

## 【 实验研究 】

## 白头翁皂苷通过肠道菌群-药物代谢互作抗溃疡性结肠炎的作用模式研究

李嘉乐<sup>1</sup>, 宋永贵<sup>1</sup>, 艾志福<sup>1</sup>, 肖欢<sup>2</sup>, 李彤<sup>2</sup>, 李泽协<sup>2</sup>, 平欲晖<sup>1</sup>, 欧阳舜<sup>2</sup>, 周甜甜<sup>2</sup>, 苏丹<sup>1\*</sup>, 刘亚丽<sup>1,2\*</sup>

1. 江西中医药大学 江西中医药大学针灸脑科学研究中心, 江西 南昌 330004

2. 南昌医学院 江西省中医药管理局抗炎类中药药效与质量评价重点实验室 江西省卫生健康药效与安全性评价重点实验室, 江西 南昌 330052

**摘要:**目的 探讨白头翁皂苷(PCS)(B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub>)介导肠道菌群重塑,进而互作调控药物代谢以发挥抗 UC 的作用模式。方法 30 只 SD 雄性大鼠随机分为 5 组,分别为对照组、模型组[葡聚糖硫酸钠(DSS)]、PCS 组(DSS+PCS)、抗生素处理 14 d(Ab14)组(DSS+Ab14)、Ab14-PCS 组(DSS+Ab14+PCS),Ab14 组和 Ab14-PCS 组均自由饮用抗生素混合溶液(新霉素硫酸盐 100 mg·kg<sup>-1</sup>、氨苄西林 100 mg·kg<sup>-1</sup>、甲硝唑 100 mg·kg<sup>-1</sup>、万古霉素 50 mg·kg<sup>-1</sup>)14 d,其余 3 组自由饮水 14 d。随后模型组、PCS 组、Ab14 组和 Ab14-PCS 组自由饮用 4% DSS 溶液 7 d,PCS 组与 Ab14-PCS 组同时 ig 300 mg·kg<sup>-1</sup> PCS 溶液 7 d,对照组继续自由饮水 7 d。给药结束后进行 PCS 药效学评价[疾病活动指数(DAI)评分、苏木素-伊红(HE)染色观察结肠病理变化、结肠组织中炎症因子水平的测定],通过粪便样品 16S rRNA 测序分析肠道菌群多样性及丰度,采用 UPLC-Q-TOF/MS 检测粪便样品 PCS 代谢产物,并结合 Spearman 相关性分析与文献证据构建“肠道菌群-代谢酶-PCS 代谢产物”互作关系图谱。结果 分别与模型组及 Ab14 组比较,PCS 及 Ab14-PCS 组体质量及 DAI 评分均显著降低( $P < 0.001$ )。HE 染色结果表明,模型组结肠黏膜浅层溃疡形成,黏膜层结构消失,伴炎症细胞浸润及基底淋巴细胞聚集;Ab14 组病理损伤进一步加剧,还出现杯状细胞显著减少、隐窝结构严重破坏等特征;PCS 干预后,PCS 与 Ab14-PCS 组上述病理损伤均明显缓解;与模型组比较,PCS 组肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 水平均显著降低( $P < 0.01$ 、 $0.001$ );与 Ab14 组比较,Ab14-PCS 组 IL-1 $\beta$ 水平均显著降低( $P < 0.05$ )。且上述指标 PCS 组疗效更为突出。分别与模型组及 Ab14 组比较,PCS 与 Ab14-PCS 组肠道菌群多样性均得以恢复,厚壁菌门(Bacillota)/拟杆菌门(Bacteroidetes)(F/B)降低,乳酸杆菌属(*Ligilactobacillus*)丰度升高,假单胞菌门(Pseudomonadota)受到抑制。体内共鉴定 76 种代谢产物,与 PCS 组相比,Ab14-PCS 组水解、羟基化、羟甲基化、氢化反应产物显著减少。相关性分析显示,代谢产物的代谢反应类型与瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、罗氏菌属(*Roseburia*)和 *Segatella* 菌属与成正相关性,而拟杆菌属(*Bacteroides*)、肠杆菌属(*Enterobacter*)和 *Blautia* 成负相关性,氧化反应与菌群变化相关性弱。关系图谱显示,梭菌(*Fusobacterium*)、*Bacteroides*、*Roseburia* 产生的 NAD(P)H 依赖的还原酶、细胞色素 P450 酶、丝氨酸羟甲基转移酶(SHMT)和  $\beta$ -葡糖苷酸酶(GUSB)分别参与差异最大的代谢反应,分别为氢化、羟基化、羟甲基化和水解反应。结论 PCS 可通过恢复肠道菌群多样性和调节 *Bacteroides* 等关键菌属发挥抗 UC 作用,肠道菌群可通过影响 PCS 的氢化、羟基化、羟甲基化和水解反应发挥抗 UC 作用。

**关键词:**白头翁皂苷;溃疡性结肠炎;UPLC-Q-TOF/MS;肠道菌群-药物代谢互作;拟杆菌属

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1674-6376(2026)03-0733-19

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.001

## Gut microbiota-drug metabolism interaction in ameliorative effect of *Pulsatilla chinensis* saponins on ulcerative colitis

LI Jiale<sup>1</sup>, SONG Yonggui<sup>1</sup>, AI Zhifu<sup>1</sup>, XIAO Huan<sup>2</sup>, LI Tong<sup>2</sup>, LI Zexie<sup>2</sup>, PING Yuhui<sup>1</sup>, OUYANG Shun<sup>2</sup>, ZHOU Tiantian<sup>2</sup>, SU Dan<sup>1</sup>, LIU Yali<sup>1,2</sup>

收稿日期: 2025-11-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82260756);江西省自然科学基金重点项目(20252BAC250104);江西省卫生健康委科技计划重点项目(2025ZD009);江西省卫生健康委科技计划项目(202510001);江西省杰青需求牵引类项目(20224ACB218008)

作者简介: 李嘉乐,男,在读硕士,从事药物分析学、中药分析研究。E-mail: 3161002601@qq.com

\*通信作者: 苏丹,女,博士,教授,从事中药炮制与情绪障碍疾病的中医药防治机制研究。E-mail: sud94@aliyun.com

刘亚丽,女,博士,教授,从事中医药防治肠道疾病作用机制研究。E-mail: liuyali@ncmc.edu.cn

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Acupuncture and Brain Science Research Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. Nanchang Medical College Key Laboratory of Pharmacodynamics and Quality Evaluation on anti-Inflammatory Chinese Herbs, Jiangxi Administration of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Pharmacodynamics and Safety Evaluation, Health Commission of Jiangxi Province, Nanchang 330052, China

**Abstract: Objective** To explore the mode of action by which *Pulsatilla chinensis* saponins (PCS) (B3, BD, B7, B10, B11) reshape the gut microbiota, thereby reciprocally modulating drug metabolism to exert anti-ulcerative colitis (UC) effects. **Methods** Thirty male SD rats were randomly divided into five groups: the control group, the model group (dextran sulfate sodium, DSS), the PCS group (DSS + PCS), the 14-day antibiotic treatment group (Ab14) (DSS + Ab14), and the Ab14-PCS group (DSS + Ab14 + PCS). Both the Ab14 group and the Ab14-PCS group were freely provided with an antibiotic mixture solution (neomycin sulfate 100 mg·kg<sup>-1</sup>, ampicillin 100 mg·kg<sup>-1</sup>, metronidazole 100 mg·kg<sup>-1</sup>, and vancomycin 50 mg·kg<sup>-1</sup>) for 14 d, while the other three groups were freely given water for 14 d. Subsequently, the model group, the PCS group, the Ab14 group, and the Ab14-PCS group were freely provided with a 4% DSS solution for 7 d. The PCS group and the Ab14-PCS group were simultaneously administered 300 mg·kg<sup>-1</sup> PCS solution ig for 7 d, and the control group continued to freely drink water for 7 d. After the administration ended, the pharmacodynamics of PCS was evaluated [disease activity index (DAI) score, hematoxylin-eosin (HE) staining to observe colonic pathological changes, and determination of inflammatory factor levels in colonic tissue]. Gut microbial diversity and abundance were profiled by 16S rRNA sequencing, PCS-derived metabolites were identified with UPLC-Q-TOF/MS, and a “gut microbiota-metabolic enzyme-PCS metabolite” interaction network was constructed by integrating Spearman correlations with literature evidence. **Results** Compared with the model group and the Ab14 group respectively, the body weight and DAI score of the PCS group and the Ab14-PCS group were significantly decreased ( $P < 0.001$ ). The results of HE staining showed that in the model group, shallow ulcers were formed in the colonic mucosa, the structure of the mucosal layer disappeared, accompanied by inflammatory cell infiltration and aggregation of lymphocytes at the base; In the Ab14 group, the pathological damage was further aggravated, and there were also significant reductions in goblet cells and severe destruction of crypt structure; after PCS intervention, the above pathological damage in the PCS and Ab14-PCS groups was significantly alleviated. Compared with the model group, the levels of tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-1 $\beta$  in the PCS group were significantly decreased ( $P < 0.01, 0.001$ ); Compared with the Ab14 group, the level of IL-1 $\beta$  in the Ab14-PCS group was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Moreover, the therapeutic effect of the PCS group was more prominent in the above indicators. Microbiota diversity was restored in both treatments, as evidenced by a decreased Firmicutes/Bacteroidota (F/B) ratio, expansion of *Ligilactobacillus*, suppression of Pseudomonadota. In total, 76 PCS-derived metabolites were identified *in vivo*; Compared with PCS, the Ab14-PCS group showed a pronounced reduction in products of hydrolysis, hydroxylation, hydroxymethylation and hydrogenation. Spearman correlation revealed that the extent of these metabolic transformations positively correlated with *Ruminococcus*, *Roseburia* and *Segatella*, whereas negative correlations were observed for *Bacteroides*, *Enterobacter* and *Blautia*; Oxidized metabolites displayed only weak associations with microbial shifts. The interaction network further indicated that NAD(P)H-dependent reductases, cytochrome P450 monooxygenases, serine hydroxymethyltransferase (SHMT) and  $\beta$ -glucuronidase (GUSB) produced by *Fusobacterium*, *Bacteroides* and *Roseburia* predominantly catalyzed the most differentially affected reactions—hydrogenation, hydroxylation, hydroxymethylation and hydrolysis, respectively. **Conclusion** PCS exerts anti-ulcerative-colitis efficacy via the restoration of gut microbial diversity and the modulation of keystone taxa such as *Bacteroides*, while the microbiota reciprocally facilitates the therapeutic effect by driving PCS hydrogenation, hydroxylation, hydroxymethylation and hydrolysis.

**Key words:** *Pulsatilla chinensis* saponins; ulcerative colitis; UPLC-Q-TOF/MS; gut microbiota-drug metabolism interaction; *Bacteroides*

人类肠道菌群作为宿主健康的关键调控者<sup>[1-2]</sup>, 其与药物的复杂互作已成为精准医疗领域的研究热点。菌群宏基因组携带的糖苷酶 (GH1、GH3 家族) 及细胞色素 P450 (CYP450) 单加氧酶等多种酶序列, 可在肠道内完成水解、氧化、还原、硫酸

化等反应, 使药物发生脱糖、脱氢、羟化等结构重塑, 进而生成活性高的代谢产物<sup>[3]</sup>。然而, 这种菌群与药物的互作并非单向, 药物及其代谢产物在经生物转化与积累的过程中, 也可对菌群的组成与功能产生浓度相关性重塑。一项在《Gut Microbes》发

表的研究中, Haiser 等<sup>[4]</sup>鉴定了调控地高辛活性的关键肠道菌群, 并系统阐明了微生物群在药物代谢中的多重作用机制; 同时, Maier 等<sup>[5]</sup>在《Nature》发表文章, 发现 1 000 多种药物可直接抑制或改变菌株生长进而影响药效。上述研究共同揭示了药物与菌群的双向互作机制: 药物重塑菌群结构, 菌群改变药物代谢进而影响药效。

溃疡性结肠炎(UC)是一种非特异性慢性肠道疾病, 全球发病率不断上升, 被世界卫生组织列为“现代难治疾病”之一<sup>[6]</sup>。白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel 首载于《神农本草经》, 以清热解暑、凉血止痢著称, 历来用于肠道湿热证<sup>[7]</sup>。现代研究表明, 白头翁的主要活性成分为白头翁皂苷(PCS), 其具有抗炎、免疫调节及修复肠道屏障的作用, 在 UC 的治疗中展现出良好应用前景<sup>[8]</sup>。

本课题组前期研究结果表明 PCS 可以影响肠道菌群的组成以及改善 UC 造成的病理损伤<sup>[8-9]</sup>。然而, PCS 介导的肠道菌群重塑如何互作调控药物代谢过程进而影响抗 UC 药效, 其作用模式尚不明确。基于此, 本研究通过建立抗生素处理的 UC 大鼠模型<sup>[10]</sup>, 结合 16S rRNA 测序技术分析肠道菌群结构变化, 并利用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)测定药物代谢产物, 比较 PCS 干预 UC 大鼠与抗生素处理 UC 大鼠之间的代谢产物差异。进一步通过相关性分析探索菌群变化与代谢谱改变的关联性, 以此识别药物代谢过程中反应酶依赖的菌群, 揭示 PCS 在体内发挥药效的代谢途径。为深入探讨 PCS 通过与菌群互作影响体内代谢进而抗 UC 的机制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

CQ-250A-DST 型超声波清洗机(上海跃进医用光学器械厂); Triple-TOF®5600+型高分辨质谱仪(美国 AB SCIEX 公司); LC-30AD 型超高效液相色谱仪(日本岛津公司); Allegra 64R 型低温高速冷冻离心机(美国 Beckman Coulter 公司); Milli-Q 超纯水机(美国 Millipore 公司); A1004B 型万分之一电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

### 1.2 试剂和药物

白头翁药材产于辽宁, 购买自江西江中中药饮片有限公司, 批号为 2502136, 经江西中医药大学主管药师吴蜀瑶鉴定为毛茛科植物白头翁 *P. chinensis* (Bge.) Regel 的干燥根, 存放于江西中医

药大学药学院。取干燥的白头翁药材 20 kg, 10 倍量 70%乙醇回流提取 3 次, 得白头翁总皂苷。将白头翁总皂苷用 1.0% NaOH 水溶液碱水解反应 6 h 后, 放冷过夜, 用盐酸调节 pH 值至 7.0, 上 D101 大孔树脂柱, 依次用水、40%乙醇、75%乙醇、95%乙醇洗脱; 收集 75%乙醇洗脱液, 减压浓缩, 真空干燥即得总皂苷碱水解产物 57 g, 为本次实验所用的 PCS 粉末。经 HPLC-ELSD 测定, 白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub> 保留时间适中, 分别为 9.97、13.32、16.35、19.03、19.91 min, 各成分间的分离度较好, PCS 中 B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub> 的质量分数分别为 24.1%、7.4%、12.4%、13.5%、8.5%, 总质量分数为 65.9%。

将上述制备的 57 g PCS 经制备色谱用甲醇和水梯度分离, 获得白头翁皂苷 B<sub>3</sub>(70 mg)、BD(50 mg)、B<sub>7</sub>(70 mg)、B<sub>10</sub>(50 mg) 和 B<sub>11</sub>(40 mg), 经 HPLC-ELSD 和 LC-MS 检测, 质量分数 >95%。

抗生素(氨苄西林、甲硝唑、硫酸新霉素和万古霉素, 批号分别为 C17036985、C16866192、C16904758、C17466116)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 批号 C16463559)均购置于 Macklin 公司; 甲醇、乙腈(质谱级, 德国 Merck 公司); 葡聚糖硫酸钠(DSS, 苏州天可唯自动化科技有限公司, 批号 0216K2022)。

## 1.3 实验动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠, 体质量 220~250 g, 购自江西中医药大学实验动物科学技术中心并饲养在其 SPF 级环境中, 动物使用许可证号 SCXK(赣)2023-0001。动物实验经南昌医学院动物伦理委员会批准(伦理批号 NYLLSC20240518)。

## 2 方法

### 2.1 药液样品制备

**2.1.1 定性样品制备** 取白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub> 各 1 mg, 于 10 mL 量瓶用甲醇在超声溶解后定容至 0.1 mg·mL<sup>-1</sup>。

**2.1.2 PCS 溶液的制备** 称取 PCS 粉末 750 mg, 置于 25 mL 量瓶中加入 0.5%羧甲基纤维素钠溶液溶解, 定容, 即得 30 mg·mL<sup>-1</sup>的 PCS 溶液。

### 2.2 动物实验与肠道菌群丰度测定

取 SD 雄性大鼠 30 只, 随机分为 5 组, 每组 6 只, 分别为对照组、模型组(DSS)、PCS 组(DSS+PCS)、抗生素处理 14 d (Ab14) 组(DSS+Ab14)、Ab14-PCS 组(DSS+Ab14+PCS)。5 组动物适应性喂养

7 d 之后, Ab14 组和 Ab14-PCS 组均自由饮用抗生素混合溶液(新霉素硫酸盐  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、氨苄西林  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、甲硝唑  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、万古霉素  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 14 d, 其余 3 组自由饮水 14 d。随后模型组、PCS 组、Ab14 组和 Ab14-PCS 组自由饮用 4% DSS 溶液 7 d<sup>[11-12]</sup>, PCS 组与 Ab14-PCS 组同时 ig  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  PCS 溶液 7 d, 对照组继续自由饮水 7 d。上述操作完于无菌操作台上采集大鼠粪便至  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冰箱保存, 样本于干冰中寄送至上 海美吉生物医药科技有限公司进行 16S rRNA 基因测序分析。采用 R 语言(v.3.5.2)对 16 sRNA 测序结果进行分析并实现可视化。

### 2.3 疾病活动指数(DAI)评分与苏木素-伊红(HE)染色

每日定时监测大鼠体质量变化、粪便性状及隐血/肉眼血便<sup>[13]</sup>, 并依据 DAI 标准进行量化评分<sup>[14]</sup>。麻醉处死动物后, 迅速完整切取自肛门至回盲瓣全段结肠, 以预冷无菌 0.9%氯化钠溶液彻底冲洗肠腔内容物。远端结肠选取 1 cm 片段, 立即浸入  $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 、4%多聚甲醛固定液中 24 h, 随后梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 连续切片, 备用于后续组织病理学染色及形态学评估。

### 2.4 结肠组织中炎症因子水平的测定

取各组大鼠结肠组织, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测结肠组织中肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  水平。

### 2.5 UPLC-Q-TOF-MS 方法及数据处理

**2.5.1 粪便样品前处理** 将 PCS 组和 Ab14-PCS 组 2 组大鼠干燥粪便样品分别混匀后, 分别置于研钵中碾磨至粉末状, 各称取约 1 g, 加入 4 mL 甲醇超声提取 30 min,  $16000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、 $4 \text{ }^\circ\text{C}$  下高速离心 10 min, 取上清液, 经  $0.22 \text{ }\mu\text{m}$  滤膜滤过, 进样分析。

**2.5.2 色谱条件** UPLC<sup>®</sup> BEH C<sub>18</sub> 色谱柱( $100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$ ,  $1.7 \text{ }\mu\text{m}$ ); 流动相为水(A)-(甲醇:乙腈=1:1)(B); 梯度洗脱: 1~15 min, 2%→99% B; 15~17 min, 99% B; 17.00~17.10 min, 99%→2% B; 17.10~20.00 min, 2% B。柱温  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ , 体积流量  $0.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 进样量  $2 \text{ }\mu\text{L}$ 。

**2.5.3 质谱条件** 电喷雾离子源(ESI), 负离子模式下进行全扫描, 参数设置如下: 离子源喷雾电压  $-4500 \text{ V}$ ; 源温度  $500 \text{ }^\circ\text{C}$ ; 气帘气压力  $241.32 \text{ kPa}$ ; 雾化气(Gas1)压力  $344.74 \text{ kPa}$ ; 加热气(Gas2)压力  $344.74 \text{ kPa}$ ; 解簇电压  $-80 \text{ V}$ ; 碰撞能量  $-60 \text{ eV}$ ;

碰撞能量扩展  $40 \text{ eV}$ 。TOF-MS 扫描的扫描范围为  $m/z$  50~1 500, 积累时间设置为 35 ms。质谱数据采用 Peakview 1.2 软件, 对粪便样品中一级和二级碎片离子信息进行分析并结合相关文献<sup>[13-14]</sup>, 鉴定相应代谢产物。

### 2.6 数据处理及相关性分析

所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用 Graphpad prism 8.4(Graphpad, San Diego, CA)进行统计分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 DAI 评分与 HE 染色

如图 1-A、B 所示, 与对照组相比, 模型组与 Ab14 组体质量显著下降、DAI 评分显著升高( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ); 分别与模型组及 Ab14 组比较, PCS 及 Ab14-PCS 组体质量及 DAI 评分均显著降低( $P < 0.001$ ), 且 PCS 组疗效更为突出。

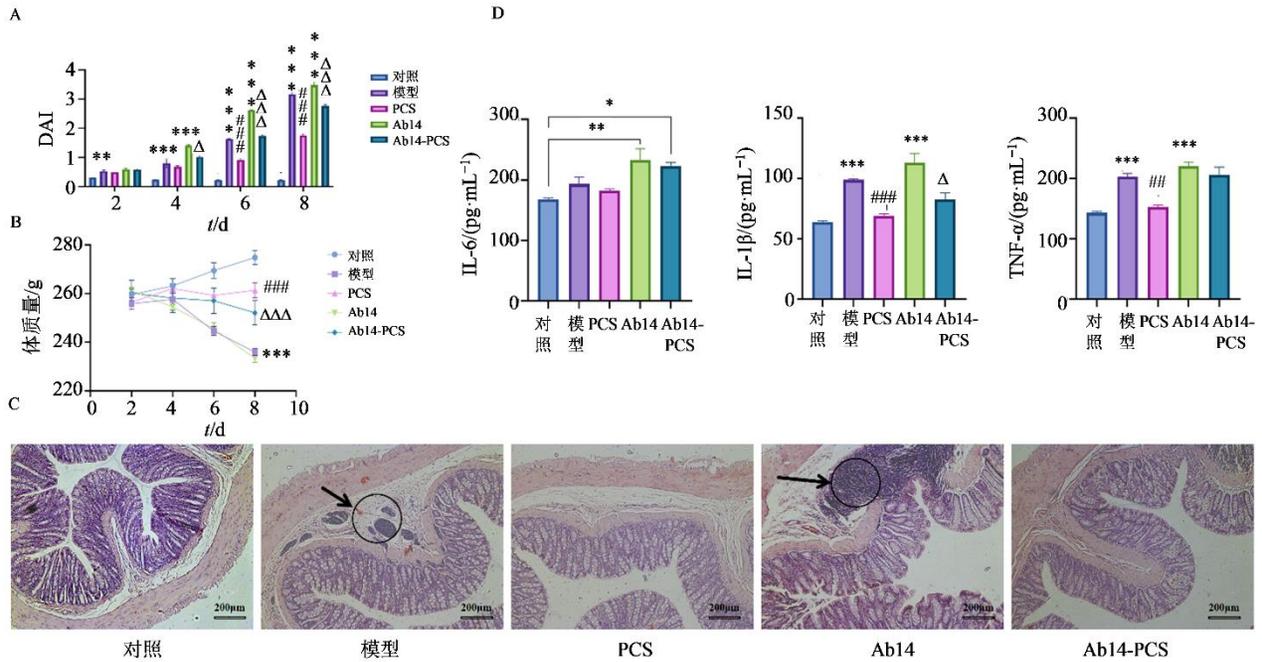
HE 染色结果(图 1-C)表明, 在对照组中, 结肠黏膜结构保持正常, 大肠腺排列紧密, 上皮细胞完好无损且未见溃疡。相比之下, 模型组结肠黏膜浅层溃疡形成, 黏膜层结构消失, 伴炎症细胞浸润及基底淋巴细胞聚集; Ab14 组病理损伤进一步加剧, 除上述改变外, 还出现杯状细胞显著减少、隐窝结构严重破坏等特征。PCS 干预后, PCS 与 Ab14-PCS 组上述病理损伤均明显缓解, 其中 PCS 组改善更为明显。

### 3.2 PCS 对 UC 大鼠结肠组织中炎症因子水平的影响

图 1-D 显示, 与对照组相比, 模型组和 Ab14 组大鼠结肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均显著升高( $P < 0.001$ ), 且 Ab14 组升高更明显; 与模型组比较, PCS 组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平均显著降低( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ); 与 Ab14 组比较, Ab14-PCS 组 IL-1 $\beta$  水平均显著降低( $P < 0.05$ ), 提示 PCS 对肠道菌群参与下的 UC 炎症发挥改善作用。

### 3.3 PCS 对 UC 大鼠菌群的调节作用

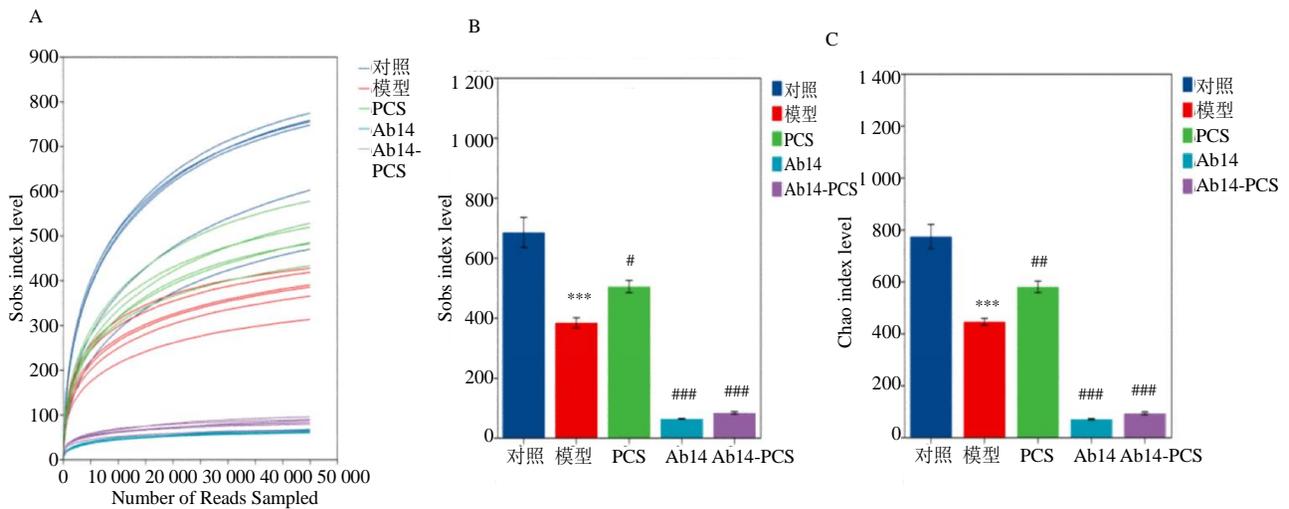
**3.3.1  $\alpha$  多样性分析** 结果如图 2 所示, 稀释曲线操作分类单元(OUT)水平测序量增加先上升后趋于平衡, 提示测序深度已饱和, 可完整捕获样本多样性, 确保后续分析可靠。相较于对照组, 模型组及 Ab14 组的 Chao 和 Sobs 指数显著降低( $P < 0.001$ ), 提示 UC 造模伴随菌群总丰度锐减; 与模型组比较, PCS 干预后, Chao 和 Sobs 指数显著回升( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), Ab14 组进一步降低( $P < 0.001$ );



与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: ### $P < 0.01$  #### $P < 0.001$ ; 与 Ab14 组比较:  $\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ 。  
\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ### $P < 0.01$  #### $P < 0.001$  vs model group;  $\Delta P < 0.05$   $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$  vs Ab14 group.

图 1 PCS 对 UC 大鼠、抗生素处理后的 UC 大鼠 DAI (A)、体质量 (B)、组织病理学损伤 (C,  $\times 100$ )、结肠组织炎症因子水平 (D) 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 1 Effects of PCS on DAI (A), body weight (B), histopathological damage (C,  $\times 100$ ), and levels of inflammatory factors in colonic tissue (D) of UC rats and UC rats treated with antibiotics ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )



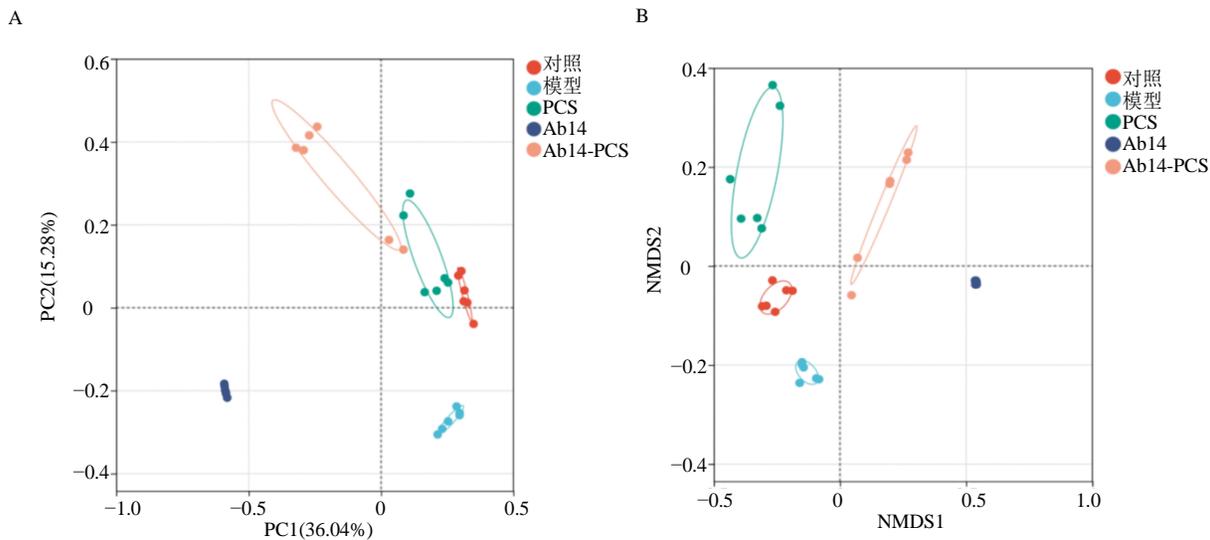
与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  #### $P < 0.001$ 。  
\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  #### $P < 0.001$  vs model group.

图 2 大鼠粪便样品稀释曲线 (A) 和多样性指数 (Chao 和 Sobs) 分析 (B 和 C) ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 2 Rarefaction-curve (A) and alpha-diversity (Chao & Sobs) profiling (B & C) of rat fecal specimens ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

与 Ab14 组比较, Ab14-PCS 组 Chao 和 Sobs 指数呈升高趋势, 但差异无统计学意义。结果表明 PCS 能逆转 DSS 诱导的肠道菌群丰度损失。

3.3.2  $\beta$  多样性分析 结果如图 3 所示, 各组微生物群落结构差异显著, Ab14 组与对照组沿第一主坐标轴明显分离; 模型组也偏离对照组。PCS 干预后,



A-主坐标分析 (PCoA); B-非度量多维尺度分析 (NMDS)。  
A-principal coordinate analysis (PCoA); B-non-metric multidimensional scaling (NMDS).

图 3 β-多样性分析

Fig. 3 β-diversity analysis

无论是否经过抗生素处理,大鼠的群落坐标均向对照组显著回移,表明 PCS 可以调节 UC 模型肠道菌群结构恢复至健康状态。

**3.3.3 物种数 (OTU) 的 Venn 分析** 基于 OTU 聚类与菌群紊乱指数 (MDI) 的综合评估,系统比较了 5 组大鼠肠道菌群的共有和特有结构及紊乱程度。结果如图 4 所示,对照组检出 OTU 1 244 个,模型组降至 606 个,PCS 干预后回升至 1 056 个;Ab14 组 OTU 数仅为 91 个,PCS 处理后恢复至 171 个。5 组共享 OTU 仅 11 个,提示组间菌群构成相

似度极低。进一步 MDI 显著性分析表明,与对照组相比,模型组及 Ab14 组均出现显著菌群紊乱;PCS 干预后,两组的紊乱程度显著缓解。上述结果共同证实,PCS 可以逆转 UC 大鼠及抗生素处理的 UC 大鼠 OTU 丰度的急剧损失,并通过抑制菌群结构紊乱恢复肠道微生态稳态。

**3.3.4 群落门水平组成分析** 在门水平对肠道菌群进行分析,结果如图 5 所示,与对照组比较,厚壁菌门 (Bacillota)、拟杆菌门 (Bacteroidetes) 在经 DSS 诱导后,在大鼠结肠中二者的相对丰度比值

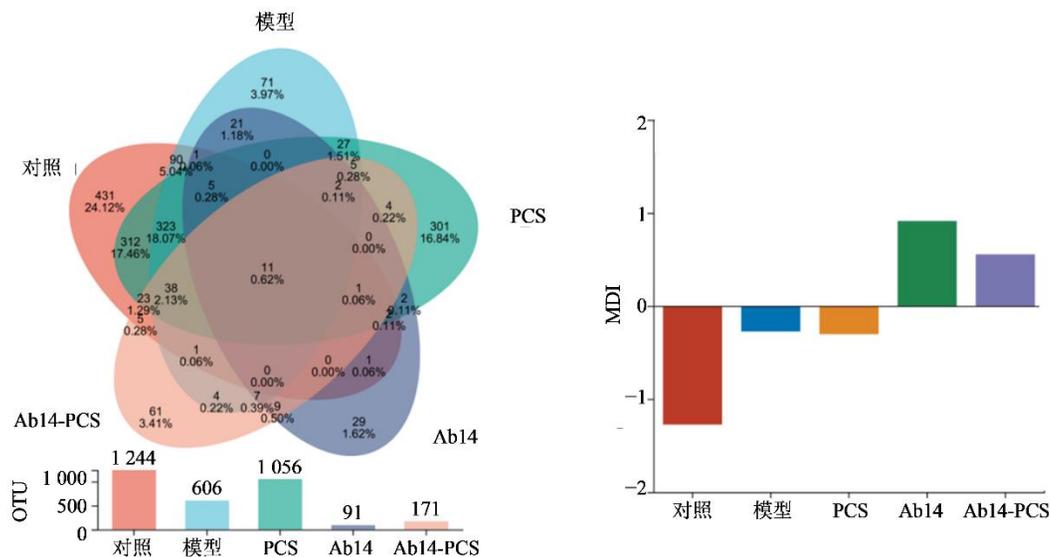


图 4 菌群 OTU 水平下的 Venn 图 (A) 和 MDI 指数 (B)

Fig. 4 Venn plot (A) and MDI index (B) at OTU level of microbial community

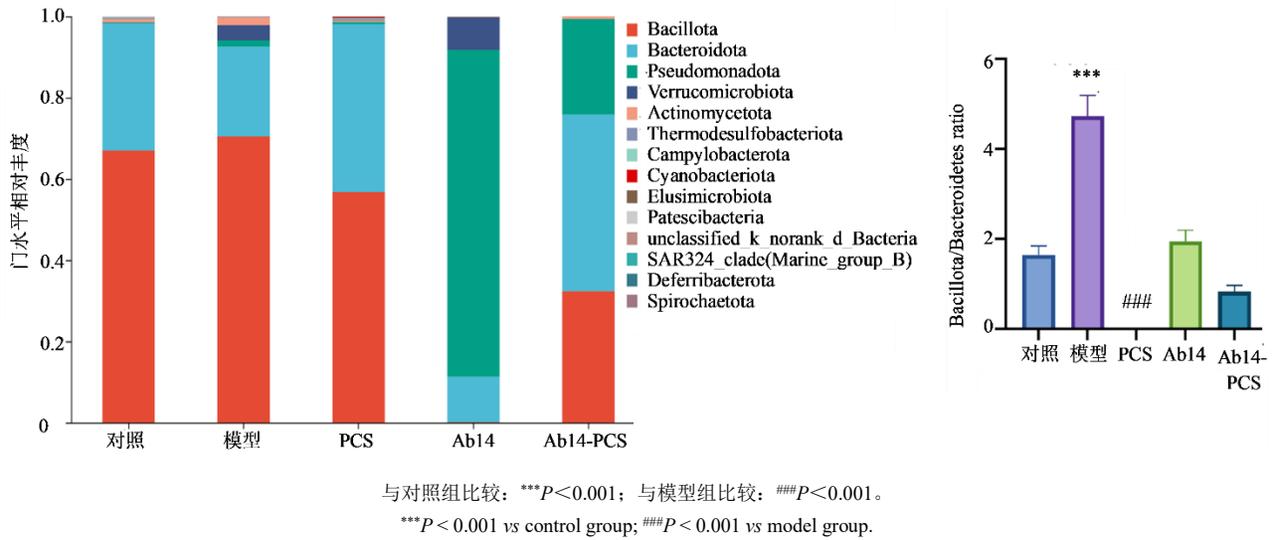


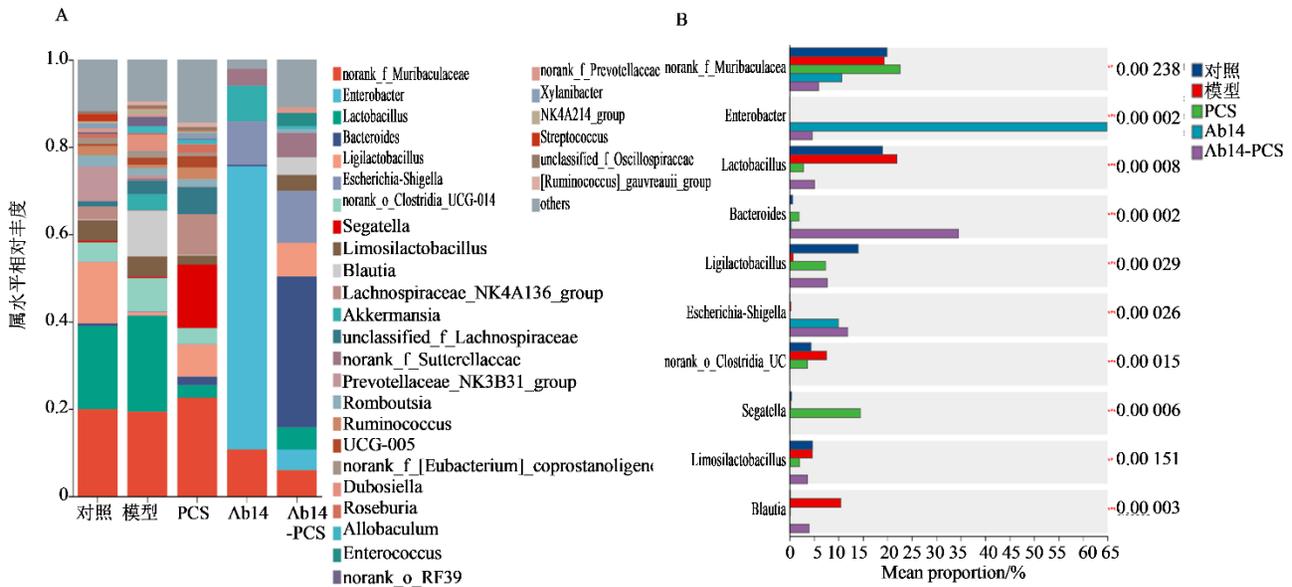
图 5 肠道菌群门水平分析 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 5 Horizontal analysis of gut microbiota phylum ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

(F/B) 显著升高 ( $P < 0.001$ )，该升高被视为肠道菌群失衡的典型特征，并与肠道炎症等疾病相关；PCS 干预可逆转 DSS 引起的 F/B 增加 ( $P < 0.001$ )。与对照组相比，模型组假单胞菌门 (Pseudomonadota) 相对丰度明显上升，该变化通常被作为 UC 的诊断标志物；在 Ab14 组处理的大鼠中，Pseudomonadota 呈进一步扩张。PCS 处理后明显降低上述 2 模型中 Pseudomonadota 的丰度，提示

其通过恢复门水平菌群结构，促进肠道微生态稳态的重建。

**3.3.5 群落属水平组成分析** 在属水平上对肠道菌群分析，结果如图 6 所示，*Ligilactobacillus* 为乳酸杆菌属，DSS 诱导使其丰度显著下降，而 PCS 干预可显著回升其丰度；DSS 诱导使黏液真杆菌属 (*Blautia*) 丰度升高，PCS 则有效抑制该上升。结果表明，PCS 通过选择性促进益生菌增殖、抑制潜在



A-肠道菌群属水平柱状图；B-差异性检验。

A-stacked bar chart at the genus level of gut microbiota; B-differential testing.

图 6 肠道菌群属水平分析及显著差异检验

Fig. 6 Genus-level profiling and differential significance analysis of gut microbiota

致病菌、维护肠黏膜完整性及屏障功能，逆转结肠炎相关菌群失衡。

### 3.4 PCS 在 UC 大鼠和抗生素处理 UC 大鼠中的体内代谢途径

**3.4.1 白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub> 质谱裂解规律分析** 白头翁皂苷 B<sub>3</sub> C<sub>47</sub>H<sub>76</sub>O<sub>17</sub>，保留时间 9.802 min，负离子模式下准离子峰[M-H]<sup>-</sup>为 911.501 0，二级质谱图有主要的碎片离子峰 *m/z* 471.346 6、585.378 8、603.388 7、749.447 4、765.442 4。在 TOF-MS/MS 中，母离子碎裂失去 1

分子鼠李糖基 (146) 产生碎片 *m/z* 765.442 4；碎片离子 *m/z* 749.447 4 为母离子丢失 1 个葡萄糖基 (162) 产生的碎片。*m/z* 603.388 7 为白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 的分子离子丢失 1 个葡萄糖基 (162) 和 1 个鼠李糖基 (146) 产生的碎片，*m/z* 585.378 8 为进一步碎裂丢失 1 个 H<sub>2</sub>O (18) 得到的碎片。而碎片离子 *m/z* 471.346 6 是母离子丢失 1 个鼠李糖基 (146)、葡萄糖基 (162) 和 1 个阿拉伯糖基 (132) 后产生的苷元分子离子碎片。白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 的二级质谱图见图 7。

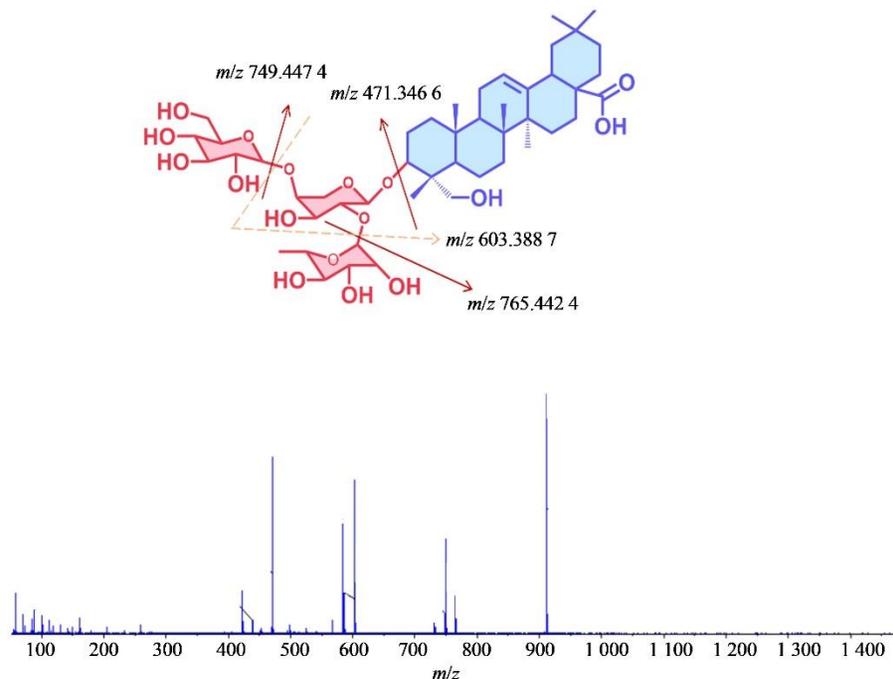


图 7 白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 的二级质谱图

Fig. 7 Secondary mass spectrometry of pulsatilla saponin B<sub>3</sub>

白头翁皂苷 BD C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>O<sub>12</sub>，保留时间 10.695 min，负离子模式下准离子峰[M-H]<sup>-</sup>其 *m/z* 为 749.448 4。二级质谱图有主要的碎片离子峰 *m/z* 471.347 4、585.379 3、603.388 2。在 TOF-MS/MS 中，母离子碎裂失去 1 个鼠李糖基 (146) 产生碎片 *m/z* 603.388 2；碎片离子 *m/z* 585.379 3 为母离子丢失 1 个鼠李糖基后再失去 1 分子 H<sub>2</sub>O 得到，而碎片离子 *m/z* 471.347 4 是母离子丢失 1 个鼠李糖基 (146) 和 1 个阿拉伯糖基 (132) 后产生的苷元分子离子碎片。白头翁皂苷 BD 的二级质谱图见图 8。

白头翁皂苷 B<sub>7</sub> C<sub>47</sub>H<sub>76</sub>O<sub>16</sub>，保留时间为 10.992 min，负离子模式的准离子峰[M-H]<sup>-</sup> *m/z* 为 895.505 5。二级质谱图有主要的碎片离子峰 *m/z* 749.446 3、

733.450 5、587.393 0、569.382 8、455.350 9。在 TOF-MS/MS 中，母离子碎裂失去 1 分子鼠李糖基 (146) 产生碎片 *m/z* 749.446 3；碎片离子 *m/z* 733.450 5 为母离子丢失 1 个葡萄糖基 (162) 产生的碎片。*m/z* 587.393 0 为白头翁皂苷 B<sub>7</sub> 的分子离子丢失 1 个葡萄糖基 (162) 和 1 个鼠李糖基 (146) 产生的碎片，*m/z* 569.382 8 为进一步碎裂丢失 1 个 H<sub>2</sub>O (18) 得到的碎片。而碎片离子 *m/z* 455.350 9 是母离子丢失 1 个鼠李糖基 (146)、葡萄糖基 (162) 和 1 个阿拉伯糖基 (132) 后产生的苷元分子离子碎片。代谢产物与原形药物具有相似的母核结构，这些特征性的碎片离子和中性丢失是白头翁皂苷 B<sub>7</sub> 生物体内代谢产物鉴定的重要依据。二级质谱图见图 9。

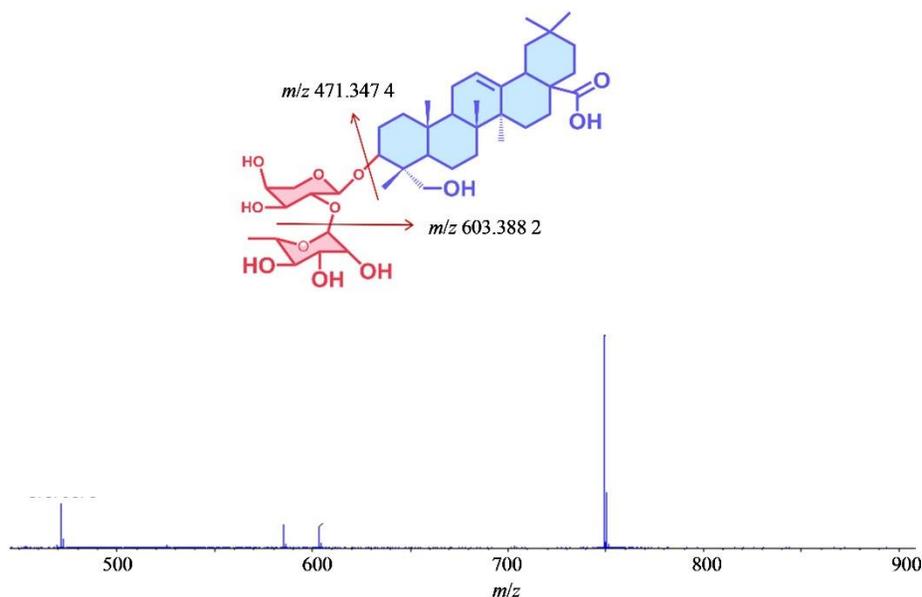
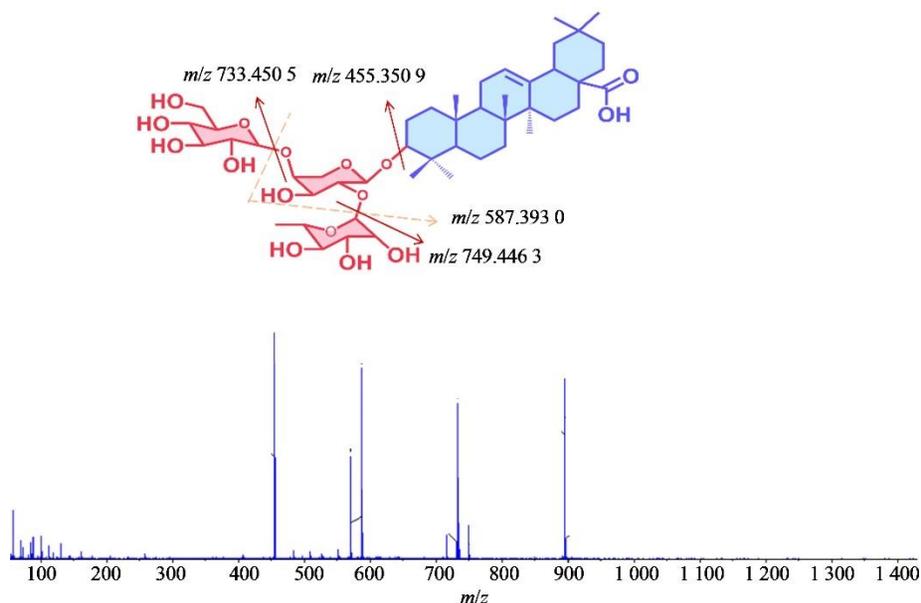


图 8 白头翁皂苷 BD 的二级质谱图

Fig. 8 Secondary mass spectrometry of pulsatilla saponin BD

图 9 白头翁皂苷 B<sub>7</sub> 的二级质谱图Fig. 9 Secondary mass spectrometry of pulsatilla saponin B<sub>7</sub>

白头翁皂苷 B<sub>10</sub> C<sub>47</sub>H<sub>76</sub>O<sub>16</sub>, 保留时间为 11.278 min, 负离子模式给出准分子离子峰[M-H]<sup>-</sup> 其 m/z 为 895.5053。二级质谱图有主要的碎片离子峰 m/z 733.4509、587.3934、569.3336、455.3514。在 TOF-MS/MS 中, 母离子碎裂失去 1 分子鼠李糖基 (146) 产生碎片 m/z 749.4472; 碎片离子 m/z 733.4509 为丢失 1 个葡萄糖基 (162) 产生的碎片。m/z 587.3934 为白头翁皂苷 B<sub>7</sub> 的分子离子丢失 1 个

葡萄糖基 (162) 和 1 个鼠李糖基 (146) 产生的碎片, m/z 569.3336 为进一步碎裂丢失 1 个 H<sub>2</sub>O (18) 得到的碎片。而碎片离子 m/z 455.3514 是母离子丢失 1 个鼠李糖基 (146)、葡萄糖基 (162) 和 1 个阿拉伯糖基 (132) 后产生的苷元分子离子碎片。白头翁皂苷 B<sub>10</sub> 的二级质谱图见图 10。

白头翁皂苷 B<sub>11</sub> C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>O<sub>11</sub>, 保留时间 12.129 min, 负离子模式下给出的准分子离子峰[M-H]<sup>-</sup> 其 m/z 为

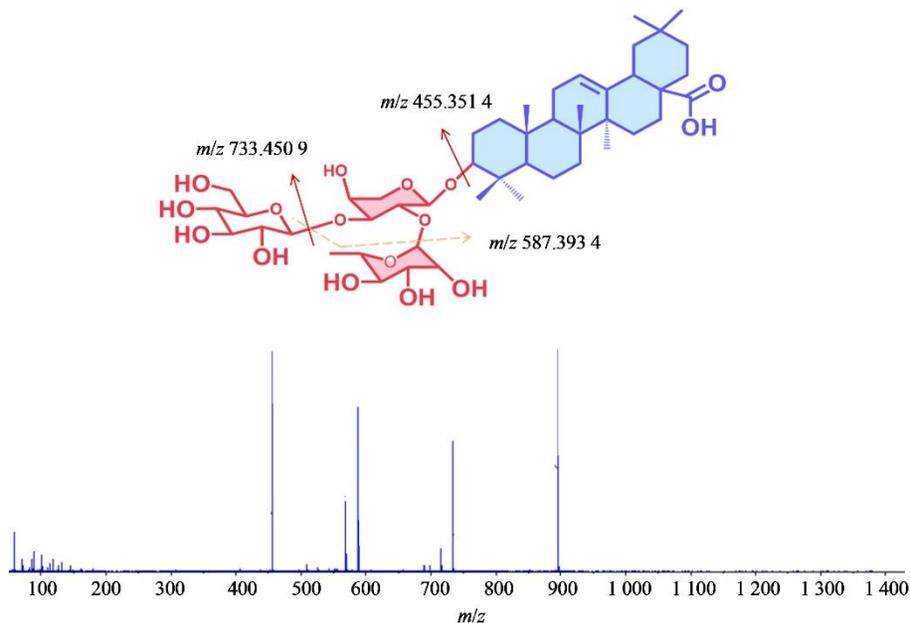


图 10 白头翁皂苷 B<sub>10</sub> 的二级质谱图

Fig. 10 Secondary mass spectrometry of pulsatilla saponin B<sub>10</sub>

733.452 7。二级质谱图有主要的碎片离子峰  $m/z$  455.352 5、587.395 2。在 TOF-MS/MS 中，母离子碎裂失去 1 分子鼠李糖基（146）产生碎片  $m/z$  587.395 2；而碎片离子  $m/z$  455.351 4 是母离子丢失 1 个鼠李糖基（146）和 1 个阿拉伯糖基（132）后产生的苷元分子离子碎片。白头翁皂苷 B<sub>11</sub> 的二级质谱图见图 11。

### 3.4.2 白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub>、BD 在大鼠体

内外代谢物的分析鉴定 总离子流图见图 12。采用上述分析方法，共鉴定出上述 5 个白头翁皂苷的代谢物 76 个，在 PCS 组中发现 76 个代谢产物，在 Ab14-PCS 组大鼠的粪便中仅发现 36 个代谢产物，其具体的详细信息见表 1。其中 M<sub>0</sub>~M<sub>4</sub> 依次是白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub>、BD 的原型产物，其裂解途径与“3.2.1”项一致。白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 在 UC 大鼠体内的代谢途径图 13。

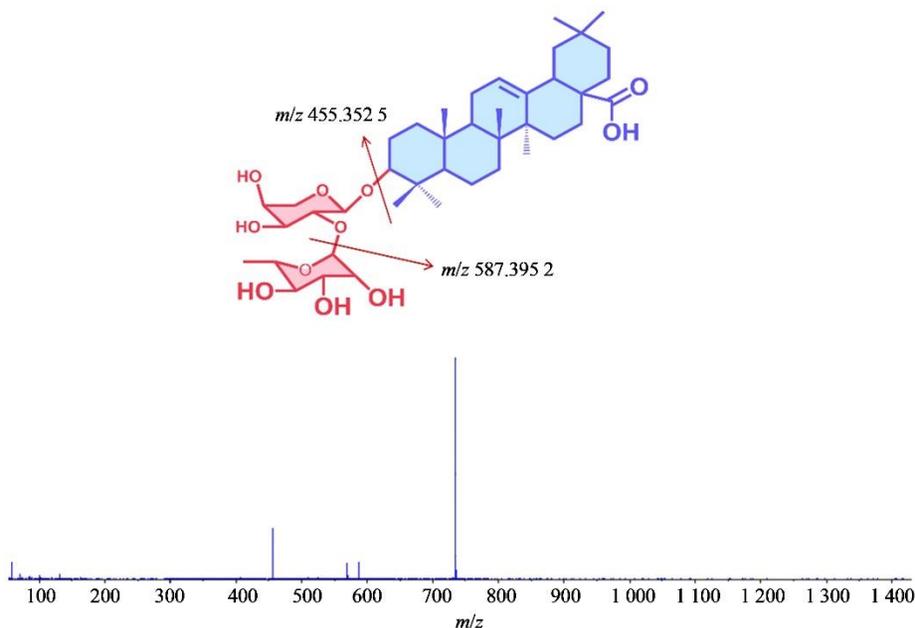


图 11 白头翁皂苷 B<sub>11</sub> 的二级质谱图

Fig. 11 Secondary mass spectrometry of pulsatilla saponin B<sub>11</sub>

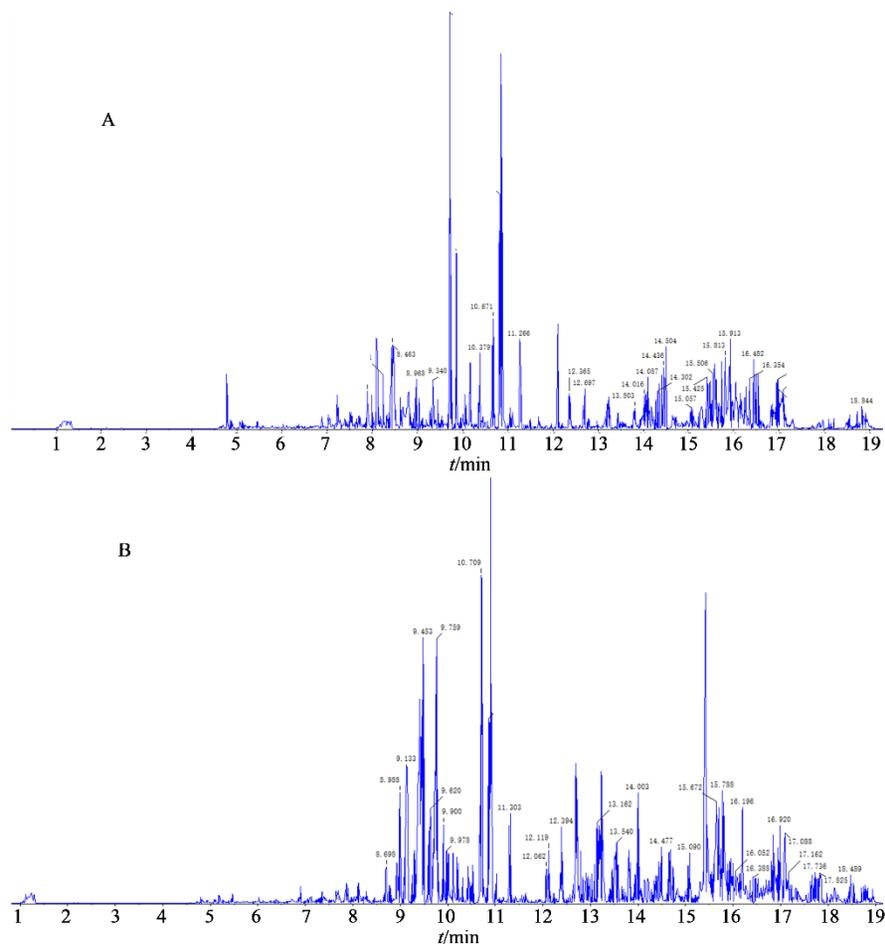


图 12 PCS (A)、Ab14-PCS (B) 总离子流图

Fig. 12 Total ion chromatogram of PCS (A) and Ab14-PCS (B)

表 1 白头翁皂苷 B<sub>3</sub>、BD、B<sub>7</sub>、B<sub>10</sub>、B<sub>11</sub> 在 2 组大鼠粪便样本中代谢物的鉴定信息Table 1 Identification information of metabolites of pulsatilla saponin B<sub>3</sub>, BD, B<sub>7</sub>, B<sub>10</sub> and B<sub>11</sub> in two groups of rat fecal samples

<i>t<sub>R</sub></i> /min	编号	分子式	[M-H] <sup>-</sup>	反应	MS/MS ( <i>m/z</i> )	误差/ (×10 <sup>-6</sup> )	组别
9.744	M0	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>17</sub>	911.5010	B <sub>3</sub> 母体化合物	765.442 8、749.447 1、603.390 6、 585.380 1、471.348 3	0	PCS、Ab14-PCS
10.827	M1	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>16</sub>	895.504 6	B <sub>7</sub> 母体化合物	750.448 6、733.4516、587.395 3、 569.384 9、455.353 3	-1.0	PCS、Ab14-PCS
11.273	M2	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>16</sub>	895.505 5	B <sub>10</sub> 母体化合物	733.453 1、587.395 3、569.385 1、 455.353 0	-1.0	PCS、Ab14-PCS
10.652	M3	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>12</sub>	749.448 1	BD母体化合物	603.391 5、471.348 4、423.329 0	-0.1	PCS、Ab14-PCS
12.107	M4	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>11</sub>	733.452 7	B <sub>11</sub> 母体化合物	587.395 4、455.353 9	-0.7	PCS、Ab14-PCS
11.682	M5	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>11</sub>	733.452 9	B <sub>7</sub> -Glu	587.400 4、455.354 9	-0.7	PCS、Ab14-PCS
11.509	M6	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>12</sub>	749.447 4	B <sub>7</sub> -Rha	587.396 4、455.359 9	-0.1	PCS、Ab14-PCS
12.677	M7	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	471.346 1	B <sub>3</sub> -Glu-Rha-Ara	393.314 5	-0.6	PCS、Ab14-PCS
12.705	M8	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	471.347 7	BD-Glu-Rha-Ara	393.316 1	-0.6	PCS、Ab14-PCS
10.478	M9	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	455.316 9	B <sub>7</sub> -Glu-Rha-Ara	395.294 1	-0.3	PCS、Ab14-PCS
10.512	M10	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	455.317 0	B <sub>10</sub> -Glu-Rha-Ara	411.329 1、395.297 9、391.233 3	-0.3	PCS、Ab14-PCS
10.734	M11	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	455.316 7	B <sub>11</sub> -Glu-Rha-Ara	395.293 6、355.266 4	-0.3	PCS、Ab14-PCS

表 1 (续)

<i>t<sub>R</sub></i> /min	编号	分子式	[M-H] <sup>-</sup>	反应	MS/MS ( <i>m/z</i> )	误差/ (×10 <sup>-6</sup> )	组别
11.062	M12	C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub>	603.390 1	B <sub>3</sub> -Glu-Rha	471.353 5	-0.1	PCS、Ab14-PCS
10.070	M13	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>13</sub>	765.443 1	BD+羟基化	603.391 5、585.374 3、471.349 2、 423.322 9	0.1	PCS
9.545	M14	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>18</sub>	927.496 7	B <sub>3</sub> +羟基化	585.385 1、471.344 1	0.3	PCS
10.347	M15	C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> O <sub>14</sub>	795.452 7	BD+羟甲基化+ 羟基化	749.447 7、603.389 4、585.378 8、 471.347 1、423.327 2	-0.3	PCS
10.379	M16	C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> O <sub>14</sub>	795.453 7	BD+羟甲基化+ 羟基化	749.449 5、603.409 4、585.377 7、 525.357 8、471.350 8、423.329 0	-0.3	PCS、Ab14-PCS
10.655	M17	C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> O <sub>14</sub>	795.453 4	BD+羟甲基化+ 羟基化	749.446 9、603.389 8、471.348 1、 423.326 9	-0.3	PCS
9.728	M18	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>17</sub>	911.500 8	BD+去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	749.451 6、603.391 7、585.382 1、 471.349 1	0	PCS、Ab14-PCS
10.171	M19	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>17</sub>	911.500 9	BD+去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	749.447 4、603.391 4、585.380 1、 471.347 9、423.328 0	0	PCS
10.843	M20	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>16</sub>	895.504 7	B <sub>11</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	733.450 5、587.396 6、569.383 7、 455.354 4	-1.0	PCS、Ab14-PCS
11.287	M21	C <sub>47</sub> H <sub>76</sub> O <sub>16</sub>	895.506 3	B <sub>11</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	733.453 9、715.442 1、587.395 9、 569.384 8、455.353 3	-1.0	PCS、Ab14-PCS
12.096	M22	C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> O <sub>13</sub>	779.457 6	B <sub>11</sub> +羟基化+ 甲氧基化	733.452 6、587.394 5、455.53 6	-1.0	PCS
11.682	M23	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>11</sub>	733.452 9	BD-O	587.400 4、455.354 9	-0.7	PCS
10.367	M24	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>21</sub>	1 057.558 2	B <sub>7</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	895.504 9、749.450 3、733.452 8、 715.445 9、587.394 0、569.385 8、 455.351 9	-0.4	PCS、Ab14-PCS
10.381	M25	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>21</sub>	1 057.558 7	B <sub>7</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	895.505 9、749.449 0、733.453 6、 587.396 1、569.386 4、455.352 9	-0.4	PCS、Ab14-PCS
10.375	M26	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>21</sub>	1 057.558 2	B <sub>10</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	895.504 9、733.452 8、587.394 0、 455.351 9	-0.4	PCS、Ab14-PCS
10.846	M27	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>21</sub>	1 057.558 5	B <sub>10</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	895.503 2、733.452 8、587.394 2、 455.352 7	-0.4	PCS、Ab14-PCS
9.454	M28	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>22</sub>	1 073.552 5	B <sub>3</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	911.501 3、749.453 9、603.393 7、 471.348 5、423.326 7	-0.8	PCS、Ab14-PCS
9.862	M29	C <sub>53</sub> H <sub>86</sub> O <sub>22</sub>	1 073.552 9	B <sub>3</sub> +去甲基化+ 葡萄糖醛酸化	911.500 7、749.448 6、603.390 4、 471.347 8、423.326 6	-0.8	PCS
9.716	M30	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>20</sub>	957.505 9	B <sub>3</sub> +羟基化+ 甲氧基化	911.499 4、765.442 4、749.448 3、 603.390 1、585.380 7、 471.347 3、423.326 9	0.7	PCS、Ab14-PCS
9.732	M31	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>20</sub>	957.505 5	B <sub>3</sub> +羟基化+ 甲氧基化	911.499 4、765.442 5、749.447 7、 603.390 9、585.379 2、 471.348 5、423.327 3	0.7	PCS、Ab14-PCS
9.765	M32	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>20</sub>	957.505 2	B <sub>3</sub> +羟基化+ 甲氧基化	911.501 7、765.445 0、749.449 1、 603.391 2、585.379 3、 471.348 3、423.327 4	0.7	PCS、Ab14-PCS
10.829	M33	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>18</sub>	941.510 3	B <sub>10</sub> +羟基化+ 甲氧基化	895.503 7、733.452 0、587.392 4、 569.383 4、455.352 7	-1.3	PCS

表 1 (续)

$t_R/\text{min}$	编号	分子式	$[\text{M}-\text{H}]^-$	反应	MS/MS ( $m/z$ )	误差/ ( $\times 10^{-6}$ )	组别
10.844	M34	$\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{O}_{18}$	941.511 4	$\text{B}_{10} + \text{羟基化} + \text{甲氧基化}$	895.505 6、733.455 4、587.394 6、 569.384 4、455.353 1	-1.3	PCS
10.813	M35	$\text{C}_{48}\text{H}_{78}\text{O}_{18}$	941.509 3	$\text{B}_7 + \text{羟基化} + \text{甲氧基化}$	895.503 2、749.448 0、733.452 8、 587.394 6、569.385 5、455.352 1	-1.3	PCS、Ab14-PCS
10.828	M36	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{18}$	931.522 7	$\text{B}_{10} + 2\text{H}_2\text{O}$	895.506 9、733.454 2、587.395 4、 455.353 5	-4.8	PCS、Ab14-PCS
11.290	M37	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{18}$	931.524 6	$\text{B}_{10} + 2\text{H}_2\text{O}$	895.507 1、733.448 3、587.385 8、 569.400 3、455.353 5	-2.8	PCS
10.488	M38	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{18}$	931.482 5	$\text{B}_7 + 2\text{H}_2\text{O}$	895.503 1、749.446 6、733.457 7、 587.390 7、455.351 8	-2.8	PCS、Ab14-PCS
10.844	M39	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{18}$	931.523 5	$\text{B}_7 + 2\text{H}_2\text{O}$	895.510 2、749.437 9、733.457 5、 587.396 9、455.353 2	-3.9	PCS
9.716	M40	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{19}$	947.523 2	$\text{B}_3 + 2\text{H}_2\text{O}$	911.501 7、749.448 7、603.390 6、 585.382 2、471.347 6	1.2	PCS
9.731	M41	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{19}$	947.522 4	$\text{B}_3 + 2\text{H}_2\text{O}$	911.501 6、749.451 7、603.393 2、 585.382 0、471.349 6、413.326 8	0.3	PCS、Ab14-PCS
10.367	M42	$\text{C}_{53}\text{H}_{90}\text{O}_{23}$	1 093.584 9	$\text{M}_{24} + 2\text{H}_2\text{O}$	1 057.556 6、895.508 0、749.448 2、 733.449 4、587.393 6、569.380 2、 455.352 8	4.5	PCS
10.848	M43	$\text{C}_{53}\text{H}_{90}\text{O}_{23}$	1 093.584 1	$\text{M}_{27} + 2\text{H}_2\text{O}$	1 057.556 7、895.514 0、877.486 9、 733.455 7、588.396 3、 569.388 0、455.350 7	3.7	PCS
10.408	M44	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$	457.367 7	$\text{M}_9 + 2\text{H}$	325.255 0	-2.2	PCS、Ab14-PCS
10.443	M45	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_3$	457.367 1	$\text{M}_{10} + 2\text{H}$	409.307 5、391.300 7	-3.5	PCS、Ab14-PCS
14.658	M46	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$	441.337 3	$\text{M}_9 \sim 11 + \text{去甲基化}$	393.319 6、361.257 2、310.996 3	-0.2	PCS
14.667	M47	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_3$	441.337 0	$\text{M}_9 \sim 11 + \text{去甲基化}$	393.314 8、359.261 5、287.550 0	-0.2	PCS、Ab14-PCS
10.805	M48	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$	425.341 9	$\text{M}_{46} + \text{脱羟基}$	389.265 4、381.282 9、343.260 6	-1.4	PCS
10.837	M49	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$	425.342 8	$\text{M}_{47} + \text{脱羟基}$	389.270 5、381.288 0、345.286 9	0.7	PCS、Ab14-PCS
10.838	M50	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_2$	427.357 5	$\text{M}_{48} + 2\text{H}$	391.290 1、345.279 3	-1.5	PCS
8.769	M51	$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5$	487.342 6	$\text{M}_9 \sim 11 + 2\text{O}$	411.342 2、409.309 2、382.956 0、 342.969 5	-0.3	PCS、Ab14-PCS
11.237	M52	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6$	505.353 2	$\text{M}_{51} + \text{H}_2\text{O}$	459.358 0、427.324 0	-0.4	PCS
11.285	M53	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_6$	505.353 5	$\text{M}_{51} + \text{H}_2\text{O}$	459.349 2、427.319 6	-0.4	PCS
9.995	M54	$\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_7$	535.273 6	$\text{M}_{52} \sim 53 + \text{羟甲基化}$	505.226 4	-0.8	PCS
10.375	M55	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_7$	521.294 0	$\text{M}_{51} + \text{去甲基化}$	491.244 3、327.127 8	0.3	PCS
8.627	M56	$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$	451.321 9	$\text{M}_{51} - 2\text{H}_2\text{O}$	405.262 8、385.236 8、272.069 6	0.3	PCS

表 1 (续)

$t_R/\text{min}$	编号	分子式	$[\text{M}-\text{H}]^-$	反应	MS/MS ( $m/z$ )	误差/ ( $\times 10^{-6}$ )	组别
10.002	M57	$\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_{11}$	705.422 2	BD+去甲基化+ 脱羟基	1 366.693 0、1 203.615 7、895.490 5、 733.478 5、682.833 0、587.395 1、 528.275 2、455.349 8、447.747 8	0.4	PCS
10.019	M58	$\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_{11}$	705.423 1	BD+去甲基化+ 脱羟基	1 635.680 3、1 203.609 0、733.449 3、 682.835 2、601.310 7、 569.382 4、528.270 6、455.353 7	1.6	PCS
10.804	M59	$\text{C}_{29}\text{H}_{44}$	391.335 1	M50-2H <sub>2</sub> O	345.280 4、343.264 8	-4.9	PCS
10.82	M60	$\text{C}_{29}\text{H}_{44}$	391.335 7	M50-2H <sub>2</sub> O	345.279 9、327.269 4	-3.3	PCS
10.82	M61	$\text{C}_{29}\text{H}_{42}$	389.323 2	M60-2H	343.264 4、327.268 1、311.236 9	4.7	PCS、Ab14-PCS
10.821	M62	$\text{C}_{29}\text{H}_{46}$	393.290 5	M60+2H	345.285 3	0	PCS、Ab14-PCS
10.357	M63	$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_2$	435.325 0	M61+羟甲基化+ 羟甲基化	389.269 2、345.288 8	-4.2	PCS
10.823	M64	$\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_2$	435.326 5	M61+羟甲基化+ 羟甲基化	389.270 1、343.265 1、311.241 7、 283.210 5	-0.8	PCS
10.012	M65	$\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_2$	433.309 5	M63~64-2H	387.252 3	-3.8	PCS
10.012	M66	$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2$	437.341 4	M63~64+2H	391.284 2	-2.5	PCS
10.813	M67	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{20}$	963.514 4	B <sub>7</sub> +双羟甲基化+ 2H <sub>2</sub> O	917.495 3、895.504 7、749.437 2、 733.449 4、669.396 4、 587.396 3、537.356 2、455.349 8	-2.7	PCS
10.829	M68	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{20}$	963.514 6	B <sub>7</sub> +双羟甲基化+ 2H <sub>2</sub> O	895.506 8、733.450 7、669.407 5、 587.393 0、569.383 6、455.350 4	-2.5	PCS
11.279	M69	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{20}$	963.521 1	B <sub>10</sub> +双羟甲基化+ 2H <sub>2</sub> O	917.488 5、895.504 4、755.435 9、 733.456 8、669.397 2、587.395 0、 569.397 9、455.351 4	4.2	PCS
11.292	M70	$\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{O}_{20}$	963.514 8	B <sub>10</sub> +双羟甲基化+ 2H <sub>2</sub> O	917.488 5、755.435 9、669.397 2、 587.395 0、537.348 2、455.351 4	-2.3	PCS
10.83	M71	$\text{C}_{47}\text{H}_{77}\text{O}_{19}\text{S}$	976.503 4	B <sub>7</sub> +硫酸化	1 057.561 4、895.507 3、750.456 0、 733.453 5、587.397 4、569.387 1、 455.353 3、366.228 9	0	PCS
10.377	M72	$\text{C}_{41}\text{H}_{70}\text{O}_{14}$	785.466 4	BD+2H <sub>2</sub> O	749.446 0	-3.7	PCS
10.020	M73	$\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_{15}$	811.447 8	M13+羟甲基化+ 羟甲基化	765.444 1、619.383 8、604.394 6	-1.3	PCS
10.484	M74	$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5$	501.322 4	M9~11+羟基 化+羟甲基化	455.316 2、441.322 8	0.1	PCS
10.361	M75	$\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_5$	551.374 3	B <sub>11</sub> -Glu-Rha- 2H <sub>2</sub> O	733.452 7、587.391 9、528.277 3、 521.261 5、455.354 3、447.244 9、 366.223 2	0.2	PCS
10.313	M76	$\text{C}_{46}\text{H}_{74}\text{O}_{16}$	881.489 5	B <sub>7</sub> +去甲基化	749.446 8、603.393 0、471.349 5、 389.274 8	-0.6	PCS



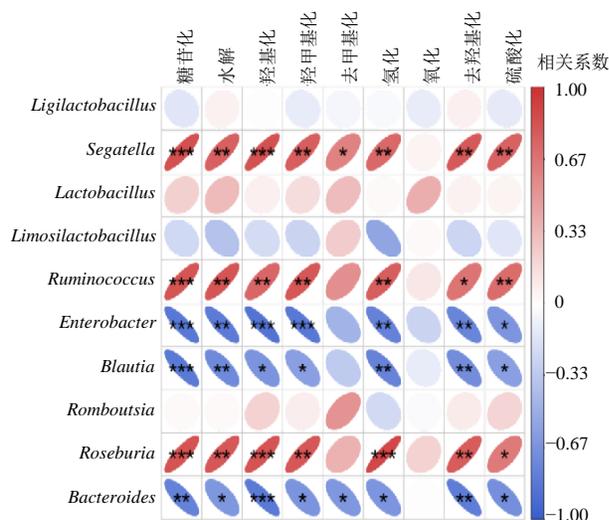


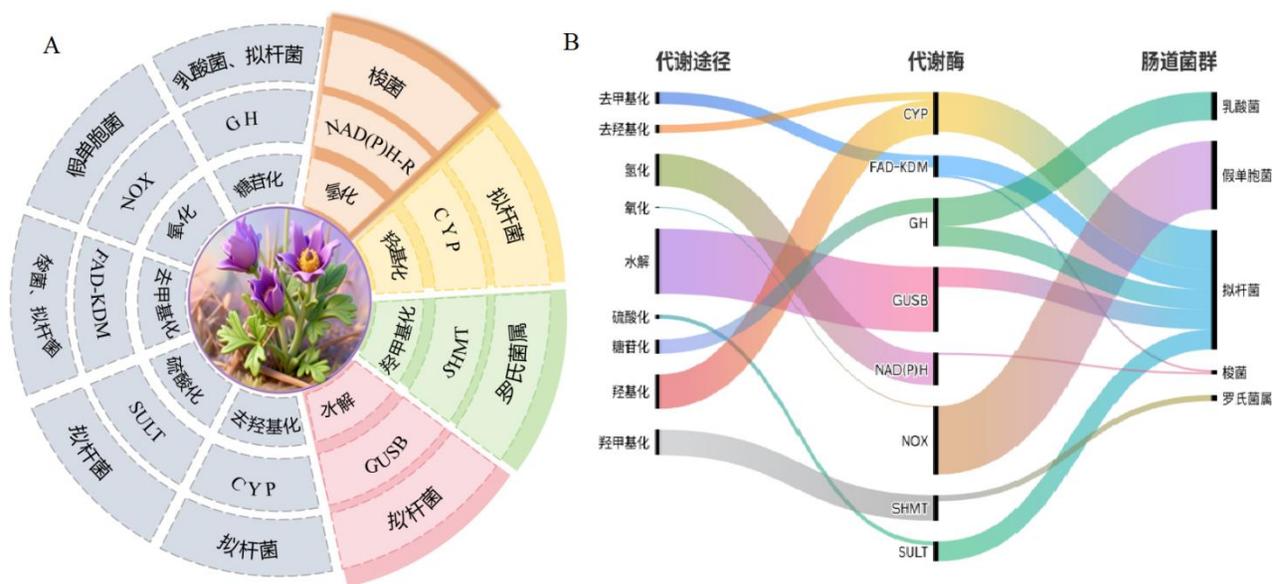
图 15 PCS 在 UC 和抗生素处理 UC 大鼠体内代谢反应和菌群的相关性分析 (n=6)

Fig. 15 Correlation analysis of metabolic response and microbiota of PCS in UC and pseudo sterile UC rats (n=6)

化反应与 PCS 和 Ab14-PCS 在体内的差异菌群相关性不高。拟杆菌属 (*Bacteroides*) 产生的 FAD 依赖的去甲基酶<sup>[15]</sup>、CYP450<sup>[17]</sup>、硫酸转移酶<sup>[18-19]</sup>和 β-葡萄糖醛酸酶<sup>[20-21]</sup>分别参与差异最大的代谢反应，分别为去甲基化、去羟基化、硫酸化和水解反应 (图 14)。假单胞菌门 (*Pseudomonadota*) 涉及调控氧化反应的相关酶 NADPH 氧化酶 (NOX)<sup>[22]</sup>，其在 DSS 给药组中相对丰度升高，提示炎症状态下，自身氧化反应能力增加，而 PCS 可以降低这种现象。

#### 4 讨论

近年来，肠道菌群与药物的互作研究揭示了“药物-菌群”双向调控影响药效的复杂性。课题组研究一方面揭示药物可直接重塑菌群结构，进而改善 UC；另一方面，菌群作为“隐形代谢器官”可通过代谢酶转化药物结构，改变其体内暴露与活性，构成“菌群-药物代谢-药效”的级联调控网络。



A-文献调研菌群-酶-代谢反应；B-PCS 菌群-酶-代谢反应。

A-microbiota-enzyme-metabolism interactions based on literature research; B-microbiota-enzyme-metabolism interactions derived from PCS data.

图 16 PCS 代谢反应-代谢酶-肠道菌群关系图

Fig. 16 PCS metabolic response-metabolic enzyme-gut microbiota relationship diagram

#### 4.1 从药物影响肠道菌群探讨 PCS 发挥抗 UC 作用

肠道菌群失调是 UC 发病的核心机制之一，其特征包括菌群多样性降低、F/B 比值升高及促炎菌丰度增加等<sup>[23]</sup>。本研究发现，DSS 诱导的模型组和 Ab14 组肠道菌群多样性显著降低，F/B 比值升高，

且 *Pseudomonadota* 丰度增加，*Ligilactobacillus* 及 *Bacteroides* 丰度降低，与既往研究中 UC 患者肠道菌群特征一致<sup>[24]</sup>。*Pseudomonadota* 作为条件致病菌，可通过分泌内毒素 (LPS) 激活 TLR4/NF-κB 通路加剧肠道炎症<sup>[25]</sup>；而 *Ligilactobacillus* 通过产生短链脂肪酸 (SCFAs)、增强肠道屏障功能发挥抗炎

作用<sup>[26]</sup>。PCS 干预后, UC 大鼠肠道菌群多样性显著恢复, F/B 比值降低, Pseudomonadota 被抑制, *Ligilactobacillus* 丰度升高, 提示 PCS 可通过回调菌群结构改善肠道微生态失衡发挥抗 UC 作用。

研究表明, PCS ig 给药 7 d 即可显著提高大鼠肠道阿克曼菌 (*Akkermansia*) 等有益菌的丰度, 同时降低脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 等促炎菌的比例<sup>[9]</sup>; PCS 可逆转结肠炎导致的 *Lactobacillus* 减少, 使  $\alpha$  多样性明显回升, 并伴随丁酸、丙酸等 SCFAs 含量升高<sup>[27]</sup>。这些结果与本研究观察到的 PCS 回调 *Ligilactobacillus*、抑制 Pseudomonadota 并恢复 F/B 比值的现象相互印证。

值得注意的是, PCS 还下调了 *Blautia* 的丰度。*Blautia* 在 UC 患者中多呈现富集趋势, 其过度增殖可能破坏黏液层完整性, 抗生素处理 UC 大鼠结肠组织损伤较未经抗生素处理 UC 大鼠显著加重, 故 PCS 对 *Blautia* 的抑制可能是其保护肠道屏障的另一重要机制。

#### 4.2 从肠道菌群影响药物代谢探讨 PCS 发挥抗 UC 作用

药物代谢是决定药效的核心环节<sup>[28]</sup>, 而肠道菌群作为“隐形代谢器官”, 可通过水解、氧化、还原等反应转化药物结构, 影响其活性、毒性及排泄<sup>[29]</sup>。本研究共鉴定 PCS 的 77 种代谢产物, 涉及糖苷化、水解、羟基化等 9 类反应, 其中抗生素处理组 (Ab14-PCS) 的糖苷化、水解、羟基化等产物显著减少, 提示肠道菌群是 PCS 代谢的主要参与者。根据过往中药研究表明<sup>[30-31]</sup>, PCS 原型可能通过肠道菌群分泌的  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶水解为苷元, 进而发挥抗炎活性。而硫酸化反应则可能参与 PCS 代谢产物的解毒与排泄<sup>[32]</sup>: 葡萄糖醛酸转移酶催化的糖苷化可增加产物水溶性, 促进肾脏排泄<sup>[33]</sup>。此外, 去甲基化和羟基化反应可能通过改变 PCS 分子极性或引入活性基团增强其抗炎作用<sup>[34]</sup>。值得注意的是, Ab14-PCS 组与 PCS 组的代谢产物差异提示, 抗生素处理 14 d 后菌群代谢功能减弱<sup>[35]</sup>, PCS 的活性代谢产物生成减少, 可能削弱其抗 UC 疗效。这一结果支持“肠道菌群-药物代谢-药效”的级联调控关系, 即菌群通过代谢转化影响 PCS 的体内暴露与活性。

*Ruminococcus*、*Bacteroides* 和 *Enterobacter* 与全部代谢反应类型均呈显著相关, 而氧化反应与菌群变化相关性较弱。这一结果提示, *Ruminococcus*

和 *Bacteroides* 作为肠道共生菌, 可分泌多种代谢酶参与药物转化<sup>[36]</sup>; *Enterobacter* 虽为条件致病菌, 但其在 UC 状态下的丰度变化可能间接影响菌群代谢网络的平衡<sup>[37]</sup>。氧化反应相关性较弱, 可能由于该反应主要由宿主肝脏 CYP450 酶催化<sup>[38]</sup>, 而菌群对 PCS 的氧化代谢贡献较小。其中, *Bacteroides* 与代谢反应的高相关性与其在 UC 中的核心作用一致。既往研究表明, *Bacteroides* 可通过代谢膳食纤维产生 SCFAs、调节免疫细胞分化等方式维持肠道稳态<sup>[39]</sup>, 而本研究进一步提示其可能通过代谢酶系统调控药物活性, 成为 PCS 发挥疗效的关键菌属。

为明确菌群调控代谢的分子机制, 本研究构建了“肠道菌群-代谢酶-代谢途径”关系图谱, 发现 *Bacteroides* 产生的 4 种关键酶分别介导了差异最显著的代谢反应: FAD 依赖的去甲基酶-参与去甲基化反应, 可能通过去除 PCS 分子中的甲基基团增强其抗炎活性<sup>[18]</sup>; CYP450 酶催化去羟基化反应<sup>[15]</sup>, 调节产物极性以优化肠道吸收; 硫酸转移酶介导硫酸化反应<sup>[19]</sup>, 促进代谢产物排泄;  $\beta$ -葡萄糖醛酸酶驱动水解反应<sup>[20]</sup>, 释放活性苷元。这一图谱揭示了 *Bacteroides* 通过分泌特异性代谢酶, 定向调控 PCS 的去甲基化、去羟基化、硫酸化和水解反应, 进而平衡药物活性与代谢清除。

本研究证实, PCS 可通过恢复 UC 以及抗生素处理 UC 大鼠的肠道菌群多样性和调节 *Bacteroides* 等关键菌属发挥抗 UC 作用; 同时, *Bacteroides* 等关键菌属可通过其分泌的 FAD 依赖的去甲基酶、CYP450 酶等代谢酶调控 PCS 的去甲基化、水解等关键代谢途径, 最终发挥抗 UC 作用。未来研究可进一步通过粪菌移植、噬菌体介导的精准靶向清除等方法验证 *Bacteroides* 及其代谢酶的特异性作用, 并探索 PCS 与菌群代谢产物的协同抗炎机制, 为 UC 的精准治疗提供实验依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes [J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 462-467.
  - [2] 仇琪, 霍亮, 潘月顺, 等. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1605-1608.
- Chou Q, HUO L, PAN Y S, et al. Research progress on

- intestinal flora on the metabolism of active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. CJTCMP, 2022, 37(3): 1605-1608.
- [3] Sousa T, Paterson R, Moore V, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs [J]. Int J Pharm, 2008, 363(1/2): 1-25.
- [4] Haiser H J, Seim K L, Balskus E P, et al. Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics [J]. Gut Microbes, 2014, 5(2): 233-238.
- [5] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria [J]. Nature, 2018, 555(7698): 623-628.
- [6] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis [J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1606-1619.
- [7] 宋厚盼, 陈小娟, 曾梅艳, 等. 白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的分子网络调控机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(10): 1098-1105.
- Song H P, Chen X J, Zeng M Y, et al. Molecular network regulation mechanism of Bai-Tou-Weng-Tang in the treatment of ulcerative colitis [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(10): 1098-1105.
- [8] Li Z X, Song Y G, Xu W Z, et al. Pulsatilla chinensis saponins improve SCFAs regulating GPR43-NLRP3 signaling pathway in the treatment of ulcerative colitis [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 308: 116215.
- [9] 刘亚丽, 周明月, 宋永贵, 等. 白头翁皂苷对大鼠肠道菌群组成及多样性的影响 [J]. 医药导报, 2022, 41(3): 287-292.
- Liu Y L, Zhou M Y, Song Y G, et al. Effects of pulchinosides on the composition and diversity of intestinal flora in rat [J]. Her Med, 2022, 41(3): 287-292.
- [10] Wang J L, Han X, Li J X, et al. Differential analysis of intestinal microbiota and metabolites in mice with dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(43): 6109-6130.
- [11] Liu Y L, Zhou M Y, Yang M, et al. Pulsatilla chinensis saponins ameliorate inflammation and DSS-induced ulcerative colitis in rats by regulating the composition and diversity of intestinal flora [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 728929.
- [12] Yan Y X, Shao M J, Qi Q, et al. Artemisinin analogue SM934 ameliorates DSS-induced mouse ulcerative colitis via suppressing neutrophils and macrophages [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(10): 1633-1644.
- [13] 黎田儿, 罗晶, 李军茂, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 技术的白头翁皂苷 B<sub>7</sub> 在大鼠体内外的代谢产物分析 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(14): 1204-1211.
- Li T E, Luo J, Li J M, et al. Identification of metabolites of Pulsatilla saponin B<sub>7</sub> in rats and *in vitro* by UHPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(14): 1204-1211.
- [14] 刘亚丽, 宋永贵, 魏韶锋, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 在大鼠肠道菌群中的代谢产物 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 72-76.
- Liu Y L, Song Y G, Wei S F, et al. Metabolites analysis of pulchinoside B<sub>3</sub> in rat intestinal flora by UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(23): 72-76.
- [15] Zhou R, Yang H J, Zhu P, et al. Effect of gut microbiota on the pharmacokinetics of nifedipine in spontaneously hypertensive rats [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(8): 2085.
- [16] 李彬春, 吉亚茹, 李艳琴, 等. 多形拟杆菌  $\alpha$ -L-鼠李糖苷酶序列分析与酶学性质 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(4): 391-399.
- Li B C, Ji Y R, Li Y Q, et al. Sequence analysis and characterization of two novel  $\alpha$ -L-rhamnosidases from *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2017, 33(4): 391-399.
- [17] Jiang Y J, Huang Z H, Sun W P, et al. Roseburia intestinalis-derived butyrate alleviates neuropathic pain [J]. Cell Host Microbe, 2025, 33(1): 104-118.e7.
- [18] Eaden J A, Abrams K R, Mayberry J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A Meta-analysis [J]. Gut, 2001, 48(4): 526-535.
- [19] Le H H, Lee M T, Besler K R, et al. Characterization of interactions of dietary cholesterol with the murine and human gut microbiome [J]. Nat Microbiol, 2022, 7(9): 1390-1403.
- [20] Morrill J, Månberger A, Rosengren A, et al.  $\beta$ -Mannanase-catalyzed synthesis of alkyl mannoooligosides [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2018, 102(12): 5149-5163.
- [21] Alvarez B, Canil O F, Low K E, et al. Analysis of chondroitin degradation by components of a *Bacteroides caccae* polysaccharide utilization locus [J]. J Biol Chem, 2025, 301(7): 110354.
- [22] Singh V, Ahlawat S, Mohan H, et al. Balancing reactive oxygen species generation by rebooting gut microbiota [J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(6): 4112-4129.
- [23] Xin X Y, Zhou J, Liu G G, et al. Anti-inflammatory activity of collagen peptide *in vitro* and its effect on improving ulcerative colitis [J]. NPJ Sci Food, 2025, 9(1): 1.
- [24] Tan T Y, Chen Q, Chen P, et al. Zhili decoction ameliorates ulcerative colitis by modulating gut microbiota and related metabolite, and inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1481273.
- [25] Schoeniger A, Fuhrmann H, Schumann J. LPS- or

- Pseudomonas aeruginosa*-mediated activation of the macrophage TLR4 signaling cascade depends on membrane lipid composition [J]. PeerJ, 2016, 4: e1663.
- [26] Li N N, Niu L L, Liu Y, et al. Taking SCFAs produced by *Lactobacillus reuteri* orally reshapes gut microbiota and elicits antitumor responses [J]. J Nanobiotechnol, 2024, 22(1): 241.
- [27] Wu H, Li Y L, Wang Y, et al. Anemoside B4 alleviates ulcerative colitis by attenuating intestinal oxidative stress and NLRP3 inflammasome via activating aryl hydrocarbon receptor through remodeling the gut microbiome and metabolites [J]. Redox Biol, 2025, 85: 103746.
- [28] Shao H, Ren X M, Liu N F, et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide in healthy Chinese Han volunteers [J]. J Clin Pharm Ther, 2010, 35(3): 351-360.
- [29] Jia W, Li H K, Zhao L P, et al. Gut microbiota: A potential new territory for drug targeting [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(2): 123-129.
- [30] Hasegawa H. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: Basic and clinical trials: Metabolic activation of ginsenoside: Deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid [J]. J Pharmacol Sci, 2004, 95(2): 153-157.
- [31] Ku S. Finding and producing probiotic glycosylases for the biocatalysis of ginsenosides: A mini review [J]. Molecules, 2016, 21(5): 645.
- [32] Pan L L, Yang Y, Hui M, et al. Sulfation predominates the pharmacokinetics, metabolism, and excretion of forsythin in humans: Major enzymes and transporters identified [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(2): 311-322.
- [33] Ghiulai R, Mioc M, Racoviceanu R, et al. Structural investigation of betulinic acid plasma metabolites by tandem mass spectrometry [J]. Molecules, 2022, 27(21): 7359.
- [34] Kominsky D J, Keely S, MacManus C F, et al. An endogenously anti-inflammatory role for methylation in mucosal inflammation identified through metabolite profiling [J]. J Immunol, 2011, 186(11): 6505-6514.
- [35] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. Nature, 2015, 528(7581): 262-266.
- [36] Jin J S, Hattori M. Further studies on a human intestinal bacterium *Ruminococcus* sp. END-1 for transformation of plant lignans to mammalian lignans [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(16): 7537-7542.
- [37] Byndloss M X, Olsan E E, Rivera-Chávez F, et al. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion [J]. Science, 2017, 357(6351): 570-575.
- [38] Zanger U M, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141.
- [39] Gal-Mandelbaum N, Carasso S, Kedem A, et al. Dietary carbohydrates alter immune-modulatory functionalities and DNA inversions in *Bacteroides thetaiotaomicron* [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 4938.

[责任编辑 兰新新]