

延胡索总生物碱微透析探针体外回收率测定研究

吴文玉¹, 张永萍^{1,2,3*}, 魏志春¹

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州省中药民族药炮制与制剂工程技术研究中心, 贵州 贵阳

³国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年1月3日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月6日

摘要

目的: 建立延胡索甲素、延胡索乙素、D-四氢药根碱、脱氢紫堇碱为标准的延胡索总生物碱经皮给药微透析采样的体外回收率测定方法。方法: 运用超高液相色谱法采用浓度差法(增量法, 减量法)测定其体外回收率, 并考察灌流液的pH、流速、浓度、温度对回收率的影响, 以探讨微透析技术用于延胡索生物碱体内药动力学研究的可行性。结果表明, 增量法和减量法所测得的探针体外回收率在相同的条件下近似相等; 相同的条件下, 探针体外回收率在流速为0.5~1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ 范围内随着流速增加而降低, 在温度为25°C~42°C范围内随着温度上升而明显增加; 同一流速下, 探针体外回收率与延胡索乙素浓度无关。结论: 建立了延胡索总碱经皮给药的微透析采样方法, 最终选择了pH 4, 流速为0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$, 取样时间间隔为80 min, 温度为37°C, 可用于延胡索总碱给药后皮肤药动力学研究。

关键词

微透析, 回收率, 延胡索总生物碱

Study on Recovery Rate of Total Alkaloids from Corydalis Corydalis by Microdialysis Probe *in Vitro*

Wenyu Wu¹, Yongping Zhang^{1,2,3*}, Zhichun Wei¹

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guizhou Province Chinese Medicine and Ethnic Medicine Processing and Preparation Engineering Technology Research Center, Guiyang Guizhou

³National Miao Medicine Engineering Technology Research Center, Guiyang Guizhou

*通讯作者。

文章引用: 吴文玉, 张永萍, 魏志春. 延胡索总生物碱微透析探针体外回收率测定研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1287-1293. DOI: 10.12677/acm.2023.132177

Abstract

Objective: To establish a method for determination of recovery rate of total alkaloids of corydalis fumaricum, fumaricum ethyl, D-tetrahydrorhizine and dehydrocorydaline by microdialysis sampling. **Methods:** The *in vitro* recovery rate was measured by the concentration difference method (increment method, declination method) by ultra high liquid chromatography. The effects of pH, velocity, concentration and temperature of the perfusion solution on the recovery rate were investigated, so as to explore the feasibility of microdialysis technology for pharmacokinetic study of corydalis corydalis alkaloids *in vivo*. The results show that the recoveries of the probes measured by increment method and decrement method are approximately equal under the same conditions. Under the same conditions, the recovery rate of probes decreased with the increase of flow rate in the range of 0.5~1.5 $\mu\text{L}/\text{min}$, and increased with the increase of temperature in the range of 25~42°C. At the same flow rate, the recovery rate of probe was not related to the concentration of rhizoma fumaricum ethyl. **Conclusion:** A microdialysis sampling method was established for percutaneous administration of total rhizoma corydalis. The pH 4, the flow rate of 0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$, the sampling interval of 80 min and the temperature of 37°C were selected, which can be used for the study of the pharmacokinetics of the skin after the administration of total rhizoma corydalis.

Keywords

Microdialysis, Recovery Rate, Total Alkaloids of Rhizoma Corydalis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

延胡索, 在中国也被称为 *Corydalis yanhusuo*、元胡、玄胡、延胡, 一种著名的传统中药, 是由延胡索(Y. H. Chou 和 Chun C. Hsu) W. T.块茎干燥而成的传统中药[1]。

延胡索首次被记录在《神农本草经》中, 味辛、苦, 性温, 归脾和肝经。在中医中, 延胡索被认为具有活血、补气、止痛等功能[2]。在中医临床实践中, 中药常以化合物的形式出现, 生物碱是延胡索重要的生物活性成分[3], 包括叔胺类、季铵类生物碱和许多非生物碱类。延胡索主要含生物碱类成分, 同时也是主要活性成分[4], 药理活性研究表明延胡索具有很好的镇静、镇痛、抗心律失常和降压作用, 其生物碱成分(D-四氢药根碱、延胡索乙素、延胡素甲素)广泛存在于延胡索中, 是一种具有多种药理活性的中药单体[5]。至今, 国内对延胡索总碱制剂方面的研究已有报道, 但关于延胡索总生物碱体外透皮效率方面的报道却很少, 同时延胡索总碱凝胶制剂体外透皮吸收实验主要采用透皮仪进行研究, 但传统透皮吸收方法(透析法)由于其费时费力, 限制了该制剂的进一步发展和应用。而延胡索总碱凝胶制剂由于其具有无肝脏首过效应、药效好、吸收迅速的优点, 可以使患者在用药的同时, 得到治疗作用, 大大提高了用药效率。目前国内对于延胡索总生物碱制剂体外透皮吸收的研究还很少。目前对于评价经皮给药制剂透皮吸收的传统方法有 2 种方法[6], 这 2 种方法都无法满足微创、精确定量、实时局部动态监测等研究要求。

传统上, 体内分析包括收集组织、体液, 如血液用来调查药物化合物的代谢和靶点。然而, 组织的收集受到限制, 因为它要求每个时间点至少有一只动物。在分析之前, 组织还必须被均质化并进行复杂的样品清理, 而延胡索总碱凝胶制剂体外透皮吸收实验主要采用透皮仪进行研究, 但传统透皮吸收方法(透析法)其费时费力, 限制了该制剂的进一步发展和应用[7]。微透析是一种优势的采样技术, 通过将半透膜植入几乎任何需要检测的组织(大脑、血液、胆汁、眼睛等)中获得局部化学信息。探针上的半透膜截留分子量也简化了在分析血液样本之前通常需要的样本清理步骤。微透析样品通常是“清洁的”, 从而简化了色谱法满足了简便、微创的研究要求[8]。

此外, 微透析探针的灌注速率通常是 0.5~5.0 $\mu\text{L}/\text{min}$, 在这些低流速下, 膜上存在浓度梯度的情况下, 低分子量分析物将扩散到探针腔中, 并被灌注液带走进行分析, 同时实验动物在清醒状态。以上能在微创的条件下满足定性、定量、定位、微分析、连续取样、动态分析等实验要求, 为透皮给药提供了可靠的监测手段[9]。本研究拟使用微透析技术与超高液应用于延胡索总生物碱(D-四氢药根碱、延胡索甲素、延胡索乙素、脱氢紫堇碱)微透析体外回收率的研究, 考察其回收率的影响因素, 为进一步研究延胡索总碱凝胶经皮给药制剂的皮肤局部药动力学提供可靠的实验依据。

2. 材料及配制

仪器及药品如下, 见表 1。

Table 1. Instruments and consumables

表 1. 仪器及耗材

仪器及药品	商家
自制线性探针	膜长 15 mm, 中空再生纤维素膜截留分子量 13 kD, 200 $\mu\text{m.i.d.}$, 280 $\mu\text{m.o.d.}$, 美国 Spectrum 公司
灌注器推进泵	瑞典 CMA
微量注射针	瑞典 CMA
UPLC 超高液相系统	美国 Waters
Waters CSH C18 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm, 1.7 μm)	美国 Waters
AE/240 型电子天平	上海梅特勒仪器有限公司
D-四氢药根碱对照品	成都德思特生物技术有限公司, 批号 DSTDS007401
延胡索甲素对照品	成都德思特生物技术有限公司, 批号 DST210311-102
延胡索乙素	成都德思特生物技术有限公司, 批号 DSTDY010101
脱氢紫堇碱	成都植标化纯生物技术有限公司, 批号 201208
色谱纯乙腈	Merck 公司
磷酸	天津市科密欧化学试剂有限公司
葡萄糖	成都市科龙化工试剂厂
柠檬酸钠	英轩
柠檬酸	天津市优谱化学试剂有限公司
水	屈臣氏

配制: 柠檬酸 - 柠檬酸钠缓冲盐配制(ACD, pH 4): 分别称取 0.2695 g $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、0.2207 g $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、0.1560 g $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 于 100 mL 的容量瓶中, 用超纯水溶解, 过 0.22 μm 微孔滤膜过滤

即得。

3. 方法与结果

3.1. 延胡索总碱体外分析方法的建立

3.1.1. 色谱条件

Waters CSH C18 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm); 柱温 30℃; 流动相 0.1%磷酸水(A)-乙腈(B), 梯度洗脱, 0~15 min, 15%~28% B, 15~20 min, 28%~15% B; 流速 0.2 mL·min⁻¹; 进样体积 10 μL。

3.1.2. 专属性考察

取空白对照溶液、延胡索总生物碱(1、D-四氢药根碱 2、延胡索乙素 3、延胡索甲素 4、脱氢紫堇碱)对照品见图 1。

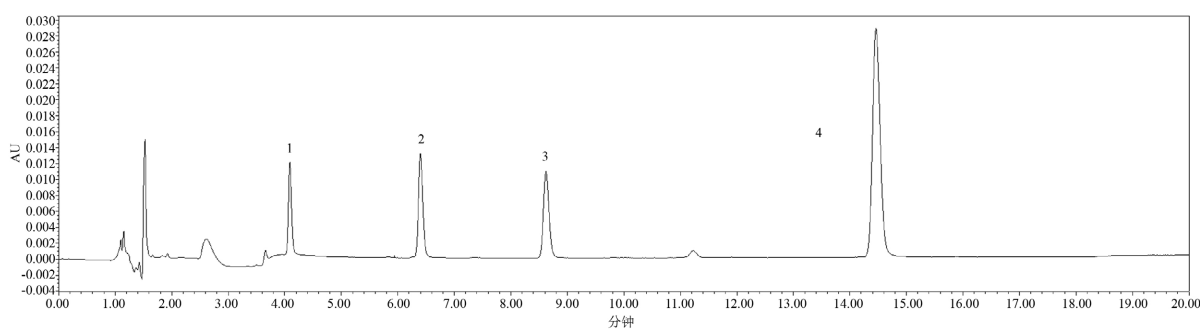


Figure 1. Corydalis total alkaloid reference

图 1. 延胡索总生物碱对照品

3.2. 微透析探针体外回收率影响因素考察

3.2.1. pH 对回收率的影响

采用增量法研究不同 pH 对探针回收率的影响。将自制皮肤探针的微透析膜部分浸于装有 D-四氢药根碱 2.17 μg/ml、延胡索甲素 2.2 μg/ml、延胡索乙素 2.36 μg/ml、脱氢紫堇碱 2.73 μg/ml 的 ACD 混合溶液的西林瓶中, 西林瓶置于恒温透皮扩散仪上, 保持温度 37℃, 转速 200 r/min, 启动微灌注泵, 将空白的灌流液(ACD)以不同的 pH (4、5、6)对微透析探针进行灌注, 流速 1 μL·min⁻¹ 换不同 pH 时平衡 1 h 后收集样品, 每管收集 40 μL, 每种 pH 收集 3 管样品, 按“2.1.1”项下色谱条件分别测定四种分析物的质量浓度, 并按照“(1)”项下公式计算相对回收率。

$$RG = C_{out}/C_{in} \times 100\% \quad (1)$$

其中 C_{out} 为透析液中药物浓度, C_{in} 为延胡索总生物碱 ACD 溶液中浓度。结果显示在 pH (4、5、6)下, 微透析探针对 D-四氢药根碱的相对回收率分别为(79.3 ± 3.0)%、(78.4 ± 4.1)%、(54.4 ± 2.3)%; 延胡索甲素(73.7 ± 3.8)%、(52.4 ± 8.6)%、(17.1 ± 7.0)%; 延胡索乙素(76.2 ± 3.9)%、(73.9 ± 2.2)%、(40.3 ± 4.6)%; 脱氢紫堇碱(84.5 ± 3.2)%、(85.6 ± 9.9)%、(59.7 ± 0.3)%。实验结果提示回收率随着 pH 增加明显降低, 考虑到实际应用, 最终确定 pH 为 4。

3.2.2. 灌流速度对回收率影响

采用增量法研究不同灌流速度对探针回收率的影响。将自制皮肤探针微透析膜部分浸于装有 D-四氢药根碱 2.17 μg/ml、延胡索甲素 2.2 μg/ml、延胡索乙素 2.36 μg/ml、脱氢紫堇碱 2.73 μg/ml 的 ACD 混合

溶液的西林瓶中,西林瓶置于恒温透皮扩散仪上,保持温度 37℃,转速 200 r/min,启动微灌注泵,将空白的 ACD (pH 4)以不同的流速(0.5、1、1.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)对微透析探针进行灌注,每组流速先平衡 1 h 后收集样品,每管收集 40 μL ,每种流速收集 3 管样品,按“2.1.1”项下色谱条件分别测定四种分析物的质量浓度,按增量法(1)计算相对回收率。

结果显示在灌流速度(0.5、1、1.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)下,微透析探针对 D-四氢药根碱的相对回收率分别为(75.0 \pm 8.3)%、(55.9 \pm 0.3)%、(42.9 \pm 8.4)%、(36.1 \pm 3.4)%;延胡索甲素(86.0 \pm 6.4)%、(55.8 \pm 1.2)%、(46.3 \pm 1.7)%、(34.6 \pm 0.9)%;延胡索乙素(86.9 \pm 5.7)%、(57.5 \pm 1.0)%、(47.0 \pm 1.7)%、(35.7 \pm 1.4)%;脱氢紫堇碱(86.2 \pm 11.3)%、(62.3 \pm 0.5)%、(52.2 \pm 1.3)%、(40.0 \pm 0.8)%。实验结果提示回收率随着流速增加明显降低,考虑到实际应用,最终确定灌流速度为 0.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

3.2.3. 温度对回收率的影响

采用增量法研究不同温度对探针回收率的影响。将自制皮肤探针微透析膜部分浸于装有 D-四氢药根碱 1.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索甲素 2.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索乙素 2.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、脱氢紫堇碱 2.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 ACD 混合溶液的西林瓶中,磁力搅拌(200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$),水温维持在 25℃、37℃、42℃,以 0.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速灌注空白 ACD (pH 4)溶液,每种温度先平衡 1 h 后收集样品,每管收集 40 μL ,每种温度收集 3 管样品,按“2.1.1”项下色谱条件分别测定四种分析物的质量浓度,按增量法公(1)计算相对回收率。

结果显示在温度在 25℃、37℃、42℃下,微透析探针对 D-四氢药根碱的相对回收率分别为(69.5 \pm 2.4)%、(80.6 \pm 1.9)%、(84.3 \pm 2.4)%;延胡索甲素(60.9 \pm 1.3)%、(73.4 \pm 1.4)%、(78.1 \pm 1.6)%;延胡索乙素(65.5 \pm 0.8)%、(77.2 \pm 1.4)%、(81.3 \pm 1.9)%;脱氢紫堇碱(66.8 \pm 7.8)%、(82.2 \pm 0.5)%、(85.7 \pm 3.1)%。实验结果提示回收率随着温度增加而增加。基于生物体的内环境温度,本实验选择 37℃作为探针体外实验温度。

3.2.4. 浓度对回收率的影响

在体微透析试验时,动物给药后皮肤中的药物质量浓度发生变化时,若探针 RG 随药物质量浓度的变化而变化,则很难用 RG 对透析液中药物质量浓度进行校正;另外在体微透析实验时,药物的 RG 通常采用反透析法进行测定,即用在体微透析的 RL 代替 RG 对透析液的药物质量浓度进行校正,但透析法的前提是探针的 RG 和 RL 近似相等,因此需要考察体外 RG 和 RL 的关系。

增量法:将自制皮肤探针微透析膜部分浸于装有 D-四氢药根碱 1.06、2.11、4.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索甲素 1.1、2.16、4.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索乙素 1.51、3.02、6.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、脱氢紫堇碱 1.0、2.0、4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 ACD 混合溶液的西林瓶中,磁力搅拌(200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$),水温维持在 37℃,以 0.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速灌注空白 ACD (pH 4)溶液,每更换一种浓度先平衡 1 h 后收集样品,每管收集 40 μL ,每种浓度收集 3 管样品,按“2.1.1”项下色谱条件分别测定四种分析物的质量浓度,按增量法公(1)计算相对回收率。

减量法:将自制皮肤探针微透析膜部分浸入空白 ACD 缓冲液(pH 4)中,用含药 ACD 缓冲液(D-四氢药根碱 1.06、2.11、4.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索甲素 1.1、2.16、4.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、延胡索乙素 1.51、3.02、6.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、脱氢紫堇碱 1.0、2.0、4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)灌流,磁力搅拌(200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$),水温维持在 37℃,流速 0.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,每组先平衡 60 min,收集 3 次微透析样品(每次 40 μL)。“2.1.1”项下色谱条件分别测定四种分析物的质量浓度,按增量法公(1)计算相对回收率,(2)计算延胡索总碱相对损失率,结果如表 2,随浓度的增加探针回收率近似相等,且增量法和减量法测得回收率在各种流速下近似相等,这为微透析测定延胡索总碱体内回收率提供了实验基础。

$$\text{RL} = (\text{Cin} - \text{Cout}) / \text{Cin} \times 100\% \quad (2)$$

由表 2 可知,通过对不同浓度 0.5 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速灌注探针,在延胡索总碱质量浓度 1~4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 中,

所得回收率近似相等且相对稳定, 说明浓度对线性探针的回收率影响不大。

Table 2. Relative recovery and loss rate of total alkaloid of *Rhizoma corydalis* at different concentrations

表 2. 延胡索总碱不同浓度相对回收、损失率

浓度($\mu\text{g/ml}$)	相对回收率(%)	相对损失率(%)
1 $\mu\text{g/ml}$	D-四氢药根碱 86.3 ± 1.4	D-四氢药根碱 81.9 ± 0.5
	延胡索乙素 84.5 ± 0.6	延胡索乙素 78.5 ± 1.2
	延胡索甲素 83.0 ± 2.0	延胡索甲素 76.8 ± 0.6
	脱氢紫堇碱 86.2 ± 1.3	脱氢紫堇碱 85.7 ± 0.2
2 $\mu\text{g/ml}$	D-四氢药根碱 89.5 ± 2.8	D-四氢药根碱 82.6 ± 0.5
	延胡索乙素 85.7 ± 0.2	延胡索乙素 80.0 ± 1.6
	延胡索甲素 80.2 ± 1.6	延胡索甲素 79.8 ± 1.9
	脱氢紫堇碱 87.3 ± 0.8	脱氢紫堇碱 87.9 ± 1.1
4 $\mu\text{g/ml}$	D-四氢药根碱 90.4 ± 9.2	D-四氢药根碱 84.5 ± 1.3
	延胡索乙素 87.6 ± 10.2	延胡索乙素 81.3 ± 1.6
	延胡索甲素 85.6 ± 9.4	延胡索甲素 80.8 ± 2.2
	脱氢紫堇碱 90.8 ± 9.3	脱氢紫堇碱 88.0 ± 1.6

4. 讨论

近年来, 体内微透析技术已经成为在细胞外空间中取样内源性和外源性物质的主要工具之一, 作为一种经过充分验证的采样技术, 在临床前和临床环境中, 微透析已广泛用于量化药物在所需靶标处的累积情况[10]。将微透析技术应用于体内的重点问题在于探针回收率, 而这由多种因素影响[11]。包括温度、灌流液性质、灌流速度、药物性质等[12], 探针回收率影响因素的考察是必要的。本实验考察了对回收率影响较大的几个因素: ① 灌流液的 pH: 延胡索生物碱是生物碱类物质, 经考察在弱酸性溶液中探针回收率高且溶解度高, 基于回收率和生物体皮肤内环境, 最终选择 pH 4 的 ACD 溶液作为延胡索总碱微透析的条件; ② 流速: 灌流液的流速越快, 流经半透膜时, 膜内外药物的平衡时间就越短, 回收率就越低, 反之, 流速越慢, 膜内外药物的扩散就越易达到平衡, 其回收率就越高。当流速最佳灌注流速是可接受的回收率、足够的采样分辨率时间和检测灵敏度之间的折中, 而检测灵敏度反过来又受样品体积的影响, 本实验通过对不同流速($0.5, 1, 1.5 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$)探针体外回收率的考察, 在 $0.5 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 回收率最高, 较低的流速需要较长的采样时间来收集处理和分析测量所需的足够的样本量。缺点是采样时间分辨率不够可能导致浓度变化信息丢失。考虑到这些问题, 我们选择了 $0.5 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ 的流速和 80 分钟的采样周期, 用于后续的体外和体内研究, 最终样品量为 $40 \mu\text{L}$; ③ 温度: 温度对回收率有较大的影响, 回收率随着温度的升高而升高, 在一定范围内, 温度升高分子的热运动加剧, 加快了物质在透析膜内外的交换, 有利于改善物质交换。本实验充分验证了这一结论, 为了保证与体内探针周围温度一致, 探针周围的温度尽量维持在 37°C 左右; ④ 浓度: 进行药理学研究的过程中, 体内药物浓度是一个动态变化的过程, 如果动态浓度条件下回收率不稳定, 就会限制探针在体内的研究[13], 本实验研究药物质量浓度在 $1\sim 4 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, 探针回收率近似相等, 微透析探针回收率不受浓度的影响, 说明微透析技术可用于测定体内药物的浓度。但微透析技术存在获得的样品量非常有限, 待测物会受到体内生理环境等因素影响的局限性, 使常规分析技术的灵敏度和选择性难以满足要求, 现代分析技术与微透析的离线及在线联用大大拓宽了微透析技术的应用领域, 特别是高效液相色谱-质谱联用技术兼具快速、灵敏、高选择性等优点[14]。

5. 结论

综上所述, 为延胡索总碱的研究建立了微透析技术的体外回收率考察。同时有研究表明微透析联合

高效液相色谱法测定延胡索乙素在大鼠脑局部浓度, 体内平均回收率为 32.03% [15], 说明延胡索总碱透皮吸收可行, 体内回收率需进一步实验研究。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目: 项目编号: 81873020; 国家苗药工程技术研究中心(2014FU125Q09); 贵州省国内一流学科建设项目(中药学) (GNYL[2017]008 号); 贵州省高层次创新型人才“百层次”人才项目(黔科合平台人才[2015] 4030); 贵州省药物新剂型新工艺科技创新人才团队项目, 合同编号: 黔科合平台人才[2017] 5655。

参考文献

- [1] Wang, L., Zhang, Y., Wang, Z., *et al.* (2016) The Antinociceptive Properties of the Corydalis Yanhusuo Extract. *PLOS ONE*, **11**, e0162875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162875>
- [2] Pharmacopoeia, C. (2015) Pharmacopoeia of the People's Republic of China. People's Medical Publishing House, Beijing.
- [3] Wu, G., Qian, Z., Guo, J., *et al.* (2012) Ganoderma Lucidum Extract Induces G1 Cell Cycle Arrest, and Apoptosis in Human Breast Cancer Cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, **40**, 631-642. <https://doi.org/10.1142/S0192415X12500474>
- [4] 贺凯 高, 赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中草药, 2007, 38(12): 1909-1912.
- [5] Lu, C. (2011) Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activities of *Corydalis yanhusuo*. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, **5**, 126-127.
- [6] 李敏. 复方骆驼蓬子软膏剂与凝胶剂大鼠体内药物动力学研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [7] 姜明瑞, 王志成, 岳珠珠, 等. 延胡索总碱贴片经神阙穴与非穴位给药的皮肤渗透性比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 148-153.
- [8] Cao, G., Cai, H., Cong, X., *et al.* (2009) Application of Microdialysis for Pharmacokinetics of Traditional Chinese Medicine Studies. *Analytical Letters*, **43**, 55-72. <https://doi.org/10.1080/00032710903201958>
- [9] 管咏梅, 肖芳, 金晨, 等. 微透析技术在中药外用制剂中的应用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(5): 530-534.
- [10] Zhou, Q. and Gallo, J.M. (2005) *In Vivo* Microdialysis for PK and PD Studies of Anticancer Drugs. *The AAPS Journal*, **7**, E659-E667. <https://doi.org/10.1208/aapsj070366>
- [11] Elmquist, W.F. and Sawchuk, R.J. (1997) Application of Microdialysis in Pharmacokinetic Studies. *Pharmaceutical Research*, **14**, 267-288. <https://doi.org/10.1023/A:1012081501464>
- [12] 董冉冉, 王萌, 刘志东, 等. 微透析技术在中药成分体内分析研究中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(20): 3117-3124.
- [13] 叶秀波, 黄雨威, 兰小群, 等. 延胡索乙素微透析探针回收率的体外研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(15): 97-100.
- [14] 庞博, 刘舒, 刘志强, 等. 微透析-液相色谱-质谱联用技术在中药研究中的应用[J]. 质谱学报, 2021, 42(5): 553.
- [15] 吴银爱, 余健焯, 王利胜, 等. 微透析联合高效液相色谱法研究延胡索乙素在清醒大鼠脑局部的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(16): 1554-1556.