

Mouse에서의 quercetin 경구투여 후의 체내 농도 및 대사체 isorhamnetin의 농도변화

박관하* · 주종재¹ · 최선남²

군산대학교 해양과학대학 수산생명의학과, ¹군산대학교 식품영양학과, ²군산대학교 식품공학과

Tissue Concentrations of Quercetin and Its Metabolite Isorhamnetin Following Oral Administration of Quercetin in Mice

Kwan Ha Park*, Jong-Jae Choo¹, and Sun-Nam Choe²

Departments of Aquatic Life Medicine, Kunsan National University

¹Department of Food Science & Nutrition, Kunsan National University

²Department of Food Science & Engineering, Kunsan National University

Absorption, metabolism, and tissue concentrations of quercetin were examined and compared in mice and rats after oral administration of quercetin at 50 or 100 mg/kg. Quercetin was absorbed quickly in mice and reached maximum plasma concentration in 1 hr post-administration, and declined sharply after 4 hr. Plasma concentration of isorhamnetin, a major metabolite, also increased sharply, indicating rapid metabolic conversion, but elevated level was maintained longer than that of quercetin. Quercetin and isorhamnetin were found predominantly in glucuronide/sulfate-conjugate forms in both mice and rats. Tissue concentrations of quercetin and isorhamnetin in mice and rats were in the order of liver > kidney > spleen > plasma both 1 and 6 hr post-administration. These results show that quercetin is absorbed in mice after oral feeding and quickly metabolized into isorhamnetin as demonstrated in humans and other animal species. The results also can be used to explain various pharmacological activities reported in mouse models.

Key words: quercetin, isorhamnetin, mice, rat, HPLC

서 론

식품으로 사용되는 식물에 다양하게 존재하는 성분인 flavonoid는 강력한 항산화작용에 의해 순환기 질환예방, 항염증작용, 항암작용 등 인간의 질병에 대해 발휘하는 유용한 약리작용 때문에 과거 수십 년간 주목의 대상이 되어 왔다(1). 지금까지 보고된 4,000종 이상의 flavonoid류 물질 중 quercetin은 식물성 식품에 존재하는 양이나 섭취되는 양으로 보아 flavonoid의 대표적인 물질로서 인정받고 있다. 높은 함량의 quercetin이 차, 사과, 양파에서 발견되며(2-4) 서양인 하루 quercetin의 평균 섭취량은 대략 16 mg 정도가 될 것으로 추산된다(2).

다양한 *in vivo* 및 *in vitro* model에서 quercetin의 약리효과가 규명되어 왔다. Quercetin은 항암작용이 있음이 동물 model 및 *in vitro* 시험에서 증명되었다(5). 이러한 quercetin의 항암작용은 free radical을 소거하여 t-butyl hydroperoxide와 같은 물질에 의

해 발생하는 돌연변이를 억제(6)하는 기전과 관련이 있으며 흡연으로 인해 발생하는 스트레스 단백질의 생성도 억제한다(7). 순환기계에도 강력한 약리작용을 발휘하는데, 심근세포 세포손상 억제(8) 동맥경화방지작용(9) 등이 알려져 있으며 혈관평활근을 이완시켜서 혈압을 낮추거나 부정맥을 억제하기도 한다(10,11). 또한 UV에 의한 손상의 억제(12), 항당뇨병작용(13,14) 등 산화적 stress가 관여하는 다른 질환에 대해 유효하다. 한편 mouse를 사용한 실험 model에서도 이러한 약리효과가 증명되어 왔다(15-17).

Quercetin은 다양한 약리작용 때문에 사람(18,19) 및 동물 model(20-23)에서 투여 후 흡수가 되는가를 확인하기 위한 목적으로 체내 농도가 연구되어 왔다. Mouse에서도 실험적 *in vivo* 암유발 모델에서 quercetin이 다른 동물에서 발휘하는 것과 동일한 약리작용을 발휘하는 것을 보면 체내로의 흡수가 되는 것이 예측되지만 직접적으로 투여 후 quercetin의 혈액내 농도를 측정 한 연구는 아직 보고된 바가 없다. 더구나 quercetin이 흡수된 후에는 보통 약효가 미약한 대사체인 isorhamnetin으로 신속 변화(24)하는 것이 알려져 있으나 mouse에서도 동일한 현상이 나타나는지는 검토된 바가 없다.

식품중에 존재하는 형태의 quercetin은 아주 적은 비율만이 aglycone이고 주로 3' 또는 4' 위치의 mono-glycoside 들이거나

*Corresponding author: Kwan Ha Park, Departments of Aquatic Life Medicine, College of Ocean Science & Technology, Kunsan National University, Korea 573-701
Tel: 82-63-469-1885
Fax: 82-63-463-9493
E-mail: khpark@kunsan.ac.kr

di-glycoside(rutinoside)로 되어 있다(24). 그러나 이들이 섭취 후 흡수단계까지 어떤 변화를 겪는가 하는 데에는 다른 이론이 제기되어 있다. 예를 들어 사람에서 glycoside는 변화 없이 흡수된다는 주장(25)이 있는 반면 aglycone으로 대사되어야 흡수된다는 주장(26)도 있다. 따라서 식품의 경우와 동일한 정확한 비율로 다양한 glycoside들 및 aglycone이 배합된 투여형태를 취하는 것은 실험적으로는 쉽지 않을 것이며 동물과 사람사이에도 차이가 있을 것으로 추정되기 때문에 약리효과에 대한 연구는 거의 aglycone을 사용하여 수행되어 왔다.

Quercetin의 조직내로의 흡수나 분포에 대한 정보는 이 물질의 다양한 약리작용을 설명하는 데에 중요한 보조자료의 역할을 할 것이지만 지금까지 보고된 것은 rat에서 연구된 소수의 논문(21-23)에 불과하다. 특히 quercetin의 중요한 약리작용의 하나인 항암작용을 증명하는 데는 mouse가 가장 빈번하게 사용되는 동물 model임을 고려할 때 mouse에서의 조직분포에 대한 정보는 중요성이 있을 것이다. 또한 많은 약물의 경우 흡수도, 조직 중의 농도나 대사과정이 동물 중에 따라 달라지는 것은 드물지 않은 일이기 때문에 이 논문에서는 이런 정보를 얻고자 시도하였다. 본 연구에서는 aglycone 형태의 quercetin을 mouse에 경구 투여하였을 때 혈액 중 농도의 변화 및 대사체의 농도를 측정함으로써 quercetin의 약효의 지속시간 및 체내 동태를 파악하고자 하였으며 일부의 측정변수는 동일한 조건에서 rat에서도 시험함으로써 두 종류의 동물간에 차이도 검토하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 시약

웅성 ICR계 mouse(25-30 g) 및 Sprague-Dawley rat(220-250 g)을 다물사이언스(대전)에서 구입하여 사용하였다. 실험 전 12 시간 절식시키고 quercetin(Sigma, St. Louis, MO, USA)을 50% propylene glycol 용액에 용해하여 경구로 mouse에서는 마리당 0.1 mL, rat에서는 0.3 mL 정도로 농도를 조절하여 50-100 mg/kg을 각각 투여하였다. 한 마리에는 하나의 용량만을 3마리씩에 투여하고 투여 후 일정 시간에 동물을 가벼운 ether 마취하에 mouse에서는 안와정맥으로부터, rat에서는 복대동맥으로 각각 혈액을 heparin 처리된 용기에 채취하였다. 혈액을 5,000×g에서 30분간 원심분리하여(3°C) 혈장을 분리하였다. 혈액을 채취한 동물을 치사시키고 간장, 신장 및 비장을 적출하였다.

Quercetin 및 isorhamnetin의 추출

적출조직에 2배량(v:w)의 0.2 M Na-acetate buffer(pH 5.0)을 가하여 균질화한 후 2,500×g에서 원심분리(3°C)하여 상층액을 분리하였다. 효소를 사용하여 포함체를 분해하기 위해 조직균질 상층액 또는 혈장 시료와 동일 volume의 효소액(100 µL의 0.2 M Na-acetate에 1,000 U β-glucuronidase 및 50 U sulfatase 함유액, Sigma, St. Louis, USA)을 혼합하고 37°C에서 1시간 동안 반응시켰다(23). 효소와 반응시킨 혈장 및 조직 상층액에 초산성methanol 용액(MeOH:acetic acid, 10:5) 10배량(v:v)를 가해 quercetin 및 isorhamnetin을 추출하였다. 추출액을 3,000×g로 10분간 원심분리(3°C)한 후 0.45 µm의 syringe filter(Whatman, UK)로 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 이 추출방법은 quercetin 및 isorhamnetin에 대하여 각각 95.9±4.3 및 92.0±6.3%의 recovery를 얻을 수 있음을 확인하였다(n=3). 여과한 추출액은 직접 HPLC column에 주입하였다.

Table 1. Effect of enzyme hydrolysis on plasma levels of quercetin and isorhamnetin following 1 hr quercetin administration (50 mg/kg, po)

	Plasma levels (ng/mL)			
	No enzyme treatment		β-glucuronidase/sulfatase	
	quercetin	isorhamnetin	quercetin	isorhamnetin
Mouse	29±7	41±5	3353±567	428±88
Rat	36±9	23±10	1523±333	440±124

Data indicate mean ± standard error from 3 plasma samples.

HPLC 분석조건

Quercetin 및 isorhamnetin의 분석은 HPLC-UV detection 방법(27,28)을 다소 변경하여 수행하였다. HPLC의 구성은 HPLC pump(Younglin Solvent Delivery System M930 model, Korea), UV detector(370 nm, Younglin Absorbance Detector M720 model), Waters ultrasphere column (ODS 5 µm, 15 cm×4.6 mm)를 사용하였으며 manual injector(Younglin, Seoul, Korea)로 이루어졌으며 peak 넓이의 계산은 Autochrome-Win 2.0-Plus program (Younglin, Seoul, Korea)으로 하였다. 이동상은 27% acetonitrile-73% water-H₃PO₄(99.5:0.5)를 1 mL/min의 비율로 흘러서 분리하였다. 추출한 시료 및 표준액은 50 µL의 volume을 주입하였다. 농도는 표준물질 quercetin(Sigma) 및 isorhamnetin(Apin Chemicals, Abingdon, UK)의 peak 면적과 비교(Younglin Data Module)하였으며 이 분석조건에서 검출한계는 quercetin이 9 ng/mL, isorhamnetin 15 ng/mL였다.

결과 및 고찰

Quercetin 투여 후의 mouse 혈장내 quercetin 및 isorhamnetin의 농도변화

Quercetin은 흡수된 후 신속히 glucuronide 및 sulfate의 포함체로 변하는 것이 rat(23), 돼지(20) 및 사람(18)에서 알려져 있다. 포함체로의 전환이 mouse에서도 나타나는가를 이미 알려진 rat의 경우와 동일한 용량을 투여하여 시험하였다. Table 1에서는 rat 및 mouse의 혈액을 β-glucuronidase/sulfatase로 처리한 후의 quercetin 및 isorhamnetin의 농도이다. 이 결과에서 보는 바와 같이 mouse 및 rat의 plasma를 효소로 처리하면 quercetin은 수백배, 그 대사산물인 isorhamnetin의 농도는 수십배 이상 현저히 증가하는 것을 보면 혈액중에는 대부분이 포함체의 대사산물로 변화되어 있음을 증명하고 있다. Rat에 투여된 quercetin은 신속히 glucuronide로 전환되기 때문에 glucuronidase와 sulfatase로 처리한 후에는 현저한 농도의 증가가 관찰된다(23). Mouse에서 quercetin의 대사에 대해서는 아직 보고된 바가 없지만 mouse에서도 이들 두 가지 효소의 처리에 의해 농도가 증가하는 것을 Table 1에서 볼 수 있으며 이는 rat에서처럼 mouse에서도 주로 포함체로 존재하는 것을 시사한다.

Quercetin의 투여 후 24시간까지 quercetin 및 대사체 isorhamnetin의 혈장내 농도를 Fig. 1에서 보여준다. 그러나 Table 1의 결과에서 이미 밝혀진 바와 같이 이때의 혈중 농도는 유리상태와 포함체를 합한 농도이지만 주로(90% 이상) 포함체로 구성되어 있다고 볼 수 있을 것이다. Quercetin의 농도는 투여 1-2시간 후에 최대에 도달하여 4시간 후면 현저하게 감소하여 낮은 수준으로 유지됨이 관찰된다. 투여 용량 50 mg/kg과 100 mg/

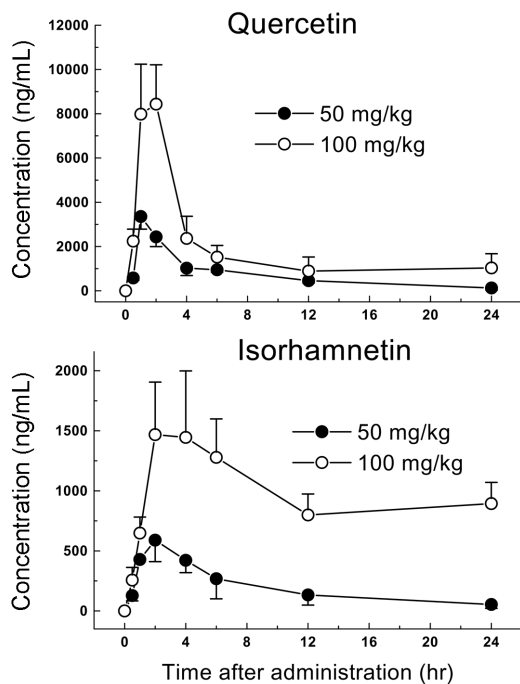


Fig. 1. Plasma concentrations of quercetin and isorhamnetin in mice following 50 and 100 mg/kg of quercetin.

Results were obtained after β -glucuronidase/sulfatase hydrolysis. Data indicate mean and standard error from 3 plasma samples.

kg의 경우를 비교하면 용량의 2배 증량에 의해 대략 2배의 최고 혈중농도 증가가 관찰되므로 50-100 mg/kg 범위에서 흡수율에는 큰 변화가 없음을 시사한다.

최고혈중농도는 사람에서는 quercetin의 투여 후 약 5시간(29), 돼지에서는 3-4시간(20)이며 rat에서는 약 2-3시간(23)이다. 이 연구에서 관찰된 것을 보면 mouse는 rat 등 다른 포유류 보다 빨리 최고 농도에 도달함을 알 수 있다. 단지 몇 종 포유류에서의 결과만으로 일반적인 현상을 말할 수는 없으나 체중이 적을수록 흡수가 신속하게 이루어지는 것 같다.

Isorhamnetin의 농도는 투여 후 즉시 증가하기 시작하여 2시간 정도에 최고농도에 도달하여서는 높은 혈중 농도를 유지하는 시간이 대략 6시간 정도(특히 100 mg/kg의 경우)로 그 후에

도 quercetin보다는 더 연장되는 것이 관찰되었다(Fig. 1). 또한 투여한 quercetin의 양이 높으면 그에 비례하여 isorhamnetin의 농도도 증가하였다. Isorhamnetin은 사람, rat, 돼지 등 지금까지 검토한 포유류에서 가장 중요한 quercetin의 대사체이다(20,23, 29). 우리의 연구결과 mouse에서도 quercetin의 투여 직후 검출되기 시작하여 quercetin의 혈중농도가 감소하는 상황에서도 지속적으로 높은 농도가 유지되는 것을 보면 isorhamnetin으로의 대사는 매우 신속하게 개시하여서 지속적으로 진행되며 quercetin의 체내농도 변화에 영향을 미치는 매우 중요한 대사과정이라고 판단된다. 또한 Table 1의 결과를 고려하면 이때 측정되는 isorhamnetin도 주로 포함체(glucuronide 및 sulfate)의 상태로 있을 것으로 보인다.

사람은 quercetin을 양파, 차, 사과 등의 식품에서 주로 섭취하며(30) 일일 추정섭취량은 2.6-38.2 mg/day의 수준으로 사람에서의 흡수율은 17-52% 정도이다(2,29). 그러므로 quercetin의 섭취에 따라 얻어지는 것으로 알려진 유용한 약리효과인 순환기 질환이나 항암효과(2,31) 등은 소량을 장기간 섭취함으로써 얻어질 것이다. 따라서 이 연구에서 시험한 50-100 mg/kg는 인간에서의 흡수상황과 비교하기에는 지나치게 높은 양이다. 더구나 사람이 섭취하는 음식물 중에 함유되어 있는 quercetin은 β -glycoside 형태로서 유리형의 quercetin의 양은 극히 적으며, 인체에서의 흡수율은 투여된 quercetin 형태에 따라 차이가 있는 것으로 보고되고 있다(32). 따라서 우리의 연구에서 사용한 비교적 높은 aglycone형의 quercetin 투여후의 조직농도는 식품을 통한 quercetin 섭취시 예상되는 약리효과보다는, 여러 가지 약리작용이 비교적 고용량의 유리형(aglycone) quercetin을 mouse에 투여하였을 때 관찰되는 것과 관련하여 더 의미가 있을 것이다. 또한 실험 목적상 고용량을 투여하였기에 다른 동물에서 처럼 isorhamnetin으로 전환되는지 아닌지를 용이하게 확인할 수 있었다.

Mouse 및 rat 주요 장기중의 quercetin 및 isorhamnetin의 분포

Mouse와 rat에 quercetin을 투여한 후 1시간 및 6시간 후에 간장, 신장 및 비장에서 농도를 측정하였다(Table 2). 이 결과에서 조직농도를 통계처리하지 않고 단순 비교해보았을 때, mouse와 rat 모두 장기의 종류에 무관하게 quercetin의 농도가 isorhamnetin보다 높았다.

Table 2. Plasma and tissue concentrations of quercetin and isorhamnetin in mice and rats following oral administration

Animal species	Tissue	Concentration (ng/g or ng/mL)			
		1 hr		6 hr	
		Quercetin	Isorhamnetin	Quercetin	Isorhamnetin
Mice	Plasma	3,353 \pm 567	428 \pm 88	946 \pm 104	268 \pm 167
	Liver	15,560 \pm 4,235	2,320 \pm 524	2,424 \pm 471	141 \pm 22
	Kidney	10,220 \pm 2,241	1,844 \pm 498	1,640 \pm 220	230 \pm 44
	Spleen	8,730 \pm 1,024	1,540 \pm 242	1,348 \pm 443	136 \pm 43
Rats	Plasma	1,523 \pm 333	440 \pm 124	946 \pm 122	85 \pm 11
	Liver	4,592 \pm 1,071	2,323 \pm 552	2,230 \pm 472	148 \pm 42
	Kidney	3,428 \pm 640	1,840 \pm 276	1,640 \pm 122	239 \pm 49
	Spleen	2,744 \pm 592	1,458 \pm 220	1,389 \pm 498	133 \pm 18

Data indicate mean and standard error from 3 plasma samples.

Quercetin was administered at 50 mg/kg and samples were taken at 1 and 6 hr.

Results were obtained after β -glucuronidase/sulfatase hydrolysis.

Mouse의 경우 두 측정시간대에서 모두 quercetin의 농도는 혈액보다는 간장, 신장 및 비장에서 높게 나타났으며, isorhamnetin의 농도도 동일한 경향을 보여주었다. Rat에서의 조직 분포와 비교하면, mouse에서는 혈장보다는 이 시험에서 분석한 3개의 장기로의 분포가 약간 더 크다. 예를 들어 quercetin의 경우 mouse 1시간 후의 비율을 평균값만으로 비교하면, 혈장(1.0), 간장(4.6), 신장(3.0), 비장(2.6)인 반면, rat에서는 혈장(1.0), 간장(3.0), 신장(2.3) 및 비장(1.8)으로 관찰되었다. 간장 및 신장에의 분포가 높은 것은 이들 flavonoid 물질의 대사 및 배설에 관련되어 있기 때문일 수도 있을 것이다.

이 연구를 통해 항산화작용에서 유래하는 다양한 약리작용을 보유한 quercetin이 mouse에서 실제로 흡수되는 것을 확인하였으며, 체내 흡수후에는 사람을 포함한 다른 포유류에서와 같이 isorhamnetin으로 신속히 대사됨을 관찰하였다. 저자들이 아는 한 mouse에서 quercetin을 투여한 후에 흡수여부, 혈장이나 또는 주요 장기내로의 분포농도, 또는 대사물의 농도를 측정할 보고는 없다. 단지 Meng 등(33)은 quercetin을 함유한 것으로 인정되는 식품인 포도주스를 mouse에 투여하면 뇨중에서 quercetin이 검출되지만 혈액중에는 검출되지 않았음을 보고한 바 있다. 따라서 본 연구의 결과 quercetin을 mouse에 투여하였을 때 quercetin의 동태에 대한 기초적인 이해가 가능하게 되었다.

요 약

Quercetin을 50 및 100 mg/kg의 용량으로 mouse에 경구투여 후 흡수, 대사 및 조직내 농도를 조사하였으며 일부의 시험은 비교를 위해 rat에서도 수행하였다. Quercetin은 mouse에서 신속히 흡수되어 1시간 후면 최고 혈장내 농도에 도달하였으며 4시간 후에는 현저하게 농도가 감소하였다. 주요 대사체인 isorhamnetin의 혈장내 농도도 신속하게 증가하였으나 quercetin 보다는 높은 농도로 유지되는 시간이 길었다. Rat에서 알려진 현상과 같이 quercetin이나 isorhamnetin 모두 유리상태로 존재하지 않고 대부분 glucuronide/sulfate의 포함체 형태로 존재하였다. Quercetin 및 isorhamnetin의 조직내 농도는 투여 1시간 및 6시간 공히 간장 > 신장 > 비장 > 혈장의 순이었으며 이 순서는 rat에서도 마찬가지였다. 이 연구결과를 통해 mouse에서 quercetin이 경구투여 후 실제로 흡수되며 사람이나 다른 동물종에서 관찰된 것과 같이 quercetin은 신속하게 전환됨을 관찰하였다. 또한 이 결과는 mouse를 이용한 실험에서 지금까지 규명된 quercetin의 다양한 약리효과를 설명하는 데 필요한 자료의 역할을 할 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 학술진흥재단 RRC program 새만금환경연구센터 연구의 일환으로 수행되었음.

문 헌

- Rice-Evans C, Miller NJ. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and isoflavonoids. pp. 199-219. In: Flavonoids in Health and Disease, Rice-Evans C and Parker L (ed). Marcel Dekker, Inc., New York, USA (1998)
- Hertog MGL, Hollman PCH, van de Putte B. Contents of potentially anticarcinogenic flavonoids in tea infusions, wines, and fruit juices. J. Agric. Food Chem. 41: 1242-1246 (1993)
- Picinelli A, Suárez B, Mangas JJ. Analysis of polyphenols in apple products. Z. Lebensm. Unters. Forsch. A 204: 48-51 (1997)
- Price KR, Rhodes MJC. Analysis of the major flavonol glycosides present in four varieties of onion (*Allium cepa*) and changes in composition resulting from autolysis. J. Sci. Food Agric. 74: 331-339 (1997)
- Chen YC, Shen SC, Chow JM, Ko CH, Tseng SW. Flavone inhibition of tumor growth via apoptosis *in vitro* and *in vivo*. Int. J. Oncol. 25: 661-670 (2004)
- Edenharder R and Grunhage D. Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butylhydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. Mut. Res. 9: 1-18 (2003)
- Pinot F, el Yaagoubi A, Christie P, Dinh-Xuan AT, Polla BS. Induction of stress proteins by tobacco smoke in human monocytes: modulation by antioxidants. Cell Stress Chaperone 2: 156-161 (1997)
- Psotova J, Chlopcikova S, Miletova P, Hrbac J, Simanek V. Chemoprotective effects of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes: Part III. Apigenin, baicalin, kaempferol, luteolin and quercetin. Phytother. Res. 18: 516-521 (2004)
- Daniel RS, Devi KS, Augusti KT, Sudhakaran Nair CR. Mechanism of action of antiatherogenic and related effects of *Ficus bengalensis* Linn. flavonoids in experimental animals. Indian J. Exp. Biol. 41: 296-303 (2003)
- Duarte J, Perez-Palencia R, Vargas F, Ocete MA, Perez-Vizcaino F, Zarzuelo A, Tamargo J. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. Br. J. Pharmacol. 133: 117-124 (2001)
- Soloviev A, Stefanov A, Parshikov A, Khromov A, Moibenko A, Kvotchina L, Balavoine G, Geletiy Y. Arrhythmogenic peroxynitrite-induced alterations in mammalian heart contractility and its prevention with quercetin-filled liposome. Cardiovasc. Toxicol. 2: 129-139 (2002)
- Kahraman A, Inal ME. Protective effects of quercetin on ultraviolet A light-induced oxidative stress in the blood of rat. J. Appl. Toxicol. 22: 303-309 (2002)
- Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats. Com. Biochem. Physiol. C 135: 357-364 (2003)
- Mahesh T, Menon VP. Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. Phytother. Res. 18: 123-127 (2004)
- De S, Chakraborty RN, Ghosh S, Sengupta A, Das S. Comparative evaluation of cancer chemopreventive efficacy of alpha-tocopherol and quercetin in a murine model. J. Exp. Clin. Cancer Res. 23: 251-258 (2004)
- Naidu PS, Kunkarni SK. Quercetin, a bioflavonoid, reverse haloperidol-induced catalepsy. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 26: 323-326 (2004)
- Janbaz KH, Saeed SA, Gilani AH. Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents. Phytomedicine 11: 424-430 (2004)
- Erlund I, Kosonen T, Alftan G, Mäenpää, Perttunen K, Kenraali J, Aro A. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. Eur. J. Clin. Pharmacol. 56: 545-553 (2000)
- Graefe EU, Derendorf H, Veit M. Pharmacokinetic and bioavailability of the flavonol quercetin in humans. Int. J. Clin. Pharmacol. Therapy 37: 219-233 (1999)
- Ader P, Wessmann A, Wolfram S. Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig. Free Rad. Biol. Med. 28: 1056-1067 (2000)
- Khaled KA, El-Sayed YM, Al-Hadiya BM. Disposition of the flavonoid quercetin in rats after single intravenous and oral doses. Drug Dev. Ind. Pharmacol. 29: 397-403 (2003)
- Morrice PC, Wood SG, Duthie GG. High-performance liquid chromatographic determination of quercetin and isorhamnetin in rat tissues using β -glucuronidase and acid hydrolysis. J. Chromatogr. B 738: 413-417 (2000)
- Piskula MK, Terao J. Quercetin solubility affects its accumulation

- in rats after oral administration. *J. Agric. Food. Chem.* 46: 4313-4317 (1998)
24. Wollenber E. Flavones and flavonols. pp. 189-259. In: *The Flavonoids: Advances in Research*. Harbone TJ and Marby TJ (ed). Chapman and Hall, London, UK (1982)
 25. Hollman PCH, Bijlsman MNCP, van Gameren Y, Cnossen EJP, de Vries JHM, Katan MB. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Rad. Res.* 31: 569-573 (1999)
 26. Day AJ, Dupont MS, Ridley S, Rhodes M, Rhodes MJ, Morgan MR. Deglycosylation of flavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glucosidase activity. *FEBS Lett.* 436: 71-75 (1998)
 27. Manach C, Texier O, Morand C, Crespy V, Régéat F, Demigné C, Rémésy C. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivatives which retain antioxidant properties. *FASEB Lett.* 423: 331-336 (1998)
 28. Manach C, Morand C, Crespy V, Demigné C, Texier O, Régéat F, Rémésy C. Comparison of the bioavailability of quercetin and catechin in rats. *Free Rad. Biol. Med.* 27: 1259-1266 (1999)
 29. Hallman PC, de Vries JH, van Leeuwen SD, Mengelers MJ, Katan MB. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy isolectomy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* 62:1276-1282 (1995)
 30. Hallman PCH, van Trijp JMP, Mengelers MJB, de Vries JHM, Katan MB. Bioavailability of the dietary antioxidant flavonol quercetin in man. *Cancer Lett.* 114: 139-140 (1997)
 31. Hertog MGL, Katan MB. Quercetin in foods, cardiovascular disease, and cancer. pp. 199-219. In: *Flavonoids in Health and Disease*. Rice-Evans C and Parker L (ed). Marcel Dekker, Inc., New York, USA (1998)
 32. Sesink ALA, O'Leary KA, Hollman PCH. Quercetin glucuronides but not glucosides are present in human plasma after consumption of quercetin-3-glucoside or quercetin-4'-glucoside. *J. Nutr.* 131: 1938-1941 (2001)
 33. Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang CS. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after injection of pure compounds and grape juice. *J. Agric. Food Chem.* 52: 935-942 (2004)

(2004년 10월 3일 접수; 2005년 1월 29일 채택)