

- met Sci, 2004, 55(3):253.
- [19] Paolino D, Lucania G, Mardente D, *et al.* Ethosomes for skin delivery of ammonium glycyrrhizinate: *In vitro* percutaneous permeation through human skin and *in vivo* [J]. J Control Release, 2005, 106(8):99.
- [20] Godin B, Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier [J]. J Control Release, 2004, 94(2):365.
- [21] Dayan N, Touitou E. Carriers for skin delivery of trihexyphenidyl HCl: ethosomes vs liposomes [J]. Biomaterials, 2000, 21(18):1879.
- [22] 饶跃峰, 郇 锋, 梁文权. 非那留胺醇质体的体外经皮渗透研究 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(12):923.
- [23] 杨艳红, 郝永梅, 赵凤林, 等. 非离子表面活性剂囊泡封装药物头抱唑啉钠的研究 [J]. 化学通报, 2002, 65(7):467.
- [24] Alsarra, Ibrahim A, Bosela AA, *et al.* Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2005, 59(3):485.
- [25] Honeywell-Nguyen PL, Frederik PM, Bomans PH, *et al.* Transdermal delivery of pergolide from surfactant-based elastic and rigid vesicles: characterization and *in vitro* transport studies [J]. Pharm Res, 2002, 19(7):991.
- [26] Song YK, Kim CK. Topical delivery of low-molecular-weight heparin with surface-charged flexible liposome [J]. Biomaterials, 2006, 27(2):271.
- [27] Aggarwal D, Garg A, Kanr IP. Development of a topical niosomal preparation of acetazolamide: preparation and evaluation [J]. Pharm Pharmacol, 2004, 56(12):1509.
- [28] Jain S, Vyas SP. Mannosylated niosomes as carrier adjuvant system for topical immunization [J]. Pharm Pharmacol, 2005, 57(9):1177.
- [29] Vyas SP, Singh RP, Jain S Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) for non-invasive topical genetic immunization against hepatitis B [J]. Int J Pharm, 2005, 296(1-2):80.

收稿日期:2005-12-28

药代动力学研究在新药研发中的应用

江力宣¹, 闫海英², 阳盛洪³, 邱旭民¹ (1. 中国人民解放军第188医院, 广东 潮州 521000; 2. 中国人民解放军第474医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 中国人民解放军第18医院, 新疆 叶城 844900)

摘要 本文综述了药代动力学研究的内容、临床前药代动力学试验, 组合给药的药代动力学研究, ADME 过程的体外预测方法等方面的研究进展和应用实例, 强调了药代动力学研究在新药研发中的意义和发展方向。

关键词 药代动力学; 新药

中图分类号: R969.1

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2006)05-0324-05

新药研发是一个快速发展的领域, 随着组合化学等高技术和天然药物分离制备技术的发展, 加快了候选药物的出现。在这些候选药物中, 不仅需要对其药效学进行评价, 药物代谢和动力学性质也是非常重要的新药筛选指标。理想的药物需要具有持久的药物作用时间和良好的生物利用度。每年都会有大量的候选药物因为其药代动力学参数和代谢特征不佳而被淘汰。因此, 在新药的设计、筛选过程中应该考虑候选药物可能出现的代谢特征以及药代参数特点, 以获得更为有效的药物^[1]。

体内药物动力学和代谢研究在新药的研发过程中是相当重要的, 需要申报临床研究的药物都需要进行临床前药代动力学研究^[2]。除了传统的动物试验以外, 目前一些体外实验技术也在新药研发筛选过程中应用, 包括组合给药技术, 代谢预测模型以及体外肝代谢研究等^[3-5], 这些技术的应用将使对

于药物代谢及动力学的筛选变得简便, 几种技术的互补将大大加快新药研发的进程。

全国科学技术名词审定委员会 1999 年公布的药学术语“pharmacokinetics” 定名为“药动学”, 而“药物代谢动力学”与“药代动力学”为不推荐用名。本文综述的是药物动力学及代谢的应用, 故采用“药代动力学”(pharmacokinetics and metabolism) 表达以上意思^[6]。

1 药代动力学研究的内容^[6]

药代动力学是应用动力学原理与数学处理方法, 定量描述药物在体内的动态变化规律, 研究通过各种途径进入人体的药物, 其吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion), 即 ADME 过程, 并且探讨药物在体内发生的代谢或者生物转化途径, 进一步确证代谢产物的结构, 研究代谢产物的药效或者毒性, 使其结果为新药的定向合成、结构改造和筛选服务。

描述药物体内过程的药动学参数主要有以下几

作者简介: 江力宣, 男 (1980-), 药师, 理学学士, Tel: (0768) 2869040. E-mail: jlx8042@163.com.

个,速率常数(rate constant),包括吸收速率常数(k_a)、总消除速率常数(k)以及尿药排泄速率常数(k_e)等;生物半衰期(biological half life, $t_{1/2}$),表征药物在体内的量或者血药浓度消除一半所需的时间,是衡量一种药物从体内消除快慢的指标;表观分布容积(apparent volume of distribution, AUC),是体内药量与血药浓度间相互关系的一个比例常数,是药物的特征参数,对于一个具体的药物来说,其值大小能够表示出该药的分布特性;清除率(clearance),指单位时间从体内消除的含药血浆体积或单位时间从体内消除的药物表观分布容积,常用Cl,又称体内总清除率表示。

2 药代动力学研究方法

2.1 临床前药代动力学试验^[7,8] 临床前药代动力学研究的目的是揭示新药在动物体内的动态变化规律,阐明药物吸收、分布、代谢和排泄等过程的药代动力学特征,并根据数学模型提供重要的药代动力学参数,初步判断是否具有进一步开发研究的必要,参与先导化合物的初步筛选,为药理学、毒理学、药效学、临床试验和临床合理用药提供参考资料。

临床前药代试验在新药筛选过程中通常选用啮齿类动物大鼠或者小鼠作为试验对象,这与药效试验及毒性试验的动物相同,可以很好的反映药物有效时的体内特点。另外由于啮齿类动物体积小,适于抓取,可以方便进行血管内外的给药,并且给药后动物自由活动,符合药物使用的真实情况^[9]。最新的样品前处理技术以及色谱分析技术的发展,使得对体液样品的需求减少。可以通过大鼠眼眶后静脉丛或者尾静脉取血0.4mL进行血药浓度分析。该种取样方法,损伤小,取样迅速,在同一动物个体上可以进行完整的药代动力学试验。有人^[10]采用高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)方法测定助睡眠新药LASSBio-581在大鼠体内的药代动力学参数,采用3只雄性大鼠,得到良好结果,为进一步的临床前实验做准备。有人^[11]研究了吡格列酮在大鼠体内药代动力学的性别差异,发现其在雌性大鼠体内的血药浓度及代谢物浓度均高于雄性大鼠。还有人采用药代动力学-药效学大鼠模型^[12],研究抗肿瘤新药CHS-828的时间依赖性,药代动力学的结果显示该效应是与给药剂量有关,多剂量给药优于单剂量给药。Clarie等人^[13]设计了一种大鼠药代动力学模型,从隐静脉给药同时从尾静脉取血进行分析,并且比较了连续取样0.3和0.4mL后血液成分的变化,结果显示24h之内连续取血对血液成分影响不大,该模型适合对大量的候选药物进行

静脉给药的药代动力学筛选。

另外,大鼠或小鼠也用来进行组织分布和排泄的研究,按照选定的给药剂量和给药途径给药。在组织分布研究中,给药后分别在吸收相、分布相和消除相各选一个时间点取样测定。每个时间点至少应有5只动物的数据,通过对动物组织内的药物浓度的测定,了解药物在体内分布的主要器官,特别是效应器官和毒性靶器官的分布特征。在排泄研究中,将动物置于代谢笼内,分离尿液和粪便,一定时间收集样品进行测定。胆汁排泄试验时,一般在麻醉状态下对大鼠进行胆管插管引流,动物清醒后给药,分段收集胆汁进行测定。Salomon等^[14]给予回肠造口术和插胆管的大鼠³H-标记的表儿茶酸和¹⁴C标记的斛皮素,通过测定体液、排泄和组织样品的放射性同位素活性来确定其药代动力学特征。William等^[15]采用全身放射自显影技术测定¹⁴C标记的苏拉明的组织分布,可以在同一只大鼠个体获得完整时间的组织分布结果,更符合真实情况。Gonzalez等^[16]研究了抗肿瘤新药MEN10755在裸鼠体内正常组织和肿瘤组织的分布并结合诱导细胞凋亡的在体药效实验,得到结果显示该药对于裸鼠具有高累积剂量的耐受性,优于同类药物。

从大量的尿液中也可以对代谢产物进行制备,结构鉴定。董庆光等人^[17]将给药后的兔尿样冻干后甲醇复溶富集,然后通过制备液相获得纯度高量大的新抗炎镇痛剂SFZ-47的代谢产物,并对其进行了结构鉴定。车庆明等^[18]采用大孔树脂和葡聚糖凝胶柱对尿液中的黄芩苷代谢产物进行富集纯化,用HPLC和液相色谱串联质谱(Liquid Chromatography with tandem mass spectrometric, LC/MS/MS)对其进行结构确证。Yorishige等人^[19]采用高分辨质谱和二维核磁共振研究大鼠尿液中的甲基硫脲代谢物,进行了结构确证并且发现具有抗焦虑的活性。

采用大鼠等啮齿类动物进行药代试验,不仅与药效研究的试验动物相符,给药取样操作方便,而且可以真实的反应映药物进入体内以后的ADME过程,所得到的药代参数也更为真实有效。

2.2 组合给药的药代动力学研究^[3] 体内药代动力学在新药研究中相当重要,可以通过口服或注射给药后的药代动力学研究获得一些非常重要的药代参数。但体内药代动力学的筛选比较费时,而且样品和试验动物的消耗量也很大,研究经费很高。因此,Berman等^[20]提出了一种新的给药方法,即盒式给药法(cassette dosing),又称为组合给药技术,即给动物同时服用几种药物,按常规取样时间取血,运用

HPLC 联用技术进行样品处理分析。

组合给药需要考虑每组实验所包含的药物怎样组合,对于该组药物的给药和检测最为合适。在给药方面^[21],要求将相同或者相似理化性质的药物放在一组,以方便该组药物的溶解及给药,同时降低 HPLC 条件的摸索难度。在分析检测方面,由于需要对血样进行质谱分析,所以分子量相同或者可能产生相同分子量碎片的化合物不宜放在一组,不同电离模式的化合物也不宜放在一组。另外在候选药物组中加入一个已知药代参数的化合物,利用其来检测组内其它化合物的药动学行为是否正常。

Lee 等人^[22]采用组合给药技术筛选通过组合化学得到的 3 种抗结核的乙胺丁醇类似物,用 LC/MS/MS 技术测定小鼠血浆中的化合物浓度,得到其相应的药代参数。Rajanikanth^[23]等人采用 HPLC 荧光检测技术测定组合给药后 3 种类似合成的化合物的浓度,发现其中 C2 具有良好的药代参数特征。组合给药需要对多组分样品进行分析,为了快速测定血浆样品中的化合物,人们开始采用自动前处理技术例如自动固相萃取技术^[24]或者是柱切换技术^[25,26],这些方法对于样品中的药物萃取效率相似,减少样品前处理消耗的时间,可以在线处理样品^[27]。

但是在组合给药时,不可避免的会发生药物的相互作用,例如吸收和清除途径的相互促进或竞争,血浆蛋白的竞争结合,对酶的激活或者抑制以及药理活性的增加或者毒性反应出现等。因此需要通过降低给药量,避免可能出现的组内药酶抑制或加入参照化合物,将这种相互作用降至最低。组合给药由于相互作用的存在,只能使药代参数优于单独给药,所以在药物粗选中不会漏选,进一步的筛选会剔除误选化合物^[28]。

2.3 ADME 过程的体外预测方法 面对大量的化合物,除了对其进行体内药代动力学研究以外,更多的药物在设计之初就对其进行体外预测,利用药物的理化性质的常数和体外渗透、代谢等实验预测化合物的药代参数,为进一步的结构改造和体内实验提供数据参考,粗筛待选化合物。

2.3.1 吸收模型预测 许多化合物虽然在体内有较好的活性,但是缺乏合适的吸收性能而无法进入临床,因此对药物通过体内各种生物膜和屏障的预测可以减少复杂的实验,用较为简单的参数进行描述。

药物在正辛醇和水中的分配系数(lgP)是预测药物吸收性能的主要参数,除此以外还和药物的分子大小以及形成氢键的能力有关。对于口服药物的小肠

吸收预测主要有数学模型^[29]和细胞模型^[30]两种。

由于细胞膜的类脂性质,只有透过类脂膜,药物才能被细胞吸收进入血液循环。 lgP 反映的是药物真实的脂水分配系数,表观分配系数(lgD)是一种 pH 依赖性的分配系数,一般用正辛醇与缓冲液中的分配系数表示。有人^[31]对 14 种结构不同的化合物的 lgD 与 Caco-2 细胞单分子膜的表观渗透率进行比较,得到结果显示 lgD 越低,其吸收越差;当其值大于 1 时,则有良好的吸收。但也有人^[32]认为单纯使用 lgD 值进行预测可能会夸大药物的渗透性。目前有人采用模拟生物膜色谱预测药物的小肠吸收,根据化合物在色谱上保留行为的不同判断药物在体内可能的吸收情况。毛希琴^[33]等人采用涂敷磷脂的硅胶为固定相,测定了 6 种药物在 3 个 pH 值下的保留情况,与肠吸收拟合的相关性大于有机溶剂-水系统模型。Beigi 等^[34]利用色谱技术将各种磷脂成分制成的脂质体分散于硅胶颗粒,填充到色谱柱中,分别测定了 12 种化合物的容量因子,结果表明与它们的吸收分数具有良好的相关性。

细胞模型预测主要采用的是一种结肠癌细胞 (Caco-2)^[35],其结构和生理生化作用类似人体小肠上皮细胞,具有各种体内代谢酶及主动转运的载体,因此药物在 Caco-2 细胞的渗透性与药物在小肠上皮细胞的吸收具有很好的相关性。有人^[36]利用该细胞模型快速测定了一系列用于减肥的 1,5-苯二氮䓬类化合物的表观渗透系数($Papp$),发现其透膜吸收是被动扩散过程,并且得到了相关参数的方程。Ginski 等人^[37]研究建立了药物溶解和 Caco-2 细胞体系预测药物溶解和吸收的关系,并成功的预测出药物吡罗昔康的溶解限速过程与药物吸收限速过程的一致性。Caco-2 细胞模型还可以用来对药物吸收过程中的相互作用进行预测,这些与药物吸收相互作用有关的酶类,转运营体以及 P-糖蛋白,同样存在于 Caco-2 细胞中。有人^[38]研究了 P-糖蛋白泵抑制剂环孢菌素 A 或者维拉帕米在与 atorvastatin 共同口服吸收时的生物利用度较单独服用时增加约 60%。但是需要注意 Caco-2 细胞内酶活性与 P-糖蛋白表达不同对结果的影响。

2.3.2 体外代谢研究^[5] 体外代谢研究主要有组织匀浆温孵法、肝细胞温孵法、在位肠肝灌流法、肝切片法以及微生物发酵法等^[39]。目前较为常用的是肝匀浆温孵法,包括肝去线粒体上清液温孵法和肝微粒体温孵法。用体外微粒体反应系统进行药物代谢研究,容易控制,操作简便,代谢产率较高且体系相对比较纯净,短时间内可以得到大量的代谢产物,便于对代谢物进行分离纯化和结构鉴定,以确定

药物可能的代谢途径。

细胞色素 P450 酶系有许多亚型^[40,41],不同亚型催化的底物不同,根据化合物的结构判断催化其反应的亚型后,选择特异性的诱导剂诱导大鼠肝微粒体酶的活性,而后制备得到肝微粒体酶,加入药物和辅助因子还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)再生系统进行体外代谢实验,适合 I 相代谢反应研究。有人^[42]建立了一种在线 P450 酶促生物反应器,该法通过泵以 400 μ L/min 的流速将各反应成分泵到反应池中,再以停泵的时间为反应时间,反应结束后再通过自动固相萃取装置联用 HPLC 进行产物检测,该法可以对大量化合物进行自动的代谢检测,得到候选药物的代谢特征。

可以根据体外酶促反应预测体内药物动力学^[43],其中体内内在清除率(Clint)的体外相关性可由每一代谢途径的 V_{max}/K_m 比值给出,用以说明或比较该途径代谢对药物体内不同途径清除的相对贡献。 V_{max} 表示最大的酶促反应速率,是代谢酶催化某种反应时的最大效能,可反映药物酶促反应的内在效应特征。 K_m ,米氏常数表示理论上能使 50% 的代谢酶形成底物-酶复合物的底物浓度,是药物酶促反应的强度指标。

对于一些中药如人参皂苷、淫羊藿苷等进入体内后发生肠道菌群的代谢,代谢产物是吸收入血发生药理作用的活性成分^[44]。因此常用肠道菌群体外代谢实验进行药物代谢研究,主要采用的是粪便温孵法和离体消化道内容物温孵法^[45]。王毅等人^[46]研究肠道菌群对人参皂苷 Rg1 的代谢转化作用的研究,用薄层色谱法检查代谢结果,ESI-MS 推断代谢物的结构。

3 结语

将药代动力学研究的 ADME 过程放在新药筛选和发现阶段进行研究,对候选药物进行 ADME 的综合评价,预测和完善化合物的最佳结构,已经成为新药研究中的一个非常重要的内容。良好的药动学参数和代谢特征是具有发展前景的先导化合物所必备的。面对大量组合化学技术产生的大量化合物和传统制备分离技术得到的天然产物中的成分,需要采用快速、简便并且结果可靠的体内外实验方法和技术进行筛选以供进一步的结构优化。将体外模型预测和组合给药相结合,对化合物进行粗筛,通过对得到的数据进行分析确定进一步的实验方法,采用体内外代谢技术研究其代谢特征,并对相似结构的化合物进行代谢预测等。因此,药代动力学实验研究结合最新的色谱分析技术和计算机技术形成的新

的药物代谢和动力学研究体系,将会为创新药物的优化结构和设计提供新的思路。

参考文献:

- [1] 杨秀伟,杨晓达,蒲小平,等. 创新药物研究中的吸收、分布、代谢、排泄/毒性(ADME/Tox.)平台建设[J]. 北京大学学报(医学版),2004,36(1):5.
- [2] 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则[S]. 国家食品药品监督管理局,2005.
- [3] 姜云云,范国荣,刘皋林. 组合给药在药代动力学高通量筛选中的应用[J]. 国外医学药学分册,2005,32(1):38.
- [4] Chad LS, Adriaan C, Kjell J, et al. Integrated oral bioavailability projection using in vitro screening data as a selection tool in drug discovery[J]. Inter J Pharm, 2004,269:241.
- [5] 安登魁. 现代药物分析选论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:575.
- [6] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:155.
- [7] 于波涛,刘文胜,蒋学华. 大鼠体内快速药代动力学方法筛选潜在化合物[J]. 国外医学药学分册,2001,28(3):152.
- [8] 袁伯俊. 新药评价基础与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:79.
- [9] 郝光荣. 实验动物学[M]. 上海:第二军医大学出版社,1999:113.
- [10] Tasso L, Neves G, Menegatti R, et al. Validated HPLC method for determination of LASSBio-581, a new heterocyclic N-phenylpiperazine derivative, in rat plasma[J]. J Pharm Biomed Anal. 2003,33(5):1127.
- [11] Fujita Y, Yamada Y, Kusama M, et al. Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats[J]. Comp Biochem Physiol Part C. 2003,136(1):85.
- [12] Lena EF, Saadia BH, Elin L, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the schedule-dependent effect of the anti-cancer agent CHS 828 in a rat hollow fibre model[J]. Eur J Pharma Sci. 2005,25:163.
- [13] Claire M, Koen W, Marc H, et al. New model for intravenous drug administration and blood sampling in the awake rat, designed to increase quality and throughput for in vivo pharmacokinetic analysis[J]. J Pharm Toxic Method, 2005,52(2):293.
- [14] Salomon L, Abrahamse WJK, Johan MM, et al. Absorption, distribution, and secretion of epicatechin and quercetin in the rat[J]. Nutrition Res, 2005,25(3):305.
- [15] William PM, Peter DD, Chetan L, et al. Distribution of [¹⁴C] suramin in tissues of male rats following a single intravenous dose[J]. Life Sci. 2000,67(15):1847.
- [16] Gonzalez PO, Polizzi D, De CM, et al. Tissue distribution, anti-tumour activity and in vivo apoptosis induction by MEN10755 in nude mice[J]. Eur J Cancer. 2001,37(3):431.
- [17] 董庆光,顾景凯,钟大放,等. 新抗炎镇痛剂 SFZ-47 在家兔体内主要代谢产物的分离与鉴定[J]. 药学学报,2002,37(2):141.
- [18] 车庆明,黄新立,李艳梅,等. 黄芩苷的药物代谢产物研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(11):768.

(下转第 288 页)

星漱口水不仅可用于口腔牙龈炎和牙周炎等的临床辅助治疗,还可以作为口腔创口清创处理的药物,可以推广应用。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范[S]. 天津:天津科技翻译出版公司,1989:85.
- [2] 杜晴华. 氧氟沙星滴眼液制备方法的改进[J]. 华东医药通讯,1998,9(5):33.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政局. 中国医院制剂规范(西药制剂)[S]. 第2版. 北京:中国医药科技出版社,1994:243
- [4] 庞貽慧、鲁纯素. 药物稳定性预测方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1984:76.
- [5] 中国药典2005版. 二部[S]. 2005:605
- [6] 李秀芹、孙永旭、陆丛笑. 氧氟沙星的临床评价[J]. 中国药学杂志,1996,31(9):558.
- (上接第263页)
- [19] Yorishige I, Atsuko N, Takafumi I, *et al.* A novel methylthio metabolite of s-triazolo[3,4-a]phthalazine, a lead compound for the development of antianxiety drugs, in rats[J]. *Life Sci.* 2003,74(1):29.
- [20] Berman J, Halm K, Adkison K, *et al.* Simultaneous pharmacokinetics screening of a mixture of compounds in the dog using API LC/MS/MS analysis for increased throughput[J]. *J Med Chem*, 1997,40(6):827.
- [21] Frick LW, Adkison KK, Wells-Knecht KJ, *et al.* Cassette dosing: rapid in vivo assessment of pharmacokinetics[J]. *Pharm Sci Technol Today*, 1998,1(1):12.
- [22] Lee J, Joseph ET, Patricia EN. *et al.* Simultaneous estimation of pharmacokinetic properties in mice of three anti-tubercular ethambutol analogs obtained from combinatorial lead optimization[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2005,37(4):793.
- [23] Rajanikanth M, Gupta RC. LC fluorescence method for multiple synthetic compounds to rapidly create in vivo pharmacokinetic database utilizing 'N-in-One' dosing[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2001,26(4):519.
- [24] Tong XS, Wang JY, Zheng S, *et al.* High-throughput pharmacokinetics screen of VLA-4 antagonists by LC/MS/MS coupled with automated solid-phase extraction sample preparation[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2004,35(5):867.
- [25] Ohkawa T, Ishida Y, Kanaoka E, *et al.* A new generic column switching system for quantitation in cassette dosing using LC/MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal.* 2003,31(6):1089.
- [26] Mallis LM, Sarkahian AB, Harris HA, *et al.* Determination of rat oral bioavailability of soy-derived phytoestrogens using an automated on-column extraction procedure and electrospray tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B.* 2003,796(1):71.
- [27] Huang R, Qian M, Chen S, *et al.* Effective strategies for the development of specific, sensitive and rapid multiple-component assays for cassette dosing pharmacokinetic screening[J]. *Inter J Mass Spectrom.* 2004,238(2):131.
- [28] Manitsitkul P, White RE. Whatever happened to cassette-dosing pharmacokinetics[J]. *Drug Discov Today*, 2004,15(9):652.
- [29] 傅旭春, 梁文权. 预测药物吸收的数学模型[J]. 中国药学杂志. 2002,37(9):650.
- [30] 胡晓渝, 姚彤炜, 曾 苏. Caco-2 细胞系及其在药物吸收、代谢中的应用[J]. 中国现代应用药学杂志. 2002,19(2):88.
- [31] Kramer SD. Absorption prediction from physicochemical parameters[J]. *Pharm Sci Technol Today.* 1999,9(2):373.
- [32] Camerisch G, Folkers G, Van de Waterbeeme H. Shape of membrane permeability-lipophilicity curves: extension of theoretical models with an aqueous pore pathway[J]. *Eur J Pharm Sci*, 1998,6(4):35.
- [33] 毛希琴, 邹汉法, 罗权舟, 等. 模拟生物膜色谱用于预测药物的小肠吸收[J]. 分析化学. 2001,29(10):1135.
- [34] Beigi F, Gottschalk I, Lagerquist H, *et al.* Immobilized liposome and biomembrance partitioning chromatography of drugs for prediction of drug transport[J]. *Int J Pharm*, 1998,164(1-2):129.
- [35] Allen RH, Robert AC, Philip SB. Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa[J]. *Pharm Res.* 1990,7(9):902.
- [36] Gan LL, Dhiren RT. Application of the Caco-2 model in the design and development of orally active drugs: elucidation of biochemical and physical barriers posed by the intestinal epithelium[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1997,23(1):77.
- [37] Mack JG, James EP. Prediction of dissolution-absorption relation from a dissolution/Caco-2 system[J]. *Inter J Pharm.* 1999,177(2):117.
- [38] Wu XC, Whitfield LR, Stewart BH. Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contribution of p-Glycoprotein and the proton monocarboxylic acid co-transporter[J]. *Pharm Res*, 2000,17(2):209.
- [39] 安登魁. 现代药物分析选论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:622.
- [40] 赵春梅, 宓穗卿. 肝微粒体细胞色素 P450 研究概况[J]. 中药新药与临床药理. 2002,13(5):334.
- [41] 曾 苏. 药物代谢学[M]. 浙江:浙江大学出版社,2004:80.
- [42] Liempd SM, Kool J, Reinen J, *et al.* Development and validation of a microsomal online cytochrome P450 bioreactor coupled to solid-phase extraction and reversed-phase liquid chromatography[J]. *J Chromatogr A.* 2005,1075(1-2):205.
- [43] 胡晋红. 临床药物检测与评价[M]. 上海:第二军医大学出版社,2003:50.
- [44] 左 风, 严梅桢, 周钟鸣. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展[J]. 中国中药杂志. 2002,27(8):568.
- [45] 阳长明, 侯世祥, 张志荣. 中药代谢化学研究新进展[J]. 中草药. 2000,31(9):641.
- [46] 王 毅, 刘铁汉, 王 巍. 肠内菌群对人参皂苷 Rg1 的代谢转化作用的研究[J]. 中国中药杂志. 2001,26(3):188.

收稿日期:2006-02-29

收稿日期:2006-01-30