穴位与非穴位皮肤生物物理学性质影响芥子碱渗透特性研究

刘 霞[1,2]，郭秀彩[1]，林媛媛[1]，徐月红[1*]，王茵萍[3]，吴传斌[1]

1. 中山大学药学院，广东 广州 510006
2. 上海市杨浦区中心医院 药剂科，上海 200090
3. 南京医科大学第一附属医院 针灸科，江苏 南京 210029

摘 要：目的 比较穴位与非穴位皮肤的电阻、角质层厚度、生物化学组成，并研究白芥子涂方经穴位和非穴位给药芥子碱的渗透特性，探讨皮肤生物物理学性质对芥子碱经皮给药的影响，为白芥子涂方临床穴位贴敷预防和治疗哮喘提供实验支持。**方法** 以自制装置测定穴位与非穴位皮肤电阻；皮肤组织切片经 HE 染色后，在光学显微镜下测量皮肤和角质层厚度；以激光显微拉曼光谱法比较皮肤的生物化学组成；以芥子碱为评价指标，采用 HPLC 法定量，用 Franz 扩散池法研究白芥子涂方离体经穴位和非穴位皮肤的渗透特性；在体渗透实验采用胶带粘贴法剥离角质层，比较穴位与非穴位皮肤各层中药物的分布。**结果** 穴位皮肤电阻在给药前后各时间点均显著低于非穴位皮肤（$P<0.05$）；穴位皮肤角质层厚度显著低于非穴位（$P<0.05$）；激光显微拉曼光谱显示穴位与非穴位皮肤的生物化学组成基本一致。给药 24 h 后，离体实验中芥子碱经穴位皮肤的单位面积累积透过量是经非穴位皮肤的 6.8 倍（$P<0.05$）；穴位皮肤稳态透皮速率是非穴位的 6.1 倍；离体透皮实验和在体渗透实验中，24 h 皮肤中药物滞留量均为穴位＞非穴位（$P<0.05$），各时间点角质层中药物滞留量均为穴位＞非穴位（$P<0.05$）。**结论** 芥子碱经穴位皮肤的透过量和皮肤滞留量均显著高于经非穴位皮肤。穴位皮肤的低电阻、角质层薄有利于药物的经皮吸收和贮存，验证了涂方临床使用以穴位经皮给药的科学性。

关键词： 白芥子涂方；芥子碱；穴位；皮肤生物物理学性质；透皮特性

中图分类号： R285.5；R283.6 **文献标志码：** A **文章编号：** 0253 - 2670(2013)09 - 1111 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.009

Effects of dermal biophysical characteristics of acupoint and non-acupoint on permeability of sinapine

LIU Xia[1,2], GUO Xiu-cai[1], LIN Yuan-yuan[1], XU Yue-hong[1], WANG Yin-ping[3], WU Chuan-bin[1]

1. School of Pharmaceutical Science, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China
2. Department of Pharmacy, Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China
3. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To compare the electric resistance, stratum corneum thickness, and biochemical composition in acupoint and non-acupoint skin, and the osmotic properties of sinapine by acupoint and non-acupoint administration with Baijiezi Tufang (Baijiezi liniment prescription), to investigate the effect of dermal biophysical characteristics on cutaneous administration of sinapine, and to provide the experimental support of acupoint transdermal of Baijiezi Tufang for the treatment of asthma. **Methods** Skin electrical resistance was measured with a specially designed meter, the thickness of stratum corneum was detected through microscope after the skin slice was stained by HE, and the skin biochemistry ingredients were compared by laser Raman spectroscopy. The permeability through acupoint and non-acupoint skin was examined with the modified Franz diffusion cell *in vitro* and tape-stripping *in vivo*, using sinapine as index. The content of sinapine was determined by HPLC. In *in vivo* permeability experiment, the stratum corneum was isolated and the distribution of drugs in various layers of acupoint and non-acupoint was compared. **Results** The dermal resistance in acupoint was lower than that in non-acupoint ($P < 0.05$) and the stratum corneum of acupoint was thinner than that of non-acupoint ($P < 0.05$). However, the biochemistry ingredients of them were almost the same. The 24 h cumulative amount through

收稿日期： 2012-11-01

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（81073066）

作者简介： 刘 霞（1987—），女，硕士，研究方向为药物新剂型。E-mail: 249816680@qq.com

***通信作者** 徐月红 Tel/Fax: (020)39943119 E-mail: lssxyh@mail.sysu.edu.cn

网络出版时间：2013-04-09 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130409.1204.002.html

the acupoint skin was about 6.8 times as that through the non-acupoint skin, and the steady-state flux of sinapine across acupoint skin was 6.1 times as that across in non-acupoint skin. Sinapine retention in acupoint skin was significantly higher than that in non-acupoint skin ($P < 0.05$) both *in vitro* and *in vivo* after 24 h of administration, and the retention in stratum corenum of acupoint was also higher than that in stratum corneum of non-acupoint at different time points within 24 h. **Conclusion** The permeation and retention of sinapine in Baijiezi Tufang through acupoint skin are higher than those through non-acupoint skin, which relates to the lower electrical resistance and thinner stratum corenum of acupoint skin. It suggests the rationale evidence for acupoint administration in clinic application of Baijiezi Tufang.

Key words: Baijiezi Tufang (Baijiezi liniment prescription); sinapine; acupoint; skin biophysic characteristics; permeability

白芥子涂方穴位敷贴用于预防和治疗哮喘方便、疗效确切，目前该疗法已在全国各地中医院、中西医结合医院及西医院中医科广泛开展，并成为中医临床治疗哮喘的特色门诊[1-2]。其基本方药源于清代名医张璐《张氏医通》，组成为白芥子、延胡索、甘遂、细辛等[3]，其中白芥子和延胡索为方中君药。本课题组曾以白芥子涂方中君药白芥子的有效成分芥子碱硫氰酸盐为指标，采用微透析取样技术结合 RP-HPLC 对白芥子涂方在体透皮给药后的皮肤药动学进行了研究[4]；前期的研究还比较了方中延胡索的有效成分延胡索乙素经穴位与非穴位部位的透过和滞留特点，初步验证了穴位皮肤在药物储存、渗透吸收方面均优于非穴位经皮给药[5]，药物在皮肤的滞留、经皮肤的吸收均对白芥子涂方穴位贴敷防治哮喘发挥重要作用。

穴位经皮给药是经络腧穴与经皮给药的结合，腧穴作为脏腑气血汇聚之处，有其独特的生物物理学特性，影响药物经皮的储存和吸收。因此，研究穴位皮肤的生物物理学特性，并探讨其对白芥子涂方穴位经皮给药的影响，对诠释白芥子涂方穴位经皮给药防治哮喘的作用机制具有重要意义。本研究首先对穴位与非穴位皮肤的生物物理学特征包括皮肤电阻、角质层厚度及生物化学组成进行比较研究，然后以方中君药白芥子的主要有效成分芥子碱为指标[6]，通过白芥子涂方的体外透皮实验和在体渗透实验，研究药物在穴位和非穴位皮肤的透过量和滞留量，并将皮肤生物物理学特性与药物的经皮给药相结合进行分析，探讨白芥子涂方穴位经皮给药的合理性，为临床白芥子涂方穴位经皮给药用于防治哮喘提供进一步的实验支持。

1 仪器与材料

皮肤电阻测定装置（中山大学药学院自制；直流电压 18 V，电流显示范围−50～50 μA，灵敏度＜10 mV），STP 型自动脱水机及 HM340 型石蜡切片机（美康病理仪器公司），T8—100 型倒置显微镜（日本尼康公司）、激光显微拉曼光谱仪（英国雷尼绍公司）、LC—15C 岛津高效液相色谱仪（日本岛津公司），TK—12D 型 Franz 扩散仪（上海锴凯科技贸易有限公司），Precisa 精密电子天平（瑞士普利赛斯公司）。

3M Transpore™ 医用胶带（3M 公司），芥子碱硫氰酸盐对照品（批号 111702-200501，中国药品生物制品检定所）；白芥子涂方（中山大学药学院药剂室自制），甲醇（色谱纯，批号 6503DT23，安徽时联特种溶剂股份有限公司），乙腈（色谱纯，批号 100269，美国 Honeywell Burdick & Jackson），无水乙醇（分析纯，批号 20110708，天津市百世化工有限公司），氯化钠（分析纯，批号 20110509-2，广州化学试剂厂），磷酸二氢钾（广州化学试剂厂，分析纯，批号 20110501-1），超纯水（电阻≥18.2 Ω/cm），生理盐水（自制）。

白化豚鼠，普通级，雄性，体质量 300～350 g，由广州中医药大学动物中心提供，合格证号：SCXK（粤）2008-0020。

2 方法和结果

2.1 白芥子涂方浸膏的制备

按处方称取白芥子、延胡索、甘遂，加入药材总量 10 倍量的 80%乙醇，回流提取 3 次，每次提取 2 h，提取液合并，浓缩到密度为 1.3 g/mL。用水蒸气蒸馏法提取细辛挥发油。使用前，按照处方比例将浸膏和挥发油混合均匀，即得白芥子涂方浸膏，经 HPLC 定量，含芥子碱硫氰酸盐为（14.30±0.10）mg/g。

2.2 穴位与非穴位皮肤电阻的测定

根据临床经验并结合实验可行性，选取豚鼠脊柱两旁双侧的肺腧，穴位的定位（肺腧：第 3 胸椎下两旁肋间）参考《实验针灸学》豚鼠常用针灸穴位定位标准[7]，穴位周边 1 cm 处 4 点作为非穴位点。

剃除豚鼠背部的毛发，选定穴位与非穴位部位，根据芥子涂方临床人用剂量换算给豚鼠相应部位贴

敷涂方浸膏 0.21 g，并分别于给药 0、2、4、8、12、24 h 后去除药物，洗净皮肤，待皮肤干燥至正常状态后，将电极 1 固定在豚鼠耳后，电极 2 则放在豚鼠背部选定位置上，记录给药前后的电流值，求得皮肤的电阻值，结果见图 1。数据经 SPSS 13.0 软件进行 t 检验，给药前肺腧穴电阻显著低于非穴位电阻（$P<0.05$）。给药后肺腧穴组与非穴位组电阻均有不同程度的下降，但每个时间点肺腧穴组电阻仍显著低于非穴位组（$P<0.05$）。

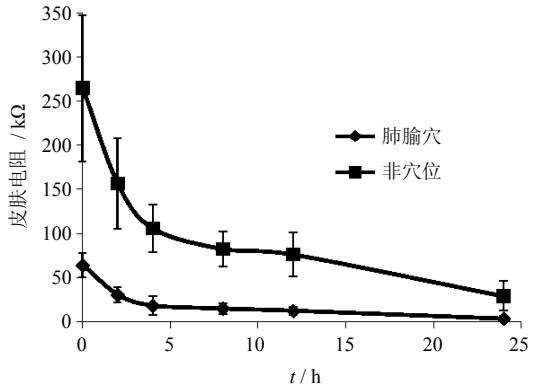

图 1 肺腧穴与非穴位皮肤电阻的比较 (n=6)

Fig. 1 Comparison on skin electrical resistances between Feishu acupoint and non-acupoint skin (n=6)

2.3 穴位与非穴位皮肤角质层厚度测量

照“2.2”项方法进行穴位与非穴位选定后，剥离豚鼠穴位与非穴位皮肤，用 Bouin 氏液固定后，常规石蜡组织切片，HE 染色，倒置显微镜下，观察并测量全皮及角质层厚度，结果见表 1，数据经 SPSS 13.0 软件进行 t 检验。由表 1 可得，穴位与非穴位皮肤全皮厚度无显著性差异，但穴位皮肤的角质层显著薄于非穴位皮肤（$P<0.05$）。穴位角质层薄是穴位低电阻的物质基础[8]，同时也有利于药物经穴位的透皮吸收。

2.4 激光拉曼光谱检测穴位与非穴位皮肤的生物化学组成

照“2.2”项进行穴位与非穴位选定后，剥离豚鼠穴位与非穴位皮肤，并用蒸馏水洗净和润湿，选择激发波长为 785 cm^{-1} 进行测试，结果见图 2。可得出穴位皮肤与非穴位皮肤两者拉曼光谱图谱基本一致，两者之间的生物化学组成没有显著差异。

表 1 豚鼠皮肤全皮与角质层的厚度 ($\bar{x}\pm s$，n=3)

Table 1 Thickness of whole skin and stratum corneum of guinea pigs ($\bar{x}\pm s$, n=3)

部 位	全皮 / μm	角质层 / μm
肺腧穴	1 240±28	23.1±2.0*
非穴位	1 290±27	31.5±29

与非穴位组比较：*$P<0.05$，下表同

*$P < 0.05$ *vs* non-acupoint group, same as below

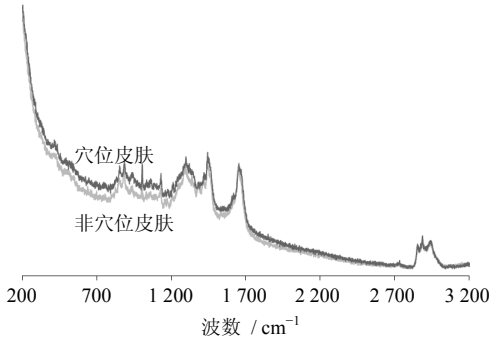

图 2 肺腧穴与非穴位皮肤激光拉曼光谱图

Fig. 2 Laser Raman spectroscopy of Feishu acupoint and non-acupoint skin

2.5 芥子碱硫氰酸盐的测定

2.5.1 色谱条件[4,9] 色谱柱为 Welchrom-C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈-0.08 mol/L 磷酸二氢钾（10∶90）；体积流量 1 mL/min；柱温 25 ℃；紫外检测波长 326 nm；进样量 20 μL。

2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取芥子碱对照品适量，用通过预试验优化得到符合漏槽条件且能保持芥子碱稳定性的溶剂（10%乙醇-生理盐水溶液，pH 5.5）溶解制成 33.01 μg/mL 溶液，摇匀，即得。

2.5.3 空白皮肤样品溶液的制备 取洗净的豚鼠空白皮肤，剪碎，加入对照品储备液适量，用 10%乙醇-生理盐水溶液稀释至 1.32 μg/mL，涡旋，离心，取上清液，经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

2.5.4 方法学考察 方法学考察中进行了专属性试验，线性关系，日内、日间精密度试验，稳定性试验，重现性试验以及加样回收率试验的考察。专属性代表图谱见图 3；芥子碱在 0.13～16.50 μg/mL 峰面积积分值（Y）与进样质量浓度（X）的回归方程为 Y=64.846 X−6.878 3，r=0.999 9；日内精密度低、中、高质量浓度（0.26、1.32、6.60 μg/mL）RSD 分别为 1.17%、0.67%、0.47%，日间精密度 RSD 分别为 2.46%、1.22%、1.42%；样品溶液 24 h 内测定的 RSD 为 1.35%（n=6）；重现性 RSD 为 0.67%；加样回收率低、中、高质量浓度（0.26、1.32、6.60 μg/mL）分别为 99.06%、99.65%、100.27%，RSD 分别为 2.12%、1.94%、1.08%。

以上数据表明该方法用于测定皮肤中芥子碱方

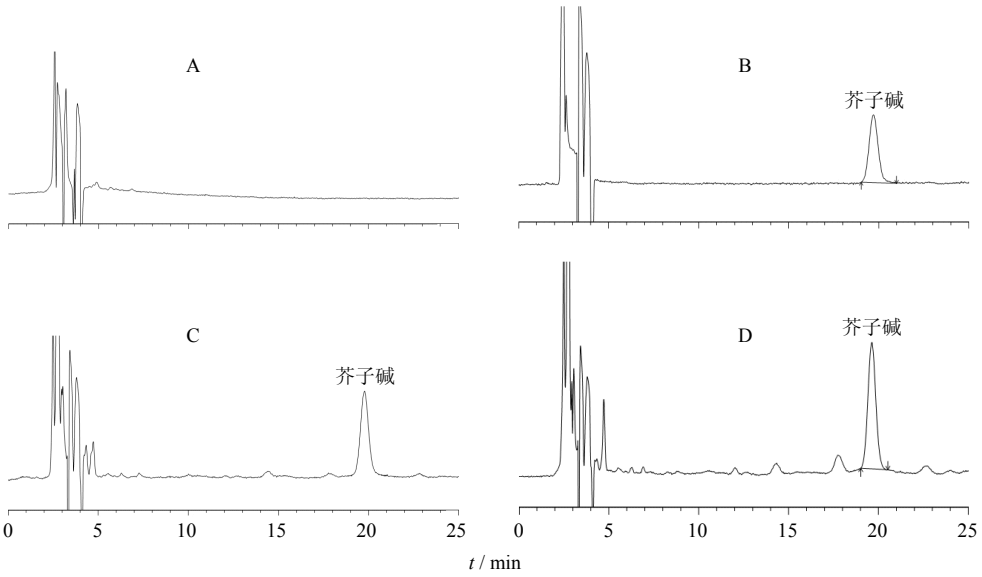

图 3 空白皮肤样品溶液 (A)、芥子碱对照品溶液 (B)、体外透皮实验接收液 (C) 和体外透皮实验皮肤样品溶液 (D) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC chromatograms of blank skin sample solution (A), sinapine reference substance solution (B), receiving solution in *in vitro* permeability test (C), and skin sample solution in *in vitro* permeability test (D)

法专属性好，准确度高，精密度及稳定性较好，通过上述方法学的验证，确定用该方法测定体外透皮实验中透皮接收液和皮肤中芥子碱，以及在体透皮实验中药物的皮肤滞留量。

2.6 离体透皮实验[10]

2.6.1 皮片的制备 取白化豚鼠（300～350 g，雄性），按照“2.2”项下方法确定肺腧穴以及非穴位，处死，剔毛，剪取肺腧穴区和非肺腧穴区皮肤，剔除皮下脂肪，备用。

2.6.2 透皮渗透实验 将处理好的豚鼠皮肤固定于 Franz 扩散池的供给池与接收池之间，角质层朝向供给池，在皮肤角质层面涂布浸膏 0.21 g；接收池（扩散面积为 3.14 cm^2，容积为 8 mL）中加入 10% 乙醇-生理盐水溶液（pH 5.5）作为接收液，并使接收液密切接触皮肤。开启透皮扩散仪，水浴温度为 37 ℃，磁力搅拌转速为 300 r/min，分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、24 h 取出接收液 1 mL，并立即补足同体积的 10%乙醇-生理盐水溶液（pH 5.5）。将接收液经 0.22 μm 滤膜滤过，并按“2.5”项下方法进行定量测定，按公式[11]计算单位面积累积透过量（Q_n）。

$$C_r = C_a + V_1 \sum C_{i-1} / V \quad (i = 1 \sim n)$$

$$Q_n = C_r V / 3.14$$

C_r 为校正质量浓度（μg/mL），C_a 为实测质量浓度（μg/mL），V_1 为取样体积（mL），V 为接收池体积 8 mL

以 Q_n 对时间 t 作图，得芥子碱渗透方程及相关经皮参数，结果见图 4 和表 2。

体外透皮实验结束后，从扩散池中取出豚鼠皮肤，用水洗涤表面，棉花擦干，剪碎，加 10%乙醇-生理盐水溶液（pH 5.5）3 mL，匀浆，离心 10 min，取上清液，用 0.22 μm 滤膜滤过，取续滤液，HPLC 法测定皮肤中芥子碱的滞留量（Q_m），结果见表 2。

由表 2 可得出，24 h 内芥子碱经穴位皮肤的 Q_m 显著高于经非穴位皮肤（$P<0.05$），为非穴位皮肤的 6.8 倍；经穴位皮肤的稳态透皮速率显著高于经非穴位皮肤（$P<0.05$），为非穴位皮肤的 6.1 倍；非穴位经皮给药时滞显著长于穴位给药（$P<0.05$）。

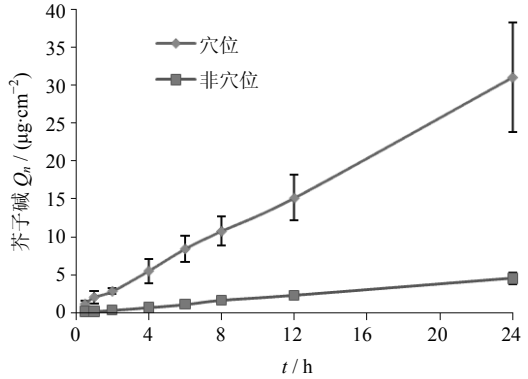

图 4 白芥子涂方浸膏经穴位与非穴位累积透过曲线 (n=6)

Fig. 4 Cumulative permeability curves of Baijiezi Tufang extract through acupoint and non-acupoint skin (n=6)

表 2 芥子碱体外渗透相关参数（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 2 Relative parameters of *in vitro* permeability of sinapine ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

部 位	回归方程	r	Q_n / (μg·cm^{-2})	稳态渗透速率 / (μg·cm^{-2}·h^{-1})	时滞 / h	Q_m / (μg·cm^{-2})
肺腧穴	$Q_n=2.98\,t-0.14$	0.994 1	25.66±5.22*	2.98±0.55*	0.14±0.07	15.14±2.25*
非穴位	$Q_n=0.49\,t-0.44$	0.991 1	3.76±0.58	0.49±0.08	0.44±0.15*	4.13±0.25

以上结果表明，穴位作为给药部位更有利于药物经皮渗透吸收，经穴位给药药物透过量的显著增加及时滞的缩短与穴位低电阻、角质层薄相关，进一步验证了白芥子涂方临床使用以肺腧穴经皮给药的科学性。

给药 24 h 后，肺腧穴区皮肤中的 Q_m 远高于非肺腧穴区，经 t 检验两者具有统计学差异（$P<0.05$）。药物在穴位皮肤中的高 Q_m 体现经络腧穴对药物的储存性，与穴位经皮给药的皮肤贮库效应相吻合。

2.7 在体渗透实验

将健康豚鼠分成不同给药时间组，每组 6 只，ip 20%乌拉坦溶液麻醉，将其背部的毛发剃除，在同一只豚鼠的肺腧穴和非穴位部位，分别给予白芥子涂方 0.21 g，给药面积 1 cm×1 cm。分别给药 2、4、8、12、24 h 后，去除残余药物，洗净皮肤表面，待皮肤干燥至正常状态后，用胶带粘贴法剥离角质层，然后用弯剪分离活性表皮真皮层，将以上二层剪碎，加 10%乙醇-生理盐水溶液（pH 5.5）3 mL，匀浆，离心 10 min，取上清液，用 0.22 μm 滤膜滤过，取续滤液，采用 HPLC 法测定皮肤中不同给药时间点芥子碱的 Q_m，结果见表 3。

从表 3 可得出，白芥子涂方在体经皮给药后芥子碱在穴位皮肤的角质层中各时间点均显著高于非穴位（$P<0.05$），验证了离体实验中因穴位皮肤低电阻、角质层薄药物更易经皮渗透；活性表皮和真皮层中，除 2 h 外其他时间点均无统计学差异。以上实验结果表明，在体经穴位经皮给药角质层对芥子碱具有贮库效应；芥子碱可渗透进入皮肤各层，且在皮肤各层中的分布为角质层＞活性表皮和真皮层。芥子碱首先进入角质层中，然后透过角质层进入真皮层中，由于穴位较非穴位角质层薄，药物更易渗透进入真皮层中，因此给药 2 h 后，穴位真皮层中芥子碱的量显著高于非穴位。但是，可能由于穴位较非穴位血管丰富[12]，芥子碱易被吸收进入血液循环，从而导致 4、8、12、24 h 穴位真皮层中芥子碱的量与非穴位无统计学差异。以上结果表明，穴位给药治疗哮喘的作用可能与芥子碱在皮肤局部持续作用和进入血液循环全身作用有关。

表 3 白芥子涂方经肺腧穴及非穴位的在体滞留量（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 3 *In vivo* retention of Baijiezi Tufang through Feishu acupoint and non-acupoint skin ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

部 位		Q_m / (μg·cm^{-2})				
		2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
肺腧穴	角质层	3.60±1.41*	4.96±1.67*	9.90±5.33*	4.17±1.56*	2.99±0.67*
	活性表皮真皮层	0.11±0.05*	0.64±0.24	0.32±0.15	0.29±0.13	0.14±0.07
非穴位	角质层	1.69±0.53	1.89±0.60	4.72±1.45	2.22±0.78	1.82±0.25
	活性表皮真皮层	0.02±0.01	0.47±0.24	0.36±0.15	0.17±0.15	0.11±0.04

3 讨论

穴位与非穴位皮肤的生物物理学性质的比较研究目前主要集中在电学研究，国内外多项研究表明穴位皮肤具有低电阻性[13]，本研究证实了肺腧穴与非穴位相比，给药前后均具有低电阻性。角质层作为皮肤经皮给药的主要屏障及皮肤电阻产生的主要结构，肺腧穴的角质层显著薄于非穴位，是肺腧穴低电阻和有利于药物透过的主要原因。激光显微拉曼光谱研究表明，穴位皮肤与非穴位皮肤在生物化学物质基础上无显著性差异。

白芥子涂方浸膏离体给药后，穴位处芥子碱的 Q_n 及稳态透皮速率均显著高于非穴位，表明涂方浸膏经穴位的透皮吸收优于非穴位。这与上述穴位皮肤的结构特点和电生理特性相关联。穴位皮肤的角质层显著薄于非穴位，透皮屏障作用降低，因此穴位皮肤通透性好，有利于药物经皮渗透吸收。同时，穴位点的低电阻使得穴位皮肤药物传输效率高，这与文献报道相一致[14]。推测穴位给药后药物的透过

量和稳态透皮速率较高，是经穴增强抗哮喘作用的机制之一，进一步证明穴位作为给药部位有利于药物经皮渗透吸收，提高治疗作用。

无论在离体透皮实验还是在体条件下给药 24 h 内穴位皮肤中角质层药物的 Q_m 均比非穴位高（$P<0.05$）。推测穴位皮肤对药物具有储存性，与经皮给药的皮肤贮库效应相吻合，穴位经皮给药后，药物在角质层内滞留，并持续进入血液和淋巴液，保持长时间的全身性作用；但穴位对芥子碱产生贮库效应的机制有待于进一步探明。

本研究利用现代分析技术比较了肺腧穴和非穴位皮肤的生物物理学特点，证实了穴位与非穴位皮肤存在形态学和电学差异；并利用经皮给药制剂的研究方法，比较了白芥子涂方在穴位和非穴位皮肤中的透皮特性，结果表明该方君药有效成分芥子碱经穴位的 Q_n、稳态透皮速率及穴位皮肤 Q_m 均显著高于非穴位皮肤，穴位的形态学和电学特点有利于药物的经穴给药。同时，离体、在体经皮实验结果均验证了经络腧穴对药物的储存性，穴位皮肤对于药物的渗透、吸收、贮存方面优于非穴位，临床上白芥子涂方采用穴位经皮给药用于防治哮喘具有科学内涵。

参考文献

[1] 邹积宝, 孙永强. 中药穴位贴敷治疗支气管哮喘研究进展 [J]. 中医外治杂志, 2009, 18(1): 52-53.

[2] 张秀英, 胡 玲, 高燕勤, 等. 伏九贴敷疗法防治支气管哮喘的临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2011, 7(6): 41-43.

[3] 清·张 璐. 张氏医通 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995.

[4] 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.

[5] 郭秀彩, 刘 霞, 徐月红. 白芥子涂方穴位与非穴位给药皮肤渗透特性的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 1034-1038.

[6] 王 辉, 苑艳霞, 邱 琳, 等. 芥子碱平喘作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2011, 42(1): 134-136.

[7] 李忠仁. 实验针灸学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.

[8] 祝总骧, 徐瑞民, 谢君国, 等. 经络在表皮层和角质层的低阻抗特性及其形态学实质的研究 [J]. 中国医药学报, 1988, 3(5): 33-35.

[9] 中国药典 [S]. 一部. 2010.

[10] 徐 婷, 葛淑敏, 邓礼荷, 等. 土槿皮乙酸微乳的制备及体外经皮渗透性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 683-689.

[11] 王冬梅, 李 静, 徐月红. 宝泻灵提取物的体外透皮吸收研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1487-1490.

[12] 穆 祥, 高立云, 杨佐君, 等. 小型猪低阻线区皮内微血管分布的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 6(3): 10-22.

[13] 梁 媛, 马胜兴, 陈家旭. 一氧化氮介导去甲肾上腺素与经穴的皮肤低电阻特性 [J]. 针刺研究, 2008, 33(3): 213-216.

[14] 刘建平, 朱家壁, 陈盛君, 等. 穴位经皮给药评价指标——药物传输系数研究 [J]. 中国针灸, 2006, 26(7): 507-509.