

金钗石斛细粉与超微粉对大鼠肠道转运体影响的比较

张一新^{1,2}, 刘浩¹, 凌蕾¹, 陆安静¹, 曾瑶¹, 何芋岐¹, 鲁艳柳^{1*}, 陆远富^{1*}

(1. 遵义医学院基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州遵义 563003;
2. 遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563003)

[摘要] 目的:比较金钗石斛细粉和超微粉中生物碱类成分在大鼠体内的血药浓度,考察不同粒径金钗石斛对肠道转运体基因表达的影响。方法:将36只大鼠随机分为空白组、金钗石斛细粉组(0.25 g·kg⁻¹)和金钗石斛超微粉组(0.25 g·kg⁻¹),每6 h灌胃1次,连续灌胃5 d,收集大鼠血浆和小肠样本。血浆样本分析采用UPLC-MS, Hypersil Gold C₁₈色谱柱(2.1 mm × 150 mm, 1.9 μm),以0.1%甲酸水溶液-乙腈为流动相进行梯度洗脱;电喷雾离子源(ESI)正离子模式检测。采用实时荧光定量聚合酶链式反应分析肠道转运体多药耐药蛋白1(MDR1),寡肽转运蛋白1(PEPT1),有机阳离子转运蛋白2(OCT2),乳腺癌耐药蛋白1(BCRP1),单羧酸转运蛋白1(MCT1)和多药耐药相关蛋白2(MRP2)的基因表达情况。结果:灌胃给予金钗石斛细粉和超微粉后,在大鼠血浆中能检测出石斛碱、石斛氨碱和mubironine B。金钗石斛超微粉组血浆中石斛碱和石斛氨碱的质量浓度比金钗石斛细粉组显著增加(P < 0.05)。与空白组比较,金钗石斛细粉和超微粉均能显著抑制BCRP1的基因表达(P < 0.05),且金钗石斛超微粉组较细粉组表达更低(P < 0.05);金钗石斛细粉还能显著上调MDR1的基因表达(P < 0.05),而金钗石斛超微粉则对MDR1基因表达的影响不显著。结论:与金钗石斛细粉相比,金钗石斛超微粉灌胃后在大鼠体内石斛碱和石斛氨碱的血药浓度升高,这可能与肠道转运体MDR1和BCRP1有关,为金钗石斛药材粒径的选择提供了实验依据。

[关键词] 金钗石斛; 细粉; 超微粉; 肠道转运体; 生物碱类; 多药耐药蛋白; 乳腺癌耐药蛋白

[中图分类号] R22;R24;R28;C37;Q344+13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0086-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190311

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181115.1008.027.html>

[网络出版时间] 2018-10-19 14:47

Comparison of Effect of Fine Powder and Ultrafine Powder of *Dendrobium nobile* Stem on Intestinal Transporters of Rats

ZHANG Yi-xin^{1,2}, LIU Hao¹, LING Lei¹, LU An-jing¹, ZENG Yao¹, HE Yu-qi¹, LU Yan-liu^{1*}, LU Yuan-fu^{1*}

(1. Key Laboratory of Basic Pharmacology and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine, Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China;

2. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the contents of alkaloids from fine and ultrafine powder of *Dendrobium nobile* stem in rat plasma, and investigate the effect of *D. nobile* stem with different particle sizes on gene expression of intestinal transporters. **Method:** Rats were randomly divided into the blank group, fine powder group of *D. nobile* stem (0.25 g·kg⁻¹) and ultrafine powder group of *D. nobile* stem (0.25 g·kg⁻¹). The rats were gavaged every 6 h for 5 days. The samples of rat plasma and small intestine were collected. The plasma samples were detected with UPLC-MS. The chromatography separation was performed on a Hypersil Gold C₁₈ column (2.1 mm × 150 mm, 1.9 μm) with acetonitrile-0.1% formic acid solution as mobile phase for gradient

[收稿日期] 20180729(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660685);贵州省科技重大专项(黔科合重大专项字[2015]6010);贵州省科学技术基金项目(黔科合JZ字[2015]2010号);贵州省教育厅自然科学研究项目(黔教合KY字[2015]373号);遵义医学院优秀青年人才项目(15zy-004);中药标准化教育部重点实验室开放基金(ZK1802)

[第一作者] 张一新,在读硕士,从事药物代谢与毒理学研究,Tel:0851-28642303,E-mail:450495132@qq.com

[通信作者] *鲁艳柳,博士,副教授,从事药物代谢与毒理学研究,Tel:0851-28642303,E-mail:Yanliu.lu@foxmail.com;

*陆远富,博士,教授,从事药物代谢与毒理学研究,Tel:0851-28642303,E-mail:luyuanfu2000@163.com

elution. Electrospray ionization (ESI) was applied and operated in positive ion mode. The mRNA expression of multidrug resistance protein 1 (MDR1), oligopeptide transporter protein 1 (PEPT1), organic cation transporter protein 2 (OCT2), breast cancer resistance protein 1 (BCRP1), monocarboxylate transport protein 1 (MCT1) and multidrug resistance related protein 2 (MRP2) in small intestine were quantified by real time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Result:** After intragastric administration of fine and ultrafine powder of *D. nobile* stem, dendrobine, mubironine B and dendramine could be detected in rat plasma. The contents of dendrobine and dendramine in the ultrafine powder group were significantly higher than that in the fine powder group ($P < 0.05$). Compared with the blank group, gene expression of BCRP1 was significantly inhibited by fine and ultrafine powder of *D. nobile* stem ($P < 0.05$), and the expression in the ultrafine powder group was lower than that in the fine powder group ($P < 0.05$). The gene expression of MDR1 was up-regulated by fine powder of *D. nobile* stem ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with the fine powder group of *D. nobile* stem, the plasma concentrations of dendrobine and dendramine in the ultrafine powder group are significantly increased, it may be related to the intestinal transporters of MDR1 and BCRP1. These results can provide experimental basis for selecting particle size of *D. nobile* stem.

[**Key words**] *Dendrobium nobile* stem; fine powder; ultrafine powder; intestinal transporters; alkaloids; multidrug resistance protein; breast cancer resistance protein

金钗石斛是兰科石斛属植物,为我国传统名贵中药石斛的法定来源之一^[1],能够强阴益精、厚肠胃、补内伤不足、轻身延年,在《神农本草经》中列为上品。现代药理学研究表明,金钗石斛具有抗血栓、降血糖、降血脂、改善记忆、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老、抗疲劳、增强免疫、调节胃肠运动、调节血压、退热、抗白内障等功效^[2-6]。近年来,金钗石斛的药用价值备受重视,市场需求日益增加,多以细粉和超微粉直接服用。有文献报道,中药制成超微粉后能提高其有效成分的生物利用度^[7],改变其有效成分在体内的药动学过程^[8],甚至是影响其药理作用^[9]。但目前尚未见报道金钗石斛细粉与超微粉体内过程的比较研究。

金钗石斛主要含有生物碱类、多糖类、黄酮类、酚类、倍半萜类、香豆素类及甾体糖苷类化合物,其中生物碱类和多糖类化合物是其主要的活性成分^[10],而石斛碱还是其特征性成分^[1-2]。据文献可知,金钗石斛生物碱主要有 14 种倍半萜类生物碱,包括石斛碱, mubironine B 和石斛氨碱等^[11-13]。因此,本实验选择石斛碱, mubironine B 和石斛氨碱 3 个成分作为检测指标,比较金钗石斛细粉和超微粉在大鼠体内的血药浓度,并考察不同粒径金钗石斛对肠道转运体基因表达的影响,以期为该药材粒径的选择提供实验依据。

1 材料

Q-Exactive 型四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱系统, UltiMate 3000 型超高效液相色谱系统, Mass

Frontier 7.0 软件分析系统(美国 Thermo Fisher 公司); Milli-Q 型超纯水系统(美国 Millipore 公司), XS205 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司), LFP-800T 型粉碎机(永康市红太阳机电有限公司), Y10 型超细匀浆机(上海翼控机电有限公司), NanoDrop 2000 型微量分光光度计(美国 Thermo 公司), Mastercycler Gradient 型逆转录用多功能聚合酶链式反应(PCR)仪(德国 Eppendorf 公司), CFX96 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)。

石斛碱对照品(北京华迈科生物技术有限责任公司,批号 D990100,纯度 $\geq 99.0\%$),盐酸伪麻黄碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号 171237-201208,纯度 $\geq 99.9\%$),金钗石斛药材(贵州赤水市信天中药产业开发有限公司,批号 ZCXT20160501,经遵义医学院附属医院中药房杨建文主任药师鉴定为兰科植物金钗石斛 *Dendrobium nobile* 的干燥茎),金钗石斛细粉(能全部通过 80 目筛,并含不少于 95% 的粉末能通过 100 目筛)和金钗石斛超微粉(能全部通过 300 目筛)均由实验室自制,乙腈、甲酸为质谱纯,其他试剂均为分析纯。逆转录试剂盒[宝日医生物技术(北京)有限公司,批号 RR037A], SYBR Green Supermix(美国 Bio-Rad 公司,批号 RR820A)。应用 Primer 5.0 软件设计实时荧光定量 PCR 引物,由上海捷瑞生物工程公司代为合成。

雄性健康 SPF 级 SD 大鼠 36 只,体质量 200 ~ 240 g,饲养温度 21 ~ 22 °C,湿度 56% ~ 65%,明暗

交替时间 12 h/12 h,由重庆第三军医大实验动物中心提供,合格证号 SCXK(渝)2012-0005。本实验符合遵义医学院实验动物伦理委员会的伦理学标准。

2 方法

2.1 动物实验 将大鼠随机分为空白组、金钗石斛细粉组和金钗石斛超微粉组,每组 12 只,每 6 h 灌胃 1 次,连续灌胃 5 d(以石斛碱计,血药浓度达到稳定状态)。金钗石斛细粉和超微粉均以 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液助悬,现用现配。给药组每次均按剂量 0.25 g·kg⁻¹灌胃给予金钗石斛,空白组灌胃给予等体积的 0.5% CMC-Na 溶液。末次给药 6 h 后眼眶后静脉丛采血至肝素钠化的离心管中,4 500 r·min⁻¹离心 15 min,分离血浆待测。迅速处死大鼠,收集小肠样本,液氮速冻后,-80 °C 保存待用。

2.2 UPLC-MS 分析条件^[11-15] 色谱条件为采用 Hypersil Gold C₁₈ 色谱柱(2.1 mm × 150 mm, 1.9 μm),流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~0.5 min,5% A;0.5~15 min,5%~95% A;15~17 min,95% A);流速 0.3 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,进样量 2 μL。质谱条件为采用电喷雾离子源(ESI),雾化温度 300 °C,离子传输管温度 350 °C,鞘气流速 35 arb,辅助气流速 15 arb,喷雾电压 3.5 kV, *m/z* 检测范围 100~1 500,扫描模式为 full scan/正离子扫描;分辨率采用 MS full scan 70 000 FWHM。

2.3 对照品及内标工作液的配制 精密称取石斛碱对照品约 15 mg,置于 10 mL 量瓶中,加乙腈溶解并稀释至刻度线,混匀,得对照品储备液,于 4 °C 保存备用。待用时精密吸取该对照品储备液适量,加

乙腈稀释,得对照品工作液。精密称取盐酸伪麻黄碱对照品约 10 mg,置于 10 mL 量瓶中,加乙腈溶解并稀释至刻度,混匀,即得内标储备液,于 4 °C 保存备用。使用前加乙腈稀释,得盐酸伪麻黄碱质量浓度为 0.4 mg·L⁻¹的内标工作液。

2.4 标准血浆样品的配制及处理 精密吸取空白血浆 100 μL,加入石斛碱对照品工作液 20 μL,涡旋 30 s,依次加入内标工作液 20 μL 和乙腈 200 μL,涡旋 30 s,得石斛碱质量浓度为 15.52 μg·L⁻¹的标准血浆样品。于 13 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清进样分析。

2.5 血浆样品的处理 精密吸取血浆样品 100 μL,加入乙腈 20 μL,涡旋 30 s,依次加入内标工作液 20 μL 和乙腈 200 μL,涡旋 30 s,于 13 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清进样分析。

2.6 小肠转运体基因表达水平检测 称取小肠组织约 20 mg,加 Trizol 试剂 1 mL,在冰上匀浆,室温孵育 5 min,加入三氯甲烷 200 μL,混合均匀,室温孵育 10 min,离心(4 °C,12 000 r·min⁻¹,10 min,下同)。上清液用异丙醇 500 μL 沉淀 RNA。用 75% 乙醇[焦碳酸二乙酯(DEPC)水配制]洗涤沉淀,离心,沉淀室温挥干,加 DEPC 水复溶,利用超微量分光光度计检测 RNA 浓度及质量。RNA 经逆转录试剂盒反转录为互补脱氧核糖核酸(cDNA),逆转录条件为 25 °C 预热 10 min,37 °C 逆转录 2 h,85 °C 加热 5 min 逆转录酶失活。cDNA 用于实时荧光定量 PCR(Real-time PCR)分析,引物序列见表 1。扩增条件为 95 °C 预变性 3 min,95 °C 变性 10 s,60 °C 延伸 45 s,共 40 个循环。结果以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的基因表达值为内参进行校正。

表 1 各转运体的 Real-time PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences of each transporter by Real-time PCR

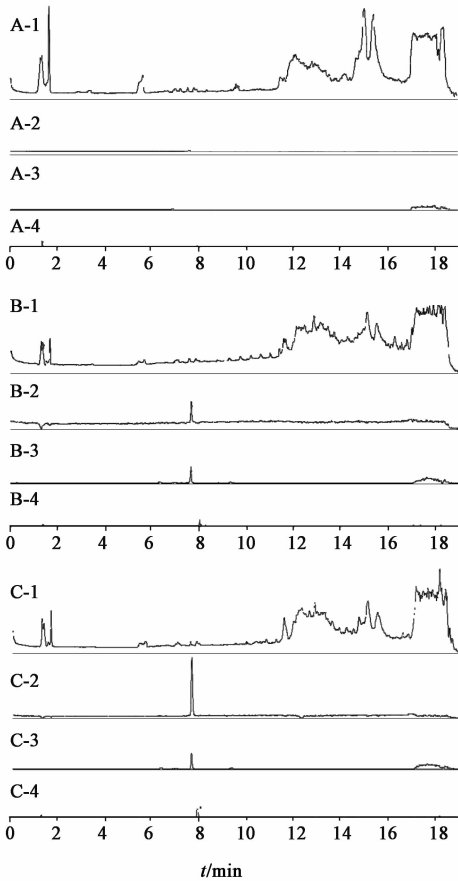
转运体	上游(5'→3')	下游(3'→5')
多药耐药蛋白 1(MDR1)	CGTTGCCTACATCCAGGTTT	TGGAGACGTCATCTGTGAGC
寡肽转运蛋白 1(PEPT1)	TGGCCCGATTCTACACCTAC	CATGGTGAATGCTGGACTTG
有机阳离子转运蛋白 2(OCT2)	ATGAAATGGTCTGCCTGGTC	AGGCCAACCCACAGCAAATAC
乳腺癌耐药蛋白 1(BCRP1)	AGTCCGGAAACAGCTGAGA	CCCATCACAAACGTCATCTTG
单羧酸转运蛋白 1(MCT1)	TATGCCGGAGGTCCTATCAG	AGTTGAAAGCAAGCCCAAGA
多药耐药相关蛋白 2(MRP2)	CTGTTGGAAACTGGTCTGT	CAACTGCCACAATGTTGGTC
GAPDH	AGACAGCCGCATCTTCTTGT	CTTCCGTGGGTAGACTCAT

2.7 统计学分析 以 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠血浆中生物碱类成分的比较 采用 UPLC-MS 对大鼠血浆中金钗石斛细粉和超微粉的

生物碱类成分分别进行分析,见图 1。结果发现灌胃给予金钗石斛细粉和超微粉后,在大鼠血浆中均能检测出石斛碱, mubironine B 和石斛氨碱。



A. 空白组; B. 金钗石斛细粉组; C. 金钗石斛超微粉组; 1. 总离子流; 2. 石斛碱选择离子; 3. mubironine B 选择离子; 4. 石斛氨碱选择离子

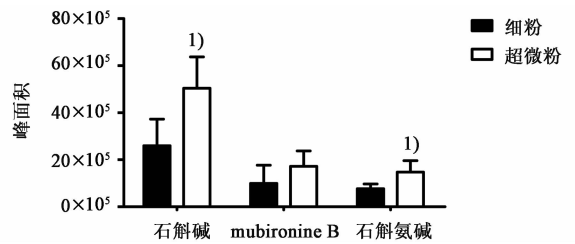
图 1 大鼠血浆中金钗石斛生物碱类成分的 UPLC-MS 检测

3.2 大鼠血浆中生物碱类成分血药浓度的比较

通过峰面积比较可以发现,粒径的不同对金钗石斛中生物碱类成分的血药浓度存在着显著影响,见图 2。相对于金钗石斛细粉,金钗石斛超微粉灌胃后,石斛碱和石斛氨碱的血药浓度均显著增加 ($P < 0.05$), mubironine B 的血药浓度虽有所增加,但差异无统计学意义。

3.3 金钗石斛细粉和超微粉对肠道转运体基因表达的影响

采用 Real-time PCR 技术观察金钗石斛粒径的不同对肠道转运体基因表达的影响,见图 3。结果发现相对于空白组,金钗石斛细粉和超微粉均能显著抑制肠道转运体 BCRP1 的基因表达 ($P < 0.05$),金钗石斛细粉同时还能显著上调肠道转运体 MDR1 的基因表达 ($P < 0.05$),而金钗石斛超微

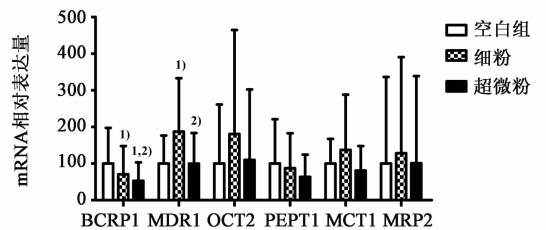


与金钗石斛细粉组比较¹⁾ $P < 0.05$

图 2 大鼠血浆中金钗石斛细粉和超微粉生物碱类成分含量的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 2 Comparison of contents of alkaloids from fine and ultrafine powder of *Dendrobium nobile* stem in rat plasma ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

粉对 MDR1 基因表达的影响不显著。相对于金钗石斛细粉组,金钗石斛超微粉能显著抑制肠道转运体 BCRP1, MDR1 的基因表达 ($P < 0.05$)。



与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与金钗石斛细粉组比较²⁾ $P < 0.05$

图 3 金钗石斛细粉和超微粉对肠道转运体基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 3 Effect of fine and ultrafine powder of *Dendrobium nobile* stem on gene expression of intestinal transporters ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

4 讨论

本实验依据金钗石斛的临床使用方式,采用连续多次灌胃给药,在指标成分石斛碱血药浓度达到稳定后,收集样本进行比较。本课题组前期对金钗石斛生物碱的主要化学成分进行了较为全面的分析,通过对照品比对、质谱数据分析以及参考文献检索,共归属 8 种倍半萜类金钗石斛生物碱^[11]。但在灌胃给予金钗石斛细粉和超微粉后,在大鼠血浆中仅检测到石斛碱、石斛氨碱和 mubironine B,提示这 3 种成分可能是金钗石斛生物碱类主要的药效物质成分。

通过峰面积比较,发现粒径的不同对金钗石斛生物碱类成分的血药浓度存在着显著影响;与金钗石斛细粉组相比,金钗石斛超微粉组中石斛碱和石斛氨碱的血药浓度均显著增加 ($P < 0.05$)。本课题组考察了金钗石斛细粉和超微粉对大鼠肝脏代谢酶细胞色素 P450 (CYP) 3A1, CYP1A2, CYP2B1, CYP2C13, CYP2D2 基因表达的影响。结果发现相对于空白组,细粉和超微粉均能显著上调 CYP3A1,

CYP1A2, CYP2B1, CYP2D2 代谢酶基因的表达 ($P < 0.05$), 但对代谢酶 CYP2C13 基因表达的影响均不显著, 且细粉和超微粉对上述肝脏代谢酶基因表达的影响无显著差异。综上所述, 提示金钗石斛粒径的不同会引起金钗石斛中生物碱类成分血药浓度的差异, 但这可能不在代谢环节产生。

本文通过考察肠道转运体基因表达的变化, 发现与空白组比较, 金钗石斛细粉和超微粉均能显著抑制 BCRP1 的基因表达 ($P < 0.05$), 且超微粉组表达更低; 金钗石斛细粉还能显著上调 MDR1 的基因表达 ($P < 0.05$), 而金钗石斛超微粉对 MDR1 基因表达的影响不显著。MDR1 和 BCRP1 蛋白属于三磷酸腺苷 (ATP) 结合盒转运蛋白超家族, 是主要起吸收屏障功能的外排型转运蛋白^[14], 在药物的吸收跨膜过程中起到了重要的作用^[15-16]。对 MDR1 基因表达的上调, 可能会增加药物的外排, 对 BCRP1 基因表达的抑制, 可能会减少药物的外排。综上分析, 提示石斛碱和石斛氨碱可能是转运体 MDR1 和 BCRP1 的底物, 而相较于金钗石斛细粉组, 金钗石斛超微粉组石斛碱和石斛氨碱血药浓度的上升, 很有可能与 MDR1 和 BCRP1 转运体有关。同时, 本文研究发现金钗石斛细粉和超微粉对分布在小肠上皮细胞且与药物吸收有关的转运体 MRP2, PEPT1, OCT2, MCT1 的基因表达的影响并不显著。MRP2 也是属于 ATP 结合盒转运蛋白超家族的外排型转运蛋白, 主要分布于影响药物代谢动力学行为的组织中, 如肝细胞、小肠上皮细胞^[17]。PEPT1 具有广泛的底物专属性, 是最受关注、研究最深入的摄取性转运蛋白, 主要表达于小肠上皮细胞刷状缘膜基顶侧^[17]。OCT2 属于有机阳离子转运体, 负责将外源性物质摄入细胞内^[17]。MCT1 也是摄取性转运体, 在促进营养物质吸收、调节细胞内 pH 和调节机体代谢平衡过程中扮演着重要角色^[18]。综上所述, 提示由金钗石斛粒径引起的生物碱类成分血药浓度差异, 可能主要与外排性转运体有关, 这将为金钗石斛药材粒径的选择提供实验依据。本实验主要考察了肠道转运体的基因表达变化, 后续会从蛋白水平、药理效应等方面作进一步的验证。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 92-93.
[2] 张晓敏, 孙志蓉, 陈龙, 等. 金钗石斛的化学成分和药

理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 895-899.

[3] YE Q, QIN G, ZHAO W. Immunomodulatory sesquiterpene glycosides from *Dendrobium nobile* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(8): 885-890.
[4] 柴金珍, 黄娟萍, 刘静, 等. 不同石斛的药理作用研究现状[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2725-2730.
[5] 黄琦, 廖鑫, 吴芹, 等. 金钗石斛生物总碱对糖尿病大鼠血糖及肝脏组织 IRS-2 mRNA, IGF-1 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 155-158.
[6] 陈志国, 叶松山, 范迎, 等. 金钗石斛多糖提取工艺的优化及对小鼠脾细胞增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 27-32.
[7] 舒朝晖, 刘根凡, 马孟骅, 等. 中药超微粉碎之浅析[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 823-827.
[8] 梁勇. 纳米微粒在医药学中的应用[J]. 中国粉体技术, 2001, 7(5): 39-41.
[9] 贺雨馨, 曾宇馨, 祝天添, 等. 金钗石斛超微粉增强免疫力作用研究[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(3): 18-21.
[10] Ng T B, LIU J, Wong J H, et al. Review of research on *Dendrobium*, a prized folk medicine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93(5): 1795-1803.
[11] 何芋岐, 鲁艳柳, 李利生, 等. 基于 UPLC-ESI-Orbitrap-MS 技术对金钗石斛生物碱的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 30-35.
[12] 鲁艳柳, 黄思, 汪敏, 等. UPLC/LTQ-Orbitrap-MS 技术鉴定石斛碱在人肝微粒体中的代谢产物[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 72-77.
[13] 鲁艳柳, 刘浩, 曾瑶, 等. 石斛碱在小鼠体内的组织分布[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 134-139.
[14] 伊秀林, 司端运, 刘昌孝. 应用药物转运体的药代动力学评价[J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 341-346.
[15] Dobson P D, Kell D B. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: an exception or the rule [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3): 205-220.
[16] Dobson P D, Lanthaler K, Oliver S G, et al. Implications of the dominant role of transporters in drug uptake by cells [J]. *Curr Top Med Chem*, 2009, 9(2): 163.
[17] 刘志浩, 刘克辛. 肠道药物转运体及其研究方法[J]. 药学学报, 2011, 46(4): 370-376.
[18] 匡健, 黄鑫, 江振洲, 等. 肠道药物转运体对药物吸收的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2015, 23(3): 279-282.

[责任编辑 刘德文]