

# 吴茱萸粉末醋调敷日本大耳兔足心的药代动力学分析

王森<sup>1</sup>, 欧水平<sup>2\*</sup>, 雷小娟<sup>3</sup>

(1. 遵义医学院药学院, 贵州遵义 563003; 2. 遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563099;  
3. 南阳市第二人民医院, 河南南阳 473000)

**[摘要]** 目的:研究吴茱萸粉末醋调敷日本大耳兔足心后吴茱萸碱(EVO)和吴茱萸次碱(RUT)的药代动力学特征,探讨吴茱萸穴位贴敷疗法的药理学基础。方法:吴茱萸粉末(1.0 g·kg<sup>-1</sup>)醋调敷雄性日本大耳兔足心12 h,于不同时间点(0,1,2,3,4,5,6,8,10,12,24 h)心脏取血,血浆样品用乙腈萃取并沉淀蛋白,采用LC-MS检测血浆中EVO和RUT的血药浓度,采用Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相乙腈-5 mmol·L<sup>-1</sup>甲酸铵水溶液(62:38),流速0.4 mL·min<sup>-1</sup>,柱温25 ℃,以色胺酮(TRY)为内标,采用电喷雾离子化(ESI)和正离子多离子反应监测(MRM)模式检测。采用PKSolver 2.0软件的非房室模型拟合药代动力学参数。结果:EVO和RUT的主要药代动力学参数半衰期( $t_{1/2}$ )分别为(18.55±7.98),(20.15±1.06)h;达峰时间( $T_{max}$ )分别为5,4h;药峰浓度( $C_{max}$ )分别为(4.68±0.34),(9.76±1.05) μg·L<sup>-1</sup>;药时曲线下面积AUC<sub>0-∞</sub>分别为(58.18±5.46),(155.38±13.91) μg·L<sup>-1</sup>·h,AUC<sub>0-∞</sub>分别为(101.46±23.34),(300.32±36.22) μg·L<sup>-1</sup>·h;平均驻留时间(MRT<sub>0-∞</sub>)分别为(27.63±9.34),(31.25±1.47)h。结论:吴茱萸粉末醋调敷日本大耳兔足心后,EVO和RUT均可透皮吸收入血,且撤药后24 h内仍能维持血药浓度,为吴茱萸穴位贴敷给药提供了实验依据。

**[关键词]** 吴茱萸; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 足心给药; 药物代谢; 色胺酮

**[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)19-0124-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017190124

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170711.1130.012.html>

**[网络出版时间]** 2017-07-11 11:30

## Pharmacokinetics of Euodiae Fructus Powder Dressing on Foot Sole of Japanese Big-ear Rabbits with Vinegar

WANG Sen<sup>1</sup>, OU Shui-ping<sup>2\*</sup>, LEI Xiao-juan<sup>3</sup>

(1. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China;  
2. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China;  
3. Nanyang Second General Hospital, Nanyang 473000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study on the pharmacokinetic profiles of evodiamine (EVO) and rutaecarpine (RUT) from Euodiae Fructus powder dressing on the foot sole of Japanese big-ear rabbits with vinegar. **Method:** The Euodiae Fructus powder (1 g·kg<sup>-1</sup>) was dressed on the foot sole of male Japanese big-ear rabbits with vinegar in 12 h, the blood was taken from the hearts at different time points (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 h) after administration. The plasma samples were pretreated by protein precipitation with acetonitrile, and the concentrations of EVO and RUT in rabbit whole blood were determined by LC-MS, taking Phenomenex Gemini C<sub>18</sub> column (4.6 mm×150 mm, 5 μm) with mobile phase of acetonitrile-5 mmol·L<sup>-1</sup> ammonium formate aqueous solution (62:38), flow rate was 0.4 mL·min<sup>-1</sup>, column temperature was 25 ℃. Tryptanthrin (TRY) was

**[收稿日期]** 20170417(023)

**[基金项目]** 贵州省中医药管理局科研课题项目(ZYY2013-94);遵义医学院博士启动基金项目(遵医院办发[2013]69号)

**[第一作者]** 王森,博士,副教授,从事中药外用制剂研究,Tel:0851-28642515,E-mail:wangsen912912@126.com

**[通讯作者]** \*欧水平,博士,副主任药师,从事医院药学研究,Tel:0851-28609168,E-mail:oushuiping1208@126.com

adopted as the internal standard, electrospray ionization (ESI) was applied and operated in positive ionmode, quantification was performed by multiple reaction monitoring (MRM). The main pharmacokinetic parameters were calculated by PKSolver 2.0 according to non-compartment model. **Result:** The  $t_{1/2}$  of EVO and RUT were  $(18.55 \pm 7.98)$ ,  $(20.15 \pm 1.06)$  h,  $T_{max}$  were 5, 4 h,  $C_{max}$  were  $(4.68 \pm 0.34)$ ,  $(9.76 \pm 1.05)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{AUC}_{0-t}$  were  $(58.18 \pm 5.46)$ ,  $(155.38 \pm 13.91)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ ,  $\text{AUC}_{0-\infty}$  were  $(101.46 \pm 23.34)$ ,  $(300.32 \pm 36.22)$   $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ ,  $\text{MRT}_{0-\infty}$  were  $(27.63 \pm 9.34)$ ,  $(31.25 \pm 1.47)$  h. **Conclusion:** EVO and RUT can be absorbed into the blood through the skin of Japanese big-ear rabbits, and the drug concentration can be maintained within 24 h after withdrawal, which provides the experimental basis for point-application of *Euodiae Fructus*.

[ **Key words** ] *Euodiae Fructus*; evodiamine; rutaecarpine; administration at foot sole; drug metabolism; tryptanthrin

醋调吴茱萸贴敷足心涌泉穴,取其滋阴降火、引热下行,发挥药物和穴位的双重作用,临床用于治疗口疮、咽炎、腮腺炎、高血压等,疗效独特<sup>[1-2]</sup>,但目前该疗法的研究以临床观察为主,鲜见实验研究报道。吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 和吴茱萸次碱 (rutaecarpine, RUT) 等生物碱类成分是吴茱萸的主要有效成分,具有扩张血管、降血压、抗肿瘤、抗炎镇痛等药理作用<sup>[3]</sup>。体外研究表明醋调吴茱萸贴敷豚鼠和小鼠离体皮肤后,其中吴茱萸生物碱类和内酯类成分可透皮吸收<sup>[4-5]</sup>,醋调吴茱萸浸膏贴剂大鼠离体皮肤透皮吸收试验表明加酸贴敷吴茱萸具有良好的透皮吸收性能<sup>[6]</sup>。在体内研究中,采用微透析法研究吴茱萸提取物软膏的大鼠局部药动学,结果表明 EVO 和 RUT 可透过皮肤进入血液循环<sup>[7]</sup>;通过微透析法研究吴茱萸提取物经裸鼠皮肤给药的药动学表明,EVO 和 RUT 均能很快地达到峰值,并在较长时间内保持稳定释放和相对恒定的皮下组织中的药物浓度水平;通过微透析法对吴茱萸提取物经裸鼠皮肤给药的药动学研究表明,EVO 和 RUT 的透皮释药具有缓慢释放及渗透量高的特点<sup>[8-11]</sup>,但吴茱萸贴敷足心的体内透皮吸收药动学研究尚未见报道。为进一步探讨醋调吴茱萸贴敷足心治疗人体上部及全身性疾病的药动学基础,本实验以日本大耳兔为动物模型,建立了血浆中 EVO 和 RUT 的 LC-MS 分析方法,研究醋调吴茱萸贴敷日本大耳兔足心后体内的药代动力学特征,为吴茱萸足心贴敷疗法的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

6410 Triple Quadrupole 型液质联用系统 (美国安捷伦科技有限公司,包括 G1322A 型真空脱气机, G1329A 型自动进样器, G1316A 型柱温箱, 6410 型三重四级杆质谱仪, Agilent MassHunter 控制及数据处理系统), TGL-16C 型高速台式离心机 (上海安亭

科学仪器厂), 3-18K 型高速冷冻离心机 (德国希格玛实验室离心公司), BF-2000 型氮气吹干仪 (北京八方世纪科技有限公司), BP211S 型电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司], SW-80A 型微型涡流混合仪 (上海沪西分析仪器厂有限公司)。

吴茱萸碱 (EVO) 和吴茱萸次碱 (RUT) 对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号分别为 110802-200606, 110801-201006, 纯度分别为 99.7% 和 99.4%), 吴茱萸 (产地贵州, 购于樟树天齐堂中药饮片有限公司, 批号 1105004, 经遵义医学院药学院杨建文教授鉴定为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* 的干燥近成熟果实), 色胺酮 (韶远化学科技有限公司, 批号 E187-296-51, 纯度 99%), 食醋 (山西陈世家酿业有限责任公司), 甲酸铵 (德国 Sigma 公司, 纯度 99.995%), 氨水 (国药集团化学试剂有限公司), 水为娃哈哈纯净水, 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

健康成年雄性日本大耳兔, 普通级, 体重 2 ~ 2.5 kg, 购于南昌龙平兔业有限公司, 合格证号 SCXK (赣) 2009-0001。本实验获得遵义医学院动物实验伦理委员会批准, 编号伦审 [2016] 2-104 号。

## 2 方法与结果

### 2.1 EVO 和 RUT 的含量测定

**2.1.1 对照品溶液和内标溶液的制备** 分别精密称取 EVO, RUT 对照品适量, 分别置于 25 mL 量瓶中, 加入适量甲醇, 超声 (功率 150 W, 频率 20 kHz) 使溶解, 冷却至室温, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 400, 192  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的对照品储备液, 临用时配制系列质量浓度的混合对照品溶液。精密称取色胺酮 (tryptanthrin, TRY) 适量, 加甲醇使溶解, 得质量浓度 200  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  内标储备液, 临用时稀释成 100  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的内标溶液。

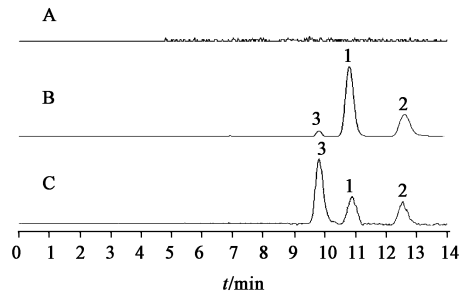
**2.1.2 色谱与质谱条件** 色谱条件为 Phenomenex

Gemini C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 流动相乙腈-5 mmol·L<sup>-1</sup> 甲酸铵水溶液 (62 : 38), 流速 0.4 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 25 °C, 进样量 10 μL。质谱条件为电喷雾电离源 (ESI), 离子化模式正离子, 扫描范围 *m/z* 200 ~ 500; 毛细管电压 4 kV, 干燥器温度 350 °C, 干燥气流速 10 L·min<sup>-1</sup>, 雾化温度 425 °C, 喷雾器压力 2.758 × 10<sup>5</sup> Pa, 延迟时间 200 ms, 定量模式多反应监测模式 (MRM), EVO, RUT 和 TRY 的 *m/z* [M + H]<sup>+</sup> 分别为 304.1, 288.1, 249.0, *m/z* 分别为 133.9, 273.0, 129.9; 裂解电压分别为 125, 115, 120 V, 碰撞能量分别为 21, 30, 35 eV。

**2.1.3 血浆样品的处理和测定** 取兔血浆样品 500 μL, 加入内标溶液 20 μL, 涡旋混合 1 min, 加入乙腈 4 mL, 涡旋混合 2 min, 1 万 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min, 取上清液, 40 °C 氮气吹干, 残渣加流动相 100 μL, 涡旋混合 2 min, 高速离心 15 min (4 °C, 16 000 r·min<sup>-1</sup>), 取上清液 10 μL 进样分析, 同时建立随行标准曲线, 并分析低、中、高质量浓度质控样品, 根据当日标准曲线, 计算样品浓度和质控样品浓度。

**2.1.4 专属性考察** 按 2.1.2 项下条件对处理后的空白血浆、混合对照品溶液和血浆样品进行分析, 见图 1。结果表明在选定的检测条件下, EVO, RUT 与内标 TRY 分离完全, 峰形良好, 14 min 以内出峰完全, 且血浆内源性杂质不干扰被测组分的测定, 说明该方法专属性良好。

**2.1.5 线性关系考察** 取空白血浆 100 μL, 加入系列混合对照品溶液及内标溶液各 10 μL, 按 2.1.3



A. 空白血浆; B. 空白血浆 + 混合对照品 + 色胺酮 (内标); C. 供试品 + 内标; 1. 吴茱萸碱; 2. 吴茱萸次碱; 3. 色胺酮

图 1 吴茱萸粉末贴敷给药后血浆样品的 LC-MS  
Fig. 1 LC-MS chromatograms of plasma samples after administration of Euodiae Fructus powder

项下方法处理, 按 2.1.2 项下检测条件分析。以信噪比 (S/N) ≥ 10 作为最低定量限, 6 个样品重复测定。以待测物 EVO 和 RUT 质量浓度为横坐标, 待测物与内标 TRY 的峰面积比值为纵坐标, 利用加权最小二乘法求得 EVO 和 RUT 的标准曲线分别为  $Y = 0.2568X + 8.3017$  ( $R^2 = 0.9979$ ) 和  $Y = 0.1382X + 5.3955$  ( $R^2 = 0.9981$ ), 线性范围分别为 0.225 ~ 180, 0.3 ~ 240 μg·L<sup>-1</sup>, 最低定量限分别为 0.225, 0.3 μg·L<sup>-1</sup>。

**2.1.6 精密度和准确度考察** 精密吸取空白血浆 100 μL, 按 2.1.3 项下方法分别制备低、中、高 3 个质量浓度的样品, 每个质量浓度 6 份样品, 连续测定 5 d, 记录色谱峰面积, 计算方法的批内、批间精密度 (RSD) 和准确度, 见表 1。结果表明 EVO 和 RUT 批内、批间准确度介于 86.75% ~ 114.52%, 精密度 RSD 均 < 10%, 符合生物样品分析要求。

表 1 吴茱萸碱和吴茱萸次碱在血浆中的准确度、精密度、基质效应、提取回收率和稳定性试验

Table 1 Accuracy, precision, matrix effect, recovery and stability experiments of evodiamine and rutaecarpine in plasma		%								
待测物	质量浓度 / μg·L <sup>-1</sup>	准确度 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )		精密度 RSD		基质效应 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )	提取回收率 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )	稳定性 RSD (n = 3)		
		批内	批间	批内	批间			室温 6 h	-20 °C 放置 7 d	3 个冻融循环
EVO	0.45	110.26 ± 2.38	114.52 ± 3.91	2.2	3.4	110.26 ± 2.38	96.69 ± 4.00	0.8	1.5	3.3
	90	91.39 ± 3.05	100.88 ± 3.05	3.3	3.0	91.39 ± 3.05	90.70 ± 1.69	0.3	2.4	2.4
	180	94.07 ± 1.57	93.87 ± 3.84	1.7	4.1	94.07 ± 1.57	94.06 ± 2.54	0.1	0.01	1.2
RUT	0.6	94.10 ± 5.04	93.84 ± 8.71	5.4	9.3	96.82 ± 5.99	85.17 ± 4.43	1.4	7.6	6.3
	120	86.75 ± 1.97	87.90 ± 2.25	2.3	2.6	91.55 ± 2.44	84.13 ± 0.35	3.3	1.8	3.1
	240	97.84 ± 4.05	105.53 ± 4.93	4.1	4.7	98.33 ± 3.06	88.03 ± 3.85	2.2	2.2	4.5

**2.1.7 基质效应和提取回收率考察** 取空白血浆 100 μL, 按 2.1.3 项下方法分别制备低、中、高 3 个质量浓度的样品, 进样后测得的峰面积记为 A。取空白血浆和水, 按 2.1.3 项下方法处理, 向获得的上

清液中加入相应质量浓度的混合对照品溶液和内标, 涡流混合, 进样分析, 分别获得相应峰面积 B 和 C。基质效应 = B/C, 提取回收率 = A/B, 见表 1。结果表明 EVO 和 RUT 在低、中、高 3 个质量浓度下的

基质效应分别在 91.39% ~ 110.26%, 91.55% ~ 98.33%, RSD 均 < 10%, 说明本方法可有效地避免基质对测定的影响; EVO 和 RUT 的提取回收率均 > 80%, 分别在 90.70% ~ 96.69%, 84.13% ~ 88.03%, RSD 均 < 10%, 符合生物样品分析要求。

**2.1.8 稳定性试验** 取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 按 2.1.3 项下方法分别制备低、中、高 3 个质量浓度的样品各 6 份, 考察样品室温放置 6 h, 置于 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存 7 d 及 3 个冻融循环的稳定性, 见表 1。结果表明稳定性 RSD 均 < 10%, 符合生物样品分析要求。

**2.2 药代动力学试验** 雄性日本大耳兔 6 只, 在实验前 12 h 开始禁食不禁水, 给药前以电动剃毛刀除去后足心部长毛, 用眼科用小弯剪刀仔细剪净足心短毛。将兔腹部向上固定于动物手术台上, 将吴茱萸粉末过 120 目, 加入 0.625 倍量食醋, 搅拌均匀调成糊状, 按吴茱萸粉末给药剂量 1.0  $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  (折算为 EVO 和 RUT 分别为 0.69, 1.29  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 调敷于足心剃毛区, 其调敷面积 3  $\text{cm}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ , 调敷厚度 0.5 cm, 并用医用纱布包扎, 其边缘以宽胶带加固, 防止因动物扭动刮蹭而致脱落, 贴敷时间 12 h, 分别于给药前和给药后 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 h 从心脏取血 2 mL, 全血样品均经肝素抗凝, 立即于 4 000  $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离得到血浆, 按 2.1.3 项下方法处理血浆, 进行 LC-MS 分析。以 EVO 和 RUT 平均血药浓度对时间作图, 见图 2。EVO 和 RUT 血药浓度数据采用 PKSolver 2.0 软件拟合<sup>[12-13]</sup>, 采用非房室模型-血管外给药途径模块计算统计矩参数, 见表 2。

表 2 吴茱萸醋调敷日本大耳兔足心后 EVO 和 RUT 的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Pharmacokinetic parameters of evodiamine and rutaecarpine after Euodiae Fructus powder dressing on foot sole of Japanese big-ear rabbits with vinegar ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

参数/单位	EVO	RUT
$t_{1/2}/\text{h}$	18.55 $\pm$ 7.98	20.15 $\pm$ 1.06
$T_{\text{max}}/\text{h}$	5.00	4.00
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	4.68 $\pm$ 0.34	9.76 $\pm$ 1.05
$T_{\text{lag}}/\text{h}$	0	0
$\text{AUC}_{0-t}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	58.18 $\pm$ 5.46	155.38 $\pm$ 13.91
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$	101.46 $\pm$ 23.34	300.32 $\pm$ 36.22
$\text{AUMC}_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^2$	3 008.9 $\pm$ 1 678.2	9 418.1 $\pm$ 1 465.4
$\text{MRT}_{0-\infty}/\text{h}$	27.63 $\pm$ 9.34	31.25 $\pm$ 1.47
$V_z/F/L\cdot\text{g}^{-1}$	0.175 6 $\pm$ 0.037 1	0.126 4 $\pm$ 0.014 4
$\text{CL}/F/L\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	0.007 2 $\pm$ 0.001 7	0.004 4 $\pm$ 0.000 5

底给药的透皮吸收尤其受到角质层厚度的限制<sup>[14-15]</sup>。本文研究表明醋调吴茱萸粉末贴敷日本大耳兔足心后, EVO 和 RUT 均可透皮吸收入血。与文献报道的吴茱萸提取物家兔口服给药药动学行为<sup>[16-17]</sup>比较, 吴茱萸足心贴敷的达峰时间 ( $T_{\text{max}}$ ) 和半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 均有大幅增加, 血药浓度相对更加平稳, 消除较慢, 且贴敷 12 h 撤去药物后, 24 h 血液中仍能检测 EVO 和 RUT, 提示吴茱萸生物碱类成分可能在皮肤局部有一定贮库作用, 这与吴茱萸提取物透皮吸收动力学研究报道一致<sup>[7-11]</sup>, 上述研究结果为吴茱萸足心贴敷疗法的临床应用提供了实验依据, 但吴茱萸足心贴敷的治疗作用与其血液以及足心局部的药动学行为之间的关系有待进一步研究。

由于实验动物涌泉穴准确定位较困难, 且面积较小, 直接穴位给药受到一定限制, 本实验以兔后足心为给药部位<sup>[18]</sup>, 实验时将兔固定, 采用包覆方法进行兔足心贴敷, 确保了给药的顺利进行。本实验参考相关文献<sup>[19]</sup>, 通过对蛋白沉淀法、液-液萃取法的提取率进行比较, 确定了预处理方法, 并同时考察选定预处理方法中不同比例有机溶剂加入量的回收率, 最终选定实验所用血浆样品的处理方法, 取得了较好的效果。

[参考文献]

[1] 崔瑛, 纪彬, 赵素霞, 等. 吴茱萸外用功效的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 264-267.

[2] 鞠娅, 岳妍. 吴茱萸穴位敷贴运用药穴相配法的临床进展[J]. 光明中医, 2015, 30(11): 2490-2492.

[3] 文丽梅, 马超英, 余德林, 等. 吴茱萸的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(9):

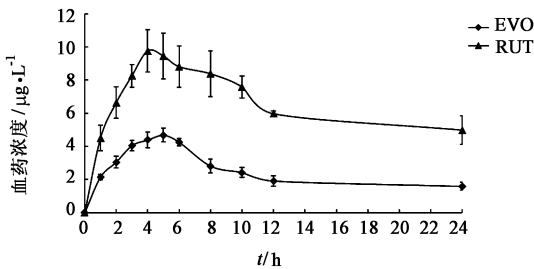


图 2 吴茱萸醋调敷日本大耳兔足心后 EVO 和 RUT 的药时曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 2 Drug concentration-time curves of evodiamine and rutaecarpine after Euodiae Fructus powder dressing on foot sole of Japanese big-ear rabbits with vinegar ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

3 讨论

吴茱萸足心贴敷作为中医特色疗法, 临床一直沿用至今, 具有简便效廉的特点。经皮给药理论认为角质层是阻碍药物透皮吸收的主要屏障, 药物足

- 1976-1977.
- [ 4 ] 王森,雷小娟,朱卫丰,等. 醋调敷吴茱萸粉末的体外透皮吸收考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(10):31-34.
- [ 5 ] 欧水平,曹森,王森,等. 吴茱萸粉末醋调敷小鼠皮肤体外透皮吸收研究[J]. 江西中医药,2013,44(10):71-73.
- [ 7 ] 都暖,张师愚,毛亚峰. 醋调吴茱萸贴剂制备及其体外透皮情况研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(20):16-18.
- [ 8 ] 廖旋彦. 吴茱萸提取物软膏的制备及局部药动学研究[D]. 长沙:湖南师范大学,2014.
- [ 9 ] 张庆业,涂星,范丽霞,等. 微透析-高效液相色谱法联用研究吴茱萸提取物的经皮吸收药动学特性[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(1):19-23.
- [ 10 ] 李得堂,吴晓贞,何嘉仑,等. 在体皮肤微透析技术和HPLC测定吴茱萸碱和吴茱萸次碱的透皮释药特性[J]. 中国药学杂志,2015,50(3):239-243.
- [ 11 ] ZHANG Y T, ZHAO J H, ZHAGN S J, et al. Enhanced transdermal delivery of evodiamine and rutaecarpine using microemulsion [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 2469-2482.
- [ 12 ] FEI C, SU L, DAI L, et al. Transdermal behaviors comparisons among *Evodia rutaecarpa* extracts with different purity of evodiamine and rutaecarpine and the effect of topical formulation *in vivo* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(5):954-956.
- [ 13 ] ZHANG Y, HUO M, ZHOU J, et al. PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010, 99(3):306-314.
- [ 14 ] Waddad A Y, Abbad S, YU F, et al. Formulation, characterization and pharmacokinetics of Morin hydrate niosomes prepared from various non-ionic surfactants [J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(2):446-458.
- [ 15 ] 梁秉文,刘淑芝,梁文权. 中药经皮给药制剂技术[M]. 2版. 北京:化学工业出版社,2014:4.
- [ 16 ] 栾连军,裘国丽,程翼宇. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱在家兔体内的药动学研究[J]. 中国药学杂志,2006,41(1):48-50.
- [ 17 ] XU S, PENG J, LI Y, et al. Pharmacokinetic comparisons of rutaecarpine and evodiamine after oral administration of *Wu-Chu-Yu* extracts with different purities to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2):395-400.
- [ 18 ] 刘钟杰. 兽医针灸学:英文版[M]. 北京:中国农业出版社,2013:12.
- [ 19 ] 张丽,徐世希,王婷,等. 大鼠灌胃不同纯度吴茱萸提取物后吴茱萸碱及吴茱萸次碱的药动学研究[J]. 中国药房,2012,23(21):1967-1969.

[责任编辑 刘德文]