糖基修饰用于改善金合欢素口服吸收的考察

赵 源[1]，徐智儒[2]，梁剑铭[2]，林 峰[2]，何 军[1]，陆伟根[2]*
（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，上海 201203）

摘要：金合欢素（**1**）是一种选择性高、体内外抗房颤活性良好的黄酮化合物，但水溶性差和半衰期短的缺陷严重限制了其成药。为改善其水溶性、增强口服吸收率，该研究以肠道上的钠 - 葡萄糖转运蛋白 1（SGLT1）为靶点，设计并合成了 2 个 **1** 糖苷前药。Caco-2 细胞转运试验结果表明，**1** 糖苷前药的渗透率均比 **1** 有显著提高，其转运由 SGLT1 介导，且受到多药耐药蛋白的外排作用。大鼠药动学研究结果显示，**1** 的单糖前药和二糖前药的 c_{max} 值分别比 **1** 提高 5 和 30 倍，AUC 相比 **1** 分别提升 10 和 100 倍，半衰期均延长 2 h 左右。以上研究结果表明，使用糖基修饰 **1** 可有效增强其口服吸收效率。

关键词：金合欢素；钠 - 葡萄糖转运蛋白 1；糖苷前药；生物利用度
中图分类号：R963 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)05-0753-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.05.015

Investigation on Improvement of Oral Absorption of Acacetin by Glycosylated Modification

ZHAO Yuan[1], XU Zhiru[2], LIANG Jianming[2], LIN Feng[2], HE Jun[1], LU Weigen[2]*
(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Acacetin(**1**) is a natural flavone that can prevent atrial fibrillation *in vivo* and *in vitro* with high specificity. However, low solubility and short half-life severely of **1** limit its medicinal application. In order to improve its water solubility and enhance oral absorption, two **1** glycosyl prodrugs targeting the intestinal sodium-glucose transporter1(SGLT1) were designed and synthesized. The results of Caco-2 cell transport experiment showed that the permeabilities of the two **1** glycosyl prodrugs were higher than **1**. The permeability of the glycosyl prodrug was mediated by SGLT1 and was affected by the efflux of multi-drug resistant proteins. The pharmacokinetics results in rats showed that the c_{max} values of monosaccharide and disaccharide derivatives of **1** were 5 and 30 times higher than that of **1**, respectively. The AUC values of them was 10 and 100 times higher than that of **1**, respectively, and the half-lives of both derivatives were extended for about 2 hours. These results indicated that glycosyl modification of **1** could effectively enhance its oral absorption.

Key Words: acacetin; sodium-glucose transporter1; glycosyl prodrug; bioavailability

金合欢素（acacetin，**1**）是一种黄酮化合物，结构式如图 1 所示，广泛存在于维管植物中[1]。LI 等[2]研究显示，**1** 具有抗房颤活性：在心肌细胞药理试验中，**1** 可选择性地抑制心房细胞中的超速激活延迟整流性钾电流（I_{Kur}）、心房肌细胞瞬间外向钾电流（I_{to}）、乙酰胆碱敏感钾通道（I_{KAch}）而不影响钠、钙及心室的相关离子通道。对电诱导房颤模型犬进行麻醉后，十二指肠给予 **1**(5 mg/kg) 可以显著提高心房的有效不应期（ERP）而不增加 Q-T 间期；与现有抗房颤药物易诱发室颤等不良反应不同，**1** 表现出良好的心房选择性和低毒性[3]。然而，**1** 存在

收稿日期：2022-01-20
作者简介：赵 源(1987—)，男，博士，从事新型注射给药系统的研究。
通信作者：陆伟根(1965—)，男，博士，研究员，中国医药工业研究总院副院长，从事药物新制剂及其产业化的研究。
E-mail：luweigen@sinopharm.com

黄酮化合物的共性问题，即口服吸收差、水溶性低、半衰期较短。

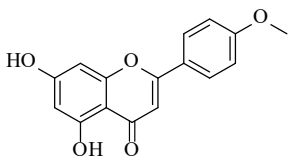


图 1　1 的化学结构

Fig.1　Chemical Structure of **1**

糖类的水溶性良好，在肠道内主要通过钠 - 葡萄糖转运体 1（SGLT1）进行主动转运吸收 [4]。一般认为，天然食物中广泛存在的黄酮糖苷由于水溶性大，无法以原型被吸收，要通过肠内的细菌水解成黄酮苷元、提高脂溶性后方可被吸收。然而，有研究 [5] 报道，食物中的天然黄酮糖苷化合物反而比黄酮单体的吸收率高，且随后研究 [6] 表明，黄酮糖苷可通过 SGLT1 吸收入血，显著提高黄酮的口服吸收率。其转运机制为：糖基所连接的药物由位于顶侧（apical side，AP 侧）的 SGLT1 转运入肠壁细胞内，再由基底侧（basolateral side，BL 侧）的葡萄糖转运酶 2（GLU2）以易化扩散方式转运入血液中。

本研究对 **1** 进行糖基化修饰，合成的 **1** 糖苷前药不仅可提高水溶性，而且可有效提高口服吸收率，为解决黄酮化合物的成药性问题提供了新的思路。

1　仪器与试药

ZF-1 型三用紫外分析仪（上海宝山顾村电光仪器厂）；ZNHW 型电子节能控温仪（巩义市予华仪器有限责任公司）；BUCHI R-210 型旋转蒸发仪（瑞士 Buchi 公司）；Inova-400M 型核磁共振仪（美国瓦里安公司）；Acquity UPLC I-Class 系统、Xevo TQ-S 型质谱检测器（美国 Waters 公司）；5415R 小型冷冻高速离心机（德国 Eppendorf 公司）；电阻测定仪（美国 Millipore 公司）。

对甲氧基苯甲酰氯（纯度≥ 98%）、间苯三酚（纯度≥ 98%）、4- 二甲氨基吡啶（DMAP，纯度≥ 99%）均购自上海达瑞精细化学品有限公司；D- 葡萄糖（纯度≥ 99%）、龙胆二糖（纯度≥ 95%）、碳酸银（纯度≥ 98%）、甲醇钠（NaOMe，纯度≥ 96%）、喹啉（纯度≥ 98%）均购自国药集团化学试剂有限公司；溴化氢 / 乙酸（美国 Sigma Aldrich 公司，33%～ 35%）；薄层色谱（TLC）硅胶预制板（HSGF，烟台江友硅胶开发有限公司）；对甲苯磺酰脲（内标，中国食品药品检定研究院，纯度≥ 98%）；二甲基亚砜（DMSO，美国 Sigma 公司，含量≥ 99.5%）；MK-571 钠盐（上海同田生物有限公司，纯度≥ 98%）；根皮苷（phlorizin，PLZ，美国阿拉丁公司，纯度≥ 98%）；其他试剂均为色谱纯或分析纯。

SPF 级 SD 大鼠，雄性，200 ～ 220 g，购于上海西普尔 - 必凯实验动物有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（沪）2013-0016。

人克隆结肠腺癌细胞（Caco-2 细胞）购于美国典型培养物保藏中心。

2　方法与结果

2.1　1 及其糖苷前药的合成试验

2.1.1　1

采用本课题组报道的方法 [7] 合成 **1**。以间苯三酚和对甲氧基苯甲酰乙酸乙酯为起始原料，DMAP 作为催化剂，在 200 ℃条件下一步合成 **1**（图 2）。

2.1.2　1 的糖苷前药

本研究设计了，2 种糖基即 β-D- 吡喃葡萄糖（Glc）和 β-D- 吡喃葡萄糖基 -（1→6）-D- 吡喃葡萄糖［Glc-β（1→6）-Glc］，用于 **1** 的修饰。糖苷修饰

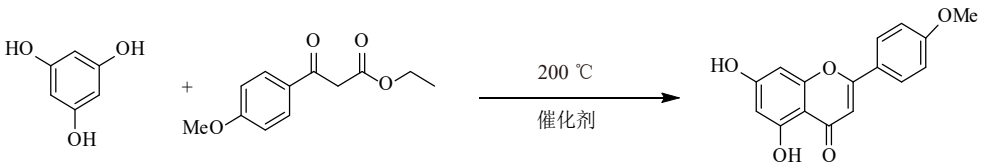


图 2　1 的合成路线

Fig.2　Synthetic Route of **1**

分为糖基给体的合成（图 3）和糖基给体与 **1** 的连接（图 4）。糖基给体的合成路线分别以 Glc 和 Glc-β(1→6)-Glc 为起始原料，在 DMAP 作为催化剂的条件下与乙酸酐反应，得到全乙酰保护 β-D- 吡喃葡萄糖（**2**）和全乙酰保护 β-D- 吡喃葡萄糖基 -(1→6)-D- 吡喃葡萄糖（**3**），随后 **2** 和 **3** 分别与溴化氢 / 乙酸在无水二氯甲烷中制备得到 2,3,4,6- 四乙酰基 -β-D- 吡喃葡萄糖溴苷（**4**）和 2,3,4,8,9,10,12- 七乙酰基 -β-D- 吡喃葡萄糖基 -(1→6)-D- 吡喃葡萄糖溴苷（**5**）。

使用 Koenigs-Knorr 法连接 **1** 与糖基给体 [8]。以喹啉为溶剂、碳酸银为催化剂，将 **4** 和 **5** 分别与 **1** 连接得到 7-*O*-β-D- 全乙酰保护吡喃葡萄糖基金合欢素（**6**）和 7-*O*-β-D- 全乙酰保护吡喃葡萄糖基 -(1→6)-D- 吡喃葡萄糖基金合欢素（**7**），**6** 和 **7** 均使用 NaOMe/MeOH 脱除乙酰基，最终得到了 2 个 **1** 糖苷前药，分别为 7-*O*-β-D- 吡喃葡萄糖基金合欢素（**8**）和 7-*O*-β-D- 吡喃葡萄糖基 -(1→6)-D- 吡喃葡萄糖基金合欢素（**9**）。

2.2 细胞试验

Caco-2 细胞可形成与人小肠上皮细胞相同的细胞极性，并形成致密的单细胞层组织，其结构和生理功能与小肠上皮细胞相似，且 SGLT1 在 Caco-2 细胞模型中大量表达 [9]，同时黄酮糖苷的转运会受到多药耐药蛋白（MRP）外排作用的影响 [10]，因此本研究选用 Caco-2 细胞模型研究 **1** 糖苷前药在肠壁上的转运机制，并考察 **1**、**8**、**9** 分别与 MRP 抑制剂 MK-571、SGLT1 的抑制剂 PLZ 联合使用时在 Caco-2 细胞模型中的转运情况。

2.2.1 UPLC-MS/MS 法测定 **1** 的含量

色谱条件：色谱柱 ACQUITY UPLC C_{18} 柱（21 mm×50 mm，1.7 μm）；流动相 A 为 5 mmol/L 甲酸铵水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—0.3 min，A 87 %；0.31—2.0 min，A 8 %；2.1—3.5 min，A

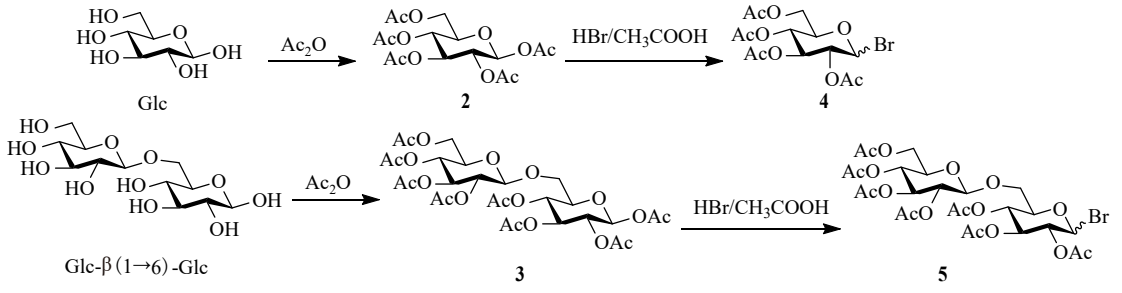


图 3 糖基给体的合成路线

Fig.3 Synthetic Routes of Glycosyl Donors

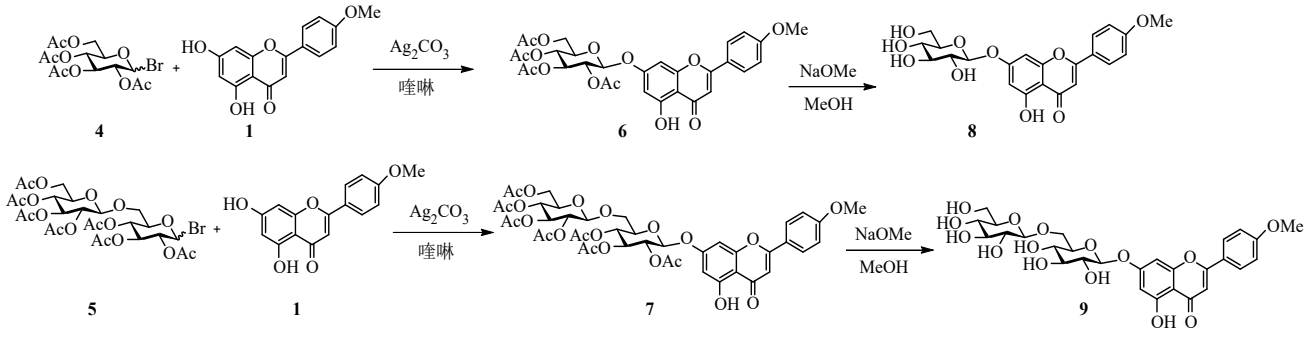


图 4 8 和 9 的合成路线

Fig.4 Synthetic Routes of **8** and **9**

87%）；流速 0.3 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。

质谱条件：离子源　电喷雾离子源（ESI）；离子源温度 150 ℃；去簇温度 350 ℃；锥孔电压 55 V（**1**、**8**、**9**），5 V（内标）；碰撞电压 32 V（**1**、**8**、**9**），16 V（内标）；检测方式 负离子检测；扫描方式 多反应检测（MRM）；定量分析离子对 *m/z* 283.03→*m/z* 239.32（**1**），*m/z* 283.03→*m/z* 267.81（**1**），*m/z* 446.92→*m/z* 285.04（**8**），*m/z* 608.17→*m/z* 285.04（**9**），*m/z* 268.9→*m/z* 106.05（内标）。

1、**8**、**9** 的质量浓度为 2 ～ 500 ng/mL 时线性关系均良好，以 **1**、**8**、**9** 的质量浓度（*c*）为横坐标、峰面积（*A*）为纵坐标，线性回归，所得标准曲线方程分别为 $A=1.95\times10^{-2}c+3.85\times10^{-2}$（$R^2=0.995\ 3$）、$A=1.27\times10^{-2}c+7.72\times10^{-3}$（$R^2=0.999\ 2$），$A=2.00\times10^{-4}c+2.26\times10^{-3}$（$R^2=0.997\ 4$）。分别设置低、中、高质量浓度（4、40、400 ng/mL）的质控（QC）样品，**1**、**8**、**9** 的批内 RSD 均小于 15%，回收率为 85%～115%，可满足样品分析要求。

2.2.2　给药溶液的配制

取适量 **1**、**8**、**9**，精密称定，分别溶于 DMSO 中配成 10 mmol/L 的母液；另取适量 MK-571 和 PLZ，精密称定，分别溶于 DMSO 中配成 5 mmol/L 的母液。

使用 Hanks 缓冲溶液（HBSS）分别将上述母液稀释 100 倍，分成 8 组给药溶液，分别为：(1) 100 μmol/L **1**、(2) 100 μmol/L **8**、(3) 100 μmol/L **9**、(4) 100 μmol/L **1**+50 μmol/L MK-571、(5) 100 μmol/L **8**+50 μmol/L PLZ、(6) 100 μmol/L **8**+50 μmol/L MK-571、(7) 100 μmol/L **9**+50 μmol/L PLZ、(8) 100 μmol/L **9**+50 μmol/L MK-571。

其中 (1) 组和 (4) 组都有絮状沉淀析出，即不溶性的 **1**。因此这 2 组药液给药前，要先经超声（30 min）和涡旋（2 min）处理，使其尽量分散为均匀的混悬液，其他 6 组药液均为无色、透明的澄清溶液。

2.2.3　**1**、**8**、**9** 的 Caco-2 细胞双侧转运试验

跨膜电阻（TEER）值可作为评价致密、完整的单层细胞是否构建成功的标准，一般 >200 Ω·cm^2 即可视为单层细胞致密、完整[11]。进行转运试验前，用电阻仪测定 Caco-2 细胞的 TEER 值，选取培养 21 d、TEER 值 >600 Ω·cm^2 的 Caco-2 细胞小室进行转运试验。

使用 HBSS 清洗 Caco-2 细胞 AP 侧、BL 侧各 3 次，吸净清洗液，在 AP 侧加受试药液 200 μL，相对应的 BL 侧添加 HBSS 1 mL，考察药物从 AP 侧到 BL 侧的转运情况。反之，在 BL 侧添加受试药液 1 mL，相对应的 AP 侧添加 HBSS 200 μL，考察药物从 BL 侧到 AP 侧的转运情况。给药后，培养细胞 2 h，分别于 0、30、60、90、120 min 时取样 50 μL，并补充等量介质。随后，向细胞样品中加入 1 μg/mL 内标溶液 5 μL，用甲醇 150 μL 沉淀蛋白，涡旋 15 s，离心（11 200×*g*）5 min，经孔径 0.22 μm 的滤膜过滤，得样品，进行 UPLC-MS/MS 分析。

按式①计算药物在 Caco-2 细胞模型中转运的第 *n* 个时间点的质量浓度（c_{accum}）。按式②计算表观渗透系数 [P_{app}/(cm·s^{-1})]。

$$c_{accum}=c_n+\frac{V_{st}}{V}\sum_{i=1}^{n-1}c_i \qquad ①$$

$$P_{app}=\frac{dQ}{dt\times A\times c_0} \qquad ②$$

式中：c_i 和 c_n 为第 *i* 和第 *n* 个时间点的质量浓度；V_{st} 为取样体积；*V* 为取样池介质的体积；$\frac{dQ}{dt}$ 是单位时间内药物的转运量 /(ng·s^{-1})；*A* 是悬挂式细胞培养小室的膜面积（即 0.3 cm^2）；c_0 为初始给药时的药物质量浓度 /(ng·mL^{-1})

通常认为，$P_{app}<1\times10^{-6}$ cm/s 为低吸收药物；1×10^{-6} cm/s ≤ $P_{app}<1\times10^{-5}$ cm/s 为中等吸收；$P_{app}\geq1\times10^{-5}$ cm/s 为高吸收药物[12]。外排率（efflux ratio，ER）为 $P_{app(BL\to AP)}$ 与 $P_{app(AP\to BL)}$ 的比值，比值越大，表示受外排的影响程度越大。

结果如图 5 所示，(1) 组和 (4) 组中 **1** 的含量均低于检测限，因此 **1** 的 $P_{app(AP\to BL)}$ 和 $P_{app(BL\to AP)}$ 均为 0，推测是 **1** 水溶性差所致，这也从侧面反映了 **1** 体内低吸收的原因。**8**、**9** 的 $P_{app(AP\to BL)}$ 较 **1** 有显著增加，分别为 (0.83±0.73)×10^{-7} 和 (13.60±

1.37)×10^{-7} cm/s，将 **8**、**9** 与 SGLT1 的抑制剂 PLZ 联用后，**8**、**9** 的 $P_{app(AP→BL)}$ 均降低 100 倍左右，这充分说明 **1** 糖苷前药为 SGLT1 的转运底物，并且二糖衍生物的转运效率明显高于单糖衍生物。**8**、**9** 的 $P_{app(BL→AP)}$ 分别为 (21.3±9.4)×10^{-7} 和 (213±28)×10^{-7} cm/s，二者 ER 值约为 26 和 16，说明受到了较强的外排作用，将 **8**、**9** 与 MK-571 联合使用后，两者 $P_{app(BL→AP)}$ 分别降低 10 和 100 倍，印证了黄酮糖苷的确会受到 MRP 外排作用影响的结论[10]。

2.3 大鼠药动学试验

2.3.1 药液配制

分别称取适量 **1**、**8**、**9**，加入 Tween-80 100 μL，研磨，再加入 0.5% 的羧甲纤维素钠溶液稀释至给药体积，制得质量浓度为 3 mg/mL（以 **1** 的含量计）的灌胃药液。

2.3.2 给药和样品采集方案

取大鼠 18 只，平均分为 3 组，每组 6 只。每只按 15 mg/kg（以 **1** 的含量计）的给药剂量分别灌胃给予含 **1**、**8** 或 **9** 的药液，分别于给药后 5 min 和 0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、8、10 h 时于眼眶采血适量，置肝素抗凝的试管中，离心 (6 892×*g*) 5 min，取血浆转移至 1.5 mL 聚丙烯管中，于 −40 ℃ 冰箱中保存，待用。

2.3.3 血浆样品处理

取血浆样品 50 μL，加入 1 μg/mL 内标溶液 5 μL，滴加甲醇 150 μL 沉淀蛋白，涡旋 15 s，离心 (112 00×*g*) 5 min。取上清液经 0.22 μm 的滤膜过滤后进行 UPLC-MS/MS 分析。

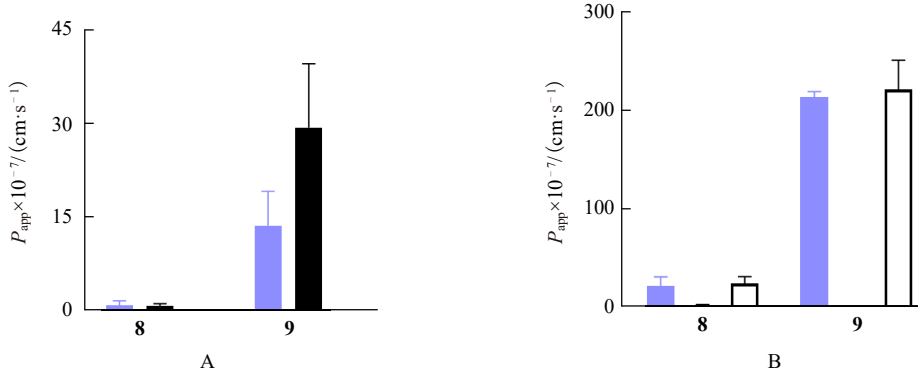
2.3.4 UPLC-MS/MS 法的方法学验证结果

UPLC-MS/MS 测定方法如“**2.2.1**”项下所示。

方法学验证结果表明，大鼠血浆中 **1**、**8**、**9** 的质量浓度 (*c*) 均在 2 ～ 500 ng/mL 范围内与峰面积 (*A*) 线性关系良好，所得标准曲线方程分别为 A=5.42×10^{-2}c+3.21×10^{-2} (R^2=0.995 4)、A=4.21×10^{5}c+2.29×10^{5} (R^2=0.996 0)、A=1.09×10^{4}c+2.42×10^{3} (R^2=0.994 2)。分别设置低、中、高质量浓度 (40、80、400 ng/mL) 的 QC 样品，**1**、**8**、**9** 的批间、批内 RSD 均小于 15%，回收率为 85% ～ 115%，表明本法准确、可靠，可用于药动学试验的样品分析。

2.3.5 大鼠体内药动学试验结果

大鼠灌胃给药后，**1** 处理组血浆中的 **1** 质量浓度除个别点约为 2 ng/mL 外，0.5 h 后就已经无法检出 **1**。对于 **8** 处理组，分别检测了血浆中 **1** 和 **8** 的浓度：**8** 的质量浓度除了个别点大于 2 ng/mL 外，0.5 h 后已经无法检出；**1** 的 c_{max} 值为 (5.59±3.20) ng/mL，$AUC_{0→t}$ 为 (18.23±9.35) ng·mL^{-1}·h。**9** 处理组大鼠血浆中，**9** 的 c_{max} 为 (9.90±15.11) ng/mL，相比 **8** 处理组有比较大提升；其血浆中 **1** 的 c_{max} 值为 (63.24±20.63) ng/mL，$AUC_{0→t}$ 值为 (136.83±39.85) ng·mL^{-1}·h。受试大鼠血浆中的相关药 - 时曲



A—**8** 和 **9** 在 Caco-2 细胞模型中 AP 侧 →BL 侧的渗透系数对比；B—**8** 和 **9** 在 Caco-2 细胞模型中 BL 侧 →AP 侧的渗透系数对比。■—糖苷前药单独给药组；■—糖基苷药与 MK571 联用组；□—糖苷前药与 PLZ 联用组。

图 5 Caco-2 细胞中的跨膜转运试验结果 (*n*=3)

Fig.5 Results of Transepithelial Transport in Caco-2 Cells (*n*=3)

线及主要药动学参数如图 6 和表 1 所示。

3 讨论

黄酮化合物是天然植物中广泛存在的一类化合物，大多具备良好的生物活性，但往往存在溶解度不佳、口服生物利用度差的问题。本研究通过调研文献，以肠道内 SGLT1 为靶点，设计并合成了 **1** 的糖苷前药 **8** 和 **9**，希望借助糖基的高水溶性和 SGLT1 的主动转运机制来改善其口服生物利用度。

表 1　灌胃给予 1、8、9 后大鼠体内 1 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=6）

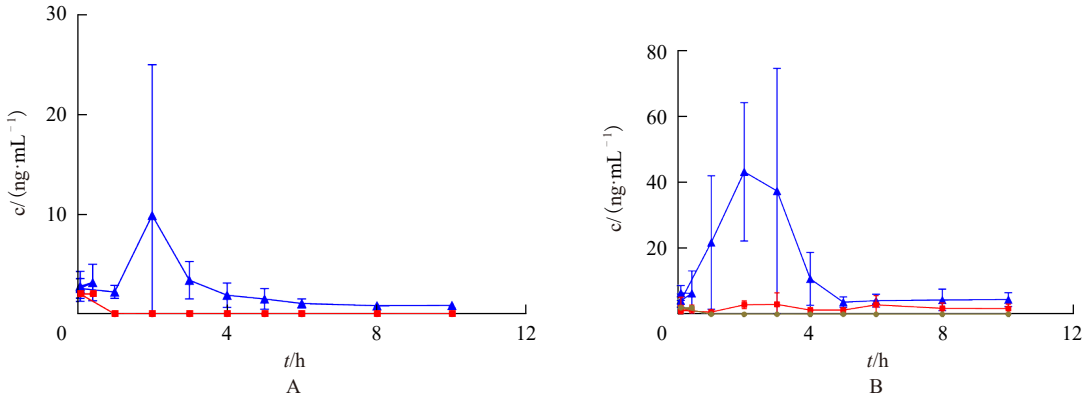
Tab.1　Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Intragastric Administration of **1**, **8**, or **9** ($\bar{x}\pm s$, n=6)

参数	灌胃给予**1**	灌胃给予**8**	灌胃给予**9**
$t_{1/2}$/h	0.5	2.89±3.14	2.60±1.60
t_{max}/h	0.5	3.68±2.40	3.17±0.75
c_{max}/(ng·mL^{-1})	2	5.59±3.20[1)]	63.24±20.63[2)]
$AUC_{0\to t}$/(ng·mL^{-1}·h)	1.5	18.23±9.35[2)]	136.83±39.85[2)]
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·mL^{-1}·h)	—	41.83±34.06	155.07±31.01

注：与灌胃给予 **1** 组相比，[1)] P<0.05，[2)] P<0.01。

本研究对合成的 **8** 和 **9** 进行了体内外评价。Caco-2 细胞转运试验结果表明 **8** 和 **9** 显著改善了 **1** 的跨膜转运，其中的 **9** 已达到中等吸收级别；选择性抑制 Caco-2 细胞上 SGLT1 的试验结果也充分证明，这一转运过程是由 SGLT1 所介导的。随后，比较了 **1**、**8**、**9** 灌胃给药的 3 组大鼠体内 **1** 的血药浓度以及相关药动学参数，结果显示 **8** 的 AUC 相比 **1** 提高 10 倍左右，**9** 的 AUC 提高将近 100 倍，且半衰期延长了约 2 h。无论从细胞层面还是从动物层面，二糖衍生物的转运效率均比单糖衍生物高，针对这一现象还需要进一步试验以探究其原因。

综上所述，本研究针对 SGLT1 所设计的糖苷前药可有效提高黄酮化合物 **1** 的口服生物利用度，其中二糖修饰所得的 **9**，在细胞层面和动物层面的吸收都有较大提升，表明使用糖基修饰的前药有望成为提高黄酮药物口服生物利用度的一种有效手段。



A—灌胃给予 **8** 或 **9** 后大鼠血浆中 **8**、**9** 的药 - 时曲线；B—灌胃给予 **1**、**8** 或 **9** 后大鼠血浆中 **1** 的药 - 时曲线。●—**1** 给药组；■—**8** 给药组；▲—**9** 给药组。

图 6　大鼠血浆中的药物浓度 - 时间曲线（n=6）

Fig.6　Plasma Drug Concentration-time Curves in Rats (n=6)

参考文献：

[1] ALAM F, MOHAMMADIN K, SHAFIQUE Z, *et al*. Citrus flavonoids as potential therapeutic agent [J]. *Phytother Res*, 2022, **36**(4): 1417-1441.

[2] LI G R, FENG J, YUE L, *et al*. Evidence for two components of delayed rectifier K^+ current in human ventricular myocytes [J]. *Circ Res*, 1996, **78**: 689-696.

[3] LI G R, WANG H B, QIN G W, *et al*. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs [J]. *Circulation*, 2008, **117**(19): 2449-2457.

[4] 卢　垚, 孙佩佩, 宋代军. 肠道上皮主要葡萄糖转运载体及其作用机制[J]. 动物营养学报, 2018, **30**(1): 50-58.

[5] TSUJI A, TAMAI I. Carrier-mediated intestinal transport of

drugs［J］. *Pharm Res*, 1996, **13**(7): 963-977.

［6］ MIZUMA T, SAKAI N, AWAZU S. Na^+-dependent transport of aminopeptidase-resistant sugar-coupled tripeptides in rat intestine［J］. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, **203**(3): 1412-1416.

［7］ ZHAO Y, CAI L, SUI Q , *et al*. Facile synthesis of acacetin and its derivatives［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, **26**(15): 3577-3580.

［8］ XU Z, DIBELLO M, WANG Z C, *et al*. Stereocontrolled synthesis of the fully glycosylated monomeric unit of lomaiviticin A［J］. *J Am Chem Soc*, 2022, **144**(35): 16199-16205.

［9］ 林佳丽, 刘杨洁, 韩富亮. 转运葡萄糖苷类化合物的Caco-2细胞模型建立[J]. 食品科学技术学报, 2021, **39**(4): 95-103.

［10］ WALGREN R A, KARNAKY K J Jr, LINDENMAYER G E, *et al*. Efflux of dietary flavonoid quercetin 4'-beta-glucoside across human intestinal Caco-2 cell monolayers by apical multidrug resistance-associated protein-2［J］. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, **294**(3): 830-836.

［11］ YANG Q, XING M C, WANG K, *et al*. Application of fucoidan in Caco-2 model establishment［J］. *Pharmaceuticals*(Basel), 2022, **15**(4): 418.

［12］ MA Y, CHEN X J, DIAO T W, *et al*. The effect of ferulic acid-grafted chitosan(FA-g-CS) on the transmembrane transport of anthocyanins by SGLT1 and GLUT2［J］. *Foods*, 2020, **11**(20): 3299.

(上接第738页)

［7］ REW Y, DEGRAFFENREID M, HE X, *et al*. Discovery and optimization of benzenesulfonanilide derivatives as a novel class of 11β-HSD1 inhibitors［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(11): 3786-3790.

［8］ GERSPACHER M, FAIRHURST RA, MAH R, *et al*. Discovery of a novel tricyclic 4*H*-thiazolo[5',4':4,5]-pyrano[2,3-*c*]pyridine-2-amino scaffold and its application in a $PI_3K\alpha$ inhibitor with high PI_3K isoform selectivity and potent cellular activity［J］. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(17): 3582-3584.

［9］ 许学农. 阿哌尼西的制备方法: 中国, 111732583A［P］. 2020-10-02.

［10］ GIORDANO C, THOMAS H S, JOSEPH L. A pharmaceutical combination comprising the PI_3K inhibitor alpelisib and the CDK4/6 inhibitor ribociclib, and the use thereof in the treatment/prevention of cancer: WO, 2017037575A1［P］. 2017-09-03.