

## 摘要

人參皂苷爲人參屬植物中的主要生物活性成份，當中原人參二醇型(PDS)和原人參三醇型 (PTS) 皂苷廣泛存在於多種人參屬植物內，也是最常用的人參屬植物人參、西洋參和三七中的最主要的人參皂苷成份。人參皂苷 Rb1 和 Rg1 爲 PDS 和 PTS 皂苷的主要成份之一，其多種藥理活性已在多個體內外模型上得到證實。因此，Rb1 和 Rg1 被認爲是人參屬植物的主要活性成分。研究發現人參皂苷成份的口服生物利用度低，在腸道中會被腸道內菌群代謝，再經由代謝物形式吸收進入體內。因而，腸道菌群代謝在皂苷類成分發揮體內活性的過程中具有重要作用。目前，對人參皂苷，尤其是 Rb1 和 Rg1 的腸內菌群代謝的研究報導較多。然而，Rb1 的某些代謝途徑尚不清楚；Rb1 和 Rg1 的腸內菌群代謝及代謝物的產生時程研究會對揭示代謝物在 Rb1 和 Rg1 體內活性中的作用提供重要資訊，卻未見有關報導。此外，目前大多數研究都集中在 Rb1 和 Rg1 上，對兩者研究獲得的資料是否能夠反映總二醇型(PDS)和總三醇型 (PTS)人參皂苷的體內過程，至今未有研究予以支持。而經過腸內菌群代謝產生的水解產物是否更易於透過腸上皮細胞進入體內，從而成爲人參皂苷發揮活性的主要效應物質，目前也不清楚。本研究通過在人腸內菌群體外代謝模型及 Caco-2 腸吸收模型對主要人參皂苷成分 Rb1、Rg1 及三七中 PDS、PTS 的代謝及 Rb1 及其主要代謝產物的吸收研究，希望爲回答上述問題提供重要資料。

首先，我們建立了人腸內菌群代謝模型，並對實驗條件進行優化，爲本院中藥研究建立了一個方便、簡單和快速有效的體外人腸內菌群代謝模型。

在建立的人腸內菌群代謝的體外模型上，我們採用來自 58 個健康志願者的腸道菌群對 Rb1 的代謝進行研究。結果表明，人腸內菌群對 Rb1 的轉化，除了公認的主要代謝途徑  $Rb1 \rightarrow Rd \rightarrow F2 \rightarrow Cpd\ K$  外，首次證實另一條次要代謝途徑的存在，即  $Rb1 \rightarrow G\text{-XVII} \rightarrow F2/G\text{-LXXV} \rightarrow Cpd\ K$ 。同時，通過比較培養 18 小時後系統中 Rb1 及代謝物的量，發現 Rb1 的代謝及各個代謝產物的生成都存在顯著個體差異，表明不同個體對人參皂苷 Rb1 的每一步水解的代謝活性存在很大的個體差異，這種代謝差異不受年齡及性別的影響。

隨後，用來自多個健康自願者的混合菌群樣品比較了 Rb1、Rg1 和三七中兩

類主要皂苷成份 PDS、PTS 的代謝，發現 Rb1 和 Rg1 在體外腸內菌群代謝系統中均消除迅速。Rd、Cpd K 和 PPD 分別是培養早期、中期和晚期 Rb1 的主要代謝產物。PPT 是 Rg1 的主要代謝產物，在培養 15 小時後達到峰濃度，並一直維持到 72 小時培養結束。Rb1 的水解終產物 PPD 的產生明顯慢於 Rg1 的終產物 PPT 的產生。當含等量 Rb1 的 PDS 及含等量 Rg1 的 PTS 分別與單獨培養的 Rb1 和 Rg1 進行比較，發現 Rb1 和 Rg1 的代謝模式（代謝途徑、代謝物產生先後及速度）分別與 PDS 和 PTS 的代謝模式基本一致。研究結果提示 Rb1 和 Rg1 能夠反映三七中總二醇型和總三醇型皂苷的代謝模式，因而可以作為三七中 PDS 和 PTS 成份體內過程的合適指標。此外，研究還發現 PDS 和 PTS 中的其他皂苷成分會影響人腸內菌群對 Rb1 和 Rg1 的代謝。

最後，在 Caco-2 單層細胞模型上以 Rb1 及其主要代謝產物 Rd、F2 和 Cpd K 為例對人參皂苷及其水解產物的腸透過能力進行了比較。由於受限於現有分析手段的靈敏度、受試人參皂苷類成分自身的性質及在細胞毒分析基礎上確定的能夠使用的受試皂苷成分的最高濃度，本實驗沒能得到 Rb1 及其主要代謝物的 Papp 值，因而無法對這些化合物的腸透過特性進行比較。但是，通過測得的每個化合物的在有限的時間點的透過量，還是可以看到隨著 Rb1 逐步脫去葡萄糖分子，其代謝物的透過能力呈增加的趨勢。

綜上，我們利用建立的人腸內菌群體外代謝模型對主要人參皂苷 Rb1 和 Rg1 的代謝進行研究，並與三七中的總二醇及總三醇型皂苷成分的代謝模式進行比較，發現 Rb1 和 Rg1 與總二醇和總三醇型皂苷的代謝模式基本一致，可以作為三七中總二醇和總三醇型皂苷體內過程的指標成分。在 Caco-2 體外腸吸收模型上的初步研究表明 Rb1 的水解產物可能具有更強的透過腸上皮細胞的能力，因而有可能是 Rb1 及總二醇型皂苷的體內活性發揮的主要效應物質。

關鍵詞：三七、人參皂苷Rb1、人參皂苷Rg1、腸內菌群代謝、Caco-2腸吸收