

肠道细菌对天然药物代谢的研究进展 I *

刘明杰¹ 林 琳 王 钊²(北京 100084 清华大学生物科学与技术系)

摘要 目的:介绍肠道细菌对天然药物代谢的最新研究进展。方法:综述近年来国内外相关文献,对黄酮、皂苷、木脂素、环烯醚萜苷类等天然产物在肠道细菌作用下的代谢情况进行总结归纳。结果:天然产物经肠道细菌代谢后,转化为具有药理或毒理活性的新化合物。结论:许多天然药物以前药形式存在,肠道细菌在其代谢中发挥着至关重要的作用。

关键词 肠道细菌;天然药物;药物代谢;前药

Metabolism of natural products by intestinal bacteria

Liu Mingjie(Liu MJ), Lin Lin(Lin L), Wang Zhao(Wang Z) (*Department of Biological Sciences and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing, 100084*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To review the progress in the metabolism of natural products by intestinal bacteria. **METHOD:**According to the recent literatures on this subject, the metabolism of flavonoids, saponins, lignans, iridoid glucosides, etc, was summarized and evaluated. **RESULTS:**Natural products can be biotransformed into some new compounds by intestinal bacteria, which may have pharmacological or toxicological activities. **CONCLUSION:**Many natural products may be metabolized in vivo and are called prodrugs. The intestinal bacteria may be of great significance in determining the metabolic fate of natural drugs.

KEY WORDS intestinal bacteria, natural products, drug metabolism, prodrugs

药物代谢(Metabolism)是指药物在体内经历的化学结构的变化过程^[1],也可称为生物转化(Biotransformation),肝脏和消化道是药物代谢的主要场所。一般情况下,药物代谢后更易排出体外。口服药物在体内不可避免的要与肠道细菌接触;参与肠肝循环的药物(包括静注、肌注或皮下注射的药物),当其代谢物随胆汁分泌到肠道中时,也可能被肠道细菌代谢。因此,肠道细菌对药物代谢具有重要影响。本文就肠道细菌对天然药物代谢方面的进展综述如下。

1 肠道菌落的实质^[2]

从人和动物的胃肠道或粪便中可以分离得到大约 60 种细菌,其中 99%是厌氧性的。这些细菌主要是畸形菌体(Bacteroides)和厌氧乳酸菌(Bifidobacterium),其它所占比例不大。人和家兔的肠内细菌主要分布在回肠到结肠部分,而鼠

类则在胃到结肠部分。

2 肠道细菌的代谢酶

肠道细菌可以产生各种代谢酶,主要有水解酶、氧化还原酶、裂解酶和转移酶等^[3]。 β -糖苷酶(β glycosides)是研究较多的一种水解酶,可以将外源性的 β -糖苷类转化为相应的苷元和糖。 β -葡聚糖苷酶(β glucuronidase)可以水解葡萄糖苷

* 本课题受清华大学·香港浸会大学·北京中医药大学中医药合作研究计划——创意小课题基金和清华大学 985 计划资助

¹ 刘明杰,男,25 岁。1999 年毕业于北京大学医学部药学专业,获理学学士学位。现在清华大学生物科学与技术系直接攻读博士学位

² 王 钊通讯作者,药学博士。电话:010-62772240/41 E-mail:tcw@tsinghua.edu.cn

酸结合物。药物在肝脏中结合葡萄糖苷酸后,随胆汁分泌至肠道,被细菌水解为母体化合物而重新吸收,如此形成的肝肠循环有利于药物的吸收,但同时也可能诱导代谢酶的活性。肠道(尤其是低端部分)菌丛的厌氧环境使还原反应得以顺利进行,偶氮、硝基、羰基类化合物多在此被还原。裂解酶能够破坏 C-C、C-N 键;转移酶主要催化脱苷酰反应和 N-乙酰化反应。

3 天然药物的代谢反应

天然药物代谢反应中最重要的配糖体(glycosides)的水解。肠道细菌,如大肠杆菌(*E. coli*)、肠球菌(*enterococci*)、乳酸杆菌(*lactobacilli*)、梭状芽孢杆菌(*clostridia*)、畸形菌体和双歧杆菌(*bifidobacteria*)等,通常含有 α -、 β -糖苷酶(α -、 β -glucuronidase),因此可以降解多种糖苷类化合物。根据化合物不同,分类如下。

3.1 黄酮类化合物

这是目前研究最广泛的一类化合物,它们既可以被组织酶降解,也可以被肠道菌丛代谢。黄酮苷类化合物,如芦丁(rutin)、橘皮苷(hesperidin)、香叶木苷(diosmin)、柚皮苷(naringin)等,大多可以转化为苷元或其他产物,从尿液中排出。许多植物食品中含有生氰的糖苷类,在胃肠道内水解生成的氰化物容易引起中毒。如苏铁苷(cycasin)(化学结构见图1)在 β -葡萄糖苷酶作用下,生成的苷元具有肝毒性和致癌性,且毒性和酶的活性呈正相关。

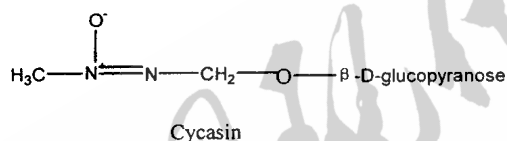


图1 苏铁苷的化学结构

葛根[*Pueraria thunbergiana* (Leguminosae)]的花可以用来治疗糖尿病。从其中分离得到的一些异黄酮类化合物,如6"-O-Xylosyltectoridin和鸢尾苷(tectoridin),可以在肠道细菌作用下生成鸢尾黄素(tectorigenin)^[4],如图2所示。

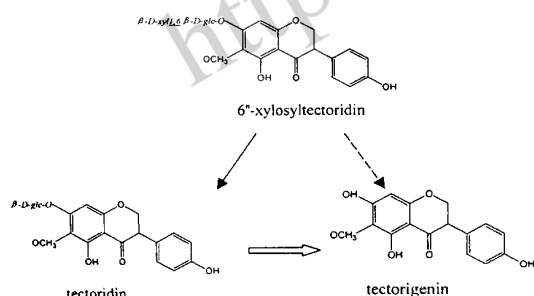


图2 6"-O-Xylosyltectoridin和鸢尾苷在人肠道细菌作用下的代谢途径

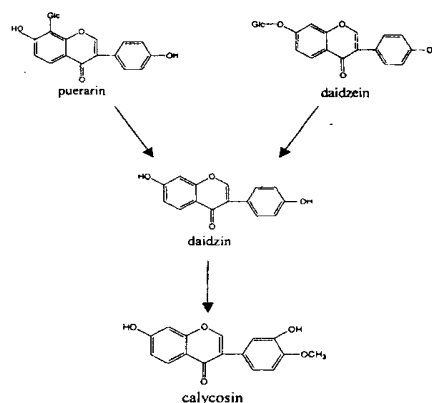


图3 葛根素和黄豆苷在人肠道细菌作用下的代谢途径

鸢尾黄素具有更好的降血糖和体外抗肿瘤活性,但是很难分离得到,所以6"-O-Xylosyltectoridin和鸢尾苷可以作为前药(Prodrugs)。葛根素(puerarin)、黄豆苷元(daidzein)、黄豆苷(daidzin)等,也是具有较好药理活性的异黄酮类化合物。将葛根素或黄豆苷与人肠道细菌共同培养24h,可以得到黄豆苷元和calycosin^[5]。代谢过程如图3所示,葛根素首先转化为黄豆苷,然后转化为calycosin。体外细胞毒性实验说明calycosin和黄豆苷元对肿瘤细胞P388, SNU C4, A549, ZR-75-1的ED₅₀值要显著低于葛根素和黄豆苷。枸桔苷(poncirin)是从Poncirus trifoliata(family Rataceae)的果实中分离得到的一种黄酮类化合物。Dong-Hyun Kim^[6]等将其和人肠道细菌在厌氧条件下共同培养,得到ponciretin(5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavanone)和一些酚类化合物。ponciretin对幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的生长具有很强的抑制作用,最小抑菌浓度(MIC)为10~20ug/ml。Dong-Hyun Kim^[7]等还从肠道中分离得到了菌株畸形菌体JY-6(*Bacteroides* JY-6),它能够产生 α -鼠李糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶,可以将黄酮类的鼠李糖苷(rhamnoglucosides),如芦丁、橙皮苷、枸桔苷、柚皮苷等转化为其相应的苷元。Houtuyia cordata(Saurauaceae)的主要成分是栲素(quercitrin),民间用来治疗高血压和癌症。与人肠道细菌共同培养时,代谢生成槲皮素、3,4-dihydroxyphenylacetic acid和4-hydroxyphenylacetic acid。后两者比栲素具有更好的抗血小板凝集活性,且3,4-dihydroxyphenylacetic acid和槲皮素具有更好的抗肿瘤活性。

3.2 强心苷类化合物

强心苷通常以皂苷前体存在于植物中,如洋地黄(*Digitalis lanata*)叶子中的毛花洋地黄苷(lanatosides)。这类化合物的结构基本相似,都是苷元上连接一个葡萄糖和三个洋地黄毒素糖(digitoxose)。如果将毛花洋地黄苷A和大鼠的粪便悬浮液共同培养,可以发现其末端葡萄糖被迅速水解。(未完,待续)

收稿日期:2001-02-28