

# 丹皮酚脂质体凝胶的制备及其透皮作用

白发丽, 曹 芬, 蔡 林

**【摘要】** 目的 研究丹皮酚(paeonol, PAE)脂质体凝胶制备及其体外透皮扩散。方法 采用乙醇注入法制备 PAE 脂质体凝胶并对其物理特性进行研究;同时,采用 Franz 扩散池以大鼠皮肤进行体外经皮渗透实验,考察 PAE 脂质体凝胶的经皮渗透行为及皮内滞留药物量。**结果** 制备的 PAE 脂质体凝胶包封率为 78.62%,平均粒径为 337 nm。体外经皮渗透实验表明,与 PAE 凝胶相比,其脂质体凝胶 24 h 内的累积渗透量为 84.61  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,根据渗透动力学回归方程 PAE 脂质体凝胶累积渗透速度 18.738  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,透皮速率较慢;PAE 脂质体凝胶、普通凝胶在凝胶内残留溶液浓度分别为 2.550  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5.239  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ;PAE 脂质体凝胶、普通凝胶在大鼠皮肤内残留溶液浓度分别为 37.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、17.99  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,皮肤中药物滞留量明显增加。**结论** PAE 脂质体凝胶释放速率减慢,药物蓄积于皮肤内增多,对于治疗疾病有较多的释药量,达到长效持久抗炎效果,同时有利于避免丹皮酚因全身吸收而引起的副作用,可作为 PAE 临床应用的新剂型。

**【关键词】** 丹皮酚;脂质体;凝胶;透皮扩散

**【中图分类号】** R 283

**【文献标识码】** A

doi:10.3969/j.issn.1009-2595.2015.02.003

## Preparation and Transdermal Diffusion Action of Paeonol Liposomes Gel

BAI Fa-li, CAO Fen, CAI Lin, Department of Pharmacy, No. 181 Hospital of the People's Liberation Army, Guilin Guangxi 541002, China

Corresponding author: CAI Lin, E-mail: allcancan@qq.com, Tel: 0773-2081641

**【Abstract】** **Objective** To study the transdermal diffusion action of paeonol liposomes gel. **Methods** Franz diffusion cells were amended and the examination of in vitro transdermal permeation on rat's skin was conducted by diffusion device to evaluate the transdermal permeation ability and the drug amount left in the skin. **Results** The liposomes gel were prepared with an entrapment rate of 78.62% and the particle size of 127nm. Compared with paeonol gel, the liposomes gel had lower transdermal speed but higher drug content in the skin. **Conclusion** The preparation method of paeonol liposomes gel is applicable. Liposomes gel can be used as a carrier of paeonol in the skin application to enhance the sustained release in skin.

**【Key words】** Paeonol; Liposomes; Gel; Transdermal diffusion

丹皮酚(paeonol, PAE)是毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 根皮和萝藦科植物徐长卿 *Cynanchum paniculatum* (Bge.) Kitag. 全草的主要活性成分,能抑制细胞内  $\text{O}_2^-$  自由基产生,使皮肤增白,具有镇静、催眠、解热、抗菌、镇痛等多种药理活性<sup>[1]</sup>,能抑制黑色素细胞内酪氨酸酶的活性及黑色素的生成,广泛应用于常见的皮肤病,对色斑、湿疹等具有较好的治疗作用<sup>[2-3]</sup>。PAE 在临床上主要以牡丹皮或徐长卿的复方制剂应用,也有以单体形式给药。PAE 经皮给药克服了传统激素类药物不良反应大的缺点,使用方便、持续起效,但水溶性差、熔点低、易挥发、稳定性差等缺点限制了临床应用<sup>[4-5]</sup>。本实验采用

脂质体凝胶包封 PAE,制备 PAE 脂质体凝胶,旨在提高 PAE 的溶解度和稳定性,另外对其包封率、粒径测定进行考察和评价,并通过体外经皮渗透实验,比照 PAE 脂质体凝胶和 PAE 凝胶的透皮作用,为 PAE 的临床应用开辟新的途径。

## 1 临床资料

### 1.1 试剂与材料

PAE 药品(南京泽朗医药科技有限公司,批号:20100907,纯度 $\geq 98\%$ );PAE 对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110708,200506);卵磷脂(egg phosphatidyl choline, EPC)、胆固醇、葡聚糖凝胶 G-50、卡伯姆 934、磷酸二氢钾、氢氧化钠固体、甲醇、无水乙醇等为分析纯,水为屈臣氏纯净水。85-2A 型数显恒温磁力搅拌器;万分之一托盘电子分析天平;微孔滤膜;

**【作者单位】** 541002 广西桂林,解放军 181 医院药剂科(白发丽、蔡林);广西药用植物园(曹 芬)

**【通讯作者】** 蔡 林, E-mail: allcancan@qq.com; Tel: 0773-2081641

Zatasizer 激光粒度测定仪; UV-1800 紫外可见分光光度器; H-600 透射电子显微镜。实验动物选用雄性 SD 大鼠, 体质量(150 ± 20)g, 购自广西医科大学实验动物中心, 动物许可证号: SCXK 桂 2003-0003。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 PAE 凝胶和脂质体凝胶的制备

通过前期的预制实验, 确定了 PAE 凝胶和脂质体凝胶的处方及制备方法。称取 40.0 mg PAE, 溶于 2ml 无水乙醇中, 另取 0.5 g 浸泡至软的凝胶基质卡波姆 934 加入, 用 0.3 g 甘油湿润研匀, 最后用 1 mol/L 的氢氧化钠溶液调节 pH 值于 6~7 之间, 即得 PAE 凝胶。

PAE 脂质体凝胶采用乙醇注入法<sup>[6]</sup>制备。精密称取 0.58 g 质量比为 5:1 的卵磷脂和胆固醇的混合物, 溶于 2 ml 丹皮酚浓度为 20 mg/ml 乙醇液中, 加热至恒温(50 ± 2)℃, 搅拌均匀后注入至 pH 值为 7.4 的 10 ml 磷酸盐缓冲液(phosphate Buffer solution, PBS)中, 同时通入 N<sub>2</sub> 除去乙醇。此时, 得到乳白色混悬液, 将其超声 3min, 过 0.45 μm 的微孔滤膜, 即为 PAE 脂质体。将所制 PAE 脂质体, 加入 pH 值为 6.5 的 10 ml PBS 溶液, 之后加入 0.3 g 卡波姆 934 并将其浸泡至软, 向溶液中继续加入 0.3 g 甘油并研磨均匀成乳白色稠状胶体, 即得到 PAE 脂质体凝胶。

### 1.2.2 脂质体粒度及包封率测定

将所制取的 PAE 脂质体用力震摇, 取适量, 涂成薄层, 薄层面积相当于盖玻片面积, 共涂三片, 进行显微观察。另取 100 μl PAE 脂质体混悬液加水稀释到 50 ml, 使用 Zatasizer 激光粒度测定仪, 按照 2010 年版《中国药典》二部附录中粒度和粒度分布法进行测定。

取 PAE 脂质体 1.0 ml, 置 1.5 ml 离心管中, 4℃ 低温, 10 000 r/min 高速离心 10 min, 取上清 50 μl, 先用甲醇稀释 10 倍, 再用纯水稀释至 1000 倍, 摇匀。根据 PAE 对照品标准曲线测定游离的 PAE 质量浓度(C<sub>游离</sub>), PAE 的质量浓度为 C<sub>总</sub>。脂质体包封率 = (W<sub>总</sub> - W<sub>游离</sub>)/W<sub>总</sub>。

### 1.2.3 离体皮肤透皮实验

取 SD 大鼠 4 只, 用戊巴比妥钠(30 mg/kg)尾静脉麻醉, 剃去腹毛, 剪下腹部皮肤, 去除皮下脂肪, 生理盐水洗净, 即得离体皮肤。置冰箱 4℃ 保存, 备用<sup>[7]</sup>。取离体皮肤, 剪取 4 张, 每张皮大约 1.5 cm<sup>2</sup>, 分别固定于 Franz 扩散池, 角质层面向供体池, 真皮层面向受体池, 分为丹皮酚脂质体凝胶组 I、II 和丹皮酚凝胶组 I、II。脂质体组真皮层均匀涂抹 0.253 g 脂质体凝胶, 凝胶组真皮层均匀涂抹 0.275 g 普通凝胶, 受体池加 37℃ 含 30% 乙醇的 PBS 缓冲液(pH = 6.5)6.5 ml 和一颗磁力搅拌子(直径

3 mm, 长度 6 mm), 电磁搅拌速度为 400 r/min, 37℃ 进行经皮吸收实验。实验中用封口膜封住受体池口(并用针头扎几个小孔, 保持内外压力平衡), 防止溶液的蒸发。分别于 1、2、4、6、8、12、16、20、24 h 定时抽取 0.5 ml 的受体池液体(受体液), 置于量瓶, 同时补充等量 37℃ 的 PBS 溶液<sup>[8]</sup>, 24 h 后中止实验。两种制剂平行实验 4 次, 取 4 次实验平均值进行数据处理。

## 1.3 PAE 含量的测定

### 1.3.1 PAE 对照品溶液的制备

精密称取 PAE 对照品 59.7 mg, 加入甲醇定容至 50 ml, 制成 1.194 mg/ml PAE 对照液, 取上述对照品液 1.0 ml, 加甲醇定容至 100 ml, 制成 11.94 μg/ml 的对照液。取所制对照液 1、2、4、6、8 ml 分别加入甲醇定容至 10 ml, 制成系列对照品液。

### 1.3.2 接受液中 PAE 含量测定

将 1、2、4、6、8、12、16、20、24 h 抽取的受体液加至 5 ml 的容量瓶, 用含 30% 乙醇的 PBS 缓冲溶液定容, 摇匀, 以含 30% 乙醇的 PBS 缓冲溶液为空白液, 用紫外分光光度法<sup>[9]</sup>测定各时间点抽取的溶液在 274 nm 波长处的吸光度, 再依据公式计算各时间点接受液中 PAE 含量。

### 1.3.3 大鼠皮肤中 PAE 残留测定

经皮扩散 24 h 后, 取下大鼠皮肤, 按照文献方法操作<sup>[10]</sup>, 洗去残留制剂及接收液, 用滤纸吸干, 剪取扩散区域的皮肤, 剪碎, 加 1 ml 生理盐水, 匀浆, 加入装有 5 ml 甲醇的锥形瓶, 超声 2 h, 提取皮肤中的丹皮酚, 过滤, 加至 5 ml 的容量瓶, 用甲醇定容, 摇匀, 以未涂药物的皮肤的甲醇提取液为空白, 用紫外分光光度计测定皮肤中残留丹皮酚吸光度, 依据公式计算皮中 PAE 残留量。

### 1.3.4 凝胶中 PAE 残留测定

将凝胶层加入装有 5 ml 甲醇的锥形瓶, 超声 2 h, 提取皮肤外残留的丹皮酚, 过滤, 加至 5 ml 的容量瓶, 用甲醇定容, 摇匀, 以甲醇为空白, 用紫外分光光度计测定皮肤外残留 PAE 吸光度, 依据公式计算凝胶中 PAE 残留量。

## 2 结果

### 2.1 PAE 标准曲线的制备

以甲醇为空白对照, 将所配制的系列对照品液在紫外可见分光光度器波长 274 nm 下测定吸收度(表 1), 并制备标准曲线(图 1), 得回归方程  $A = 0.0766 \times C + 0.0537$ ,  $R^2 = 0.9991$  (A 为吸光度, C 为 PAE 浓度)。

### 2.2 脂质体凝胶粒径的分布及包封率的测定

PAE 脂质体呈乳白色, 由透射电镜照片可见, 脂质体外观规整, 大小均一, 平均粒径为 337 nm(见图

1), 粒径分布范围较窄且符合正态分布, PAE 脂质体包封率为 78.62%。

表 1 不同浓度对照品液吸光度

Table 1 The absorbance of different concentrations of references

| 指标                    | 编号    |       |       |       |       |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                       | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     |
| C( $\mu\text{g/ml}$ ) | 1.194 | 2.388 | 4.776 | 7.164 | 9.552 |
| A                     | 0.141 | 0.248 | 0.412 | 0.599 | 0.790 |

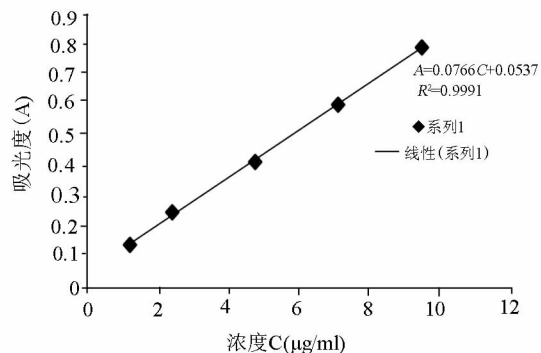


图 1 PAE 标准曲线

Figure 1 PAE standard curve

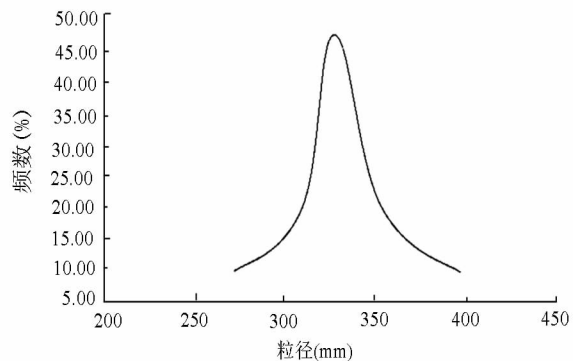


图 2 脂质体凝胶粒径分布情况

Figure 2 The distribution of particle size of PAE liposomes gel

### 2.3 PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶透皮吸收量

2.3.1 PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶各时间点透皮吸光度 在紫外可见分光光度计检测下, PAE 凝胶透皮实验测得的吸光度如表 2 所示, PAE 脂质体凝胶的体外透皮实验测得的吸光度如表 3 所示。

2.3.2 PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶各时间点透皮吸收量 根据 3.1 测得 PAE 标准曲线方程, 计算各时间点透皮吸收量  $C_{测}$ 。透皮吸收量  $C_{透} = C_{测} \times 10$ , 计算各时间点透皮吸收量。PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶各时间点透皮吸收量见表 4、5。

表 2 PAE 凝胶透皮吸光度

Table 2 The absorbance of PAE gel transdermal absorption

| 编号        | 时间(h) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | 1     | 2     | 4     | 6     | 8     | 12    | 16    | 20    | 24    |
| I         | 0.225 | 0.462 | 0.583 | 0.602 | 0.850 | 0.578 | 0.548 | 0.538 | 0.531 |
| II        | 0.399 | 0.433 | 0.492 | 0.593 | 0.612 | 0.639 | 0.651 | 0.661 | 0.602 |
| III       | 0.375 | 0.512 | 0.686 | 0.569 | 0.571 | 0.503 | 0.474 | 0.452 | 0.465 |
| IV        | 0.205 | 0.422 | 0.533 | 0.537 | 0.539 | 0.523 | 0.507 | 0.494 | 0.465 |
| $\bar{A}$ | 0.301 | 0.457 | 0.573 | 0.575 | 0.643 | 0.561 | 0.545 | 0.536 | 0.515 |

表 3 PAE 脂质体凝胶透皮吸光度

Table 3 The absorbance of PAE liposomes transdermal gel

| 编号        | 时间(h) |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|           | 1     | 2     | 4     | 6     | 8     | 12    | 16    | 20    | 24    |
| I         | 0.062 | 0.143 | 0.222 | 0.289 | 0.276 | 0.232 | 0.223 | 0.222 | 0.242 |
| II        | 0.074 | 0.179 | 0.217 | 0.245 | 0.260 | 0.247 | 0.233 | 0.228 | 0.301 |
| III       | 0.107 | 0.155 | 0.216 | 0.223 | 0.229 | 0.249 | 0.238 | 0.230 | 0.226 |
| IV        | 0.115 | 0.154 | 0.214 | 0.236 | 0.246 | 0.257 | 0.262 | 0.271 | 0.266 |
| $\bar{A}$ | 0.090 | 0.158 | 0.217 | 0.248 | 0.253 | 0.246 | 0.239 | 0.238 | 0.259 |

表 4 PAE 凝胶各时间点透皮吸收量

Table 4 PAE gel transdermal absorption at each time point

| 指标                                  | 时间(h)  |        |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                     | 1      | 2      | 4      | 6      | 8      | 12     | 16     | 20     | 24     |
| A                                   | 0.301  | 0.457  | 0.573  | 0.575  | 0.643  | 0.561  | 0.545  | 0.536  | 0.515  |
| C <sub>测</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 3.228  | 5.265  | 6.779  | 6.805  | 7.693  | 6.623  | 6.413  | 6.296  | 6.022  |
| C <sub>透</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 32.280 | 52.650 | 67.790 | 68.050 | 76.930 | 66.230 | 64.130 | 62.960 | 60.220 |

表 5 PAE 脂质体凝胶各时间点透皮吸收量

Table 5 PAE liposomes gel transdermal absorption at each time point

| 指标                                  | 时间(h) |        |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                     | 1     | 2      | 4      | 6      | 8      | 12     | 16     | 20     | 24     |
| A                                   | 0.090 | 0.158  | 0.217  | 0.248  | 0.253  | 0.246  | 0.239  | 0.238  | 0.259  |
| C <sub>测</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 0.474 | 1.362  | 2.132  | 2.537  | 2.602  | 2.510  | 2.419  | 2.406  | 2.680  |
| C <sub>透</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) | 4.740 | 13.620 | 21.320 | 25.370 | 26.020 | 25.100 | 24.190 | 24.060 | 26.800 |

### 2.3.3 PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶累积渗透量

根据渗透动力学公式  $Q = (\sum_{i=1}^n P_n \times V) / S$ ,  $P_n$  为第  $n$  个取样点所测药物浓度 ( $\mu\text{g/ml}$ ),  $V$  为取样体积 ( $\text{ml}$ ),  $S$  为渗透面积 ( $\text{cm}^2$ )<sup>[11]</sup>, 计算各时间段 PAE 累积渗透量并作图。PAE 凝胶各时间段累积渗透量见表 6, 24 h 后累计量达  $243.9 \mu\text{g/cm}^2$ 。PAE 脂质体凝胶各时间段累积渗透量见表 6, 24 h 后累计量达  $84.61 \mu\text{g/cm}^2$ 。累积渗透曲线见图 2。同时对累积渗透曲线进行线性回归, PAE 凝胶和 PAE 脂质体凝胶的渗透方程分别为  $Q = 53.932t/2 - 26.724 (R^2 = 0.9797)$ 、 $Q = 18.738t/2 - 12.935 (R^2 = 0.9620)$ , 累积渗透速度分别为  $53.932 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 、 $18.738 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。

表 6 PAE 脂质体凝胶和普通凝胶各时间段  
累积渗透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

Table 6 The cumulative PAE gel permeation  
amount at each time point ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

| 类别        | 时间(h) |       |       |       |       |        |        |        |        |        |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
|           | 0     | 1     | 2     | 4     | 6     | 8      | 12     | 16     | 20     | 24     |
| PAE 脂质体凝胶 | 0     | 14.28 | 37.58 | 67.58 | 97.69 | 131.70 | 164.00 | 189.40 | 217.30 | 243.90 |
| 普通凝胶      | 0     | 2.10  | 8.12  | 17.55 | 28.79 | 40.29  | 51.40  | 62.10  | 72.75  | 84.61  |

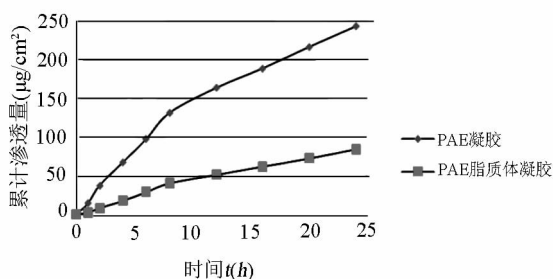


图 3 累积渗透量与时间关系曲线

Figure 3 Cumulative permeation amount versus time

### 2.4 凝胶内 PAE 残留量及大鼠皮肤内 PAE 残留量

根据 2.1 PAE 标准曲线方程,测定 PAE 脂质体凝胶、普通凝胶在凝胶内残留溶液浓度分别为  $2.550 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $5.239 \mu\text{g}/\text{ml}$ ;PAE 脂质体凝胶、普通凝胶在大鼠皮肤内残留溶液浓度分别为  $37.980 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $17.990 \mu\text{g}/\text{ml}$ 。

### 3 讨论

PAE 主要药理作用是治疗皮肤性疾病,常用剂型有软膏剂、凝胶剂、乳剂等。在临床应用中这些制剂药效成分 PAE 存在易挥发、吸收不稳定、引起过敏等缺点,限制了 PAE 的临床使用<sup>[12]</sup>。脂质体透皮吸收剂是一种先进的药物载体技术,应用与细胞膜相似的双层磷脂结构,可以使药物有效的与机体融合,达到减毒增效的目的<sup>[13]</sup>。本文通过制备 PAE 脂质体,建立了其体外分析方法,并与普通凝胶剂进行了透皮吸收比较。

分析 PAE 脂质体中,PAE 吸收值最强吸收波长为  $274 \text{ nm}$ ,该波长处无辅料的干扰,具有灵敏度高、专属性好的特点。依据前期的实验,采用简便可行的乙醇注入法,制备 PAE 脂质体,脂质体呈乳白色,外观规整、大小较均一、粒径分布范围较窄且符合正态分布,其包封率能达到  $78.62\%$ ,与文献相比有一定优势<sup>[14]</sup>。与 PAE 普通凝胶剂进行透皮吸收比较,PAE 脂质体凝胶 24 h 内的累积渗透量为  $84.61 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,累积渗透

速度  $18.738 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,与普通凝胶剂比较,具有较强的缓释功能。PAE 透皮制剂吸收时分为未透皮的 PAE、透皮的 PAE、皮内残留的丹皮酚三部分,PAE 脂质体凝胶中残留 PAE 含量为  $2.550 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,而 PAE 凝胶中残留丹皮酚含量为  $5.239 \mu\text{g}/\text{ml}$ ;丹皮酚脂质体凝胶中皮肤内残留 PAE 含量为  $37.980 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,而 PAE 凝胶中残留 PAE 含量为  $17.990 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,两者差异明显。由此可知,PAE 脂质体凝胶形成脂质体微粒,药物释放速率变慢,更多的 PAE 蓄积于皮肤内,对于治疗疾病有较多的释药量,达到长效持久抗炎效果。同时,脂质体凝胶作为载体的 PAE 透皮吸收给药途径透皮效率较小,大大降低了 PAE 因全身吸收而导致的副作用,从而为促进 PAE 局部给药治疗打下重要的基础。PAE 脂质体凝胶剂作为药缓控制剂,与现有给药方法相比具有明显的优越性和广阔的临床应用前景。

### 参 考 文 献

- [1] 胡春弟, 张 杰. 丹皮酚的药理及合成研究进展[J]. 化学与生物工程, 2009, 26(8): 16-18
- [2] 李 雪, 王 芳, 赵晓宏, 等. 丹皮酚溶解性能的测定[J]. 中医学报, 2013, 28(2): 221-223
- [3] 闫 军, 王晓东, 唐文照, 等. 丹皮酚脂质体凝胶的质量控制研究[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 139-141
- [4] 时 军, 黄嗣航, 王小燕, 等. Z-综合评价法优化丹皮酚阳离子脂质体凝胶剂制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 32-35
- [5] 时 军, 王 芳, 滕希峰, 等. 丹皮酚阳离子脂质体凝胶剂的稳定性及离体皮肤渗透试验研究[J]. 中药材, 2012, 35(5): 803-807
- [6] 邓英杰. 脂质体技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 10
- [7] Zhu WW, Yu AH, Wang WH, et al. Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir[J]. Int J Pharm, 2008, 360(1-2): 184-190
- [8] 杨淑清, 郭咸希. 补骨脂素脂质体凝胶的皮肤渗透性研究[J]. 中国药师, 2007, 10(9): 845-847
- [9] 李世根, 谢少玲, 苏锡潭. 丹皮酚凝胶的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2006, 17(10): 747-749
- [10] 王 森, 朱卫东, 欧水平, 等. 促透剂对良肤乳膏中丹皮酚、白鲜碱、鞣酮和甘草次酸的体外透皮吸收及皮肤滞留量的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 14-19
- [11] 姜素芳, 周学军, 邓 卓, 等. 丹皮酚脂质体体外透皮试验[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(6): 44-46
- [12] 贾献慧, 唐文照, 闫 军, 等. 丹皮酚脂质体的研制及其体外释放研究[J]. 中成药, 2011, 33(2): 255-258
- [13] Ding W, Li Y, Hou X, et al. Bleomycin A6-loaded anionic liposomes with in situ gel as a new antitumoral drug delivery system [J]. Drug Deliv, 2014(20): 1-7
- [14] 李 志, 刘 洋, 王 盼. 丹皮酚经皮给药系统的研究[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1): 12-14

(2014-02-19 收稿)