

[综 述]

微透析技术在中药经皮给药系统中研究进展

雷雅婷^{1,2}, 张也², 蔡雄², 黄丹², 严建业^{1,2*}, 李顺祥^{1*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学科技创新中心, 湖南长沙 410208)

摘要: 中药及其复方成分复杂, 在生物体内的定性定量分析存在一定难度。微透析技术作为一项新型取样技术, 其简便、灵敏, 可用于生物样本的活体取样, 而且与 HPLC、HPLC-MS 等方法联用时, 可实时、在线揭示中药成分及其代谢产物在生物体内的动态变化, 从而为中药经皮给药系统研究提供了新的思路和方法。本文主要介绍微透析技术的原理、结构和特点, 重点阐述它在中药经皮给药系统研究中的应用, 以期阐明中药经皮给药后的药效物质基础及其在体内的动态过程。

关键词: 中药; 经皮给药; 微透析技术

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)06-1555-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.030

经皮给药系统又称为透皮吸收系统, 是指药物以恒定速度(或接近恒定速度)进入皮肤, 通过体循环并达到有效血药浓度对局部或全身起到治疗作用的新系统, 也是继口服、注射给药系统后最有发展潜力的给药系统之一^[1-3]。与其他常规给药方式相比, 该系统可避免肝脏首过效应, 提高了生物利用度, 并且药物通过皮肤给药十分方便, 患者顺应性良好^[4-5]。

由于中药成分组成复杂、结构多样, 可能同时含有水溶性、脂溶性、挥发性或大分子、小分子物质等, 而且其含量经皮肤吸收、分布、代谢后会有所降低, 导致定性定量分析存在问题^[6-7], 为中药经皮吸收研究带来一定的难度。目前, 相关研究存在局部组织采样和药物浓度检测困难、中药复方药效物质基础不明确等问题^[8], 其中生物样品取样是首要环节, 会直接影响实验结果的准确度和可靠性, 常规方法有测定体内血药浓度、切下给药后皮肤匀浆、测定敷贴剂使用后残留量^[9], 但均无法满足微创、精确定量等要求, 也不能反映成分在机体内的实时变化。

近年来, 微透析技术作为一种新型生物活体在线取样技术, 正引起国内外研究者的广泛关注。1972年 Delgado 等^[10]创造了首枚微透析探针, 1991年 Anderson 等^[11]改进了微透析探针并对乙醇在人体上的经皮吸收进行研究, 开始真正意义上的经皮微透析研究, 该技术可在生物体处于麻醉或正常生命活动的情况下进行在体、实时、在线取样与检测, 具有活体、微创、微量、实时、动态等特点, 弥

补了传统取样方法的缺陷。随着大量灵敏度高、选择性好的现代分析检测技术出现, 将其与微透析技术相结合时可使后者在中医药领域研究中的应用迅速发展, 从而为中药经皮给药研究提供更高效、精准、便捷的新途径, 因此在阐明中药经皮给药后的药效物质基础、体内过程、作用机制、靶向性及进一步指导临床用药方面具有优势, 在药动学、药效学、药动-药效学等领域也备受青睐。本文综述了目前微透析技术在中药经皮给药系统的应用, 并对其发展进行了展望。

1 微透析技术的原理和基本结构

微透析技术是一种用来收集细胞外液中游离的内源性和(或)外源性化合物的生物采样方法^[12], 最初用于研究脑内神经递质的释放, 为神经科学领域的一项重要工具^[13]。其原理为在生物体内埋入具有半透膜的探针, 由于灌流液与细胞外液组成接近, 渗透压相同, 而药物在半透膜两端存在一定的浓度梯度, 游离型药物会顺着这一浓度梯度扩散进入探针被灌流液连续不断的带出, 而与蛋白结合的药物和大分子物质均被挡在半透膜外, 从而达到活体组织取样的目的, 然后与 HPLC、HPLC-MS 等分析检测系统相连接, 即可得到透析液中药物的浓度^[14-15]。

在进行微透析实验时, 收集到的接收液不能直接反应药物的真实浓度, 要得到真实的药物浓度需要对探针回收率进行校正, 探针的校正即回收率的测定, 为微透析过程的关键步骤, 回收率是指从灌流液中流出的待测组分与标

收稿日期: 2020-05-29

基金项目: 湖南省科技重点研发计划项目(2017SK2123); 湖南省中医药科技计划项目(2020071); 湖南中医药大学中药学一流建设学科资助(校行科字[2018]3)

作者简介: 雷雅婷(1996—), 女, 硕士生, 从事中药新剂型及新技术研究。E-mail: 396995890@qq.com

* **通信作者:** 严建业(1975—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型及新技术研究。Tel: (0731) 88458227, E-mail: yanjianye201@126.com

李顺祥(1964—), 男, 博士, 教授, 研究员, 博士生导师, 从事中药作用物质基础及作用机理研究。Tel: (0731) 88459421, E-mail: lishunxiang@hotmail.com

准溶液的浓度之比^[16]。目前,测定回收率的方法主要有外标法、内标法、反透析法,其中反向微透析法是实际应用最广,也最为准确,该方法是在灌流液中加入一定浓度的内标物,在与体内透析相同的条件下进行操作,测定透析液中内标物的浓度及体内回收率^[17]。

微透析系统装置主要由微量泵、微透析探针、收集器、连接管、分析检测装置组成^[18],探针是整个系统的核心,它由半透膜和微径导液管组成,有线性、环形、同心型等不同类型,其中同心型探针应用最为普遍,线性探针常用于皮肤组织取样,实验时应根据具体组织和待测物选择不同类型微透析探针。需要注意的是,微透析探针的透析膜柔软、较细、易变形,实验时动作要轻柔,保证透析膜的完整性,以免透析膜破损。目前,微透析设备主要由瑞典CMA公司、美国BAS公司、日本EICOM公司3家国外企业供应,而国内研发设备应用较少。

2 微透析技术的特点

微透析技术通过创造一个“人造血管”(微透析探针),使体内物质在浓度差的作用下扩散而出入此“人造血管”,有以下特点^[19-22]:(1)损伤轻微,与传统取样方法比较对生物体几乎无损伤,更能体现药物进入生物体后的变化;(2)与血液样本比较,微透析取样得到的组织液中含有经透析膜滤过筛选的“信号分子”,可更真实的反应局部的药物传递和新陈代谢情况;(3)微透析探针的透析膜可将蛋白质、酶等大分子物质截留,透析液可不经预处理,直接进行分析;(4)该技术拥有在体、原位取样及在线、实时检测的优点,可连续跟踪体内多种化合物浓度随时间的动态变化,使其特别适用于成分多样、体内过程复杂的中药给药研究;(5)微透析技术可作为一种给药方式将药物直接作用于靶器官,从而直接观察、研究药物的疗效;(6)可直接在皮肤部位取样,获得药物及其代谢物变化等信息,亦可进行皮肤和血液同步取样,来观察皮肤、血液中药物的动态变化,进而更全面反映药物经皮给药后的局部和全身作用。

3 微透析技术在中药经皮给药系统研究中的应用

3.1 皮肤渗透性评价

皮肤屏障功能是人体屏障功能的基础,能防御外界有害因素的损伤,维持内环境稳态以预防一些皮肤病的发生,但同时也阻碍了皮肤对药物的吸收^[23-24]。因此,如何穿透皮肤屏障,增加药物在皮肤的渗透能力与吸收作用是提高经皮给药药物疗效的关键。

Zu等^[25]研究了川芎嗪微乳剂经微针预处理后的经皮给药疗效,在体外渗透研究中发现其渗透累积值增加了2倍, C_{max} 增加了1.25倍, T_{max} 降低了0.93倍, AUC_{0-t} 升高了0.88倍,其机制可能涉及可逆的屏障扰动效应,表明经皮微透析技术也是研究经皮吸收的重要工具。Xie等^[26]进行以樟脑为渗透增强剂时在不同亲脂性药物经皮给药中的潜在应用研究,通过细胞毒性实验、体内透皮水分损失测定、体外经皮渗透实验、体内皮肤微透析等,发现它能显著促进模型药物的透皮吸收,具有相似的渗透行为,可导

致皮肤通透性屏障的改变,是一种安全有效的透皮给药促透剂,也表明经皮微透析可用于皮肤实时药理学监测和皮肤渗透性评价研究。皮肤屏障功能的完好对维持皮肤生理状态十分重要,为了克服皮肤障碍,上述实验考察在可控范围内最小程度影响皮肤屏障功能的促渗透透皮给药技术(微针、促透剂)。

3.2 药动学

药动学是借助于动力学原理,研究活性成分体内吸收、分布、代谢、排泄的动态变化规律及其体内药物浓度随时间变化规律的一门学科^[27]。中药经皮给药后透过皮肤再吸收入血,通常药物富集于局部组织或以局部作用为主,靶组织药物浓度和血药浓度相关性较差,传统药动学研究只测定血药浓度,明显不足以反映药物体内过程^[28]。

微透析技术可同时测定皮下和血液的药物浓度,采用微透析取样联合HPLC、HPLC-MS等分析检测技术进行药动学研究时,有助于更加准确地测定体内药代动力学过程。顾清等^[29]采用皮肤血液双位点同步微透析系统联合LC-MS分析技术,测定苦参凝胶经皮给药后在皮肤、血液中的药物浓度,发现皮肤中其浓度、AUC、半衰期均显著高于血液中,间接反映出该制剂良好的透皮能力和局部治疗效果。周开等^[30]建立了蛇床子软膏在经皮给药后的皮肤微透析采样方法,对其在SD大鼠体内的局部药动学进行研究,发现它在皮肤组织中的蓄留量能在较长时间保持较高的水平。杜清等^[31]基于微透析技术对雷公藤白芍微乳凝胶的皮肤和血液透析液进行药动学研究,发现微乳凝胶经皮渗透有形成皮肤储库的作用,提高了药物的透皮效率,并能使药物持续缓慢释放,从而形成长效作用。Yang等^[21]对雷公藤甲素纳米乳、纳米凝胶的经皮作用机理进行了研究,采用微透析技术采样分析发现,普通凝胶很难通过皮肤,而纳米乳、纳米乳凝胶在皮肤和血液的药物浓度显著增加,具有更好的透皮效果;与纳米乳相比,纳米凝胶经皮给药后在皮肤、血液中的AUC更高,药物释放更平稳,具有缓释作用,并提高了生物利用度。Shan等^[32]开发和评价负载雷公藤甲素的立方、六方液态晶体透皮给药系统,发现该成分在皮肤中的浓度高于血液中,而且液态晶体大大提高了其生物利用度,具有良好的抗关节炎作用。李敏^[33]对复方骆驼蓬子软膏剂、凝膏剂的皮肤及血液微透析液进行了药动学研究,检测其中去氢骆驼蓬碱等6种主要成分,发现凝胶剂相对软膏剂不仅延长了作用时间,也在一定程度上降低了药物不良反应。

微透析技术可在减少动物组织受损的前提下进行中药经皮给药后的药动学研究,具有活体连续取样、节省动物、采样量小、样品易分析等特点。传统经皮药动学研究大多采用血液样本或切下给药后的皮肤制匀浆等,所收集的数据难以准确反映药物经皮给药后的药动学过程,而微透析可利用其优势得到更准确的数据,故可采用该方法进行药物经皮药动学研究,阐明其作用机制,并筛选出更为安全有效的中药经皮给药新剂型。

3.3 药效学 药效学主要验证药物在不同系统/模型中的有效性,研究药物作用的量效关系,探索药物的给药方案以及阐明药物的作用机制^[34]。利用微透析技术监测皮肤组织或血液中的药物浓度,同时观察药效方面的改变,将有助于药物作用机理的探讨。

邵继征等^[35]用卵蛋白建立家兔类风湿性关节炎模型,考察青藤碱灌胃、经皮给药后对类风湿关节炎家兔关节液中精氨酸及瓜氨酸的影响,采用微透析技术进行样本收集,利用 HPLC-MS 法测定关节液中青藤碱, HPLC-FLD 法测定精氨酸和瓜氨酸,并将精氨酸和瓜氨酸的浓度变化作为关节炎药效学指标。结果发现,关节腔中药药效学指标浓度明显降低,其中经皮给药后青藤碱浓度更高,持续时间更长,表明其疗效更好。

3.4 药动-药效学 药动-药效模型即为 PK-PD 模型,是研究药物浓度与效应之间关系的结合模型,有助于更好地解

释药物发挥的药效、评估新剂型的开发。随着微透析技术的发展,可实现微透析/PK-PD 同步在线分析,将最大限度地反映药物浓度、效应、时间三者之间的关系^[36],不仅可实时监测药物浓度,还能实时收集药效指标,使两者同步完成,大大提高了效率及准确度。

左婷等^[37]采用微透析技术联合 HPLC 法对痤疮大鼠局部组织液进行采样,以隐丹参酮含量为药动学指标,利用液相芯片检测局部样本中 IL-1 α 、AR 作为药效学指标,并进行 PK-PD 模型拟合,发现药物浓度达到峰值一段时间后药效指标浓度下降到最低,符合效应抑制模型。邵继征等^[38]利用微透析技术建立了家兔类风湿性关节炎模型关节腔局部青藤碱的 PK-PD 模型,符合 S 型最大效应模型,并发现药物效应与药物浓度之间存在滞后效应,药物进入关节腔后不能立即作用于受体。

3.5 应用小结 见表 1。

表 1 微透析技术的应用情况

待测物	剂型	探针	取样部位	检测方法	参考文献
川芎嗪	微乳	线性(CMA)	腹部皮下	UPLC/MS/MS	[25]
利多卡因、喃氟啶	—	线性(CMA)	腹部皮下	HPLC	[26]
苦参碱	凝胶	线性(BAS)同心圆(BAS)	腹部皮下颈静脉	LC-MS	[29]
蛇床子素	软膏	线性(CMA)	腹部皮肤	HPLC	[30]
雷公藤甲素、芍药苷	微乳凝胶	线性(CMA)同心圆(CMA)	腹部皮肤颈静脉	LC-MS/MS	[31]
雷公藤甲素	纳米乳、纳米凝胶	线性(BAS)同心圆(BAS)	腹部皮下颈静脉	LC-MS	[21]
雷公藤甲素	液晶晶体	线性(CMA)	腹部皮下颈静脉	UPLC-MS/MS	[32]
骆驼蓬碱、去氢骆驼蓬碱、秋水仙碱、 鸭嘴花碱、氢溴酸东莨菪碱、硫酸阿 托品	软膏剂、凝胶剂	线性(自制)、同心圆(自制)	腹部皮下颈静脉	UPLC-MS/MS	[33]
青藤碱、精氨酸、瓜氨酸	脂质体凝胶	关节用探针(CMA)	关节腔	HPLC/MS、HPLC/FLD	[35,38]
隐丹参酮、IL-1 α 、AR	脂质体凝胶	线性(CMA)	腹部皮肤	HPLC、液相芯片	[37]

4 微透析技术缺点与不足

微透析技术作为优良的取样技术,其优势十分突出,但也存在一些缺点与不足^[39-41]:(1)微透析探针的植入对局部组织不可避免会产生轻微损伤,进而发生炎症反应等,可能对实验结果分析产生一定的影响;(2)由于微透析探针膜材料的性质及灌流液的水性特征,更适用于水溶性及小分子物质采集,而对于与膜发生不可逆结合、脂溶性极强、半衰期极短、高蛋白结合率的药物不合适;(3)微透析样品浓度并非真实浓度,必须对样品进行准确可靠的校正,主要涉及探针回收率的测定,但相关方法都存在一定的局限性;(4)微透析技术检测的是一定时间间隔内待测物的平均浓度,导致透析结果不能反映机体相关物质的瞬时变化。因此,若要充分发挥微透析技术的优点,就需采用合理科学的设计方案将其应用于医药领域研究中,从而大大提高实验效率。

5 结语与展望

微透析采样技术最早应用于神经递质采样,现大多用于单一部位、单一成分的取样,而随着科学技术的发展,多部位、多成分分析取样已成为其发展方向。对经皮给药系统同步皮肤和血液微透析可有力评价药物透皮吸收和吸收入血速率的相关性,阐明药物经皮给药后能否在局部作

用部位皮肤或整体作用部位血液保持平稳而有效的浓度^[6]。由于中药成分复杂,仅使用一种成分代表整个中药或中药复方的行为并不合适,也不全面,而采用微透析技术进行多成分同步取样,并与中药指纹图谱联用,可很好地解决以单成分代替中药整体这一问题,将成为中药、中药复方多成分体内过程分析的有力手段之一。

目前在中医药领域,微透析技术的应用还不够广泛,主要为中药经皮给药后药代动力学研究。近年来代谢组学迅速发展,其核心思想为研究外源性物质对生物体产生的整体效应,这与突出整体效应的中医药思想十分吻合,可为中医药现代化研究提供了新的思想和途径。微透析技术作为一种新型取样手段,可为代谢组学的研究提供了新的视角,能有效弥补传统代谢组学样本量有限、样本需前处理等不足,具有极大的应用潜力和价值^[42]。目前,暂无利用微透析技术进行中药经皮给药后代谢组学研究的报道,主要应用于脑部代谢组学的研究,韦园诗等^[43]于大鼠脑动脉栓塞大鼠脑纹状体植入微透析探针,并联合 UPLC-Q/TOF-MS 成功进行了脑靶向性代谢组学研究;Wang 等^[44]采用肾组织和颈静脉双探针微透析同步取样,用于进行栀子治疗 II 型糖尿病大鼠的靶向代谢组学分析,可为栀子治疗糖尿病及其并发症的机制提供了新的认识。近年来,国外已有

很多关于微透析技术应用于经皮给药制剂临床研究的报道,而且微透析采样时药物不仅可从探针外向探针内扩散而实现采样目的,也能由探针内向探针外扩散而实现给药目的,通过将微透析探针精准植入特定组织来将药物递送到指定位置,从而实现微透析技术在中药临床研究中的应用。

目前,在中药经皮给药系统中利用微透析技术主要应用于药动学、药效学、药动-药效学的研究,不仅为新药开发和研制提供依据,还促进了新剂型研发,并对中医临床的合理用药提供了技术支持和理论依据。微透析实验中皮肤取样大多采用线性探针(瑞典的CMA公司和美国的BAS公司),取样部位大多为腹部皮肤和腹部皮下组织,也有采用皮肤血液双位点同步取样;血液取样大多采用同心圆型探针,部位大多为颈静脉;检测方法大多为HPLC、LC-MS,对于一些特殊物质检测亦有采用FLD检测器、液相芯片进行分析。随着科学技术的不断发展,微透析技术将更广泛地应用于中药经皮给药后药物在体内的分析研究中,采样对象正朝不仅只适合于小分子、水溶性、原型药物,还适合于大分子、脂溶性药物及其代谢产物方向发展,同时可实现多部位、多成分同步取样,并与微量、快速、灵敏的分析检测技术联用而进行实时、在线同步测定,非常适合于中药复杂成分的分析,大大提高了实验效率,加速了中医药现代化进程,具有广阔的应用前景。

参考文献:

[1] 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.

[2] 梁佳敏,李楠,徐海蓉,等. 经皮给药系统的体外释放、透皮特性及体内药动学研究进展[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2013,22(12):1137-1140.

[3] 庞黎玲,熊维政,李磊,等. 中药化学成分经皮渗透特性研究的现状与分析[J]. 中医学报,2019,34(4):737-741.

[4] 庞晓晨,成睿珍,赵静,等. 中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J]. 中国新药杂志,2019,28(3):286-291.

[5] Münch S, Wohrab J, Neubert R H H. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119: 235-242.

[6] 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.

[7] 曹柳,辛贵忠,闻晓东,等. 微透析及其联用技术在中药研究中的应用[J]. 中国新药杂志,2012,21(6):605-610.

[8] 张英丰,汪小根,吴阳,等. 微透析技术进行药动学研究的发展趋势及局限性探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):270-273.

[9] 徐红燕,汤湛,王俏. 微透析在皮肤给药研究中的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2013,32(4):272-276.

[10] Delgado J M R, Defeudis F V, Roth R H, et al. Dialytrode for long term intracerebral perfusion in awake monkeys[J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1972, 198(1):9-21.

[11] Anderson C, Andersson T, Molander M. Ethanol absorption

across human skin measured by *in vivo* microdialysis technique [J]. *Acta Derm Venereol*, 1991, 71(5):389-393.

[12] 鄢欢,江沛,颜苗,等. 微透析技术应用于外周组织采样的研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(9):768-772.

[13] 余自成,陈红专. 微透析技术在药物代谢和药代动力学研究中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2001,17(1):76-80.

[14] 刘建平,李高. 生物药剂学与药代动力学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2011.

[15] Chaurasia C S, Müller M, Bashaw E D, et al. AAPS-FDA workshop white paper: microdialysis principles, application, and regulatory perspectives [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(5):1014-1025.

[16] 鄢欢,曹玲娟,李焕德. 提高微透析探针回收率方法的研究进展[J]. 中南药学,2014,12(2):140-144.

[17] 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.

[18] 侯远鑫. 微透析技术应用于吉非替尼(Gefitinib)药动学研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[19] 晏雨露,徐驿,赵继会,等. 微针辅助条件下葛根素微乳的经皮吸收研究[J]. 中草药,2017,48(1):95-101.

[20] Hanberg P, Bue M, Öbrink-Hansen K, et al. Simultaneous retrodialysis by drug for cefuroxime using meropenem as an internal standard—a microdialysis validation study[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(3):1373-1379.

[21] Yang M, Gu Y W, Yang D S, et al. Development of triptolide-nanoemulsion gels for percutaneous administration: physicochemical, transport, pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics [J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1):88.

[22] 曹岗,邵玉蓝,张云,等. 微透析技术在中药药物动力学和药效学中的应用[J]. 中药药理与临床,2009,25(2):131-133.

[23] 张春阳,宋静卉,李雪莉,等. 微针联合类人胶原蛋白对面部毛孔粗大及皮肤屏障的影响[J]. 中国医疗美容,2018,8(12):52-56.

[24] 骆丹,许阳,周炳荣,等. 皮肤屏障与纳米微针技术[J]. 皮肤科学通报,2017,34(4):447-450;8.

[25] Zu Q, Yu Y Y, Bi X L, et al. Microneedle-assisted percutaneous delivery of a tetramethylpyrazine-loaded microemulsion[J]. *Molecules*, 2017, 22(11):2022.

[26] Xie F, Chai J K, Hu Q, et al. Transdermal permeation of drugs with differing lipophilicity: effect of penetration enhancer camphor[J]. *Int J Pharm*, 2016, 507(1-2):90-101.

[27] 刘昌孝. 中药的药代动力学研究在中药现代化中面临的任任务[J]. 天津中医药,2003,20(6):1-5.

[28] 张英丰,于洋,周莉玲. 微透析技术-同位素示踪法联用进行青藤碱贴剂的皮肤局部药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):147-151.

[29] 顾清,周剑斌,徐剑良,等. 基于微透析技术的苦参碱凝胶经皮给药的药动学研究[J]. 药学实践杂志,2019,37

- (6): 503-507.
- [30] 周开, 廖丰蕴, 王利胜, 等. 微透析采样进行蛇床子软膏的皮肤局部药动学研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(12): 21-24; 38.
- [31] 杜清, 罗晶, 管咏梅, 等. 基于微透析技术的雷公藤白芍微乳凝胶皮肤和血液药物动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3569-3575.
- [32] Shan Q Q, Jiang X J, Wang F Y, et al. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 490-498.
- [33] 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]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [34] 尹华静, 戴学栋, 尹茂山, 等. 新药非临床药效学评价关注点[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2645-2648.
- [35] 邵继征, 田瑶. 青藤碱对家兔关节液中的精氨酸及瓜氨酸的抑制作用[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1029-1031.
- [36] Delacher S, Derendorf H, Hollenstein U, et al. A combined *in vivo* pharmacokinetic-*in vitro* pharmacodynamic approach to simulate target pharmacodynamics of antibiotics in humans[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46(5): 733-739.
- [37] 左婷, 翁立冬, 刘莉, 等. 隐丹参酮皮肤角质类脂质凝胶在大鼠痤疮局部的药动学-药效学相关性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 200-205.
- [38] 邵继征, 田瑶, 周莉玲. 利用微透析技术进行青藤碱治疗类风湿性关节炎药动-药效学考察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1576-1580.
- [39] Vieira Manuela de L T, Singh R P, Derendorf H. Simultaneous HPLC analysis of triamcinolone acetonide and budesonide in microdialysate and rat plasma: application to a pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(29): 2967-2973.
- [40] Tre E S, Patel C, Aghara S, et al. Optimization of perfusate pH to improve microdialysis recovery of lipophilic compounds[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2012, 66(3): 276-280.
- [41] Stevens J, van den Berg D J, de Ridder S, et al. Online solid phase extraction with liquid chromatography-tandem mass spectrometry to analyze remoxipride in small plasma-, brain homogenate-, and brain microdialysate samples [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(13-14): 969-975.
- [42] 张英丰, 黄星星, 朱黎霞. 基于微透析技术的代谢组学研究策略探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(1): 214-220.
- [43] 韦园诗, 朱黎霞, 黄星星, 等. 微透析技术联用 UPLC-Q/TOF-MS 的大脑中动脉栓塞大鼠代谢组学研究[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3155-3161.
- [44] Wang L, Pi Z F, Liu S, et al. Targeted metabolome profiling by dual-probe microdialysis sampling and treatment using *Gardenia jasminoides* for rats with type 2 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10105.

难溶性成分口服吸收促进技术在中药复方中的应用进展

王艳华, 张继芬*

(西南大学药学院, 重庆 400716)

摘要: 中药复方发挥多途径、多靶点综合疗效的物质基础是一个复杂的多组分体系, 其中有相当一部分药效成分因水溶性差、口服吸收困难而影响了其临床应用。虽然有许多关于通过制剂技术提高中药难溶性成分口服吸收的报道, 但大多集中于中药单体, 尚无在中药复方中的应用。本文以低溶解度限制的口服吸收为立足点, 检索近 10 年来相关文献, 综述了各难溶性成分口服吸收促进技术在中药复方中的应用现状, 分析了存在的问题和困难, 探讨了未来的发展方向, 以期将这些技术应用于组分复杂的中药复方, 提高其所含难溶性成分的口服吸收, 从而为开发符合中医药特色的中药口服新制剂提供参考。

关键词: 中药复方; 难溶性成分; 口服吸收促进技术

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)06-1559-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.031

口服给药是中药传统的、临床最常用的方式, 其吸收效果受溶解性、渗透性、胃肠道及肝脏的降解等诸多因素

影响, 其中低溶解度导致的低生物利用度是许多中药有效成分面临的难题, 虽然固体分散体、包合物、脂质载体可

收稿日期: 2020-09-07

基金项目: 重庆市卫生局中医药科技项目 (ZY201701004, ZY201702121); 西南大学基本科研业务费专项资金项目 (XDJK2019B033)

作者简介: 王艳华 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药剂。Tel: 13896953343, E-mail: 1554502588@qq.com

* 通信作者: 张继芬 (1978—), 女, 博士, 副教授, 从事中药新制剂与新型给药系统的研发。Tel: (023) 68251225, E-mail: zhjf@swu.edu.cn