

虎力散凝胶贴膏的成型工艺优化及药效学考察

梅佳华^{1,2,3}, 查学志¹, 张海亮¹, 张 权¹, 张占尧¹, 王勇森¹, 李一婵¹, 马云淑^{1,2,3*}

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

2. 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500

3. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南 昆明 650500

摘要: 目的 优化虎力散凝胶贴膏 (Hulisan gel plaster, HLS-GP) 成型工艺, 并进行初步药效学考察。方法 以初黏力、持黏力、黏着力和感官评分为指标, 正交试验优化 HLS-GP 成型工艺; 以党参炔苷、三七皂苷 R₁ (notoginsenoside R₁, NR₁)、8-去乙酰滇乌碱 (8-deacetyl yunaconitine, 8D-YNA)、滇乌碱和人参皂苷 R_{g1} (ginsenoside R_{g1}, GR_{g1}) 为指标, 考察 HLS-GP 体外释药性及经皮渗透性, 并从氮酮、丙二醇和薄荷脑中筛选最佳促渗剂; 通过耳肿胀和醋酸扭体模型, 初步探讨 HLS-GP 的抗炎镇痛作用。结果 HLS-GP 的最佳处方为 NP700 11 g, 甘羟铝 0.8 g, 高岭土 1.5 g, 甘油 40 g, 酒石酸 0.8 g, PVPK90 6 g, 水 20 g, 验证实验结果符合要求。建立的党参炔苷、NR₁、8D-YNA、滇乌碱和 GR_{g1} 定量测定方法适用性好; 5 种成分 24 h 的累积释放率分别为 (65.93±0.10)%、(77.42±0.13)%、(80.08±0.87)%、(69.86±0.17)%、(21.90±0.68)%, 释放行为均符合一级动力学方程; 筛选得到的最佳促渗剂为 5%丙二醇, 5 种成分 24 h 的累积渗透量分别为 (136.16±0.07)、(319.50±0.05)、(16.92±0.05)、(10.27±0.06)、(166.69±0.08) μg/cm²; 抗炎镇痛结果表明, 与对照组相比, 模型组小鼠耳肿胀明显、潜伏期短、扭体次数多, 而 HLS-GP 能够显著抑制小鼠耳肿胀、延长潜伏期, 并减少扭体次数 ($P<0.05$ 、 0.01); 同时, HLS-GP 能够显著降低小鼠血清中炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的水平 ($P<0.05$ 、 0.01)。结论 制得具有良好体外释药性和经皮渗透性的 HLS-GP, 且具有良好的抗炎镇痛作用, 为虎力散经皮给药制剂的开发奠定基础。

关键词: 虎力散; 凝胶贴膏; 体外评价; 促渗剂; 抗炎镇痛; 党参炔苷; 三七皂苷 R₁; 8-去乙酰滇乌碱; 滇乌碱; 人参皂苷 R_{g1}

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)16-5782-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.008

Optimization of forming process and pharmacodynamic investigation of Hulisan gel plaster

MEI Jiahua^{1,2,3}, ZHA Xuezhil¹, ZHANG Hailiang¹, ZHANG Quan¹, ZHANG Zhanyao¹, WANG Yongseng¹, LI Yichan¹, MA Yunshu^{1,2,3}

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi medicines, Kunming 650500, China

3. The Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To optimise the forming process of Hulisan gel plaster (HLS-GP, 虎力散凝胶贴膏) and conduct preliminary pharmacodynamic investigation. **Methods** Orthogonal test was used to optimise the forming process of HLS-GP with initial tack, holding power, adhesion and sensory score as indicators. Lobetyolin, notoginsenoside R₁ (NR₁), 8-deacetyl-yunaconitine (8D-YNA),

收稿日期: 2025-02-25

基金项目: 云南省科技厅社会发展专项—重点研发计划项目 (202303AC100025); 国家中医药管理局“十二五”重点学科—傣药学; 国家自然科学基金资助项目 (82174065); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024Y379); 云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放基金资助项目 (YPKLG2024-016); 云南省傣医药与彝医药重点实验室资助项目 (2024SS24074)

作者简介: 梅佳华, 博士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: Highwaydo@163.com

*通信作者: 马云淑, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: yunshuma2@126.com

yunaconitine and ginsenoside Rg₁ (GRg₁) were used as indicators to investigate the *in vitro* release and transdermal permeability of HLS-GP and to screen for the optimal osmotic enhancer from azone, propylene glycol and menthol. A preliminary investigation of the anti-inflammatory and analgesic effects of HLS-GP through ear swelling and acetic acid writhing modelling. **Results** The optimum formulation of HLS-GP was 11 g NP700, 0.8 g aluminium glycinate, 1.5 g kaolin, 40 g glycerol, 0.8 g tartaric acid, 6 g PVP K90 and 20 g water, which confirmed that the results of the experiment met the requirements. The established methods for the determination of 8D-YNA, yunaconitine, lobetyolin, NR₁ and GRg₁ contents were applicable. And the 24 h cumulative release rates were (65.93 ± 0.10)%, (77.42 ± 0.13)%, (80.08 ± 0.87)%, (69.86 ± 0.17)% and (21.90 ± 0.68)%, respectively, and the release behaviour followed the first-order kinetic equation. The optimal osmotic enhancer obtained from the screening was 5% propylene glycol, and the cumulative osmolality of the five components at 24 h were (136.16 ± 0.07), (319.50 ± 0.05), (16.92 ± 0.05), (10.27 ± 0.06) and (166.69 ± 0.08) μg/cm², respectively. The anti-inflammatory and analgesic results showed that, compared with the control group, mice in the model group had obvious ear swelling, short latency, and a high number of writhing, whereas HLS-GP was able to significantly inhibit ear swelling, prolong latency, and reduce the number of writhing in the mice ($P < 0.05$). At the same time, HLS-GP was able to significantly reduce the serum levels of the inflammatory factors interleukin-6 (IL-6), IL-1β and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in the mice with ear swelling and significantly reduce the serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), IL-1β and prostaglandin E₂ (PGE₂) in the acetate writhing mice ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** HLS-GP with good *in vitro* drug release and transdermal permeability and good anti-inflammatory and analgesic effects were obtained, which can lay the foundation for the development of transdermal drug delivery formulations of Hulisian.

Key words: Hulisian; gel plaster; *in vitro* evaluation; permeation enhancer; anti-inflammatory and analgesic; lobetyolin; notoginsenoside R₁; 8-deacetyl-yunaconitine; yunaconitine; ginsenoside Rg₁

虎力散 (Hulisian, HLS) 是彝族秘方, 收载于《卫生部药品标准中药成方制剂 (第十册)》, 由制草乌、三七、白云参和断节参组成, 用于筋骨疼痛、风湿麻木、跌打损伤和创伤流血^[1-3]。临床报道, HLS 内服、外用或内外合用于膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 疗效显著^[4-6], 且 2023 年《膝骨关节炎中西医结合诊疗专家共识》中把 HLS 作为推荐中成药, 内服或外敷^[7], 但是目前临床外用只能临时调敷, 且临时调敷存在使用不方便等问题, 导致患者用药依从性差, 同时, 由于 HLS 临床疗效显著, 具有良好市场前景, 因此, 将 HLS 开发成外用制剂是亟待解决的问题。

中药凝胶贴膏是将中药或中药复方经过合理的提取得到有效部位或浸膏, 与适宜的辅料制成的外用制剂。与其他外用制剂相比, 具有载药量大、生物利用度高等优点^[8-9]。中药凝胶贴膏用于 KOA 的治疗能够发挥局部和全身作用, 显示双重作用^[10]。课题组前期检测 HLS 的入血成分并进行网络药理学研究, 获得 HLS 治疗 KOA 的核心成分, 包括三七皂苷 R₁ (notoginsenoside R₁, NR₁)、党参炔苷、8-去乙酰滇乌碱 (8-deacetyl yunaconitine, 8D-YNA)、人参皂苷 Rg₁ (ginsenoside Rg₁, GRg₁)、人参皂苷 Rb₁ (ginsenoside Rb₁, GRb₁) 和滇乌碱, 同时采用层次分析法-熵权法及化学计量学对 HLS 提取工艺进行优化, 获得最佳提取工艺。

基于此, 本研究基于“内病外治”的理念, 将 HLS 剂型改造成 HLS-GP, 并进行体外释药性和经皮渗透性考察, 同时从不同浓度氮酮、丙二醇和薄荷脑中筛选最佳促渗剂, 进一步采用耳肿胀和醋酸扭体模型, 考察 HLS-GP 的初步抗炎镇痛作用, 以期作为 HLS 外用制剂的开发奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DHAUS@型十万分之一分析天平, 奥豪斯仪器 (上海) 有限公司; Agilent 1290 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; DF-101S 型磁力搅拌器, 巩义市予华仪器有限责任公司; SK2510HP 型超声仪, 上海科导超声仪器有限公司; DT580 型凝胶贴膏涂布机, 常州德杜仪器公司; DHG-9023A 型干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; NLT-30S 型黏着力测试仪, 浙江兰光精密机电有限公司; CZY-G 型初粘性测试仪、CZY-2S 型持粘性测试仪, 济南三泉中石实验仪器有限公司; HH-6 型水浴锅, 上海力辰邦西仪器科技有限公司; PW-960 型自动洗板机, 深圳市汇松电子商务有限公司; Spectra MAX Plus 型酶标仪, 美谷分子仪器 (上海) 有限公司。

1.2 试剂与药品

制草乌 (批号 202311)、三七 (批号 202312)、白云参 (批号 202311)、断节参 (批号 202311) 由云南云河药业股份有限公司提供, 经云南中医药大

学张洁教授鉴定,制黄草乌是毛茛科乌头属植物黄草乌 *Aconitum vilomriniannum* Kom.的干燥块根的炮制加工品,三七为五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎,白云参为桔梗科金钱豹属植物大花金钱豹 *Campanumoea javanica* Bl.的干燥根,断节参是萝藦科鹅绒藤属植物昆明杯藤 *Cynanchum wallichii* Wight 的根。

对照品滇乌碱、8D-YNA,批号 DST220425-058、DST230131-369,质量分数分别为 98.89%、98.46%,成都乐美天医药科技有限公司;对照品 NR₁、GR_{g1},批号分别为 110745-202322、110703-202235,质量分数均>98%,中国食品药品检定研究院;对照品党参炔苷,批号 040019-202301,质量分数 99.19%,江西森岚科技有限公司。甘油,批号 20240132,浙江遂昌惠康药业有限公司;高岭土,批号 TF99230302,湖南九典宏阳制药有限公司;酒石酸,批号 20230401,成都华邑药用辅料制造有限责任公司;NP 700,批号 401302,日本东亚合成株式会社;PVP K90,批号 GF230421019,博爱新开源制药有限公司;甘羟铝,批号 C16494119,上海麦克林生化科技股份有限公司;双氯芬酸钠凝胶,批号 35-230807,先声药业集团有限公司。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)试剂盒、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 试剂盒、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 试剂盒、IL-6 试剂盒、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 试剂盒,批号分别为 C-37974、ZC-37988、ZC-39024、ZC-37988、ZC-39024,上海茁彩生物科技有限公司。乙腈、甲醇、磷酸、三乙胺,色谱级,美国 Thermo Scientific 公司。

1.3 实验动物

昆明种小鼠,体质量(20 \pm 2)g;SD大鼠,体质量(200 \pm 20)g,雄性,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2024-0001,实验室温度20~25 $^{\circ}$ C,实验期间动物自由饮水摄食。动物实验经云南中医药大学动物伦理委员会批准,动物实验伦理批准号 R-062024043。

2 方法与结果

2.1 HLS 提取物的制备

称取制草乌 70 g、三七 10 g、白云参 15 g、断节参 5 g 粗粉,加 10 倍量 60%乙醇回流提取 2 h,滤过,滤渣加 10 倍量 60%乙醇回流提取 2 h,滤过,

合并 2 次滤液,减压回收乙醇,浓缩至 2 g/mL,得到 HLS 提取物。

2.2 HLS-GP 的制备

将酒石酸溶解于水中,再加 PVP K90,放置过夜,使 PVP K90 充分溶胀作为 A 相,将甘羟铝、NP700、高岭土加入甘油中,搅拌均匀;将浸膏加入 A 相中搅拌均匀,将 A 相加入 B 相中,搅拌均匀,涂布,于 40 $^{\circ}$ C 烘箱中干燥 30 min,取出后,盖上防黏层,即得 HLS-GP^[11-12]。

2.3 8D-YNA 和滇乌碱体外分析方法的建立

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Infinity Lab Poroshell HPH-C₁₈ (150 mm \times 2.1 mm, 2.7 μ m) 柱;流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~5 min, 85%~74%乙腈;5~7 min, 74%~65%乙腈;7~10 min, 65%乙腈;检测波长 260 nm;体积流量 0.6 mL/min;柱温 35 $^{\circ}$ C;进样 5 μ L。

2.3.2 对照品溶液的制备 分别精密称取 8D-YNA、滇乌碱对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 1.12、1.22 mg/mL 的母液,分别精密吸取上述母液各 2.0 mL,置于同一 10 mL 量瓶中,用甲醇稀释定容至刻度,即得对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 称取 HLS-GP 适量,置于圆底烧瓶中,加入 30 mL 甲醇精密称定质量,加热回流提取 30 min,冷却至室温,精密称定质量并用甲醇补足,摇匀,取上清液,即得供试品溶液。

2.3.4 阴性样品溶液的制备 制备缺制黄草乌的浸膏及凝胶贴膏,并按照“2.3.3”项下方法制备阴性样品溶液。

2.3.5 专属性考察 分别将对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液进样分析,结果见图 1。可以看出,8D-YNA、滇乌碱与其他组分色谱峰均达到基线分离,阴性样品溶液无干扰。

2.3.6 线性关系考察 精密称取 8D-YNA、滇乌碱对照品适量,分别配制成系列对照品溶液,并进样分析,得到回归方程分别为 8D-YNA $Y=13.433 X+0.299 8$, $R^2=0.999 8$,线性范围 0.23~16.80 μ g/mL;滇乌碱 $Y=15.692 X-1.055 5$, $R^2=1.000 0$,线性范围 0.29~15.90 μ g/mL。

2.3.7 精密度考察 精密量取质量浓度分别为 16.80、15.90 μ g/mL 的 8D-YNA、滇乌碱对照品溶液,连续进样 6 次,测得 8D-YNA、滇乌碱峰面积的 RSD 分别为 0.37%、0.80%,结果表明该仪器精密度良好。

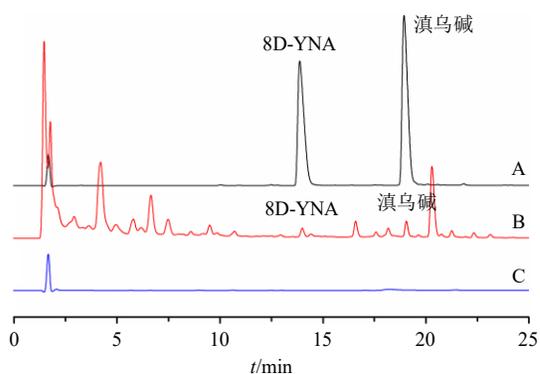


图1 8D-YNA和滇乌碱混合对照品溶液(A)、HLS-GP供试品溶液(B)和缺制草乌阴性样品溶液(C)的UPLC图
Fig. 1 UPLC of 8D-YNA and yunaconitine mixed reference substance solution (A), HLS-GP test solution (B) and negative sample without *Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta* solution (C)

2.3.8 稳定性考察 吸取 HLS-GP 供试品溶液，分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样分析，测得 8D-YNA、滇乌碱峰面积的 RSD 分别为 0.79%、0.98%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.9 重复性考察 精密称取 HLS-GP 适量 6 份，按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液并进样分析，测得 8D-YNA、滇乌碱质量分数的 RSD 为 0.39%、0.87%，结果表明该方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率考察 精密量取已测知 8D-YNA、滇乌碱含量的 HLS-GP 共 6 份，每份 1.0 g，分别精密加入与样品中成分含量相同的混合对照品溶液适量，按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液并进样分析，测得 8D-YNA、滇乌碱的平均加样回收率分别为 102.60%、99.31%，RSD 分别为 0.42%、0.62%，结果表明该方法准确度良好。

2.4 党参炔苷、NR₁、GR_{g1} 体外分析方法的建立

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Infinity Lab Poroshell HPH-C₁₈ (150 mm×2.1 mm, 2.7 μm) 柱；流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液，梯度洗脱：0~6 min, 88%~84%乙腈；6~18 min, 84%~62%乙腈；18~20 min, 62%~41%乙腈；检测波长 203 nm；体积流量 0.3 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。

2.4.2 对照品溶液的制备 分别精密称取党参炔苷、NR₁、GR_{g1} 对照品适量，加甲醇制成质量浓度分别为 1.56、1.88、0.81 mg/mL 的储备液，分别精密吸取储备液 2.0 mL，置于同一 10 mL 量瓶中，甲醇稀释定容至刻度，即得对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 同“2.3.3”项下方法制备供试品溶液。

2.4.4 阴性样品溶液的制备 分别制备缺三七和白云参的浸膏及凝胶贴膏，并按照“2.3.3”项下方法制备三七阴性样品溶液和白云参阴性样品溶液。

2.4.5 专属性考察 分别将对对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液进样分析，结果见图 2。可以看出 3 种成分与其他组分色谱峰均达到基线分离，阴性样品溶液无干扰。

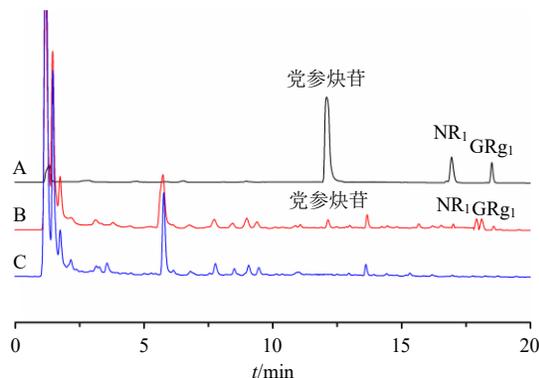


图2 党参炔苷、NR₁和GR_{g1}混合对照品溶液(A)、HLS-GP供试品溶液(B)以及缺三七和白云参阴性样品溶液(C)的UPLC图
Fig. 2 UPLC of lobetyolin, NR₁, and GR_{g1} mixed reference substance solution (A), HLS-GP test solution (B), and negative sample without *Notoginseng Radix et Rhizoma* and *Campanumoeae Javanicae Radix et Rhizoma* solution (C)

2.4.6 线性关系考察 将混合对照品配制成系列对照品溶液并进样分析，得到回归方程分别为党参炔苷 $Y=11.104X+85.188$, $R^2=0.9990$, 线性范围 0.438~319.900 μg/mL; NR₁ $Y=6.626X-22.077$, $R^2=0.9996$, 线性范围 0.516~376.000 μg/mL; GR_{g1} $Y=12.865X-13.389$, $R^2=0.9997$, 线性范围 0.222~161.569 μg/mL。

2.4.7 精密度考察 精密量取混合对照品溶液，连续进样 6 次，测得党参炔苷、NR₁、GR_{g1} 峰面积的 RSD 为 2.32%、1.17%、2.54%，结果表明该方法精密度良好。

2.4.8 稳定性考察 取 HLS-GP 供试品溶液，分别在制备后 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样分析，测得党参炔苷、NR₁、GR_{g1} 峰面积的 RSD 为 0.48%、3.38%、1.41%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.9 重复性考察 精密称取 HLS-GP 适量 6 份，按照“2.4.3”项下方法制备供试品溶液并进样分析，

测得党参炔苷、NR₁、GRg₁ 质量分数的 RSD 分别为 0.15%、0.60%、0.84%，结果表明该方法重复性良好。

2.4.10 加样回收率考察 精密量取已测知党参炔苷、NR₁、GRg₁ 含量的 HLS-GP 6 份，每份 1.0 g，分别精密加入与样品中含量相同的混合对照品溶液适量，按照“2.4.3”项下方法制备供试品溶液并进样分析，测得党参炔苷、NR₁、GRg₁ 的加样回收率分别为 97.35%、100.28%、100.06%，RSD 分别为 1.26%、1.75%、1.46%，结果表明该方法准确度良好。

2.5 HLS-GP 体外评价方法的建立

查阅文献报道^[11-13]，选择初黏力、持黏力、黏着力和感官评分为指标，总分 100 分。

2.5.1 初黏力的测定 按照《中国药典》2020 年版第四部 0952 黏附力测定法第一法进行测定，采用滚球斜坡停止法。将倾斜板和钢球擦净，倾斜板调至 30°，用双面胶带将凝胶贴膏固定在倾斜板规定位

置，钢球从水平线上位置沿斜面自由落下^[11]。根据能够黏住的最大钢球球号评价其初黏力的大小。

$$\text{得分} = (\text{测得值}/\text{最大值}) \times 20$$

2.5.2 持黏力的测定 按照《中国药典》2020 年版第四部 0952 黏附力测定法第二法进行测定。将试验板和加载板擦净，将凝胶贴膏黏贴在试验板和加载板中部，用压辊来回滚压 3 次，室温放置 20 min，固定于试验架，挂质量为 200 g 的砝码，记录掉落的时间^[11]，计算得分。

2.5.3 黏着力的测定 按照《中国药典》2020 年版第四部 0952 黏附力测定法第四法进行测定。将试样黏性面向上、平整地贴合在底板凸起处，固定底板和压板，使矩形条上的样品黏性面均匀绷紧，进行试验，测定黏着力，记录数据，计算得分。

2.5.4 感官指标 以透布程度、均匀性、皮肤追随性、涂展性、反复粘贴性及膜残留的多指标综合评分为指标。评分标准见表 1。

表 1 感官指标评分标准^[11]

Table 1 Scoring criteria for sensory indicators

指标	分值	评分标准
透布程度	0~8	根据膏体透过背衬材料程度分为 8 个等级：1、2、3、4、5、6、7、8 分
均匀性	0~8	根据膏体分散均匀程度及是否有颗粒存在分为 8 个等级：1、2、3、4、5、6、7、8 分
皮肤追随性	0~8	将贴膏贴敷于手腕，用力甩动 10 次，根据是否能够紧密贴于手腕分为 8 个等级：1、2、3、4、5、6、7、8 分
涂展性	0~8	根据是否易于涂布分为 8 个等级：1、2、3、4、5、6、7、8 分
反复粘贴性及膜残留量	0~8	将贴膏反复粘贴于手背部再撕下，重复 3 次，根据膏体在手背处残留分为 8 个等级：1、2、3、4、5、6、7、8 分

2.6 HLS-GP 成型工艺

2.6.1 单因素考察 考察不同基质用量范围对 HLS-GP 成型的影响，考察 NP700 (3.0、5.0、7.0、9.0、11.0、13.0 g)、甘羟铝 (0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 g)、高岭土 (0.5、0.8、1.0、1.2、1.5、1.8 g)、甘油 (15.0、20.0、25.0、30.0、35.0、40.0 g)、酒石酸 (0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6 g)、PVP K90 (1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0 g) 和水 (14.0、17.0、20.0、23.0、26.0、29.0 g) 用量范围，结果表明，当 NP700 用量 7.0~11.0 g，甘羟铝 0.6~0.8 g，高岭土 1.0~2.0 g，甘油 30~40 g，酒石酸 0.8~1.2 g，PVP K90 4~8 g，水 20~30 g 时，HLS-GP 好涂布，反复黏贴无残留。

2.6.2 正交试验 在单因素实验的基础上，以透布程度 (Y₁)、均匀性 (Y₂)、皮肤追随性 (Y₃)、涂展性 (Y₄)、反复粘贴性及膜残留 (Y₅)、初黏力 (Y₆)、

持黏力 (Y₇)、黏着力 (Y₈) 为指标，以 NP700 (A)、甘羟铝 (B)、高岭土 (C)、甘油 (D)、酒石酸 (E)、PVP K90 (F) 和水 (G) 为因素进行优化。采用正交设计助手设计实验，实验设计及结果见表 2。

方差分析结果 (表 3) 表明，甘羟铝、酒石酸和 PVP K90 用量对虎力散凝胶贴膏具有显著影响，7 种基质的影响从大到小排序为酒石酸 > PVP K90 > 甘羟铝 > 甘油 > NP700 > 高岭土 > 水，最优处方为 A₃B₃C₂D₁E₂F₂G₁。验证实验表明，3 次验证实验的平均评分为 80.32，RSD 为 0.24%。

2.7 HLS-GP 的体外释放性能考察

采用 Franz 扩散池法考察 HLS-GP 的体外释放性能。将预活化好的透析袋 (截留相对分子质量为 100 000) 朝向供给池固定于透皮杯上，取大小合适的 HLS-GP 置于供给池中，以 20% 乙醇-生理盐水为接收介质，于 (32.0 ± 0.5) °C、300 r/min 条件下进行。

表2 实验设计及结果

Table 2 Experimental design and results

序号	A/g	B/g	C/g	D/g	E/g	F/g	G/g	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y _总
1	7(1)	0.8(3)	2.0(3)	40(3)	1.2(3)	8(3)	30(3)	5.67	5.00	5.33	6.00	5.67	20.00	4.28	9.14	61.09
2	7(1)	0.7(2)	1.5(2)	35(2)	1.0(2)	6(2)	25(2)	5.00	5.00	5.33	5.00	5.00	16.42	0.76	12.90	55.41
3	7(1)	0.6(1)	1.0(1)	30(1)	0.8(1)	4(1)	20(1)	6.00	5.00	5.67	5.33	5.67	12.63	9.89	17.04	67.23
4	9(2)	0.8(3)	2.0(3)	35(2)	1.0(2)	4(1)	20(1)	5.33	5.33	5.00	5.33	4.67	12.42	11.32	10.79	60.19
5	9(2)	0.7(2)	1.5(2)	30(1)	0.8(1)	8(3)	30(3)	5.00	6.00	6.00	6.00	6.00	13.47	9.71	14.96	67.15
6	9(2)	0.6(1)	1.0(1)	40(3)	1.2(3)	6(2)	25(2)	6.67	6.67	6.33	6.67	6.33	17.47	10.60	17.27	78.01
7	11(3)	0.8(3)	1.5(2)	40(3)	0.8(1)	6(2)	20(1)	7.00	6.67	7.00	7.00	7.00	19.16	20.00	20.00	93.82
8	11(3)	0.7(2)	1.0(1)	35(2)	1.2(3)	4(1)	30(3)	4.00	4.00	4.00	5.00	4.00	12.63	2.52	16.12	52.27
9	11(3)	0.6(1)	2.0(3)	30(1)	1.0(2)	8(3)	25(2)	5.00	5.00	4.00	5.00	4.00	12.00	16.73	18.60	70.34
10	7(1)	0.8(3)	1.0(1)	30(1)	1.0(2)	6(2)	30(3)	5.00	4.33	4.33	5.00	4.33	13.89	17.18	7.73	61.80
11	7(1)	0.7(2)	2.0(3)	40(3)	0.8(1)	4(1)	25(2)	5.00	5.00	6.00	6.00	6.00	17.05	0.27	6.86	52.17
12	7(1)	0.6(1)	1.5(2)	35(2)	1.2(3)	8(3)	20(1)	6.67	6.67	7.00	7.00	7.00	18.95	3.19	8.26	64.73
13	9(2)	0.8(3)	1.5(2)	30(1)	1.2(3)	4(1)	25(2)	4.67	3.00	3.00	4.00	3.00	10.74	10.13	1.36	39.89
14	9(2)	0.7(2)	1.0(1)	40(3)	1.0(2)	8(3)	20(1)	5.33	5.33	6.00	5.33	6.33	19.58	15.70	13.12	76.73
15	9(2)	0.6(1)	2.0(3)	35(2)	0.8(1)	6(2)	30(3)	5.00	4.67	5.67	5.00	6.00	18.52	10.50	8.77	64.13
16	11(3)	0.8(3)	1.0(1)	35(2)	0.8(1)	8(3)	25(2)	5.00	5.33	5.00	5.00	5.33	18.52	16.85	10.97	72.00
17	11(3)	0.7(2)	2.0(3)	30(1)	1.2(3)	6(2)	20(1)	5.33	5.00	4.67	5.00	4.67	10.74	4.96	3.80	44.16
18	11(3)	0.6(1)	1.5(2)	40(3)	1.0(2)	4(1)	30(3)	5.00	4.00	4.67	5.00	4.67	10.74	0.08	3.71	37.87
K ₁	362.43	282.31	408.04	350.57	416.50	309.62	406.86									
K ₂	386.10	347.89	358.87	368.73	362.34	397.33	367.82									
K ₃	370.46	388.79	352.08	399.69	340.15	412.04	344.31									
R	23.67	40.90	55.96	49.12	76.35	102.42	62.55									

表3 方差分析结果

Table 3 Analysis of variance results

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
NP700	48.298	2	6.479	19.000	
甘羟铝	161.085	2	21.608	19.000	P<0.05
高岭土	33.362	2	4.475	19.000	
甘油	140.408	2	18.834	19.000	
酒石酸	1 183.636	2	158.771	19.000	P<0.05
PVP K90	1 020.696	2	136.914	19.000	P<0.05
水	7.455	2	1.000	19.000	
误差	7.455	2			

分别于0、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 2 mL，补加等量接收介质^[11]。样品经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后检测，计算 HLS-GP 的累积释放率。结果如图 3 所示，可见党参炔苷、NR₁、8D-YNA、滇乌碱、GRg₁ 的 24 h 累积释放率分别为 (65.93±0.10)%、(77.42±0.13)%、(80.08±0.87)%、(69.86±0.17)%、(21.90±0.68)%。分别采用零级释放动力学方程、一级释放动力学方程、Higuchi 方程、Ritger-peppas 方程对结果进行线性拟合。结果表明采用一级释放

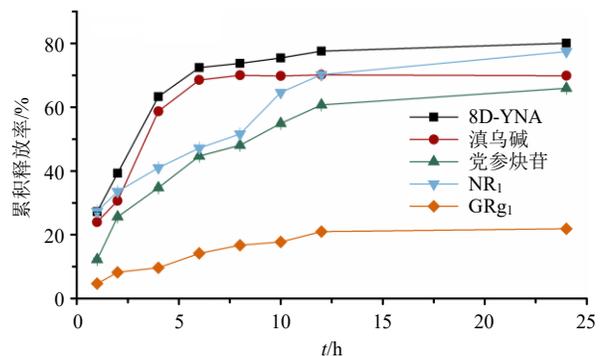


图3 HLS-GP 中 5 种成分的累积释放曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)
Fig. 3 Cumulative release curves of five components in HLS-GP ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

动力学方程拟合时，党参炔苷、NR₁、8D-YNA、滇乌碱、GRg₁ 均具有较高的拟合度，R² 均大于 0.930，可见，HLS-GP 体外释放符合一级动力学方程，具有缓释特性，结果见表 4。

2.8 体外经皮渗透性及促渗剂的筛选

2.8.1 离体皮肤的制备

SD 大鼠，雄性，麻醉后脱颈椎处死，立即取下大鼠腹部皮肤，用剪刀和镊子分离皮下组织及脂肪，并用生理盐水冲洗干净，于

表 4 HLS-GP 中 5 种成分的体外释放动力学拟合方程
Table 4 *In vitro* release kinetic fitting equations of five components in HLS-GP

释放模型	释放动力学拟合方程				
	党参炔苷	NR ₁	GR ₁	8D-YNA	滇乌碱
零级释放	$Y=7.32t+10.42, r=0.9685$	$Y=7.25t+18.99, r=0.9308$	$Y=2.44t+2.48, r=0.9581$	$Y=7.13t+31.57, r=0.7908$	$Y=6.59t+28.08, r=0.7043$
一级释放	$Y=65.46(1-e^{-0.19t}), r=0.9830$	$Y=73.54(1-e^{-0.21t}), r=0.9319$	$Y=26.90(1-e^{-0.18t}), r=0.9658$	$Y=78.64(1-e^{-0.39t}), r=0.9909$	$Y=72.23(1-e^{-0.37t}), r=0.9657$
Higuchi	$Y=14.01t^{1/2}+6.23, r=0.9048$	$Y=13.98t^{1/2}+14.54, r=0.9307$	$Y=4.63t^{1/2}+1.17, r=0.9104$	$Y=13.49t^{1/2}+27.87, r=0.7235$	$Y=12.31t^{1/2}+25.06, r=0.6286$
Ritger-peppas	$Y=27.47t^{0.3484}-9.70, r=0.9418$	$Y=27.03t^{0.3484}-0.60, r=0.9314$	$Y=8.98t^{0.3484}-3.90, r=0.9276$	$Y=27.03t^{0.3484}+11.41, r=0.7862$	$Y=24.90t^{0.3484}+9.62, r=0.6953$

-20 °C 下保存备用。

2.8.2 体外经皮渗透 将大鼠皮肤固定在干加热透皮系统一端，使皮肤表层面朝向供给室，加入大小合适的 HLS-GP，以 20% 乙醇-生理盐水为接收介质，于 (32.0±0.5) °C、600 r/min 条件下进行，分别在 1、2、4、6、8、10、12、24 h 将取出全部接收液，并补满液体^[11]。测定接收液中 5 种成分的含量，比较不同浓度氮酮、丙二醇和薄荷醇的促渗作用。计算累积渗透量 (Q)、渗透速率 (J)、增渗倍数 (ER)，绘制 Q-t 曲线。

$$Q = \sum_{i=1}^n C_n V / A \quad (n \leq 24)$$

$$ER = J_s / J_0$$

Q 为单位面积累积渗透量，V 为接收液体积，C_n 为第 n 个取样点的药物浓度，A 为扩散池渗透面积，J_s 为加入促渗剂的稳态透皮速率，J₀ 为未加促渗剂的稳态透皮速率

2.8.3 促渗剂的筛选 5 种成分的 Q-t 曲线见图 4，5% 丙二醇对 5 种成分的促渗作用最好，24 h 累积渗透量 (Q₂₄)、渗透速率 (J_{ss}) 和 ER 均为最高。5 种成分的 Q₂₄ 分别为 (136.16±0.07)、(319.50±0.05)、(16.92±0.05)、(10.27±0.06)、(166.69±0.08) μg/cm²，因此，选择 5% 丙二醇作为最佳促渗剂。

分别采用零级释放动力学方程、一级释放动力学方程、Higuchi 方程、Ritger-peppas 方程进行线性拟合。结果表明，采用零级释放动力学方程拟合时，5 种成分均具有较高的拟合度，可见，HLS-GP 体外经皮渗透符合零级动力学方程，结果见表 5。

2.9 HLS-GP 的抗炎作用考察

2.9.1 动物分组与给药 将 60 只昆明种小鼠随机分为对照组、模型组、双氯芬酸钠凝胶组 (DS-G, 5 mg/kg)、虎力散凝胶贴膏低、中、高剂量组 (HLS-GP-H 230 mg/kg, HLS-GP-M 460 mg/kg, HLS-GP-L 920 mg/kg)，共 6 组，每组 10 只，脐部给药，每天 1 次，连续 7 d。

2.9.2 耳肿胀结果 末次给药 2 h 后，麻醉小鼠，于每只小鼠右耳涂抹 20 μL 二甲苯，左耳不做处理，

对照组涂等量生理盐水。采血后，采用活检打孔器采集双耳并称量，计算肿胀率和肿胀抑制率。结果显示，与对照组相比，模型组小鼠右耳肿胀明显 (P<0.01)，给予药物后，各组小鼠右耳肿胀程度显著降低 (P<0.01)，结果见表 6。

$$\text{肿胀率} = (\text{右耳肿胀度} - \text{左耳肿胀度}) / \text{左耳肿胀度}$$

$$\text{肿胀抑制率} = (\text{模型组平均肿胀率} - \text{给药组平均肿胀率}) / \text{模型组平均肿胀率}$$

2.9.3 病理切片 对照组小鼠未见异常，模型组小鼠耳组织明显肿胀，具有明显的炎性细胞浸润；给药后各组小鼠耳组织炎性细胞浸润减少，肿胀程度明显降低，可见 HLS-GP 对二甲苯致小鼠耳肿胀具有抑制作用，结果见图 5。

2.9.4 小鼠血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量 麻醉并取血，静置，3 000 r/min 离心 (离心半径 9.5 cm) 15 min，取上清液用酶联免疫法检测小鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量。结果显示，与对照组相比，模型组小鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量显著升高 (P<0.01)，HLS-GP 各组小鼠血清中 IL-1β 含量均显著降低 (P<0.05、0.01)，HLS-GP-M、HLS-GP-H 组小鼠血清中 IL-6 含量显著降低 (P<0.05、0.01)，HLS-GP-L、HLS-GP-H 组小鼠血清中 TNF-α 含量显著降低 (P<0.01)，结果见表 7。

2.10 HLS-GP 的镇痛作用考察

将 50 只明种小鼠随分为模型组、双氯芬酸钠凝胶组 (DS-G, 5 mg/kg) 和虎力散凝胶贴膏低、中、高剂量组 (HLS-GP-L 230 mg/kg, HLS-GP-M 460 mg/kg, HLS-GP-H 920 mg/kg)，共 5 组，每组 10 只，脐部给药，每天 1 次，连续 7 d。末次给药 2 h 后，ip 0.7% 的冰醋酸 10 mL/kg，观察小鼠潜伏期及 15 min 内扭体次数，计算镇痛率；并采用酶联免疫法检测小鼠血清 5-HT、IL-1β 和 PGE₂ 的含量。结果表明，与模型组相比，给予药物后各组小鼠潜伏期显著延长，扭体次数显著减少 (P<0.05、0.01)。除 HLS-GP-L 组 PGE₂ 外，各组血清中 5-HT、IL-1β、

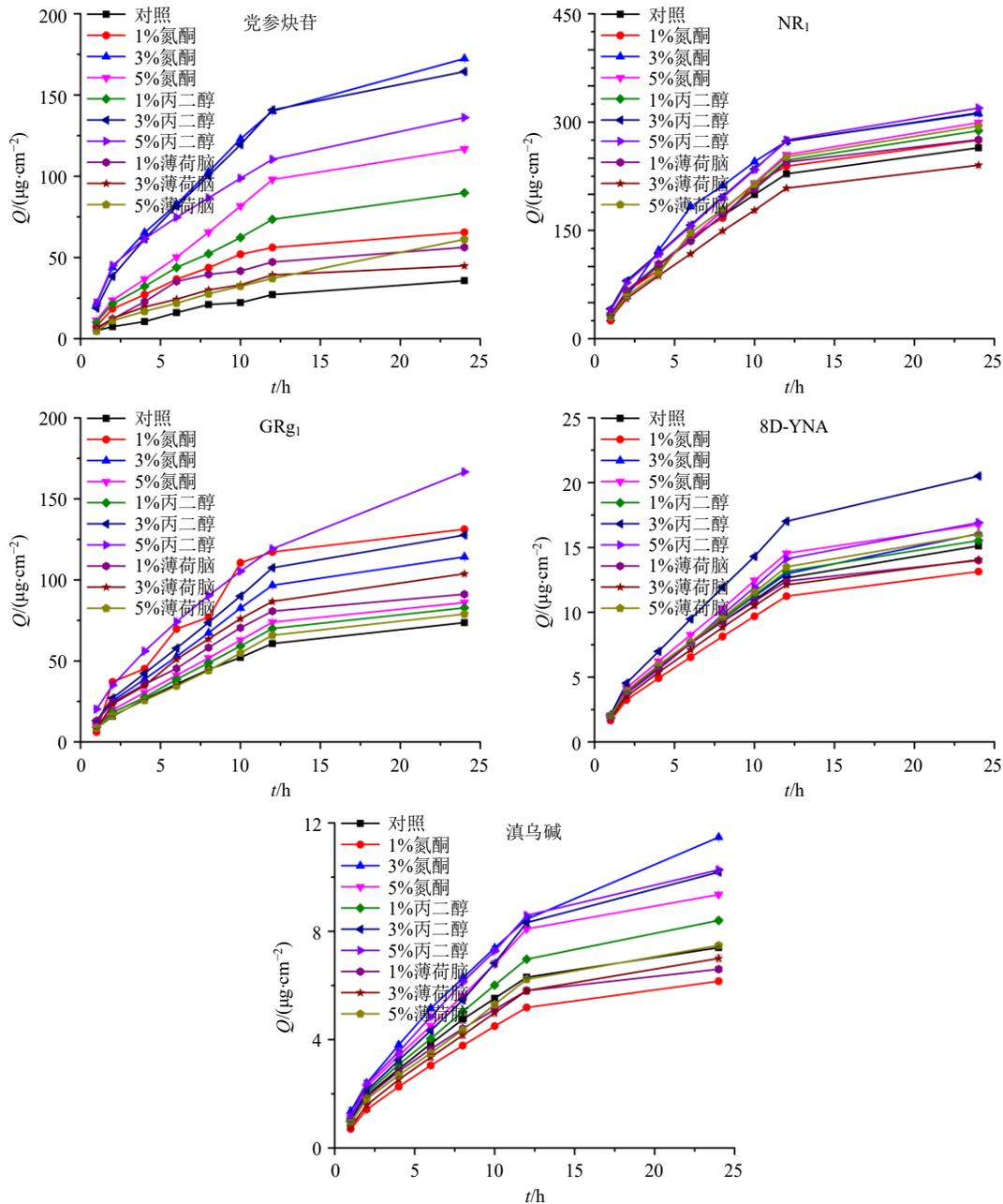


图4 不同促渗剂对党参炔苷、NR₁、GRg₁、8D-YNA、滇乌碱体外经皮渗透的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 4 Effects of different osmotic promoters on *in vitro* transdermal permeation of lobetyolin, NR₁, GRg₁, 8D-YNA, and yunaconitine ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

表5 5种成分的体外 Q-t 方程拟合结果

Table 5 Results of five components *in vitro* Q-t equations fitting

种类	拟合方程	R ²	渗透速率/ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)	ER
党参炔苷	$Q = 10.631 t + 14.831$	0.993 1	10.631	2.658
NR ₁	$Q = 20.673 t + 29.332$	0.994 9	20.673	1.183
GRg ₁	$Q = 8.848 t + 17.138$	0.989 5	8.848	1.910
8D-YNA	$Q = 1.301 t + 1.484$	0.994 9	1.301	1.397
滇乌碱	$Q = 0.651 t + 0.845$	0.995 4	0.651	1.380

PGE₂ 含量均显著降低 ($P < 0.01$), 结果见表 8、9。

3 讨论

中药凝胶贴膏具有载药量大、安全性好等优势, 但是凝胶贴膏基质种类复杂、理化性质不同, 且中药浸膏的加入会影响其黏性和涂布性, 是凝胶贴膏的关键难点技术^[14]。查阅文献报道^[11-13], 考察不同制备方法和基质加入顺序对黏性和涂布性的影响, 发现 NP 700 和 PVPV K90 具有较大影响, 故前期以初黏力、持黏力和黏着力为指标, 对 2 种基质的

表 6 各组小鼠耳肿胀抑制结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Results of ear swelling inhibition of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肿胀率/%	肿胀抑制率/%
对照	-	4.60 ± 4.34	
模型	-	102.10 ± 17.65 ^{###}	
DS-G	5	51.40 ± 14.07 ^{**}	49.84
HLS-GP-L	920	60.60 ± 14.08 ^{**}	40.64
HLS-GP-M	460	58.70 ± 11.01 ^{**}	42.64
HLS-GP-H	230	47.80 ± 16.14 ^{**}	53.29

与对照组比较: ^{###}*P* < 0.01; 与模型组比较: ^{**}*P* < 0.01。

^{###}*P* < 0.01 vs control group; ^{**}*P* < 0.01 vs model group.

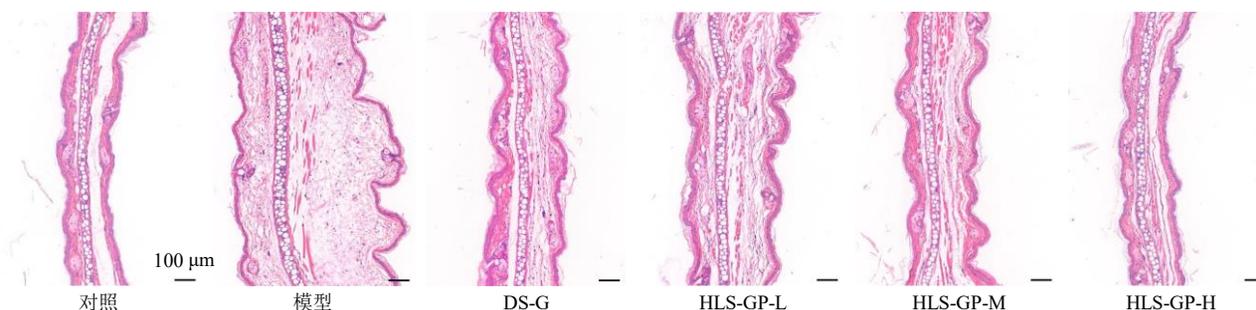


图 5 各组小鼠耳组织病理切片

Fig. 5 Histopathological sections of mice ear in each groups

表 7 HLS-GP 对小鼠血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effects of HLS-GP on serum levels of IL-6, IL-1β and TNF-α in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	-	32.84 ± 9.24	19.98 ± 2.98	126.09 ± 55.90
模型	-	57.77 ± 11.12 ^{###}	34.21 ± 2.93 ^{###}	253.11 ± 72.99 ^{###}
DS-G	5	59.51 ± 15.27	30.26 ± 2.17 ^{**}	174.37 ± 87.74 ^{**}
HLS-GP-L	920	57.76 ± 17.72	30.98 ± 2.92 [*]	176.27 ± 56.98 ^{**}
HLS-GP-M	460	44.07 ± 12.10 [*]	25.64 ± 2.87 ^{**}	197.43 ± 63.10
HLS-GP-H	230	39.07 ± 10.04 ^{**}	22.96 ± 3.61 ^{**}	144.83 ± 44.54 ^{**}

与对照组比较: ^{###}*P* < 0.01; 与模型组比较: ^{*}*P* < 0.05 ^{**}*P* < 0.01; 表 8、9 同。

^{###}*P* < 0.01 vs control group; ^{*}*P* < 0.05 ^{**}*P* < 0.01 vs model group; same as table 8, 9.

表 8 HLS-GP 对醋酸致小鼠潜伏期和扭体次数的影响

($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 8 Effects of HLS-GP on latency and number of writhing in mice caused by acetic acid ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	潜伏期/s	扭体次数/次
模型	-	178 ± 33	29.70 ± 2.54
DS-G	5	258 ± 34 [*]	21.20 ± 5.86 ^{**}
HLS-GP-L	920	242 ± 54 [*]	24.30 ± 2.50 [*]
HLS-GP-M	460	316 ± 104 ^{**}	18.70 ± 8.43 ^{**}
HLS-GP-H	230	368 ± 122 ^{**}	14.40 ± 5.43 ^{**}

而丙二醇的促渗最佳浓度集中在 3%和 5%。从 24 h 累积渗透量结果得出, 5%丙二醇对 NR₁、GR_{g1} 和

加入顺序和用量进行考察,初步确定 NP 700 和 PVP K90 的用量范围。

经皮给药制剂的关键是药物能否透过皮肤及透过速率,渗透速率直接影响药物的疗效,因此选择合理有效的透皮促进剂至关重要^[15]。根据前期入血成分及网络药理学获得的核心成分 8D-YNA、滇乌碱、党参炔苷、NR₁ 和 GR_{g1}, 从氮酮、丙二醇和薄荷脑中筛选最优促渗剂,薄荷脑对 HLS-GP 中 6 种成分的经皮渗透基本呈现抑制作用,而氮酮和丙二醇均表现出不同程度的促进作用,且从整体结果可以看出,丙二醇表现出比氮酮更优的促渗作用,

GR_{b1} 的促渗作用优于 3%丙二醇,且是所有促渗剂中 24 h 累积渗透量最高的组别,且 5%丙二醇对党参炔苷、8D-YNA 和滇乌碱的促渗作用,也分别排在第 3、2 和 2 的位置。从增渗倍数可以得出,5%丙二醇对 NR₁ 和 GR_{g1} 的增渗倍数位于第 2,而对于其他成分的增渗倍数均排在第 1 位,综合考虑,选择 5%丙二醇作为最佳促渗剂。同时在凝胶贴膏制备工艺中发现,薄荷醇的用量增加会影响凝胶贴膏的成型性,而丙二醇本身为凝胶贴膏基质种类,不影响凝胶贴膏的成型性和外观。

虎力散临床用于膝关节炎疗效显著,能够有效改善炎症和疼痛^[16-17],本研究结果证明剂型改造

表9 HLS-GP对小鼠血清中5-HT、IL-1 β 、PGE₂含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 9 Effect of HLS-GP on serum levels of 5-HT, IL-1 β , PGE₂ in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	5-HT/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	PGE ₂ /(pg·mL ⁻¹)
模型	—	191.07±36.23	42.16±6.90	117.34±9.09
DS-G	5	100.82±22.27**	26.69±5.87**	87.96±22.07**
HLS-GP-L	920	81.15±7.55**	32.86±10.45**	103.47±22.65
HLS-GP-M	460	75.78±5.72**	30.17±6.43**	88.20±21.25**
HLS-GP-H	230	72.22±7.41**	26.44±3.55**	85.86±8.87**

后的HLS-GP同样具有抗炎镇痛作用。炎症的发生发展和炎症因子有关,5-HT是一种神经递质,含量异常可引发疼痛^[18-19],PGE₂可提高组织对疼痛介质的敏感程度^[20-21],本研究发现,HLS-GP能够降低疼痛小鼠血清中炎症因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和5-HT、PGE₂含量,提示HLS-GP通过抑制上述因子的水平发挥抗炎镇痛作用。本研究制得具有良好体外释药性和经皮渗透性的虎力散凝胶贴膏,且具有较好的抗炎镇痛活性,能够促进虎力散的临床应用,同时为虎力散开发成经皮给药制剂奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 伏敏睿,何丽芳,吕健,等.虎力散胶囊治疗膝骨关节炎有效性与安全性的Meta分析[J].中国中药杂志,2022,47(19):5365-5374.

[2] 程腾宇,柳雨影,胡浩彬.虎力散片中乌头类生物碱成分HPLC特征图谱及多成分含量测定[J].中国现代应用药学,2021,38(13):1594-1600.

[3] 赵晓萌,董柳宏,崔泽军,等.虎力散胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2024,39(4):990-993.

[4] 张家雯,袁云东,王艳君,等.虎力散内服外用治疗寒湿阻络型膝骨关节炎的临床效果[J].中国医药导报,2021,18(21):75-78.

[5] 王洪彬,高建华,常广,等.虎力散片与痹祺胶囊治疗骨膝关节炎效果比较[J].临床合理用药杂志,2017,10(25):86-87.

[6] 张清,白云静,纪泉,等.虎力散胶囊外敷治疗膝骨关节炎的有效性与安全性研究[J].中华关节外科杂志:电子版,2015,9(5):603-607.

[7] 王欢.中西医结合治疗膝骨关节炎(膝痹)专家共识[J].世界中医药,2023,18(17):2407-2412.

[8] 冯明庆,杨楠,方媛,等.三色散凝胶贴膏原料药提取工艺的优化[J].中国药房,2023,34(23):2841-2847.

[9] 杨楠,刘子修,茆军,等.三色散凝胶贴膏剂的HPLC指纹图谱研究和多元成分含量测定[J].南京中医药大学学报,2021,37(4):548-553.

[10] 杨楠,刘子修,张力,等.三色散凝胶贴膏剂的基质处方优化及其对KOA大鼠滑膜炎的干预效应观察[J].南京中医药大学学报,2022,38(1):32-39.

[11] 梅佳华,王涛,查丽春,等.D-最优混料设计制备复方蜘蛛香凝胶贴膏及初步药效学考察[J].中草药,2022,53(11):3329-3337.

[12] 方媛,刘子修,冯明庆,等.三色散凝胶贴膏处方优化[J].中成药,2023,45(11):3718-3723.

[13] 张宇,包旭宏,王峰,等.中药凝胶贴膏的历史渊源与制备工艺研究进展[J].中华中医药杂志,2023,38(6):2769-2774.

[14] 杨光,朱森发,田文秀,等.基于制剂原料及中间体理化性质的中药凝胶贴膏成型规律研究[J].中国中药杂志,2024,49(3):634-643.

[15] 张宇,王峰,姜垦,等.基于CiteSpace知识图谱分析凝胶贴膏制剂的研究动态与发展趋势[J].中草药,2022,53(17):5459-5468.

[16] 曾小全,赵一飘.虎力散胶囊结合塞来昔布胶囊治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J].安徽医学,2025,24(3):33-35.

[17] 赵晓萌,董柳宏,崔泽军,等.虎力散胶囊联合双醋瑞因治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].现代药物与临床,2024,39(4):990-993.

[18] 代娟丽,王臻,董超雄,等.RVM致炎细胞因子上调导致5-HT释放参与调控慢性术后疼痛[J].中山大学学报:医学科学版,2024,45(1):54-62.

[19] 吕相龙,黄媛馨,王林.中枢5-HT₃与慢性疼痛机制的相关研究进展[J].医学研究杂志,2022,51(5):150-154.

[20] 陈书涛,季爽,郭美娜,等.前列腺素E₂受体亚型1(EP1)研究进展[J].生理学报,2024,76(1):105-118.

[21] 但晶,丁华,王刚,等.黑骨藤追风活络胶囊联合结筋病灶点温针灸对寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的临床疗效[J].中成药,2025,47(5):1514-1519.

[责任编辑 郑礼胜]