大鼠肠道菌群对 ilexsaponin A_1 体外代谢转化的影响

曹　迪[1,2]，　崔　辉[2]，　赵钟祥[2*]
(1. 皖南医学院药学院，安徽 芜湖 241002；2. 广州中医药大学中药学院，广东 广州 510006)

摘要：目的　考察大鼠肠道菌群对毛冬青三萜皂苷 ilexsaponin A_1 体外代谢转化的影响。**方法**　采用 HPLC-ESI-QTOF-MS/MS 法检测 ilexsaponin A_1 体外肠道菌孵育样品，条件为 Kromasil 100-5 C_{18}色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈（含 0.1% 甲酸）-0.1% 甲酸，梯度洗脱；体积流量 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；电喷雾离子源（ESI）；负离子模式。对代谢产物进行筛查鉴定，结合二级质谱图，推测代谢产物及其可能的生物转化途径。**结果**　鉴定出 14 个代谢产物（**M1～M14**），ilexsaponin A_1 发生了去糖基化、氧化、还原等代谢反应（**M1～M2**、**M4～M5**、**M7～M8**），其脱糖生成的苷元 ilexgenin A 进一步发生氧化、羟甲基化、还原等生物转化反应（**M3**、**M6**、**M9～M11**、**M13～M14**）。**结论**　ilexsaponin A_1 在大鼠肠道菌群中发生代谢转化，该成分在体内发挥药效并不完全以原型物吸收入血，其苷元 ilexgenin A 或脱糖后的代谢转化物为其可能的药效物质。

关键词：ilexsaponin A_1；毛冬青；大鼠肠道菌群；体外代谢转化；HPLC-ESI-QTOF-MS/MS
中图分类号：R969.1　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1001-1528(2023)01-0276-06
doi：10.3969/j.issn.1001-1528.2023.01.053

毛冬青 *Ilex pubescens* Hook. et Arn 主要活性成分为三萜及其苷类，其中 ilexsaponin A_1 为其含量丰富、药理活性显著的代表性三萜皂苷成分[1]，具有抗凝、抗血栓[2]、促血管生成[3]、抗炎、改善肠道屏障功能[4]、抑制磷酸二酯酶[5]等作用。中药常以口服给药，三萜皂苷类成分具有极性大、口服利用度低的特性，口服给药后在肠道内滞留时间较长，易受到肠道菌群影响而发生代谢转化[6]。课题组前期采用 HPLC 法对 ilexsaponin A_1 在胃肠中的代谢规律进行研究，发现大鼠口服给药后在胃液中未被降解，而是在肠道中经肠道菌群代谢形成苷元 ilexgenin A，但受限于仪器设备及检测灵敏度，未能检测出该成分在肠道菌作用下除 ilexgenin A 以外的代谢物和转化途径[7]。

高分辨四级杆-飞行时间质谱（QTOF-MS）技术快速灵敏，已被广泛应用于中药代谢产物鉴定[8]。质量亏损过滤技术（MDF）是基于质谱高通量采集，对复杂基质中药代谢产物进行检测，去除干扰离子、快速筛选目标成分的过滤技术。本实验将采用离体培养的大鼠肠道菌与 ilexsaponin A_1 进行体外厌氧温孵，应用 HPLC-QTOF-MS、MDF 技术采集和分析该成分在大鼠肠道菌群作用下的代谢特征，以期阐明其代谢途径及代谢规律，为毛冬青三萜皂苷类成分药效物质基础及药理作用研究提供参考。

1　材料

1.1　*动物*　健康成年的雄性清洁级 SD 大鼠 3 只，体质量 200～250 g，购自广州中医药大学实验动物中心，实验动物生产许可证号 SCXK（粤）2013-003，于温度（25±2）℃、相对湿度 50% 实验室中饲养 1 周，12 h/12 h 明暗交替，自由饮水。

1.2　*试剂与药物*　毛冬青皂苷 ilexsaponin A_1 为实验室自制，纯度＞98.0%。KH_2PO_4（批号 20160120）购自福晨（天津）化学试剂有限公司；NaCl（批号 20111014）、$(NH_4)_2SO_4$（批号 20101008）、$CaCl_2$（批号 20130613）、Na_2CO_3（批号 20141225）、*L*-半胱氨酸（批号 20121008）购自国药集团化学试剂有限公司；$MgSO_4 \cdot 7H_2O$（批号 G1619071）、刃天青（批号 J1224053）购自阿拉丁试剂（上海）有限公司；营养琼脂（批号 9S16BR003）购自江苏麦客生物科技有限公司；牛肉膏（批号 20120308）、蛋白胨（批号 20120726）购自北京奥博星生物技术有限责任公司；*L*-抗坏血酸（批号 1214025）购自天津大茂化学试剂厂。甲醇、乙腈为色谱纯，购自德国 Merck 公司；甲酸为色谱纯，购自美国 Fluka 公司；纯净水购自广州屈臣氏食品饮料有限公司。

1.3　*仪器*　高分辨 Triple TOF 5600$^+$ 型质谱仪（美国 AB Sciex 公司）；LC-30AD 型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；THZ-320 型恒温培养振荡器（上海精宏实验设备有限公司）；PS-40 型超声波清洗机（深圳市深华泰超声洗净设备有限公司）；真空离心浓缩仪（德国 Eppendorf 公司）；IKAR VORTEX 3 型涡旋混合器［艾卡（广州）仪器设备

收稿日期：2022-06-21
基金项目：国家自然科学基金项目（81673565）；皖南医学院博士科研启动基金项目（WYRCQD2019008）；皖南医学院 2020 年度校级重点项目（WK2020Z18）
作者简介：曹　迪（1991—），女，博士，讲师，从事中药药效物质基础研究。E-mail：caod2019@wnmc.edu.cn
＊**通信作者：**赵钟祥（1979—），男，博士，教授，博士生导师，从事中药药效物质基础研究。E-mail：zzx37@163.com

有限公司]；电子分析天平（万分之一，瑞士梅特勒-托利多公司）；TG16 型医用离心机（湖南湘仪实验室仪器开发有限公司）。

2　方法

2.1　厌氧培养液制备　参考文献［9］报道，分别取 37.5 mL A 液（0.78%　K_2HPO_4）、37.5 mL B 液［含 0.47% KH_2PO_4、1.18% NaCl、1.20%　$(NH_4)_2SO_4$、0.12% $CaCl_2$、0.25% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$］、1.0 mL 0.10% 刃天青溶液、50 mL C 液（8%　Na_2CO_3）、0.5 g *L*-半胱氨酸、2.0 mL 25% *L*-抗坏血酸、1.0 g 牛肉膏、1.0 g 蛋白胨、1.0 g 营养琼脂，加蒸馏水至 1 L，HCl 调 pH 值至 7.5～8.0，在 115 ℃下灭菌 30 min，即得，冷却备用。

2.2　大鼠肠道菌孵育液制备　参考文献［10］报道，取大鼠新鲜粪便，按 1∶4 比例将其与生理盐水制成混悬液，2 000 r/min 离心 10 min，收集上清，按 1∶9 比例加入厌氧培养液，即得。将装有该孵育液的培养瓶充满氮气后，在 37 ℃厌氧条件下 150 r/min 恒温振荡培养 24 h，即得孵育液Ⅰ，取适量，在 115 ℃下灭菌 30 min，即得空白孵育液Ⅱ。

2.3　供试品溶液制备　取大鼠肠道菌群孵育液Ⅰ或Ⅱ 1.0 mL，置于培养管中，精密加入 ilexsaponin A_1 1.0 mg，充分混匀，充入氮气，在 37 ℃厌氧条件下孵育 0、4、8、12、24 h，平行 3 份，等体积乙酸乙酯萃取 3 次，合并萃取液，减压回收乙酸乙酯，残渣用甲醇溶解，定容至 1.0 mL，10 000 r/min 离心 10 min，收集上清，即得。

2.4　HPLC-ESI-QTOF-MS/MS 分析条件

2.4.1　色谱　Kromasil 100-5 C_{18}色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈（含 0.1% 甲酸）（A）-0.1% 甲酸（B），梯度洗脱（0～10 min，40%～50% A；10～12 min，50%～70% A；12～25 min，70% A）；体积流量 1.0 mL/min；柱温30 ℃；进样量 5 μL。

2.4.2　质谱　电喷雾离子源（ESI）；负离子模式；一级质量扫描范围 *m/z* 100～1 200；二级质量扫描范围 *m/z* 50～1 000；喷雾电压-4 500 V；雾化气温度 550 ℃；气帘气 35 psi（1 psi=6.895 kPa）；雾化气、辅助气 55 psi；解簇电压 90 V；碰撞能 35 eV。TOF/MS 一级预扫描、二级扫描 TOF/MS/MS 离子累积时间分别为 100、1 150 ms，触发二级扫描的方法为信息依赖扫描（IDA），条件为多重质量亏损（MMDF）、动态背景扣除（DBS），准确质量数采用自动校准（CDS），满足者优先进行。

质量亏损模板设置参数见表 1，浮动范围为 50 mDa。本实验以原型物 ilexsaponin A_1 为其代谢产物筛选的 MDF 过滤母核模板，根据三萜常规代谢类型，若发生氧化、还原和水解反应时，代谢产物的质量亏损值与 ilexsaponin A_1 相近，设置为 382.3 mDa；若发生葡萄糖醛酸化反应时，质量亏损值设置为 414.4 mDa；若发生硫酸结合反应时，质量亏损值设置为 339.1 mDa。本实验同时对 ilexsaponin A_1 苷元 ilexgenin A 可能的代谢产物进行 MDF 筛选。

表 1　多重质量亏损模板

分子式	分子量/Da	误差范围/Da	质量亏损/mDa
$C_{30}H_{46}O_6$	502.329 4	100	329.4
$C_{36}H_{56}O_{11}$	664.382 3	100	382.3
$C_{30}H_{46}O_6SO_3$	582.286 3	100	286.3
$C_{30}H_{46}O_6C_6H_8O_6$	678.361 5	100	361.5
$C_{36}H_{56}O_{11}SO_3$	744.339 1	100	339.1
$C_{36}H_{56}O_{11}C_6H_8O_6$	840.414 4	100	414.4

2.5　代谢产物鉴定　通过 Metabolite Pilot 1.5 软件对 ilexsaponin A_1 相关代谢产物的质谱数据进行筛选和分析，未知产物色谱峰的发现策略一般包括预测代谢物、峰发现、质量亏损过滤、同位素特征、特征子离子及中性丢失过滤方法。将孵育液Ⅰ和Ⅱ数据进行比对，按软件策略分析获得可能代谢产物及代谢途径。利用 PeakView 2.0 中的 elemental composition 和 XIC 功能，对筛选出的代谢物信息进行核查和验证，结合其 MS^2 质谱图确定目标代谢物。

3　结果

共鉴定出 14 个代谢产物 **M1**～**M14**，具体见表 2。ilexsaponin A_1 发生去糖基化、氧化、还原等反应，其脱糖生成的苷元 ilexgenin A 进一步发生氧化、羟甲基化、还原等反应。ilexsaponin A_1 孵育液总离子流图见图 1，可知空白孵育液Ⅱ中未检测出代谢产物，即为非来自内源性成分。

在负离子模式下，原型物 ilexsaponin A_1（**M0**）形成的准分子离子［M-H］⁻为 *m/z* 663.381 0，主要碎片离子 *m/z* 501.324 6 是 C-17 位上失去一分子葡萄糖分子（$C_6H_{10}O_5$）形成，继而失去一分子 H_2O 形成碎片峰 *m/z* 483.313 0，或同时失去一分子 H_2O 和 HCOOH 生成碎片 *m/z* 439.323 0。原型物（**M0**）的 MS^2 质谱图和碎片裂解规律见图 2～3。

代谢物 **M1**、**M2** 分子式由 Metabolite Pilot 1.5 软件匹配为 $C_{36}H_{56}O_{12}$，两者互为同分异构体，其准分子离子［M-H］⁻分别为 *m/z* 679.372 9、679.372 2，与 **M0** 相比增加 16 Da。**M1**（**M2**）的主要碎片峰 *m/z* 559.330 6［M-H-CH_2O-H_2O-CO_2-2CH_2］⁻、517.320 8［M-H-$C_6H_{10}O_5$］⁻比 **M0** 碎片 *m/z* 543.336 3、501.324 6 分别增加 16 Da。该化合物的裂解规律与 **M0** 具有一致性，推测为 ilexsaponin A_1 发生氧化反应后的代谢产物。

M12 准分子离子峰［M-H］⁻为 *m/z* 501.323 4，与 **M0** 相差 162 Da（$C_6H_{10}O_5$），是失去 1 个葡萄糖分子形成，其二级碎片 *m/z* 439.323 7、483.313 9、455.318 3、421.312 3 与原型物 **M0** 相似，与文献［11］报道一致，推测为 **M0** 脱糖基后生成的苷元 ilexgenin A，其裂解途径见图 3。

表 2　ilexsaponin A_1 体外代谢产物

代谢产物	代谢类型	保留时间/min	分子式	理论值 *m/z*	实测值 *m/z*	误差($\times10^{-6}$)	碎片离子 *m/z*
M0	—	7.92	$C_{36}H_{56}O_{11}$	664.382 3	663.377 1	3.24	663.381 0,603.357 1,573.346 1,543.336 3,501.324 6,483.313 0,439.323 0,421.313 9
M1	氧化	3.13	$C_{36}H_{56}O_{12}$	680.377 2	679.372 9	4.46	679.375 6,559.330 6,517.320 8,499.309 3,481.302 9,437.309 6
M2	氧化	3.55	$C_{36}H_{56}O_{12}$	680.377 2	679.372 2	3.36	679.375 3,619.353 6,589.343 3,559.332 1,517.319 7,499.307 8,455.318 6,383.262 4
M3	**M12** 双氧化	6.60	$C_{30}H_{46}O_8$	534.319 2	533.312 9	1.87	533.314 9,487.307 4,471.313 5,453.302 9,425.300 7,409.311 9,381.242 8
M4	还原、异构化	7.80	$C_{36}H_{58}O_{11}$	666.397 9	665.391 3	0.96	665.388 0,619.389 7,601.378 9,503.331 8,485.313 4
M5	还原、异构化	8.10	$C_{36}H_{58}O_{11}$	666.397 9	665.392 1	2.23	665.392 0,619.387 2,601.376 5,503.329 9,469.331 0
M6	**M12** 双去甲基化	8.25	$C_{28}H_{42}O_6$	474.298 1	473.292 5	3.63	473.289 9,455.283 9,405.264 7,340.891 9,247.167 5
M7	还原、异构化	8.84	$C_{36}H_{58}O_{11}$	666.397 9	665.393 3	4.07	665.395 8,619.390 3,601.381 0,469.334 6,421.316 1
M8	脱氢	9.90	$C_{36}H_{54}O_{11}$	662.366 6	661.361 1	2.68	661.362 4,615.353 8,453.301 9,435.288 6
M9	**M12** 脱氢	14.44	$C_{30}H_{44}O_6$	500.313 8	499.308 5	4.00	499.309 6,437.307 4,377.286 6
M10	**M12** 脱氢	14.71	$C_{30}H_{44}O_6$	500.313 7	499.308 0	3.09	499.310 4,455.318 4,437.308 8,393.316 1
M11	**M12** 双氢化	15.13	$C_{30}H_{50}O_6$	506.360 7	505.353 9	0.94	505.240 1,459.129 2,413.121 9,395.108 9,210.949 3
M12	去糖基化	15.75	$C_{30}H_{46}O_6$	502.329 4	501.323 4	2.47	501.324 4,439.323 7,483.313 9,455.318 3,421.312 3,379.301 2
M13	**M12** 氧化	17.77	$C_{30}H_{46}O_7$	518.324 3	517.318 6	3.09	517.175 9,471.313 4,409.310 1,393.279 8,260.930 8,214.926 7
M14	**M12** 氧化和脱羧	17.77	$C_{29}H_{44}O_5$	472.318 9	471.312 8	2.55	471.314 2,453.303 7,425.304 2,409.311 8,393.281 3

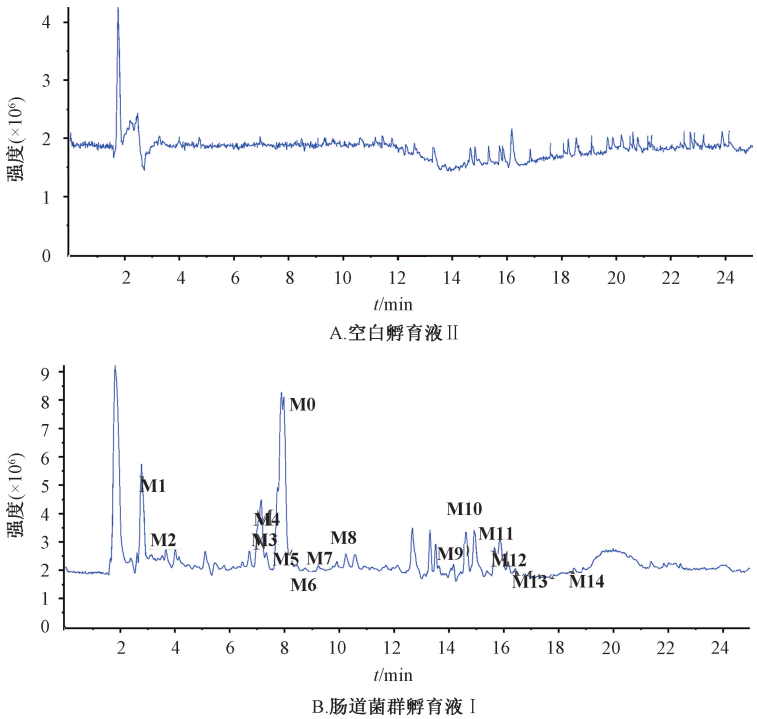

图 1　ilexsaponin A_1 孵育液总离子流图

M3 准分子离子峰［M-H］⁻为 *m/z* 533.312 9，与 **M0** 相差 130 Da（$C_6H_{10}O_3$），而比 **M12** 分子量减少 32 Da，**M3** 主要碎片离子峰 *m/z* 487.307 4［M-H-HCOOH］⁻、471.313 5［M-H-H_2O-2CO_2］⁻、453.302 9［M-H-2H_2O-CO_2］⁻与 **M0** 二级碎片 *m/z* 455.318 3、439.323 7、421.312 3 相差32 Da，推测 **M3** 为 **M12** 双氧化产物，为 **M0** 脱糖基后双氧化后代谢物。**M6** 准分子离子 *m/z* 473.292 5［M-H］⁻，其主要碎片离子 *m/z* 473.289 9、455.283 9［M-H-H_2O］⁻与 **M12** 对应碎片离子峰相差 28 Da（2CH_2），推测为 ilexsaponin A_1 脱去末端一分子葡萄糖后去甲基化代谢产物。

M4、**M5**、**M7** 准分子离子［M-H］⁻分别为 *m/z* 665.391 3、665.392 1、665.393 3，比 **M0** 的相对分子质量增加 2 Da。同时 **M5**（**M4**、**M7**）二级碎片峰 *m/z* 665.392 0、503.329 9［M-H-$C_6H_{10}O_5$］⁻、485.313 40［M-H-$C_6H_{10}O_5$-H_2O］⁻与 **M0** 对应的碎片分别多 2 Da，且裂解方式相似，推测 **M5**（**M4**、**M7**）在肠道菌群的作用下，母核中的双键

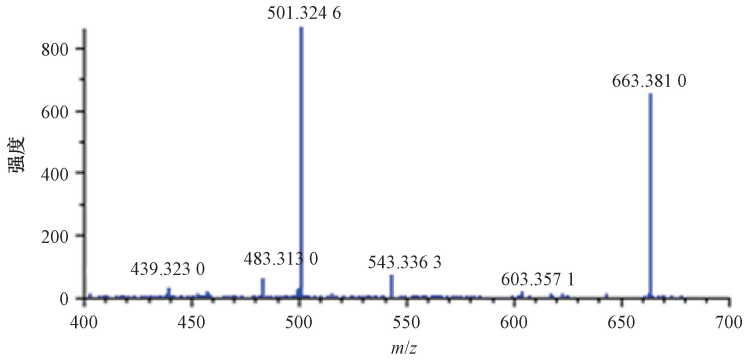

图 2　M0 二级质谱图

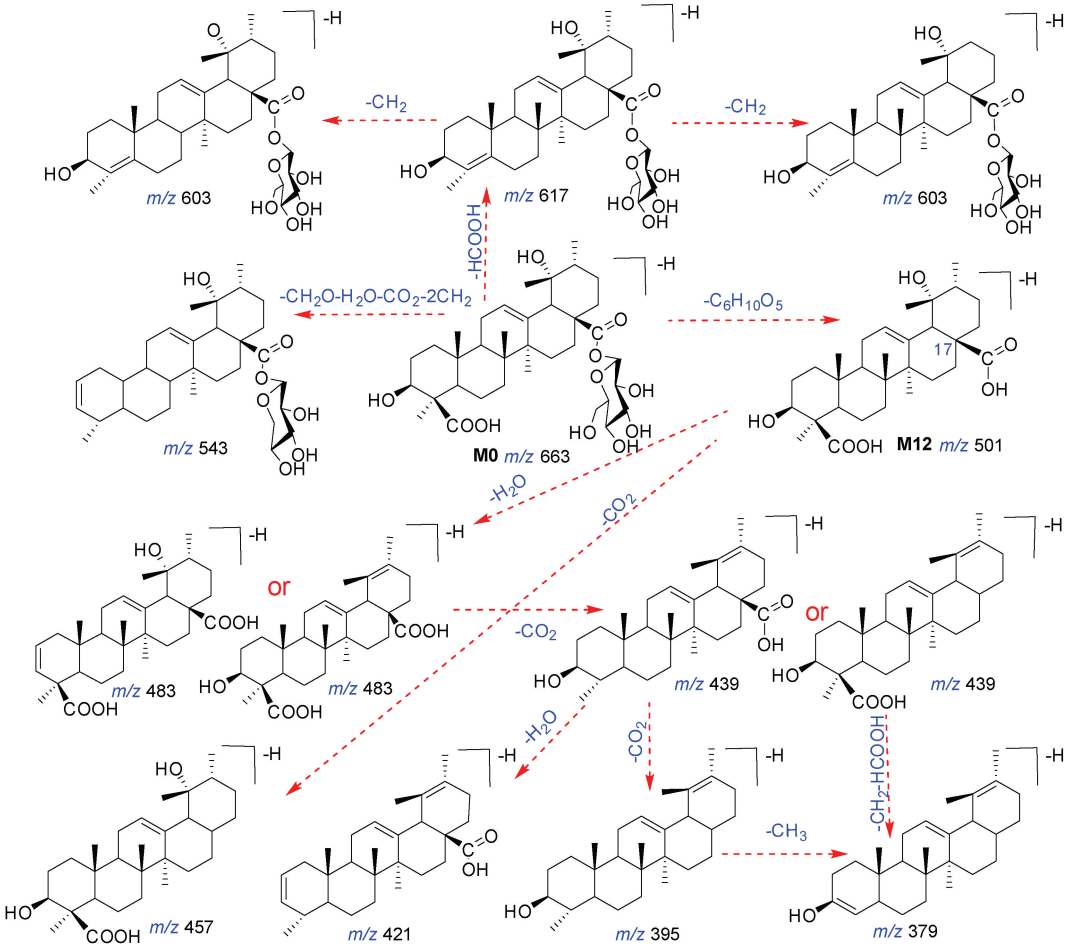

图 3　M0 和 M12 的化学结构和裂解途径

发生氢化反应，**M4**、**M5**、**M7** 互为异构化代谢产物。同理，**M8** 准分子离子为 *m/z* 661.361 1［M-H］⁻，与 **M0** 相差 2 Da，**M8** 为 **M0** 失去 2 分子氢原子产生，推测为 **M0** 脱氢化产物。

M9 与 **M10** 为一组同分异构体，准分子离子峰［M-H］⁻分别为 *m/z* 499.308 5、499.308 0，与 **M0** 相差 164 Da（$C_6H_{12}O_5$）。**M10**（**M9**）主要碎片离子 *m/z* 499.310 4、437.308 8［M-H-H_2O-CO_2］⁻相对于 **M12** 碎片峰 *m/z* 501.324 4、439.322 8 减少 2 Da，且离子碎片 *m/z* 455.318 4［M-H-CO_2］⁻、393.316 1［M-H-H_2O-2CO_2］⁻与 **M12** 一致，推测为 **M12** 脱氢化代谢产物。

M11 负离子模式下分子离子峰 *m/z* 505.353 9［M-H］⁻，与 **M0** 相差 158 Da。**M11** 碎片峰 *m/z* 505.240 1、459.129 2［M-H-HCOOH］⁻相比于 **M12** 离子碎片 501.324 4、455.318 3 各减少 4 Da，推测为 ilexsaponin A_1 脱糖基后双氢化代谢产物。

M13 准分子离子峰［M-H］⁻为 *m/z* 517.318 6，与 **M0** 相差 146 Da（$C_6H_{10}O_4$），其主要碎片离子 *m/z* 517.175 9、471.313 4［M-H-HCOOH］⁻相对于 **M12** 离子碎片 *m/z* 501.324 4、455.318 3 分别增加 16 Da。**M13** 离子碎片 *m/z*

409.310 1［M-H-H_2O-HCOOH-CO_2］⁻、393.310 1［M-H-2H_2O-2CO_2］⁻与 **M12**、**M0** 的裂解途径相符，推测是 **M12** 的氧化产物，为 **M0** 脱糖基后氧化代谢产物。

M14 准分子离子峰［M-H］⁻为 *m/z* 471.312 8，分子式推测为 $C_{29}H_{44}O_5$，与 **M0** 相差 192 Da。代谢物 **M14** 与 **M13** 相差 46 Da（HCOOH），且 **M14** 主要碎片离子峰 *m/z* 471.314 2、453.303 7［M-H-H_2O］⁻、425.304 2［M-H-HCOOH］⁻、409.311 8［M-H-H_2O-CO_2］⁻，与 **M12** 相对应碎片相差 30 Da，推测为 **M12** 氧化后脱羧化代谢产物。

ilexsaponin A_1 主要代谢产物及其可能的生物转化途径见图 4。

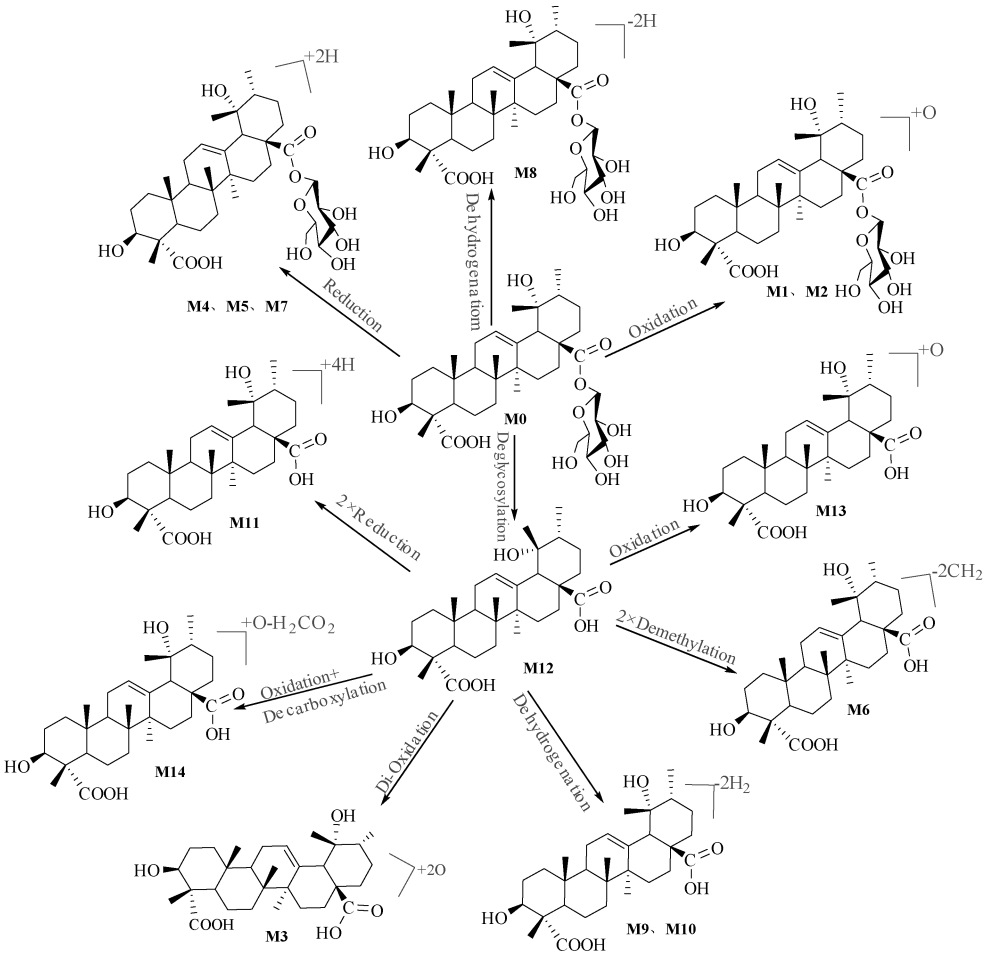

图 4　ilexsaponin A_1 主要代谢产物及其生物转化途径

4　讨论

本实验中，大鼠肠道菌群对 ilexsaponin A_1 的代谢产物经 HPLC-ESI-QTOF-MS/MS 检测分析发现，12 h 时 ilexsaponin A_1 转化生成苷元 ilexgenin A，与文献［7］报道一致。由图 1 可知，ilexsaponin A_1 代谢产物色谱峰分布与 MDF 模板结合 DBS 触发 IDA 方法可扫描筛选出 ilexsaponin A_1 的主要代谢物。本实验采用 MDF 法基于原型物核心结构的相似性快速搜索 ilexsaponin A_1 代谢产物，能减少基质峰干扰目标代谢物，基于此，表 2 中 **M1～M14** 的二级碎片裂解特征与原型物母核碎片（*m/z* 501.324 6、483.313 0、439.323 0、421.313 9）裂解具有高度一致性，提高 ilexsaponin A_1 代谢产物的分析效率。ilexsaponin A_1 属于乌苏烷型五环三萜皂苷，在肠道菌代谢作用下发生脱糖基化、氧化、还原、羟甲基、异构化等生物转化反应，见图 4，与文献［12］报道一致。另有文献报道，在尿液、血浆、粪便中检测到三萜皂苷硫酸化和葡萄糖醛酸结合代谢产物[13]，但本实验并未检出，推测与肠道菌群和代谢酶系在体内外微环境中的差异性有关。

苷类成分口服给药后易被肠道菌群代谢成极性小、易被吸收的苷元，进而吸收入血，达到血药浓度发挥药理活性作用[12]。**M3**、**M6**、**M9～M11**、**M13～M14** 是基于 ilexsaponin A_1 脱糖基后的代谢产物，推测其苷元 ilexgenin A 或脱糖后代谢转化物在 ilexsaponin A_1 发挥药效的物质基础中扮演重要角色。研究表明，苷类成分被肠道菌群代谢转化成苷元后可提高生物利用度，有效增强药物的药理活性，如芍药苷经肠道菌群作用转化成芍药苷元可更好地发挥抗癫痫和抗惊厥等作用[13]。ilexgenin A 具有抗炎[14]、改善内皮功能障碍[15]、预防动脉粥样硬化[16]、治疗非酒精性脂肪肝[17]等作用，而 ilexsaponin A_1 具有抗凝、抗血栓、促血管生成、改善肠道屏障功能等活性，ilexsaponin A_1 是否在转

化成苷元后其疗效有所增强还有待进一步研究。ilexsaponin A_1 易被肠道菌群代谢转化，阐明其在肠道内生物转化代谢规律可为深入了解毛冬青中与其母核相似三萜类代谢特征及药理作用机制提供参考。

参考文献：

[1] Wu L, Kang A, Jin X L, *et al*. Ilexsaponin A_1: *in vitro* metabolites identification and evaluation of inhibitory drug-drug interactions [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 40: 100415.

[2] 周 园，熊天琴，林朝展，等. 毛冬青皂苷 ilexsaponin A_1 的制备及其药理活性研究[J]. 中药材，2011，34(5)：765-767.

[3] Li J J, Zhang J M, Zou L, *et al*. Pro-angiogenic effects of ilexsaponin A_1 on human umbilical vein endothelial cells *in vitro* and zebrafish *in vivo*[J]. *Phytomedicine*, 2017, 36: 229-237.

[4] Zhao W W, Xiao M, Yang J, *et al*. The combination of ilexhainanoside D and ilexsaponin A_1 reduces liver inflammation and improves intestinal barrier function in mice with high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 153039.

[5] Liu Z C, Lin Z T, Chen S Z, *et al*. Rapid screening of potential phosphodiesterase inhibitors from the roots of *Ilex pubescens* Hook. et Arn. using a combination of ultrafiltration and LC-MS [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2017, 2017: 2749643.

[6] 宋 玮，郑 伟，张 洁，等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展[J]. 药学学报，2018，53(10)：1609-1619.

[7] 赵钟祥，李美芬，林朝展，等. 大鼠肠内菌对毛冬青皂苷 ilexsaponin A_1 的代谢转化[J]. 中国药科大学学报，2011，42(4)：329-332.

[8] 覃小丽，孙慧园，杨 武，等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析槲皮苷在大鼠肠道菌群中的代谢[J]. 中国中药杂志，2017，42(2)：357-362.

[9] 杨 宝，范 真，周 联，等. 大鼠肠道菌群对紫丁香苷体外代谢转化研究[J]. 中草药，2015，46(9)：1333-1337.

[10] 白春艳，吴三同，张雅琼，等. 大鼠肠道菌群对苦丁茶冬青皂苷 D 体外代谢的影响[J]. 中成药，2020，42(7)：1903-1906.

[11] Kang M J, Kim H G, Kim J S, *et al*. The effect of gut microbiota on drug metabolism[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(10): 1295-1308.

[12] 王新红，张 迟，刘 琳，等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展[J]. 中成药，2021，43(7)：1834-1839.

[13] Lv S W, Zhao S Y, Zhao M, *et al*. Systematic screening and characterization of prototype constituents and metabolites of triterpenoid saponins of *Caulopphyllum robustum* Maxim using UPLC-LTQ Orbitrap MS after oral administration in rats[J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2019, 168: 75-82.

[14] He J X, Goto E, Akao T, *et al*. Interaction between Shaoyao-Gancao-Tang and a laxative with respect to alteration of paeoniflorin metabolism by intestinal bacteria in rats [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(7-8): 452-459.

[15] Li Y, Yang J, Chen M H, *et al*. Ilexgenin A inhibits endoplasmic reticulum stress and ameliorates endothelial dysfunction *via* suppression of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in an AMPK dependent manner[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 99: 101-115.

[16] Liu C, Zhao J X, Liu Y X, *et al*. A novel pentacyclic triterpenoid, ilexgenin A, shows reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 115-124.

[17] Lu Y W, Ma J J, Li P, *et al*. Ilexgenin A restrains CRTC2 in the cytoplasm to prevent SREBP1 maturation *via* AMP kinase activation in the liver[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 179(5): 958-978.