

中药活性成分跨膜转运机制与其增效策略研究进展

姚嘉祎, 孙 爽, 杨大字, 郭玉岩, 吕邵娃*

黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 跨膜转运作为药物吸收、分布与代谢的核心环节, 直接决定中药活性成分的生物利用度及靶组织分布, 是其体内暴露水平与药效发挥的关键制约因素。中药成分结构多样、机制复杂, 其口服生物利用度普遍较低, 严重限制了临床疗效的充分发挥, 成为现代中药制剂研发的瓶颈。通过系统综述黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类、多糖及有机酸等主要中药活性成分的跨膜转运机制, 重点揭示了其结构-转运关系及多种转运蛋白(如 P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白、有机阴离子转运多肽等)参与的复杂调控网络。鉴于传统研究长期聚焦于成分的定性定量分析, 对跨膜转运机制的解析相对薄弱, 制约了基于机制导向的制剂设计与优化。通过进一步深入梳理基于转运机制的新型增效策略, 包括新型递送系统、结构修饰、外排蛋白抑制、菌群代谢增效及中药配伍协同, 旨在为突破中药有效成分的体内递送屏障, 提升中药制剂生物利用度以及实现临床精准用药提供启示。

关键词: 跨膜转运; 生物利用度; 膜屏障突破; 转运体调控; 被动扩散; 主动转运; 增效策略

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)01-0364-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.033

Research advances in transmembrane transport mechanisms and efficacy-enhancing strategies for active ingredients of traditional Chinese medicine

YAO Jiayi, SUN Shuang, YANG Dayu, GUO Yuyan, LYU Shaowa

Key Laboratory of Basic and Application Research of Beiyao, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Transmembrane transport, as a core process in drug absorption, distribution, and metabolism, directly determines the bioavailability and target tissue distribution of active ingredients in traditional Chinese medicine (TCM). It is a key limiting factor for their systemic exposure and exertion of drug efficacy. The structural diversity and complex mechanisms of TCM components generally lead to low oral bioavailability, which severely restricts their full clinical therapeutic effects and has become a bottleneck in the development of modern TCM formulations. This article systematically reviews the transmembrane transport mechanisms of major active ingredients in TCM, such as flavonoids, alkaloids, saponins, terpenoids, polysaccharides, and organic acids, with a focus on elucidating their structure-transport relationships and the complex regulatory networks involving various transport proteins (e.g., P-glycoprotein, multidrug resistance-associated proteins, organic anion transporting polypeptides, etc.). Given that traditional research has long focused on qualitative and quantitative analysis of components while relatively neglecting the exploration of transmembrane transport mechanisms, hindering mechanism-guided formulation design and optimization. This review further delves into novel enhancement strategies based on transport mechanisms. These include advanced delivery systems, structural modification, efflux protein inhibition, gut microbiota-mediated metabolic enhancement, and synergistic compatibility of TCM ingredients. The aim is to overcome the *in vivo* delivery barriers of active TCM components, improve the bioavailability of TCM formulations, and ultimately provide insights for achieving precise clinical medication.

Key words: transmembrane transport; bioavailability; membrane barrier penetration; transporter regulation; passive diffusion; active transport; bioavailability-enhancing strategies

收稿日期: 2025-08-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82474098)

作者简介: 姚嘉祎, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方的药效物质基础。E-mail: 2926103540@qq.com

*通信作者: 吕邵娃, 教授, 硕士生导师, 从事中药及复方的药效物质基础研究。Tel: (0451)87266916 E-mail: 1031892056@qq.com

中药活性成分的药效发挥高度依赖于其在体内的暴露水平,而跨膜转运作为药物分子吸收、分布、代谢过程的核心环节,直接决定了活性成分生物利用度及靶组织的分布特征^[1]。药物跨膜转运的方式有多种,可分为被动扩散、载体介导转运以及膜动转运,其中载体介导的转运又可分为主动转运和易化扩散^[2]。药物的转运可通过单一方式,也可多种转运方式并存,大多数药物通过被动扩散途径被机体吸收,部分存在主动转运等其他途径^[3]。

中药蕴含黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类、多糖及有机酸等结构多样、药理活性显著的化学成分,是创新药物研发的重要源泉。然而,这些成分的跨膜转运机制呈现显著的结构依赖性与复杂性,涉及多种跨膜转运途径,导致其口服生物利用度低,阻碍了新药研发进程的推进^[4]。尽管传统中药研究长期聚焦于化学成分的定性定量分析,并取得了丰硕成果,但对中药有效成分跨膜转运机制的解析仍显薄弱,导致制剂设计缺乏分子层面的转运调控依据,难以系统性地提高生物利用度。因此,深入阐明中药主要类型活性成分的跨膜转运规律,并基于此探索突破膜屏障限制的增效策略,不仅可为中药制剂优化提供关键理论支撑,更能通过调控转运体活性实现药效精准控制。通过系统综述中药活性成分跨膜转运机制的研究进展,重点揭示其结构-转运特性关系,并以此为基础,系统梳理基于转运机制研究的增效策略,旨在为优化中药制剂设计、提升活性成分体内递送效率提供科学参考。

1 中药主要类型化合物的转运机制

1.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物因结构多样性导致吸收转运机制呈现显著差异^[5],其跨膜过程主要涉及被动扩散、载体介导的主动转运途径。相对分子质量与脂溶性是决定转运方式的核心因素^[5]。通常,相对分子质量小于 300 且脂溶性强的黄酮苷元倾向于被动扩散;而相对分子质量较大、含亲水性糖基的黄酮苷则依赖载体介导的主动转运系统。

黄酮苷元,如高良姜素、异甘草素等因相对分子质量小、脂溶性强,可通过脂质双分子层实现被动扩散(图 1-A)。胡军林等^[6]利用大鼠在体单向肠灌流模型证实,高良姜素的吸收速率常数(absorption rate constant, K_a)和表观渗透系数(apparent permeability coefficient, P_{app})不受浓度变化及 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)抑制剂维拉帕米影响,表明其吸

收机制为单纯扩散。张美玲等^[7]通过人结肠腺癌 Caco-2 细胞模型发现,异甘草素的跨膜速率随 pH 升高显著增强, P_{app} 从 0.87 cm/s 增至 1.65×10^{-5} cm/s,表明脂溶性环境促进被动扩散。张爱杰等^[8]研究显示,相对分子质量更小的甘草素 P_{app} 为 2.1×10^{-5} cm/s,显著高于其糖苷形式甘草苷,且两者外排率均小于 2,未达到 P-gp 底物阈值。结合甘草素在大鼠肠组织中 0.82 $\mu\text{g/mL}$ 的高暴露量,表明相对分子质量减小与脂溶性提升可协同增强被动扩散效率。黄酮苷因相对分子质量较大且含极性糖基,通常依赖载体介导的主动转运。徐倩等^[9]在黄芩苷转运实验中证实,黄芩苷的跨膜转运明显受外排蛋白多重耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 的调控,MRP2 抑制剂 MK-571 和 BCRP 抑制剂 KO-143 分别使其外排率降至 0.30 和 0.34 (图 1-B)。Zhang 等^[10]研究表明,芦丁跨膜吸收受到 P-gp 和 MRP2/MRP3 的显著调控,使用 P-gp 抑制剂维拉帕米和多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 抑制剂 MK-571 后,芦丁的细胞内积累和双向转运均发生明显变化。Chow 等^[11]研究发现,山楂叶中的双糖苷黄酮苷 4''-O-葡萄糖基牡荆素 (4''-O-glucosylvitexin, GLV) 和 2''-O-鼠李糖基牡荆素 (2''-O-rhamnosylvitexin, RHV) 因糖基极性致使被动扩散效率低,其转运主要依赖于钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 (sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1) 介导的主动摄入与 P-gp 外排调控。此外,黄酮苷的吸收效率还受肠道微生物或刷状缘酶的水解作用影响^[12]。如黄芩苷需经肠道菌群 β -葡萄糖醛酸酶水解为黄芩素方可被有效吸收,菌群失调时水解活性降低,可导致黄芩苷血浆暴露量下降超过 50%^[13]。橙皮素-7-O-葡萄糖苷在近端空肠可被乳糖酶根皮苷水解酶 (lactace-phlorizinhydrolase, LPH) 快速水解,进而高效吸收^[14]。

1.2 生物碱类化合物

生物碱类化合物的吸收转运机制呈现显著复杂性,其肠道吸收效率与碱性强弱及存在形态密切相关^[15]。弱碱性生物碱在 pH 1~3 的胃酸环境中易质子化形成阳离子,导致脂溶性降低,进而限制被动扩散;进入肠道 pH 6~7 的中性环境后,部分恢复为分子态,被动扩散成为主要吸收途径^[16]。

弱碱性生物碱的吸收表现出明显的肠道区段差异^[17]。马小花等^[18]采用大鼠在体单向灌流模型

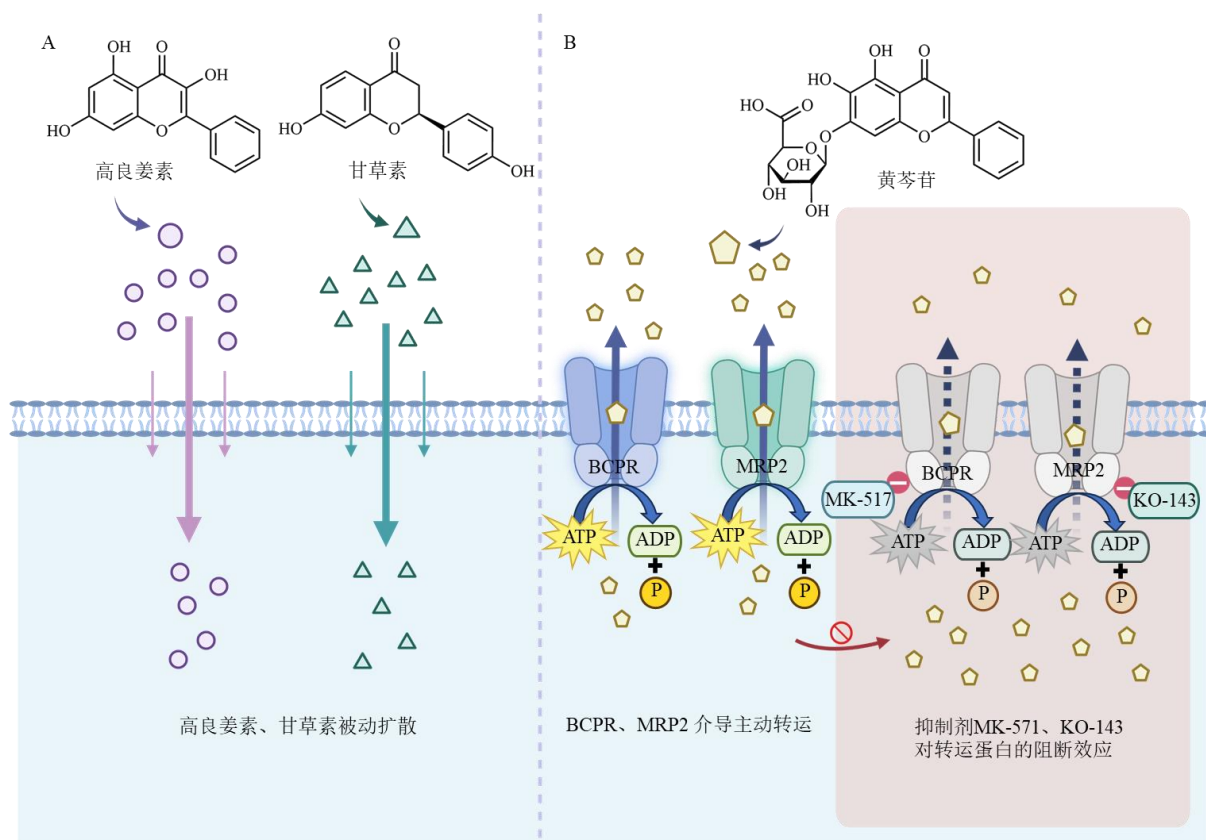


图 1 中药黄酮类化合物跨膜转运机制示意图：高良姜素、甘草素的被动扩散 (A) 与黄芩苷的 BCPR/MRP2 介导主动转运及抑制剂阻断效应 (B)

Fig. 1 Schematic diagram of transmembrane transport mechanisms of flavonoids: Passive diffusion of galangin and liquiritigenin (A) and BCPR/MRP2-mediated active transport of baicalin with inhibitor blocking effects (B)

结合高效液相色谱法分析发现，苦参碱在 pH 5~6 的十二指肠中的 K_a 为 0.08/h，显著低于空肠 (0.21/h)，其机制在于酸性环境中质子化形成的阳离子占比超过 85%，脂溶性下降限制被动扩散；而在近中性环境中，分子态比例升至 60% 以上，吸收速率与浓度无关，且不受 P-gp 或有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCTs) 抑制剂影响，表明被动扩散是其主要吸收方式。王丹等^[19]通过相同技术验证拉马宁碱的吸收特性，发现其在十二指肠的吸收最弱，而在回肠吸收最佳，且 K_a 与 P_{app} 无浓度相关性变化，明确其为被动扩散；P-gp/OCTs 抑制剂未显著改变吸收参数，排除主动转运参与。

OCTs 和肉碱 / 有机阳离子转运体 (carnitine/organic cation transporters, OCTNs) 在生物碱转运中发挥关键作用。葛修通等^[20]采用超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用技术定量分析发现，盐黄柏炮制品中小檗碱、黄柏碱等 5 种生物碱在人近端肾小管上皮细胞 HK-2 的摄取量较生品提高 2.3

倍，且 OCTs 抑制剂四乙基氯化铵可抑制 50% 以上摄取量，表明盐炙通过激活肾脏 OCTs 显著提升主动转运效率。石琳等^[21]通过构建 OCTN1/2 高表达细胞模型结合放射性探针与液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 分析，揭示延胡索乙素等苦味生物碱是 OCTN1/2 底物与抑制剂，其在 OCTN2 上的亲和力最大转运速率显著提高。

P-gp 介导的外排作用是限制生物碱吸收的关键因素^[22-23]。陈健龙等^[24]利用 Caco-2 单层模型发现，小檗碱的外排率高达 7.43，加入 P-gp 抑制剂维拉帕米后，小檗碱从顶端到底侧方向 (apical to basolateral, AP→BL) P_{app} 从 2.80×10^{-6} cm/s 增至 8.93×10^{-6} cm/s，外排率显著降至 2.00，证实存在被动扩散与 P-gp 外排的竞争机制。高秀蓉等^[25]利用 3 种 P-gp 抑制剂研究蝙蝠葛碱的外排效应，发现维拉帕米、环孢素和地塞米松分别使其外排率从 4.49 降至 1.17、1.91 和 2.18，且抑制效力强度依次为维拉

帕米>环孢素>地塞米松。这些发现阐明了 P-gp 在生物碱吸收中的限制作用及抑制其活性以提高生物利用度的潜力。

1.3 皂苷类化合物

皂苷类化合物普遍具有大相对分子质量和由亲水糖链与疏水皂苷元两亲性结构, 导致其膜通透性差, 口服生物利用度普遍较低^[26]。例如, 三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 在纯化黏蛋白渗透模型 (purified mucin infiltration model, PIM)、人工肠黏液渗透模型 (artificial intestinal mucus infiltration model, AIM)、大鼠肠黏液渗透模型 (rat intestinal mucus infiltration model, RIM) 3 种肠黏膜渗透模型的 P_{app} 均处于低渗透范围, 且渗透性受分子极性 & 黏液层脂质含量显著影响^[27]。柴胡皂苷 D 的 P_{app} 值更低至 $4.75 \times 10^{-7} \sim 6.38 \times 10^{-7} \text{ cm/s}$ ^[28], 进一步证实了皂苷类化合物的低渗透性问题。

多数皂苷被动扩散效率较低, 但部分化合物表现出多维转运特性。申文雯等^[29]采用 Caco-2 细胞模型和大鼠在体肠灌流模型研究蒸三七中脱水皂苷的肠吸收特性, 以 6 种特征性脱水人参皂苷 Rg₆、F₄、Rk₃、Rh₄、Rk₁、Rg₅ 含量加权计算的人参总皂苷, 其 P_{app} (AP→BL) 在醇提物和正丁醇部位中分别为 $1.603 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 和 $3.696 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, 外排率值分别为 0.373 和 0.259, 均远小于 1, 表明人参总皂苷在肠道的跨膜转运以被动扩散为主, 提示脱水皂苷的低极性可促进被动转运。章新晶等^[30]考察酸枣仁皂苷 A 的跨膜转运机制, 发现其转运涉及被动扩散与能量依赖的主动转运。Zhang 等^[31]发现毛花洋地黄苷 B 和 C 均为 P-gp 和 MRP2 的底物, 并且毛花洋地黄苷 B 还被证实是细胞色素 P450 3A4 的底物, 其吸收亦受代谢影响, 揭示了皂苷肠吸收过程中被动扩散、外排转运体介导胞吐及代谢酶转化共同构成的多维转运机制。

摄取转运蛋白在皂苷吸收中发挥重要调控作用。龚琴等^[32]在人胚肾 HEK293 细胞模型中证实, OCTs 抑制剂西咪替丁使白头翁皂苷 B4 胞内含量降低约 40%, 表明 OCTs 介导其摄取转运过程。另一研究利用大鼠在体单向肠灌流模型结合超高效液相色谱-三重四级杆质谱联用仪分析发现, 有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptides, OATPs) 抑制剂吡啶美辛可显著抑制白头翁皂苷 B3、BD、B7 的肠吸收, 十二指肠段有效渗透系数 (permeability, P_{eff}) 降低 50%~70%,

明确这些皂苷成分为 OATPs 的底物^[33]。类似地, 邢媛月等^[28]研究表明, 柴胡皂苷 D 的转运受 OATPs 抑制剂利福平和柚皮苷影响, 且在 pH 6.5 时 P_{app} 较高, 可能与 OATP2B1 的 pH 依赖性活性相关。OATP1B1 的冷冻电镜结构显示其具有主次双结合口袋, 且内向构象中底物结合位点朝向胞质侧, 这为理解皂苷类成分肠道吸收差异的跨膜递送机制提供了结构依据^[34]。

外排转运蛋白 P-gp 参与多种皂苷的外排过程。张伟等^[35]基于小鼠脑微血管内皮细胞 bEND.3 模型发现, 黄芪甲苷在加入 P-gp 抑制剂 Tariquidar 后, 细胞摄取量提升 3.3 倍, P_{app} (BL→AP) 值从 $1.66 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ 显著下降至 $0.89 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$, 外排率从 1.01 降至 0.55, 表明黄芪甲苷的跨膜转运受 P-gp 外排作用主导。柏希慧等^[36]实验发现, 穿山龙薯蓣皂苷在加入维拉帕米后, 回肠段吸收速率常数 K_a 和 P_{app} 值显著升高, 直接证明薯蓣皂苷是 P-gp 的底物。张孟繁等^[37]研究发现, 人参皂苷 Rg₃ 的外排率高达 2.34, 加入维拉帕米后外排率显著降至 1.00, 正向 P_{app} (AP→BL) 的显著提升, 说明 P-gp 介导 Rg₃ 的主动外排。另有研究表明, 人参皂苷 Rg₃ 的外排同时受 MRPs 和 BCRP 调控^[37]。

1.4 萜类化合物

小分子单萜及倍半萜因脂溶性高, 主要通过被动扩散实现高效吸收。有研究表明, 单萜成分薄荷醇在 Caco-2 细胞模型中表现为浓度相关性的被动转运^[38]。倍半萜成分广藿香醇 P_{app} 与被动扩散特性一致, 且外排率均小于 1.5, 证实其跨膜以被动转运为主^[39]。抗疟倍半萜类成分青蒿素具有极低的水溶性, 其跨膜转运主要通过被动扩散^[40], 在 Caco-2 细胞模型中的双向通透性无显著差异, 表明其吸收不依赖主动转运蛋白, 符合被动扩散特征。

相对分子质量较大的二萜及三萜类化合物吸收受限, 机制复杂。廖琼峰等^[41]研究发现穿心莲内酯在 Caco-2 细胞中呈现饱和吸收趋势, 其外排率 ≥ 1.5 , 提示存在主动转运; 华素等^[42]进一步研究发现其最佳吸收部位为十二指肠, 吸收率达 42.19%, pH 6.38 时吸收效率最高, 有载体媒介转运参与其中。Zhang 等^[43]通过 Caco-2 模型及大鼠体内药动学研究发现, 雷公藤甲素在 BL→AP 方向的转运速率显著高于 AP→BL, 外排比为 2.3; 加入维拉帕米后外排比降至 0.5, 同时大鼠口服雷公藤甲素的峰浓度 (C_{max}) 和药-时曲线下面积 (area under

drug-time curve, AUC_{0-6h}) 分别提升 33.6% 和 57%, 该研究阐明 P-gp 通过主动外排限制雷公藤甲素的肠道吸收, 并可能降低其毒性发挥保护作用。除直接作为转运底物外, 部分三萜类成分如甘草次酸可诱导上调 P-gp、BCRP 和 MRP2 的蛋白表达及功能活性, 从而增强对异生物质的外排作用, 有效降低有毒成分在细胞内的积累^[44-45]。

环烯醚萜苷的肠道吸收机制多样, 涉及被动扩散、特殊转运及菌群代谢依赖等多种途径。韩静文等^[46]通过转染犬肾细胞 (madin-darby canine kidney, MDCK) 模型研究栀子苷的吸收特性, 发现其转运具有时间和浓度相关性, P_{app} 低于 1×10^{-6} cm/s, 且不受维拉帕米影响, 表明其以被动扩散为主; 而添加乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 后 P_{app} 值显著提升, 提示存在细胞旁路转运途径。另有研究显示, 巴戟天成分水晶兰苷和去乙酰车叶草苷酸在低浓度时 P_{app} 更高, 且维拉帕米对转运无影响, 支持被动扩散机制^[47]。值得注意的是, 去乙酰车叶草苷酸在转运过程中部分转化为水晶兰苷, 推测其可能通过肠道菌群代谢转化为更易吸收的形式。

1.5 多糖类化合物

中药多糖类化合物因其大相对分子质量和强

亲水性, 难以通过被动扩散跨膜, 通常依赖特定细胞机制完成转运^[48]。不同多糖的结构特性及靶细胞类型差异, 导致其转运模式呈多样性。

多项研究表明, 巨胞饮作用是多种多糖跨膜转运的关键机制之一, 但其协同途径各不相同。Wang 等^[49]研究发现, 当归多糖的摄取率可被巨胞饮抑制剂 5-(N-乙基-N-异丙基)阿米洛利 [5-(N-ethyl-N-isopropyl) amiloride, EIPA] 和小窝蛋白抑制剂制霉菌素分别降低 36% 和 49%, 而网格蛋白抑制剂氯丙嗪仅产生微弱影响, 表明当归多糖主要通过能量依赖性的巨胞饮-小窝蛋白协同内吞途径吸收, 且不依赖细胞旁路转运 (图 2)。与之相似, Wubuli 等^[50]证实甘草多糖依赖于巨胞饮与网格蛋白的协同途径转运, 氯丙嗪和细胞松弛素 D 可分别使其摄取率下降 51.3% 和 68.7%, 而小窝蛋白抑制剂未产生显著抑制。Zhang 等^[51]发现天麻多糖也主要经网格蛋白和巨胞饮介导的内吞途径吸收, 且该过程具有时间依赖性且不依赖细胞旁路。

部分多糖还能同时利用多种机制, 甚至开辟细胞旁路以实现高效转运。例如, Zhang 等^[52]采用双标记技术研究发现, 菝葜多糖的跨膜存在双重途径。一方面, 它依赖小窝蛋白介导的内吞和巨胞饮作用进行跨细胞转运, 其表观渗透系数 P_{app} 呈浓度

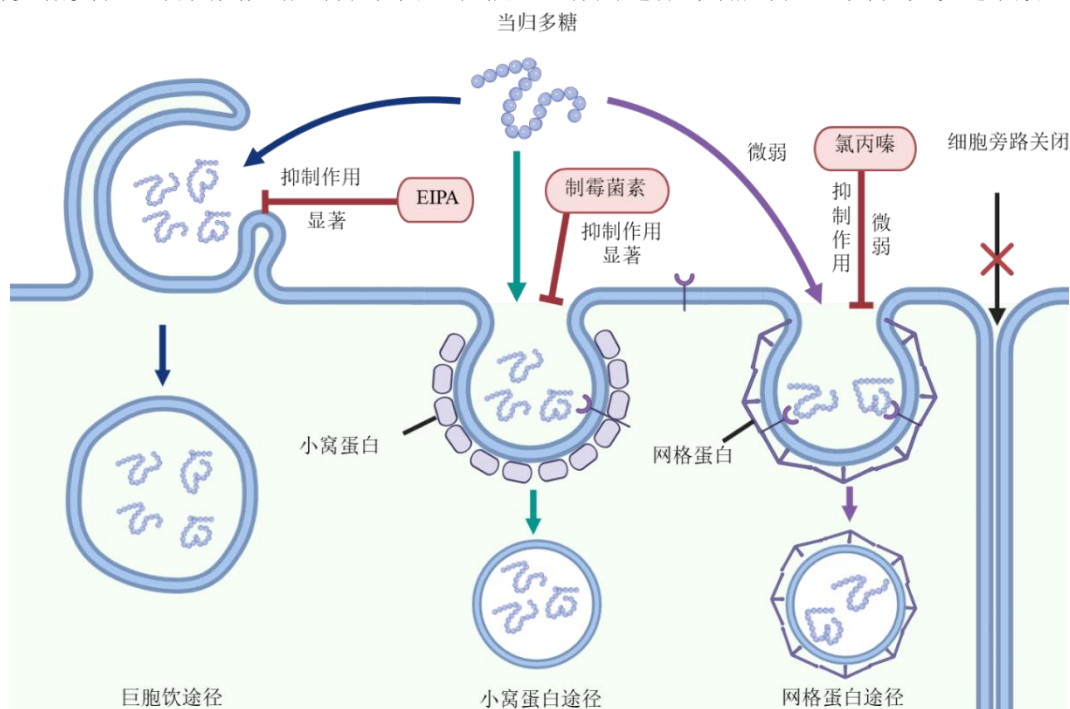


图 2 当归多糖的跨膜转运机制示意图: 巨胞饮、小窝蛋白介导的内吞及网格蛋白途径的作用差异与抑制剂效应

Fig. 2 Schematic diagram of transmembrane transport mechanism of *Angelica polysaccharides*: Differential roles and inhibitor effects of macropinocytosis, caveolin-mediated endocytosis, and clathrin-mediated pathway

相关性下降;另一方面,它还能通过可逆调节紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1),瞬时降低跨上皮电阻(trans-epithelial electrical resistance, TEER),从而开辟细胞旁路转运通道。

除了上述巨胞饮途径外,某些多糖表现出截然不同的转运机制。Zhang 等^[53]研究表明,人参多糖及其酸性组分主要依赖网格蛋白与小窝蛋白介导的内吞途径,而巨胞饮作用未参与其转运过程。网格蛋白抑制剂 Dynasore 与小窝蛋白抑制剂 LY294002 可显著降低人参多糖酸性组分的 P_{app} 值;而小窝蛋白抑制剂 Genistein 则明显抑制了人参多糖的摄取。这些研究从多方面共同证实了中药多糖吸收途径的显著多样性,其具体机制取决于多糖本身的结构特性和所作用的细胞类型。

1.6 有机酸

中药小分子有机酸溶解性好、相对分子质量小,其跨膜转运机制备受关注,且不同成分差异显著。研究发现,绿原酸在 Caco-2 细胞模型中通过被动扩散实现转运,其摄取量与浓度和时间呈正相关,且不受 P-gp 抑制剂影响,表明其为浓度梯度驱动的被动转运;相反,咖啡酸的摄取呈现浓度饱和性, P-gp 抑制剂维拉帕米和环孢素 A 可显著增加其细胞摄取量,提示其吸收可能涉及 P-gp 介导的主动外排过程^[54]。另有研究表明,没食子酸虽以被动转运为主导机制,但同时是 P-gp 的底物。其肠道吸收在酸性环境中增强,而 P-gp 外排作用则限制其生物利用度,形成被动扩散与主动外排并存的复杂机制^[55]。Chen 等^[56]通过 MDCK 细胞模型发现,甘草酸的外排率大于 2,且外排过程可被 MRP2 抑制剂显著抑制,吸收效率在酸性环境下显著增强,表明甘草酸的转运由被动扩散与 MRP2 介导的主动外排共同参与。除了单一成分的研究,Zhao 等^[57]模拟胃肠道消化结合 Caco-2 细胞单层模型,系统评估了桑叶中酚酸类成分的肠道转运特性。消化后的桑叶酚酸提取物中,阿魏酸和对香豆酸的 P_{app} 值分别高达 $(74.76 \pm 0.74) \times 10^{-6}$ cm/s 和 $(61.98 \pm 1.61) \times 10^{-6}$ cm/s,表明这些酚酸在肠道中吸收率较高,其吸收机制可能以被动扩散为主。

2 基于转运机制的中药物质跨膜递送增效策略

2.1 新型递送策略与系统

聚焦中药成分跨膜转运限制因素,研究者从纳米复合物、天然载体自组装系统以及定位释药技术多个维度,开发了一系列新型递药系统提高

生物利用度。在提升中药成分跨膜效率的探索中,Dong 等^[58]构建了卵清蛋白-硫酸化多糖-花青素纳米复合物,深入揭示了其增强跨膜转运的细胞机制。纳米复合物可被 Caco-2 细胞通过巨胞饮、脂筏/小窝介导的内吞等多种能量依赖性途径主动摄取,并能有效抑制 P-gp 的外排作用,最终通过“内体-内质网-高尔基体-基底侧膜”的路径完成跨细胞转运,显著提升了花青素的 P_{app} 和细胞内生物利用度。在天然载体仿生策略方面,Liu 等^[59]利用罗汉果苷 V 的两亲性结构,通过超声分散法成功构建了负载厚朴酚的自组装纳米胶束。研究发现,该纳米胶束可显著提高厚朴酚的 P_{app} ,其口服生物利用度较游离厚朴酚提升 243%,表明罗汉果苷 V 作为一种天然载体可有效增强疏水性中药成分的肠道吸收与缓释特性,通过氢键相互作用实现高效载药与缓释,为基于天然来源载体的递送系统设计提供了新思路。在定位释药技术方面,Xia 等^[60]开发了一种针对特定病理微环境响应的仿生脑靶向递送系统,将丹参的 5 种活性成分分别装载于中空聚多巴胺纳米粒的内腔与外壳,实现了多组分分层装载与同步释放;进一步包覆冰片修饰的红细胞膜,不仅延长了体内循环时间,还通过冰片可逆性开放血脑屏障的作用,显著提高了纳米系统在脑缺血部位的富集;在缺血脑区酸性微环境下,纳米载体质子化降解,触发药物协同释放,通过抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通路显著减轻神经炎症与氧化损伤。该系统融合了仿生膜技术、病理微环境响应释药与多组分协同治疗策略,创新中药复方脑靶向递送方式。综上,新型递送体系在突破屏障穿透难题、实现精准定位释放方面展现出巨大潜力,为中药成分的高效跨膜递送开辟了新路径。

2.2 结构修饰

通过分子结构修饰改善中药活性成分的口服吸收,是克服其递送屏障的重要策略。Zhou 等^[61]通过刚性平面化设计增强肠道滞留性,采用多组分反应构建核心杂环骨架,再经酰胺键连接引入 sp^2 杂化连接臂,形成高平面性分子,开发了苯并呋喃-哌啶融合骨架的 P-gp 的抑制剂化合物 16c。16c 以其独特的 L-L 构象结合 P-gp 跨膜域,阻断药物外排但不影响蛋白表达,其高拓扑极性表面积和低分子

柔性是实现肠道特异性滞留的关键。这种设计通过特异性抑制肠道 P-gp, 使紫杉醇口服生物利用度提升 3.8 倍。Liang 等^[62]针对人参皂苷 Rh₂ 水溶性差的问题, 采用马来酰亚胺脂肪酸对其糖基羟基进行定点酯化修饰, 通过核磁共振氢谱 ¹H-NMR 和碳谱 ¹³C-NMR 结合二维 HMBC 技术, 明确修饰位点为葡萄糖单元的 C-3' 和 C-6' 羟基。修饰后的衍生物 C-Rh₂ 脂水分分配系数从 3.48 降至 2.27, 水溶性提升至 292.06 μg/mL, 通过平衡亲脂性优化跨膜渗透, 显著改善被动扩散能力。另有研究表明, 甲基化修饰可增强薏苡仁中丁香亭的疏水性及其与转运蛋白的亲和力, 使其跨 Caco-2 细胞单层的转运浓度从 96.17 μg/mL 提高至 267.42 μg/mL, 有效提升跨膜效率^[63]。综上, 针对特定定位点的修饰可定向优化药物极性参数, 增强跨膜转运能力, 为改善口服生物利用度提供结构设计基础。

2.3 外排蛋白抑制

外排转运蛋白在肠道上皮的高表达是限制中药成分吸收的重要因素, 抑制其功能可有效提升生物利用度。郑蓉等^[64]利用 MRP2 基因敲除 (MRP2^{-/-}) 小鼠模型, 发现相较于野生型小鼠, MRP2^{-/-} 小鼠中汉黄芩苷和汉黄芩素-7-O-硫酸酯的 AUC₀₋₄ 分别提升约 1.47 倍和 2.48 倍, 表明抑制 MRP2 外排可显著影响汉黄芩素的体内处置过程。沈龙宇等^[65]通过肠灌流实验发现, 陈皮可通过抑制 P-gp 活性减少人参皂苷 Rb₁/Rc 的外排, 异功散去陈皮组中人参皂苷 Rb₁ 肠吸收 P_{eff} 为 5.582×10^{-6} cm/s, 而添加 P-gp 抑制剂后 P_{eff} 恢复至 6.849×10^{-6} cm/s。Li 等^[66]研究揭示了五味子木脂素强效抑制外排的作用, 五味子木脂素通过抑制 P-gp 外排功能直接阻断了原人参二醇型皂苷 Rb₁/Rc/Rb₂/Rd 的肠腔外排, 其增效强度与经典 P-gp 抑制剂 Elacridar 相当。此外, P-gp 配体结合模式具有构象依赖性, 氟取代等修饰可能通过改变分子构象而非直接调节杂原子碱性来降低外排效率, 这为基于结构修饰进而阻断 P-gp 外排策略提供了新方向^[67]。综上, 通过阻断外排转运体的功能, 显著减少目标化合物的肠腔外排, 可改善其体内暴露水平。

2.4 菌群代谢增效

肠道菌群通过酶促水解和益生元活化双重机制, 显著增强中药成分的跨膜吸收。杨秀伟等^[68]发现, 菌群水解多糖基人参皂苷生成少糖基皂苷及苷

元, 其渗透性提高 10~100 倍, 揭示菌群特异性水解糖基是吸收增效的关键。宋伏洋等^[69]证实肝爽颗粒中柴胡皂苷 A/D 等 14 种难吸收成分经菌群水解去糖基化和硫酸化修饰后, 其肠吸收液对 HSC-T6 细胞的抑制率显著上升, 表明菌群代谢可通过水解改变化合物结构增强跨膜效能。

除了直接水解活性成分本身, 益生元类通过调节菌群代谢环境发挥作用。Shen 等^[70]在结肠炎大鼠中证实, 人參多糖作为多糖益生元可恢复 β-葡萄糖苷酶活性, 加速人参皂苷 Rb₁→Rd→CK 的菌群代谢转化, 协同增强被动扩散, 使人参皂苷 Rb₁ 的 AUC 提升 2 倍, P_{app} 升至 1×10^{-6} cm/s。与此机制相呼应, Zhang 等^[71]发现柴胡多糖通过富集 β-葡萄糖醛酸酶关键菌属, 提升肠道酶活性 2.1 倍, 催化黄芩苷水解为黄芩素, 使其口服生物利用度提高 140%。由此看出, 协同利用肠道菌群及其代谢环境, 有效克服跨膜屏障, 展现出提升活性成分生物利用度的强大潜力。

2.5 中药配伍协同增效

中药复方配伍通过多途径调控跨膜转运过程, 显著提升活性成分的生物利用度和治疗效果。高飞等^[72]研究证实四逆汤全方配伍的增效机制, 与单味附子相比, 四逆汤全方中甘草酸抑制 P-gp 外排并增加黏膜通透性, 干姜成分抑制细胞色素 P450 酶代谢, 二者协同使苯甲酰新乌头原碱和次乌头碱在回肠的 K_a 值分别提高 149% 和 73.8%, 形成“转运-代谢”双重调控。同时, 刘金凤等^[73]证实酸枣仁-五味子 2:1 配伍可抑制 P-gp 介导的斯皮诺素外排, 使五味子醇甲总吸收量增加 45.29 μg, K_a 值提升至 20.50×10^{-3} /min。进一步研究显示, Liang 等^[74]发现黄芪-附子配伍通过上调闭合蛋白-1 (claudin-1)、ZO-1 及 P-gp, 构建了跨膜屏障调控网络, 在减少乌头碱类毒性成分吸收的同时增强有效成分渗透。在递送系统重构层面, Zhang 等^[75]构建黄芪多糖-葛根素自组装纳米颗粒, 可使葛根素溶解度提升 1.81 倍, K_a 值提高至 0.103 6/min, 实现生物利用度 65.7% 的显著增长。针对成分理化性质优化, 叶泰玮等^[76]发现红花-桃仁配伍后, 桃仁油脂通过疏水链封端作用增强羟基红花黄色素 A 的亲脂性, 使其跨膜渗透能力提升 6.21 倍。这些研究从转运蛋白调控、成分理化性质改造及递送系统创新等多维度, 系统阐释了中药配伍通过优化跨膜转运效率提升生物利用度的科学内涵。中药复方配伍通过调控转运、代谢、

屏障及理化性质等多维度机制,系统提升了活性成分的跨膜转运效率与治疗效能。

3 结语与展望

中药活性成分的药效发挥高度依赖其体内跨膜转运效率,而当前研究与实践正面临多重结构依赖性问题与机制复杂性难题。黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类、多糖及有机酸等中药主要活性成分因相对分子质量、脂溶性、糖基修饰及电荷特性差异,呈现出被动扩散、载体介导转运及膜动转运等多途径并存且相互制约的转运特征。例如,小分子黄酮苷元可通过脂质双分子层被动扩散,而大分子黄酮苷则依赖 SGLT1、MRP2 等载体介导的主动转运;弱碱性生物碱在胃酸环境中质子化导致脂溶性降低,需在肠道中性环境下恢复分子态以实现被动扩散,同时受 OCTs、OCTNs 转运体及 P-gp 外排蛋白的双重调控;皂苷类因大相对分子质量和两亲性结构普遍存在膜通透性差的问题,需通过转运体摄取、外排及菌群代谢水解等多维度机制协同作用;多糖类则依赖巨胞饮、网格蛋白内吞等细胞机制完成跨膜,其转运效率与结构特性及靶细胞类型密切相关。这些复杂的转运机制相互交织,极大地增加了中药活性成分跨膜转运过程的不确定性,进而导致众多中药活性成分口服生物利用度偏低,制约了中药新药开发的进程。

尽管传统研究在化学成分定性定量分析方面取得丰硕成果,但对跨膜转运机制的解析仍显薄弱,制剂设计缺乏分子层面的转运调控依据。当前研究已揭示转运机制与结构特性的关联规律,如相对分子质量小且脂溶性强的成分更易被动扩散,含极性糖基的成分需载体介导转运,而外排蛋白的高表达则显著限制吸收效率。据此,研究者开发了纳米复合物、天然载体自组装系统及定位释药等新型递送系统,增强主动摄取并抑制外排,提升了疏水性成分生物利用度;通过分子结构修饰优化极性参数,如刚性平面化设计增强肠道滞留性、定点酯化修饰改善水溶性、甲基化修饰提升疏水性及转运蛋白亲和力;通过外排蛋白抑制剂或基因敲除技术阻断 P-gp、MRP2 等外排功能;利用肠道菌群酶促水解及益生元活化双重机制增强吸收;通过中药配伍协同调控转运、代谢及屏障功能,实现“转运-代谢”双重调控。这些方法在提升生物利用度方面展现出巨大潜力,但仍需深化结构-转运特性关系、优化递送系统设计、探索多靶点协同调控机制。

未来需从多维度深化跨膜转运机制研究:一是结合分子模拟、冷冻电镜等技术解析转运体结构与底物结合模式,明确结构特征与转运效率的定量关系;二是开发智能响应型递送系统,实现病理微环境下的精准释药与屏障穿透;三是探索菌群-宿主-药物三重互作网络,通过调节菌群代谢环境提升吸收效率;四是利用中药配伍的多成分协同效应,构建转运-代谢-屏障多维度调控网络;五是结合基因编辑、类器官芯片等技术构建更接近人体生理环境的体外模型,提高预测准确性。唯有通过机制深化、技术创新与多学科交叉,才能更好地推动中药活性成分的临床转化与新药开发,实现药效精准控制与治疗效能提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Morales Castro D, Dresser L, Granton J, et al. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(2): 209-220.
- [2] 慈小燕, 崔涛, 武卫党, 等. 药物的跨膜转运机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(6): 973-979.
- [3] Sugano K, Kansy M, Artursson P, et al. Coexistence of passive and carrier-mediated processes in drug transport [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(8): 597-614.
- [4] Wu K, Kwon S H, Zhou X H, et al. Overcoming challenges in small-molecule drug bioavailability: A review of key factors and approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 13121.
- [5] Zhang H, Hassan Y I, Liu R H, et al. Molecular mechanisms underlying the absorption of aglycone and glycosidic flavonoids in a Caco-2 BBe1 cell model [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(19): 10782-10793.
- [6] 胡军林, 杨涛, 何开勇. 高良姜素在大鼠肠道的吸收机制 [J]. *医药导报*, 2015, 34(5): 612-616.
- [7] 张美玲, 王新春, 黄志巧, 等. 异甘草素在 Caco-2 细胞的摄取特性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(4): 134-136.
- [8] 张爱杰, 李, 刘羽康, 等. 甘草苷体内暴露特征及体外跨膜转运机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(7): 2053-2061.
- [9] 徐倩, 欧阳怡, 吴鸿飞. 黄芩苷及其固体脂质纳米粒在 Caco-2 细胞上的吸收机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(12): 1000-1006.
- [10] Zhang X F, Song J H, Shi X P, et al. Absorption and metabolism characteristics of rutin in Caco-2 cells [J]. *Sci World J*, 2013, 2013: 382350.
- [11] Chow J, Yang X L, Hu J R, et al. Gastrointestinal

- absorption and its regulation of hawthorn leaves flavonoids [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 658.
- [12] Dai P M, Zhu L J, Luo F F, *et al.* Triple recycling processes impact systemic and local bioavailability of orally administered flavonoids [J]. *AAPS J*, 2015, 17(3): 723-736.
- [13] Li P, Tian Y H, Wang H, *et al.* Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of baicalin in rats: Critical roles of gut microbiota and hepatic transporters [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(7): 851.
- [14] Actis-Goretta L, Dew T P, Lévêques A, *et al.* Gastrointestinal absorption and metabolism of hesperetin-7-*O*-rutinoside and hesperetin-7-*O*-glucoside in healthy humans [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(9): 1651-1662.
- [15] Zhang J M, Liao W, He Y X, *et al.* Study on intestinal absorption and pharmacokinetic characterization of diester diterpenoid alkaloids in precipitation derived from Fuzi-Gancao herb-pair decoction for its potential interaction mechanism investigation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 128-135.
- [16] Epalle N H, Beitz E. Local attraction of substrates and co-substrates enhances weak acid and base transmembrane transport [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1794.
- [17] Cui H M, Zhang Q Y, Wang J L, *et al.* Poor permeability and absorption affect the activity of four alkaloids from *Coptis* [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7160-7168.
- [18] 马小花, 魏玉辉, 王丹, 等. 苦参碱大鼠肠吸收动力学研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(10): 1695-1699.
- [19] 王丹, 魏玉辉, 张帆, 等. 拉马宁碱的大鼠在体肠吸收机制研究 [J]. *中成药*, 2012, 34(5): 828-831.
- [20] 葛修通, 赵佳慧, 任文静, 等. 黄柏不同炮制品中生物碱类成分在肾小管上皮细胞中的摄入差异考察 [J]. *中草药*, 2023, 54(18): 5993-6000.
- [21] 石琳, 王泽, 崔涛, 等. 肉碱/有机阳离子转运体对元胡止痛方中主要药性成分的转运机制研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2384-2391.
- [22] Cao Y H, Shi Y W, Cai Y, *et al.* The effects of traditional Chinese medicine on P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and approaches for studying the herb-P-glycoprotein interactions [J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(10): 972-979.
- [23] Zhang Y T, Yu Y Q, Yan X X, *et al.* Different structures of berberine and five other protoberberine alkaloids that affect P-glycoprotein-mediated efflux capacity [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 133-142.
- [24] 陈健龙, 张玉玲, 董宇, 等. 小檗碱在 Caco-2 细胞单层模型中吸收和外排机制的研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(4): 719-723.
- [25] 高秀蓉, 蒋学华, 杜青青, 等. P-糖蛋白抑制剂对蝙蝠葛碱跨膜转运的影响 [J]. *华西药理学杂志*, 2013, 28(2): 135-139.
- [26] Zhang Y, Hao R J, Chen J D, *et al.* Health benefits of saponins and its mechanisms: Perspectives from absorption, metabolism, and interaction with gut [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(25): 9311-9332.
- [27] 王筱懿, 仇坤, 陈明, 等. 三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Rb₁ 的 HPLC 定量分析及其肠黏膜渗透性研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(9): 78-84.
- [28] 邢媛月, 任偲琪, 刘奇玮, 等. 柴胡皂苷 d 的体内外肠道吸收机制研究 [J]. *中国药科大学学报*, 2022, 53(4): 473-480.
- [29] 申文雯, 仇守蓓, 汤道权, 等. 蒸三七的肠吸收特性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(12): 1461-1467.
- [30] 章新晶, 熊淑华, 邹霞. Caco-2 细胞对酸枣仁皂苷 A 的跨膜转运 [J]. *江西医药*, 2011, 46(1): 8-10.
- [31] Zhang X, Cheng X, Wu Y L, *et al.* *In vitro* and *in situ* characterization of the intestinal absorption of capilliposide B and capilliposide C from *Lysimachia capillipes* Hemsl [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1227.
- [32] 龚琴, 何鹿玲, 王木兰, 等. 白头翁皂苷 B₄ 在 HEK293 细胞中的跨膜转运研究 [J]. *中国现代中药*, 2024, 26(12): 2132-2140.
- [33] 刘亚丽, 徐贞权, 李泽协, 等. 有机阴离子转运多肽对白头翁五环三萜皂苷在大鼠肠道吸收的影响 [J]. *医药导报*, 2021, 40(5): 606-611.
- [34] Shan Z Y, Yang X M, Liu H H, *et al.* Cryo-EM structures of human organic anion transporting polypeptide OATP1B1 [J]. *Cell Res*, 2023, 33(12): 940-951.
- [35] 张伟, 朱全刚. P-糖蛋白抑制剂 tariquidar 对黄芩甲苷在 bEND.3 细胞上跨膜转运的影响及机制 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(3): 204-209.
- [36] 柏希慧, 刘诗雨, 王晶, 等. 穿山龙提取物中薯蓣皂苷的大鼠在体肠吸收 [J]. *医药导报*, 2017, 36(6): 610-613.
- [37] 张孟繁. 人参皂苷 Rg₃ 磷脂复合物自微乳的大鼠口服药动学和 Caco-2 细胞转运研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [38] 王爱娟. 薄荷醇在 Caco-2 细胞模型中的促吸收机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [39] 彦培傲, 彭成, 张岚, 等. 马丁达比犬肾上皮细胞模型研究广藿香醇跨膜转运机制 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(1): 24-29.
- [40] Desrosiers M R, Weathers P J. Artemisinin permeability via Caco-2 cells increases after simulated digestion of *Artemisia annua* leaves [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 254-259.
- [41] 廖琼峰, 姚媛, 谢智勇, 等. 穿心莲内酯在 Caco-2 细胞

- 单层模型中的吸收机制 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1363-1366.
- [42] 华素, 李园园, 赵军利, 等. 穿心莲提取物中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯大鼠肠吸收特性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3117-3123.
- [43] Zhang Y C, Li J, Lei X L, *et al.* Influence of verapamil on pharmacokinetics of triptolide in rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2016, 41(4): 449-456.
- [44] Li X X, Li X, Michael A F, *et al.* Investigation of the attenuation effect of licorice on the toxicity of rhubarb using a P-gp lipid raft bioaffinity chromatography [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 349: 119929.
- [45] He Y F, Ci X Y, Xie Y, *et al.* Potential detoxification effect of active ingredients in liquorice by upregulating efflux transporter [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 175-182.
- [46] 韩静文, 李俊, 黄成, 等. 栀子苷与栀子柏皮汤中栀子苷在 MDCK 细胞跨膜转运模型上的转运研究 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(4): 468-472.
- [47] 张超, 华悦, 李喆, 等. 巴戟天中有效成分在 Caco-2 细胞模型中的吸收转运 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(5): 837-844.
- [48] Wang B, Wang X F, Xiong Z W, *et al.* A review on the applications of traditional Chinese medicine polysaccharides in drug delivery systems [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 12.
- [49] Wang K P, Cheng F, Pan X L, *et al.* Investigation of the transport and absorption of *Angelica sinensis* polysaccharide through gastrointestinal tract both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1360-1371.
- [50] Wubuli A, Chai J W, Liu H Q, *et al.* *In vivo* pharmacokinetics of *Glycyrrhiza uralensis* polysaccharides [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1431221.
- [51] Zhang B Y, Liu M M, Liu G, *et al.* Oral absorption mechanism of the polysaccharides from *Gastrodia elata* Blume base on fluorescence labeling [J]. *Food Res Int*, 2021, 144: 110342.
- [52] Zhang Y, Liu J X, Dou P F, *et al.* Oral absorption characteristics and mechanisms of a pectin-type polysaccharide from *Smilax china* L. across the intestinal epithelium [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 270: 118383.
- [53] Zhang J H, He J X, Huang J M, *et al.* Pharmacokinetics, absorption and transport mechanism for ginseng polysaccharides [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114610.
- [54] 胡杰, 侯佳, 李月婷, 等. 灯盏细辛提取物中 3 种活性成分在 Caco-2 细胞模型吸收机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(3): 373-377.
- [55] 程珍珍, 周本宏, 姜姗, 等. 没食子酸在 Caco-2 细胞模型中的吸收转运研究 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(8): 1183-1184.
- [56] Chen R N, Shen C L, Xu Q Q, *et al.* The permeability characteristics and interaction of main components from Si-Ni-San in a MDCK epithelial cell monolayer model [J]. *Xenobiotica*, 2021, 51(2): 239-248.
- [57] Zhao Q N, Yang J Y, Li J H, *et al.* Hypoglycemic effect and intestinal transport of phenolics-rich extract from digested mulberry leaves in Caco-2/insulin-resistant HepG2 co-culture model [J]. *Food Res Int*, 2024, 175: 113689.
- [58] Dong R H, Wang Y T, McClements D J, *et al.* Anthocyanin-sulfated polysaccharide-ovalbumin nano complex: Intestinal absorption mechanism and intracellular antioxidant activity in Caco-2 cells [J]. *Food Chem*, 2025, 492(Pt 2): 145472.
- [59] Liu C Z, Ren L Y, Liu N, *et al.* Self-assembled mogroside V nanomicelle system improves oral bioavailability of the magnolol [J]. *Food Chem*, 2025, 487: 144870.
- [60] Xia C J, Hu C H, Xu R, *et al.* An efficient brain delivery system co-loaded with multiple components of *Salvia miltiorrhiza* for synergistic treatment of ischemic stroke [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102102.
- [61] Zhou X J, Zhang P, Yang Y Y, *et al.* Highly potent and intestine specific P-glycoprotein inhibitor to enable oral delivery of taxol [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63(45): e202412649.
- [62] Liang J Y, Tang X D, Wan S H, *et al.* Structure modification of ginsenoside Rh₂ and cytostatic activity on cancer cells [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(19): 17245-17253.
- [63] Qin B W, Yao Y J, Zhang J, *et al.* Bioavailability of *Coix* seed polyphenols in a MKN28/Caco-2 continuous transport model and their lipid-lowering effects via modulating adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(22): 8425-8436.
- [64] 郑蓉, 张淇淞, 胡雪黎, 等. 多药耐药相关蛋白 2 对汉黄芩素及其主要 II 相代谢产物药动学特征的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6779-6784.
- [65] 沈龙宇, 朱昕昀, 胡宇, 等. 异功散中人参皂苷类成分在脾虚大鼠模型肠吸收动力学变化及其陈皮的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1298-1307.
- [66] Li Y Y, Yang K, Zhao L X, *et al.* Effects of *Schisandra* lignans on the absorption of protopanaxadiol-type ginsenosides mediated by P-glycoprotein and protopanaxatriol-type ginsenosides mediated by CYP3A4 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117057.
- [67] Conrad J, Paras N A, Vaz R J. Model of P-glycoprotein ligand binding and validation with efflux substrate

- matched pairs [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(7): 5854-5865.
- [68] 杨秀伟, 周琪乐, 杨雁芳, 等. 红参水提物中人参三萜在人源肠 Caco-2 细胞单层模型上的吸收转运研究 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3630-3641.
- [69] 宋伏洋, 孙宇宏, 黄壮壮, 等. 肠道菌群介导肝脾颗粒活性成分代谢促进协同增效研究 [J]. 中成药, 2025, 47(4): 1375-1381.
- [70] Shen H, Gao X J, Li T, *et al.* Ginseng polysaccharides enhanced ginsenoside Rb₁ and microbial metabolites exposure through enhancing intestinal absorption and affecting gut microbial metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 216: 47-56.
- [71] Zhang A N, Gao S Q, Shen C H, *et al.* Bupleuri Radix polysaccharides enhance the efficacy and intestinal absorption of baicalin via regulating intestinal β -glucuronidase activity in MASH mice [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157092.
- [72] 高飞, 周菲, 甘帅, 等. 四逆汤全方与拆方主要药效成分肠吸收动力学对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 5064-5070.
- [73] 刘金凤, 王晓玫, 李家园, 等. 酸枣仁-五味子配伍对抗焦虑作用的影响及指标成分的肠吸收特性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5093-5106.
- [74] Liang X L, Ji M M, Chen L, *et al.* Traditional Chinese herbal medicine *Astragalus Radix* and its effects on intestinal absorption of aconite alkaloids in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2020, 13(2): 235-242.
- [75] Zhang Y, Zhang J X, Xiao L X, *et al.* The synergistic effect of Huangqi Gegen Decoction on thrombosis relates to the *Astragalus* polysaccharide-improved oral delivery of puerarin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 335: 118622.
- [76] 叶泰玮, 陶春晓, 李敏, 等. 红花与桃仁配伍对羟基红花黄色素 A 理化性质的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(12): 3896-3901.

[责任编辑 潘明佳]