

· 综述 ·

肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展

门薇¹, 陈颖², 李玉洁², 杨庆², 翁小刚², 巩仔鹏², 张瑞杰^{1,2}, 朱晓新^{1,2*}
(1. 首都医科大学, 北京 100069; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 肠道是口服药物在体内代谢的重要场所,肠道内寄居的大量细菌对药物的生物转化起到了不可避免的作用,因而近年来肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究已经成为国内外学者关注的热点,作者综述了近年来肠道菌群对中药单一有效成分以及复方成分的代谢转化研究,探索总结肠道菌群对中药有效成分代谢转化的一般规律。检索中国期刊全文数据库、中文生物学期刊数据库、中文科技期刊全文数据库、中国生物医学数据库、万方数据库、中国中医药在线、PubMed、数据库中肠道菌群对中药有效成分代谢转化的相关研究文献,提取文献中有效信息。在肠道菌群的作用下,苷类化合物水解后生成苷元而发挥药理作用;生物碱类化合物易发生水解和脱水,双酯型生物碱可转化为相对应的单酯型和脂类生物碱,从而降低毒性;内酯类化合物可能引起内酯结构断裂或脱甲基等反应。肠道菌群在中药复方的代谢中也起到证实配伍合理性以及增效减毒的重要作用。多类中药有效成分均在肠道菌群的作用下,在体内发生了生物转化,引起结构的改变而形成新的活性成分。肠道菌群对中药有效成分及中药复方的代谢起重要作用。

[关键词] 肠道菌群; 生物转化; 厌氧温孵法

[中图分类号] R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020229

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141204.1003.010.html>

[网络出版时间] 2014124 10:03

Research Progress of Biotransformation on Effective Ingredients of Chinese Medicine Via Intestinal Bacteria MEN Wei¹, CHEN Ying², LI Yu-jie², YANG Qing², WENG Xiao-gang², GONG Zi-peng², ZHANG Rui-jie^{1,2}, ZHU Xiao-xin^{1,2*} (1. Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The intestine is an important place for oral drug metabolism in the body, a large number of bacteria in the gut has played an inevitable role in drug biological conversion. Thus, the intestinal flora biotransformation of the active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) has become the focus of attention in recent years. In order to further explore the regularization of biotransformation, the relevant literatures of biotransformation on TCM including a single active ingredient and compound ingredients were collected. Related literature searches were performed in CNKI, CMCC, VIP, CBM WanFang and PubMed Data in the past 20 years. The results implied that the glycosides could be hydrolyzed to aglycone; alkaloids could be hydrolysed and dehydrated easily; diester could be converted to the corresponding mono-type alkaloids and lipids, which reduced the toxicity; lactones structure may cause breakage or demethylation reactions. *In vivo* biotransformations were occurred in many types of active ingredients of TCM via intestinal flora, which caused changes in the structure or the formation of new active ingredients. Intestinal flora also played an important role in the metabolism of TCM, such as for the confirmation of the rationality and efficiency of herbal compatibility.

[Key words] intestinal flora; biotransformation; anaerobic culture

[收稿日期] 20140904(015)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30930114);国家科技重大专项(2009ZX09301-005-09);中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(ZZ20090101,Z2014068);国家自然科学基金项目(81403171)

[第一作者] 门薇,硕士,从事中药药代动力学研究,Tel:010-83911457,E-mail:menweiwei@163.com

[通讯作者] *朱晓新,研究员,博士生导师,从事中药药代动力学和中药药理学研究,Tel:010-64056154,E-mail:zhuxx59@163.com

人体的肠道与外界相通,寄居着大量包括细菌在内的多种微生物,构成了肠道的微生态系统。当人处于健康状态时,微生态系统保持相对稳定平衡,称为正常菌群,它们是机体内环境必要的组成部分。据报道,不同种类生物肠道菌群的构成也不同,人肠道中约存活 100 兆以上的细菌,其中专性厌氧菌占 99% 以上。健康成人肠道的优势菌主要为螺菌、消化链球菌、拟杆菌等专性厌氧菌和双歧杆菌属及乳酸杆菌属^[1]。由于肠道内菌群间存在着共生或拮抗的关系,因此能够维持宿主的微生态平衡,与机体存在动态平衡的关系。

药物代谢是指药物在机体内经历的化学结构的变化过程,也可称为生物转化,肝脏和消化道是生物转化的主要场所^[2]。传统中药的特色之一是以汤剂口服给药,虽然某些中药的有效成分口服吸收的原型生物利用度不高,但是中药方剂却表现出很好的疗效,这与肠道菌群的作用密不可分。中药有效成分在到达吸收的靶器官之前,不可避免要与肠道细菌接触,而且参与肝肠循环的药物,当它的代谢产物经胆汁分泌到肠道中时,也可能被肠道的细菌代谢,所以肠道菌群对药物的代谢转化有重要影响^[3]。人体肠道内细菌种类繁多,不同种类的细菌含不同的药物代谢酶,这些代谢酶参与不同类型的药物代谢^[4]。中药在肠道菌中的生物转化法是利用肠道菌中特定的酶进行的,属于单酶或多酶的高密度转化^[5]。中药有效成分在特定代谢酶的作用下,才能转化成具有药理或毒理作用的活性成分。

近年来,国内外学者利用体内和体外的方法,对中药在肠道菌的作用下发生的生物转化做了许多研究,下文就近年来的研究成果作一综述。

1 肠道菌群对中药有效成分的代谢研究

1.1 苷类 苷属于极性较大的物质,脂溶性小,在肠道生物利用度较低,难以直接发挥药效作用。而苷元脱去糖基,极性较小,脂溶性增加,故在体内吸收快,能较好的发挥药效作用。大多苷类的中药成分均属前药形式,需要通过肠道微生物转化代谢为苷元后方可发挥药效,且皂苷类化合物大多可以被肠道细菌水解,如人参皂苷的肠道生物转化就很典型。皂苷类成分是人参的主要活性成分,目前对人参皂苷类在肠道菌群中的转化研究较多,已证实肠道中的细菌 *Bacteroides* JY-6, *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp. 和 *Fusobacterium* sp.^[6] 等能够代谢人参皂苷成分。早期研究表明,人参皂苷 Rg_1 在肝脏内基本不代谢,主要是在肠道中降解。陈新梅考察了人参皂苷 Rg_1 在人工胃液和人工肠液中的稳定性,结果表明 GRg_1 在人工胃液中 2 h 内 100% 降解,在人工肠液中 4 h 内相对稳定,所以 GRg_1 口服生物利用度低的原因可能是被胃液降解及肠道酶和肠道菌群对 GRg_1 的代谢转化作用^[7]。王毅等人研究证实,人参皂苷 Rg_1 在人体内的代谢途径为: $Rg_1 \rightarrow Rh_1 \rightarrow$ 原人参三醇,在大鼠体内的代谢模式为 $Rg_1 \rightarrow Rh_1/F_1 \rightarrow PPt, F_1$ 与 Rh_1 为同分异构体^[8]。人参皂苷 Rb_1 具有抑制肿瘤的作用,陈氏等给大鼠灌胃 Rb_1 4 h 后,从大鼠粪便中检测出 $G-Rb_1, Rd$ 和 Rg_3/F_2 , 从离体培养的生物样品中检验出 Rd, Rg_3, Rh_2, Ppd 4 种代谢产物。 Rb_1 还可以脱去糖

苷代谢为 20-O- β -D 吡喃葡萄糖基-20(S)-原人参二醇(M1), M1 可以选择性地在肝脏中蓄积,经胆汁排泄,也可以在肝脏中转化为 EM1, EM1 由一族 M1 的脂肪酸单脂构成,其可能是人参皂苷在体内产生生物活性的真正成分。可以在中间补充部分代谢产物与原型相比药理作用的优势,说明中药人参皂苷是前体药物。

目前发现,很多具有水溶性糖部分的苷类化合物在肠道的生物利用度较低,在肠道停留时间较长而易受到肠道菌群的作用,经水解后生成苷元而发挥药理作用。表 1 为苷类成分的肠道菌群的代谢研究的概括总结,可以看出,将苷类中药转化成苷元以提高其生物利用度的研究是提高药效的一个重要方法^[9]。

1.2 生物碱 生物碱是来源于生物界的一类含氮有机化合物,具有显著的生理活性,是中药重要成分之一。某些生物碱如麻黄碱、苦参碱、东莨菪碱等有一定程度的亲水性,也可溶于亲脂性有机溶剂。这些生物碱的结构特点往往是或分子较小,或具有醚键、配位键等,在肠道菌群的作用下易发生水解和脱水,符合药物代谢的一般规律。某些具有双酯型结构的生物碱如乌头碱等,在人肠内细菌的环境下易发生脱乙酰基、脱苯甲酰基、脱甲基、脱羟基以及酯化反应,使本具有较高毒性的双酯型生物碱转化为相对应的单酯型和脂类生物碱,从而降低毒性。近年来生物碱类化合物的生物转化研究主要内容,见表 2。

1.3 黄酮类化合物 黄酮类化合物在植物体内大部分以与糖结合成苷的形式存在,一部分以游离形式存在。大部分黄酮类化合物经口服后,在胃肠道内就发生吸收和代谢,所以大多数经生物转化后的代谢产物也能很好的发挥药效作用。近年来利用肠内菌体外温孵法对黄酮类化合物的生物转化研究的大致内容,见表 3。

1.4 苯丙素类化合物 苯丙素类化合物在肠道菌群的作用下可能引起内酯结构断裂或脱甲基等反应。表 4 列出近年来对苯丙素类化合物的生物转化研究的大致内容。

1.5 甾类化合物 甾类化合物的结构中都具有环戊烷多氢菲的甾体母核。中药蟾酥即是一类具有强心作用的甾体化合物。杨秀伟等采用体外人肠内细菌粗酶与华蟾毒精和羟基华蟾毒精温孵法,根据波谱学和化学数据鉴定代谢产物的结构,并根据原形化合物和代谢产物的体外抑制人癌细胞系(HCT-8, KB, BGC, BIU 和 HeLa)的生长评价其抗肿瘤活性。研究结果表明,华蟾毒精可由人肠内细菌代谢产生去乙酰基华蟾毒精;羟基华蟾毒精可由人肠内细菌代谢产生去乙酰基羟基华蟾毒精,原形化合物具有强抑制人癌细胞生长的活性,而其代谢产物无活性^[49]。

2 肠道菌群对中药复方的代谢转化研究

复方用药是中医药的传统特色,也是中医整体观念、辨证论治的重要体现。大量研究表明,中药经合理配伍后,其作用于机体的药效与单味药相比大有不同,且并非是各个单味药的简单叠加。从代谢的角度分析,复方在肠道内经过肠内菌群的作用,各味药的生物转化过程同样会发生变化。下

表 1 苷类化合物的生物转化研究

Table 1 Research of biotransformation on glycosides

化学成分	研究对象	代谢产物/代谢情况
积雪草苷 ^[10]	大鼠	阶梯式:糖基逐个被水解,直至全部转化为积雪草酸(苷元)
毛冬青皂苷 (ilexaponinA1) ^[11]	大鼠	苷元(ilegeninA)
黄山药总皂苷 ^[12-13]	大鼠	3β-OH-5-alkene-(20R,22R,25R)-spirostanol 和 20α-OH-diogenin
	大鼠	薯蓣皂苷元(dio)
罗汉果皂苷Ⅲ ^[14]	人	罗汉果皂苷ⅡA1 和罗汉果醇
七叶树皂苷Ⅰa ^[15]	人	异七叶树皂苷Ⅰa,去酰基七叶树皂苷Ⅰa,21β-O-巴豆酰基原七叶树皂苷元、原七叶树皂苷元
土大黄苷 ^[16]	人	土大黄素
七叶皂苷 ^[17]	人	21β-巴豆酰基原七叶皂苷元(Ⅰ),21β-当归酰基原七叶皂苷元(Ⅱ),21β-巴豆酰基-22α-乙酰基原七叶皂苷元(Ⅲ),21β-当归酰基-22α-乙酰基原七叶皂苷元(Ⅳ)
麦冬皂苷 D' ^[18]	大鼠	薯蓣皂苷元
黄芪总皂苷 ^[19]	酶液	部分代谢为黄芪甲苷
芒果苷 ^[20]	人	芒果苷的苷元(1,3,6,7-tetrahydroxyxanthen)
知母甾体皂苷 ^[21]	大鼠	M1(结构式 C ₃₉ H ₆₄ O ₁₃)
虎杖苷 ^[22]	大鼠	白藜芦醇
甘草酸 ^[23]	大鼠	苷元(甘草次酸)
连翘苷 ^[24]	大鼠	2-[(3,4-二羟基)苯基]-6-[(3,4-二羟基)苯基]骈双四氢呋喃,2-[(3,4-二羟基)苯基]-6-[(3,4-二甲氧基)苯基]骈双四氢呋喃,2-[(3,4-二羟基)苯基]-3-羟甲基-4-[(3,4-二甲氧基)苯基]四氢呋喃
杠柳毒苷 ^[25]	大鼠、人	杠柳次苷
桔梗皂苷 ^[26]	大鼠	水解去糖苷、乙酰基化产物
刺五加苷 B, 苷 E ^[27]	大鼠	刺五加苷 B——刺五加苷 B 的苷元脱 1 分子水;刺五加苷 E——刺五加苷 B 的苷元

表 2 生物碱类化合物的生物转化研究

Table 2 Research of biotransformation on alkaloids

化学成分	研究对象	代谢产物/代谢情况
乌头碱 ^[28-29]	家兔	16-O-去甲基乌头碱、16-O-去甲基乌头次碱、乌头原碱、乌头次碱
	人	新型的单酯型、双酯型和脂类生物碱等 20 余种转化产物
16-O-去甲基去氧乌头碱 ^[30]	人	单酯型和脂类生物碱
东莨菪碱 ^[31]	大鼠	莨菪品
山莨菪碱 ^[32]	大鼠	脱水山莨菪碱、6β-羟基托品、托品酸
樟柳碱 ^[33]	大鼠	莨菪品和樟柳酸
延胡索乙素 ^[34]	大鼠	迅速被代谢
氧化苦参碱 ^[35]	人	苦参碱

文列举一些肠内菌对复方代谢方面的研究,从几个角度分析肠内菌对中药配伍生物转化研究的思路。

2.1 证实复方配伍的合理性 双黄连口服液的主要有效成分是连翘苷和芦丁^[50]。据文献报道,连翘苷口服基本不吸收,芦丁的口服吸收率也很低。董珂等采用大鼠、家兔的新鲜粪便厌氧培养的方法对代谢成分进行定量分析,结果表明,芦丁和连翘苷在双黄连口服液中的代谢速度要明显弱于

相应的单体的代谢,进而增强了有效成分在机体的吸收,提高了生物利用度^[51]。

延胡索配伍白芷组成的元胡止痛方为治疗胃痛、头痛、痛经等的要药。梁新丽等考察了大鼠肠道菌群对延胡索乙素的代谢情况,以及白芷香豆素和白芷挥发油与延胡索总碱配伍对延胡索乙素在大鼠体内代谢的影响,结果表明,单独配伍白芷香豆素明显延缓了延胡索乙素的代谢,即从代谢的

表 3 黄酮类化合物的生物转化研究

Table 3 Research of biotransformation on the flavonoids

化学成分	研究对象	代谢产物/代谢情况
芦丁 ^[36-37]	大鼠	槲皮素(代谢速度较弱)
	家兔	槲皮素(代谢较快)
	人	槲皮素或其他物质
汉黄芩苷 ^[38]	人	汉黄芩素
野黄芩苷 ^[39]	人	完全被代谢
木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷 ^[40]	人,大鼠,Beagle 犬及家兔	木犀草素
芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷 ^[41]	人,大鼠,Beagle 犬及家兔	芹菜素
芹菜素	大鼠	迅速被代谢
淫羊藿苷 ^[42]	大鼠	淫羊藿次苷 II
淫羊藿次苷 II	大鼠	不被代谢
山柰苷 ^[43]	人	阿福豆苷、山柰酚 7-O-α-L-吡喃鼠李糖苷、山柰酚和对羟基苯甲酸
异鼠李素-3-O-β-D-芸香糖苷 ^[44]	大鼠	斛皮素-3-O-葡萄糖苷、异鼠李素-3-O-葡萄糖苷、槲皮素、山柰酚和异鼠李素等

表 4 苯丙素类化合物的生物转化研究

Table 4 Research of biotransformation on the styreneacrylic compounds

化学成分	研究对象	代谢产物/代谢情况
牛蒡苷元 ^[45]	人	在真杆菌 sp. ARC-2 的作用下,牛蒡苷元经过 3 次脱甲基反应最终生成 4',4"-二羟基肠内酯
伞形花内酯 ^[46]	大鼠	C6-C3 型的酚酸化合物(2,4-二羟基苯丙酸)
脱肠草素 ^[47]	大鼠	C6-C3 型的酚酸化合物(2-羟基-4-甲氧基苯丙酸,2-羟基苯丙酸)
厚朴酚 ^[48]	大鼠	厚朴酚代谢产物-2,3,4 和 5[magnololmetabolins(M-2, M-3, M-4, M-5)]

角度证实了延胡索白芷配伍的合理性^[34]。

2.2 肠道菌群对复方毒性药物的减毒作用 王曦焯等分析了在大鼠肠道菌群的作用下制川乌分别与浙贝母、法半夏和白芷配伍后乌头类生物碱的含量变化,结果表明,经配伍后,制川乌中的双酯型生物碱能够与大肠杆菌的脂肪酸发生脂交换反应,从而降低双酯型生物碱的含量,并生成具有一定药理活性且毒性较小的酯型生物碱,因此肠内菌的生物转化过程对中药复方起到了明显的减毒增效作用。此研究通过分析中药配伍中乌头类生物碱含量的改变说明了中药配伍及生物转化的机制^[52]。

王曦焯等人分析了甘草附子汤和术附汤两种复方经大鼠肠道菌群代谢后主要生物碱的含量变化。结果表明,黑顺片配伍甘草和白术后可以有效地降低黑顺片中双酯型生物碱的含量,并且经过肠内菌的代谢作用后,各复方中单酯型生物碱的总量呈减少趋势,酯型生物碱成分含量明显增加,说明肠内菌的代谢过程对中药复方起到了明显的降低毒性的作用^[53]。

2.3 增强药物对机体的疗效 左风等^[54]研究了黄芩汤中各成分及其复方在体外经过肠道菌群代谢后的生物转化,结果表明,黄芩汤中的主要成分黄芩苷、汉黄芩苷、千层纸素 A

苷、芍药苷和甘草苷、甘草酸、异甘草苷经过肠道菌群在体外的代谢,分别转化为相应的代谢产物黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A、芍药苷代谢素 I(PM-I)、甘草素、甘草次酸和异甘草素等。从原型物和代谢产物的浓度时间曲线中可以发现,代谢产物的浓度达峰时间比原型化合物的浓度达峰时间要延迟 4 h 左右,而通过药效学实验发现,黄芩汤口服 4 h 后才出现明显的药理作用,这表明,黄芩汤经肠道菌群的作用后,代谢产物比原型物具有更好的药理作用。

3 结语和展望

利用肠道菌群转化中药成分,研究其代谢产物,是现代生物技术与中药研究的有机结合,为中药的研究开辟了新的空间。目前肠道菌群对中药生物转化的研究尚处于起始阶段,存在一些亟待解决的问题。

首先,不论是有活性的天然单体化合物还是有效提取部位及复方中药,都会经过肠道菌群的代谢转化成新的化合物,而这些新成分往往具有更强的药理活性。然而国内对中药单一有效成分在肠内菌群的代谢研究较多,但患者平时服用的往往是多成分药物,发挥药效作用的也不是单成分代谢物药理活性的简单叠加,但是对能更好体现中医用药特色的复方药物的肠道菌群代谢研究尚少。

其次,由于不同物种的肠道菌群的组成存在差异,所以在离体环境中是否能真正模拟人体肠内环境仍需探索。相同物种由于存在年龄、性别、饮食差异等个体差异,也可导致代谢途径及代谢产物的不同,所以在建立和完善更好的肠道菌群模型方面需要更深入的研究。

另外,中药有效成分对肠道微生态系统的影响也是不容忽视的研究重点。许多文献表明,很多中药的有效成分可以增加肠道益生菌的数量和种类,对维持机体微生态环境平衡起到了关键作用。但是,在中药对肠道微生态系统的作用规律方面的研究甚少,还有待进一步的探讨。

[参考文献]

[1] Sghir A, Gramet G, Suau A, et al. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization[J]. Appl Env Mic, 2000,66:2263-2266.

[2] 王瑶,季宇彬,陈明苍. 中药与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 中国医药导报,2012,9(2):12-14.

[3] Li L, Jiang H, Wu H, et al. Simultaneous determination of luteolin and apigenin in dog plasma by RP-HPLC[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005,37(3):615-620.

[4] 左风,严梅楨,周钟鸣. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2002,27(8):568-572.

[5] YANG Xiuwei, HAO Meirong, Hattori Masao. Metabolite analysis for chemical constituents of traditional Chinese medicines [M]. Beijing: Chinese Medicinal and Pharm Science and Technology Press, 2003:144-151.

[6] Bae E A, Han M J, Kim E J. Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants [J]. Arch Pharm Res, 2004, 27 (1): 61-67.

[7] 陈新梅. 大鼠肠道酶和菌群对人参皂苷 Rg₁ 的代谢转化研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):210-212.

[8] 王毅,刘铁汉,王巍. 肠道菌群对人参皂苷 Rg₁ 的代谢转化作用的研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(3):188-190.

[9] 陈彦,贾晓斌,谭晓斌,等. 大鼠肠道水解酯对淫羊藿黄酮苷的处置影响[J]. 中国药理学杂志,2010,45(17):516-519.

[10] 翁骏,吕秋军. 肠内菌群对积雪草苷的代谢转化研究[J]. 中草药,2006,37(7):1008-1011.

[11] 赵钟祥,李美芬,林朝展,等. 大鼠肠内菌对毛冬青皂苷 ilexaponin A1 的代谢转化[J]. 中国药科大学学报,2011,42(4):329-332.

[12] 张怡红,吕华冲. 离体培养人肠道菌群对黄山药总皂苷的代谢研究[J]. 中国现代药物应用,2008,2(14):6-8.

[13] 马海英,周秋丽,王继彦. 大鼠肠道菌对黄山药总皂苷代谢及代谢产物鉴定[J]. 中国中药杂志,2002,27(9):680-683.

[14] 杨秀伟,张建业,徐冕. 罗汉果皂苷Ⅲ的人肠内细菌生物转化[J]. 北京大学学报,2007,39(6):657-662.

[15] 杨秀伟,赵静,崔景荣. 七叶树皂苷 Ia 的人肠内细菌生物转化产物及其抗肿瘤活性研究[J]. 北京大学学报:医学版,2004,36(1):31-35.

[16] Park E K, Choo M K, Yoon H K, et al. Antithrombotic and antiallergic activities of rhapontic infrom Rhei Rhizoma are activated by human intestinal bacteria[J]. Arch Pharm Res,2002,25(4):528.

[17] 陈继永,吴立军,滕厚雷,等. 肠内菌群对七叶皂苷体外代谢转化产物的研究[J]. 中草药,2003,34(11):970-973.

[18] 沈岚,徐德生,冯怡,等. 大鼠肠内菌对麦冬皂苷 D' 代谢的研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(8):618-620.

[19] 肖丽丽,吴晓倩,鱼红闪. 黄芪皂苷生物转化物质的分离提取[J]. 大连轻工业学院学报,2006,25(2):86-88.

[20] 黄慧学,谭珍媛,邓家刚,等. 人肠道菌群对芒果苷体外代谢转化的研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):443-445.

[21] 张钰哲. 离体大鼠肠内菌群对知母甾体皂苷代谢研究[J]. 大理学院学报,2012,11(3):5-8.

[22] 张文婷,黄琴伟,向智敏,等. 大鼠肠道菌对虎杖苷的生物转化研究[J]. 中国药理学杂志,2012,47(8):631-634.

[23] 宋丽,徐璐扬,张宁. 大鼠肠内微生物对甘草酸代谢的影响[J]. 上海中医药杂志,2008,42(9):70-72.

[24] 刘西哲,生宁,霍好利,等. 大鼠肠内菌转化连翘苷的代谢产物[J]. 中国医药工业杂志,2012,43(6):455-458.

[25] 任晓亮,谢跃生,潘桂湘,等. 香加皮强心成分杠柳毒苷肠菌代谢研究[J]. 天津中医药,2007,24(6):515-518.

[26] Young W H, Yun C N, In J H, et al. Liquid chromatography/mass spectrometry-based structural analysis of new platycoside metabolites transformed by human intestinal bacteria [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010,51(1):202.

[27] 刘树民,杨补科,卢芳,等. 刺五加苷 B, 苷 E 在体外大鼠肠道菌群中的代谢[J]. 中国药师,2011,78(14):1075-1081.

[28] 孙莹,张宏桂,史向国,等. 兔体内乌头碱代谢产物研

- 究[J]. 药学学报, 2002, 37(10): 781-783.
- [29] 赵宇峰, 宋凤瑞, 国新华, 等. 利用软电离质谱技术研究乌头碱在肠内细菌中的生物转化[J]. 高等学校化学学报, 2008, 29(1): 55-59.
- [30] 赵宇峰, 宋凤瑞, 越皓, 等. 16-O-去甲基去氧乌头碱在肠内细菌中的生物转化研究[J]. 分析化学研究报告, 2007, 35(12): 1711-1715.
- [31] 陈怀侠, 杜鹏, 韩凤梅, 等. 东莨菪碱大鼠肠内菌代谢研究[J]. 湖北大学学报, 2006, 28(4): 414-416.
- [32] 陈怀侠, 杜鹏, 韩凤梅, 等. 山莨菪碱及其大鼠肠内菌体外代谢物的液相色谱-质谱法分析[J]. 中草药, 2009, 40(4): 563-565.
- [33] 陈怀侠, 陈勇, 张华山. 液相色谱-串联质谱法分析樟柳碱及其大鼠肠内菌代谢物[J]. 分析科学学报, 2006, 22(4): 373-376.
- [34] 梁新丽, 祝婧云, 廖正根, 等. 肠道菌群法研究延胡索、白芷配伍对延胡索乙素代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 92-94.
- [35] 王明雷, 周秋雨, 王本祥. 氧化苦参碱肠内菌代谢及吸收入血活性成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(4): 272-274.
- [36] 董珂. 连翘有效成分的提取分离和肠道菌群代谢研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [37] 周鹏飞, 王建壮, 庞小雄, 等. 离体培养人肠道菌群对芦丁代谢的研究[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 582-586.
- [38] Trinh H T, Joh E H, Kwak H Y, et al. Anti-pruritic effect of baicalin and its metabolites, baicalein and oroxylin A, in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2010, 31(6): 718.
- [39] 何凡. 灯盏细辛有效成分药代动力学及肠道菌群代谢的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2005.
- [40] 李丽萍, 蒋惠娣. 肠道菌群对菊花提取物的代谢作用[J]. 中草药, 2006, 37(7): 1001-1004.
- [41] 常佩亮, 夏薇, 张宇, 等. 大鼠肠道菌群对芹菜素代谢影响[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(3): 382-383.
- [42] 徐文, 张亚萍, 张卫东, 等. 离体大鼠肠道菌群对淫羊藿苷的代谢研究[J]. 世界科学技术——中药现代化, 2006, 8(6): 98-106.
- [43] 杨秀伟, 张建业. 山柰苷的人肠内细菌生物转化研究[J]. 药学学报, 2005, 40(8): 717-721.
- [44] 林文振, 李坤平, 曾玉冰, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS分析异鼠李素-3-O- β -D-芸香糖苷大鼠肠道菌群代谢产物的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 140-143.
- [45] 赵宇峰, 宋凤瑞, 赵立平, 等. 牛蒡苷元的生物转化及电喷雾质谱研究[J]. 化学学报, 2009, 67(10): 1123-1126.
- [46] Griffiths L A. Metabolism of apigenin and related compounds in the rat. Metabolite formation *in vivo* and by the intestinal microflora *in vitro* [J]. Biochem J, 1972, 128: 901-911.
- [47] Httori M, Sakamoto T. Metabolism of magnolol from magnoliae cortex. 1. APPLiea-tion of liquid chomato-graphymass speetrometry to the analysis of metabolites of magn lol in rats [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(2): 5010-5017.
- [48] Dong-Hyun Kim, Ki-ung Yu, Eun-Ah Bae, et al. Metabolism of puerarin and daidzin by human intestinal bacteria and their relation to *in vitro* cytotoxicity [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(6): 628-629.
- [49] 杨秀伟, 邢增涛, 崔景荣, 等. 华蟾毒精和羟基华蟾毒精的人肠内细菌代谢研究[J]. 北京大学学报, 2001, 33(3): 199-204.
- [50] 李倩. 连翘的化学成分研究进展[J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(2): 78-80.
- [51] 董珂, 吴筱丹, 李士敏, 等. 肠道菌群对双黄连口服液液中连翘苷和芦丁的代谢作用[J]. 黑龙江中医药, 2008, 17(3): 35-37.
- [52] 王曦烨, 皮子凤, 刘文龙, 等. 喷雾质谱半定量方法研究制川乌配伍后的大鼠肠内菌生物转化[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(7): 1526-1531.
- [53] 王曦烨, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. “甘草附子汤”和“术附汤”肠内生物转化的电喷雾质谱研究[J]. 化学学报, 2011, 69(11): 1368-1374.
- [54] 左风, 周钟鸣. 人肠道菌群对黄芩汤代谢作用的研究[J]. 中国药理学会通讯, 2000, 17(3): 71-71.

[责任编辑 邹晓翠]