

综述柑橘中呋喃香豆素与药物互作及降低呋喃香豆素含量的方法

王艺华, 张红娟, 孙玉敬*, 姚仁朋
(浙江工业大学食品科学与工程学院 杭州 310014)

摘要 天然呋喃香豆素类成分是一类主要存在于芸香科、桑科、豆科和芹菜科 4 个高等植物科中的次生代谢产物,尤其在柑橘类水果中分布广泛。呋喃香豆素类成分虽具有一定的生物活性,但是最新的研究发现食用柑橘类水果可与药物发生相互作用,具有产生毒性的潜在风险。柑橘中呋喃香豆素能够抑制人体细胞色素 CYP3A4 介导的药物氧化代谢过程,提高药物口服生物利用率,导致血药浓度上升,从而使得药效增强或不良反应增加,其作用靶点主要在细胞色素 P450 和 P-糖蛋白。本文介绍柑橘类水果中呋喃香豆素的分布情况及其生物活性,综述国内外柑橘呋喃香豆素与药物互作的研究进展,最后介绍降低柑橘类水果中呋喃香豆素含量的常用方法,为柑橘果实的合理食用及用药安全性和有效性提供理论参考。

关键词 柑橘; 葡萄柚; 呋喃香豆素; 药物互作

文章编号 1009-7848(2023)05-0421-10 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.05.042

柑橘是芸香科柑橘属植物,广泛栽培于热带与亚热带地区,是全球栽培面积最广、产量最大的水果^[1-2]。我国是世界最早柑橘种植的国家之一,面积和产量位居世界首位。柑橘中富含的类胡萝卜素、酚酸、维生素、类黄酮、柠檬苦素等生物活性物质,具有抗氧化、抗过敏、抗炎、抗癌、降血压、降血脂等效果。全世界消费的主要柑橘类水果有橙子、柑桔、柠檬、葡萄柚和酸橙^[3]。柑橘类果汁销量巨大,占世界果汁销量首位,因其较高的营养价值和风味而备受消费者的青睐^[4]。

虽然大部分研究人员主要关注柑橘果实促进健康的有利方面,但是欧美最新的研究发现柑橘类水果葡萄柚中有一类物质会和药物发生相互作用,增强药物的副作用,对健康产生不利的影 响^[5]。Bailey 等^[6]在 1989 年偶然发现葡萄柚汁明显提高了口服非洛地平的最大血药浓度和生物利用率,引起研究者的关注。进一步研究发现引起此效应的生物活性成分是呋喃香豆素类物质,其对肝脏中的药物代谢酶细胞色素 P450(Cytochrome P450, CYP) 酶有抑制作用,从而提高血液中的药物浓度,引发不良反应^[7]。目前已报道呋喃香豆素会与 40 多种药物发生互作,如钙通道阻断药、免疫抑制剂(如环孢菌素)、抗心律失常药(如胺碘酮)、胃

动力药(如西沙比利)、抗疟药(如蒿甲醚)、抗惊厥药(如卡马西平)、还原酶抑制剂(如辛伐他汀)、抗哮喘药(如孟鲁司特)、抗艾滋病药物(如沙喹那韦)等^[8]。

目前欧美许多与葡萄柚相互作用的药物都有严格的处方,而国内相关研究较少,缺乏相关的法规和标准^[9]。本文主要介绍柑橘中呋喃香豆素的分布与生物活性,对药物代谢动力学的影响和其作用机制,以及减低其含量的方法研究进展,为柑橘果实的合理食用及临床合理用药提供理论指导。

1 呋喃香豆素在植物界的分布

呋喃香豆素是高等植物中存在的一类次级代谢产物,由一系列呋喃环连接香豆素组成,是香豆素母核 7 位羟基与 6 位或 8 位取代的异戊烯基缩合形成呋喃环的一类化合物及其衍生物的总称^[10-11]。根据呋喃环的位置,呋喃香豆素的结构分为线性或角形异构体。补骨脂素和异补骨脂素是 2 种基本的呋喃香豆素异构体,它们分别作为其它线性和角形呋喃香豆素的前体^[12]。线形呋喃香豆素主要分布在芸香科、桑科、豆科和芹菜科 4 个高等植物科中,而角形呋喃香豆素主要分布在芹菜科和豆科^[13]。高等植物中最丰富的直链呋喃香豆素类物质是补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯和佛手酚。自然界中常见的呋喃香豆素结构式如图 1 所示。

收稿日期: 2022-10-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31771982)

第一作者: 王艺华,女,硕士生

通信作者: 孙玉敬 E-mail: yjsun01@zjut.edu.cn

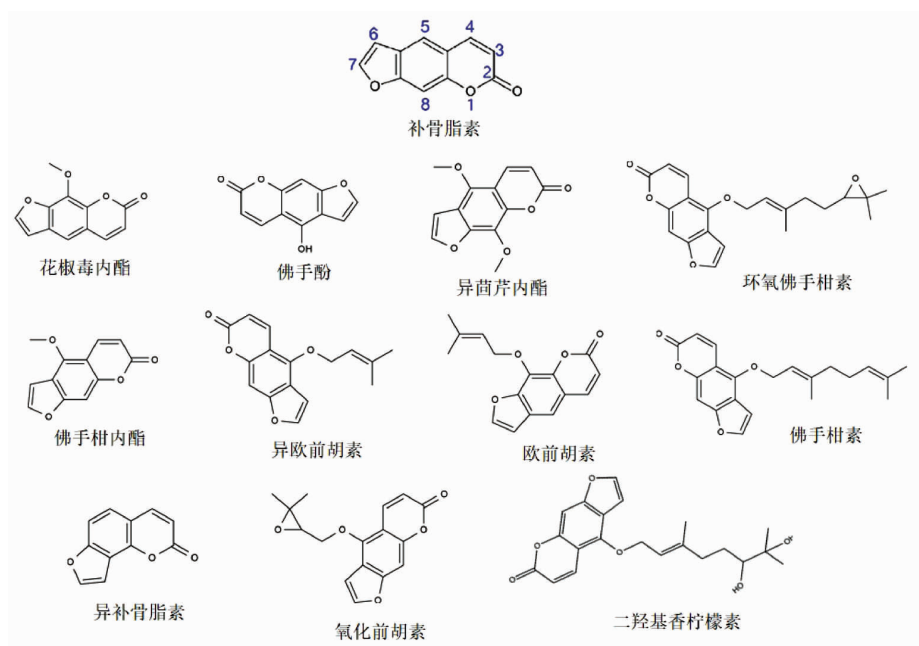


图1 自然界中常见的呋喃香豆素结构式

Fig.1 Common furanoumarins structural formulas in nature

2 呋喃香豆素在柑橘中的分布

柑橘类水果中含有呋喃香豆素,目前研究最早和最多的是葡萄柚中的呋喃香豆素,而对于柑橘家族中其它种类柑橘的研究和报道较少,如鲜食较多的宽皮柑橘、甜橙等品种。

2.1 葡萄柚

葡萄柚(*Citrus paradisi*)亦名西柚,属芸香科植物,是柚子和甜橙的杂交品种,最早发现于18世纪^[3]。葡萄柚汁具有较高的营养价值和独特的风味,含有多种化学活性物质,如维生素C、黄酮类、柚苷、类胡萝卜素、酚酸和香豆素。葡萄柚汁中含有多种呋喃香豆素类化合物,主要为佛手柑内酯、6',7'-二羟基佛手柑素、佛手酚及佛手柑素等,单体含量约20~40 mol/L^[4]。Girenavar等^[5]对葡萄柚汁中的活性成分进行了研究,发现了3种呋喃香豆素类化合物,分别为佛手柑素、6',7'-二羟基佛手柑素和佛手柑内酯。Vandermolen等^[6]对5种葡萄柚汁中的呋喃香豆素种类进行了检测分析,发现均含有佛手柑素和6',7'-二羟基佛手柑素。

2.2 其它柑橘类水果

研究发现佛手柑果汁富含香豆素和补骨脂素,总量约为90 mg/L^[7]。在佛手柑精油中,佛手柑

素占呋喃香豆素总量的99%以上。Frerot等^[8]在佛手柑精油中发现了1830 mg/100 g的佛手柑素和270 mg/100 g的佛手柑内酯。在苦橙精油中,佛手柑素和环氧佛手柑素分别占呋喃香豆素总量的26%和68%。Dugo等^[9]采用正相高效液相色谱法对冷榨柠檬精油中的氧杂环部分进行了研究,通过柱层析、薄层色谱(TLC)和半制备HPLC分离回收,然后进行核磁共振氢谱(¹H-NMR)和质谱分析,分离鉴定了10种呋喃香豆素,主要成分为佛手柑素(160~291 mg/100 g精油)和5-香叶酰氨基-7-甲氧基香豆素(180~250 mg/100 g精油)。

3 呋喃香豆素的生物活性

呋喃香豆素具有多种对人体有益的生物活性效用,具有一定的抗心血管疾病、抗氧化、消炎、抗癌、抗骨质疏松、抗凝血等作用,可以辅助降低血压、减少心律失常的发生,还具有显著的光化学作用^[20-21]。

3.1 抗癌活性

经过大量的研究证明,饮用新鲜的葡萄柚汁可以显著减少偶氮甲烷诱导的结肠异常隐窝的形成,后者是结肠直肠癌发展过程中最早可识别的肿

瘤病变^[22]。食用柑橘类食物或者饮用柑橘类饮品可以明显提高抗癌作用,葡萄柚类食物含有黄酮类化合物和类柠檬素两种活性化学物质^[23]。近年来,有研究指出佛手柑素对多发性骨髓瘤细胞有抑制作用,可以延缓白血病的发作^[24]。此外,一些传统中药中的呋喃香豆素类成分也具有抗肿瘤活性,可以抑制肿瘤细胞的增殖^[25]。

3.2 抗炎活性

炎症是机体对于刺激的一种防御反应,表现为皮肤的红、肿和机体的热、痛及功能障碍^[26]。Jeong 等^[27]对二氢欧山芹素的抗炎活性进行了研究,结果表明其可显著抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 的产生以及环氧合酶 2(COX-2)的表达,有助于调节肥大细胞介导的过敏性炎症反应。此外,在葡萄柚中存在的少量呋喃香豆素能有效抑制亚硝酸盐的生成和诱导一氧化氮合酶的表达^[28]。

3.3 抗氧化活性

研究发现,柑橘类食品中的生物活性物质如类柠檬素、类黄酮以及呋喃香豆素都具有一定程度的清除自由基的能力。佛手柑素虽然抗氧化活性较弱,但是对铜诱导的仓鼠低密度脂蛋白氧化有一定的抑制作用^[29]。花椒毒内酯能明显增加血液中过氧化物酶、转移酶和超氧化物歧化酶等的活性,同时还能降低血液中过氧化氢酶的活性从而发挥抗氧化作用^[30]。羟基佛手柑内酯在 DPPH 和 ABTS 试验中均具有较强的自由基清除活性^[31]。

3.4 光化学作用

高等植物中的多种呋喃香豆素类化合物是原生态光敏剂,可以提高机体对长波紫外线的敏感性^[32]。目前,光疗法成功治疗了许多皮肤疾病,如牛皮癣、白癜风、黄疸和某些皮肤癌症。在牛皮癣的治疗中,通常联合长波紫外线和含有呋喃香豆素的药物进行治疗。一些呋喃香豆素在治疗牛皮癣和白癜风方面取得了显著成效,其中补骨脂素和 UV-A(PUVA)疗法的作用机理是增强黑色素细胞的功能,促进细胞黑色素的形成,补骨脂素被用作具有 DNA 碱基的光敏剂和光反应剂^[33]。

4 呋喃香豆素对药物药理作用的影响

药物相互作用(Drug interaction, DI)是指病人同时或在一定时间内由先后服用两种或两种以上

药物后所产生的复合效应,可使药效加强或副作用减轻,也可使药效减弱或出现不应有的毒副作用。药物与食物在体内发生的另外新增加的作用,即改变药物动力学特性或药物药效学特性或是影响机体营养的作用,称为食物药物相互作用(Food-drug interaction, FDI)^[34]。药物相互作用具有临床意义,会对人类健康构成风险,因为它们可能直接影响治疗结果,甚至引起危及生命的药物不良反应^[35]。

葡萄柚汁可与多种药物相互作用,不但可以增强药物原有的药理作用,而且可能增强原有的不良反应^[36]。目前,已知和预测的约有 85 种药物会与葡萄柚相互作用,一些相互作用可能导致严重的副作用,如尖端扭转型室性心动过速、横纹肌溶解症、骨髓毒性、呼吸抑制、消化道出血、肾毒性等^[37]。本文将重点介绍呋喃香豆素与降压药、降脂药、精神类药物等一些常见药物互作的研究进展。

4.1 与降压药的作用及其不利影响

常见的降血压药物有非洛地平、硝苯地平、苯磺酸氨氯地平、尼卡地平等,这些药物主要依赖 CYP3A4 酶进行代谢。呋喃香豆素类化合物对 CYP3A4 具有强效抑制作用,当两者同时摄入时会影响降压药的代谢吸收,引起药效倍增,从而导致血压骤降,出现头晕、心慌等不适症状,重者可出现心肌梗死^[38]。临床试验发现,降压药硝苯地平与强效 CYP3A4 抑制剂同时服用时,硝苯地平的血清浓度显著提高,潜在副作用风险增加^[34]。呋喃香豆素即使不和降压药同时服用,也可能引起不利影响。Fukuda 等^[39]研究发现葡萄柚汁食用后 4 h, CYP3A4 的水平降低 47%,并且这些影响在摄入后至少 24 h 在肠道和肝细胞中持续存在,说明葡萄柚汁即使不与药物同时摄入,也可能影响 CYP3A4 底物在食用后较长时间内的代谢。

4.2 与降脂药的作用及其不利影响

高胆固醇血症是一种以血浆中高水平的低密度脂蛋白和低水平的高密度脂蛋白为特征的疾病,与形成动脉粥样硬化斑块相关,从而导致潜在致命的心血管疾病。目前高胆固醇血症的主要治疗药物是他汀类药物,如洛伐他汀、阿托伐他汀等。这些降血脂药与呋喃香豆素类化合物一起服用,会使血药浓度升高,导致肌肉疼痛,甚至损伤

肝脏,他汀类药物诱导的典型副作用是横纹肌溶解症,具有潜在致命性^[38]。研究发现,降脂药洛伐他汀与葡萄柚汁一起服用时,洛伐他汀的最大血药浓度和生物利用度分别增加了约12倍和15倍^[40]。辛伐他汀、洛伐他汀或阿托伐他汀等他汀类药物与葡萄柚一起食用会升高他汀类药物血清水平,增加他汀类药物诱导的肌病风险^[41],同时呋喃香豆素与降脂类药物的交互主要发生在高龄人群,主要原因是约45%的60岁及以上成人服用降胆固醇药物^[42]。

4.3 与精神类药物的作用及其不利影响

常见的安神、镇静、催眠等精神类药物有阿普唑仑、咪达唑仑、丁螺环酮、氯胺酮、鲁拉西酮等。呋喃香豆素类化合物与这些药物同时摄入,会增加对中枢神经系统的抑制作用,延长药效,从而导致头晕、瞌睡等症状^[38]。Libersa等^[43]研究发现,氯胺酮用葡萄柚汁送服的平均最大血药浓度是用水送服的180%,提高了氯胺酮的生物利用率,并有剂量依赖性趋势,可能出现头晕、嗜睡以及呼吸困难等并发症。鲁拉西酮的副作用有焦虑、昏厥和尖端扭转型室性心动过速等,其与葡萄柚汁合用的平均最大血药浓度是对照的111%,虽然鲁拉西酮无身体依赖性,药代动力学相互作用较弱,但仍存在不良作用的潜在风险^[37,44]。

4.4 与其它药物的作用及其不利影响

抗过敏药物,如特非那定片,如果与葡萄柚一起服用,可能会加重药物对心脏、胃肠道、肝脏的刺激,导致头晕、腹泻等症状,严重时可导致室性心律失常^[45]。服用抗癌药物,如尼罗替尼、卡莫司汀、司莫司汀时,也不建议进食葡萄柚,葡萄柚可能会阻碍患者对药物的利用与吸收^[25]。葡萄柚与他克莫司、环孢素等免疫抑制剂一起服用,会使血药浓度增高,引起相应的毒副作用^[38]。

4.5 呋喃香豆素与药物互作的机制

药代动力学是定量研究药物在体内的行为,包括药物在体内吸收、分布、代谢和消除的过程^[44]。口服给药时,药物被肝脏和肠黏膜上的代谢酶代谢灭活,使进入血液循环的有效药量减少,药效降低的现象叫首过代谢^[46]。首过代谢是一个酶催化的过程,其中最主要的酶是细胞色素P450型。除了CYP系统,药物转运蛋白在药物和异生素药代动力学中也起着重要作用^[47]。

呋喃香豆素类物质与药物化学作用的主要作用机制有两个,主要为抑制小肠、肝脏CYP3A4活性,影响药物的代谢,其次为抑制P-糖蛋白介导的药物转运,影响药物的吸收。呋喃香豆素与药物互作主要作用机制如图2所示。

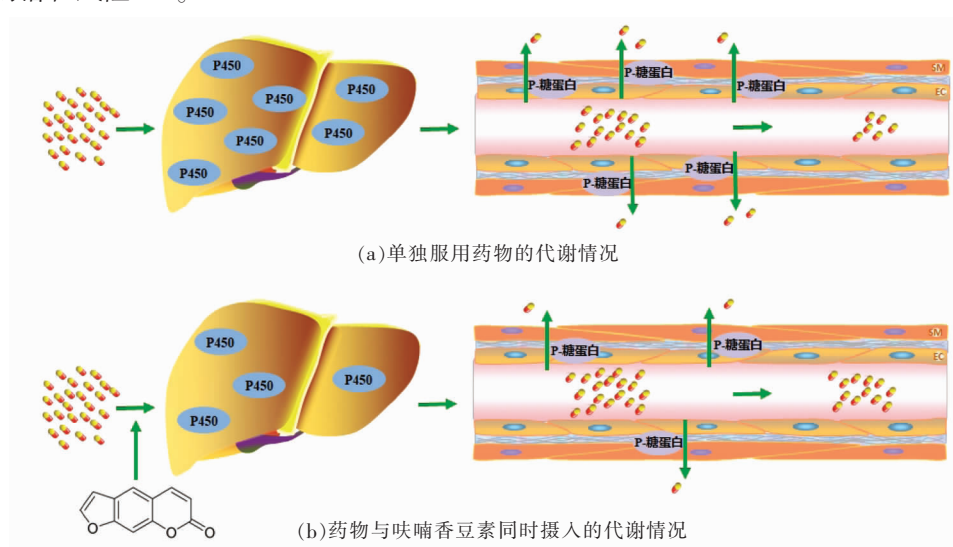


图2 药物在体内的代谢过程

Fig.2 Metabolic process of drugs in the body

4.5.1 抑制小肠、肝脏CYP3A4活性 细胞色素P450是一种I期药物代谢酶,在多种外源性和内

源性物质的代谢中起关键作用。CYP系统是一大类血蛋白,可催化各种反应如羟基化、环氧化、氧

化、脱烷基化、异构化、去饱和以及还原等。对药物相互作用具有临床意义的常见 CYP 包括 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6、CYP2E1 和 CYP1A2。CYP3A4 位于小肠和结肠衬里的上皮细胞(肠细胞)以及肝脏的实质细胞(肝细胞)中,其参与了约 50% 药物的生物灭活。CYP3A4 亚家族分别占肝脏和小肠中总 CYP 酶的 30% 和 80% 以上。虽然肠道中 CYP3A4 的总量仅为肝脏中的 6%,但肠道中 CYP3A4 活性在首过代谢药物过程中同样重要^[48]。

食物成分中的活性物质可能诱导或抑制一种或多种 CYP 酶,并对药物治疗暴露产生影响。CYP3A4 的抑制可能导致药物间的相互作用,从而增加联合用药的不良作用风险,尤其是治疗指数较低的药物^[45]。葡萄柚汁能显著抑制肝脏中和小肠黏膜上 CYP3A4 酶的活性,增加此酶代谢灭活的多种口服药物血药浓度,增强药效^[49]。CYP3A4 存在较大的个体差异,机体中细胞色素 P450 表达越高的个体,发生葡萄柚与药物之间相互作用的可能性越大^[50]。呋喃香豆素类是柑橘中导致食物-药物相互作用的主要化合物^[51]。葡萄柚汁中与药物发生相互作用的主要活性成分:佛手柑内酯、佛手柑素、6',7'-二羟基佛手柑素以及它们的代谢产物其均可抑制体内 CYP3A4、CYP1B1 等代谢酶的活性^[52]。葡萄柚汁中的呋喃香豆素的单体含量约 20~40 mol/L,而抑制 CYP3A4 酶的 IC₅₀ 为 0.5~30 mol/L。葡萄柚汁中的佛手柑素的抑制效果显著,对肝脏和小肠中 CYP3A4 有强烈的抑制作用,增强了许多口服药物的吸收,削弱了首过代谢^[14]。

4.5.2 抑制 P-糖蛋白介导的药物转运 P-糖蛋白是位于细胞膜上的一种跨膜糖蛋白,为一种外流性转运蛋白,是人类多药耐药基因的产物。P-糖蛋白具有“药泵”功能,通过 ATP 供能,将细胞内的药物泵出胞外,降低了细胞内的药物浓度,从而减轻药物的吸收,减少药物在细胞内的累积,减轻对细胞的毒性,其在组织中的过量表达被认为与许多药物的耐药性形成有关,P-糖蛋白对机体内药代动力学过程具有重要意义,其在多种组织结构中均有高表达,主要在肠上皮细胞、肝细胞和肾脏等部位分布^[53-54]。

Honda 等^[55]的研究表明葡萄柚汁和橙汁不仅与 P-糖蛋白相互作用,而且还与多药抗性蛋白 2 相互作用,并限制了环孢菌素 A 和沙奎那韦在人类结肠癌细胞系 Caco-2 细胞中的顶基转运。葡萄柚汁和橙汁中的一些成分抑制了多药抗性蛋白 2 和 P-糖蛋白的转运,抑制能力取决于底物。Soldner 等^[56]研究了 P-糖蛋白在葡萄柚汁与药物交互中所起的作用,发现葡萄柚汁可以显著激活 P-糖蛋白介导的药物转运,在一定程度上抵消了西柚汁对 CYP3A 的抑制作用,提出了 CYP3A4 和 P-糖蛋白对药物吸收的协同屏障说。

5 降低呋喃香豆素含量的方法

葡萄柚等柑橘类水果虽然含有大量已被证明具有各种健康益处的有益生物活性物质,但葡萄柚和某些柑橘类水果都能不可逆地抑制胃肠道中的 CYP3A4 的活性,提高某些药物的生物利用率,产生不良影响^[57-58]。因此,生产不含或者低含量呋喃香豆素的柑橘制品是消费者的迫切需求。近年来国内外的科研人员初步尝试了一些方法来降低柑橘制品中呋喃香豆素的含量。

5.1 传统育种

育种可能是减少葡萄柚中呋喃香豆素含量的一种有效解决方案。Garcia-Lor 等^[59]对二倍体和四倍体“克莱门”与二倍体“粉红”柚杂交得到的二倍体和三倍体杂种群进行了回收和分析。发现三倍体佛手柑产生的佛手柑内酯和 6',7'-二羟基佛手柑素比二倍体少。用 4X×2X 杂交恢复三倍体杂种的方法更容易获得呋喃香豆素含量较低、黄酮含量较高的类似葡萄柚的柑橘品种。Chen 等^[60]测定了葡萄柚的二倍体和三倍体杂交品种的呋喃香豆素谱,发现呋喃香豆素含量的性状分离明显,呋喃香豆素的性状可能是由该通路中单一的酶或调节基因控制。育种虽然可以从根本上解决柑橘类果实中呋喃香豆素含量的问题,但是研发周期比较长,同时可能引起其它品质的变化。

5.2 热处理

热处理是食品加工中最常见的一种加工方式,通过热处理可以降低葡萄柚汁中呋喃香豆素的含量。如 Uesawa 等^[61]对葡萄柚汁进行了加热处理,发现在 95 °C 下加热处理 1 h 后,葡萄柚汁中的

佛手柑内酯和 6',7'-二羟基佛手柑素浓度分别下降了 82.5% 和 97.9%。加热处理的葡萄柚汁样本对人肝微粒体中 6 β -羟酮氧化的影响降低,大鼠血浆中未观察到药物浓度有显著增加。研究结果表明,加热处理可以降低葡萄柚汁中呋喃香豆素的含量,从而消除呋喃香豆素与药物相互作用。然而,热处理对葡萄柚汁的营养成分、风味和口感有不利影响。

5.3 其它方法

除了上述方法外,也有研究人员采用包埋及其紫外照射等方法来降低葡萄柚汁中呋喃香豆素的含量。Yamasaki 等^[62]采用物理包埋的方法将葡萄柚汁及葡萄柚中的主要呋喃香豆素类,佛手酚和 6',7'-二羟基佛手柑内酯与 γ -环糊精混合,发现葡萄柚汁对 CYP3A 的抑制作用减弱, γ -环糊精对佛手酚和 6',7'-二羟基佛手素的包封导致的葡萄柚汁对 CYP3A 活性抑制的减弱可能适用于果汁加工,防止药物-葡萄柚汁相互作用。Uesawa 等^[61]对葡萄柚汁进行了紫外线照射,紫外线照射 6 h 后,佛手柑内酯、6',7'-二羟基佛手柑素和佛手酚的浓度分别降至 1.66%,1.98% 和 5.58%,大鼠实验表明紫外线照射有助于消除与葡萄柚汁的药物动力学相互作用。Myung 等^[63]利用羊肚菌降低了葡萄柚汁中的呋喃香豆素浓度,从而降低了葡萄柚汁对 CYP3A4 活性的抑制,且干燥的羊肚菌也能有效降低葡萄柚汁中的呋喃香豆素浓度。

6 结语

天然呋喃香豆素类成分广泛分布于各种柑橘类水果中,因其生物活性显著,备受国内外科研发人员的关注。葡萄柚和某些柑橘类水果通常被认为有益健康,然而其可能与某些药物发生相互作用,从而提高口服药物的生物利用率,产生不良反应。目前越来越多新上市的药物,受柑橘中呋喃香豆素类的影响,且具有显著的不良临床效应。因此,有必要了解这种相互作用,并将这些知识应用于在一般实践中安全有效地使用药物。近期研究发现可通过育种、加热或紫外光照射等方法去除呋喃香豆素,降低药物相互作用。

目前,葡萄柚汁与药物相互作用研究较 1989 年葡萄柚汁影响药物代谢的首次提出虽已经取得

了很大进展,但是其它品种的柑橘类水果的呋喃香豆素及其与药物互作的研究鲜有报道,还有待进一步拓展和深入。此外,由细胞色素 CYP3A4 代谢的药物也需要进一步评估其安全性,为临床合理用药提供理论依据,同时应用新的验证技术和方法从酶蛋白修饰、蛋白质翻译以及基因转录等多个水平,进一步探索呋喃香豆素类化合物与药物相互作用引起的不良临床效应以及药代动力学差异的机制。降低柑橘果实中呋喃香豆素的方法目前仍处于初步阶段,尚没有成熟有效的方法,亟需建立绿色有效的方法来满足市场需求。

参 考 文 献

- [1] FEDERICI C T, FANG D Q, SCORA R W, et al. Phylogenetic relationships within the genus *Citrus* (Rutaceae) and related genera as revealed by RFLP and RAPD analysis[J]. *Theoretical and Applied Genetics*, 1998, 96(6/7): 812-822.
- [2] WU G A, TEROL J, IBANEZ V, et al. Genomics of the origin and evolution of *Citrus* [J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 311-316.
- [3] HUNG W L, SUH J H, WANG Y. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit [J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017, 25(1): 71-83.
- [4] SHARMA K, MAHATO N, LEE Y R. Extraction, characterization and biological activity of citrus flavonoids[J]. *Reviews in Chemical Engineering*, 2019, 35(2): 265-284.
- [5] 王凯, 刘翔, 徐浩然, 等. 天然呋喃香豆素类成分药理活性、药动学及毒性研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(4): 312-320.
WANG K, LIU X, XU H R, et al. Research progress in pharmacology, pharmacokinetics and toxicity of natural furanocoumarins[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2021, 35(4): 312-320.
- [6] BAILEY D G, SPENCE J D, EDGAR B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine [J]. *Clinical and Investigative Medicine Medecine Clinique et Experimentale*, 1989, 12(6): 357-362.
- [7] PETRIC Z, ZUNTAR I, PUTNIK P, et al. Food-

- drug interactions with fruit juices[J]. *Foods*, 2020, 10(1): 33.
- [8] BACKMAN W D, BAKHAI A. A more balanced approach to drug-grapefruit juice interactions [J]. *Bmj-British Medical Journal*, 2013, 346: f1073.
- [9] 郭联庆. 葡萄柚汁与药物相互作用的特征和个体差异[J]. *医学研究生学报*, 2002(2): 184-186.
- GUO L Q. Grapefruit juice-drug interaction and individual variation[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2002(2): 184-186.
- [10] LIU Y, ZHANG S Y, JIANG T T, et al. Mechanistic study of bergamottin-induced inactivation of CYP2C9[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 153: 112278.
- [11] MELOUGH M M, CHO E, CHUN O K. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 113: 99-107.
- [12] RODRIGUES J L, RODRIGUES L R. Biosynthesis and heterologous production of furanocoumarins: perspectives and current challenges[J]. *Natural Product Reports*, 2021, 38(5): 869-879.
- [13] BOURGAUD F, HEHN A, LARBAT R, et al. Biosynthesis of coumarins in plants: A major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes[J]. *Phytochemistry Reviews*, 2006, 5 (2/3): 293-308.
- [14] MALHOTRA S, BAILEY D G, PAINE M F, et al. Seville orange juice-felodipine interaction: Comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 69(1): 14-23.
- [15] GIRENAVAR B, POULOSE S M, JAYAPRAKASHA G K, et al. Furocoumarins from grapefruit juice and their effect on human CYP 3A4 and CYP1B1 isoenzymes[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(8): 2606-2612.
- [16] VANDERMOLEN K M, CECH N B, PAINE M F, et al. Rapid quantitation of furanocoumarins and flavonoids in grapefruit juice using ultra-performance liquid chromatography [J]. *Phytochemical Analysis*, 2013, 24(6): 654-660.
- [17] DUGO P, PIPERNO A, ROMEO R, et al. Determination of oxygen heterocyclic components in citrus products by HPLC with UV detection[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57 (15): 6543-6551.
- [18] FREROT E, DECORZANT E. Quantification of total furocoumarins in citrus oils by HPLC coupled with UV, fluorescence, and mass detection[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2004, 52 (23): 6879-6886.
- [19] DUGO P, MONDELLO L, COGLIANDRO E, et al. On the genuineness of citrus essential oils. Part LIII. Determination of the composition of the oxygen heterocyclic fraction of lemon essential oils (*Citrus limon* (L.) Burm. f.) by normal-phase high performance liquid chromatography [J]. *Flavour and Fragrance Journal*, 1998, 13(5): 329-334.
- [20] BRUNI R, BARRECA D, PROTTI M, et al. Botanical sources, chemistry, analysis, and biological activity of furanocoumarins of pharmaceutical interest[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2163.
- [21] SRIKRISHNA D, GODUGU C, DUBEY P K. A review on pharmacological properties of coumarins[J]. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2018, 18 (2): 113-141.
- [22] MADRIGAL-BUJADAR E, ROARO L M, GARCIA-AGUIRRE K, et al. Grapefruit juice suppresses azoxymethane-induced colon aberrant crypt formation and induces antioxidant capacity in mice[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013, 14 (11): 6851-6856.
- [23] GARCIA-LOR A, LURO F, NAVARRO L, et al. Comparative use of InDel and SSR markers in deciphering the interspecific structure of cultivated citrus genetic diversity: A perspective for genetic association studies [J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2012, 287(1): 77-94.
- [24] KIM S M, LEE J H, SETHI G, et al. Bergamottin, a natural furanocoumarin obtained from grapefruit juice induces chemosensitization and apoptosis through the inhibition of STAT3 signaling pathway in tumor cells[J]. *Cancer Letters*, 2014, 354(1): 153-163.
- [25] SUMOREK-WIADRO J, ZAJAC A, MACIEJCZYK A, et al. Furanocoumarins in anticancer therapy - for and against[J]. *Fitoterapia*, 2020, 142: 104492.
- [26] KOZIOL E, DENIZ F S S, ORHAN I E, et al. High-performance counter-current chromatography isolation and initial neuroactivity characterization of

- furanocoumarin derivatives from *Peucedanum alsaticum* L (Apiaceae)[J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 259–264.
- [27] JEONG H J, NA H J, KIM S J, et al. Anti-inflammatory effect of columbianetin on activated human mast cells[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2009, 32(6): 1027–1031.
- [28] WANG C C, LAI J E, CHEN L G, et al. Inducible nitric oxide synthase inhibitors of Chinese herbs Part 2: Naturally occurring furanocoumarins[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2000, 8(12): 2701–2707.
- [29] PHUWAPRAISIRISAN P, SURAPINIT S, TIP-PYANG S. A novel furanocoumarin from *Feroniella lucida* exerts protective effect against lipid peroxidation[J]. *Phytotherapy Research*, 2006, 20(8): 708–710.
- [30] BUYUKGUZEL E, HYRSL P, BUYUKGUZEL K. Eicosanoids mediate hemolymph oxidative and antioxidative response in larvae of *Galleria mellonella* L.[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology a – Molecular & Integrative Physiology*, 2010, 156(2): 176–183.
- [31] BAI Y, LI D H, ZHOU T T, et al. Coumarins from the roots of *Angelica dahurica* with antioxidant and antiproliferative activities[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016, 20: 453–462.
- [32] WU S, CHO E, FESKANICH D, et al. Citrus consumption and risk of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(10): 1162–1168.
- [33] 梅家齐, 杨得坡. 呋喃香豆素光化学毒性及其脱敏柑橘精油的研制[J]. *香料香精化妆品*, 2010(5): 55–58.
- MEI J Q, YANG D P. Phototoxicity of furanocoumarins and preparation of furanocoumarin free citrus oil[J]. *Fragrance & Flavor Cosmetic Journal*, 2010(5): 55–58.
- [34] FRAVEL M A, ERNST M. Drug interactions with antihypertensives [J]. *Current Hypertension Reports*, 2021, 23(3): 14.
- [35] ANTONIOU T, BODKIN J, HO J M. Drug interactions with cannabinoids[J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2020, 192(9): E206.
- [36] 张兰华, 邓鸣. 葡萄柚汁对药物代谢动力学的影响[J]. *解放军药学报*, 2013, 29(5): 471–475.
- ZHANG L H, DENG M. Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics [J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2013, 29(5): 471–475.
- [37] BAILEY D G, DRESSER G, ARNOLD J M O. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?[J]. *Canadian Medical Association Journal*, 2013, 185(4): 309–316.
- [38] AGOSTI S, CASALINO L, BERTERO G, et al. A dangerous fruit juice[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012, 30(1): 248.
- [39] FUKUDA K, GUO L Q, OHASHI N, et al. Amounts and variation in grapefruit juice of the main components causing grapefruit–drug interaction [J]. *Journal of Chromatography B*, 2000, 741(2): 195–203.
- [40] CHAYEN R, ROSENTHAL T. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine[J]. *Lancet*, 1991, 337(8745): 268–269.
- [41] ZECHNER J, BRITZA S M, FARRINGTON R, et al. Flavonoid–statin interactions causing myopathy and the possible significance of OATP transport, CYP450 metabolism and mevalonate synthesis[J]. *Life Sciences*, 2022, 291: 119975.
- [42] KIM H, HOUSE L A, SALOIS M. Consumer response to media information: The case of grapefruit–medicine interaction[J]. *Health Economics Review*, 2015, 5: 33.
- [43] LIBERSA C C, BRIQUE S A, MOTTE K B, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(4): 373–378.
- [44] KAMP J, OLOFSEN E, HENTHORN T K, et al. Ketamine pharmacokinetics[J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(6): 1192–1213.
- [45] KOZIOLEK M, ALCARO S, AUGUSTIJNS P, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food–drug interactions—A perspective from the UNGAP group[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 134: 31–59.
- [46] ALEXANDRE A M, VALENTE I, CONSOLI A, et al. Posterior circulation endovascular thrombectomy for large–vessel occlusion: Predictors of favorable clinical outcome and analysis of first–pass effect[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2021, 42(5): 896–903.

- [47] EL-READI M Z, HAMDAN D, FARRAG N, et al. Inhibition of P-glycoprotein activity by limonin and other secondary metabolites from Citrus species in human colon and leukaemia cell lines[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 626(2/3): 139-145.
- [48] LEE S, LEE Y, KIM A H, et al. Urinary metabolic markers reflect on hepatic, not intestinal, CYP3A activity in healthy subjects[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2021, 36: 100374.
- [49] GUTTMAN Y, YEDIDIA I, NUDEL A, et al. New grapefruit cultivars exhibit low cytochrome P4503A4-inhibition activity[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 137: 111135.
- [50] SHEN X W, CHEN F, WANG F W, et al. The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of tadalafil in rats[J]. *Biomed Research International*, 2020, 2020: 1631735.
- [51] MADRIGAL-BUJADAR E, PEREZ-MONTOYA E, GARCIA-MEDINA S, et al. Pharmacokinetic parameters of ifosfamide in mouse pre-administered with grapefruit juice or naringin[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 16621.
- [52] WEISS J, GATTUSO G, BARRECA D, et al. Nobiletin, sinensetin, and tangeretin are the main perpetrators in clementines provoking food-drug interactions *in vitro*[J]. *Food Chemistry*, 2020, 319: 126578.
- [53] KONO Y, KAWAHARA I, SHINOZAKI K, et al. Characterization of P-glycoprotein inhibitors for evaluating the effect of P-glycoprotein on the intestinal absorption of drugs[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 388.
- [54] NABEKURA T, KAWASAKI T, KATO Y, et al. Citrus auraptene induces drug efflux transporter P-glycoprotein expression in human intestinal cells[J]. *Food Funct*, 2020, 11(6): 5017-5023.
- [55] HONDA Y, USHIGOME F, KOYABU N, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice components on P-glycoprotein- and MRP2-mediated drug efflux [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 143(7): 856-864.
- [56] SOLDNER A, CHRISTIANS U, SUSANTO M, et al. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport [J]. *Pharmaceutical Research*, 1999, 16(4): 478-485.
- [57] USHIJIMA K, MIZUTA K, OTOMO S, et al. Increased tacrolimus blood concentration by Beni-Madonna - a new hybrid citrus cultivar categorized as 'Tangor', in a liver transplant patient: Likely furanocoumarin-mediated inhibition of CYP3A4 or P-glycoprotein[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 84(12): 2933-2935.
- [58] LIMONES-MENDEZ M, DUGRAND-JUDEK A, VILLARD C, et al. Convergent evolution leading to the appearance of furanocoumarins in citrus plants[J]. *Plant Science*, 2020, 292: 110392.
- [59] GARCIA-LOR A, BERMEJO A, MORALES J, et al. Strategies to produce grapefruit-like citrus varieties with a low furanocoumarin content and distinctive flavonoid profiles[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2021, 12: 640512.
- [60] CHEN C, CANCELON P, HAUN C, et al. Characterization of furanocoumarin profile and inheritance toward selection of low furanocoumarin seedless grapefruit cultivars[J]. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 2011, 136(5): 358-363.
- [61] UESAWA Y, MOHRI K. The use of heat treatment to eliminate drug interactions due to grapefruit juice [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2006, 29(11): 2274-2278.
- [62] YAMASAKI K, IOHARA D, OYAMA Y, et al. Processing grapefruit juice with gamma-cyclodextrin attenuates its inhibitory effect on cytochrome P450 3A activity[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72(3): 356-363.
- [63] MYUNG K, NARCISO J A, MANTHEY J A. Removal of furanocoumarins in grapefruit juice by edible fungi[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(24): 12064-12068.

Advances on the Interactions between Furaninocoumarins in Citrus Fruits and Drugs and the Methods for Reducing Furaninocoumarins Content

Wang Yihua, Zhang Hongjuan, Sun Yujing*, Yao Renpeng

(College of Food Science and Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Furanocoumarins is a kind of secondary metabolites mainly found in four higher plants: *Rutaceae*, *Moraceae*, *Fabaceae* and *Apiaceae*, especially in citrus fruits. Furanocoumarins has good biological activity, but recent studies found that citrus fruits can interact with drugs, resulting in a potential risk of toxicity. Furocoumarins can inhibit cytochrome CYP3A4-mediated drug oxidative metabolism, improve oral bioavailability of drugs, and lead to the increase of blood drug concentration, thereby enhancing the drug efficacy or increasing adverse reactions. Its action targets are mainly cytochrome P450 and P-glycoprotein. This review introduced the distribution and bioactive activities of furanocoumarins in citrus fruits, outlined the advances interactions between furanocoumarins in citrus and drugs, and the methods to reduce its content at home and abroad, provided a theoretical reference for the reasonable consumption of citrus fruits and the safety of medication.

Keywords citrus fruits; grapefruit; furanocoumarins; drug interaction