基于肠道微生物的口服药物生物利用度研究进展

李慧芳，袁天杰*，江　曙
（南京中医药大学药学院，江苏南京 210046）

摘要：口服给药是目前较普遍的给药方式之一，具有安全性高、经济便捷等特点。然而，许多药物的强大功效与其口服后较低的生物利用度之间有巨大差异，限制了应用。近年来的研究显示，这种差异与肠道中作为有效生物反应器的肠道微生物密切相关。肠道微生物除了可通过生物转化直接参与药物代谢外，还可通过调节宿主肝脏代谢酶以及转运蛋白的表达间接影响药物的口服生物利用度。本研究简要介绍了影响药物生物利用度的因素，主要探讨了肠道微生物及益生菌对药物生物利用度的影响，为进一步了解肠道微生物与药物口服生物利用度的关系，以及如何提高药物口服生物利用度提供文献参考。

关键词：肠道微生物；药物代谢；生物利用度；益生菌
中图分类号：R969.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1262-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.004

Research Progress of Bioavailability of Oral Drugs Based on the Gut Microbiota

LI Huifang, YUAN Tianjie*, JIANG Shu
(*School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046*)

ABSTRACT: Oral administration, with the characteristics of high safety and economic convenience, is one of the most common ways of drug delivery. However, the substantial discrepancy between potent therapeutic properties of various medicines and their low oral bioavailability limits their application. In recent years, researches have revealed that gut microbiota, which act as a practical bioreactor in the human intestinal tract, have an essential effect on the discrepancy. In addition to directly participating in drug metabolism through biotransformation, gut microbiota can also indirectly affect bioavailability of oral drugs by regulating the expression levels of host liver metabolic enzymes and the transporters. This review briefly introduces the factors affecting drug bioavailability, and mainly discusses the effects of gut microbiota and probiotics on drug oral bioavailability to provide a reference for understanding the relationship between gut microbiota and drug oral bioavailability, and developing novel strategies for improving drug oral bioavailability.

Key Words: gut microbiota; drug metabolism; bioavailability; probiotics

口服给药安全、方便、成本低、灵活性高、患者依从性好，是较常用的给药途径之一[1]。对于需要长期用药的慢性病患者，口服给药也是首选的给药方法。静脉注射或肌内注射等给药方式可能会导致药物不良反应，如药物血浆浓度超过最大安全浓度范围、体内清除率过快。此外，注射等给药方式也会增加患者的痛苦，存在一定的安全隐患。肠道是口服药物吸收的主要场所，肠道微生物可直接接触上消化道难以吸收的药物，故对口服药物的药动学有不容忽视的作用。研究表明，肠道微生物可直接或间接影响药物的生物利用度[2]。

胃肠道内具有复杂多样的微生物群，主要包括细菌、古细菌、噬菌体、真菌等，统称为肠道微生物[3]。这些微生物因高丰度和对人体的重要

收稿日期：2022-02-13
基金项目：江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21_0682)
作者简介：李慧芳(1997—)，女，硕士，从事药物与肠道菌群相互作用的研究。
通信作者：袁天杰(1985—)，男，副教授，从事微生物技术在中医药领域的应用研究。
E-mail：ytj@njucm.edu.cn

作用而被称为人类的第二基因组[4]。过去 15 年中，随着高通量测序方法及生物分析技术的进步，人们对生理和病理条件下的肠道微生物有了更深入的了解，揭示了被遗忘的“器官”的各种功能[5]。通过使用宏基因组学（metagenomics）、元转录组学（metatranscriptomics）、元蛋白质组学（metaproteomics）和元代谢组学（meta metabonomics），结合各种体内模型（如无菌小鼠），已广泛研究了肠道微生物群的多样性、组成、功能和代谢能力[6—7]。近年来，对肠道微生物的研究主要围绕肠道微生物与其引发的相关疾病之间的关系，如宁双成等报道了肠道微生物及其代谢产物通过肠 - 肝轴影响肝癌发生与发展的研究结果[8]。随着研究的深入，肠 - 脑轴也受到越来越广泛的关注，如肠道微生物通过肠 - 脑轴可调节多种神经化学通路，在各种中枢神经系统疾病（如精神分裂症、帕金森病、抑郁症等）中发挥重要作用[9]。用于治疗阿尔茨海默病的国产新药甘露特钠胶囊（GV-971，商品名“九期一”）就是典型的药物通过“肠 - 脑轴”发挥疗效的案例，该药通过重塑肠道微生物平衡、降低外周相关代谢产物（苯丙氨酸 / 异亮氨酸）的积累，改善了认知功能障碍，从而达到治疗阿尔茨海默病的效果[10]。但肠道微生物影响口服药物的吸收和利用的机制尚未阐明，仍有很多需要探索的地方。

药物的强效性与其低口服生物利用度之间的联系已引起人们的注意。ZIMMERMANN 等通过建立药动学模型研究肠道微生物对药物及其代谢物的影响，为进一步了解肠道微生物和药物口服生物利用度之间的关系打开了一扇革命之门[11—12]。在最近的一项研究中，测定了 76 种人类肠道微生物对 271 种口服药物的代谢能力，发现其中约有 2/3 药物能被至少 1 种肠道微生物代谢，进一步说明了肠道微生物代谢口服小分子药物的巨大潜力[12—13]。肠道微生物可通过生物转化改善药物的成药性，在药物的药动学和药效学方面起重要作用。深入探索肠道微生物与药物口服生物利用度之间的关系，可以帮助人们更好地理解药物口服后生物利用度的个体差异并为个性化临床用药提供指导。

1 影响药物口服生物利用度的因素

药动学主要研究药物在生物体内的动态变化规律，包括药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。一般药物进入血液循环并且达到一定的血浆浓度才能发挥疗效[14]。而药物生物利用度是指活性药物成分释放后吸收进入全身循环的速度和程度，是评价药物制剂内在质量的一项重要指标，通常分为绝对生物利用度和相对生物利用度[15]。口服药物因生物利用度较低而影响药物疗效是一个尚未解决的难题，了解影响药物生物利用度的因素可为进一步改进奠定基础。

1.1 药物自身因素

药物自身的理化性质，如分子大小、极性、稳定性、亲水性及亲脂性都会影响吸收，进而影响其药理作用与生物利用度[14,16]。例如，相对分子质量大或脂溶性差的药物，如蛋白质类药物、多肽类药物，其黏膜透过性往往较差，导致其生物利用度受到影响。1995 年，AMIDON 等提出生物药剂学分类系统（biopharmaceutics classification system，BCS），并基于药物的溶解度与肠道渗透性将药物分为 4 类。除第 I 类外，其他 3 类均存在不同程度生物利用度下降的问题[17]。固体药物在胃肠道中的吸收过程中，溶解度往往是限速步骤，是影响生物利用度的重要参数[18]。药物口服后经消化道的上皮细胞转运吸收，当药物的透膜转运速率以及膜渗透性较差时，对药效的影响也较大[14]。

1.2 肝脏首过效应

口服药物经胃肠道吸收后通过肝门静脉进入肝脏，部分药物被肝药酶代谢转化，导致进入体循环的原型药剂量减少，这个过程称为肝脏首过效应。首过效应对药物的药动学以及生物利用度有重要影响。药物作为外源性异物，在体内经过一系列反应转化为水溶性高的物质后，经胆汁和尿液排出，只有小部分以原型药的形式排出[19]。肝脏是药物代谢的重要器官，是机体进行生物转化的主要场所，其异源生物代谢在很大程度上受核受体（nuclear receptors，NR）的调节，主要是组成型雄甾烷受体

(constitutive androstane receptor，CAR)、法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）和孕烷 X 受体 (pregnane X receptor，PXR)[20]。此外，肝脏内含有较多参与药物代谢的Ⅰ相和Ⅱ相代谢酶。Ⅰ相代谢酶主要是指细胞色素 P450 还原酶 (cytochrome P450 reductase，CYP450)，参与绝大多数的药物体内代谢，催化多种药物反应，包括氧化、还原、水解等，使原型药生成极性增强的代谢物。CYP3A 是 CYP450 酶系中的主要成员，参与了 50%以上药物的Ⅰ相代谢[21]。Ⅱ相反应是结合反应，主要涉及尿苷二磷酸 - 葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyl transferase，UGTs)[22]、磺基转移酶 (sulfotransferases，SULTs)[23]、谷胱甘肽硫转移酶 (glutathione *S*-transferases，GSTs)[24]。其中，UGTs 参与 40%～ 70%口服药物的Ⅱ相代谢[21]。

1.3　药物转运蛋白的作用

越来越多的研究表明，药物转运蛋白在影响药物生物利用度方面发挥着重要作用。肠道组织中的转运蛋白大多数属于 ATP 结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter，ABC) 和溶质载体 (solute carrier，SLC) 家族[25]。ABC 主要是指 P- 糖蛋白 (P-glycoprotein，P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein，BCRP)、多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated proteins，MRPs)，能通过阻止流入、促进流出来抑制药物底物在细胞内的积累，从而影响药物的生物利用度[26]。SLC 作为摄取转运体，是由 300 多个膜结合蛋白组成的家族，可促进多种底物在生物膜上的运输，包括有机阳离子转运蛋白 (organic cation transporters，OCTs)、有机两性离子 / 阳离子转运蛋白 (organic zwitterion/cation transporters，OCTNs) 和有机阴离子转运蛋白 (organic anion transporters，OATs) 等[27]。肠道转运蛋白的表达和功能的改变可直接影响药物的口服生物利用度。

2　肠道菌群对药物口服生物利用度的影响

2.1　肠道微生物产生的药物代谢酶

随着对肠道微生物作为人类第二基因组认识的加深，药物微生物学的概念逐渐被引入。通过宏基因组测序的方法发现肠道微生物群落编码的基因比人类基因组多 150 倍[28]，因此肠道中可能存在大量的微生物代谢酶，对药物口服生物利用度起关键作用。肠道微生物产生的参与药物代谢的酶主要有水解酶、氧化还原酶、硝基还原酶和转移酶等，这些酶可将药物转化为活性或非活性代谢物。2005 年提出的基于药物体内处置的生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics drug disposition classification system，BDDCS) 中，采用代谢程度取代 BCS 中药物的肠道渗透性[29]。BDDCS 中，1 类药物（高溶解度、高代谢）和 2 类药物（低溶解度、高代谢）的药动学特征受到代谢酶的显著影响。小檗碱属于 BDDCS 2 类药物，溶解度较差、生物利用度不高，其吸收就与肠道微生物密切相关。FENG 等的研究显示肠道微生物产生的硝基还原酶会将小檗碱转化为二氢小檗碱，其肠道吸收率是小檗碱吸收速度的 5 倍，可明显提高生物利用度[30]。甘草酸结构上含有 2 分子葡萄糖醛酸，因而极性较强、相对分子质量较大，口服后难以从肠道直接吸收进入血液，因此生物利用度较低，但经肠道菌群产生的糖苷酶转化后，其代谢产物甘草次酸的生物利用度更高、药理活性更强[31]。AKAO 等研究显示，分别将甘草酸与肠道微生物共同孵育 12 和 24 h，甘草次酸的产率分别为 100%和 55%[32]。肠道微生物中的瘤胃球菌属 PO1-3 和真杆菌属 GLH 可产生 β-D-葡萄糖醛酸苷酶，因而在甘草酸的结构修饰方面扮演重要角色[33]。人参皂苷 Rb_1 具有较强的抗肿瘤、抗炎、抗过敏等药理活性，但生物利用度仅为 0.28%～ 1.18%，有研究表明肠道微生物中的乳酸杆菌、双歧杆菌以及普雷沃菌等可通过产生的多种糖苷酶将原型人参皂苷 Rb_1 水解为次级人参皂苷 CK，该代谢物的生物利用度最大可提高 35%，药理活性更强[34]。因此，人参皂苷 Rb_1 的药理活性一定程度上依赖于肠道微生物产生的糖苷酶的转化。表 1 总结了常见药物在肠道微生物代谢下的可能形式以及药理活性[35—42]。

2.2　肠道微生物影响肝脏内代谢酶

肠道与肝脏之间联系紧密，肝肠循环对药物

表 1 药物在肠道微生物作用下的产生形式以及药理活性变化

Tab.1 Forms and Pharmacological Activities of Drugs under the Action of Gut Microbiota

模型药	肠道微生物产生的酶	肠道微生物参与下的代谢产物	药理活性	参考文献
橙皮苷	水解酶	橙皮素	生物利用度提高，药理活性增加	[35]
乌头碱	水解酶	单酯型二萜生物碱	活性以及毒性降低	[36]
小檗碱	硝基还原酶	二氢小檗碱	肠道吸收率及生物利用度提高	[30]
大豆苷元	糖苷酶	雌马酚	抗氧化作用增强，性质更稳定，生物利用度提高	[37]
绿原酸	水解酶，还原酶	二氢咖啡酸、二氢阿魏酸	生物利用度提高	[38]
氧化苦参碱	还原酶	苦参碱	抑制炎症细胞因子产生的作用增强	[39]
磺胺吡啶	偶氮还原酶	5-氨基水杨酸	抗炎抗菌活性增强	[40]
黄芩苷	糖苷酶	黄芩素	活性增强，改善组胺引起的瘙痒症状	[41]
地高辛	还原酶	二氢地高辛	药理活性降低	[42]

口服生物利用度也有一定的影响，近年来，肝肠循环受到研究者越来越多的关注。药物经过肝脏代谢后主要通过胆汁进入肠道，经过肠道微生物作用后，部分药物又会经门静脉重新流入肝脏[2,43]，图 1 描述了肠道和肝脏之间的相互联系。肝脏中药物代谢酶的活性对药物的血浆浓度以及血浆清除率有重要影响，进而对生物利用度产生影响[44]；而肠道微生物可影响肝脏药物代谢酶。肠道微生物产生的 β-D- 葡萄糖醛酸苷酶能催化在肝脏中形成的葡萄糖醛酸化药物释放葡萄糖醛酸作为碳源，并重新激活胃肠道中的苷元[45]。β-D- 葡萄糖醛酸苷酶活性的改变可能影响经肝肠循环口服药物的药动学，ISHIZAKI 等研究了免疫抑制剂霉酚酸在大鼠体内的药动学，结果显示阿莫西林 / 克拉维酸联合用药会抑制 β-D- 葡萄糖醛酸苷酶活性，使霉酚酸的 $AUC_{0\to 12\ h}$ 降至原先的 75%～ 80%，体内清除率 Cl_{tot} 增加 1.4 ～ 2 倍[46]。BJÖRKHOLM 等以无菌（GF）小鼠和无特定病原体（SPF）小鼠为试验对象研究肠道微生物对肝脏基因谱表达的影响，发现肠道菌群可影响高达 112 个基因的表达，其中编码细胞色素 P450 氧化还原酶（POR）的基因在 GF 小鼠和 SPF 小鼠中具有较大差异，而 CYP450 浓度的高低可影响肝脏首过效应，进而影响药物的口服生物利用度[47]。TODA 等研究表明，与 SPF 小鼠相比，GF 小鼠肝脏内的 CYP1A2、CYP2A4、CYP2B9、CYP2B13、CYP2C37、CYP3A11、CYP3A13、CYP3A16、CYP3A25、CYP3A41 和 CYP3A44 的基因表达水平降低，值得注意的是，CYP3A 是 CYP 亚家族中较重要的药物代谢酶，其表达在 SPF

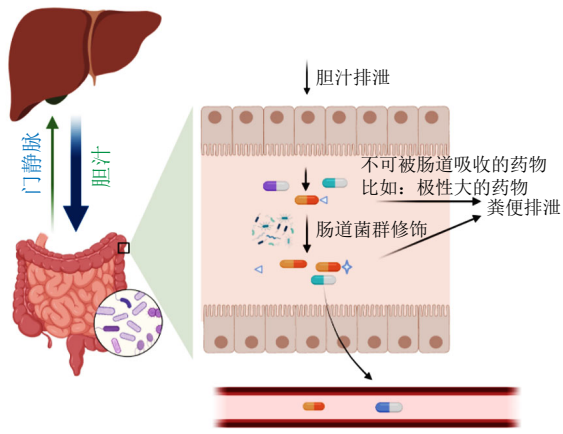


图 1 肝肠循环

Fig.1 Enterohepatic Circulation

小鼠中显著升高[48]。研究表明，肠道微生物中的梭状芽孢杆菌或拟杆菌可通过产生 7α- 脱羟基酶将鹅去氧胆酸转化为石胆酸，激活 FXR 和 PXR，增加肝脏中 CYP 亚家族中代谢酶的表达，从而间接影响药物的生物利用度[49—50]。

2.3 肠道微生物影响药物转运蛋白

肠道微生物与转运蛋白之间关系密切。文献显示，与正常小鼠相比，GF 小鼠结肠和回肠组织中的丁酸转运体 SLC5A8、水通道蛋白 4（aquaporin 4，AQP4）以及氯化物 / 碳酸氢盐交换体 SLC26A3 的表达明显减少，而将多形拟杆菌定植于 GF 小鼠后观察到多药耐药蛋白 1A（multidrug resistance protein 1A，MDR1A）下降到原来的 1/4[51]。YUAN 等研究表明鼠乳杆菌可吸附在人结直肠腺癌细胞（CaCo-2 细胞）表面，显著下调参与药物外排的基因 *MDR1*

和 *MRP2* 的表达水平，并进一步通过药动学试验观察到大鼠口服补充鼠乳杆菌 1 周后可显著提高甘草酸的生物利用度，表明肠道微生物可能通过影响药物转运蛋白的表达而影响药物的生物利用度 [52]。P-gp 是能量依赖的底物外排泵，因其底物范围较广，在许多药物的吸收过程中都发挥着重要作用。FOLEY 等确定肠道微生物中的“功能核心”微生物 —— 拟杆菌属是诱导小鼠肠上皮 P-gp 表达的必要充分条件 [53]。SPARREBOOM 等研究显示同时服用紫杉醇和 P-gp 抑制剂利托那韦后，紫杉醇的血浆浓度增加了 50 倍。P-gp 由多药耐药蛋白基因 *MDR1* 编码，研究显示相对于野生型小鼠，*MDR1A* 基因敲除小鼠血浆中的紫杉醇浓度增加了 6 倍。此外，在野生型小鼠中，口服紫杉醇后几乎 90% 的剂量以原型从粪便排出，而 *MDR1A* 基因敲除小鼠粪便中的药物浓度不到 3%，这表明胃肠道中的 P-gp 是紫杉醇吸收的屏障 [54]。另一个典型代表是肠道微生物产生的脂多糖可抑制维生素 C 的吸收。SUBRAMANIAN 等验证了肠道微生物产生的脂多糖能通过抑制肝细胞核因子 1 和特异性蛋白 1 转录因子的表达而下调转运体 SLC23A1 和 SLC23A2 的表达 [55]。而 SLC 转运蛋白可促进药物吸收到体循环，是影响药物药动学和生物利用度的重要因素。

3　益生菌对口服药物生物利用度的影响

益生菌被定义为“当摄入足够量时对宿主健康有益的活的微生物”，许多益生菌是从肠黏膜中分离出来的，较常见的益生菌有双歧杆菌属和乳酸杆菌属等微生物。益生菌通过多种作用机制对宿主的健康产生有益的作用，如与病原体竞争营养物质和黏附位点、改善肠道屏障、免疫调节及产生神经递质等 [56]。益生菌被广泛应用于药物或膳食补充剂，可黏附在肠道表面，调节肠道微生物，与药物同时服用或用其预处理时可使药物的药动学发生改变，对药物的生物利用度产生一定的影响 [57]。益生菌影响药物生物利用度的机制可归因于以下几种：(1) 口服益生菌可改变肠道微生物群组成；(2) 影响药物转运蛋白；(3) 影响药物代谢酶的生物活性。对乙酰氨基酚口服后经 II 相酶——芳基硫酸盐磺基转移酶和 β-D- 葡萄糖醛酸苷酶的作用代谢 [58]，而用益生菌预处理小鼠可导致药物的代谢动力学参数发生变化。KIM 等研究了对乙酰氨基酚在预先经益生菌处理的小鼠体内的药动学变化，结果显示罗伊乳杆菌 K8 增加了梭状芽孢杆菌、双歧杆菌和肠球菌的数量，鼠李糖乳杆菌 K9 减少了双歧杆菌的数量，且用罗伊乳杆菌 K8 预处理的小鼠组与正常组相比，对乙酰氨基酚的 AUC 减少到 68.4%，与此同时，经过罗伊乳杆菌 K8 和鼠李糖乳杆菌 K9 处理的小鼠的芳基硫酸盐磺基转移酶活性显著增强，表明益生菌可通过影响肠道菌群以及药物代谢酶活性而影响药物的生物利用度 [59]。胺碘酮是常用的抗心律失常药，MATUSKOVA 等使用益生菌大肠埃希菌 Nissle 1917 预处理大鼠 7 d 后，与对照大鼠组相比，胺碘酮的 $AUC_{0\rightarrow30\ h}$ 增加了 43%，其吸收的增强可能是由于大肠埃希菌 Nissle 1917 诱导了大鼠肠道局部 pH 值降低 [60]，使弱碱性的胺碘酮更易电离，有利于药物通过黏膜层扩散 [28]。

4　总结与展望

近年来，国内外学者对肠道菌群影响药物口服生物利用度的原因进行了大量研究。口服药物进入胃肠道与肠道微生物发生相互作用，对药物在体内的生物转化具有重要的影响。元基因组学和高通量测序技术的进步扩大了微生物分类学以及功能性数据的储存库。口服药物经过肠道微生物的修饰，生物利用度可能发生较大变化，直接影响药物的治疗效果。了解肠道微生物对药物口服生物利用度的影响，一方面可为口服药物配方调整及结肠靶向给药系统设计提供新的思路；另一方面，也可为抗菌药与易受到肠道菌群影响的口服药物共同给药提供实用性建议。此外，了解肠道微生物对口服药物生物利用度和疗效的影响，能为特定条件如高原缺氧或药物合用时某些药物临床剂量的调整提供思路，为临床用药提供更合理指导。

DNA 重组技术出现以来，基因工程技术得到较大发展，并广泛应用于微生物及生物医药领域，在生产更安全有效的疫苗、治疗蛋白及药物靶向递送系统方面具有无限的潜力 [61]。工程益生菌作为一种药物递送的有效方法，不仅能防止药物在血液或上消化道中迅速降解，而且可将药物递送到口服

或肠胃外给药难以到达的体内部位，减少药物的全身性暴露，提高生物利用度[62]。ROBERT等使用基因工程技术改造了乳酸乳球菌，用以口服递送谷氨酸脱羧酶（GAD）-65和白细胞介素-10（IL-10）以避免药物在胃肠道中降解，提高了药效，能有效治疗小鼠的糖尿病[63]。由此可见，应用基因工程技术改造肠道微生物，进一步改善药物的生物利用度具有较大的探索空间。

肠道微生物与药物之间的相互作用研究已取得很大的进展，但也面临一些挑战。比如在确定肠道微生物对药物的影响时大多要采用无菌动物，而无菌动物价格比较昂贵，导致试验成本提高。其次，可能存在很多未知肠道微生物产生的特定的酶，对药物生物利用度有潜在影响。最后，虽然一些研究已报道了肠道微生物与药物口服生物利用度之间的关系，但大多数研究仍处于体外的初期阶段，肠道微生物的确切影响机制还不十分清楚。因此，肠道微生物与药物口服生物利用度之间还有较多未解决的难题亟待深入研究和探讨。

参考文献：

[1] ZHANG X T, HAN Y, HUANG W, *et al*. The influence of the gut microbiota on the bioavailability of oral drugs [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(7): 1789-1812.

[2] HITCHINGS R, KELLY L. Predicting and understanding the human microbiome's impact on pharmacology [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, **40**(7): 495-505.

[3] THURSBY E, JUGE N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, **474**(11): 1823-1836.

[4] ZHANG F, HE F, LI L, *et al*. Bioavailability based on the gut microbiota: a new perspective [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2020, **84**(2): e00072-19.

[5] DURACK J, LYNCH S V. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy [J]. *J Exp Med*, 2019, **216**(1): 20-40.

[6] TURNBAUGH P J, GORDON J I. An invitation to the marriage of metagenomics and metabolomics [J]. *Cell*, 2008, **134**(5): 708-713.

[7] GUO H, GIBSON S A, TING J P Y. Gut microbiota, NLR proteins, and intestinal homeostasis [J]. *J Exp Med*, 2020, **217**(10): e20181832.

[8] 宁双成, 朱 坤, 邹蔓姝, 等. 基于肠-肝轴肠道微生物与肝细胞癌的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2020, **36**(1): 123-129.

[9] ZHUANG Z H, YANG R T, WANG W X, *et al*. Associations between gut microbiota and Alzheimer's disease, major depressive disorder, and schizophrenia [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 288.

[10] WANG X Y, SUN G Q, FENG T, *et al*. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, **29**(10): 787-803.

[11] ZIMMERMANN M, ZIMMERMANN-KOGADEEVA M, WEGMANN R, *et al*. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity [J]. *Science*, 2019, **363**(6427): eaat9931.

[12] ZIMMERMANN M, ZIMMERMANN-KOGADEEVA M, WEGMANN R, *et al*. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes [J]. *Nature*, 2019, **570**(7762): 462-467.

[13] JAVDAN B, LOPEZ J G, CHANKHAMJON P, *et al*. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome [J]. *Cell*, 2020, **181**(7): 1661-1679.

[14] 董亚倩, 杨 娜, 李晓凯, 等. 口服难吸收中药有效成分起效机制的研究进展[J]. 中草药, 2020, **51**(3): 769-779.

[15] 刘其媛. 提高中药口服生物利用度的制剂技术研究进展[J]. 广州化工, 2018, **46**(8): 28-30.

[16] 侯雪峰, 汪 刚, 邱辉辉, 等. 基于高生物利用度的创新组分结构中药制剂技术研究[J]. 中草药, 2017, **48**(16): 3280-3287.

[17] AMIDON G L, LENNERNÄS H, SHAH V P, *et al*. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, **12**(3): 413-420.

[18] TRAN T T D, TRAN P H L. Insoluble polymers in solid dispersions for improving bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *Polymers* (Basel), 2020, **12**(8): 1679.

[19] 王 娟, 单进军, 狄留庆, 等. 五环三萜皂苷类活性成分口服吸收与代谢研究进展[J]. 中草药, 2012, **43**(1): 196-200.

[20] MEYER U A. Endo-xenobiotic crosstalk and the regulation of cytochromes P450 [J]. *Drug Metab Rev*, 2007, **39**(2/3): 639-646.

[21] ALMAZROO O A, MIAH M K, VENKATARAMANAN

R. Drug metabolism in the liver [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, **21**(1): 1-20.

[22] 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.

[23] SUIKO M, KUROGI K, HASHIGUCHI T, *et al*. Updated perspectives on the cytosolic sulfotransferases (SULTs) and SULT-mediated sulfation [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, **81**(1): 63-72.

[24] HAYES P C, MAY L, HAYES J D, *et al*. Glutathione *S*-transferases in human liver cancer [J]. *Gut*, 1991, **32**(12): 1546-1549.

[25] LI Y, LU J, PAXTON J W. The role of ABC and SLC transporters in the pharmacokinetics of dietary and herbal phytochemicals and their interactions with xenobiotics [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, **13**(5): 624-639.

[26] MURAKAMI T, TAKANO M. Intestinal efflux transporters and drug absorption [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, **4**(7): 923-939.

[27] COLAS C, UNG P M, SCHLESSINGER A. SLC transporters: structure, function, and drug discovery [J]. *Medchemcomm*, 2016, **7**(6): 1069-1081.

[28] QIN J J, LI R Q, RAES J, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing [J]. *Nature*, 2010, **464**(7285): 59-65.

[29] WU C Y, BENET L Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system [J]. *Pharm Res*, 2005, **22**(1): 11-23.

[30] FENG R, SHOU J W, ZHAO Z X, *et al*. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 12155.

[31] KIM D H, LEE S W, HAN M J. Biotransformation of glycyrrhizin to 18beta-glycyrrhetinic acid-3-*O*-beta-D-glucuronide by Streptococcus LJ-22, a human intestinal bacterium [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, **22**(3): 320-322.

[32] AKAO T. Differences in the metabolism of glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and glycyrrhetic acid monoglucuronide by human intestinal flora [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, **23**(12): 1418-1423.

[33] AKAO T. Effects of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on the growth, glycyrrhizin beta-D-glucuronidase and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase of human intestinal bacteria [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, **23**(1): 104-107.

[34] ZHANG X Y, CHEN S, DUAN F P, *et al*. Prebiotics enhance the biotransformation and bioavailability of ginsenosides in rats by modulating gut microbiota [J]. *J Ginseng Res*, 2021, **45**(2): 334-343.

[35] JIN M J, KIM U, KIM I S, *et al*. Effects of gut microflora on pharmacokinetics of hesperidin: a study on non-antibiotic and pseudo-germ-free rats [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2010, **73**(21/22): 1441-1450.

[36] ZHANG M, PENG C S, LI X B. *In vivo* and *in vitro* metabolites from the main diester and monoester diterpenoid alkaloids in a traditional chinese herb, the aconitum species [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, **2015**: 252434.

[37] RAIMONDI S, RONCAGLIA L, DE LUCIA M, *et al*. Bioconversion of soy isoflavones daidzin and daidzein by *Bifidobacterium* strains [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2009, **81**(5): 943-950.

[38] LUDWIG I A, PAZ DE PEÑA M, CONCEPCIÓN C, *et al*. Catabolism of coffee chlorogenic acids by human colonic microbiota [J]. *BioFactors*, 2013, **39**(6): 623-632.

[39] WU X L, HANG T J, SHEN J P, *et al*. Determination and pharmacokinetic study of oxymatrine and its metabolite matrine in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, **41**(3): 918-924.

[40] SOUSA T, YADAV V, ZANN V, *et al*. On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrugsof 5-aminosalicylic acid [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(10): 3171-3175.

[41] TRINH H T, JOH E H, KWAK H Y, *et al*. Anti-pruritic effect of baicalin and its metabolites, baicalein and oroxylin A, in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, **31**(6): 718-724.

[42] MAGNUSSON J O, BERGDAHL B, BOGENTOFT C, *et al*. Metabolism of digoxin and absorption site [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1982, **14**(2): 284-285.

[43] ROLLINS D E, KLAASSEN C D. Biliary excretion of drugs in man [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1979, **4**(5): 368-379.

[44] BOSILKOVSKA M, WALDER B, BESSON M, *et al*. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications [J]. *Drugs*, 2012, **72**(12): 1645-1669.

[45] PELLOCK S J, REDINBO M R. Glucuronides in the gut: sugar-driven symbioses between microbe and host [J]. *J Biol Chem*, 2017, **292**(21): 8569-8576.

[46] ISHIZAKI J, TSUDA T, SUGA Y, *et al*. Change in pharmacokinetics of mycophenolic acid as a function of age in rats and effect of coadministered amoxicillin/clavulanate [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, **35**(7): 1009-1013.

[47] BJÖRKHOLM B, BOK C M, LUNDIN A, *et al*. Intestinal microbiota regulate xenobiotic metabolism in the liver [J]. *PloS One*, 2009, **4**(9): e6958.

[48] TODA T, SAITO N, IKARASHI N, *et al*. Intestinal flora induces the expression of Cyp3a in the mouse liver [J]. *Xenobiotica*, 2009, **39**(4): 323-334.

[49] RIDLON J M, KANG D, HYLEMON P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. *J Lipid Res*, 2006, **47**(2): 241-259.

[50] ZHANG J, HUANG W D, QATANANI M, *et al*. The constitutive androstane receptor and pregnane X receptor function coordinately to prevent bile acid-induced hepatotoxicity [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279**(47): 49517-49522.

[51] HOOPER L V, WONG M H, THELIN A, *et al*. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine [J]. *Science*, 2001, **291**(5505): 881-884.

[52] YUAN T J, WANG J, CHEN L T, *et al*. *Lactobacillus murinus* improved the bioavailability of orally administered glycyrrhizic acid in rats [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 597.

[53] FOLEY S E, TUOHY C, DUNFORD M, *et al*. Gut microbiota regulation of P-glycoprotein in the intestinal epithelium in maintenance of homeostasis [J]. *Microbiome*, 2021, **9**(1): 183.

[54] SPARREBOOM A, VAN ASPEREN J, MAYER U, *et al*. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci* USA, 1997, **94**(5): 2031-2035.

[55] SUBRAMANIAN V S, SABUI S, MORADI H, *et al*. Inhibition of intestinal ascorbic acid uptake by lipopolysaccharide is mediated via transcriptional mechanisms [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, **1860**(2): 556-565.

[56] SÁNCHEZ B, DELGADO S, BLANCO-MÍGUEZ A, *et al*. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, **61**(1). (DOI: 10.1002/mufr.201600240.)

[57] O'TOOLE P W, MARCHESI J R, HILL C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics [J]. *Nat Microbiol*, 2017, **2**: 17057.

[58] KLAASSEN C D, CUI J Y. Review: mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, **43**(10): 1505-1521.

[59] KIM J K, CHOI M S, JEONG J J, *et al*. Effect of probiotics on pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 2018, **46**(2): 122-130.

[60] MATUSKOVA Z, ANZENBACHEROVA E, VECERA R, *et al*. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E. coli* Nissle 1917 on amidarone absorption in rats [J]. *PloS One*, 2014, **9**(2): e87150.

[61] MARTINEZ M L, WEISS R C. Applications of genetic engineering technology in feline medicine [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1993, **23**(1): 213-226.

[62] RIGLAR D T, SILVER P A. Engineering bacteria for diagnostic and therapeutic applications [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, **16**(4): 214-225.

[63] ROBERT S, GYSEMANS C, TAKIISHI T, *et al*. Oral delivery of glutamic acid decarboxylase (GAD)-65 and IL10 by *Lactococcus lactis* reverses diabetes in recent-onset NOD mice [J]. *Diabetes*, 2014, **63**(8): 2876-2887.