

## 柴胡皂苷类化合物体内代谢途径及其代谢产物的研究进展

宋登鹏<sup>1,2</sup>, 王雪芹<sup>1</sup>, 王永慧<sup>1</sup>, 韩安燕<sup>1</sup>, 赵洋<sup>2</sup>

1. 十堰市太和医院 湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000

**摘要:** 柴胡皂苷是柴胡中具有生物活性的一类五环三萜类齐墩果烷型衍生物, 但因其口服时胃肠道的吸收能力差, 生物利用度极低。主要通过对柴胡皂苷类化合物代谢途径及其相关代谢产物进行综述, 探讨柴胡皂苷类化合物生物利用度低的原因, 并提出柴胡皂苷类化合物发挥药理活性的物质基础可能与其胃肠道转化和催化氧化过程产生的皂苷元结构有关。因此对柴胡皂苷类化合物代谢途径的相关研究, 尤其是胃肠道菌群对其的代谢作用研究, 能够为临床应用提供更为关键的基础性数据, 也具有更为重要的研究价值。

**关键词:** 柴胡皂苷; 肠道菌群; 代谢通路; 相互作用

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1460-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.038

## Research progress on metabolic pathways *in vivo* and their metabolites of saikosaponin

SONG Dengpeng<sup>1,2</sup>, WANG Xueqin<sup>1</sup>, WANG Yonghui<sup>1</sup>, HAN Anyan<sup>1</sup>, ZHAO Yang<sup>2</sup>

1. Shiyan Taihe Hospital Affiliated with Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

**Abstract:** Saikosaponin is a kind of pentacyclic triterpenes oleanolic derivatives with biological activity in *Bupleurum chinense*. However, saikosaponin has very low bioavailability because of its poor absorption ability and unstable structure when taken orally. The metabolic pathways *in vivo* and their the metabolic pathways and related metabolites of saikosaponin are reviewed to make clear the reason of low bioavailability. And it was inferred that the material basis of the pharmacological activity of saikosaponin might be related to the structure of saponins generated through gastrointestinal transformation and catalytic oxidation. Therefore, relevant studies on the metabolic pathways of saponin, especially the study on the metabolic effects of gastrointestinal flora, can provide more critical basic data for clinical application and have more important research value.

**Key words:** saikosaponin; intestinal flora; metabolic pathway; interaction effects

柴胡皂苷是柴胡中具有生物活性的一类皂苷衍生物, 其结构骨架为五环三萜类齐墩果烷型。迄今为止分离得到的柴胡皂苷包括柴胡皂苷(saikosaponin)a、b<sub>1</sub>、d、c、s<sub>1</sub>、b<sub>2</sub>、v、v-1、v-2、1、t、b<sub>3</sub>、f、q-1、q-2及2"-O-乙酰柴胡皂苷a、2"-O-乙酰柴胡皂苷b<sub>2</sub>、3"-O-乙酰柴胡皂苷b<sub>2</sub>、3"-O-乙酰柴胡皂苷d<sup>[1-6]</sup>、6"-O-乙酰柴胡皂苷b<sub>2</sub>和6"-O-乙酰柴胡皂苷d<sup>[7]</sup>等。《中国药典》主要通过考察柴胡皂苷a和d的含量评价中药柴胡的质量。由于柴胡皂苷类化合物具有较强的药理活性, 因此对其研究也较多。其中柴胡皂苷a、c、d的研究较为深入。

现代研究表明柴胡皂苷有解热镇痛、镇定催眠、保肝、抗病毒、抗溃疡抗癌等多种药理活性<sup>[8-11]</sup>。但关于柴胡皂苷溶血作用<sup>[12-13]</sup>、在体内蓄积、导致肝脏过氧化损伤<sup>[14]</sup>的肝毒性报道也日益引起人们的高度重视。此外, 柴胡皂苷类也可通过影响细胞膜转运蛋白的表达及影响代谢酶的活性增加其他药物肝脏分布的作用<sup>[15]</sup>使临床联合应用面临风险。一般来说, 柴胡皂苷在临床治疗应用是非常有限的, 因为柴胡皂苷类化合物口服时胃肠道的吸收能力很差<sup>[16-18]</sup>, 注射应用时又存在明显溶血毒性<sup>[19]</sup>。这些药理活性发挥和毒性作用均与柴胡皂苷的体

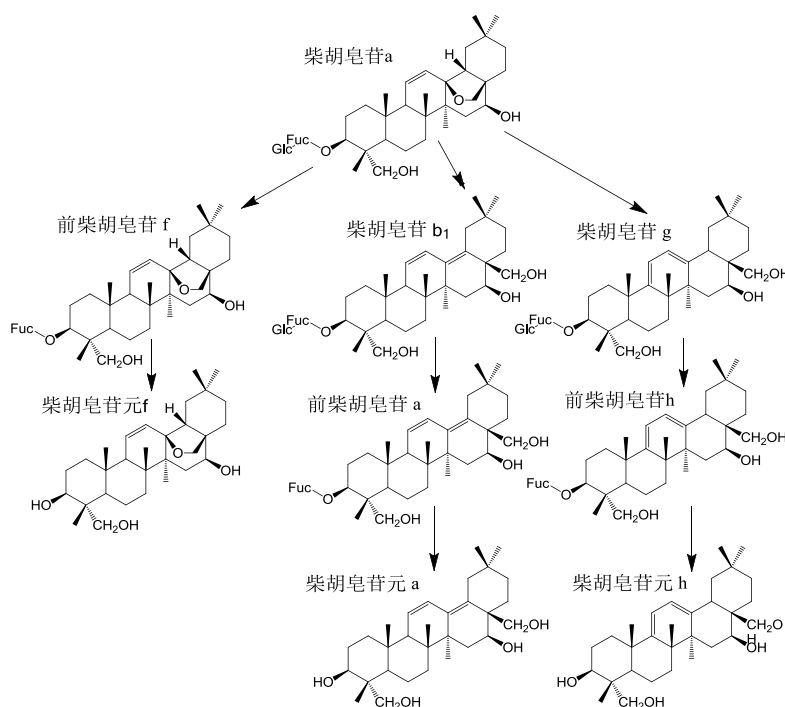
收稿日期: 2019-01-07

第一作者: 宋登鹏, 硕士, 药师, 从事医院药学研究。Tel: (0719)8801364 E-mail: 410439704@qq.com

后 24 h 内柴胡皂苷 a 及其 9 个代谢产物的粪便排泄量, 其中, 柴胡皂苷 a+前柴胡皂苷 f+柴胡皂苷元 f 在大鼠粪便的总转化回收率占口服柴胡皂苷 a 量的 50% 以上, 而柴胡皂苷 b<sub>1</sub>、g 和前柴胡皂苷 a、h 及柴胡皂苷元 a、h 的 24 h 转化回收率均不超过口服量的 1%。

为了更加全面的探索柴胡皂苷a机体内的代谢物转化情况,Liu等<sup>[24]</sup>比较了口服和注射给予柴胡皂苷a后大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中各个代谢物的暴露情况,以此来推断柴胡皂苷a在大鼠机体内的转化过程。研究结果表明柴胡皂苷a大鼠体内代谢途径主要以I相代谢方式进行,主要包括苷元上的脱氢、羟基化、羧化等氧化反应和糖苷键的水解反应。其中注射给予柴胡皂苷a后,大鼠血浆和尿液中仅可检测到柴胡皂苷a及前柴胡皂苷f,胆汁中可检测到柴胡皂苷a、羟基柴胡皂苷a、单氧化柴胡皂苷a和单氧化前柴胡皂苷f,粪便中可检测到柴胡皂苷f及其羧化作用和羟基化衍生物。大鼠口服柴胡皂苷a后血浆中也仅可检测到柴胡皂苷a及前柴胡皂苷f暴露,胆汁中可检测到柴胡皂苷a、前柴胡皂苷f及其单氧化衍生物;尿液中可检测到柴胡皂苷f及其羧化作用和羟基化衍生物,粪便中未检测到羟基柴胡皂苷、单氧化柴胡皂苷a和单氧化前柴胡皂苷f似物。详见表1。对比口服和注射给药后大鼠尿液中代谢产物发现柴胡皂苷元f及其羧化和羟基

Fujiwara 等<sup>[21]</sup>同时比较了大鼠口服柴胡皂苷 a



**Fig. 1** The metabolic pathways of saikosaponin a in gastrointestinal tract

表1 大鼠口服和注射柴胡皂苷a后肠道、胆汁、尿液和粪便中原型及其代谢产物的暴露情况<sup>[24]</sup>

Table 1 Saikosaponin a and its metabolites observed in rat biosamples after oral and iv administration

| 编号 | 代谢物                | 生物样品中的代谢物 |    |    |    |      |    |    |    |
|----|--------------------|-----------|----|----|----|------|----|----|----|
|    |                    | 注射给药      |    |    |    | 口服给药 |    |    |    |
|    |                    | 血浆        | 胆汁 | 尿液 | 粪便 | 血浆   | 胆汁 | 尿液 | 粪便 |
| 0  | 柴胡皂苷a              | +         | +  | +  | -  | +    | +  | +  | +  |
| 1  | 前柴胡皂苷f             | +         | +  | +  | +  | +    | +  | +  | +  |
| 2  | 柴胡皂苷元f             | -         | -  | -  | +  | -    | -  | +  | +  |
| 3  | $\Delta^1$ -柴胡皂苷元f | -         | -  | -  | -  | -    | -  | +  | +  |
| 4  | 3-酮基柴胡皂苷元f         | -         | -  | -  | -  | -    | -  | +  | +  |
| 5  | 羟基柴胡皂苷元f           | -         | -  | -  | +  | -    | -  | -  | +  |
| 6  | 羟基柴胡皂苷元f           | -         | -  | -  | +  | -    | -  | -  | +  |
| 7  | 柴胡皂苷元f-27-羧酸       | -         | -  | -  | +  | -    | -  | +  | +  |
| 8  | 羟基羧基柴胡皂苷元f         | -         | -  | -  | +  | -    | -  | +  | +  |
| 9  | 羟基羧基柴胡皂苷元f         | -         | -  | -  | +  | -    | -  | +  | +  |
| 10 | 羟基柴胡皂苷             | -         | +  | -  | -  | -    | -  | -  | -  |
| 11 | 单氧化柴胡皂苷a           | -         | +  | -  | -  | -    | +  | -  | -  |
| 12 | 单氧化柴胡皂苷a           | -         | +  | -  | -  | -    | -  | -  | -  |
| 13 | 单氧化前柴胡皂苷f          | -         | +  | -  | -  | -    | +  | -  | -  |
| 14 | 单氧化前柴胡皂苷f          | -         | +  | -  | -  | -    | -  | -  | -  |

“+”表示可检测到暴露;“-”表示未检测到暴露

“+” means detectable exposure; “-” means undetectable exposure

化衍生物只有在口服后可以检测到暴露,推测柴胡皂苷元f的羧化和羟基化代谢主要在肠道中发生,而粪便中的柴胡皂苷元f的羧化和羟基化衍生物可能由胆汁排泄的柴胡皂苷a在肠道中代谢生成。

根据以上研究推测口服柴胡皂苷a后机体内代谢途径可能为:柴胡皂苷a在胃液作用下代谢为柴胡皂苷b<sub>1</sub>和柴胡皂苷g<sup>[25]</sup>。柴胡皂苷a也可在肠道菌群水解酶作用下降解为前柴胡皂苷元f和柴胡皂苷元f。经肠吸收的柴胡皂苷a和前柴胡皂苷元f在肝脏的I相代谢作用下生成单氧化柴胡皂苷a和单氧化前柴胡皂苷f类似物,经胆汁排泄到胃肠道,在肠道中经过代谢生成羧化和羟基化的衍生物排出体外。柴胡皂苷元f可以在肠道酶的作用下进一步生成羧化和羟基化,经粪便排出体外。吸收入血的柴胡皂苷a也可经过肝肠循环重新进入肠道内。而体循环中的柴胡皂苷a代谢产物主要以柴胡皂苷元f以及其羧化和羟基化的衍生物形式经尿液排出体外。见图2。

## 2 柴胡皂苷d的代谢

Shimizu等<sup>[20]</sup>同样采用共孵育的方法考察了柴胡皂苷d在大鼠胃液中的转化情况,研究结果表明柴胡皂苷d在大鼠胃液中孵化30 min完全转化为柴胡皂苷b<sub>2</sub>。在厌氧环境大鼠肠道内容物中孵化柴胡

皂苷d,可以得到前柴胡皂苷元g柴胡皂苷元g,而柴胡皂苷b<sub>2</sub>经过肠道菌群代谢可以转化为前柴胡皂苷元d。以上代谢转化过程均与特异性的柴胡皂苷水解-D-糖苷酶和柴胡皂苷水解-D-岩藻糖苷酶(prosaikogenin-hydrolyzing-D-fucosidase)<sup>[26]</sup>参与有关。见图3。而Yu等<sup>[27]</sup>采用大鼠肝微粒体、NADPH与柴胡皂苷d体外共孵育的方式进一步阐释了其体内可能的代谢转化情况,结果表明柴胡皂苷d在大鼠肝脏中代谢途径与柴胡皂苷a类似,主要是I相代谢方式生成脱氢衍生物,羟基化柴胡皂苷d、羟基化前柴胡皂苷d,以及羟基化和羧基化的柴胡皂苷元d。但是有关柴胡皂苷d在体循环内的具体代谢转化及排泄过程未见报道。

## 3 柴胡皂苷c的代谢

Yu等<sup>[28]</sup>分别运用大鼠和人类肠道菌群与柴胡皂苷c共孵育方式证明柴胡皂苷c在两者中的转化途径是相同的,均是柴胡皂苷c经水解酶代谢转化为前柴胡皂苷元e<sub>1</sub>和柴胡皂苷元e<sub>2</sub>,继续水解转化为前柴胡皂苷元e<sub>3</sub>,并最终代谢生成柴胡皂苷元e。见图4。

## 4 讨论

柴胡皂苷类的代谢过程包括胃肠道酶、肠道菌群作用下的水解作用和肝脏代谢酶作用下的I相反

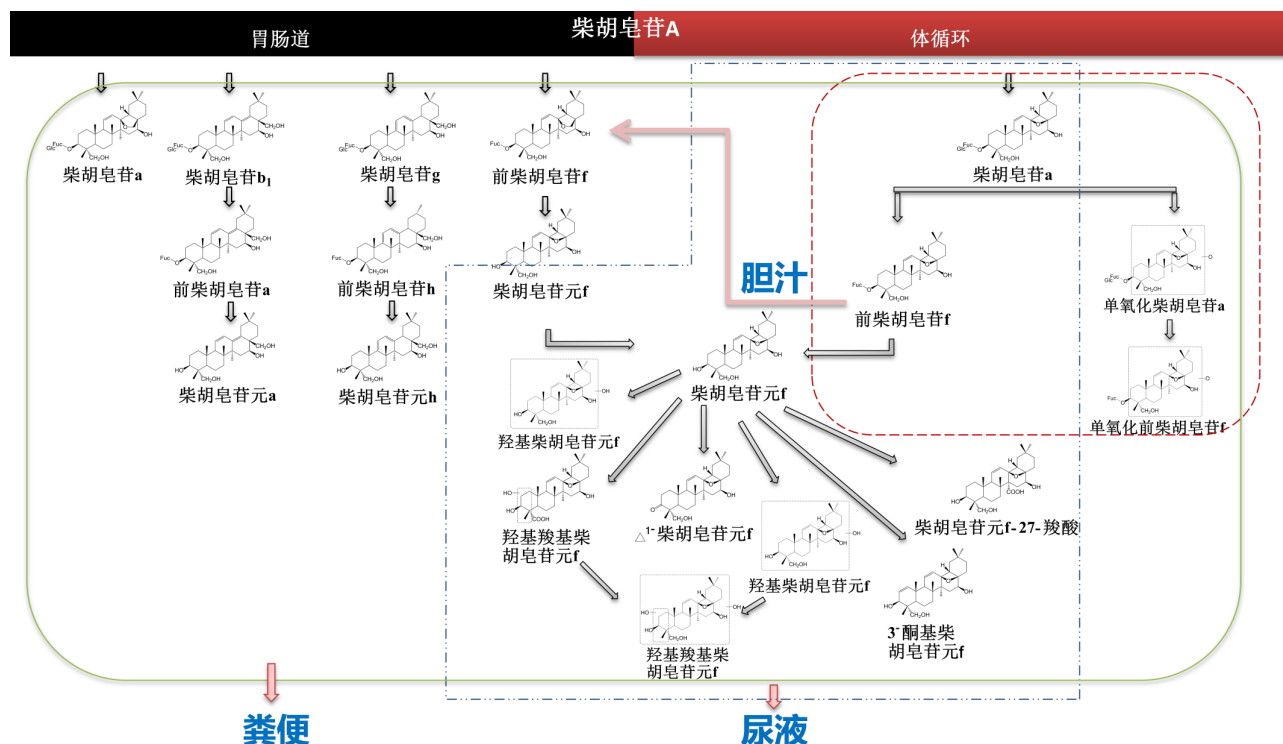


图2 柴胡皂苷a机体内的代谢转化通路

Fig. 2 The disposition pathways of saikosaponin a in rats after oral and iv administration

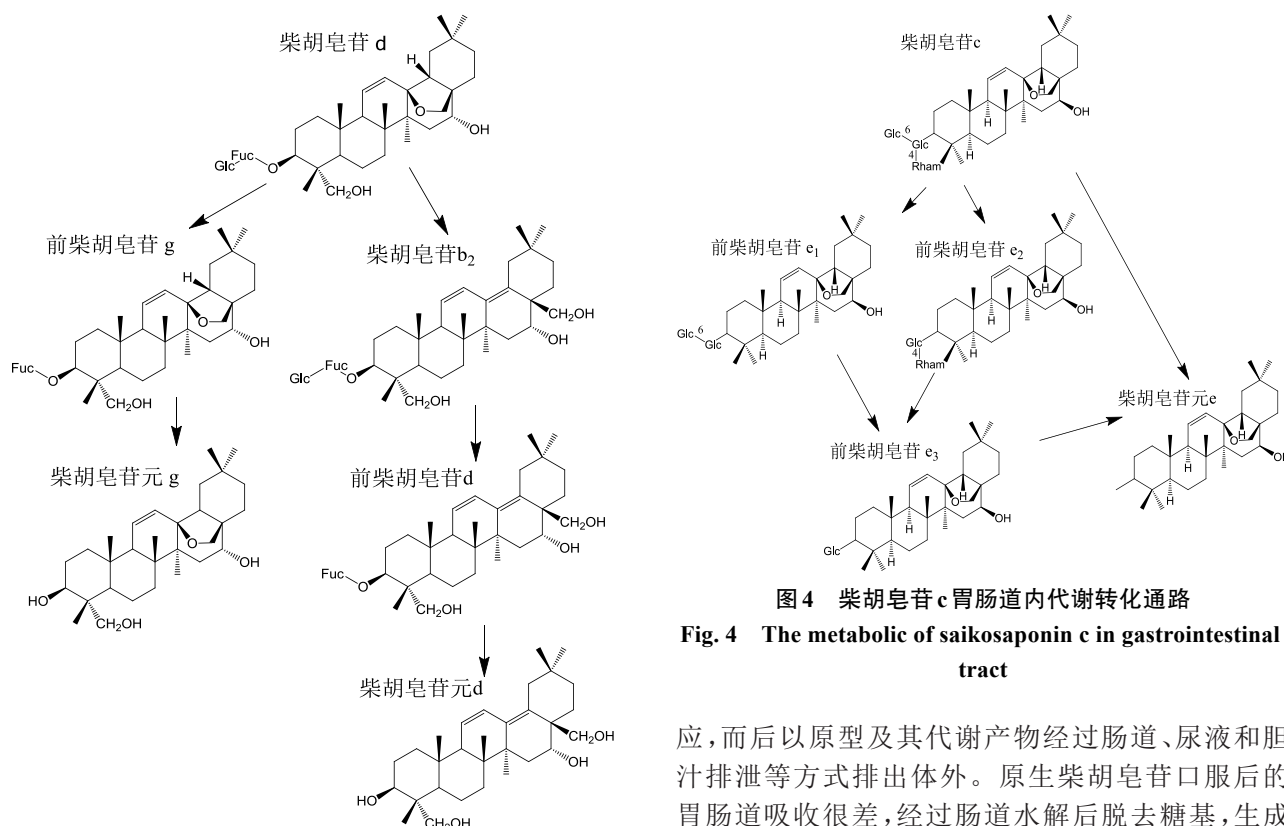


图3 柴胡皂苷d胃肠道内代谢转化通路

Fig. 3 The metabolic of saikosaponin d in gastrointestinal tract

图4 柴胡皂苷c胃肠道内代谢转化通路

Fig. 4 The metabolic of saikosaponin c in gastrointestinal tract

应,而后以原型及其代谢产物经过肠道、尿液和胆汁排泄等方式排出体外。原生柴胡皂苷口服后的胃肠道吸收很差,经过肠道水解后脱去糖基,生成相应的前柴胡皂苷和皂苷元后可以被迅速吸收。其肠道通透性按照柴胡皂苷,前柴胡皂苷元,柴胡皂苷元的顺序依次提高<sup>[12]</sup>。由此可以推断柴胡皂苷发挥药理效应可能也与其分布于机体组织中的代谢

产物有关,而目前对这些物质的生物活性报道未见。

#### 4.1 柴胡皂苷类结构特征与生物膜通透性

分子的结构特征实际上是和分子的通透性和渗透性密切相关的。根据“Lipinski 五规则”<sup>[29]</sup>,柴胡皂苷的五环三萜类齐墩果烷型结构具有较大的分子结构,较大的氢键给体/受体等限制了其口服吸收进入机体循环。刘史佳<sup>[16]</sup>用 Caco-2 单层细胞模型进行柴胡皂苷 a 的细胞摄取和转运实验,研究表明柴胡皂苷 a 是通过被动扩散的方式进行吸收,而胞旁扩散的机制可能是引起其膜通透性极低的原因之一。离体外翻肠囊模型研究了柴胡皂苷 b<sub>1</sub> 及其代谢物的通透性,原生柴胡皂苷口服后的胃肠道吸收很差,经过盲肠内容物代谢水解后可以被迅速吸收<sup>[23]</sup>,柴胡皂苷水解 β-D-糖苷酶在肠道中将柴胡皂苷水解转化为相应的柴胡皂苷元,分子结构降低,肠道通透性提高,生物活性增强,便于吸收发挥效用<sup>[30]</sup>。

#### 4.2 柴胡皂苷类机体内药动及暴露情况

由于柴胡皂苷类的较低的肠道通透性,其机体内代谢物质转化及暴露情况研究引起了研究者的注意。王一飞等<sup>[31]</sup>通过总结比对柴胡皂苷类注射和口服给药后在机体的暴露程度和药动学行为发现:相较于静脉给药,灌胃给药后的柴胡皂苷生物利用度低,消除半衰期延长;相较于给药单体皂苷,多种皂苷联合给药后各单体柴胡皂苷的消除减慢。柴胡皂苷也可通过胆汁、尿液及粪便排泄方式排泄代谢产物,其中口服后的肝肠循环可以延长柴胡皂苷类在机体的暴露时间。Liu 等<sup>[24]</sup>实验表明柴胡皂苷 a 可以在肝脏的 I 相代谢作用下生成单氧化衍生物等,经过胆汁排泄到胃肠道。同时,研究发现柴胡皂苷 a 和柴胡皂苷 d 对 CYP2D6 的酶活性均具有浓度依赖性抑制作用,但无时间依赖性抑制<sup>[32]</sup>。Chen 等<sup>[33]</sup>通过柴胡皂苷与 β-葡萄糖醛酸酶共同孵育 1 h,发现柴胡皂苷 a、b、b<sub>2</sub>、c、d 对 β-葡萄糖醛酸酶活性有促进作用,柴胡皂苷 a 的诱导作用最强。以上研究提示柴胡皂苷类化合物在体内吸收代谢的同时会影响这些药物转运酶和代谢酶的作用,和其他药物合用或长期服用时应注意相互作用,避免产生不良反应。

#### 4.3 柴胡皂苷机体内转化的特异性

人体及动物胃肠道内含有多种肠道菌群及不同的药物代谢酶<sup>[34]</sup>,对药物的吸收代谢起到重要的作用。皂苷类化合物由于其均含有糖苷键,其在口服吸收时易被肠道中的水解酶代谢转化为其苷元。苷元相较于原型具有较小的相对分子质量,脂溶性

增加,更易通过肠道转运进入体循环中。前期实验表明柴胡皂苷 a 在胃肠道代谢转化均与菌群 *Bifidobacterium Saiko-1*、-2 和 *Eubacterium sp. A-44* 生成的特异性的柴胡皂苷水解-D-糖苷酶和柴胡皂苷水解-D-岩藻糖苷酶发挥作用有关。而目前文献均报道了柴胡皂苷的水解和羟基氧化等 I 相反应过程,未见其他转化途径。这可能与柴胡皂苷的连接的糖基团一般不超过 3 个,且糖基团与皂苷元连接位置比较固定有关。

#### 5 展望

因此,柴胡皂苷类药理效应的产生可能并非完全依赖于其原型,也可能与分布于机体组织中的代谢产物有关。口服药物会经过胃肠道的作用,然后吸收进入体内,而有关皂苷元、柴胡皂苷氧化及羧基化衍生物的生物活性和体内药动学研究未见报道。

目前,关于大脑和胃肠道系统微生物之间的“脑-肠-微生物轴”关系的研究越来越多,很多中枢系统的疾病均与肠道菌群的失衡有关<sup>[35-37]</sup>,这些提示肠吸收差的药物亦可能通过肠道代谢过程调节肠道菌群的平衡来达到治疗疾病的目的。柴胡皂苷类在体内的胃肠道转化研究使大家认识到肠道微生物对口服中药药理作用发挥的重要作用,而有关药物肠道代谢转化中对肠道菌群的平衡是否有改变的问题值得进一步研究。柴胡皂苷类物质吸收较差,代谢产物复杂,血中原型成分和其代谢产物暴露较低,增加了研究的难度。而且,由于中药是多成分多组分共同发挥其综合药效作用,孤立的研究单一组分的体内代谢吸收过程并不能真实的反映口服柴胡后体内的真实情况。只有将系统的药代、药动学和药效学研究相结合,明确药物的代谢过程,结合代谢物的生物活性研究及动力学研究,才能阐明柴胡皂苷类化合物发挥疗效的物质基础。

#### 参考文献

- [1] 贾琦,张如益. 柴胡属植物中皂苷化学研究进展 [J]. 药学学报, 1989, 24(12): 961.
- [2] Liu Q X, Liang H, Zhao Y Y, et al. Saikosaponin v-1 from roots of *Bupleurum chinense* DC [J]. J Asian Nat Prod Res, 2001, 3(2): 139-144.
- [3] 梁鸿,赵玉英,白焱晶,等. 柴胡皂甙 v 的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1998, 33(4): 282-285.
- [4] 梁鸿,赵玉英,邱海蕴,等. 北柴胡中新皂甙的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1998, 33(1): 37-41.
- [5] 梁鸿,韩紫岩,赵玉英,等. 新化合物柴胡皂苷 q-1 的结构鉴定 [J]. 植物学报, 2001, 43(2): 198-200.

- [6] 刘沁虹, 谭利, 白焱晶, 等. 柴胡属植物皂苷近10年研究概况 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 7-11.
- [7] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 107-113.
- [8] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 203-212.
- [9] Chang H M, Hay P P. Pharmacology and applications of Chinese Materia Medica [M]. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 967-974.
- [10] Kodama Y, Lv X C, Tsuchiya C, et al. Dual effect of saikogenin D: *in vitro* inhibition of prostaglandin E2 production and elevation of intracellular free  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in C<sub>6</sub> rat glioma cells [J]. Planta Med, 2003, 69(8): 765-767.
- [11] Lee T H, Chang J, Kim B M, et al. Saikosaponin C inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis by suppressing caspase-3 activation and subsequent degradation of focal adhesion kinase in human umbilical vein endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 445(3): 615-621.
- [12] Abe H, Odashima S, Arichi S. The effects of saikosaponins on biological membranes. 2. Changes in electron spin resonance spectra from spin-labelled erythrocyte and erythrocyteghost membranes [J]. Planta Med, 1978, 34(3): 287-290.
- [13] Nose M, Amagaya S, Ogihara Y. Effects of saikosaponin metabolites on the hemolysis of red blood cells and their adsorbability on the cell membrane [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(12): 3306-3310.
- [14] 吕丽莉, 黄伟, 孙蓉, 等. 柴胡总皂苷粗提取物对大鼠肝毒性损伤作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(4): 202-205.
- [15] 王雪芹, 赵洋, 汪新体, 等. 醋炙柴胡的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2017, 41(1): 163-168.
- [16] 刘史佳, 居文政. 柴胡皂苷a的药代动力学及药物相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [17] Chen Y, Wang J, Yuan L, et al. Interaction of the main components from the traditional Chinese drug pair Chaihu-Shaoyao based on rat intestinal absorption [J]. Molecules, 2011, 16(11): 9600-9610.
- [18] Xu L, Song R, Tian J X, et al. Analysis of saikosaponins in rat plasma by anionic adducts-based liquid chromatography tandem mass spectrometry method [J]. Biomed Chromatogr, 2012, 26(7): 808-815.
- [19] 张国松, 传华, 罗晓健, 等. 柴胡总皂苷提取物体外溶血作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 166-169.
- [20] Shimizu K, Amagaya S, Ogihara Y. Structural transformation of saikosaponins by gastric juice and intestinal flora [J]. J Pharmacobiodyn, 1985, 8(9): 718-725.
- [21] Fujiwara K, Ogihara Y. Pharmacological effects of oral saikosaponin may differ depending on conditions of the gastrointestinal tract [J]. Life Sci, 1986, 39(4): 297-301.
- [22] Kida H, Akao T, Meselhy R M, et al. Enzyme responsible for the metabolism of saikosaponins from Eubacterium sp. A-44, a human intestinal anaerobe [J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(12): 1274-1278.
- [23] Kida H, Akao T, Meselhy M R, et al. Metabolism and pharmacokinetics of orally administered saikosaponin b<sub>1</sub> in conventional, germ-free and Eubacterium sp. A-44-infected gnotobiotic rats [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(6): 588-593.
- [24] Liu G Q, Tian Y, Li G, et al. Metabolism of saikosaponin a in rats: diverse oxidations on the glycone moiety in liver and intestine in addition to hydrolysis of glycosidic bonds [J]. Drug Metab Dispos, 2013, 41(3): 622-633.
- [25] 于蓓蓓, 王亮, 尹利顺, 等. 基于HPLC-DAD-MSn的柴胡皂苷A的体外生物转化研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 333-338.
- [26] Meselhy R M. Human intestinal bacteria responsible for the metabolism of saikosaponins [J]. J Tradition Med, 2000, 17(1): 1-11.
- [27] Yu P, Qiu H C, Wang M, et al. *In vitro* metabolism study of saikosaponin d and its derivatives in rat liver microsomes [J]. Xenobiotica, 2017, 47(1): 11-19.
- [28] Yu K, Jang I S, Kang K H, et al. Metabolism of saikosaponin c and naringin by human intestinal bacteria [J]. Arch Pharm Res, 1997, 20(5): 420-424.
- [29] Christopher A L, Franco L, Beryl W D, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46(1): 3-26.
- [30] 严梅桢. 人肠道菌对柴胡皂苷的代谢 [J]. 国外医学·中医中药分册, 2001, 23(3): 156-158.
- [31] 王一飞, 郝琨, 王广基, 等. 柴胡皂苷类物质体内代谢研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(16): 2621-2624.
- [32] 郭延奎. CYP2D6介导的柴胡皂苷与氯苯那敏在大鼠体内、体外相互作用研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [33] Chen X Z, Yu T Y, Chen Z X, et al. Effect of saikosaponins and extracts of vinegar-baked Bupleuri Radix on the activity of  $\beta$ -glucuronidase [J]. Xenobiotica, 2014, 44(9): 785-791.
- [34] 韩国柱. 药物在肠道的代谢及其对药物作用的影响 [J]. 药学通报, 1985, 20(5): 294-296.
- [35] 黄艳, 高凌. 肠道微生物在脑肠轴及相关疾病中的作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(34): 3032-3037.
- [36] Elaine Y, Hsiao S W, McBride S H, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders [J]. Cell, 2013, 155(7): 1451-1463.
- [37] Pyndt J B, Krych L, Pedersen T B, et al. Investigating the long-term effect of subchronic phencyclidine-treatment on novel object recognition and the association between the gut microbiota and behavior in the animal model of schizophrenia [J]. Physiol Behav, 2015, 141: 32-39.