综述

中空纤维在药学领域的应用进展

张甜甜，李文利，陶兴隆，张志清 *
（河北医科大学第二医院药学部，河北石家庄 050005）

摘要：中空纤维是一种具有线管状空腔的化纤材料，膜壁密布微孔，可截留大分子物质，还可以作为细胞生长的载体。中空纤维在药学领域应用广泛，在天然药物活性成分的筛选、样品前处理、微萃取、药动学和药效学模型的构建等方面均有涉及。该文阐述了中空纤维的应用现状，为进一步探索其在药学领域的应用提供参考。

关键词：中空纤维；天然药物活性成分；样品前处理；中空纤维筒
中图分类号：R917；TQ342^{+}.81 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)09-1179-07
引用：张甜甜 , 李文利 , 陶兴隆 , 等. 中空纤维在药学领域的应用进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(9): 1179-1185.
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.09.002

Progress in the Application of Hollow Fibers in the Field of Pharmaceutical Science

ZHANG Tiantian, LI Wenli, TAO Xinglong, ZHANG Zhiqing*
(*Pharmacy Dept. of the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050005*)

ABSTRACT: Hollow fibers are a type of chemical fiber material with a linear tube like cavity. The membrane wall is densely packed with micropores, which can intercept macromolecular substances and serve as a carrier for cell growth. They are widely used in the field of pharmaceutical science, including screening of active ingredients in natural drugs, sample pretreatment, microextraction, construction of pharmacokinetic and pharmacodynamic models. This paper elaborates the current application status of hollow fibers, which provides a reference for further exploration of the application in the pharmaceutical field.

Key Words: hollow fiber; active ingredient of natural drug; sample pre-treatment; hollow fiber cartridge

中空纤维的膜壁密布微孔，因而具有一定的选择透过性，一般小分子物质易透过。在药学领域，中空纤维最早作为缓释药物的载体，通过将药物灌注到中空纤维空腔中，利用管壁上的微孔来缓慢释放药物。随着研究的深入，越来越多的研究者注意到中空纤维膜的高通量性、选择透过性、高分离效率、结构简单和易清洗等特点，相继利用该材料开发新的研究思路和方法，例如通过中空纤维截留大分子物质、利用中空纤维培养细胞以及参与构建体外模型等[1—3]。本文阐述了近年来药学领域使用中空纤维的研究，以期为拓展中空纤维的应用提供参考。

1 中空纤维及其应用形式的介绍

1.1 中空纤维简介

中空纤维是一种纵向轴具有管状空腔的圆孔状化纤材料，内径 0.3 ～ 1.4 mm，外径 0.5 ～ 2.0 mm；其膜壁密布微孔，孔径为 0.1 ～ 0.2 μm，具有一定的选择透过性，具有耐酸碱、热稳定、耐氧化、易清洗、价廉、易得等特点，在生物医学领域应用广泛。使用时利用压力和流量，可使目标小分子物质自由穿过中空纤维膜壁上的微孔进入腔内，而相对分子

收稿日期：2023-10-25
作者简介：张甜甜 (2001—)，女，硕士研究生，专业方向：临床药学。
通信作者：张志清 (1965—)，女，主任药师，从事临床药学、药物动力学、药理学等研究。
E-mail：777yyy@sina.cn

质量较大的物质被截留在外。中空纤维常用聚砜、聚丙烯和聚偏氟乙烯等合成材料制备，其截留分子量与孔径、材质以及截留分子的结构特点等相关。例如：壁厚 150 μm、内径 1 000 μm 的聚砜中空纤维截留分子量为 30 000，壁厚 100 μm、内径 1 500 μm 的聚丙烯中空纤维的截留分子量上限为 100 000。中空纤维膜还可与药物非特异性结合，不同程度地吸附药物，进而影响试验结果。因此，在应用中空纤维时应进行预试验以选择合适的材料和规格 [4]。

中空纤维在国内最早用作药物的缓释载体；接着，有许多研究者发现其用于萃取时所需溶剂少、操作简单，适于微量及痕量成分的富集；还有一些研究者利用中空纤维进行中药活性成分的筛选。近年来，相继有研究者利用中空纤维筒构建体外药动学 / 药效学（pharmacokinetic/pharmacodynamic，PK/PD）模型。国外研究者使用中空纤维进行高效液相色谱样品的前处理，对分析成分进行萃取、富集，以及利用中空纤维筒构建感染模型用于探索给药剂量、优化给药方案等 [5]。本文将从天然药物活性成分的筛选、样品前处理的优化以及中空纤维感染模型的构建等方面综述中空纤维在药学领域的应用进展。

1.2　中空纤维的应用场景及原理

中空纤维的应用形式多样，单独使用时可将两端封闭形成一个闭合的、可与外界进行物质交换的管状空腔。在进行天然药物活性成分筛选（图 1）时，选择合适长度的中空纤维，用不带针头的注射器将培养所得的细胞悬液从一端注入中空纤维，直到另一端流出细胞悬液，然后用棉线将中空纤维两端封闭，以“V”字形放入盛有中药稀释液的锥形瓶中。将锥形瓶置于磁力搅拌器上，在不断搅拌下，活性小分子物质会通过膜壁上的微孔进入中空纤维管腔内，与细胞、细胞膜或细胞器结合。持续搅拌至筛选完毕，用镊子取出中空纤维，切断封口后倾出空腔中与细胞结合的目标物，用合适的溶剂洗涤或解离，转移后进行 HPLC 分析。

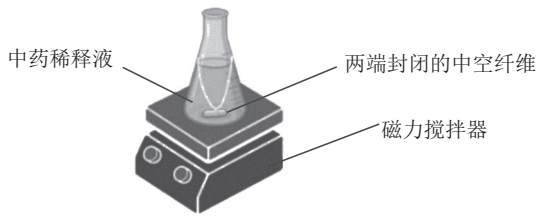


图 1　天然药物活性成分筛选装置图

Fig.1　Device Diagram of Natural Active Component Screening

单独使用中空纤维进行液相微萃取（图 2）时，可将其一端与盛有受体溶液的微量进样器或注射器连接，使受体溶液进入长度合适的中空纤维内；然后将中空纤维置样品溶液中进行萃取；萃取完成后吸出中空纤维内的液体，转移并分析。

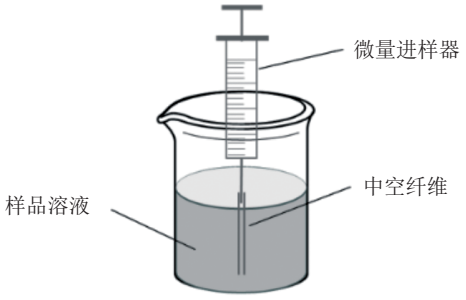


图 2　液相微萃取装置图

Fig.2　Device Diagram of Liquid Phase Microextraction

用中空纤维前处理生物样品时，可分离蛋白与游离药物。将洗净的 15 cm 左右的中空纤维折成 U 型，直接置玻璃管中（图 3）；然后将生物样品注入玻璃管内，以中空纤维作为介质，小分子物质可以自由通过，而大分子物质被阻挡在外，离心后取中空纤

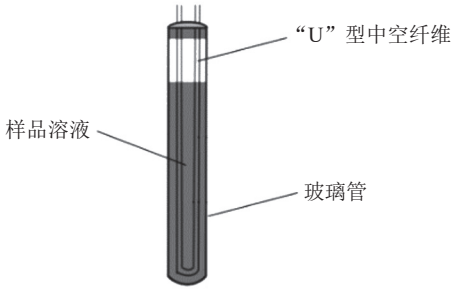


图 3　中空纤维离心超滤装置图

Fig.3　Device Diagram of Hollow Fiber Centrifugal Ultrafiltration

维空腔内的超滤液进样分析。

中空纤维也可多个并列聚集成中空纤维筒的形式，如美国 Fiber Cell Systems 公司已推出的不同大小和不同材质的中空纤维筒商业化产品（其中，聚偏二氟乙烯和聚砜纤维滤芯的产品应用较广泛，聚丙烯纤维材质的滤芯在药物疏水性较强时选用较多）。中空纤维筒可分为毛细管内腔和毛细管外腔。后者多用于接种和培养细菌，中空纤维壁膜上的微孔允许毛细管外腔的细菌进行气体和营养物质的交换，以达到生长目的，也允许毛细管内腔的药物通过微孔进入外腔发挥杀菌作用；通过中空纤维筒侧方的进样口可在不同的时间点提取细胞培养样品。而毛细管内腔类中空纤维筒则通过两侧的端口与外界相通。中空纤维筒通常通过蠕动泵连接采样室、中央室、给药室和废液室，组成一个循环流动的动态中空纤维体外感染模型（图 4），然后通过调控连接给药室、中央室和废液室的蠕动泵即可模拟某种抗菌药的药动学过程 [6]。

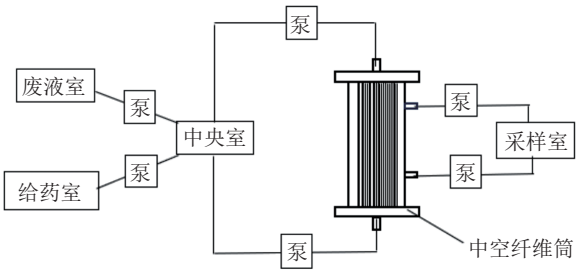


图 4 中空纤维感染模型装置图

Fig.4 Device Diagram of Hollow Fiber Infection Model

2 中空纤维在药学领域的应用

2.1 天然药物活性成分的筛选

传统的生物活性成分筛选需要先提取和分离活性成分，然后在细胞或动物水平上对纯化成分进行筛选，方法耗时、耗力。分子对接技术、高通量筛选技术和网络药理学可通过计算机软件达到筛选目的，但技术要求较高。并且，上述方法主要用于分析单一或多个组分的活性，往往忽略或者无法考虑中药的配伍作用。中空纤维细胞捕获（hollow fiber cell fishing，HFCF）法是以中空纤维为载体，将注满细胞悬液的中空纤维置于药物水煎剂中，直接、快速地筛选和提取然天然药物活性成分。该法简便、高效，并且能纳入药物配伍作用的研究。

LIU 等 [1] 使用 HFCF 法将人乳腺癌细胞（MCF7 细胞）接种于中空纤维空腔内，培养 24 h 使细胞完全黏附在纤维内部并均匀分布；再将此中空纤维置黄连水煎剂中，恒温搅拌 3 h，使目标分析物与细胞充分相互作用，成功从黄连水煎剂中筛选和提取了具有生物活性的原小檗碱。WU 等 [7] 利用同样的方法建立了一种基于人肝癌细胞（HepG2 细胞）或人肾细胞腺癌细胞（ACHN 细胞）的 HFCF 法，用于研究茵陈蒿的主要抗肿瘤活性成分。使用该中空纤维建立的细胞捕获模型筛选得到了多种成分，经浓缩后进行灌胃试验，观察到这些成分均为有效成分，且分布于肝脏和肾脏。由此可见，HFCF 法适用于天然药物多靶点、多组分的同时考察。LI 等 [8] 采用 HFCF 法对紫草承气汤的主要活性成分进行了体外研究，所得结果与体内结论一致，表明 HFCF 法能初步阐明中药多成分、多靶点的特点，为中药抗肿瘤功效物质的研究提供帮助。

研究者也探索了中空纤维内细胞的存活状态和存活率。将接种细胞悬液的中空纤维纵向切开，露出内表面并在电镜下观察，可见细胞与纤维壁紧密附着；细胞在中空纤维内的存活率可以达到 70％以上，虽然低于培养瓶中细胞的存活率（大于 95％），但仍可用于活性化合物的筛选 [1]。对于筛选结果，研究者观察到 HFCF 法的加标回收率大于 60％，相对标准偏差小于 10％。基于与细胞良好的相容性和重复性，HFCF 可作为利用活细胞载体探索天然药物活性成分的一种简单、可靠的方法。

2.2 样品前处理的优化

随着样品种类的增多和复杂程度的增大，在分析待测样品时，待分析物往往不会以可分析的形式或浓度呈现。对于痕量活性成分的分析，需要高灵敏度检测方法，检测前通常要用固相或液相微萃取技术来富集待分析物。1999 年，有研究在电泳分析前采用中空纤维液相微萃取（hollow fiber-based liquid phase microextraction，HF-LPME）或固相微萃

取（hollow fiber-based solid phase microextraction，HF-SPME）对药物进行预浓缩和提取[2]，与传统方法相比，借助中空纤维的微萃取法提高了液体与膜壁的接触面积、增大了富集系数，还具有所需溶剂少、操作简单等优点。中空纤维微萃取需要先将溶剂固定在中空纤维膜壁的微孔中形成一种支撑液膜，然后将受体相注入中空纤维的空腔中，最后将中空纤维置样品溶液中提取待分析物。

2.2.1 非生物样品

对于痕量非生物样品，LIU 等[9]比较了基于反胶束的三相中空纤维液相微萃取法与传统两相中空纤维液相微萃取法在 4 种桂皮酸（咖啡酸、对羟基肉桂酸、阿魏酸和肉桂酸）分析中的应用。结果显示，2 种方法的检测限均为 0.1 ～ 0.6 ng/mL，并且前法对目标待分析物的富集效果明显增强。HONG 等[10]开发了以深共晶溶剂为受体相的三相中空纤维液相微萃取法，富集中药方剂的主要成分。LI 等[11]提出了一种盐包油（oil-in-salt）中空纤维液相微萃取技术。该方法是先将中空纤维浸入有机溶剂中，使有机溶剂填充到纤维内腔和壁孔中；再将该纤维浸入氯化钠溶液中，此时会在填充有机溶剂的壁孔上覆盖一层薄薄的盐膜；最后用于液相微萃取。这样，通过充分利用盐析效应，可消除黏度和离子强度的影响，大幅提高目标分析物的信号强度，适用于中药中痕量活性化合物的同时提取和浓缩。这种基于盐包油中空纤维的萃取方法需要先考察氯化钠溶液浓度的影响，使目标分析物的响应信号达到最优。ZHOU 等[12]使用磁流体代替磁力搅拌器，克服了转速过大导致中空纤维表面起泡的问题，优化了有效的比表面积，加大了传质速度和富集系数。

2.2.2 生物样品

血浆、尿液等生物样品，具有成分复杂和干扰物质多的特点，利用中空纤维微萃取的方法可将待测药物提取到空腔内，再进一步分析。LI 等[13]建立了 HF-SPME-UPLC 法提取并测定了人全血及尿液中 5 种抗精神病药物的含量。ZHANG 等[14]使用 HF-SPME 法分离血浆中的欧芹素及其代谢物，分离效果优于甲醇沉淀蛋白法。ZHANG 等[15]建立了中空纤维离心超滤（hollow fiber centrifugalultrafiltration，HFCF-UF）法分离游离丙戊酸钠并检测了药物浓度，该研究团队又相继使用 HFCF-UF 法分离得到了游离的甲氨蝶呤[16]、万古霉素[18]、甘氨酸[18]等。LI 等[19]采用这种新型的 HFCF-UF 技术处理血浆样品，再以丙酮为蛋白结合释放剂，从蛋白复合物中分离出游离香豆素，最后采用 HPLC 法测定了香豆素的总浓度、结合态浓度和游离态浓度。与蛋白沉淀法相比较少，HFCF-UF 法可提高检测方法的灵敏度，达到更低的检测限。对于分离游离药物的效果来说，HFCF-UF 法与传统的平衡透析法没有显著差异，因此 HFCF-UF 法可作为一种替代方法；与超滤法相比，HFCF-UF 法装置简单、易操作，可以更好地控制超滤液与样品溶液的体积比，对药物与蛋白之间的结合平衡影响不大，并且离心力与液体移动方向一致，能避免浓度极差现象。

中空纤维微萃取和 HFCF-UF 法除了能满足分离和富集要求外，还具有简单、快速的优点。中空纤维隔离了样品溶液和受体相，具有萃取系统稳定、样品净化能力强的特点。使用 HFCF-UF 法处理样品，只需一步离心就可以获得待分析物，大幅缩短了样品处理时间。有研究者[20]使用 HFCF-UF 法测定两性霉素 B 脂质体的包封率，并与其他处理方法（固相萃取法、离心超滤法等）比较，观察到 HFCF-UF 法处理得到的脂质体样品无稀释效应和浓度极化现象，更重要的是该法没有破坏脂质体。由此可见，中空纤维技术在样品前处理方面具有良好的应用前景。

2.3 作为细菌培养基

如前所述，中空纤维可作为细胞生长的载体。中空纤维的比表面积大，有利于细菌的黏附；细菌通过中空纤维管壁上的微孔能与外界进行物质交换，维持生长。此外，也可将细菌接种于中空纤维筒的外腔中。接种细菌的中空纤维筒通常用作构建中空纤维感染模型，模拟抗菌药的药动学过程，从而探寻抗菌药疗效与安全性之间的关联。体内感染模型会受到试验动物的限制，而先将细菌接种于毛细管外腔类型的中空纤维筒，再用以构建的体外中空纤

维感染模型则不受这一限制，并且应用中空纤维筒得到的试验数据已被欧洲药品管理局认可为具有临床参考意义[21]。

2.3.1 研究细菌的耐药性和优化抗菌药的给药方案

抗菌药的给药方案和剂量一直是热议话题。随着耐药菌的增多以及新抗菌药研发难度的增大，临床治疗细菌感染的可选药物受限，因此现有抗菌药的优化使用方案受到较多关注。中空纤维筒的毛细管外腔可接种铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌和鲍曼不动杆菌等，接种细菌后构建的中空纤维感染模型可用于研究细菌的耐药性、联合给药的合理性以及药物的最佳治疗剂量。AVENT 等[22]使用中空纤维感染模型评估并比较了美罗培南和阿米卡星单独使用和联合使用对铜绿假单胞菌的杀灭作用，观察到二者联用对于耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌具有一定的杀灭作用，并且联合治疗对于易感菌株感染的危重患者或免疫缺陷的患者更为有益。有研究[23]使用中空纤维感染模型观察到 3 种药物（美罗培南、磷霉素、多黏菌素 B）联合使用能增强多黏菌素 B 对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的药效，在达到杀灭细菌的情况下可减少多黏菌素 B 的暴露量并维持有效暴露时间，减少耐药情况的出现。PIETERMAN 等[6]和 LENHARD 等[24]利用中空纤维感染模型分别研究了高剂量的利福霉素和氨苄西林 - 舒巴坦对抗结核分枝杆菌和耐多黏菌素鲍曼不动杆菌的活性，得到了相反的结论。这一结论提示，虽然抗菌药的药效通常与剂量呈正相关，但在临床用药时不能盲目增大用药剂量。一般来说，抗菌药的联合使用可以增加疗效、减少耐药的发生率。如何最大限度发挥药物的协同作用，同时减少不良反应的发生，通常也是利用中空纤维感染模型研究的主要目的。

2.3.2 模拟肾功能异常患者体内细菌的生长状况

在治疗细菌感染时，抗菌药物的选择面临巨大挑战；尤其是重症患者和肾功能异常患者，药物在他们体内的药动学参数往往会发生显著改变，且用药后的不良反应发生率高，治疗方案中常需要调整药物剂量。通过中空纤维感染模型可观察抗菌药剂量与细菌生长的关系，从而较准确地预测给药剂量。然而，感染菌在肾功能异常患者体内的生长状况以及耐药频率的出现是否与一般患者一致，这不得而知。基于此，有研究探索了利用中空纤维感染模型观察耐药性出现时间和进程的可行性。ZHAO 等[25]通过调节中空纤维感染模型中蠕动泵的流速模拟肌酐清除率为 16 ～ 20 mL/min 的危重症患者体内的药动学特征，考察左氧氟沙星和头孢他啶单独和联合用药的杀菌效果。研究表明，与肾功能正常患者相比，肾功能异常患者体内更易出现耐药菌株，同时联合治疗方案表现出更强的杀菌效果和耐药抑制作用。该研究结果提示，通过调节中空纤维感染模型中的蠕动泵可以模拟药物在不同药动学参数情况下的药动学过程。在此基础上，改变毛细管外腔接种的细菌浓度，也可能在一定程度上代表某种给药条件下患者体内的细菌生长状况。

3 总结与展望

综上所述，中空纤维基于本身的材料特性以及不断改进的使用方法，在生物医学上的应用日益广泛。中空纤维能作为细胞生长的载体，因此可在体外完成对天然药物活性成分的筛选，推动天然药物的研发和使用。接种特定细菌后，研究者可构建封闭的中空纤维感染模型，并在数周甚至数月内维持细菌的高密度生长；并且，这个模型是动态可控的。此外，利用中空纤维筒培养细菌可避免动物试验的伦理问题，且生物安全性高。鉴于此，中空纤维筒已经发展为一种具有参考价值的细菌培养平台[26]。

使用中空纤维构建抗菌药感染模型时，应以截留细菌、不截留营养物质为标准选择膜的孔径。使用中空纤维筛选天然药物活性成分时，应优化中空纤维的长度、萃取时间或离心时间；并且，要考虑中空纤维与待分析物的非特异性结合作用，选择合适的材料和规格，或通过表面活性剂对中空纤维进行改性，以减弱中空纤维对待分析物的不同程度吸附效应[27]。

中空纤维在药学领域的应用也有一定局限性，如在天然药物活性成分筛选以及构建体外感染模型上，虽与体内模型相比更加简便，但因忽略了体内酶、蛋白等生物大分子的作用以及宿主免疫功能的影响，

所得试验结果只能提供参考，不能等同于动物试验或临床试验的结果。中空纤维在天然药物活性成分筛选中的应用研究尚浅显，并存在无法收集足够量的活性物质进行药理试验的缺陷[28]。中空纤维体外感染模型虽然大幅降低了试验难度，但这种模型只考虑药物对细菌的杀灭作用，没有考虑宿主免疫反应对细菌的作用。当采用中空纤维感染模型评价药物联用效果时，还应考虑不同药物的半衰期，合理规划试验内容。

中空纤维在药学领域的应用可以让试验过程更加简便，特别是在天然药物活性成分的筛选和体外感染模型中，能大幅缩短试验进程。中空纤维也可用于构建微型生物反应器，用来研究药物肝毒性[29]，也可利用其吸附性固定化酶[30]。中空纤维未来也许可以参与构建更多的模型，探讨药物的作用机制和靶点。总之，中空纤维因具有简便性和实用性，展现了较大的应用价值与潜力，值得进一步探索。

参考文献：

[1] LIU X, HU S, CHEN X, *et al*. Hollow fiber cell fishing with high-performance liquid chromatography for rapid screening and analysis of an antitumor-active protoberberine alkaloid group from *Coptis chinensis* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, **98**: 463-475.

[2] PEDERSEN-BJERGAARD S, RASMUSSEN K E. Liquid-liquid-liquid microextraction for sample preparation of biological fluids prior to capillary electrophoresis [J]. *Anal Chem*, 1999, **71**(14): 2650-2656.

[3] WERTH B J, STEED M E, KAATZ G W, *et al*. Evaluation of ceftaroline activity against heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-intermediate methicillin-resistant *S. aureus* strains in an *in vitro* pharmacokinetic/pharmacodynamic model: exploring the “seesaw effect” [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, **57**(6): 2664-2668.

[4] DONG W C, JIANG X H, XU L, *et al*. Analysis of free concentrations of lamotrigine and active oxcarbazepine metabolite in clinical patients by hollow-fiber centrifugal ultrafiltration [J]. *Bioanalysis*, 2022, **14**(11): 795-806.

[5] HOU Y, MI K, SUN L, *et al*. The application of hollow fiber cartridge in biomedicine [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(7): 1485.

[6] PIETERMAN E D, VAN DEN BERG S, VAN DER MEIJDEN A, *et al*. Higher dosing of rifamycins does not increase activity against *Mycobacterium tuberculosis* in the hollow-fiber infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, **65**(4): e02255-20.

[7] WU D, CHEN X, HU S, *et al*. Study on major antitumor components in *Yinchenhao* decoction *in vitro* and *in vivo* based on hollow fiber cell fishing coupled with high performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2017, **1060**: 118.

[8] LI M M, HU S, CHEN X, *et al*. Research on major antitumor active components in *Zi-Cao-Cheng-Qi* decoction based on hollow fiber cell fishing with high performance liquid chromatography [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2018, **149**: 9-15.

[9] LIU Z C, ZHANG S M, WANG R Q, *et al*. Comparison of three-phase hollow fiber liquid-phase microextraction based on reverse micelle with conventional two-phase hollow fiber liquid-phase microextraction and their applications for analysis of cinnamic acids in traditional Chinese medicines [J]. *J Sep Sci*, 2019, **42**(18): 2977-2984.

[10] HONG R, WU P, LIN J, *et al*. Three-phase hollow fiber liquid-phase microextraction combined with HPLC for determination of three trace acidic plant growth regulators in *Anoectochilus roxburghii* (Wall.) Lindl [J]. *J Sep Sci*, 2020, **43**(14): 2773-2783.

[11] LI M M, HU S, CHEN X, *et al*. Development of a novel hollow-fiber liquid-phase microextraction based on oil-in-salt and its comparison with conventional one [J]. *J Sep Sci*, 2017, **40**(14): 2941-2949.

[12] ZHOU J, ZHANG Q, SUN J B, *et al*. Two-phase hollow fiber liquid phase microextraction based on magnetofluid for simultaneous determination of echinacoside, tubuloside b, acteoside and isoacteoside in rat plasma after oral administration of *Cistanche salsa* extract by high performance liquid [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2014, **94**(6): 30-35.

[13] LI J M, AN J, JIANG Y. Development of a method of hollow fiber-based solid-phase microextraction followed by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determination of five antipsychotics in human whole blood and urine [J]. *J Chromatog A*, 2020, **1620**: 461000.

[14] ZHANG J, ZHANG M, FU S, *et al*. Simultaneous

determination of imperatorin and its metabolite xanthotoxol in rat plasma by using HPLC-ESI-MS coupled with hollow fiber liquid phase microextraction [J]. *J Chromatogr B*, 2014, **945**: 185-192.

[15] ZHANG Z Q, DONG W C, YANG X L, *et al*. The influence of plasma albumin concentration on the analysis methodology of free valproic acid by ultrafiltration and its application to therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, **37**(6): 776-782.

[16] DONG W C, GUO J L, WU X K, *et al*. Relationship between the free and total methotrexate plasma concentration in children and application to predict the toxicity of HD-MTX [J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 636975.

[17] REN F, LIU Y, LI S, *et al*. Therapeutic drug monitoring of free vancomycin concentration in practice: a new analytical technique based on the HFCF-UF sample separation method [J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, **37**(3): e5559.

[18] WANG H, NI X, DONG W C, *et al*. Accurately quantified plasma free glycine concentration as a biomarker in patients with acute ischemic stroke [J]. *Amino Acids*, 2023, **55**(3): 385-402.

[19] LI J, SHI Q, JIANG Y, *et al*. Pretreatment of plasma samples by a novel hollow fiber centrifugal ultrafiltration technique for the determination of plasma protein binding of three coumarins using acetone as protein binding releasing agent [J]. *J Chromatogr B*, 2015, **1001**: 114-123.

[20] RAN C, CHEN D, XU M, *et al*. A study on characteristic of different sample pretreatment methods to evaluate the entrapment efficiency of liposomes [J]. *J Chromatogr B*, 2016, **1028**: 56-62.

[21] KEMBOU-RINGERT J E, READMAN J, SMITH C M, *et al*. Applications of the hollow-fibre infection model (HFIM) in viral infection studies [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, **78**(1): 8-20.

[22] AVENT M L, MCCARTHY K L, SIME F B, *et al*. Evaluating mono- and combination therapy of meropenem and amikacin *Against pseudomonas* aeruginosa bacteremia in the hollow-fiber infection model [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, **10**(3): e0052522.

[23] GARCIA E, DIEP J K, SHARMA R, *et al*. Evaluation strategies for triple-drug combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an *in vitro* hollow-fiber infection model [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, **109**(4): 1074-1080.

[24] LENHARD J R, SMITH N M, BULMAN Z P, *et al*. High-dose ampicillin-sulbactam combinations combat fiber infection model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, **61**(3): 1268-1276.

[25] ZHAO L, LI X, HE X, *et al*. Levofloxacin-ceftazidime administration regimens combat *Pseudomonas aeruginosa* in the hollow-fiber infection model simulating abnormal renal function in critically ill patients [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, **21**(1): 20.

[26] SRIVASTAVA S, PASIPANODYA J, SHERMAN C M, *et al*. Rapid drug tolerance and dramatic sterilizing effect of moxifloxacin monotherapy in a novel hollow-fiber model of intracellular *Mycobacterium kansasii* disease [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, **59**(4): 2273-2279.

[27] 刘 迪, 崔毅轩, 高敬林, 等. 改性中空纤维 - 离心超滤 -HPLC 法测定吲哚美辛凝胶含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, **39**(18): 1847-1850.

[28] 杨玉秀, 李苏颖, 张 倩, 等. 固定化技术在中药活性成分筛选中的应用 [J]. 药学学报, 2017, **52**(2): 198-205.

[29] SRIVASTAVA S, PASIPANODYA J G, RAMACHANDRAN G, *et al*. A long-term co-perfused disseminated tuberculosis-3D liver hollow fiber model for both drug efficacy and hepatotoxicity in babies [J]. *Bio Med*, 2016, **6**: 126-138.

[30] ZHAO C P, YIN S J, CHEN G Y, *et al*. Adsorbed hollow fiber immobilized tyrosinase for the screening of enzyme inhibitors from *Pueraria lobata* extract [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **193**: 113743.