

盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的吸收机制

谢社平¹, 谭晓婧^{2,3}, 毕开顺³, 张蕾², 廖琼峰^{2*}

(1. 永兴县人民医院药剂科, 湖南 永兴 423300;

2. 广州中医药大学中药分析教研室, 广州 510006; 3. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

[摘要] 目的: 研究盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的吸收机制。方法: 用 Caco-2 细胞单层模型研究盐酸巴马汀的双向转运, 并考察时间、药物浓度、抑制剂、pH 及温度对盐酸巴马汀吸收的影响。用高效液相色谱法检测药物浓度, 计算其表观渗透系数。结果: 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中, 从单层细胞层顶端到基底端的转运大于基底端到顶端的转运, 随时间和浓度的增加, 药物吸收呈饱和趋势, 且 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 抑制剂维拉帕米、pH 和温度对它的转运有影响。结论: 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的吸收主要是由载体介导的主动转运, 且该主动转运的载体位于 Caco-2 细胞单层的顶端。

[关键词] 盐酸巴马汀; Caco-2 细胞模型; 主动转运

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0209-05

Absorption Mechanism of Palmatine Chloride Across Caco-2 Cell Monolayer Mode

XIE She-ping¹, TAN Xiao-jing^{2,3}, BI Kai-shun³, ZHANG Lei², LIAO Qiong-feng^{2*}

(1. Pharmacy of Yongxing People Hospital, Yongxing 423300, China;

2. Department of Pharmaceutical Analysis, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006,

China; 3. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the absorption mechanism of palmatine chloride by using Caco-2 monolayer model. **Method:** A Caco-2 cell monolayer model was used to investigate the bi-directional transport of palmatine chloride. The effect of time, drug concentration, temperature, pH and inhibitors on the absorption of

[收稿日期] 20100621(003)

[第一作者] 谢社平, 学士, 主管药师, 从事临床药学与药剂学研究, Tel: 0735-5530176, E-mail: xiezy2074@ gahoo. com

[通讯作者] * 廖琼峰, 博士, 副教授, 从事中药药物代谢研究, E-mail: liaoqf2075@ yahoo. com

[7] Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure [J]. Intern Med, 2004, 43(1): 9.

[8] Bofa J J, Ronco P. Strategies to reverse fibrotic lesions of the kidney [J]. Presse Med, 2007, 10: 111.

[9] Chen L, Zhang J, Zhang Y, et al. Improvement of inflammatory responses associated with NF- κ B pathway in kidneys from diabetic rats [J]. Inflamm Res, 2008, 57(5): 199.

[10] Komiya T, Miura K, Tsulamoto J, et al. Possible involvement of nuclear factor-kappaB inhibition in the renal protective effect of oral adsorbent AST-120 in a rat

model of chronic renal failure [J]. Int J Mol Med, 2004, 13(1): 133.

[11] Oda T, Jung Y O, Kim H S, et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to ureteral obstruction [J]. Kidney Int, 2001, 60: 587.

[12] 朱越, 金红雨. 双环醇治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(6): 340.

[13] 王喜红. 百赛诺治疗慢性乙型肝炎早期肝硬化临床观察 [J]. 临床医药实践杂志, 2005, 14(1): 43.

[14] 赵冬梅, 孙韬, 李燕. 双环醇对大鼠肾脏缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. 药理学报, 2002, 37(6): 412.

[责任编辑 邹晓翠]

palmatine chloride was studied. Apparent permeability coefficient (P_{app}) of palmatine was calculated based on quantitation by HPLC. **Result:** Directional flux studies with palmatine chloride suggested transport with the permeability in the apical to basolateral direction higher than that in the basolateral to apical direction. Transport of palmatine chloride could be of saturation with time and concentration, and it was also effected by P-glycoprotein inhibitor, pH and temperature. **Conclusion:** The absorption of palmatine chloride in Caco-2 cell model was an active transportation mediated by transporter, which mainly located in the apical side of Caco-2 cell monolayer.

[Key words] palmatine chloride; Caco-2 cell model; active transport

盐酸巴马汀 (palmatine chloride) 系由毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎中提取得到的生物碱精制而成, 具有较强的抗菌作用, 其抗菌谱包括葡萄球菌、分枝杆菌和白色念珠菌等。动物试验研究表明盐酸巴马汀有促 ACTH 释放功能^[1], 故具有抗炎作用。目前已有多篇文献报道利用紫外分光光度法^[2]、胶束薄层扫描法^[3]、高效毛细管电泳法^[4]、高效液相色谱法^[5]对盐酸巴马汀进行含量测定。有关盐酸巴马汀的吸收转运研究尚未见报道。药物肠吸收的研究方法被广泛采用的有 3 种: 大鼠原位单次灌注法、外翻肠囊法和体外人结肠腺癌 (human colon carcinoma cell line, Caco-2) 细胞系^[6], 其中 Caco-2 细胞系更适合高通量筛选, 并已经成为一种预测药物在人体小肠吸收以及药物转运机制研究的标准体外筛选工具^[7]。本实验首次建立 Caco-2 细胞模型用于研究盐酸巴马汀在小肠中的转运机制, 探讨了时间、药物浓度、抑制剂、pH 和温度对细胞转运药物的影响, 通过 HPLC 测定转运前后的药物吸收情况以阐述盐酸巴马汀的吸收机制, 以期对含有盐酸巴马汀的中药复方吸收机制研究提供参考。

1 仪器与试剂

DMEM 高糖培养基购于 Gibco 公司; 胎牛血清 (FBS) 和非必需氨基酸 (NEAA) 购自美国 Hyclone 公司; L-谷氨酰胺 (L-glutamine) 购自 MBCHEM 公司; 0.25% 胰蛋白酶-0.02% EDTA 溶液、青霉素 (penicillin)-链霉素 (streptomycin) 溶液购自杭州吉诺生物工程公司; PBS 缓冲液和 Hank's 缓冲溶液 (Hank's balanced salt solution, HBSS) 自配; 碱性磷酸酶试剂盒为南京建成公司产品 (批号 20081025); 普萘洛尔 (批号 100783-200401)、盐酸巴马汀 (批号 110732-200907) 购自中国药品生物制品检定所。

T-25 培养瓶、96 孔普通培养板、12 孔 Transwell 培养板 (美国 Corning); IX51 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司); Millicell-ERS 跨膜电阻仪 (美国

Millipore 公司); CO-150 型 INNOVA CO₂ 培养箱 (美国 NBS 公司); SW-CJ-2F 双人双面超净工作台 (苏州净化设备有限公司); 飞鸽高速离心机 (上海安亭科学仪器厂); CU-600 电热恒温水槽 (上海齐欣科学仪器有限公司); Waters 515 高效液相色谱仪、2487 单波长紫外检测器 (Waters 公司)。

Caco-2 细胞株购自中国科学院上海生科院细胞资源中心 (原代来源于 ATCC: American type culture collection)。实验所用的细胞代数为 20~40 代。

2 方法与结果

2.1 细胞培养 应用 DMEM 培养液 (包括 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸、1% 丙酮酸钠、1% 谷氨酰胺和 1% 青链霉素)。细胞培养在 25 cm² 卡氏培养瓶, 置于 37℃ 培养箱中, 通入 5% CO₂, 相对湿度 90%。隔天换液, 每 5 d 按 1:3 的比例传代。按照 1×10^5 个/cm² 的细胞密度接种到 Transwell 培养板上, 用于细胞转运实验。接种后隔天换液, 培养至 21 d, 用电镜观察, 以普萘洛尔通透量以及碱性磷酸酶和电阻值^[8]作指标进行了鉴别, 结果表明本实验室的 Caco-2 单层细胞在培养条件下具有微绒毛、紧密连接, 普萘洛尔的渗透系数 $> 10^{-5}$ cm·s⁻¹ 以及碱性磷酸酶定位于绒毛膜面, 电阻值大于 500 Ω·cm², 可以作为小肠药物转运过程的研究模型。

2.2 溶液配制

2.2.1 PBS 缓冲溶液的配制 NaCl 8.0 g, KCl 0.2 g, NaHPO₄·H₂O 1.56 g, KH₂PO₄ 0.2 g, 加纯化水至 1 000 mL, 调节 pH 7.4, 高压灭菌。

2.2.2 HBSS 缓冲溶液的配制 NaCl 8.0 g, KCl 0.4 g, NaHPO₄·12H₂O 0.134 g, KH₂PO₄ 0.06 g, 葡萄糖 1.0 g, 加纯化水至 1 000 mL, 调节 pH 7.4, 过滤灭菌。

2.2.3 盐酸巴马汀溶液的配制 精密称取盐酸巴马汀对照品适量, 用空白 HBSS 溶液制成浓度分别为 50, 100, 200 μmol·L⁻¹ 的盐酸巴马汀溶液。

2.2.4 MTT 溶液 称取 25 mg MTT,溶于 5.0 mL PBS 中,搅拌溶解后,0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,分装后 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光保存,1 周内使用。

2.3 分析方法 色谱柱为 Phenomenex C_{18} (4.6 mm \times 250 mm, 5 μm);流动相乙腈-0.3% 磷酸水 (51:49, 含十二烷基磺酸钠 1.7 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$);流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;检测波长 345 nm;柱温室温;进样量 20 μL 。

表观渗透系数 (P_{app}) 的计算:

$$P_{\text{app}} = (dQ/dt) / (A \times C_0)$$

其中 dQ/dt 为单位时间药物转运量 ($\mu\text{mol}\cdot\text{s}^{-1}$), A 为转运膜的面积,此时 A 为 1.12 cm^2 ; C_0 为盐酸巴马汀的初始浓度 ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), P_{app} 值越大,通透率越高。用 t 检验对 2 组数据进行比较处理,均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2.4 MTT 法检测盐酸巴马汀对 Caco-2 细胞的抑制作用 本试验取对数生长期 Caco-2 细胞,调整细胞密度至 1×10^5 个/ cm^2 ,每孔加 200 μL 细胞悬液接种于 96 孔培养板,培养 24 h 后换液,实验组加入含盐酸巴马汀药物浓度分别为 5, 25, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的培养液,对照组 (有细胞,不加药) 以及空白组 (无细胞,不加药) 只加培养液,每组设 5 个复孔,继续培养 24 h 后每孔加入 5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MTT 20 μL ,再培养 4 h 后吸弃孔内培养液,每孔加 150 μL DMSO 溶液,将 96 孔板置于双层空气恒温振荡器中,以转速为 50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 振荡 10 min,使结晶物 Formazan 充分溶解,在酶标仪上选择波长 570 nm 处,空白孔调零,测定各孔吸光度 (A)。计算细胞存活率 = $(A_{\text{实验组}} - A_{\text{空白组}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。MTT 检测结果表明随着盐酸巴马汀浓度在 5 ~ 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,细胞存活率无突然下降,细胞存活率均在 80% 以上,是 Caco-2 细胞的安全浓度范围,结果见图 1。

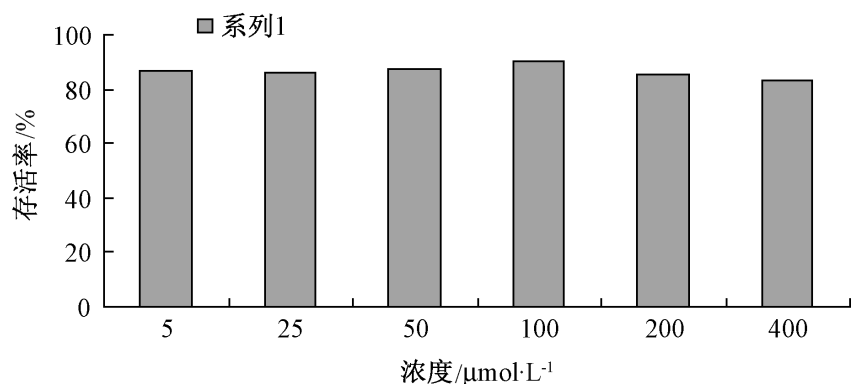


图 1 盐酸巴马汀的 MTT 测定

2.5 盐酸巴马汀细胞转运实验 用 pH 6.5 HBSS 溶液配制浓度为 50, 100, 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸巴马

汀溶液,经过滤除菌,用空白 pH 7.4 HBSS 溶液冲洗 Transwell 板 3 遍,最后 1 次放培养箱中培养 30 min。对于从 Apical (又称黏膜侧, AP) 侧到 Basolateral (又称基底面侧, BL) 侧的转运:将 0.5 mL 药物溶液加到 AP 侧作为供给池,同时 BL 侧加入 1.5 mL 空白 pH 7.4 HBSS 溶液作为接收池;对于从 BL 侧到 AP 侧转运:将 1.5 mL 药物溶液加到 BL 侧作为供给池,0.5 mL 空白 HBSS 溶液加到 AP 侧作为接收池。将 Transwell 板置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 环境中振摇孵育,于给药后 30, 60, 90, 120, 180 min 不同时间分别吸取上、下层 100 μL 接收液,同时补加相应 37 $^{\circ}\text{C}$ HBSS 溶液 100 μL ,每组平行 3 份实验,实验结束后再次测定 Caco-2 细胞跨膜电阻,其值 $>500 \Omega\cdot\text{cm}^2$,实验前后 Caco-2 细胞的紧密性没有变化,实验数据可靠。

2.5.1 盐酸巴马汀含量分析方法的建立 精密称取盐酸巴马汀对照品适量,用空白 HBSS 溶液制成浓度分别为 1, 2, 4, 8, 16, 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 对照品溶液,分别精密吸取 20 μL 进样,测定峰面积。以浓度 (X) 对峰面积 (Y) 用加权最小二乘法进行回归计算,得直线回归方程 $Y = 3.060 \times 10^4 X - 1.215 \times 10^2$, $r = 0.9995$,线性范围 1 ~ 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在线性范围其精密度和室温 24 h 的稳定性均小于 2%,方法回收率 97.3% ~ 100.9%。

2.5.2 双向转运 从 AP 侧 BL 侧及 BL 侧 AP 侧,观察低、中、高 (50, 100, 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 3 个浓度的盐酸巴马汀跨细胞单层膜转运,AP 侧为绒毛面,含有多种载体,发挥转运物质的作用,BL 侧为基底面,相当于肠内壁,具有外排的功能。表 1 为 120 min 时的双向转运过程中,盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的 AP 侧 BL 侧转运的表观渗透系数与 BL 侧 AP 侧转运的表观渗透系数以及两者之间的比值 $P_{\text{app A-B}} / P_{\text{app B-A}}$ 。

表 1 不同浓度盐酸巴马汀双向转运的渗透系数 P_{app} ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)
 $1 \times 10^{-5} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$

浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	P_{app}		$P_{\text{app A-B}} / P_{\text{app B-A}}$
	AP BL	BL AP	
50	1.664 $\pm 0.063^{1,2)}$	0.813 $\pm 0.022^{1,2)}$	2.05 ^{1,2)}
100	0.981 ± 0.012	0.517 ± 0.077	1.90
200	0.802 ± 0.013	0.425 ± 0.048	1.88

注:与 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组比较¹⁾ $P < 0.05$,与 200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

2.5.3 时间对盐酸巴马汀的转运影响 在 Caco-2

细胞单层模型中, 给低、中、高 ($50, 100, 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 3 个浓度的盐酸巴马汀后, 分别在 30, 60, 90, 120, 180 min 不同时间取样, 精密吸取样品溶液 $20 \mu\text{L}$, 按 2.3 项下色谱条件测定浓度, 计算其表观渗透系数, 结果见图 2。

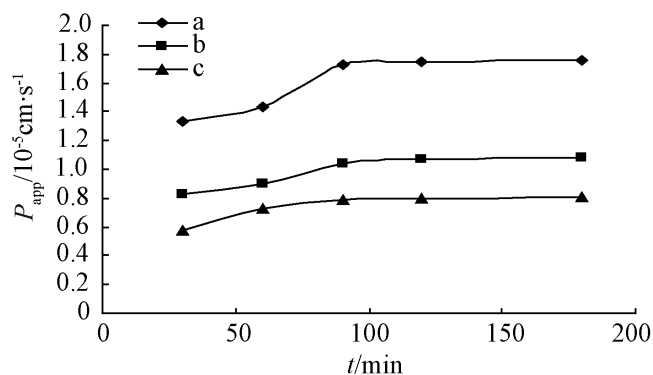


图 2 时间和浓度对盐酸巴马汀的表观系数 P_{app} 的影响 (AP → BL)

a. $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; b. $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; c. $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

2.5.4 维拉帕米对盐酸巴马汀转运的影响 Caco-2 细胞单层顶侧膜上有丰富的 P-gp 的表达, P-gp 可以把药物从细胞中向细胞外排。维拉帕米为 P-gp 转运蛋白抑制剂, 在 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸巴马汀溶液中加入 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的维拉帕米后, 盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的双向转运渗透系数 P_{app} 值见表 2。

表 2 维拉帕米对盐酸巴马汀双向转运的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	转运方向	$P_{app} / (1 \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1})$
$100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸巴马汀	AP → BL	0.981 ± 0.012
	BL → AP ¹⁾	0.517 ± 0.077
$100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸巴马汀	AP → BL	1.006 ± 0.014
+ $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 维拉帕米	BL → AP	0.336 ± 0.040

注: 与 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸巴马汀 + 维拉帕米组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.5.5 pH 对盐酸巴马汀转运的影响 分别在介质 pH 5.5, 6.5, 7.4, 8.0 的条件下, 测定给药 2 h 后的 Caco-2 细胞对盐酸巴马汀的转运量并计算 P_{app} 值, 经统计学处理发现各质量浓度的 P_{app} 值有显著性差异 ($P < 0.05$), 结果见图 3。结果显示偏碱性的介质有利于 Caco-2 细胞对盐酸巴马汀的吸收。药物的被动吸收与药物在细胞膜上的穿透性及其与脂质膜的亲和力有关, 一般脂溶性的药物更有利于被动吸收。由于盐酸巴马汀在酸性介质中以盐的形式存在, 在碱性介质中以游离化合物存在, 所以在酸性介质中脂溶性必然比原型化合物小很多, 故吸收明显减弱, 所以偏碱性介质有利于盐酸巴马汀的吸收。

2.5.6 温度对盐酸巴马汀转运的影响 给药后测定 4, 25, 37 时盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的渗透系数分别为 $(0.228 \pm 0.385) \times 10^{-5}$, $(0.422 \pm$

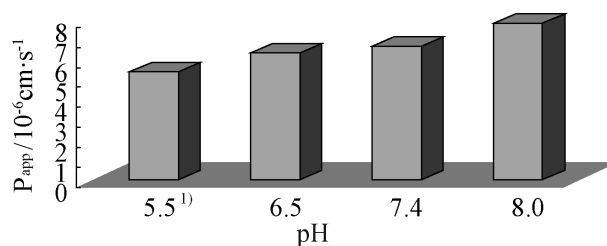


图 3 pH 对盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中转运的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

注: 与其余各组比较均¹⁾ $P < 0.05$ 。

$0.112) \times 10^{-5}$, $(0.962 \pm 0.099) \times 10^{-5} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, 经 t 检验, 两者有显著差异, 可见温度对盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞中的转运有影响。

3 讨论

3.1 如果细胞对药物的吸收是经某一载体而转运, 则药物的最初吸收量会随药物浓度的增加而呈现非线性增加的特征^[9], 本研究结果显示, 盐酸巴马汀的低、中、高 3 个浓度的 P_{app} 值均为 AP 侧 → BL 侧 > BL 侧 → AP 侧, 经 t 检验, 不同浓度的通透性有显著性差异, 且 P_{app} 值随浓度增加而下降, 说明盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞单层模型中的转运不依赖化合物浓度。3 个浓度盐酸巴马汀 AP 侧 → BL 侧的 P_{app} 值前 90 min 近似成线性, 90 min 后转运载体逐渐饱和, P_{app} 值趋向饱和, 且随浓度增大, 线性部分斜率变小, 即转运速率变小, P_{app} 值随浓度增加逐渐变小, 提示了盐酸巴马汀的吸收随浓度增加有饱和趋势。表明盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞模型中的吸收主要是由载体介导的主动转运, 且该主动转运载体位于 Caco-2 细胞单层的 AP 侧。Caco-2 细胞的 AP 侧含有典型的小肠微绒毛水解酶和各种营养物质的转运载体, 可发挥主动转运物质的作用。P-糖蛋白和多药耐药蛋白是 Caco-2 细胞中两种主要的转运蛋白。两者均能发挥外排泵作用, 能将细胞内的化合物逆浓度梯度运至细胞外, 本实验中加入维拉帕米后, 盐酸巴马汀的吸收转运增加, 外排转运减少, 但对吸收转运的促进作用小于对外排转运的抑制作用。加入抑制剂前后的外排表观渗透系数有极显著性差异 ($P < 0.01$), 而吸收表观转运系数略有增加但无显著性差异。提示盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞单层中的转运存在 P-gp 转运蛋白的外排作用。载体介导转运的共同特征是对温度敏感^[10]。载体是存在于细胞膜上的蛋白体, 在合适的温度下才有活性。随着温度的下降, 其活性逐渐减弱直至失活, 因此温度对它的功能的影响很大。由此说明盐酸巴马汀在 Caco-2 细胞的转运为某一载体介导的主动转运。

3.2 许多研究表明^[11-12],培养成熟的 Caco-2 细胞是致密的单层细胞,具有与正常的小肠上皮细胞相同的极性,与整体吸收有良好相关性,并可在细胞水平上提供药物分子透过小肠黏膜的吸收、代谢、转运的综合信息,是研究药物吸收机制、生物利用度、安全性及新药剂型设计的良好工具。但是,Caco-2 细胞来源于结肠,缺乏分泌黏液的杯状细胞,因而缺乏分泌黏液的功能^[13],且 Caco-2 细胞缺少或低表达某些药物代谢酶和转运体。所以,有待与整体动物实验数据相结合,为进行盐酸巴马汀及含有这种化合物的中药复方的吸收机制研究提供参考。

[参考文献]

- [1] 张恒昆,王跃飞,王强,等. 人体血浆中盐酸巴马汀的 HPLC 测定和药代动力学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(2) : 120.
- [2] 周敏,杨秀兰,成中太. 紫外分光光度法测定黄藤素注射液中盐酸巴马汀含量的探索 [J]. 合成化学, 2001, 9(4) : 379.
- [3] 戈早川,周建明. 胶束薄层扫描法测定黄连及其制剂中的小檗碱、巴马汀和药根碱 [J]. 分析化学, 2004, 32(1) : 99.
- [4] 戴开金,罗奇志,罗佳波,等. 葛根芩连方药中小檗碱、药根碱和巴马汀的高效毛细管电泳分析 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(7) : 683.
- [5] 晁若冰,张浩,庄燕黎,等. 高效液相色谱法测定黄连药材中小檗碱型生物碱的含量 [J]. 药物分析杂志, 2003, 23(5) : 354.
- [6] 林晓,徐德生,冯怡. 药物的肠吸收与处置研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(1) : 72.
- [7] 牟勇平,吴刚,周立社,等. Caco-2 细胞模型在药物研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(5) : 536.
- [8] 马燕,李沛波,苏薇薇,等. 药理实验中 Caco-2 细胞模型建立的评价指标 [J]. 中药材, 2006, 29(9) : 946.
- [9] 陈纪岳,徐子猷,李宜琪. 5-氟尿 在 Caco-2 细胞模型中的吸收特性 [J]. 药学学报, 1998, 33(3) : 222.
- [10] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 175(3) : 880.
- [11] Hilgers A R, Smith D P, Biemlaeher J J, et al. Predicting oral absorption of drugs: a case study with a novel class of antimicrobial agents [J]. Pharm Res, 2003, 20(8) : 1149.
- [12] Artursson P, Borhardt R T. Intestinal drug absorption and metabolism in cell cultures: Caco-2 and beyond [J]. Pharm Res, 1997, 14: 1655.
- [13] Wikman A, Karlsson J, Carlstedt I, et al. A drug absorption model based on the mucus layer producing human intestinal goblet cell line HT29-H [J]. Pharm Res, 1993, 10(6) : 843.

[责任编辑 邹晓翠]