

基于在体单向肠灌注和 Caco-2 细胞模型的金振口服液肠吸收特性研究

常榕蓉¹, 尹兴斌¹, 冯洋¹, 孙宇菲¹, 荆霄鸿¹, 尹东阁¹, 董晓旭¹, 曲昌海¹, 王振中^{2,3}, 王团结^{2,3}, 雷海民¹, 倪健^{1*}, 肖伟^{2,3*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 采用大鼠在体单向肠灌注与 Caco-2 细胞模型系统探究金振口服液中黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚 6 种成分的肠吸收特性。**方法** 体外实验借助 Caco-2 单层细胞模型, 通过表观渗透系数 (apparent permeability coefficient, P_{app}) 初步评价 6 种成分的吸收能力; 体内实验借助大鼠在体肠灌注, 通过吸收速率常数 (K_a) 和有效渗透系数 (effective permeability coefficient, P_{eff}) 进一步验证 6 种成分在大鼠肠段 (十二指肠、空肠、回肠以及结肠) 的吸收情况; 对比分析体内外吸收规律并解析金振口服液中 6 种成分吸收规律。**结果** 体内外实验结果呈现较好的一致性。在低、中、高 3 种浓度灌注条件下, 6 种成分在大鼠的各个肠段均具有可吸收性。其中 P_{eff} 值在十二指肠、空肠、结肠中均大于 1.2×10^{-3} cm/min, 表明 6 种成分在该 3 肠段均吸收良好; 在回肠段, 黄芩苷、甘草酸、汉黄芩素 P_{eff} 值为 $1.8 \times 10^{-4} \sim 1.2 \times 10^{-3}$ cm/min, 表明该 3 种成分在回肠段吸收情况适中; 芦荟大黄素、大黄素、大黄酚 P_{eff} 值大于 1.2×10^{-3} cm/min, 表明该 3 种成分在回肠肠段吸收良好。另外, 该 6 种成分的吸收机制存在差异, 且多数成分存在主动转运、促进扩散等需载体参与的吸收特征 (部分呈浓度相关性或饱和性), 同时也有成分以被动扩散为主或主动与被动转运共同参与。**结论** 体内外肠吸收实验揭示了金振口服液中 6 种主要成分的肠段特异性吸收规律, 其整体吸收情况良好, 符合口服制剂的要求。

关键词: 金振口服液; 肠吸收特性; 在体单向肠灌注; Caco-2 细胞模型; 黄芩苷; 甘草酸; 芦荟大黄素; 汉黄芩素; 大黄素; 大黄酚

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)04-1391-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.017

Study on intestinal absorption characteristics of Jinzhen Oral Liquid based on *in situ* single-pass intestinal perfusion and Caco-2 cell model

CHANG Rongrong¹, YIN Xingbin¹, FENG Yang¹, SUN Yufei¹, JING Xiaohong¹, YIN Dongge¹, DONG Xiaoxu¹, QV Changhai¹, WANG Zhenzhong^{2,3}, WANG Tuanjie^{2,3}, LEI Haimin¹, NI Jian¹, XIAO Wei^{2,3}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. National Key Laboratory of Process Control and Intelligent Manufacturing for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To systematically investigate the intestinal absorption characteristics of baicalin, glycyrrhizic acid, aloemodin, wogonin, emodin and chrysophanol in Jinzhen Oral Liquid (金振口服液) using the rat *in situ* single-pass intestinal perfusion model and Caco-2 cell model. **Methods** *In vitro* experiments were conducted using Caco-2 monolayer cell model to preliminarily evaluate the absorption capacity of the six components through apparent permeability coefficient (P_{app}). *In situ* experiments were conducted using rats *in situ* intestinal perfusion to further verify the absorption of the six components in rat intestinal segments (duodenum, jejunum, ileum, and colon) through the absorption rate constant (K_a) and effective permeability coefficient (P_{eff}). The *in vitro* and *in situ* absorption rules were compared and analyzed to clarify their absorption mechanisms. **Results** The *in vitro* and *in situ*

收稿日期: 2025-09-01

基金项目: 国家工信部项目 (TC2308068); 国家中医药管理局高水平建设学科 (zyyzdk-2023272)

作者简介: 常榕蓉 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: 19863675636@163.com

*通信作者: 倪健 (1964—), 男, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: njtcm@263.net

肖伟 (1959—), 男, 中国工程院院士, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发及过程质量控制。E-mail: kanionlunwen@163.com

situ experimental results showed good consistency. Under low-, medium-, and high-concentration perfusion conditions, all six components were absorbable in various intestinal segments of rats. Among them, the P_{eff} values in the duodenum, jejunum, and colon were all greater than 1.2×10^{-3} cm/min, indicating that the six components were well absorbed in these three intestinal segments. In the ileum segment, the P_{eff} values of baicalin, glycyrrhizic acid and wogonin were 1.8×10^{-4} — 1.2×10^{-3} cm/min, indicating moderate absorption of these three components in the ileum. The P_{eff} values of aloe-emodin, emodin and chrysophanol were greater than 1.2×10^{-3} cm/min, indicating good absorption of these three components in the ileum. In addition, there were differences in the absorption mechanisms of these six components, and most of them exhibited absorption characteristics that required carrier involvement, such as active transport and diffusion promotion (some of which were concentration dependent or saturated). At the same time, there were also components that mainly participate in passive diffusion or both active and passive transport. **Conclusion** *In situ* and *in vitro* intestinal absorption experiments reveal the segment-specific absorption patterns of six major components in Jinzhen Oral Liquid, with good overall absorption that meets the requirements for oral preparations.

Key words: Jinzhen Oral Liquid; intestinal absorption characteristics; *in situ* single-pass intestinal perfusion; Caco-2 cell model; baicalin; glycyrrhizic acid; aloe-emodin; wogonin; emodin; chrysophanol

金振口服液来源于民间儿科验方“羚羊清肺散”，由山羊角、黄芩、平贝母、甘草、大黄、生石膏、人工牛黄及青礞石 8 味中药组成^[1]，具有化痰止咳、清热祛毒的功效。现代药理学研究表明，金振口服液具有显著的抗炎^[2]、抗病毒^[3]和免疫调节作用，临床主要用于治疗儿童急性支气管炎、哮喘^[4]、急性肺损伤^[5]、手足口病、肺部炎症及流行性感冒等。口服液中的活性成分经肠道吸收进入血液循环，是其发挥治疗作用的核心环节，是药物研发中评估制剂有效性的重要指标。研究表明，黄芩中诸多有效成分如黄芩苷、汉黄芩素具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、保护肝脏等作用^[6]。黄芩汤中黄芩苷的吸收速度和吸收程度较好，且在体吸收具有十二指肠部位依赖特性^[7]；大黄味苦性寒，其中诸多活性成分如大黄素、芦荟大黄素、大黄酚均展现出多样化的药理效应，如抗氧化、调血脂、抗炎等^[8]；甘草酸是甘草中的一种三萜皂苷类化合物，具有抗病毒活性强、诱导癌细胞凋亡等优良特性^[9]。通过对金振口服液的化学成分谱和体内代谢物谱进行分析，黄芩苷、汉黄芩素、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、甘草酸 6 种成分均能在大鼠血清中检测到，其中含量较高的成分黄芩苷、甘草酸为其主要的活性成分^[10]，推测该 6 种成分可能是其治疗急性支气管炎、肺炎等疾病的重要物质基础。

金振口服液的药动学过程始于跨小肠黏膜的吸收，其吸收效率直接影响药物疗效。因此，肠道吸收机制的解析有利于从分子层面到整体层面揭示药物或活性成分在肠道内的转运规律，为优化金振口服液剂型设计、提高生物利用度提供科学依据。大鼠在体单向肠灌注模型可动态监测不同肠段

的药物吸收、代谢、外排转运特征，该模型保留了完整的肠壁结构、血流供应及肠肝循环系统，能够更真实地反映药物在生理状态下的吸收过程^[11]。

Caco-2 细胞源自人类结肠腺癌细胞，在药物吸收特性及机制研究中应用广泛。其标志酶的功能呈现、物质渗透特点均与小肠组织相近，因此常被用作体外模拟小肠上皮吸收过程的模型，为探究药物跨肠黏膜转运机制提供可靠的实验基础^[12]。本研究运用 2 种生物药剂学模型，重点探究金振口服液中关键指标成分的肠道吸收特征，同时结合这些成分的理化属性与药动学特征，分析药物理化性质、肠道吸收过程及药动学特点的关联，为金振口服液的主要药效成分及其作用特点的研究提供参考。

1 材料

1.1 细胞与动物

Caco-2 细胞购自广州源井生物科技有限公司。

SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 (220 ± 20) g，购自北京斯贝福生物技术有限公司，许可证号 SCXK(京)2024-0001。大鼠饲养于室温 (25 ± 2) °C、相对湿度 (55 ± 5) % 的环境中，自由进食饮水。动物实验经北京中医药大学伦理委员会批准（批准号 BUCM-2025031010-1195）。

1.2 药品与试剂

金振口服液（国药准字 Z10970018，批号 240346）购自江苏康缘药业股份有限公司；对照品黄芩苷（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 JB246114）、汉黄芩素（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 JB241988）、大黄素（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 M29IB216001）、大黄酚（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 JB245335）、芦荟大黄素（质量分数 $\geq 98\%$ ，批号 110795202011）、甘草酸（质

量分数 $\geq 98\%$ ，批号 Y02J11L113432)、25%胰酶(2509042)购自美国 Gibco 公司；二甲基亚砷(分析纯，批号 20221201514)购自美国 Sigma 公司；CCK-8 试剂盒(批号 KGA9305-1000)购自北京兰博利德生物技术有限公司；PBS 缓冲液(批号 8123129)购自赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司；HBSS 缓冲液(批号 JR239394)购自浙江百迪生物科技有限公司；Caco-2 细胞专用培养基(批号 CM-0050)购自武汉谱诺赛生命科技有限公司；碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)试剂盒(批号 EEA002)购自南京建成生物工程研究所；Krebs-Ringer 粉剂(无碳酸氢钠，批号 JR239394)购自上海源叶生物科技有限公司；碳酸氢钠(质量分数 $> 99.5\%$ ，批号 20231220)购自天津光复科技发展有限公司；磷酸(分析纯，批号 20210105)购自天津市大茂化学试剂厂；色谱级乙腈购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司；纯净水购自杭州娃哈哈集团有限公司。

1.3 仪器

LC-20AT 型高效液相色谱(日本岛津公司)；BY-G20 型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司)；KQ-500DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)；Optimair 生物安全柜(新加坡 ESCO 公司)；311 型二氧化碳培养箱(赛默飞世尔科技有限公司)；Epoch 酶标仪(美国伯腾仪器有限公司)；Millicell[®] ERS-2 型电阻仪(美国 Millipore 公司)；BT100-1F 型蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司)；TGL16M 型台式高速冷冻离心机(湖南迈达仪器有限公司)；SHA-BA 型电热恒温水浴锅(北京长安科学仪器厂)；BT125D 型电子天平(精度 0.01 mg，赛多利斯科学仪器有限公司)；JY500 型电子天平(精度 0.01 g，上海衡平仪器仪表厂)。

2 方法

2.1 溶液的配制

2.1.1 对照品溶液的配制 精密称取对照品黄芩苷 5 mg、汉黄芩素 10 mg、大黄素 10 mg、芦荟大黄素 5 mg、大黄酚 5 mg、甘草酸 10 mg 分别置于 10 mL 量瓶中，用甲醇超声溶解，定容至 10 mL，分别得黄芩苷 0.5 mg/mL、汉黄芩素 1 mg/mL、大黄素 1 mg/mL、芦荟大黄素 0.5 mg/mL、大黄酚 0.5 mg/mL、甘草酸 1 mg/mL 的对照品溶液，备用。

2.1.2 混合对照品溶液的制备 分别取适量 6 种对照品溶液，置于同一 50 mL 离心管中，用适量甲醇

超声溶解并定容至 50 mL 量瓶中，即得黄芩苷 25 $\mu\text{g/mL}$ 、汉黄芩素 50 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素 50 $\mu\text{g/mL}$ 、芦荟大黄素 25 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄酚 25 $\mu\text{g/mL}$ 、甘草酸 25 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.1.3 金振口服液转运药物的制备 精密量取金振口服液一定量，减压浓缩，再用水浴锅加热浓缩至浸膏，临用时用 MEM 培养基稀释到药物浓度，经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，除菌。

2.1.4 Krebs-Ringer 溶液(K-R 溶液)的制备 精密称量碳酸氢钠 1.37 g，与 Krebs-Ringer 粉剂(无碳酸氢钠)混合，加水定容至 1 L，混匀即得。

2.1.5 金振口服液肠灌流液的制备 精密量取金振口服液一定量，减压浓缩，再用水浴锅加热浓缩至浸膏，用 K-R 溶液超声溶解，配制高、中、低质量浓度(4.4、2.2、1.1 mg/mL)的溶液。

2.2 黄芩苷、汉黄芩素、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚和甘草酸的含量测定

2.2.1 色谱条件 Agilent C₁₈ 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)，梯度洗脱：0~16 min, 19%~24%A；16~20 min, 24%~30%A；20~30 min, 30%~46%A；30~42 min, 46%~55%A；42~60 min, 55%~62%A；60~65 min, 62%~19%A；65~70 min, 19%A。体积流量 1.0 mL/min；柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ ；进样量 10 μL ；波长 254 nm。

2.2.2 方法学考察

(1) 专属性试验：取混合对照品溶液、空白 K-R 溶液、样品肠灌流液进样检测，按“2.2.1”项下色谱条件进样分析，考察专属性。

(2) 线性关系考察：精密吸取黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚混合对照品溶液，于 0.22 μm 滤膜滤过后，按“2.2.1”项下方法检测，以对照品的质量浓度为横坐标(x)，峰面积为纵坐标(y)进行线性回归，得到黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚的线性回归方程及相关系数。

(3) 精密度试验：分别配制成黄芩苷(1299.74、649.87、324.93 $\mu\text{g/mL}$)、甘草酸(650.58、325.29、162.24 $\mu\text{g/mL}$)、芦荟大黄素(39.41、19.71、9.85 $\mu\text{g/mL}$)、汉黄芩素(55.49、27.74、13.87 $\mu\text{g/mL}$)、大黄素(19.81、9.91、4.95 $\mu\text{g/mL}$)和大黄酚(31.64、15.82、7.91 $\mu\text{g/mL}$)低、中、高质量浓度的质控溶液。于 1 d 内重复测定 6 次，并且每个质量浓度

每日测定6次,连续测定3d,计算日内、日间精密度。

(4) 稳定性试验:取细胞转运样品及肠吸收样品,制备溶液,分别于0、2、4、6、8、12 h进样测定,计算各成分峰面积的RSD。

(5) 重复性试验:平行配制供试品细胞转运液及肠灌流液各6份,0.22 μm滤膜滤过后进样检测,以成分质量分数计算RSD。

(6) 加样回收率试验:配制供试品细胞转运液及肠灌流液各3份,按“2.2.2(3)”项下低、中、高3个质量浓度精密加入黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚对照品,0.22 μm滤膜滤过后进样检测,测定样品中各指标性成分质量分数,计算加样回收率并计算RSD。

(7) 药物在蠕动泵管路中的物理吸附情况:取金振口服液灌流液,分别于0、1、2 h后取样,样品处理后进样测定分析,计算各成分峰面积RSD。

2.3 CCK-8法筛选药物安全性浓度

选取处于对数生长期的Caco-2细胞,经缓冲液洗涤、胰酶消化后离心收集,用培养液重悬细胞沉淀,调整细胞密度至 1×10^5 个/mL,按每孔100 μL接种于96孔板中。细胞贴壁后加入含不同质量浓度(3.375、6.750、13.500、27.000、54.000、108.000、216.000 μg/mL)金振口服液的培养基,设置对照组(加入不含药物的培养基)和空白组(不接种细胞不给药),各组均设6个复孔,培养24 h后,每孔加入100 μL 10% CCK-8溶液,置于培养箱中继续孵育4 h。采用酶标仪测定490 nm处的吸光度(A)值,计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.4 Caco-2细胞转运实验

2.4.1 Caco-2细胞单层模型制备 Caco-2细胞接种于25 cm²细胞培养瓶中,采用MEM完全培养基,于37℃、5% CO₂的细胞培养箱中培养。取第6~10代Caco-2细胞制成细胞悬液,以 1×10^5 个/孔接种于24孔Transwell板中,于肠腔(AP)侧加入细胞悬液0.5 mL,于基底(BL)侧加入完全培养液1.5 mL,在CO₂培养箱中培养,前10 d隔天换液,10 d后每天换液,培养至21 d待用。

2.4.2 Caco-2细胞单层模型的评价

(1) 跨膜电阻(trans epithelial electrical resistance, TEER)测定:细胞接种于Transwell小室中后,于第0、3、6、9、12、15、18、21天分别

测定TEER,待TEER $>500 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 时,说明此单层细胞模型已致密、完整。

(2) ALP活性测定:ALP是小肠进行消化活动时的必需酶,主要集中于Transwell AP侧,且其活性随细胞的分化而增加。分别取Transwell中培养5、9、15、21 d的细胞,吸弃旧培养基,用已预热至37℃的HBSS冲洗2~3次,在AP侧加入HBSS 0.5 mL, BL侧加入HBSS 1.5 mL,置于培养箱中孵育20 min,取AP侧和BL侧培养基,1 000 r/min离心5 min,取上清液,按照试剂盒说明书测定ALP活性。

2.4.3 药物的Caco-2跨膜转运实验 实验前将Caco-2细胞单层模型用37℃转运介质HBSS缓冲液小心清洗3次,以除去一些漂浮的死细胞和细胞的代谢产物,然后加入37℃预热的HBSS缓冲液,孵育20 min。取样品溶液0.5 mL,加于A侧,作为供给池;同时取空白HBSS缓冲液15 mL,加于B侧,作为接收池。转运开始后,在不同时间点(0.5、1.0、1.5、2.0 h)从接收池取样,取样200 μL,随即加入相同体积的空白转运介质(HBSS缓冲液),按照“2.2.1”项下色谱条件检测样品中黄芩苷、汉黄芩素、甘草酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚的含量,并计算表观渗透系数(apparent permeability coefficient, P_{app})。

$$P_{\text{app}} = (dQ/dt) / (AC_0)$$

dQ/dt 表示药物成分单位时间内的透过速率, A 为转运孔的膜面积(1.12 cm²), C_0 为供给池药物的初始浓度

2.5 大鼠在体单向肠灌流实验

SD大鼠随机分成十二指肠组、空肠组、回肠组和结肠组,每组6只。实验前大鼠禁食不禁水12 h,麻醉后固定于37℃恒温手术台上,沿腹部中线剪开腹腔(切口3~4 cm),选取需要考察的肠段约10 cm,于所选肠段2端切口,插入PEG医用硅胶管,结扎两端并固定,与蠕动泵相连接。用浸有生理盐水的脱脂棉覆盖伤口保湿,采用手术灯照射大鼠腹部保温。将灌流液与生理盐水放置于37℃恒温水浴中,打开蠕动泵,用生理盐水冲净肠段,再将生理盐水排空。用空白K-R灌流液以1.0 mL/min的流速灌流,待肠段内全部充满液体时,将流速降至0.25 mL/min,灌流平衡30 min后开始计时,于出口端放置已知质量的小瓶,每隔15 min收集流出液1次,同时记录供试液小瓶与收集液小瓶的质量,共收集8份。灌流结束后将大鼠处死,将灌流的肠段

取出, 冲洗干净后剪开, 置于坐标纸上, 测量其长度和内径。各肠段区间: 十二指肠段自幽门 1 cm 处开始往下 10 cm 止; 空肠段自幽门 15 cm 起往下 10 cm 止; 回肠段自盲肠上行 20 cm 开始往下 10 cm 止; 结肠段从盲肠后端开始往下 10 cm 止。取灌流液 1 mL, 按照“2.2”项下色谱条件测定样品浓度。计算吸收速率常数 (K_a) 和有效渗透系数 (effective permeability coefficient, P_{eff})。

$$K_a = (1 - C_{out}V_{out}/C_{in}V_{in})v/\pi r^2 l$$

$$P_{eff} = -v \ln(C_{in}V_{in}/C_{out}V_{out})/2\pi r l$$

V_{in} 为灌入体积; V_{out} 为收集体积 (使用质量法进行校正, 假设进出口溶液的密度相同); v 为灌流体积流量 (0.25 mL/min); C_{in} 为进口处药物质量浓度; C_{out} 为出口处药物质量浓度; l 为灌流肠段长度; r 为肠段的横截面半径

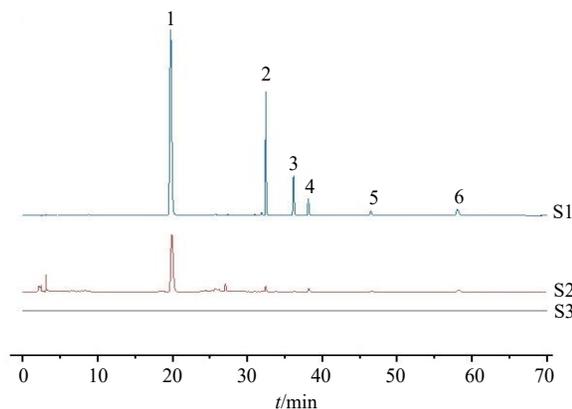
2.6 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 实验结果经 Graphpad 9.5 统计软件采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 方法学考察结果

3.1.1 专属性试验 如图 1 所示, 待测成分峰形、分离效果较好, 空白肠灌流液中物质和金振口服液中其他成分不干扰待测成分的检出。



S1-混合对照品溶液; S2-样品肠灌流液; S3-空白 K-R 溶液; 1-黄芩苷; 2-甘草酸; 3-芦荟大黄素; 4-汉黄芩素; 5-大黄素; 6-大黄酚。
S1-mixed reference substance solution; S2-sample intestinal perfusion solution; S3-blank K-R solution; 1-baicalin; 2-glycyrrhizic acid; 3-aloe-emodin; 4-wogonin; 5-emodin; 6-chrysophanol.

图 1 各成分色谱图

Fig. 1 Chromatograms of each component

3.1.2 线性关系考察 如表 1 所示, 黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚线性关系良好。

3.1.3 精密度试验 结果显示, 各成分 3 个质量浓度精密度 RSD 值均小于 5.0%, 表明精密度良好。

表 1 线性关系考察结果

Table 1 Results of linear relationship investigation

化合物	回归方程	线性范围/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	R^2
黄芩苷	$y = 11\,998x + 119\,358.0$	10.31~1 320.00	0.999 4
甘草酸	$y = 6\,831x + 26\,961.0$	5.16~660.00	0.999 6
芦荟大黄素	$y = 51\,499x + 6\,902.7$	0.31~40.00	0.999 7
汉黄芩素	$y = 16\,217x + 2\,737.8$	0.48~56.00	0.999 8
大黄素	$y = 15\,908x + 1\,762.6$	0.16~20.00	0.999 5
大黄酚	$y = 21\,312x + 1\,912.8$	0.25~32.00	0.999 8

3.1.4 稳定性试验 结果显示, 黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚于 0、2、4、6、8、12 h 进样测定的峰面积的 RSD 值均小于 5.0%, 表明样品溶液在 12 h 内稳定。

3.1.5 重复性试验 结果显示, 各成分质量分数 RSD 值均小于 5%, 表明方法的重复性良好。

3.1.6 加样回收率试验 结果显示, 各成分回收率为 98.81%~101.51%, RSD 均小于 5%。

3.1.7 药物在蠕动泵管路中的物理吸附情况 结果显示, 各成分峰面积 RSD 值均小于 5%, 表明管路对药物无明显吸附情况。

3.2 金振口服液对 Caco-2 细胞活力的影响

如图 2 所示, 当金振口服液的质量浓度大于

54.000 mg/mL 时, 细胞存活率小于 80%, 明显抑制 Caco-2 细胞的生长 ($P < 0.01$ 、0.001), 因而后续实验选择小于 54.000 mg/mL 的质量浓度范围进行给药, 同时又考虑到 HPLC 检测准确性, 最终确定给药质量浓度为 54 mg/mL。

3.3 金振口服液在 Caco-2 细胞的转运实验

3.3.1 Caco-2 细胞单层模型的评价 在 Caco-2 细胞培养的第 3、6、9、12、15、18、21 天, 采用电阻仪测定 TEER 值, 当 $\text{TEER} > 500 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 作为细胞融合的标志^[13]。如图 3 所示, 单层细胞模型的 TEER 值在前 15 d 内逐渐增加, 后 TEER 值稳定在 $650 \Omega \cdot \text{cm}^2$ 左右。Caco-2 细胞约在 21 d 完成分化, 形成微绒毛, TEER 值达到平台期, 即可以开始进行转

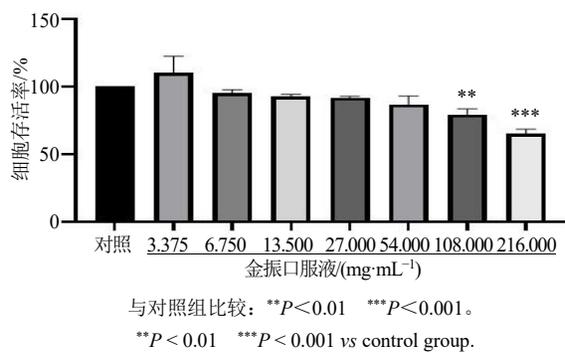


图2 金振口服液对 Caco-2 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Effect of Jinzhen Oral Liquid on viability of Caco-2 cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

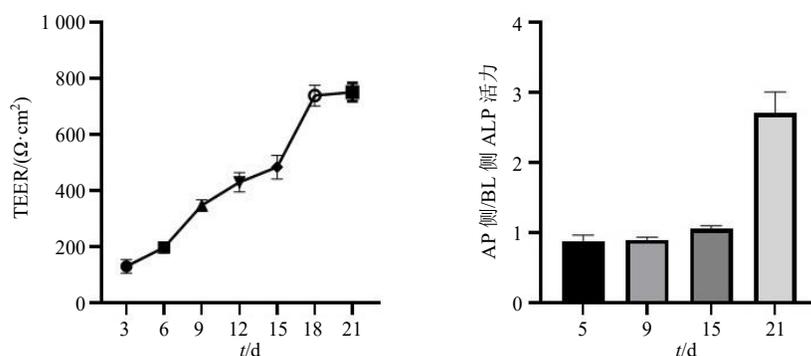


图3 Caco-2 细胞单层模型的评价 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Evaluation of Caco-2 cell monolayer model ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表2 金振口服液中各成分的 P_{app} ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 P_{app} of components in Jinzhen Oral Liquid ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

化合物	t/h	$P_{app}AP-BL / (\times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$P_{app}BL-AP / (\times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$P_{app}AP-BL / P_{app}BL-AP$
黄芩苷	0.5	3.338 5 ± 0.238 0	2.973 8 ± 0.427 0	1.607 4
	1.0	3.511 4 ± 0.525 3	2.990 1 ± 0.439 0	1.584 1
	1.5	3.487 7 ± 0.553 0	3.023 5 ± 0.201 9	1.370 7
	2.0	3.603 5 ± 0.534 1	3.421 2 ± 0.331 0	1.329 2
甘草酸	0.5	3.768 7 ± 0.062 0	3.621 3 ± 0.193 4	1.313 3
	1.0	3.805 2 ± 0.125 2	3.724 2 ± 0.357 0	1.276 3
	1.5	3.884 3 ± 0.130 2	3.802 0 ± 0.118 3	1.224 3
	2.0	3.968 1 ± 0.017 9	3.968 1 ± 0.017 9	1.154 7
芦荟大黄素	0.5	1.235 1 ± 0.374 6	1.115 3 ± 0.243 2	1.991 2
	1.0	1.526 2 ± 0.144 2	1.232 7 ± 0.213 5	1.574 2
	1.5	1.560 2 ± 0.148 2	1.526 1 ± 0.054 4	1.315 1
	2.0	1.668 0 ± 0.057 3	1.668 0 ± 0.057 3	1.545 0
汉黄芩素	0.5	0.640 3 ± 0.071 3	0.592 0 ± 0.065 5	8.255 1
	1.0	0.772 8 ± 0.159 9	0.612 9 ± 0.126 0	7.758 7
	1.5	0.832 1 ± 0.148 8	0.809 3 ± 0.094 8	4.662 7
	2.0	0.923 0 ± 0.044 7	0.923 0 ± 0.044 7	5.871 2
大黄素	0.5	1.154 0 ± 0.914 8	1.154 0 ± 0.914 8	1.541 3
	1.0	1.974 1 ± 0.519 7	1.599 1 ± 0.612 0	1.166 8
	1.5	2.218 2 ± 0.402 9	1.968 0 ± 0.141 9	1.120 0
	2.0	2.463 4 ± 0.131 1	2.463 4 ± 0.131 1	2.371 8
大黄酚	0.5	1.387 3 ± 0.659 7	1.387 3 ± 0.659 7	3.030 1
	1.0	2.156 1 ± 0.685 7	1.465 1 ± 0.918 7	2.733 6
	1.5	2.586 4 ± 0.629 0	2.563 2 ± 0.006 6	1.820 5
	2.0	3.018 7 ± 0.120 2	3.018 7 ± 0.120 2	1.553 0

运实验。AP 侧与 BL 侧的 ALP 活性比值随着时间的延长而增加,当两侧比值大于 1.5 时,证明两侧 ALP 的分布不对称,出现了明显的极化现象^[14],第 21 天时两侧比值为 2.70,表明可以开始进行转运实验。

3.3.2 药物的 Caco-2 跨膜转运实验 体外培养的 Caco-2 细胞单层模型能够分化出绒毛面 (AP 侧) 和基底面 (BL 侧), AP-BL 方向转运表示药物的吸收方向, BL-AP 方向转运表示药物的分泌方向,在 Caco-2 细胞单层模型中,通常认为吸收良好的药物 P_{app} 较高 ($>1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$),吸收较差的药物 P_{app} 较低 ($1.0 \times 10^{-6} \sim 1.0 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$)^[15]。如表 2 所示,黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、

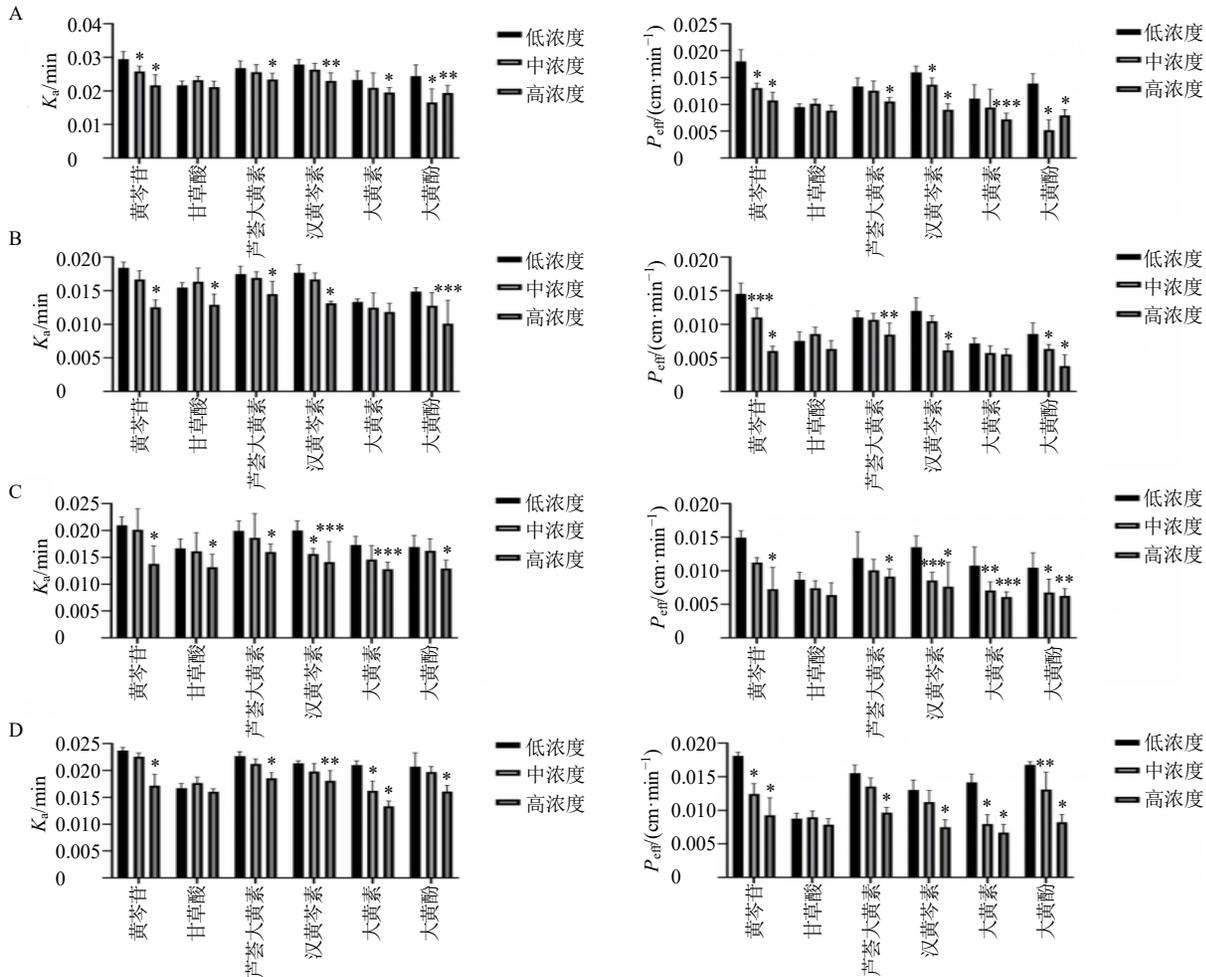
大黄酚 6 个成分在各时间点的 AP-BL 方向 P_{app} 值均大于 $1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ (其中汉黄芩素最低值为 $6.403 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$, 接近 $1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$, 其余成分均显著高于该值), 说明这 6 个成分在小肠内的吸收均较好。

为进一步探究吸收机制, 可通过计算药物在小室双侧 (AP-BL 与 BL-AP 方向) 的 P_{app} 比值进行判断。简单扩散 (被动转运) 因无载体参与、无方向特异性, 比值稳定在 0.8~1.2; 易化扩散 (载体介导被动转运) 需载体但不耗能, 比值略高于 1 (1.2~1.5), 浓度达载体饱和后趋于 1; 主动转运 (载体介导耗能转运) 依赖载体且逆浓度梯度, 比值显著大于 1 (本研究界定为 >1.5)。结果显示, 在 0.5~2.0 h, 汉黄芩素的 AP-BL/BL-AP 比值最高, 显著大于 1, 提示其可能存在载体介导的主动转运; 大黄酚的比值次之, 且随时间逐渐下降, 表明初期可能

存在一定主动吸收优势, 后期逐渐向被动转运倾斜; 芦荟大黄素、黄芩苷、甘草酸、大黄素其吸收机制可能以被动扩散为主, 存在轻微主动转运倾向。整体来看, 6 个成分的吸收机制存在差异, 汉黄芩素的主动转运特征最显著。

3.4 金振口服液在大鼠各肠段的吸收情况

3.4.1 综合吸收情况 研究表明, 在大鼠在体肠灌注实验中, 药物于肠段的吸收量可通过 P_{eff} 来表示。当药物的 $P_{eff} > 1.2 \times 10^{-3} \text{ cm/min}$ 时, 可认为经肠吸收情况良好; 当 $P_{eff} < 1.8 \times 10^{-4} \text{ cm/min}$ 时, 可认为经肠吸收情况较差; 当 $1.8 \times 10^{-4} \text{ cm/min} < P_{eff} < 1.2 \times 10^{-3} \text{ cm/min}$ 时, 可认为经肠吸收情况适中^[6]。低、中、高浓度的金振口服液供试品经单向肠灌注后, 计算在大鼠各个肠段的 K_a 和 P_{eff} , 结合上述标准, 由图 4、5 可知, 黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、



与各肠段低浓度组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs low-concentration groups in different intestinal segments.

图 4 金振口服液 6 种成分在十二指肠 (A)、空肠 (B)、回肠 (C)、结肠 (D) 的吸收情况 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Absorption of six components of Jinzhen Oral Liquid in duodenum (A), jejunum (B), ileum (C) and colon (D) ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

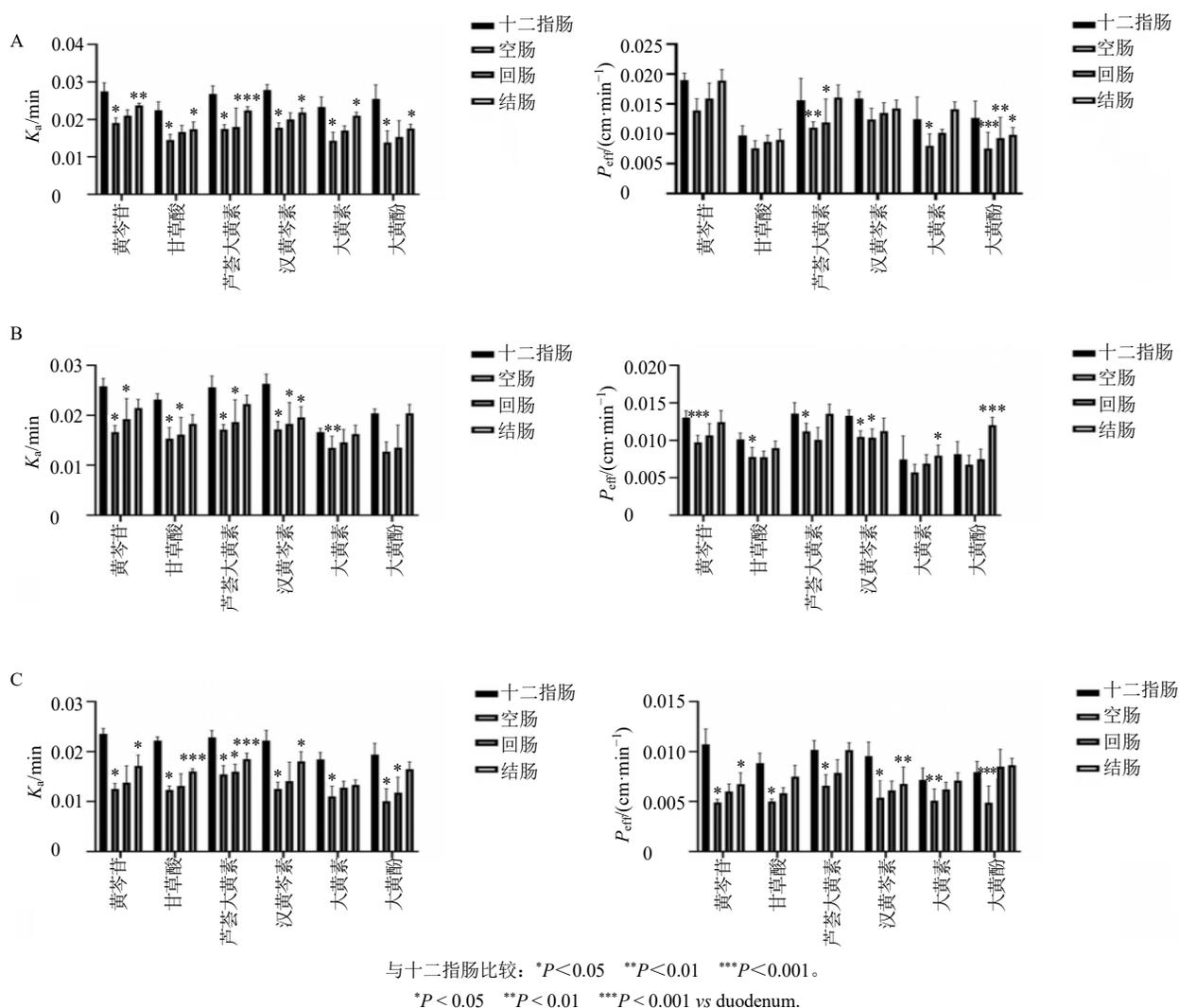


图5 金振口服液6种成分低(A)、中(B)、高(C)浓度的吸收情况 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 5 Absorption of six components of Jinzhen Oral Liquid in low (A), medium (B) and high (C) concentrations ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

汉黄芩素、大黄素、大黄酚在低、中、高浓度灌流时，在大鼠各个肠段均可以被吸收，且在十二指肠、空肠、回肠、结肠中的 P_{eff} 值均大于 1.2×10^{-3} cm/min，说明这几种成分在十二指肠、空肠、回肠、结肠肠段均吸收良好。

3.4.2 同一成分在不同肠段吸收情况 由图4可知，各成分在小肠不同部位的 P_{eff} 和 K_a 值由大到小综合排序为十二指肠 > 空肠 > 回肠 > 结肠，药物在不同肠段的吸收存在显著差异：十二指肠的吸收效率最优，空肠与回肠次之，而结肠的吸收效果则弱于上述3个肠段。推测可能与十二指肠中黏膜褶皱密集、绒毛发达，表面积大，且富含多种转运蛋白，可以增大有效成分的吸收面积有关^[17]。所有成分的

吸收均呈现小肠前段即十二指肠、空肠吸收情况最优，结肠最差的特点，仅汉黄芩素、大黄酚在空肠的吸收略优于十二指肠，十二指肠和回肠、结肠、空肠的 K_a 、 P_{eff} 值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此，十二指肠为金振口服液中黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚的主要吸收部位。

3.4.3 同一成分在不同浓度吸收情况 由图5可知，通过比较不同浓度时 K_a 、 P_{eff} 值，结果显示，在十二指肠、空肠与结肠肠段中，黄芩苷、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素4种成分的吸收参数均随灌流浓度的升高而下降，这表明它们在上述肠段的吸收存在自身浓度阈值，呈现吸收饱和特征——高

浓度会对吸收过程产生抑制作用。由于其吸收规律不符合一级速度过程,推测可能存在主动转运或促进扩散机制(需载体或能量参与,且载体数量有限,故高浓度时出现饱和抑制)。在回肠段黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚6种成分吸收参数也随灌流浓度的升高而下降,推测可能存在主动转运或促进扩散机制。甘草酸在十二指肠、空肠及结肠肠段的转运速度与浓度无关联,结合药物浓度与吸收速率的关系推测,其吸收方式为主动转运与被动扩散共同参与。大黄素在空肠段吸收速率无明显差异,符合零级速度过程,推测为主动吸收。大黄酚在十二指肠中吸收速度与浓度无关,故推测其吸收不完全为主动吸收;在空肠、回肠、结肠中吸收速率随着浓度降低而升高,有自身浓度限制,可能存在主动转运或促进扩散。

4 讨论

金振口服液是由山羊角、大黄、黄芩、平贝母、人工牛黄、石膏、青石、甘草8味中药组成,由江苏康缘药业采用现代制药技术制成的中成药,具有宣肺清热祛痰的功效。本研究选取了黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄素、大黄酚作为代表成分来探究金振口服液的体内外肠吸收情况,原因如下:①前期研究发现,*po*金振口服液后,金振口服液中的多种成分能够迅速在体内分布^[18],其中甘草酸、黄芩素等主要存在于小肠中,主要的入血成分包括黄芩苷、汉黄芩苷、大黄素、芦荟大黄素、甘草酸等^[19],其中含量较高且可吸收入血的成分黄芩苷、甘草酸均具有良好的解热、抗炎、止咳的作用。②研究发现,黄芩苷能够通过调控Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号的传递从而发挥对支原体肺炎小鼠肺功能的保护作用^[20];甘草酸可通过下调高迁移率族蛋白B1的表达,减轻重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)模型小鼠肺部的炎症损伤^[21];汉黄芩素在减轻急性肺损伤炎症和氧化应激方面具有显著效果^[22];大黄素可通过抑制Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3信号传导激活,从而减轻SAP大鼠肺部炎症和肺组织损伤,改善其肺功能^[23-24];ip大黄素(5~20 mg/kg)给药后可通过调节急性肺损伤大鼠粒细胞功能来发挥抗炎作用^[25]。

目前用于肠吸收的研究方法包括体外法、在体法和体内法。本研究选择Caco-2细胞单层模型(体

外法)和大鼠单向肠灌流(在体法)进行实验研究,原因如下:①Caco-2细胞单层模型经培养至一定阶段后,可自主分化为近似人类成熟小肠上皮的单层细胞结构,其胞内含有与小肠刷状缘上皮相关的酶类。该模型能够在细胞层面提供药物分子跨小肠黏膜的吸收、代谢及转运等关键信息,因此在药物肠吸收机制研究中被广泛应用^[26-27]。②单向肠灌流灌流时间较短^[28],其流速通常模拟人体肠蠕动的速度,多为0.2~0.3 mL/min,对肠道损伤较小,且该模型已被美国FDA认可,应用更为广泛。在体单向肠灌流模型保留大鼠肠道菌群与肠壁代谢酶,能完整呈现二者对6种成分吸收的协同作用。如结肠菌群可水解黄芩苷、甘草酸优化其吸收特性。Caco-2细胞模型无菌群,完全缺失菌群代谢影响,且酶活性远低于体内,对依赖菌群或特定酶的成分(如甘草酸)吸收数据分析不全面。综合考量,最终选此2种模型开展后续实验,并对体内外实验结果比分析,更好地揭示金振口服液的肠吸收机制^[29]。

金振口服液有清热解毒、祛痰止咳之效,同时兼具抗炎作用。该方剂中各味药材均包含多种具有抗炎活性的成分,这一特点可能是其能够有效应对肺部炎症的关键所在。黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素和汉黄芩素是金振口服液中含量较高的成分,通过Caco-2细胞模型转运得到 P_{app} 值,黄芩苷、汉黄芩素、甘草酸、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚吸收情况良好。同时,大鼠在体单向肠灌流实验表明6种成分均能在肠道中被吸收,且吸收良好,与Caco-2吸收情况类似。6种成分属于黄酮类(黄芩苷、汉黄芩素)、三萜皂苷类(甘草酸)、蒽醌类(芦荟大黄素、大黄素、大黄酚),其吸收规律与lg*P*₀、相对分子质量和结构特征息息相关:lg*P*₀越大,脂溶性越强,蒽醌类成分脂溶性显著高于黄酮类和三萜皂苷类,对应实验中蒽醌类的 P_{eff} 值普遍更高,且在结肠(肠道菌群可进一步提升其脂溶性)的吸收优势更明显,印证了“脂溶性越强,跨膜吸收效率越高”的机制。此外,肠道被动扩散(主要吸收方式)对相对分子质量敏感,通常相对分子质量<500的成分更易通过细胞膜。黄酮类和蒽醌类相对分子质量均<500,可高效通过被动扩散吸收,对应实验中其 K_a 值普遍较高;甘草酸相对分子质量远超500,被动扩散能力弱,需依赖肠道特定载体如有机阴离子转运体,但载体数量有限,导致其 P_{eff} 值最低,且高浓度时易出现载体饱和,吸收效率下降更

著,完美契合“相对分子质量过大→依赖载体→易饱和”的机制。

黄芩苷、甘草酸、芦荟大黄素、汉黄芩苷、大黄素、大黄酚这6种成分在十二指肠、空肠、回肠的吸收率显著高于结肠,是肠道解剖结构、生理功能、转运蛋白分布及成分自身性质等多因素共同作用的结果:小肠前段黏膜布满绒毛和微绒毛,拥有巨大吸收表面积,且上皮细胞连接疏松、细胞膜流动性强,能分泌糖苷酶水解成分糖苷键以提升其跨膜能力^[30];且小肠前段接收胰液、胆汁后形成的中性至弱碱性环境,可促进成分溶解,分节运动与蠕动也能增加成分与肠黏膜的有效接触,而结肠黏膜光滑、绒毛退化、吸收面积狭小,上皮细胞连接紧密、相关转运蛋白表达量极低,且内容物水分少、黏度大、pH偏酸性导致成分扩散与溶解受限^[31],结肠内丰富的肠道菌群易代谢转化成分、增厚的黏液层会阻碍成分穿透,最终使得它们在小肠前段的吸收率远高于结肠。

药物成分的吸收情况直接决定了药效作用的发挥,因此对药物成分肠道转运机制的探究至关重要。Caco-2细胞实验与大鼠在体单向肠灌流实验2种实验模型的结合能更全面直接地反映金振口服液在体内外的吸收特性,也更好地保证了实验结果的准确性。后续计划加设转运体抑制剂组,同时比较不同pH下成分的渗透系数与吸收特性,探究金振口服液在不同条件下的吸收情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李美瑶,杨婉婷,高燕,等.基于系统药理学和转录组学探讨金振口服液改善下呼吸道感染相关炎症及免疫紊乱的作用机制[J].中草药,2025,56(12):4289-4305.
- [2] 樊钦华,杜雅薇,谢雁鸣,等.金振口服液对支气管炎豚鼠气道炎症和咳嗽的影响[J].吉林中医药,2024,44(6):704-709.
- [3] 白洁,张新庄,刘恣璇,等.金振口服液抑制小鼠流感病毒性肺炎的药效及机制研究[J].现代药物与临床,2023,38(3):499-504.
- [4] 董佳裕,刘鑫,苏真真,等.金振口服液治疗支气管哮喘的药效作用和分子机制[J].药物评价研究,2024,47(7):1486-1501.
- [5] Guo J Y, Wang D M, Wang M J, et al. Systematically characterize the substance basis of Jinzhen Oral Liquid and their pharmacological mechanism using UPLC-Q-TOF/MS combined with network pharmacology analysis [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(3): 793-804.
- [6] Wen Y Q, Wang Y Z, Zhao C X, et al. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9317.
- [7] 苟缙,田乙岚,杨丁雨,等.黄芩汤中黄芩苷的大鼠在体肠吸收特性研究[J].现代药物与临床,2020,35(3):438-441.
- [8] Cao Y J, Pu Z J, Tang Y P, et al. Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb [J]. *Chin Med*, 2017, 12: 36.
- [9] 郑海新,李婷,殷宏艳,等.甘草酸药理作用及其作为药物载体的应用研究进展[J].神经药理学报,2025,15(1):43-48.
- [10] Li Y L, Qin S Y, Li Q, et al. Jinzhen Oral Liquid alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154744.
- [11] 高惠静,王鑫,李玉玲,等.基于在体单向肠灌流模型探究去氢骆驼蓬碱衍生物 HM-Y-A 的肠吸收特性[J].中南药学,2023,21(3):607-611.
- [12] Xiang D, Fan L, Hou X L, et al. Uptake and transport mechanism of dihydromyricetin across human intestinal caco-2 cells [J]. *J Food Sci*, 2018, 83(7): 1941-1947.
- [13] 李秀.基于Caco-2细胞的大黄-甘草药对活性成分在线筛选及其肠吸收过程研究[D].镇江:江苏大学,2022.
- [14] 肖翰.不同分子量透明质酸在Caco-2细胞单层模型中的转运机制研究[D].济南:山东大学,2023.
- [15] 黄静,肖红琴,李莹,等.红禾麻提取物在Caco-2细胞模型中的摄取转运研究[J].中国中药杂志,2022,47(20):5617-5626.
- [16] 彭紫薇,黄嘉怡,李花花,等.基于在体单向肠灌流法探究滑膜炎颗粒的肠吸收特性[J].药物评价研究,2024,47(10):2343-2350.
- [17] Sandy Pang K. Modeling of intestinal drug absorption: Roles of transporters and metabolic enzymes (for the Gillette review series) [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(12): 1507-1519.
- [18] Chen X L, Gao X, Cao L, et al. The tissue distribution of Jinzhen Oral Liquid in healthy and influenza mice [J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(5): e5605.
- [19] 高霞,王善丽,王佳佳,等.金振口服液的2种成分在大鼠体内的药动学[J].中国新药杂志,2023,32(5):522-530.
- [20] 吴文娟,曾妮,王硕莹,等.黄芩苷对支原体肺炎小鼠TLR4/NF- κ B信号通路的抗炎及肺功能保护作用[J].中华医院感染学杂志,2023,33(23):3521-3526.
- [21] Zhu Z W, Guo Y N, Li X P, et al. Glycyrrhizic acid attenuates balloon-induced vascular injury through

- inactivation of RAGE signaling pathways [J]. *Cardiovasc Innov Appl*, 2020, 4(4): 239-249.
- [22] Ge J L, Yang H H, Yu N N, *et al.* Wogonin alleviates sepsis-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization through the SIRT1-FOXO1 pathways [J]. *Tissue Cell*, 2024, 88: 102400.
- [23] Ying X D, Wei G, An H. Sodium butyrate relieves lung ischemia-reperfusion injury by inhibiting NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(1): 413-422.
- [24] 李娜, 张岚, 秦岩, 等. 大黄素通过调节 JAK2/STAT3 信号通路减轻卒中相关性肺炎大鼠肺损伤 [J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(1): 191-197.
- [25] Mei H X, Tao Y, Zhang T H, *et al.* Emodin alleviates LPS-induced inflammatory response in lung injury rat by affecting the function of granulocytes [J]. *J Inflamm*, 2020, 17: 26.
- [26] 高坤, 孙进, 何仲贵. Caco-2 细胞模型在口服药物吸收研究中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(6): 469-474.
- [27] 蒋学华, 贾运涛, 袁媛, 等. Caco-2 细胞模型在口服药物吸收过程研究中的应用 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(5): 325-327.
- [28] Zakeri-Milani P, Valizadeh H, Tajerzadeh H, *et al.* Predicting human intestinal permeability using single-pass intestinal perfusion in rat [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(3): 368-379.
- [29] Lozoya-Agullo I, Zur M, Fine-Shamir N, *et al.* Investigating drug absorption from the colon: Single-pass vs. *in situ* rat large-intestinal perfusion [J]. *Int J Pharm*, 2017, 527(1/2): 135-141.
- [30] Miyake M, Kondo S, Koga T, *et al.* Evaluation of intestinal metabolism and absorption using the chamber system equipped with intestinal tissue from rats and dogs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 122: 49-53.
- [31] Lozoya-Agullo I, González-Álvarez I, González-Álvarez M, *et al.* *In situ* perfusion model in rat colon for drug absorption studies: Comparison with small intestine and Caco-2 cell model [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(9): 3136-3145.

[责任编辑 李亚楠]