

药物渗透性预测方法的研究进展

张卫敏¹, 孟凡翠^{2*}

1. 菏泽医学专科学校 药学与生物制药工程系, 山东 菏泽 274000

2. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 药物渗透性(透膜能力)对药物生物利用度影响重大,在药物研发过程中先导化合物的渗透性影响其成药几率。很多药物由于渗透性不佳而遭撤市,因此在药物研发早期对先导化合物进行渗透性预测,可以加速药物研发进程、节约研发经费。通过对现有预测药物渗透性的理论方法(定量构效关系、自由能差法、分子动力学模拟等)和有关软件(ADMET Predictor、GastroPlus、QikProp、Volsurf等)进行介绍,并评价了其优缺点,以期根据需要选择合适理论方法,提高预测的准确性。

关键词: 渗透性; 定量构效关系; 分子动力学; 平均势方法; 理论研究

中图分类号: R945

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)04-0429-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.018

Research progress on prediction of drug permeability

ZHANG Wei-min¹, MENG Fan-cui²

1. Pharmaceutical Department, Heze Medical College, Heze 274000, China

2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Drug permeability (transmembrane ability) has significant effect on drug bioavailability and it affects the druggability of lead compound in drug development. Many drugs were withdrawn from market due to poor permeability. Therefore, performing permeability prediction for lead compounds in the early stage of drug development can accelerate the drug development progress and decrease R&D fund. This review introduces both theoretical method (QSAR, free energy barrier, molecular dynamics, etc.) and software (ADMET Predictor, GastroPlus, QikProp, Volsurf, etc.) used to predict drug permeability, and evaluates the advantages and disadvantages of various methods, which may be helpful to select appropriate theoretical method and improve the accuracy of prediction.

Key words: permeability; QSAR; molecular dynamics; potential of mean force; theoretical study

口服是最为普遍、方便的用药方式,口服生物利用度是决定药物能否适合口服途径给药的主要指标^[1]。生物利用度由药物本身的多种因素综合决定,目前通常分解为两方面因素,首先是药物必须要从剂型中释放到溶液中(溶解度),其次是溶解后药物透过胃肠道的吸收过程(渗透性)。基于溶解度和渗透性因素形成了生物药剂学分类系统(BCS)将药物分成4类,其中高溶解度高渗透性的为I类药物;低溶解度高渗透性的为II类;高溶解度低渗透性的为III类;低溶解度低渗透性的为IV类^[2]。这套系统目前已经成为世界上比较公认的影响药物的剂型设计和预测药物体内-体外相关性的重要指标。尽管溶解度也是影响药物口服生物利用度的关键因

素,一方面由于制剂技术的发展,对于低溶解度的药物通过微粉化技术、环糊精包合、固体分散技术、自乳化技术等制剂方法改善其溶解性^[3-4],现有方法可以解决大部分化合物的溶解问题;另一方面,溶解度预测方法较多、预测的模型体系相对较为简单^[5]。因此,溶解度因素对于化合物成药性的影响较小,渗透性成为决定化合物成药的关键因素。药物的细胞膜渗透性对于药物发挥疗效起着关键作用,且药物的活性、毒性及其他生理过程都取决于其膜渗透性。早期已经上市的低渗透性口服药物由于其制剂个体差异很大,世界卫生组织(WHO)和美国食品药品监督管理局(FDA)都对这类药物的通用性提出了严格的控制要求。

收稿日期: 2015-04-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21103125)

*通信作者 孟凡翠, 副研究员, 主要从事药物设计与理论化学研究。Tel: (022)23006858 E-mail: mengfc@tjipr.com

网络出版时间: 2015-07-15 13:51 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1351.001.html>

目前广泛应用的肠渗透性模型主要有 Caco-2 和 MDCK 细胞系,可以大量、快速地筛选药物。其中,Caco-2 细胞单层转运模型是美国 FDA 批准的一个药物吸收模型,大量研究表明口服药物吸收与 Caco-2 通透系数具有较好的相关性^[6]。绝对生物利用度是药物溶解、渗透性、代谢等各因素的综合结果,因此,渗透性的测定方法也可以用生物利用度表征。此外比较针对性的方法有:动物模型进行体内或在体灌肠研究、肠组织切片进行体外渗透性实验、体外表皮单细胞培养通透性实验。

在新药研究中,随着对药物的要求越来越高,低渗透性的化合物成药的几率越来越低,而目前对于低渗透性的药物进行性质改善的方法却非常匮乏。如果能够在药物设计早期进行渗透性的正确预测,将大大提高药物研发速度,较早地淘汰渗透性不好的药物,从而节约经费、减少投资风险。本文对现有的药物渗透性的预测方法进行综述,以期对新药研究提供一些研究思路。

1 预测药物渗透性的理论方法

Lipinski 五规则是第一个定性的帮助化学家设计有效口服化合物的工具,后来被广泛应用于选择进行研发的药物分子^[7]。渗透性模型一般为透膜被动转运模型,油水分配系数、分子大小、极性表面、氢键能力可作为预测肠渗透性的单个或多个特征^[8]。

1.1 基于描述符的定量构效关系方法

目前的渗透性预测模型多采用分子力学或量子力学方法计算已知实验数据的分子的描述符,构建模型预测未知化合物。陈敏燕等^[9]用遗传算法构建生物利用度模型预测已明确 BCS 分类的药物样本,其渗透性预测准确率为 81.2%。Fujikawa 等^[10]用定量构效关系(QSAR)方法研究了一系列疏水化合物对人工膜的渗透性,结果表明该渗透性系数与 Caco-2 细胞渗透性系数具有较好的相关性。Fenza 等^[11]用遗传神经网络模型(GA-NN)对 Caco-2 细胞渗透性进行了研究,两个独立的测试组都取得了相当好的相关性。

傅旭春等^[12]用半经验自洽场分子轨道 AM1 方法计算量子化学参数,用改进的理论溶剂化方程模型建立药物透过人体皮肤的渗透系数的回归方程式,对 36 个非电解质化合物的计算结果表明,人体皮肤的渗透系数与分子体积、氢键酸度、氢键碱度和极化率指数等理论参数间有良好的线性相关。

虽然这些预测渗透性的模型在一定程度上取得

了成功,但其准确度与可靠率受构建模型的分子结构多样性的影响很大,特别是当构建模型的化合物中包括非类药分子时,这种情况尤为严重。正如其他经验打分模型一样,此方法的缺陷是可移植性差,模型的准确度过多地依赖目标分子与训练组分子的相似程度。这大大限制了其在药物发现过程中的应用,因此亟需研究通用性更强的渗透性预测方法。

Kulkarni 等^[13]用膜相互作用 QSAR(MI-QSAR)法预测了 30 个结构各异的有机分子的 Caco-2 细胞渗透系数,发现渗透性很大程度由药物分子的水溶性(溶解度)、药物与二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)单层膜的相互作用程度以及模型膜内的溶质分子的构象柔性决定。

1.2 自由能差方法

2006 年,Rezai 等^[14]报道了一种预测环肽被动透膜的原子物理模型,该模型考虑了环肽在低介电常数(膜)和高介电常数(水)环境中的构型柔性变化,同时用人工平行膜(PAMPA)方法得到了 11 个环肽的被动透膜渗透率的实验,结果表明计算结果与实验结果存在线性关系($R^2=0.96$)。所得结果支持了形成内部氢键的能力对被动透膜渗透性影响很大,可以作为判断同类化合物的关键因素。最近,Leung 等^[15]对该方法进行了验证,实验组包括多种化合物:肽、同系列和非同系列的各异的 FDA 批准的药物分子,其输入参数由标准的分子力学方法计算得到,如偏原子电荷、隐性溶剂模型。在多数情况下该方法能取得与实验测定渗透率有较好吻合度的结果。Swift 与 Amaro^[16]用自由能方法对 11 个结构多元化的 FDA 批准的化合物和 13 个同系列的分子进行了计算,其方法改进是考虑到溶剂构型效应的影响,结果表明隐性氯仿溶剂模型全局最小点的方法得到了较好的与实验相关性,相关系数分别为 0.75 和 0.72。

1.3 传统的分子动力学方法

大多数 QSAR 方法和自由能差方法未能考虑细胞膜的结构,MI-QSAR 方法^[13]虽然用 25 个 DMPC 分子来模拟单层膜结构,但仅用分子力学方法计算了药物分子与 DMPC 可能的结合能等性质。膜结构非常复杂,简单的单层膜排列无法真实模拟膜的结构。随着计算软件和硬件的发展,越来越多的脂质双层膜结构模型得到建立,应用较为广泛的有采用联合原子力场(united atom forcefield)的 Berger lipids^[17-18]和全原子力场(all atom force field)的

Slipid^[19-20]。Berger lipids 的二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 模型包含 128 个 DPPC 分子和 3 655 个水分子。Slipid 为 Jämbeck 和 Lyubartsev 所开发, 可与氨基酸的 AMBER 力场兼容, 包括二油酰磷脂酰胆碱 (DOPC)、棕榈油酰磷脂酰胆碱 (POPC)、DMPC、DPPC、月桂酰磷脂酰乙醇胺 (DLPE)、二油酰磷脂酰乙醇胺 (DOPE)、二月桂酰磷脂酰胆碱 (DLPC) 等常见脂质分子的参数。

评价双层膜模型的参数主要有顺序参数 (order parameter) 和单个脂分子面积 (area per lipid, APL)。顺序参数是评价双层膜结构中烷基链结构顺序的一个标准参数, 可以由氘代 NMR 实验得到。其计算公式为:

$$S_{CD} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos^2 \theta_{CD} - 1 \rangle$$

其中 θ_{CD} 是 $C_{n-1}-C_{n+1}$ 与膜法线的夹角。顺序参数与烷基链的倾斜程度相关, 不仅与体系混乱度有关, 还与分子朝向有关^[21]。脂质双层膜的另一个重要的参数是 APL, 通常用于确定正确的相行为是否得到。可由公式 $APL = S_{xy} / N_{lipids}$ 得到, 其中 S_{xy} 是 xy 方向的总面积, N_{lipids} 是每片的脂质分子个数。

通过以上两个参数与实验值的比较来检验构建模型是否合理, 有了合理的双层膜模型, 开展药物分子透膜的研究成为可能, 从而尽可能多地考虑了药物透膜过程的影响因素。分子动力学方法被广泛应用研究药物与双层膜相互作用的体系, 不仅能够从分子水平上详细描述药物与膜的作用情况, 而且可以得到与实验测试结果可比的热力学特征。

1.3.1 化学药与膜作用的分子模拟 Högberg 和 Lyubartsev^[22-23]对中性带电荷的利多卡因与双层膜的作用进行了研究, 所用膜结构包括 128 个 DMPC 分子和 3 655 个水分子。结果发现与中性的利多卡因相比, 带电荷的利多卡因在膜内的分布更接近膜界面。中性利多卡因在膜内运动自由度较大可能在药物释放中起重要作用, 而带电荷的形态可能是其发挥麻醉作用的形态。药物的两种形式影响膜内静电势的程度类似, 但机制却完全不同: 中性利多卡因的进入不改变膜结构的电荷情况, 药物分子出现的偶极是导致膜内较高静电势的原因; 而带电荷的利多卡因分子与 Cl^- 反离子虽然破坏膜的电荷分布情况, 但二者相互抵消从而使静电势有些许升高。阿替卡因在膜内的行为与利多卡因相似^[24]。

Essex 课题组用全原子分子动力学模拟方法对 8 个有机小分子透过磷脂双层膜进行了研究^[25], 与实验不同, 原子尺度计算可以直接得到溶质在脂膜不同深度的扩散和分配系数, 结果表明溶质扩散与溶质个头大小关系不大, 而溶质分布则与个头相关性较大。2009 年, 该课题组又在介观尺度上模拟了这 8 个小分子透过磷脂膜的过程^[26], 其中磷脂膜和溶剂水用粗粒模型, 溶质分子用标准的全原子力场模型, 结果与先前全原子水平的计算结果基本一致。之后, 他们又用该方法研究了 3 个 β 受体阻滞剂药物和 2 个类固醇激素分子透膜的过程^[27], 通过计算药物透膜过程体系的自由能变化确定药物的优先分布位置、扩散系数及药物的方向。Qin 等^[28-29]用分子动力学方法研究了生育酚在多种磷脂膜内的分布情况, 所采用的磷脂膜模型包括 DPPC、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺 (DPPE)、POPC、1-棕榈酰基-2-油酰基磷脂酰乙醇胺 (POPE)、DMPC、双肉豆蔻磷脂酰乙醇胺 (DMPE)、二硬脂酰磷脂酰胆碱 (DSPC)、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 (DSPE), 发现生育酚在膜内构象多变, 但其羟基倾向于停留在脂质膜的界面位置。

1.3.2 中药成分与膜作用的模拟 分子动力学模拟发现黄酮类分子都很容易进入脂质膜内^[30], 且能与脂质分子的极性基团形成多个氢键。含有苯环取代基且体积较大的黄酮类分子以聚积模式进入膜内, 并在膜内继续保持聚积, 从而导致膜发生较大变形^[31]。Sirk 等^[32]用分子动力学方法研究了 4 种儿茶素成分 (表儿茶素、表没食子儿茶素、表儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素没食子酸酯) 与脂质双层膜的作用, 结果发现儿茶素与脂质双层膜有较强的亲和力, 有的被吸到膜内。儿茶素的分子结构和聚集程度严重影响其吸收, 还有与脂质分子形成氢键的能力。生物黄酮素的羟基数决定其进入膜内的深度^[33]: 羟基数越多, 其与脂质分子极性基团的作用越强, 膜流动性改变越小。对染料木黄酮和大豆苷元与膜的研究表明二者都进入到脂质分子羰基附近的疏水区域, 并都降低了双层膜的厚度。

一般来讲, 分子动力学模拟结果与实验测试值吻合较好, 但有时也有不一致的结果, 原因可能是取样不足, 或是模拟所用力场的问题。

1.4 非平衡 (non-equilibrium) 分子动力学方法

药物透膜过程是一动态过程, 而传统的分子动力学模拟方法一般为通过随机力产生加速度的方

法,无法对药物分子的运动方向进行控制,因此很难模拟药物透膜过程。而非平衡分子动力学方法则克服了传统分子动力学模拟方法导致的药物分子无法跨越较大能垒从而无法模拟透膜过程的缺陷,能够较好地药物分子透膜过程进行模拟。目前较为常用的非平衡动力学方法包括平均势方法(PMF)、加速的分子动力学方法(aMD)等。

1.4.1 PMF 法 PMF 法计算药物透膜的基本步骤是用伞状取样(umbrella sampling)方法将药物分子沿膜法线(z 轴)从膜中心拉至膜外,然后固定不同 z 位置的构象,药物分子质心与膜质心限制为不同 z 距离分别进行长时间的分子动力学模拟,最后用权重柱状图分析方法(weighted histogram analysis method)得到药物透膜过程的自由能变化曲线,其计算公式为:

$$\Delta G(z) = - \int_{z=\infty}^z \langle F(z, t) \rangle_{\text{time}} dz$$

其中 $F(z, t)$ 是固定位置 z 处的约束力。

药物分子在双层膜内的渗透性可由溶解-扩散机制进行预测:药物分子通过进入、扩散、透过三步过程完成透膜。基于该机制药物透过膜的稳态流量 J 由热力学驱动力 $\Delta\mu$ 决定:

$$J = -\frac{\Delta\mu}{RT} \left(2 \int_{z=\text{bulk}}^{z=0} \frac{dz}{K(z)D(z)} \right)^{-1}$$

其中 $K(z) = \exp(-\Delta G(z)/kT)$, $K(z)$ 和 $D(z)$ 分别为药物在给定 z 位置的分配系数和扩散系数。对上述方程进行积分可以得到药物分子透膜过程中遇到的总阻力,因此药物渗透性计算公式可写为

$$P = \left(2 \int_{z=\text{bulk}}^{z=0} \frac{dz}{K(z)D(z)} \right)^{-1}$$

Krishnamoorti 等^[34]用 PMF 法研究了两种抗炎药(阿司匹林和布洛芬)的两种不同状态在脂质膜内的分布情况,发现这两种药品倾向于分布于脂质双层膜内;渗透性计算结果表明两种药的中性态渗透性大于其相应带电荷态。

通过比较不同类型药物透膜过程各阶段的不同性质可以评价药物的渗透性。众所周知,药物分子在不同 pH 条件下可能具有不同的离子态,而不同态可能导致不同的渗透性。Ulander 和 Haymet^[35]用联合原子模型对中性丙戊酸和其共轭碱丙戊酸钠进

行了分子动力学模拟,研究了其扩散分布,以观察 pH 依赖性,结果发现丙戊酸钠在膜中心的自由能远高于丙戊酸。Liu 等^[36]采用全原子模型计算了中性布洛芬和阴离子布洛芬透过 POPC 膜的自由能变化,结果表明布洛芬可能在水溶液中为离子态,而进入到膜内后转为中性态。

Meng 与 Xu^[37]采用 Berger lipids 体系作为初始膜结构,对 3 个渗透性分别为高、中、低的药物分子(阿霉素、阿替洛尔、布洛芬)进行了 PMF 计算,得到了其透过 DPPC 膜过程中的自由能变化曲线,由能垒高低判定其渗透性高低,该方法对透膜过程中扩散占主导作用的药物分子有较好的预测性。虽然该方法取得了较好的预测结果,但计算量大,需要耗费较长时间。因此还需发展其他快速有效的渗透性预测方法。

1.4.2 aMD 法 Meng^[38]分别用 PMF 和 aMD 法对 α -生育酚透膜的过程进行了模拟,aMD 模拟了 α -生育酚相对 DPPC 膜的 3 种不同位置的起始结构,分别从能量变化、氢键、位置等进行比较,结果发现 α -生育酚的初始位置对透膜过程影响不大,3 种透膜过程的自由能变化、氢键等情况几乎一致,aMD 法得到的能量变化与 PMF 法类似,因此可以用 aMD 法预测药物透膜能力。

卜晓斐等^[39]用 aMD 法研究了 12 个黄酮类化合物的透膜过程,结果表明计算所得的透膜能垒与 Caco-2 实验数据有较好相关性(相关系数 0.765 9)。药物分子透过 DPPC 膜的能垒越小,越有利于药物分子透过生物膜,因此能垒可以作为虚拟筛选评价体外预测黄酮类化合物透膜吸收的一个重要指标。

2 药物渗透性的预测软件

可以预测药物口服生物利用度的软件有很多,Simulations Plus 公司在吸收、分布、代谢、排泄、毒性(ADMET)预测方面是业界领导者,其 ADMET Predictor 软件可以从药物结构预测得到人空肠中的有效渗透率、MDCK 细胞表观渗透系数和眼角膜渗透性等与渗透性相关的参数。GastroPlus 是 Simulations Plus 公司研发的另一基于机制性生理模型的药代动力学、药效动力学(PBPK/PD)模拟软件,目前在 FDA 和全球各大制药公司都得到广泛应用,该软件可以预测药物在不同胃肠道环境中的吸收情况。

其他常见的与渗透性相关的软件有以下几种:Discovery Studio 软件的 ADMET 模块利用 QSAR 模

型预测小分子的 ADMET 相关性质, 可以计算肠吸收 (HIA)、血脑屏障 (BBB); Sybyl 软件的 ADMET 预测模块 Volsurf 用多元统计学方法创建描述符与生物性质相关的模型, 可以预测 Caco-2 细胞吸收、血脑屏障渗透和药物分布等; Schrödinger 软件的 QikProp 模块可以计算吸收百分率、Caco-2 细胞渗透系数 (QPPCaco)、MDCK 细胞渗透系数 (QPPMDCK) 等与渗透性相关的参数。

这些软件被多家大型制药公司应用, 主要是用于化合物结构的早期初筛, 指导实验合理展开, 从而规避后期风险。但由于方法的限制还不能保证各类结构预测结果的合理性, 加上胃肠道生理和生化的复杂性仍没有被完全理解, 需要更精确的方法深入了解结构与转运的关系、药物物化性质与通过肠上皮的转运能力之间的关系以及其他生化转运体的参与影响, 才可能更有效地对渗透性进行预测。

3 结语

3.1 理论方法预测渗透性可以提高药物研发速度

目前用于研究探索药物吸收机制、预测药物体内吸收的有效体外方法一般为 Caco-2 细胞模型, 但其存在一定的局限性, 在具体操作上, 各实验室因程序不同, 其研究结果的可比性受到影响; 而在实验周期上, 要得到完全分化的细胞系需要 3 周左右的时间, 这对许多筛选实验来说显然时间太长。而采用分子动力学模拟方法做药物透膜模拟, 不但克服上述局限, 还可以用计算方法分析分子结构上微小变化对透膜过程的影响, 得到不同位置取代的药物分子在膜中的运动特征, 从而达到预测药物分子吸收和生物利用度的目的, 这将大大提高药物研发速度, 较早期地淘汰渗透性不好的药物, 既节约经费, 又减少投资风险。

3.2 理论预测方法存在的不足

药物渗透有多种机制, 包括被动扩散、主动吸收、泵入、胞吞等, 由于计算能力和模型简化的要求, 分子动力学计算一般仅考虑了膜的结构, 所以 PMF 方法仅对透膜过程中扩散占主导作用的药物分子有较好的预测性。同时采用 PMF 方法模拟药物透膜时, 由于计算模型的限制, 大多数体系仅包含一个药物分子, 这与实际体系是不一致的, 这可能会导致计算结果与实验不一致。Wang 等^[40]用分子动力学方法模拟了 6 种 β 阻滞剂的透膜过程, 预测结果与 Caco-2 实验结果基本一致, 但普萘洛尔与美托洛的实验值相似, 其 ΔG 值却比美托洛低 9.2

kJ/mol。作者认为这是由于普萘洛尔比其他 β 阻滞剂疏水性强, 真实状态下有可能在膜内疏水部分发生聚积, 从而导致其透膜能力相对变差。这一点也在紫杉醇的透膜模拟^[41]中得到验证, 结果发现高浓度时自由能最低点向疏水中心偏移, 跨膜的能垒降低, 即对于疏水性强的药物来说浓度增加使得药物易于在膜内分布。为了解决这一问题, 可以构建含多个药物的膜体系, 以模拟药物透膜过程中药物浓度的影响, 或采用多个药物同时跨膜的方法考察药物之间的相互作用。

分子模拟构建的膜模型通常是对称的, 双层脂质分子两侧均为水分子, 而真实的细胞膜体系并非对称的, 细胞膜内存在跨膜蛋白、胆固醇等生物分子, 这就破坏了细胞膜的对称性, 同时也改变了膜的某些性质。另外, 模拟时间、所采用膜的尺度大小、药物状态等均会影响计算结果, 而得到合理的模拟参数和条件需要经过多次测试和大规模的计算才能得到, 因此仍需更多的后续研究。

参考文献

- [1] Kokate A, Li X, Williams P J, *et al.* In silico prediction of drug permeability across buccal mucosa [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(5): 1130-1139.
- [2] Dahan A, Miller J M, Amidon G L. Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs [J]. *The AAPS J*, 2009, 11(4): 740-746.
- [3] 任鲁华, 李 强, 吕育齐. 增加难溶性药物溶解度方法新进展 [J]. *黑龙江医药*, 2007, 20(1): 25-27.
- [4] 张卫敏, 任晓文, 徐为人, 等. 分子模拟技术在释药技术中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(2): 86-89.
- [5] Westergren J, Lindfors L, Hoglund T, *et al.* In silico prediction of drug solubility: 1. Free energy of hydration [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111(7): 1872-1882.
- [6] Hubatsch I, Ragnarsson E G E, Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(9): 2111-2119.
- [7] 张 洁, 谭初兵, 徐为人. Lipinski 五规则的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(6): 451-455.
- [8] Egan W J, Lauri G. Prediction of intestinal permeability [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(3): 273-289.
- [9] 陈敏燕. 人工智能算法在生物药剂学中的应用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [10] Fujikawa M, Nakao K, Shimizu R, *et al.* QSAR study on permeability of hydrophobic compounds with artificial membranes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(11): 3756-3767.
- [11] Fenza A D, Alagona G, Ghio C, *et al.* Caco-2 cell permeability modeling: a neural network coupled genetic algorithm approach [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2007, 21(4): 207-221.
- [12] 傅旭春, 戴宇文. 用改进的理论溶剂化方程预测药物的经

- 皮渗透性 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2003, 32(4): 352-355.
- [13] Kukkarni A, Han Y, Hopfinger A J. Predicting Caco-2 cell permeation coefficients of organic molecules using membrane-interaction QSAR analysis [J]. *J Chem Inf Comput Sci*, 2002, 42(2): 331-342.
- [14] Rezai T, Bock J E, Zhou M V, *et al.* Conformational flexibility, internal hydrogen bonding and passive membrane permeability: successful in silico prediction of the relative permeabilities of cyclic peptides [J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(43): 14073-14080.
- [15] Leung S S F, Mijalkovic J, Borrelli K, *et al.* Testing physical models of passive membrane permeation [J]. *J Chem Inf Model*, 2012, 52(6): 1621-1636.
- [16] Swift R V, Amaro R E. Modeling the pharmacodynamics of passive membrane permeability [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2011, 25(11): 1007-1017.
- [17] Berger O, Edholm O, Jähnig F. Molecular dynamics simulations of a fluid bilayer of dipalmitoyl-phosphatidylcholine at full hydration, constant pressure and constant temperature [J]. *Biophys J*, 1997, 72(5): 2002-2013.
- [18] Tieleman D P, Berendsen H J C. Molecular dynamics simulations of a fully hydrated dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer with different macroscopic boundary conditions and parameters [J]. *J Chem Phys*, 1996, 105(11): 4871-4880.
- [19] Jämbeck J P, Lyubartsev A P. Derivation and systematic validation of a refined all-atom force field for phosphatidylcholine lipids [J]. *J Phys Chem B*, 2012, 116(10): 3164-3179.
- [20] Jämbeck J P, Lyubartsev A P. An extension and further validation of an all-atomistic force field for biological membranes [J]. *J Chem Theory Comput*, 2012, 8(8): 2938-2948.
- [21] Vermeer L S, de Groot B L, Réat V, *et al.* Acyl chain order parameter profiles in phospholipid bilayers: computation from molecular dynamics simulations and comparison with ²H NMR experiments [J]. *Eur Biophys J*, 2007, 36(8): 919-931.
- [22] Högberg C J, Maliniak A, Lyubartsev A P. Dynamical and structural properties of charged and uncharged lidocaine in a lipid bilayer [J]. *Biophys Chem*, 2007, 125(2/3): 416-424.
- [23] Högberg C J, Lyubartsev A P. Effect of local anesthetic lidocaine on electrostatic properties of a lipid bilayer [J]. *Biophys J*, 2008, 94(2): 525-531.
- [24] Mojumdar E H, Lyubartsev A P. Molecular dynamics simulations of local anesthetic articaine in a lipid bilayer [J]. *Biophys Chem*, 2010, 153(1): 27-35.
- [25] Bemporad F, Luttmann C, Essex J W. Computer simulation of small molecule permeation across a lipid bilayer: dependence on bilayer properties and solute volume, size, and cross-sectional area [J]. *Biophys J*, 2004, 87(1): 1-13.
- [26] Orsi M, Sanderson W E, Essex J W. Permeability of small molecules through a lipid bilayer: a multiscale simulation study [J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(35): 12019-12029.
- [27] Orsi M, Essex J W. Permeability of drugs and hormones through a lipid bilayer: insights from dual-resolution molecular dynamics [J]. *Soft Matter*, 2010, 6(16): 3797-3808.
- [28] Qin S S, Yu Z W, Yu Y X. Structural and kinetic properties of α -tocopherol in phospholipid bilayers [J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(52): 16537-16546.
- [29] Qin S S, Yu Z W. Molecular dynamics simulations of α -tocopherol in model biomembranes [J]. *Acta Phys Chim Sin*, 2011, 27(1): 213-227.
- [30] Kosinova P, Berka K, Wykes M, *et al.* Positioning of antioxidant quercetin and its metabolites in lipid bilayer membranes: implication for their lipid-peroxidation inhibition [J]. *J Phys Chem B*, 2012, 116(4): 1309-1318.
- [31] Kopeć W, Telenius J, Khandelia H. Molecular dynamics simulations of the interactions of medicinal plant extracts and drugs with lipid bilayer membranes [J]. *FEBS*, 2013, 280(12): 2785-2805.
- [32] Sirk T W, Brown E F, Fridman M, *et al.* Molecular binding of catechins to biomembranes: relationship to biological activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(15): 6720-6728.
- [33] Raghunathan M, Zubovski Y, Venable R M, *et al.* Structure and elasticity of lipid membranes with genistein and daidzein bioflavonoids using X-ray scattering and MD simulations [J]. *J Phys Chem B*, 2012, 116(13): 3918-3927.
- [34] Boggara M B, Krishnamoorti R. Partitioning of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in lipid membranes [J]. *Biophys J*, 2010, 98(4): 586-595.
- [35] Ulander J, Haymet A D J. Permeation across hydrated DPPC lipid bilayers: Simulation of titrable amphiphilic drug valproic acid [J]. *Biophys J*, 2003, 85(6): 3475-3484.
- [36] Liu W, Zhang S J, Meng F C, *et al.* Molecular simulation of ibuprofen passing across POPC membrane [J]. *J Theor Comput Chem*, 2014, 13(4): 14500033.
- [37] Meng F C, Xu W R. Drug permeability prediction using PMF method [J]. *J Mol Model*, 2013, 19(3): 991-997.
- [38] Meng F C. Molecular simulation of α -tocopherol passing across DPPC lipid using potential of mean force and accelerated molecular dynamics method [J]. *J Theor Comput Chem*, 2013, 12(8): 1341011.
- [39] 卜晓斐, 郝本前, 徐为人, 等. B 环不同羟基取代影响黄酮苷元透膜能力的分子动力学模拟研究 [J]. 中草药, 2012, 43(8): 1553-1559.
- [40] Wang H J, Ren X W, Meng F C. Molecular dynamics simulation of six β -blocker drugs passing across POPC bilayer [J]. *Mol Simulat*, 2015, doi: 10.1080/08927022.2015.1008470.
- [41] Kang M, Loverde S M. Molecular simulation of the concentration-dependent interaction of hydrophobic drugs with model cellular membranes [J]. *J Phys Chem B*, 2014, 118(41): 11965-11972.