植物天然产物的葡萄糖醛酸苷生物合成的研究进展

陈秉松[1,2]，周　迎[3]，王昭昕[2]，杨雨帆[2]，邱　峰[1*]，颜晓晖[2*]

1. 天津中医药大学中药学院，天津　301617
2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室，天津　301617
3. 天津中医药大学国际学院，天津　301617

摘　要：葡萄糖醛酸化是一类重要的由葡萄糖醛酸转移酶（UDP-glucuronosyltransferase，UGT）催化的II相代谢反应，负责多种体内内源性和外源性物质的清除。葡萄糖醛酸化影响内源或外源性物质在组织中的分布水平，对药物的药效和不良反应有巨大的影响。UGTs 广泛分布于机体的各种组织中，不同亚型之间存在组织差异性和底物特异性。葡萄糖醛酸苷的制备为植物天然产物的药理活性、药动学性质、药物间相互作用等研究提供了基础。综述了植物天然产物酚类、香豆素类、木脂素类、生物碱类、萜类等葡萄糖醛酸苷生物合成的研究进展，为这类化合物的制备和药理活性研究提供参考。

关键词：植物天然产物；葡萄糖醛酸苷；葡萄糖醛酸转移酶；生物合成；多酚类；香豆素类；木脂素类；生物碱类；萜类

中图分类号：R282.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2022)06 - 1875 - 16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.06.032

Research progress on biosynthesis of glucuronides of plant natural products

CHEN Bing-song[1,2], ZHOU Ying[3], WANG Zhao-xin[2], YANG Yu-fan[2], QIU Feng[1], YAN Xiao-hui[2]

1. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
2. State Key Laboratory of Component-based Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. College of International Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Glucuronidation is an important phase II metabolism catalyzed by UDP-glucuronosyltransferases (UGT), which is involved in the clearance of many endogenous and exogenous substances. Glucuronidation influences the tissue distribution of endogenous and exogenous compounds, and has a great impact on the efficacy, toxicity, and side effects of drugs. UGTs are widely distributed in various tissues of the body, featured by various tissue-abundance and substrate-specificity among different isoforms. Preparation of glucuronides for plant natural products provides foundation to evaluate their pharmacological activities, pharmacokinetic properties, and drug interactions. Research progress on biosynthesis of glucuronides of plant natural products such as polyphenols, coumarins, lignans, alkaloids, and terpenoids were summarized in this paper, in order to provide reference for their preparation and pharmacological studies.

Key words: plant natural products; glucuronides; UDP-glucuronosyltransferase; biosynthesis; polyphenols; coumarins; lignans; alkaloids; terpenoids

葡萄糖醛酸化是生物体内通过葡萄糖醛酸转移酶（UDP-glucuronosyltransferase，UGT）催化进行的 II 相代谢反应，在这类反应中，UGT 催化葡萄糖醛酸从尿苷二磷酸葡萄糖醛酸（uridine 5′-diphosphoglucuronic acid，UDPGA）转移到内源性物质（如胆红素、类固醇激素和脂溶性维生素等）和外源性物质（药物、食物、环境毒物等）上生成相应的葡萄糖醛酸苷产物[1]。葡萄糖醛酸化通常导致产物水溶性增强，活性降低，可加快底物分子通过肾脏、胆汁或肠道清除。据统计，葡萄糖醛酸化代谢约占所有药物II相代谢的 35%[2]。因此，葡萄糖醛酸化在维系内源性物质平衡和体内外源性物质的

收稿日期：2021-05-25

基金项目：国家重点研发计划“合成生物学”重点专项（2020YFA0907900）；天津中医药大学研究生科研创新项目（YJSKC-20191021）

作者简介：陈秉松（1995—），男，硕士研究生，研究方向为合成生物学。E-mail: bingsongchen@163.com

***通信作者：**颜晓晖（1979—），男，研究员，博士生导师，研究方向为天然产物的合成生物学。E-mail: yanxh@tjutcm.edu.cn

邱　峰（1967—），男，教授，博士生导师，研究方向为中药及天然药物药效物质。E-mail: fengqiu20070118@163.com

清除中发挥关键调控作用，影响药物在组织中的分布和水平，对药物的药效和不良反应有巨大的影响，UGT 也是机体发育[3-4]和疾病发生[5-7]的重要指标。在葡萄糖醛酸化反应过程中，UGT 催化底物分子的亲核基团进攻葡萄糖醛酸，发生双分子亲核取代反应反应，葡萄糖醛酸中 C_1 位羟基的构象发生翻转，生成 β-*D*-葡萄糖醛酸苷和尿苷二磷酸，通常按照底物中亲核基团的不同，把葡萄糖醛酸化反应分为 *O*-、*N*-、*S*-和 *C*-葡萄糖醛酸化[8]（图 1）。大多数底物分子结合葡萄糖醛酸基团后水溶性增加，药理活性降低，清除率增加，但是一些葡萄糖醛酸代谢产物与底物相比具有更强的活性[9]。如阿片类药物吗啡在 UGT2B7 的催化下可产生吗啡 6-*O*-葡萄糖醛酸苷（morphine-6-glucuronide，M6G）和吗啡 3-*O*-葡萄糖醛酸苷（morphine-3-glucuronide，M3G），研究发现 M6G 的麻醉效果是吗啡的 100 倍，M3G 具有明显的中枢兴奋作用[10]。化合物 methyl 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3-ethylvaleryl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-2-naphthoate（S-8921）是一种肠道顶端钠依赖性胆汁转运蛋白（apical sodium-dependent bile acid transporter，ASBT）抑制剂，体外抑制实验表明其葡萄糖醛酸化代谢物 S-8921G 对人 ASBT 的抑制作用比原型药物强 6000 倍[11]。

UGT 广泛分布在机体的各种组织器官如肝、肾、肠、胃、皮肤、胸腺、脑中，不同 UGT 的表达具有不同的组织特异性，对于内源性和外源性物质也具有不同的底物选择性和位点选择性，导致了体内葡萄糖醛酸化反应的高度复杂性（图 2）。目前研

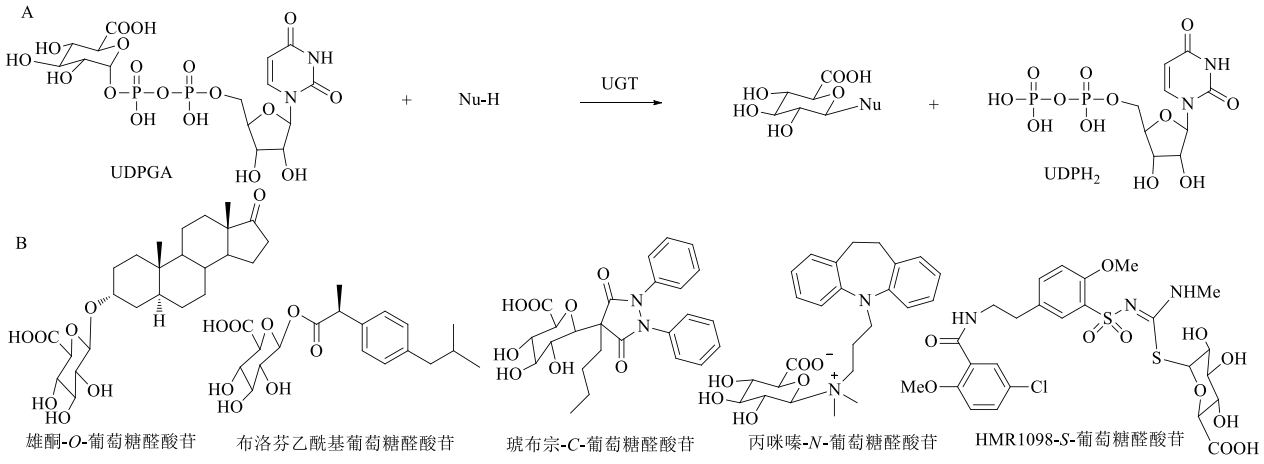


图 1　UGT 介导的葡萄糖醛酸化反应 (A) 及不同类型的葡萄糖醛酸化产物 (B)

Fig. 1　Glucuronidation reaction (A) mediated by UGT and different types of glucuronidation products (B)

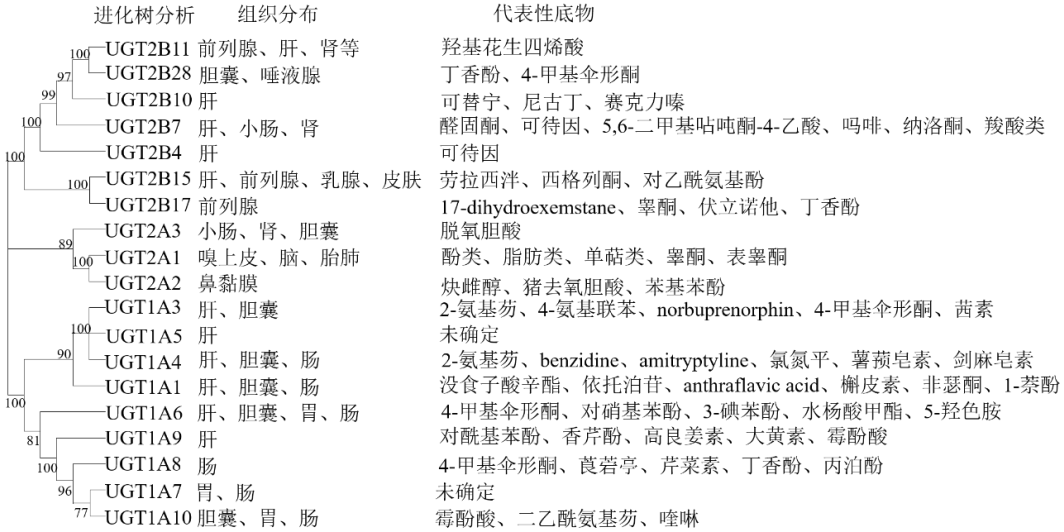


图 2　葡萄糖醛酸转移酶进化树分析、组织分布和代表性底物

Fig. 2　Phylogenetic analysis, tissue distribution and representative substrates of UGTs

究较为广泛的、以 UDPGA 为糖基供体的人源 UGT 可分为 3 个家族（UGT1A、UGT2A 和 UGT2B），包括 19 个亚型（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A5、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2A1、UGT2A2、UGT2A3、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B11、UGT2B15、UGT2B17 和 UGT2B28）[9]。参与药物代谢的主要是 UGT1A 和 UGT2B 2 个家族，对这 2 个家族酶的表达和底物特异性研究也最多。近年来随着对 UGT 在内源和外源物质代谢、生长发育和疾病发生方面的深入研究，特别是因 UGT 基因多态性，相同药物在不同的人群中会产生不同的有效性和毒性[12]，药物研发人员越来越重视药物葡萄糖醛酸化产物的药理活性、成药性和安全性等问题。伍明江等[13]采用超高效液相色谱与四级杆飞行时间质谱联用（UPLC-Q-TOF/MS）技术，从口服桑叶黄酮提取物的大鼠血浆、尿液、粪便、胆汁中分析鉴定了包括葡萄糖醛酸化代谢产物在内的 41 个代谢产物。Zhao 等[14]通过收集给药大鼠的尿液，分离获得 4-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸化根皮素和 6-甲氧基-2-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸化根皮素，但从生物样品中直接提取生物体内的代谢产物，所需生物样品量大，成本高，不利于后续的药理活性研究。虽然可以通过 Koenigs-Knorr 反应利用卤代糖作为葡萄糖醛酸的供体来化学合成葡萄糖醛酸衍生物，但这一反应需要经过多个保护和脱保护步骤，合成效率普遍不高[15-16]。相比之下，利用 UGT 制备葡萄糖醛酸化产物具有反应条件温和、选择性好、合成步骤少、产物后处理容易等优势，越来越受到青睐。本文对植物天然产物葡萄糖醛酸化的催化酶、作用位点、化合物结构及近年来利用 UGT 制备植物天然产物的葡萄糖醛酸化衍生物的研究进展进行综述。

1 葡萄糖醛酸化代谢研究的体外模型

当前常用的研究葡萄糖醛酸化代谢的体外模型主要有原代肝细胞、微粒体和重组 UGT 等[17]。原代肝细胞是与人体肝脏最接近的模型，但其代谢活性在培养过程中会明显减弱，不同批次代谢活性差异大，且因为肝细胞来源短缺、操作复杂，难以广泛应用。微粒体是细胞内膜系统（主要为内质网）的膜结构破碎后形成的囊泡，一般通过组织匀浆、差速离心法制备，制备的微粒体包含了大量的 UGT。因为肝脏、肾脏和肠道是动物代谢外源物质的主要组织，所以肝微粒体、肾微粒体和肠微粒体是最常用的微粒体模型。相对于原代肝细胞，微粒体具有易制备、易操作等优点，但其需要消耗动物资源，而且种属及个体差异会导致批次间的稳定性差，难以实现葡萄糖醛酸化代谢物的规模化制备。重组 UGT 酶是利用 DNA 重组技术将编码 UGT 的基因转入哺乳动物细胞（COS、V79 和 HEK293）、昆虫细胞（Sf9）中，实现其高效、专一表达。目前 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B10、UGT2B17 等人源 UGT 已经实现了以哺乳动物细胞为宿主的商业化重组表达[8]。利用重组 UGT，可以研究不同酶的底物特异性，制备目标化合物的葡萄糖醛酸化衍生物，比较原型药物和衍生物在吸收、分布、代谢、外排等方面的性质差异。重组 UGT 也为研究基因多态性与药物代谢差异性提供了模型[18]。

2 利用体外模型制备植物天然产物的葡萄糖醛酸苷

2.1 酚类化合物的葡萄糖醛酸苷

2.1.1 类黄酮化合物的葡萄糖醛酸苷 类黄酮化合物具有抗氧化、抗炎、抗病毒等多种活性，在植物中主要以糖苷、酯等结合物形式存在，不易被机体吸收。类黄酮摄入后通常先被肠道中的酶及微生物水解成游离形式的苷元，被吸收后在 UGT 的作用下生成葡萄糖醛酸化衍生物，经由胆汁、粪便、尿液等途径排出体外，呈现明显的首关效应。类黄酮化合物的葡萄糖醛酸化反应主要由 UGT1A 家族中的 6 种酶 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10 催化，UGT2B7 和 UGT2B15 也可参与部分类黄酮化合物的代谢[1]。这些 UGT 酶在各个组织中的表达水平不同，对于不同类黄酮底物的选择性也有较大差异，导致体内类黄酮化合物的代谢具有组织特异性。如山柰酚（kaempferol）在大鼠体内存在山柰酚-7-葡萄糖醛酸苷（K-7-G）和山柰酚-3-葡萄糖醛酸苷（K-3-G）2 种代谢产物，在小肠中更多生成 K-3-G，而用大鼠肝微粒体催化山柰酚，主要的代谢产物是 K-7-G[19]。此外，UGT 针对不同类黄酮化合物中酚羟基的葡萄糖醛酸化也存在位点选择性。以木犀草素（luteolin）为例，人源重组 UGT 代谢研究表明其葡萄糖醛酸化代谢主要由 UGT1A9、UGT1A6 和 UGT1A1 催化，其中 UGT1A9 的代谢能力最强，介导其 C_7-OH 和 $C_{3'}$-OH 的葡萄糖醛酸化反应，UGT1A6 介导 C_7-OH 的葡萄糖醛酸结合，而 UGT1A1 可催化木犀草素 $C_{3'}$-*O*-葡

萄糖醛酸苷中 C_7-OH 与葡萄糖醛酸的结合，生成 C_7-OH 和 $C_{3'}$-OH 的双葡萄糖醛酸化产物[20]。由于类黄酮化合物的生物活性主要取决于羟基，特别是游离羟基的数目和位置，因此不同 UGT 对于这类化合物在体内的活性有重要影响。

2.1.2 白藜芦醇及其类似物的葡萄糖醛酸苷 白藜芦醇（resveratrol）及其类似物包括白皮杉醇（piceatannol）、氧化白藜芦醇（oxyresveratrol）、二芳基乙烯（combretastatin）、紫檀芪（pterostilbene）等，具有抗肿瘤、抗氧化和抗心血管疾病等多种活性，但口服后被肝细胞和肠上皮细胞中的 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10 以及磺基转移酶代谢，经由胆汁、尿液等途径清除，导致进入血液循环的白藜芦醇类化合物的原型浓度极低，其生物利用度几乎为零[21]。姜黄素（curcumin）可用于治疗肿瘤、糖尿病、炎症、神经退行性疾病、代谢综合征等，但因极低的口服生物利用度和在生理条件下降解快等缺点，限制了姜黄素的临床开发[22]。UGT1A1、UGT1A8 和 UGT1A10 是主要的姜黄素及去甲氧基姜黄素的酚羟基葡萄糖醛酸化酶，而双去甲氧基姜黄素不易被葡萄糖醛酸化；UGT1A9 可以同时催化姜黄素酚羟基和碳链上醇羟基的葡萄糖醛酸化[23]。大麻酚（cannabinol）是从大麻中分离的一种活性物质，可与免疫细胞表面抑制性 G 蛋白偶联受体 CB1 和 CB2 结合，大麻酚与 CB2 受体的结合与激活能力更强，因此可以发挥 CB2 受体治疗神经病理性疼痛的作用，而不产生 CB1 受体相关的中枢性不良反应，因此受到了广泛的关注[24]。四氢大麻酚（tetrahydrocannabinol，THC）是从大麻中分离的另一种活性物质，与大麻酚相比，它在 C_{6a}-C_{10a} 和 C_7-C_8 间的双键被还原，因此 C 环失去芳香性；利用重组 UGT 对大麻酚和 THC 进行体外催化发现 THC 只有在被转化成大麻酚后才能被 UGT1A9 葡萄糖醛酸化，提示 C 环可能与 UGT1A9 中的芳香氨基酸通过 π-π 重叠效应参与酶与底物的识别。除了 UGT1A9 之外，UGT1A7、UGT1A8、UGT1A10 也能催化大麻酚的葡萄糖醛酸化[25]。THC 的I相代谢产物 THC-OH 和 THC-COOH 能分别被 UGT1A9、UGT1A10 和 UGT1A1、UGT1A3 催化生成葡萄糖醛酸苷，说明I相代谢引入的游离羟基、羧基能影响化合物经由葡萄糖醛酸化途径代谢的能力[25]。辣椒素（capsaicin）是辣椒产生辛辣感的主要成分，具有很好的镇痛和抗炎作用，常用于治疗关节炎、牛皮癣和外周神经炎等，此外辣椒素还能抑制肿瘤细胞增殖、转移及诱导肿瘤细胞凋亡。通过对不同 UGT 亚型与辣椒素的共孵育发现 UGT1A1、UGT1A8、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 和 UGT2B17 均参与辣椒素的葡萄糖醛酸化，而 UGT1A1 和 UGT2B7 是主要的亚型酶[26]。表 1 总结了部分已进行表征的植物来源的酚类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs，葡萄糖醛酸化酚类化合物的化学结构见图 3。

2.2 香豆素类化合物的葡萄糖醛酸苷

香豆素类化合物主要存在于茄科、伞形科、菊科、豆科等植物中，也是许多中药材如白芷、蛇床子、补骨脂、秦皮、前胡、独活等的重要药效成分。除了具有抗炎、抗病毒、抗氧化等活性外，近年来发现许多香豆素类化合物可通过调控细胞周期、诱导细胞凋亡等机制抑制肿瘤细胞的增殖。大部分香豆素类化合物在 C_7 位上连有酚羟基，其他位点如 C_6、C_8 位因为电负性较高，也容易产生含氧取代基或异戊烯基等。葡萄糖醛酸化代谢是香豆素类化合物在体内代谢的主要途径，C_7 位上的羟基是发生葡萄糖醛酸化的主要位点。UGT1A9 是主要催化香豆素类化合物葡萄糖结合反应的酶，此外 UGT1A6、UGT1A1、UGT1A10 等也能催化部分这类化合物的葡萄糖醛酸化，而 UGT2B 家族中各种同工酶均未表现出对香豆素类化合物的催化活性。伞形酮（umbelliferone）和 4-甲基伞形酮（4-methylumbelliferone）常被用作非特异性底物来考察各种 UGT 同工酶的活性[56]。

除了简单结构的香豆素类化合物外，UGT1A 家族的亚型酶也参与如补骨脂定（psoralidin）和蟛蜞菊内酯（wedelolactone）等较为复杂的香豆素类化合物的代谢。补骨脂定经过肝微粒体代谢产生 2 个代谢物补骨脂定-9-*O*-葡萄糖醛酸苷（psoralidin-9-*O*-glucuronide，9-*O*-G）和补骨脂定-3-*O*-葡萄糖醛酸苷（psoralidin-3-*O*-glucuronide，3-*O*-G），UGT1A1、UGT1A7、UGT1A8 和 UGT1A9 负责参与这一代谢过程，而 3-*O*-G 的生成只由 UGT1A9 介导，因此补骨脂定可作为检测 UGT1A9 活性的特异性底物[57]。蟛蜞菊内酯中有 3 个酚羟基，但其 C_5 位羟基是主要的葡萄糖醛酸化位点，这一反应主要由 UGT1A9 和 UGT1A1 介导[58]。香豆素类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs 见表 2，葡萄糖醛酸化香豆素类化合物的化学结构见图 4。

表 1 酚类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs

Table 1 Glucuronidation sites of phenols and related UGTs

编号	化合物名称	UGTs	葡萄糖醛酸化位点	文献
1	木犀草素（luteolin）	1A1, 1A6, 1A9	C_7-OH, $C_{3'}$-OH	20
2	白杨素（chrysin）	1A6	C_7-OH	27
3	芹菜（apigenin）	1A3, 1A9, 1A6, 2B7	C_5-OH, C_7-OH, $C_{4'}$-OH	28
4	千层纸素 A（oroxylin A）	1A9, 1A10	C_7-OH	29
5	黄芩素（baicalein）	1A8, 1A9	C_7-OH	30
6	汉黄芩素（wogonin）	1A3, 1A9, 1A8	C_7-OH	31
7	野黄芩素（scutellarein）	1A9, 1A8, 1A10	C_7-OH	32
8	香叶木素（diosmetin）	1A1, 1A6, 1A8, 1A9, 1A10	C_7-OH, $C_{3'}$-OH	33
9	金圣草黄素（chrysoeriol）	1A1, 1A3, 1A6, 1A8, 1A9, 1A10	C_7-OH, $C_{4'}$-OH	33
10	刺槐素（acacetin）	1A8, 1A9, 1A10	C_5-OH, C_7-OH	34
11	异鼠李素（isorhamnetin）	1A3, 1A9	C_3-OH, C_5-OH, C_7-OH	35
12	山柰酚（kaempferol）	1A3, 1A9	C_3-OH, C_7-OH	19
13	槲皮素（quercetin）	1A3, 1A9	C_3-OH, C_7-OH, $C_{3'}$-OH, $C_{4'}$-OH	36
14	漆黄素（fisetin）	1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9	$C_{4'}$-OH	37
15	橙皮素（hesperetin）	1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9	C_7-OH, $C_{3'}$-OH	38
16	大豆苷元（daidzein）	1A1, 1A3, 1A8, 1A9	C_7-OH, $C_{4'}$-OH	39
17	染料木素（genistein）	1A8, 1A9, 1A10	C_7-OH, $C_{4'}$-OH	40
18	大豆黄素（glycitein）	1A1, 1A8, 1A9	C_7-OH	41
19	芒柄花黄素（formononetin）	1A1, 1A8, 1A9	C_7-OH	42
20	鹰嘴豆芽素 A（biochanin A）	1A1, 1A8, 1A9	C_7-OH	43
21	樱黄素（prunetin）	1A1, 1A8, 1A9	C_5-OH, $C_{4'}$-OH, C_8-C	44
22	毛蕊异黄酮（calycosin）	1A1, 1A9	C_7-OH, $C_{3'}$-OH	45
23	甘草黄酮（glabridin）	1A1, 1A3, 1A8, 1A10, 2B7, 2B15	C_2-OH, C_4-OH	46
24	儿茶［(+)-catechin］	1A9	C_5-OH, C_7-OH	47
25	表没食子儿茶［(−)-epigallocatechin］	1A1, 1A8, 1A9	C_7-OH, $C_{3'}$-OH	48
26	表没食子儿茶素没食子酸酯［(−)-epigallocatechin gallate］	1A1, 1A3, 1A8, 1A9	C_7-OH, $C_{3'}$-OH, $C_{3''}$-OH, $C_{4''}$-OH	48
27	水飞蓟宾（silybin）	1A3, 1A9	C_{20}-OH, C_7-OH	35
28	异新狼毒素 A（*iso*-neochamaejasmin A）	1A1, 1A3, 1A9	C_7-OH, $C_{7''}$-OH, $C_{4'}$-OH, $C_{4''}$-OH	49
29	反式白藜芦醇（*trans*-resveratrol）	1A1, 1A7, 1A9, 1A10	C_3-OH, $C_{4'}$-OH	50
30	白皮杉醇（piceatannol）	1A1, 1A8, 1A10	C_3-OH, $C_{3'}$-OH, $C_{4'}$-OH	51
31	氧化白藜芦醇（oxyresveratrol）	1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A10, 2B7	$C_{2'}$-OH	52
32	顺式白藜芦醇（*cis*-resveratrol）	1A1, 1A6, 1A9, 1A10	C_3-OH, $C_{4'}$-OH	50
33	combretastatin A4	1A9	$C_{3'}$-OH	53
34	姜黄素（curcumin）	1A1, 1A8, 1A10	C_4-OH	23
35	没食子酸甲酯（methyl gallate）	1A1, 1A9	C_3-OH, C_4-OH	54
36	大麻酚（cannabinol）	1A8, 1A10	C_1-OH	25
37	辣椒素（capsaicin）	1A1, 2B7, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9, 2B7, 2B15	$C_{4'}$-OH	26
38	2,6-二羟蒽醌（anthraflavic acid）	1A1, 1A3, 1A9, 1A10, 2B17	C_2-OH	55
39	大黄素（emodin）	1A1, 1A8, 1A10	C_3-OH	55
40	芦荟大黄素（aloe-emodin）	1A7, 1A9	C_1-OH, C_8-OH	55
41	丹蒽醌（danthron）	1A1, 1A9, 2B7	C_1-OH	55

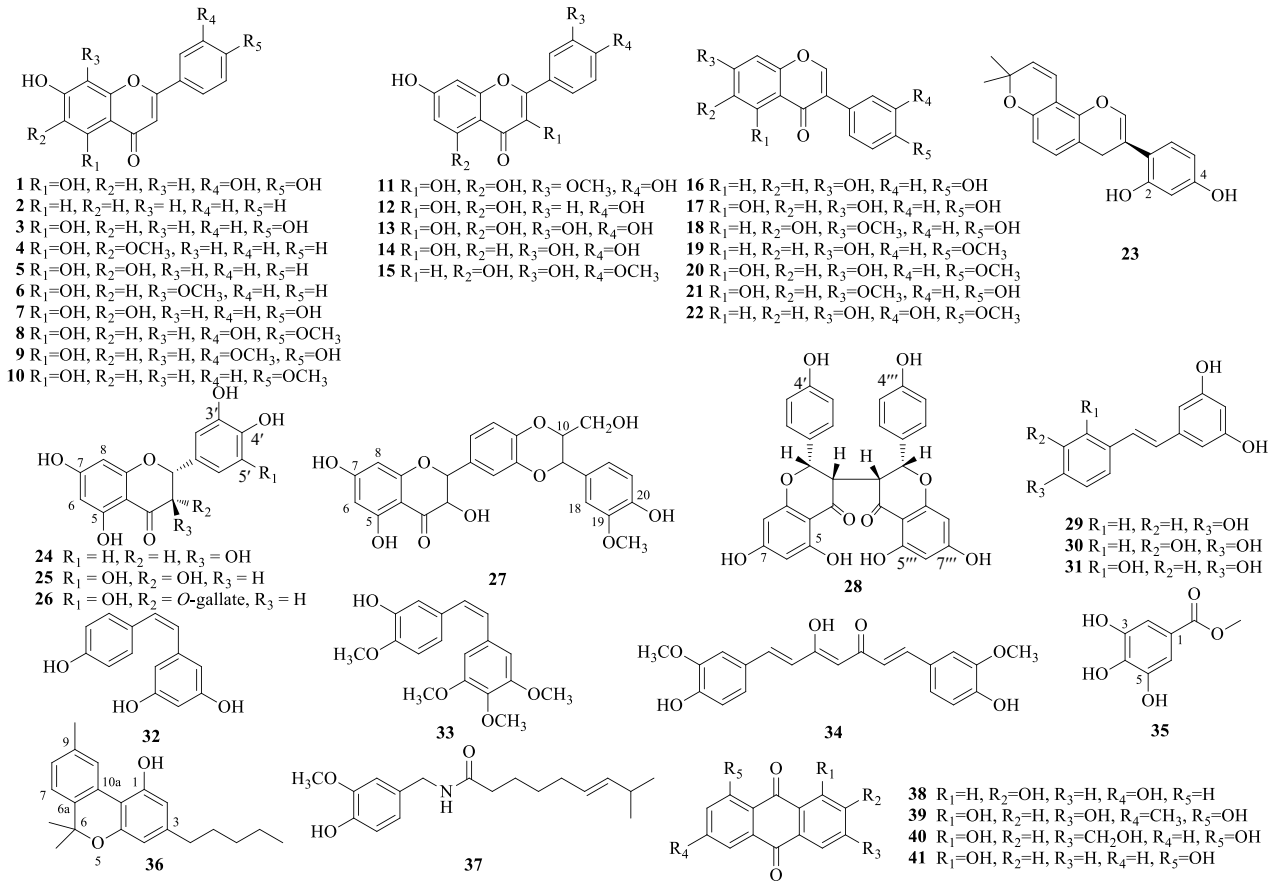


图 3　葡萄糖醛酸化酚类化合物的化学结构

Fig. 3　Chemical structures of glucuronidated phenols

表 2　香豆素类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs

Table 2　Glucuronidation sites of coumarins and related UGTs

编号	化合物名称	UGTs	葡萄糖醛酸化位点	文献
42	秦皮素（fraxetin）	1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A9, 1A10	C_7-OH, C_8-OH	59
43	秦皮乙素（esculetin）	1A6, 1A9	C_7-OH	60
44	异秦皮啶（isofraxidin）	1A1, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10	C_7-OH	61
45	瑞香素（daphnetin）	1A6, 1A9	C_7-OH, C_8-OH	59
46	东莨菪素（scopoletin）	1A9	C_7-OH	62
47	4-甲基伞形酮（4-methylumbelliferone）	1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7, 2B15, 2B17	C_7-OH	63
48	欧前胡素酚（osthenol）	1A3, 1A9	C_7-OH	64
49	补骨脂定（psoralidin）	1A9, 1A1, 1A7, 1A8	C_3-OH, C_9-OH	57
50	蟛蜞菊内酯（wedelolactone）	1A1, 1A9	C_5-OH	58

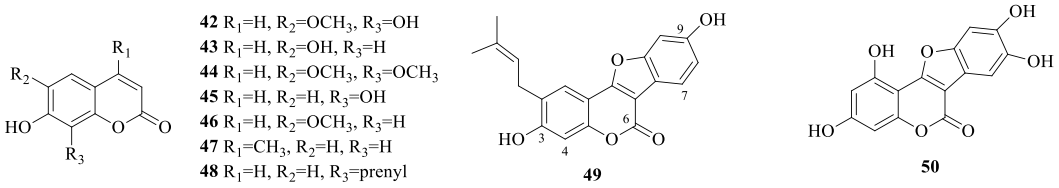


图 4　葡萄糖醛酸化香豆素类化合物的化学结构

Fig. 4　Chemical structures of glucuronidated coumarins

2.3 木脂素类化合物的葡萄糖醛酸苷

木脂素类化合物具有多种重要的生物活性，如抗病毒、抗菌、抗氧化、抗癌、抗焦虑、抗糖尿病并发症等，大部分植物木脂素类化合物在肠道菌群的作用下发生去甲基化、去羟基化、还原和水解等反应，同时也被体内的细胞色素 P450 和 UGT 等酶代谢，生成具有不同药理活性的代谢产物[65]。

芝麻素（sesamin）具有清除自由基、保肝、抗癌等药理作用，受到了广泛关注，其在体内的代谢主要经由肝脏中的细胞色素 P450 转化为单儿茶酚芝麻素，然后由 UGT 进行葡萄糖醛酸化，单儿茶酚芝麻素及其葡萄糖醛酸化代谢物可通过抑制巨噬细胞介导的解偶联来抑制 β 干扰素/诱导型一氧化氮合成酶信号，发挥抗炎作用[66]。单儿茶酚芝麻素的葡萄糖醛酸化具有物种差异性，在人微粒体中孵育只有单一产物 3-*O*-葡萄糖醛酸化单儿茶酚芝麻素生成，而在大鼠微粒体孵育体系中，单儿茶酚芝麻素可以在 C_3-OH 或 C_4-OH 发生葡萄糖醛酸化。重组人 UGT 孵育实验显示，UGT2B7 在单儿茶酚芝麻素葡萄糖醛酸化中发挥重要作用[67]。

厚朴酚（magnolol）是传统中药厚朴的主要活性成分，具有抗氧化、抗微生物、抗肿瘤等多种药理作用[68]，也是一种常用的食品添加剂。UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT2B7 能够催化厚朴酚的葡萄糖醛酸结合代谢，其中 UGT2B7 在催化过程中起最主要的作用[69]。肉豆蔻木酚素（macelignan）是一种从肉豆蔻中分离出的木脂素类化合物，对神经退行性疾病具有潜在治疗作用。利用商业化重组人 UGT 孵育肉豆蔻木酚素，发现多数重组 UGT 均能催化肉豆蔻木酚素的葡萄糖醛酸化，其中 UGT1A1 和 UGT2B7 活性最高[70]。狼毒乙素（ebracteolata compound B）是月腺大戟和狼毒大戟中主要的活性物质，具有显著的抗结核杆菌活性，是上市药物结核灵片中的药效物质。通过使用选择性化学抑制和重组人 UGT 来鉴定催化狼毒乙素葡萄糖醛酸化的 UGT，发现 UGT1A6 和 UGT1A9 对狼毒乙素具有较好的催化活性，其中 UGT1A6 的亲和力更强。虽然狼毒乙素结构中存在 C_2-OH、C_4-OH 2 个潜在的葡萄糖醛酸化结合位点，但仅分离鉴定出 4-*O*-葡萄糖醛酸化狼毒乙素，说明 UGT 对狼毒乙素的催化具有立体选择性[71]。张涵庆等[72]在月腺大戟的根中曾分离得到该葡萄糖醛酸苷，说明在植物中也存在相应的 UGT。部分已表征的木脂素类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs 见表 3，葡萄糖醛酸化木脂素类化合物的化学结构见图 5。

2.4 生物碱类化合物的葡萄糖醛酸苷

大多含有亲核性氮原子的生物碱，包括初级芳香胺、羟胺、酰胺和芳香 *N*-杂环化合物等，均可以发生 *N*-葡萄糖醛酸化代谢；在服用一些生物碱药物后，可在尿液中检测到大量的 *N*-葡萄糖醛酸化代谢产物，表明葡萄糖醛酸化代谢是生物碱在人体中重要的代谢和清除途径[8]。

表 3 木脂素类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs

Table 3 Glucuronidation sites of lignans and related UGTs

编号	化合物名称	UGTs	葡萄糖醛酸化位点	文献
51	单儿茶酚芝麻素（sesamin monocatechol）	2B7	C_3-OH	67
52	厚朴酚（magnolol）	2B7, 1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9	C_2-OH	69
53	肉豆蔻木酚素（macelignan）	1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B15, 2B17	C_1-OH	70
54	狼毒乙素（ebracteolata compound B）	1A6, 1A9	C_4-OH	71

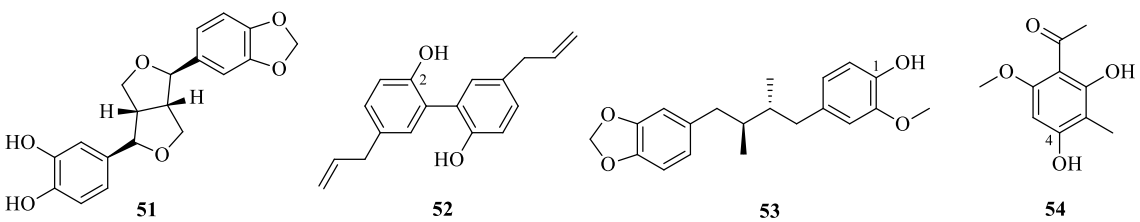


图 5 葡萄糖醛酸化木脂素类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of glucuronidated lignans

小檗碱（berberine）是从黄连中分离得到的一种生物碱，作为黄连的重要药效物质，因其良好的抗炎、调脂、抗肿瘤、抗糖尿病等作用而受到广泛关注。小檗红碱（berberrubine）是小檗碱的代谢产物之一，药动学研究显示小檗红碱比小檗碱具有更好的肠道吸收和生物利用度；葡萄糖醛酸化小檗红碱（berberrubine-9-*O*-β-*D*-glucuronide，BRBG）是小檗红碱的主要代谢产物，口服给药后小檗红碱被迅速代谢为 BRBG。虽然小檗红碱和 BRBG 都具有良好的降血糖效果，但因为 BRBG 在体内的暴露量远高于小檗红碱，因此 BRBG 可能在小檗红碱降血糖过程中发挥更为重要的作用[73-74]。药根碱（jatrorrhizine）也是一种小檗碱的体内代谢产物，采用化学抑制剂法及重组人 CYP 和 UGT 酶鉴定药根碱代谢酶，发现 CYP1A2、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9 和 UGT1A10 可参与人肝微粒体中药根碱的代谢[75]。Shi 等[76]给大鼠 iv 药根碱后发现其血浆中的代谢产物多为去甲基化和葡萄糖醛酸化产物，大鼠肝微粒体代谢研究显示 UGT1A1 和 UGT1A3 催化药根碱葡萄糖醛酸化生成药根碱-3-葡萄糖醛酸苷（jatrorrhizine-3-*O*-glucuronide）。大鼠 iv 小檗碱后，部分药物被代谢为去甲基小檗碱，随后 UGT1A1 催化其 C_2-OH、C_3-OH 的葡萄糖醛酸化[74,77]。

吗啡（morphine）经葡萄糖醛酸化代谢形成 M3G 和 M6G；M3G 是吗啡的主要代谢产物（占吗啡总量的 45%～55%），但无镇痛活性。M6G 有极佳的镇痛活性，经由鞘内注射的麻醉作用比原型吗啡强 600 倍，且无吗啡原型药物具有的恶心、呕吐和呼吸抑制等不良反应[78]。研究表明 M6G 可通过与有机阴离子转运蛋白 2 和葡萄糖转运蛋白-1 相结合从而透过血脑屏障，还可以形成电子中性两性离子二聚体，通过被动扩散透过血脑屏障，在脑组织中发挥作用[79]。尼古丁（nicotine）被认为是烟草中的主要成瘾剂，在体内被代谢成可替宁（cotinine），Kuehl 等[80]通过异源表达蛋白体外代谢研究，发现 UGT1A3、UGT1A4 和 UGT1A9 均能催化尼古丁的 *N*-葡萄糖醛酸化，但可替宁的 *N*-葡萄糖醛酸化仅能由 UGT1A4 催化。生物碱类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs 见表 4，葡萄糖醛酸化生物碱类化合物的化学结构见图 6。

2.5　萜类化合物的葡萄糖醛酸苷

萜类广泛存在于自然界中，是构成某些植物的香精、树脂、色素等的主要成分，根据化合物分子中异戊二烯单位的数量，可分为半萜、单萜、倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜、四萜等。

薄荷醇（menthol）是从薄荷中提取的一种饱和环萜醇，具有抗炎镇痛、清凉止痒、抗真菌、胃肠道保护等多种药理活性[85]。薄荷醇是一种手性脂肪醇，以 *D*-或 *L*-薄荷醇的形式存在，研究显示 UGT 酶对 2 种薄荷醇异构体的葡萄糖醛酸化转化具有立体选择性，UGT2A1 和 UGT2B7 对 *D*-薄荷醇的催化活性最高，UGT2B7 和 UGT2B17 对 *L*-薄荷醇的催化活性最高。相比于 UGT2A1 和 UGT2B17，UGT2B7

表 4　生物碱类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs

Table 4　Glucuronidation sites of alkaloids and related UGTs

编号	化合物名称	UGTs	葡萄糖醛酸化位点	文献
55	小檗红碱（berberrubine）	1A1, 2B1	C_9-OH	74
56	药根碱（jatrorrhizine）	1A1, 1A3, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10	C_3-OH	75
57	去亚甲基小檗碱（demethyleneberberine）	1A1	C_2-OH, C_3-OH	74
58	吗啡（morphine）	2B7, 1A1	C_3-OH, C_6-OH	79
59	尼古丁（nicotine）	1A3, 1A4, 1A9	N	80
60	可替宁（cotinine）	1A4	N	80
61	千里光碱（senecionine）	1A4	N	81
62	倒千里光碱（retrorsine）	1A4	N	81
63	荷叶碱（nuciferine）	1A4	N	82
64	士的宁（strychnine）	1A4, 2B10	N	83
65	马钱子碱（brucine）	1A4, 2B10	N	84

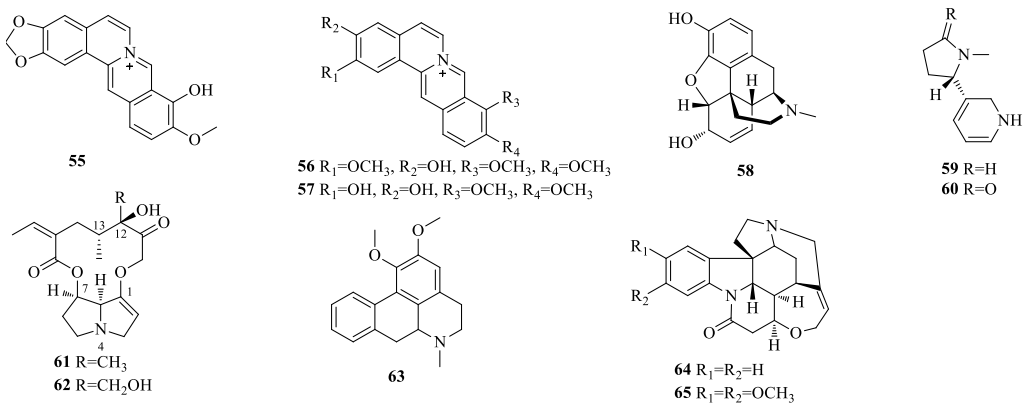


图 6　葡萄糖醛酸化生物碱类化合物的化学结构

Fig. 6　Chemical structures of glucuronidated alkaloids

催化 *D*- 和 *L*-薄荷醇均具有最小的米氏常数（K_m）且数值接近，说明 UGT2B7 对 2 种薄荷醇异构体同时表现出最高的催化活性且活性相似，而 UGT1A7 仅检测到对 *L*-薄荷醇具有催化活性[86]。香芹酚（carvacrol）是唇形科植物精油中的主要成分之一，广泛应用于食品、香料、医药等行业，其在肝脏和肠道中的葡萄糖醛酸化主要由 UGT1A9 和 UGT1A7 催化[87]。链状倍半萜化合物金合欢醇（又称法尼醇，farnesol）存在于许多芳香植物中具有较好的抗癌活性。微粒体孵育和化学抑制实验显示，金合欢醇在人肝微粒体中被 UGT1A1 催化形成葡萄糖醛酸化金合欢醇，而在肠微粒体中的葡萄糖醛酸化主要由 UGT2B7 催化，同时人肝微粒体也可将金合欢醇代谢为羟基金合欢醇，并进一步代谢为其葡萄糖醛酸化衍生物[88]。

天然甜味剂甜菊糖苷是一类从菊科植物甜叶菊中提取的四环二萜类糖苷，它们以甜菊醇（steviol）为苷元，口服后甜菊糖苷在结肠中被拟杆菌产生的 β-葡萄糖苷酶催化水解成甜菊醇[89]。在甜菊醇的体内代谢产物中，仅检测到 C19 位羧基的葡萄糖醛酸化产物[90]，表明 UGT 只能介导甜菊醇的 C19 位羧基的葡萄糖醛酸化。双氢青蒿素（dihydroartemisinin，DHA）是青蒿素衍生物青蒿琥酯（artesunate）的活性代谢物，与青蒿素相比水溶性更高，活性更强，同时还具有抗疟、抗炎、抗肿瘤、抗肺纤维化等作用[91]。在人尿液样品和人肝微粒体催化体系中均检测出葡萄糖醛酸化双氢青蒿素（α-DHA-β-glucuronide），UGT1A9 和 UGT2B7 是这一过程中主要的代谢酶[92]。polyandric acid A（PAA）是从澳大利亚药用植物 *Dodonaea polyandra* Merr. & L. M. Perry 中分离获得的活性成分，在人肝微粒体催化体系中，PAA 首先发生酯键水解，生成 hydrolysed polyandric acid A（PAAH），再通过 UGT2B7 和 UGT1A1 进行葡萄糖醛酸化反应。PAAH 具有 C_2-OH、C_{17}-OH、C_{18}-COOH 3 个可进行葡萄糖醛酸化的位点，其与人肝微粒体、重组 UGT1A1 或 UGT2B7 孵育可检测出 3 种单葡萄糖醛酸化代谢物，显示该催化反应缺乏区域选择性[93]。

20(*S*)-原人参二醇（protopanaxadiol，PPD）是人参皂苷的代表苷元之一，具有广泛的药理活性。在人肝微粒体和大鼠肝微粒体中孵育的 PPD 葡萄糖醛酸化代谢产物，均为 PPD-3-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸酯，未发现在 C_{12}-OH 和 C_{20}-OH 位点的葡萄糖醛酸化代谢产物，表明 UGT 酶对 PPD 有较好的立体选择性。化学抑制和重组人 UGT 亚型分析表明，在人肝微粒体中，PPD 的葡萄糖醛酸化反应主要由 UGT1A4 催化，UGT1A3 虽然也可以催化这一反应，但活性较弱[94]。

熊果酸（ursolic acid）是一种天然的五环三萜类羧酸化合物，是一些传统中药如山楂、女贞、栀子等的主要药理活性成分。将熊果酸与人肝微粒体、肠微粒体分别孵育，均发现同种单葡萄糖醛酸化产物生成。在轻度碱性水解作用下，葡萄糖醛酸化代谢产物的峰几乎没有降低，推测葡萄糖醛酸化在羟基而不是在羧酸部分发生。与不同亚型的 UGTs 共孵育，鉴定发现 UGT1A3 和 UGT1A4 对熊果酸葡萄糖醛酸化反应显示出最显著的催化活性。鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid，UGT1A3 抑制剂）和合欢素（hecogenin，UGT1A4 抑制剂）联用时，肝微粒体催化的熊果酸葡萄糖醛酸化产物产量明显降低[59]。萜类化合物的葡萄糖醛酸化位点和相关 UGTs 见表 5，葡萄糖醛酸化萜类化合物的化学结构见图 7。

表 5　萜类化合物的葡萄糖醛酸化作用位点和相关 UGTs

Table 5　Glucuronidation sites of terpenoids and related UGTs

编号	化合物名称	UGTs	葡萄糖醛酸化位点	文献
66	*D*-薄荷醇（*D*-menthol）	2A1, 2B7	C_1-OH	86
67	*L*-薄荷醇（*L*-menthol）	2B7, 2B17	C_1-OH	86
68	香芹酚（carvacrol）	1A7, 1A9	C_1-OH	87
69	金合欢醇（farnesol）	2B4, 2B7, 1A1, 1A9	C_1-OH	88
70	甜菊醇（steviol）	2B7	C_{19}-COOH	90
71	双氢青蒿素（dihydroartemisinin）	1A9, 2B7	C_{10}-OH	92
72	hydrolysed polyandric acid A	1A1, 2B7	C_2-OH, C_{17}-OH, C_{18}-COOH	93
73	20(*S*)-原人参二醇［20(*S*)-protopanaxadiol］	1A4, 1A3	C_3-OH	94
74	熊果酸（ursolic acid）	1A3, 1A4	C_3-OH	59

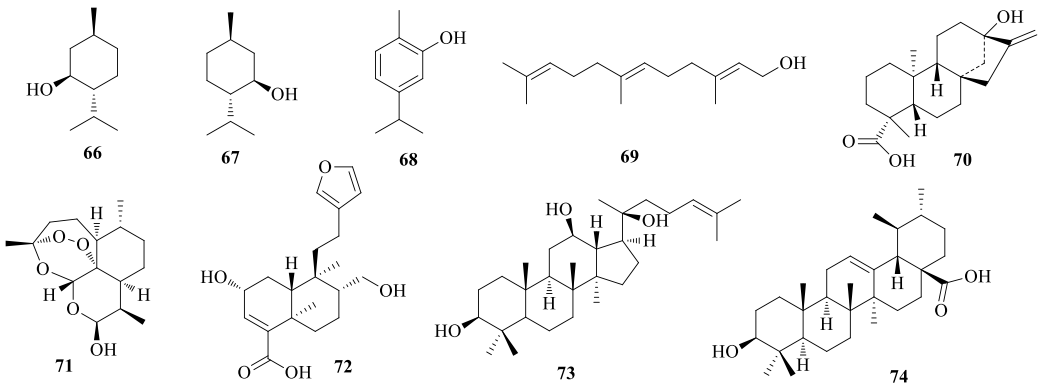


图 7　葡萄糖醛酸化萜类化合物的化学结构

Fig. 7　Chemical structures of glucuronidated terpenoids

3　利用微生物制备植物天然产物的葡萄糖醛酸苷

部分天然产物的葡萄糖醛酸化代谢产物比原型药物具有更好的药理活性、稳定性或水溶性，利用化学合成方法制备葡萄糖醛酸苷因技术、成本等因素限制，难以实现工业化生产。在大肠杆菌、酿酒酵母等宿主中高效、专一表达动物或植物来源的 UGT，并利用宿主内源或外源的 UDP-葡萄糖 6-脱氢酶（UDP-glucose 6-dehydrogenase，UGDH）提供 UDPGA，可以构建中药活性成分的葡萄糖醛酸化工程菌。利用葡萄糖为碳源，以目标活性成分为底物，可以规模化制备其葡萄糖醛酸化衍生物，为研究目标化合物的吸收、代谢和药效物质奠定基础。

Pandey 等[95]在大肠杆菌 BL21(DE3)中过表达 UDP-葡萄糖醛酸生物合成基因（*glk*、*pgm2*、*galU*、*ugd*），并异源表达来源于葡萄的 VvGT5 蛋白和阿拉伯婆婆纳的 UGT88D8 蛋白，分别催化芹菜素和槲皮素的葡萄糖醛酸化，制备芹菜素-7-*O*-葡萄糖醛酸（apigenin 7-*O*-glucuronide）和槲皮素-3-*O*-葡萄糖醛酸（quercetin 3-*O*-glucuronide）。Kim 等[96]敲除了大肠杆菌 BL21(DE3)中代谢 UDP-葡萄糖醛酸的 *arnA* 基因，以增加 UDPGA 的供应，使木犀草素-7-*O*-葡萄糖醛酸的产量从 14 mg/L 上升到 30 mg/L；进一步过表达大肠杆菌 *ugd* 基因后，木犀草素的葡萄糖醛酸苷的产量进一步上升至 300 mg/L。Ikushiro 等[97]在酿酒酵母和裂殖酵母的基因组中，整合了人源的编码 UGT1 以及鼠源的编码 UGDH 的基因，构建其共表达体系；通过静息酵母细胞进行全细胞催化，获得了 4-甲基伞形酮、双氯芬酸、萘普生、洛索洛芬等具有酚羟基或羧酸基团化合物的葡萄糖醛酸化产物。人参皂苷 Rh_1（ginsenoside Rh_1）具有较强的药理活性，包括细胞毒性作用、抗炎作用、神经保护作用和抗过敏作用，但其水溶性较低[98-99]；糖基的结合可以增加母体化合物的稳定性和水溶性，而通过化学合成方法制备人参皂苷的葡萄糖醛酸化衍生物难以进行[100]。Luo 等[101]在大肠杆菌 BL21(DE3)中分别异源表达枯草芽孢杆菌来源的

编码 UGT 酶的 *ydhE1*、*yojK1* 和 *yjiC1* 基因，其中表达 *yojK1* 和 *yjiC1* 的工程菌株可催化人参皂苷 Rh_1 生成 3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-6-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-20(*S*)-原托那沙三醇。Yue 等[102]在大肠杆菌 BL21(DE3)中表达了来源于紫苏的 UGT88D7，通过全细胞催化获得了包括白杨素、香叶木素、山柰酚、漆黄素、桑色素、二氢槲皮素、橙皮素、鹰嘴豆芽素 A 在内的多种植物天然产物的葡萄糖醛酸苷。Marvalin 等[103]利用链霉菌 *Streptomyces* sp. M52104 转化柚皮素、槲皮素、反式白藜芦醇等酚类植物天然产物，获得了他们的葡萄糖醛酸苷产物。利用微生物转化制备的植物天然产物的葡萄糖醛酸苷的相关信息见表 6，化合物 **75**～**78** 的化学结构见图 8。

表 6　利用微生物转化制备的植物天然产物的葡萄糖醛酸苷

Table 6　Biosynthesis of glucuronidated plant natural products using microbial biotransformation

编号	化合物名称	表达宿主	UGT	葡萄糖醛酸化位点	文献
1	木犀草素（luteolin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9	C_3-OH, C_7-OH	20
2	白杨素（chrysin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7（紫苏）	C_7-OH	102
3	芹菜素（apigenin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D8（葡萄）	C_7-OH	99
8	香叶木素（diosmetin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
12	山柰酚（kaempferol）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
13	槲皮素（quercetin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	VvGT5（阿拉伯婆婆纳）	C_3-OH	99
13	槲皮素（quercetin）	链霉菌 *Streptomyces* sp. M52104	未表征	C_3-OH, C_7-OH, $C_{3'}$-OH, $C_{4'}$-OH	103
14	漆黄素（fisetin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
15	橙皮素（hesperetin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
20	鹰嘴豆芽素 A（biochanin A）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
29	反式白藜芦醇（*trans*-resveratrol）	链霉菌	未表征	C_3-OH, $C_{4'}$-OH	103
47	4-甲基伞形酮（4-methylumbelliferone）	酿酒酵母 AH22	UGT1A1, UGT1A6	C_7-OH	97
75	人参皂苷 Rh_1（ginsenoside Rh_1）	大肠杆菌 BL21(DE3)	*yojK1*, *yjiC1*（枯草芽孢杆菌）	C3-OH	101
76	桑色素（morin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
77	二氢槲皮素（dihydroquercetin）	大肠杆菌 BL21(DE3)	UGT88D7	C_7-OH	102
78	(2*S*)-柚皮［(2*S*)-naringenin］	链霉菌	未表征	C_7-OH, $C_{4'}$-OH	103

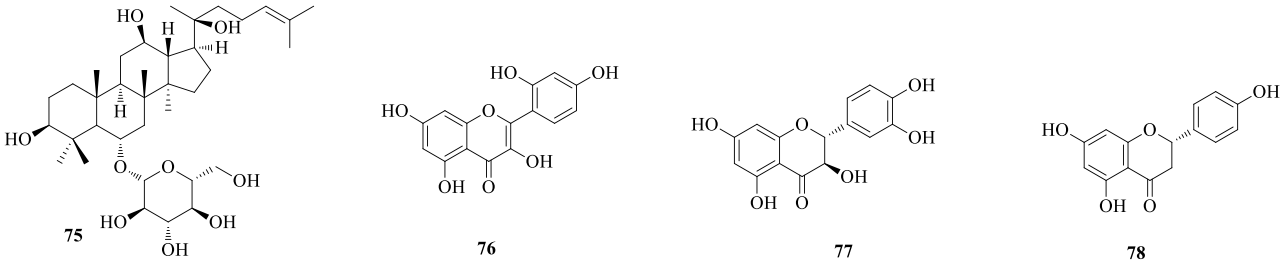


图 8　化合物 75～78 的化学结构

Fig. 8　Chemical structures of compounds 75—78

4　结语与展望

葡萄糖醛酸化代谢在药物的体内代谢过程中发挥着不可或缺的作用，通过 UGT 的作用，细胞内源的葡萄糖醛酸被转移到药物分子上，显著提高药物分子的水溶性和极性，一方面加速药物经由胆汁和尿液排出体外，降低了药物分子的生物利用度，另一方面也降低了药物对其靶标的亲和性和药理活性。此外，葡萄糖醛酸化反应在药物-药物相互作用

中也发挥重要作用。研究葡萄糖醛酸化反应对药物相互作用影响，不仅可以了解药物的药效和代谢特性，也对分析预测多种药物相互作用导致的药效改变、不良反应等有重要意义。中药具有成分复杂、作用靶点多等特点，深入研究葡萄糖醛酸化反应对中药药效物质的转化、代谢、清除及药理活性的影响，特别是由于 UGTs 的基因多态性、表达水平差异、联合用药等因素对中药活性成分发挥药效的影响[102]，对于中药的个性化、精准化用药有非常重要的意义。

虽然大部分药物在葡萄糖醛酸化代谢后活性降低，但部分药物的葡萄糖醛酸化代谢物，如 M6G、表儿茶素-3-*O*-葡萄糖醛酸、橙皮素-7-*O*-葡萄糖醛酸、槲皮素-3-*O*-葡萄糖醛酸等具有比原型化合物更优的药理活性[1]。开发有效制备植物天然产物的葡萄糖醛酸化代谢物的方法，规模化制备葡萄糖醛酸化代谢产物，是比较研究原型药物和葡萄糖醛酸化代谢物的代谢性质和药理活性、监测不同药物的葡萄糖醛酸化代谢物之间的相互作用、开发基于植物天然产物的新药的基础。由于 UGTs 主要存在于真核细胞的内质网膜上，在体外表达，蛋白质正确折叠存在较大困难，大部分 UGTs 只能通过哺乳动物细胞、昆虫细胞等进行表达，成本高、难以放大，不适合进行葡萄糖醛酸化产物的规模化制备。利用合成生物学技术，在大肠杆菌、酿酒酵母等底盘细胞中表达动物源或植物源的 UGTs，可以利用葡萄糖等廉价碳源，对植物天然产物进行葡萄糖醛酸化转化，为植物天然产物的药效学研究和新药开发奠定物质基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王梅玲, 夏杨柳, 杨梦丽, 等. *O*-葡萄糖醛酸苷的生物合成研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1065-1073.

[2] Evans W E, Relling M V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics [J]. *Science*, 1999, 286(5439): 487-491.

[3] Miners J O, Rowland A, Novak J J, *et al*. Evidence-based strategies for the characterisation of human drug and chemical glucuronidation *in vitro* and UDP-glucuronosyltransferase reaction phenotyping [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 218: 107689.

[4] 陈虹, 钟丹妮, 高宗燕, 等. 胆红素尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 基因突变与新生儿黄疸易感性的关系 [J]. 山东医药, 2017, 57(1): 22-25.

[5] Oda S, Fukami T, Yokoi T, *et al*. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 30(1): 30-51.

[6] Meech R, Hu D G, McKinnon R A, *et al*. The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily: New members, new functions, and novel paradigms [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1153-1222.

[7] Yang N, Sun R, Liao X, *et al*. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 169-183.

[8] Stachulski A V, Meng X L. Glucuronides from metabolites to medicines: A survey of the *in vivo* generation, chemical synthesis and properties of glucuronides [J]. *Nat Prod Rep*, 2013, 30(6): 806-848.

[9] Hu D G, Hulin J U A, Nair P C, *et al*. The UGTome: The expanding diversity of UDP glycosyltransferases and its impact on small molecule metabolism [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 204: 107414.

[10] Kilpatrick G J, Smith T W. Morphine-6-glucuronide: Actions and mechanisms [J]. *Med Res Rev*, 2005, 25(5): 521-544.

[11] Sakamoto S, Kusuhara H, Horie K, *et al*. Identification of the transporters involved in the hepatobiliary transport and intestinal efflux of methyl 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-(3-ethylvaleryl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxy-2-naphthoate (S-8921) glucuronide, a pharmacologically active metabolite of S-8921 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1553-1561.

[12] Hu D G, Mackenzie P I, McKinnon R A, *et al*. Genetic polymorphisms of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) genes and cancer risk [J]. *Drug Metab Rev*, 2016, 48(1): 47-69.

[13] 伍明江, 吴晓磊, 张德芹, 等. UPLC-Q-TOF/MS 鉴定大鼠口服桑叶黄酮后的体内物质 [J]. 中草药, 2017, 48(14): 2832-2838.

[14] Zhao Y, Liu C P, Lai X P, *et al*. Immunomodulatory activities of phlorizin metabolites in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 49-53.

[15] 朱向明, 俞飙, 惠永正. 葡萄糖醛酸苷的合成研究进展 [J]. 有机化学, 2000, 20(2): 146-154.

[16] Singh Y, Demchenko A V. Koenigs-knorr glycosylation reaction catalyzed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate [J]. *Chem A Eur J*, 2019, 25(6): 1461-1465.

[17] Burchell B, Coughtrie M W. UDP-glucuronosyltransferases

[J]. *Pharmacol Ther*, 1989, 43(2): 261-289.

[18] Radominska-Pandya A, Bratton S, Little J M. A historical overview of the heterologous expression of mammalian UDP-glucuronosyltransferase isoforms over the past twenty years [J]. *Curr Drug Metab*, 2005, 6(2): 141-160.

[19] Zheng L, Zhu L, Zhao M, *et al*. *In vivo* exposure of kaempferol is driven by phase II metabolic enzymes and efflux transporters [J]. *Aaps J*, 2016, 18(5): 1289-1299.

[20] Wu L, Liu J, Han W, *et al*. Time-dependent metabolism of luteolin by human UDP-glucuronosyltransferases and its intestinal first-pass glucuronidation in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(39): 8722-8733.

[21] Cottart C H, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, *et al*. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(1): 7-16.

[22] 李玉倩, 李学军. 姜黄素抗肿瘤作用基础与临床研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(5): 321-335.

[23] Hoehle S I, Pfeiffer E, Metzler M. Glucuronidation of curcuminoids by human microsomal and recombinant UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51(8): 932-938.

[24] Salo O M, Raitio K H, Savinainen J R, *et al*. Virtual screening of novel CB2 ligands using a comparative model of the human cannabinoid CB2 receptor [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(23): 7166-7171.

[25] Mazur A, Lichti C F, Prather P L, *et al*. Characterization of human hepatic and extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in the metabolism of classic cannabinoids [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(7): 1496-1504.

[26] Sun H, Wang H, Liu H, *et al*. Glucuronidation of capsaicin by liver microsomes and expressed UGT enzymes: Reaction kinetics, contribution of individual enzymes and marked species differences [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(10): 1325-1336.

[27] Walsky R L, Bauman J N, Bourcier K, *et al*. Optimized assays for human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) activities: Altered alamethicin concentration and utility to screen for UGT inhibitors [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(5): 1051-1065.

[28] Li Q, Wang L, Dai P, *et al*. A combined strategy of mass fragmentation, post-column cobalt complexation and shift in ultraviolet absorption spectra to determine the uridine 5′-diphospho-glucuronosyltransferase metabolism profiling of flavones after oral administration of a flavone mixture in rats [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1395: 116-128.

[29] Zhou Q, Zheng Z, Xia B, *et al*. Use of isoform-specific UGT metabolism to determine and describe rates and profiles of glucuronidation of wogonin and oroxylin A by human liver and intestinal microsomes [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(8): 1568-1583.

[30] Zhang L, Lin G, Zuo Z. Involvement of UDP-glucuronosyltransferases in the extensive liver and intestinal first-pass metabolism of flavonoid baicalein [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(1): 81-89.

[31] Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, *et al*. Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(8): 906-912.

[32] Wang Y Z, Ao H, Qian Z M, *et al*. Intestinal transport of scutellarein and scutellarin and first-pass metabolism by UDP-glucuronosyltransferase-mediated glucuronidation of scutellarein and hydrolysis of scutellarin [J]. *Xenobiotica*, 2011, 41(7): 538-548.

[33] Zeng X, Shi J, Zhao M, *et al*. Regioselective glucuronidation of diosmetin and chrysoeriol by the interplay of glucuronidation and transport in UGT1A9-overexpressing HeLa cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166239.

[34] Dai P, Luo F, Wang Y, *et al*. Species-and gender-dependent differences in the glucuronidation of a flavonoid glucoside and its aglycone determined using expressed UGT enzymes and microsomes [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2015, 36(9): 622-635.

[35] Chen Y, Xie S, Chen S, *et al*. Glucuronidation of flavonoids by recombinant UGT1A3 and UGT1A9 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(3): 416-425.

[36] Chen Y K, Chen S Q, Li X, *et al*. Quantitative regioselectivity of glucuronidation of quercetin by recombinant UDP-glucuronosyltransferases 1A9 and 1A3 using enzymatic kinetic parameters [J]. *Xenobiotica*, 2005, 35(10/11): 943-954.

[37] Wong Y C, Zhang L, Lin G, *et al*. Structure-activity relationships of the glucuronidation of flavonoids by human glucuronosyltransferases [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(11): 1399-1419.

[38] Brand W, Boersma M G, Bik H, *et al*. Phase II metabolism of hesperetin by individual UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases and rat and human tissue samples [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(4): 617-625.

[39] Hanioka N, Ohkawara S, Isobe T, *et al*. Regioselective glucuronidation of daidzein in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, rats, and mice [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(9): 2809-2817.

[40] Pritchett L E, Atherton K M, Mutch E, *et al*.

Glucuronidation of the soyabean isoflavones genistein and daidzein by human liver is related to levels of UGT1A1 and UGT1A9 activity and alters isoflavone response in the MCF-7 human breast cancer cell line [J]. *J Nutr Biochem*, 2008, 19(11): 739-745.

[41] Tang L, Singh R, Liu Z, *et al*. Structure and concentration changes affect characterization of UGT isoform-specific metabolism of isoflavones [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(5): 1466-1482.

[42] Shi J, Zheng L, Lin Z F, *et al*. Study of pharmacokinetic profiles and characteristics of active components and their metabolites in rat plasma following oral administration of the water extract of *Astragali Radix* using UPLC-MS/MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169: 183-194.

[43] Kosaka K, Sakai N, Endo Y, *et al*. Impact of intestinal glucuronidation on the pharmacokinetics of raloxifene [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(9): 1495-1502.

[44] Joseph T B, Wang S W, Liu X, *et al*. Disposition of flavonoids via enteric recycling: Enzyme stability affects characterization of prunetin glucuronidation across species, organs, and UGT isoforms [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(6): 883-894.

[45] Ruan J Q, Yan R. Regioselective glucuronidation of the isoflavone calycosin by human liver microsomes and recombinant human UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 220: 231-240.

[46] Guo B, Fang Z, Yang L, *et al*. Tissue and species differences in the glucuronidation of glabridin with UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 231: 90-97.

[47] Blount J W, Redan B W, Ferruzzi M G, *et al*. Synthesis and quantitative analysis of plasma-targeted metabolites of catechin and epicatechin [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(8): 2233-2240.

[48] Lu H, Meng X, Li C, *et al*. Glucuronides of tea catechins: Enzymology of biosynthesis and biological activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(4): 452-461.

[49] Yu L S, Pu J B, Zuo M J, *et al*. Hepatic glucuronidation of isoneochamaejasmin A from the traditional Chinese medicine *Stellera chamaejasme* L. root [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 735-743.

[50] Aumont V, Krisa S, Battaglia E, *et al*. Regioselective and stereospecific glucuronidation of *trans*-and *cis*-resveratrol in human [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2001, 393(2): 281-289.

[51] Miksits M, Maier-Salamon A, Vo T P, *et al*. Glucuronidation of piceatannol by human liver microsomes: Major role of UGT1A1, UGT1A8 and UGT1A10 [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(1): 47-54.

[52] Hu N, Mei M, Ruan J, *et al*. Regioselective glucuronidation of oxyresveratrol, a natural hydroxystilbene, by human liver and intestinal microsomes and recombinant UGTs [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(3): 229-236.

[53] Aprile S, del Grosso E, Grosa G. Identification of the human UDP-glucuronosyltransferases involved in the glucuronidation of combretastatin A-4 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(7): 1141-1146.

[54] Jiamboonsri P, Pithayanukul P, Bavovada R, *et al*. *In vitro* glucuronidation of methyl gallate and pentagalloyl glucopyranose by liver microsomes [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 31(4): 292-303.

[55] Wu W, Hu N, Zhang Q, *et al*. *In vitro* glucuronidation of five rhubarb anthraquinones by intestinal and liver microsomes from humans and rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 219: 18-27.

[56] Lu H, Fang Z Z, Cao Y F, *et al*. Isoliquiritigenin showed strong inhibitory effects towards multiple UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoform-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 208-212.

[57] Sun H, Ma Z, Lu D, *et al*. Regio-and isoform-specific glucuronidation of psoralidin: Evaluation of 3-*O*-glucuronidation as a functional marker for UGT1A9 [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(7): 2369-2377.

[58] Li L, Huang X J, Peng J L, *et al*. Wedelolactone metabolism in rats through regioselective glucuronidation catalyzed by uridine diphosphate-glucuronosyltransferases 1As (UGT1As) [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(4): 340-349.

[59] Liang S C, Ge G B, Liu H X, *et al*. Identification and characterization of human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the *in vitro* glucuronidation of daphnetin [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 973-980.

[60] Zhu L, Lu L, Zeng S, *et al*. UDP-glucuronosyltransferases 1A6 and 1A9 are the major isozymes responsible for the 7-*O*-glucuronidation of esculetin and 4-methylesculetin in human liver microsomes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(7): 977-983.

[61] Meng F, Li Y, He G, *et al*. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in the isofraxidin glucuronidation and assessment of the species differences of the reaction [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 118-125.

[62] Fujiwara R, Yokoi T, Nakajima M. Structure and protein-protein interactions of human UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 388.

[63] Uchaipichat V, MacKenzie P I, Guo X H, *et al*. Human udp-glucuronosyltransferases: Isoform selectivity and kinetics of

4-methylumbelliferone and 1-naphthol glucuronidation, effects of organic solvents, and inhibition by diclofenac and probenecid [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(4): 413-423.

[64] Cho P, Paudel S, Lee D, *et al*. Characterization of CYPs and UGTs involved in human liver microsomal metabolism of osthenol [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 141.

[65] 陶凯奇, 王红, 周宗宝, 等. 木脂素类化合物的结构及生物活性研究进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(1): 70-74.

[66] Abe-Kanoh N, Kunimoto Y, Takemoto D, *et al*. Sesamin catechol glucuronides exert anti-inflammatory effects by suppressing interferon β and inducible nitric oxide synthase expression through deconjugation in macrophage-like J774.1 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(27): 7640-7649.

[67] Yasuda K, Ikushiro S, Kamakura M, *et al*. Sequential metabolism of sesamin by cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase in human liver [J]. *Drug Metab Dispos* 2011, 39(9): 1538-1545.

[68] 张勇, 唐方. 厚朴酚药理作用的最新研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3526-3530.

[69] Zhu L L, Ge G B, Zhang H B, *et al*. Characterization of hepatic and intestinal glucuronidation of magnolol: Application of the relative activity factor approach to decipher the contributions of multiple UDP-glucuronosyltransferase isoforms [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(3): 529-538.

[70] Liu H, Wu Z, Ma Z, *et al*. Glucuronidation of macelignan by human liver microsomes and expressed UGT enzymes: Identification of UGT1A1 and 2B7 as the main contributing enzymes [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(9): 513-524.

[71] Zhang X, Yao Y, Lou Y, *et al*. Metabolism of ebracteolata compound B studied *in vitro* with human liver microsomes, HepG2 cells, and recombinant human enzymes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(12): 2157-2165.

[72] 张涵庆, 丁云梅. 月腺大戟根中有效成分乙素和丙素的结构研究 [J]. 植物资源与环境, 1992, 1(3): 6-9.

[73] Yang N, Sun R B, Chen X L, *et al*. *In vitro* assessment of the glucose-lowering effects of berberrubine-9-*O*-β-*D*-glucuronide, an active metabolite of berberrubine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(3): 351-361.

[74] Liu Y, Hao H, Xie H, *et al*. Oxidative demethylenation and subsequent glucuronidation are the major metabolic pathways of berberine in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(11): 4391-4401.

[75] Zhou H, Shi R, Ma B, *et al*. CYP450 1A2 and multiple UGT1A isoforms are responsible for jatrorrhizine metabolism in human liver microsomes [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2013, 34(3): 176-185.

[76] Shi R, Zhou H, Ma B L, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of jatrorrhizine, a gastric prokinetic drug candidate [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(3): 135-145.

[77] Wang K, Feng X, Chai L, *et al*. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139-157.

[78] Klimas R, Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: A quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(6): 935-944.

[79] De Gregori S, De Gregori M, Ranzani G N, *et al*. Morphine metabolism, transport and brain disposition [J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(1): 1-5.

[80] Kuehl G E, Murphy S E. *N*-glucuronidation of nicotine and cotinine by human liver microsomes and heterologously expressed UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(11): 1361-1368.

[81] He Y Q, Liu Y, Zhang B F, *et al*. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isozyme involved in senecionine glucuronidation in human liver microsomes [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(4): 626-634.

[82] Lu Y L, He Y Q, Wang M, *et al*. Characterization of nuciferine metabolism by P450 enzymes and uridine diphosphate glucuronosyltransferases in liver microsomes from humans and animals [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(12): 1635-1642.

[83] Tian J X, Peng C, Xu L, *et al*. *In vitro* metabolism study of strychnos alkaloids using high-performance liquid chromatography combined with hybrid ion trap/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(6): 775-783.

[84] Chen X G, Lai Y Q, Cai Z W. Simultaneous analysis of strychnine and brucine and their major metabolites by liquid chromatography-electrospray ion trap mass spectrometry [J]. *J Anal Toxicol*, 2012, 36(3): 171-176.

[85] 陈晨, 刘兆国, 汪思亮, 等. 薄荷醇及其受体 TRPM8 与肿瘤关系研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(3): 312-314.

[86] Kozlovich S, Chen G, Watson C J W, *et al*. Role of l- and d-menthol in the glucuronidation and detoxification of the major lung carcinogen, NNAL [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(12): 1388-1396.

[87] Dong R H, Fang Z Z, Zhu L L, *et al*. Identification of UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in hepatic and intestinal glucuronidation of phytochemical carvacrol [J].

Xenobiotica, 2012, 42(10): 1009-1016.

[88] Staines A G, Sindelar P, Coughtrie M W H, *et al*. Farnesol is glucuronidated in human liver, kidney and intestine *in vitro*, and is a novel substrate for UGT2B7 and UGT1A1 [J]. *Biochem J*, 2004, 384(3): 637-645.

[89] 陈俊名. 甜菊糖苷的体外代谢及生物活性研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.

[90] Geuns J M, Buyse J, Vankeirsbilck A, *et al*. Identification of steviol glucuronide in human urine [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(7): 2794-2798.

[91] 王岚, 李纯, 董雨瑞, 等. 双氢青蒿素抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(15): 1703-1706.

[92] Ilett K F, Ethell B T, Maggs J L, *et al*. Glucuronidation of dihydroartemisinin *in vivo* and by human liver microsomes and expressed UDP-glucuronosyltransferases [J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(9): 1005-1012.

[93] Bendikov M Y, Miners J O, Simpson B S, *et al*. *In vitro* metabolism of the anti-inflammatory clerodane diterpenoid polyandric acid A and its hydrolysis product by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzymes [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(6): 461-469.

[94] Li J, He C, Fang L, *et al*. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase 1A4 as the major isozyme responsible for the glucuronidation of 20(*S*)-protopanaxadiol in human liver microsomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 205.

[95] Pandey R P, Jung H Y, Parajuli P, *et al*. A synthetic approach for biosynthesis of miquelianin and scutellarin A in *Escherichia coli* [J]. *Appl Sci*, 2019, 9(2): 215.

[96] Kim S Y, Lee H R, Park K S, *et al*. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the biosynthesis of flavonoid-*O*-glucuronides and flavonoid-*O*-galactoside [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(5): 2233-2242.

[97] Ikushiro S, Nishikawa M, Masuyama Y, *et al*. Biosynthesis of drug glucuronide metabolites in the budding yeast saccharomyces cerevisiae [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(7): 2274-2282.

[98] Lee Y, Jin Y, Lim W, *et al*. A ginsenoside-Rh_1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84(4): 463-468.

[99] Jung J S, Shin J A, Park E M, *et al*. Anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh_1 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: Critical role of the protein kinase A pathway and hemeoxygenase-1 expression [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(6): 1668-1680.

[100] Lairson L L, Henrissat B, Davies G J, *et al*. Glycosyltransferases: Structures, functions, and mechanisms [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 521-555.

[101] Luo S L, Dang L Z, Zhang K Q, *et al*. Cloning and heterologous expression of UDP-glycosyltransferase genes from *Bacillus subtilis* and its application in the glycosylation of ginsenoside Rh_1 [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2015, 60(1): 72-78.

[102] Yue T, Chen R, Chen D, *et al*. Enzymatic synthesis of bioactive *O*-glucuronides using plant glucuronosyltransferases [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(22): 6275-6284.

[103] Marvalin C, Azerad R. Microbial glucuronidation of polyphenols [J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2011, 73(1/2/3/4): 43-52.

[责任编辑 崔艳丽]