Sci*, 2005, 77(25): 3156-3167

(下转第 3190 页)

- implant anchorage[J]. J Clin Orthod, 2002, 36(5):298-302
- [7] 寻春雷,曾祥龙,王兴,等.力值、时间因素对即刻加载微钛钉最大抗力强度影响的实验研究[J].口腔正畸学, 2007, 14(4):169-172
Xun Chun-lei, Zeng Xiang-long, Wang Xing, et al. Effects of time and force on maximum resistance strength of immediate loaded microcrew: an experimental study [J]. Chinese Journal of Orthodontics, 2007,14(4):169-172(In Chinese)
- [8] Casaglia A, Dominici F, Pachi F, et al. Morphological observations and Fractological considerations on orthodontics miniscrews [J]. Minerva Stomatol, 2010, 59(9):465-476
- [9] Roberts WE, Helm FR, Marshall KJ, et al. Rigid endosseous implants for orthodontic and orthopedic anchorage [J]. Angle Orthod, 1989, 59(4):247-256
- [10] Jiang XH, Zhang Y, Han X, et al. Histological observation of microcrews anchorage implant-bone interface loaded with different orthodontic condition[J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2008, 17(6):621-624
- [11] Wu X, Deng F, Wang Z, et al. Biomechanical and histomorphometric analyses of the osseointegration of microscrews with different surgical techniques in beagle dogs [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 106(5):644-650
- [12] Park HS, Kwon TG. Sliding mechanics with microcrew implant anchorage[J]. Angle Orthod, 2004, 74(5):703-710
- [13] DeVincenzo JP. A new non-surgical approach for treatment of extreme dolichocephalic malocclusions. Part 2. Case selection and management[J]. J Clin Orthod, 2006, 40(4):250-260
- [14] Xun C, Zeng X, Wang X. Microcrew anchorage in skeletal anterior open-bite treatment[J]. Angle Orthod, 2007, 77(1):47-56
- [15] Park HS. A new protocol of the sliding mechanics with Micro-Implant Anchorage(M.I.A)[J]. Korea J. Orthod, 2000, 30(6):677-685
- [16] Park HS, Lee SK, Kwon OW. Group Distal Movement of Teeth Using Microscrew Implant Anchorage[J]. Angle Orthodontist, 2005, 75(4):602-609
- [17] Park HS, Kwon OW, Sung JH. Nonextraction treatment of an open bite with microcrew implant anchorage[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 130(3):391-402
- [18] Park HS, Jang BK, Kyung HM. Maxillary molar intrusion with micro-implant anchorage (MIA)[J]. Aust Orthod J, 2005, 21(2):129-135
- [19] Park HS, Kwon OW, Sung JH. Microscrew implant anchorage sliding mechanics[J]. World J Orthod, 2005, 6(3):265-274
- [20] 曾祥龙. 正畸种植体支抗的发展、类型与应用 [J]. 口腔正畸学, 2005,12(1):44-48
Zeng Xiang-long. The development, type and application of implant anchorage[J]. Chinese Journal of Orthodontics, 2005,12(1):44-48(In Chinese)
- [21] 高美琴,顾永佳,吴燕平,等.微螺钉型种植体支抗与传统强支抗在上颌前突正畸治疗中的对比研究[J].口腔医学,2007,27(9):466-468
Gao Mei-qin, Gu Yong-jia, Wu Yan-ping, et al. Comparative study of microcrew implant for orthodontic anchorage and traditional anchorage in patients with maxillary protrusion [J]. Stomatology, 2007, 27(9):466-468(In Chinese)
- [22] 郭艳莉,路贵忠,郭冬梅.微型种植体支抗在口腔正畸临床中的应用体会[J]. 卫生职业教育,2006,24(22):145-146
Guo Yan-li, Lu Gui-zhong, Guo Dong-mei. Clinical application of miniscrew implant for orthodontic patients [J]. Health Vocational Education, 2006,24(22):145-146. (In Chinese)
- [23] Chen YJ, Chang HH, Huang CY, et al. A retrospective analysis of the failure rate of three different orthodontic skeletal anchorage systems [J]. Clin Oral Implants Res, 2007,18(6):768-775

(上接第 3177 页)

- [45] Juskiewicz J, Milala J, Jurgonski A, et al. Consumption of polyphenol concentrate with dietary fructo-oligosaccharides enhances cecal metabolism of quercetin glycosides in rats [J]. Nutrition, 2011,27(3):351-357
- [46] Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, et al. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2000, 56(8): 45-53
- [47] Li HL, Zhao XB, Ma YK, et al. Enhancement of gastrointestinal absorption of quercetin by solid lipid nanoparticles [J]. J Control Release, 2009, 133(3):238-244
- [48] Murota K, Matsuda N, Kashino Y, et al. α -Oligoglucosylation of a sugar moiety enhances the bioavailability of quercetin glucosides in humans[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 501(1): 91-97
- [49] De Boer VCJ, Dihal AA, van der Woude H, et al. Tissue Distribution of Quercetin in Rats and Pigs[J]. J Nutr, 2005, 135(7):1617-1618
- [50] Bieger J, Cermak R, Blank R, et al. Tissue Distribution of Quercetin in Pigs after Long-Term Dietary Supplementation [J]. J Nutr, 2008, 138(8):1417-1420
- [51] Hollmanay PCH, Gaag MVD, Mengelers MJB, et al. absorption and disposition on kinetics of quercetin in man[J]. Free Radical Bio Med, 1996, 21(5): 703-707
- [52] Zsila F, Bikadi Z, Simonyi M. Probing the binding of the flavonoid, quercetin to human serum albumin by circular dichroism, electronic absorption spectroscopy and molecular modelling methods [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(3):447-456
- [53] Walle T, Walle UK, Halushka PV. Carbon dioxide is the major metabolite of quercetin in humans [J]. J Nutr, 2001, 131(10): 2648-2652