

三伏贴凝胶膏剂制备工艺与体外透皮特性研究

党蕊, 管辉达*, 王长虹*

上海中医药大学中药研究所, 上海 201203

摘要: 目的 优化三伏贴提取工艺和三伏贴凝胶膏剂(Sanfutie hydrogel patch, SHP)制剂成型工艺, 并研究其透皮特性。方法 以芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 的含量以及浸膏得率的综合评分为考察指标, 采用星点设计-响应面法(central composite design-response surface method, CCD-RSM)确定最佳提取工艺; 以膏体的感官指标、初黏力、持黏力以及体外累积释放率的综合评分为考察指标, 在单因素考察的基础上, 采用正交试验设计法, 对聚丙烯酸钠、甘羟铝、卡波姆 940 等辅料的用量进行优化, 确定最佳处方; 并采用 Franz 扩散池法进行体外透皮试验。结果 乙醇体积分数 55%, 料液比 1:15, 回流时间 100 min 为最佳提取方式; 聚丙烯酸钠 4.1%, 甘羟铝 0.05%, 卡波姆 940 0.41%, 酒石酸 0.41%, 聚乙二醇 13.6%, 三伏贴提取液用量 22.7% 为制备 SHP 的最优处方; 凝胶膏剂中 5 个指标成分(芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C)的体外透皮行为均符合零级动力学过程。结论 采用最优提取工艺与制剂成型工艺制备的 SHP 外观色泽均一、黏性适中, 且透皮特性良好。

关键词: 三伏贴; 凝胶膏剂; 工艺优化; 体外释放; 透皮特性; 芥子碱硫氰酸盐; 延胡索乙素; 去氢紫堇碱; 十二碳四烯酰胺 A/B; 甘遂大戟萜酯 C; 星点设计-响应面法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4608-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.006

Preparation process and *in vitro* transdermal properties of Sanfutie hydrogel patch

DANG Rui, GUAN Huida, WANG Changhong

Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To systematically optimize the extraction process of Sanfutie (三伏贴) and the formulation molding processes of Sanfutie hydrogel patch (SHP), and to study its transdermal permeability characteristics. **Methods** The optimum extraction process was investigated using central composite design-response surface method based on the comprehensive score of the contents of sinapine thiocyanate, tetrahydropalmatine, dehydrocavidine, *N*-isobutyl-2*E*,4*E*,8*Z*,10*Z*/*E* dodecatetraenamide, kansuiphorin C and extraction yield. The combined scores of sensory indicators, initial adhesiveness, holding viscosity and *in vitro* cumulative release rate were used as indexes. Based on the results of single factor experiments, the best formula was selected by optimizing the dosage of sodium polyacrylate (NP 700), dihydroxyaluminum aminoacetate, carbomer 940 etc. using orthogonal test design. The transdermal permeability was investigated by the Franz diffusing method. **Results** The optimum extraction technology was as follows: ethanol concentration 55%, solid-liquid ratio 1:15 and extraction time of 100 min. The optimal prescription of SHP was as follows: NP700 4.1%, dihydroxyaluminum aminoacetate 0.05%, carbomer 940 0.41%, tartaric acid 0.41%, polyethylene glycol 400 13.6% and a dosage of 22.7% of Sanfutie extract solution. The *in vitro* transdermal dynamic behaviors of five index components (sinapine thiocyanate, tetrahydropalmatine, dehydrocavidine, dodecatetraene amide A/B, 5-kansuiphorin C) of SHP were conformed to zero-order kinetics. **Conclusion** The SHP was prepared by the optimal extraction and formulation molding with uniform color, moderate viscosity and good transdermal properties.

收稿日期: 2025-01-08

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82003927); 上海中医药大学科技发展项目(24KFL030)

作者简介: 党蕊(1999—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药制剂、中药药效物质基础与体内过程。E-mail: dr2913229895@163.com

*通信作者: 管辉达(1989—), 高级实验师, 研究方向为中药药效物质基础与体内过程。E-mail: huidaquan@163.com

王长虹(1964—), 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学与体内过程、中药新制剂与质量控制研究。

E-mail: wchcxm@hotmail.com

Key words: Sanfutie; hydrogel patch; process optimization; *in vitro* release; transdermal properties; sinapine thiocyanate; tetrahydropalmatine; dehydrocavidine; dodecatetraene amide A/B; kansuiphorin C; central composite design-response surface method

三伏贴疗法是一种冬病夏治的特色外治疗法,目前被广泛用于防治哮喘^[1]、过敏性鼻炎^[2]、支气管炎^[3]、风湿^[4]、胃脘痛^[5]等虚寒性疾病,其中哮喘作为一种气道慢性炎症性疾病,全球范围内患病率极高^[6-7],症状以喘息、呼吸困难、咳嗽等为基础,并伴有气流阻塞。目前,临床上常用糖皮质激素和 β_2 -肾上腺素受体激动剂治疗哮喘,严重型哮喘则需要使用生物靶向抑制剂药物^[8],治疗费用昂贵且副作用较大。在中医药理论指导下,越来越多临床医生在三伏天使用三伏贴穴位贴敷治疗哮喘患者,并证明其能显著缓解哮喘症状^[9]。

三伏贴主要由白芥子、延胡索、细辛以及甘遂等药材组成^[10-11]。白芥子、细辛能温肺化痰、散寒通络,加入甘遂、延胡索以通经络、泻水饮,使水行而痰消,从而治疗寒喘冷哮。白芥子主要成分为芥子苷及其分解产物和挥发油,具有松弛气道平滑肌、抗氧化、抗炎的作用^[12],其中芥子碱硫氰酸盐可以通过松弛支气管平滑肌、降低炎症因子水平,治疗呼吸系统相关疾病^[13]。生物碱是延胡索中的主要活性成分,药理研究表明其具有抗损伤、镇痛、抗抑郁等作用,其中延胡索乙素和去氢紫堇碱是延胡索质量评价的重要成分且具有抗炎活性^[14-15]。细辛的抗炎作用可能是其治疗支气管哮喘的机制之一,其机制为抑制炎症介质的释放^[16],课题组前期研究表明,细辛中的烷酰胺类成分在镇痛抗炎疗效方面发挥重要作用^[17]。甘遂中的二萜类成分,具有利尿、抗肿瘤和抗病毒等作用,但具有一定的皮肤刺激性^[18]。

三伏贴临床的传统用法为将各药材粉末按照处方比例混和,用姜汁调成糊状后,贴敷于肺俞、膏肓、天突等穴位,用纱布固定^[19],但其皮肤刺激性较强,一些人群在敷药后会出现局部皮肤表皮下渗液形成水泡的情况,甚至可能形成长时间不退疤痕而难以被患者接受,从而影响了其疗法的继续进行^[20]。因此,研究开发一种既能降低不良反应又能保证三伏贴良好治疗效果的新制剂就显得尤为重要。凝胶膏剂是将药材提取物或化学药物与适宜的亲水性基质混匀后,涂布于裱背材料上制成的贴膏剂,其优点是使用方便、贴敷舒适、载药量大、对皮肤刺激性小^[21-22],将三伏贴传统制剂二次开发制备成三

伏贴凝胶膏剂(Sanfutie hydrogel patch, SHP)能更好地服务于患者。本实验采用星点设计-响应面法(central composite design-response surface method, CCD-RSM)确定提取工艺,在此基础上采用正交试验优选 SHP 处方,分析处方中各辅料对制剂成型与相关性能的影响,并对其体外释放进行考察,为 SHP 的开发与应用提供数据参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BSA224S-CW 型万分之一电子天平,德国赛多利斯科学仪器有限公司;W2-100SP 型数控恒温水浴锅,上海申生科技有限公司;RT10 型加热磁力搅拌器,德国 IKA 有限公司;CZY-G 型初黏力测试仪和 CZY-6S 型持黏力测试仪,济南兰光机电技术有限公司;TK-12D 型透皮扩散试验仪,上海锴凯科技贸易有限公司;LC-30A 型超高效液相色谱仪,日本 Shimadzu 公司;6500 QTRAP 型三重四级杆质谱仪,美国 AB Sciex 公司。

1.2 材料

炒白芥子(批号 231011)、细辛(批号 221206)、醋延胡索(批号 200715)、醋甘遂(批号 220812)均购于上海康桥中药饮片有限公司,经上海中医药大学中药研究所吴立宏研究员鉴定,炒白芥子为十字花科白芥属植物白芥 *Sinapis alba* L. 的干燥成熟种子的炒制加工品、细辛为马兜铃科细辛属植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 的干燥根和根茎、醋延胡索为罂粟科紫堇属植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎的醋制加工品、醋甘遂为大戟科大戟属植物甘遂 *Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang 的干燥块根的醋制加工品。

对照品去氢紫堇碱(批号 23062805,质量分数 99.59%)、甘遂大戟酯 C(批号 20042702,质量分数 99.18%)购于成都普菲德生物技术有限公司;对照品芥子碱硫氰酸盐(批号 O27GB165515,质量分数 99.76%)、延胡索乙素(批号 G12J11L118128,质量分数 99.90%)购于上海源叶生物科技有限公司;对照品十二碳四烯酰胺 A/B(质量分数>98.0%,实验室自制);聚丙烯酸钠(NP700)、甘羟铝、卡波姆 940、酒石酸均购于上海源叶生物科技有限公司;甘

油购于美仑生物技术有限公司；聚乙二醇 400、分析级无水乙醇，国药集团化学试剂有限公司；超纯水，MilliQ 纯水仪制备；透析袋（截留相对分子量 3 500），羿圣生物科技（上海）股份有限公司；色谱级乙腈，美国 Fisher Scientific 公司。

1.3 动物

雄性 balb/c 小鼠，体质量（ 20 ± 2 ）g，由上海中医药大学实验动物中心提供。动物被安置在 1 个温度为（ 22 ± 2 ）℃，相对湿度为（ 50 ± 10 ）%，12 h 黑暗/光照周期的空调房内，并允许自由获得实验室标准饮食和水。动物的透皮实验得到了上海中医药大学实验动物福利与伦理委员会的批准，动物实验伦理批准号为 PZSHUTCM2304250004。

2 方法和结果

2.1 对照品溶液的制备

分别精密称定各对照品 10 mg，置于 10 mL 量瓶中，分别加甲醇溶解配制成各单独的对照品储备液（1 mg/mL），精密吸取各成分对照品储备液适量混合得到混合对照品溶液，质量浓度分别为芥子碱硫氰酸盐 25.000 μg/mL、延胡索乙素 5.000 μg/mL、去氢紫堇碱 5.000 μg/mL、十二碳四烯酰胺 A/B

2.000 μg/mL、甘遂大戟萜酯 C 0.125 μg/mL。

2.2 供试品溶液的制备

按照处方比例 2:2:1:1，精密称取药材饮片炒白芥子 2 g、醋延胡索 2 g、醋甘遂 1 g、细辛 1 g，加入适量一定体积分数的乙醇溶液，加热回流，滤过，13 000 r/min 离心（离心半径 10 cm）10 min，取上清，即得供试品溶液。

2.3 色谱与质谱条件

2.3.1 色谱条件 采用 Waters Acquity UPLC HSS T3 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）；以 0.1% 甲酸水溶液-乙腈为流动相，进行梯度洗脱：0~1 min，15% 乙腈；1~3 min，15%~80% 乙腈；3~6 min，80%~95% 乙腈；6~7 min，95% 乙腈；7~9 min，95%~15% 乙腈；体积流量 0.4 mL/min；柱温 45℃；进样量 5 μL。

2.3.2 质谱条件 采用电喷雾离子源正离子模式（ESI⁺）；多重反应监测（MRM）；毛细管电压+5 500 V；离子源温度 550℃；雾化气（Gas1）与加热气（Gas2）体积流量均为 379.212 kPa（55 psi）；反吹气（curtain gas）体积流量为 241.317 kPa（35 psi），5 个化学成分的质谱采集参数见表 1。

表 1 5 种化学成分质谱采集参数

Table 1 Acquisition parameters of mass spectra of five components

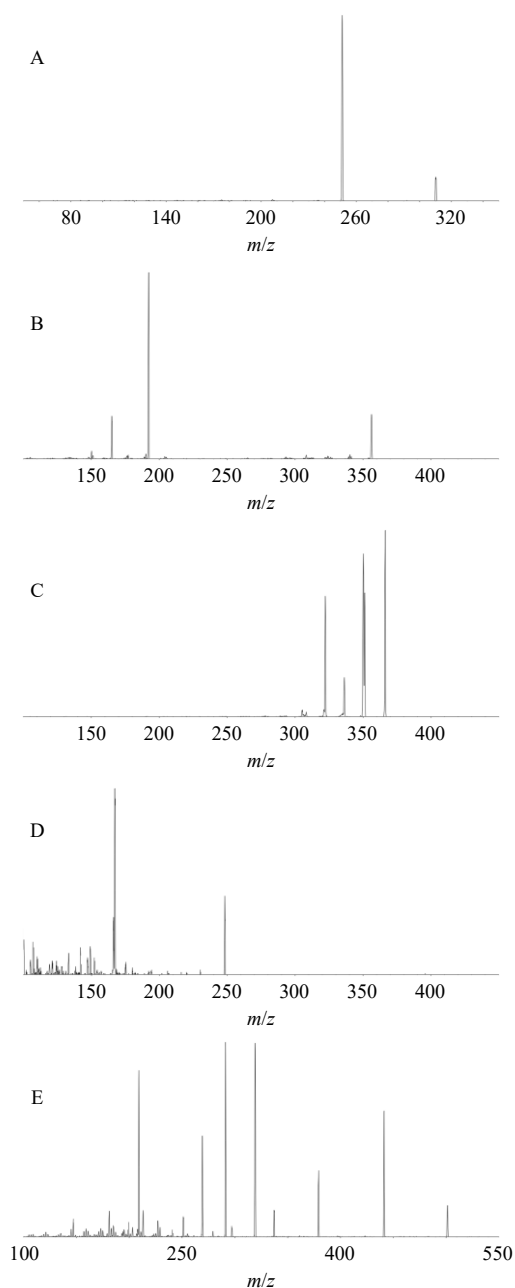
成分	母离子（Q1）	子离子（Q3）	去簇电压（DP）/eV	碰撞电压（CE）/eV	射入电压（EP）/eV	碰撞射出电压（CXP）/eV
芥子碱硫氰酸盐	310.2	251.2	90	22	11	16
延胡索乙素	356.1	165.0	80	32	11	10
去氢紫堇碱	366.3	322.2	95	39	10	19
十二碳四烯酰胺 A/B	248.3	167.2	86	20	14	19
甘遂大戟萜酯 C	501.2	441.2	70	17	9	18

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性考察 取空白溶剂、混合对照品溶液与供试品溶液，按照“2.3”项下方法进样分析，二级分子离子峰图及色谱图如图 1、2 所示。混合对照品溶液与供试品溶液中 5 个化学成分保留时间一致，溶剂对供试品溶液中色谱峰的定量测定无干扰，方法专属性良好。

2.4.2 线性关系考察 将混合对照品溶液逐级稀释后得到芥子碱硫氰酸盐的具体质量浓度分别为 9.8、19.5、39.8、78.1、781.3、1 562.5、3 125.0、12 500.0、25 000.0 ng/mL，延胡索乙素和去氢紫堇碱的具体质量浓度分别为 2.0、3.9、8.0、15.6、156.3、312.5、625.0、2 500.0、5 000.0 ng/mL，十二碳四烯酰胺 A/B 的具体质量浓度分别为 0.8、1.5、3.2、6.3、62.5、

125.0、250.0、1 000.0、2 000.0 ng/mL，甘遂大戟萜酯 C 的具体质量浓度分别为 0.05、0.1、0.2、0.4、3.9、7.8、15.6、62.5、125.0 ng/mL 的梯度质量浓度对照品溶液，按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定，以对照品进样质量浓度（X）对其峰面积（Y）进行线性回归，结果得回归方程分别为芥子碱硫氰酸盐 $Y=13\,910.22X+40\,661.00$ ， $r=0.990\,0$ ，线性范围 9.8~25 000.0 ng/mL；延胡索乙素 $Y=8\,811.37X+27\,614.75$ ， $r=0.990\,0$ ，线性范围 2.0~5 000.0 ng/mL；去氢紫堇碱 $Y=23\,224.32X+67\,877.00$ ， $r=0.993\,0$ ，线性范围 2.0~5 000.0 ng/mL；十二碳四烯酰胺 A/B $Y=49\,441.70X+15\,743.26$ ， $r=0.992\,0$ ，线性范围 0.8~2 000.0 ng/mL；甘遂大戟萜酯 C $Y=230.56X+253.53$ ， $r=0.997\,0$ ，线性范围 0.4~125.0 ng/mL；



A-芥子碱硫氰酸盐; B-延胡索乙素; C-去氢紫堇碱; D-十二碳四烯酰胺 A/B; E-甘遂大戟萜酯 C。

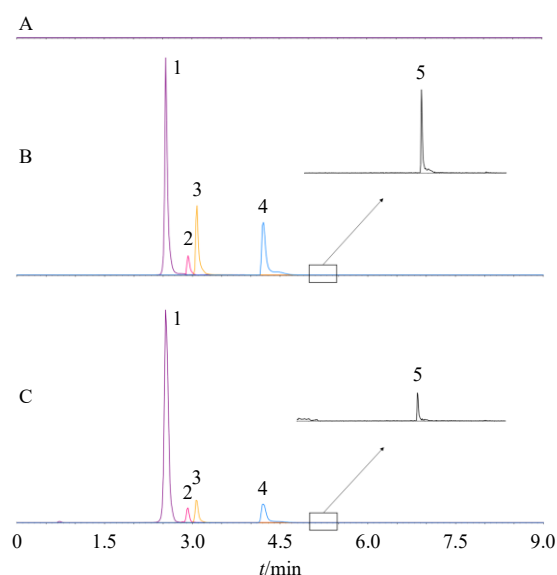
A-sinapine thiocyanate; B-tetrahydropalmatine; C-dehydrocavidine; D-dodecatetraene amide A/B; E-kansuiphorin C。

图 1 5 个成分二级分子离子峰图

Fig. 1 MS/MS peak diagrams of five components

结果表明, 5 种成分在各自的线性范围内线性关系良好。

2.4.3 精密度试验 取芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 的低 (78.1、15.6、15.6、6.3、0.4 ng/mL)、中 (781.3、156.3、156.3、62.5、3.9 ng/mL)、高 (1 562.5、312.5、312.5、125.0、7.8 ng/mL) 质量浓度对照品



1-芥子碱硫氰酸盐; 2-延胡索乙素; 3-去氢紫堇碱; 4-十二碳四烯酰胺 A/B; 5-甘遂大戟萜酯 C。

1-sinapine thiocyanate; 2-tetrahydropalmatine; 3-dehydrocavidine; 4-dodecatetraene amide A/B; 5-kansuiphorin C。

图 2 空白溶剂 (A)、混合对照品溶液 (B)、供试品溶液 (C) 中 5 种化学成分的色谱图

Fig. 2 Chromatograms of five components of blank solvent (A), mixed references substance solution (B) and test solution (C)

溶液, 同 1 d 内在“2.3.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 测得 5 个成分峰面积的 RSD 分别为高质量浓度 (2.61%、2.77%、2.94%、2.94%、2.99%)、中质量浓度 (1.50%、2.74%、2.64%、2.78%、2.98%)、低质量浓度 (1.84%、0.84%、1.15%、0.81%、1.91%), 结果表明该仪器日内精密度良好; 连续测定 3 d, 测得各成分峰面积的 RSD 分别为高质量浓度 (1.84%、1.76%、1.92%、1.67%、2.00%)、中质量浓度 (1.30%、0.33%、1.69%、0.49%、1.20%)、低质量浓度 (0.02%、0.86%、1.15%、0.96%、1.22%), 结果表明该仪器日间精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 取按照“2.2”项下方法制备的供试品溶液, 分别在室温下放置 0、2、4、6、8、12、24、36 h, 按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定, 测得芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 峰面积的 RSD 分别为 1.09%、0.99%、0.37%、0.14%、2.98%, 结果表明供试品溶液在室温下放置 36 h 内稳定性良好。

2.4.5 重复性试验 按照“2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.3.1”项下色谱条件进样

测定,测得芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 质量分数的 RSD 分别为 0.99%、0.76%、0.25%、0.09%、1.68%,结果表明该方法重复性良好。

2.4.6 加样回收率试验 精密称定炒白芥子 1 g、醋延胡索 1 g、醋甘遂 0.5 g、细辛药材饮片 0.5 g,精密加入相当于样品中各成分含量 100%水平的对照品溶液 3 mL,按照“2.2”项下方法制备样品溶液,滤过,取续滤液 3 mL,定容至 10 mL,平行 6 份,在“2.3.1”项下色谱条件进行测定,计算加样回收率。计算得芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 的平均加样回收率分别为 98.95%、98.95%、95.91%、102.50%、103.91%,RSD 分别为 0.94%、0.67%、0.56%、2.26%、2.55%。

2.5 CCD-RSM 优化三伏贴提取工艺

2.5.1 评价指标组合赋权 对评价指标进行组合赋权,分为主观赋权法(G1法)和客观赋权法(熵权法)[23-26]。

(1) 主观赋权:根据重要程度之比进行理性赋值,结合中医药复方的“君-臣-佐-使”理论和有效成分报道,炒白芥子、醋延胡索为君药,细辛为臣药,醋甘遂为佐药^[1],有效成分含量是发挥药效的物质基础,主观赋予 6 个评价指标的重要性,依次为芥子碱硫氰酸盐含量>延胡索乙素含量=去氢紫堇碱含量>十二碳四烯酰胺 A/B 含量>甘遂大戟萜酯 C 含量>三伏贴提取液浸膏得率,确定各评价指标的重要顺序,根据其相对于某评价准则的顺序关系,记为 $x_1 > x_2 > \dots > x_a$, 设 x_{k-1} 与 x_k 的重要性程度之比的相对重要程度记为 r_k , 即权重评价标度的理性判断公式为 $r_k = \omega_{k-1} / \omega_k$ ($k=a, a-1, a-2, \dots, 2$), 根据理性赋值,将其权重评价标度定为 $r_2=1.5$ 、 $r_3=1.0$ 、 $r_4=1.5$ 、 $r_5=1.4$ 、 $r_6=1.4$, 计算公式为 $\omega_k = 1 / (1 + \sum_{k=2}^a \prod_{r=k}^a r_i)$, ω_k 代表权重系数, k 代表评价指标。

(2) 客观赋权:根据数据离散程度对原始数据矩阵进行归一化,求取指标熵值,设 a_j 个评价指标、 b_i 个评价对象,则 $r_{ij} = (y_{ij} - y_{j\min}) / (y_{j\max} - y_{j\min})$; $y_{j\max}$ 、 $y_{j\min}$ 分别为 y_{ij} 的最大值、最小值, $f_{ij} = r_{ij} \sum_{i=1}^b r_{ij}$, $k=1/\ln b$, 当 $f_{ij}=0$ 时, $y_{ij} \ln b=0$; 计算指标权重系数: $S_j = -k \sum_{i=1}^b f_{ij} \ln f_{ij}$, $\omega_j = (1 - S_j) / (m - \sum_{j=1}^m S_j)$ 。

(3) 组合权重 (ω_j): 各权重确定结果见表 2, 即由 G1 法得到的各指标主观权重为 ω_1 , 熵权法得

表 2 评价指标权重

Table 2 Weights of evaluation indicators

评价指标	ω_1	ω_2	ω
芥子碱硫氰酸盐含量	0.301 0	0.155 7	0.289 2
延胡索乙素含量	0.200 7	0.165 7	0.205 1
去氢紫堇碱含量	0.200 7	0.151 2	0.187 2
十二碳四烯酰胺 A/B 含量	0.133 8	0.161 3	0.133 1
甘遂大戟萜酯 C 含量	0.095 6	0.185 3	0.109 2
浸膏得率	0.068 3	0.180 8	0.076 1

到的客观权重为 ω_2 , ω_j 计算公式为 $\omega_j = \omega_{1j} \omega_{2j} / \sum_{j=1}^m \omega_{1j} \omega_{2j}$, 综合评分 (P_j) 的计算公式为 $P_j = 100 \omega_j y_j / y_{j\max}$, 综合评分总分为各指标综合评分之和。

2.5.2 CCD-RSM 试验结果 选择乙醇体积分数 (X_1)、料液比 (X_2)、回流时间 (X_3) 作为影响因素,将芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 的含量以及浸膏得率作为指标,每个因素设 5 个水平,分别用 $-\alpha$ 、 -1 、 0 、 $+1$ 、 $+\alpha$ 表示, α 为 1.414, 因素水平见表 3, 对设计出的 20 个工艺中 6 个指标进行评分, 综合评分见表 3, 方差分析见表 4, 响应面图见图 3、4。通过 Design-Expert 软件, 得到二次多元回归方程为 $Y = 85.930 + 5.300 X_1 + 17.250 X_2 + 0.066 X_3 + 0.490 X_1 X_2 + 0.270 X_1 X_3 + 0.740 X_2 X_3 - 7.970 X_1^2 - 8.510 X_2^2 - 1.440 X_3^2 - 0.880 X_1 X_2 X_3 - 11.540 X_1^2 X_2 - 0.860 X_1^2 X_3 - 3.900 X_1 X_2^2$, $r=0.990$, $P<0.000 1$, 由 r 和 P 值可知, 该回归方程拟合度较好、试验误差小, 可用于三伏贴提取工艺的预测。

由表 4 可知, 各因素影响程度依次为 X_2 (料液比) $> X_1$ (乙醇体积分数) $> X_3$ (提取时间), X_1 和 X_2 有显著性影响 ($P<0.000 1$)。由此确定, 最优提取工艺为乙醇体积分数 52%, 料液比 1:15, 回流时间 98 min, 预测评分 93.63, 考虑到中试放大实际操作方便, 将提取参数调整为乙醇体积分数 55%, 料液比 1:15, 回流时间 100 min。

2.5.3 最佳提取工艺确定与验证 按照优化的提取工艺, 分别精密称取药材饮片炒白芥子 2 g, 醋延胡索 2 g, 醋甘遂 1 g, 细辛 1 g, 加入 15 倍量 55% 乙醇, 加热回流 100 min, 进行 3 次平行试验, 结果见表 5, 由结果可知该工艺合理可行, 重复性良好, CCD-RSM 预测性较佳。

2.6 SHP 的制备

称取适量的 NP 700 和甘羟铝, 均匀分散于 7 mL 甘油中, 作为 A 相; 另取 5 mL 纯化水, 加入适量

表 3 CCD-RSM 试验设计及结果
Table 3 Design and results of CCD-RSM experiments

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\text{倍}$	X_3/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)					浸膏得率/%	综合评分
				芥子碱硫 氰酸盐	延胡索 乙素	去氢紫 堇碱	十二碳四烯 酰胺 A/B	甘遂大戟 萜酯 C		
1	30 (-1)	5 (-1)	45 (-1)	2.07	1.49	0.61	0.01	0.00	4.96	69.06
2	80 (+1)	5	45	0.96	0.74	0.72	0.29	0.09	6.81	61.25
3	30	15 (+1)	45	2.06	1.49	0.65	0.06	0.01	14.96	78.55
4	80	15	45	0.97	1.46	0.70	0.29	0.14	10.22	71.97
5	30	5	120 (+1)	1.77	1.29	0.66	0.00	0.00	5.62	63.48
6	80	5	120	1.00	0.76	0.75	0.27	0.08	6.18	61.29
7	30	15	120	2.07	1.54	0.72	0.03	0.00	14.79	79.83
8	80	15	120	0.93	1.53	0.72	0.28	0.12	10.02	72.11
9	12.955 2 (-1.414)	10 (0)	82.5 (0)	1.92	1.16	0.51	0.00	0.00	5.91	60.38
10	97.044 8 (+1.414)	10	82.5	0.81	1.32	0.70	0.28	0.10	20.11	73.59
11	55 (0)	1.591 0 (-1.414)	82.5	0.74	0.51	0.57	0.04	0.01	0.00	34.61
12	55	18.409 0 (+1.414)	82.5	1.97	1.79	0.74	0.27	0.09	13.69	93.11
13	55	10	19.432 8 (-1.414)	1.93	1.40	0.70	0.26	0.07	11.76	84.91
14	55	10	145.567 0 (+1.414)	1.93	1.40	0.69	0.26	0.08	11.21	84.12
15	55	10	82.5	2.05	1.36	0.73	0.25	0.09	12.61	87.03
16	55	10	82.5	2.02	1.34	0.72	0.25	0.10	12.42	86.31
17	55	10	82.5	2.02	1.32	0.71	0.25	0.10	11.58	84.75
18	55	10	82.5	1.99	1.33	0.70	0.26	0.10	11.37	84.98
19	55	10	82.5	2.05	1.33	0.72	0.27	0.11	12.25	86.81
20	55	10	82.5	2.07	1.32	0.73	0.27	0.11	11.93	87.28

表 4 二次多元回归方程方差分析结果
Table 4 ANOVA results of quadratic multiple regression equation

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值	来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	3 919.39	13	301.49	161.50	<0.000 1	X_3^2	29.94	1	29.94	16.04	0.007 1
X_1	158.95	1	158.95	85.14	<0.000 1	$X_1X_2X_3$	6.22	1	6.22	3.33	0.117 8
X_2	1 682.44	1	1 682.44	901.23	<0.000 1	$X_1^2X_2$	441.36	1	441.36	236.42	<0.000 1
X_3	0.025	1	0.025	0.013	0.912 0	$X_1^2X_3$	2.44	1	2.44	1.31	0.296 3
X_1X_2	1.96	1	1.96	1.05	0.345 3	$X_1X_2^2$	50.53	1	50.53	27.07	0.002 0
X_1X_3	0.59	1	0.59	0.31	0.595 4	残差	11.20	6	1.87		
X_2X_3	4.37	1	4.37	2.34	0.176 8	失拟项	4.50	1	4.50	3.36	0.126 2
X_1^2	916.17	1	916.17	490.76	<0.000 1	误差	6.70	5	1.34		
X_2^2	1 044.32	1	1 044.32	559.41	<0.000 1	总差	3 930.59	19			

卡波姆 940 充分溶胀, 作为 B 相; 再取 2 mL 纯化水, 加入适量酒石酸完全溶解, 作为 C 相; 将 C 相加入 B 相搅拌均匀, 加入适量三伏贴药材提取液, 作为 D 相; 将 D 相加入 A 相中, 随后加入适量的聚乙二醇 400, 搅拌均匀至适当黏度时, 涂布于无纺布上室温放置 30 min 后, 放入干燥箱中 65 °C 干燥 6 h, 取出放冷, 待基质不黏手时加盖防黏层, 即得, 制备的每份凝胶膏剂约为 22 g。

2.7 SHP 的质量评价指标

以感官指标、初黏力、持黏力以及累积释放率为考察指标综合评价 SHP 的质量。

2.7.1 感官指标评价 感官指标评价包括外观性状、涂展性、渗布性、皮肤追随性、膜残留性^[27-28]。详细评分如表 6 所示。

2.7.2 初黏力与持黏力指标评价

(1) 初黏力: 采用滚球斜坡停止法测定初黏力。

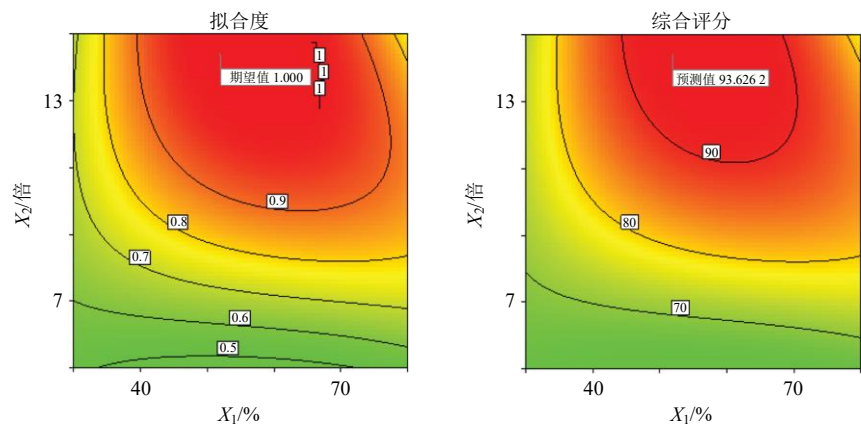


图 3 响应面等高线图
Fig. 3 Response surface contour plot

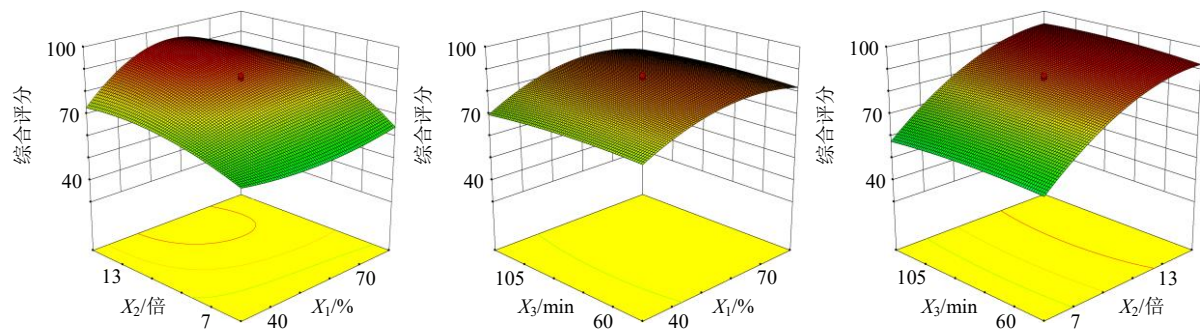


图 4 响应面三维曲线图
Fig. 4 Response surface 3D plot

表 5 提取工艺验证结果

Table 5 Verification results of extraction process

试验号	质量分数/(mg·g ⁻¹)					浸膏得率/ %	综合 评分
	芥子碱硫酸盐	延胡索乙素	去氢紫堇碱	十二碳四烯酰胺 A/B	甘遂大戟萜酯 C		
验证 1	2.21	1.68	0.76	0.25	0.10	14.61	94.33
验证 2	2.19	1.63	0.74	0.25	0.10	14.23	92.67
验证 3	2.17	1.61	0.74	0.24	0.11	14.44	92.53
平均值	2.19	1.64	0.75	0.25	0.10	14.43	93.18
RSD/%	0.91	2.19	1.55	2.34	2.83	1.32	1.08

表 6 感官评价标准

Table 6 Criteria for sensory assessment

评价指标	评分标准	分数范围
外观性状	色泽均匀，膏体表面光洁无气泡，无颗粒感，10 分；膏体表面凹凸不平或有明显结块，1 分；介于两者之间的按膏体外观计分	1~10
涂展性	涂布均匀，顺滑，10 分；黏或干，难涂布，1 分；介于两者之间，按涂布难易计分	1~10
渗布性	无纺布背面无膏体渗出，表面无黏性，10 分；无纺布背面有较多膏体渗出，表面有黏性，1 分；介于两者之间，按渗出难易计分	1~10
皮肤追随性	取一片凝胶膏贴于人手腕处，用大小均匀的力量甩动并弯曲 10 次后不脱落，10 分；7~9 次不脱落，8 分；4~6 次不脱落，6 分；2~3 次不脱落，4 分；1 次不脱落，2 分	1~10
膜残留性	膜残留量<5 mg，10 分；残留量 5~15 mg，8 分；残留量 15~115 mg，6 分；115~205 mg，4 分；残留量 205~400 mg，2 分	1~10

取 SHP，固定于长 30 cm 的斜面上（倾斜角 30°），膏面向上，中间留出 5 cm 膏面。取一定规格的钢球，自斜面顶端自由滚下，平行操作 3 次，3 次试验应均能黏住钢球，若小球黏不住，再取小一号的钢球试验，直至 3 次试验均能黏住小球，记录此时的球号。以黏性面能粘住的最大钢球号对初黏力进行评价^[29-30]。

(2) 持黏力：采用持黏力测试仪进行持黏力的测定。将 SHP 防黏层以平行于板的方向粘贴在紧挨着的试验板和加载板中部，压辊来回滚动压紧，确保粘接处无气泡，垂直悬挂放置，并于底端自由端悬挂砝码，用手托住，放开砝码的同时记录下凝胶膏滑移与试验板完全脱离的时间，重复 3 次。以被测样品向下滑落直到脱落的时间对持黏力进行评价^[29-30]。

2.7.3 累积释放率指标评价 采用动态透析袋法对 SHP 的体外释放率进行测定。精密加入等量的 SHP 2 g 于透析袋（截留相对分子质量 3 500）中，两端扎紧，置于 50 mL 20%乙醇的生理盐水溶液作为释放介质的具塞广口瓶中，于 37 ℃、100 r/min 恒温磁力搅拌器上，分别于 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24、48 h 取 1 mL 释放介质，并补足 1 mL 同温新鲜释放介质，取出的释放液，以 13 000 r/min 离心（离心半径 10 cm）15 min 后，取上清液进样分析，计算各个成分的质量和累积释放率（ Q_n ）。

$$Q_n = (\sum_{i=1}^{n-1} V_e C_i + V_0 C_n) / m_{\text{drug}}$$

V_e 为置换体积， C_i 为第 i 次置换取样时释放液质量浓度， V_0 为释放介质总体积， n 为置换次数， m_{drug} 为所载药物总质量

2.8 单因素实验筛选 SHP 处方

以“2.7.1”和“2.7.2”项下的感官指标、初黏力、持黏力作为考察指标进行单因素实验，考察 NP700、甘羟铝、卡波姆 940、酒石酸、聚乙二醇 400 等辅料和三伏贴提取液用量对制剂成型工艺的影响，每个样本平行 3 份，取平均值。初步确定处方辅料用量范围，考察结果见表 7~12。随着 NP700 用量的增加，膏体的黏度逐渐增加，用量低于 2.3% 时，膏体的硬度不够甚至出现渗布现象，但当其用量为 5.9% 时，膏体会出现少量无法溶解的细小颗粒，故 NP700 用量的合适范围为 2.3%~5.9%。甘羟铝用量过少或过多时膏体黏度均会降低，其用量的合适范围为 0.05%~0.41%。随着卡波姆 940 用量的增加，膏体黏度不断增大，用量低于 0.23% 时，膏体成型性较差，当其用量为 0.59% 时，会出现少量溶解不

表 7 NP700 用量对 SHP 成型工艺的影响

Table 7 Effect of NP700 dosages on SHP molding process

NP700/ %	评分			
	感官评价	初黏力	持黏力	总分
1.4	45.0	10.9	3.0	58.9
2.3	43.0	13.6	3.0	59.6
3.2	40.0	13.6	6.0	59.6
4.1	35.0	13.6	15.0	63.6
5.0	35.0	15.0	9.0	59.0
5.9	39.0	15.0	9.0	63.0

表 8 甘羟铝用量对 SHP 成型工艺的影响

Table 8 Effect of aluminum glycolate dosages on SHP molding process

甘羟铝/ %	评分			
	感官评价	初黏力	持黏力	总分
0.05	40.0	13.1	3.0	56.1
0.14	42.0	13.1	9.0	64.1
0.23	44.0	15.0	15.0	74.0
0.32	42.0	15.0	7.5	64.5
0.41	38.0	15.0	3.0	56.0
0.50	38.0	13.1	3.0	54.1

表 9 卡波姆 940 用量对 SHP 成型工艺的影响

Table 9 Effect of carbomer 940 dosages on SHP molding process

卡波姆 940/%	评分			
	感官评价	初黏力	持黏力	总分
0.14	37.0	9.0	13.2	59.2
0.23	44.0	12.0	7.8	63.8
0.32	42.0	12.0	10.8	64.8
0.41	42.0	15.0	15.0	72.0
0.50	38.0	15.0	15.0	68.0
0.59	36.0	15.0	15.0	66.0

表 10 酒石酸用量对 SHP 成型工艺的影响

Table 10 Effect of tartaric acid dosages on SHP molding process

酒石酸/ %	评分			
	感官评价	初黏力	持黏力	总分
0.05	40.0	15.0	15.0	70.0
0.14	42.0	15.0	15.0	72.0
0.23	41.0	15.0	15.0	71.0
0.32	40.0	15.0	15.0	70.0
0.41	40.0	15.0	15.0	70.0
0.50	40.0	15.0	15.0	70.0

完全的空白凝胶膏，故卡波姆 940 用量的合适范围为 0.23%~0.59%。酒石酸用量的增加，对膏体的外

表 11 聚乙二醇 400 用量对 SHP 成型工艺的影响
Table 11 Effect of polyethylene glycol 400 dosages on SHP molding process

聚乙二醇	评分			
	400/%	感官评价	初黏力	持黏力
4.5	40.0	15.0	11.4	66.4
9.1	42.0	15.0	15.0	72.0
13.6	44.0	15.0	15.0	74.0
18.2	44.0	15.0	11.4	70.4
22.7	40.0	15.0	11.4	66.4
27.2	38.0	15.0	11.4	64.4

表 12 三伏贴提取液用量对 SHP 成型工艺的影响

Table 12 Effect of Sanfutie extract solution dosages on SHP molding process

聚乙二醇	评分			
	400/%	感官评价	初黏力	持黏力
4.5	46.0	15.0	12.0	73.0
9.1	44.0	15.0	15.0	74.0
13.6	44.0	15.0	15.0	74.0
18.2	44.0	15.0	15.0	74.0
22.7	44.0	15.0	15.0	74.0
27.2	42.0	15.0	12.0	69.0

观性状影响不大,用量过少交联速度较慢,用量过多则交联速度过快,故酒石酸用量的合适范围为0.05%~0.41%。聚乙二醇用量低于9.1%时,膏体气泡较多,影响外观性状,当其用量高于18.2%时,膏体黏性降低,故选取13.6%聚乙二醇400作为保湿剂和消泡剂。三伏贴提取液用量超过22.7%时,

膏体的膜残留性较大, 为了达到较高的载药量, 选取 22.7%三伏贴提取液为其最终用量。

2.9 正交试验优化 SHP 处方

根据单因素实验结果,选取 NP700 用量(A)、甘羟铝用量(B)、卡波姆 940 用量(C)、酒石酸用量(D)作为考察因素,按照文献^[27-30]报道和《中国药典》2020 年版四部通则^[31],从感官指标、初黏力、持黏力、5 种成分累积释放率等方面进行综合评分。感官指标(涂展性、外观性状、膜残留性、渗布性、皮肤追随性)占 50%,每一项重要程度相当,各占 10%,每一项满分 10 分进行评分;初黏力和持黏力作为客观可量化指标,重要程度略高于感官指标,各占 15%,满分 15 分进行评分;各活性成分是三伏贴发挥药效的物质基础,其重要性最高,故 5 种成分累积释放率占 20%,满分 20 分进行评分。综上,综合评分=涂展性评分+外观性状评分+膜残留性评分+渗布性评分+皮肤追随性评分+各组初黏力钢球号/检测最大钢球号 $\times 15$ +各组持黏力脱落时间/检测最大时间 $\times 15$ +5 种成分累积释放率/累积释放率最大值 $\times 20$ 。应用 $L_9(3^4)$ 正交试验表进行试验,各组平行实验 3 次,取平均值,因素、水平与结果见表 13,方差分析见表 14。由此可知,各因素影响程度依次为 A(NP700) $>$ D(酒石酸) $>$ B(甘羟铝) $>$ C(卡波姆 940),最优处方为 $A_2B_1C_2D_3$,即 NP700 4.1%,甘羟铝 0.05%,卡波姆 940 0.41%,酒石酸 0.41%。外观性状图及释放曲线如图 5、6 所示。

表 13 正交试验设计与结果

Table 13 Design and results of orthogonal tests[illegible]

表 14 正交试验方差分析

Table 14 ANOVA of orthogonal tests

误差来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	129.005 4	2	9.448 5	无
B	15.108 2	2	1.106 5	无
C (误差)	13.653 5	2	1.000 0	无
D	46.054 4	2	3.373 1	无



图 5 9 组 SHP 外观性状图

Fig. 5 Appearances traits diagrams of nine groups of SHP

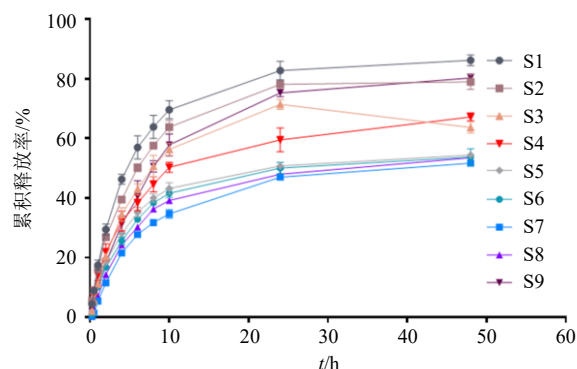


图 6 9 组 SHP 累积释放率曲线图

Fig. 6 Accumulative release rate curves of nine groups of SHP

2.10 验证试验

用优选的基质处方用量制备 3 批 SHP 样品, 测定各评价指标, 结果见表 15。可知, 制得的凝胶膏剂膏体均匀, 无气泡、拉丝、颗粒, 涂展性好, 易涂布, 不透过背衬, 膜残留少, 黏性较好, 可反复粘贴, 说明该制备工艺稳定可行, 质量可靠。

2.11 SHP 体外透皮行为

离体鼠皮的制备。使用 8% Na₂S 溶液脱去小鼠腹部的毛发, 24 h 后将小鼠处死, 剪下皮肤, 小心

表 15 验证试验结果

Table 15 Results of verification test

编号	指标评分								综合评分
	涂展性	外观性状	膜残留	渗布性	皮肤追随性	初黏力	持黏力	累积释放率	
1	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	13.33	8.23	14.40	85.96
2	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	13.33	8.23	14.25	85.81
3	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	13.33	7.26	14.30	84.90
RSD/%									0.67

剔除皮下脂肪和黏连组织, 用生理盐水反复冲洗干净, 剪成适当的大小, 置生理盐水中于 4 ℃ 保存, 备用。采用立式 Franz 扩散试验法进行 SHP 体外透皮行为研究。Franz 扩散池的有效扩散面积为 1.77 cm², 接收池容积为 12 mL。将 Franz 扩散池放入透皮扩散仪中, 使用 20% 乙醇生理盐水溶液作为接收液。用夹子将鼠皮在给药池与接收池之间固定好, 在接收池中加入 12 mL 的接收液, 置于 32 ℃、320 r/min 恒温水浴的透皮扩散仪中, 透析膜和接收液之间不要留有气泡。生物样品检测方法学通过计算基质存在下的峰面积 (由空白基质提取后加入分析物测得), 与不含基质的相应峰面积 (分析物的纯溶液) 比值结果显示, 5 个成分在透皮接收液中的基质效应分别为芥子碱硫氰酸盐 (92.68 ± 2.73) %、

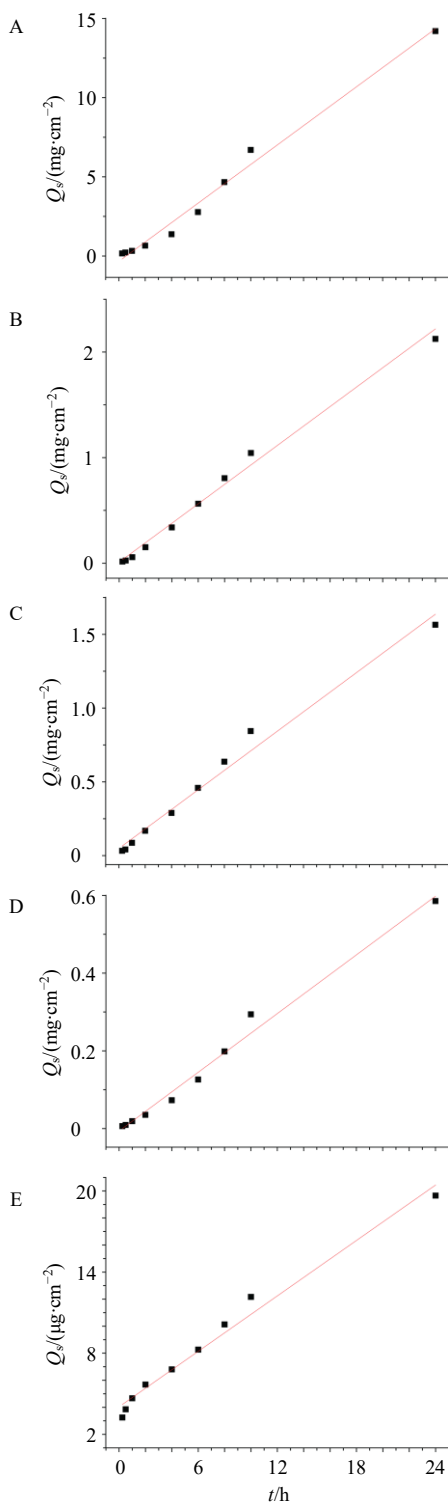
延胡索乙素 (95.43 ± 6.72) %、去氢紫堇碱 (96.65 ± 10.45) %、十二碳四烯酰胺 A/B (97.34 ± 5.28) % 和甘遂大戟萜酯 C (95.86 ± 6.62) %, 均符合规定, 其余方法学检测内容同 “2.4” 项。

精密称取 5 g SHP 置于鼠皮上方给药池内, 分别于 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24 h 在接收池中精密吸取 1 mL 接收液, 同时补充等体积同温新鲜接收液, 平行制备 3 份, 将吸取的接收液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过后进样测定, 计算 5 种成分的皮肤累积透过量 (Q_s , μg/cm²), 计算公式如下。

$$Q_s = (\sum_{i=1}^{n-1} V_{取} C_{n-1} + V_{总} C_n) / A$$

$V_{总}$ 为接收池的体积, C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度, C_{n-1} 为第 $n-1$ 个取样点测得的药物质量浓度, $V_{取}$ 为单次取样体积, A 为有效扩散面积

将 Q_s 对时间 t 进行回归, 作出 5 种指标成分的经皮渗透曲线 (图 7)。然后将数据分别进行零级、



A-芥子碱硫氰酸盐; B-延胡索乙素; C-去氢紫堇碱; D-十二碳四烯酰胺 A/B; E-甘遂大戟萜酯 C。

A-sinapine thiocyanate; B-tetrahydropalmatine; C-dehydrocavidine; D-N-isobutyl-2E,4E,8Z,10Z/dodecatetraenamide; E-kansuiphorin C.

图 7 SHP 中 5 个成分的 Q_s - t 曲线

Fig. 7 Q_s - t curves of five components of SHP

一级、Higuchi、Hixson-Crowell、Ritger-Peppas 方程拟合, 发现这 5 种成分的 Q_s - t 曲线更接近为直线, 拟合方程的 r 值均大于 0.990, 体外透皮行为均更符合零级动力学模型 (表 16), 表明药物 0~24 h 内从制剂中持续匀速释放。从拟合的直线斜率得出 SHP 中 5 种指标成分芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B 和甘遂大戟萜酯 C 的体外透皮速率分别为 612.076、92.037、66.160、25.167、0.683 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ 。

表 16 SHP 中 5 种成分体外透皮率-时间模型拟合方程

Table 16 *In vitro* transdermal rate-time model fitting equations for five ingredients of SHP

成分	体外透皮方程	r
芥子碱硫氰酸盐	$Q_n = 612.076 t - 340.448$	0.994
延胡索乙素	$Q_n = 92.037 t + 10.205$	0.992
去氢紫堇碱	$Q_n = 66.160 t + 48.478$	0.992
十二碳四烯酰胺 A/B	$Q_n = 25.167 t - 6.119$	0.994
甘遂大戟萜酯 C	$Q_n = 0.683 t + 4.042$	0.992

3 讨论

传统三伏贴为药粉混合姜汁制成, 使用较为不便且污染衣物。凝胶膏剂作为新型透皮给药系统, 克服了传统膏药 (如巴布膏剂、橡胶膏剂等) 透气性差、保湿性差和气味刺鼻的缺点^[32]。目前国外文献研究主要有以下 2 个方面: 一是开发新型高分子材料, 用于制备温度敏感型及温度-pH 双敏感型水凝胶, 以实现药物释放行为的精准调控; 二是将药物预先包裹于纳米材料中, 再进一步制备成水凝胶, 从而提高药物的透皮速率, 实现靶向递送或达到缓释、控释的效果^[33-34]。而国内文献主要集中于将传统古方或临床经验方与现代凝胶技术结合。例如, 薛云凤等^[35]将治疗痛经的临床常用方痛舒方制备为具有骨架型缓释特性的痛舒凝胶膏剂; 王贤儿等^[36]将出自《外科正宗》中的如意金黄散制备为天芷金黄凝胶膏剂。本研究以临床问题为导向, 将三伏贴方中药材提取物与适宜的亲水性基质混匀后, 涂布于背衬材料上制成凝胶膏剂, 虽未引入新型高分子材料或纳米技术, 但制备工艺简单、稳定可控、使用方便, 能更好地服务于患者。此外, 由于凝胶基质亲水, 膏层含有一定量水分, 贴用后皮肤角质层易软化, 水合作用增加, 有利于药物的透皮吸收, 可能使疗效更为显著。

本实验以芥子碱硫氰酸盐、延胡索乙素、去氢紫堇碱、十二碳四烯酰胺 A/B、甘遂大戟萜酯 C 的

含量以及浸膏得率的综合评分为考察指标,使用 CCD-RSM 确定三伏贴最佳提取工艺。结合外观性状、涂展性、渗布性、皮肤追随性、膜残留性、初黏力、持黏力,本凝胶膏剂选用 NP700 作为骨架材料,卡波姆 940 作为增黏剂,甘羟铝作为交联剂,酒石酸作为交联调节剂,甘油作为保湿剂,聚乙二醇 400 作为消泡剂。通过单因素实验研究发现,NP700、甘羟铝、卡波姆 940 和酒石酸的用量对制剂处方具有显著影响,其他因素具有较小影响;随着 NP700 用量的增加,膏体的黏度和硬度逐渐增加;甘羟铝用量过少时,膏体黏度不够,用量过多时膏体黏度反而降低;卡波姆 940 用量的增加,膏体黏度不断增大,用量低于 0.05 g 时膏体成型性较差;酒石酸用量越大,膏体交联速度越快;与此同时,实验发现膏体在交联过程中会产生大量气泡,故增加聚乙二醇 400 作为消泡剂。本实验首先通过单因素考察各辅料用量对凝胶膏剂成型性能的影响,选取合适的辅料用量范围,在此基础上,采用正交试验对成型工艺进行优化,对凝胶膏剂评价关键指标及其交互作用进行综合评价,并最终确定最佳处方。

体外透皮实验表明,制备的 SHP 具有较好释药性能,5 种指标成分在 24 h 内透皮曲线 Q_s-t 线性良好,均以恒定速率透过皮肤,符合零级动力学模型,属于皮控型给药系统,可以连续释放药物,药物的透皮行为是药物通过皮肤角质层、表皮和真皮层进入体循环的过程,其机制和速率受化合物特性(如相对分子质量、 $\lg P$)、制剂设计(促渗剂、纳米载体)及皮肤状态(水合度、疾病)影响^[37]。皮肤表皮外层以脂质为主^[38],低相对分子质量、中等亲脂性和低熔点的化合物更易透皮^[39]。5 种指标中芥子碱硫氰酸盐透皮速率最快,甘遂大戟萜酯 C 透皮速率最慢,可能与芥子碱硫氰酸盐较小的相对分子质量(368.4)和低熔点(mp 为 138 °C),而甘遂大戟萜酯 C 相对分子质量(478.6)较大且脂溶性较强($\lg P=6.22$)有关。有文献表明三伏贴君药白芥子中的指标性成分芥子碱硫氰酸盐,会改变表皮朗格汉斯细胞的形态,降低皮肤细胞密度,使角质层更加疏松^[40],从而使得方中的化合物更易透过皮肤。

有研究表明,三伏贴的治疗机制还与穴位特异性刺激、取穴方法差异和药物皮肤滞留相关^[41],如君药炒白芥子的有效成分芥子碱硫氰酸盐在穴位区域的皮肤滞留量高于非穴位区域^[42],方中炒白芥

子可促进醋延胡索中延胡索乙素的透皮累积释放量,在穴位区域的释放量显著高于非穴位区域^[43]。以上研究可提示,SHF 对于穴位的刺激以及有效成分在局部皮肤滞留,可以作为后续研究方向。

本研究有助扩大三伏贴剂型的应用范围,同时为该制剂后续的药效学评价提供了数据支撑,从而为其临床推广应用奠定了坚实的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 叶家盛. 不同取穴三伏贴治疗支气管哮喘的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(9): 1049-1052.
- [2] 王红歌, 孙雪义, 张天航, 等. 三伏贴治疗小儿过敏性鼻炎临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(14): 138-141.
- [3] 徐燕玲. 穴位敷贴防治慢性支气管炎临床研究进展[J]. 现代中医药, 2023, 43(1): 14-18.
- [4] 赵兴奎, 尹楠, 高花荣. 三伏贴治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1714-1716.
- [5] 陈怡. 三伏贴对脾胃虚寒型胃痛治疗影响的临床观察[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [6] Mims J W. Asthma: Definitions and pathophysiology [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015, 5(Suppl 1): S2-S6.
- [7] Zhou F, Liang N, Maier M, *et al.* Sanfu acupoint herbal patching for stable asthma: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2017, 30: 40-53.
- [8] Papi A, Chipps B E, Beasley R, *et al.* Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(22): 2071-2083.
- [9] Zhu L B, Zhang W, Wong V, *et al.* Randomized trial of acupoints herbal patching in Sanfu Days for asthma in clinical remission stage [J]. *Clin Transl Med*, 2016, 5(1): 5.
- [10] 刘雨薇, 姜海波, 吕颖, 等. 三伏贴临床应用及新剂型研究进展[J]. 中南药学, 2023, 21(4): 993-999.
- [11] 范晓良, 张纯, 傅跃青, 等. 贴敷方药白芥子散的研究进展[J]. 中国中医药科技, 2022, 29(6): 1138-1141.
- [12] Dang R, Guan H D, Wang C H. *Sinapis Semen*: A review on phytochemistry, pharmacology, toxicity, analytical methods and pharmacokinetics [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1113583.
- [13] 卢凯慧, 关海星, 朱庆均. 芥子碱在肿瘤、心血管系统疾病及呼吸系统疾病治疗中的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(17): 113-115.
- [14] Tian B, Tian M, Huang S M. Advances in phytochemical and modern pharmacological research of *Rhizoma Corydalis* [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 265-275.

- [15] 王洋, 魏永孝, 谷雨薇, 等. 基于指纹图谱和多指标成分定量结合化学计量法延胡索不同产地质量评价 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6730-6737.
- [16] Liu H Z, Wang C H. The genus *Asarum*: A review on phytochemistry, ethnopharmacology, toxicology and pharmacokinetics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114642.
- [17] Liu H Z, Li S L, Huan X H, et al. The antinociceptive and anti-inflammatory potential and pharmacokinetic study of significant alkaloids ingredients from *Asarum* Linn. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115569.
- [18] Shen J, Kai J, Tang Y P, et al. The chemical and biological properties of *Euphorbia kansui* [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(2): 253-273.
- [19] 宋立华, 刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 133-136.
- [20] 吕静, 刘娟娟, 江阳, 等. 三伏贴引发接触性皮炎 3 例 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(2): 131-133.
- [21] 李文静, 赵锦涛, 宫凯敏, 等. “三伏贴”凝胶膏剂的制备 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(19): 47-51.
- [22] 周欣, 康希, 唐丽婧, 等. D-最优混料设计制备川芎油微囊止痛凝胶膏剂及其药效学初步考察 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5455-5461.
- [23] 李素丽, 曹岚岚, 周泉, 等. 鹿红方颗粒提取工艺的优化 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3619-3622.
- [24] 陈端, 曹阳, 夏辉, 等. 基于熵权法和 G1 法的大坝监测指标权重融合 [J]. 水电能源科学, 2012, 30(6): 92-94.
- [25] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
- [26] 迟国泰, 祝志川, 张玉玲. 基于熵权-G1 法的科技评价模型及实证研究 [J]. 科学学研究, 2008, 26(6): 1210-1220.
- [27] 陈求芳, 郭丽冰, 蔡东鹏, 等. 多枝雾水葛凝胶膏剂制备工艺优化和总黄酮测定 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 180-184.
- [28] 王林艳, 方栋, 缪莉, 等. 消瘀散凝胶膏剂制备工艺优化 [J]. 中成药, 2024, 46(11): 3763-3767.
- [29] 勾怡娜, 张宁, 陈贤金, 等. 葛根素凝胶膏剂的制备工艺 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 288-293.
- [30] 曹思玮, 叶浩婷, 林秋晓, 等. 星点设计-效应面法优化丁芪止痛凝胶膏剂基质处方研究 [J]. 中药材, 2022, 45(9): 2206-2209.
- [31] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 22-23.
- [32] 韩霜, 冯松浩, 马旭伟, 等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
- [33] Chen Y R, Fan Z T, Xu W Y, et al. An injectable nanocomposite hydrogel with deep penetration ability for enhanced photothermal and chemotherapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 685: 268-279.
- [34] Malek S, Jaafari M R, Mahmoudi A, et al. Smart release injectable hydrogel co-loaded with liposomal combretastatin A4 and doxorubicin nanogel for local combinational drug delivery: A preclinical study [J]. *Int J Pharm*, 2025, 671: 125213.
- [35] 薛云凤, 王佳婧, 杨雪, 等. 痛舒凝胶膏剂的制备及体外透皮研究 [J]. 西北药学杂志, 2024, 39(2): 127-134.
- [36] 王贤儿, 谭娥玉, 张玉娥, 等. 天芷金黄凝胶膏剂制备工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3125-3128.
- [37] Sacha M, Faucon L, Hamon E, et al. *Ex vivo* transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 785-790.
- [38] Knox S, O'Boyle N M. Skin lipids in health and disease: A review [J]. *Chem Phys Lipids*, 2021, 236: 105055.
- [39] Phatale V, Vaiphei K K, Jha S, et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 361-380.
- [40] Guo X C, Lu H Y, Lin Y Y, et al. Skin penetration of topically applied white mustard extract and its effects on epidermal Langerhans cells and cytokines [J]. *Int J Pharm*, 2013, 457(1): 136-142.
- [41] 赖蓉蓉, 翟苑好, 林媛媛, 等. 基于皮肤 TRP 通道探讨三伏贴穴位经皮给药渗透机制的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 1035-1042.
- [42] 刘霞, 郭秀彩, 林媛媛, 等. 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 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1111-1116.
- [43] 高远, 李冀, 周梦丹, 等. “冬病夏治”方中白芥子促进延胡索乙素经穴、非经穴部位皮肤渗透性比较研究 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 31-35.

[责任编辑 郑礼胜]