

中药相关生物药剂学分类系统的发展、检测方法及应用

王秀清¹, 刘宇灵¹, 林龙飞¹, 邵金鑫^{1,2}, 宋基正¹, 李 慧^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 承德医学院, 河北 承德 067000

摘 要: 生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 是一种根据药物的溶解性和渗透性高低, 对药物进行科学分类的研究方法, 多适用于单一成分的口服化学药品。相比大多数化学药, 中药具有多成分复杂体系, 因此 BCS 在中药研究中具有一定的局限性。基于 BCS 科学框架, 国内学者陆续提出中药相关 BCS。结合国内外相关文献, 对中药相关 BCS 的发展、测定方法以及应用进行综述, 以期对中药相关 BCS 的深入研究奠定基础。

关键词: 中药; 多成分复杂体系; 生物药剂学分类系统; 溶解性; 渗透性

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)12-2742-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.003

Development, measurement, and application of biopharmaceutics classification system for Chinese materia medica

WANG Xiu-qing¹, LIU Yu-ling¹, LIN Long-fei¹, SHAO Jin-xin^{1,2}, SONG Ji-zheng¹, LI Hui¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Abstract: Biopharmaceutics classification system (BCS) is a research method that scientifically classifies drugs based on its solubility and permeability, which is generally applicable to oral chemical products of single-component. Compared with most western medicines, Chinese materia medica (CMM) has a complex system of multiple components, so BCS has certain limitations in the study of CMM. Based on the scientific framework of BCS, domestic scholars have successively proposed some BCS for CMM. This article reviews the development, determination, and application of BCS for CMM by consulting relevant domestic and foreign literatures, in order to lay a reference for the in-depth research of BCS for CMM.

Key words: Chinese materia medica; multi-component; biopharmaceutics classification system; solubility; permeability

生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS) 最早于 1995 年由 Amidon 等^[1]提出。该系统多适用于单一成分的口服化学药品, 是一种根据药物的溶解性和渗透性高低进行科学分类的研究方法。BCS 可通过相关参数定量描述药物吸收特征, 预测药物的体内外相关性, 在促进药品管理和新药开发等方面具有较大的实用价值^[2-3]。根据药物的体外溶解性和肠道渗透性, BCS 将药物分为 4 类: BCS I 类 (高溶解性、高渗透性药物)、BCS II 类 (低溶解性、高渗透性药物)、BCS III 类 (高溶解性、低渗透性药物) 和 BCS IV 类 (低溶解性、低

渗透性药物)。随着 BCS 在口服仿制药中的不断应用^[4], 作为连接药物基础研究与新药研发、技术指南之间的桥梁^[5], 该系统在中药新药研发中的应用范围也日益扩大。在回归自然、崇尚天然的国际潮流推动下, 中药已成为继化学药物、生物制品之后最具发展前景的药物^[6]。为提高中药疗效, 方便患者用药, 中药不断被创新研发成各类制剂, 而提高中药制剂的生物利用度一直是中药新药研发中亟待解决的问题。BCS 可以通过预测中药的体内溶解吸收情况, 确定限速环节, 进而指导中药创新药物和制剂设计, 提高中药成药性并降低研发风险^[5]。

收稿日期: 2018-05-20

基金项目: 北京市科委课题 (Z161100001816013, Z171100001717012)

作者简介: 王秀清 (1996—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药新药开发研究。Tel: 17778084043 E-mail: xiuqing0102@163.com

*通信作者 李 慧, 女, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中药新剂型研究与新药开发研究。Tel: (010)64087670 E-mail: lihuiyiren@163.com

大多数中药的 BCS 分类研究主要针对中药单体成分^[7-8]的理化性质,然而多成分起效是中药的一大特色,中药单体成分不能代表其整体性质。由于中药具有多成分复杂体系,中医临床多为复方用药,且中药复方配伍药理效应的研究发展较为缓慢,BCS 在中药研究中的应用具有一定的局限性^[5,9],所以中药生物药剂学研究迫切需要更加符合中药实际情况的 BCS 相关理论指导。本文在查阅历年相关文献资料的基础上,分析 BCS 在中药方面的发展及应用,为 BCS 在中药研究中的进一步合理使用提供参考。

1 中药相关 BCS 的发展

BCS 是连接生物药剂学基础研究与口服药物剂型设计的纽带^[9]。口服给药是药物治疗最常采用的施药途径,其优势是安全、方便、患者顺应性好,且生产成本相对较低。伴随中药药剂学的不断发展,研究发现,许多口服中药制剂中的有效成分生物利用度低,极大地影响了药物的临床疗效^[10]。提高口服药物生物利用度的方法主要有改善药物溶解性和提高药物渗透性^[11],为了更好地寻找限制中药口服药物发挥疗效的因素,进而指导中药新药开发和剂型创新,部分学者将 BCS 引入中药研究,并结合中药多成分、多靶点和复方配伍的用药特点,陆续构建属于中药的 BCS。

1.1 中药成分 BCS

中药及中药制剂的生物药剂学分类是中药现代化中的基本科学问题,平其能^[5]基于国内外开展的中药单体成分胃肠吸收及药动学相关研究,借鉴并发展了 BCS 研究成果,于 2010 年提出了中药成分 BCS。该理论强调,中药成分的生物药剂学分类性质研究应由简到繁,由中药单一成分到中药复方研究,逐渐阐明生物药剂学性质与药效的关系,进而指导药物剂型设计。中药成分 BCS 没有明确构建出具体的研究思路与方法,但其提出的见解对 BCS 在中药研究中的应用具有较好的指导意义。

1.2 中药组分 BCS

中药物质基础由多成分构成^[9],其中单体成分

是最基本单位,相似的单体成分按照一定比例构成组分,不同组分又可按照一定比例构成中药或中药复方整体。基于“组分结构理论”假说的提出^[12],有学者参照 BCS 体系,构建出中药组分 BCS^[9]。该系统以表征中药组分整体性质的代表性成分为主,测定各成分的溶解性和渗透性,通过“离散度”分析^[13]和组分综合性质评价,确定中药组分的 BCS。中药组分 BCS 进一步从中药整体性出发,促使 BCS 在中药研究方面的合理性提高,进而指导利用现代制剂技术促进中药新药开发^[14]。

1.3 中药 BCS (CMMBCS)

中药的特殊性除体现在多成分、多靶点外,还表现在每种成分处于被其他成分影响的复杂环境中。由于中药成分吸收的本质属性是成分的溶解性和渗透性,为更好地揭示中药多成分吸收的相互影响及相关机制,另有学者借鉴 BCS 科学框架,提出并构建 CMMBCS^[11]。CMMBCS 研究对象主要针对中药多成分和中药整体环境,采用多成分层次差异比较法和中药整体 BCS 研究法,通过定性锁定中药吸收成分,定量测定可吸收成分的水溶解性和肠渗透性数据^[16],对中药进行科学归类。此外,因中药多成分间代谢相互作用,CMMBCS 在研究吸收的同时兼顾代谢的研究,为 BCS 在中药领域的合理应用提供科学思路与方法。

上述 3 种中药相关 BCS 均是基于 BCS 而构建,各系统具体分类方式见表 1。尽管中药组分 BCS 和 CMMBCS 在研究思路方面略有差异,但均以中药整体观为核心,从单体成分研究出发,经中药组分或中药多成分研究,逐渐扩展到研究中药及中药复方整体的溶解与渗透吸收性质,最终进行药物的科学分类。中药相关 BCS 的提出,有效提高了 BCS 在中药研究中的科学性和合理性,促进了口服中药及中药复方生物药剂学性质的研究,在中药新药开发等领域具有重要的指导意义。

2 中药相关 BCS 的测定方法

中药相关 BCS 是根据中药的溶解性和渗透性,

表 1 BCS 及中药相关 BCS 的药物分类

Table 1 Drug classification of BCS and CMM related BCS

名称	药物性质及分类			
	高溶解性+高渗透性	低溶解性+高渗透性	高溶解性+低渗透性	高溶解性+高渗透性
BCS ^[1]	BCSI 类	BCSII 类	BCSIII 类	BCSIV 类
中药成分 BCS ^[5]	—	—	—	—
中药组分 BCS ^[9]	I 类中药组分	II 类中药组分	III 类中药组分	IV 类中药组分
CMMBCS ^[15]	CMMBCS-I 类	CMMBCS-II 类	CMMBCS-III 类	CMMBCS-IV 类

对药物进行分类的一种研究工具。为保证分类的科学性,准确测定中药的溶解性和渗透性是首要前提。目前,有关中药生物药剂学性质测定的常用方法见表 2。

2.1 溶解性测定方法

溶解度是药品的一种物理性质,也是进行生物药剂学分类判定的重要标准之一。对于中药的溶解

表 2 中药相关 BCS 研究中溶解性和渗透性常用测定方法及优缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of common determination methods of solubility and permeability in study of BCS for CMM

分类依据	测定方法	来源/类别	优点	缺点
溶解性 水溶性	摇瓶法(平衡溶解度的测定)	《美国药典》	应用广泛;可测定药物在不同条件(温度、pH 值等)下的溶解趋势	不完全适用于中药
	近似溶解度的测定	《中国药典》2015 年版	操作简便;适用于没有明确给药剂量的中药	应用较少;评判标准未统一
	溶出度测定法(特性溶出速率的测定)	《中国药典》2015 年版	药物用量少,操作简便;特性溶出速率属于动态参数,优于平衡溶解度静态参数	无法脱离化学药的研究框架;对中药复方的研究更复杂
脂溶性	摇瓶法(表观油水分配系数的测定)	—	—	—
渗透性	摇瓶法(表观油水分配系数的测定)	—	可预测药物的跨膜转运及体内吸收情况	在预测药物渗透性方面不如肠吸收方法好
	Caco-2 细胞模型法 ^[17-18]	细胞模型	与人体吸收环境接近;与动物肠吸收模型相比,具有同源性好、条件易控制、数据重复性好、省时经济等优点	来源于人结肠腺癌细胞,缺乏细胞异质性,缺乏分泌黏液和某些代谢酶等功能,与小肠细胞相比存在一定差别
	外翻肠囊法 ^[19-20]	体外动物模型	操作简便、重复性好;所有细胞类型和黏膜层均存在,药物用量少	操作时易造成小肠形态学破坏;离体肠段存活时间短,与体内条件相比存在差异
	在体肠灌流法 ^[21]	在体动物模型	认可度高,更接近于体内真实吸收状态并被广泛应用;操作简便可控,准确性高	必须具有一定数量的实验动物,以消除变异;药物在肠黏膜的代谢与积累会影响实验结果

性评价,多数实验仅考察药物的水溶性,如参照 BCS 采用摇瓶法,测定中药的平衡溶解度。由于中药没有明确的给药剂量,也有研究采用《中国药典》2015 年版中的方法,判定中药的近似溶解度^[22]。另有研究测定药物的特性溶出速率,近似评价其体内释放过程^[23]。此外,部分研究选用摇瓶法,以正辛醇为有机相,测定中药的表观油水分配系数(P),考察药物的脂溶性^[22,24]。

2.2 渗透性测定方法

我国食品药品监督管理总局(现归属于国家市场监督管理总局)于 2016 年发布《人体生物等效性试验豁免指导原则》^[25],高渗透性药物常被定义为采用质量平衡测定的结果或是相对于静脉注射的参照剂量,在没有证据表明药物在胃肠道不稳定的情况下,制剂口服后体内吸收程度 $\geq 85\%$ 的药物。人体试验是测定药物渗透性最具说服力的方法^[26]。但因操作复杂、成本高,研究多采用非人体实验方法,常用指

标如 P 、表观渗透系数(P_{app})和有效渗透系数(P_{eff})等。其中,摇瓶法测定的 P 值可明确药物的亲脂性、预测跨膜转运及体内吸收情况,进而推断药物的渗透性。多数中药单体成分研究^[22,27]认为药物的最佳 P 值为 $-1 < \lg P < 2$,可提示其透过生物膜的性能较好;而中药组分多以 $\lg P$ 为 $2 \sim 3$ ^[28-29]代表药物在肠道内具有较好的吸收性。外翻肠囊法、人体结肠癌细胞(Caco-2 细胞)模型法和在体肠灌流法等肠吸收方法可同时考察药物渗透性和吸收情况,是中药渗透性测定的常用模型。外翻肠囊法多用于初步筛选中药代表性成分^[30],Caco-2 细胞模型法多以 P_{app} 值表征药物的渗透性^[31],在体肠灌流法常考察中等浓度的药物在大鼠空肠的 P_{eff} 值^[32]。多数情况下,采用 1 种实验方法即可说明药物的渗透性。当一种方法不能确定时,可采用 2 种不同方法加以验证^[2]。另有研究表明,药物渗透性测定过程中,可与普索洛尔^[31]、托洛尔^[33]等已知渗透性的内标物进行对比,判断

药物的渗透性高低。

3 中药相关 BCS 的应用

中药的整体性要求在研究中药生物药剂学性质时,不能一味地追求单体成分。中药相关 BCS 的应用,可大体按照研究对象由易到繁,由中药单体成分、中药组分、中药提取物进而逐渐扩展至中药复方的顺序加以研究,现有分类结果见表 3。

3.1 中药单体成分

中药单体成分的生物药剂学分类研究方法多参照 BCS (表 3)。研究发现测定方法不同,分类结果出现差异,即实验模型的选择和药物所处的环境影响其 BCS 分类。因此,中药的生物药剂学分类研究既要全面分析药物性质,又要充分考虑环境对药物的影响。

表 3 中药生物药剂学分类研究结果

Table 3 Research results of biopharmaceutics classification for CMM

研究对象	测定方法		分类			
	溶解性	渗透性	中药 BCS I 类	中药 BCS II 类	中药 BCS III 类	中药 BCS IV 类
中药单一成分	摇瓶法、近似溶解度测定	摇瓶法、Caco-2 细胞模型法、在体肠灌流法、外翻肠囊法、尤斯灌流模型法、软件预测	洋川芎内酯 I、磷酸川芎嗪、甲基斑蝥胺、伪麻黄碱 ^[31,33-35]	芹菜素、山柰酚、橙皮苷、芹菜素、染料木素、雷公藤甲素、蛇床子素、木犀草素、荷叶碱、水飞蓟宾、青蒿素、穿心莲内酯 ^[7,22,27,36-38]	蒜氨酸、羟基红花黄色素 A、 α -熊果苷 ^[39-40]	雷公藤红素、水杨酸、盐酸小檗碱、二氢杨梅素、芒果苷、丹参酮 II _A 、灯盏花乙素、葛根素、齐墩果酸 ^[22-24,41-46]
中药组分	摇瓶法	摇瓶法、Caco-2 细胞模型法	川芎酚酸组分、川芎生物碱组分	丹参酮组分、淫羊藿低糖苷组分、黄芪皂苷组分、黄芪黄酮组分、银杏内酯组分 ^[28,47-48]	山楂黄酮组分、三七皂苷组分、银杏黄酮组分、丹酚酸组分、龙胆总苷组分 ^[29,48-49]	—
中药提取物	摇瓶法	外翻肠囊法、在体单向肠灌流法、Caco-2 细胞模型法、原位肠吸收模型法	总状升麻提取物 Ze450 中的三萜糖苷 ^[50]	中药挥发油 ^[51]	黄连提取物 ^[43]	—
中药复方	摇瓶法	外翻肠囊法、在体单向肠灌流法及肠道灌流并行采血法	—	—	葛根芩连方中的小檗碱 ^[52]	—

3.2 中药组分

中药组分是中药及中药复方中性质相似的多成分集合体,有关中药组分的生物药剂学分类结果多集中在 BCS II 类和 III 类组分。中药组分的溶解性判定依据常被定义为当组分的最大应用剂量能在 37 ℃、pH 1~7.5、不大于 250 mL 的水性缓冲液介质中完全溶解,即具有高溶解性;反之,则具有低溶解性。对于中药组分生物药剂学分类的另一考察指标渗透性,研究多选用 P 预测药物跨膜转运及体内吸收能力,并以 $2 < \lg P < 3$ 作为中药组分具有较好肠吸收性的代表。例如,淫羊藿低糖苷组分是淫羊藿中具有抗骨质增生作用的黄酮类化合物,赵冰洁^[28]以淫羊藿苷 A 等 8 种成分为检测指标,发现该组分最大应用剂量溶解时,所需的水性缓冲液介质

体积远大于临界值 250 mL,属于低溶解性组分; P 值测定结果预测该组分渗透性较好,进而将其归属为 BCS II 类组分。上述研究中,代表淫羊藿低糖苷组分 8 种成分的性质具有相似性,可直接拟合并表征组分的整体性质;然而针对性质不全相似的中药组分,需要先划分成不同的亚组分。如黄芪皂苷组分和黄芪黄酮组分是黄芪中防治肺癌的主要药效成分^[47],由于各组分中各代表性成分之间的平衡溶解度不全相似,黄芪皂苷组分划分为亚组分 a (黄芪甲苷、黄芪皂苷 II) 和亚组分 b (环黄芪醇);黄芪黄酮组分划分为亚组分 a (毛蕊异黄酮-7- O -葡萄糖苷、芒丙花苷) 和亚组分 b (毛蕊异黄酮、芒丙花黄素)。结果表明,黄芪皂苷组分和黄酮组分均属于 BCS II 类组分。此外,银杏内酯组分和银杏黄酮组

分是银杏叶提取物中的主要活性成分^[48],采用相同研究方法,发现 2 组分具有不同生物药剂学性质,其中银杏内酯组分属于 BCSII 类组分,黄酮组分属于 BCSIII 类组分。由此得出,化学成分的差异可能会影响中药组分的生物药剂学性质,同一种中药的不同类组分或同一类组分在不同种中药条件下,组分的生物药剂学分类可能都不相同。

另有研究发现,以迷迭香酸、丹参素、原儿茶酸、异阿魏酸、咖啡酸和紫草酸为测定指标^[29]和以丹酚酸 B、迷迭香酸和丹参素为测定指标^[53],分别考察丹酚酸组分的生物药剂学性质,2 项研究结果均表明丹酚酸组分为 BCSIII 类组分。可见同一种中药的同一类组分,因具有相似理化性质和药理活性的化学成分,其生物药剂学性质稳定。

3.3 中药提取物

以中药提取物为整体环境,探讨其中单体成分或各成分相互作用后的溶解性和渗透性,有利于更真实地进行某一中药整体的生物药剂学分类研究。相比中药单体成分,中药提取物环境中的其他成分,可能会对该成分的吸收产生协同或拮抗作用。李煦颖^[32]考察青藤碱在青藤碱提取物(75%乙醇提取物)中的肠吸收情况,发现提取物环境中的其他成分对青藤碱的肠吸收存在抑制作用。由此可知,同一成分的生物药剂学性质可能会受到中药多成分环境影响,所以研究中药整体的生物药剂学性质分类更具实际意义。

有关中药提取物的生物药剂学分类研究中,刘洋等^[30]采用翻转肠囊法和在体肠灌流并行采血法,初步锁定黄连提取物(甲醇-盐酸 100:1 提取)中可透过肠壁并吸收入血的成分作为该提取物的代表性成分;进而以盐酸小檗碱等 7 种生物碱为代表考察黄连提取物的溶解性和渗透性,将其归类为 CMMBCS-III 类药物。对比上述 7 种生物碱各单体成分的溶解性和渗透性,研究发现黄连提取物环境中各生物碱的溶解性变化较大。其中,提取物环境下的木兰花碱、盐酸药根碱及盐酸巴马汀溶解性显著降低,非洲防己碱、表小檗碱、盐酸黄连碱及盐酸小檗碱溶解性显著升高,特别是多成分环境下的盐酸小檗碱溶解性提升约 15 倍,进一步证明环境可能会影响药物的生物药剂学性质。因此,以中药的整体性为核心,侧重分析代表性成分并适当考虑环境中其他成分对代表成分的影响,这是评估中药提取物生物药剂学性质的有效且有意义的研究思路。

3.4 中药复方

中药复方是中医临床用药的主要方法与手段,也是中药研究中最大的整体性环境。由于复方药味多、化学成分复杂且很多成分的药理药效机制并未十分清楚,目前有关中药复方整体的生物药剂学分类研究处于基础阶段。例如,基于盐酸小檗碱属于 BCSIV 类药物,有研究^[52]采用摇瓶法、在体单向肠灌流模型及肠道灌流并行采血模型,探讨盐酸小檗碱在不同环境下的溶解性和渗透性。结果表明,相同浓度的盐酸小檗碱在复方葛根芩连汤中的吸收>在黄连水煎液中的吸收>盐酸小檗碱单体成分的吸收;并发现盐酸小檗碱在葛根芩连汤复方环境中溶解性提升较渗透性提升更大,故将葛根芩连方中的盐酸小檗碱归为 CMMBCS-III 类药物。由此可见,中药多成分环境可能会间接改变某些单体成分的溶解性和渗透性,进而可能会改变中药甚至中药复方整体的生物药剂学性质。针对中药复方葛根芩连方的生物药剂学研究,另有研究^[54]通过对比葛根芩连片中主要活性成分(葛根素、黄芩苷和盐酸小檗碱)在单体成分环境和复方多成分环境下的水溶性和脂溶性特征,发现该复方药中主要活性成分会提高彼此的溶解度和 *P* 值,这对于预测葛根芩连片这一复方药整体的生物药剂学分类提供了重要的理论依据。所以,基于中药复方研究的复杂性,有关中药复方整体的生物药剂学分类研究还存在广阔的探索空间。

4 结语

改善中药发挥临床疗效的限制条件,提高中药生物利用度,一直是中药新药开发中亟待解决的问题。中药因含有多种活性物质,具有整体性、系统性和非加和性特点,中药现代化发展必然需要一套符合中医药理论和中医药整体观的系统思路。其中,中药相关 BCS 的构建对于提高中药质量标准 and 开发口服中药制剂等具有重要意义。溶解性和渗透性是影响口服药物体内起效的关键核心问题,中药相关 BCS 是连接生物药剂学与中药口服药物剂型设计的桥梁,通过较为简单、快速和低成本的溶解度和渗透性实验,可尽早发现并解决相关限速问题,降低新药研发风险。

美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)和欧洲药品管理局(EMA)等不同管理当局对 BCS 分类的高渗透性和高溶解性的评判标准略有差异^[2,26],国内针对中药相关 BCS 的理

论和研究方法也尚未统一。不同研究者采用不同实验模型和分类标准进行中药溶解性和渗透性的测定和评判,容易造成研究结果的混淆和困惑。因此,在实际应用过程中,要明确数据来源,合理引用,综合考虑并进行更为全面地评估。中药相关BCS研究需不断优化与完善,相信在各领域专家学者及研究人员的共同努力下,该系统定能蓬勃发展,推动中药制剂的现代化进程。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 张宁, 平其能. 生物药剂学分类系统(BCS)及应用进展介绍 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(19): 1655-1658.
- [3] 斯陆勤, 黄建耿, 李高. 生物药剂学分类系统及其应用(上) [J]. 中国药师杂志, 2008, 11(2): 160-162.
- [4] 张宁, 平其能. 口服仿制药生物等效豁免体系构建探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(6): 543-546.
- [5] 平其能. 中药成分的胃肠转运与剂型设计 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010.
- [6] 彭恩兰. 中药现代化与国际化的思考 [J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(1): 85-88.
- [7] Zhang J J, Liu D P, Huang Y T, *et al.* Biopharmaceutics classification and intestinal absorption study of apigenin [J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 311-317.
- [8] Waldmann S, Almukainzi M, Bou-Chacra N A, *et al.* Provisional biopharmaceutical classification of some common herbs used in western medicine [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(4): 815-822.
- [9] 刘丹, 封亮, 宋婕, 等. 中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路与策略 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4831-4835.
- [10] 李明玥, 倪健, 尹兴斌. 改善中药口服生物利用度的制剂技术研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 307-311.
- [11] 李光华. 口服药物吸收的研究进展 [J]. 天津药学, 2014, 26(2): 69-71.
- [12] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [13] 郁丹红, 贾晓斌. 基于生物药剂学性质的中药组分相似性分析方法的建立 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(12): 1847-1850.
- [14] 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.
- [15] 刘洋, 隗丽, 董玲, 等. 多成分体系下中药生物药剂学分类系统的构建分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4479-4483.
- [16] 董玲, 项佳媚, 王耘, 等. 多成分药物肠吸收代谢数学算法的设计与分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4484-4488.
- [17] 卢智玲, 冯怡, 徐德生, 等. Caco-2 细胞模型在中药口服吸收及机制研究中的应用 [J]. 中草药, 2006, 37(4): 616-619.
- [18] Awortwe C, Fasinu P S, Rosenkranz B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: current approaches and challenges [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, 17(1): 1-19.
- [19] 朱晶晶, 王智民, 龚慕辛, 等. 基于肠吸收的质量评价指标选择的方法和原则 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 659-662.
- [20] 谭琴. 基于肠吸收的质量评价指标选择方法的研究 [D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2011.
- [21] 许永崧, 韩晓凤, 龚慕辛, 等. 单向在体肠灌流在中药研究中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 211-218.
- [22] 薛璟. 雷公藤主成分肠吸收动力学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [23] 尹秀文, 王子禹, 潘孟, 等. 中药生物药剂学分类系统中多成分环境下小檗碱的特性溶出速率研究 [J]. 中国中药杂志, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20180322.010.
- [24] 滕希峰, 王峰, 李坤荣, 等. 反相高效液相色谱法测定水杨酸的平衡溶解度及表观油水分配系数 [J]. 医药导报, 2017, 36(2): 186-189.
- [25] 人体生物等效性试验豁免指导原则 [S]. 2016.
- [26] 许鸣镝, 王琳, 王铁松, 等. 生物药剂学分类系统差异比较及应用探讨 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(10): 777-779.
- [27] 恽菲. 组分配伍与药剂学技术应用对蛇床子素生物有效性的影响及其机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [28] 赵冰洁. 淫羊藿低糖苷组分转化规律、生物药剂学性质及其软胶囊的初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [29] 韩秀娟. 丹酚酸组分结构特征解析及整体生物药剂学性质的表征 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [30] 刘洋, 隗丽, 李雪莲, 等. 离体法及在体法对黄连水煎液中肠吸收多成分的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1551-1556.
- [31] 于泽. 基于生物药剂学分类系统的洋川芎内酯I的吸收机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2013.
- [32] 李煦颖. 青藤碱的肠吸收特性及药动力学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010.
- [33] Fairstein M, Swissa R, Dahan A. Regional-dependent

- intestinal permeability and BCS classification: Elucidation of pH-related complexity in rats using pseudoephedrine [J]. *AAPS J*, 2013, 15(2): 589-597.
- [34] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 磷酸川芎嗪理化性质及生物学性质的考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(21): 1810-1814.
- [35] 陈 星, 高 缘, 周 洪, 等. 甲基斑蝥胺在大鼠胃肠道的吸收动力学 [J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(5): 343-349.
- [36] 张 琴. 磷脂复合物及其自微乳给药系统的口服吸收机理研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [37] 曲园园. HPLC-ECD 色谱法测定青蒿素的研究与应用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [38] Zhang D, Lin J, Zhang F, *et al*. Preparation and evaluation of andrographolide solid dispersion vectored by silicon dioxide [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(Suppl 2): S245-S252.
- [39] 马冠男. 羟基红花黄色素 A 口服制剂的设计与评价 [D]. 武汉: 武汉工程大学, 2014.
- [40] 滕希峰, 李 钟, 刘龙元, 等. α -熊果苷平衡溶解度、表观油水分配系数和解离常数的测定 [J]. 中成药, 2016, 38(11): 2366-2370.
- [41] 王晨光. 基于药代动力学性质的藤茶中二氢杨梅素构型和晶型研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [42] 梁健钦. 芒果苷糖酯衍生物的非水相酶促合成及其抗炎活性研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [43] 李素春, 刘建平, 曾昭征, 等. 丹参酮 II_A 溶解渗透性以及常用辅料对其增溶促渗的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(7): 1724-1726.
- [44] Yang X, Miao X, Cao F, *et al*. Nanosuspension development of scutellarein as an active and rapid orally absorbed precursor of its BCS class IV glycoside scutellarin [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(11): 3576-3584.
- [45] Li H, Dong L, Liu Y, *et al*. Biopharmaceutics classification of puerarin and comparison of perfusion approaches in rats [J]. *Int J Pharm*, 2014, 466(1/2): 133-138.
- [46] Jeong D W, Kim Y H, Kim H H, *et al*. Dose-linear pharmacokinetics of oleanolic acid after intravenous and oral administration in rats [J]. *Biopharm Drug Dis*, 2007, 28(2): 51-57.
- [47] 杨 楠. 基于胞内蛋白/膜蛋白结合特性的金复康优化方防治肺癌物质基础研究: 黄芪相关的组分结构特征及其生物药剂学性质 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [48] 夏海建. 基于组分性质银杏黄酮与内酯多单元释药系统的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [49] 施 雯. 龙胆总苷口服给药系统的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [50] Disch L, Forsch K, Siewert B, *et al*. *In vitro* and *in situ* characterization of triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa* extract [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(12): 3642-3650.
- [51] 席骏钻. 香附四物汤挥发油包合物的制备及体内过程研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [52] 刘 洋, 朱美玲, 孙慧娟, 等. 葛根芩连汤中小檗碱的中药生物药剂学分类系统属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1545-1550.
- [53] 陈小云. 丹酚酸组分整体药剂学性质的表征及其释药单元的建立 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [54] 朱美玲, 刘 洋, 曹燕飞, 等. 葛根芩连片主要活性成分的溶解度及油水分配系数的测定 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(12): 2686-2691.