

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250102002

糖尿病状态对黄芩苷葡萄糖醛酸化代谢的影响

张慧珊¹, 王天明², 王梅¹, 王小格¹, 王子涵², 马越鸣², 石荣¹

1. 上海中医药大学科技实验中心(上海 201203); 2. 上海中医药大学中药学院(上海 201203)

【摘要】 目的 研究黄芩苷葡萄糖醛酸化代谢稳定性及酶动力学特征, 探究糖尿病状态对黄芩苷代谢的影响。**方法** 大鼠肝微粒体(RLMs)采用差速离心法制备; 将黄芩苷分别与正常或糖尿病模型 RLMs 共孵育后, 采用高效液相色谱法测定代谢产物的浓度, 以“相关系数”对浓度进行校正; 并计算酶动力学参数。**结果** 黄芩苷与 RLMs 共孵育后, 可生成葡萄糖醛酸化代谢产物; 其在 3~300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度范围内酶动力学符合米氏方程, 在正常和糖尿病状态下的米氏常数(K_m)分别为(44.4±13.0)、(46.4±1.8) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 最大反应速率(V_{max})分别为(761.7±109.6)、(1 571.0±178.0) $\text{pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$, 内在代谢清除率(Cl_{int})分别为 18.5、33.7 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$; 与对照组大鼠相比, 黄芩苷在糖尿病 RLMs 中葡萄糖醛酸化代谢能力显著增强($P<0.05$)。**结论** 黄芩苷在 RLMs 中可生成葡萄糖醛酸化代谢产物, 糖尿病状态下可加快黄芩苷的代谢。

【关键词】 糖尿病; 黄芩苷; 葡萄糖醛酸化代谢; 体外代谢; 大鼠肝微粒体; 中药研究

Effects of diabetes on glucuronidation metabolism of baicalin

ZHANG Huishan¹, WANG Tianming², WANG Mei¹, WANG Xiaoge¹, WANG Zihan², MA Yueming², SHI Rong¹

1. Science and Technology Experimental Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To study the stability and enzyme kinetics of glucuronidation metabolism of baicalin, and explore the effects of diabetes on baicalin metabolism. **Methods** Rat liver microsomes (RLMs) were prepared by the differential centrifugation method. Baicalin was metabolized *in vitro* by being incubated with normal and diabetic RLMs. The concentration of metabolites was determined by high performance liquid chromatography method and corrected by the "correlation coefficient", and the enzymatic kinetic parameters were calculated. **Results** After incubation with RLMs, baicalin could generate a glucuronide metabolite. The enzymatic kinetics within the concentration range of 3-300 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ conformed to the Michaelis-Menten equation. Under normal and diabetes conditions, the Michaelis constants (K_m) were (44.4±13.0) and (46.4±1.8) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively, and the maximum reaction rates (V_{max}) were (761.7±109.6) and (1 571.0±178.0) $\text{pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$, respectively. The intrinsic metabolic clearance rates (Cl_{int}) were 18.5 and 33.7 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$, respectively. Compared with normal rats, the glucuronidation metabolic capacity of baicalin in the diabetic rat liver microsomes was significantly enhanced ($P<0.05$). **Conclusion** Baicalin can be metabolized into a glucuronide metabolite in rat liver microsomes, and the diabetic state can accelerate the glucuronidation metabolism of baicalin.

Keywords: diabetes; baicalin; glucuronidation metabolism; *in vitro* metabolism; rat liver microsomes; traditional Chinese herbal medicine research

黄芩为黄芩属多年生草本植物, 具有清热解毒、燥湿泻火的功效^[1], 常用于治疗肝炎、高血压、急性呼吸道感染、急性胃肠炎、糖尿病等疾病^[2]。在《中华人民共和国药典(2020 版): 一部》(以下简称《中国药典》)中, 包

含黄芩的方剂超过 180 种^[3]。临床上治疗糖尿病的著名方剂如黄连解毒汤^[4]等中也含有黄芩。黄芩苷(baicalin)是《中国药典》中黄芩质量控制的指标性成分, 也是黄芩改善糖尿病的重要药效物质^[5]。研究^[6-7]证实, 黄芩苷可通过抗氧化和抗炎等信号通路发挥良好的抗糖尿病作用。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)能使葡萄糖醛酸结合至外源性化合物, 进而生成葡萄糖醛酸结合物。该酶催化的葡萄糖醛酸化代谢反应也是黄酮类化合物在体内消除的重要途径^[8]。药代动力学(简称“药动学”)实验^[9-10]证实, 黄芩苷在体内会发生代谢反应, 其

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81303296); 上海市卫健委中医药传承和科技创新项目(ZYCC2019019)

[作者简介] 张慧珊, 女, 硕士研究生, 主要从事中药学方面的研究工作

[通信作者] 石荣, 教授, 硕士研究生导师; E-mail: rongshi56@126.com

在糖尿病和正常动物体内的药动学特征明显不同,糖尿病动物静脉注射黄芩苷体内的暴露量显著低于正常动物^[11],而目前这种药动学影响机制是否跟代谢有关尚不清楚。

鉴于此,采用糖尿病动物模型,本研究观察黄芩苷在微粒体中的Ⅱ相代谢稳定性,并比较黄芩苷在正常和模型大鼠肝微粒体(RLMs)中葡醛酸化代谢的差异。本研究旨在深入探讨黄芩苷在糖尿病状态下的代谢特征,以期为该药的临床应用提供借鉴。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级雄性Wistar大鼠,5周龄,体质量(100±15)g,由上海中医药大学科技实验中心动物房提供,动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0006。大鼠饲养于上海中医药大学实验动物中心清洁级饲养室,实验使用许可证号:SYXK(沪)2020-0009;饲养室温度23~26℃,湿度45%~55%,自由饮食、饮水,采用12 h光照/12 h黑暗模拟昼夜变化。动物实验方案经上海中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批准号:PZSHUTCM2206130026)。

1.1.2 药物与试剂 黄芩苷(批号:P20A9F59353,纯度>98%),上海源叶生物科技有限公司;4-甲基-7-羟基香豆素(4-MU)、4-甲基-7-羟基香豆素葡萄糖醛酸苷(4-MUG)、D-葡萄糖二酸-1,4-内酯(DGA)、β-糖苷酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸(UDPGA,批号分别为WXBC、SCBY8189、D4288、BCCM4612、SLBW7477),西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;丙甲菌素(批号:311174),美国MedChemExpress生物科技有限公司;葡萄糖测定试剂盒(氧化酶法,批号:A154-1-1),南京建成生物工程研究所;链脲佐菌素(STZ,批号:WXBFB2887V),上海麦克林生化科技股份有限公司;实验用超纯水由Millipore Milli-Q纯水仪制备。

1.1.3 主要仪器 超快速液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用仪(型号:Agilent 1290 UPLC-6530 Q-TOF),美国Agilent科技有限公司;高效液相色谱(含馏分收集器,型号:Agilent 1100,用于收集分析黄芩苷代谢产物),美国Agilent科技有限公司;超高效液相色谱/三重四极杆质谱联用仪(型号:Shimadzu prominence UFLC XR/TSQ Quantum Ultra,用于定量分析4-MUG),日本岛津公司和美国Thermo Fisher Scientific科技公司;高效液相色谱(型号:Alliance 2695,用于定量分析黄芩苷代谢产物),美国Waters公司;多功能酶标仪(型号:MD spectramax id 5),美谷分子仪器(上海)有限公司;超高速冷冻离心机、高速冷冻离心机(型号分别为OptimaXPN-100、Allegra BHR),美国Beckman公司;C₁₈

柱(型号:250 mm×4.6 mm, 5 μm,用于定性和定量测定黄芩苷代谢产物),日本资生堂公司;C₁₈柱(型号:250 mm×9.4 mm, 5 μm,用于收集黄芩苷的葡醛酸化代谢产物),美国Agilent科技有限公司;C₁₈柱(型号:2.1 mm×100 mm, 5 μm,用于测定4-MUG),美国Thermo Fisher Scientific科技公司。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病动物模型的制备 将大鼠按体质量随机分为对照组和糖尿病组。对照组大鼠给予普通饲料喂养,在28 d时腹腔注射氯化钠溶液(9 g·L⁻¹);糖尿病组采用高脂高糖饲料喂养28 d后腹腔注射STZ溶液(40 mg·kg⁻¹)^[12],3 d后空腹血糖大于≥16.7 mol·L⁻¹的动物作为造模成功大鼠。每组用于实验的动物数为4只。

1.2.2 RLMs的制备 根据文献^[13],采用差速离心法制备对照组和糖尿病组动物的RLMs,通过蛋白试剂盒定量RLMs中蛋白的浓度。

1.2.3 RLMs中4-MU葡醛酸化代谢活性评价 将4-MU(终浓度10 μmol·L⁻¹)与Tris盐酸盐缓冲液、氯化镁、RLMs、DGA、丙甲菌素混合(浓度设置见表1)预孵育5 min(37℃水浴)后,加入UDPGA继续孵育;在30 min时采用乙腈终止反应后用等量水稀释样品并混匀、离心,取5 μL进行分析。

表1 4-MU葡醛酸化代谢体系组成

组成	终浓度
Tris盐酸盐	50 mmol·L ⁻¹
氯化镁	10 mmol·L ⁻¹
RLMs	0.5 g·L ⁻¹
DGA	5 mmol·L ⁻¹
丙甲菌素	50 mg·g ⁻¹
UDPGA	1 mmol·L ⁻¹

注:4-MU为4-甲基-7-羟基香豆素,RLMs为大鼠肝微粒体,DGA为D-葡萄糖二酸-1,4-内酯,UDPGA为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸。

4-MUG的浓度测定采用超高效液相色谱/三重四极杆质谱联用法测定^[14]。色谱柱:C₁₈柱(2.1 mm×100 mm, 5 μm)(40℃);流动相:A相0.5 mmol·L⁻¹乙酸铵(含有体积分数0.1%的乙酸)的水溶液,B相乙腈溶液。洗脱程序:0→1.0 min为80% A;1.0 min→5.5 min为80% A→10% A;5.5~5.6 min为80% A。流速:0.25 mL·min⁻¹。质谱:电喷雾电离源,选择反应监测离子对为351.3→177.2(负离子),碰撞能量为28 eV。

1.2.4 黄芩苷在RLMs中代谢稳定性研究 将黄芩苷(终浓度10 μmol·L⁻¹)与RLMs共孵育,代谢体系中其他成分的设置同表1。在30 min时加入等体积的乙腈终止反应。同时做孵育0 min样品,通过比较各样品确认代谢产物的生成,通过超快速液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用仪在正离子模式下确定代谢产物的分

子量。

1.2.5 糖尿病对黄芩苷葡萄糖醛酸化代谢动力学影响研究 采用“1.2.3”项下描述的RLMs代谢体系,其中底物黄芩苷在 $3 \sim 300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围内设置系列浓度,比较对照组和糖尿病组黄芩苷葡萄糖醛酸化代谢的变化,并计算酶动力学参数。

1.2.6 黄芩苷的葡萄糖醛酸化代谢产物的制备 为了获得更多的代谢产物,RLMs的浓度设置为 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,黄芩苷的浓度设置为 $300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,样品孵育 180 min ,其余组成同表1。样品乙腈沉淀后采用高效液相色谱(含馏分收集器)进行分离、收集馏分,色谱柱为 C_{18} 柱($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$),流动相为水和乙腈等度洗脱(60:40),柱温为 40°C ,检测波长为 277 nm 。

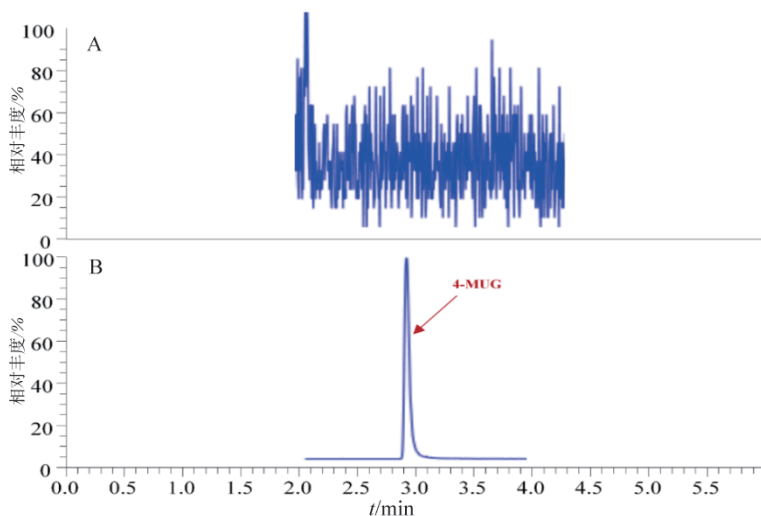
1.2.7 代谢物定量测定色谱条件 由于难以获得足量的葡萄糖醛酸化代谢产物标准品,在实验中采用“相关系数”方法计算代谢产物的量。实验方法如下:将收集的馏分与 β -糖苷酶($1000 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 在 37°C 振荡水浴共孵育 20 h 后取样,同时平行操作不加 β -糖苷酶的馏分样品(平行3份)。采用高效液相色谱仪器在 C_{18} 柱

($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$)以体积分数0.1%甲酸和乙腈等度洗脱(60:40)进行分离;流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$;柱温: 40°C ;检测波长: 277 nm 。将直接进样获得的代谢产物面积与测定代谢产物水解得到的黄芩苷的峰面积进行比较,获得“相关系数”。在对代谢产物定量时,以黄芩苷标准品绘制标准曲线,以“相关系数”对代谢物的浓度进行折算校正。

1.2.8 统计学方法 根据Eadie-Hofstee变化作图,分析代谢产物生成速率与底物的关系;选择适合的酶动力学方程,计算参数米氏常数(K_m)及最大反应速率(V_{max}),内在代谢清除率(Cl_{int})通过 V_{max}/K_m 而得。采用 t 检验分析对照组和糖尿病组间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RLMs中4-MU葡萄糖醛酸化活性评估结果 4-MU与RLMs共温孵后,检测发现生成了明显的代谢产物4-MUG,生成量为 $(130.0 \pm 16.2) \text{ pmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$,提示在该研究中制备的微粒体活性良好,可用于后续的研究。见图1。



注:4-MU为4-甲基-7-羟基香豆素,4-MUG为4-甲基-7-羟基香豆素葡萄糖醛酸苷。A为4-MU在代谢体系中孵育 0 min (37°C),B为4-MU在代谢体系中孵育 30 min (37°C)。

图1 4-MUG测定色谱图

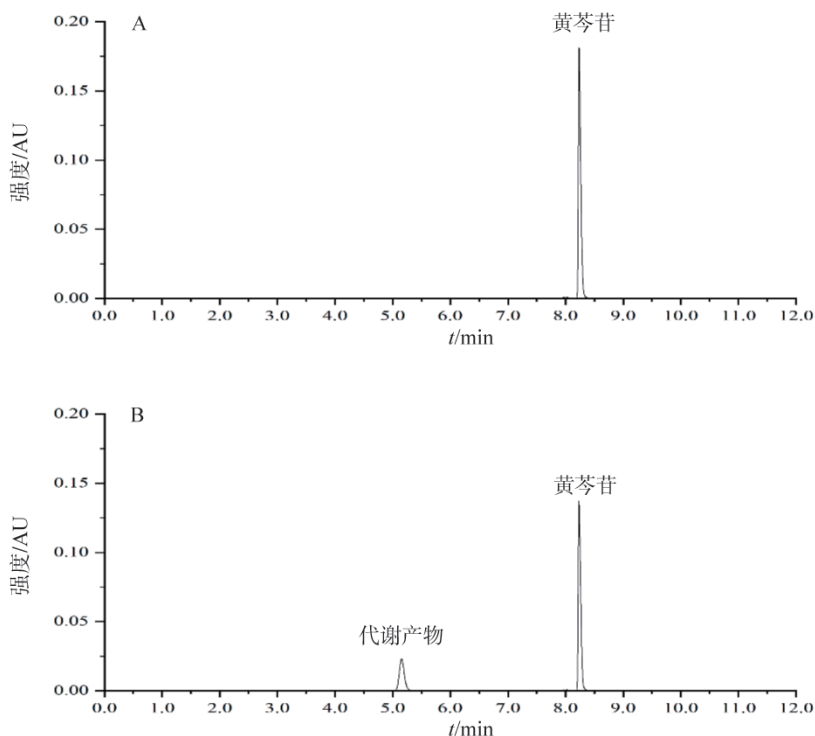
2.2 黄芩苷代谢稳定性结果 黄芩苷在RLMs 37°C 孵育 0 min 和 30 min 的样品图见图2。可以发现,黄芩苷与RLMs共孵育 30 min 后出现了1个新的色谱峰。经质谱分析确定其 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 为 623.1142 ,比黄芩苷高了 176 Da ,碎片离子为 m/z 447.0884 ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6]^+$,失去1个葡萄糖醛酸和 m/z 271.0575 ($[\text{M}+\text{H}-2\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6]^+$,失去两个葡萄糖醛酸),见图3,提示黄芩苷在RLMs中能够发生结合1个葡萄糖醛酸的II相代谢反应。

2.3 “相关系数”确定 在实验条件下,计算得到的“相关系数”为0.94。

2.4 糖尿病状态对黄芩苷代谢影响结果 黄芩苷(浓度 $3 \sim 300 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)在RLMs中代谢产物生成的速率与底物之间的关系见图4。从Eadie-Hofstee曲线(图4中内置小图)来看,黄芩苷代谢的动力学过程符合米氏方程。代谢产物在对照组和糖尿病组存在着差异,糖尿病组代谢物的 V_{max} 和 Cl_{int} 显著高于对照组($P < 0.05$)。酶动力学参数见表2。

3 讨论

肝脏是药物代谢的主要部位,催化代谢的酶主要存在于肝微粒体中,因此RLMs被用于观察黄芩苷的代



注:A为黄芩苷在代谢体系中孵育0 min,B为黄芩苷在代谢体系中孵育30 min。

图2 黄芩苷葡萄糖酸化代谢产物测定典型色谱图

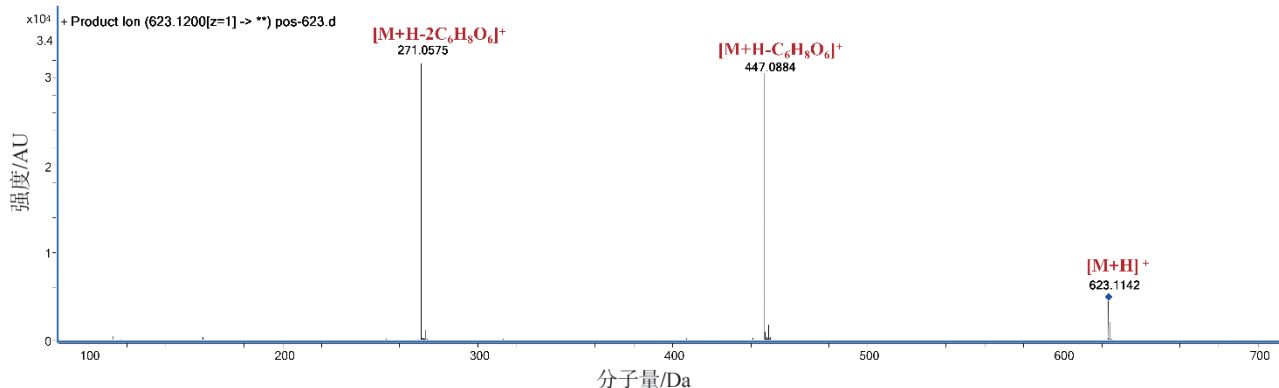
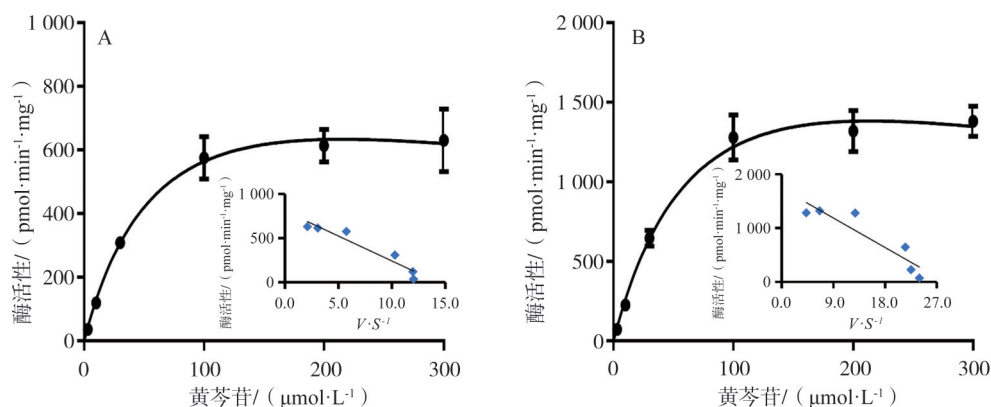


图3 黄芩苷葡萄糖酸化代谢产物质谱裂解途径



注:A为对照组,B为糖尿病组。 $n=4, \bar{x} \pm s$ 。

图4 黄芩苷葡萄糖酸化代谢酶动力学过程

谢情况。由于RLMs为实验室自制,为了评估实验室自制微粒体的活性,4-MU被作为探针底物评估微粒体中

UGT的活性^[15],结果显示微粒体能催化由4-MU到4-MUG的葡萄糖酸化代谢反应,提示自制微粒体活性

表2 黄芩苷在RLMs中葡醛酸化代谢的酶动力学参数
($n=4, \bar{x} \pm s$)

组别	$K_m/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	$V_{max}/(\text{pmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1})$	$Cl_{int}/(\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1})$
对照组	44.4±13.0	761.7±109.6	18.5±2.8
糖尿病组	46.4±1.8	1 571.0±178.1*	33.7±2.9*

注:RLMs为大鼠肝微粒体, K_m 为米氏常数, V_{max} 为最大反应速率, Cl_{int} 为内在代谢清除率。与对照组比较,* $P<0.05$ 。

良好。

黄芩苷进入体内以后,会发生水解、葡醛酸化、硫酸化、甲基化等代谢反应^[10]。Wang等^[16]采用核磁共振对黄芩苷给药后尿液中分离出的8个代谢产物进行鉴定,结果发现,黄芩素的浓度最高,其次为黄芩苷-6,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物(未见黄芩苷-5,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物)。另有研究^[17]也证实了黄芩苷-6,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物是黄芩苷在尿液、粪便和胆汁中的主要代谢产物,但在胆汁中除了高浓度的黄芩苷-6,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物外,还有极少量的黄芩苷-5,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物(从强度看,约为黄芩苷-6,7-di-*O*- β -葡糖醛酸代谢产物峰强度的1/20)。理论上,黄芩苷结构中的两个游离羟基都可能被葡醛酸化,但根据文献报道的结果,我们推测主要的代谢位点可能发生在6位。由于缺乏市售的黄芩苷葡醛酸化代谢产物,实验过程中我们曾尝试在RLMs通过加大底物的浓度并增加孵育时间来获取,但获得的量仍不能精确称量,因此未对其结构进行表征,在以后的研究中仍有必要对其结构进行鉴定,以明确其体外的代谢发生的化学位点。

在代谢物定量时,依据文献^[8]方法,利用代谢产物和原形药物母核结构一致、紫外吸收性质相似的特点,通过比较代谢产物直接测定的面积和水解后测定黄芩苷的面积,获得二者紫外测定响应的差异“相关系数”,再采用黄芩苷绘制的标准曲线计算代谢产物的量,通过“相关系数”进行校正,最终获得了代谢产物的浓度。

糖尿病状态下肝脏药物代谢酶的表达和活性可能会改变。在STZ诱导的糖尿病动物肝脏研究^[18-19]中发现,相比较正常动物,UGT1A1、1A2、1A5、1A6、1A7、2B1、2B2、2B3的mRNA表达量没有明显变化,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A3、1A8、2B8的mRNA表达量显著增加,相反UGT2B6、2B12的mRNA表达量则下降。在一项采用来自糖尿病和非糖尿病供体的肝脏代谢研究^[20]中也出现类似现象,在糖尿病患者肝脏中由UGT2B7介导霉酚酸生成酰基葡萄糖醛酸酯(AcMPAG)的反应活性显著降低,而霉酚酸的葡醛酸化代谢产物(MPAG)量则显著增加,但特征性底物雌二醇(对应UGT1A1)和特征性底物异丙酚(对应UGT1A9)介导的葡糖醛酸的代谢反应则没有明显变化,提示在

糖尿病状态下各个UGT亚型的变化并不一致。在本研究中,相比较对照组,黄芩苷在糖尿病动物RLMs中代谢的 K_m 值没有明显变化,提示相关代谢酶的优势构象可能没有因为糖尿病的疾病环境而发生改变; V_{max} 的升高则可能跟催化其代谢的UGT mRNA表达量增加有关,但具体催化黄芩苷代谢的UGT亚型仍有待进一步探索。另外,作为一种糖苷类黄酮化合物,黄芩苷给药后易被肠道细菌衍生的 β -葡萄糖醛酸酶水解为黄芩素,而黄芩素在跨膜过程中会被细胞内UGT代谢形成黄芩苷后再进入体内;进入体内的黄芩苷在肝脏中会被进一步的代谢,其原形及其代谢产物可经肝脏从胆汁再次被排入肠道,经肠道菌群作用后再次进入体内,从而形成完整的肝肠循环。^[10]因此,疾病状态下肠道菌群^[21-22]、载体介导的细胞膜转运^[23]以及药物代谢酶的变化,都可能在一定程度上影响黄芩苷在体内的暴露情况。相比较对照组大鼠,糖尿病模型动物静脉注射黄芩苷后,其血药浓度-时间曲线下面积AUC显著降低(降低了38%)^[11],而本研究中糖尿病状态下黄芩苷在RLMs中的清除率增加了82%,这种数值的差别可能是由于本研究关注的代谢变化可能只是糖尿病状态对黄芩苷体内暴露水平影响的其中一个环节。

在《中国药典》^[3]中,黄芩的常用剂量为3~10 g;而在糖尿病的治疗中,仝小林院士^[24]提出,应遵循“大病以猛药治”的原则,黄芩用量为9~15 g^[25]。这种剂量的调整,一方面,随着剂量的增加黄芩苷在体内的暴露量会增加^[26],作为重要的药效物质,其抗糖尿病的效应也可能会增强;另外一方面,结合本研究,糖尿病状态下黄芩苷在肝脏中的代谢增强,或许更大的剂量才能利于产生效应浓度。

综上所述,黄芩苷在RLMs代谢体系中可生成葡醛酸化代谢产物;其代谢酶动力学符合米氏方程;糖尿病状态能显著地增强黄芩苷的葡醛酸化代谢。然而,代谢的影响只是糖尿病对黄芩苷复杂体内过程影响的一个环节,对其他部分的影响仍有待进一步阐释。

参考文献:

[1] 薛亚,朱为康,李雁,等.《伤寒论》中黄芩的本草考证[J].上海中医药杂志,2021,55(5):33-37.
[2] ZHAO T, TANG H, XIE L, et al. Scutellaria baicalensis Georgi. (Lamiaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(9): 1353-1369.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020版):一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
[4] WANG M, WANG T, GU F. Efficacy of Huanglian Jiedu Decoction for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. Complement Med Res, 2024, 31(2): 187-200.
[5] WANG Y, LIU Z, LIU G, et al. Research progress of active

- ingredients of *Scutellaria baicalensis* in the treatment of type 2 diabetes and its complications[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112690.
- [6] MA L, WU F, SHAO Q, et al. Baicalin alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via Nrf2 and MAPK signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3207-3221.
- [7] ZHU Z, YU M, XU M, et al. Baicalin suppresses macrophage JNK-mediated adipose tissue inflammation to mitigate insulin resistance in obesity[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118355.
- [8] LI J, XU Z, GU J. UGT1A1 and UGT1A9 are responsible for phase II metabolism of tectorigenin and irigenin in vitro [J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4104.
- [9] YU J, GUO X, ZHANG Q, et al. Metabolite profile analysis and pharmacokinetic study of emodin, baicalin and geniposide in rats[J]. *Xenobiotica*, 2018, 48(9): 927-937.
- [10] HUANG T, LIU Y, ZHANG C. Pharmacokinetics and bioavailability enhancement of Baicalin: A review [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(2): 159-168.
- [11] LIU L, DENG Y X, LIANG Y, et al. Increased oral AUC of baicalin in streptozotocin-induced diabetic rats due to the increased activity of intestinal beta-glucuronidase[J]. *Planta Med*, 2010, 76(1): 70-75.
- [12] MOHAMED S M, SHALABY M A, EL-SHIEKH R A, et al. Maca roots: A potential therapeutic in the management of metabolic disorders through the modulation of metabolic biochemical markers in rats fed high-fat high-carbohydrate diet[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117533.
- [13] NAKAMURA S, YAMASHITA R, MIYAUCHI Y, et al. Adenine-related compounds modulate UDP-glucuronosyltransferase (UGT) activity in mouse liver microsomes[J]. *Xenobiotica*, 2021, 51(11): 1247-1254.
- [14] 石荣. 泻心汤对糖尿病动物模型体内药物代谢酶的影响研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2013.
- [15] WANG F G, WANG S, YANG K, et al. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) by bromophenols (BPs) [J]. *Chemosphere*, 2020, 238: 124645.
- [16] WANG Y, YANG J, LI X, et al. The metabolism of baicalin in rat and the biological activities of the metabolites [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 404529.
- [17] FENG N P, DI B, LIU W Y. Comparison of the metabolism of baicalin in rats orally administered with *Radix scutellariae* extract and *Shuang-Huang-Lian* extract[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53(8): 978-983.
- [18] LIU H, WU B, PAN G, et al. Metabolism and pharmacokinetics of mangiferin in conventional rats, pseudo-germ-free rats, and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(11): 2109-2118.
- [19] 张钰, 彭英, 王广基, 等. 疾病状态下 II 相代谢酶表达和活性的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(6): 686-700.
- [20] DOSTALEK M, COURT M H, HAZARIKA S, et al. Diabetes mellitus reduces activity of human UDP-glucuronosyltransferase 2B7 in liver and kidney leading to decreased formation of mycophenolic acid acyl-glucuronide metabolite [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(3): 448-455.
- [21] DEY P. Gut microbiota in phytopharmacology: A comprehensive overview of concepts, reciprocal interactions, biotransformations and mode of actions[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147: 104367.
- [22] CHONG S, LIN M, CHONG D, et al. A systematic review on gut microbiota in type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 15: 1486793.
- [23] WANG J, ZHAI T, CHEN Y. Effects of honokiol on CYP450 activity and transporter mRNA expression in type 2 diabetic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 815.
- [24] HUANG X, WANG L, YUE R, et al. Large dosage *Huangqin* (*Scutellaria*) and *Huanglian* (*Rhizoma Coptidis*) for T2DM: A protocol of systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(38): e22032.
- [25] 仝小林. 糖络杂病论[M]. 北京:科学出版社, 2014.
- [26] 胡杰利, 刘绍勇, 张振华, 等. 痰热清注射液主要活性成分在大鼠体内的药动学研究[J]. *中草药*, 2013, 44(13): 1779-1785.

编辑:季春来

收稿日期:2025-01-02

