

# 冠心贴凝胶膏剂中丹参素等组分的经皮渗透试验

穆启运, 蓝涛华, 王银洁, 阮新民\*  
(广东省中医院, 广州 510120)

**[摘要]** 目的:探讨冠心贴凝胶膏剂中丹参素等有效组分的体外经皮渗透性能。方法:采用改良 Franz 扩散池法,选取生理盐水为吸收液,通过 HPLC 测定丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮Ⅱ<sub>A</sub> 等组分经大鼠皮的累积释放量和经皮渗透量,考察 5 种组分的经皮渗透性,色谱条件为 Kromasil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),检测波长 280 nm,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,流动相甲醇(A)-0.5% 乙酸水溶液(B)进行二元线性梯度洗脱,柱温室温,进样量 10 μL。结果:冠心贴凝胶膏剂中各组分的累积释放量和经皮渗透量顺序为阿魏酸 > 丹参素 > 盐酸川芎嗪 > 隐丹参酮 > 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>,在 24 h 内各组分的累积相对经皮渗透率依次为 73.09% ,82.62% ,82.89% ,37.22% ,24.80%。丹参素等 5 种组分经大鼠皮肤的累积释放率和累积经皮渗透率均符合 Higuchi 方程,相关系数均为 0.999 9。结论:冠心贴凝胶膏剂中丹参素等组分具有较好的释药性能和经皮渗透性能。

**[关键词]** 凝胶膏剂; 丹参素; 阿魏酸; 盐酸川芎嗪; 隐丹参酮; 丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>; 经皮渗透

**[中图分类号]** R283.6;R284.1;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0041-05

**[doi]** 10.11653/syfyj2013210041

## Transdermal Permeability Investigation of Five Components in Guanxin Paste Gel Ointments

MU Qi-yun, LAN Tao-hua, WANG Yin-jie, RUAN Xin-min\*

(Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate *in vitro* percutaneous permeability of five drug components in Guanxin paste gel ointments. **Method:** Improved Franz cell was used for transdermal penetration test with physiological saline solution as absorption solution and SD rat skin as experimental skin. The cumulative release amount and cumulative osmotic amount of danshensu, ferulic acid, ligustrazine hydrochloride, cryptotanshinone and tanshinone II<sub>A</sub> were measured by HPLC in order to evaluate their percutaneous permeability, chromatographic conditions were as follows: Kromasil C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), detection wavelength 280 nm, flow rate 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, mobile phase of methanol-0.5% aqueous acetic acid with binary linear gradient elution, column temperature at room temperature, injection volume 10 μL. **Result:** The cumulative release quantity and cumulative osmotic amount of these five components in Guanxin paste gel ointments were in order of ferulic acid > danshensu > ligustrazine hydrochloride > cryptotanshinone > tanshinone II<sub>A</sub>. The percentage of cumulative relative permeability via skin of five components within 24 h were 73.09, 82.62, 82.89, 37.22, 24.80, respectively. The cumulative release and cumulative percutaneous permeability of these five components conformed to Higuchi equation with correlation coefficient of 0.999 9. **Conclusion:** Five components in Guanxin paste gel ointments including danshensu, ferulic acid, ligustrazine hydrochloride, cryptotanshinone and tanshinone II<sub>A</sub> had good drug release properties and percutaneous permeability.

**[Key words]** gel ointments; danshensu; ferulic acid; ligustrazine hydrochloride; cryptotanshinone; tanshinone II<sub>A</sub>; percutaneous penetration

**[收稿日期]** 20130417(005)

**[基金项目]** 广州中医药大学邓铁涛基金项目(2005D020)

**[第一作者]** 穆启运, 硕士, 副教授, 从事药物开发研究, Tel:020-39318374, E-mail: muqiyun@aliyun.com

**[通讯作者]** \*阮新民, 教授, 博士生导师, 从事心血管疾病的治疗及其新药研究, Tel:020-39318582, E-mail: rxmmd@163.com

丹参和川芎是治疗心脑血管病的常用中药。丹参素和丹参酮是各种丹参制剂的主要成分。川芎嗪和阿魏酸是川芎的活血行气成分,具有扩张血管、增加冠脉血流量和脑血流量、抗血小板聚集、抑制血栓形成和改善微循环的作用。临床常将川芎嗪和丹参的复方制剂用于治疗心血管病<sup>[1]</sup>,但由于药效成分存在半衰期短、生物利用度低等缺陷,疗效较差<sup>[2]</sup>。经皮给药可避免肝脏的首过效应,改善上述缺陷<sup>[3]</sup>。冠心贴由盐酸川芎嗪、阿魏酸、丹参提取物及冰片等与水溶性基质、保湿剂、交联剂、促渗透剂等组成的凝胶膏剂(巴布剂),处方改良自名老中医邓铁涛教授的经典方剂冠心止痛膏,具有活血化瘀、通脉止痛之功效,用于治疗冠心病、心痛各型之胸闷痛,疗效确切。本实验采用体外扩散池法,HPLC测定凝胶膏剂中丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>等组分的释放量和经大鼠皮肤的渗透量,考察药物释放和透皮性能,为确定冠心贴凝胶膏剂的处方工艺提供实验依据。

## 1 材料

Alliance 2996 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),RYJ-6A 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司),BS224S 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),R502B 型旋转蒸发器(上海申生科技有限公司)。

盐酸川芎嗪、阿魏酸(西安小草植物科技有限责任公司,纯度均为 98%),丹参(产地浙江,广州康美药业股份有限公司,经本院刘茂贵主任中药师鉴定为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎),阿魏酸、盐酸川芎嗪、丹参素钠、隐丹参酮、丹参酮Ⅱ<sub>A</sub> 对照品(均购自中国食品药品检定研究院,批号分别为 0773-9910,817-200104,110855-200809,110852-200806,110766-200619),聚丙烯酸钠(NP-700,上海紫江国际贸易公司),甘油(厦门星鲨制药有限公司),辅料为药用或食用规格,甲醇为色谱级,水为高纯水,其余试剂均为分析纯。

SD 大鼠,体重 180 ~ 200 g,由广州中医药大学实验动物中心提供,合格证号(粤检证字)第 0055261 号。

## 2 方法与结果

**2.1 丹参提取物的制备**<sup>[4]</sup> 取丹参药材,粉碎成粗粉,加 6 倍量 95% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,药渣加 6 倍量水回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,水提取液于 60 °C 减压浓缩除去大部分水分,放冷,与乙醇提取液合并,搅拌均匀,静置 12 h,取上清

液,60 °C 减压回收乙醇,浓缩至稠膏,干燥,即得。

**2.2 冠心贴凝胶膏剂的制备** 精密称取阿魏酸、盐酸川芎嗪和丹参提取物适量,加至由 NP-700、黏合剂(聚乙烯吡咯烷酮)、保湿剂(甘油、丙二醇)及促渗剂氮酮等材料配置的基质中,制备成凝胶膏剂,备用。

**2.3 离体鼠皮的制备** 将健康大鼠处死后,用脱毛膏脱去腹部的毛,冲洗干净,剪下腹部皮肤,剥离脂肪及黏液组织,选取完整皮肤,用生理盐水反复冲洗干净,于 -80 °C 冷冻保存。使用前在室温下解冻,用生理盐清洗。

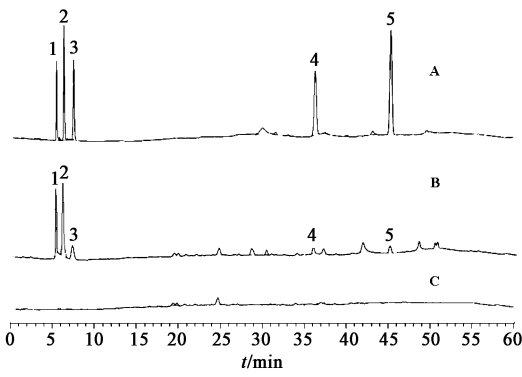
**2.4 体外释药及经皮渗透试验**<sup>[6]</sup> 采用垂直式 Franz 扩散池,以生理盐水为接收液。称取适量凝胶膏剂,均匀涂敷在鼠皮的角质层面,覆盖薄膜,用夹子固定于扩散室和接收室之间,在接收室中放入磁力搅拌子,注满吸收液,排除气泡。磁力搅拌转速设定 200 r·min<sup>-1</sup>,水浴温度控制在 (37 ± 0.5) °C,扩散池容积 6.5 mL,有效扩散面积 2.28 cm<sup>2</sup>,分别在 1,2,4,6,8,12,18,24,30,36,42 h 时将接收室中吸收液全部取出,重新加入预热到 37 °C 的新鲜吸收液。用多孔鼠皮替代完整鼠皮,同法进行体外释放试验。

**2.5 供试品溶液的制备** 将 2.4 项下取出的接收液置蒸发皿中,水浴蒸发近干,残留物用甲醇溶解,定容于 2 mL 量瓶中,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

**2.6 丹参素等组分的含量测定**<sup>[7]</sup>

**2.6.1 色谱条件** Kromasil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm),检测波长 280 nm,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,流动相甲醇(A)-0.5% 乙酸水溶液(B)进行二元线性梯度洗脱(0 ~ 10 min,50% ~ 70% A;10 ~ 15 min,70% ~ 75% A;15 ~ 30 min,75% ~ 80% A;30 ~ 40 min,80% ~ 90% A;40 ~ 50 min,90% A;50 ~ 60 min,90% ~ 50% A),柱温室温,进样量 10 μL,见图 1。

**2.6.2 校正曲线的绘制** 精密称取丹参素钠等对照品适量,分别置于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,得对照品溶液。精密量取各对照品溶液适量,置于 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,配成丹参素钠、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮Ⅱ<sub>A</sub> 质量浓度分别为 0.051,0.048,0.023,0.052,0.088 g·L<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。精密量取混合对照品溶液 4,8,12,18,24,30,36 μL 注入色谱仪,测定峰面积,以进样量为横坐标,峰面积积分为纵坐



A. 对照品;B. 供试品;C. 空白基质释放液;  
1. 丹参素钠;2. 阿魏酸;3. 盐酸川芎嗪;  
4. 隐丹参酮;5. 丹参酮 II<sub>A</sub>

图1 冠心贴凝胶膏剂 HPLC

标,得各组分的回归方程分别为  $Y = 7.311 \times 10^5 X - 1.705 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ ),  $Y = 2.947 \times 10^6 X - 3.048 \times 10^4$  ( $r = 0.9992$ ),  $Y = 3.243 \times 10^6 X - 1.237 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ ),  $Y = 1.845 \times 10^6 X - 6.421 \times 10^4$  ( $r = 0.9996$ ),  $Y = 2.541 \times 10^6 X - 7.250 \times 10^4$  ( $r = 0.9966$ ), 线性范围分别为  $0.204 \sim 1.836$ ,  $0.192 \sim 1.728$ ,  $0.092 \sim 0.828$ ,  $0.208 \sim 1.872$ ,  $0.176 \sim 1.584 \mu\text{g}$ 。

**2.6.3 精密度试验** 量取混合对照品溶液  $10 \mu\text{L}$ ,连续重复进样6次,记录峰面积,计算丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 峰面积的 RSD 分别为  $0.26\%$ ,  $0.69\%$ ,  $0.50\%$ ,  $0.45\%$ ,  $2.24\%$ ,表明仪器精密度良好。

**2.6.4 稳定性试验** 量取第24 h时的体外释放液  $10 \mu\text{L}$ ,按2.5项下方法制备供试品溶液,分别于制备后1,2,3,4,5,6 h进样,测定峰面积,计算丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 峰面积的 RSD 分别为  $0.59\%$ ,  $1.31\%$ ,  $1.10\%$ ,  $1.02\%$ ,  $1.96\%$ ,表明供试品溶液中各组分在6 h内稳定。

**2.6.5 加样回收率试验** 精密量取已知各组分含量的释放液6份,每份体积相差  $10 \mu\text{L}$ ,精密加入加等量生理盐水稀释。向每份释放液中分别加入与等量的各组分对照品溶液,按2.5项下方法制备供试液,按2.6.1项下色谱条件测定,计算各组分回收率,结果见表1。

**2.7 体外释放及经皮渗透试验分析**

**2.7.1 累积释放量和累积经皮渗透量的测定** 精密量取2.5项下各时间点的供试品溶液,按2.6.1项下色谱条件测定丹参素等组分含量,计算各组分累积释放量( $Q_L$ )和累积经皮渗透量( $Q_S$ )。

$$Q = \frac{VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i}{A}$$

式中  $C_n$  为第  $n$  个取样点测得的药物质量浓度,  $C_i$  为第  $i$  个取样点测得的药物质量浓度,  $A$  为渗透面积,  $V$  为扩散池接收室体积,  $V_i$  为取样量。绘制丹参素等组分的  $Q_L-t$  和  $Q_S-t$  曲线,见图2,3。

表1 冠心贴凝胶膏剂中各组分含量测定的加样回收试验( $n=6$ )

组分	样品中含量/ $\mu\text{g}$	加入量/ $\mu\text{g}$	测得量/ $\mu\text{g}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
丹参素	106.10	107.10	216.06	102.67	101.56	1.98
	107.16	107.10	213.62	99.41		
	108.22	107.10	219.56	103.96		
	109.28	107.10	218.62	102.09		
	110.34	107.10	216.18	98.82		
	111.41	107.10	221.12	102.44		
阿魏酸	110.94	110.40	221.12	99.80	101.53	1.53
	112.05	110.40	225.15	102.44		
	113.16	110.40	222.77	99.28		
	114.27	110.40	227.40	102.48		
	115.38	110.40	228.73	102.67		
	116.49	110.40	229.66	102.51		
盐酸川芎嗪	14.57	14.95	29.24	98.13	98.06	2.14
	14.71	14.95	29.87	101.42		
	14.86	14.95	29.19	95.84		
	15.00	14.95	29.79	98.95		
	15.15	14.95	29.47	95.82		
	15.29	14.95	29.97	98.20		
隐丹参酮	6.09	6.24	12.11	96.54	97.66	1.10
	6.15	6.24	12.21	97.11		
	6.21	6.24	12.24	96.57		
	6.27	6.24	12.46	99.13		
	6.33	6.24	12.45	98.12		
	6.39	6.24	12.53	98.46		
丹参酮 II <sub>A</sub>	6.33	6.60	12.76	97.46	98.42	1.15
	6.39	6.60	12.88	98.30		
	6.46	6.60	13.07	100.13		
	6.52	6.60	13.01	98.31		
	6.58	6.60	12.99	97.08		
	6.65	6.60	13.20	99.24		

**2.7.2 累积释放率和累积经皮渗透率考察**<sup>[8]</sup> 分别以单位面积  $Q_L$  或  $Q_S$  与单位面积凝胶膏剂所承

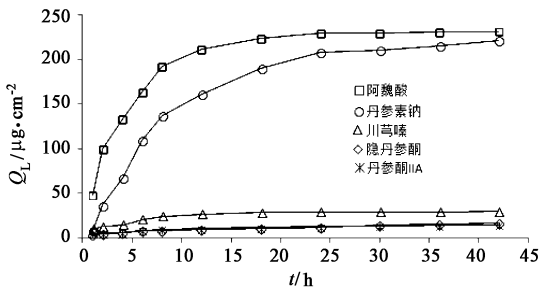


图 2 冠心贴凝胶膏剂中各组分的释放曲线

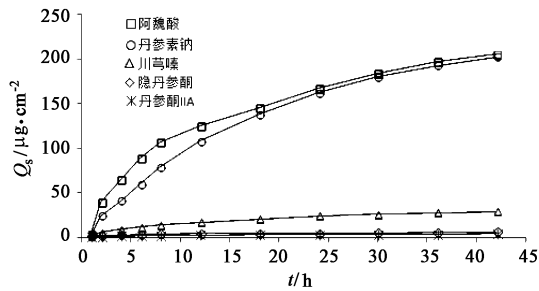


图 3 冠心贴凝胶膏剂中各组分的经皮渗透曲线

载的药物量 ( $C_0$ ) 的比值作为累积释放率 ( $P_L$ ) 和累积经皮渗透率 ( $P_S$ ), 并对  $t$  作零级、一级、Higuchi 方程和 Weibull 分布函数等相关拟合<sup>[8]</sup>, 结果发现丹参素等组分的  $P_L$  和  $P_S$  符合 Higuchi 方程, 丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、丹参酮 II<sub>A</sub>、隐丹参酮  $P_L$  的 Higuchi 回归方程分别为  $P_L = 9.734 2t^{1/2} - 7.690 4$ ,  $P_L = 8.346 1t^{1/2} + 12.937 5$ ,  $P_L = 1.602t^{1/2} + 2.433 2$ ,  $P_L = 0.401 5t^{1/2} + 0.716$ ,  $P_L = 0.497 7t^{1/2} + 0.383 6$ ,  $r$  均为 0.999 9, 说明拟合度很好。各组分的  $P_S \cdot t^{1/2}$  曲线见图 4。

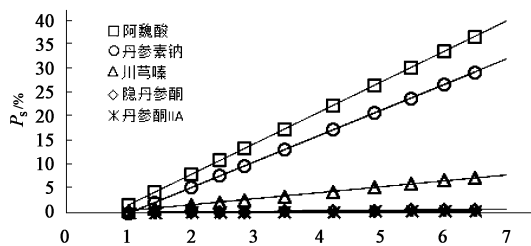


图 4 冠心贴凝胶膏剂中各组分的  $P_S \cdot t^{1/2}$  曲线

**2.7.3 累积相对经皮渗透率** 以单位面积累积经皮渗透量(率)与累积释放量(率)的比值表示为累积相对经皮渗透率 ( $P_r$ )<sup>[6]</sup>, 结果冠心贴凝胶膏剂中丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪、隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 在 24 h 的  $P_r$  ( $n = 6$ ) 分别为 82.62%, 73.09%, 82.89%, 37.22%, 24.80%。

### 3 讨论

采用  $Q_L$ ,  $Q_S$ ,  $P_L$ ,  $P_S$  和  $P_r$  共 5 个参数全面表述了冠心贴凝胶膏剂的释放和经皮渗透性能。其中

$Q_L$  和  $Q_S$  为基本测量数值, 保证二者准确性的关键是透皮试验操作规范, Franz 扩散池在运行中要随时排除由于接受液挥发产生的气泡。由于  $Q_L \cdot t$  和  $Q_S \cdot t$  呈曲线, 最初阶段释放速率和透皮速率较快, 故取样时间应该间隔短一些, 且保持取样间隔时间相等; 随着时间推移, 释放速率和透皮速率均变慢, 取样间隔时间可长一些。此外, 透皮试验取样后应及时进行 HPLC 测定, 这也是保证  $Q_L$  和  $Q_S$  数值准确性的有效措施。

制备的冠心贴凝胶膏剂为水溶性物质, 呈微酸性, 有利于水溶性组分, 特别是酸性组分的释放, 故丹参素和阿魏酸的释放速率较大。微酸性亦有利于增强隐丹参酮和丹参酮 II<sub>A</sub> 稳定性<sup>[9]</sup>。冠心贴凝胶膏剂中丹参素、阿魏酸、盐酸川芎嗪的含量较高, 三者的释放速率和透皮速率大于含量较低的隐丹参酮及丹参酮 II<sub>A</sub>。文献报道丹参素、丹参酮 II<sub>A</sub>、阿魏酸和川芎嗪抑制 ADP 诱导大鼠血小板聚集的相互作用为协同作用类型, 当丹参素、阿魏酸和川芎嗪的浓度近似相等且约为丹参酮 II<sub>A</sub> 浓度的 0.67 倍时抑制率最高<sup>[10]</sup>。试验中由于隐丹参酮、丹参酮 II<sub>A</sub> 在凝胶膏剂中含量较低, 导致二者累积释放率较低; 推测如果提高凝胶膏剂中丹参酮 II<sub>A</sub> 和隐丹参酮含量, 可能会使二者经皮渗透量增加, 从而提高丹参素、丹参酮 II<sub>A</sub>、阿魏酸和川芎嗪的协同作用。

丹参素等组分的释放率明显大于各自渗透率, 说明凝胶膏剂中各组分的经皮渗透主要由皮肤控制。  $P_r$  有助于发现凝胶膏剂经皮渗透过程中药物的主要抑制作用类型,  $P_r$  越接近 1 表明凝胶膏剂对药物扩散的抑制作用越大,  $P_r$  越小表明皮肤对药物的渗透抑制作用越大。盐酸川芎嗪受微酸性凝胶膏剂的影响,  $Q_L$  较小, 但皮肤对其屏障作用较小, 使得  $P_r$  较大。

凝胶膏剂释放度测定尚无理想的方法, 文献中介绍的浆法、转筒法、圆片升降法等条件要求严格, 操作复杂, 这些方法的缺点是贴片被浸泡在接收液中, 与凝胶膏剂的使用环境存在较大差异<sup>[11]</sup>。采用渗透扩散装置, 选择多孔皮肤代替完整皮肤, 进行释放药量的测定, 凝胶膏剂所处环境与其经皮渗透的环境较为接近, 且操作简单、方便。采用 50 孔/cm, 致孔率以孔的粗细计, 控制在 50% 左右。

### [参考文献]

[1] 伍玲露. 丹参川芎嗪注射液治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 医学临床研究, 2009, 26(6): 1090.

# 三七叶总皂苷脂质体凝胶剂的制备及其离体透皮率考察

张慧慧, 刘超英\*

(湖北中医药大学药学院, 武汉 430061)

**[摘要]** 目的: 优选三七叶总皂苷脂质体凝胶剂的处方工艺并考察其离体累积透皮吸收率。方法: 采用薄膜分散法制备脂质体, 以包封率为指标, 通过正交试验考察选择磷脂与胆固醇的质量比、脂类与药物的质量比、药物质量浓度对三七叶总皂苷脂质体处方工艺的影响。运用高速离心法测定包封率, 以卡波姆 940 为基质制备凝胶剂, 通过单因素试验筛选卡波姆 940 用量。通过体外透皮试验考察三七叶总皂苷中人参皂苷  $Rb_3$  的体外透皮吸收情况, 利用 HPLC 测定透过及滞留在皮肤内的人参皂苷  $Rb_3$  含量, 色谱条件为 ZORBOX SB-C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈 (A) - 0.2% 磷酸 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 19 min, 30% A; 19 ~ 21 min, 35% A; 21 ~ 26 min, 50% A), 检测波长 203 nm。结果: 优选的处方工艺为卵磷脂-胆固醇 (4:1), 人参皂苷  $Rb_3$  质量浓度 90 g·L<sup>-1</sup>, 脂药比 (6:1), 当卡波姆 940 质量分数为 0.5% 时, 药物的皮肤累积透过量最大。结论: 脂质体凝胶剂能提高药物中有效成分在皮肤的透过量, 为三七叶总皂苷新剂型和新给药途径的开发提供参考。

**[关键词]** 三七叶总皂苷; 薄膜分散法; 包封率; 脂质体; 凝胶剂; 透皮吸收; 含量测定

**[中图分类号]** R283.6; R945; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0045-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013210045

## Preparation and *in vitro* Transdermal Absorption of Total Saponins from Leaves of Notoginseng Radix et Rhizoma Liposomal Gels

ZHANG Hui-hui, LIU Chao-ying\*

(College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize prescription of total saponins from leaves of Notoginseng Radix et

**[收稿日期]** 20130409(018)

**[第一作者]** 张慧慧, 硕士, 从事中药新制剂新剂型研究, Tel:027-68889065, E-mail:huihui5207374@163.com

**[通讯作者]** \*刘超英, 学士, 副研究员, 从事中药新制剂新剂型研究, Tel:027-68889065, E-mail:liuchaoying@21cn.com

- [2] 周陆怡, 鲁澄宇. 有关丹参及其主要有效成分丹参素的研究概况[J]. 中外医疗, 2009, 28(25): 153.
- [3] 唐志勇, 苏青, 周娟娟, 等. 盐酸川芎嗪透皮贴剂药代动力学研究[J]. 西南国防医药, 2012, 22(4): 361.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 70, 373.
- [5] 尹华. 三黄散瘀巴布剂的基质配方优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 24.
- [6] 韩宝龙, 薛强强, 杜文婷, 等. 复方红花泡腾颗粒的体外透皮吸收性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 45.
- [7] 郑晓珂, 董三丽, 冯卫生. HPLC 法测定丹参中丹参素、丹参酮 II<sub>A</sub>、二氢丹参酮 I、隐丹参酮的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(6): 12.
- [8] 邱家学. 充分利用 EXCEL 数据处理功能巧算 Weibull 分布位置参数[J]. 药学进展, 2004, 28(10): 464.
- [9] 梁英珍, 薛磊. 丹参中丹参酮 II<sub>A</sub> 和隐丹参酮在不同 pH 值条件下含量变化规律探讨[J]. 西北药学杂志, 2003, 18(3): 108.
- [10] 郭冬, 刘珍, 张恩户. 丹参酮 II<sub>A</sub>、丹参素、川芎嗪和阿魏酸抑制血小板聚集的相互作用类型及配比关系研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(6): 743.
- [11] 郑俊民. 经皮给药新剂型[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 100, 313.

[责任编辑 全燕]