

不同挥发油对秦艽-独活药对主要成分的促渗及抗炎作用研究

宋育萌¹, 王嘉雯², 权利娜¹, 翟秉涛¹, 程江雪¹, 郭东艳^{1*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西省中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046

2. 正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 连云港 222062

摘要: **目的** 考察当归、白术、花椒、干姜、细辛、羌活、桂枝、川芎、荆芥 9 种中药挥发油对秦艽 *Gentianae Macrophyllae Radix* (GMR)-独活 *Angelicae Pubescentis Radix* (APR) 药对主要成分的经皮渗透性能、体外抗炎能力及皮肤细胞毒性的影响, 以筛选出兼具高效促渗与低刺激性潜力的中药挥发油促渗剂。**方法** 以马钱苷酸、6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷、二氢欧山芹醇、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、蛇床子素 7 种成分为指标, 建立秦艽-独活药对提取物的多成分含量测定方法; 采用水蒸气蒸馏法提取当归等 9 种中药挥发油, 通过 Franz 扩散池法考察 3% 中药挥发油对秦艽-独活药对的 7 种主要成分的体外渗透效果; 采用 MTT 法评估不同挥发油对人永生表皮 HaCaT 细胞的毒性; ELISA 实验检测不同挥发油作为促渗剂对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的成纤维样滑膜细胞 (MH7A) 中类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达水平。**结果** 所建立的 HPLC 方法专属性良好, 各成分均有良好的线性关系、精密度、重复性、稳定性及加样回收率; 花椒挥发油对 6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷、二氢欧山芹醇以及当药苷的促渗效果最强; 中药挥发油对皮肤细胞毒性强度依次为氮酮>当归油>川芎油>干姜油>羌活油>桂枝油>细辛油>荆芥油>花椒油>白术油; 体外抗炎结果显示, 与 TNF- α 模型组相比, 花椒挥发油能降低细胞上清液中 RF 等炎症因子水平 ($P<0.01$)。**结论** 花椒挥发油可以提升秦艽-独活药对中 6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷等活性成分的透皮渗透效果, 增强抗炎作用且皮肤细胞毒性小。为开发以中药挥发油作为透皮促渗剂的秦艽-独活药对透皮给药系统治疗类风湿性关节炎提供了实验依据。

关键词: 中药挥发油; 秦艽-独活药对; 促渗; 抗炎; 细胞毒性; 马钱苷酸; 6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷; 二氢欧山芹醇; 当药苦苷; 龙胆苦苷; 当药苷; 蛇床子素; 当归; 白术; 花椒; 干姜; 细辛; 羌活; 桂枝; 川芎; 荆芥

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)23-8560-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.009

Permeation-promoting and anti-inflammatory effects of various volatile oils on primary constituents in *Gentianae Macrophyllae Radix*-*Angelicae Pubescentis Radix* herbal combination

SONG Yumeng¹, WANG Jiawen², QUAN Lina¹, ZHAI Bingtao¹, CHENG Jiangxue¹, GUO Dongyan¹

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Fundamentals and New Drugs Research, Xianyang 712046, China

2. CHIA TAI Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang 222062, China

Abstract: Objective This study investigated the effects of volatile oils from nine Chinese herbal medicines, including Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*, ASR), Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, AMR), Huajiao (*Zanthoxyli Pericarpium*, ZP), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*, ZR), Xixin (*Asari Radix et Rhizoma*, ARR), Qianghuo (*Notopterygii Rhizoma et Radix*, NRR), Guizhi (*Cinnamomi Ramulus*, CR), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), and Jingjie (*Schizonepetae Herba*, SH) on the transdermal penetration efficiency, *in vitro* anti-inflammatory capacity, and skin cell cytotoxicity of the main components of the Qinjiao (*Gentianae Macrophyllae Radix*, GMR)-Duhuo (*Angelicae Pubescentis Radix*, APR) drug pair. The objective was to identify Chinese herbal volatile oil permeation enhancers that offer high penetration efficiency alongside low irritation potential. **Methods** A multi-component

收稿日期: 2025-07-25

基金项目: 陕西省科技厅项目 (2024SF-YBXM-496)

作者简介: 宋育萌, 硕士研究生, 从事中药新制剂与新剂型研究。E-mail: 15129015370@163.com

*通信作者: 郭东艳, 博士, 教授, 主要从事中药新剂型及体内过程研究。Tel: (029)38185180 E-mail: 2051080@sntcm.edu.cn

content determination method for GMR-APR drug pair extracts was established using seven indicators, including loganic acid, 6'-*O*- β -*D*-glucosylgentiopicroside, columbianetin, swertiamarin, gentiopicroside, sweroside, osthol. Water vapor distillation was used to extract volatile oils from nine Chinese herbal medicines, including angelica sinensis. The Franz diffusion cell method was employed to investigate the *in vitro* penetration effects of 3% Chinese herbal volatile oils on the seven main components of GMR-APR drug pair. The MTT assay was utilized to evaluate the toxicity of various essential oils on human immortalized epidermal HaCaT cells, while ELISA experiments were conducted to ascertain the impact of these essential oils as permeation enhancers on the levels of rheumatoid factor (RF), prostaglandin E2 (PGE2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) induced by TNF- α in fibroblast-like synoviocyte MH7A cells. **Results** The results showed that the established HPLC method demonstrates excellent specificity, with all components exhibiting satisfactory linear relationships, precision, repeatability, stability, and sample recovery. ZP essential oil has been demonstrated to exhibit the strongest osmotic effect on 6'-*O*- β -*D*-glucosylgentiopicroside, columbianetin, and sweroside. The toxic intensity of volatile oil of traditional Chinese medicine on skin cells was as follows: Azone > ASR essential oil > *Chuanxiong Rhizoma* essential oil > ZR essential oil > NRR volatile oil > CR volatile oils > ARR volatile oil > SH volatile oil > ZP essential oil > AMR volatile oil. *In vitro* anti-inflammatory results showed that, compared with the TNF- α model group, volatile oil from ZP significantly reduced levels of the inflammatory factors such as inflammatory factor RF in the cell supernatant, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** This study demonstrates that ZP essential oil significantly enhances the skin permeability of active components, such as 6'-*O*- β -*D*-glucosylgentiopicroside, in GMR-APR drug combinations. This has the effect of strengthening the anti-inflammatory effects while having low cytotoxicity. The present study provides experimental evidence for the development of GMR-APR drug pair transdermal systems using traditional Chinese medicine essential oils as transdermal permeation enhancers for the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: Chinese medicine volatile oil; *Gentianae Macrophyllae Radix-Angelicae Pubescentis Radix* herb pair; penetration; anti-inflammatory; cytotoxicity; loganic acid; 6'-*O*- β -*D*-glucosylgentiopicroside; columbianetin; swertiamarin; gentiopicroside; sweroside; osthol; *Angelica Sinensis Radix*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; *Zanthoxyli Pericarpium*; *Zingiberis Rhizoma*; *Asari Radix et Rhizoma*; *Notopterygii Rhizoma et Radix*; *Cinnamomi Ramulus*; *Chuanxiong Rhizoma*; *Schizonepetae Herba*

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 主要以滑膜炎为特征^[1]。在中医理论中, RA 属于“痹证”范畴, 其临床表现主要包括关节疼痛、肿胀等症状^[2]。在 RA 的诸多中医证型中, “风寒湿痹”证型最为常见, 其理论源自《素问·痹论》所记载: “风寒湿三气杂至, 合而为痹也”, 指出风、寒、湿 3 种外邪夹杂侵入人体, 是引发痹症的主要外因^[3]。中医药在治疗风寒湿痹型 RA 方面历史悠久并展现出独特优势, 经典方剂, 如独活寄生汤^[4]、蠲痹汤^[5]、大秦艽汤^[6]等, 均用于治疗腰膝疼痛、骨节酸痛等病症。秦艽-独活 (*Gentianae Macrophyllae Radix-Angelicae Pubescentis Radix*, GMR-APR) 是上述经方中治疗风寒湿痹 RA 的常用药对, 研究表明, 秦艽中的环烯醚萜类具有较强抗炎、镇痛作用^[7], 独活中的香豆素类也具有抗炎等作用^[8]。然而, 传统汤剂以口服给药、胃肠道刺激性大、生物利用度低、患者顺应性差^[9-10]。

经皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 是一种药物透过皮肤层到达全身循环发挥治疗作用的给药方法。能够避免肝脏首过效应, 从而提高药物稳定性和生物利用度。然而, 由于皮肤厚实且角质层致密, 使得 TDDS 存在药物渗透性低

等问题^[11], 目前主要的解决方法是加入透皮促渗剂。其中, 化学促渗剂 (chemical penetration enhancer, CPE) 种类繁多, 包含亚砷、脂肪酸类氮酮等, 虽然有良好的促进作用, 但其对皮肤具有较强的刺激性^[12-13]。中药挥发油主要来源于芳香类中药, 有良好的促渗效果^[14]。有研究表明香薷挥发油可以促进吴茱萸的多种核心成分经皮渗透^[15]。与 CPE 相比, 中药挥发油促渗效果优良、安全性高、毒副作用小, 研究开发潜力巨大^[16]。但中药挥发油种类多样, 对药物的渗透作用存在差异^[17], 故选择合适的中药挥发油作为促渗剂是关键问题。

本研究选取温性且含挥发油的 9 种中药当归、白术、花椒、干姜、细辛、羌活、桂枝、川芎、荆芥作为研究对象, 评价其对秦艽-独活药对的经皮促渗作用; 通过体外 Franz 扩散池法考察挥发油对秦艽-独活药对的促渗效果, 采用 MTT 法评估挥发油对人永生表皮 HaCaT 细胞的毒性; 在此基础上, 通过 ELISA 法检测其对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的 MH7A 细胞炎症因子水平的影响, 筛选具有良好促渗效果及低刺激性潜力的中药挥发油, 为进一步开发秦艽-独活药对经皮给药提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

赛默飞 371 型二氧化碳培养箱, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司; 岛津 LC-2030C 3D Plus 高效液相色谱仪, 日本 Shimadzu 公司; 51119670DP 型酶标仪, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司; TP-6 型智能透皮试验仪, 天津盛达三合光学仪器有限公司; Water Bath 型电热数显恒温水浴锅, 群安科学仪器(浙江)有限公司; Ts2-FL 型倒置电子显微镜, 尼康科技有限公司。

1.2 药物与试剂

饮片秦艽(批号 220101)、独活(批号 220201)、花椒(批号 210702)、细辛(批号 210701)、羌活(批号 211001)、桂枝(批号 220301)、当归(批号 220101)、川芎(批号 220301), 购自陕西康超康健康药业有限公司, 由陕西中医药大学药学院胡本祥教授鉴定, 均符合《中国药典》2025 年版一部要求, 秦艽为龙胆科龙胆属植物秦艽 *Gentiana macrophylla* Pall. 的干燥根、独活为伞形科当归属植物重齿毛当归 *Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan 的干燥根、花椒为芸香科花椒属植物花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. 的干燥成熟果皮、细辛为马兜铃科细辛属植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag. 的干燥根及根茎、羌活为伞形科羌活属植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 的干燥根茎和根、桂枝为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝、当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根、川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎。

氮酮, 批号 0312, 购自芮城县壹善中间体有限公司; 对照品马钱苷酸(批号 HR1936S1)、6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷(批号 HR11868W1)、二氢欧山芹醇(批号 HR1198W8)、当药苦苷(批号 HR1624W5)、龙胆苦苷(批号 HR21W16)、当药苷(批号 HR1123W8)、蛇床子素(批号 TBC111020), 均购自宝鸡辰光生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$; MTT 试剂盒(批号 C0009M)购自北京索莱宝科技有限公司; 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6, 批号 MM-0049H)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 批号 MM-0122H1)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2, 批号 MM-

0162H1)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF, 批号 MM-0674H1)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β , 批号 MM-0181H1) ELISA 试剂盒, 均购自江苏酶免实业有限公司。

1.3 动物与细胞

SPF 级雌性 SD 大鼠, 体质量(180 $\pm$ 20) g, 购自成都达硕实验动物有限公司, 许可证号: SCXK(川)2020-0300; 本研究所有实验程序均经陕西中医药大学实验动物伦理委员会批准, 动物伦理审批号 SUCMDL20230713004。

MH7A 人类风湿性关节炎成纤维细胞, 批号 CL-474h, 购自武汉赛奥斯生物科技有限公司; HaCaT 人永生化表皮细胞, 批号 ZQ0044, 购自上海中乔新舟生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 不同药味挥发油的提取

挥发油的提取均采用水蒸气蒸馏法, 提取条件参考文献报道的各药味挥发油提取的最佳工艺参数进行^[18-26], 收集挥发油并计算其得油率。将所提取的挥发油分离密封后, 置于冰箱中 4 $^{\circ}$ C 条件下存储备用。挥发油提取得油率见表 1。

得油率=蒸馏所得挥发油质量/药材粉末质量

表 1 不同药味挥发油的得油率

Table 1 Extraction rates of volatile oil from different medicinal materials

药味	得油率/%	药味	得油率/%	药味	得油率/%
干姜	0.41	细辛	2.55	当归	0.28
花椒	2.60	羌活	2.09	川芎	0.17
白术	0.16	桂枝	0.29	荆芥	0.82

2.2 秦艽-独活药对提取液的制备

秦艽、独活饮片磨成粗粉, 按 1:1 比例混合均匀置于圆底烧瓶中。加入 10 倍量 80%乙醇, 回流提取 1.5 h, 重复提取 2 次, 合并 2 次提取所得滤液, 浓缩至终质量浓度为 1 g/mL。

2.3 秦艽-独活药对关键有效成分定量分析

以马钱苷酸、二氢欧山芹醇、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、蛇床子素、6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷等成分为指标性成分, 建立秦艽-独活药对多成分含量测定方法。

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取 7 种对照品适量, 以甲醇溶解并定容配制成单一对照品母液。随后精密移取各母液适量至 5 mL 量瓶中, 按预设比例混合, 最终用甲醇定容制得混合对照品溶液, 其

中, 马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素的质量浓度分别为 127.71、154.56、82.68、156.28、165.42、58.55、101.85 $\mu\text{g/mL}$ 。

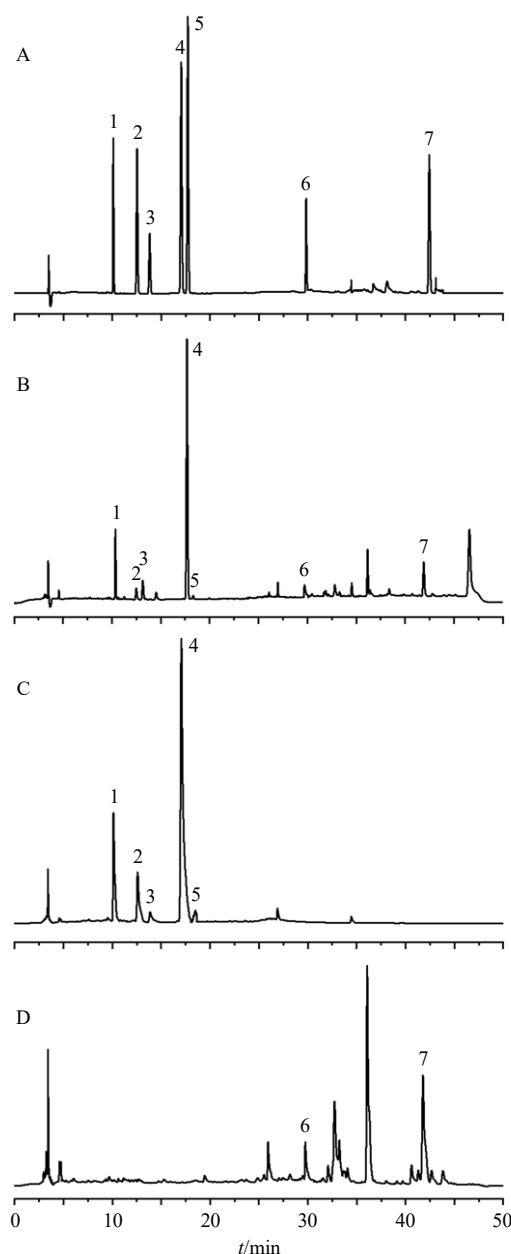
2.3.2 供试品溶液的制备 精密移取秦艽-独活药对提取液 1 mL, 加入甲醇定容至 10 mL, 0.22 μm 有机滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.3.3 阴性对照样品溶液的制备 按照“2.2”项下方法, 分别制备缺秦艽、缺独活的阴性对照提取液, 再按照“2.3.2”项下方法分别制备各阴性对照样品溶液。

2.3.4 色谱条件 采用 PFchrom C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.4%甲酸水溶液作为流动相, 梯度洗脱条件: 0~5 min, 4.0%~12.0%乙腈; 5~9 min, 12.0%乙腈; 9~11 min, 12.0%~12.5%乙腈; 11~12 min, 12.5%~14.0%乙腈; 12~13 min, 14.0%~15.0%乙腈; 13~20 min, 15.0%~22.0%乙腈; 20~25 min, 22.0%~41.0%乙腈; 25~35 min, 41.0%~65.0%乙腈; 35~44 min, 65.0%乙腈; 44~46 min, 65.0%~4.0%乙腈; 46~50 min, 4.0%乙腈; 检测波长: 0~20 min, 254 nm, 21~50 min, 330 nm; 体积流量为 0.8 mL/min; 进样量为 10 μL 。

2.3.5 专属性考察 精密移取“2.3.1”项下混合对照品溶液及“2.3.2”项下供试品溶液各 10 μL , 按照“2.3.4”项下色谱条件进行检测, 进行专属性考察。结果见图 1。结果表明, 在保留时间相同的条件下, 供试品溶液、对照品溶液中各成分的出峰位置相对一致, 具有良好的专属性。

2.3.6 线性关系考察 精密移取适量对照品溶液, 经甲醇稀释制备系列质量浓度混合对照品溶液。参照“2.3.4”项下色谱条件进样分析, 以目标物质量浓度为横坐标 (X)、对应色谱峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归分析, 获得标准曲线回归方程及线性范围: 马钱苷酸 $Y=11\,081.00 X-1\,797.20$, $R^2=0.999\,2$, 线性范围 12.771~127.710 $\mu\text{g/mL}$; 6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷 $Y=8\,991.70 X-211.87$, $R^2=0.999\,7$, 线性范围 15.456~154.560 $\mu\text{g/mL}$; 当药苦苷 $Y=4\,615.60 X-1\,979.30$, $R^2=0.999\,0$, 线性范围 8.268~82.680 $\mu\text{g/mL}$; 龙胆苦苷 $Y=17\,379.00 X-3\,356.60$, $R^2=0.999\,5$, 线性范围 15.628~156.280 $\mu\text{g/mL}$; 当药苷 $Y=18\,319.00 X-832.91$, $R^2=0.999\,0$, 线性范围 16.542~165.420 $\mu\text{g/mL}$; 二氢欧山芹醇 $Y=7\,162.20 X-1\,015.60$, $R^2=0.999\,9$, 线性



1-马钱苷酸; 2-6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷; 3-当药苦苷; 4-龙胆苦苷; 5-当药苷; 6-二氢欧山芹醇; 7-蛇床子素。

1-loganic acid; 2-6'-*O*- β -*D*-glucosylgentiopicroside; 3-swertiamarin; 4-gentiopicroside; 5-sweroside; 6-columbianetin; 7-osthol.

图 1 混合对照品溶液 (A)、秦艽-独活药对供试品溶液 (B)、缺独活阴性对照样品溶液 (C)、缺秦艽阴性对照样品溶液 (D) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances solution (A), GMR-APR herb pair test solution (B), negative control sample solution lacking *Angelicae Pubescentis Radix* (C), and negative control sample solution lacking *Gentianae Macrophyllae Radix* (D)

范围 5.855~58.550 $\mu\text{g/mL}$; 蛇床子素 $Y=25\,627.00 X-3\,945.70$, $R^2=0.998\,4$, 线性范围 10.185~101.850 $\mu\text{g/mL}$; 各成分线性关系考察结果表明, 在一定质量

浓度范围内, 其线性关系良好。

2.3.7 精密度试验 精密移取适量对照品溶液, 参照“2.3.4”项下色谱条件进样分析, 连续测定 6 次, 记录马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素的峰面积, 计算其 RSD 值分别为 1.29%、0.12%、1.61%、0.21%、0.15%、1.25%、0.73%, 结果表明, 该仪器精密度良好, 符合分析要求。

2.3.8 稳定性试验 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样, 按照“2.3.4”项下色谱条件进行测定, 记录峰面积, 计算马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素峰面积的 RSD 值分别为 0.59%、3.86%、0.47%、0.60%、1.24%、1.06%、2.92%, 均小于 5%。该结果表明, 供试品溶液在室温下存放 24 h 期间稳定性良好。

2.3.9 重复性试验 参照“2.3.2”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 依据“2.3.4”项下色谱条件依次进样检测, 记录目标物色谱峰面积, 计算各组分含量及其 RSD 值。结果显示, 马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素质量分数的 RSD 值分别 2.12%、1.89%、0.68%、1.36%、1.27%、2.14%、0.69%, 表明该方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率试验 精密移取已测知含量的样品 9 份, 每份 1 mL, 分别加入相当于样品中成分含量 50%、100%、150% 的混合对照品, 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 依据“2.3.4”项下色谱条件依次进样检测, 计算加样回收率。结果显示马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素平均加样回收率分别为 99.74%、96.85%、99.86%、98.02%、96.94%、96.31%、95.96%, RSD 值分别 1.85%、1.58%、0.95%、1.18%、1.89%、2.19%、0.58%, 表明该方法回收率良好。

2.3.11 样品测定 精密移取秦艽-独活药对提取液 1 mL, 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.3.4”项下色谱条件测定马钱苷酸、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、二氢欧山芹醇、蛇床子素 7 种成分的含量。

2.4 体外经皮渗透实验

2.4.1 离体鼠皮的制备 将大鼠处死, 剔除表皮毛

发, 去除皮下脂肪等组织, 用生理盐水反复冲洗干净, 剪成 2 cm×2 cm 大小, 置于加入适量生理盐水的塑封袋中, 排出空气后放入 -20 ℃ 冰箱中冷冻保存。使用之前, 先将鼠皮解冻, 对其进行皮肤完整度和均匀性检查。

2.4.2 供给液和接收液的制备 供给液由秦艽-独活药对提取液和质量浓度为 3% 的中药挥发油组成。以不加中药挥发油的秦艽-独活药对提取液作为空白对照, 3% 氮酮作为阳性对照组。接收液为 20% 乙醇-生理盐水, 使用前超声 30 min 排除气泡。

2.4.3 体外经皮渗透实验 将冰箱中备用的鼠皮自然解冻, 使用生理盐水冲洗, 并检查其完整性。鼠皮固定于 TP-6 型智能透皮试验仪的供给室与接收室之间, 确保角质层朝向供给室。接收室内加入转子, 注入 20% 乙醇-生理盐水作为接收液, 保证皮肤里层与接收液充分接触。设置转速为 300 r/min, 恒温 37 ℃。加样后, 于预设时间点 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48 h 分别取样 0.5 mL, 并同步置换等量新鲜接收介质。0.22 μ m 微孔滤器滤过接收液后, 采用 HPLC 进行定量分析。最后, 对各时间点接收液中马钱苷酸、二氢欧山芹醇、当药苦苷、龙胆苦苷、当药苷、6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷及蛇床子素累积渗透量 (Q_n) 进行数据处理, 以 Q_n 对时间 t 作 Q_n - t 图, 根据下列公式计算各个时间点的药物 Q_n 。

$$Q_n = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} V_i C_i) / A$$

V 是接收液的体积 (15 mL), C_n 是第 n 个采样点测量的接收液中药物的质量浓度, V_i 为采样体积, C_i 是从第 i 个采样点测量的接收液中药物的质量浓度, A 是有效经皮吸收面积 (0.785 cm^2)

取 Q_n - t 图线性部分的数据进行线性拟合, 绘制 Q_n - t 方程, 斜率为稳态透皮速率 (J_{ss}), 与横坐标的截距为滞后时间 (t_{lag}), 加入挥发油与未加入挥发油的 J_{ss} 之比为增渗倍数 (ER)。

以鼠皮为透皮屏障, 不同组分处理后秦艽-独活药对提取液中 7 种活性成分的 Q_n 如图 2 所示。与未添加挥发油的秦艽-独活药对组相比, 加入 3% 不同挥发油的组别 48 h Q_n 显著提高 ($P < 0.05$), 表明各挥发油表现出良好的促进经皮渗透效果。但不同挥发油对秦艽-独活药对中各活性成分的促渗效果存在差异: 川芎油对马钱苷酸的促渗效果优于其他挥发油, 其次为荆芥油、白术油、花椒油和干姜油; 花椒油对 6'-*O*- β -*D*-葡萄糖基龙胆苦苷的促渗效果最

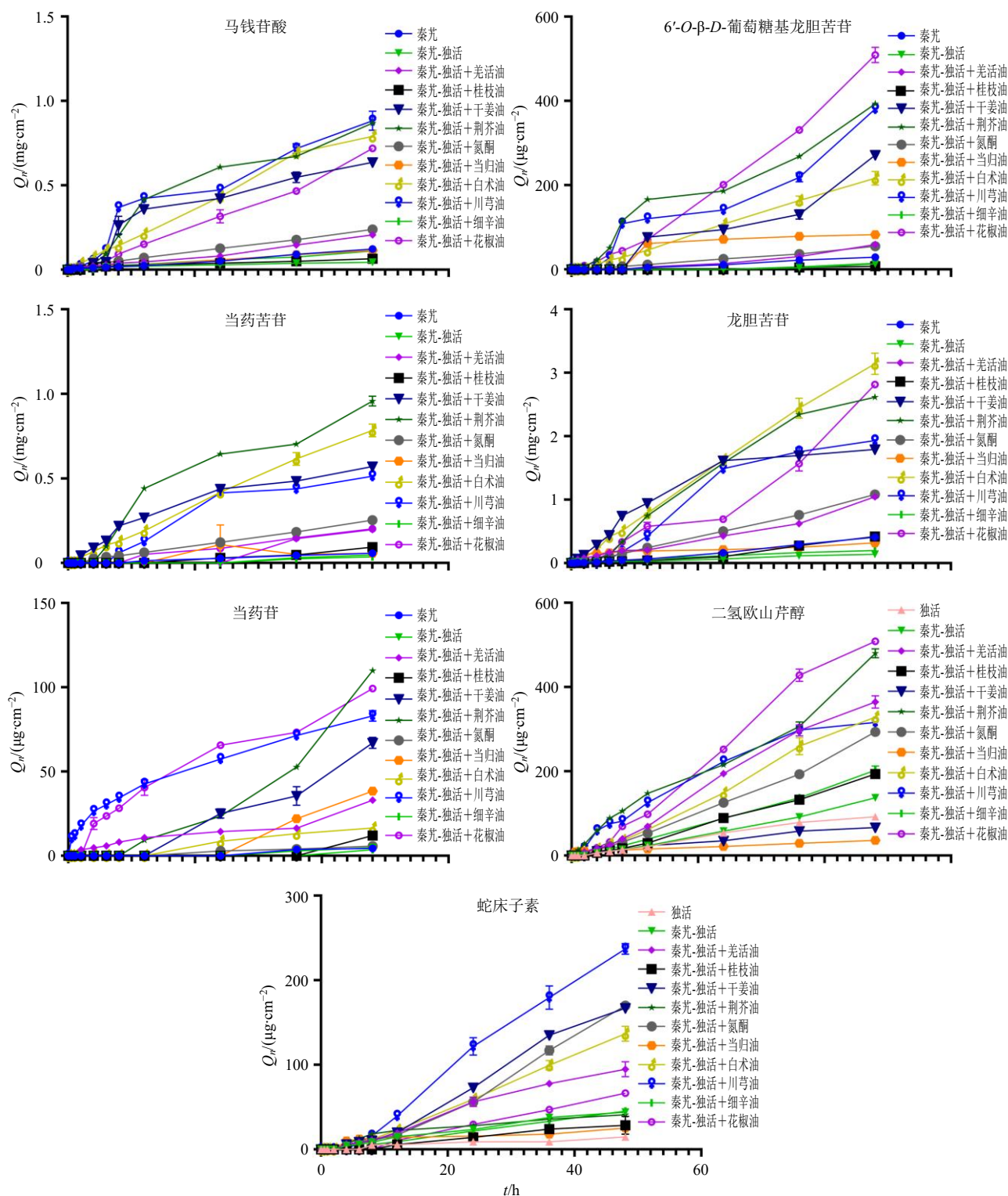


图 2 3%不同挥发油对秦艽-独活药对关键成分体外 Q_n - t 曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 *In vitro* Q_n - t curve of key components of GMR-APR herb pair with 3% different volatile oils ($\bar{x} \pm s, n=3$)

强，依次为荆芥油、川芎油、干姜油和白术油；荆芥油对当药苦苷的促渗效果最佳，其次为白术油、干姜油、川芎油和花椒油；白术油对龙胆苦苷的促渗效果最强，其次为花椒油、荆芥油、川芎油和干

姜油；荆芥油对当药苷的促渗效果最佳，其次为花椒油、川芎油、干姜油和当归油；花椒油对二氢欧山芹醇的促渗效果最强，其次为荆芥油、羌活油、白术油和川芎油；川芎油对蛇床子素的促渗效果优

于其他挥发油，其次为干姜油、白术油、羌活油和 的促渗参数见表 2，其中花椒挥发油组 J_{ss} 较高、 t_{lag} 较短、ER 较大，综合考虑不同药味挥发油的含量及

表 2 中药挥发油对秦艽-独活药对主要关键成分的经皮给药促渗参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Penetration parameters of volatile oil of traditional Chinese medicine for transdermal administration of GMR-APR herb pair active components ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

促渗剂	$J_{ss}/(\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2})$						
	6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷	当药苷	当药苦苷	二氢欧山芹醇	龙胆苦苷	马钱苷酸	蛇床子素
—	0.214±0.006	0.093±0.004	0.927±0.090	2.812±0.129	2.785±0.085	0.981±0.075	0.976±0.038
羌活油	1.124±0.002***	0.585±0.002***	3.935±0.023***	8.076±0.317***	19.470±0.610***	4.033±0.043***	2.128±0.131***
桂枝油	0.143±0.005	0.162±0.007	1.820±0.074***	4.056±0.060***	8.283±0.198***	1.346±0.099	0.656±0.135***
干姜油	5.177±0.152***	1.320±0.091***	12.450±0.247***	1.456±0.060***	41.160±0.093***	14.310±0.349***	3.674±0.051***
荆芥油	7.926±0.091***	2.037±0.010***	20.960±0.393***	9.212±0.236***	61.010±0.540***	19.290±0.125***	0.889±0.011
氮酮	1.138±0.036***	0.126±0.002	5.269±0.065***	5.995±0.171***	22.240±0.543***	4.912±0.022***	3.491±0.036***
当归油	2.087±0.005***	0.710±0.015***	1.410±0.096	0.608±0.009***	5.159±0.010*	2.393±0.004***	0.473±0.005***
白术油	4.637±0.236***	0.375±0.009***	16.780±0.511***	7.098±0.117***	66.950±2.088***	17.460±0.227***	2.896±0.082***
川芎油	7.305±0.091***	1.562±0.045***	12.370±0.246***	7.157±0.041***	47.070±0.514***	18.800±1.011***	5.216±0.170***
细辛油	0.254±0.004	0.049±0.002	0.732±0.004	4.174±0.124***	4.287±0.052	2.132±0.010**	0.985±0.019
花椒油	10.300±0.250***	2.065±0.016***	4.389±0.010***	11.330±0.105***	52.850±1.295***	14.660±0.190***	1.430±0.023***
促渗剂	t_{lag}/h						
	6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷	当药苷	当药苦苷	二氢欧山芹醇	龙胆苦苷	马钱苷酸	蛇床子素
—	5.434±0.027	5.097±0.186	5.013±0.072	1.782±0.216	-1.948±0.187	-2.933±0.714	-0.546±0.042
羌活油	3.951±0.004***	-2.285±0.167**	4.943±0.015	1.392±0.219	-0.766±0.099***	-0.830±0.158***	1.124±0.194***
桂枝油	5.087±0.063**	6.082±0.000*	4.137±0.062***	2.068±0.056	2.977±0.126***	-3.129±0.934	2.626±0.822***
干姜油	2.780±0.138***	4.067±0.077	-3.578±0.055***	0.980±0.402***	-4.177±0.155***	-1.872±0.418*	2.445±0.067***
荆芥油	-1.018±0.082***	4.133±0.046*	-0.429±0.019***	-1.394±0.204***	1.253±0.079***	-0.761±0.770***	-4.081±0.075***
氮酮	1.533±0.144***	3.616±0.037*	0.262±0.034***	1.723±0.083	0.811±0.046***	-1.188±0.118***	2.886±0.008***
当归油	0.011±0.034***	5.116±0.008	3.065±0.078***	12.450±0.255***	-16.630±0.546***	-0.754±0.223***	-8.322±0.010***
白术油	1.145±0.238***	3.553±0.088*	0.140±0.241***	1.556±0.110	0.265±0.120***	-0.202±0.161***	2.040±0.157***
川芎油	0.341±0.045***	-9.645±0.262**	1.420±0.119***	2.349±0.051***	1.596±0.018***	-1.919±0.418*	2.362±0.160***
细辛油	5.336±0.012	6.082±0.000*	4.973±0.015	1.624±0.132	-1.049±0.178***	3.003±0.107	2.147±0.112***
花椒油	2.100±0.038***	-2.557±0.402**	2.690±0.040***	1.485±0.109	2.106±0.157***	1.547±0.212***	3.055±0.070***
促渗剂	ER						
	6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷	当药苷	当药苦苷	二氢欧山芹醇	龙胆苦苷	马钱苷酸	蛇床子素
—	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
羌活油	5.252	6.290	4.245	2.872	6.991	4.111	2.180
桂枝油	0.668	1.742	1.963	1.442	2.974	1.372	0.672
干姜油	24.192	14.194	13.430	0.518	14.779	14.587	3.764
荆芥油	37.037	21.903	22.611	3.276	21.907	19.664	0.911
氮酮	5.318	1.355	5.684	2.132	7.986	5.007	3.577
当归油	9.752	7.634	1.521	0.216	1.852	2.439	0.485
白术油	21.668	4.032	18.101	2.524	24.039	17.798	2.967
川芎油	34.136	16.796	13.344	2.545	16.901	19.164	5.344
细辛油	1.187	0.527	0.790	1.484	1.539	2.173	1.009
花椒油	48.131	22.204	4.735	4.029	18.977	14.944	1.465

“—”表示未加入挥发油的秦艽-独活药对组，其中，与未加入挥发油组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

“—” indicates GMR-APR herb pair group without adding volatile oil, in which, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs the group without adding volatile oil.

对各成分的透皮渗透情况，花椒挥发油表现出更优的经皮渗透促进效果。

2.5 细胞毒性实验

HaCaT 细胞于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中，使用含 10% 胎牛血清及 100 U/mL 青霉素-链霉素的 DMEM 完全培养基培养，并取对数生长期细胞，以 2×10^4 个/孔密度接种于 96 孔板。实验分组包括：空白对照组（PBS 缓冲液）、溶剂对照组（含 1% DMSO 的 DMEM 高糖培养基）、给药组（含 3% 中药挥发油或氮酮的 DMEM 高糖培养基，100 μL/孔），继续孵育 24 h。随后每孔添加 100 μL DMEM 高糖培养基与 20 μL MTT 工作液，反应 4 h 后终止培养，加入 150 μL DMSO。用酶标仪 570 nm 波长处测定吸光度（A）值，按公式计算细胞存活率。

$$\text{存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

为评估不同中药挥发油及 3% 氮酮的细胞毒性，本研究采用半数抑制率（median inhibition concentration, IC₅₀）作为评价指标，IC₅₀ 值越高，表明其细胞毒性越低。考虑到实验样本量大且周期较长，为控制批次间差异，以氮酮作为对照，将每组挥发油的 IC₅₀ 值/对应的氮酮 IC₅₀ 值作为衡量中药挥发油毒性的指标，该比值越大，表明其细胞毒性越小。各挥发油的 IC₅₀ 值见图 3，比值详见表 3。实验结果显示，各挥发油对细胞毒性排序为氮酮 > 当归油 > 川芎油 > 干姜油 > 羌活油 > 桂枝油 > 细辛油 > 荆芥油 > 花椒油 > 白术油。该结果表明，与氮酮相比，中药挥发油对 HaCaT 细胞的毒性相对较低，且白术挥发油和花椒挥发油表现出低毒性。

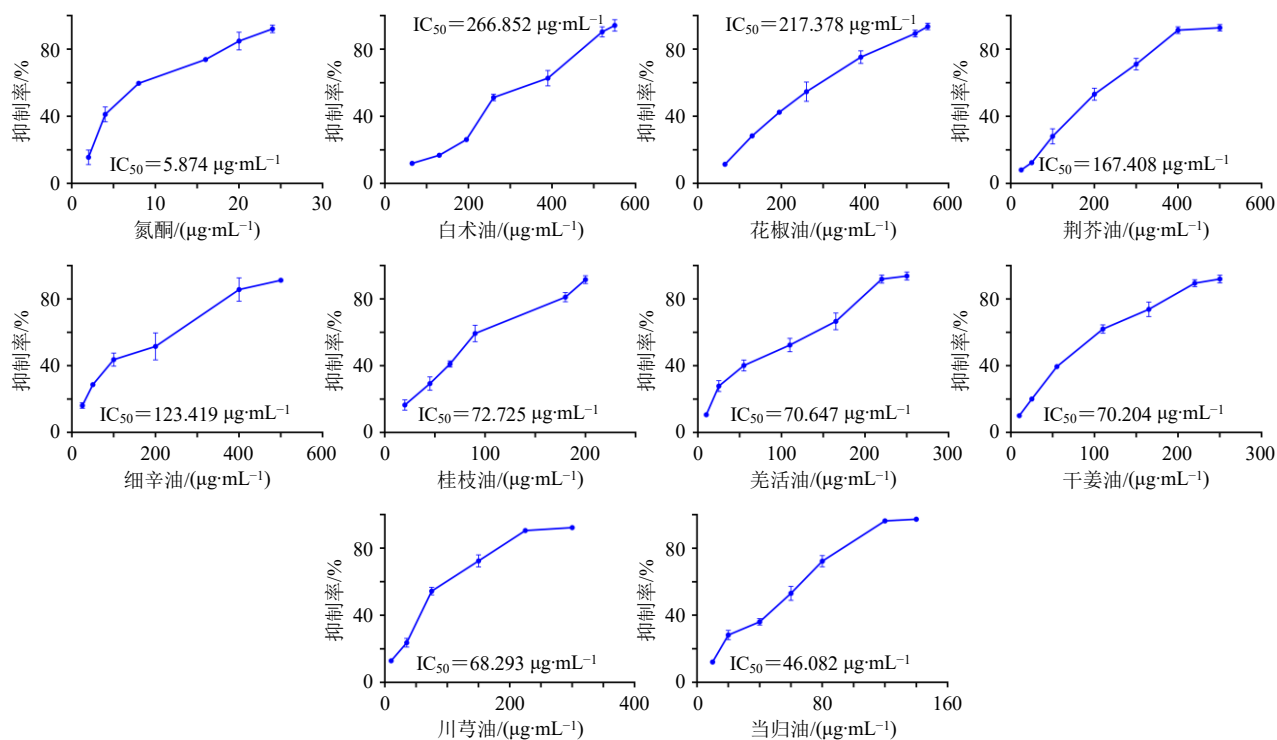


图 3 3% 不同挥发油对 HaCaT 细胞的 IC₅₀ 值 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 3 IC₅₀ values of 3% different volatile oils on HaCaT cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

表 3 不同中药挥发油对 HaCaT 细胞毒性结果

Table 3 Toxicity results of volatile oil of different traditional Chinese medicines on HaCaT cells

促渗剂	IC ₅₀ / (μg·mL ⁻¹)	IC ₅₀ 挥发油/ IC ₅₀ 氮酮	促渗剂	IC ₅₀ / (μg·mL ⁻¹)	IC ₅₀ 挥发油/ IC ₅₀ 氮酮
氮酮	5.874	1.000	桂枝油	72.725	12.381
白术油	266.852	45.429	羌活油	70.647	12.027
花椒油	217.378	37.007	干姜油	70.204	11.952
荆芥油	167.408	28.500	川芎油	68.293	11.626
细辛油	123.419	21.011	当归油	46.082	7.845

2.6 不同挥发油对 TNF-α 诱导的 MH7A 细胞释放炎症因子的影响

将对数生长期细胞，接种于含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中，于 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中孵育 24 h。实验分组为空白组（DMEM 高糖培养基）、TNF-α 模型组（20 ng/mL TNF-α 溶液）、秦艽-独活药对组（10 ng/mL 混合药液）、秦艽-独活+氮酮组（加入 3% 氮酮）、秦艽-独活+挥发油组（加入 3% 不同中药挥发油）。干预 24 h 后收集上清液，采

用 ELISA 法检测 RF、PGE2、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平。培养液中 RF、PGE2、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平变化见表 4。模型组炎症因子水平较空白组显著升高($P<0.01$),表明炎症模型成功构建。经 3% 不同秦艽-独活+挥发油干预后,各组炎症因子水平均显著降低($P<0.01$),且不同挥发油的抑制作用存在差异。抑制 RF 的顺序为花椒油>细辛油>羌活

油>川芎油>白术油;抑制 PGE2 顺序为川芎油>羌活油>荆芥油>干姜油>当归油;抑制 TNF- α 顺序为川芎油>花椒油>桂枝油>干姜油>羌活油;抑制 IL-1 β 顺序为花椒油>桂枝油>荆芥油>细辛油>白术油;抑制 IL-6 顺序为花椒油>川芎油>荆芥油>当归油>干姜油。综合比较结果显示,秦艽-独活+花椒挥发油组对炎症因子的抑制效果最强。

表 4 不同挥发油对 TNF- α 诱导的 MH7A 细胞炎症因子水平影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	RF/(U·L ⁻¹)	PGE2/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
空白	4.658±0.491	13.372±1.481	33.022±4.186	4.247±0.527	0.785±0.109
模型	7.146±0.712**	25.504±4.677**	58.357±9.059**	6.552±0.600**	1.938±0.174**
秦艽-独活	5.797±0.449##	16.408±3.156##	44.598±5.503##	5.538±0.419#	1.440±0.247##
秦艽-独活+氮酮	5.962±0.455##	17.271±4.275##	42.289±4.955##	4.770±0.519##	1.061±0.068##
秦艽-独活+花椒油	4.817±0.369##	16.622±1.564##	36.350±3.166##	4.677±0.399##	0.942±0.102##
秦艽-独活+干姜油	5.478±0.397##	15.420±1.479##	39.891±4.647##	5.084±0.635##	1.076±0.105##
秦艽-独活+桂枝油	5.351±0.176##	17.039±2.796##	39.888±3.854##	4.700±0.665##	1.164±0.173##
秦艽-独活+白术油	5.338±0.198##	16.307±4.027##	41.921±7.824##	4.967±0.360##	1.080±0.049##
秦艽-独活+川芎油	5.286±0.192##	14.302±2.233##	36.061±2.027##	5.177±0.481##	0.951±0.111##
秦艽-独活+荆芥油	5.719±0.520##	14.798±1.956##	43.923±5.175##	4.735±0.332##	1.011±0.093##
秦艽-独活+细辛油	5.118±0.246##	17.797±1.569##	43.455±7.331##	4.898±0.810##	1.115±0.242##
秦艽-独活+当归油	5.746±0.366##	16.035±2.337##	43.946±9.035##	5.049±0.469##	1.022±0.119##
秦艽-独活+羌活油	5.234±0.313##	14.507±2.107##	40.850±4.979##	5.142±0.510##	1.131±0.124##

与空白组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$ 。
** $P<0.01$ vs blank group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group.

3 讨论

RA 是一种典型的慢性、系统性自身免疫性疾病,主要以滑膜炎症为特征^[27]。采用 TDDS 给药秦艽-独活药对治疗 RA 可以克服胃肠道刺激等不良反应,但皮肤最外层的角质层由高度组织化的脂质薄层包围的角质细胞层组成,是透皮吸收的主要屏障^[28]。中药挥发油作为透皮促渗剂具有良好的促渗效果,安全性较高。研究显示热性中药挥发油的透皮促渗作用强于温性及凉性中药挥发油^[29]。然而,热性中药挥发油相较于温性中药挥发油具有较强的皮肤细胞毒性^[30],因此,本研究选取 9 种温性中药进行研究。通过查阅文献总结不同中药挥发油的提取时间、提取次数等,发现花椒、细辛及羌活的得油率显著高于其他药材。由于各药味特性不同,其挥发油的最优提取条件亦不相同,本研究采用了文献报道的各药味挥发油最佳工艺条件进行提取,为后续筛选既具有促渗作用又具有量大易得特点的挥发油促渗剂提供参考。

体外经皮渗透实验常用于评价透皮促渗剂的透皮吸收效果^[31],本研究将挥发油与秦艽-独活药

对提取液同时给药。由于药对成分复杂多样,结合《中国药典》2025 年版一部秦艽与独活项下的含量测定指标成分及相关文献报道,选取龙胆苦苷、蛇床子素及马钱苷酸等 7 种活性成分作为经皮渗透测定的评价指标。结果显示加入中药挥发油后各成分的累积释放量高于秦艽-独活药对组,其中花椒挥发油组可以显著提高 6'-O- β -D-葡萄糖基龙胆苦苷等 7 种成分的累积释放量,表明其对秦艽-独活药对的促渗作用较强。为定量评价其促渗效能,本研究进一步计算了 J_{ss} 、 t_{lag} 及 ER 等关键参数。结果显示花椒挥发油在多个成分上呈现出较高的 J_{ss} 与 ER 值,且 t_{lag} 普遍较短,表明花椒挥发油对秦艽-独活药对活性成分具有较强的促渗作用。

鉴于中药挥发油成分复杂多样,其促渗作用与皮肤相容性密切相关,本研究选择人永生化角质细胞,即 HaCaT 细胞,评价不同挥发油的细胞毒性。结果显示,3%不同中药挥发油的细胞毒性均显著低于氮酮,表明中药挥发油具有更好的生物相容性及较低的皮肤细胞毒性。成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synovial cells, FLS)异常增殖和迁移

是 RA 的主要病理特征^[32], 研究表明有效的抗炎治疗可降低 FLS 活性, 缓解 RA 的病理进程^[33], 因此本实验选用 RA 滑膜成纤维细胞系, 即 MH7A 进行研究。RF、PGE2 是 RA 临床诊断的常用指标^[34], IL-6、TNF- α 及 IL-1 β 是 RA 中重要的炎症反应标志物^[35]。为考察抗炎作用, 通过 ELISA 实验检测诱导后细胞上清液中 RF、PGE2、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平的影响, 结果显示相比于 TNF- α 模型组, 各挥发油组均能降低炎症因子水平, 具有一定的抗炎作用。其中花椒挥发油组能显著降低 RF、IL-1 β 等水平, 表明其在抑制滑膜炎反应方面具有潜在优势。

综上所述, 本研究通过采用体外经皮渗透实验, HaCaT 细胞毒性实验以及 ELISA 实验测定 TNF- α 诱导 MH7A 细胞炎症因子水平, 发现花椒挥发油含油量易得且对秦艽-独活药对的促渗效果最佳, 皮肤细胞毒性小, 且体外抗炎作用较强, 验证了花椒挥发油作为天然促渗剂的潜在应用价值, 为后续开发基于秦艽-独活药对的新型透皮制剂用于改善风湿痹型 RA 提供了重要实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蔺健春, 段永强, 白敏, 等. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(17): 146-148.
- [2] 王成志, 李松伟, 杜萌萌, 等. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2989-3002.
- [3] 蒋翠蕾, 周莹, 娄飞, 等. 温针灸肩三针联合正清风痛宁治疗老年风湿痹型肩周炎的临床疗效及对 PRI 评分、疼痛介质水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(12): 2901-2905.
- [4] 唐智强, 韩雪花, 李敏, 等. 独活寄生汤治疗骨科疾病的临床应用研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2023, 39(22): 3903-3906.
- [5] 孙建, 陶丽红, 杭煜宇, 等. 温经蠲痹汤对寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 1036-1039.
- [6] 赵辉, 佟琳, 张磊, 等. 基于古今文献的经典名方大秦艽汤临床应用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 1-7.
- [7] 宝钢, 图诺木拉, 朝格巴达拉夫, 等. 龙胆属秦艽组植物化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2024, 46(8): 2689-2697.
- [8] 白翠慧, 侯国栋, 关永霞, 等. 独活化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 129-144.
- [9] 梁国成, 段文贵, 陈舒茵, 等. 秦艽治疗类风湿性关节炎的机制及临床应用研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(7): 71-73.
- [10] 祝国宁, 郑君, 李群. 中药汤剂与现代医学技术结合的问题与建议 [J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(17): 59-61.
- [11] An X R, Yang J P, Cui X L, *et al.* Advances in local drug delivery technologies for improved rheumatoid arthritis therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 209: 115325.
- [12] Schafer N, Balwierz R, Biernat P, *et al.* Natural ingredients of transdermal drug delivery systems as permeation enhancers of active substances through the *Stratum corneum* [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(7): 3278-3297.
- [13] Marwah H, Garg T, Goyal A K, *et al.* Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 564-578.
- [14] 闫治攀, 李俊江, 詹文强, 等. 天然透皮吸收促进剂的研究进展 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3566-3572.
- [15] 李秋娟, 梁亚芳, 舒娟, 等. 香薷挥发油对吴茱萸有效成分透皮吸收的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 26-36.
- [16] 祝茜茜, 黄森兰, 宋芝超, 等. 热性中药挥发油透皮促渗能力与倍半萜角质层贮库效应的相关性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7742-7750.
- [17] 黄森兰, 祝茜茜, 陆姗姗, 等. 中药挥发油透皮促渗苷类成分效果与经皮水分散失量的相关性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(5): 503-509.
- [18] 张国裕, 李淑贤. 中药干姜挥发油化学成分的 GC-MS 分析 [J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44(4): 19-20.
- [19] 肖瑞瑶, 滕攀攀, 钱玺丞, 等. 九叶青花椒挥发油 GC-MS 成分分析 [J]. 云南化工, 2023, 50(6): 78-81.
- [20] 李然, 李静, 童巧珍, 等. 道地药材平江白术挥发油的 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(5): 624-628.
- [21] 钟伯年, 吴昊, 温晓茵, 等. 细辛不同挥发油的止咳活性比较及物质基础分析 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(16): 3093-3099.
- [22] 肖草茂, 陈卫, 万春云. 羌活挥发油提取工艺的优化 [J]. 华西药学杂志, 2018, 33(1): 56-58.
- [23] 刘侃, 孙绍明, 刘震远, 等. 桂枝挥发油提取工艺优化及抗氧化活性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报. (2025-09-11) [2025-09-23]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1543.r.20250911.1332.018>.
- [24] 张小飞, 詹娟娟, 吴司琪, 等. 当归挥发油提取工艺优化及其乳化芳香水成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 27-31.
- [25] 张琳, 周欣, 卢焘韬, 等. 川芎挥发油提取工艺优化及

- 其地上部分 GC-MS 分析 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 607-611.
- [26] 秦甜甜, 谢红潇, 胡靖文, 等. 基于网络药理学及实验验证探究荆芥挥发油治疗抑郁症的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1066-1075.
- [27] Tong L Y, Qiu J, Xu Y L, *et al.* Programmed cell death in rheumatoid arthritis [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2377-2393.
- [28] Shamaprasad P, Frame C O, Moore T C, *et al.* Using molecular simulation to understand the skin barrier [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 88: 101184.
- [29] 姚俊宏, 蒋秋冬, 陈军, 等. 21 种辛味中药挥发油透皮促渗效果的药性规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 1-7.
- [30] 顾琦, 朱学敏, 魏旭超, 等. 温热药性对中药挥发油透皮促渗剂皮肤毒性的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 359-365.
- [31] Luo H Y, Zan F F, Cui J. Effect of microneedle roller on promoting transdermal absorption of crossbow-medicine liquid via transdermal administration of traditional Chinese medicine and the safety of crossbow-medicine needle therapy: An experimental study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116751.
- [32] Xiang L, Yang W D, Wang F, *et al.* Circ_0083964 knockdown impedes rheumatoid arthritis progression via the miR-204-5p-dependent regulation of YY1 [J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1): 558.
- [33] Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, *et al.* Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: A systematic review and meta-analysis [J]. *RMD Open*, 2023, 9(3): e002817.
- [34] Biesemann N, Margerie D, Asbrand C, *et al.* Additive efficacy of a bispecific anti-TNF/IL-6 nanobody compound in translational models of rheumatoid arthritis [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(681): eabq4419.
- [35] 兰佳明, 黄珊, 刘衍志, 等. 干预活性氧治疗类风湿性关节炎药物的研究进展 [J]. 广东医科大学学报, 2025, 43(4): 440-446.

[责任编辑 郑礼胜]