

延胡索乙素纳米混悬温敏凝胶的制备、质量评价及药效学研究

朱海婷, 张俊丽, 王晓宇, 陈文静, 毛易凡, 姜明瑞, 王慧楠, 张新宁, 徐 鹏, 王英姿*
北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要: 目的 制备延胡索乙素纳米混悬温敏凝胶 (tetrahydropalmatine nanosuspension thermosensitive gel, THP-NS-TG), 进行质量评价, 并对其镇痛药效学进行研究。方法 单因素实验考察温敏基质泊洛沙姆 407、胶凝温度调节剂泊洛沙姆 188、生物黏附剂透明质酸钠、延胡索乙素纳米混悬冻干粉以及促透剂对胶凝温度的影响, 并以延胡索乙素 24 h 累积透过量 (Q_{24}) 为指标考察 THP-NS-TG 的载药量、促透剂种类及用量, 采用正交设计优化温敏凝胶的处方; 并对制备的 THP-NS-TG 的性状、胶凝温度、pH 值、黏度、含药量、释放度以及皮肤安全性进行质量评价, 最后通过小鼠热板法镇痛实验、醋酸扭体实验评价 THP-NS-TG 的镇痛药效学。结果 THP-NS-TG 的最佳制备工艺为泊洛沙姆 407 用量 17%、THP-NS 冻干粉用量 5% (以延胡索乙素计)、水溶性氮酮用量 7%、透明质酸钠用量 0.4%。质量评价结果显示, THP-NS-TG 的质量稳定、可控且皮肤用药安全。药效学实验结果表明, THP-NS-TG 具有中枢、外周双重的镇痛作用, 镇痛效果随着给药剂量的增加而增加。结论 THP-NS-TG 的处方工艺简单、稳定, 具有良好的缓释与透皮性能, 对中枢和外周性疼痛均有一定的镇痛作用, 并且镇痛效果与给药剂量存在正相关关系。

关键词: 延胡索乙素; 纳米混悬剂; 温敏凝胶; 药效学; 正交设计; 皮肤安全性; 镇痛

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)12-4227-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.007

Preparation, quality evaluation and pharmacodynamics study of tetrahydropalmatine nanosuspension thermosensitive gel

ZHU Haiting, ZHANG Junli, WANG Xiaoyu, CHEN Wenjing, MAO Yifan, JIANG Mingrui, WANG Huinan, ZHANG Xinning, XU Peng, WANG Yingzi

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To prepare tetrahydropalmatine nanosuspension thermosensitive gel (THP-NS-TG), evaluate its quality, and study its analgesic pharmacodynamics. **Methods** The effects of temperature-sensitive matrix poloxamer 407, gel temperature regulator poloxamer 188, bioadhesive sodium hyaluronate, tetrahydropalmatine nanosuspension lyophilized powder and penetration enhancer on gel temperature were investigated by single factor experiment. The drug loading and penetration enhancer types and dosage of temperature-sensitive gel were investigated by taking 24 h cumulative permeation (Q_{24}) tetrahydropalmatine as the indicator. The formulation of temperature-sensitive gel was optimized by orthogonal design. The properties, gel temperature, pH value, viscosity, drug content, release rate and skin safety of the prepared THP-NS-TG were evaluated. Finally, the analgesic pharmacodynamics of THP-NS-TG was evaluated by hot plate analgesia test and acetic acid-induced writhing test in mice. **Results** The optimal preparation process of THP-NS-TG was as follows: the amount of poloxamer 407 was 17%, THP-NS lyophilized powder was 5% (calculated based on tetrahydropalmatine), the amount of water-soluble azone was 7%, and the amount of sodium hyaluronate was 0.4%. The quality evaluation results showed that the quality of THP-NS-TG was stable, controllable and safe for skin medication. The results of pharmacodynamics experiments showed that THP-NS-TG had both central and peripheral analgesic effects. The analgesic effect increased with the increase of dosage. **Conclusion** The prescription process of THP-NS-TG is simple and stable. It has good sustained release and transdermal properties. It has certain analgesic effects on central and peripheral pain, and there is a positive correlation between the analgesic effect and the dosage.

收稿日期: 2025-01-20

基金项目: 国家中医药管理局高水平建设学科 (zyyzdxk-2023272)

作者简介: 朱海婷 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: z3623292000@163.com

*通信作者: 王英姿 (1975—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药制剂新技术与新剂型研究。E-mail: wangyzi@sina.com

Key words: tetrahydropalmatine; nanosuspensions; thermosensitive gel; pharmacodynamic; orthogonal design; skin safety; relieve pain

延胡索乙素是罂粟科紫堇属植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 中的生物碱类药效成分, 具有镇痛、镇静催眠、镇咳、抗焦虑、抗肿瘤、抗癫痫等药理作用^[1-3]。目前临床使用的延胡索乙素主要分为口服与肌肉注射 2 种给药方式, 口服给药对胃肠道具有一定的刺激作用并存在肝脏首关效应, 肌注给药有过敏情况发生^[4-5]。而经皮给药是药物成分经皮肤屏障到达体内组织以达到局部或全身治疗目的的一种给药途径, 相较于传统的口服、注射给药具有明显优势, 如缓释、提高病人顺应性、血药浓度稳定可控等^[6-8]。但延胡索乙素存在水溶性差、溶出度低等问题^[9-10], 限制了其成药性和临床应用, 因此研究其新型制剂具有重要的药学价值及意义。近年来国内外学者采用微球^[11]、纳米乳^[12]、醇质体^[13]等新技术, 在一定程度上改善了延胡索乙素溶解度低的问题。纳米混悬剂作为一种新剂型, 具有载药量高、处方工艺简单、比表面积大、溶出速度快、生物利用度高等特点^[14-15], 其经皮递药能力比传统纳米制剂更具优势, 应用于难溶性药物经皮给药, 具有良好的临床应用前景。因此本课题组前期将难溶性的延胡索乙素制备成纳米混悬剂 (tetrahydropalmatine nanosuspension, THP-NS), 显著提高了其体外溶出率和生物利用度^[16]。

温敏凝胶是一种环境敏感性的智能凝胶, 具有液态-凝胶互变特性, 常温下为液态, 在接触到生理温度时转变为凝胶网状结构的递药系统^[17]。温敏凝胶经皮给药可避免口服药物引起的胃肠道反应, 药物以液体状态涂抹于皮肤后迅速发生相转变形成凝胶, 黏附于给药部位, 实现局部缓释, 减少给药频率并改善患者用药的依从性, 拓展药物应用范围, 具有很好的临床应用前景^[18]。因此, 本实验在 THP-NS 的基础上, 将延胡索乙素制备成纳米混悬温敏凝胶复合制剂 (tetrahydropalmatine nanosuspension thermosensitive gel, THP-NS-TG), 不仅具有纳米混悬剂所具备的增加药物溶解度、提高生物利用度等特点, 同时具有温敏凝胶的生物兼容性好、黏附性好、对皮肤和黏膜无刺激性等优点, 有利于经皮给药, 改善药物的溶出, 促进药物的透皮吸收。本实验优化了 THP-NS-TG 的处方和制备工艺, 对其性质进行了系列评价并探究了其镇痛活性, 为拓展延胡索乙素在镇痛方面的应用提供新剂型和新思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Ultimate 3000 型 HPLC, Chromeleon 工作站, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; BSI10S 型电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司; KH7200DB 型超声清洗机, 昆山禾创超声仪器有限公司; TK-12D 型透皮吸收扩散仪, 上海锴凯科技有限公司; HJ-6A 型磁力搅拌器, 国华电器有限公司; YLS-6B 型智能热板仪, 济南益延科技发展有限公司。

1.2 动物

健康 KM 小鼠 60 只, 雌雄各半, 健康 SD 大鼠, 雄性, 体质量 (200±20) g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 动物许可证号为 SCXK (京) 2019-0010; 健康新西兰兔, 雌性, 体质量 2~3 kg, 购自北京芳元缘养殖场, 动物许可证号为 SCXK (京) 2020-0001; 本研究经北京中医药大学动物伦理委员会审批, 编号 BUCM-2023033103-1131。

1.3 试剂

THP-NS 冻干粉 (自制); 泊洛沙姆 407 (P407, 批号 J24GS155964)、泊洛沙姆 188 (P188, 批号 M11GS148056), 上海源叶生物科技有限公司; 透明质酸钠 (sodium hyaluronate, SH), 批号 2021102704, 山东焦点生物科技股份有限公司; 水溶性氮酮, 批号 20220928, 天津市瑞金物化学品有限公司; 丙二醇, 福晨化学试剂厂; 无水乙醇, 国药集团化学试剂上海有限公司; 即用型透析袋, 北京赛普锐思科技有限公司; 冰醋酸, 天津市大茂化学试剂厂; 扶他林, 批号 4A7T, GSK Consumer Healthcare S.A.。

2 方法与结果

2.1 THP-NS-TG 的制备及胶凝温度的测定

2.1.1 THP-NS 冻干粉的制备^[16] 经课题组前期考察, 采用沉淀-均质法制备 THP-NS。称取延胡索乙素 50 mg, 加 5 mL 甲醇溶解, 作为有机相; 取 50 mg 稳定剂至 50 mL 去离子水中溶解, 作为水相, 将有机相缓慢滴到水相中, 700 r/min 磁力搅拌 20 min, 滴毕后减压回收甲醇, 在 120 MPa (1 200 bar) 条件下均质 15 次, 即得 THP-NS, 进一步进行固化处理, 在冻干过程中加入 0.3% 乳糖作为冻干保护剂以减少粒子的团聚, 所得 THP-NS 冻干粉复溶后的粒径及 PDI 最小。

2.1.2 THP-NS-TG 及延胡索乙素温敏凝胶

(tetrahydropalmatine thermosensitive gel, THP-TG) 的制备 采用冷溶法制备凝胶溶液^[19]。称取相同含药量的 THP-NS 冻干粉及 THP 原料药(以延胡索乙素含量计),加入充分溶胀的温敏凝胶基质,搅拌均匀,然后置于 4~10 °C 冰箱中冷藏 24 h,使其充分溶胀,即得 THP-NS-TG 与 THP-TG。采用相同方法,制备不添加 THP-NS 冻干粉与 THP 原料药,即得空白凝胶。

2.1.3 胶凝温度的测定 采用搅拌子法测定胶凝温度^[20],精密移取温敏凝胶 2 mL,置于加入搅拌子的西林瓶中,以初始温度 20 °C,升温速率 0.5 °C/min,并以 50 r/min 转速开启磁力搅拌,当磁力搅拌子完全停止转动时测定此时的温度,该温度即为温敏凝胶的胶凝温度。

2.2 THP-NS-TG 体外经皮渗透研究

2.2.1 延胡索乙素经皮渗透方法学的建立

(1) 色谱条件: Thermo Fisher C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.04 mol/L 磷酸水溶液(80:20,用三乙胺调 pH 值 6.0); 检测波长 281 nm; 柱温 30 °C; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL。

(2) 专属性考察:按照“2.2.1 (1)”项下色谱条件分别对空白接收液、延胡索乙素对照品溶液、THP-NS-TG 透皮接收液进行测定,结果见图 1,表明延胡索乙素溶液在该色谱条件下的专属性良好。

(3) 线性关系考察:精密称取适量延胡索乙素对照品,加入甲醇超声溶解,配制成一定质量浓度的母液,取延胡索乙素对照品母液,配制成梯度质量浓度的对照品溶液,按照“2.2.1 (1)”项下方法测定峰面积,以延胡索乙素质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得到标准曲线回归方程为 $Y=169.21X+0.0767$, $R^2=0.9998$,结果表明延胡索乙素在 0.78~400.00 μg/mL 线性关系良好。

(4) 精密度考察:精密吸取延胡索乙素对照品溶液 10 μL,按照“2.2.1 (1)”项下色谱条件连续进样测定 6 次,测定结果显示,延胡索乙素峰面积的 RSD 为 1.64%,表明该仪器精密度良好。

(5) 稳定性考察:取同一批透皮接收液,按照“2.2.1 (1)”项下色谱条件,分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样测定,记录峰面积,测定结果显示延胡索乙素峰面积的 RSD 为 1.80%,表明 THP-NS-TG 的透皮接收液在 24 h 内的稳定性良好。

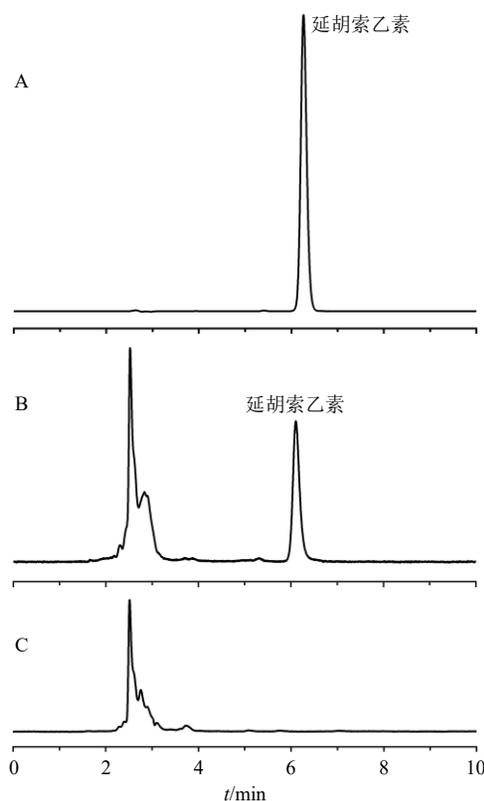


图 1 延胡索乙素对照品 (A)、THP-NS-TG 透皮接收液 (B) 和空白接收液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of THP reference substance (A), transdermal receiving fluid of THP-NS-TG (B) and blank receiving fluid (C)

(6) 重复性考察:取同一批透皮接收液样品 6 份,按照“2.2.1 (1)”项下色谱条件进样测定,测定结果显示,延胡索乙素质量浓度的 RSD 为 2.10%,表明该方法重复性良好,可满足测试需求。

(7) 加样回收率考察:取已测知延胡索乙素含量的透皮接收液 6 份,每份 1 mL,分别加入等量含量相当的延胡索乙素对照品溶液,按照“2.2.1 (1)”项下方法进样测定,计算加样回收率,结果显示,延胡索乙素的平均加样回收率为 102.01%,RSD 为 2.90%,表明该方法加样回收率良好。

2.2.2 体外经皮渗透试验 取鼠皮置于供给池与接收池之间,真皮层朝向供给池,马蹄夹固定,在接收池中放入磁力搅拌子并注入 37 °C 预热的 30% 乙醇水溶液,液面恰与皮肤内层接触,并排净气泡,置于 (37.0±0.2) °C 恒温水浴中,以 300 r/min 磁力搅拌。待皮肤在接收液中平衡 30 min 后,取适量 THP-NS-TG 涂抹于皮肤上,真皮层朝向接收液。分别于 1、2、4、6、8、12、24 h 吸取接收液 0.2 mL,同时补充等量预热的空白接收液。接收液用 0.22 μm

微孔滤膜滤过, HPLC 法测定。

2.2.3 数据分析 药物的累积透过量 (Q_n) 计算公式如下, 以 Q_n 对时间 t 作图得渗透曲线。

$$Q_n = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V) / A$$

C_n 和 C_i 分别是第 n 个和第 i 个取样点的药物质量浓度, V_0 为接收液体积 (8 mL), V 为取样体积 (0.2 mL), A 为有效扩散面积 (3.14 cm²)

2.3 单因素考察 THP-NS-TG 处方工艺

2.3.1 P407 用量考察 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列不同用量的 P407 空白凝胶, 并根据“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行 3 次。结果表明 P407 用量在低于 15% 时不凝胶, 在 17% 开始凝胶, 并且随着用量的升高, 胶凝温度逐渐降低。因人体体表温度为 33~34 °C, 因此选择 P407 用量为 17%。

2.3.2 P188 用量考察 固定 P407 用量为 17%, 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列不同用量 (2%、4%、6%、8%) P188 的空白凝胶, 并根据“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行 3 次。结果表明, 当 P188 用量小于 4% 时, 胶凝温度随着其用量的增加而增加, 当 P188 用量大于 4% 时, 胶凝温度随着其用量的升高略微降低。根据胶凝温度要求, 减少多余辅料应用, 故舍弃 P188 的应用。

2.3.3 SH 用量考察 固定 P407 用量为 17%, 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列含不同用量 (0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%) SH 的空白凝胶, 并根据“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行 3 次。结果表明随着 SH 用量的升高, 胶凝温度逐渐降低, SH 用量在 0.4%~0.6% 时凝胶流动性较好, 低于该范围时增稠作用不明显, 高于该范围时过于黏稠, 流动性变差, 因此选择 SH 用量为 0.5%。

2.3.4 THP-NS 冻干粉用量考察 固定 P407 用量为 17%, SH 用量为 0.5%, 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列不同用量 (0.5%、1.0%、3.0%、5.0%、7.0%、9.0%) THP-NS 冻干粉的载药凝胶, 并根据“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行 3 次。结果表明当 THP-NS 用量大于 7.0% 时, 胶凝温度随着 THP-NS 冻干粉用量升高而降低。

2.3.5 促透剂用量考察 固定 P407 用量为 17%, SH 用量为 0.5%, 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列含有不同用量 (1%、3%、5%、7%、9%) 水溶性氮酮与丙二醇的空白凝胶, 并根据“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行 3 次。结果表明胶凝温度

随着水溶性氮酮与丙二醇用量的增加先降低后升高, 当用量大于 7% 时, 胶凝温度高于体表温度, 因此, 进一步实验时选择 1%、3%、5%、7% 水溶性氮酮和丙二醇做促渗剂, 不考虑 9% 用量的水溶性氮酮和丙二醇做促渗剂。

2.3.6 THP-NS-TG 载药量考察 根据材料用量对胶凝温度的影响, 固定 P407 用量为 17%, SH 用量为 0.5%, 根据“2.1.2”项下方法分别配制系列含有不同载药量 (以延胡索乙素计, 0.5%、1.0%、3.0%、5.0%、7.0%) THP-NS 冻干粉的载药凝胶, 并根据“2.2”项下方法进行大鼠体外透皮实验, 结果显示, 随着载药量的增加, 凝胶中延胡索乙素的 24 h 累积透过量 (Q_{24}) 和经皮渗透速率相应增大, 当载药量从 0.5% 增加至 1.0% 时, Q_{24} 增加近 1 倍, 进一步将载药量增加至 3.0%、5.0%、7.0% 时, Q_{24} 增量变化不大, 因此选择 3.0% 载药量进行促透剂考察, 试验结果见表 1 和图 2。

2.3.7 透皮促进剂筛选 根据材料用量对胶凝温度的影响, 按照“2.1.2”项下方法制备含不同用量

表 1 不同载药量对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外透皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effects of different drug loading on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

载药量/%	回归方程	R^2	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$
0.5	$Q = 3.354 1 t + 0.568 4$	0.099 9	51.350 ± 7.466	3.354 1
1.0	$Q = 5.812 1 t - 0.278 5$	0.999 2	99.390 ± 11.522	5.812 1
3.0	$Q = 4.376 7 t - 2.987 6$	1.000 0	123.170 ± 26.685	4.376 7
5.0	$Q = 6.482 9 t - 0.562 6$	0.999 7	141.960 ± 47.909	6.482 9
7.0	$Q = 4.840 4 t + 7.278 8$	0.999 9	151.180 ± 25.105	4.840 4

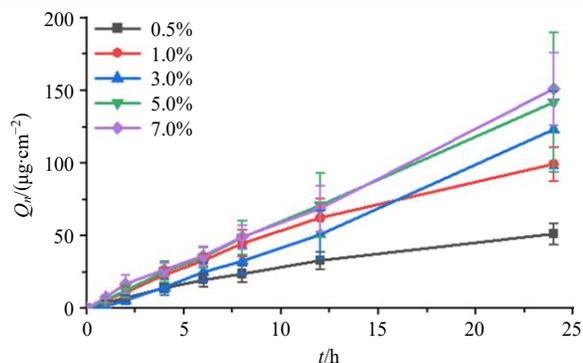


图 2 不同载药量对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外透皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Effects of different drug loading on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

(0、1%、3%、5%、7%)水溶性氮酮、丙二醇的 THP-NS-TG, 采用 Franz 扩散池法, 进行体外经皮渗透试验, 考察 2 种促透剂对 THP-NS-TG 经皮渗透的影响, 每组平行 3 次。实验结果表明, 水溶性氮酮对延胡索乙素具有促透作用, 促透效果与其用量有明显的线性关系, 其中 7%水溶性氮酮的促透效果最好, 在此条件下延胡索乙素的 Q_{24} 为 $185.190 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 结果见表 2 和图 3。而不同用量丙二醇均无明显促透效果, 结果见表 3 和图 4。因此选择 7%

表 2 不同用量水溶性氮酮对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外经皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effects of different dosage of water-soluble azone on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

氮酮/%	回归方程	R^2	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$
0	$Q=4.3767t-2.9876$	1.0000	123.170 ± 26.685	4.3767
1	$Q=4.4385t-2.7447$	0.9994	129.710 ± 9.816	4.4385
3	$Q=4.9367t-3.2074$	0.9959	143.230 ± 14.509	4.9367
5	$Q=4.8973t-2.6386$	0.9997	168.390 ± 10.415	4.8973
7	$Q=5.7979t-1.0683$	0.9952	185.190 ± 14.098	5.7979

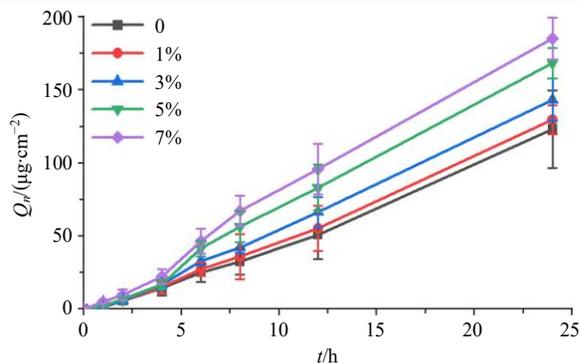


图 3 不同用量水溶性氮酮对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外经皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effects of different dosage of water-soluble azone on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 3 不同用量丙二醇对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外经皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of different dosage of propylene glycol on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

丙二醇/%	回归方程	R^2	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$
0	$Q=4.3767t-2.9876$	1.0000	123.170 ± 26.685	4.3767
1	$Q=3.1937t-2.3089$	0.9998	102.070 ± 11.398	3.1937
3	$Q=3.8332t-2.0329$	0.9998	111.630 ± 12.651	3.8332
5	$Q=2.8205t-0.8019$	1.0000	91.730 ± 22.453	2.8205
7	$Q=2.7101t-1.3337$	0.9965	74.750 ± 12.224	2.7101

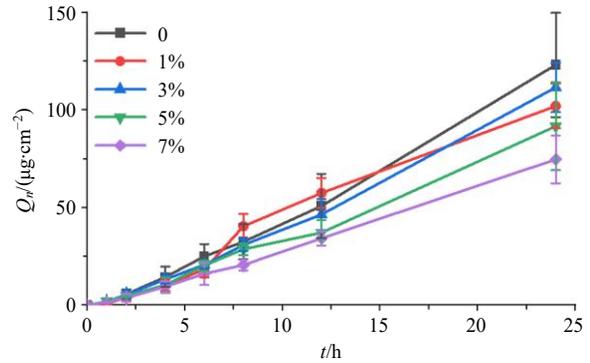


图 4 不同用量丙二醇对 THP-NS-TG 中延胡索乙素体外经皮渗透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effects of different dosage of propylene glycol on transdermal permeability of tetrahydropalmatine in THP-NS-TG *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

水溶性氮酮作为促透剂。

2.4 正交设计优化 THP-NS-TG 处方

2.4.1 正交试验因素水平与试验设计 根据单因素考察以及文献调研结果, 处方中的促渗剂、保湿剂如水溶性氮酮、SH 等辅料用量对 THP-NS-TG 体外经皮渗透均具有一定影响, 且多以 Q_{24} 来评价药物经皮释药特性^[21-23], 因此, 本研究选择 THP-NS 冻干粉用量 (A)、水溶性氮酮用量 (B)、SH 用量 (C) 为考察因素, 以延胡索乙素 Q_{24} 为评价指标, 根据单因素试验结果设置高、中、低 3 个水平, 采用正交试验法进行优化, 因素与水平及正交试验结果见表 4, 方差分析结果见表 5。实验结果表明, THP-NS-TG 处方中各成分含量对体外经皮渗透性的影响大小为 $C > A > B$ 。方差分析结果表明, THP-NS

表 4 正交试验因素水平、试验设计与结果 ($n = 3$)

Table 4 Factor level, experimental design and results of orthogonal test ($n = 3$)

序号	A/%	B/%	C/%	D (空白)	$Q_{24}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
1	1.0 (1)	1 (1)	0.4 (1)	(1)	102.318
2	1.0 (1)	4 (2)	0.5 (2)	(2)	119.893
3	1.0 (1)	7 (3)	0.6 (3)	(3)	94.055
4	3.0 (2)	1 (1)	0.6 (3)	(2)	158.745
5	3.0 (2)	7 (3)	0.5 (2)	(1)	140.721
6	3.0 (2)	4 (2)	0.4 (1)	(3)	199.162
7	5.0 (3)	4 (2)	0.6 (3)	(1)	170.493
8	5.0 (3)	7 (3)	0.4 (1)	(2)	264.951
9	5.0 (3)	1 (1)	0.5 (2)	(3)	184.708
K_1	316.266	445.771	566.431		
K_3	498.628	489.548	445.322		
K_3	620.152	499.727	423.293		
R	101.295	53.956	143.138		

表 5 方差分析结果

Table 5 Results of variance analysis

误差因素	III型平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	46 790.190	2	23 395.095	22.227	$P < 0.01$
B	1 643.844	2	821.922	0.781	0.471
C	11 880.440	2	5 940.220	5.644	0.011
D(空白)	21 051.111	20	1 052.556		

冻干粉用量对 THP-NS-TG 的体外经皮渗透具有极显著影响 ($P < 0.01$), SH 用量对 THP-NS-TG 的体外经皮渗透具有显著影响 ($P < 0.05$), 水溶性氮酮用量影响不显著。由此得出 THP-NS-TG 的最佳制备方法为 A₃B₃C₁, 即 THP-NS 冻干粉用量为 5.0%, 促透剂水溶性氮酮用量为 7%, SH 用量为 0.4%。

2.4.2 最优处方验证 控制其他制备工艺参数不变, 按照上述最优处方制备 3 批 THP-NS-TG, 进行体外透皮试验, 通过比较 Q_{24} 与模型预测值的接近程度, 评价预测模型的准确性和稳定性。验证结果见图 5 和表 6, 3 批 THP-NS-TG 的 Q_{24} 均值为 $(249.280 \pm 20.609) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 与正交试验优选结果基本保持一致, 说明该方法准确性高, 稳定可靠, 能够较好用于温敏凝胶处方工艺的优化。而 3 批 THP-TG 的 Q_{24} 均值为 $(129.880 \pm 46.294) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, THP-NS-TG 的透皮效果优于 THP-TG, 表明纳米混悬剂可以起到较好的透皮吸收促进剂的效果。

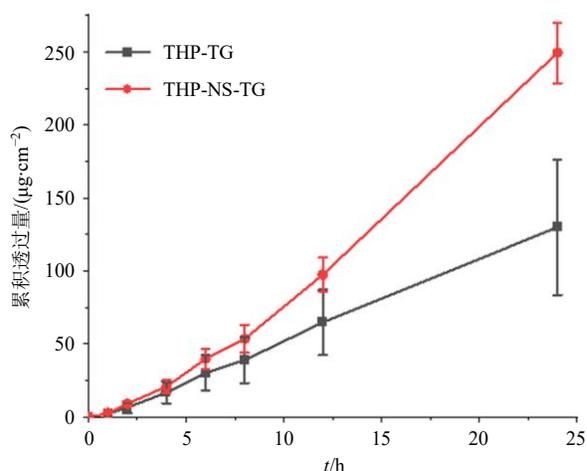


图 5 体外透皮吸收曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 In vitro transdermal absorption curve ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

表 6 处方工艺验证结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Verification results of prescription process ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	回归方程	R ²	$Q_{24}/(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$	$J_s/(\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1})$
THP-TG	$Q = 4.8805t - 2.8864$	0.9975	129.880 ± 46.294	4.8805
THP-NS-TG	$Q = 6.1009t - 3.4204$	0.9993	249.280 ± 20.609	6.1009

2.5 THP-NS-TG 的质量评价

2.5.1 性状考察 依据《中国药典》2020 年版凝胶剂项下要求, 对 THP-NS-TG 制剂进行性状检查, 室温状态下 THP-NS-TG 为乳白色液体, 在人体皮肤生理温度 $(33.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 条件下, 为乳白色均匀、细腻凝胶。

2.5.2 胶凝温度考察 取 THP-NS-TG 样品, 按照“2.1.3”项下方法测定胶凝温度, 平行测定 3 次, 结果显示其胶凝温度为 $(33.1 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 。当其涂抹于皮肤表面时, 能够较好地黏附于皮肤表面, 胶凝温度良好。

2.5.3 pH 值测定 依据《中国药典》2020 年版方法对凝胶样品进行酸碱度检查。取 3 批按最佳处方制备的 THP-NS-TG, 用 pH 计测定其 pH 值, 结果显示其 pH 值为 7.02 ± 0.04 。

2.5.4 黏度测定 按最优处方平行制备 3 批 THP-NS-TG, 应用旋转黏度计分别于室温 (25°C)、体温 ($33 \sim 34^\circ\text{C}$) 条件下测定其黏度, 各平行 3 次。测得 3 批 THP-NS-TG 的黏度如表 7 所示, 可见室温状态下其黏度较小, 体温条件下黏度增大。

表 7 THP-NS-TG 的黏度测定结果 ($n = 3$)

Table 7 Viscosity measurement results of THP-NS-TG ($n = 3$)

批次	黏度/(mPa·s)	
	室温	体温
20230301	1 578.5	65 518.0
20230302	1 574.4	67 679.0
20230303	1 559.4	69 190.0

2.5.5 含量测定

(1) 色谱条件: 同“2.2.1 (1)”项下内容。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取延胡索乙素对照品 5 mg, 甲醇超声溶解定容至 5 mL, 配制质量浓度为 1 mg/mL 的母液, 备用。

(3) 供试品溶液的制备: 取 100 μL THP-NS-TG, 加入 1 mL 甲醇充分稀释, 后加入甲醇定容至 5 mL, 用 0.22 μm 滤膜滤过, 即得供试品溶液。

(4) 专属性考察: 按照“2.5.5 (1)”项下色谱条件分别对空白凝胶甲醇溶液、延胡索乙素对照品溶液以及 THP-NS-TG 甲醇溶液, 进行测定, 结果见图 6, 表明延胡索乙素在该色谱条件下专属性良好。

(5) 线性关系考察: 取延胡索乙素对照品母液配制成梯度质量浓度对照品溶液, 按照“2.5.5 (1)”项下色谱条件进行测定, 以延胡索乙素质量浓度为

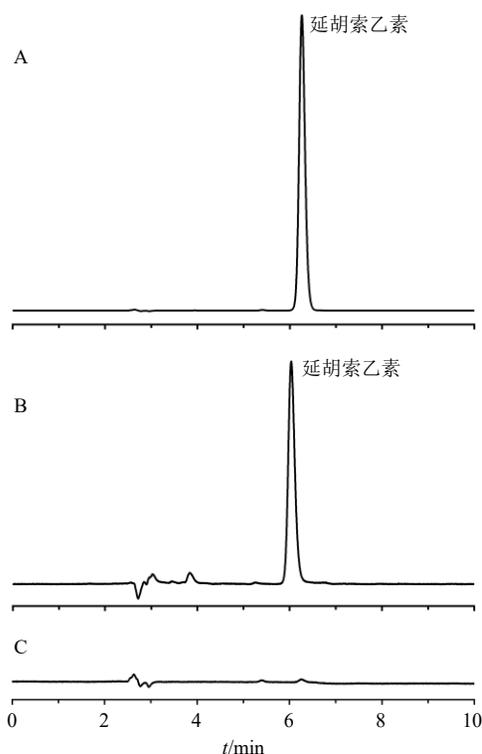


图6 延胡索乙素对照品(A)、THP-NS-TG(B)和空白凝胶(C)的HPLC图

Fig. 6 HPLC of THP reference substance (A), THP-NS-TG (B) and blank gel (C)

横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归, 得到标准曲线的回归方程为 $Y=171.50X+0.1084$, $R^2=0.9997$, 结果表明延胡索乙素在 $0.78\sim 400.0\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

(6) 精密度考察: 取延胡索乙素对照品溶液, 按照“2.5.5(1)”项下色谱连续进样测定6次, 测定结果显示, 延胡索乙素峰面积的RSD为1.11%, 表明该仪器精密度良好。

(7) 稳定性考察: 取同一批温敏凝胶甲醇溶液, 按照“2.5.5(1)”项下色谱条件, 分别在制备后0、2、4、8、12、24h进样测定, 测定结果显示, 延胡索乙素峰面积的RSD为1.03%, 表明THP-NS-TG溶液在24h内稳定性良好。

(8) 重复性考察: 取同一批含量测定样品6份, 按照“2.5.5(3)”项下方法制备THP-NS-TG溶液, 按照“2.5.5(1)”项下色谱条件进行测定, 测定结果显示, 延胡索乙素质量分数的RSD为2.47%, 表明该方法重复性满足样品测定要求。

(9) 加样回收率试验: 精密移取1mL已测知延胡索乙素含量的温敏凝胶溶液6份, 每份分别加入等量含量相当的延胡索乙素对照品溶液, 按照

“2.5.5(1)”项下色谱条件进行测定, 结果显示延胡索乙素的平均加样回收率为98.47%, RSD为0.79%, 表明该方法回收率良好。

(10) 样品中延胡索乙素含量测定 按照“2.5.5(1)”项下色谱条件测得3批THP-NS-TG样品中延胡索乙素分别为51.70、50.48、50.68mg/mL, 平均质量浓度为 $(50.98\pm 0.69)\text{mg/mL}$ 。

2.6 体外释放实验

采用透析袋法^[24]测定THP-TG及THP-NS-TG的体外释放度。取适量THP-TG与THP-NS-TG, 置于截留相对分子质量为8000~10000的即用型透析袋中, 以30%乙醇水溶液作为释放介质, 设置转速为100r/min、温度为37℃, 分别于0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0h取样0.2mL, 并补充等量同温释放介质, 结果如图7所示, 在24h内, THP-NS-TG的体外累积释放率明显高于THP-TG, 其24h的累积释放率分别为90.79%、62.18%。对两者的累积释放率分别进行零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas以及Weibull动力学方程拟合, 结果见表8, 由 R^2 可以看出, THP-TG各模型的拟合优度均为Weibull>Ritger-Peppas>Higuchi>一级>零级, THP-NS-TG各模型的拟合优度均为Weibull>Ritger-Peppas>一级>Higuchi>零级。结果表明, THP-TG和THP-NS-TG均更符合Weibull释放模型, 温敏凝胶为扩散与溶蚀共同作用的释药机制。体外释放曲线可以看出, 温敏凝胶在0~8h时释放较快, 在8h后累积释放率随时间延长趋于平稳。

2.7 THP-NS-TG的家兔皮肤安全性考察

2.7.1 皮肤刺激性实验

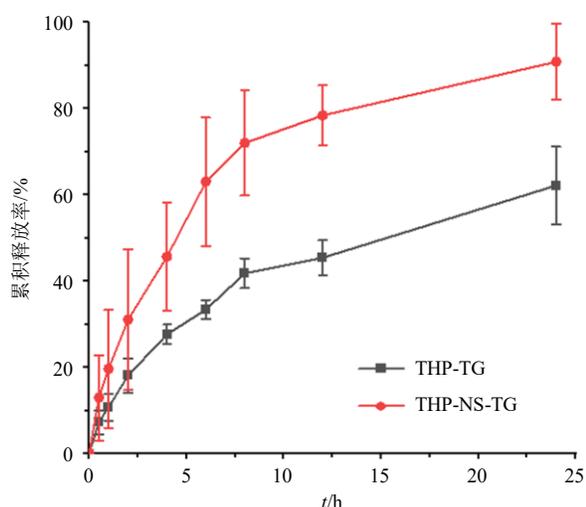


图7 体外释药曲线 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Fig. 7 In vitro release curve ($\bar{x}\pm s, n=6$)

表 8 THP-TG 和 THP-NS-TG 中延胡索乙素的体外释放拟合结果

Table 8 *In vitro* release fitting results of tetrahydropalmatine in THP-TG and THP-NS-TG

模型	拟合方程	
	THP-TG	THP-NS-TG
零级	$Q=2.4413t+11.7890, R^2=0.8580$	$Q=3.5926t+22.9920, R^2=0.7511$
一级	$\ln(1-Q)=-0.0390t+4.4950, R^2=0.9425$	$\ln(1-Q)=-0.0995t+4.4050, R^2=0.9523$
Higuchi	$Q=3.0193t^{1/2}+0.4842, R^2=0.9456$	$Q=3.0193t^{1/2}+0.4842, R^2=0.9456$
Ritger-Peppas	$\ln Q=1.7321 \ln t-4.2126, R^2=0.9872$	$\ln Q=1.8096 \ln t-5.4409, R^2=0.9694$
Weibull	$\ln \ln[1/(1-Q)]=1.4850 \ln t+3.1363, R^2=0.9954$	$\ln \ln[1/(1-Q)]=1.2991 \ln t+1.9247, R^2=0.9936$

(1) 单次给药皮肤刺激性实验：将新西兰兔分为完整皮肤组和破损皮肤组。完整皮肤组：新西兰兔 9 只，给药前 24 h 去毛备皮，随机分为 THP-NS-TG 高、中、低剂量组；破损皮肤组：新西兰兔 6 只，注射器划破皮肤，以渗血为度，左右两侧保持一致，随机分为 THP-NS-TG 高、中、低剂量组。高、中、低剂量分别为 5.00、2.50、1.25 g/kg，均采用同体左右侧自身对比法，左侧去毛区涂抹含药凝胶，右侧涂抹空白凝胶，用保鲜膜、医用绷带与胶布等固定，分笼饲养，1 d 后使用生理盐水洗净凝胶，并擦拭给药部位，给药后 1 h 及 1、2、3 d 后观察皮肤状态，判断是否存在无红斑、焦痂、水肿等情况，依据皮肤刺激反应、强度评分标准^[25-26]（表 9、10），进行家兔刺激性强度评价。结果具体见表 11，对结果分析可知，空白凝胶和含药凝胶的高、中、低给药剂量组对完整皮肤和破损皮肤家兔均未表现出明显的皮肤刺激性作用。因此，单次给药时，空白凝胶以及含 THP-NS 冻干粉、水溶性氮酮以及 SH 的载药凝胶均对新西兰兔没有明显的刺激性。

(2) 多次给药皮肤刺激性实验：取健康新西兰兔 6 只，给药前 24 h 去毛备皮，随机分为 THP-NS-

表 9 皮肤刺激性反应评分

Table 9 Skin irritation response score

红斑	分值	水肿	分值
无	0	无	0
轻度（勉强可见）	1	轻度（勉强可见）	1
中度（明显可见）	2	中度（明显隆起）	2
重度	3	重度（隆起 1 mm，轮廓清楚）	3
紫红色红斑，焦痂形成	4	严重水肿（隆起 1 mm 以上并有扩大）	4

表 10 皮肤刺激性强度评价标准

Table 10 Evaluation criteria for skin irritation

分值	刺激性评价	分值	刺激性评价
0.00~0.49	无刺激性	3.00~5.99	中度刺激性
0.50~2.99	轻度刺激性	6.00~8.00	强刺激性

表 11 THP-NS-TG 单次给药皮肤刺激性试验结果

Table 11 Skin irritation of single dose of THP-NS-TG

组别	样品	剂量/ (g·kg ⁻¹)	皮肤刺激性评分/分					刺激性
			1 h	1 d	2 d	3 d	平均	
完整皮肤	载药凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
	空白凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
破损皮肤	载药凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
	空白凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无

TG 高、中、低剂量组。仍采用同体左右侧自身对比法进行给药，同“2.7.1 (1)”项下方法操作。给药 24 h 后以生理盐水擦净给药部位，连续给药 7 d，给药后用生理盐水洗净凝胶，并使用棉球擦拭给药部位，在洗净凝胶后 1 h 及 1、2、3 d 观察凝胶给药部位皮肤，判断是否存在红斑、水肿等情况，按照表 9、10 标准进行评分。结果表明新西兰兔多次给药后，用药部位未发现红斑，且未见明显的水肿反应，试验结果见表 12，对结果分析可知，连续用药 7 d，不同剂量组载药凝胶和空白凝胶均对完整皮肤新西兰兔无多次皮肤刺激性。

2.7.2 皮肤过敏性

(1) 致敏接触：取新西兰家兔 6 只，给药前 24 h 备皮。随机分为 THP-NS-TG 组和 NS-gel 组，试验时，分别将含药凝胶涂于动物左侧脱毛区，用保鲜膜、医用绷带以及胶布等固定，分笼饲养，持续 6 h，以同样的方法在第 7、14 天分别重复。

(2) 激发接触：末次给药后 14 d，取含药凝胶和 NS-gel 涂布于家兔背部右侧脱毛区域，6 h 后洗

表 12 THP-NS-TG 多次给药皮肤刺激性试验结果
Table 12 Skin irritation of multiple administrations of THP-NS-TG

组别	样品	剂量/ (g·kg ⁻¹)	皮肤刺激性评分/分					刺激性 强度
			1 h	1 d	2 d	3 d	平均	
完整皮肤	载药凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
	空白凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
破损皮肤	载药凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无
	空白凝胶	5.00	0	0	0	0	0	无
		2.50	0	0	0	0	0	无
		1.25	0	0	0	0	0	无

净凝胶, 即刻观察, 然后于 1 h 及 1、2、3 d 再次观察有无红斑、水肿以及哮喘、休克等严重过敏情况, 按照表 13、14 标准评定 THP-NS-TG 的过敏性。结果表明新西兰兔给药 6 h 后, 用药部位与非用药部位相比, 没有出现明显的红斑与水肿, 也未出现哮喘、休克等全身过敏反应, 具体结果见表 15, 表明温敏凝胶中的药物成分、温敏基质以及促透剂等成分对新西兰兔均无明显的致敏作用。

表 13 皮肤过敏性反应评分
Table 13 Skin allergic response score

红斑	分值	水肿	分值
无红斑	0	无水肿	0
轻度红斑	1	轻度水肿	1
中度红斑	2	中度水肿	2
重度红斑	3	重度水肿	3
水肿性红斑	4		

表 14 皮肤过敏性评价标准
Table 14 Evaluation criteria for skin allergy

致敏率/%	刺激性评价	致敏率/%	刺激性评价
0~10	弱致敏	70~80	强致敏
20~30	轻度致敏	90~100	极强致敏
40~60	中度致敏		

表 15 THP-NS-TG 皮肤过敏性试验结果
Table 15 Results of skin allergic test of THP-NS-TG

样品	皮肤过敏性反应评分					致敏率/ %
	1 h	1 d	2 d	3 d	总分	
THP-NS-TG	0	0	0	0	0	0
NS-gel	0	0	0	0	0	0

致敏率 = 出现红斑或水肿的动物数 / 试验动物总数

2.8 THP-NS-TG 的药效学实验

2.8.1 小鼠热板法镇痛实验

KM 雌鼠分为 5 组, 即模型组、扶他林组和 THP-NS-TG 高、中、低剂量组, 每组各 6 只。模型组以空白温敏凝胶给药; 扶他林组按 1.0 g/kg 涂于腹部褪毛处; THP-NS-TG 高、中、低剂量组分别按 0.5、1.0、2.0 g/kg 涂于腹部褪毛处。每日给药后使用生理盐水擦拭给药部位, 并使用棉球擦干后继续给药, 连续给药 5 d。褪毛后给药前将小鼠放置于 55 °C 的热板上, 记录小鼠从放入到出现舔后足行为的反应时间, 重复测定 3 次, 每次间隔 10 min, 将测得的 3 次反应时间计算平均值, 该平均值为其基础痛阈值。第 5 天用药后, 除去试药, 用生理盐水擦拭干净后棉球擦干皮肤, 按上述方法测定反应时间, 结果见表 16。与模型组比较, 各给药组小鼠给药后痛阈值均显著升高 ($P < 0.05, 0.01$); THP-NS-TG 高剂量组与 THP-NS-TG 中剂量组提高痛阈水平效果更为显著 ($P < 0.01$), 与扶他林组相比 THP-NS-TG 高剂量组提高痛阈水平更为显著 ($P < 0.01$), 痛阈提高百分率由高到低排序依次为 THP-NS-TG 高剂量组 > THP-NS-TG 中剂量组 > 扶他林组 > THP-NS-TG 低剂量组, 痛阈提高百分率分别为 44.79%、20.52%、15.56%、9.72%。

表 16 各组热板法致痛实验痛阈值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 16 Comparison of pain threshold induced by hot plate pain test in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	给药前 阈值/s	给药后 阈值/s	差值/s	痛阈提高 百分率/%
模型	-	6.56 ± 0.67	6.25 ± 1.07	-0.31	-
扶他林	1.0	6.13 ± 1.03	7.01 ± 0.66	0.95*	15.56
THP-NS-TG	0.5	6.50 ± 1.21	7.14 ± 0.77	0.63*	9.72
	1.0	6.14 ± 1.51	7.40 ± 1.18	1.26**	20.52
	2.0	6.39 ± 0.82	9.26 ± 1.67	2.86**ΔΔ###	44.79

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 THP-NS-TG 中剂量组比较: ΔΔ $P < 0.01$; 与扶他林组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$; 表 17 同。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; ΔΔ $P < 0.01$ vs THP-NS-TG middle dose group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.01$ vs positive drug group; same as table 17.

2.8.2 小鼠醋酸扭体实验

取 KM 雄鼠 30 只, 按照“2.6.1”项下方法进行处理、分组与给药, 给药 5 d 后, 配制 0.7% 冰醋酸溶液, 每只小鼠 ip 0.7% 冰醋酸溶液 0.2 mL, 测定不同组别小鼠在 15 min 内扭体的次数, 计算扭体抑制率。

扭体抑制率=(模型组扭体次数-给药组扭体次数)/模型组扭体次数

结果如表 17 所示,与模型组比较,扶他林组和 THP-NS-TG 3 个剂量组均能减少 15 min 内小鼠发生扭体反应的次数 ($P<0.01$);与扶他林组相比,THP-NS-TG 高、中剂量组对小鼠扭体反应次数的减少更为显著 ($P<0.05$ 、 0.01),THP-NS-TG 低剂量组小鼠扭体反应次数无明显差异,提示其对小鼠扭体的抑制效果相当。扭体反应抑制率由高到低排序依次为 THP-NS-TG 高剂量组>THP-NS-TG 中剂量组>THP-NS-TG 低剂量组>扶他林组,抑制率分别为 58.26%、38.00%、28.66%、26.47%。

表 17 各组小鼠扭体反应比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 17 Comparison of writhing responses in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	15 min扭体次数	抑制率/%
模型	-	53.50±5.01	-
扶他林	1.0	39.33±5.43**	26.47
THP-NS-TG	0.5	38.17±4.62**	28.66
	1.0	33.17±4.79***	38.00
	2.0	22.33±5.28***	58.26

3 讨论

延胡索乙素研究开发价值较高,但其水溶性较差,体内易被代谢,口服吸收生物利用度低,影响了其药效发挥及临床应用^[27-28]。本研究将其制备成温敏凝胶,可以提高药物的溶解度及稳定性,且直接作用于病变部位,具有缓释、控释功能、生物利用度高、患者顺应性好等独特优势^[29]。

通过单因素实验筛选了温敏基质用量、生物黏附剂用量、THP-NS 冻干粉用量以及促透剂种类,并以延胡索乙素 Q_{24} 为指标进一步考察了 THP-NS-TG 载药量、促透剂种类及用量,采用正交设计优化处方并进行验证,获得了较好且稳定的制备处方工艺。探讨了温敏凝胶的体外经皮渗透情况,以延胡索乙素 Q_{24} 为评价指标,对比 THP-NS-TG 与 THP-TG,结果显示,THP-NS-TG 的透皮效果优于 THP-TG, Q_{24} 分别为 90.79%、62.18%。对两者的累积释放率分别进行零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 以及 Weibull 动力学方程进行拟合,二者均符合 Weibull 动力学方程。

本实验对优选处方工艺制备的 THP-NS-TG 的性状、胶凝温度、含药量、释放度及皮肤安全性进行研究,对所制温敏凝胶的质量进行综合评价,结

果显示,所制备的 THP-NS-TG 室温下呈乳白色液体状,达到胶凝温度后为乳白色均匀细腻凝胶,胶凝温度为 33.1 °C, pH 值为 7.02,胶凝前与胶凝后黏度分别为 1 570.77、67 462.33 mPa·s,含药量为 (50.98±0.69) mg/mL,表明制备处方工艺稳定,外观均匀,质量可控且皮肤用药安全。

本研究采用热板法与扭体法对 THP-NS-TG 的镇痛效果进行评价,药效学实验表明 THP-NS-TG 低、中、高剂量组均能延长小鼠的痛阈值,镇痛效果呈剂量相关性,且低、中、高剂量组镇痛效果均高于阳性药扶他林组。已有研究表明,延胡索乙素的镇痛作用是通过多靶点、多途径的综合效应实现的,涉及多巴胺受体拮抗、钙离子通道阻滞、阿片受体调节、抗炎和抗氧化等多种机制^[30-32],如通过降低炎症介质肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等释放来发挥镇痛作用^[33]。扶他林具有较强的抗炎镇痛作用,其作用机制主要是通过抑制前列腺素的合成、降低血管通透性达到镇痛效果^[34]。

综上,本研究将纳米混悬剂与温敏凝胶剂相结合,制备了一种兼具良好透皮性能与安全性的 THP-NS-TG,提高了药物经皮给药效果。药效学结果表明,THP-NS-TG 具有较好的镇痛作用,后期将继续开展 THP-NS-TG 制剂系统全面的药效学评价研究,以期延胡索乙素经皮给药制剂的研究开发提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邹翔,孙雨恒,刘凯丽,等.白屈菜碱-延胡索乙素联合阿霉素通过 NLRP3/Caspase-1 途径协同诱导人乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞凋亡作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1234-1243.
- [2] 代丽娜,李曦,杨玉兰,等.延胡索乙素对神经病理痛大鼠镇痛作用及机制研究 [J]. 中国处方药, 2023, 21(6): 42-45.
- [3] 杨晶莹,田硕,苗明三.延胡索化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2025-02-06) [2025-03-07] <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250205.1702.039>.
- [4] 刘思美,张丽华,张婷婷,等.延胡索乙素凝胶乳的制备工艺及性质研究 [J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(9): 809-817.
- [5] 汤湛,尹丽娜,王俏.左旋延胡索乙素贴片及其体外经皮渗透研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(19): 2316-

- 2319.
- [6] 王兆宇, 杜茂波, 谷丽维, 等. 中药皮肤靶向纳米制剂的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7557-7566.
- [7] 吴密, 余瑜, 张涛. 甲磺酸雷沙吉兰醇脂质体的制备、评价及优势 [J]. 广东化工, 2024, 51(7): 7-10.
- [8] 管咏梅, 雷方方, 王舒慧, 等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3093-3100.
- [9] 荆玲, 范炎峰, 邹梦梦, 等. 延胡索乙素聚乳酸纳米粒的制备及其体内药动学研究 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 579-584.
- [10] 尹元元, 耿燕娜, 范明松. Box-Behnken 设计-效应面法优化延胡索乙素聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒处方和体外释药行为研究 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6806-6815.
- [11] 李博, 朱俊访, 聂阳. 基于分子印迹技术的左旋延胡索乙素微球的制备及体外释药研究 [J]. 中药材, 2017, 40(9): 2138-2140.
- [12] 陈子龙, 吕倩, 孙鑫, 等. 延胡索乙素纳米乳制备工艺优化及其性质研究 [J]. 中国药业, 2025, 34(1): 47-53.
- [13] 费雅蓉, 徐畅, 周丹婷, 等. 延胡索乙素醇质体的制备及其离体皮肤渗透特性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1088-1094.
- [14] 宗时宇, 刘洋, 王春柳, 等. 丹皮酚纳米混悬剂的制备及固化 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(20): 2099-2105.
- [15] 张卓妮, 金婵, 张兰, 等. 纳米混悬剂稳定性研究概述 [J/OL]. 沈阳药科大学学报, (2023-07-05) [2024-09-01] doi: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0152.
- [16] 胡宇峰, 马思媛, 王梦琳, 等. 延胡索乙素纳米混悬剂制备及体外评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 18-24.
- [17] 宋煜, 蒋文文, 林欣欣, 等. 常绿钩吻碱壳聚糖微乳温敏凝胶的制备及质量评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(17): 2015-2020.
- [18] 范冉冉, 刘原兵, 张婷, 等. 基于临床需求的温敏凝胶在不同给药部位的应用研究进展 [J]. 药学学报, 2022, 57(5): 1235-1244.
- [19] 甘慧琴, 梅陈松, 关志宇, 等. 葛根多糖载葛根素纳米粒温敏凝胶的制备及其药动学研究 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7238-7247.
- [20] 朱卫丰, 刘水婷, 王万春, 等. 黄白温敏型原位凝胶的处方筛选与评价 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 1914-1923.
- [21] 刘水婷. 黄白温敏型原位凝胶的研制与体内外评价 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [22] 陶敏, 彭龙, 王琦, 等. 盐酸丁卡因凝胶的制备及评价研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1551-1556.
- [23] 李俊. 化痰消肿凝胶对面部整形术后肿胀影响的临床和实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [24] 连王权, 沈成英, 申宝德, 等. 微型化介质研磨法制备延胡索乙素纳米混悬剂 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(3): 202-209.
- [25] Na Y G, Kim M, Han M G, *et al.* Characterization of hepatitis B surface antigen loaded polylactic acid-based microneedle and its dermal safety profile [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 531.
- [26] Wang J Z, Li Z Y, Sun F F, *et al.* Evaluation of dermal irritation and skin sensitization due to vitacoxib [J]. *Toxicol Rep*, 2017, 4: 287-290.
- [27] 李君霞, 曹亚蕊, 王金涛, 等. 延胡索乙素磷脂复合物及其固体分散体、油制剂、纳米混悬剂的制备及药动学研究 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4307-4316.
- [28] 李阳杰, 周敬. 延胡索乙素纳米结构脂质载体的制备及其药动学行为 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2990-2993.
- [29] 高艳艳, 秦铭, 徐广, 等. 防风多糖温敏凝胶的制备及评价 [J]. 环球中医药, 2022, 15(7): 1139-1145.
- [30] 王晨, 刘傲蕾, 吴和珍, 等. 延胡索及金铃子散镇痛药效学和网络药理学比对研究 [J]. 科学技术与工程, 2023, 23(4): 1447-1459.
- [31] 张敏峰, 王菱, 王文. 延胡索乙素对急性痛风性关节炎小鼠的炎症抑制和镇痛效果研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2731-2735.
- [32] 孙梦雪, 李玉婷. 延胡索乙素的药理作用研究进展 [J]. 山东化工, 2024, 53(13): 130-133.
- [33] 陈思懿, 谷雨薇, 魏永孝, 等. 延胡索总生物碱的提取及镇痛抗炎作用研究 [J]. 世界中医药, 2024, 19(22): 3431-3436.
- [34] 许弄璋, 徐春巍, 查海东, 等. 大黄祛伤膏与扶他林软膏治疗急性踝关节扭伤的临床对照研究 [J]. 海南医学, 2016, 27(6): 915-917.

[责任编辑 郑礼胜]