

中药渗透性规律及其评价研究进展

许敏^{1,2}, 姜壮壮^{1,2}, 陶丽^{1,2}, 刘延庆^{1,2*}

1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225000

2. 国家中医药管理局胃癌毒邪论治重点研究室, 江苏 扬州 225000

摘要: 中药血清药理学通过从正常与疾病模型动物血清中分离、鉴定血清移行成分从而寻找药效物质基础, 此方法存在一定局限性。大部分中药药效成分在生物药剂学分类系统中属于低溶解-低渗透性药物, 生物利用度低但生物效应高, 血清药理学不能评价非血清移行成分的功效关联规律。基于中药化学成分复杂性, 中药成分的渗透性相互作用可能影响各自的渗透性行为, 形成不同的口服吸收处方。因此中药成分的渗透性尤其是多组分共存条件下的中药渗透性规律研究是解决中药功效物质基础问题值得探索的方向之一。首先概述了中药肠渗透与跨生物屏障渗透性评价的体内外实验模型及其各自的应用价值; 然后探讨了常见中药活性成分的结构与渗透动力学的关系, 特别是中药渗透性研究的定量构动关系研究; 最后基于渗透性实验模型与构动关系研究, 评述近年来关于中药多组分渗透动力学规律及其渗透机制研究进展, 发现中药化学成分之间可以通过促进药物转运或者形成离子配伍而影响成分间的渗透吸收, 以期寻找和预测复杂化学成分的中药渗透性规律研究及成分间相互作用机制研究提供一定的参考与借鉴。

关键词: 中药渗透性; 渗透模型; 定量构动关系; 肠渗透模型; 渗透相互作用

中图分类号: R285.61 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)14-3477-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.031

Research progress on permeability characteristics of Chinese materia medica and evaluation approaches

XU Min^{1,2}, JIANG Zhuang-zhuang^{1,2}, TAO Li^{1,2}, LIU Yan-qing^{1,2}

1. College of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

2. Key Laboratory of Toxic Pathogens-Based Therapeutic Approaches of Gastric Cancer, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225000, China

Abstract: The research methods of serum pharmacology and serum biochemistry of traditional Chinese medicine isolate and identify serum transitional components from the serum of normal and disease model animals in order to find the material basis of pharmacodynamics. There are some limitations in this method for identifying the components of traditional Chinese medicine to play its pharmacological activities. Most active ingredients of traditional Chinese medicine belong to low-solubility and low-permeability drugs in the classification system of biopharmaceutics. Their bioavailability is low, but their overall biological effects are high. The classical pharmacokinetic-pharmacodynamic theory of serum pharmacology can not explain and evaluate the pharmacological effects of their non-serum transitional components. Based on the complexity of the chemical components of traditional Chinese medicine, the osmotic interaction of traditional Chinese medicine components may affect their osmotic behavior and form different oral absorption prescriptions. Therefore, the study on the permeability of traditional Chinese medicine components, especially under the condition of multi-component coexistence, is one of the topics worth to solve the problem of the functional substance basis of traditional Chinese medicine. This paper first outlines the *in vitro* and *in vivo* screening experimental models and their respective application value for the evaluation of intestinal permeability and trans-biological barrier permeability of traditional Chinese medicines. Then, the advantages

收稿日期: 2019-03-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773944); 国家自然科学基金青年基金 (81803782); 江苏省自然科学基金青年基金 (BK20170516); 中国博士后科学基金资助项目 (2017M611936); 江苏省博士后科研资助计划 (1701185B); 扬州大学科技创新培育基金资助项目 (2017CXJ102); 扬州大学研究生实践创新计划 (XSJCX18_080)

作者简介: 许敏 (1993—), 女, 江苏泗洪人, 研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理。E-mail: xumin1329@163.com

***通信作者:** 刘延庆 (1956—), 男, 江苏泰州人, 博士, 教授, 博士生导师, 主任医师, 研究方向为中西医结合肿瘤治疗学。

Tel/Fax: (0514)87971821 E-mail: liuyq@yzu.edu.cn

and disadvantages of each model are compared, and the relationship between the structure and osmotic kinetics of common active components of traditional Chinese medicines based on osmotic model is discussed, especially the research progress of quantitative structure-kinetics relationship in permeability study of traditional Chinese medicines. Finally, based on the relationship between permeability experimental model and structure-kinetics, the recent progress in the study of multi-component osmotic dynamics and osmotic mechanism of traditional Chinese medicine is reviewed. It is found that the osmotic absorption of components can be affected by increasing or promoting drug transport or forming ion compatibility among components of traditional Chinese medicine. The prospects of its application are forecasted. In conclusion, this paper is expected to provide some references for searching and predicting the law of permeability of complex chemical constituents of traditional Chinese medicine and the mechanism of interaction between components and its application value.

Key words: permeability of Chinese materia medica; permeability model; quantitative structure-pharmacokinetics relationships; intestinal permeability model; osmotic interaction

药物渗透性指药物通过某个生物膜屏障的速度,它是药物通过胃肠道上皮吸收或跨过血液-器官屏障最终进入靶组织器官,参与代谢的过程^[1-3]。药物渗透贯穿于整个药动学行为的始终。根据中药渗透性及生物膜转运特性,可以将药效物质作用的方式分为直接和间接 2 种,是对中药血清化学理论的重要补充^[4]。中药活性成分由于取代基的亲疏水性不同而表现出不同的药动学行为。如双脱甲氧基姜黄素与姜黄素均是天然来源的中药活性分子,但前者在分子极性与水溶性等性质方面较后者得以改善,生物利用度得到提高^[5-7]。通过探讨影响中药药效物质基础的跨屏障转运的药学特性和不同的药动学行为,对药物在靶细胞内外维持有效浓度同时避免毒副作用具有重要意义,也可以为作用机制研究后的临床用药提供重要依据^[8]。

中药化学成分群及代谢产物群常以同系物,即具有共同母核结构而功能团有某些差异的系列化合物出现,不同的结构与其药动学参数之间的关系称之为构动关系^[9]。以结构参数为基础,通过数学模型建立一组化合物的分子结构特征,与其在人体内的药动学参数之间的定量关系,从而评价和预测目标化合物药动学性质的一种计算机模拟方法,为定量构动关系(quantitative structure-pharmacokinetics relationships, QSPKR)^[10]。因此,构建基于渗透性质的构动关系方程,可以通过数学模型建立中药分子群中不同的官能团与渗透性参数之间的定量关系,从而为阐明中药化学整体渗透性行为及成分间相互作用提供结构性质的科学依据。

对于复杂中药成分,在多组分共存体系中开展各组分药动学参数及其规律研究,可以快速筛选出有效且药动学性质合适的目标成分^[11]。此外,中药渗透性

规律的研究对解释低生物利用度、高生物学效应的中药功效物质与作用机制的研究具有指导意义。

1 中药渗透性研究实验模型与应用价值

口服是最常见的中药给药途径,小肠是主要的吸收场所,因此药物的肠渗透是发挥药效的关键环节^[12]。而渗透性的强弱以药物透过肠道上皮细胞层的速率为直接依据,即表观渗透系数(apparent permeability coefficients, P_{app}),其数值越大则代表渗透性越强^[13], $P_{app} \geq 1 \times 10^{-6}$ cm/s 表示药物具有良好的渗透性^[14]。对于大脑来说,由于存在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和血脑脊液屏障(blood-cerebrospinal-fluid barrier, BCSFB),药物进出大脑的运输受到严格调控^[15]。血细胞内药物与血浆未结合药物的浓度比,即血未结合药物浓度比(blood unbound concentration ratio, $K_{p, uu, br}$)是中枢神经系统药物作用的渗透性参数。 $K_p \geq 0.3$ 表示药物具有良好的大脑渗透性^[16]。影响药物渗透性的主要理化性质有脂水分配系数($\log P$)、解离度(pK_a)、相对分子质量(M_w)、氢键形成能力(氢键供体与受体数)等^[17]。

细胞模型是中药渗透性研究最常用方法,如 Caco-2 人结肠腺癌细胞构建的药物体外吸收过程与口服药物在肠道的吸收过程具有良好的相关性^[18]。除此之外,随着药物吸收转运机制与脑靶向性给药等方面的研究发展,犬肾细胞(Madin-Darby canine kidney cells, MDCK)也被用于研究。细胞模型同源性强,培养方法简单、省时经济。但也有缺点,因为是细胞单层进行的培养,实验体系中缺少体内环境肠壁的黏液层,缺少代谢所需的酶。多种细胞系共培养可以大大还原生物体肠道复杂性^[19]。

随着技术的发展,人工渗透膜如平行人工膜渗透测定模型(parallel artificial membrane permeation

assay, PAMPA) 及高分子材料膜如低密度聚乙烯 (low-density polyethylene, LDEP) 模型也逐渐成为离体渗透性研究的替代模型^[20-22]。PAMPA 模型具有高通量、使用成本低、实验周期短等优点。但也存在局限性,比如只具有被动扩散机制,针对亲脂性的小分子化合物,无法说明其具体渗透途径。

相比之下,生物体模型更接近药物渗透的环境,主要分为在体模型和离体模型 2 种。在体模型如原位单向肠灌流(single-pass intestinal perfusion, SPIP),

主要用于研究中药多组分环境下药物的渗透性以及不同肠部位的渗透性差异^[23]。当在体实验使用的麻醉剂对药物渗透性有影响时,可使用离体模型如尤斯灌流模型(ussing chamber),可用于肠道特定部位的渗透性研究^[24]。在体模型高还原生物体状态,结果可靠;缺点是操作复杂,影响因素多。而离体模型具备在体模型的优势,但所取材料在体外活力持续时间短,对运转缓慢的药物研究有局限性。药物渗透性研究实验模型见表 1。

表 1 药物渗透性研究实验模型
Table 1 Experimental model of drug permeability

分类	模型	优缺点
细胞模型	跨上皮细胞渗透动力学研究实验模型	Caco-2、TC-7、HT-29 单层细胞模型或 Caco-2/HT-29 共培养模型,来源人结肠癌上皮细胞 ^[25] IEC-18、2/4/A1,来源大鼠肠道上皮细胞 ^[26] MDCK 或多药耐药 MDCK-pHaMDR 单层细胞模型,来源犬肾上皮细胞 ^[19]
	跨生物屏障动力学研究实验模型	血脑屏障:小鼠脑微血管内皮细胞(BMEC)、人脐静脉内皮细胞/大鼠星形胶质细胞(ECV304/C6)共培养模型 ^[27-28] 血眼屏障:人视网膜上皮细胞(ARPE-19) ^[29] 人工磷脂 ^[30] 聚二甲基硅氧烷 ^[31]
	人工模型	PAMPA PDMS LDEP CA
在体/离体模型	在体肠灌流模型	原位单向肠灌流模型 ^[23] Doluisio 闭环模型 ^[33]
	离体肠灌流模型	外翻肠囊模型 ^[34] 未外翻肠囊模型 ^[35]
	尤斯灌流模型(ussing chamber) ^[36]	

由于体内过程复杂导致参数多变,而生物体模型能够高还原生物体状态,与人体试验相关性良好。在未来,渗透性研究的实验模型将向更加接近体内环境的在体或离体模型发展。

2 基于渗透实验模型的中药渗透性构动关系研究

2.1 肠渗透模型

Caco-2 细胞模型在药物吸收性研究中发挥了巨大的作用,已成为体外模拟药物肠吸收的标准工

具。中药渗透性与结构关系研究报道最多的一类成分为黄酮类成分。一般而言,黄酮苷的吸收渗透性不及相应的苷元,羟基取代导致亲水性增加,渗透性降低;羟基由亲脂性的基团如甲基丁酰基取代以及形成氢键,均可增加黄酮的吸收渗透性^[37-39]。上述研究为建立黄酮类化合物的转运关系和评估黄酮类化合物的潜在口服生物利用度和脑分布提供了结构特征信息。

2.2 生物屏障模型

ARPE-19 细胞体外模拟血眼屏障 (blood-eye barrier, BRB) 研究发现, 糖基化和甲基化可增加非花青素黄酮和花青素的 BRB 渗透性, 而羰基化严重抑制花色苷和非花青素类黄酮的 BRB 渗透性^[29]。PAMPA 模型用于研究中枢神经系统 (CNS) 中药的渗透性发现, 糖苷含有游离羧基会降低药物 BBB 渗透性。此方法可以有效地鉴定中药复杂成分中具有高脑渗透潜力的化合物^[40]。

2.3 计算机虚拟预测模型

药物的发现与开发是高投入、周期长的高风险项目, 在过去几十年里, 计算机虚拟预测模型已被引入到药物发现阶段, 用于预测化合物的渗透性, 从而极大程度上避免了药物研发后期由于渗透性差导致失败的风险。常用的预测软件有 ADMET Predictor、ACD/I-LAB、QSPKR、Volsurf, 不同的计算机软件对药物渗透预测的主要作用及相关参数准确性不同。ACD/I-LAB 预测 pH 7.4 时的 $\lg P$ 最准确, 而美国 Simulations Plus 公司研发的 ADMET Predictor 对 pK_a 预测最为准确^[41]。PreADMET 与 Volsurf 程序可通过输入药物结构预测渗透性, QSPKR 程序与 ACD/I-Lab 则可预测中药及其代谢产物穿透 BBB 的能力^[42-43]。

QSPKR 在指导基于药动学的合理药物设计中起到了关键作用。该定量构效关系的研究是基于统计方法建立分子结构特征与渗透动力学的定量关系的数学模型, 如多元线性回归 (multilinear regression, MLR)、遗传算法 (genetic algorithm, GA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、偏最小二乘法回归 (partial least squares regression, PLS) 法^[44]。

由于其高通量和成本效益, BBB 渗透性的计算机模拟在早期发现 CNS 药物中起着重要作用。Bujak 等^[45]开发的血脑屏障 QSPKR 模型, 利用简单的统计学方法 (如 MLR) 来预测化合物的 BBB 通透性, 从而开发 QSPKR 方法。Zhang 等^[46]利用支持向量机 (support vector machines, SVM)、随机森林、朴素贝叶斯和概率神经网络 4 种不同的学习方法对 67 种结构特征的近上万种天然产物数据集开展 QSPKR 研究, 并预测药物的 BBB 通透性。结合体外平行人造膜渗透性实验, 测准率高达 81%。该渗透性 QSPKR 计算模型可用于筛选潜在 CNS 活性的天然产物。伞采样分子动力学 (umbrella sampling

molecular dynamics, MD) 计算建模可全面评估药物通过脂质双层的被动渗透性分布能力与药物结构的关系^[47]。

这些软件已被商业化, 主要运用于药物研发的早期初筛及指导实验, 但仍需进一步的体内实验确证药物结构与渗透性的关系, 只有将预测的理论模型与实验模型相结合才能更加准确地预测药物的渗透性。

3 中药多组分的渗透相互作用及渗透机制研究

3.1 转运机制介导的中药多组分渗透性变化规律

利用 Caco-2 细胞模型, 考察甘草附子汤中白术、桂枝、甘草和制附子组分间吸收转运的影响。研究发现, 白术、桂枝和甘草单煎液分别与制附子单煎液合并后, 能够减少有毒的双酯型生物碱次乌头碱的吸收, 增加苯甲酰新乌头碱的吸收, 抑制双酯型生物碱的外排即增强生物碱的渗透, 在吸收层面上起到减毒增效的作用, 在外排层面起到增毒增效的作用; 以甘草附子汤中分离出的黄酮、皂苷、生物碱组分及相对应的对照品为研究对象, 根据双向转运表观渗透系数减少、吸收增加的规律对结果进行分析可见, 黄酮组分能够促进小肠对生物碱组分的吸收, 起到增毒增效的作用; 皂苷组分能够减少小肠对生物碱组分的吸收, 起到减毒的作用; 黄酮组分和皂苷组分共同作用于生物碱组分, 具有明显的减毒增效的作用。甘草苷能够增加次乌头碱、苯甲酰乌头碱、苯甲酰次乌头碱、苯甲酰新乌头碱在小肠的吸收强度; 甘草酸能抑制双酯型生物碱在小肠的吸收, 促进单酯型生物碱在小肠的吸收; 甘草苷和甘草酸共同作用于生物碱, 有减毒增效的作用。该结果从中药活性组分的渗透性规律上表明了配伍的科学性^[48]。

转染了多药耐药 (multidrug resistant, MDR) 基因的 MDCK-pHaMDR 细胞具有稳定的 P-糖蛋白 (P-gp) 表达。过表达 P-gp 的 MDCK-pHaMDR 细胞模型不仅能用于比较中药不同成分的渗透性差异, 还可进一步确定成分间相互作用及渗透机制。吴茱萸的主要活性成分为色胺吲哚类生物碱。该渗透模型显示吴茱萸的 2 种主要活性成分吴茱萸碱与吴茱萸次碱的渗透能力接近 (P_{app} 在 1×10^{-5} cm/s 水平) 且大于季铵阳离子型的脱氢吴茱萸碱。联合应用 P-gp 抑制剂维拉帕米, 提示脱氢吴茱萸碱表现为药物转运的渗透性差异, 即因为 P-gp 介导的外排增加而降低渗透系数。研究还显示吴茱萸碱与吴茱

莫次碱均表现为对 P-gp 的抑制活性,因此有可能削弱 P-gp 对脱氢吴茱萸碱的转运作用,从而促进脱氢吴茱萸碱的吸收^[19]。

3.2 酸碱电性机制介导的中药多组分渗透性变化规律

在探索白芍和制川乌的渗透作用时,有研究采用小鼠离体透皮吸收实验,考察制川乌-白芍配伍后对白芍中芍药苷经皮吸收的影响。白芍主要活性成分包括芍药苷等,制川乌主要含有双酯型生物碱及单酯型生物碱。通过使用改良 Franz 扩散池联合高效液相色谱(HPLC)法,观察到芍药苷透皮速率增加 3.1 倍,滞留期明显缩短,说明其透过皮肤到达靶组织和器官的速率加快。制川乌与白芍配伍促进了白芍中芍药苷的吸收,这种促进作用可能与乌头类生物碱和芍药苷结合形成的离子对有关。芍药苷为双环单萜类化合物,呈酸性;而乌头类生物碱属于二萜类生物碱,为碱性。从酸碱性和电性分析,制川乌与白芍配伍具有形成离子对的物质基础。形成的离子对在动力学与渗透性方面具有一致性,可能屏蔽化合物的极性基团,使亲水性的芍药苷脂溶性增加,从而渗透作用增强^[49]。

就中药而言,其各组分不同配比渗透性有差异,同时多成分环境下也会导致渗透性产生差异,因此在研究其渗透性时,要同时考察对单体成分和整体多成分环境对渗透性的变化规律。因此,研究中药多成分环境下的渗透性时,首先要对吸收的目标成分进行锁定,同时要充分考虑多成分环境下其他成分对目标成分的影响,然后再对吸收成分的吸收程度进行系统研究。

4 展望

中药多组分跨膜渗透规律与药效机制的关联是中药研究中亟待解决的重大科学问题,目前尚缺乏适宜中药多成分体系整合渗透动力学研究的计算生物学模型,从而用于解析体内外化学物质组差异。同时国内有关中药活性成分渗透性的构动关系的研究还不够,且鉴于生物体系的复杂性和某些药物药动学性质的特殊性,渗透模型还不能很好地解释许多现象。近年来从中药活性成分与药物转运蛋白等生物大分子的相互作用的角度,阐明了中药各类化学组分配伍前后的渗透变化规律,为中药多组分药效学研究奠定了基础,也为中药配伍及其临床应用提供了合理的依据,更为中药复方药动学研究提供了一种新的思路。

参考文献

- [1] 周凯翔,潘源虎,陶燕飞,等.制剂新技术提高药物溶解性和渗透性的研究进展[J].中国兽药杂志,2017,51(9):68-76.
- [2] 沈青青,江振洲,张陆勇,等.药物肠道渗透性预测模型研究进展[J].药学学报,2018,53(5):727-734.
- [3] 张婷,彭红,金鑫.化合物物理化学性质的优化及其对类药性质的影响[J].江西中医药,2016,47(11):75-78.
- [4] 崔杰.基于血清药物化学的逍遥散抗抑郁有效部位药代动力学初探[D].太原:山西大学,2012.
- [5] 国大亮,李艳梅,朱晓薇,等.天然姜黄素类化合物的合成[J].药学研究,2013,32(3):125-127.
- [6] 姚滢,黄燕芬.二脱甲氧基姜黄素对体外 HepG2 Caspase-3 活性的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(3):493-495.
- [7] 陈静,张景勃,杨梅,等.双去甲氧基姜黄素与姜黄素的药代动力学比较[J].食品与生物技术学报,2016,35(8):890-895.
- [8] 苏怡.基于神经网络的抗菌药物血浆蛋白结合率的定量构动关系研究[D].成都:四川大学,2002.
- [9] 刘红.中药复方药代动力学研究方法的进展[J].湖北民族学院学报:医学版,2003,20(4):31-33.
- [10] 周鲁.定量构动关系与药物分子设计[J].华西药学杂志,2005,20(4):334-336.
- [11] 柏冬,王瑞海,刘丽梅.近十年中药药代动力学新技术新方法概述[J].环球中医药,2016,9(7):891-895.
- [12] 莫李立,王素军.口服药物吸收模型的研究进展[J].广东药学院学报,2011,27(1):104-107.
- [13] 慈小燕,武卫党,李亚卓,等.不同 BCS 分类药物的肠道渗透性研究[J].中国新药杂志,2018,27(1):63-68.
- [14] Perry M W D, Björn O, Lee M D. Structural and conformational determinants of macrocycle cell permeability[J]. Nat Chem Biol, 2016, 12(12): 1065-1074.
- [15] Zoran R. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: Similarities and differences[J]. Fluids Barr Cns, 2011, 8(1): 1-3.
- [16] Liu H, Dong K, Zhang W, et al. Prediction of brain: Blood unbound concentration ratios in CNS drug discovery employing in silico, and in vitro, model systems[J]. Drug Discovery Today, 2018, 23(7): 1357-1372.
- [17] 邓志婷. Combretastatin A-4 前药类似物 MDS-11P 靶向既成血管的抗肿瘤成药性研究[D].青岛:中国海洋大学,2011.
- [18] 罗明媚,刘树民,索晴.应用 Caco-2 细胞模型进行毒性中药研究的思路[J].世界科学技术—中医药现代

- 化, 2007, 9(1): 25-27.
- [19] Zhang Y N, Yang Y F, Yang X W. Blood-brain barrier permeability and neuroprotective effects of three main alkaloids from the fruits of *Euodia rutaecarpa*, with MDCK-pHaMDR cell monolayer and PC12 cell line [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 82-87.
- [20] Leelaphiwat P, Auras R A, Burgess G, *et al*. Preliminary quantification of the permeability, solubility and diffusion coefficients of major aroma compounds present in herbs through various plastic packaging materials [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, 98(4): 1545-1553.
- [21] Ochalek M, Podhaisky H, Ruettinger H H, *et al*. SC lipid model membranes designed for studying impact of ceramide species on drug diffusion and permeation, Part III: Influence of penetration enhancer on diffusion and permeation of model drugs [J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2): 206-213.
- [22] 吴一凡, 刘 晖, 倪京满. 平行人工膜渗透模型及其应用进展 [J]. *药学报*, 2011, 46(8): 890-895.
- [23] Hui Y, Bingtao Z, Yu F, *et al*. Intestinal absorption mechanisms of araloside A *in situ* single-pass intestinal perfusion and *in vitro* Caco-2 cell model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 10(106): 1563-1569.
- [24] 朱 蕴, 顾 星, 张 兵, 等. 基于尤斯灌流室技术的泽泻汤大鼠肠吸收研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2017, 36(4): 299-302.
- [25] Pontier C, Pachot J, Botham R, *et al*. HT29-MTX and Caco-2/TC7 monolayers as predictive models for human intestinal absorption: Role of the mucus layer [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 90(10): 1608-1619.
- [26] Linnankoski J, Mäkelä J, Palmgren J, *et al*. Paracellular porosity and pore size of the human intestinal epithelium in tissue and cell culture models [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(4): 2166-2175.
- [27] Yang S, Jin H, Zhao Z. An ECV304 monoculture model for permeability assessment of blood-brain barrier [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(2): 117-121.
- [28] 李 振, 刘云会, 薛一雪, 等. 大鼠原代脑微血管内皮细胞的体外分离与培养的实验研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(10): 873-876.
- [29] Liu Y, Liu G M, Cao M J, *et al*. Potential retinal benefits of dietary polyphenols based on their permeability across the blood-retinal barrier [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(15): 3179-3189.
- [30] Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical high throughput screening: Parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(7): 1007-1010.
- [31] 石 尔. 硅橡胶 (PDMS) 复合膜结构及渗透蒸发应用研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [32] 胡晓宇, 费鹏飞, 宋 俊, 等. 醋酸纤维素类渗透功能膜的研究进展 [J]. *材料导报*, 2016, 30(23): 23-71.
- [33] Lozoya-Agullo I, Zur M, Wolk O, *et al*. *In situ* intestinal rat perfusions for human Fabs prediction and BCS permeability class determination: Investigation of the single-pass vs. the Doluisio experimental approaches [J]. *Int J Pharm*, 2015, 480(1/2): 1-7.
- [34] 祝婧云, 梁新丽, 王光发, 等. 白芷提取物对黄芩活性成分黄芩苷的吸收促进作用 [J]. *药学报*, 2011, 46(2): 232-237.
- [35] Palle S, Neerati P. Quercetin nanoparticles alter pharmacokinetics of bromocriptine, reflecting its enhanced inhibitory action on liver and intestinal CYP 3A enzymes in rats [J]. *Xenobiotica*, 2017, 48(10): 1028-1036.
- [36] Wuyts B, Riethorst D, Brouwers J, *et al*. Evaluation of fasted and fed state simulated and human intestinal fluids as solvent system in the ussing chambers model to explore food effects on intestinal permeability [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 736-744.
- [37] Liu L, Guo L, Zhao C, *et al*. Characterization of the intestinal absorption of seven flavonoids from the flowers of *troilus chinensis* using the Caco-2 cell monolayer model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119263.
- [38] Yang Y, Bai L, Li X, *et al*. Transport of active flavonoids, based on cytotoxicity and lipophilicity: An evaluation using the blood-brain barrier cell and Caco-2 cell models [J]. *Toxicol In Vitro*, 2014, 28(3): 388-396.
- [39] Cai Y, Li S, Li T, *et al*. Oral pharmacokinetics of baicalin, wogonoside, oroxylin A 7-O- β -D-glucuronide and their aglycones from an aqueous extract of *Scutellariae Radix* in the rat [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2016, 15(1026): 124-133.
- [40] Konczol A. Applicability of a blood-brain barrier specific artificial membrane permeability assay at the early stage of natural product-based CNS drug discovery [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(4): 655-663.
- [41] Manchester K R, Maskell P D, Waters L. Experimental versus theoretical log D, pK and plasma protein binding values for benzodiazepines appearing as new psychoactive substances [J]. *Drug Test Anal*, 2018, 10(8): 1258-1269.
- [42] Zhang S N, Li X Z, Yang X Y. Drug-likeness prediction of chemical constituents isolated from Chinese material medica *Ciwujia* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198:

- 131-138.
- [43] 庄笑梅, 刘萍霞, 张志伟, 等. 应用计算机和体外模型对系列化合物透膜性质进行早期快速评价结果的比较分析 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1486-1490.
- [44] Joseph V T, Desmond J M, David J C. Pharmacokinetic parameter prediction from drug structure using artificial neural networks [J]. *Int J Pharm*, 2004, 270(1/2): 209-219.
- [45] Bujak R, Struck-Lewicka W, Kaliszan M, *et al*. Blood-brain barrier permeability mechanisms in view of quantitative structure-activity relationships (QSAR) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 108: 29-37.
- [46] Zhang X, Liu T, Fan X, *et al*. In silico modeling on ADME properties of natural products: Classification models for blood-brain barrier permeability, its application to traditional Chinese medicine and *in vitro* experimental validation [J]. *J Mol Graphics Modell*, 2017, 75: 347-354.
- [47] Bennion B J, Be N A, Mcnerney M W, *et al*. Predicting a drug's membrane permeability: A computational model validated with *in vitro* permeability assay data [J]. *Biophysic J*, 2016, 110(3): 330.
- [48] 丁茹. 甘草附子汤中生物碱类成分吸收转运的体外研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [49] 吴璐, 罗永明, 梁秉文, 等. 制川乌-白芍配伍对芍药苷经皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 1-4.