

中药化学成分肠道菌群代谢的研究进展

肖娟, 王莹, 王新宏*, 安睿
(上海中医药大学, 上海 201203)

[摘要] 介绍肠道代谢研究方法及肠道菌群对中药成分的代谢作用, 为开展中药代谢研究提供参考。查阅近年国内外有关中药成分肠菌代谢研究方面的相关文献 40 篇, 并对其进行归纳, 分析和总结。结果显示目前对肠菌代谢研究主要有 4 个方面, 且对黄酮类, 皂苷类, 生物碱类, 萜醌类, 单萜类等中药成分的肠菌代谢研究最多。肠道菌群对中药成分的生物转化以水解为主, 不少苷类成分肠菌代谢为苷元后更易吸收发挥药效。肠道药物代谢研究对临床中西药物合用上具有指导意义。中药化学成分肠菌代谢研究有助于了解药物作用机制及作用物质基础, 加快中药现代化研究进程。

[关键词] 肠道菌群; 中药化学成分; 代谢; 药物合用

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)05-0247-05

Advances in the Intestinal Bacteria Metabolic of Chemical Compositions from Chinese Medicine

XIAO Juan, WANG Ying, WANG Xin-hong*, AN Rui
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] To review the intestinal tract metabolism research methods and intestinal flora metabolism of Chinese medicine, its gives the reference for the Chinese medicine metabolism research. Literatures in recent years about the intestinal bacteria metabolic of Chinese medicine compositions have been summarized and analyzed. Currently, there are four aspects for intestinal bacteria metabolism research, and more studies on five types of Chinese medicines-flavonoids, saponins, alkaloids, anthraquinones and monoterpenes are developed. Chinese medicines were mainly biotransformed by intestinal micro-flora with hydrolysis, most glycosides were translated into aglycones which were easily be absorbed and utilized. Researches on intestinal drug metabolism have a guiding significance in combined Chinese and Western medicines used in clinical. Intestinal bacterial metabolism of Chinese medicine compositions researches help us to understand the mechanism of drug action, and promote the modernization of traditional Chinese medicine.

[Key words] intestinal bacteria; Chinese medicine composition; metabolism; drug combination

传统中药用药特点之一是口服给药, 口服药物在生物体内会不可避免的与肠道菌群接触。肠道菌群对中药有效成分的代谢途径主要是以水解和还原反应为主。许多中药成分都是借助肠道细菌的作用转化为有效成分而达到治疗作用, 尤其是具有水溶性糖部分的葡萄糖苷成分。这类化合物通常在肠道内难以吸收, 生物利用度低, 肠内滞留时间较长

而易受到肠道菌群的作用, 其原形物药理活性较小, 经肠菌代谢后被水解生成苷元而发挥其药理作用, 被认为是“天然前体药物”^[1]。

此外在促进中药研究的规范化和现代化上, 杨秀伟^[2]提出了中药化学成分的人肠道内细菌生物转化模型和肠菌代谢实验的标准操作规程, 用于研究和评价中药化学成分在肠道的生物转化。本文就肠道菌群在中药有效成分代谢和指导临床中西药物合用方面研究进行综述。

1 肠菌代谢的研究内容

肠道菌群对中药成分的代谢作用研究主要有以下 4 个方面。

1.1 口服与非口服药的比较 比较服药前后血液、尿中的物质及其含量, 初步分析代谢途径与机制。若两种给药方法

[收稿日期] 20110914(015)

[基金项目] 2009 年度上海市教育委员会“晨光计划”项目(09CG43); 2011 年度上海市教育委员会科研创新重点项目(11ZZ110)

[通讯作者] * 王新宏, 教授, 博士生导师, 从事药物分析研究, Tel: 021-51322183, E-mail: wangxinh6020@126.com

药效作用不同,肠道菌群则可能在代谢中起关键作用。Dreessen 发现小鼠静注番泻苷 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 无泻下作用,而口服则有很强的泻下作用,进一步研究表明其代谢产物大黄酸蒽酮的致泻作用最强^[3]。

1.2 使用无菌或伪无菌、悉生动物和普通动物进行比较
对药物在肠道内容物、粪便、血样及尿样中代谢产物进行分析,进一步明确肠道菌群在中药有效成分代谢转化过程中的作用。Yang 研究芍药苷的肠菌代谢情况,分别给无菌大鼠和普通大鼠灌胃一定剂量的芍药苷,观察其血药浓度变化。无菌大鼠中,芍药苷可迅速入血并维持较高的血药浓度;普通大鼠中,芍药苷在 10 min 达峰后迅速消除,前者的药动学参数 AUC 比后者高 2 倍多。证明口服芍药苷确能被肠内菌进行结构转化且占给药量的一半以上^[4]。

1.3 筛选主要代谢作用的菌种(或菌株) 研究药物成分特性,分析与其代谢相关的酶,并对该种酶的菌种进行研究。Hasegawa 等从人粪便中分离出厌氧菌 *Eubacterium sp. A-44*, 并从菌种中提纯出特异性葡萄糖醛酸酶,实验得出该酶对人参皂苷成分有代谢作用^[5]。

1.4 离体代谢研究 在肠菌培养液中加入中药有效成分,在适合条件下(多为厌氧)培养,并与空白进行对照,检测代谢产物。居文政等^[6]采用 UPLC-MS/MS 技术研究发现灯

盏花乙素在肠内菌作用下转化为灯盏花乙素苷元,胃肠道内灯盏花乙素与其苷元并存,而苷元更易于吸收,可以提高灯盏花乙素的生物利用度。

2 肠道菌群对中药成分的代谢作用

肠内细菌对中药成分的生物转化以水解为主,氧化和还原反应为辅,所涉及的代谢酶,主要有水解酶、氧化还原酶、裂解酶和转移酶^[7]。中药有效成分常在特定代谢酶作用下,才能转化成具有药理或毒理作用的活性成分。近年来对于肠菌代谢研究已不仅限于单体成分的研究,更多的是对单味和多味中药化学成分的研究^[8]。下面将系统综述 5 类中药成分肠菌代谢的研究进展。

2.1 黄酮类 黄酮苷类成分普遍含葡萄糖苷键,对含苷键的药物进行水解是肠道菌群代谢的一大特征。黄芩的主要黄酮苷成分为黄芩苷,汉黄芩苷,野黄芩苷,千层纸素苷等,经过肠道菌群作用分别生成黄芩素,汉黄芩素,野黄芩素等苷元^[9]。为探索肠内菌在黄芩苷、汉黄芩苷的抗瘙痒药效中是否发挥作用,Trinh 等人进行体外肠菌实验,发现口服黄芩苷可由肠道菌群代谢为黄芩素,木蝴蝶素 A(又名千层纸素 A)(见图 1),汉黄芩苷代谢为汉黄芩素,进一步研究发现其代谢产物的抗瘙痒作用均强于黄芩苷、汉黄芩苷,其苷元是通过抗组氨作用改善瘙痒反应^[10-11]。

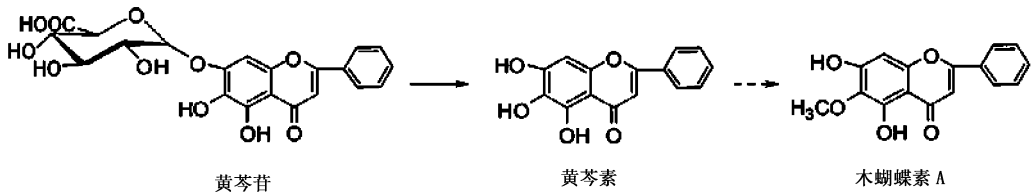


图 1 黄芩苷肠菌生物转化的过程

山柰苷(kaempferitrin)是从中药罗汉果中分离得到的黄酮苷成分,其肠内细菌孵育转化产物经分离、纯化、鉴定得到 4 个代谢产物:山柰酚 3-O- α -L 吡喃鼠李糖苷(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。但山柰苷与其生物转化或代谢产物生物活性之间的相关性还有待进行系统研究^[12]。Lee 等人研究发现橙皮素有很强的抗过敏作用,而其橙皮苷却没有药效。表明橙皮苷为天然的前体药物,在与肠菌培养液孵育后代谢为橙皮素,它可抑制 IgE 引起的 RBL-2H3 细胞释放炎症介质组胺和被动皮肤过敏反应(passive cutaneous anaphylaxis reaction),为研究橙皮苷等类前药的药理机制提供参考^[13]。

2.2 皂苷类 皂苷类成分主要有抗肿瘤、降血糖、保肝、抗病毒、抗炎抗过敏等药理作用,实验研究多用肠道菌群对皂苷的代谢来阐明其药效物质基础。

人参的主要活性成分为皂苷类,早期研究可知,人参皂苷类,在肝脏内基本不代谢,主要在肠道中降解。天然人参中含有人参皂苷 Rb_1 , Rb_2 , Rg_3 , Re , Rg_1 和 20(S)-原人参二醇等成分。人参皂苷 Rb_1 是人参二醇系皂苷,在肠菌作用下其代谢途径为人参皂苷 Rb_1 → 人参皂苷 Rd → 人参皂苷 F_2 → 化合物 K → 20(S)-原人参二醇^[14-15]。人参皂苷 Re 的人体肠

内菌代谢次生产物有 6 个,分别为人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rg_2 、人参皂苷 Rh_1 、20,25-环-人参三醇、20(R),25-羟基人参皂苷 Rg_2 、原人参三醇^[16]。人参皂苷 Rg_1 在大鼠体内肠菌作用下的代谢模式为:人参皂苷 Rg_1 → 人参皂苷 Rh_1 /人参皂苷 F_1 → 原人参三醇;在人体内代谢模式为:人参皂苷 Rg_1 → 人参皂苷 Rh_1 → 原人参三醇^[17-18]。对人参皂苷原型药及肠内菌代谢产物的药理作用进行研究,发现 Rg_1 及其代谢产物 Rh_1 可共同作用于 T 细胞和腹腔巨噬细胞($\text{M}\phi$)而产生免疫调节作用^[19]。另外原人参三醇类皂苷成分的肠菌主要代谢产物 Compound K 对人组织瘤细胞(THP-1)分泌与炎症细胞因子(IL-1 α , TNF- α , IL-8)产生影响,显示抗癌活性^[20]。

甘草酸(glycyrrhizin)在肠道内难以吸收,与肠道菌群作用产生 18 α -甘草次酸的中间产物,最终代谢为甘草次酸(glycyrrhetic acid)而被机体吸收产生药理活性。分别给予普通和无菌大鼠甘草酸口服,普通大鼠血浆中可以测出甘草次酸,但没有原形物,而在无菌大鼠血浆中未测到甘草次酸;此外再分别给予甘草酸和甘草次酸口服,血浆中甘草次酸的平均滞留时间出现显著差异,说明甘草酸在肠道内缓慢地转化为甘草次酸而吸收入血^[21]。通过甘草酸、甘草次酸的体内外抗肝毒活性的比较,发现甘草次酸的抗肝毒活性,均显

著高于甘草酸^[22]。说明研究肠菌代谢产物在阐述药物作用机制和开发新药方面有着重要的意义。

杨秀伟等采用人肠内细菌和短乳杆菌粗酶分别与七叶树皂苷 Ia 共温孵,通过硅胶柱色谱分离、制备性 HPLC 纯化后鉴定代谢产物为异七叶树皂苷 Ia、去酰基七叶树皂苷 I、21 β -O-巴豆酰基原七叶树皂苷元和原七叶树皂苷元。其中去酰基七叶树皂苷 I 对小鼠肉瘤 S-180、肝癌和肺癌细胞的生长具有抑制作用。说明“前药”七叶树皂苷 Ia 在肠菌作用下代谢为去酰基七叶树皂苷 I 而发挥抗肿瘤作用^[23]。桔梗皂苷是从桔梗根茎中提取的主要活性成分,采用 LC-ESI-MSⁿ 技术研究其在肠道菌群的代谢产物结构和其代谢途径,初步鉴定出 10 个代谢产物,多为水解去糖苷和乙酰基化产物^[24]。运用新技术研究中有效成分在体内的代谢过程,了解药物的作用机制,可为加快中药现代化进程提供支持。

2.3 生物碱类 生物碱成分多为肝脏代谢研究,但亦有学者深入研究发现肠道菌群对某些生物碱有一定的代谢转化作用。陈怀侠等利用液相色谱-电喷雾离子阱串联质谱(LC-ESIIT-MSⁿ) 联用技术分析阿托品与小鼠肠菌体外厌氧温孵培养后的代谢产物,检测到阿托品的脱水及水解代谢产物为脱水阿托品、托品和托品酸^[25]。此外将东莨菪碱与小鼠肠菌体外厌氧温孵培养,检测发现东莨菪碱的水解代谢产物为莨菪品^[26]。

在氧化苦参碱肠菌代谢及吸收入血活性成分的研究中,通过 UV,IR,NMR 及 MS 等光谱学方法确定其肠菌代谢产物为苦参碱;用 TLC 和 HPLC 法检测血清中代谢产物,得知氧化苦参碱和苦参碱均能被吸收入血^[27]。

2.4 萜醌类 中药大黄和番泻中都含有萜醌苷类化合物番泻苷,本身无泻下作用,口服后小肠吸收利用率较低,经大肠菌群作用后生成番泻苷元,可发挥泻下作用。宋瑞等对大黄提取物的 14 种萜醌苷成分进行肠菌生物转化研究,测得 12 种肠菌代谢产物并鉴定其结构^[28]。Park 等研究大黄根茎中提取的土大黄苷人肠菌代谢后产物为土大黄素,后者的抗血栓及抗过敏的药理活性较原型药显著增加。表明土大黄苷可能是一种具有较强抗原活性的前体药物,需经过肠菌代谢转化才能发挥其药效^[29]。

芦荟大黄素苷是芦荟中分离到的致泻成分,结构上属于具有萜醌骨架的 C-C 葡萄糖苷。在大鼠、小鼠体内不产生泻下作用,而在人肠道中有裂解芦荟大黄素苷 C-C 键的代谢菌(*Eubacteriuln sp. BAR*) 可将其代谢为芦荟大黄酸萜醌,产生泻下作用。另将普通和感染 *Eubacteriuln sp. BAR* 菌株的陌生大鼠的代谢情况进行比较,普通大鼠未引起腹泻,而陌生大鼠则引起严重的腹泻,BAR 菌株分泌的特异性 β -葡萄糖醛酸酶可以实现对芦荟大黄素苷的代谢^[30]。结果证实,芦荟大黄素苷与番泻苷一样,自身并无泻下作用,而是通过人或动物的肠道菌群代谢为有活性的代谢产物,引起泻下作用的。

2.5 单萜类 单萜苷类化合物主要包括无环、单环、双环、三环单萜苷及环烯醚萜苷,具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、保肝、降

血糖等药理作用。芍药苷(paeoniflorin)为双环单萜苷类,在与肠道菌群作用下产生 4 个代谢产物芍药苷代谢素 I, II, III, IV,其中芍药苷代谢素 I(芍药盐酸硫酸)的含量最高。另由粪便中分离出多个菌株,其中厌氧消化链球菌、短乳杆菌对芍药苷作用最强。芍药苷口服吸收率极低,经口服摄入的芍药苷需在肠道细菌分泌的 β -葡萄糖苷酶和 β -葡萄糖酯酶的催化下转化成其相应的芍药盐酸硫酸苷元才能发挥药理作用,另外在 Caco-2 细胞上的转运研究中发现芍药苷的生物利用度比其苷元低 40 倍^[31-33]。

龙胆苦苷是环烯醚萜类化合物,为常用中药龙胆的主要有效成分,有保肝、利胆、抗炎等作用。测定龙胆苦苷与小鼠肠内菌体外孵育后以及小鼠灌服龙胆苦苷后血清中的药物成分变化,得知龙胆苦苷易被人体肠内菌代谢,代谢过程为龙胆苦苷 \rightarrow 龙胆碱 \rightarrow 龙胆醛,其中龙胆碱,龙胆醛为龙胆苦苷体内代谢的活性产物,为进一步研究其药代动力学及代谢产物药理作用提供理论依据^[34]。

京尼平苷(geniposide)为环烯醚萜类化合物,其利胆作用需通过口服发挥作用,静脉注射无效,而静脉注射其苷元京尼平有利胆作用。京尼平苷可在肠道菌群产生的 β -葡萄糖苷酶水解下生成苷元,但是很难被肝脏中的 β -葡萄糖苷酶及胃肠道中的消化酶水解,说明肠道菌群在京尼平苷的代谢中有至关重要的作用^[35]。

3 肠道菌群代谢研究在临床中西药合用上的指导意义

临床中西药常联合用药,而药物合用涉及影响药物的吸收、分布、代谢、排泄等过程,以至影响药效。

芍药甘草汤由芍药,甘草组成,临床在治疗消化性溃疡时常和羟氨苄青霉素,甲硝唑合用;治疗疝气痛时常与氧氟沙星合用。何菊秀等人研究芍药甘草汤和抗生素合用的血药浓度,以甘草次酸,芍药苷素的血药浓度为指标。发现抗生素影响芍药苷,甘草酸代谢产物的吸收入血,降低了其生物利用度。指出制定临床给药方案时,运用芍药甘草汤相关中药时不适宜合用大量抗生素^[36-38]。Xing 等人比较口服黄芩苷,黄芩素与新霉素和链霉素混合抗菌剂合用的不同药代动力学,用 LC-MS 法测定两组中的黄芩苷和黄芩素血液累积量,发现合用抗菌剂的血液中黄芩苷累积量低于正常口服,进一步研究表明在吸收入血前黄芩苷转化为黄芩素,所以抗菌剂影响的是黄芩苷的吸收,不是黄芩素。可说明抗菌剂抑制肠道菌群活性,影响黄芩苷的吸收、代谢和效能。在临床使用含有黄芩苷类萜醌成分时,合用其他西药时要注意其对肠道菌群的影响,减少对药效的影响^[39]。研究此类药物在肠道内代谢过程,分析作用机制,可为临床合理用药提供足够的理论依据,减少因药物合用而引起的药效的降低或不良反应。

4 展望

研究中药代谢可推测复杂中药体系在体内的代谢途径,是中药体内过程的一个重要环节。由于分析技术和测试手段的限制,给中药复杂体系肠菌代谢的深入研究带来了极大困难。但近 10 余年来,随着色谱-质谱(LC-MSⁿ, GC-MSⁿ,

CE-MSⁿ)、色谱-光谱(LC-NMR)以及色谱-光谱-质谱(LC-NMR-MS)的联用技术的迅猛发展,复杂体系不必进行完全分离即可进行代谢产物研究,大大缩短了分析时间,大幅度提高了检测灵敏度,成为代谢产物的结构确定及体内痕量代谢产物分析的强有力的技术手段^[40]。这些先进技术大大促进了中药成分的肠菌代谢研究。

中西药联合用药治疗疾病已为临床广泛采用,合理的联合用药可提高疗效,减少药物的用量以及毒副作用。而中药成分及体内代谢产物复杂,若与西药联用不当,反而可致毒性增加,疗效降低。由于西药抗生素等药物的长期使用,人体内肠道菌群的种类和数量已发生改变,中药及中药复方在肠道内的代谢途径及产物亦将发生变化。因此研究肠菌代谢对临床中西药合理用药亦具有重要意义。

相信通过广大科技工作者的努力,对中药肠菌代谢的深层次研究,不仅有利于揭示中药的真正有效成分和作用机制,并且对阐明中药复方的配伍规律,寻找高效低毒药物提供依据。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 杨秀伟,徐崑. 中药化学成分的人肠内细菌生物转化模型和标准操作规程的建立[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 19.

[3] Dreessen M, Eyssen H, Lemli J. The metabolism of sennosides A and B by the intestinal micro-flora: *in vitro* and *in vivo* studies on the rat and the mouse [J]. J Pharm Pharmacol, 1981, 33(10): 679.

[4] Yang L, Akao T, Kobashi K, et al. Purification and characterization of a novel sennoside hydrolyzing beta-glucoside from Bifidobacterium sp strain SEN, a human intestinal anaerobe [J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(5): 705.

[5] Hasegawa H, Sung J H, Benno Y. Role of human intestinal prevtella oris in hydrolyzing ginseng saponnins [J]. Plant Med, 1997, 63(5): 436.

[6] 居文政,储继红,谭仁祥,等. UPLC-MS/MS 联用法分析灯盏花乙素在胃肠道的代谢物[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 292.

[7] 杨秀伟,郝美荣,服部征雄. 中药成分代谢分析[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2003.

[8] 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.

[9] Zuo F, Zhou Zh M, Yan M Zh, et al. Metabolism of constituents in Huangqin-Tang, a prescription in traditional Chinese medicine, by human intestinal flora[J].

Biol Pharm Bull, 2002, 25(5): 558.

[10] 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.

[11] Trinh H T, Jang S Y, Han M J, et al. Metabolism of wogonoside by human fecal microflora and its anti-pruritic effect [J]. Biomol Ther, 2009, 17(2): 211.

[12] 杨秀伟,张建业,张蔚青,等. 山柰苷的人肠内细菌生物转化研究[J]. 药学学报, 2005, 40(8): 717.

[13] Lee N K, Choi S H, Park S H, et al. Antiallergic activity of hesperidin is activated by intestinal microflora [J]. Pharmacology, 2004, 71(4): 174.

[14] Bae E A, Han M J, Choo M K, et al. Metabolism of 20(S)-and 20(R)-ginsenoside Rg3 by human intestinal bacteria and its relation to *in vitro* biological activities [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(1): 58.

[15] Lee J, Lee E, Kim D H, et al. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 122(1): 143.

[16] 赵锐,程克棣,李向高. 人参皂苷-Re 肠内菌次生代谢产物的研究[C]. 昆明:2004 年中国药学会学术年会论文集, 2004.

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

[18] 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.

[19] 王毅,蒋艳,王本祥,等. 人参皂苷 Rg₁ 及其肠内菌代谢产物 Rh₁ 对小鼠免疫细胞功能的影响[J]. 药学学报, 2002, 37(12): 927.

[20] 阚迎昕. 西洋参二醇组皂苷肠内菌代谢研究. [D]. 长春:长春中医学院, 2004.

[21] 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): 9.

[22] Nose M, Ito M, Kamimura K, et al. A Comparison of antihepatotoxic activity between glycyrrhizin and glycyeehnic acid [J]. Planta Med, 1994, 60(2): 136.

[23] 杨秀伟,赵静,崔景荣,等. 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.

[24] 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.

- [25] 陈怀侠,杜鹏,韩凤梅,等. 电喷雾串联质谱法分析阿托品在大鼠肠内菌中的代谢产物[J]. 质谱学报, 2007,28(3):169.
- [26] 陈怀侠,杜鹏,陈勇,等. 东莨菪碱大鼠肠内菌代谢研究[J]. 湖北大学学报:自然科学版, 2006, 28(4): 414.
- [27] 王明雷,周秋丽,王本祥,等. 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.
- [28] Song R, Xu L, Xu F G, et al. Metabolic analysis of rhubarb extract by rat intestinal bacteria using liquid Chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr,2011,25(3):417.
- [29] 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.
- [30] Akao T, Che Q M, Kobashi K, et al. A purgative action of Barbaloin is induced by *Eubacterium sp.* Strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to aloe-emoin anthrone [J]. Biol Pharm Bull, 1996, 19(1):136.
- [31] Hattori M, Shu Y Z, Shimizu M, et al. Metabolism of paeoniflorin and related compounds by human intestinal bacteria. IV. Formation and structures of adducts of a metabolic intermediate with sulfhydryl compounds by *Lactobacillus brevis* [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(8):3843.
- [32] He J X, Goto E, Akao T, et al. Interaction between Shaoyao-Gancao-Tang and a laxative with respect to alteration of paeoniflorin metabolism by intestinal bacteria in rats [J]. Phyto Medicine, 2007, 14(7/8):452.
- [33] Liu Z Q, Jiang Z H, Liu L, et al. Mechanisms responsible for poor oral bioavailability of paeoniflorin: Role of intestinal disposition and interactions with sinomenine[J]. Pharm Res,2006, 23(12):2768.
- [34] 宋纯清,杨肖锋. 龙胆苦苷的人肠内菌代谢实验观察[J]. 时珍国医国药,2001,12(1):673.
- [35] Akao T, Kobashi K, Aburada M. Enzymic studies on the animal inintestinal baeterial metabolism of geniposide [J]. Biol Pharm Bull,1994,17(12):15736.
- [36] He J X, Akao T, Tani T, et al. Influence of co-administered antibiotics on the pharmacokinetic fate in rats of paeoniflorin and its active metabolite paeonimetabolin-I from Shaoyao-Gancao-tang [J]. J Pharm Pharmacol,2003,55(3):313.
- [37] He J X, Akao T, Goto E, et al. Reduction of bioavailability of glycyrrhizin in Shaoyao-Gancao-Tang by co-administered antibacterial drugs and ways of minimizing it (Part I) Alteration of bio-availability of glycyrrhizin from repeated administration of Shaoyao-Gancao-Tang [J]. Tianjin J Trad Chin Medi,2004,21(4):343.
- [38] He J X, Akao T, Tani T, et al. Restorative effect of repetitive administration of Shaoyao-Gancao-tang on bioavailability of paeoniflorin reduced by antibacterial synthetic drugs treatment in rats [J]. Biol Pharm Bull, 2003,26(11):1585.
- [39] Xing J, Chen X Y, Sun Y M, et al. Interaction of baicalin and baicalein with antibiotics in the gastrointestinal tract [J]. J Pharm Pharmacol, 2005, 57(6):743.
- [40] 罗芬,池玉梅,吴皓. 中药代谢动力学研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(14):284.

[责任编辑 邹晓翠]