

羟基酪醇的药理作用和药代动力学研究进展

唐娟^{1,2}, 刘琳¹, 李承蔓³, 李琴¹, 陈璐¹, 张倩¹, 杜鹏¹, 何艳^{1*}

(1. 贵州医科大学附属医院, 贵阳 550002;

2. 贵州省药品监督管理局检查中心, 贵阳 550081;

3. 贵州医科大学药学院, 贵阳 550004)

[摘要] 羟基酪醇(HT)是以酯类形式广泛存在于木犀科植物油橄榄的枝叶和果实中的多酚类化合物,是天然的抗氧化剂之一。近年来,大量研究发现,HT在代谢综合征、心血管疾病、神经退行性疾病等方面均有较好的活性,能够有效抗癌、抗炎、抗抑郁等;此外,HT属于亲水亲油性物质,具有较高的生物利用度和细胞毒性小的特点,能够快速分布于各组织器官且易透过血脑屏障。因此,研究人员将其视为新药开发的重点研究对象;但该药物在体内半衰期短,靶向性差,临床应用往往受到限制,仍需更深入的研究。笔者查阅了近年来国内外有关HT的报道,并对其基本性质、药理作用及作用机制、药代动力学进行归纳总结,着重介绍了HT的抗氧化应激损伤、缓解心血管疾病、抑制神经退行性疾病等的药理活性及作用机制,并对其抗炎、抗肿瘤、抗抑郁等生物活性以及体内药代动力学的现有研究进行简要综述,同时对其未来研究方向提出建议,以期对HT的进一步开发、研究和临床应用提供参考。

[关键词] 羟基酪醇; 药理作用; 药代动力学; 研究进展

[中图分类号] R284.2;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0241-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210317

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210119.1742.003.html>

[网络出版日期] 2021-1-20 9:05

Research Progress on Pharmacological Action and Pharmacokinetics of Hydroxytyrosol

TANG Juan^{1,2}, LIU Lin¹, LI Cheng-man³, LI Qin¹, CHEN Lu¹, ZHANG Qian¹, DU Peng¹, HE Yan^{1*}

(1. *The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550002, China;*

2. *Center for Drug Inspection, Guizhou Medical Products Administration, Guiyang 550081, China;*

3. *College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)*

[Abstract] Hydroxytyrosol as one of natural anti-oxidants, extracted from the fruits and leaves of *Olea europaea*, is a natural polyphenol compound in the form of esters. Recently, considerable studies showed that hydroxytyrosol demonstrated intrinsic biological activity for metabolic syndromes, cardiovascular- and neurodegenerative-related diseases, and it was revealed to play the roles in the anti-activities of cancerous, inflammatory as well as depressing issues. In addition, hydroxytyrosol is an oleophilic and hydrophilic compound with high bioavailability and low cellular cytotoxicity. It could be absorbed by various tissues and could easily pass through blood brain barrier. Therefore, hydroxytyrosol was introduced as one of the key subjects targeted by innovative drug development. However, it has a short half-life *in vivo* and non-tissue specific, which lead to its limitation in clinical application, so further in-depth studies are still needed. The authors had a literature review

[收稿日期] 20200817(004)

[基金项目] 贵阳市科技计划项目(筑科合同(20151001)社80号);贵州省科技计划项目(黔科合基础[2020]1Y381);贵州医科大学国家自然科学基金培育项目(学术新苗 19NSP056);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究项目(QZYY-2020-043)

[第一作者] 唐娟, 硕士, 主管药师, 从事天然产物的药理活性及药代动力学研究, Tel:0851-86776395, E-mail:1033243413@qq.com

[通信作者] *何艳, 博士, 教授, 主任医师, 从事动脉粥样硬化的基础研究, Tel:0851-86776395, E-mail:physicianheyan@126.com

of hydroxytyrosol, and summarized the basic properties of its pharmacokinetic, pharmacological effects and molecular mechanisms. This article mainly focused on its pharmacological activity and the mechanism involved in treating damages induced by the oxidative stress, in alleviating cardiovascular diseases and in inhibition of neurodegenerative diseases. In this article, its anti-inflammatory, anti-tumor, anti-depressant effects, other biological activities, and pharmacokinetics were also briefly reviewed. The authors put forward some personal thoughts on its future research direction, hoping to provide ideas and inspirations for the vast number of researchers, and provide references for its further development, research and application.

[Key words] hydroxytyrosol; pharmacological action; pharmacokinetics; research progress

羟基酪醇(HT)提取自木犀科植物油橄榄 *Olea europaea* 的果实和枝叶,是油橄榄中以酯类形式存在的天然多酚化合物,具有广泛而显著的药理作用,在代谢综合征、心血管疾病、神经退行性疾病等方面都具有良好的生物活性,能够有效抗菌、抗炎、抗肿瘤等,是天然的抗氧化剂之一^[1-2]。近年来,由于HT广泛且显著的药理作用及其巨大的新药开发潜力,不断有关于HT的研究报道,研究人员将越来越多的研究重点集中到了该药物上。随着研究的不断深入,研究者发现HT具有高生物利用度^[3]和毒性极小的优点^[4-5],但其在体内半衰期短、靶向性差,临床应用受到限制。该药物药理作用虽广泛,但作用机制却错综复杂,想要将该药物投入临床使用则需要更进一步地研究。在这样的背景下,已有部分研究者针对上述缺点对HT进行了改进,开发出了更适用于临床使用的药物形式^[6-10],但上述问题仍未得到完整的解决方案。本课题组前期开展了HT体内过程及抗动脉粥样硬化实验,发现其具有良好的抗动脉粥样硬化作用,且其体内过程在生理和病理状态下有差异。因而,可进一步探究其抗动脉粥样硬化作用及体内过程之间的关系。目前,对此化合物的总结性报道较少,为了更加清楚其研究现状,本文就近年来HT的基本性质、药理作用及作用机制、药代动力学研究进展进行综述,以期为其进一步开发、研究和临床应用提供理论基础,为研究人员扩展研究思路,为更有效地开发该药物提供有益参考。

1 基本性质

HT, 化学名 3, 4-二羟基苯乙醇, 分子式($C_8H_{10}O_3$), 相对分子质量小, 属于亲水亲油性物质, 具有较好的脂溶性与水溶性, 易溶于水与二甲基亚砜, 微溶于石油醚与三氯甲烷, 见图1。主要以酯类形式存在于橄榄的果实和枝叶中, 仅有少许以游离形式存在, 且HT化学性质不稳定, 储存时应注意避光, 低温, 真空保存^[11]。

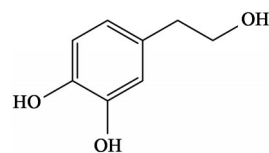


图1 HT的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure diagram of hydroxytyrosol

2 研究进展

2.1 药理作用

2.1.1 HT与氧化应激 活性氧(ROS)是人体内一类氧的单原子还原产物,是电子在未能传递到末端氧化酶之前漏出呼吸链并消耗大约2%氧,在某些外界因素下会导致其快速增多,而当ROS的生成与清除不对等时,往往会造成对机体的损伤。因此抑制ROS是保护细胞分子(如脂质、蛋白质或DNA)并避免退行性疾病发展的基础^[12-13]。ROS的失衡大多是由于体内抗氧化系统的清除能力远不及ROS的生成速度,从而导致ROS的大量堆积,抗氧化系统失衡,引起氧化应激损伤,此时就需要从体外补充抗氧化剂。

HT作为橄榄油提取物中具有强抗氧化活性的多酚成分,是抗氧化剂的天然来源,其羟基(OH)在邻位具有供电子能力,可与苯氧基形成稳定氢键,从而减少自由基的生成,抑制氧化应激反应^[14-16]。HT能够激活直接清除ROS组成表达的抗氧化酶,促进受核因子E₂相关因子2(Nrf2)调节的诱导性表达,包括谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCLM),1型血红素氧合酶(HO-1),醌氧化还原酶(NQO1)和硫氧还蛋白还原酶(TrxR)在内的二相酶体系,抑制ROS的生成及血管损伤,积极调节血管内皮细胞中的抗氧化防御系统^[17-18]。除上述抗氧化机制外,HT还可直接清除自由基,同时破坏自由基链式反应,防止由于链式反应产生大量新的自由基,从而减少过多自由基产生的氧化应激损伤^[19];HT也能够通过其邻二酚羟基螯合细胞内不稳定金属离子,达到保护细胞免受氧化应激引起的DNA损伤或细胞凋亡的

目的^[20]。

此外,抗氧化剂在某些情况下也可以生成反应性(氧化剂)物质,即可以作为促氧化剂,且具有浓度依赖性,适宜的浓度能够引起识别自由基存在的信号传导途径的激活^[14],而这一机制与其抗癌特性相关^[21]。

2.1.2 HT与心血管疾病 大量研究表明,食用橄榄油对降低心血管疾病的发病率有重大意义。HT作为橄榄油中的标志性抗氧化物质,已有众多文献报道该药物具有良好的治疗心血管疾病的药理活性,其作用机制主要有以下几个方面。

①抑制低密度脂蛋白(LDL)氧化:LDL氧化是动脉疾病发生和演变的关键步骤,是致动脉粥样硬化的因子,当经过氧化修饰的LDL(OX-LDL)数量增多时,其携带的胆固醇便会积存在动脉壁上,继而堵塞血管,导致动脉粥样硬化。此外,由于OX-LDL不能被LDL受体Apo(B/E)识别,而是被巨噬细胞通过清除剂-受体途径以不受控制的方式摄取,过度的胆固醇酯化和/或胆固醇释放受损,导致胆固醇酯堆积为细胞质脂质滴,从而触发泡沫细胞的形成,而泡沫细胞是早期动脉粥样硬化性病变的标志^[22-24]。经HT处理后发现,该药物对LDL的氧化有显著抑制作用,阻止了LDL所携带的胆固醇被不受控摄取,减少胆固醇酯在巨噬细胞内的堆积,同时可使血清中高密度脂蛋白(HDL)含量增高,而HDL介导的巨噬细胞特异性胆固醇逆向转运(RCT)被认为是最重要的心脏保护机制之一。OX-LDL的降低与HDL的升高增强了细胞内胆固醇外流能力,降低巨噬细胞中胆固醇含量,同时增加人巨噬细胞中三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体A₁(ABCA₁)和ATP结合盒转运体G₁(ABCG₁)的表达,从而使人类单核细胞衍生的巨噬细胞(HMDM)分泌游离胆固醇的能力升高,阻止泡沫细胞的形成,降低了动脉粥样硬化疾病的发生率^[23,25]。

②缓解血管内皮功能障碍:内皮功能障碍指小动脉的内皮层不能发挥其所有重要功能,从而导致这些动脉供应的组织受损的过程,也是动脉粥样硬化的另一致病因素。内皮细胞功能障碍与其细胞间黏附因子(ICAM-1),血管细胞粘附分子(VCAM-1)和E-选择素(CD62E)密切相关。DELL'AGLI等^[26]研究发现,HT可抑制脂多糖(LPS)诱导的人血管内皮细胞中的VCAM-1和ICAM-1的表达,降低血管内单核细胞和内皮细胞的黏附,从而改善血管内皮功能障碍。

③抑制血小板的聚集:血小板聚集是血小板的主要功能之一,是机体止血的主要方式,但其异常增多会导致血栓的形成,甚者引发心血管疾病事件。GONZÁLEZ-CORREA等^[27]通过研究HT对大鼠血小板功能的影响,发现大鼠口服HT后,该药物可通过抑制血栓烷合成、胶原蛋白或花生四烯酸诱导的血小板聚集,并增加一氧化氮(NO)含量,从而减少因血小板聚集异常增多而导致的心血管疾病的发生。

2.1.3 HT与神经退行性疾病 神经退行性疾病现今还没有明确其致病因素,但已有大量文献报道,这类疾病与氧化应激损伤、线粒体功能障碍以及慢性炎症有关。

阿尔兹海默症(AD)是一种最常见的以进行性神经认知功能障碍为特征的神经退行性疾病,其主要病理特征包括有淀粉样斑块和神经原纤维缠结,颗粒肺泡变性和异常高数量的平野小体,神经元和突触丢失,相关的星形胶质细胞增生和小胶质细胞活化及脑淀粉样血管病等^[28-29]。ARUNSUNDAR等^[30]研究发现,HT具有改善由 β_{1-42} 寡聚淀粉样蛋白($A\beta_{1-42}$)与鹅膏蕈氨酸(IA)诱导的C57BL/6小鼠神经行为功能障碍方面的潜力。结果表明,脑室内注射 $A\beta_{1-42}$ 与IA后会对小鼠的空间认知和工作记忆产生负面影响,且能够激活包括c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)在内的死亡蛋白激酶,同时抑制了海马神经元中的细胞外信号调节激酶-有丝分裂原活化蛋白激酶(ERK-MAPK)/RSK2,磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B α (Akt1)和JANUS激酶2(JAK2)/信号传导与转录激活因子3(STAT3)生存信号通路。HT的治疗作用逆转了由 $A\beta_{1-42}$ 与IA诱导的AD模型小鼠的认知功能障碍和上述失调的信号传导机制。值得注意的是,HT稳定了B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)/Bad水平,保持了线粒体的超微结构,并抑制了半胱氨酸蛋白酶(Caspase)系依赖的线粒体介导的凋亡途径的激活,包括细胞色素C,凋亡蛋白酶激活因子1和Caspase-9/3。此外, $A\beta_{1-42}$ 与IA中毒还会显著下调参与调节生存和记忆功能的基因表达,包括Sirtuin-1,环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB),CREB靶基因以及去整合素和金属蛋白酶10的表达。同样的,这些畸变在经HT治疗后都显著减少。ST-LAURENT-THIBAUT等^[31]则研究了HT对 $A\beta$ 诱导的毒性保护作用,研究发现,在神经母细胞瘤N2a细胞中, $A\beta$ 处理诱导了谷胱甘肽(GSH)的减少

及核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活和细胞死亡;当细胞与A β 和HT共同处理时,细胞死亡数量减少,NF- κ B亚基核易位的增加被减弱。以上结果确定了HT是针对A β 的神经保护剂,强调了HT可能是一种多功能的抗AD药物。

产前应激导致的子代认知功能障碍也属于神经退行性疾病之一。ZHENG等^[32]研究发现,小鼠孕后受到束缚压力,会导致产前应激,从而降低子代海马的线粒体含量和抗氧化能力,并增加其氧化应激,从而减少神经发生和认知功能。实验结果表明,患有产前应激的孕后小鼠经HT给药后,线粒体含量和Ⅱ期酶增加从而改善孕体氧化应激损伤,促进了子代认知功能。

2.1.4 HT与癌症 据流行病学显示,现今肿瘤依旧是危害人类健康的一大疾病^[33],其通常以细胞异常增殖为主要特征,而HT能够通过降低癌细胞活性、抑制癌细胞的细胞分裂、促进癌细胞凋亡等途径对大多数癌症进行预防及治疗。HAN等^[34]研究发现,HT对MCF-7人乳腺癌细胞有抑制作用,该药物显著降低了MCF-7细胞的活力,在抑制癌细胞增殖的同时诱导其癌细胞凋亡从而减少MCF-7细胞的数量,并使MCF-7细胞分裂时G₁期向S期的转变阻滞,导致G₀/G₁期细胞数目的增长,从而抑制乳腺癌的发展及恶化。此外,也有学者探讨了HT对HepG2肝癌细胞的抑制作用,结果显示HT以浓度依赖的方式显著降低了丙烯酰胺引起的细胞毒性,DNA损伤,细胞内ROS形成和8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平。同时,HT浓度依赖性地减弱了用丙烯酰胺处理的HepG2细胞中的GSH消耗,这些发现表明HT对由丙烯酰胺引起的细胞毒性和DNA损伤具有很强的保护能力,即对肝癌细胞具有较强抑制作用^[35]。此外,滤泡性甲状腺癌在高剂量HT的作用下,其细胞周期蛋白D₁的表达受到抑制的同时其细胞周期关键调节因子P21水平也相应升高,使甲状腺癌细胞活性显著降低,促进内在途径癌细胞凋亡而降低甲状腺癌细胞的生存能力,从而有效阻止癌症病情发展恶化^[36]。

2.1.5 HT与代谢综合征 代谢综合征是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,其常见症状包括有肥胖、高血糖、高血压和血脂异常等,其病因尚未明确,但目前多认为是与基因和多种环境相互作用的结果。BAGETTA等^[37]研究表明,地中海饮食可作为治疗代谢综合征的多靶点药物的希

望来源。该饮食结构中,橄榄油富含不饱和脂肪酸及具有良好药理活性的次要成分,而这些次要成分中的HT则已经被证明是治疗代谢综合征的特征成分。

肥胖症是脂质代谢异常的典型病症,是导致糖尿病、心血管疾病、高血压和癌症等疾病的危险因素^[38]。人体脂肪细胞的增多和细胞内甘油三酸酯(TG)的积累是肥胖症的主要病理成因,LUTFI等^[39]研究发现,HT对肥胖症预防和治疗有良好作用,该药物剂量依赖性地抑制脂肪细胞分化过程中细胞内TG的积累,显著降低了血浆中三酰甘油的浓度;同时,DRIRA等^[40]通过研究HT对小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)向脂肪细胞分化过程的影响,发现在有丝分裂克隆增殖过程中,HT显著抑制了3T3-L1前脂肪细胞的分裂,从而阻止了3T3-L1细胞的分化,同时也通过下调与脂肪形成相关的基因,抑制了脂肪细胞的增多,从而达到治疗肥胖症的目的。

2.1.6 HT与炎症 RICHARD等^[41]通过采用LPS刺激鼠巨噬细胞建立炎症模型,评估了HT对炎症介质,细胞因子和趋化因子的影响。结果显示,HT减少了细胞因子[白细胞介素(IL)-1 α ,IL-1 β ,IL-6,IL-12,肿瘤坏死因子(TNF- α)]和趋化因子(CXCL10/IP-10,CCL2/MCP-1)的分泌,浓度依赖性地降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS),IL-1 α ,CXC趋化因子配体10(CXCL10)/干扰素诱导蛋白(IP-10),巨噬细胞炎性蛋白-1 β (MIP-1 β),基质金属蛋白酶9(MMP-9)和前列腺素E2合酶(PGE₂)的基因表达,明确了HT在治疗炎症过程中的分子基础。ZHANG等^[42]也通过检测iNOS,环氧合酶2(COX-2)的表达,TNF- α 的形成和NO的释放来确定HT的抗炎机制,结果表明,HT浓度依赖性地抑制了LPS刺激的人单核细胞中COX-2基因表达,并显著降低了TNF- α 细胞因子的分泌及LPS诱导的NO释放,为炎症的治疗提供了有效理论依据。

2.1.7 HT与骨质疏松、骨性关节炎 骨质疏松是由衰老引起的常见慢性疾病,多见于老年人,正确的饮食能够有效保护骨细胞不受其侵害。CHIN等^[43]研究发现,每天食用橄榄油可以防止骨矿物质密度下降并改善骨转换指标,其中富含的橄榄多酚增强了成骨细胞的增殖及分化,并减少了破骨细胞样细胞的形成,也因此证实橄榄、橄榄油及其多酚是预防老年人骨质疏松症的潜在饮食干预措施;FACCHINI等^[44]评估了在HT干预下对过氧化氢(H₂O₂)或生长调节致癌基因 α (GRO α)刺激的人软

骨细胞骨关节炎(OA)的保护作用,研究发现HT能够显著抑制 H_2O_2 导致的人软骨细胞死亡,ROS积聚及氧化应激,DNA损伤等;其次,GRO α 处理后的人软骨细胞能够增加促炎基因(COX-2,iNOS)的表达,驱动人软骨细胞末端分化基因[Runt相关转录因子2(RUNX-2),MMP-13,血管内皮生长因子(VEGF)],降低沉默信息调节因子1(SIRT-1)mRNA的表达,诱导OA软骨细胞的形成及发展。在经HT处理后,明显可见COX-2,iNOS,RUNX-2,MMP-13,VEGF等致病因子的减少,同时也升高了SIRT-1mRNA表达,这些研究结果支持了HT作为预防或治疗OA的潜力物质。亦有文献记载,HT对去卵巢大鼠的骨质流失具有治疗作用,能够抑制骨质流失,促进小鼠骨骼健康^[45]。

2.1.8 HT与视网膜色素上皮细胞变性 丙烯醛是香烟烟雾的主要成分,也是机体内过氧化作用的产物,在高浓度的状态下维持一天会导致细胞活力降低,氧化损伤及线粒体功能障碍^[46]。丙烯醛是视网膜色素上皮细胞变性的罪魁祸首,会导致视网膜色素上皮细胞线粒体功能障碍并遭受氧化应激。HT对线粒体生物合成和Ⅱ期解毒酶系统关键因子具有保护作用^[47-48],能够通过同时激活视网膜色素上皮细胞中的线粒体生物发生和Ⅱ期解毒酶系统来对丙烯醛诱导的人视网膜色素上皮细胞(ARPE-19)氧化损伤和线粒体功能障碍进行保护,防止丙烯醇对ARPE-19细胞中Nrf2和过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)的抑制,从而达到减少和/或预防香烟烟雾引起或与年龄相关的视网膜色素上皮变性的目的。

2.1.9 其他作用 除上述药理作用外,HT还具有以下几方面的药理作用。①防脱发,HT在一定的条件下能促进头发生长因子的分泌,通过调节自噬明显降低氧化应激诱导的细胞内ROS水平、凋亡标志物和炎症,并提高细胞存活率,从而发挥防脱发作用^[49]。②抗抑郁,研究表明HT可通过上调小鼠海马区脑源性神经营养因子(BDNF)表达,减少小鼠海马区炎症因子,抑制海马区炎症反应,改善LPS引起的小鼠抑郁样行为^[50]。③抗HIV,HT通过抑制HIV-1的融合核心的合成及影响HIV-1整合酶的活性以防止HT的感染,甚至降低HIV-1的衍生疾病的发生率^[51-53]。

HT在众多疾病预防及治疗方面有潜在的开发价值,其药理作用及其作用机制对新药的研究及发展有着重要的作用,但该药物的作用机制复杂,目

前研究大多限制于体外实验,体内机制仍需要进一步研究。HT的主要生物活性总结见表1。

2.2 药代动力学 药代动力学是一个药物在被证明具有治疗作用后能否应用于临床的一项重要指标,是对药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄过程的动态研究。HT作为新药研究的潜力对象,研究其药代动力学是其应用于临床前的关键步骤。经研究发现,HT在体内吸收较快且在肥胖人群中吸收较正常人好,能广泛分布于机体内各组织器官,易透过血脑屏障,生物半衰期较短。

2.2.1 吸收 MANNA等^[3]采用Caco-2细胞模型研究发现,HT通过被动扩散方式进行双向运输,并于肠道被定量吸收。在此基础上,VISSERS等^[54]通过对健康受试者进行回肠造口术后给予HT,研究完整小肠对HT的吸收及回肠造口受试者和正常受试者尿液中的HT排泄量。实验结果显示,回肠造口流出物中HT的含量低,HT的尿药排泄量在两组受试者中相似,提示了大部分HT已在肠道吸收,且吸收过程主要集中在小肠。TUCK等^[55]通过实验发现,HT以油溶液和水溶液为基质时口服后,其生物利用度有一定的差异。此外,HT在肥胖人群中吸收效果明显优于BMI正常或偏低人群^[56]。

2.2.2 分布 D'ANGELO等^[57]通过使用 ^{14}C 标记HT研究其体内过程,研究发现HT被吸收后能快速广泛分布于组织器官中(骨骼肌、肾脏、肝脏、脾脏、睾丸、胸腺和心脏等),且在肾脏中含量最高。此外,该药物还能够穿过血脑屏障分布于大脑内部^[58],这可能是其治疗神经退行性疾病的关键所在。

2.2.3 代谢 RUBIÓ等^[59]采用随机交叉实验,让12名健康志愿者急性摄入低、中、高3种不同浓度富含酚的橄榄油,评估了不同浓度橄榄油中酚类代谢产物的体内过程。结果表明,代谢物主要为硫酸HT,乙酸HT,高香草酸和高香草酸硫酸,这说明硫酸化是橄榄油中酚类化合物的主要结合途径。且药代动力学研究结果显示,硫酸HT硫酸盐和乙酸HT硫酸盐与橄榄油的摄入量呈剂量相关性,说明硫酸HT和乙酸HT是摄入HT后机体内的主要代谢产物。在GONZÁLEZ-SANTIAGO等^[56]的研究中,HT的代谢反应类型除了有硫酸化结合形式以外,还存在葡糖醛酸化结合形式。此外,HT具有广泛的肠/肝首过代谢的特点^[60]。

2.2.4 排泄 HT作为极性化合物,口服给药后,代谢较快,在给药后24 h内在尿液中检测出大量的原

表 1 HT 的生物活性

Table 1 Pharmacological activity of hydroxytyrosol

药理作用	作用机制或作用靶点	研究结果	参考文献
抗氧化	抗氧化酶、受 Nrf2 调节的二相酶体系,ROS	激活抗氧化酶,促进受 Nrf2 调节的诱导性表达的二相酶体系,抑制 ROS 的生成	[12,14-20]
预防及治疗心血管疾病	抑制 LDL 氧化,缓解 ROS 导致的血管内皮功能障碍,抑制血小板的聚集	抑制 LDL 氧化,缓解 ROS 导致的血管内皮功能障碍,抑制血小板的聚集	[22-27]
治疗及预防神经退行性疾病	①神经元及神经母细胞瘤 N2a 细胞;②线粒体和 II 期酶	①逆转了 AD 模型小鼠的认知功能障碍及海马神经元中 ERK-MAPK/PSK2,PI3K/Akt1 和 JAK2/STAT3 生存信号通路,下调了参与调节生存和记忆功能的基因表达;减少了受 A β 影响导致的神经母细胞瘤 N2a 细胞的死亡。②通过调节线粒体含量和 II 期酶成功地促进子代认知功能	[28-32]
抗癌	①MCF-7 人乳腺癌细胞;②丙烯酰胺处理的 HepG2 细胞;③甲状腺癌细胞	①显著降低 MCF-7 细胞活力、抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,阻断 MCF-7 细胞分裂 G ₁ 期向 S 期的转变;②浓度依赖性减弱了 HepG2 细胞中的 GSH 消耗;③降低细胞活性、抑制细胞周期蛋白 D ₁ 的表达,提高细胞周期关键调节因子 P21 水平	[34-36]
代谢综合征	脂肪细胞;PPAR γ ,C/EBP,SREBP-1c 转录因子	显著降低血浆中三酰基甘油的含量,抑制脂肪细胞的分化,下调与脂肪形成的相关基因 PPAR γ ,C/EBP,SREBP-1c 转录因子	[37-40]
抗炎	细胞因子(IL-1 α ,IL-1 β ,IL-6,IL-12,TNF- α),趋化因子(CXCL10/IP-10,CCL2/MCP-1)	减少了细胞因子(IL-1 α ,IL-1 β ,IL-6,IL-12,TNF- α)和趋化因子(CXCL10/IP-10,CCL2/MCP-1)的分泌,浓度依赖性地降低 iNOS,IL-1 α ,CXCL10/IP-10,MIP-1 β ,MMP-9 和 PGE ₂ 的基因表达	[41-42]
保护软骨及抗骨质疏松作用	人软骨细胞、人成骨细胞、人破骨细胞	增强了成骨细胞的增殖及分化并减少了破骨细胞样细胞的形成;显著抑制过氧化氢导致的人软骨细胞死亡,ROS 积聚及氧化应激,DNA 损伤等;同时,抑制 GRO α 导致的 COX-2,iNOS,RUNX-2,MMP-13,VEGF 等因子增加,SIRT-1mRNA 降低	[43-44]
保护视网膜色素上皮细胞	Nrf2-Keap1 途径	保护 ARPE-19 细胞免受氧化损伤和线粒体功能障碍	[46-48]
防脱发	头发生长因子,ROS 水平,凋亡标志物和炎症	促进头发生长因子的分泌,通过调节自噬明显降低了氧化应激诱导的细胞内 ROS 水平,凋亡标志物和炎症	[49]
抗抑郁	BDNF 及炎症因子	上调 BDNF 表达、减少炎症因子,抑制炎症反应改善 LPS 引起的小鼠抑郁样行为	[50]
抗 HIV	HIV-1 融合核心及整合酶	抑制 HIV-1 的融合核心的合成并影响 HIV-1 整合酶的活性,降低 HIV-1 的衍生疾病的发生率	[51-53]

型 HT 和高香草醇(HVAOH)及高香草酸(HVA)等 HT 的代谢产物,主要经肾脏排泄^[56-57]。此外,VISIOLI 等^[61]也在通过收集健康成年男性摄入 HT 后 24 h 内的尿液,使其与葡萄糖醛酸酶充分反应后发现,摄入 HT 后,该化合物最终是以葡萄糖醛酸苷结合物的形式被排泄的。

为了能够更加直观的观察 HT 的药代动力学特征,通过检索得到 3 篇详细介绍其药代动力学参数的文献^[60,62-63],得到的 HT 体内的主要药代动力学参数,见表 2。综合分析后可知,HT 在机体内的药代动力学符合二室模型特征,其吸收及消除均较快。YUAN 等^[64]通过研究 HT 溶液及 HT 脂质体在模拟人体环境中的释放曲线后发现,HT 溶液和 HT 脂质体释放曲线趋势虽然相似,但两者在释放 2 h 后检测到剩余的 HT 分别为 (56.34 $\pm$ 1.82)% 和 (71.38 $\pm$ 1.87)%,24 h 后就为 (26.59 $\pm$ 1.72)% 和

(44.28 $\pm$ 1.88)%。简而言之,HT 以脂质体形式被吸收会延长其释放时间。因此,HT 在临床应用时可通过改变剂型等方法延长其药物作用时间。

3 总结与展望

近年来,关于 HT 的研究报道越来越多,通过调研国内外文献,本文对 HT 的药理活性及其作用机制、药代动力学进行了总结梳理。

HT 作为橄榄油中的重要活性成分,具有抗氧化、抗血栓、抗癌、抗炎等广泛而显著的药理活性,能够有效治疗心血管疾病、神经退行性疾病及代谢综合征等疾病,对该药物的深入研究于其临床开发前景来说具有宝贵的参考价值。

在新药开发研究中,药物除了具有良好的药理活性以外,其药代动力学也扮演着重要的角色。根据国内外文献报道^[65-66],有 40% 左右的候选化合物在进入临床试验后,由于其药代动力学性质不理想

表 2 不同给药剂量下 HT 的药代动力学参数
Table 2 Pharmacokinetic parameters of hydroxytyrosol

药动参数	1.233 mg·kg ⁻¹ (人) ^[60]	60 mg·kg ⁻¹ ^[62]	61.6 mg·kg ⁻¹ ^[63]
C _{max}	(25.83±12.96) μg·L ⁻¹	(6.00±1.01) mg·L ⁻¹	(24 170.0±3 458.4) μg·L ⁻¹
T _{max}	(0.58±0.26) h	(13.33±2.58) min	(0.2±0) h
t _{1/2α}	(2.43±0.78)h	(23.79±9.69) min	(3.0±0.1) h
t _{1/2β}	(2.43±0.78)h	(38.33±15.65) min	(3.0±0.1) h
AUC _{0-t}	(72.04±26.17) μg·(L·h) ⁻¹	(403.34±48.24) μg·(mL·min) ⁻¹	(30 535.4±5 636.5) ng·(mL·h) ⁻¹
AUC _{0-∞}		(407.89±49.62) μg·(mL·min) ⁻¹	(31 879.3±5 777.5) ng·(mL·h) ⁻¹
MRT _{0-t}	-	(57.36±2.60) min	(1.8±0.1) h
MRT _{0-∞}	-	(62.88±3.38) min	(2.3±0.1) h
CL _{z/F}	-	-	(2.0±0.4) L·(h·kg) ⁻¹
V _{z/F}	-	-	(8.5±1.7) L·kg ⁻¹
K _e	(0.33±0.14) h ⁻¹	-	-

而被淘汰,并且药物主要是用于病理状态的机体内,疾病状态下的药物代谢酶、转运蛋白、细胞膜通透性和微生物菌群与生理状态条件相比均会发生不同程度的改变,导致其体内过程发生变化,从而影响疗效^[67]。目前,对 HT 的研究大部分都集中于药效层面,对于其体内相关药代动力学的研究较少,尤其是在疾病状态下体内的药代动力学研究仍属空白。因此,笔者认为未来对 HT 的研究可加强对其在生理和病理机体内相关药代动力学的研究,阐明 HT 在生理和病理机体内药代动力学的差异及原因,更加明确其体内过程。

随着人类社会的发展,脑部相关疾病已成为威胁人类生活质量及生命的主要疾病之一,亟需开发有效的药物。药物对机体发挥治疗效果的基础是药物达到靶组织器官并与特定的靶细胞受体结合后发挥药效,而药物的药理效应强度与药物靶部位的药物浓度有关。药物在靶部位的浓度不完全等同于血药浓度,因此,将靶部位的药代动力学(PK)和药效动力学(PD)结合建立 PK-PD 模型,对药物的研究具有很大的意义。值得注意的是,HT 具有安全性高且易透过血脑屏障的优点,有望被开发成为治疗脑部疾病的药物,并且已有研究者发现 HT 可通过改善线粒体功能和抗氧化应激等作用来保护脑细胞。然而,现今对 HT 在脑组织的 PK 和 PD 研究较少且作用机制不够明确。研究人员今后可运用脑部微透析技术,采用药代动力学数据处理软件建立脑部位的 PK-PD 模型,再结合分子生物学等技术深入了解其药理作用及机制,为 HT 的进一步研究提供实验基础和数据参考。

综上所述,HT 具有较强的开发潜力,且其研究方向广阔,期待能够进一步明确其体内过程、药理作用及治疗相关疾病的关键靶点,为其新药的研发和应用,开发功能性的保健品、食品奠定理论基础。

[参考文献]

[1] KARKOVIĆ MARKOVIĆ A, TORIĆ J, BARBARIĆ M, et al. Hydroxytyrosol, tyrosol and derivatives and their potential effects on human health[J]. Molecules, 2019,24(10):2001.

[2] PARKINSON L, CICERALE S. The health benefiting mechanisms of virgin olive oil phenolic compounds [J]. Molecules,2016,21(12):1734.

[3] MANNA C, GALLETTI P, MAISTO G, et al. Transport mechanism and metabolism of olive oil hydroxytyrosol in Caco-2 cells[J]. FEBS Lett, 2000, 470(3):341-344.

[4] AUÑON-CALLES D, CANUT L, VISIOLI F. Toxicological evaluation of pure hydroxytyrosol [J]. Food Chem Toxicol,2013,55:498-504.

[5] SONI M G, BURDOCK G A, CHRISTIAN M S, et al. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods [J]. Food Chem Toxicol,2006,44(7):903-915.

[6] NG S F, TAN L S, BUANG F. Transdermal anti-inflammatory activity of bilayer film containing olive compound hydroxytyrosol: physical assessment, in vivo dermal safety and efficacy study in Freund's adjuvant-induced arthritic rat model[J]. Drug Dev Ind Pharm,2017,43(1):108-119.

[7] 凌沛学,吴季栩,邵华荣,等. 羟基酪醇及其衍生物在制备抗抑郁产品中的新应用:中国,CN109223734A

- [P]. 2019-01-18.
- [8] 孙华庚. 一种羟基酪醇微丸及其制备方法: 中国, CN102166195A[P]. 2011-08-31.
- [9] 於洪建. 一种富含羟基酪醇、枸杞多糖和苹果多酚的用于保肝的胶囊和制剂: 中国, CN103550332A[P]. 2014-02-05.
- [10] 张亮. 羟基酪醇嵌段共聚物纳米粒的制备及其评价研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [11] 李欢欢. 羟基酪醇前体药物的制备及体外活性评价[D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [12] DURACKOVÁ Z. Some current insights into oxidative stress[J]. *Physiol Res*, 2010, 59(4): 459-469.
- [13] ANGELOVA P R, ABRAMOV A Y. Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592 (5) : 692-702.
- [14] BERTELLI M, KIANI A K, PAOLACCI S, et al. Hydroxytyrosol: A natural compound with promising pharmacological activities[J]. *J Biotechnol*, 2020, 309: 29-33.
- [15] KOUKA P, TSAKIRI G, TZORTZI D, et al. The polyphenolic composition of extracts derived from different greek extra virgin olive oils is correlated with their antioxidant potency[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1870965.
- [16] SERVILI M, ESPOSTO S, FABIANI R, et al. Phenolic compounds in olive oil: antioxidant, health and organoleptic activities according to their chemical structure [J]. *Inflammopharmacology*, 2009, 17 (2) : 76-84.
- [17] ZRELLI H, MATSUOKA M, KITAZAKI S, et al. Hydroxytyrosol induces proliferation and cytoprotection against oxidative injury in vascular endothelial cells: role of Nrf2 activation and HO-1 induction[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(9) : 4473-4482.
- [18] PENG S, ZHANG B, YAO J, et al. Dual protection of hydroxytyrosol, an olive oil polyphenol, against oxidative damage in PC12 cells[J]. *Food Funct*, 2015, 6(6): 2091-2100.
- [19] UMENO A, TAKASHIMA M, MUROTOMI K, et al. Radical-scavenging activity and antioxidative effects of olive leaf components oleuropein and hydroxytyrosol in comparison with homovanillic alcohol[J]. *J Oleo Sci*, 2015, 64(7): 793-800.
- [20] KITSATI N, MANTZARIS M D, GALARIS D. Hydroxytyrosol inhibits hydrogen peroxide-induced apoptotic signaling via labile iron chelation[J]. *Redox Biol*, 2016, 10: 233-242.
- [21] 张书新, 武宇超. 羟基酪醇的研究进展[J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(19): 59-61.
- [22] GHAFARI M A, GHIASVAND T. Kinetic study of low density lipoprotein oxidation by copper[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(1): 29-36.
- [23] BERROUGUI H, IKHLEF S, KHALIL A. Extra virgin olive oil polyphenols promote cholesterol efflux and improve hdl functionality[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 208062.
- [24] YU X H, FU Y C, ZHANG D W, et al. Foam cells in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 424: 245-252.
- [25] HELAL O, BERROUGUI H, LOUED S, et al. Extra-virgin olive oil consumption improves the capacity of HDL to mediate cholesterol efflux and increases ABCA1 and ABCG1 expression in human macrophages [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109 (10) : 1844-1855.
- [26] DELL'AGLI M, FAGNANI R, MITRO N, et al. Minor components of olive oil modulate proatherogenic adhesion molecules involved in endothelial activation [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(9) : 3259-3264.
- [27] GONZÁLEZ-CORREA J A, NAVAS M D, MUÑOZ-MARÍN J, et al. Effects of hydroxytyrosol and hydroxytyrosol acetate administration to rats on platelet function compared to acetylsalicylic acid[J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(17) : 7872-7876.
- [28] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1) : 59-70.
- [29] SERRANO-POZO A, FROSCHE M P, MASLIAH E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1 (1) : a006189
- [30] ARUNSUNDAR M, SHANMUGARAJAN T S, RAVICHANDRAN V. 3, 4-Dihydroxyphenylethanol attenuates spatio-cognitive deficits in an Alzheimer's disease mouse model: modulation of the molecular signals in neuronal survival-apoptotic programs [J]. *Neurotox Res*, 2015, 27(2): 143-155.
- [31] ST-LAURENT-THIBAUT C, ARSENEAULT M, LONGPRÉ F, et al. Tyrosol and hydroxytyrosol, two main components of olive oil, protect N2a cells against amyloid- β -induced toxicity. Involvement of the NF- κ B signaling [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8 (5) : 543-551.
- [32] ZHENG A, LI H, CAO K, et al. Maternal hydroxytyrosol administration improves neurogenesis

- and cognitive function in prenatally stressed offspring [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(2):190-199.
- [33] TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1):16-27.
- [34] HAN J, TALORETE TP, YAMADA P, et al. Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Cytotechnology*, 2009, 59(1):45-53.
- [35] ZHANG X M, CAO J, JIANG L, et al. Protective effect of hydroxytyrosol against acrylamide-induced cytotoxicity and DNA damage in HepG2 cells [J]. *Mutat Res*, 2009, 664(1):64-68.
- [36] TOTEDA G, LUPINACCI S, VIZZA D, et al. High doses of hydroxytyrosol induce apoptosis in papillary and follicular thyroid cancer cells [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(2):153-162.
- [37] BAGETTA D, MARUCA A, LUPIA A, et al. Mediterranean products as promising source of multi-target agents in the treatment of metabolic syndrome [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 186:111903.
- [38] FKI I, SAYADI S, MAHMOUDI A, et al. Comparative study on beneficial effects of hydroxytyrosol- and oleuropein-rich olive leaf extracts on high-fat diet-induced lipid metabolism disturbance and liver injury in rats[J]. *BioMed Res Int*, 2020, 2020:1315202.
- [39] LUTFI E, BABIN P J, GUTIÉRREZ J, et al. Caffeic acid and hydroxytyrosol have anti-obesogenic properties in zebrafish and rainbow trout models [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178833.
- [40] DRIRA R, CHEN S, SAKAMOTO K. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit adipocyte differentiation in 3 T3-L1 cells[J]. *Life Sci*, 2011, 89(19):708-716.
- [41] RICHARD N, ARNOLD S, HOELLER U, et al. Hydroxytyrosol is the major anti-inflammatory compound in aqueous olive extracts and impairs cytokine and chemokine production in macrophages [J]. *Planta Med*, 2011, 77(17):1890-1897.
- [42] ZHANG X, CAO J, ZHONG L. Hydroxytyrosol inhibits pro-inflammatory cytokines, iNOS, and COX-2 expression in human monocytic cells [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2009, 379(6):581-586.
- [43] CHIN K Y, IMA-NIRWANA S. Olives and bone: a green osteoporosis prevention option[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(8):1-11.
- [44] FACCHINI A, CETRULLO S, D'ADAMO S, et al. Hydroxytyrosol prevents increase of osteoarthritis markers in human chondrocytes treated with hydrogen peroxide or growth-related oncogene α [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109724.
- [45] HAGIWARA K, GOTO T, ARAKI M, et al. Olive polyphenol hydroxytyrosol prevents bone loss [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 662(1-3):78-84.
- [46] LIU Z, SUN L, ZHU L, et al. Hydroxytyrosol protects retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *J Neurochem*, 2007, 103(6):2690-2700.
- [47] ZOU X, FENG Z, LI Y, et al. Stimulation of GSH synthesis to prevent oxidative stress-induced apoptosis by hydroxytyrosol in human retinal pigment epithelial cells: activation of Nrf2 and JNK-p62/SQSTM1 pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(8):994-1006.
- [48] ZHU L, LIU Z, FENG Z, et al. Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(11):1089-1098.
- [49] 陈倩. 羟基酪醇调控自噬缓解乳头细胞氧化应激损伤机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019.
- [50] 申玲, 张璐璐, 陈赛娇, 等. 羟基酪醇对小鼠抑郁样行为的改善作用及机制研究[J]. *营养学报*, 2020, 42(4):1-6.
- [51] LEE-HUANG S, HUANG P L, ZHANG D, et al. Discovery of small-molecule HIV-1 fusion and integrase inhibitors oleuropein and hydroxytyrosol: part II. integrase inhibition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 354(4):879-884.
- [52] BEDOYA L M, BELTRÁN M, OBREGÓN-CALDERÓN P, et al. Hydroxytyrosol: a new class of microbicide displaying broad anti-HIV-1 activity [J]. *AIDS*, 2016, 30(18):2767-2776.
- [53] VILAPLANA-PÉREZ C, AUÑÓN D, GARCÍA-FLORES L A, et al. Hydroxytyrosol and potential uses in cardiovascular diseases, cancer, and AIDS [J]. *Front Nutr*, 2014, 1:18.
- [54] VISSERS M N, ZOCC P L, ROODENBURG A J, et al. Olive Oil Phenols Are Absorbed in Humans [J]. *J Nutr*, 2002, 132(3):409-417.
- [55] TUCK K L, FREEMAN M P, HAYBALL P J, et al. The *in vivo* fate of hydroxytyrosol and tyrosol, antioxidant phenolic constituents of olive oil, after intravenous and oral dosing of labeled compounds to rats [J]. *J Nutr*, 2001, 131(7):1993-1996.

- [56] GONZÁLEZ-SANTIAGO M, FONOLLÀ J, LOPEZ-HUERTAS E. Human absorption of a supplement containing purified hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil, and evidence for its transient association with low-density lipoproteins[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(4):364-370.
- [57] D'ANGELO S, MANNA C, MIGLIARDI V, et al. Pharmacokinetics and metabolism of hydroxytyrosol, a natural antioxidant from olive oil [J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(11):1492-1498.
- [58] SERRA A, RUBIÓ L, BORRÀS X, et al. Distribution of olive oil phenolic compounds in rat tissues after administration of a phenolic extract from olive cake [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(3):486-496.
- [59] RUBIÓ L, VALLS R M, MACIÀ A, et al. Impact of olive oil phenolic concentration on human plasmatic phenolic metabolites[J]. *Food Chem*, 2012, 135(4):2922-2929.
- [60] MIRO CASAS E, COVAS M I, FARRE M, et al. Hydroxytyrosol disposition in humans[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(6):945-952.
- [61] VISIOLI F, GALLI C, BORNET F, et al. Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans [J]. *FEBS Lett*, 2000, 468(2/3):159-160.
- [62] 崔月莉,张丹捷,栾茹乔,等. 高效液相色谱-荧光检测法测定大鼠血浆中羟基酪醇及其药动学研究[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(10):2324-2326.
- [63] 徐保鑫,李转梅,张学兰,等. 女贞子中橄榄苦苷与羟基酪醇在大鼠血浆中的药动学差异[J]. *中成药*, 2017, 39(7):1387-1390.
- [64] YUAN J J, QIN FGF, TU J L, et al. Preparation, characterization, and antioxidant activity evaluation of liposomes containing water-soluble hydroxytyrosol from olive[J]. *Molecules*, 2017, 22(6):870.
- [65] OBACH R S, BAXTER J G, LISTON T E, et al. The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism data [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(1):46-58.
- [66] 赵冬梅,李燕,卢业竑. 药物代谢研究在新药开发中的作用[J]. *药学报*, 2000, 35(2):156-160.
- [67] 巩仔鹏,陈颖,张瑞杰,等. 疾病状态下的中药药代动力学研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(2):169-173.

[责任编辑 顾雪竹]