

在体皮肤微透析分析制川乌-白芍配伍对芍药苷 局部药代动力学的影响

杨华生, 黎晓丽, 吴维刚, 吴璐*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:**考察制川乌对白芍中芍药苷经皮转运的影响,从经皮转运角度研究制川乌-白芍配伍协同增效作用机制。**方法:**以昆明种清洁级小鼠为实验对象,分别经皮给予白芍凝胶、制川乌-白芍凝胶和白芍-氮酮凝胶,采用皮肤微透析取样技术,建立HPLC测定透析液中芍药苷的浓度,流动相乙腈-0.1%磷酸水溶液(14:86),检测波长230 nm;利用DAS 2.0软件计算局部药动学参数,采用扫描电镜考察药物对小鼠皮肤角质层的影响。**结果:**白芍凝胶组的药时曲线下面积(AUC_{0-t}),平均滞留时间(MRT_{0-t}),半衰期($t_{1/2}$),达峰时间(T_{max})和药峰浓度(C_{max})分别为(3.28 ± 1.01) $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, (3.95 ± 0.32) h, (0.92 ± 0.44) h, (2.00 ± 0) h 和 (0.72 ± 0.24) $mg \cdot L^{-1}$;白芍-制川乌凝胶组 MRT_{0-t} , AUC_{0-t} , $t_{1/2}$, T_{max} 和 C_{max} 分别为(3.35 ± 0.08) h, (10.64 ± 1.24) $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, (1.32 ± 0.67) h, (1.00 ± 0) h 和 (3.06 ± 0.38) $mg \cdot L^{-1}$,白芍-氮酮凝胶组 AUC_{0-t} , MRT_{0-t} , $t_{1/2}$, T_{max} , C_{max} 分别为(59.82 ± 13.51) $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, (3.67 ± 0.08) h, (0.89 ± 0.16) h, (2.67 ± 0.29) h 和 (13.24 ± 4.14) $mg \cdot L^{-1}$ 。与白芍凝胶组比较,制川乌-白芍凝胶组 AUC_{0-t} 和 C_{max} 均显著增大, T_{max} 明显缩短。扫描电镜观察结果表明制川乌作用皮肤后,角质层细胞间隙明显增加,且与氮酮对皮肤的作用类似。**结论:**制川乌-白芍配伍能显著提高芍药苷的透皮吸收,达到配伍“增效”的目的,这可能与制川乌降低角质层的屏障作用有关。

[关键词] 微透析; 扫描电镜; 配伍机制; 白芍; 制川乌; 芍药苷

[中图分类号] R969.1; R945; R284.1; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0080-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090080

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1032.034.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 10:32

Effect of Compatibility of *Paeoniae Radix Alba* and *Aconiti Radix Cocta* on Partial Pharmacokinetics of Paeoniflorin by *in vivo* Skin Microdialysis

YANG Hua-sheng, LI Xiao-li, WU Wei-gang, WU Lu*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of *Aconiti Radix Cocta* extract on percutaneous absorption of paeoniflorin and explore synergistic effect of *Aconiti Radix Cocta* and *Paeoniae Radix Alba*. **Method:** KM mice were randomly divided into the *Paeoniae Radix Alba* gel group, *Paeoniae Radix Alba* and *Aconiti Radix Cocta* gel group and *Paeoniae Radix Alba*-azone gel group. Microdialysis sampling was employed, the concentration of paeoniflorin in dialysate was determined by HPLC, DAS 2.0 software was used to calculate pharmacokinetic parameters of paeoniflorin, scanning electron microscope was employed to investigate the changes of mouse skin stratum corneum. **Result:** AUC_{0-t} , MRT_{0-t} , $t_{1/2}$, T_{max} and C_{max} of *Paeoniae Radix Alba* gel group were (3.28 ± 1.01) $mg \cdot L^{-1} \cdot h$, (3.95 ± 0.32) h, (0.92 ± 0.44) h, (2.00 ± 0) h and (0.72 ± 0.24) $mg \cdot L^{-1}$; these parameters of *Paeoniae Radix Alba* and *Aconiti Radix Cocta* gel group were (10.64 ± 1.24)

[收稿日期] 20161208(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360647);江西省教育厅科技计划项目(GJJ150836);江西省卫计委科技计划项目(20163008)

[第一作者] 杨华生,博士,副教授,从事中药制剂及传统中药理论研究,Tel:0791-87118645,E-mail:652477071@qq.com

[通讯作者] *吴璐,硕士,讲师,从事中药制剂及传统中药理论研究,Tel:0791-87118658,E-mail:wulu456@126.com

$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$, $(3.35 \pm 0.08) \text{ h}$, $(1.32 \pm 0.67) \text{ h}$, $(1.00 \pm 0) \text{ h}$ and $(3.06 \pm 0.38) \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; these parameters of *Paeoniae Radix Alba*-azone gel group were $(59.82 \pm 13.51) \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$, $(3.67 \pm 0.08) \text{ h}$, $(0.89 \pm 0.16) \text{ h}$, $(2.67 \pm 0.29) \text{ h}$ and $(13.24 \pm 4.14) \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. Scanning electron microscope results indicated that *Aconiti Radix Cocta* extract had the same effect on the skin surface structure as azone in exerting its permeation enhancing effect. **Conclusion:** *Aconiti Radix Cocta* extract can significantly promote transdermal absorption of paeoniflorin in herb couple of *Aconiti Radix Cocta* and *Paeoniae Radix Alba*, which may be related to the decrease of barrier function of stratum corneum and the improvement of epidermal permeability by some ingredients in *Aconiti Radix Cocta*.

[Key words] microdialysis; scanning electron microscope; compatibility mechanism; *Paeoniae Radix Alba*; *Aconiti Radix Cocta*; paeoniflorin

药对是指 2 种中药根据临床需要组合在一起使用,以达到减毒增效的目的。药对是中药复方配伍的基本单位,亦是联系单味中药和中药复方之间的桥梁,其组成虽然简单,但其配伍机制与中药复方基本类似。目前,药对研究已成为中药复方配伍机制研究最重要的研究手段和方法。白芍主要含有芍药苷和芍药花苷^[1]。制川乌味辛、苦,性热,有毒,主要含有双酯型生物碱、单酯型生物碱和脂型生物碱等^[1]。白芍在临床上常与制川乌配伍使用,主要用于坐骨神经痛、类风湿性关节炎等疾病的治疗。研究表明制川乌与白芍配伍后具有增效减毒的作用,但这些研究结果多基于口服给药途径^[2-4]。本课题组前期采用微透析方法研究制川乌-白芍配伍后对 6 种酯型生物碱局部药动学的影响,结果表明制川乌-白芍配伍可促进制川乌中单酯型生物碱的经皮渗透,同时对双酯型生物碱的经皮吸收具有部分抑制作用,该研究结果部分阐明了制川乌配伍白芍具有减毒作用的机制^[5]。本实验采用微透析技术结合扫描电镜法进一步研究白芍-制川乌配伍经皮给药后对芍药苷局部药动学参数以及对角质层结构的影响,阐明该药对经皮给药后增效的作用机制,为外用制剂的组方配伍提供理论依据和参考。

1 材料

MD-1001 型微透析仪(美国 BAS 公司),Quanta 250 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司),1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),BS 110S 型电子分析天平(北京赛多利斯公司),FreeZone 2.5L 型冷冻干燥机(美国 Labconco 公司)。

制川乌药材购自四川江油恒源药业集团有限公司,白芍药材购自亳州市长生中药饮片有限公司,经江西中医药大学付小梅副教授鉴定分别为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* 的母根的炮制品和毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根;制川乌、白

芍药干浸膏按文献[6]的方法制备,白芍干浸膏中芍药苷质量分数 $263.49 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,制川乌干浸膏中单酯型生物碱、双酯型生物碱质量分数分别为 $30.43, 9.39 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$;芍药苷(中国食品药品检定研究院,批号 110736-201337),水为双蒸水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

昆明种清洁级小鼠,体重 $18 \sim 22 \text{ g}$,由江西中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(赣)2011-0001,动物实验操作经江西中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2 方法与结果

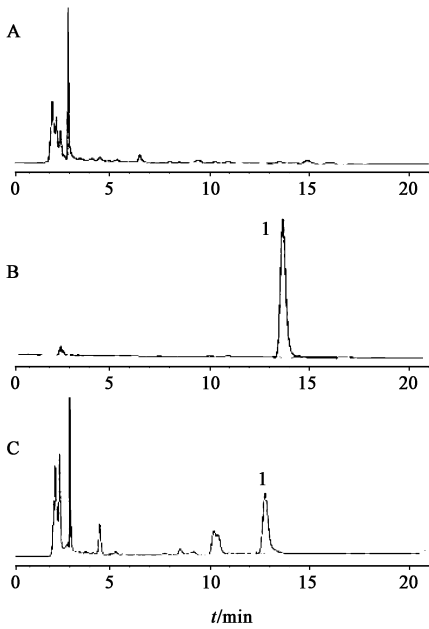
2.1 芍药苷微透析样品分析方法的建立

2.1.1 色谱条件^[7-8] 采用 Kromasil C_{18} 色谱柱 ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$),流动相乙腈-0.1% 磷酸水溶液(14:86),检测波长设置 230 nm ,流速设置 $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 。理论板数按芍药苷峰计算不低于 2 000。

2.1.2 标准曲线的建立及方法学考察 精密称取芍药苷对照品 10.0 mg ,置于 100 mL 量瓶中,加生理盐水溶解并稀释至刻度,摇匀,得 $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 对照品储备液。精密量取该储备液适量,加生理盐水稀释成质量浓度分别为 $0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液。精密吸取上述溶液 $10 \mu\text{L}$ 按 2.1.1 项下色谱条件测定,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程 $Y = 12.805X + 0.492 (r = 1.000)$,线性范围 $1.0 \sim 1\ 000 \text{ ng}$ 。在上述色谱条件下,空白透析液、对照品溶液、制川乌-白芍透析液的色谱图见图 1,结果表明该方法专属性好;芍药苷检测限 $0.8 \text{ ng} (S/N = 3)$,精密度及稳定性 RSD 均 $< 2.0\%$ 。

2.2 增量法与减量法测定探针体外回收率

2.2.1 药物浓度对探针体外回收率的影响 取芍药苷对照品适量,加生理盐水溶解,配制质量浓度



A. 空白透析液; B. 对照品溶液; C. 供试品; 1. 芍药苷

图 1 制川乌-白芍透析液 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of dialysate of Aconiti Radix Cocta-Paeoniae Radix Alba

(C_{in}) 为 10, 50, 100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芍药苷溶液; 取上述溶液适量置于西林瓶中, 加入搅拌子, 将探针的渗析窗分别完全浸入上述 3 个质量浓度的溶液中, 瓶口盖上覆盖膜, 将西林瓶置于透皮渗透仪上, 温度设置 (37 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$, 转速 $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。以生理盐水为灌流液, 流速 $2 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 平衡 90 min 后, 收集透析液, 每份收集 30 min, 样品 $60 \mu\text{L}$ 。低、中、高质量浓度共收集 15 份样品。按 2.1.1 项下条件测定透析液中芍药苷质量浓度 (C_{out}), 通过增量法计算芍药苷的回收率分别为 (25.14 ± 7.91)%, (26.25 ± 1.84)%, (24.04 ± 2.60)%。进一步采用减量法测定回收率, 即将探针透析窗完全浸入装有空白生理盐水 10 mL 的西林瓶中, 分别以质量浓度为 10, 50, 100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的芍药苷溶液作为灌流液, 其他条件同增量法, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 通过减量法计算芍药苷的回收率分别为 (27.17 ± 5.86)%, (23.46 ± 8.40)%, (28.30 ± 8.20)%。结果表明药物质量浓度对探针回收率影响较小, 回收率并不会随药物质量浓度的改变而改变。

$$\text{回收率}_{\text{增量法}} = C_{out}/C_{in} \times 100\%$$

$$\text{回收率}_{\text{减量法}} = (C_{in} - C_{out})/C_{in} \times 100\%$$

2.2.2 灌流速度对探针体外回收率的影响 精密量取适量 50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷溶液, 按 2.2.1 项下方法操作, 启动微灌注泵, 灌流速度分别为 1, 2, 3, 4 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 按增量法计算回收率分别为 ($38.24 \pm$

3.80)% , (26.25 ± 1.84)% , (15.14 ± 2.38)% , (11.05 ± 3.89)% ; 按减量法计算回收率分别为 (38.25 ± 4.46)% , (23.46 ± 8.40)% , (18.01 ± 3.16)% , (14.93 ± 4.63)%。结果表明灌流速度是影响回收率的一个重要因素, 流速越低, 回收率越高, 但流速太低, 收集样品的时间也较长, 故选择灌流速度 $2 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 同时, 以上结果均表明采用增量法与减量法测得的探针体外回收率均相近, 提示减量法可代替增量法测定芍药苷的体内回收率。

2.3 探针体内回收率的测定^[5] 在小鼠背部皮肤植入微透析探针, 将微透析装置与探针相连, 以 $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷生理盐水溶液作为灌流液, 流速设置 $2 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 其他条件与方法同 2.2。系统平衡 60 min 后收集透析液, 每次 $60 \mu\text{L}$, 共收集 24 份样品, 持续时间 12 h。平行操作 3 根探针。按 2.1.1 项下色谱条件测定透析液中芍药苷含量, 计算探针体内回收率, 见图 2。结果显示在 12 h 内, 体内回收率基本保持稳定, 计算平均回收率 (26.38 ± 1.39)% , RSD 1.4%。

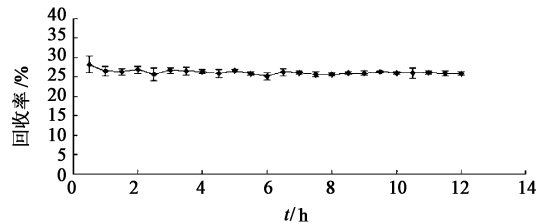


图 2 芍药苷体内回收率的稳定性考察 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 Stability of *in vivo* recovery rate of paeoniflorin ($\bar{x} \pm s, n=3$)

2.4 皮肤局部药动学研究 取羧甲基纤维素钠适量, 加水制成 5% 空白凝胶, 分别加入制川乌、白芍浸膏 (相当于生药比 1:1) 或氮酮 (5%), 制备试验用制川乌-白芍配伍凝胶 (BZHC), 白芍凝胶 (BE) 和白芍-氮酮凝胶 (BEAZ)^[5], 各凝胶中芍药苷的质量相等。取小鼠 9 只, 雌雄不分, 随机等分为 3 组, 用推剪祛除小鼠背毛, 恢复 1 d 后, 按 2.3 项下方法植入皮肤探针, 以生理盐水为灌流液, 流速设置为 $2 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$, 平衡 60 min, 将采用泡沫胶制成的 $1.5 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$ (高度约 1 mm) 的长方形框作为给药池, 贴于皮肤上, 调整探针正处于给药池下方, 取 BZHC, BE 和 BEAZ 各约 0.19 g, 置于给药池中 (按白芍生药量 $39.55 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药), 均匀涂布, 用封口膜封住给药池上方, 用医用胶带固定, 同时开始收集透析液, 给药 5.5 h 后, 快速祛除药物并用水洗净残留药物, 收集过程中小鼠保持清醒状态。每份样品收集 30 min, 持续收集 8 h。按 2.1.1 项下色谱条件

测定透析液样品中芍药苷的含量,将透析液中芍药苷质量浓度除以平均体内回收率得到小鼠皮下芍药苷的实际质量浓度,见图 3。结果显示 BZHC, BE 和 BEAZ 的达峰时间分别为 1.0, 2.0, 2.5 h, 达峰后皮下药物浓度基本保持稳定; 5.5 h 时祛除药物后, 药物浓度下降, 至 8 h 基本消除完全。

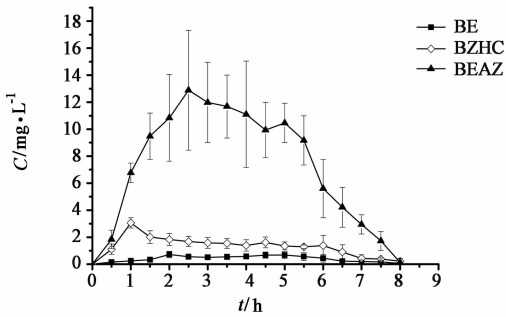


图 3 芍药苷经皮给药的药-时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Plasma concentration-time curves of paeoniflorin in three gel groups ($\bar{x} \pm s, n=3$)

通过 DAS 2.0 软件处理芍药苷血药浓度-时间数据,利用统计矩模型计算达峰时间 (T_{max}),药峰浓度 (C_{max}),药时曲线下面积 (AUC_{0-t}),平均滞留时间 (MRT_{0-t}),半衰期 ($t_{1/2}$) 等主要药动学参数。 AUC_{0-t} 和 C_{max} 对数转换后用 SPSS 19.0 软件进行显著性检验,采用最小显著性差异法 (least-significant difference, LSD) 进行多重比较,同时 T_{max} 经非参数检验进行分析,见表 1。

表 1 芍药苷皮下组织液中局部药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Pharmacokinetic parameters of paeoniflorin in subcutaneous tissue fluid ($\bar{x} \pm s, n=3$)

参数	单位	BE	BZHC	BEAZ
AUC_{0-t}	$mg \cdot L^{-1} \cdot h$	$3.28 \pm 1.01^{2)}$	$10.64 \pm 1.24^{1)}$	$59.82 \pm 13.51^{1,2)}$
MRT_{0-t}	h	3.95 ± 0.32	3.35 ± 0.08	3.67 ± 0.08
$t_{1/2}$	h	0.92 ± 0.44	1.32 ± 0.67	0.89 ± 0.16
T_{max}	h	$2.00 \pm 0^{2)}$	$1.00 \pm 0^{1)}$	$2.67 \pm 0.29^{1,2)}$
C_{max}	$mg \cdot L^{-1}$	$0.72 \pm 0.24^{2)}$	$3.06 \pm 0.38^{1)}$	$13.24 \pm 4.14^{1,2)}$

注:与白芍凝胶比较¹⁾ $P < 0.01$;与制川乌-白芍配伍凝胶比较²⁾ $P < 0.01$ 。

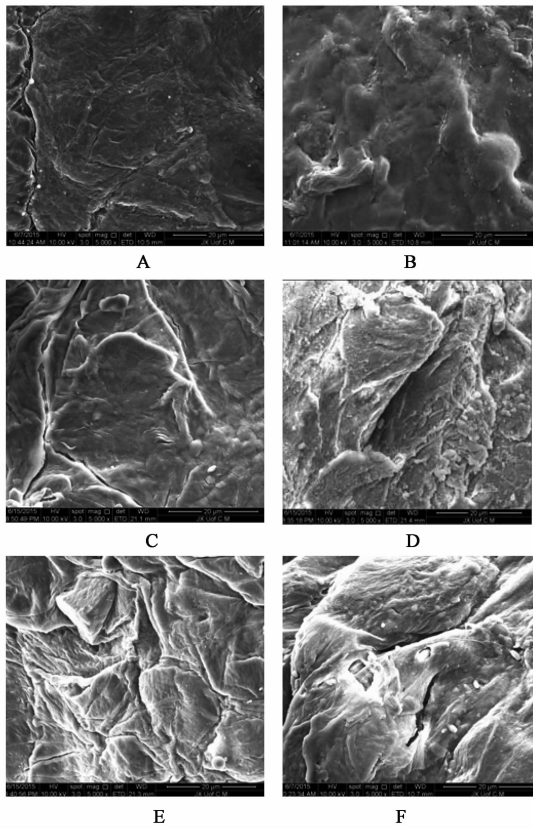
结果与 BE 比较, BZHC 的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 均显著增大 ($P < 0.01$), T_{max} 显著缩短 ($P < 0.01$), 表明制川乌可促进白芍中芍药苷的经皮吸收; 与 BE 比较, BEAZ 的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 均显著增大 ($P < 0.01$), 但 T_{max} 明显延长 ($P < 0.01$); 与 BZHC 比较, BEAZ 的 AUC_{0-t} , C_{max} 和 T_{max} 也存在显著性差异, 可能是因为氮酮是一种强效的透皮吸收促进剂, 对药物特别是水溶性药物有较好的促进作用。提示制川乌、氮酮分别配伍白芍后, 均可以促进芍药苷的经皮吸收, 可

能是制川乌、氮酮对皮肤具有相同或相近的作用, 因此促进与之配伍药物的经皮吸收, 但作用强度存在差异。

2.5 配伍对皮肤角质层的影响 取小鼠 18 只, 等分为 6 组, 分别为正常组、空白凝胶组、白芍凝胶组、制川乌凝胶组、制川乌-白芍凝胶组、白芍-氮酮凝胶组, 小鼠背部脱毛 24 h 后, 正常组经皮给予水, 空白凝胶组经皮给予羧甲基纤维素钠凝胶, 其余各组经皮给予相应凝胶, 给药面积 $1.5 \text{ cm} \times 2 \text{ cm}$, 给药 12 h 后处死, 剪取给药部位皮肤, 用无水乙醇祛除皮肤表面残留的药液, 用滤纸吸干; 将皮肤置入 2.5% 戊二醛溶液中避光固定, 4 h 后用 pH 7.3 的磷酸盐缓冲液清洗, 用 1% 锇酸避光固定 2 h, 用 pH 7.3 的磷酸盐缓冲液清洗, 滤纸吸干, 冷冻干燥后喷金, 在扫描电镜下观察^[9], 见图 4。结果显示正常组及经空白凝胶、白芍凝胶处理的皮肤表面整体上较为光滑平整, 纹理清晰致密, 白芍凝胶组的皮肤有细微褶皱, 但并不多见, 表明白芍及凝胶基质对皮肤影响较少; 而经制川乌凝胶、制川乌-白芍凝胶处理的皮肤与经白芍-氮酮凝胶一样, 皮肤表面褶皱增多, 细胞间隙明显扩大, 并可见颗粒样脱屑, 出现凹状小坑, 皮肤表面光滑度明显降低。说明制川乌与氮酮对小鼠皮肤具有相类似的作用, 主要表现为对皮肤角质层的去屏障作用, 这可能与制川乌-白芍配伍促进活性成分经皮吸收有关。

3 讨论

制川乌-白芍药对主要用来治疗风湿痹症, 代表方剂为乌头汤。对于制川乌-白芍配伍机制的研究, 可从体内、体外等多角度研究其配伍“增效”的机制, 如提取时成分含量及种类的改变, 或口服后研究药理作用、药动学参数的改变, 但这些研究多基于口服给药。生物药剂学与药物动力学研究表明给药途径不同, 药理作用、药动学参数也将有一定程度的改变。本文从经皮给药的角度研究制川乌-白芍配伍机制, 结果表明二者配伍应用后, 可增加白芍中有效成分芍药苷的经皮吸收, 一定程度上阐明了配伍“增效”的作用机制。经皮给药具有无首过效应、药物直接到达炎症部位等优点, 但皮肤角质层是药物经皮吸收的主要屏障, 限制了经皮给药在临床中的广泛应用。本文研究表明中药经配伍后, 可提高药物的经皮吸收, 且与传统化学促进方式比较, 具有起效快、毒副作用低等优点, 其促渗机制可能与配伍中有效成分对皮肤的“去屏障”作用有关。后续将考察配伍对皮肤代谢酶的影响, 进一步研究制川乌-白



A. 正常组; B. 空白凝胶组; C. 白芍凝胶组; D. 制川乌凝胶组; E. 制川乌-白芍凝胶组; F. 白芍-萸酮凝胶组

图4 制川乌-白芍配伍对小鼠皮肤角质层的影响(SEM, $\times 5\ 000$)
Fig. 4 Effect of compatibility of Aconiti Radix Cocta and Paoniae Radix Alba on skin stratum corneum of mice(SEM, $\times 5\ 000$)

芍配伍“增效减毒”机制。

在实验过程中发现,凝胶经皮给药局部药动学行为与静脉滴注药动学行为相似,静脉滴注单室模型中,随着滴注的进行,血液中药物浓度逐渐达到稳态,即 $C_{ss} = K_0 / (K \times V)$, 式中 C_{ss} 为稳态血药浓度, K_0 为滴注速率, K 为消除速率常数, V 为表观分布容积。同理,在透皮吸收中,皮下组织液中芍药苷的浓度亦逐渐达到稳态,但其参数的意义与静脉滴注略有不同, K_0 表示透皮速率,在凝胶中,药物从制剂中的释放速率如大于经皮转运速率,透皮速率的限速过程主要是经皮转运,如制剂中药物含量高,则 K_0

为定值,与静脉滴注中 K_0 的意义一致; K 为转运速率常数,在皮肤局部药动学研究中, K 主要包括 2 个过程(皮下药物向更深组织转运、药物在皮肤中酶的作用下代谢)。在本实验中,制剂中芍药苷的含量高,可较长时间从制剂释放,皮下组织液中芍药苷浓度长时间维持稳态,但探针在皮下植入时间过长,其回收率会大大降低,故在经皮给药 5.5 h 后祛除药物,进一步考察药物在皮下组织中的转运与代谢情况。因此,在零级释放的控释制剂局部药动学研究中,可在药物达到稳态后祛除药物,这样不仅可在较短时间获得皮肤给药等主要局部药动学参数,还可节省时间、提高效率。

[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,2015:40,105.
[2] 秦林,彭欣,李晓丽,等. 制川乌配伍白芍对实验性疼痛的影响[J]. 中国中药杂志,1999,24(10):629-632.
[3] 秦林,彭欣,张勤生,等. 剂量变化对制川乌配伍白芍镇痛作用的影响[J]. 山东中医药大学学报,1999,23(4):225-227.
[4] 李晋奇,彭成. 制川乌配伍白芍的增效作用及其作用机理[J]. 华西药学杂志,2007,22(2):144-148.
[5] 黎晓丽,吴璐,吴维刚,等. 在体皮肤微透析法研究制川乌白芍配伍对 6 种酯型生物碱局部药动学的影响[J]. 中国中药杂志,2016,41(5):948-954.
[6] 杨华生,梁秉文,黎晓丽,等. 制川乌配伍白芍对 6 种乌头生物碱经皮吸收的影响[J]. 中成药,2015,37(9):1917-1921.
[7] 吴璐,罗永明,梁秉文,等. 制川乌-白芍配伍对芍药苷经皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(13):1-4.
[8] 黄巍,熊伟,唐灿,等. 血府逐瘀汤中芍药苷在大鼠体内的药代动力学特性[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):84-87.
[9] 赵利刚. 新型薄荷醇酯类衍生物经皮促透作用评价及其促透机理的初步研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2009.

[责任编辑 刘德文]