

· 药咖论坛 ·

多肽口服制剂的胃肠道吸收评价模型及其应用进展

郑雪涛, 唐祎璐, 孟廷廷, 袁弘, 胡富强*

(浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 多肽药物在糖尿病、肿瘤及免疫疾病治疗中展现出重要潜力, 但其口服递送面临胃肠道酶降解、黏液屏障阻碍及上皮渗透性低等多重挑战, 导致生物利用度极低。与传统小分子药物相比, 多肽具有分子量大、亲水性强、易被酶解等特点, 因此其吸收评价模型需具备更高的生理相关性与机制针对性。综述当前适用于多肽口服制剂评价的各类模型, 包括细胞模型、离体肠囊模型、在体模型及动物模型, 重点分析各类模型在多肽药物吸收评价中的适用性, 并结合典型案例阐述其在口服多肽药物研发中的具体应用, 以期为多肽口服制剂的合理评价与模型选择提供科学依据。

[关键词] 多肽口服制剂; 胃肠道吸收; 体外模型; 在体模型; 动物模型

[中图分类号] R945

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 04-0314-11

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202509150712

Evaluation Models for Gastrointestinal Absorption of Oral Polypeptide Preparations and Their Application Progress

ZHENG Xuetao, TANG Yilu, MENG Tingting, YUAN Hong, HU Fuqiang

(College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

[Abstract] Peptide drugs have demonstrated significant potential in the treatment of diabetes, tumors, and immune disorders, however, their oral delivery faces multiple challenges, including gastrointestinal enzymatic degradation, mucus barrier obstruction, and low epithelial permeability, resulting in extremely low bioavailability. Compared to traditional small-molecule drugs, polypeptides exhibit such characteristics as high molecular weight, strong hydrophilicity, and susceptibility to enzymatic degradation, thus their absorption evaluation models require higher physiological relevance and mechanistic specificity. This article reviews various models currently applicable for the evaluation of oral polypeptide preparations, including cell models, *ex vivo* intestinal sac models, *in vivo* models, and animal models, with particular focus on analyzing the applicability of these models in the absorption evaluation of peptide drugs, and illustrates their specific applications in oral polypeptide development through case studies, so as to provide a scientific basis for the rational evaluation and model selection for oral polypeptide preparations.

[Key words] oral polypeptide formulation; gastrointestinal absorption; *in vitro* model; *in vivo* model; animal model

随着生物技术的快速进步, 越来越多的蛋白质和多肽被开发并用于治疗各种疾病。多肽药物因其具有高特异性、强生物活性和低毒性而成为小分子药物的替代品之一, 在糖尿病、肿瘤及免疫疾病治疗领域具有广阔应用前景^[1-2]。尽管美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的肽类药物日益增多, 但多数仍依赖肠外给药, 存在患者依从性差、使用不便和成本较高等问题^[1]。因此, 多肽口服制剂的开发已成为当前研究热点。尽管已有去氨加压素、司美格鲁肽等口服多肽制剂成功上市, 多肽口服递送仍面临胃肠道酶降解、黏液屏障阻碍、上皮渗透性低及跨膜转运效率低等多重生理屏障, 致使其口服生物利用度普遍低于1%^[3-4]。鉴于多肽药物的特殊性, 建立准确、高效的体内外吸收评价模型, 对于预测其胃肠道吸收行为、指导口服递送系统设计具有重要意义。本文综

述了适用于多肽口服制剂吸收评价的各类模型, 重点讨论不同吸收模型的适用性, 结合典型案例阐述其在制剂研发中的应用, 为多肽口服制剂的临床前评价提供参考。

1 多肽口服递送的生理屏障与胃肠道吸收评价挑战

多肽口服吸收到多重生理屏障的制约, 这些屏障与传统小分子药物存在显著差异, 理解其特异性挑战是建立精准评价模型、指导递送系统设计的重要前提。

1.1 化学与酶解屏障

胃肠道内 pH 梯度与丰富的酶系统构成主要的化学与酶解屏障。胃部强酸环境 (pH 1.5 ~ 3.5) 易使多肽构象展开, 暴露酶切位点; 随后, 胰腺分泌的内肽酶和外肽酶在近中性环境的小肠内将其进一步水解; 最终, 肠上皮刷状缘膜上的多种肽酶可高效降解剩余肽段^[3-4]。多肽的酶解敏感性显著高于小分子药物, 因此, 良好的评价模型需模拟胃肠道动态酶环境与区域 pH 变化。

接受日期: 2025-09-15

*通信作者: 胡富强, 教授

研究方向: 药物分子靶向治疗、药物控制释放及分子药剂学

E-mail: hufq@zju.edu.cn

1.2 黏液屏障

覆盖于肠上皮表面的黏液层是药物吸收的首道物理屏障。黏液层由黏蛋白构成的水凝胶网络, 可通过静电或疏水作用捕获多肽药物, 并随其生理快速更新而清除, 极大限制了多肽与肠上皮的有效接触与滞留时间^[3-4]。多肽的分子尺寸与亲水性使其更易被黏液滞留, 因此, 评价模型需具备功能性黏液层以精准评估多肽的黏液穿透行为。

1.3 上皮屏障

多肽穿越上皮细胞层的能力极差, 主要受限于以下屏障特征: 其一, 细胞旁路限制。肠细胞间的紧密连接由多种蛋白精密调控, 其孔径仅 0.3 ~ 1 nm, 通常仅允许分子量小于 500 的物质通过, 绝大多数多肽无法经此途径吸收^[3]。其二, 跨细胞转运效率低。占肠上皮细胞 (intestinal epithelial cell, IEC) 90% 的肠细胞, 其脂质双分子层可阻碍亲水性多肽的被动扩散; 被肠细胞摄取的多肽还可能被细胞内溶酶体降解, 或被顶膜上的外排转运蛋白[如 P 糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)]重新泵回肠腔; 微皱褶细

胞 (microfold cell, M 细胞) 虽具有高效的内吞和转运能力, 但其在肠道表面积占比不足 1%, 且可能引发免疫反应^[5]。

采用纳米递送技术及促渗技术的多肽药物, 其穿过上皮屏障的途径包括细胞旁路途径及跨细胞途径。基于此, 用于评价多肽药物吸收的细胞模型, 需与所采用的促吸收技术类型相适应。

2 体外模型

2.1 经典单层模型及其在多肽药物吸收评价中的适用性

体外肠道屏障细胞模型是评估多肽药物口服吸收与转运机制的重要工具, 具有操作简便、通量高及成本可控等优势^[6]。口服多肽的早期筛选与评价, 需验证其口服吸收效果并明确限制因素, 进而开展针对性优化以提高生物利用度。针对多肽药物的特殊性, 理想的吸收模型应尽可能重现胃肠道的酶系统组成、黏液层及肠上皮结构复杂性, 该复杂性包括细胞组成、几何结构及转运蛋白表达。目前最常用的细胞单层模型见表 1。

表 1 常用的体外细胞单层模型及其在多肽药物吸收评价中的适用性

细胞系	来源	主要特点	多肽评价优势	多肽评价局限性
Caco-2	人结肠腺癌细胞系	自发分化形成极化单层, 表达紧密连接、刷状缘酶及多种转运蛋白	1) 研究多肽载体介导转运的经典模型; 2) 适用于被动扩散与主动转运机制研究; 3) 数据重现性良好, 应用广泛	1) 缺乏黏液层与 M 细胞; 2) 多肽酶解活性较低; 3) 培养周期长 (约 3 周)
MDCK	犬远端肾组织	形成紧密连接, 培养周期短 (约 5 d), P-gp 高表达	1) 适用于多肽外排转运研究; 2) TEER 值与小肠上皮接近	1) 非人源、非肠道来源, 酶表达谱不同; 2) 对多肽的转运机制预测性有限
HT29-MTX	人结肠腺癌细胞系	分化为杯状细胞表型, 分泌黏液蛋白	1) 可模拟黏液屏障对多肽的捕获与清除; 2) 适用于研究纳米载体穿透黏液层的能力	1) 转运蛋白表达不全; 2) 黏液组成与体内存在差异
IEC	大鼠小肠隐窝	非癌源, 可形成微绒毛与紧密连接	适用于研究多肽在正常肠细胞中的行为	1) 种属差异显著; 2) 稳定性较差, 转运蛋白低表达
共培养模型	Caco-2/HT29-MTX 等	模拟吸收细胞与杯状细胞共存体系, 具备黏液层	1) 更真实地模拟肠上皮异质性; 2) 适用于多肽-黏液相互作用研究; 3) 可用于评估多肽区域吸收差异	1) 培养复杂度高, 周期长; 2) TEER 值可能偏低, 需优化比例

MDCK: Madin-Darby 犬肾细胞; P-gp: P 糖蛋白; TEER: 跨上皮电阻; MTX: 甲氨蝶呤; IEC: 肠上皮细胞

体外单细胞培养模型的主要优势包括操作相对简便、与人体胃肠道生理环境具有相似性, 可模拟小肠的体内解剖、生化和结构特征, 且具有预测体内药物制剂与转运蛋白相互作用的潜力^[7]。该模型通常将细胞接种于 Transwell 等多孔膜滤器上形成极

化单层, 分别对应肠腔侧 (顶端) 和血液侧 (基底外侧), 通过测定表观渗透系数 (apparent permeability coefficient, P_{app}) 评估药物渗透性 (见图 1)。
2.1.1 Caco-2 细胞单层模型 Caco-2 细胞作为体外肠道吸收研究的常用模型, 能够自发分化为极化单

层结构,其形态特征和功能特性均与小肠柱状吸收细胞高度相似,且表达多种肠肽转运蛋白^[8],是评价多肽 P_{app} 、区分其被动转运与主动转运机制的经

典标准化工具。然而,该单细胞培养体系缺乏杯状细胞、M 细胞等其他肠道细胞类型,无法完整重现复杂的肠道微环境。

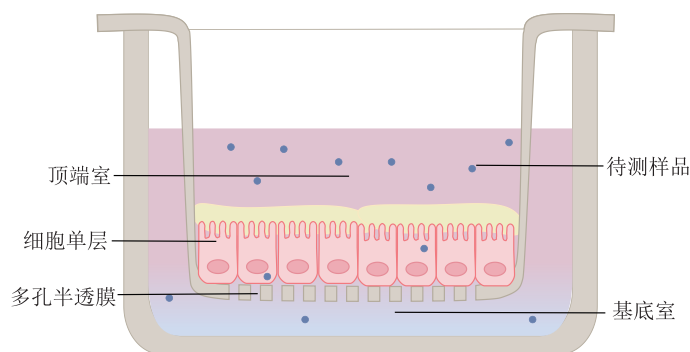


图1 Transwell细胞单层示意图

为克服其培养周期长、代谢和转运蛋白表达易发生突变的局限,研究人员开发了 TC-7 等生长速率更快的亚克隆细胞系^[9];为解决缺乏黏液层的问题,目前已有研究通过添加生物仿生黏液^[10],或在 Transwell 小室的气液界面条件下培养并在基底外侧室添加血管活性肠肽^[11],使 Caco-2 单层形成功能性黏液屏障。Caco-2 单层常用于多肽吸收的机制研究,如区分多肽的被动扩散、载体介导转运或细胞旁转运途径,也可用于口服多肽载体筛选,如评估渗透增强剂或细胞穿膜肽 (cell-penetrating peptide, CPP) 对屏障功能及多肽 P_{app} 的影响。

2.1.2 Madin-Darby 犬肾 (Madin-Darby canine kidney, MDCK) 细胞单层模型 MDCK 细胞是另一种用于药物渗透性检测的上皮细胞系,其形态与 Caco-2 细胞相似,能够形成极化柱状单层,具有刷状缘结构和紧密的细胞间连接,且具有更接近小肠的跨上皮电阻 (transepithelial electrical resistance, TEER) 值以及更短的单层培养周期。在 MDCK-II 细胞中转染人 *MDR1* 基因,经秋水仙碱筛选得到稳定表达 P-gp 的 MDCK-MDR1 细胞株,是研究药物外排转运机制的常用模型^[12]。

2.1.3 HT29-甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 细胞单层模型 源自人类结肠腺癌的 HT29 细胞系,常被用于药物作用机制和毒性研究。经 MTX 诱导分化得到的 HT29-MTX 细胞是目前模拟肠道黏液屏障的常用模型。MTX 可诱导 HT29 细胞呈现杯状细胞样表型,分泌肠道黏蛋白 2 (mucin2, MUC2) 并形成黏液层,且 HT29-MTX 细胞转运二肽[甘氨酸-脯氨酸 (Gly-Pro)] 的量与 Caco-2 细胞单层相近,证实其顶端表达肽转运蛋白,因此被广泛应用于药物或纳米载体穿透黏液屏障特性的研究^[8]。

2.1.4 IEC 模型 IEC 细胞是一种大鼠肠细胞系,来源于未分化的隐窝上皮细胞,可形成假单层结构,表现出微绒毛、紧密连接和类似于基底膜的无定形物质。经胎儿大鼠或小鼠肠道间充质处理后,IEC 细胞可分化为吸收性细胞、杯状细胞、内分泌细胞和帕内特细胞等多种细胞类型^[13]。该模型的最大缺陷为病理生理还原度低(缺乏黏液层和淋巴结构)、转运与代谢功能不全(载体蛋白及外排泵表达水平低),导致其在预测经口给药生物利用度时的可靠性低于 Caco-2 细胞类型或类器官模型。

2.1.5 人多能干细胞来源小肠上皮细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cell, hiPSC-SIEC) 模型 近年来,hiPSC-SIEC 作为一类具有高生理相关性的新型体外模型受到广泛关注。与 Caco-2 细胞相比,hiPSC-SIEC 在特定转运蛋白和药物代谢酶的表达水平上更接近人源小肠组织,且能表达 MUC2,提示其具备模拟黏液屏障的潜力。研究表明,利用 hiPSC-SIEC 单层模型评价中等分子量多肽药物的转运行为时,其表现与 Caco-2 细胞单层模型存在显著差异。例如,胰岛素 (分子量为 5 800) 和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1, 分子量为 3 300) 在 hiPSC-SIEC 单层的跨细胞转运速率显著高于 Caco-2 细胞^[14],这一现象提示 hiPSC-SIEC 可能具有更高的转胞吞活性。因此,hiPSC-SIEC 单层模型是研究多肽药物跨上皮主动转运及载体介导吸收机制的一种具有前景的模型。该模型具有独特的实验要求与局限性,应用于口服多肽制剂吸收评价时,需特别关注其屏障稳定性的特殊要求和对部分吸收增强剂的敏感性差异,应用过程中需建立专门化的实验方案。

2.1.6 应用案例聚焦: 以 Caco-2 细胞单层模型为例 细胞单层模型, 尤其是 Caco-2 细胞及其衍生模型, 凭借其标准化程度高、通量高和机制明确的特点, 已成为多肽口服吸收研究的基础方法, 可用于预测多肽的渗透性、揭示其吸收机制、筛选优化递送载体、评估制剂处方等多个方面。

2.1.6.1 多肽渗透增强剂的效能比较与机制验证

Caco-2 细胞单层是筛选和评价渗透增强剂的常用模型。已有研究直接比较了新型渗透增强平台 AdOral[®]与已上市渗透增强剂 *N*-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠[sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate, SNAC] (司美格鲁肽口服片处方组分之一) 的效能^[15]。经 Caco-2 细胞单层模型评价证实, AdOral[®]表现出更强的渗透增强效果, 可将胰岛素和司美格鲁肽的 P_{app} 分别提高 16 倍和 25 倍, 其作用机制被证实为可逆性打开肠上皮紧密连接, 从而促进多肽经细胞旁途径转运。这类研究为新制剂平台的开发提供了关键的体外数据支持。

2.1.6.2 CPP 的结构优化 CPP 作为递送载体, 可有效促进大分子多肽的细胞内吞或细胞旁转运。利用 Caco-2 细胞模型, 研究人员可系统优化 CPP 的结构以提升其递送效率。一项研究表明, 将线性穿透肽及其类似物 penramax 进行分枝化修饰 (形成二聚体/三聚体), 可显著增强其介导胰岛素跨 Caco-2 细胞单层转运的能力, 且转运效果与分枝化程度呈正相关^[16]。

2.1.6.3 功能性肽的吸收与转运机制研究 除治疗性多肽外, 该模型还广泛应用于各种功能性肽 (如食源活性肽) 的吸收研究。例如, 有研究利用

Caco-2 细胞单层评估促钙转运磷酸肽的跨膜转运能力^[17], 同时探索了某些活性二肽在该模型中被细胞摄取代谢而非以原型形式完整转运的特殊行为。这些研究揭示了多肽吸收的复杂性, 即吸收过程不完全等同于原型药物的跨细胞转运, 还可能涉及顶端端的摄取与代谢过程。

2.2 改良与 3D 模型

2.2.1 共培养模型 为解决单细胞模型难以反映人体肠道环境复杂异质性的问题, 研究人员常将传统 Caco-2 细胞与其他细胞类型共培养, 以生成更具预测性的评价模型, 应用于多肽口服吸收评估。

2.2.1.1 Caco-2/HT29-MTX 共培养模型 该模型可更真实地模拟人体肠道上皮组织中的两大主要细胞类型——柱状细胞与杯状细胞, 构建具有生理相关性的黏液层, 并显著改变细胞增殖速率^[18], 适用于研究多肽在黏液层中的扩散与滞留行为。该共培养模型广泛应用于药物吸收/渗透性研究、药物毒理学/安全性评估及肠道菌群/微生物相互作用研究。其存在 TEER 值偏低的局限, 为此, 研究人员开发了部分层状共培养模型^[19], 用于高通量评估黏膜渗透性和黏液穿透效率。

2.2.1.2 Caco-2/HT29-MTX/Raji B 三重共培养模型 通过引入 Raji B 细胞构建三维系统 (见图 2), 将 Raji B 细胞与 Caco-2 细胞单层共培养可诱导 Caco-2 细胞分化为 M 细胞表型, 显著提升模型模拟跨黏膜运输的能力。在多肽药物吸收研究中, 已有研究证实, Caco-2/HT29-MTX/Raji B 三重共培养细胞模型可稳定构建更具生理性、功能性和可重复性的肠道屏障体外模型, 用于评估包封胰岛素纳米粒的渗透性^[20]。

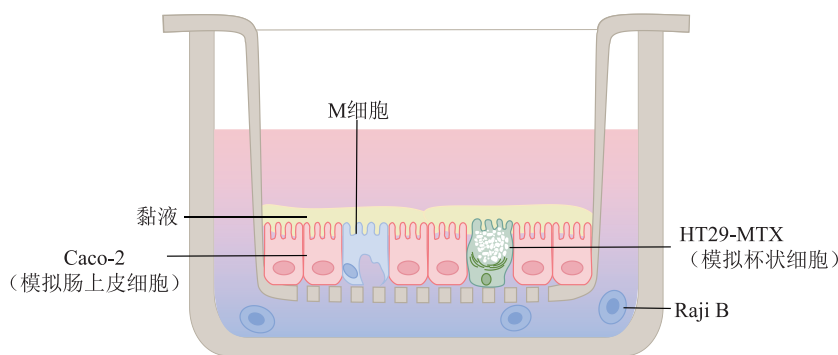


图2 三重共培养模型示意图

2.2.2 工程化 3D 支架与仿生结构模型 传统二维细胞单层模型难以重现胃肠道的复杂三维结构, 3D 支架 (如胶原蛋白水凝胶) 被用于构建具有绒毛-隐窝结构的模型, 可提升细胞多层化程度, 改善代谢酶活性和屏障功能, 更贴近体内生理环境^[13]。

Nagasawa 等^[21]采用纸基双层支架, 通过气液界面培养制备可大量分泌黏液的 3D 工程肠道模型, 该模型形成三维绒毛结构, 其顶端具有肠上皮组织特有的微绒毛和紧密连接结构; 与 Transwell 制备的单层模型相比, 该 3D 模型可分泌更多黏液, 其药物代

谢和消化酶活性与体内肠上皮组织接近。此外,3D生物打印技术和微流控装置(如生物反应器、芯片系统等)也被用于构建更具生理结构的3D肠道模型^[22]。

该模型在多肽口服吸收评价中具有以下潜在优势:

1) 增强的屏障功能与长期稳定性。该模型表达的紧密连接蛋白水平更高,可维持功能稳定的上皮屏障超过8周,为长期、动态评价多肽的跨膜转运,尤其是研究渗透增强剂对屏障功能的可逆性、长效性影响提供了可靠平台。

2) 拓扑结构引导的细胞极性分化。隐窝-绒毛的仿生曲率已被证实可显著促进肠上皮细胞的顶端-基底极性分化,这种增强的极性在区分多肽跨细胞与细胞旁转运途径时更具生理相关性。

3) 固有生理氧梯度模拟。该模型无需外部复杂设备,通过调整培养方向即可在管腔内建立稳定、可控的微氧环境,这一特性对于未来构建包含厌氧肠道菌群的复杂共培养体系至关重要,可作为研究菌群代谢对多肽稳定性和吸收影响的潜在模型。

4) 模块化与可扩展性。该支架系统已成功整合肠道成肌纤维细胞,且具备整合免疫细胞的潜力,为开发免疫相容性或疾病特异性(如炎症性肠病)的多肽口服评价模型奠定了基础^[23]。

目前该模型仍主要采用永生化细胞系(如Caco-2/HT29-MTX),细胞来源的生理相关性不及类器官或原代细胞模型;此外,其静态培养模式无法模拟肠道的流体剪切和蠕动作用,在评价制剂在动态肠道环境中的行为时存在不足。此类工程化3D支架模型实现了从“细胞培养”向“组织构建”的跨越,未来通过与hiPSC-SIEC或肠道类器官结合,并集成到微流控芯片系统,有望成为兼具高细胞真实性、复杂生理结构和动态理化环境的下一代多肽口服吸收评价模型。

2.2.3 肠道类器官模型 近年来,由小肠组织分离的正常原代细胞生成的模型,在模拟原生组织复杂生物过程方面取得了显著进展^[24]。针对多肽药物研发,肠道类器官模型因可模拟肠道复杂微环境、维持细胞极性及表达天然受体,正成为评估多肽靶向性、渗透性及治疗效力的有力工具。

小肠类器官可通过长时间保留关键肠道生理条件和功能(如隐窝和突出绒毛形成、细胞色素P450代谢活性、黏液分泌等),复制体内肠组织形态和生理学功能^[25]。这类肠道类器官具有自我更新能力,可维持Lgr5⁺干细胞生态位并持续产生新细胞,能够模拟真实肠道的上皮层、基底膜和支持组织,具

有正常的生理功能,且对药物、病原体或其他刺激表现出与体内环境相似的响应^[24],在口服多肽药物的递送评价中具有较好的应用潜力。

肠道类器官目前仍存在一些局限:其封闭的管腔结构限制药物进入肠细胞顶端表面以模拟体内管腔暴露状态,脉管系统的缺失显著降低了模型的可靠性^[13];且模型构建标准化难度大,目前在口服多肽高通量筛选中的应用仍面临挑战。

2.3 仿生与智能模型

器官芯片技术正成为模拟人体肠道实际物理环境的替代方法。微流控肠道芯片适用于药物代谢及肠道吸收的体外模型构建^[26],其优势在于可动态模拟肠道蠕动、液体流动及共生菌群等关键生理特征,显著改善营养物质分布和细胞分化状态。

微流控肠道芯片包含顶端和基底外侧2个通道,由悬浮的多孔膜隔开以支撑上皮细胞和其他贴壁细胞^[27]。Lee等^[28]开发了一种基于Caco-2细胞并在微流控芯片表面涂覆黏蛋白的“肠道-黏液芯片”,可在流体条件下模拟肠道黏液屏障,用于评估黏液黏附性颗粒的药物递送与吸收特性。研究证实,与Caco-2细胞静态培养相比,动态流体培养环境下的人肠道上皮原代细胞可形成更紧密的屏障结构,表达更高水平的功能蛋白与代谢酶,并展现出更接近生理状态的药物吸收特性^[29]。Gleeson等^[30]系统比较了传统静态Transwell模型与微流控肠道芯片模型在口服多肽渗透增强剂评价中的性能,发现肠道芯片模型对多肽渗透性增强效果的预测结果,比传统Transwell模型更接近离体与在体模型的观察结果,体现出更高的生理相关性与预测价值;引入模拟肠液以模拟进食状态时,芯片模型表现出更好的耐受性与预测稳定性。微流控肠道芯片为体外再现人体肠道内动态发生的生化过程提供了可能,但目前仍存在技术局限,如流体泄漏、通量较低、成本较高、操作复杂及缺乏标准化电生理检测(如TEER)等问题。

人工智能(artificial intelligence, AI)与肠道芯片结合可提升肠道模型的预测能力与实验通量,推动个性化医疗与药物开发。例如,利用深度学习技术自动分析肠道屏障完整性、细胞形态和药物渗透性,替代人工判读;集成传感器与AI技术实时监测代谢物、pH值、氧气等参数,动态调控培养条件;通过机器学习评估药物对肠道模型的影响,实现高效的毒性、吸收和代谢研究^[31]。生成式AI模型还可用于设计新型CPP或优化多肽递送载体结构。AI与肠道芯片、类器官等复杂模型的结合,正推动建立更智能、可预测且个性化的多肽口服制剂

评价体系。

2.4 离体肠囊模型

2.4.1 尤斯灌流系统 尤斯灌流系统是研究药物跨上皮转运的基础工具。该模型采用离体肠段, 模拟

肠道动态环境, 将多肽、纳米颗粒或其他药物制剂加入组织顶端(黏膜)侧腔室(见图3), 通过监测药物穿过肠上皮组织的量及基底外侧(浆膜)室的累积量, 计算 P_{app} , 量化多肽吸收效率。

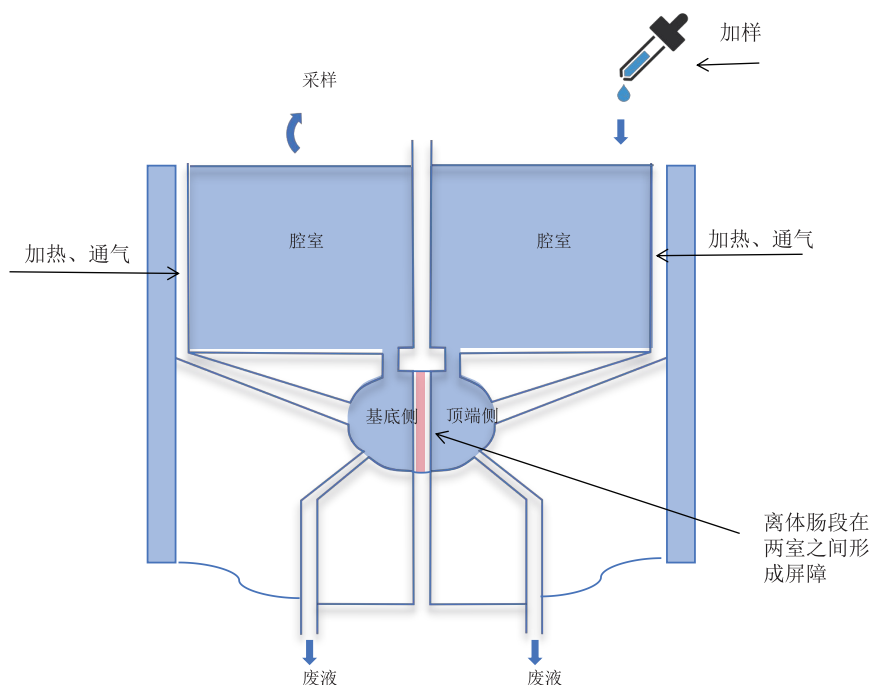


图3 尤斯灌流系统示意图

与细胞类模型相比, 尤斯灌流系统的主要优势是可维持肠道结构完整性, 能够探究吸收的区域差异性(如不同肠段、生理与病理条件等), 量化多肽在不同肠段的 P_{app} , 明确其最佳吸收部位, 并评估多肽转运蛋白的作用和功能^[32]。尤斯灌流系统的主要局限在于不能模拟肠蠕动与血流动力学特征, 且缺乏淋巴转运途径, 对脂溶性多肽吸收的预测误差较大; 加之其时效性较短, 不适用于缓释制剂的评价, 且需剥除浆膜层, 操作较为复杂。

2.4.2 外翻肠囊模型 外翻肠囊模型已应用于药物吸收、胃肠段药物代谢或前药转化、外排转运、多重耐药性、药物相互作用, 以及外排转运调节剂对药物吸收影响等药代动力学研究^[32]。此方法将离体肠段外翻使黏膜朝外, 结扎成囊状, 可模拟肠道内环境(见图4)。其优势在于保留了黏液层, 可用于研究吸收的区域差异性和首过代谢, 包括模拟肠道吸收并筛选可吸收肽组分、筛选多肽口服吸收的最优条件或验证口服吸收效果; 主要局限则是组织活力维持时间短, 操作需快速精确, 非外翻肠囊方法可作为替代方案, 以避免外翻过程中对肠组织造成损伤^[32]。

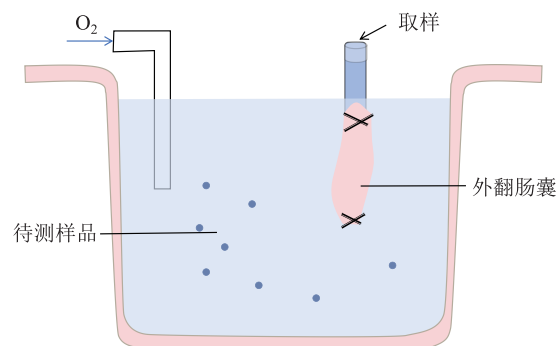


图4 外翻肠囊模型简图

2.5 体外模型的多肽药物渗透性评价

2.5.1 渗透性计算 P_{app} 是衡量药物在单位时间、单位膜面积上, 从供给室穿透细胞层到达接收室的速率指标。以体外细胞单层模型为例, 将细胞培养于 Transwell 小室的多孔膜上, 形成致密单层; 实验前采用跨上皮电阻仪测量 TEER 值, 确认细胞单层的完整性和紧密连接形成情况。将含多肽的溶液加入顶端侧, 在基底侧接收缓冲液; 在设定时间点从基底侧取样, 并补充等量新鲜缓冲液。以累积透过量对时间作图, 在线性范围内求得斜率, 即药物透

过速率。 P_{app} 计算公式为:

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \cdot \frac{1}{C_0 \cdot A}$$

式中, dQ/dt 为接收室药物透过速率, C_0 为供给室初始浓度, A 为膜面积。

2.5.2 计算机模拟方法

2.5.2.1 基于机器学习的构效关系模型 机器学习方法通过将药物化学结构参数(如极性表面积、脂溶性 $\log P$ 、氢键供体/受体数量等)与实验测得的渗透性数据相关联, 构建预测模型。研究表明, 对于分子量低于 500 的传统小分子药物, 拓扑极性表面积是预测肠道渗透性的有效指标; 但对于不符合 Lipinski 5 规则的大环多肽等复杂分子, 构象动态变化对暴露极性表面积的影响显著, 需引入三维构象分析^[33]。

2.5.2.2 基于分子动力学的物理模拟 分子动力学模拟可通过计算药物分子在不同膜深度的自由能变化, 获得平均力势, 进而推导渗透系数。该方法已应用于环肽和大环药物的渗透行为研究^[33]。

2.5.2.3 生理药代动力学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 建模中的渗透性整合 PBPK 平台通过内置计算模型, 整合跨细胞被动扩散、细胞旁路转运和非搅动水层阻力, 可基于药物理化性质或体外 P_{app} 值预测人体有效渗透系数 (effective permeability coefficient, P_{eff})^[33]。

3 在体模型

3.1 原位肠灌流模型

美国 FDA2017 年批准的渗透性评估方法^[34]中, 大鼠肠道灌流研究已被证实是一种可靠且生理相关性高的技术, 用于药物渗透性测定和生物药剂学分类系统评估。原位肠灌流包括原位肠道单向灌注、原位肠道再循环灌注、静脉取样原位肠灌注等形式, 因其手术操作简单、成本较低而被广泛应用^[35]。该模型适用于确认药物的主要吸收肠段, 探索不同处方剂型对药物肠道吸收的影响, 进而优选高效口服吸收处方, 目前已广泛应用于多肽口服制剂的体内吸收模拟评价。

通过肠灌流模型可获得 P_{eff} 值, 该数值可根据肠腔药物消失速率计算, 公式如下:

$$P_{eff} = \frac{Q}{A} \cdot \ln \left(\frac{C_{in}}{C_{out}} \right)$$

式中, Q 为灌流速率, A 为灌流肠段面积, C_{in} 和 C_{out} 分别为入口和出口药物浓度。该方法操作简便, 但对低渗透性药物, 可能因浓度差过小产生较大误差。对于低渗透性药物, 可采用静脉注射参考

制剂, 通过去卷积法计算肠道吸收速率, 进而推算 P_{eff} ; 对于极低渗透性药物 (如多肽药物), 可采集引流灌流肠段的肠系膜静脉血, 以避免中央室稀释和肝脏首过效应^[33]。

3.2 肠淋巴插管模型

通过淋巴转运进入体循环是多肽口服给药的一种极具前景的途径。药物口服后进入淋巴系统主要包括 2 条路径: 肠细胞的乳糜微粒 (chylomicron, CM) 介导途径和派伊尔结的 M 细胞介导途径^[36]。具有 CM 结合能力的高亲脂性化合物, 可通过肠道淋巴系统进入体循环^[37]。肠系膜淋巴管插管模型可用于测定各种因素对药物从肠道经淋巴系统转运程度和速率的影响, 明确这些因素随不同生理环境 (如饮食)、不同干预措施 (如抗原、药物) 和疾病状态 (如炎症性肠病、艾滋病、糖尿病) 的变化规律, 同时可评估口服制剂的淋巴靶向性^[38]。该模型通过手术插管直接收集肠系膜淋巴液, 能精准评估多肽经肠道吸收后通过淋巴系统的转运程度和机制, 为靶向淋巴系统的多肽口服制剂开发提供指导。已有文献详细描述了小鼠肠系膜淋巴插管的手术流程^[39]。该模型的局限性在于: 手术操作难度较高, 对实验环境和器械要求严格; 实验周期较短 (通常为数小时), 难以开展长期慢性实验及高通量实验; 插管本身会改变淋巴管压力, 可能影响淋巴液流速, 无法完全模拟生理状态; 此外, 种属差异也是实验设计中需重点考虑的因素。

4 动物模型

动物模型是评估多肽口服生物利用度与药效的关键环节, 种属选择需兼顾生理相似性与实验可行性。在体内临床前研究中, 选择解剖结构和生理状况与人类相似的动物模型是实验设计的关键步骤; 胃肠道环境中存在多种影响口服吸收的生理特征, 如肠道表面积、肠道转运蛋白、紧密连接、pH 值、肠道滞留时间、胃肠液组成、酶谱和肠壁代谢酶活性等^[40-41]。常用实验动物物种包括小鼠、大鼠、猪和犬等。除动物物种选择外, 还需考虑动物的年龄、性别和疾病状态等因素。选用人类疾病动物模型时, 需仔细考量疾病相关特征, 因动物模型难以完全模拟人类疾病状态, 尤其在多肽口服制剂评价中, 动物模型的种属特异性更为显著^[42]。

4.1 小型动物模型

大鼠是评估口服药物最常用的小型动物物种, 其禁食状态下的胃排空速率与人类接近, 且小肠内载体介导吸收、被动扩散机制与人类肠道药物通透性存在相关性^[43]。然而, 该模型存在明显局限: 肠

道转运蛋白表达谱、代谢酶组成与人类存在种属差异,且较低的肠道 pH 值、独特的生物节律与饮食习惯,均可能影响口服多肽递药系统性能的准确评估^[41]。

小鼠是另一常用小型动物模型,其胃肠道生理特征与人类存在部分相似性,但同样面临与大鼠类似的挑战,如肠道 pH 值偏低、管腔容量小限制制剂溶解等。此外,无法直接服用完整口服剂型是啮齿类动物共有的局限性。得益于基因工程技术,各类基因敲除(如特定代谢酶、转运蛋白基因敲除)及人源化小鼠模型,已被广泛用于深入探索药物及其递送系统的吸收机制^[44]。

4.2 大型动物模型

比格犬被认为是评估口服肠溶剂型的优良大型动物模型,其在解剖结构、禁食状态下的胃肠运动模式、肠道停留时间和分泌因子等方面与人类相似^[40]。已有研究证实,比格犬肠道药物转运蛋白表达谱与人类具有相似性,但 P-gp 表达存在显著差异^[45];同时,犬具有与人类相似的胃肠道不流动水层,该参数是影响药物吸收的关键因素^[41]。

猪(尤其是小型猪)被认为是生物医学和药物研究的理想替代物种,近年来被越来越多地用于临床前经口生物利用度评估^[41]。该模型的主要优势是其胃肠道环境的解剖学、生理学和生化特征与人类相似,但其与人类在肠道药物代谢酶、外排和摄取转运蛋白方面的同源性程度目前尚不明确^[46]。

4.3 吸收动力学研究方法 with 关键参数

口服多肽制剂的体内评价需系统考察其吸收速率、吸收程度、吸收变异性及代谢命运。

4.3.1 经典药代动力学参数 基于血药浓度-时间曲线计算的关键药代动力学参数包括:峰浓度($C_{\max}$)、达峰时间($T_{\max}$)、药时曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve, AUC)、半衰期($t_{1/2}$)、平均滞留时间(mean residence time, MRT)、清除率(clearance rate, CL)。绝对生物利用度(absolute bioavailability, F_{abs})通过以下公式计算:

$$F_{\text{abs}} = \frac{\text{AUC}_{\text{oral}} \cdot \text{Dose}_{\text{iv}}}{\text{AUC}_{\text{iv}} \cdot \text{Dose}_{\text{oral}}} \times 100\%$$

式中,下标 oral 和 iv 分别代表口服制剂和静脉注射参比制剂,AUC 为药时曲线下面积,Dose 代表给药剂量。

4.3.2 生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)建模 PBPK 模型整合肠道区域 pH、转运体表达谱、代谢酶活性、有效渗透性、肠血流速率等生理参数,可模拟不同物种间

的药物吸收行为,支持种属外推与首次人体剂量预测。近年来,PBPK 模型已被用于评估辅料对多肽渗透性的影响及食物效应的机制分析。

4.3.3 质量平衡法估算肠吸收与代谢 基于质量平衡原理的理论分析,为估算多肽肠吸收程度提供了重要方法学框架^[47]。针对多肽药物在稳态灌流条件下沿肠段的轴向变化过程,该方法的稳态质量平衡方程可表述为:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + v_z \frac{\partial C}{\partial z} = D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - \frac{2}{R} P_w C - k_r C$$

式中, C 为药物浓度, z 为轴向位置(取值范围为 $0 \leq z \leq L$,其中 L 是所考察肠段的总长度), v_z 为轴向流速, D 为轴向扩散系数, R 为肠管半径, P_w 为肠壁渗透性, k_r 为反应速率常数。在多肽口服吸收的实际评价中,通常可忽略轴向扩散(即 $D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} = 0$),并假设稳态条件($\frac{\partial C}{\partial t} = 0$),此时 v_z 近似为常数,上述方程简化为:

$$v_z \frac{dC}{dz} = -\frac{2}{R} P_w C - k_r C$$

将该理论用于胰岛素口服吸收分析时,模拟结果显示其肠吸收率约为给药剂量的 1%,即使联用有效的酶抑制剂,吸收率也难以超过 2%,表明胰岛素的口服吸收主要受渗透性限制而非酶降解限制^[47]。

4.4 动物模型评价多肽口服吸收的关键因素

利用动物模型预测多肽口服吸收时,需特别注意以下 5 点:其一,种属间酶活性差异,啮齿类动物肠道肽酶活性通常高于人类,可能导致多肽降解速率过快;其二,转运蛋白表达差异,如肽转运蛋白 1 的表达水平与底物特异性存在种属差异;其三,淋巴系统发育差异,可能影响脂质载体或多肽-脂质复合物的淋巴转运效率;其四,免疫原性风险,可能影响 M 细胞介导的转运与局部免疫应答;其五,疾病模型相关性,若使用疾病动物模型(如糖尿病、炎症性肠病等),需确保其病理生理改变能真实反映人类疾病状态下的肠道吸收屏障变化^[48]。

5 多肽口服制剂研发中的吸收评价模型应用

5.1 典型案例

司美格鲁肽口服片(semaglutide, Rybelsus[®])于 2019 年获批上市。司美格鲁肽是一种 GLP-1 类似物,用于治疗 2 型糖尿病,其口服制剂采用 SNAC 作为渗透增强剂,通过跨细胞途径促进药物吸收。相关研究采用胃上皮细胞 NCI-N87 评估其跨上皮转运特性,结合比格犬和大鼠动物模型,辅以

手术结扎等技术,证实司美格鲁肽主要通过跨细胞途径在胃部吸收,渗透增强剂 SNAC 在该过程中发挥关键作用^[49-50]。

奥曲肽口服制剂(octreotide, Mycapssa[®])于2020年获批上市,采用瞬时渗透增强剂技术,其处方中的中链脂肪酸可暂时破坏肠道紧密连接,增强细胞旁渗透性。SD大鼠模型研究显示,该制剂可实现系统性药物暴露,且能显著抑制生长激素水平,证实其经口给药生物活性;猴和大鼠的相对生物利用度分别为2.3%和7.4%,提示该制剂在不同物种间存在明显吸收差异^[51]。

5.2 口服多肽药物的吸收评价模型应用

近年来,随着多肽药物研发技术的进步,多种新型口服多肽候选药物不断涌现,其吸收评价模型也日趋复杂,预测能力不断提升。

PN-943^[52]是一种口服胃肠道限制性 α 4 β 7整合素拮抗肽,于2022年进入治疗中重度溃疡性结肠炎的II期临床研究。其临床前研究采用多层次药效评价体系:体外实验中,PN-943在人源原代CD4⁺T细胞模型中显示出纳摩尔级抑制活性($IC_{50}=4.6\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$),并可诱导 β 7整合素内化;在体小鼠模型进一步证实,PN-943在派伊尔结组织中具有高暴露与高受体占据率,体现出良好的肠道局部靶向性。

MK-0616^[53]是首个进入临床研究的口服大环肽类前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂,用于治疗高胆固醇血症,于2023年进入III期临床研究。其临床前评价体系涵盖体外渗透性评估(MDCK-II细胞模型)与体内药代动力学研究(食蟹猴/大鼠模型),结果显示,与渗透促进剂联用后,

MK-0616在食蟹猴中的经口生物利用度可达约2%,并呈现剂量依赖性PCSK9抑制效应,形成了从体外机制研究到体内功能验证的完整评价路径。

JNJ-77242113^[54]是首个进入临床研究阶段的口服白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)受体拮抗环肽,用于治疗中重度斑块状银屑病和溃疡性结肠炎,于2025年申报上市。其临床前评价聚焦组织水平功能验证,大鼠结肠组织及人源结肠外植体模型研究表明,JNJ-77242113可剂量依赖性地抑制IL-23诱导的IL-22表达,该效应经体内大鼠模型验证后,在I期临床试验中进一步得到确认,标志着口服多肽药效评价模型的预测性和临床相关性显著提升。

6 结论与展望

精准可靠的评价模型是推动高效多肽口服制剂研发的关键。本文系统回顾了从细胞到整体动物的多种评价模型,覆盖了多肽口服制剂初筛、机制研究和转化应用的全过程:Caco-2等细胞单层模型、类器官模型及微流控芯片,适用于早期筛选和吸收机制探索;尤斯灌注系统、外翻肠囊等离体模型,可用于揭示药物吸收的区域差异和肠道屏障功能;在体模型和动物模型更贴近体内生理环境,适用于药效和生物利用度的最终验证。

未来,多肽口服制剂的评价模型将朝着智能化、仿生化方向发展。人工智能与机器学习技术的引入,有望实现多肽序列-载体性质-释放行为的精准预测;仿生微流控芯片可模拟肠道蠕动、流体剪切力和菌群互作,进一步提升体外模型的生理相关性。

总体而言,多模型协同、多技术整合将成为未来多肽口服制剂评价的主流策略,有望加速高效多肽口服制剂的临床转化与临床应用进程。

【参考文献】

- [1] Sharma K, Sharma K K, Sharma A, *et al.* Peptide-based drug discovery: current status and recent advances[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(2): 103464.
- [2] Zhu Q, Chen Z, Paul P K, *et al.* Oral delivery of proteins and peptides: challenges, status quo and future perspectives[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2416-2448.
- [3] Wright L, Barnes T J, Prestidge C A. Oral delivery of protein-based therapeutics: gastroprotective strategies, physiological barriers and *in vitro* permeability prediction[J]. *Int J Pharm*, 2020, 585: 119488.
- [4] 柳梦媛,徐晨,姚文兵,等.口服多肽和蛋白质药物的研究进展[J]. *药学进展*, 2021, 45(6): 452-459.
- [5] Diehl H P, Wildey A, Prasasty V D, *et al.* Organization of the intestinal mucosa and barriers to oral drug delivery[M]// *Nanotechnology for Oral Drug Delivery*. Amsterdam: Elsevier, 2020: 7-25.
- [6] Volpe D A. Advances in cell-based permeability assays to screen drugs for intestinal absorption[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(5): 539-549.
- [7] Steyn J D, Haasbroek-Pheiffer A, Pheiffer W, *et al.* Evaluation of drug permeation enhancement by using *in vitro* and *ex vivo* models[J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(2): 195.
- [8] Jochems P G M, Garssen J, van Keulen A M, *et al.* Evaluating human intestinal cell lines for studying dietary protein absorption[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): 322.
- [9] Panse N, Gerk P M. The Caco-2 model: modifications and enhancements to improve efficiency and predictive performance[J]. *Int J Pharm*, 2022, 624: 122004.
- [10] Birch D, Diedrichsen R G, Christophersen P C, *et al.* Evaluation of drug permeation under fed state conditions using

- mucus-covered Caco-2 cell epithelium[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 118: 144–153.
- [11] Floor E, Su J, Chatterjee M, *et al.* Development of a Caco-2-based intestinal mucosal model to study intestinal barrier properties and bacteria-mucus interactions[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2434685.
- [12] 刘瑶, 曾苏. MDCK-MDR1 细胞模型及其在药物透过研究中的应用进展[J]. *药学报*, 2008, 43(6): 559–564.
- [13] Fedi A, Vitale C, Ponschin G, *et al.* *In vitro* models replicating the human intestinal epithelium for absorption and metabolism studies: a systematic review[J]. *J Control Release*, 2021, 335: 247–268.
- [14] Itagaki M, Kamei N, Takeda-Morishita M. Evaluation of function and features of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells for analyzing peptide drug intestinal absorption profiles[J]. *J Pharm Sci*, 2023, 112(9): 2591–2595.
- [15] Naessens U, Gutjahr A, Blache G, *et al.* 1677-P: AdOral: a versatile platform for improved oral peptide absorption[J]. *Diabetes*, 2024, 73(Supplement_1): 1677-P.
- [16] Diedrichsen R G, Mishra N K, Fredholt F, *et al.* Branched penetratin and penatramax display enhanced intestinal insulin delivery potency compared to their linear counterparts[J]. *J Control Release*, 2025, 380: 1031–1042.
- [17] 李松明, 赵梦蝶, 刘伟, 等. 卵黄高磷蛋白磷酸肽在 Caco-2 细胞单层模型中的促钙转运作用[J]. *中国食品学报*, 2023, 23(6): 8–17.
- [18] Berger E, Nassra M, Atgié C, *et al.* Oleic acid uptake reveals the rescued enterocyte phenotype of colon cancer Caco-2 by HT29-MTX cells in co-culture mode[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1573.
- [19] Cheng Y, Watanabe C, Ando Y, *et al.* Caco-2 cell sheet partially laminated with HT29-MTX cells as a novel *in vitro* model of gut epithelium drug permeability[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(9): 2338.
- [20] Antunes F, Andrade F, Araújo F, *et al.* Establishment of a triple co-culture *in vitro* cell models to study intestinal absorption of peptide drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(3): 427–435.
- [21] Nagasawa M, Onuki M, Imoto N, *et al.* Fabrication of 3D engineered intestinal tissue producing abundant mucus by air-liquid interface culture using paper-based dual-layer scaffold [J]. *Biofabrication*, 2024, 16(3): 035029.
- [22] Estermann M, Bisig C, Septiadi D, *et al.* Bioprinting for human respiratory and gastrointestinal *in vitro* models[M]// Crook J M. *3D Bioprinting*. New York: Humana, 2020: 199–217.
- [23] Rudolph S E, Longo B N, Tse M W, *et al.* Crypt-villus scaffold architecture for bioengineering functional human intestinal epithelium[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(11): 4942–4955.
- [24] Markus J, Landry T, Stevens Z, *et al.* Human small intestinal organotypic culture model for drug permeation, inflammation, and toxicity assays[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2021, 57(2): 160–173.
- [25] Fair K L, Colquhoun J, Hannan N R F. Intestinal organoids for modelling intestinal development and disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1750): 20170217.
- [26] Wang Y, Gao Y, Pan Y, *et al.* Emerging trends in organ-on-a-chip systems for drug screening[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2483–2509.
- [27] Kim R, Sung J H. Recent advances in gut- and gut-organ-axis-on-a-chip models[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(21): e2302777.
- [28] Lee S Y, Lee Y, Choi N, *et al.* Development of gut-mucus chip for intestinal absorption study[J]. *BioChip J*, 2023, 17(2): 230–243.
- [29] Lee S Y, Sung J H. Gut-on-a-chip for *in vitro* drug absorption models[J]. *BioChip J*, 2025, 19(3): 545–555.
- [30] Gleeson J P, Zhang S Y, Subelzu N, *et al.* Head-to-head comparison of Caco-2 transwell and gut-on-a-chip models for assessing oral peptide formulations[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(8): 3880–3888.
- [31] Deng S, Li C, Cao J, *et al.* Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(13): 4526–4558.
- [32] Masloh S, Culot M, Gosselet F, *et al.* Challenges and opportunities in the oral delivery of recombinant biologics[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1415.
- [33] Koziolok M, Augustijns P, Berger C, *et al.* Challenges in permeability assessment for oral drug product development[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(10): 2397.
- [34] U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system: guidance for industry[R]. Rockville: U. S. Department of Health and Human Services, 2017.
- [35] Luo Z, Liu Y, Zhao B, *et al.* *Ex vivo* and *in situ* approaches used to study intestinal absorption[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2013, 68(2): 208–216.
- [36] Zhang Z, Lu Y, Qi J, *et al.* An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2449–2468.
- [37] Trevaskis N L, Kaminskas L M, Porter C J H. From sewer to saviour — targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(11): 781–803.
- [38] Trevaskis N L, Hu L, Caliph S M, *et al.* The mesenteric lymph duct cannulated rat model: application to the assessment of intestinal lymphatic drug transport[J]. *J Vis Exp*, 2015(97): 52389.
- [39] Banan B, Wei Y, Simo O, *et al.* Intestinal lymph collection via cannulation of the mesenteric lymphatic duct in mice[J]. *J Surg Res*, 2021, 260: 399–408.
- [40] Sjögren E, Abrahamsson B, Augustijns P, *et al.* *In vivo* methods for drug absorption – comparative physiologies, model selection, correlations with *in vitro* methods (IVIVC), and applications for formulation/API/excipient characterization

- including food effects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57: 99–151.
- [41] Xu Y, Shrestha N, Pr  at V, *et al.* An overview of *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* models for studying the transport of drugs across intestinal barriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 175: 113795.
- [42] Morgan S J, Elangbam C S, Berens S, *et al.* Use of animal models of human disease for nonclinical safety assessment of novel pharmaceuticals[J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41(3): 508–518.
- [43] Cao X, Gibbs S T, Fang L, *et al.* Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1675–1686.
- [44] Stappaerts J, Brouwers J, Annaert P, *et al.* *In situ* perfusion in rodents to explore intestinal drug absorption: challenges and opportunities[J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 665–681.
- [45] Haller S, Schuler F, Lazic S E, *et al.* Expression profiles of metabolic enzymes and drug transporters in the liver and along the intestine of beagle dogs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(8): 1603–1610.
- [46] Henze L J, Koehl N J, O’Shea J P, *et al.* The pig as a preclinical model for predicting oral bioavailability and *in vivo* performance of pharmaceutical oral dosage forms: a PEARRL review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 581–602.
- [47] Sinko P J, Leesman G D, Amidon G L. Mass balance approaches for estimating the intestinal absorption and metabolism of peptides and analogues: theoretical development and applications[J]. *Pharm Res*, 1993, 10(2): 271–275.
- [48] Harloff-Helleberg S, Nielsen L H, Nielsen H M. Animal models for evaluation of oral delivery of biopharmaceuticals[J]. *J Control Release*, 2017, 268: 57–71.
- [49] Buckley S T, B  kdal T A, Vegge A, *et al.* Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaar7047.
- [50] Aroda V R, Blonde L, Pratley R E. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(5): 979–994.
- [51] Tuvia S, Pelled D, Marom K, *et al.* A novel suspension formulation enhances intestinal absorption of macromolecules *via* transient and reversible transport mechanisms[J]. *Pharm Res*, 2014, 31(8): 2010–2021.
- [52] Cheng L, Venkataraman S, Zhao L, *et al.* P004 PN-943, an oral $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist, inhibits MAdCAM1-mediated proliferation and cytokine release from CD4⁺ T cells independent of trafficking[J]. *J Crohn’s Colitis*, 2020, 14(Supplement_1): S131.
- [53] Johns D G, Campeau L C, Banka P, *et al.* Orally bioavailable macrocyclic peptide that inhibits binding of PCSK9 to the low density lipoprotein receptor[J]. *Circulation*, 2023, 148(2): 144–158.
- [54] de Leon-Tabaldo A, Strawn D, Chang L, *et al.* P626 JNJ-77242113, an oral peptide selectively targeting the IL-23 receptor, demonstrates pharmacodynamic activity in rat and human colon tissue explants following oral dosing[J]. *J Crohn’s Colitis*, 2024, 18(Supplement_1): i1193.



【本期栏目主编】胡富强：浙江大学教授、博士生导师，现任医药学部副主任、药物制剂技术国家地方联合工程实验室主任。历任中国药学会药物制剂专业委员会副主任委员（2015—2023年）、委员；中国颗粒学会常务理事，药物制剂与颗粒设计专业委员会副主任委员（2016—2022年）、委员。入选全球前2%顶尖科学家榜单、药学领域中国高被引学者，担任泰晤士高等教育、QS世界大学排名等国际学科评估专家。担任 *Acta Pharm Sin B*、*Asian J Pharm Sci*、*Eur J Pharm Biopharm* 等国内外重要SCI期刊编委。

胡富强教授从事生物屏障信号通路调控药物递释系统吸收与分布的分子药剂学和成药性工程转化研究，相关成果获国内外发明专利授权61件，制订《中华人民共和国药典》国家标准5项。其中3个创新制剂已上市，5个候选药物和3个候选新药分别进入临床前及临床研究。在国内外权威期刊发表学术论文237篇，他引超12 000次；主编及参编教材和专著7部。研究成果先后荣获国家科技进步奖二等奖2项、浙江省科技进步奖一等奖1项、上海市科技进步奖一等奖1项，以及其他省部级科研奖励4项。

（责任编辑：邢爱敏）