

口服药物膜渗透性评价方法及其在中药研究中的应用进展

毕肖林¹, 马世堂², 狄留庆¹, 陈志鹏¹, 刘陶世^{1*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 安徽科技学院, 安徽 凤阳 233110

摘要: 中药多以口服途径给药, 药物的生物膜(如细胞膜等)通透性反映药物在体内的吸收转运能力, 采用适当的药物渗透模型对中药活性成分进行膜渗透性评价, 对明确中药活性成分吸收转运机制, 阐明中药的药效物质基础以及中药的剂型设计具有一定的指导意义。总结了口服药物膜渗透性评价方法, 并对其在中药研究中的应用进行了综述和归纳, 以供参考。

关键词: 膜渗透性; 中药; 口服吸收; 吸收转运机制; 药效物质基础

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)22-5591-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.22.030

Membrane permeability evaluation method of oral drugs and their application progress in Chinese materia medica

BI Xiao-lin¹, MA Shi-tang², DI Liu-qing¹, CHEN Zhi-peng¹, LIU Tao-shi¹

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Anhui Science Technology University, Fengyang 233110, China

Abstract: Chinese materia medica is mostly taken orally. The permeability of a drug's biofilm (e.g. cell membrane) reflects its ability of absorption and transportation in the body. It is of guiding significance to evaluate the membrane permeability of the active components of Chinese materia medica by using appropriate drug permeation model, so as to clarify the oral absorption and transport mechanism of active ingredients, pharmacodynamic substance basis and dosage form design. The evaluation method of oral drug membrane permeability, as well as the application of various methods in Chinese medicine was summarized for reference in this review.

Key words: membrane permeability; Chinese materia medica; oral absorption; absorption and transport mechanism; effective substance basis

口服药物在生物体内发挥药理作用的前提是需要经吸收、分布到达相应的作用部位。药物的生物膜(如细胞膜等)通透性反映药物在体内的吸收转运能力, 对药物筛选、剂型设计、口服吸收机制阐释等具有重要参考价值。药物可经细胞通道和细胞间隙旁路通道实现跨膜转运。其中, 经细胞通道转运方式又包括被动转运、载体转运(主动转运和易化扩散)和膜动转运(胞饮和吞噬)。小分子水溶性物质主要以细胞间隙旁路通道进行转运, 而大部分口服吸收的药物是通过肠上皮细胞的被动转运渗透进入血液的^[1], 药物的被动扩散能力与药物的生物膜通透性呈正相关, 具有良好生物膜通透性的药物一般

容易被胃肠道吸收。

中药多以口服途径给药, 采用适当的药物渗透模型对中药活性成分进行膜渗透性评价, 对明确中药活性成分吸收转运机制, 阐明中药的药效物质基础以及中药的剂型设计具有一定的指导意义。目前对于药物膜渗透性的评价方法主要分为两大类: 直接评价法和间接评价法。本文综述了各种药物膜渗透性评价模型的特点, 并对近几年来各种方法在中药研究中的应用进展进行了总结。

1 直接评价法

通过建立药物渗透模型直接测定药物的表观渗透系数, 从而对药物的膜渗透性进行预测和评价,

收稿日期: 2019-08-11

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81403114); 中医药现代化重点研发专项(2018YFC1706905)

作者简介: 毕肖林(1977—), 女, 副教授, 研究方向为中药新型给药系统及生物药剂学。E-mail: bx177@126.com

*通信作者 刘陶世, 男, 副研究员, 主要从事中药药剂学研究。E-mail: tslur4111@sina.com

有人工生物膜模型、细胞模型和动物模型等,是目前中药活性成分肠吸收的主要研究方法。模型药物包括中药单体成分、中药有效部位、单味药和中药复方以及中药成方制剂。在阐明药物跨膜转运机制和明确中药中可吸收主要成分的同时,研究人员通过将有效部位、中药复方及其制剂中活性成分的吸收情况进行比较,评价多成分环境对中药活性成分口服吸收的影响,研究结果表明中药中各成分的吸收可能会产生相互促进或抑制作用^[2]。

1.1 动物模型

小肠是口服药物的主要吸收部位,动物体内包含了所有影响药物吸收的生物因素,也可以同时进行药物毒性评价。利用动物活体或其小肠组织通过在体法和离体法进行药物渗透性预测,在体法包括单向肠灌注法、肠循环灌注法、肠血管灌注法和肠肝血管灌注法^[3];离体法包括分离肠黏膜法^[4]、外翻肠囊法^[5]、肠襻法、组织流动室法和体系法^[6]。在体肠灌注实验中保持神经支配和血液供应完整,该法测得的吸收速率等指标相比于离体法更接近机体内的真实吸收情况,因具有实验条件容易控制和改变,有利于观察药物在肠道的消除过程和影响因素而被广泛采用。采用在体肠灌注法研究大鼠肠吸收特性的中药活性成分有雷公藤甲素^[7]、灵仙新苷^[8]、杠柳苷元^[9]以及天钩降压胶囊^[10]中钩藤碱和异钩藤碱。离体法中的外翻肠囊法,模型简便且能够快速反映药物吸收行为,影响因素较少、实验条件可控、参数易于分析,也常用于中药活性成分的吸收特性研究,如吴茱萸汤^[11-12]和黄芩清肺汤^[13]中肠吸收成分研究。其缺点是因处于离体状态,缺乏血液循环和神经支配,随着实验时间的延长,肠段逐渐丧失活性。

动物模型不仅可以阐明药物的跨膜转运机制,而且通过比较不同肠段的吸收情况可以阐明药物在大鼠小肠段是否有特异吸收窗。

1.2 细胞模型

近十几年来,随着分析技术和微型化技术的提高,细胞模型逐渐成为国内外普遍采用的药物吸收研究工具,主要有 Caco-2 细胞模型^[14]、MDCK 细胞模型^[15]和 HT29 细胞模型^[16]。其中, Caco-2 细胞系来源于人类结、直肠癌,在一定的培养条件下可在有孔的多聚碳酸酯膜上自发的分化为肠上皮细胞单层,由于形态学及生化性质都与小肠上皮很相似, Caco-2 细胞模型已广泛地用于体外中药活性分子

肠吸收的研究,如异阿兰内酯和阿兰内酯的肠吸收特性研究^[17],以及荳花草中槲皮素等 5 种成分在 Caco-2 细胞模型上的转运机制研究^[18]。药物受 P-糖蛋白外排影响是导致药物口服吸收差的原因, Caco-2 细胞能表达 P-糖蛋白,很多研究人员通过在细胞模型中加入 P-糖蛋白抑制剂,考察中药活性成分吸收是否受 P-糖蛋白影响^[18]。Caco-2 细胞的缺点是与小肠上皮细胞相比缺少某些药物代谢酶和黏液层,并且细胞培养的时间较长。

1.3 人工磷脂双层分子膜渗透模型(PAMPA)

PAMPA 是在多孔的聚偏氟乙烯或者聚碳酸酯膜上涂敷卵磷脂溶液,然后在孔隙处形成黑脂膜(一种人工制备的双分子脂膜),利用形成的黑脂膜模拟小肠上皮,测定通过被动扩散进入血液循环的药物的生物膜渗透性。PAMPA 通过采用不同磷脂膜从而实现对不同组织细胞膜的模拟,以 PAMPA 研究药物渗透性能,操作简便、效率高^[19]。在中药研究的应用方面,如三七总皂苷 W/O 微乳药物的膜转运研究^[20],枳实和枳壳中活性化合物的快速筛选研究^[21],以及代表性天然产物当归中香豆素、蛇婆子中生物碱和葛根中黄酮苷的小肠吸收预测^[22]。PAMPA 模型具有高通量、低成本、检测手段方便和灵活性高的优点,但只能用于检测药物通过被动扩散机制的膜渗透率,且人工膜的组成、共溶剂和表面活性剂、供体池和受体池的 pH 以及化合物性质(酸碱性)的不同都会对膜通透性的预测结果产生影响。目前 PAMPA 已经发展比较成熟,现已开始商业利用并且研发出高通量测定的商业仪器。

2 间接评价法

以膜渗透系数(P_m)表示膜渗透性,对于经细胞通道被动转运,药物的跨膜转运主要取决于药物的理化性质。其中,扩散系数(D)对药物膜渗透性的影响可以忽略(由于大多数药物的相对分子质量在 250~500, D 与药物的相对分子质量的平方根呈反比),而药物脂水分配系数(变化范围很大,可相差 6 个数量级以上)是影响药物 P_m 的主要因素,决定了药物被动跨膜转运的速度。通过测定药物的脂水分配系数(K_m)可以间接预测药物被动跨膜转运的性能^[23]。

$$P_m = \frac{DK_m}{L}$$

D 为扩散系数, K_m 为药物的脂水分配系数, L 为生物膜厚度

2.1 正辛醇-水分配系数

将所研究的药物在采用经过相互饱和的正辛醇-水体系分配并达到平衡后,分别测定化合物在两相中的浓度,代入计算公式,即可计算化合物的 $K_m^{[24]}$ 。由于该方法重点在于预测药物的非特异性的亲脂性作用,不能模拟物质与生物膜极性头部的极性和静电作用,容易造成体内外相关性不佳。

2.2 反相液相色谱

用该方法测定药物的 K_m 取决于药物在固定相与流动相之间的分配特性,其不足之处在于:选定条件下 K_m 测定值范围较窄(一般是 3~4 个对数单位);极性小的化合物保留时间长,且在每次测定之前均需要重新建立相关性;此外,测定值的准确度^[24]可能受到溶质与流动相之间可能存在的氢键作用影响。

2.3 类生物膜评价系统

生物膜的基本结构是磷脂双分子层,分配进入的药物可以改变磷脂头基的构象,从而影响磷脂双分子层的电位、厚度和流动性。其他因素如膜外在环境等也会影响药物在生物膜中的分配^[24]。药物和生物膜之间会产生疏水、静电、氢键和空间效应等分子间作用,因此,类生物膜也常被用来评价药物与生物膜的相互作用^[25]。

2.3.1 脂质体-水分配系数 由于脂质体的结构与生物膜非常相似,可用脂质体-水分配系数($P_{L/w}$)^[26-27]预测药物在生物膜中的分配,并利用脂质体探讨磷脂双分子层的界面行为,如磷脂极性头基对带电荷的药物分配的影响^[28]。其缺点是制备过程与测定方法较为繁琐,筛选通量低,对样品纯度要求高,重现性差。 $P_{L/w}$ 一般用平衡透析法测定,与正辛醇-水分配系数相比,药物在脂质体-水相中的分配体现了疏水、氢键、静电作用及范德华力等的综合作用,能更好地评价药物的膜通透性和预测药物被动扩散吸收能力。在中药研究的应用方面,有学者通过测定灯盏花素^[29]、草乌甲素^[30]、羟基喜树碱^[31]、葫芦素 E^[32] $P_{L/w}$,探讨药物与磷脂膜的相互作用,并预测药物的小肠吸收情况。

2.3.2 生物分配色谱 生物分配色谱是指将类生物膜结构(脂质体、磷脂单分子层、微乳或胶束等)引入色谱系统中,用于实现分离过程中主要活性成分的保留,药物在色谱中的保留反映了药物与生物膜的作用强度,可用于膜分配系数的计算。液相色谱和毛细管电泳是通常使用的色谱系统。对于液相

色谱,色谱分配机制决定了药物的保留;而对于毛细管电泳,荷负电的类生物膜结构常被加入到缓冲液中作为“假固定相”,依靠电泳及分配 2 种机制来实现药物的分离和保留,因此又称为电动色谱。

(1) 生物分配脂质体色谱:脂质体具有类生物膜结构,并具有生物膜的流动性,通过物理涂布、空间诱捕、疏水作用、亲合素-生物素共价结合(avidin-biotin)等技术将脂质体固定于色谱系统获得生物分配脂质体色谱(biopartitioning liposome chromatography, BLC),包括固定化脂质体色谱(immobilized liposome chromatography, ILC)和脂质体电动色谱(liposome electrokinetic chromatography, LEKC)。BLC 可被用于中药生物膜通透性研究。盛亮洪等^[33]应用 ILC 评价了中药当归补血汤及其组分的生物膜通透性。还以当归补血汤为模型药物,进行了 ILC 与大鼠在体、离体小肠吸收模型的相关性研究^[34-35],结果表明当归补血汤中活性成分在 ILC 上的保留值与其在小肠吸收模型中的吸收值间相关性良好,可认为在 ILC 保留的成分的跨膜转运方式主要是被动扩散。韩欢^[36]应用 ILC 分析了决明子和天麻的活性成分,结果决明子中的芦荟大黄素、大黄酚及大黄素保留时间较长,推测透膜吸收能力强;天麻中的天麻素保留时间仅 1.92 min,推测透膜吸收能力较弱。Wang 等^[37]建立了固定化脂质体色谱柱与反相柱联用的二维色谱,将其用于龙胆泻肝汤中膜通透性成分的筛选和分析,结果表明龙胆泻肝汤 9 种黄酮类和 2 种环烯醚萜苷类成分可通过被动跨膜转运而被吸收。此外,全二维高效液相色谱也用于研究北五味子中的活性成分^[38]。咸德玲等^[39-40]将脂质体加入毛细管电泳缓冲溶液中作为假固定相,建立的脂质体电动色谱可用于阿魏酸油水分配系数($K_{L/w}$)的测定和阿魏酸与生物膜相互作用的评价。

(2) 生物分配磷脂膜色谱:磷脂膜色谱(immobilized artificial membrane chromatography, IAMC)是固态基质上的有序磷脂单分子层体系^[41]。疏水作用是实现药物保留的主要机制,此外药物和 IAMC 之间还存在着极性和静电等作用力^[42-43]。Sun 等^[44]研究表明,可用 IAMC 模拟药物在单细胞膜上的分配行为,研究药物与生物膜的分子间作用力,通过研究药物的磷脂膜色谱保留值,实现对药物生物膜通透性的预测。磷脂膜色谱一般串联紫外检测器(IAMC-UV)检测,这样的一次色谱流程中只能

分析 1~2 个溶质,对于没有紫外吸收的溶质和复杂组分体系(如中药有效成分),IAMC-UV 就显得无能为力,从而限制了其应用。若将 IAMC 与质谱(MS)串联,磷脂膜色谱不仅能在一次色谱流程中分析 10~20 个溶质,而且更适合无紫外吸收的溶质和中药复杂体系的分析。

(3) 生物分配胶束色谱:生物分配胶束色谱(biopartitioning micellarchromatography, BMC)包括胶束液相色谱(micellar liquid chromatography, MLC)和胶束电动色谱(micellar electrokinetic chromatography, MEKC)。通过使用经表面活性剂修饰后的反相固定相和浓度在临界胶束浓度以上的表面活性剂溶液作流动相,MLC 具有类生物膜结构和细胞外液结构。溶质在 MLC 上的保留值反映了其在固定相与流动相中(包含水相及胶束相)的分配与作用强度,因此可以用于模拟药物的膜分配特征^[45]。在 MEKC 中,pH 值、离子强度、温度等条件会对缓冲液产生影响,可通过设定相应参数来模拟人体生理环境;此外,相较于 HPLC,采用 MEKC 测定 $\lg P_{o/w}$,避免了氢键作用以及固定相对 $\lg P_{o/w}$ 测定的影响。在中药研究的应用中,刘珊^[46]将 BMC 用于预测大黄提取物中有效成分肠吸收情况;马淑娟^[47]用生物分配胶束色谱法做色谱分析,预测了肉桂酸、乌头碱等 30 余种中药有效成分的口服吸收情况,同时预测了附子水煎液中口服可被吸收的成分;侯晓蓉等^[48]应用生物分配胶束色谱预测了消炎利胆片中 10 个主要成分的透膜吸收情况。

(4) 生物分配微乳色谱:生物分配微乳色谱(biopartitioning microemulsion chromatography, BMEC)包括微乳液相色谱(microemulsion liquid chromatography, MELC)和微乳电动色谱(microemulsion electrokinetic chromatography, MEEKC),其特点是以微乳溶液作为流动相。Lucnagioli 等^[49-50]研究结果表明,相较于醇/水、胶束等体系,微乳液的结构与生物膜接近,特别是用生物表面活性剂如卵磷脂制备得到的微乳液。对于中性和弱酸性药物,MEEKC 上的迁移值与正辛醇/水系统测得的 $\lg D_{o/w}$ 相关性良好。MEEKC 可测定的 $\lg P$ 范围为-1~7。其缺点是微乳液易受到电场、温度以及压力等外加因素的影响,导致其性质(荷电、极性、尺寸大小等)发生改变,从而影响 $\lg P$ 的测算结果。黄鸿章^[51]利用生物分配微乳液相色谱和定量保留-活性关系(QRAR)构建了丹参多组分

药动学数据与色谱保留数据的关系模型,考察不同微乳液相体系对其药动学参数的预测能力,筛选预测药动学参数的最优体系。

3 结语与展望

口服药物膜渗透性评价方法有各自的优缺点和适用性。直接评价法是目前中药活性成分肠吸收的主要研究方法,其中,动物实验中的在体法和细胞实验中的 Caco-2 细胞法在中药研究中的应用最为广泛,如用于阐明中药单体活性成分的跨膜转运机制及是否受 P-糖蛋白外排影响,明确中药中可吸收成分以及探讨中药复方及其制剂中多组分环境对活性成分肠吸收的影响等。PAMPA 由非细胞构成,没有蛋白质,不存在易化及主动转运等过程,主要用于检测中药活性成分通过被动扩散机制的膜渗透率。间接评价法是通过测定药物的 K_m 间接预测药物被动跨膜转运的性能,其中的类生物膜评价系统也常被用来评价药物与生物膜的相互作用,如疏水、静电、氢键和空间效应等分子间作用。

中药药效物质基础研究是中医药继承、发展和创新的关键科学问题。中药多以口服途径给药,具有良好生物膜通透性的药物一般容易被胃肠道吸收,通过建立体内外吸收模型,对可吸收成分进行分析,并与生物学活性相关联,有助于确定中药的有效成分和效应物质^[52]。此外,中药的本质属性为多成分之间共同作用发挥疗效,中药的活性成分受到环境中其他成分的影响,可能会使中药成分乃至中药整体的溶解性与渗透性发生变化,而不同于单一成分。采用适当的模型对中药单体成分、以组分为整体的多成分开展膜渗透性研究,有助于将生物药剂学分类系统(BCS)基于溶解性、渗透性的分类体系核心理念对中药组分进行构建和实施,是中药生物药剂学发展方向的积极探索^[53],对中药活性成分筛选、剂型设计、口服吸收机制阐释等具有重要参考价值。

参考文献

- [1] Avdeef A. The rise of PAMPA [J]. *Expert Opin Drug Matab Toxicol*, 2005, 1(2): 325-342.
- [2] 李和伟. 多成分环境对中药口服吸收影响的评价方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [3] 李 允, 郎巧玲, 冯 芳, 等. 栀子大黄汤有效成分在体肠吸收研究 [J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(3): 197-200.
- [4] Hopfer, U, Nelson K, Perrotto J, *et al*. Glucose transport in isolated brush border membrane from rat small

- intestine [J]. *J Biol Chem*, 1973, 248(1): 25-32.
- [5] Wilson T H, Wiseman G. The use of sacs of everted small intestine for the study of the transference of substances from the mucosal to the serosal surface [J]. *J Physiol*, 1954, 123(1): 116-125.
- [6] Ussing, H H, Zerahn K. Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin [J]. *Acta Physiol Scand*, 1951, 23(2/3): 110-127.
- [7] 薛 璟, 贾晓斌, 谭晓斌, 等. 雷公藤甲素大鼠在体肠吸收特性研究 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 86-89.
- [8] 王大为, 张 基, 李 沛, 等. 在体肠灌注模型研究灵仙新苷的大鼠肠吸收特性 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 800-803.
- [9] 尹 通, 王小明, 潘桂湘, 等. 杠柳苷元大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2): 21-24.
- [10] 李 季, 李凌军, 娄华伟. 天钩降压胶囊中钩藤碱、异钩藤碱大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(6): 167-170.
- [11] 龚慕辛, 王雅珊, 宋亚芳, 等. 外翻肠囊法快速发现吴茱萸汤吸收成分群的研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1399-1404.
- [12] 许永崧, 潘学强, 龚慕辛, 等. 吴茱萸汤外翻肠囊吸收成分与原药中各成分相关关系研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2490-2498.
- [13] 张宜凡, 王 跃, 肖 娟, 等. 外翻肠囊法研究黄芩清肺汤肠吸收成分 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(5): 730-736.
- [14] Maestrelli F, Zerrouk N, Chemtob C, *et al.* Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells [J]. *Int J Pharm*, 2004, 271(1/2): 257-267.
- [15] Xiao Y, Davidson R, Smith A, *et al.* A 96-well efflux assay to identify ABCG2 substrates using a stably transfected MDCKII cell line [J]. *Mol Pharm*, 2006, 3(1): 45-54.
- [16] Hilgendorf C, Spahn-Langguth H, Regårdh C G, *et al.* Caco-2 versus Caco-2/HT29-MTX co-cultured cell lines: Permeability via diffusion, inside-and outside-directed carrier-mediated transport [J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89(1): 63-75.
- [17] Xu R, Peng Y, Wang M, *et al.* Intestinal absorption of isoalantolactone and alantolactone, two sesquiterpene lactones from *Radix Inulae*, using Caco-2 Cells [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(2): 295-303.
- [18] 陈 浩, 覃小丽, 夏 涛, 等. 荭草花中五种成分在 Caco-2 细胞中的吸收特性研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 764-769.
- [19] Avdeef A, Bendels S, Di L, *et al.* PAMPA-critical factors for better predictions of absorption [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(11): 2893-2909.
- [20] 韩 晏, 傅 韶, 方晓玲. 三七总皂苷油包水微乳的处方筛选及体内外评价 [J]. 药学学报, 2007, 42(7): 780-786.
- [21] 枳实和枳壳中活性化合物的富集检测与 PAMPA 快速筛选研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [22] Petit C, Bujard A, Skalicka-Wozniak K, *et al.* Prediction of the passive intestinal absorption of medicinal plant extract constituents with the parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) [J]. *Planta Med*, 2016, 82(5): 424-431.
- [23] 张亚红, 龚 萍, 甘晓玲. 药物透膜能力评价方法比较 [J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2376-2378.
- [24] Aloia R C, Curtain C C, Gordon L M. *Drug and Anesthetic Effects on Membrane Structure and Function* [M]. New York: Wiley-Liss, 1991.
- [25] 孙 进, 王永军, 何仲贵. 生物分配色谱: 高通量筛选药物膜通透性和活性 [J]. 化学进展, 2006, 18(7/8): 1002-1008.
- [26] Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A. Alternative measures of lipophilicity: From octanol-water partitioning to IAM retention [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(8): 2984-3004.
- [27] Van Balen G P, Martinet C M, Caron G, *et al.* Liposome/water lipophilicity: Methods, information content, and pharmaceutical applications [J]. *Med Res Rev*, 2004, 24(3): 299-324.
- [28] 王志宣, 邓英杰, 张晓鹏. 沙美特罗和布地奈德的脂质体/水分配系数测定及影响因素考察 [J]. 药学学报, 2006, 41(4): 318-322.
- [29] 钟海军, 邓英杰, 王丽君, 等. 灯盏花素脂质体/水分配系数的研究与应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(2): 110-114.
- [30] 陆伟根, 陈亭亭, 王培全, 等. 草乌甲素油-水分配系数和脂质体-水分配系数的研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(8): 591-594.
- [31] 索绪斌, 李慕玲, 王玉强, 等. 羟基喜树碱在脂质体/水相中分配的影响因素研究 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(23): 1796-1800.
- [32] 刘克非, 李晓峰, 张雅昕, 等. 葫芦素 E 溶解度、正辛醇-水及脂质体-水分配系数测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(11): 853-856.
- [33] 盛洪亮, 李睿岩, 李 萍, 等. 固定化脂质体色谱研究中中药复方的细胞膜通透性成分及其质量控制 [J]. 分析化学, 2004, 32(12): 1595-1598.
- [34] 盛亮洪, 李 萍, 邹汉法. 固定化脂质体色谱与动物小

- 肠吸收模型的相关性研究方法及其应用 [J]. 分析化学, 2005, 33(1): 13-16.
- [35] Sheng L H, Li S L, Kong L, *et al.* Separation of compounds interacting with liposome membrane in combined prescription of traditional Chinese medicines with immobilized liposome chromatography [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38(2): 216-224.
- [36] 韩欢. 海马、决明子等组分的生物活性及跨膜扩散特性研究 [D]. 大连: 大连海洋大学, 2014.
- [37] Wang Y, Kong L, Lei X Y, *et al.* Comprehensive two-dimensional high-performance liquid chromatography system with immobilized liposome chromatography column and reversed-phase column for separation of complex traditional Chinese medicine Longdan Xiegan Decoction [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2185-2191.
- [38] Wang S, Wang C, Zhao X, *et al.* Comprehensive two-dimensional high performance liquid chromatography system with immobilized liposome chromatography column and monolithic column for separation of the traditional Chinese medicine *Schisandra chinensis* [J]. *Anal Chim Acta*, 2012, 713(3): 121-129.
- [39] 咸德玲, 黄可龙, 胡卫国. 脂质体电动色谱法评价阿魏酸与生物膜的相互作用 [J]. 分析化学, 2007, 35(10): 1521-1524.
- [40] Xian D, Huang K, Liu S, *et al.* Quantitative retention-activity relationship studies by liposome electrokinetic chromatography to predict skin permeability [J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(26): 671-676.
- [41] 孙进, 张天虹, 何仲贵. 磷脂膜色谱及其在药物跨膜转运评价中的应用 [J]. 色谱, 2005, 23(4): 378-383.
- [42] 孙进, 程刚, 何仲贵, 等. 磷脂膜色谱与正辛醇/水系统亲脂性测量尺度的比较 [J]. 药学报, 2003, 38(9): 791-794.
- [43] 孙进, 程刚, 何仲贵, 等. 磷脂膜色谱用于评价药物与有序磷脂膜的相互作用 [J]. 药学报, 2003, 38(9): 702-706.
- [44] Sun J, Deguchi Y, Chen J M, *et al.* Interactions between quinolone antibiotics and phospholipid membrane for prediction of alveolar macrophage uptake *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(5): 430-437.
- [45] 毛晶晶, 孙进, 何仲贵. 生物分配色谱用于评价药物膜转运及其活性 [J]. 药学报, 2005, 40(10): 865-870.
- [46] 刘珊. 生物分配胶束色谱预测药物的口服吸收 [D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [47] 马淑娟. 生物分配胶束色谱法推测中药成分口服吸收 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [48] 侯晓蓉, 陈英颖, 李成平, 等. 生物分配胶束色谱法预测中药制剂消炎利胆片膜通透性的研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(6): 1069-1075.
- [49] Lucangioli S E, Kenndler E, Carlucci A, *et al.* Relation between retention factors of immunosuppressive drugs in microemulsion electrokinetic chromatography with biosurfactants and octanol-water partition coefficients [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2003, 33(5): 871-878.
- [50] Lucangioli S E, Carducci C N, Scioscia S L. Comparison of the retention characteristics of different pseudostationary phases for microemulsion and micellar electrokinetic chromatography of betamethasone and derivatives [J]. *Electrophoresis*, 2003, 24(6): 984-991.
- [51] 黄鸿章. 生物分配微乳液相色谱构建丹参药动学指纹图谱的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [52] 毕肖林, 马世堂, 狄留庆, 等. 中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5229-5234.
- [53] 朱美玲. 基于生物药剂学分类系统的葛根岑连方中小檗碱的溶解渗透属性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.