

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.04.004

# 卡拉胶/琼脂/羟丙基- $\beta$ -环糊精复合凝胶的合成及其载药性能研究\*

张波<sup>1</sup> 苏衍华<sup>2</sup> 庞丽艳<sup>2</sup> 陈章良<sup>3</sup> 李兆楼<sup>1</sup> 王凤琴<sup>1Δ</sup>( <sup>1</sup> 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067; <sup>2</sup> 济宁医学院药学院, 日照 276826; <sup>3</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013)

**摘要** 目的 利用卡拉胶(KC)、琼脂(Agar)和羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)合成新型复合凝胶,探索其外观、微观结构、物理化学性质及载药性能。**方法** 采用溶胶-凝胶法合成 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶,光学显微镜、扫描电子显微镜、红外光谱、X 射线衍射(XRD)等观测其结构、性质、性能;载药凝胶包封率、体外释放等实验考察其对药物的缓控释作用。**结果** 制备了新型的 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶及其载药凝胶,该凝胶性质稳定,载药凝胶包封率为 50.29%;凝胶体系加入 HP- $\beta$ -CD,能使甲氨蝶呤载药凝胶的释药率降低约 10%。**结论** 新型 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶合成方法简便、成本较低,且对药物具有较高的包封率及明显缓控释作用。

**关键词** 卡拉胶;琼脂;羟丙基- $\beta$ -环糊精;复合凝胶;体外释放;甲氨蝶呤

中图分类号:O656.9 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)08-242-06

## Synthesis of the hydrogel formed by carrageenan/Agar and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin and its controlled drug release

ZHANG Bo<sup>1</sup>, SU Yanhua<sup>2</sup>, PANG Liyan<sup>2</sup>, CHEN Zhangliang<sup>3</sup>, LI Zhaolou<sup>1</sup>, WANG Fengqin<sup>1Δ</sup><sup>1</sup> College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;<sup>2</sup> College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China;<sup>3</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China)

**Abstract; Objective** A hydrogel formed by hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, carrageenan and Agar was synthesized, and its microstructure, morphology, physical properties and drug-carrying properties were further explored. **Methods** The sol-gel method was used to obtain the composite hydrogel, and the structure and properties of the gel sample were studied by optical microscope, scanning electron microscope, infrared spectroscopy, X-ray diffraction, differential thermal scanner and rheology. The sustained and controlled release effect of the composite hydrogel system on drug was verified by encapsulation rate and in vitro drug release assay. **Results** This composite hydrogel and its drug-carrying hydrogel were successfully obtained. The composite hydrogel can be stored for a long time. The encapsulation rate of drug methotrexate in the composite hydrogel was up to 50.29%. In vitro the drug release assay showed that addition of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin into the carrageenan-agar hydrogel could reduce the release rate of methotrexate by about 10%. **Conclusion** The composite hydrogel obtained showed high encapsulation rate and significant delay and control effect on drug methotrexate release.

**Keywords:** Carrageenan; Agar; Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin; Composite hydrogel; In vitro drug release; Methotrexate

\* [基金项目] 济宁医学院教师科研扶持基金项目(JY2018KJ039); 济宁医学院大学生创新项目(cx2018047/201810443043)

Δ [通信作者] 王凤琴, E-mail: wfq2402370@163.com

凝胶是介于固体和液体之间的一种物质,天然多糖构筑的水凝胶,以非共价键结合,在人体内容易降解和分解,能够吸附、装载、释放药物<sup>[1]</sup>。凝胶良好的物理性质和生物相容性为其作为缓释、控释制剂载体提供了巨大的应用前景<sup>[2-3]</sup>。卡拉胶(Kappa-Carrageenan, KC)、琼脂(Agar)和羟丙基-β-环糊精(Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin, HP-β-CD)属无毒物质,广泛应用于食品、医药、卫生等领域。目前 KC 和 Agar 应用于药物载体的研究较少。KC 和 Agar 能够产生协同增效作用,分子之间能够形成三维网络结构。本实验尝试合成了 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶。

甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)又称为氨甲喋呤,是一种叶酸类抗肿瘤药物,广泛应用于儿童白血病及淋巴瘤等恶性肿瘤,但是用量达到一定程度时对骨髓、肝细胞有毒副作用<sup>[4]</sup>,因此研发以复合凝胶为辅料的新型甲氨蝶呤药物制剂具有重要的意义。本文对 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶作为甲氨蝶呤载体进行了初步研究,探讨了其微结构、包封率及其释放行为。

## 1 材料与方 法

### 1.1 试剂与仪器

KC(化学纯,安徽酷尔有限公司);Agar(生化试剂,国药集团化学试剂有限公司);HP-β-CD(生化试剂,上海源叶生物科技有限公司);MTX(中国药品生物制品检定所,批号 100187-200602);MTX 原料药(湖北远成赛创科技有限公司);透析袋(截留分子量 1000,北京索莱宝科技有限公司);扫描电子显微镜(FESEM,德国蔡司公司);岛津 IRAffinity-1S 傅里叶变换红外光谱仪;岛津 UV-2450/2550 紫外可见分光光度计;SDT-Q600 V8.3 Build 101(USA)热分析仪;German Bruker/D8ADVANCE X 射线衍射仪;智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)等。

### 1.2 凝胶的制备

称取 0.2369g KC,0.0789g Agar,0.056g HP-β-CD 放入比色管中,然后加蒸馏水 6ml,超声 1min,于 55℃ 下恒温搅拌 30min,继续恒温搅拌直至比色管中凝胶形成,静置得鲜凝胶。对比实验的凝胶,不加 HP-β-CD,按上述方法制备。将上述所得的鲜凝胶,置于真空干燥箱(温度 40℃)中干燥 24h,

得到干凝胶。

### 1.3 凝胶结构观察

用光学显微镜观察所得凝胶样品的结构形貌,并拍照记录典型形貌。将干燥所得的干凝胶进行喷金,并用电子扫描显微镜观察干凝胶的结构和形貌得到电子显微镜图片。

### 1.4 凝胶的流变学分析

采用 Thermo Haake RS300 流变仪的堆板系统(直径 35mm,间隙 0.105mm)测定各凝胶样品的流变学性能。

### 1.5 红外光谱分析

采用岛津 IRAffinity-1S 傅里叶变换红外光谱仪,KBr 压片法,获得干凝胶红外光谱图。

### 1.6 X 光粉末衍射法(XRD)

将干凝胶样品置于样品池,采用 German Bruker/D8ADVANCE X 射线衍射仪扫描记录谱图。

### 1.7 载药凝胶的制备

**1.7.1 MTX 载药凝胶的制备** 称取 HP-β-CD 0.0957g、MTX 0.0318g(凝胶总质量的 5%),配制 HP-β-CD 与药物的包合溶液,并避光放置 24h。称取 0.2369g KC,0.0789g Agar,加上述包合溶液 6ml 于比色管中,超声 1min,在 45℃ 下恒温搅拌 30min,继续恒温搅拌直至比色管中凝胶形成,于黑暗阴凉处静置得 MTX 载药凝胶。对比实验的药物凝胶,不加 HP-β-CD,按上述方法制备。

**1.7.2 标准曲线的建立** 精密称取 5.0mg MTX 标准品溶于 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液,转置于 50ml 容量瓶中,用 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液定容。分别取上述溶液 2.0,4.0,6.0,8.0,10.0ml,置于 50ml 容量瓶中,用 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液定容,得其浓度分别为 4、8、12、16 和 20μg/ml。以 0.01mol/L 的氢氧化钠溶液作空白对照,在 303nm 处测定其吸光度,在测定浓度范围内,MTX 溶液的浓度 C(μg/ml)与吸光度 A 之间存在良好的线性关系,其回归方程为:  $Y = 0.05397C - 0.00307$ ,  $R^2 = 0.9999$ <sup>[5]</sup>。见图 1。

**1.7.3 包封率测定** 取 PBS 缓冲液 75ml 于 100ml 小烧杯中,称取 1.0g 载药凝胶装入处理过的透析袋中,然后放置于 PBS 缓冲液中透析 24h。采用紫外分光光度计测量最大吸收波长处的吸光度(MTX 为 303nm),依据标准曲线计算包封率:  $EE\% = (C_{总} - C_{游离}) / C_{总} \times 100\%$ 。

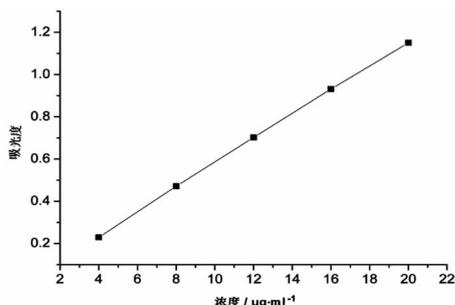


图 1 甲氨蝶呤标准曲线图

**1.7.4 体外释放实验** 称取 1.0g 载药凝胶,放入准备好的透析袋中,然后放入装有模拟人体胃液或模拟人体肠液的智能溶出仪中,设定温度 37℃,转速为 60r/min,模拟人体内环境进行药物释放实验。24h 内每隔一小时取同体积相同温度的模拟液,于紫外可见分光光度计上在 303nm 测量吸光度,描绘释药曲线。

## 2 结果与讨论

### 2.1 溶胶与凝胶相变过程

使用溶胶-凝胶法制备 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶,经过了一个相转变过程。该体系的溶胶,在 70℃ 恒温 and 磁力搅拌条件下,恒温后形成了白色的凝胶。凝胶形成的最低总浓度为 2%,凝胶浓度为 5% (KC/Agar),添加 HP- $\beta$ -CD 后,三者比例为 4:1.5:1。如果加入 MTX (载药量为 5%),在 35℃ ~ 55℃ 加热搅拌条件下形成亮黄色的 MTX 载药凝胶。

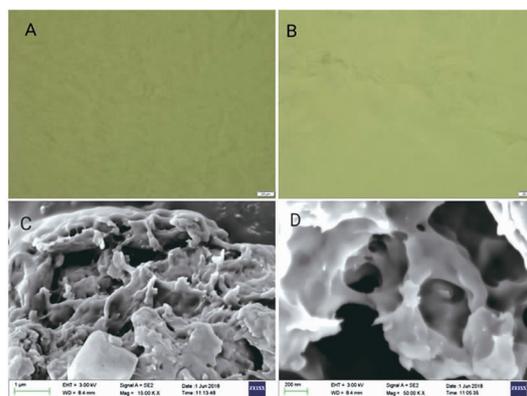
### 2.2 凝胶的微观形貌

通过光学显微镜和电子显微镜可以观察到 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶的微观形貌 (图 2)。在图 2 的 A 和 B 是 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶的光学显微镜照片,其中难以观察到复合凝胶的结构,这是由于凝胶饱吸水分子,凝胶表面涨成平面,导致表面平滑。为了进一步探究凝胶的微观形貌,用干凝胶获得了复合凝胶的 SEM 扫描 (图 2C 和 2D)。去除溶剂之后,复配干凝胶样品微结构具有许多孔洞,这些孔洞可以包裹、吸附装载药物分子,实现控制药物的释放<sup>[6]</sup>。

### 2.3 凝胶的流变学性质

KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶的力学机械性能,可以通过流变测量来描述。复合凝胶样品在流变测量 (图 3a 和 3b) 中提供储能模量 ( $G'$ ) 和耗能模量 ( $G''$ )。如图 3a 在扫描频率测试中,在 1Pa

的外加应力条件下,样品的  $G'$  和  $G''$  是保持基本不变的;随着扫描频率越来越大,  $G' > G''$  且在整个频率中是基本保持不变的。在振幅扫描测试中,复合凝胶的弹性模量可达  $10^4$  Pa 左右,说明这复合凝胶足够强劲、富有弹性。当外加应力在 100Pa 时复合凝胶体系出现了屈服点 (3b),说明该凝胶具有一定的韧性<sup>[7-8]</sup>。



注:A&B. KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 鲜凝胶 (5wt%) 光学显微镜图; C&D. KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 干凝胶 (5wt%) 扫描电镜图

图 2 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶的光学显微镜与扫描电镜图

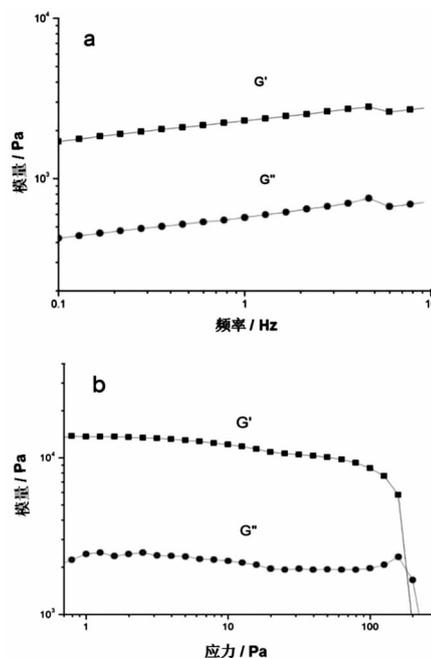
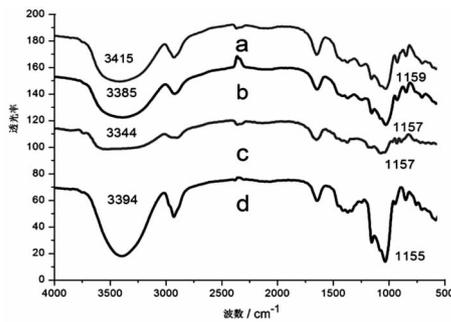


图 3 KC/Agar/HP- $\beta$ -CD 复合凝胶的 (5wt%) 动态流变图

### 2.4 红外光谱分析及凝胶微结构

复合凝胶的红外光谱反映出凝胶内部分子的官能团之间的相互作用力 (图 4)。Agar (图 4c) 和 KC (图 4b) 原料分子分别在  $3344\text{cm}^{-1}$  和  $3385\text{cm}^{-1}$

的红外吸收峰被归属为 O-H 键的伸缩振动<sup>[9]</sup>,而在干凝胶中移至到 3415cm<sup>-1</sup>(图 4a)吸收峰。此处发生了蓝移现象,这是因为发生氢键相互作用。图 4d 所示,吸收峰 3394cm<sup>-1</sup>由原料 HP-β-CD 的 O-H 伸缩振动引起的,然而,一旦 HP-β-CD 组装到复合凝胶中,就会出现峰值移动至 3415cm<sup>-1</sup>(图 4a),这是 O-H 形成氢键造成的结果。纯 HP-β-CD 的糖环 1155cm<sup>-1</sup>(图 4d)的 C-O 伸缩振动吸收峰,却在干凝胶样品中移动到了 1159cm<sup>-1</sup>(图 4a)的吸收位置,这是由 C-O 耦合拉伸振动引起的。所以,复合凝胶内部的分子之间主要存在着氢键作用力,这也说明了复合凝胶并没有发生化学变化,只是一个物理交联过程。



注:a. KC/Agar/HP-β-CD 干凝胶(5wt%);  
b. KC 原料;c. Agar 原料;d. HP-β-CD

图 4 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶及其原料红外光谱图

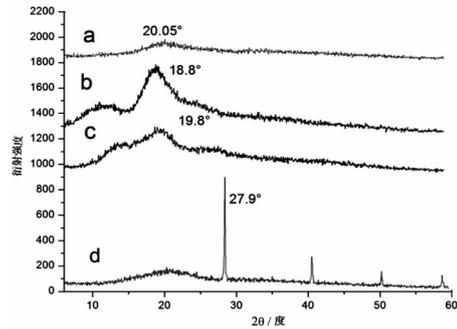
### 2.5 X 射线粉末衍射(XRD)谱图

XRD 图谱也可以反映出复合凝胶内部分子的结构信息(图 5)。Agar 原料(图 5c)在 2θ = 19.8° 有一个宽泛的峰值,没有尖锐或者狭窄的峰值,表明它是无定形状态<sup>[10]</sup>。KC 原料(图 5d)在 2θ = 27.9° 有一个明显的尖峰,表明有晶体结构的存在,而 KC 本身是非晶体结构,这是因为 KC 原料的杂质晶体无机盐如氯化钾造成的<sup>[11]</sup>。HP-β-CD(图 5b)在 2θ = 18.8° 也只有一个宽泛的峰存在,它也是一个非晶形结构。但是,三者合成复合凝胶(图 5a)后,也只在 2θ = 20.05° 有一个广泛的峰且尖锐的峰消失(无机盐分解),说明合成的复合凝胶无定形结构,三种原料分子充分结合、相互作用形成了一定结构的复合凝胶体系。

### 2.6 载药凝胶的包封率

包封率反映凝胶对药物的装载及包裹情况<sup>[12]</sup>。实验表明,含有羟丙基-β-环糊精的复合凝胶体系包封率达到 50.29%;若不加羟丙基-β-环糊

精,则凝胶的包封率只是 14.9%。这说明加入羟丙基-β-环糊精后,羟丙基-β-环糊精与药物分子之间具有主客体包合作用,对药物的缓控释作用更强,提高了载药凝胶的包封率(表 1)。



注:a. KC/Agar/HP-β-CD 干凝胶(5wt%);  
b. HP-β-CD;c. Agar 原料;d. KC 原料

图 5 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶及其原料 XRD 谱图

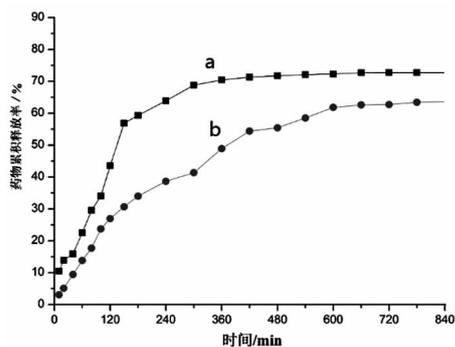
表 1 载药凝胶包封率

编号	凝胶体系	释药质量/g	包封率/%
1	Agar/KC/MTX	0.027	14.90
2	HP-β-CD/Agar/KC/MTX	0.0158	50.29

### 2.7 载药凝胶的体外释放

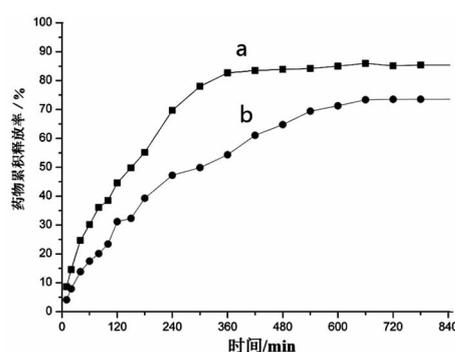
#### 2.7.1 体外释放实验结果

体外释放实验可反映复合凝胶对药物控制释放的能力。在模拟人体肠液中(图 6),不加 HP-β-CD 的 MTX 载药凝胶(图 6a)在 5h 之内基本上达到释放溶解平衡,累积释放药物 69%;而加入 HP-β-CD 的 MTX 载药凝胶(图 6b)大约需要 10h 才达到释放溶解平衡,累积释放药物 62%。加入 HP-β-CD 后,载药凝胶释药率降低约 7%,说明在凝胶体系中加入 HP-β-CD 后,复合凝胶对药物的释放控制得更有效<sup>[13]</sup>。同样,在模拟人体胃液中(图 7),不加 HP-β-CD 的 MTX 载药凝胶(图 7a)在 6h 之内基本上达到释放溶解平衡,累积释放药物 82%;而加入 HP-β-CD 的 MTX 载药凝胶(图 7b)大约需要 11h 才达到释放溶解平衡,累积释放药物 73%。加入 HP-β-CD 后,载药凝胶释药率降低约 9%,仍然说明 HP-β-CD 在凝胶体系中对药物的释放控制更有效。因此,不论是在模拟人体肠液,还是模拟人体胃液中,KC 和 Agar 等多糖为主的凝胶体系,加入 HP-β-CD 后显示了主体功能分子的主客体作用,能够更好地控制药物释放效果。



注: a. KC/Agar/MTX 凝胶(5wt%);  
b. HP-β-CD/KC/Agar/MTX 凝胶(5wt%)

图 6 KC/Agar/HP-β-CD 复合载药凝胶在模拟人体肠液中释药曲线



注: a. KC/Agar/MTX 凝胶(5wt%);  
b. HP-β-CD/KC/Agar/MTX 凝胶(5wt%)

图 7 KC/Agar/HP-β-CD 复合载药凝胶在模拟人体胃液中释药曲线

**2.7.2 复合凝胶微结构** 依据上述数据,对 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶结构进行推断,k-KC 为粗分子绳和细分子绳的混合(粗分子绳为大量的螺旋结构混合在一起,细绳为未螺旋排布的分子链),可知 KC 主要是以螺旋形式存在。Agar 和 KC 都是由半乳糖的衍生物构成的长链多糖,不同的是,在 Agar 中 D-半乳糖(1→3)和 L-半乳糖衍生物(1→4)相交替,而 KC 都是 D-型的半乳糖或其衍生物的交替共聚物<sup>[14]</sup>。两者的分子结构一个是左旋的,一个是右旋的。当 Agar 和 KC 结合时,两者分别形成链网络,两个链网络相互贯穿,且存在一些物理接触点<sup>[15]</sup>。包裹药物的 HP-β-CD 分子分散在凝胶网络体系中,对网络结构起稳定作用,加强了网络空间结构中氢键的形成,有利于凝胶的形成,少量的 HP-β-CD 可嵌入凝胶骨架之中,稳定结构<sup>[16-17]</sup>。

药物能够均匀分布于凝胶基质中,释药速率由药物通过高分子基质的扩散来控制。MTX 一部分

直接分布在凝胶基质中,另一部分以 HP-β-CD 包合物被分布在凝胶基质中。药物的释药量随药物扩散到凝胶表面距离的增加而下降<sup>[18]</sup>,随着时间的增加而减少。凝胶内部药物首先扩散到凝胶表面,然后才能顺利被释放。

### 3 结论

采用溶胶-凝胶法合成了 KC/Agar/HP-β-CD 复合凝胶。该复合凝胶是一种良好的药物载体,所载抗癌药甲氨蝶呤与 HP-β-CD 形成了稳定的包合物,包载于复合凝胶体系中,使得甲氨蝶呤具有较为缓慢的释放速率,可以明显延长药物的作用时间<sup>[19]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 尹大伟,周英,刘玉婷,等.水凝胶的最新研究进展[J].化学新型材料,2012,40(2):21-23.
- [2] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2001, 53 (3): 321-339. DOI:10.1016/S0169-409X(01)00203-4.
- [3] Eddington DT, Beebe DJ. Flow control with hydrogels[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2004, 56 (2): 199-210. DOI:10.1016/j.addr.2003.08.013.
- [4] 张建英,代宏建,周敬静,等. UPLC 法测定抗肿瘤药物甲氨蝶呤血药浓度[J]. 临床医学工程, 2014, 21 (10): 1248-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2014.10.1248.
- [5] 张波,王启平,王慧云,等. 正交实验优化甲氨蝶呤囊泡的制备[J]. 济宁医学院学报, 2015, 38 (4): 247-250.
- [6] Meena R, Prasad K, Siddhanta AK. Development of a stable hydrogel network based on agar-kappa-carrageenan blend cross-linked with genipin[J]. Food Hydrocolloids, 2009, 23 (2): 497-509. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2008.03.008.
- [7] Li ZL, Zhang B, Jia SH, et al. Novel supramolecular organogel based on β-cyclodextrin as a green drug carrier for enhancing anticancer effects[J]. J Mol Liq, 2018, 250:19-25. DOI:10.1016/j.molliq.2017.11.15.
- [8] Knudsen NR, Ale MT, Ajallouecian F, et al. Corrigendum to "Rheological properties of agar and carrageenan from Ghanaian red seaweeds"[J]. Food Hydrocolloids, 2017, 63:50-58. DOI:10.1016/j.foodhyd.2018.02.046.
- [9] Wu Y, Geng FY, Chang PR, et al. Effect of agar on the microstructure and performance of potato starch film[J]. Carbohydr Polym, 2009, 76 (2): 299-304. DOI:

10. 1016/j. carbpol. 2008. 10. 031.
- [10] Prasad K, Mehta G, Meena R, et al. Hydrogel-forming agar-graft-PVP and  $\kappa$ -carrageenan graft-PVP blends: rapid synthesis and characterization [J]. J Appl Polym Sci, 2006, 102 (4): 3654-3663. DOI: 10. 1002/app. 24145.
- [11] Prasad K, Kaneko Y, Kadokawa J. Novel gelling systems of  $\kappa$ -,  $\iota$ - and  $\lambda$ -carrageenans and their composite gels with cellulose using ionic liquid [J]. Macromol Biosci, 2009, 9 (4): 376-382. DOI: 10. 1002/mabi. 200800179.
- [12] 陈召红, 刘皈阳, 魏亚超. 脂质体包封率测定方法研究进展 [J]. 解放军药理学学报, 2011, 27 (1): 79-82.
- [13] Narayani R, Panduranga Rao K. Preparation characterization and in vitro stability of hydrophilic gelation microspheres using a gelation-methotrexate conjugate [J]. Int J Pharmaceut, 1993, 95: 85-91. DOI: 10. 1016/0378-5173(93)90393-T.
- [14] 张建新, Rochas C, Rinaudo M. Kappa-卡拉胶和琼脂糖及其共凝胶的性质与温度的关系 [J]. 华东化学学院学报, 1990, 16 (3): 322-328.
- [15] 张建新, Rochas C, Rinaudo M. 琼脂糖和卡拉胶在凝胶中的相互作用 [J]. 华东化学学院学报, 1990, 16 (4): 386-391.
- [16] 桑璐媛. 环糊精对 K-卡拉胶凝胶特性的影响及其应用研究 [D]. 郑州: 河南工业大学, 2017.
- [17] Chen SC, Wu YC, Mi FL, et al. A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery [J]. J Control Release, 2004, 96 (2): 285-300. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2004. 02. 002.
- [18] 薛巍, 张渊明. 生物医用水凝胶 [M]. 广州: 暨南大学出版社, 2012.
- [19] 张波, 王慧云, 全先高, 等. 5-氟尿嘧啶的囊泡制备及体外释放研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22 (25): 42-45.
- (收稿日期 2020-02-20)  
(本文编辑: 石俊强)

(上接第 241 页)

- [6] 刘菊, 张惠霞, 张红伟, 等. HPLC 法同时测定痹通药酒中 4 种生物碱成分 [J]. 中成药, 2017, 39 (12): 26-32. DOI: 10. 3969 /j. issn. 1001-1528. 2017. 12. 045.
- [7] 史煜华, 黄文康, 黄琴伟, 等. SPE-HPLC 测定风湿骨痛片中 6 种生物碱类物质的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35 (12): 1797-1800. DOI: 10. 13748/j. cnki. issn1007-7693. 2018. 12. 009.
- [8] 张聿梅, 何轶, 李耀磊, 等. 高效液相色谱与 QDA 质谱联用同时测定附子理中丸中 6 个单酯及双酯型生物碱含量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (7): 1248-1253. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfix. 2016110080.
- [9] 咎珂, 旺杰次仁, 鲁静, 等. HPLC 测定蒙药材草乌叶中 4 种双酯型二萜生物碱含量 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43 (4): 766-771. DOI: 10. 19540/j. cnki. cjcm. 20180104. 08.
- [10] 何凤艳, 何轶, 戴忠, 等. HPLC-MS/MS 法同时测定骨刺片中 7 个生物碱的含量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (10): 1810-1816.
- [11] 李艳芝, 刘树玲, 刘文杰, 等. 蒲公英黄酮类成分超声辅助半仿生提取及含量测定 [J]. 济宁医学院学报, 2020, 43 (1): 5-9. DOI: 10. 3969/J. issn. 1000-9760. 2020. 01. 002.
- [12] 李萌, 张根衍, 潘桂湘. 乌头类生物碱稳定性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16 (1): 52-55. DOI: 10. 13194/j. issn. 1673-842x. 2014. 01. 019.
- (收稿日期 2019-12-30)  
(本文编辑: 石俊强)

