

瘤细胞监视作用的重要原因^[10],免疫逃逸现象的产生是由于肿瘤细胞分泌一种抑制物质,使其Ⅱ型主要组织相容性(抗原)复合物(MHC)基因表达下调,或对宿主T细胞分泌的细胞因子反应性下降所致^[11]。冬虫夏草提取物可提高肿瘤细胞表面Ⅱ型MHC的表达,使宿主免疫可对MHCⅡ型抗原表达下调的肿瘤细胞发挥有效的免疫监视作用。

参考文献:

- [1] Nakamura K, Yamaguchi Y, Kagota S, *et al.* Activity of in vivo kupffer cell function by oral administration of *Cordyceps sinensis* in rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1999, 79: 505-508.
- [2] Chen Y J, Shiao M S, Lee S S, *et al.* Effect of *Cordyceps sinensis* on the proliferation and differentiation of human leukemia U937 cells [J]. *Life Sci*, 1997, 60: 2349-2359.
- [3] Kiho T, Yamane A, Ji H, *et al.* Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultured mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect of glucose metabolism in mouse liver [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19 (2): 294-296.
- [4] 周岱翰,林丽珠.金水宝胶囊对36例晚期癌症患者功能的影响[J].中国中西医结合杂志,1995,15(8):476-478.
- [5] Ioannidis P, Curtis N, Havredaki M, *et al.* The polyadenylation

inhibitor cordycepin (3' dA) cause a decline in c-MYC mRNA levels without effecting c-MYC protein levels [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (1): 117-125.

- [6] Koc Y, Urbaco A G, Sweeney E B, *et al.* Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-positive leukemia cells [J]. *Leukemia*, 1996, 10 (6): 1019-1024.
- [7] Kuo Y C, Lin C Y, Tsai W J, *et al.* Growth inhibitors against tumor cell in *Cordyceps sinensis* other than cordycepin and polysaccharides [J]. *Cancer Invest*, 1994, 12(6): 611-615.
- [8] Bok J W, Lerner L, Chilton J, *et al.* Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51 (7): 891-898.
- [9] 冯孝章.冬虫夏草菌丝体有效成分的化学研究[M].中国医学科学院中国协和医科大学年鉴.北京:中国医学科学院学报编辑部,1990.
- [10] Kurokohchi K M, Carrington D L, Mann T B, *et al.* Expression of HLA class I molecules and transporter associated with antigen processing in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 1996, 23: 1181-1188.
- [11] Chiu J H, Ju C H, Wu L H, *et al.* *Cordyceps sinensis* increase the expression of major histocompatibility complex class II antigens on human hepatoma cell line HA22T/VGH cells [J]. *Am J Chin Med*, 1998, 26 (2): 159-170.

肠道内微生态环境对中草药体内代谢的影响

孙艳¹,李雪驼¹,殷素兰^{2*}

(1. 中国科学院大连化学物理研究所 生化工程室,辽宁 大连 116023; 2 大连旅顺口区人民医院,辽宁 大连 116041)

摘要:天然中草药的有效成分及其在人体内的代谢过程机制是中药研究的热点,但一直都处于探索阶段。简介了肠道内微生态环境的性质和意义,并以苷类为重点分析了中草药在人体内的代谢过程和药效之间的紧密联系。

关键词:中草药;肠内菌群;微生态环境;苷类;肠肝循环;代谢

中图分类号: R282.71; R969.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)04-0375-03

Effect of intestinal microecological environment on internal metabolism of traditional Chinese herbs

SUN Yan¹, LI Xue-tuo¹, YIN Su-lan²

(1. Biochemical Engineering Laboratory, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian Liaoning 116023, China; 2. People's Hospital in Lishunkou District of Dalian, Dalian Liaoning 116041, China)

Key words traditional Chinese herbs; intestinal flora; microecological environment; glucoside; circulation of intestine and liver; metabolism

从19世纪末开始,肠道微生物生态学,即肠道正常微生物群的研究进入了细胞水平和分子水平,与现代医学许多学科有联系。肠道正常微生物群实际上参与了人体的生理、生化、病理、病理生理和药理过程。中医从整体出发,研究人体的平衡与失调问题,并通过中药使失调恢复平衡,与肠道内微生态环境的平衡理论有异曲同工之处。中草药主要为口服药

剂,其代谢与肠道微生物群关系密切。了解微环境对中药代谢的作用,对中药治疗与微生物学的发展都非常重要^[1]。目前,日本等国家在此方面做了许多工作,在肠道微生态环境对一些单一成分的药理代谢等问题上得到一定的结果。但由于中草药有效成分极其复杂,其药效发挥更是与诸多因素有关,所以微环境对中药代谢的影响还处于探索阶段。

* 收稿日期: 2000-12-08

基金项目: 中国科学院生物科学与技术研究特别支持费课题(1998-11~2001-11)

作者简介: 孙艳(1974-),女,山东省人,在读博士研究生。研究方向: 药物代谢与微生态环境 Tel (0411) 4671991-859 E-mail sunyan@ms.dicp.ac.cn

1 肠道内微生态环境的存在和意义^[2-5]

1.1 菌群的存在与种类: 在人的肠道中, 大约有 100种和 100兆个以上的细菌栖息, 这些细菌统称为“肠内细菌群”, 这些肠内细菌群共同构成了肠道的微生态环境^[6,7]。

肠内细菌大体上又可分为三类, 第一类为“常住细菌群”, 这部分细菌在漫长的生物进化过程中, 与宿主互相适应、驯化, 而不被机体的免疫防御系统所排斥, 与宿主间形成比较稳定的共生关系; 第二类是“一过性菌群”, 这部分细菌一般不在肠道中长时间停留, 菌数也比较低, 只有在机体健康状况不良时才异常增殖, 但很快又被排斥掉; 第三类是一些病原菌, 这部分细菌的数量通常极少, 一般仅在机体的防御机能被破坏后才异常增殖, 引起病变。

1.2 菌群的差异: 婴儿离开母体数小时后, 肠内菌群就开始形成, 一般认为到出生后 1周左右肠内菌群基本上构建起来, 但哺乳方式不同, 婴儿肠内菌群的构成是不一样的。随着年龄的增长, 婴儿、成年、老年等不同时期的肠内菌群截然不同, 表现最为明显的就是肠道内的双歧杆菌数量呈降低趋势, 腐败菌数量明显增加^[4]。肠内菌群在受到各种因素的影响后也会出现一些变化, 如饮食结构突然改变; 各种各样的疾病, 特别是消化道疾病都会影响到肠内菌群; 气候变化, 季节转换; 精神状态不同, 肠内菌群也有很大差异。

肠内菌群存在着个体差异, 这必然使个体对药物的代谢、吸收和排泄存在差异, 通过血液送达目标脏器的化合物的类型和含量都存在着差异。因此在口服某些中草药时, 应视个体的身体状况, 包括疾病情况、年龄、饮食、情绪、气候等, 检验分析其肠内菌群, 决定服用的药品与剂量。

1.3 肠内酶与正常生理代谢作用: 细菌的酶在肠道内参与了宿主的“酶池”(enzyme pool), 这些酶主要有 β 葡萄糖醛酸酶、 β 葡萄糖苷酶、 β -半乳糖酶、硝基还原酶、偶氮还原酶、7- α -羟基酶、胆固醇脱氢酶、蛋白酶及各种碳水化合物酶等。肠内微生物还具有几乎与宿主同样多的碳水化合物酶, 而且有些酶宿主缺乏, 如溶纤维毒酶等。宿主的维生素、氨基酸、脂质和碳水化合物, 都可从其正常肠道微生物群获得。微生物可向宿主提供维生素 B₁、B₂、B₆、泛酸和烟酸等, 还可提供维生素 K 底物, 酶及降解产物都可为宿主直接或间接利用。微生物合成的作为微体结构组成部分的营养素, 最终还会被宿主消化、吸收和利用。肠内一些菌所保有的酶及其降解产物如硫化物、胺、吲哚等也具有毒害作用, 对人体健康不利; 同时肠内菌所保有的另一部分酶具有解毒物质活性化作用, 或本身就有解毒功能^[1,5,8]。

2 口服中草药的药效与肠道内微环境的影响^[1,8-12]

2.1 菌群对药物代谢的特点^[1,3,5,12]: 与肝脏相比, 肠内菌群在药物代谢的类型及功能上均有其独特之处。肝脏对药物兼有分解与合成的功能, 多数药物经肝脏代谢后相对分子量增大, 极性增强而易于从体内排除, 主要表现为解毒作用; 肠内菌群则几乎全为分解反应使药物相对分子量减小, 极性减弱, 脂溶性增强, 往往伴有药效及毒性作用的增强。从某种意义上说, 肠内菌群对药物的代谢可视为肝脏的补充或对抗。

临床某些药物, 只有经过肠内菌群的代谢活化, 从其无活性的前体物中释放出来, 才具有药理活性和治疗价值, 如乳糖、磺胺类、吡啶等西药。

肠内菌群对药物的代谢作用受许多因素的影响: 种属差异、饮食及抗菌药物的使用、代谢适应与酶抑制等。其代谢作用不仅在于某种细菌本身, 而且与它们所寄居的宿主内的特定环境有关, 特别是肠道内多种细菌相互的协同作用决定着菌群所进行的药物代谢反应。

2.2 肠肝循环: 肠内正常菌群对药物的代谢能力十分强大, 在许多方面超过肝脏。其代谢途径常见于口服给药或通过肠粘膜分泌及胆汁排泄而进入肠腔的药物。因此, 肠内菌群所进行的药物代谢反应也是造成口服给药与胃肠外给药时, 药物代谢命运不同的主要因素之一。中药是一种多成分体系药物, 多以口服形式给药, 肠内正常菌群在中药代谢上起的作用更重要^[8-12]。

日本小桥恭一研究结果表明, 中药经口服后主要是在消化道下部受肠内菌群加工、改造后, 经肠道选择吸收入肝脏。其中的一部分随血液循环运送到身体各脏器, 直接或间接地影响生理活性物质的变化而产生药效。其余部分代谢物质被排泄于胆汁之中, 再次进入肠管与肠内菌群接触。这一过程为中药成分的肠肝循环。

2.3 肠内菌群保有酶与药物代谢: 肠内菌群在生命活动中产生许多药物代谢的酶, 其种类可能较肝脏中还多。不同类型的细菌能够产生不同的酶, 并能催化不同类型的药物代谢反应, 如水解、还原、芳香化、杂环裂解、脱羧、脱卤素、脱烷基等, 绝大部分属非合成反应^[8,13,14]。其中最常见的酶催化水解反应, 如配糖体在水解酶作用下生成配基; 肝脏胆汁中的 β -葡萄糖醛酸、甘氨酸、牛磺酸、硫酸酯等的络合物被排入肠道中, 肠内菌群有其一对映的水解酶, 水解后的产物经由门脉再返回肝脏; 消化道的下部结肠中大部分为厌氧菌, 其还原反应主要是酶反应, 如偶氮染料和硝基衍生物被还原成氨基衍生物。随着研究的深入, 更多肠道内酶反应与中药的关系将被揭示。

2.4 苷类是中药代谢的研究重点^[14]: 苷类(配糖体)多数为药物前体, 发挥药效的主体物质一般都是苷元(配糖基), 其含糖部分被切掉。苷元, 乃至苷元的进一步还原物被吸收, 进入血液循环, 发挥其药理作用, 是真正的药理活性成分。

3 中草药肠内菌群代谢的研究方法与实例

3.1 研究方法

3.1.1 口服与非口服(静脉、腹腔注射等)药的比较: 若药效有显著差异, 肠内菌群则可能在代谢中起关键作用。比较服用前后血液、尿中的物质及含量, 初步分析代谢途径与机制。

3.1.2 普通动物和无菌动物的代谢产物比较: 无菌动物的免疫功能低下, 其消化道形态和生理都与普通动物有区别, 考察中草药在二者体内的药效发挥, 能直观看出肠内菌群是否发挥作用。这是西医理论在中药研究中的应用^[1,15]。

3.1.3 体内代谢情况: 在培养液中加入中药有效成分, 灭菌; 平行加入活菌悬浮液, 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。由于中草药成分复杂,有些具有抗菌性,在现有的研究水平上,应针对尽量单一的药效成分进行研究

3.1.4 筛选起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类,保留该种酶的菌种。有些成分,多种菌均可代谢;而某些成分,只有特定的菌株才能代谢。从无活性的药物前体到活性药物成分,一般都不是一步完成的,每一步都由特定的菌所保有的特定酶来完成;肠内多种细菌、酶协同作用。

3.1.5 微生态中药制剂:确定药物前体到活性成分的过程机制及每步所需肠内菌(特定酶)为目前研究的重点,已取得一定成果。但对酶的微观特性、酶的空间结构与催化机制还未深入展开。

3.2 实例

表 1 中药配糖体的药物前体与发挥药效的主体物质

中药	药效	药物前体	活性成分
芦荟	泻下	芦荟苷 (barbaloin)	芦荟·大黄素蒽酮 (aloe-emodin anthrone)
甘草	抗过敏、抗炎症	甘草甜素 (glycyrrhizin)	甘草次酸 (glycyrrhizic acid)
黄芩	抗过敏	黄芩苷 (baicalin)	黄芩素 (baicalein)、黄芩苷
山栀子	胆汁分泌促进	栀子苷 (京尼平苷, geniposide)	京尼平 (genipin)
芍药	镇痉	芍药苷 (paeoniflorin)	芍药盐酸硫酸胺 (paeoni metabolin)
药用人参	镇静	人参皂苷 Rb ₁ (ginsenoside Rb ₁)	化合物 K, 20(S) 原人参二醇 (protopanaxadiol)

4 小结

以上讨论了肠内微生态环境对中药有效成分代谢的重要性,肝脏和肠内菌群共同作用实现其代谢。中药成分中药物前体的含量能够被准确测定,中药成分代谢产物真正的药理活性成分在目标脏器中的量可以进行相关计算,使中医药剂量有了依据。同时,可根据中草药中的化学成分,分析可能的代谢机制和参加反应的肠内细菌菌株(及其保有酶),得出代谢产物,为复合型中药制剂的制备和中药保健医疗食品饮品的开发提供理论基础。

参考文献:

[1] 康白. 微生物生态学 [M]. 大连:大连出版社, 1988.
 [2] Hasekura T. Intestinal Bacteria and Health [M]. Tokyo: Harcourt Brace Jovanovich Japan Inc, 1978
 [3] 李雪骥. 随机比较中国地区和日本地区健康成年人及老年人肠内细菌群结构及不同微生态制剂对肠道内环境改善作用的研究 [M]. 大连:中国科学院大连化学物理研究所生化工程研究室, 1998
 [4] 光岡知足. 肠内フローラと栄養 [M]. 东京:学会出版センター, 1983.
 [5] 康白. 微生物生态学原理 [M]. 大连:大连出版社, 1996
 [6] 光岡知足. 現代人になオリコ不可欠糖 [M]. 东京:株式会社コスモの本, 1995.
 [7] 光岡知足. 肠内菌の世界 [M]. 东京:业文社, 1984.
 [8] 小橋恭一. 肠内フローラによる药物代謝 [J]. 微生物, 1982, 1 (4): 26-31.
 [9] 光岡知足. 肠内フローラと健康 [M]. 大阪:学会出版センタ

3.2.1 番泻苷:番泻苷 (sennoside) A和 B是大黄和番泻叶的主要泻下成分,它们本身并没有泻下活性。口服后在小肠不被吸收,在大肠经肠内菌群代谢生成有活性的大黄酸蒽酮 (rheinanthrone)。将番泻苷给小鼠静注 40 mg/kg无泻下作用,而经口投予则有 100%的泻下效果;经口投予无菌动物无药效;给小鼠服用抗生素后,药效降低

番泻苷被肠内菌群代谢,主要途径可能是:番泻苷 A和 B首先被单一葡萄糖苷酶水解成番泻素 (sennidin) A和 B,然后被降解成大黄酸蒽酮。楔状芽孢杆菌、产气荚膜梭状芽孢杆菌和青春型双歧杆菌等都较易将番泻素转变为大黄酸蒽酮;但分离到能将番泻苷水解成番泻素的肠道菌株很少,例 *Bifidobacterium* sp. Strain SEN^[16-18]。

3.2.2 其它:富山医科药科大学和汉药研究所还研究了其它配糖体,经肠内菌群代谢后发挥药效(表 1)^[15,19,20]。

一关西,东京:学会出版センター, 1998.

[10] 光岡知足. 肠内フローラの代謝 [M]. 东京:学会出版センター, 1988.
 [11] 内田清久. 肠内細菌と胆汁酸代謝 [J]. 肠内細菌学杂志, 1998, 11: 81-88.
 [12] 小橋恭一. 肠内酵素による医药品の代謝 [J]. 家庭药研究, 1985, 4: 3.
 [13] Koizumi M, Shimizu M, Kobashi K. Enzymatic sulfation of quercetin by arylsulfotransferase from a human intestinal bacterium [J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38 (3): 794-796.
 [14] 赤尾光昭,小橋恭一. 肠内菌酵素による C-グリュシトの C-C結合解裂 [J]. バイオサイエンスとインダストリー, 1990, 48 (11): 34.
 [15] 赤尾光昭,小橋恭一,服部征雄,他. フロエの泻下成分バルバロインの作用发现にヒト肠内細菌が必要 [J]. 无菌生物, 1994, 24 (1): 51-53.
 [16] 李雪骥,邱华. 对“番泻甙”有代谢能力的几种肠内有益菌的分离和比较 [J]. 中国微生物学杂志, 1998, 5: 311-314, 317
 [17] 柴田承二. 新编生物活性天然物质 [M]. 东京:医齿药出版社, 1988.
 [18] Ling Yang, Teruaki Akao, Kyoichi Kobashi, et al. Purification and characterization of a novel sennoside-hydrolyzing β -glucosidase from *Pifidobacterium* sp. Strain SEN, a human intestinal anaerobe. Biol Pharm Bull, 1996, 19: 705-709.
 [19] 陈昕,周秋丽,王本祥. 人参皂苷 Rb₁ 的肠内菌代谢 [J]. 药理学报, 1999, 34 (6): 410-414.
 [20] 小橋恭一. 开会のあいさつ [J]. Methods in Kampo Pharmacology, 1996, 2: 1

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974~1976年,1978年,1979年,1985年,1986年,1988~1990年,1992~1994年(80元/年);1995~1997年(110元/年);1998年(120元);1999年(135元);1996年增刊(50元);1997年增刊(45元);1998年增刊(55元);1999年增刊(70元);2000年增刊(70元)。欢迎来函来电订购,电话:(022)27474913;23006821(传真)。