

微透析技术在中药成分体内分析研究中的应用

董冉冉^{1,2}, 王 萌^{1*}, 刘志东¹, 朱 彦^{1,2}

1. 天津中医药大学, 天津市现代重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193
2. 天津国际生物医药联合研究院, 天津 300457

摘 要: 中药及其制剂成分复杂, 经过吸收分布后机体内成分的量较低, 由于传统的生物样品取样方法存在多种不足, 影响中药成分体内过程研究, 从而对中药药效物质基础研究造成影响。微透析技术作为一种简便、灵敏的取样技术, 在线结合高效液相色谱、质谱等分析技术, 可动态揭示中药成分及其代谢产物在机体内的分布变化规律, 极大程度提高了中药活性成分体内分析精度, 降低实验动物损伤。主要介绍微透析技术的原理、系统组成、特点, 重点介绍了其在中药成分体内分析研究中的应用。微透析技术的应用有利于阐明中药药效物质基础及其体内过程, 有利于中药靶向给药传递系统的开发, 在中药现代化研究中具有广泛的应用前景。

关键词: 微透析技术; 中药; 体内分析; 药效物质基础; 靶向给药传递系统

中图分类号: R285.52 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)20-3117-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.20.026

Application of microdialysis technique in *in vivo* analysis on ingredients of Chinese materia medica

DONG Ran-ran^{1,2}, WANG Meng¹, LIU Zhi-dong¹, ZHU Yan^{1,2}

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: Due to the complications of Chinese materia medica (CMM) and its preparations, traditional sampling methods have some limitations and affect the analysis on the ingredients of CMM. The review mainly introduced the principles, system compositions, characteristics of the microdialysis technique according to 70 literatures in the late 10 years, especially its applications on the analysis on CMM *in vivo*, such as in brain, skin, blood, eyes, intestinal, joint, liver, gallbladder kidney, and lung. Among these organs, brain and skin studies have more experiences. As a sampling method, microdialysis technique can not only reveal the change process of ingredients in CMM, but also can help the development of targeted drug delivery, which has the great value and good perspective in the modernization study on CMM.

Key words: microdialysis technique; Chinese materia medica; *in vivo* analysis; pharmacodynamic material basis; targeted drug delivery system

中药体内分析主要研究药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程, 以及体液中的药物浓度随时间的变化规律及生物因素、剂型因素与药物效应的关系等方面。由于中药成分复杂、结构种类多样, 在一种中药中可能含有水溶性、脂溶性、挥发性或大分子、小分子物质, 其体内定性定量分析存在一

定难度。特别是原型化合物经吸收、分布、代谢后在体内的量进一步降低, 为中药成分体内过程研究带来很大的挑战^[1]。生物样品取样是中药成分体内分析研究的首要环节, 取样精度和容量直接影响实验结果的准确度和可靠性。目前常用的取样方法主要是在特定时间点抽取动物全血进行处理分析或处

收稿日期: 2015-01-25

作者简介: 董冉冉, 硕士研究生在读, 研究方向为中药制剂分析及安全性评价研究。Tel: 18322596519 E-mail: dongrrsusan@163.com

*通信作者 王 萌, 博士, 副研究员, 从事中药制剂分析及安全性评价工作。Tel: 13821079089 E-mail: mengwangr@163.com

死动物取组织匀浆后处理分析。这些方法存在以下不足^[2]：(1) 所需要动物量较大；(2) 分析周期较长，只能在拟定时间点分析药物浓度；(3) 前处理复杂，抽取的全血或组织匀浆需要去蛋白、萃取等处理；(4) 分析结果多为总药物浓度，而非发挥药效作用的游离型药物浓度；(5) 造成取样过程中对痕量成分的丢失，不能反映成分在机体内实时变化，对实验结果的可靠性造成影响。

近年来，微透析技术作为一种生物活体取样技术引起国内外药学工作者的广泛关注，它可在维持生物体正常生命活动的情况下进行在体、实时和在线取样与检测，不影响动物的体液量，可减少实验动物数量，降低个体差异，在实验动物伦理学及结果可靠性等方面都具备明显优势，不仅可以用于准确的取样分析，还可以用于靶向给药，为中药体内分析研究提供了更为高效、精确、低碳的新途径^[3]。

1 微透析技术的原理和系统基本结构

微透析 (microdialysis) 技术源于早期神经生化实验室中的灌流取样技术，最初用于研究脑内神经递质的释放，是神经科学领域的一项重要工具^[4]。其原理是，由于灌流液与细胞外液 (extracellular fluid) 的组成接近，渗透压相同，将带有半透膜装置的探针植入生物体内后，细胞外液中的水分子和其他小分子物质不会进入探针内，与蛋白相结合的药物及其他大分子化合物由于不能通过半透膜也被排斥在探针外，因此，在非平衡条件下，只有游离的小分子药物会沿浓度梯度扩散进探针，并被灌流液不断地带出探针，从而得到含药透析液，将微透析系统与高效液相等分析检测系统相连接即可得到透析液中药物的浓度^[5-7]。

微透析系统一般由微量灌流泵、探针、连接管、灌流液、样品收集器和定量分析仪器组成。其中，微量灌流泵多以注射泵为佳，体积流量一般为 1~5 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，且速度要恒定，这样可有效避免蠕动泵和恒流泵的波动对实验结果准确性的影响；灌流液的组成、浓度要与细胞外液相近，一般选择各种 Ringer's 液，这样除了待测的游离态药物可以自由通过半透膜外，其他小分子物质均在半透膜两侧保持平衡状态；探针是微透析系统的核心部件，是由一段管式半透膜连接在石英、不锈钢或塑料管上组成的双层套管，探针的外径一般为 200~500 μm ，截留相对分子质量在 $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ ，探针一般为并联型和串联型，并联型探针根据结构的不同，

又分为同心圆式 (concentric) 和套管式 (cannula)；根据材料的不同，可以分为刚性 (rigid) 探针和柔性 (flexible) 探针，分别用于脑内和静脉的微透析取样^[7]。串联型探针有线性 (linear) 和环形 (loop) 2 种，适用于皮肤、肌肉、肿瘤等外周组织取样，且以线性探针最为常用。此外还有 1 种分流探针 (shunt probe) 适合于血液和胆汁中取样^[6]。实验时要根据不同的要求选择不同大小和类型的探针。目前微透析设备以国外 3 家公司供应为主，分别是瑞典的 CMA/Microdialysis 公司、美国的 BAS 公司 (Bioanalytical Systems Inc.) 和日本的 EICOM 公司。国内也有相关的自主研发的设备，但由于技术不成熟，应用甚少。

2 微透析技术的特点

与传统的方法相比，微透析技术具有以下特点^[6,8-10]：(1) 连续性取样，可观察到药物浓度在体内的瞬间变化，反映药物在一定时间段的实时情况，更有利于获取药物在体内的动力学信息；(2) 保持组织细胞外液中的液体平衡，取样量少，既可以对同一组织进行较长时间的连续采样，也可以对同一动物的多个部位进行采样，因此，用较少的实验动物就可以得到足够的数据，避免了由于动物的个体差异所造成的实验误差；(3) 对取样部位的伤害很小，对机体组织的正常生理功能几乎不产生影响，得到的样品更能反映药物进入人体后的实际变化；(4) 可以自动筛选游离型药物，而只有游离型药物才能到达细胞发挥药理作用，因此得到的游离态药物样品，更能有效反映药物在体内真实的药理活性；(5) 由于半透膜只能允许小分子物质透过，大分子的蛋白质、脂质类物质则被截留，透析液可不经预处理直接进行测定；(6) 药物不仅可以从探针外向探针内扩散，实现采样的目的，亦可以由探针内向探针外扩散，实现“靶向给药”目的。

3 微透析技术在中药成分体内分析研究中的应用

微透析技术作为一种新的生物样品取样技术手段，已被广泛应用在药物在动物体的研究和临床监测中，应用的部位主要包括脑、皮肤和皮下组织、血液、眼、肠、关节、肝、肾、肺等^[11-12]。

3.1 脑部

微透析技术最早是起源于神经生物化学的研究，是以透析原理为基础，在非平衡条件下在体连续取样与分析检测，获得机体内神经递质及其他内源性物质等变化的情况。1972 年，美国耶鲁大学

Delgado 等^[13]首次利用脑微透析灌注技术研究恒河猴脑内神经递质多巴胺的释放情况,使脑微透析技术开始应用于神经科学和脑部研究领域。相比其他测定药物向脑组织分布和转运的方法,脑微透析法具有明显的优点,如利用该技术在单一动物中连续取样,测定中枢神经系统中的游离药物浓度时,具有极好的时间和空间分辨性,可以实现脑内多部位的同时取样,而且对有些药物的选择性好,不受代谢物的干扰^[8-9,14]。Liu 等^[15]利用微透析取样技术获得了单次口服异秦皮啶后药物在脑组织的药动学参数,结果表明,异秦皮啶经口服后可以迅速透过血脑屏障,到达纹状体而发挥疗效。Tsai 等^[16]应用微透析技术进行在体连续取样,研究黄芩素在海马区的动力学变化情况,获得了其在脑内的生物学信息,证明微透析技术可以用于黄芩素在脑内的取样分析,阐述其动态变化规律。Huang 等^[17]将体内微透析技术与 UPLC-MS/MS 相结合,连续测定非结合型黄芩苷在大鼠血液和脑中的浓度,药动学结果发现可以在脑透析液中测得黄芩苷的浓度,表明黄芩苷可以穿过血脑屏障而发挥药效。Tsai 等^[18]采用微透析技术联合 HPLC 研究静注川芎嗪(TMP)后药物在脑和血液中的分布情况,结果表明游离型 TMP 在脑和血液中的药动学均符合二室模型,表明微透析技术可以进行准确取样后分析其体内变化规律。Yu 等^[19]利用微透析取样技术和 UPLC-MS 验证冰片是否对栀子苷在整个脑部的吸收分布具有促进作用,经微透析采样与 UPLC 检测得知,栀子苷在海马区和丘脑下部的浓度明显增加,说明冰片能显著增加栀子苷在海马区和丘脑下部的分布与转运,而对其在皮层区的转运有较弱的抑制作用。Zhang 等^[20]通过脑和血液微透析取样测定口服丹参提取物后酚类化合物的药动学,在微透析液中可以检测到丹参素和原儿茶酸,而检测不到原儿茶醛和丹酚酸 B,说明丹参素可以透过血脑屏障发挥药效作用,而原儿茶酸可能是原儿茶醛的氧化产物。Lin 等^[21]运用微透析技术与 LC-MS/MS 联用测定天麻及其代谢物,证明了微透析技术不仅适用于原药的取样还可以用于代谢物的取样分析。赖宝林等^[22]以 TMP 为指标成分,结合血液和脑微透析取样技术分别连续收集 ig、iv、鼻腔给药后大鼠血液和脑纹状体中的透析液,HPLC 测定 TMP 浓度,以脑靶向指数(DTI)为指标进行脑靶向性评价。结果表明,鼻腔给药后 TMP 在脑内的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 与 iv 给药相似,而且部分药

物可直接转运入脑,药物在脑部的驻留时间更长,实验证明微透析技术可以作为一种新的给药途径,实现脑内靶向给药。

3.2 皮肤和皮下组织

微透析技术除了在脑组织研究中应用广泛外,在皮肤和皮下组织中的应用也有丰富的经验,尤其是药物透皮给药的药动学研究^[23-26]。利用微透析技术可直接测定内源性和外源性小分子或亲水性化合物在真皮细胞间液甚至皮下组织和肌内的浓度,与传统的体外研究离体皮肤标本的方法相比,体内微透析技术能有效避免体外方法中切除的皮肤发生水合作用、皮肤变性及滋生细菌等问题^[8]。刘继勇等^[27]利用微透析技术同步测定血液和皮肤中的丹皮酚浓度,建立了一种透皮给药的药动学研究方法。张英丰等^[28]将微透析技术与同位素示踪法联用,采用释放量法实时测定青藤碱贴剂在皮下组织的浓度,结果表明青藤碱在皮肤的药动学参数符合非房室模型,且药物在较短时间内即可达到峰值,并能保持较长时间,为临床用药提供依据。Zheng 等^[29]将微透析探针植入皮下组织,收集大鼠皮肤样品,LC-ESI-MS 联用对游离型青藤碱进行药动学研究。与传统的取样方法相比,微透析与 LC-ESI-MS 联用技术能够实时在线检测,减少动物体液的损失,提高数据的可靠性。Zhang 等^[30]将体内微透析法作为工具,实时监测吴茱萸碱经皮吸收的情况,结果发现与传统的剂型相比,微乳剂型更有助于提高吴茱萸碱和吴茱萸次碱在皮肤的渗透性。凌家俊等^[31]将青藤碱的普通凝胶贴剂和脂质体凝胶贴剂涂抹于裸鼠皮肤,利用微透析采样技术获得含药透析液,然后进行检测分析,结果表明青藤碱的脂质体凝胶贴剂比普通凝胶贴剂的局部生物利用度要高。研究证明微透析技术可以用于筛选药物的新剂型,为剂型设计评价提供科学依据。张泉龙等^[32]采用在体微透析和 HPLC-MS/MS 联用技术,研究乌头碱凝胶涂布于皮肤后的药动学参数,提示微透析取样技术可用于乌头碱的皮肤药动学研究,而反透析法可用于微透析研究中测定乌头碱的回收率。刘科攀等^[33]采用微透析活体取样技术,考察淫羊藿苷巴布剂经皮动力学参数,结果表明反透析法可作为淫羊藿苷微透析实验中回收率的测定方法,淫羊藿苷巴布剂与其溶液相比,经皮释药行为更平稳,符合线性规律。徐月红等^[34]将大鼠在体贴敷白芥子涂方后,以方中君药白芥子的有效成分——芥子碱硫氰酸盐为测定

指标, 利用微透析采样与 RP-HPLC 联用技术, 测定白芥子涂方贴敷给药后透析液的药物浓度, 结果证明给药后白芥子涂方的皮肤药动学行为与其临床作用特点相一致, 证明微透析技术可以辅助研究白芥子涂方在预防和治疗哮喘方面的作用机制。Zheng 等^[35]利用微透析与 LC-MS/MS 联用技术测定局部给予 3% 氧化苦参碱凝胶后血液和真皮组织中氧化苦参碱和苦参碱的量。氧化苦参碱及其代谢物苦参碱在血液和真皮组织中的浓度-时间关系表明在真皮内氧化苦参碱代谢的限制因素是酶活性的大小而不是氧化苦参碱的透过量。Zhang 等^[36]利用微透析技术评价经皮给药后乌头碱的经皮渗透性及其对心律失常的影响, 并与口服给药结果相比较, 结果发现口服给药后血浆中的最大药物浓度是经皮给药的 10 倍, 心电图也验证了口服给药后更易出现心律失常, 由此表明乌头碱经皮给药是一种比较安全有效的给药方式。研究证明微透析技术可以在减少动物组织受损的前提下用来研究中药的药效物质基础, 筛选安全的给药途径, 阐明药物的作用机制。

3.3 血液

传统的血样分析多采用血药浓度法, 在进样分析之前需要分层、离心、萃取、滤过等繁琐的操作, 而微透析取样所收集的样品不含蛋白质等大分子物质, 无需实验前预处理便可直接进样分析, 能长时间、连续地从静脉中获取游离型药物且无体液损失, 因此血液微透析技术引起人们的特别关注^[37-39]。Xue 等^[40]利用微透析和 UPLC-Q-TOF/MS 联用技术连续测定口服黄蜀葵提取物后血液和肾脏中透析液的游离型成分, 研究证明微透析技术可以快速简便地筛选、分析中药活性成分, 更详细地阐释其作用机制。汪晋^[41]采用自制探针从大鼠血液中进行在体、实时、持续取样, 进而采用液相色谱-质谱联用同时分析检测大鼠 iv 血塞通注射液后血液中游离态三七皂苷 R₁ 和人参皂苷 R_{g1}、R_e 的浓度, 为中药药动学研究提供了有效工具。凌家俊等^[42]对大鼠进行静脉内青藤碱给药, 利用微透析技术采血, HPLC 分析, 结果表明, 青藤碱在大鼠体内的药动学过程为静注二室模型。叶勇等^[43]给大鼠分别鼻腔或 iv 苧冰喷雾剂给药, 利用血液微透析技术进行药动学研究, HPLC 测定透析液样品中磷酸川芎嗪 (TMPP) 的浓度, 结果表明鼻腔和 iv 给药后 TMPP 的吸收均符合二室模型, 研究表明与传统方法相比, 采用血液微透析技术进行青藤碱和 TMPP 的药动学

研究具有明显的优势, 因无体液损失可长时间进行取样分析。吕良等^[44]建立自由活动的大鼠颈静脉血管微透析技术, 比较大鼠在麻醉与清醒 2 种状态下血液中丹参素的药动学差异, 通过在体连续取样清醒自由活动状态与麻醉状态下大鼠血样发现 2 种状态下药动学参数具有明显的差异, 研究证明微透析技术不仅可以对麻醉状态的动物进行取样, 还可以对清醒自由活动状态的动物进行取样。刘霞等^[45]利用微透析技术在体检测芥子碱在皮肤和血液的药动学参数, 结果表明, 微透析技术研究白芥子涂方穴位与非穴位给药后芥子碱在皮肤和血液的药动具有可行性。刘继勇等^[46]建立大鼠皮肤、血液双位点同步微透析体系, 采用微透析技术与 LC-MS 联用测定丹皮酚微乳、丹皮酚微乳凝胶及市售丹皮酚软膏在大鼠皮肤、血液中的浓度随时间的变化过程, 并对其药动学参数进行对比研究。皮肤药动学结果表明与软膏相比, 丹皮酚微乳、微乳凝胶在皮肤组织中的浓度更高, 具有更好的透皮效果和局部治疗作用。血液药动学结果表明微乳凝胶与市售软膏的生物利用度非常相近, 但微乳凝胶具有更平稳的血药浓度, 有效地降低了药物的全身副作用。研究证明微透析技术可多部位同时取样分析检测, 筛选具有较高生物利用度的药物剂型, 为中药剂型改良提供借鉴。

3.4 眼部

利用微透析法可以实时监测眼内细胞外液物质 (包括内源性和外源性物质) 的动态变化, 获得药物在眼局部摄取、处置及从眼部消除的相关信息, 有效地解决了长期以来缺乏药物在眼部动力学研究的问题^[47-48]。Song 等^[49]利用微透析技术研究栀子苷眼部给药后在兔眼内的药动学和生物利用度。当分别加入 0.01%、0.02%、0.04% 天然冰片后, 栀子苷在眼内的最大浓度相应地增加了 2.0、3.5、4.4 倍, 证明微透析技术可以用于眼部用药的分析研究。Yao 等^[50]采用体内微透析技术研究多聚合物对葛根素在眼部吸收的影响, 0.2% 多聚合物的葛根素水溶液的最大浓度比空白组增加 1~3 倍, 半衰期也明显延长, 表明微透析技术可以用于眼部的微量取样分析。

3.5 肠道

微透析技术在肠的应用多见于监测不同病理条件下缺血/再灌注时内源性物质如葡萄糖、乳酸等的变化^[51-52]。Birke-Sorensen 等^[53]将猪的整个小肠分成 3 部分, 测定小肠 2 次缺血后代代谢物的变化, 发

现丙酮酸和乳酸的浓度相对增加,而小肠中葡萄糖的浓度相对减少。Solligård等^[54]利用肠腔微透析技术监测缺血后肠道代谢物的变化,尤其是甘油的变化,以此作为肠道功能障碍的判断标志。微透析技术除了应用于肠缺血外,也有少量应用于药物吸收研究的报道。张恒义等^[55]以天麻素为例,尝试采用多通道在体微透析技术,在不改变小肠生理状态的条件下,研究药物在小肠的吸收情况,建立了一种新型微创、在体、原位的小肠药物吸收评价新方法。

3.6 关节部位

邵继征等^[56]利用微透析技术建立类风湿性关节炎模型,研究家兔关节腔局部青藤碱的药动学-药效学(PK-PD)结合模型。将微透析探针植入病理模型家兔关节腔中,给药后收集透析液,在同一份透析液中采用HPLC-MS测定青藤碱的药动学参数,结果显示,药物效应与效应室浓度呈良好相关性,符合S型最大效应模型,通过计算得出相应的PK-PD模型参数,得到了药物效应、药物浓度及时间3者之间的关系。表明微透析技术可以用于关节部位的取样分析,从而得到药物在该部位的动态变化规律。

3.7 其他部位

微透析技术在肝胆^[57-60]、肾^[60-61]、肺^[62-63]等组织中的应用仅有少量报道,多用于监测这些组织在病理状态下代谢物的变化情况,尚无其在中药药理学方面的研究。

4 结语与展望

4.1 微透析技术的局限性

与传统方法相比,微透析技术虽然具有活体取样、动态监测、取样量少等明显的优势,然而其在机体各部位的应用也有其局限性。首先,微透析探针的植入会对局部组织造成轻微的损伤,影响机体正常的生理活动,如产生炎症反应等,可能会对药物的代谢分布等有一定影响;其次,微透析探针的校正方法虽多,但每种方法都不够完善且有一定的使用条件,如脂溶性药物易吸附在探针上,从而影响回收率的测定^[64];微透析技术的取样量极少,一般以 μL 为单位,因此对检测器的灵敏度要求就很高;微透析探针每次必须植入同一部位,以保证实验的重现性好。此外,由于探针半透膜结构的特殊性,微透析技术不适用于与膜可发生不可逆结合的药物、脂溶性极强的药物、半衰期极短的药物和高蛋白结合率的药物等的采样^[10,65]。

4.2 微透析技术在中药现代化研究中的意义

4.2.1 对脑神经等研究 微透析技术最早用于研究脑内神经递质的释放和药物在脑内的分布和转运,随着技术的不断成熟和发展,微透析技术联用HPLC等在中药体内过程研究中起着愈来愈重要的作用。利用脑微透析技术将探针植入脑内特殊部位进行取样,结合高灵敏度的分析检测技术对脑组织液中药物成分进行分析,促进传统中药在脑类疾病领域的应用。

4.2.2 对中药体内过程研究 中药由于其自身成分的复杂性和多样性,其体内过程及其作用机制仍然存在大量的空白,微透析技术的实时、在线、不改变体液量等特点特别适用于监测跟踪中药复杂成分在体内的瞬间微量变化,可广泛应用于中药在机体各部位的药动学研究,从而揭示中药在体内的动态变化规律,发现其药效物质,阐明中药的作用机制。微透析技术应用于中药药动力学和体内药物的分析已有许多报道,主要涉及脑组织、皮肤和皮下脂肪、血液、眼部、小肠、肺、肝、肾等,其中以脑和皮肤为主,其他组织的研究相对较少。目前多通道微透析,即在不同器官或是同一器官的不同部位进行取样分析也在迅速发展,在减少动物数量,降低个体差异的同时,获得可靠的实验结果^[66-68]。

4.2.3 对于中药局部给药靶向制剂研究 利用微透析技术在线结合高灵敏度的分析检测技术可以更为准确地研究凝胶剂、微乳剂等新剂型给药后在机体内的动态变化规律,便于改良中药剂型,同时可以通过剂型改良达到靶向给药。

随着科学技术的不断普及,微透析技术在中药体内药物分析的应用范围必将进一步扩大,不再因为灌流液和体液的水性特性而只适用于水溶性药物的分析,并且可以通过加入低浓度、不影响实验结果的环糊精类化合物、丙二醇等降低灌流液的极性,从而改善脂溶性药物的取样分析。微透析技术不仅可以实现多部位同步取样,还可以实现多组分的同步取样与测定,非常适合中药复杂成分的分析研究。此外,微透析的以上特点使其有望应用于中医药和针灸等研究,将有利于发现机体在中医、针灸干预下内部的动态变化规律及不同器官之间的联系,更好地阐述中医“因时制宜”“整体观念”的理论,加速中医药现代化进程,增强其在现代社会的说服力^[5]。

参考文献

[1] 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.
- [2] 魏凤环. 微透析采样技术在药动学研究中的应用及意义 [J]. 中药材, 2008, 31(6): 940-943.
- [3] 徐鸣曙, 葛林宝. 微透析采样技术在中医药研究中的应用前景分析 [J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(2): 75-76.
- [4] 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.
- [5] 刘建平, 李 高. 生物药剂学与药代动力学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [6] 韩 冬, 班春林, 崔黎丽, 等. 微透析技术及在药学中的应用进展 [J]. 药学实践杂志, 2005, 23(2): 139-142.
- [7] Chaurasia C S, Müller M, Bashaw E D, *et al.* AAPS-FDA Workshop white paper: Microdialysis principles, application, and regulatory perspectives [J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(5): 589-603.
- [8] 季亚军. 微透析取样技术在中药体内分析中的应用研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 46-48.
- [9] 曹 岗, 邵玉蓝, 张 云, 等. 微透析技术在药动学和药物代谢研究中的应用 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 663-666.
- [10] 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.
- [11] Cao G, Cai H, Cong X D, *et al.* Application of microdialysis for pharmacokinetics of traditional Chinese medicine studies [J]. *Anal Letts*, 2009, 43(1): 55-72.
- [12] 邓亚利, 陈道阳, 周莉玲. 微透析技术在药物局部药动学研究中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23): 264-268.
- [13] Delgado J M, Defeudis F V, Roth R H, *et al.* Dialytrode for longterm intracerebral perfusion in awake monkeys [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1972, 198(1): 9-21.
- [14] 潘越芳, 李范珠. 脑微透析技术及其在脑内药动/药效学研究中的应用 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(1): 5-8.
- [15] Liu S M, Tang B, Lu F, *et al.* Pharmacokinetics of isofraxidin in extracellular fluids of striatum in rats using microdialysis-UPLC method [J]. *World Sci Technol*, 2012, 14(1): 1206-1210.
- [16] Tsai T H, Liu S C, Tsai P L, *et al.* The effects of the cyclosporine A, a P-glycoprotein inhibitor, on the pharmacokinetics of baicalin in the rat: a microdialysis study [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 137(8): 1314-1320.
- [17] Huang H F, Zhang Y, Yang R, *et al.* Determination of baicalin in rat cerebrospinal fluid and blood using microdialysis coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 874(1): 77-83.
- [18] Tsai T H, Liang C C. Pharmacokinetics of tetramethylpyrazine in rat blood and brain using microdialysis [J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 61-66.
- [19] Yu B, Ruan M, Cui X B, *et al.* Effects of borneol on the pharmacokinetics of geniposide in cortex, hippocampus, hypothalamus and striatum of conscious rat by simultaneous brain microdialysis coupled with UPLC-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 77: 128-132.
- [20] Zhang Y J, Wu L, Zhang Q L, *et al.* Pharmacokinetics of phenolic compounds of Danshen extract in rat blood and brain by microdialysis sampling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 129-136.
- [21] Lin L C, Chen Y F, Lee W C, *et al.* Pharmacokinetics of gastrodin and its metabolite *p*-hydroxybenzyl alcohol in rat blood, brain and bile by microdialysis coupled to LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48(3): 909-917.
- [22] 赖宝林, 王利胜. 微透析采样技术进行芎冰微乳经大鼠鼻腔给药的脑靶向性研究 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(24): 1906-1910.
- [23] Mc Cleverty D, Lyons R, Henry B. Microdialysis sampling and the clinical determination of topical dermal bioequivalence [J]. *Int J Pharm*, 2006, 308(1/2): 1-7.
- [24] 李 利, MAR Y S. 皮肤微透析技术研究新进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(5): 345-347.
- [25] Benfeldt E, Hansen S H, Volund A, *et al.* Bioequivalence of topical formulations in humans: evaluation by dermal microdialysis sampling and the dermatopharmacokinetic method [J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(1): 170-178.
- [26] Ault J M, Lunte C E, Meltzer N M, *et al.* Microdialysis sampling for the investigation of dermal drug transport [J]. *Pharm Res*, 1992, 9(10): 1256-1261.
- [27] 刘继勇, 韩 盈, 胡晋红, 等. 基于微乳凝胶新载体的丹皮酚经皮给药系统的构建及药代动力学研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(2): 244-249.
- [28] 张英丰, 于 洋, 周莉玲, 等. 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] Zheng H, Shi L F, Hu J H. Pharmacokinetic study of free-form sinomenine in rat skin by microdialysis coupled with liquid chromatography-electrospray mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(1): 101-106.

- [30] Zhang Y T, Zhao J H, Zhang S J, *et al.* Enhanced transdermal delivery of evodiamine and rutaecarpine using microemulsion [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6: 2480-2482.
- [31] 凌家俊, 王 岩, 谢 波, 等. 利用微透析技术进行青藤碱贴剂的生物等效性研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2482-2485.
- [32] 张泉龙, 贾正平, 胡晋红, 等. 在体皮肤微透析的建立及对乌头碱经皮给药药代动力学研究 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1237-1244.
- [33] 刘科攀, 王文娣, 王丽峰, 等. 以微透析技术研究淫羊藿苷巴布剂的大鼠经皮动力学 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1044-1048.
- [34] 徐月红, 叶 卉, 郭秀彩, 等. 微透析联用反相高效液相色谱研究白芥子涂方皮肤药动学 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 336-340.
- [35] Zheng H, Chen G C, Shi L F, *et al.* Determination of oxymatrine and its metabolite matrine in rat blood and dermal microdialysates by high throughput liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(2): 427-433.
- [36] Zhang Q L, Hu J H, Jia Z P, *et al.* Pharmacokinetics of aconitine in ratskin after oral and transdermal gel administrations [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(5): 622-626.
- [37] Tsai P L, Tsai T H. Simultaneous determination of berberine in rat blood, liver and bile using microdialysis coupled to high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 961(1): 125-130.
- [38] Tsai T H. Assaying protein unbound drugs using microdialysis techniques [J]. *J Chromatogr B*, 2003, 797(1): 161-173.
- [39] Verbeeck R K. Blood microdialysis in pharmacokinetic and drug metabolism studies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, 45(2/3): 217-228.
- [40] Xue C F, Guo J M, Qian D W, *et al.* Identification of the potential active components of *Abelmoschus manihot* in rat blood and kidney tissue by microdialysis combined with ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(5/6): 317-325.
- [41] 汪 晋. 三七皂苷药动学及药效评价新方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [42] 凌家俊, 王 岩, 谢 波, 等. 利用血液微透析技术进行青藤碱的药动学研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(5): 405-407.
- [43] 叶 勇, 晏亦林, 周莉玲, 等. 利用血液微透析技术进行芍药喷雾剂的药动学研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2573-2575.
- [44] 吕 良, 张恒义. 在体血管微透析技术的建立及对大鼠体内丹参素药动学参数的研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(11): 849-852.
- [45] 刘 霞, 郭秀彩, 徐月红, 等. 芥子碱皮肤和血液在体微透析方法的建立 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1039-1044.
- [46] 刘继勇, 韩 盈, 王峥涛, 等. 基于皮肤、血液同步微透析技术的丹酚经皮给药药代动力学研究 [A] // 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集 [C]. 天津: 中国药学会, 2010.
- [47] 李晓萌, 曹 岗, 单琪媛, 等. 微透析技术在眼部药物研究中的应用进展 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(9): 657-659.
- [48] 汤 湛, 王 俏. 微透析技术在眼部药动学中的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7): 802-808.
- [49] Song J K, Bi H S, Xie X F, *et al.* Natural borneol enhances geniposide ophthalmic absorption in rabbits [J]. *Int J Pharm*, 2013, 445(1/2): 163-170.
- [50] Yao C, Wang W Y, Zhou X D, *et al.* Effects of poly (amidoamine) dendrimers on ocular absorption of puerarin using microdialysis [J]. *J Ocular Pharm Therap*, 2011, 27(6): 565-569.
- [51] Högborg N, Carlsson P O, Hillered L, *et al.* Intraluminal intestinal microdialysis detects markers of hypoxia and cell damage in experimental necrotizing enterocolitis [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(9): 1646-1651.
- [52] Sommer T, Larsen J F. Intraperitoneal and intraluminal microdialysis in the detection of experimental regional intestinal ischaemia [J]. *Br J Surg*, 2004, 91(7): 855-861.
- [53] Birke-Sorensen H, Andersen N T. Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: an experimental study of ischemia in porcine intestinal segments [J]. *World J Surg*, 2010, 34(5): 923-932.
- [54] Solligård E, Juel I S, Bakkelund K, *et al.* Gut barrier dysfunction as detected by intestinal luminal microdialysis [J]. *Int Care Med*, 2004, 30(6): 1188-1194.
- [55] 张恒义, 王恩禹, 王绪平, 等. 一种基于多通道微透析技术的药物小肠吸收能力评价在体实验新方法 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 653-654.
- [56] 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.
- [57] Tsai T H. *Microdialysis in the Hepatobiliary System: Monitoring Drug Metabolism, Hepatobiliary Excretion,*

- and Enterohepatic Circulation [M]. Hoboken: Wiley, 2011.
- [58] Yang C S, Chang S C, Tsai P J, *et al.* Simultaneous measurement of ascorbic acid and glutathione: Application of microdialysis and on-line HPLC with Au/Hg electrode in anesthetized rat liver [J]. *J Liq Chrom Rel Technol*, 1998, 21(20): 3139-3148.
- [59] 毛泽玲, 冯 健, 李范珠. 胆微透析技术及其在药学研究中的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 35-37.
- [60] 李 涛, 王怡薇, 张会会, 等. 基于微透析技术的黄芩汤在大鼠肝脏和肾脏内的药动学研究 [A] // 第十届全国药物和化学异物代谢学术会议暨第三届国际ISSX/CSSX 联合学术会议论文集 [C]. 南京: 中国药理学会, 2012.
- [61] 刘 磊, 马潞林, 闫龙涛, 等. 微透析活体在线法检测肾缺血再灌注过程兔肾皮质能量物质的变化 [A] // 第十六届全国泌尿外科学术会议论文集 [C]. 成都: 中华医学会, 2009.
- [62] Feurstein T, Zeitlinger M. *Microdialysis in Lung Tissue: Monitoring of Exogenous and Endogenous Compounds* [M]. Hoboken: Wiley, 2011.
- [63] Zeitlinger M, Müller M, Joukhadar C. Lung microdialysis-a powerful tool for the determination of exogenous and endogenous compounds in the lower respiratory tract [J]. *AAPS J*, 2005, 7(3): 600-608.
- [64] Wei Y H, Xu L Z, Liu L, *et al.* Microdialysis: A technique for pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of oncological drugs [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(6): 631-640.
- [65] Tre E S, Patel C, Aghara S, *et al.* Optimization of perfusate pH to improve microdialysis recovery of lipophilic compounds [J]. *J Pharm Toxicol Methods*, 2012, 66(3): 276-280.
- [66] 辛 亮. 自制微透析探针性能评价及其在中药体内分析中的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [67] 樊官伟, 高秀梅. 微透析技术及其应用进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1781-1782.
- [68] 严 方, 丁 黎, 赵陆华. 微透析技术在体内药物分析中的应用 [J]. 药学进展, 2004, 28(9): 409-412.