

不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物体外转化黄豆苷原的影响

倪鑫, 郝庆红, 成志远, 樊进茹, 梁晓琳, 王秀伶

背景资料
具有天然雌激素活性的大豆异黄酮是大豆在其生长过程中形成的一类次生代谢产物, 与其他类营养物质相比, 虽含量较低但其对人体生理健康却起着不可忽视的作用。体内外实验均表明, 大豆异黄酮被人或其他动物摄取后, 将被寄居在胃肠道内的微生物菌群逐步降解为生理活性更高更广的各种代谢产物。然而, 人和其他动物体内的肠道微生物菌群受包括饮食、抗生素使用、疾病以及压力在内的各种因素影响较大, 这些外界因素的改变会直接影响大豆异黄酮在体内的吸收与转化, 进而影响了大豆异黄酮对人体和其他动物的有益调节作用。因而, 研究不同因素对体内大豆异黄酮转化菌株的影响具有重要意义。

倪鑫, 郝庆红, 成志远, 樊进茹, 梁晓琳, 王秀伶, 河北农业大学生命科学学院 河北省保定市 071000
国家自然科学基金资助项目, No. 30570035
作者贡献分布: 此课题是由王秀伶、倪鑫及郝庆红共同设计; 研究过程主要由倪鑫、郝庆红及王秀伶完成; 资料查找和数据统计由倪鑫、成志远、樊进茹及梁晓琳共同完成; 论文写作由倪鑫与王秀伶完成。
通讯作者: 王秀伶, 教授, 071000, 河北省保定市河北农业大学生命科学学院, 灵雨寺街289号, 河北农业大学生命科学学院。
wxling2000@hebau.edu.cn
电话: 0312-7528257
收稿日期: 2009-10-25 修回日期: 2010-01-15
接受日期: 2010-01-19 在线出版日期: 2010-03-08

Effects of different antibiotics on daidzein biotransformation by intestinal microflora of ICR mice *in vitro*

Xin Ni, Qing-Hong Hao, Zhi-Yuan Cheng, Jin-Ru Fan, Xiao-Lin Liang, Xiu-Ling Wang

Xin Ni, Qing-Hong Hao, Zhi-Yuan Cheng, Jin-Ru Fan, Xiao-Lin Liang, Xiu-Ling Wang, College of Life Sciences, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001, Hebei Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30570035
Correspondence to: Professor Xiu-Ling Wang, College of Life Sciences, Agricultural University of Hebei, 289 Ling Yusi Street, Baoding 071001, Hebei Province, China. wxling2000@hebau.edu.cn
Received: 2009-10-25 Revised: 2009-01-15
Accepted: 2010-01-19 Published online: 2010-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effects of different antibiotics on the bioconversion of daidzein into equol by intestinal microflora of ICR mice *in vitro* and to determine the critical inhibitory concentrations of sensitive antibiotics.

METHODS: Fresh fecal samples of ICR mice were cultured in brain heart infusion (BHI) broth containing substrate daidzein and different antibiotics at normal adult doses. After incubation in an anaerobic chamber for three days, the biotransformation of daidzein by intestinal microflora of ICR mice was detected by high performance liquid chromatography (HPLC).

The critical inhibitory concentrations of sensitive antibiotics were determined by decreasing the amount of antibiotics gradually.

RESULTS: At normal adult doses, all 11 antibiotics showed complete inhibition of the bioconversion of daidzein into equol. Amoxicillin, ofloxacin and norfloxacin at concentrations of 1/32 of the normal adult doses showed no obvious inhibitory effects on daidzein bioconversion. In contrast, azithromycin, leucomycin, oxytetracycline, rifampicin, and metronidazole at similar concentrations could completely inhibit daidzein bioconversion. Doxycycline, erythromycin and cephradine at similar concentrations reduced the biosynthesis of equol from daidzein by 87.7%, 80.5% and 65.2%, respectively. At concentrations of 1/256 of the normal adult doses, azithromycin, rifampicin and metronidazole showed complete inhibition of the bioconversion of daidzein into equol. The lowest inhibitory concentrations of these three sensitive antibiotics were 1/512, 1/800 and 1/1 024 of the normal adult doses, respectively.

CONCLUSION: Different antibiotics show different inhibitory effects on the bioconversion of daidzein into equol by intestinal microflora of ICR mice. Amoxicillin, ofloxacin and norfloxacin show the weakest inhibitory effects on daidzein bioconversion, whereas metronidazole, rifampicin and azithromycin are the most sensitive antibiotics, of which metronidazole shows the strongest inhibitory effects, followed by rifampicin and azithromycin.

Key Words: Antibiotics; ICR mouse; Daidzein; Microbial biotransformation

Ni X, Hao QH, Cheng ZY, Fan JR, Liang XL, Wang XL. Effects of different antibiotics on daidzein biotransformation by intestinal microflora of ICR mice *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(7): 716-721

摘要

目的: 探讨不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化黄豆苷原为雌马酚的影响, 确定

同行评议者
魏继福, 副研究员, 江苏省人民医院中心实验室

敏感抗生素抑制雌马酚合成的临界点浓度.

方法: 取ICR小鼠新鲜粪样于BHI液体培养基中, 加入底物黄豆苷原, 同时加入正常成人剂量的抗生素在厌氧工作站中培养3 d, 采用高效液相色谱检测黄豆苷原被转化情况. 根据转化结果依次降低所挑选的敏感抗生素浓度, 确定各种不同抗生素抑制ICR小鼠肠道微生物菌群转化黄豆苷原为雌马酚的临界点浓度.

结果: 当使用正常成人剂量时, 11种供试抗生素均完全抑制ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化黄豆苷原为雌马酚能力; 当加入正常成人剂量1/32浓度时, 阿莫西林(amoxicillin, AMX)、氧氟沙星(ofloxacin, OFLX)、诺氟沙星(norfloxacin, NOR)几乎不产生抑制作用, 多西环素(doxycycline, DOX)、利君沙(erythromycin ethylsuccinate, EES)和头孢拉定(cefradine, CED)使培养基中雌马酚浓度降低了87.7%, 80.5%和65.2%, 其余5种抗生素阿奇霉素(azithromycin, AZI)、吉他霉素(leucomycin, LM)、土霉素(oxytetracycline, OTC)、利福平(rifampicin, RFP)和甲硝唑(metronidazole, MNZ), 则完全抑制黄豆苷原向雌马酚的转化; 当使用剂量为正常成人剂量1/256时, AZI、RFP和MNZ完全抑制了ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化能力, 继续降低抗生素浓度, 测得AZI、RFP和MNZ有效抑制黄豆苷原转化为雌马酚的临界点浓度分别为1/512, 1/800和1/1 024.

结论: 不同种类抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群中大豆异黄酮转化菌株的抑制作用不同, 11种抗生素中抑制作用最小的是AMX、OFLX和NOR; 抑制作用最强的是MNZ, 其次为RFP和AZI.

关键词: 抗生素; ICR小鼠; 黄豆苷原; 微生物转化

倪鑫, 郝庆红, 成志远, 樊进茹, 梁晓琳, 王秀伶. 不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物体外转化黄豆苷原的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(7): 716-721
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/716.asp>

0 引言

具有天然雌激素活性的大豆异黄酮(soybean isoflavone)是大豆在其生长过程中形成的一类次生代谢产物, 主要由黄豆苷原(daidzein)、染料木黄酮(genistein)组成^[1], 人体本身虽不能合成, 但大豆异黄酮却对人体的生理健康有着不可忽视的作用. 美国科学家1986年首先发现大

豆异黄酮具有抑制癌细胞生长的作用, 尤其对人体结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等与性激素有关的癌症具有很好的预防和治疗作用. 此外, 大豆异黄酮还具有防治中老年骨质疏松, 减少心脑血管发病率, 减轻更年期妇女不适症等多种功效^[2,3]. 体内外试验均表明, 大豆异黄酮被人或动物吸收后, 主要被肠道内的微生物菌群逐步降解^[4,5], 其中黄豆苷原被降解为二氢黄豆苷原(dihydrodaidzein, DHD)、雌马酚(equol)和去氧甲基安哥拉紫檀素(*O*-Desmethylangolensin, *O*-Dma); 染料木黄酮被降解为二氢染料木黄酮(dihydrogenistein, DHG)和4-乙基苯酚(4-Ethylphenol)等不同代谢产物, 在目前已知的大豆异黄酮所有代谢产物中雌马酚是活性最高的成分^[6,7]. 然而, 由于受饮食习惯、年龄、大肠中氧化还原状态、疾病、抗生素使用等诸多因素影响^[8-13], 寄居在胃肠道内的大豆异黄酮转化菌株的正常生长与转化也随之受到影响. 据国外报道, 甲硝唑(metronidazole, MNZ)、卡那霉素(kanamycin, KAN)、万古霉素(vancomycin, VAN)和KAN+VAN可使猕猴血清中雌马酚水平分别下降80%, 93%, 98%和99%; 多西环素(doxycycline, DOX)对雌马酚水平没有影响, 但能增加血浆黄豆苷原、染料木黄酮、二氢染料木黄酮和黄豆黄酮的水平. ICR小鼠形体小、饮食单一、寿命短且不同个体间差异较小, 特别是经体外转化试验发现, 其肠道微生物菌群转化黄豆苷原重现性好, 因此, 本文以ICR小鼠为试材, 研究不同抗生素对其粪样中大豆异黄酮转化菌株的影响. 研究结果不仅为进一步研究不同抗生素的体内影响提供参考, 在指导人们合理使用抗生素方面也具有实际意义.

1 材料和方法

1.1 材料 阿莫西林(AMX, 华北制药集团制剂有限公司, 0.25 g); 头孢拉定(CED, 上海五洲药业股份有限公司, 0.25 g); 氧氟沙星(OFLX, 华北制药集团制剂有限公司, 0.1 g); 诺氟沙星(NOR, 吉林亚泰明星制药有限公司, 0.1 g); 利君沙(EES, 西安利君制药有限责任公司, 0.125 g); 吉他霉素(LM, 河南天工药业有限公司, 0.1 g); 阿奇霉素(AZI, 四川美大康药业股份有限公司, 0.25 g); 多西环素(DOX, 新乡同心药业有限公司, 0.1 g); 土霉素(OTC, 河北东风药业有限公司, 0.25 g); 利福平(RFP, 沈阳红旗制药有限公司, 0.15 g); 甲硝唑(MNZ, 山西春宇制药有限公司, 0.2 g). ICR小鼠,

相关报道

2003年BLAIR等研究发现甲硝唑、卡那霉素、万古霉素和卡那霉素+万古霉素可使猕猴血浆中雌马酚水平分别下降80%, 93%, 98%和99%. 而多西环素、卡那霉素和卡那霉素+万古霉素则能增加猕猴血浆中大豆黄酮水平. 不同种类抗生素对异黄酮代谢影响不同, 有些抗生素会影响肠道对异黄酮的吸收, 而有些则能扰乱肠道微生物菌群平衡, 直接影响异黄酮的体内代谢.

创新盘点

本研究首次报道了添加不同种类不同浓度的抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化黄豆苷原为雌马酚能力存在较大差异。通过供试抗生素所属类别及作用特点,可对小鼠肠道内参与雌马酚合成的微生物菌株特点进行推测。

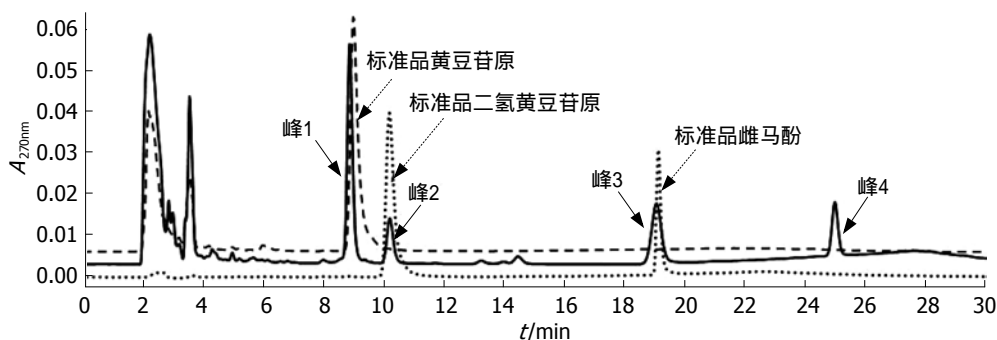


图1 未加抗生素小鼠肠道菌群体外转化底物黄豆苷原的高效液相色谱图。

月龄2 mo, 购于北京实验动物研究中心, 厌氧工作站为Concept 400型, 英国Ruskin公司。

1.2 方法

1.2.1 样品采集: 用灭菌镊子或消毒棉签取适量新鲜ICR小鼠粪样, 置于脑心浸液(BHI)培养基的试管内于厌氧工作站内培养24 h。工作站内通入的混合气体为850 mL/L N_2 、100 mL/L H_2 和50 mL/L CO_2 , 温度为37 °C。

1.2.2 对照组处理: 将培养后粪样震荡混匀后, 取100 μ L接种到盛有1 mL新鲜BHI液体培养基的试管中, 在37 °C下厌氧培养24 h后, 加入10 mmol/L的底物黄豆苷原20 μ L, 继续在厌氧工作站内培养3 d。

1.2.3 抗生素处理: 将培养后粪样震荡混匀后, 取100 μ L接种到盛有1 mL新鲜BHI液体培养基的试管中, 在37 °C下厌氧培养24 h后, 加入10 mmol/L的底物黄豆苷原20 μ L和不同浓度的各种抗生素(从正常成人剂量开始, 以2倍逐渐递减), 继续在厌氧工作站内培养3 d。

1.2.4 高效液相色谱(HPLC): 将工作站内培养基用等量乙酸乙酯萃取3次, 离心浓缩仪蒸干后加入100%甲醇并在HPLC上(Waters1525)检测, 所用流动相为乙腈和水, 具体方法参照以往报道^[14]。根据HPLC检测结果确定敏感抗生素有效抑制黄豆苷原向雌马酚转化的临界点浓度。

1.2.5 标准曲线的测定: 将黄豆苷原(美国Indofine公司)、二氢黄豆苷原(本实验室纯化保存)和雌马酚(美国LCIabs公司)标准品分别配制成1.0、0.5、0.2、0.1和0.05 mmol/L等5个浓度, 在270 nm下用高效液相色谱测定标准溶液, 色谱仪自动记录各浓度下的谱峰积分面积, 每样品重复3次。以各标准品浓度为横坐标, 以峰面积为纵坐标, 作回归方程。

2 结果

2.1 对照组HPLC检测结果

在厌氧工作站内培养的仅加入底物而没有加入任何抗生素的ICR小鼠菌群培养液用乙酸乙酯萃取后, 在HPLC色谱上明显出现四个谱峰(图1实线); 将底物黄豆苷原加入到既不接入ICR小鼠菌群又无任何抗生素的新鲜BHI液体培养基中, 37 °C下培养相同时间后用乙酸乙酯进行萃取, 通过HPLC检测出现一物质峰(图1短划线); 将标准品二氢黄豆苷原与雌马酚混合后在完全相同条件下进行高效液相检测, HPLC色谱上出现两个峰(图1圆点), 其中前面峰为二氢黄豆苷原, 后面峰为雌马酚。由图1可以看出, ICR小鼠肠道菌群代谢产物中的峰1的出峰时间(8.902 min)与底物黄豆苷原基本一致, 峰2(10.224 min)和峰3(19.156 min)与标准品二氢黄豆苷原和雌马酚的出峰时间完全相同, 代谢产物中的峰4(24.996 min)在不加入底物仅接入小鼠菌群的培养基中也同样存在, 且该峰不随底物黄豆苷原的增加而增大(结果未显示), 因而, 将峰4确定为菌群代谢培养基所产生。根据谱峰保留时间和紫外吸收图谱^[14,15], 将8.902 min出现的峰1确定为未被转化的底物黄豆苷原, 将10.224 min和19.156 min出现的峰2和峰3分别确定为代谢产物二氢黄豆苷原和雌马酚。

2.2 外标法测定各代谢产物含量 根据各标准液浓度及HPLC测得的峰面积, 得到各标准品的标准曲线方程分别为: 黄豆苷原 $y = 2E+07x-267270$ ($R^2 = 0.9995$); 二氢黄豆苷原 $y = 1E+07x+38125$ ($R^2 = 0.9999$); 雌马酚 $y = 3E+06x-68164$ ($R^2 = 0.9983$)。根据标准曲线将HPLC测得的各代谢产物峰面积转化为相应浓度, 比较不同抗生素对ICR小鼠肠道菌群转化黄豆苷原的影响。

2.3 抗生素处理

2.3.1 正常成人抗生素浓度处理: 使用正常成人剂量的抗生素处理体外培养的ICR小鼠粪样菌群时, HPLC未检测到有二氢黄豆苷原和雌马酚

表 1 正常成人剂量1/32浓度的抗生素对ICR小鼠肠道菌群体外转化黄豆苷原的影响

抗生素	1/32浓度 ¹ (mg/L)	黄豆苷原及其代谢产物 (μmol/L)		
		Daidzein	DHD	Equol
未加抗生素	-	20.2	12.6	125.9
AMX	5.1	2.8	0.0	116.6
CED	1.0	59.4	0.0	43.8
OFLX	4.1	6.2	10.5	114.0
NOR	2.0	16.0	10.8	113.7
EES	5.1	37.9	20.7	24.5
AZI	5.1	116.1	0.0	0.0
LM	12.2	122.4	0.0	0.0
OTC	5.1	112.2	0.0	0.0
DOX	2.1	42.2	6.2	15.5
RFP	6.1	102.0	0.0	0.0
MNZ	4.1	174.2	0.0	0.0

1: 抗生素正常成人剂量(单位: mg/L): AMX: 164; CED: 32.6; OFLX: 130; NOR: 65; EES: 164; AZI: 164; LM: 390; OTC: 164; DOX: 66; RFP: 196; MNZ: 130.

产生, 这表明该浓度下全部11种供试抗生素均完全抑制了ICR肠道菌群转化黄豆苷原为雌马酚的能力.

2.3.2 正常成人抗生素浓度的1/32处理: 对上述11种抗生素按2倍递减依次降低抗生素浓度, 结果发现, 在正常成人剂量1/32的浓度下, AMX、OFLX和NOR处理的ICR小鼠肠道菌群转化黄豆苷原为雌马酚的量与对照接近, 表明这三种抗生素在该浓度下对ICR小鼠肠道菌群影响较弱, 为不敏感抗生素. DOX、EES和CED则明显抑制了ICR小鼠肠道菌群转化能力, 使培养基中雌马酚浓度分别降低了87.7%, 80.5%和65.2%. 在全部11种供试抗生素中, AZI、LM、OTC、RFP和MNZ抑制作用最强, 使加入培养基中的底物黄豆苷原完全没有被转化(表1).

2.3.3 正常成人剂量1/256处理: 将正常成人剂量1/32浓度下明显抑制雌马酚生成的8种抗生素(DOX, EES, CED, AZI, LM, OTC, RFP和MNZ)继续降低浓度. 结果发现, 当使用正常成人剂量1/256时, EES处理与对照结果完全相同, 表明该浓度下EES对ICR小鼠肠道微生物菌群转化黄豆苷原能力无任何影响, CED和DOX则对雌马酚的生成表现出轻微抑制作用. 在该浓度下LM和OTC则明显抑制了ICR小鼠肠道菌群转化生成雌马酚能力, 使培养基中雌马酚的生成量分别降低了88.8%和90.7%. 在正常成人剂量1/256浓度下, 三种抗生素即AZI、RFP和MNZ则表现出

表 2 正常成人剂量1/256浓度的抗生素对ICR小鼠肠道菌群体外转化黄豆苷原的影响

抗生素	1/256浓度 (mg/L)	黄豆苷原及其代谢产物 (μmol/L)		
		Daidzein	DHD	Equol
未加抗生素	-	20.2	12.6	125.9
CED	0.1	1.4	0.0	106.7
EES	0.5	4.3	21.2	123.2
AZI	0.5	123.1	0.0	0.0
LM	1.2	112.0	0.0	14.1
OTC	0.5	110.4	0.0	11.7
DOX	0.2	10.4	0.0	93.3
RFP	0.6	108.2	0.0	0.0
MNZ	0.4	148.6	0.0	0.0

极强的抑制作用, 完全抑制了ICR小鼠肠道菌群转化黄豆苷原能力, 称之为极敏感抗生素(表2).

2.3.4 极敏感抗生素抑制转化的最低临界浓度: 对AZI、RFP和MNZ继续降低浓度, 当使用正常成人剂量1/512处理ICR小鼠肠道菌群时, AZI处理下开始有少量二氢黄豆苷原和雌马酚生成, 表明AZI有效抑制雌马酚生成的临界点浓度大约在1/512, 在该浓度下使雌马酚的生成量降低了94.8%. 与AZI不同, RFP和MNZ在该浓度下仍完全抑制了ICR小鼠肠道菌群体外转化黄豆苷原为雌马酚的能力(图2).

为确定RFP和MNZ有效抑制雌马酚生成的临界点浓度, 继续降低浓度到正常成人剂量1/1 024. 结果发现, 在该极低浓度下, RFP处理时, HPLC虽检测到有大量二氢黄豆苷原生成, 但完全抑制了雌马酚的生成; MNZ在该极低浓度下对雌马酚生成有明显抑制作用, 使培养基中的雌马酚生成量降低了85.2%. 为更准确确定RFP和MNZ有效抑制雌马酚生成的临界点浓度, 最后又尝试了正常成人剂量1/800浓度处理, 结果发现, MNZ在该浓度下能完全抑制黄豆苷原的转化, 而RFP在该浓度下完全抑制雌马酚的生成, 但HPLC检测到有少量二氢黄豆苷原(5.5 μmol/L)被生成. 因此, 将RFP和MNZ有效抑制雌马酚生成的临界点浓度分别定为1/800和1/1 024(图3).

3 讨论

大量研究结果表明, 大豆异黄酮代谢产物具有比大豆异黄酮更高更广的生物学活性. 雌马酚为大豆异黄酮黄豆苷原代谢产物, 也是目前大豆异黄酮所有微生物代谢产物中活性最高的成

应用要点
本实验通过雌马酚生成量研究了不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化黄豆苷原的抑制作用, 确定了敏感抗生素种类及其抑制雌马酚合成的临界点浓度. 研究结果既可指导临床医师合理用药, 又将为进一步体内实验提供理论指导.

名词解释

微生物生物转化: 是利用微生物代谢中产生的酶对天然化合物进行结构修饰的过程, 通过微生物转化技术可以获得大量的新化合物。由于一种微生物可以转化多种在分子结构上完全不同的物质, 不同微生物对结构相似的物质可以发生类似的反应, 所以微生物转化已成为现代生物工程技术的重要组成部分。

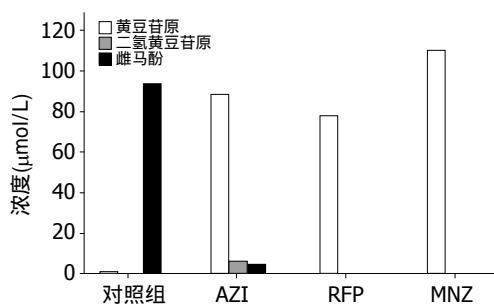


图2 AZI、RFP和MNZ在正常成人剂量1/512浓度下对ICR小鼠肠道菌群转化黄豆苷原的影响。

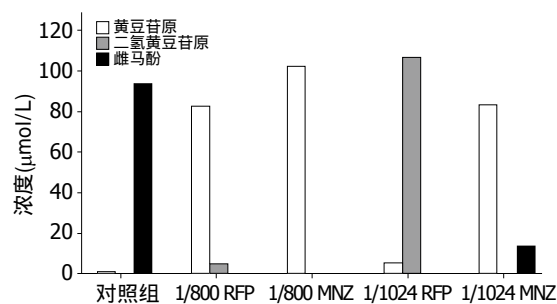


图3 RFP和MNZ在极低浓度下对ICR小鼠肠道菌群体外转化黄豆苷原的影响。

分, Axelson等1982年在人体尿液中首次检测到了雌马酚。雌马酚在结构上与人体雌激素受体雌二醇最为接近, 可与雌激素受体结合, 依据体内雌激素水平发挥类似雌激素或拮抗雌激素的双重调节作用。此外, 雌马酚在抗氧化、抑制癌细胞生长、减少骨质疏松和缓和妇女更年期症状方面的生理作用明显高于其亲本化合物黄豆苷原。因此, 本研究中主要以培养基中雌马酚的生成量来评价不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群对黄豆苷原体外转化的抑制作用。

近年来大豆异黄酮转化菌株陆续从不同动物胃肠道微生物菌群中分离出来, 尽管从不同动物体内分离的具有相同转化作用的大豆异黄酮转化菌株各不相同, 但总体上大豆异黄酮转化菌株为人和其他动物体内的非优势菌群, 其正常生长繁殖很可能依赖于其周围环境中的优势微生物菌群的相对平衡。使用一定浓度的抗生素会破坏肠道微生物菌群平衡, 进而影响了大豆异黄酮微生物转化菌株的正常生长与转化。本研究中, 当使用正常成人剂量的1/32时, CED、EES和DOX明显抑制了ICR小鼠肠道微生物菌体外转化黄豆苷原为雌马酚能力, 而当使用浓度降低到正常成人用量的1/256时, 上述三种抗生素几乎不产生影响。推测, 该浓度或许对ICR小鼠肠道内某些优势菌群有一定影响, 但对总的肠道微生物菌群平衡并不造成威胁。同时, ICR小鼠肠道内的大豆异黄酮转化菌株可能对这些抗生素并非十分敏感。然而, 体内外环境存在较大差异, 从口腔(口服药)经胃进入肠道过程中, 药物要经过一个重新被吸收、分布、代谢和排泄的过程, 因此, 有必要对体外转化敏感抗生素进行进一步体内试验, 以便更准确更合理指导用药。

本研究中MNZ、AZI和RFP在极低浓度下(<1/512)即可完全抑制ICR小鼠肠道微生物菌群将黄豆苷原转化为雌马酚的能力, 尤其是MNZ

在使用正常成人用量1/1024时即可完全抑制雌马酚的生成。推测这些在极低浓度下即可有效抑制黄豆苷原向雌马酚有效转化的抗生素可能直接对大豆异黄酮转化菌株有较强的抑杀作用, 特别是属硝基咪唑类的MNZ通过抑制DNA合成具有抗厌氧菌作用, 而对需氧菌或兼性需氧菌无效。RFP是利福霉素SV的人工半合成成品, 是一线抗结核病药物。RFP不仅对结核杆菌及麻风杆菌有作用, 对革兰氏阴性杆菌也有抑制作用。结核病属人体慢性疾病, 结核病患者需长期服用抗结核药物, 其对患者肠道微生物菌群中大豆异黄酮微生物转化菌株可能是毁灭性的。AZI是唯一一半合成15元环大环内酯类抗生素, 尤其对革兰氏阴性菌有较强的抗菌作用。值得一提的是, AZI在大环内酯类抗生素中半衰期长(35-48 h), 且大部分以原形由粪便排出体外, 因而对肠道敏感微生物菌群的不良作用会明显加强。AZI因其疗效好, 不良反应小, 目前作为抗感染药物正被广泛使用, 有关AZI对体内大豆异黄酮转化菌株的抑杀作用有必要进一步研究。

4 参考文献

- 1 张逊, 姚文, 朱伟云. 肠道大豆异黄酮降解菌研究进展. 世界华人消化杂志 2006; 14: 973-978
- 2 Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Höckerstedt K, Hämäläinen E, Wähälä K, Mäkelä T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 331-337
- 3 龚福明, 柳陈坚. 传统大豆发酵食品在心脑血管疾病防治上的研究现状. 中国微生物学杂志 2009; 21: 369-373
- 4 李咏梅, 李晓眠, 朱泽. 苷类中药肠道细菌生物转化的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2144-2148
- 5 Hur HG, Lay JO Jr, Beger RD, Freeman JP, Rafii F. Isolation of human intestinal bacteria metabolizing the natural isoflavone glycosides daidzin and genistin. *Arch Microbiol* 2000; 174: 422-428
- 6 Setchell KD, Borriello SP, Hulme P, Kirk DN, Axelson M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 569-578
- 7 Chang YC, Nair MG. Metabolism of daidzein and

- genistein by intestinal bacteria. *J Nat Prod* 1995; 58: 1892-1896
- 8 Atkinson C, Skor HE, Dawn Fitzgibbons E, Scholes D, Chen C, Wähälä K, Schwartz SM, Lampe JW. Urinary equol excretion in relation to 2-hydroxyestrone and 16 α -hydroxyestrone concentrations: an observational study of young to middle-aged women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 71-77
- 9 Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1459-1465
- 10 Tamuraa M, Hirayama K, Itohb K, Suzukia H, Shinohara K. Effects of soy protein-isoflavone diet on plasma isoflavone and intestinal microflora in adult mice. *Nutr Res* 2002; 22: 705-713
- 11 Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000; 36: 27-32
- 12 Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 2002; 132: 3168-3171
- 13 Blair RM, Appt SE, Franke AA, Clarkson TB. Treatment with antibiotics reduces plasma equol concentration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Nutr* 2003; 133: 2262-2267
- 14 Wang XL, Shin KH, Hur HG, Kim SI. Enhanced biosynthesis of dihydrodaidzein and dihydrogenistein by a newly isolated bovine rumen anaerobic bacterium. *J Biotechnol* 2005; 115: 261-269
- 15 Wang XL, Hur HG, Lee JH, Kim KT, Kim SI. Enantioselective synthesis of S-equol from dihydrodaidzein by a newly isolated anaerobic human intestinal bacterium. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 214-219

同行评价
本文探讨不同抗生素对ICR小鼠肠道微生物菌群体外转化黄豆苷原为雌马酚的影响,有一定的科学意义。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-及-后列出, 在±前后都要列出. 如37.6 °C ±1.2 °C, 45.6岁 ±24岁, 56.4 d ±0.5 d. 3.56 pg/ml ±0.27 pg/ml 应为3.56 ng/L ±0.27 ng/L. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/L$, WBC数用 $\times 10^9/L$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 μ mol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm × 6 cm × 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO₂结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μ g, hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg·d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO₂, 50 mL/L CO₂; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.