

# 基于主成分分析降维-指纹图谱相似度约束的满意度函数值筛选二仙汤复合促渗剂

张敏<sup>1,2,3,4</sup>, 潘志杰<sup>1,2,3</sup>, 王晓琦<sup>1,2,3</sup>, 武晓玉<sup>1,2,3</sup>, 刘晓霞<sup>1,2,3</sup>, 魏舒畅<sup>1,2,3\*</sup>

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000
2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000
3. 陇药产业创新研究院, 甘肃 兰州 730000
4. 甘肃医学院, 甘肃 平凉 744000

**摘要:** 目的 构建一种适用于中药复方透皮促渗剂筛选的评价体系, 并将其用于二仙汤复合促渗剂的优选。方法 以薄荷脑、氮酮、冰片为促渗剂, 设计  $L_9(3^3)$  正交试验。测定 10 个指标成分 (黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷) 的 48 h 单位面积累积渗透量 ( $Q_{48}$ )、稳态渗透速率 (steady-state flux,  $J_{ss}$ ) 与增渗比, 利用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 对多维渗透参数进行降维处理, 同时引入指纹图谱相似度 ( $S$ ) 作为质量约束条件。将上述主成分得分与指纹图谱相似度通过满意度函数进行加权整合, 计算综合满意度 ( $D$ ), 并以  $D$  作为响应值进行极差和方差分析, 筛选最佳促渗剂配方。**结果** 筛选得到最优复合促渗剂配方为 2%薄荷脑、1%氮酮。验证实验表明, 该组成在具备卓越促渗效果的同时, 指纹图谱相似度  $S$  保持在 0.9 以上, 兼顾“高效促渗”和“质量保真”。**结论** 构建的“PCA 降维-指纹图谱约束-满意度函数整合”系统, 能够有效解决多指标优化中信息冗余与决策矛盾的问题, 为中药复方复合促渗剂筛选提供可借鉴的研究范式。

**关键词:** 二仙汤; 促渗剂; 主成分分析; 指纹图谱相似度; 满意度函数; 体外透皮; 黄柏碱; 芒果苷; 阿魏酸; 小檗碱; 仙茅苷; 朝藿定 A1; 朝藿定 A; 朝藿定 B; 朝藿定 C; 淫羊藿苷; 薄荷脑; 氮酮; 冰片

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)07-2501-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.007

## Screening of Erxian Decoction composite penetration enhancers based on satisfaction function value constrained by principal component analysis dimensionality reduction-fingerprint similarity

ZHANG Min<sup>1,2,3,4</sup>, PAN Zhijie<sup>1,2,3</sup>, WANG Xiaoqi<sup>1,2,3</sup>, WU Xiaoyu<sup>1,2,3</sup>, LIU Xiaoxia<sup>1,2,3</sup>, WEI Shuchang<sup>1,2,3</sup>

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Gansu Province Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Engineering Research Center, Lanzhou 730000, China
3. Gansu Pharmaceutical Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730000, China
4. Gansu Medical College, Pingliang 744000, China

**Abstract: Objective** This study aimed to establish an evaluation system for screening transdermal penetration enhancers suitable for traditional Chinese medicine (TCM) compound formulations and to apply it to the optimization of a composite penetration enhancer for Erxian Decoction (EXD, 二仙汤). **Methods** Menthol, azone, and borneol were selected as penetration enhancers, and an  $L_9(3^3)$  orthogonal design was employed. The 48 h cumulative permeation per unit area ( $Q_{48}$ ), steady-state flux ( $J_{ss}$ ), and enhancement ratio (ER) of ten marker components (phellodendrine, mangiferin, ferulic acid, berberine, curculigine, epimedin A1, epimedin A, epimedin B, epimedin C, icariin) were measured. Principal component analysis (PCA) was performed separately for  $Q_{48}$  and  $J_{ss}$  datasets to reduce dimensionality, while fingerprint similarity ( $S$ ) was incorporated as a quality constraint. The PCA scores and  $S$  were weighted and

收稿日期: 2025-10-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8206140176)

作者简介: 张敏, 女, 博士研究生, 副教授, 研究方向为中药制剂。E-mail: 517302107@qq.com

\*通信作者: 魏舒畅, 男, 硕士, 教授, 研究方向为中药制剂。E-mail: wshch006@163.com

integrated via the satisfaction function to calculate the comprehensive satisfaction ( $D$ ). With  $D$  as the response value, range analysis and analysis of variance were performed to screen the optimal formulation of penetration enhancers. **Results** The optimal compound penetration enhancer formulation was identified as 2% menthol combined with 1% azone. Validation studies showed that this formulation exhibited excellent penetration-enhancing effect, while the fingerprint similarity  $S$  remained above 0.9, achieving both “high-efficiency penetration enhancement” and “quality fidelity”. **Conclusion** The constructed “PCA dimension reduction-fingerprint constraint-satisfaction function integration” system can effectively solve the problems of information redundancy and decision contradiction in multi-index optimization, providing a referable research paradigm for screening composite penetration enhancers of TCM compound prescriptions.

**Key words:** Erxian Decoction; penetration enhancer; principal component analysis; fingerprint similarity; desirability function; *in vitro* transdermal permeation; phellodendrine; mangiferin; ferulic acid; berberine; curculigoside; epimedin A1; epimedin A; epimedin B; epimedin C; icariin; menthol; azone; borneol

二仙汤系中医大家张伯讷创制，由淫羊藿、仙茅、巴戟天、当归、黄柏、知母组成，经 70 多年的临床应用，该方已成为中医临床治疗围绝经期综合征（perimenopausal syndrome, PMS）的一线名方。其疗效覆盖了潮热汗出、情绪失调和骨质疏松等多个方面<sup>[1-3]</sup>。其中，骨质疏松作为 PMS 的严重远期并发症，是需要长期干预管理的重点。但该处方的原剂型汤剂用药不便，导致长期用药患者的依从性差，严重影响其推广使用。研究表明，二仙汤的醇提物在抗骨质疏松和调节内分泌方面显示出强大的治疗潜力<sup>[4-6]</sup>，这与二仙汤治疗 PMS 的核心病机与远期目标高度契合。高浓度乙醇提取的是该处方中的小分子物质，而此类成分相对易于透皮，提示二仙汤具备开发为经皮给药制剂的可能性。但要将二仙汤改为经皮制剂还需要进一步克服皮肤屏障提高这些成分的透皮效率，本实验以薄荷脑、氮酮和冰片为基础，筛选复合促渗剂以实现有效透皮。

与众多中药复方一样，二仙汤的活性成分是一个化合物巨系统，作用机制不完全明了，在化学促渗剂筛选过程中存在评价指标选择困难：一方面，对多成分渗透行为 [如单位面积累积渗透量 (cumulative permeation per unit area,  $Q_n$ )、稳态渗透速率 (steady-state flux,  $J_{ss}$ ) 等] 进行评价时会产生的高维、共线性数据体系，存在信息冗余与决策困难；另一方面，促渗过程需维持化合物巨系统的经皮渗透完整性与均衡性<sup>[7]</sup>。鉴于此，本实验通过“降维-约束-整合”三级策略构建了二仙汤复合促渗剂筛选评价体系：首先采用主成分分析 (principal component analysis, PCA) 将多维度透皮指标降维为少数核心指标，解决信息冗余问题；其次，将指纹图谱相似度 (fingerprint similarity,  $S$ ) 设为独立质量约束条件，确保化合物巨系统透皮的完整与均

衡；最后通过满意度函数整合定量与定性指标，作为最终评价指标。该体系在提升促渗效率的同时，能够保持中药复方的整体特性，为复方中药经皮促渗剂的筛选提供可借鉴的方法学框架。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪，美国 Waters 公司；色谱柱为 SunFire C<sub>18</sub> 键合硅胶柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)，美国 Waters 公司；ER-2310 型皮肤电阻抗测定仪，北京合邦兴业科学仪器有限公司；DHC-6TD 型透皮扩散仪，禄亘仪器设备 (上海) 有限公司；CP225D 型十万分之一电子天平，德国 Sartorius 公司。

### 1.2 试剂

对照品淫羊藿苷 (批号 110737-202017, 质量分数 ≥ 98.0%)、黄柏碱 (批号 111895-201805, 质量分数 ≥ 98.0%)、芒果苷 (批号 111607-202305, 质量分数 ≥ 98.0%)、阿魏酸 (批号 0773-9809, 质量分数 ≥ 98.0%)、小檗碱 (批号 110713-202316, 质量分数 ≥ 98.0%)、仙茅苷 (批号 110771-201908, 质量分数 ≥ 98.0%) 来自中国食品药品检定研究院；对照品朝藿定 A1 (批号 P02J9S64790, 质量分数 ≥ 98.0%)、朝藿定 A (批号 P02J9F64787, 质量分数 ≥ 98.0%)、朝藿定 B (批号 P02J9A64781, 质量分数 ≥ 98.0%)、朝藿定 C (批号 P02J9D65890, 质量分数 ≥ 98.0%) 购于上海源叶生物科技有限公司；氮酮，批号 990424，上海凌峰化学试剂有限公司；冰片，批号 20181201，云南林缘香料有限公司；薄荷脑，批号 20190528，南京绿意生物科技有限公司；乙腈、磷酸，色谱级，天津市大茂化学试剂厂；其他试剂均为分析级。

### 1.3 药材

仙茅 (浙江 220923、福建 240224、四川 2308170)、

淫羊藿(陕西 230602、甘肃 220810、四川 220519)、巴戟天(福建 240303、广西 230819、广东 220301)、当归(甘肃 2303046、甘肃 2210021、云南 2402032)、知母(湖北 2312645、贵州 2204189、辽宁 2412038)、黄柏(内蒙古 2211011、河北 2303032、山西 2303032)饮片各 3 批,购于兰州市黄河药材市场,经甘肃中医药大学药学院魏舒畅教授鉴定,仙茅为石蒜科仙茅属植物仙茅 *Curculigo orchoides* Gaertn. 的干燥根茎,淫羊藿为小檗科淫羊藿属植物淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim. 的干燥叶,巴戟天为茜草科巴戟天属植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根,当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,黄柏为芸香科黄檗属植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮,知母为百合科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎。

#### 1.4 动物

KM 雌性小鼠 30 只,体质量(20±2)g,来自甘肃省药品检验研究院,动物生产许可证号 SCXK(甘)2021-0002。动物实验经甘肃医学院伦理委员会批准(批准号 2024-052),所有实验操作均遵循动物福利相关法规。

## 2 方法与结果

### 2.1 二仙汤提取液的制备

根据课题组前期二仙汤提取工艺优化结果,分别取 3 个不同批次的淫羊藿、仙茅、巴戟天、当归饮片(各约 45 g),知母、黄柏饮片(各约 30 g),精密称定。将上述药材配伍成 10 个独立的二仙汤复方,每个复方均以 1:14 的料液比加入 75%乙醇,浸泡 10 min,加热回流提取 2 次,每次 1 h,合并滤液,回收乙醇浓缩至为 1.2 g/mL(以生药计),采用气相色谱法测定,确认浓缩液中乙醇残留量低于 1%。共制得 10 批二仙汤提取液,记为 M1~M10。

### 2.2 动物透皮实验

将小鼠固定,剃毛,硫化钠溶液脱毛,禁食不禁水,24 h 后脱白处死,剥取背部皮肤,除去筋膜和皮下脂肪,生理盐水冲洗。将皮肤固定于 Franz 扩散池,测量其初始跨表皮电阻,筛选初始电阻大于 5 kΩ·cm<sup>2</sup> 的皮肤,备用。将制备好的小鼠皮肤固定于垂直静态 Franz 透皮扩散池中,分别以二仙汤提取液及加入促渗剂的样品为透皮供给液,以 20%乙醇-磷酸缓冲盐溶液(phosphate-buffered saline, PBS)为接收液,在 2、4、6、8、12、24、48 h 取样 3 mL,

并补加同等体积的接收液。

### 2.3 正交试验因素和水平设置

基于文献报道<sup>[8-10]</sup>和预实验考察结果,选择不同薄荷脑用量(A)、氮酮用量(B)、冰片用量(C)作为促渗剂。据此确定正交试验设计 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)如表 1 所示,按此设计配制含相应促渗剂的二仙汤提取液,进行后续透皮实验。

表 1 二仙汤复合促渗剂配方 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)正交试验设计  
Table 1 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>) orthogonal experimental design for Erxian Decoction composite penetration enhancer formulation

序号	A/%	B/%	C/%	序号	A/%	B/%	C/%
S1	0(1)	0(1)	0(1)	S6	1(2)	2(3)	2(3)
S2	0(1)	1(2)	2(3)	S7	2(3)	0(1)	2(3)
S3	0(1)	2(3)	1(2)	S8	2(3)	1(2)	1(2)
S4	1(2)	0(1)	1(2)	S9	2(3)	2(3)	0(1)
S5	1(2)	1(2)	0(1)				

### 2.4 二仙汤透皮接收液指标成分 HPLC 测定方法的建立

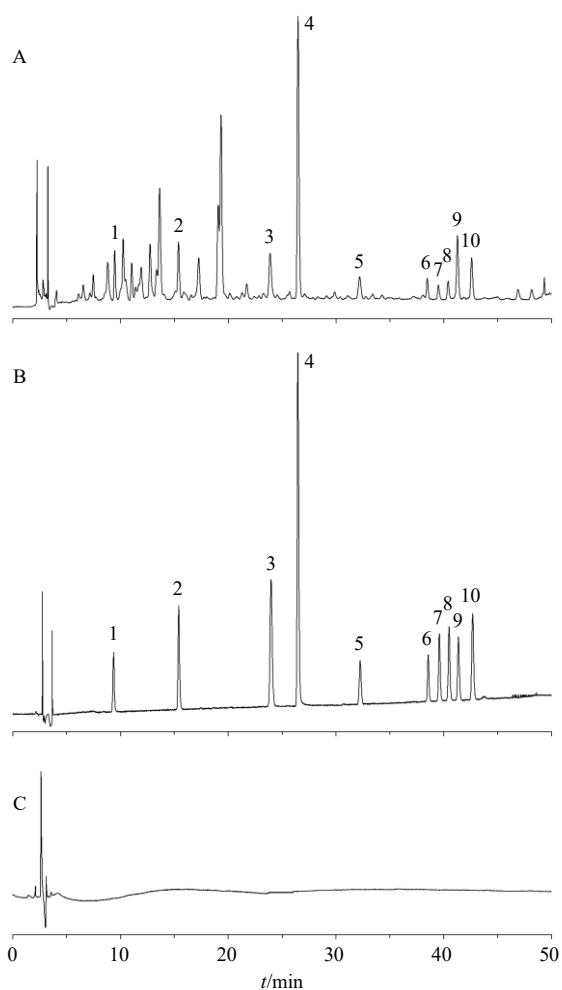
2.4.1 供试品溶液的制备 精密量取透皮接收液 2.50 mL,加甲醇定容于 5 mL 量瓶中,针头滤器滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.4.2 阴性样品溶液的制备 取空白供给液(PBS),置于 Franz 扩散池中,按透皮实验方法操作,于 48 h 时收集接收液,按照“2.4.1”项下方法制备,即得阴性样品溶液。

2.4.3 对照品溶液的制备 取对照品黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷适量,精密称定,用 75%甲醇溶解定容于 5 mL 量瓶中,稀释,制成质量浓度分别为 16.00、25.75、15.00、40.75、26.00、16.00、24.50、25.75、24.00、56.50 μg/mL 的混合对照品储备液。

2.4.4 色谱条件 色谱柱为 Waters SunFire C<sub>18</sub> 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动性为乙腈-0.2%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~35 min, 8%~28%乙腈;35~45 min, 28%~32%乙腈;45~50 min, 32%~90%乙腈;检测波长 285 nm;柱温 35 °C;体积流量 1.0 mL/min;进样量 20 μL。

2.4.5 系统适用性实验 取“2.4.1”项下制备的 48 h 透皮接收液供试品溶液、“2.4.2”项下制备的阴性样品溶液以及“2.4.3”项下制备的对照品溶液,按照“2.4.4”项下色谱条件进行分析,所得典型色谱图如图 1 所示。结果显示,各指标成分的分离度均



1-黄柏碱; 2-芒果苷; 3-阿魏酸; 4-小檗碱; 5-仙茅苷; 6-朝藿定 A1; 7-朝藿定 A; 8-朝藿定 B; 9-朝藿定 C; 10-淫羊藿苷。  
1-phellodendrine; 2-mangiferin; 3-ferulic acid; 4-berberine; 5-curculigoside; 6-epimedin A1; 7-epimedin A; 8-epimedin B; 9-epimedin C; 10-icariin.

图1 二仙汤 48 h 透皮接收液 (A)、混合对照品溶液 (B) 以及阴性样品溶液 (C) 的 HPLC 图谱比较

Fig. 1 HPLC chromatograms of 48 h transdermal receptor solution of Erxian Decoction (A), mixed reference substances (B), and negative sample solution (C)

达到要求, 阴性样品无干扰。

**2.4.6 线性关系、检测限与定量限考察** 取各对照品储备液适量, 用 75% 甲醇稀释, 按照“2.4.4”项下色谱条件进行测定, 以对照品溶液质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行线性回归, 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 黄柏碱  $Y=7667.6X+347.0$ ,  $r=0.9996$ , 线性范围  $0.125\sim 16.000\ \mu\text{g/mL}$ ; 芒果苷  $Y=10477.0X-1857.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.201\sim 25.750\ \mu\text{g/mL}$ ; 阿魏酸  $Y=33508.0X-4678.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.117\sim 15.000\ \mu\text{g/mL}$ ; 小檗碱  $Y=23703.0X-7010.0$ ,  $r=$

$0.9998$ , 线性范围  $0.319\sim 40.750\ \mu\text{g/mL}$ ; 仙茅苷  $Y=5761.9X-1987.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.203\sim 26.000\ \mu\text{g/mL}$ ; 朝藿定 A1  $Y=7756.2X-991.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.125\sim 16.000\ \mu\text{g/mL}$ ; 朝藿定 A  $Y=7644.3X-2163.0$ ,  $r=0.9997$ , 线性范围  $0.191\sim 24.500\ \mu\text{g/mL}$ ; 朝藿定 B  $Y=8497.3X-2239.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.201\sim 25.750\ \mu\text{g/mL}$ ; 朝藿定 C  $Y=7855.2X-1239.0$ ,  $r=0.9997$ , 线性范围  $0.188\sim 24.000\ \mu\text{g/mL}$ ; 淫羊藿苷  $Y=10163.0X-27467.0$ ,  $r=0.9998$ , 线性范围  $0.220\sim 56.500\ \mu\text{g/mL}$ 。以信噪比 ( $S/N$ ) 为 3 和 10 分别定义检测限与定量限, 结果黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷的检测限分别为  $0.035$ 、 $0.064$ 、 $0.032$ 、 $0.084$ 、 $0.061$ 、 $0.039$ 、 $0.063$ 、 $0.057$ 、 $0.044$ 、 $0.046\ \mu\text{g/mL}$ , 定量限分别为  $0.125$ 、 $0.201$ 、 $0.117$ 、 $0.319$ 、 $0.203$ 、 $0.125$ 、 $0.191$ 、 $0.201$ 、 $0.188$ 、 $0.220\ \mu\text{g/mL}$ 。结果表明, 10 个指标成分在各自线性范围内均呈现良好线性关系 ( $r\geq 0.9996$ )。

为进一步验证方法灵敏度, 采集透皮实验 2 h 时接收液样品与定量限水平标准溶液在相同色谱条件下进行比较。结果显示, 所有待测成分黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷的色谱峰面积均高于定量限溶液的峰响应, 结果见图 2。

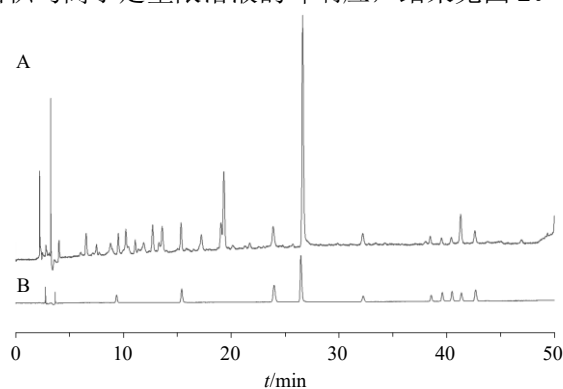


图2 2 h 透皮接收液 (A) 与定量限 (B) 对比色谱图  
Fig. 2 Comparative chromatograms of transdermal receptor solution at 2 h (A) and versus limit of quantitation (B)

**2.4.7 精密度试验** 取“2.4.3”项下的混合对照品溶液, 连续进样 6 次。以 10 个指标成分黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷的峰面积计算 RSD, 分别为  $0.84\%$ 、 $1.23\%$ 、 $1.67\%$ 、 $0.92\%$ 、 $2.11\%$ 、 $1.48\%$ 、 $1.75\%$ 、 $2.34\%$ 、 $1.02\%$ 、 $1.89\%$ , 结

果表明该仪器精密度良好。

**2.4.8 稳定性试验** 取48h透皮接收液1份,按照“2.4.1”项下方法制备供试品溶液,分别在制备后0、2、4、8、12、24h进行分析。上述10个指标成分黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定A1、朝藿定A、朝藿定B、朝藿定C、淫羊藿苷峰面积的RSD分别为1.12%、1.45%、1.88%、1.03%、2.34%、1.67%、2.01%、2.56%、1.21%、2.13%,结果表明供试品溶液在24h内稳定性良好。

**2.4.9 重复性试验** 取48h透皮接收液1份,按照“2.4.1”项下方法制备6份供试品溶液进行分析。上述10个指标成分黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定A1、朝藿定A、朝藿定B、朝藿定C、淫羊藿苷质量分数的RSD依次为0.95%、1.31%、1.59%、0.88%、2.23%、1.52%、1.84%、2.41%、1.09%、1.96%,结果表明该方法的重复性良好。

**2.4.10 加样回收率试验** 取48h透皮接收液( $n=6$ ),精密加入“2.4.3”项下的混合对照品溶液,按照“2.4.1”项下方法制备并进样分析。10个指标成分黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定A1、朝藿定A、朝藿定B、朝藿定C、淫羊藿苷的平均加样回收率分别为93.19%、97.65%、99.34%、94.27%、91.19%、94.65%、92.46%、94.82%、97.88%、102.80%,RSD分别为1.21%、1.91%、2.08%、2.04%、1.81%、2.24%、2.22%、1.99%、1.80%、2.28%,结果表明该方法准确度良好。

## 2.5 二仙汤提取液对照指纹图谱(R)的建立

**2.5.1 供试品溶液的制备** 精密量取“2.1”项下制备的10批二仙汤提取液各200 $\mu$ L,分别置于10mL量瓶中,加75%甲醇溶解,定容,摇匀,滤过,即得供试品溶液。

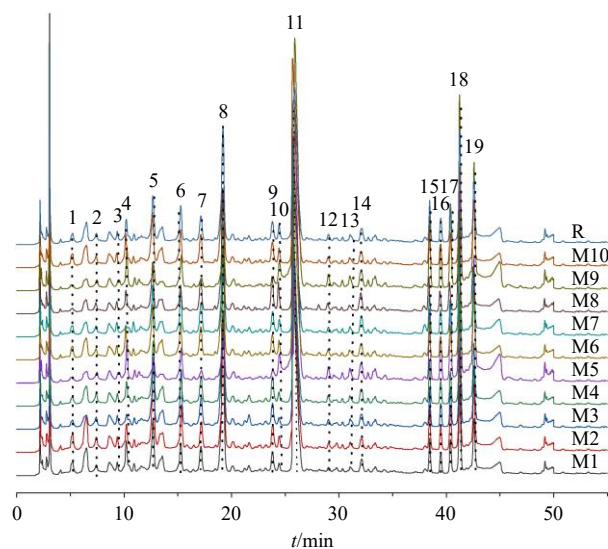
**2.5.2 色谱条件** 同“2.4.4”项。

**2.5.3 精密度试验** 取同一份二仙汤提取液,在“2.5.2”项色谱条件下连续进样6次。19个共有峰相对保留时间(relative retention time, RRT)与相对峰面积(relative peak area, RPA)的RSD,结果各共有峰RRT的RSD均 $\leq 1.23%$ ,RPA的RSD均 $\leq 3.43%$ ,表明该仪器精密度良好。

**2.5.4 稳定性试验** 将同一份二仙汤供试品溶液于室温下放置,分别在制备后0、2、4、8、12、24h进样分析,19个共有峰RRT的RSD均 $\leq 2.35%$ ,RPA的RSD均 $\leq 3.76%$ ,结果表明供试品溶液在24h内稳定。

**2.5.5 重复性试验** 平行制备同一二仙汤提取液供试品溶液6份,按照“2.5.2”项下色谱条件进样分析,19个共有峰RRT的RSD均 $\leq 2.83%$ ,RPA的RSD均 $\leq 3.27%$ ,结果表明该方法重复性良好。

**2.5.6 二仙汤提取液R的建立** 将M1~M10二仙汤色谱图导入《中国色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012A版)。以M1为参照图谱,设定时间窗宽度为0.5min,经多点校正与自动匹配,生成R。共标定19个重复性好、稳定性高的共有峰,通过对照品比对指认其中10个成分,分别为4号峰(黄柏碱)、6号峰(芒果苷)、9号峰(阿魏酸)、11号峰(小檗碱)、14号峰(仙茅苷)、15号峰(朝藿定A1)、16号峰(朝藿定A)、17号峰(朝藿定B)、18号峰(朝藿定C)和19号峰(淫羊藿苷),生成的R见图3,10批二仙汤样品与R的相似度评价数据见表2。



4-黄柏碱; 6-芒果苷; 9-阿魏酸; 11-小檗碱; 14-仙茅苷; 15-朝藿定A1; 16-朝藿定A; 17-朝藿定B; 18-朝藿定C; 19-淫羊藿苷。  
4-phellodendrine; 6-mangiferin; 9-ferulic acid; 11-berberine; 14-curculigoside; 15-epimedin A1; 16-epimedin A; 17-epimedin B; 18-epimedin C; 19-icariin.

图3 10批二仙汤提取液HPLC指纹图谱

Fig. 3 HPLC fingerprints of ten batches of Erxian Decoction

## 2.6 渗透行为综合评价体系的构建

**2.6.1 定量指标成分渗透参数的计算** 根据表1因素水平配制含不同促渗剂的二仙汤提取液,作为“2.2”项下供给液,并设不含促渗剂的二仙汤提取液为空白对照,进行体外透皮实验,每组平行3次。采用Franz扩散池,其有效扩散面积为1.767 $\text{cm}^2$ ,接收池体积为12mL,于规定时间点取样3mL,并立即补足等体积接收液。利用“2.4”项下条件进行

表 2 10 批二仙汤提取液指纹图谱相似度评价结果  
Table 2 Similarity evaluation of HPLC fingerprints for ten batches of Erxian Decoction extract

样品	相似度										
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	R
M1	1.000	0.993	0.992	0.990	0.993	0.997	0.995	0.996	0.994	0.996	0.997
M2		1.000	0.990	0.993	1.000	0.996	0.996	0.997	0.995	0.997	0.998
M3			1.000	0.995	0.990	0.995	0.997	0.995	0.996	0.996	0.995
M4				1.000	0.993	0.998	0.996	0.993	0.997	0.995	0.996
M5					1.000	0.994	0.998	0.994	0.995	0.996	0.998
M6						1.000	0.995	0.993	0.993	0.997	0.996
M7							1.000	0.996	0.994	0.996	0.998
M8								1.000	0.993	0.998	0.997
M9									1.000	0.997	0.996
M10										1.000	0.995
R											1.000

表 3 正交试验各组 10 个指标成分的  $Q_{48} (\bar{x} \pm s, n = 3)$

Table 3  $Q_{48}$  for ten indicator components in orthogonal test groups ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$Q_{48}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$									
	黄柏碱	芒果苷	阿魏酸	小檗碱	仙茅苷	朝藿定 A1	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷
S1	20.04±1.03	20.81±1.36	17.28±1.08	39.05±1.12	1.63±0.02	7.67±1.05	5.61±0.45	10.67±0.75	13.83±1.71	14.02±1.42
S2	25.47±1.95	31.88±2.01	41.34±3.05	59.92±2.53	4.51±0.04	14.68±1.27	16.34±2.27	21.35±1.37	29.80±2.39	31.26±2.24
S3	26.02±3.08	22.17±1.27	20.27±1.22	48.94±4.22	4.52±0.03	12.43±0.99	13.25±1.06	26.69±2.04	24.08±0.93	20.60±1.35
S4	22.47±2.04	31.09±2.57	40.16±3.11	48.26±1.79	5.51±0.28	13.68±1.39	17.11±1.57	20.25±1.02	30.80±1.46	30.55±1.44
S5	37.38±2.29	30.22±1.42	42.02±3.06	64.02±3.12	4.35±0.15	20.31±1.42	25.47±2.04	30.78±2.66	62.01±2.96	47.59±2.81
S6	30.04±2.23	39.81±3.08	34.81±2.78	59.21±4.34	3.74±0.04	16.45±1.12	18.02±1.14	19.77±1.28	29.61±1.37	35.96±2.08
S7	34.03±1.72	38.09±2.05	54.04±2.32	81.94±3.56	5.35±0.23	23.55±1.18	19.58±1.27	25.14±1.01	70.02±3.61	50.07±2.01
S8	42.42±2.39	45.51±3.64	51.32±2.11	79.47±2.36	5.32±0.35	25.61±2.05	37.81±2.32	40.52±2.24	77.02±3.16	59.40±4.75
S9	44.59±3.57	51.42±4.31	50.72±3.06	87.84±5.03	7.28±0.26	22.68±1.31	56.68±1.93	35.05±2.27	82.02±4.56	62.11±1.97

表 4 正交试验各组 10 个指标成分的  $J_{ss} (\bar{x} \pm s, n = 3)$

Table 4  $J_{ss}$  for ten indicator components in orthogonal test groups ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$J_{ss}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$									
	黄柏碱	芒果苷	阿魏酸	小檗碱	仙茅苷	朝藿定 A1	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷
S1	0.66±0.10	0.45±0.09	0.62±0.06	1.16±0.15	0.04±0.01	0.28±0.03	0.26±0.03	0.35±0.04	0.42±0.06	0.55±0.07
S2	1.32±0.24	0.78±0.18	2.77±0.32	2.38±0.12	0.12±0.01	0.43±0.28	0.87±0.15	0.62±0.11	1.63±0.14	0.82±0.13
S3	0.95±0.17	0.78±0.16	1.73±0.23	1.77±0.20	0.15±0.01	0.29±0.03	0.67±0.09	1.04±0.14	0.78±0.11	0.41±0.05
S4	1.22±0.18	0.84±0.12	2.76±0.31	2.52±0.14	0.16±0.03	0.34±0.03	0.83±0.08	0.65±0.10	1.73±0.21	0.76±0.11
S5	0.63±0.09	1.26±0.17	4.63±0.39	3.02±0.21	0.08±0.01	0.73±0.11	0.94±0.14	0.73±0.11	2.06±0.33	2.16±0.35
S6	1.48±0.27	1.52±0.24	3.56±0.33	2.69±0.35	0.07±0.01	0.69±0.12	0.73±0.03	0.62±0.09	1.23±0.16	1.76±0.27
S7	1.72±0.24	1.39±0.21	5.47±0.72	5.59±0.23	0.19±0.01	0.84±0.12	0.89±0.23	0.83±0.11	2.26±0.24	2.45±0.33
S8	1.68±0.15	1.76±0.22	4.81±0.52	5.36±0.15	0.18±0.02	1.23±0.28	1.17±0.18	0.95±0.12	2.78±0.32	2.29±0.24
S9	1.95±0.29	1.32±0.20	5.56±0.63	4.43±0.12	0.19±0.02	1.09±0.10	1.04±0.18	1.05±0.17	3.09±0.36	2.41±0.16

数据进行探索性 PCA。将数据导入 SIMCA 14.1 软件，采用单位方差缩放 (unit variance scaling, UV) 进行标准化处理 [缩放后值=(原始值-均值)/标准差]，以消除量纲差异。所有指标均被检出，无缺失

HPLC 分析，根据公式计算各时间点的  $Q_n$ 。

$$Q_n = (C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / S$$

$Q_n$  为第  $n$  个时间点的单位面积累积渗透量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )； $C_n$  为第  $n$  个点的浓度； $V_n$  为接收池总体积 (12 mL)； $C_i$  为第  $i$  个点的浓度； $V_i$  为每次取样体积 (3 mL)； $S$  为有效扩散面积 ( $1.767 \text{ cm}^2$ )

以  $Q_n$  为纵坐标，时间 ( $t$ ) 为横坐标绘制  $Q_n-t$  透皮曲线。对曲线的直线部分进行线性回归，其斜率即为药物的  $J_{ss}$ 。为评价促渗效果，按照公式计算增渗比。各指标成分  $Q_{48}$ 、 $J_{ss}$  及增渗比结果汇总于表 3~5。

$$\text{增渗比} = J_{ss \text{ 促渗}} / J_{ss \text{ 空白}}$$

$J_{ss \text{ 促渗}}$  和  $J_{ss \text{ 空白}}$  分别为含促渗剂组和空白对照组的  $J_{ss}$

### 2.6.2 基于 PCA 模式渗透参数的识别

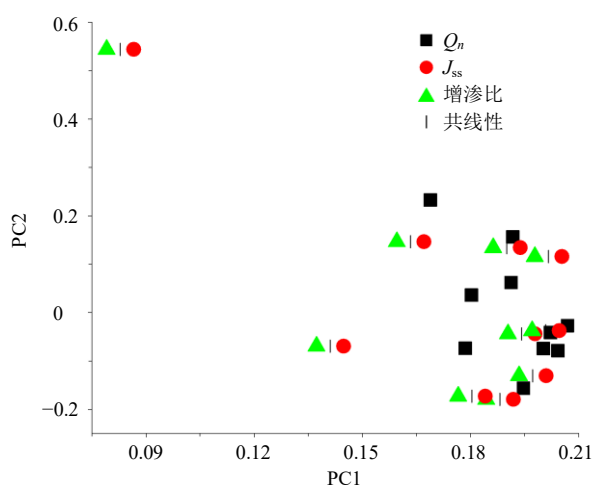
(1) 核心透皮指标的初步筛选：首先基于均值

值。PCA 结果显示，对于任一特定成分，其  $J_{ss}$  和增渗比的位置在载荷图上明显重叠 (图 4)，表明二者间存在高度共线性。为避免由此造成的信息冗余，提升最终统计模型的简洁性与解释力，本研究选用

表5 正交试验各组10个指标成分的增渗比 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 5 Enhancement ratio for ten indicator components in orthogonal test groups ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	增渗比									
	黄柏碱	芒果苷	阿魏酸	小檗碱	仙茅苷	朝藿定 A1	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷
S1	1.00±0.08	1.00±0.15	1.00±0.14	1.00±0.05	1.00±0.18	1.00±0.17	1.00±0.25	1.00±0.12	1.00±0.16	1.00±0.12
S2	2.00±0.32	1.73±0.36	4.47±0.63	2.05±0.21	4.00±0.53	1.54±0.20	3.35±0.57	1.77±0.21	3.88±0.48	1.49±0.22
S3	1.44±0.25	1.73±0.26	2.79±0.41	1.53±0.24	3.75±0.10	1.04±0.17	2.58±0.32	2.97±0.41	1.86±0.38	0.75±0.17
S4	1.85±0.29	1.87±0.18	4.45±0.57	2.17±0.31	3.00±0.48	1.21±0.10	3.19±0.28	1.86±0.23	4.12±0.63	1.38±0.27
S5	0.95±0.14	2.80±0.42	7.47±1.02	2.60±0.36	2.00±0.33	2.61±0.34	3.62±0.34	2.09±0.31	4.90±0.54	3.93±0.39
S6	2.24±0.31	3.38±0.31	5.74±0.56	2.32±0.25	1.75±0.16	2.46±0.33	2.81±0.22	1.77±0.24	2.93±0.44	3.20±0.48
S7	2.61±0.31	3.09±0.26	8.82±1.02	4.82±0.62	4.75±0.24	3.00±0.35	3.42±0.31	2.37±0.31	5.38±0.61	4.45±0.57
S8	2.55±0.32	3.91±0.39	7.76±1.12	4.62±0.69	4.50±0.35	4.39±0.36	4.50±0.58	2.71±0.21	6.62±0.99	4.16±0.60
S9	2.95±0.40	2.93±0.41	8.97±1.15	3.82±0.54	4.75±0.29	3.89±0.28	4.00±0.25	3.00±0.15	7.36±1.10	4.38±0.46



每个成分在  $Q_{48}$ 、 $J_{ss}$  与增渗比下各对应 1 个载荷点；图中竖线表示同一成分下  $J_{ss}$  与增渗比的重合（共线性）；10 个指标成分分别为黄柏碱、芒果苷、阿魏酸、小檗碱、仙茅苷、朝藿定 A1、朝藿定 A、朝藿定 B、朝藿定 C、淫羊藿苷。

Each constituent corresponds to one loading point for  $Q_{48}$ ,  $J_{ss}$  and enhancement ratio. Vertical lines indicate the overlap (collinearity) between  $J_{ss}$  and enhancement ratio for the same constituent. The ten constituents are: phellodendrine, mangiferin ferulic acid, berberine, curculigoside, epimedin A1, epimedin A, epimedin B, epimedin C, and icariin.

图4 二仙汤 10 个指标成分渗透参数的 PCA 载荷图

Fig. 4 PCA loading plot of permeation parameters for ten indicator components in Erxian Decoction

10 个指标成分的  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  作为后续正交试验分析与优化的核心透皮指标。

(2) 核心指标的 PCA: 为确保统计功效并充分利用实验信息, 采用完整数据集 (9 组正交试验 × 3 次平行测定, 每组 2 个测量值  $Q_{48}$  与  $J_{ss}$ ,  $n=54$ ) 进行因子分析适用性检验。KMO 与 Bartlett 球形检验提示, 合并后数据矩阵存在非正定性问题。为此, 采用分层降维策略, 分别对  $Q_{48}$  与  $J_{ss}$  数据集进行 PCA。KMO 检验结果表明, 2 组数据均适合因子分

析 ( $Q_{48}$  组 KMO=0.723,  $J_{ss}$  组 KMO=0.655), Bartlett 球形检验结果均达到极显著水平 ( $P<0.001$ )。以特征值大于 1 为提取标准,  $Q_{48}$  变量组提取出 1 个主成分 (记为 PC1- $Q_{48}$ ), 累积方差贡献率为 85.223%,  $J_{ss}$  变量组提取出 1 个主成分 (记为 PC1- $J_{ss}$ ), 累积方差贡献率为 76.016% (表 6)。该分层策略有效克服了数据结构限制, 实现了多维度透皮参数的系统整合与特征提取。

基于  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  的第 1 主成分载荷矩阵结果 (表 7) 显示, 各成分在主成分 1 上均表现出高度相关性 (载荷值 > 0.7), 表明该主成分能够有效反映各成分的透皮特性。其中, 淫羊藿苷 (0.988)、朝藿定 C (0.965) 和黄柏碱 (0.962) 在  $Q_{48}$  中贡献度最高, 阿魏酸 (0.964)、朝藿定 C (0.940) 和小檗碱 (0.939) 在  $J_{ss}$  中贡献度最高。该结果进一步验证了选取  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  作为核心透皮评价指标的科学性, 并为后续正交试验设计提供了依据。

2.6.3 透皮接收液指纹图谱相似度 S 评价 采集“2.6.1”项下各组 48 h 透皮接收液, 获得其 HPLC 色谱图, 导入《中国色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012A 版), 以“2.5”项下二仙汤提取液 R 为参照, 设置时间窗宽度为 0.5 min, 经多点校正与自动匹配, 计算各接收液图谱与 R 的相似度, 结果见表 8。

2.6.4 基于满意度函数综合得分的计算 为将表征渗透参数的主成分得分与化学一致性的指纹图谱相似度指标进行有效整合, 采用满意度函数法建立多目标优化模型。

(1) 主成分得分归一化处理:  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  的第 1 主成分得分均为“望大型”指标, 其值越大表明渗透性能越优。为避免归一化后出现零值而影响综合评分, 采用公式所示稳健线性变换法进行归一化。

表6  $Q_{48}$ 与 $J_{ss}$ 主成分因子的特征值和方差贡献率

Table 6 Eigenvalues and variance contribution rates of principal components for  $Q_{48}$  and  $J_{ss}$

主成分	$Q_{48}$ 的初始特征值			$Q_{48}$ 的提取载荷平方和			$J_{ss}$ 的初始特征值			$J_{ss}$ 的提取载荷平方和		
	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	8.522	85.223	85.223	8.522	85.223	85.223	7.602	76.016	76.016	7.602	76.016	76.016
2	0.476	4.756	89.979				0.879	8.793	84.809			
3	0.458	4.576	94.556				0.714	7.144	91.953			
4	0.310	3.096	97.651				0.312	3.117	95.070			
5	0.115	1.148	98.799				0.208	2.076	97.146			
6	0.073	0.733	99.532				0.176	1.756	98.902			
7	0.025	0.247	99.779				0.064	0.638	99.540			
8	0.016	0.164	99.943				0.030	0.300	99.840			
9	0.005	0.047	99.990				0.012	0.119	99.959			
10	0.001	0.010	100.000				0.004	0.041	100.000			

表7  $Q_{48}$ 与 $J_{ss}$ 主成分1载荷矩阵

Table 7 Rotated component matrix for  $Q_{48}$  and  $J_{ss}$

指标	主成分1 载荷矩阵		指标	主成分1 载荷矩阵	
	$Q_{48}$	$J_{ss}$		$Q_{48}$	$J_{ss}$
黄柏碱	0.962	0.838	朝藿定 A1	0.958	0.910
芒果苷	0.904	0.884	朝藿定 A	0.904	0.888
阿魏酸	0.892	0.964	朝藿定 B	0.877	0.719
小檗碱	0.950	0.939	朝藿定 C	0.965	0.940
仙茅苷	0.821	0.758	淫羊藿苷	0.988	0.914

$$d_i = (x_j - x_{jmin}) / (x_{jmax} - x_{jmin}) + \epsilon$$

$d_j$ 为第 $j$ 个主成分得分归一化后的满意度值； $x_j$ 为第 $j$ 个主成分的原始得分； $x_{jmin}$ 为所有样本中，第 $j$ 个主成分得分的最小值； $x_{jmax}$ 为所有样本中，第 $j$ 个主成分得分的最大值； $\epsilon$ 为一极少常数（本研究中取值0.05），用于确保所有归一化值 $>0$

(2) 指纹图谱相似度 $S$ 目标转化：指纹图谱相似度 $S$ 属于望目型指标，理想值目标值 $T=1$ 。为强

表8 复合促渗剂正交试验结果分析 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 8 Results of orthogonal test for compound penetration enhancers ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

序号	A/%	B/%	C/%	$Q_{48}$ 主成分得分 (PC1- $Q_{48}$ )	$J_{ss}$ 主成分得分 (PC1- $J_{ss}$ )	指纹图谱相似度 ( $S$ )	综合评分
S1	0 (1)	0 (1)	0 (1)	-1.66±0.10	-1.71±0.12	0.586±0.016	9.2±2.2
S2	0 (1)	1 (2)	2 (3)	-0.41±0.18	-0.40±0.40	0.721±0.065	36.0±6.0
S3	0 (1)	2 (3)	1 (2)	-0.85±0.16	-0.80±0.30	0.628±0.026	25.1±2.0
S4	1 (2)	0 (1)	1 (2)	-0.50±0.18	-0.47±0.23	0.695±0.059	34.0±2.0
S5	1 (2)	1 (2)	0 (1)	0.30±0.21	0.10±0.40	0.804±0.037	52.0±5.0
S6	1 (2)	2 (3)	2 (3)	-0.31±0.18	-0.10±0.40	0.796±0.013	45.0±5.0
S7	2 (3)	0 (1)	2 (3)	0.64±0.18	1.00±0.50	0.798±0.027	61.0±7.0
S8	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1.23±0.26	1.30±0.40	0.912±0.017	82.0±4.0
S9	2 (3)	2 (3)	0 (1)	1.56±0.27	1.20±0.40	0.840±0.020	73.0±3.0
$K_1$	26.7	38.7	46.1				
$K_2$	46.4	61.7	50.8				
$K_3$	74.8	47.6	50.9				
$R$	48.0	23.0	4.7				

化对偏离理想状态的敏感度，采用指数型满意度函数进行非线性转化。该函数对接近目标值的细微变化具有放大效应，更好体现“保真”要求。

$$d_s = e^{-|S-T|/K}$$

$d_s$ 为指纹图谱相似度转化后的满意度值； $K$ 为衰减常数（本研究中经预实验确定为0.2），控制满意度随偏离目标值而下

降的速率

(3) 综合满意度值( $D$ )的计算：为综合评价处方性能并整合异质性指标，构建综合满意度( $D$ )作为统一评价指标。本研究采用加权几何平均模型，其原因在于几何平均对任一单项指标的偏低具有放大制约效应，能够有效筛选出在多维度上均衡发

展的处方，契合本研究追求“高效”与“保真”并重的目标。

$$D=(d_1d_2d_s)^{1/3} \times 100$$

$D$ 为综合满意度得分(百分制);  $d_1$ 、 $d_2$ 分别代表  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  的主成分得分的归一化满意度;  $d_s$ 为指纹图谱相似度的满意度

(4)关于权重:本模型赋予各指标相等权重。该决策首先基于筛选在累积药量、起效速率与质量一致性3个维度上均衡发展的处方的研究目标。其次,熵权法对正交试验数据的客观赋权结果(权重分别为0.333、0.340、0.328)显示,三者贡献度高度接近,从数据层面验证了等权重设置的合理性。

### 2.7 基于综合评分的促渗剂处方优化

将“2.6.2”项下得到  $Q_{48}$  和  $J_{ss}$  的主成分得分与“2.6.3”项下得到的指纹图谱相似度,按照“2.6.4”项下计算  $S_1 \sim S_9$  的综合评分( $n=3$ ,表8)。以综合评分为响应值进行极差分析,结果表明,3因素对促渗剂综合性能影响的顺序为  $A > B > C$ 。方差分析(表9)进一步表明,因素A和B对综合评分具有显著性影响( $P < 0.05$ ),而因素C的影响不显著。根据各因素水平均值( $K$ )的趋势,最优组合确定为  $A_3B_2C_1$ ,即2%薄荷脑、1%氮酮。该组合的理论预测综合满意度得分为  $82 \pm 4$ 。

### 2.8 最优处方的验证

**2.8.1 促渗性能验证** 按正交试验所得最佳促渗剂

表9 综合评分的方差分析

Table 9 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
修正模型	4 355.0	6	726.0	166.00	0.006
截距	19 351.0	1	19 351.0	4 436.00	<0.001
A	3 598.0	2	1 799.0	412.00	0.002
B	746.0	2	373.0	85.40	0.012
C	11.6	2	5.8	1.33	0.428
误差	8.7	2	4.4		
总计	23 715.0	9			
修正后总计	4 364.0	8			

配比(2%薄荷脑、1%氮酮),平行制备3批样品,并测定各指标成分的  $Q_{48}$  与  $J_{ss}$ 。基于前期正交试验建立的PCA模型,将验证数据按建模变量的均值与标准差进行标准化后,结合成分得分系数矩阵计算主成分得分  $PC1-Q_{48}$ 、 $PC1-J_{ss}$ 。另以“2.5”项下对照指纹图谱(R)为参照,计算各接收液图谱与R的相似度  $S$ 。最后依据综合评价模型计算综合满意度( $D$ )。结果显示,验证处方综合评分得平均值为  $81.4 \pm 2.4$  ( $n=3$ ),与模型预测值(82)的相对误差为1.2%(表10),表明模型预测准确,处方性能稳定可靠。48 h透皮接收液色谱图见图5。

**2.8.2 皮肤屏障完整性验证** 采用跨表皮电阻法评估皮肤屏障完整性。透皮实验结束后,取出皮肤

表10 最优处方的验证实验结果

Table 10 Validation results of optimal formulation

样品	$Q_{48}$										PC1- $Q_{48}$	PC1- $J_{ss}$
	黄柏碱	芒果苷	阿魏酸	小檗碱	仙茅苷	朝藿定 A1	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷		
样本1	44.82	45.68	47.93	83.14	5.15	23.02	38.34	43.42	75.76	57.19	1.22	1.51
样本2	40.27	48.83	52.39	80.32	7.26	25.77	40.32	40.26	78.18	57.89	1.34	1.43
样本3	46.12	46.25	49.92	76.36	4.65	27.63	40.48	40.92	82.56	60.92	1.21	1.29

样品	$J_{ss}$										$S$	综合评分
	黄柏碱	芒果苷	阿魏酸	小檗碱	仙茅苷	朝藿定 A1	朝藿定 A	朝藿定 B	朝藿定 C	淫羊藿苷		
样本1	1.62	1.78	4.54	4.50	0.12	1.28	1.04	0.90	2.93	2.55	0.915	82.1
样本2	1.60	1.68	4.94	4.59	0.19	1.16	1.07	0.83	2.62	2.42	0.922	83.4
样本3	1.62	1.79	5.12	4.42	0.14	1.24	0.94	1.13	2.82	2.65	0.903	78.7

样品经生理盐水冲洗后重新测定电阻。结果如表11所示,最优促渗剂组与空白对照组的实验后电阻值均高于  $5 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$  的合格标准<sup>[11]</sup>。表明在48 h实验周期内未造成皮肤屏障的不可逆损伤。

## 3 讨论

### 3.1 经皮促渗效果评价体系的构建

与成分单一的化学药物不同,中药复方成分是

一个复杂的化合物巨系统,单一渗透参数评价无法全面、真实地反映其透皮整体特性。本实验首次构建了“PCA降维-指纹图谱相似度约束-满意度函数整合”综合评价体系,并将其用于中药复方二仙汤复合促渗剂的筛选,兼顾了促渗剂促渗效果评价中的高效性与均衡性,使所得结果更具科学、可靠性。具体如下。

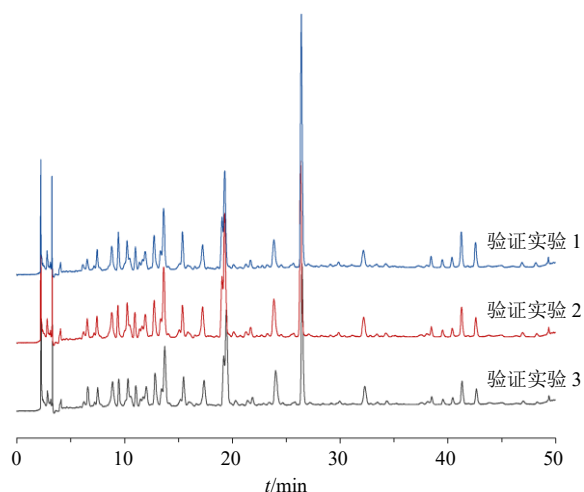


图5 最优促渗剂处方验证实验 48 h 透皮接收液 HPLC 图

Fig. 5 HPLC of percutaneous receiving solution in validation experiment of optimal penetration enhancer formulation

表 11 皮肤屏障完整性检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 11 Skin barrier integrity test results ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	电阻/(k $\Omega$ ·cm <sup>2</sup> )	
	实验前	实验后
最优促渗剂组	8.8 $\pm$ 0.3	6.2 $\pm$ 0.5
空白对照组	9.5 $\pm$ 0.4	7.8 $\pm$ 0.4

(1) 渗透参数的 PCA 降维与特征提取:  $Q_n$  是保证最终药效的基础性指标,  $J_{ss}$  直接关系到起效速度, 增渗比可量化促渗剂的促渗强度, 这 3 个指标从不同角度下完整地描述了透皮促渗剂干预下药物透皮过程的信息。传统方法在处理多个渗透参数时, 往往只选  $Q_n$  而舍弃了  $J_{ss}$  和增渗比<sup>[12-13]</sup>。因此, 本实验采用降维策略, 分别对  $Q_{48}$  与  $J_{ss}$  数据集进行分层 PCA, 提取出代表性主成分, 其累积方差贡献率分别为 85.223% 与 76.016%, 在克服数据结构限制的同时, 实现了多维渗透参数的系统整合与特征提取。

(2) 基于指纹图谱相似度  $S$  的约束: 主成分源于定量渗透数据的数学整合, 旨在追求“高效”, 而指纹图谱相似度是表征中药复方化合物巨系统整体一致性的指标, 其核心价值在于“保真”。将相似度作为单独约束条件, 旨在确保提升促渗效果的同时, 不改变中药复方化合物巨系统的组成与相对比例。这一策略有利于平衡中药复方成分透皮过程的“高效”与“保真”。

(3) 利用满意度函数整合最终评价指标: 将上述异质性指标 ( $Q_{48}$  与  $J_{ss}$  的主成分得分与指纹图谱相似度) 进行归一化处理并加权整合生成单一的综

合满意度 ( $D$ ), 有效简化了正交试验的最终评价指标。经验证, 由此筛选出的最优复合促渗剂 (2%薄荷脑 1%氮酮) 综合表现最佳, 成功实现了促渗效率与药方真实度的协同优化。

### 3.2 透皮接收液的选择

对于起全身治疗作用的经皮制剂来说, 药物需经真皮层毛细血管进入血液循环, 因此在体外透皮实验 (Franz 扩散池法) 中, 接收液在兼顾生理环境模拟的同时必须符合漏槽条件 (即接收液中药物浓度  $\leq 10\%$  饱和溶解度)<sup>[14]</sup>。生理盐水、PBS 缓冲液作为接收液均无法使脂溶性较强物质满足漏槽条件。可通过在接收液中引入增溶剂 (如乙醇-PBS 体系), 提高脂溶性物质的溶解度建立漏槽条件<sup>[15-16]</sup>。大量研究表明, 当乙醇直接作用于角质层 (供给侧) 且体积分数  $\geq 30\%$  时, 可通过脂质提取和角质蛋白变性显著增强药物渗透<sup>[17]</sup>, 但将乙醇添加至真皮层 (接收液侧), 由于活性表皮及真皮层细胞阻碍了乙醇分子向角质层的迁移, 会使其促渗效果受限<sup>[18]</sup>。本实验所用乙醇-PBS 透皮液的乙醇体积分数不超过 20%, 既有利于漏槽条件的建立, 又可防止透皮数据失真。

### 3.3 促渗剂基本组成的选择

为给二仙汤外用制剂的后续开发提供可能性, 本研究选取的促渗剂必须有符合法规要求的生产商和产品质量标准, 有很好的可及性。基于文献报道及《中国药典》药用辅料收载情况, 选用薄荷脑、氮酮、冰片作为复合促渗剂的备选成分<sup>[19-20]</sup>。研究表明三者可有效促进二仙汤活性成分透皮, 如 1% 氮酮、2% 冰片、2% 薄荷脑作为促渗剂时对淫羊藿苷等黄酮类成分的效果最佳<sup>[21]</sup>; 而添加 1% 薄荷脑、0.5% 冰片, 显著提升了小檗碱等生物碱类的体外透皮吸收效果<sup>[22]</sup>。鉴于进一步提高浓度, 虽可能带来有限增效但会增加皮肤刺激风险<sup>[23]</sup>, 本研究将促渗剂浓度上限定为 2%, 以兼顾促渗效率与安全性。

### 3.4 给药途径与工艺变更的风险-效益评估与转化前景

经皮给药可有效规避首过效应及潜在的胃肠道刺激, 在安全性方面具有固有优势<sup>[14]</sup>。然而, 剂型与工艺的改动也可能引入局部皮肤刺激性及过敏性等风险。本研究系统开展皮肤安全性评价, 结果显示优化处方未引发可观察的刺激或过敏反应, 局部应用安全性良好。进一步的卵巢摘除动物模型表明, 经皮给药可获得与口服给药相当的药效 (数据

另文报道)。综上,该经皮给药体系在安全性与有效性方面均表现良好,具备明确的转化潜力。

#### 4 结论

本研究构建了一种“PCA降维-指纹图谱相似度约束-满意度函数整合”中药经皮促渗策略,并应用于二仙汤复合促渗剂的筛选,为二仙汤经皮开发奠定了基础。该策略通过分层降维克服了复方体系中参数高维、信息冗余以及促渗效果与化学质量难以协同调控的关键问题,突破了传统评价中“重渗透、轻质量”的局限,建立了“有效性-一致性”协同优化的中药经皮制剂研究新路径,所构建的筛选策略与所得优选处方为中药复方经皮给药系统的开发提供了方法学工具与实证范例,对推进中药制剂的现代化发展具有参考价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Wang Y, Lou X T, Shi Y H, *et al.* Erxian decoction, a Chinese herbal formula, for menopausal syndrome: An updated systematic review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 8-20.
- [2] 杨红伟. 二仙汤加减治疗更年期综合征的临床疗效及对内分泌功能的影响 [J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(19): 80-83.
- [3] 王少坤, 邹勇, 付毅敏. 二仙汤研究及临床应用进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(3): 201-205.
- [4] 高雅楠, 袁婷, 张伟伟, 等. 二仙汤水提物、醇提物对小鼠脾脏和卵巢细胞作用的比较研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(4): 958-961.
- [5] 史万忠, 沈培芝, 石印玉, 等. 补肾益精方水提物和醇提物化学指标及药效的比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2001, 26(7): 462-465.
- [6] 年华. 二仙汤抗骨质疏松的物质基础研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
- [7] Zhang J, Xu W, Wang P, *et al.* Chemical analysis and multi-component determination in Chinese medicine preparation Bupi Yishen formula using ultra-high performance liquid chromatography with linear ion trap-orbitrap mass spectrometry and triple-quadrupole tandem mass spectrometry [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 568.
- [8] Wang R, Wu Z M, Yang S F, *et al.* A molecular interpretation on the different penetration enhancement effect of borneol and menthol towards 5-fluorouracil [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2747.
- [9] 刘荣, 闫锋, 汪余疆, 等. 不同浓度的月桂氮草酮对双氯芬酸钠凝胶剂透皮吸收的影响 [J]. *华西药学杂志*, 2004, 19(4): 269-270.
- [10] 李熙, 刘玉亭, 吴淑梅, 等. 青藤碱微乳体外透皮特性的研究 [J]. *中成药*, 2008, 30(8): 1119-1122.
- [11] Neupane R, Boddu S H S, Renukuntla J, *et al.* Alternatives to biological skin in permeation studies: Current trends and possibilities [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 152.
- [12] 王曙东, 刘文雅, 王争, 等. 不同促渗剂对复方红茴香喷雾剂体外透皮吸收的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(1): 84-86.
- [13] 王玲, 张婷, 钱大玮, 等. 3种辛味中药挥发油对苦参生物碱类成分透皮吸收的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(2): 308-313.
- [14] 郑俊民. 经皮给药新剂型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 279.
- [15] 侯雪峰, 汪刚, 邱辉辉, 等. 基于高生物利用度的创新组分结构中中药制剂技术研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(16): 3280-3287.
- [16] 何金英, 张永萍. 经皮给药系统促渗新技术新方法的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(11): 1043-1049.
- [17] Gupta R, Badhe Y, Rai B, *et al.* Molecular mechanism of the skin permeation enhancing effect of ethanol: A molecular dynamics study [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(21): 12234-12248.
- [18] 兰颀, 王琼, 安静, 等. 接受液中的乙醇浓度对药物体外透皮试验的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(16): 2597-2600.
- [19] 李丽芳, 张美萍, 孙荣荣, 等. 冰片、薄荷醇及氮酮对乳炎清凉巴布剂透皮吸收的影响 [J]. *中兽医医药杂志*, 2017, 36(2): 10-13.
- [20] 李军, 陈海燕, 郝彩琴, 等. 不同透皮促渗剂对苦豆子凝胶剂中生物碱体外透皮吸收的影响 [J]. *中国现代中药*, 2023, 25(5): 1071-1078.
- [21] 何红杰, 王继龙, 刘晓霞, 等. 促渗剂对淫羊藿苷体外经皮渗透特性影响的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(11): 2661-2663.
- [22] 潘勇华, 蒋红, 陈井霞, 等. 复方黄柏液处方优化及体外经皮渗透效果的研究 [J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(5): 366-369.
- [23] 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.

[责任编辑 郑礼胜]