

肠道微生态与中药有效成分代谢的相互作用

陶金华, 狄留庆*, 单进军, 毕肖林, 赵晓莉

(南京中医药大学, 江苏 南京 210046)

摘要: 肠道微生态与中药有效成分的代谢之间的研究已经被国内外许多学者所关注, 对其研究已得到创新性进展。综述甘草、芦荟、番泻叶以及芍药等几种中药有效成分在肠道菌群影响下的代谢过程和机制, 并阐述了中药对肠道微生物生态系统的平衡、调理等作用的研究现状。

关键词: 肠道菌群; 中药有效成分; 代谢

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)12-1902-03

Interaction of intestinal microecology and internal metabolism of effective ingredients from Chinese materia medica

TAO Jin-hua, DI Liu-qing, SHAN Jin-jun, BI Xiao-lin, ZHAO Xiao-li

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Key words: intestinal flora; effective ingredients from Chinese materia medica; metabolism

肠道菌群与中药有效成分体内代谢的相互关系, 早在 20 世纪 80 年代起, 日本富山医科药科大学著名专家小橋恭一、赤尾光昭等就进行了大量的科学研究, 并取得了一些创新性的后果。后来, 世界上许多国家都对此展开了深入研究。中药有效成分的肠道代谢处置以及中药对维持肠道微生物生态系统的平衡, 两者之间有理论上的互通性, 在治疗疾病过程中也相互作用, 两者之间的关系已经成为国际上医药研究的热点。本文综述甘草、芦荟、番泻叶以及芍药等几种中药有效成分在肠道菌群影响下的代谢过程和机制, 并对中药活性组分对肠道微生态的影响进行探讨。

1 肠道微生态系统

人体肠道中寄居着大量的微生物, 主要包括 100 多种 100 兆以上的细菌, 其中拟杆菌 (*Bacteroidaceae* Pribram)、消化链球菌 (*Peptostreptococcus* Kluver & Van Niel)、螺菌 (*Spirillaceae* Migula) 等专性厌氧菌、乳酸菌及双歧杆菌占优势^[1]。常见的益生菌制剂就是乳酸菌、双歧杆菌、芽孢杆菌、嗜热链球菌等几大类益生菌种的单一或者复合加工而成。肠道菌群与人体相互依存, 构成了肠道的微生态系统^[2]。肠道菌群在其生长代谢过程中会产生许多酶, 参与很多的机体反应, 其中包括参与外来异物 (如药物) 的代谢。

肠道菌群能产生大量酶系, 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、蛋白酶、各种碳水化合物酶等, 能对植物中的多种成分进行代谢处置。一般来说, 不同的细菌产生不同的代谢酶, 分别对不同的药物进行代谢。如配糖体在水解酶的作用下生成配

基; 偶氮染料和硝基衍生物在偶氮还原酶的作用下被还原成氨基衍生物等。肠道微生物不仅可以产生多种代谢酶, 而且还可以为宿主提供多种维生素、氨基酸、泛酸、烟酸、脂类等物质。肠道菌群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^[3,4]。当然, 肠道菌群除了产生对宿主有益的代谢酶以外, 还会产生一些对宿主有害的酶, 这些酶主要通过对药物代谢以后, 使药物产生对机体有毒的物质而危害宿主健康。

2 肠道菌群对中药有效成分肠道代谢及其生物活性的影响

2.1 肠道代谢产生生物活性代谢产物: 近年来, 国内外许多研究者对肠道菌群影响中药有效成分代谢进行了大量的研究。结果显示, 肠道菌群主要作用于苷类等化合物的代谢, 并以水解和还原反应为主^[5]。也有报道肠道菌群 (如乳酸菌类) 经基因转化以后能显著增强蛋白质类 (如 β -内酰胺酶) 药物的口服生物利用度^[6]。大多数中药常以口服给药方式, 最终都会到达胃肠道, 多数的中药有效成分都含有水溶性的糖类, 以葡萄糖苷形式存在, 这些化合物在肠内难以吸收, 生物利用度低, 在肠内滞留时间较长, 容易受到肠内菌群的作用。因此, 它们以原形物显示药理活性的可能性较小, 经肠代谢后被水解, 生成苷元而发挥其药理作用。这类中药成分被认为是“天然前体药物”^[7,8] 例如含有葡萄糖苷的中药甘草、芦荟、番泻叶、芍药等都是经过肠道菌群代谢而发挥药效。

2.1.1 对甘草酸 (甘草甜素) 的代谢: 近年来的研究报道表明, 豆科植物甘草具有中枢性镇咳祛痰、抗菌抗病毒以及防治肝损伤等作用^[9,10]。其主要成分之一甘草酸由两分子葡萄

收稿日期: 2008-05-22

基金项目: 国家教育部重点研究项目 (208501); 江苏省中医药局项目 (HZ07069); 江苏省普通高校毕业生科研创新计划 (2007238); 南京中医药大学科技创新团队支持计划

作者简介: 陶金华 (1984—), 女, 南京中医药大学 2007 级中药药理学硕士研究生。 E-mail: taojinhua2000@163.com

* 通讯作者 狄留庆 Tel: (025) 86798226 E-mail: diliuqing928@163.com

糖醛酸结合的葡萄糖苷。甘草本身并不能被机体吸收,在肠道菌群作用下,分解为甘草次酸,被机体吸收而显现其药理活性。实验证实,人体肠道中的专性厌氧菌拟杆菌可以将甘草酸或其一种中间代谢产物单糖甘草皂苷转化为甘草次酸,而产生药理活性^[11],而分解甘草酸的酶正是肠道菌产生的 β -葡萄糖醛酸酶和 3β -羟甾脱氢酶。甘草酸静脉注射后,在血浆中呈现一定的剂量依赖关系,检测不到甘草次酸。但是,胆管造瘘后的大鼠模型,血浆中的甘草酸量不断下降,并检测到甘草次酸,说明甘草酸在肠道中转变为甘草次酸,又通过肝肠循环进入血液^[12]。普通和无菌大鼠都以甘草酸,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^[13]。由上述实验证实,甘草酸无论是静脉注射还是口服,都要经过肠道菌群代谢为甘草次酸才能被机体吸收而产生药效。

2.1.2 对芦荟苷和番泻苷泻下作用的影响:芦荟和番泻叶的主要成分分别是芦荟苷和番泻苷,它们是芦荟和番泻叶致泻作用的前体药物^[8,14]。中药大黄和番泻叶中都含有番泻苷,属于蒽酮苷类化合物,其本身无泻下作用,在机体内生物利用度很低,只有经肠道菌群作用后,生成苷元才显现生物活性。小桥恭一等^[15]从人粪便中分离出多种番泻苷的代谢菌,其中 *Bifidobacterium sp.* SEN 可以将番泻苷转化为番泻苷元,其代谢物中大黄酸蒽酮(rheinanthrone)的致泻作用最强。中药芦荟中可以分离出大量的芦荟大黄素苷,一种属于蒽酮骨架的葡萄糖苷,其本身也没有泻下作用,在人体肠道菌群的作用下,可以代谢为芦荟大黄酸蒽酮(aloe-emodin anthrone)。此外,小桥恭一等^[15]还从人粪便中分离出一种代谢菌 *Eubacterium sp.* BAR,可以水解芦荟大黄素苷,将其裂解为芦荟大黄酸蒽酮。实验中对普通和感染 BAR 菌株的悉生大鼠的代谢情况进行比较,发现普通大鼠未产生腹泻现象,而悉生大鼠则产生严重的腹泻现象。而以上菌群主要通过它们分泌的特异性 β -葡萄糖醛酸酶来实现对芦荟苷以及番泻苷等化合物的代谢。

2.1.3 对芍药苷的代谢:芍药的有效成分芍药苷具有抗血小板聚集、抗炎、保护缺血脑组织、降低血液黏度、扩张血管、改善微循环等多种作用^[16]。芍药苷经肠道菌群作用后产生4种新的代谢产物,主要成分为芍药盐酸硫酸(paeoni-metabolin)。由粪便中分离出的多个菌株中发现厌氧消化链球菌、短乳杆菌对其代谢较强。芍药中的白花素(albiflorin)成分亦经肠道菌群代谢。在普通和无菌大鼠的对照实验中发现,口服芍药苷后,普通大鼠体内检测发现芍药苷在肠壁、肝脏和肺中代谢很少,生物利用度也较低,而主要是被肠道菌群所代谢,代谢产物被肠道吸收,而无菌大鼠体内的芍药苷并没有减少^[17,18]。

胡渝慧^[19]等在观察芍药苷在大鼠粪便中的降解特征以及影响因素的实验中,选择芍药苷样品的水溶液、赤芍水煎液、丹参加赤芍的水煎液以及冠心Ⅰ号的水煎液,分别与大鼠新鲜粪便在无氧条件下培养,不同时间采样测定。芍药苷不同组方与小鼠粪便共同培养后约在1h后出现降解,降解

启动时间、降解速率、降解的方式随着芍药苷组方的不同而有所差异。结果显示,大多数情况下,肠道菌群对芍药苷的降解符合一级动力学过程,但是冠心Ⅰ号组中芍药苷的降解更接近于零级动力学过程。

2.2 肠道代谢产生毒性代谢产物:肠道菌群对中药代谢的积极作用,已经被学者广泛研究。但是,菌群对某些中药毒性作用的产生有时也会存在一些推动效应,这方面的研究目前还不是成熟。

传统中药中有“以毒攻毒”之说,常用有毒药物治疗顽固疾病,国内外也有很多诸如用苦杏仁治疗癌症的报道。苦杏仁的有效成分主要是苦杏仁苷,一种生氰配糖体,口服以后一般会出現明显的毒性反应。然而动物实验发现,动物口服苦杏仁苷有很强的毒性,但非经口给药或给予伪无菌动物(口服抗生素抑制肠道菌群)和无菌动物口服苦杏仁苷,则不产生毒性反应。小鼠口服500 mg/kg 苦杏仁苷,80%死亡,相对剂量静脉注射给药,全部存活。以上实验说明肠道菌群的代谢是苦杏仁苷引起毒性反应的关键环节,而水解苦杏仁苷的正是肠道菌群产生的 β -葡萄糖苷酶^[20]。

3 中药活性组方群对肠道微生态的影响

3.1 维持肠道微生态平衡的重要性:汉代哲学家王充在《论衡》中写道:“欲得长生,肠中表;欲得不死,肠中无滓。”人体肠道是一个极其复杂的微生态系统,肠道共栖菌一方面参与肠道的感觉运动功能,另一方面通过肠道运动清除肠腔内多余的细菌来控制肠道微生态,很多证据表明这种双向作用的改变是多种肠道疾病的发病机制。早先在无菌小鼠的研究中观察到由于正常菌群的缺失出现肠道大体形态学异常和肠道动力异常;滥用抗生素常常导致肠道菌群失调。很多疾病的发生与肠道菌群失调密切相关。同时,肠道菌群失调同样会影响药物体内过程及其生物效应。因此维持体内微生态平衡对人类健康具有极其重要的作用。

3.2 中药活性组方群对肠道微生态的调理以及对肠道菌群数量和菌群种类的影响:中药多成分体系中,除含有大量活性成分外,还含有蛋白质、多糖、脂类、微量元素、维生素等营养成分,对肠道微生态系统的平衡具有很好的保护作用,能在一定程度上调整肠道菌群失调。研究表明,中药调整肠道菌群失调机制可能与正常菌群代谢产物挥发性脂肪酸增多有关^[3,21]。但是,同样有诸多实验研究证明,中药对于肠道菌群的数量和种类也有一定的影响。任光友^[22]等用四君子汤调整大黄灌胃制造的小鼠肠道菌群失调模型时发现,四君子汤对双歧杆菌和乳酸杆菌具有明显的增菌作用。石学魁等^[23]用黄连水煎剂调节抗生素性小鼠肠道菌群失调,小鼠肠道链球菌、肠杆菌、乳杆菌、双歧杆菌等4种有益的数量均增加并恢复正常。菊粉,一种多功能性多聚糖,是目前研究所发现的一种可溶性膳食纤维,是体内双歧杆菌及乳酸菌增强因子,具有重要生理功能。Veereman^[24]在研究中证实,菊粉和低聚果糖一起加入幼儿营养配方中能显著增强机体肠道内双歧杆菌和乳酸菌的数量,而降低梭菌属的数量。另有动物实验表明,菊粉和低聚果糖能通过增加肠道益生菌而提高

机体免疫功能,尤其是增强婴幼儿和疾病患者的抗病能力^[25]。而国外也有研究报道,山药虽然不能直接增加肠道菌群的数量,但却能够诱导肠道细菌向有益菌群的转化^[26]。

4 展望

尽管肠道微生态系统与中药有效成分的代谢之间的相互关系已经被国内外很多学者所研究,但是,研究程度还有待进一步的深入。

4.1 中药不同类型活性成分群的肠道菌群代谢规律有待深入研究;对于中药有效成分肠道代谢处置的研究重点,目前还只是以含苷类药物被肠内菌群的代谢为主,肠道菌群对中药其他类型的有效成分是否有影响,以及其影响机制,中药成分在经肠道处置后由有效、无效以及毒效之间的转化是如何实现的,菌群所分泌的哪些具体的酶参与到哪些具体的成分代谢中以及其作用规律还有待进一步的深入研究。另外,对于有毒中药在肠道内的代谢过程和作用规律的研究,目前还知之甚少。因此,只有彻底研究清楚肠道微生态系统对中药有效成分代谢的具体机制和规律,才有助于中药药动学的深入研究,为中药临床合理使用和中药新剂型的研究开发提供有效基础。

4.2 中药活性成分群对肠道菌群的影响有待深入研究与探讨;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。国内外许多的研究报道均显示,多种中药有效成分可以增加肠道益生菌(如乳酸菌、双歧杆菌等)的数量和种类,在维持机体微生态环境的平衡中起到了关键作用。但是,对于中药如何作用于肠道微生态系统及其作用规律还有待进一步研究与探讨。目前基于肠道微生态与宿主之间互惠共生的分子机制,市场上已经出现了很多种微生态制剂和中药保健医疗制剂,用于预防和治疗疾病引起的肠道菌群失调。随着分子生物技术和中药药剂学领域的不断深入,人类将享受到更先进、更优质的医疗保健。

参考文献:

- [1] 康白. 微生物生态学[M]. 大连:大连出版社, 1998.
- [2] 光岡知足. 現代人になオリコ不可欠糖[M]. 東京:株式会社コスその本, 1995.
- [3] 赵玲, 李英伦, 王讯中. 中草药与肠道微生态系的相互影响[J]. 兽药与饲料添加剂, 2003(8): 24-26.
- [4] 孙艳, 李雪松, 殷素兰. 肠道内微生态环境驱动器草药体内代谢的影响[J]. 中草药, 2001, 32(4): 375-377.
- [5] 小橋恭一. 腸内フローラによる薬物代謝[J]. 微生物, 1982, 1(4): 26-31.
- [6] Kaushal G, Shao J. Oral delivery of beta-lactamase by *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* transformed with Plasmid SS80[J]. *Int J Pharm*, 2006, 312(1-2): 90-95.
- [7] 赤尾光昭. 腸内菌叢素による生薬成分の代謝と活化[J]. 和汉医药学会志, 1992, 9(1): 1.
- [8] 左凤, 亚梅桢, 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): 568-616.
- [9] Puodziuniene G, Janulis V, Milasius A, et al. Development of cough-relieving herbal teas[J]. *Medicina* (Kaunas), 2005, 41(6): 500-505.
- [10] Achliya G, Wadodkar S G. Evaluation of hepatoprotective effect of Amalkadi Ghrita against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 90(2-3): 229-232.
- [11] Ishida S, Sakiya Y, Ichikawa T, et al. Pharmacokinetics of glycyrrhetic acid, a major metabolite of glycyrrhizin in rats[J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(9): 2509.
- [12] Akao T, Hayashi T, Kobashi K, et al. Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18β-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46(2): 135.
- [13] Yang L, Akao T, Kobashi K, et al. Purification and characterization of a novel sennoside-hydrolyzing beta-glucosidase from *Bifidobacterium* sp. strain SEN, a human intestinal anaerobe[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(5): 705.
- [14] 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 emodin anthron[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(1): 136.
- [15] Dreessen M, Eyssen H, Lemli J. The metabolism of sennosides A and B by the intestinal microflora; *in vitro* and *in vivo* studies on the rat and the mouse[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1981, 33(10): 679.
- [16] Xiao L, Wang Y Z, Liu J, et al. Effects of paeoniflorin on the cerebral infarction, behavioral and cognitive impairments at the chronic stage of transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Life Sci*, 2005, 78(4): 413-420.
- [17] Takeda S, Wakui Y, Mizuhara Y, et al. Gastrointestinal absorption of paeoniflorin in germ-free rats[J]. *J Tradit Med*, 1996, 13(3): 248.
- [18] Takeda S, Lsono T, Wakui Y, et al. *In vivo* assessment of extrahepatic metabolism of paeoniflorin in rats; relevance in intestinal floral metabolism[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1997, 49(1): 35.
- [19] 胡渝慧, 陈文倩. 肠道菌群对冠心Ⅰ号方中芍药苷降解作用的研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(33): 1813-1817.
- [20] Carter J H, McLafferty M A, Goldman P. Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin-induced toxicity[J]. *Biochem Pharmacol*, 1980, 29(3): 301.
- [21] 杨景云. 中药扶正口服液对肠道正常菌群影响的研究[J]. 微生物学杂志, 1999, 19(3): 32-33.
- [22] 任光友, 张贵林, 卢素琳. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. 中成药, 2000, 22(7): 504-507.
- [23] 石学魁, 董艳, 张义举, 等. 黄连水煎剂对小鼠肠道菌群的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2001, 22(1): 10-12.
- [24] Veereman G. Pediatric applications of inulin and oligofructose[J]. *J Nutr*, 2007, 137(11): 2585-2589.
- [25] Seifert S, Watzl Inulin and oligofructose: review of experimental data on immune modulation[J]. *J Nutr*, 2007, 137(11): 2563-2567.
- [26] Jeon J R, Lee J S. Effect of ethanol extract of dried Chinese yam (*Dioscorea batatas*) flour containing dioscin on gastrointestinal function in rat model[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(5): 348-353.