· 药剂与工艺 ·

基于药性理论的理气药提取物促进活血化瘀方剂血府逐瘀汤透皮吸收研究

黄　燕[1,3]，王会珍[1]，魏恺馨[2]，苗雅青[4]，史　玲[4]，罗　飞[4]，卢瑞杰[4]，彭　倩[1,3]，魏舒畅[1*]

1. 甘肃中医药大学 甘肃省中药制药工艺工程研究中心，甘肃 兰州　730000
2. 沈阳药科大学药学院，辽宁 沈阳　110016
3. 兰州大学第二医院，甘肃 兰州　730000
4. 兰州大学第二临床医学院，甘肃 兰州　730000

摘　要：目的　基于“组分-引透-协同”药性表征思路，以血府逐瘀汤（Xuefu Zhuyu Decoction，XZD）为代表方，考察 7 种理气药提取物对活血化瘀方多成分的经皮促渗作用，筛选药性相适配的天然促渗剂，为药性理论指导的促渗剂筛选提供实验依据。**方法**　以 60%、80%、100%乙醇制备 7 种理气药（陈皮、青皮、香附、佛手、香橼、大腹皮和薤白）提取物，采用 Franz 扩散池法，以 XZD 中 11 种指标性成分（腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷）为评价指标，测定 24 h 累积渗透量（Q_{24}）、稳态渗透速率（steady-state flux，J_{ss}）及增渗倍数（enhancement ratio，ER）；运用层次聚类分析（hierarchical cluster analysis，HCA）、主成分分析（principal component analysis，PCA）、正交偏最小二乘-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis，OPLS-DA）促渗差异与分类特征，基于 CRITIC-TOPSIS 法综合评价促渗能力。**结果**　7 种理气药提取物可显著促进 XZD 活性成分的经皮渗透（$P<0.01$），促渗效果呈成分相关性与提取物特异性，且与乙醇体积分数不呈线性相关关系。80%乙醇提取物总体促渗效果最优。HCA、PCA 及 OPLS-DA 可有效区分不同提取物，模型验证参数显示预测能力良好。CRITIC-TOPSIS 评价显示香附-100%乙醇提取物（XF-100）综合最优（$D=0.943\,5$），薤白-80%乙醇提取物（XB-80）、薤白-60%乙醇提取物（XB-60）次之（$D_i>0.7$），均优于氮酮对照。**结论**　理气药提取物可作为活血化瘀方药性相适配的天然透皮促进剂，为药性理论指导的经皮促渗剂筛选提供了实验依据。

关键词：理气药；血府逐瘀汤；透皮吸收促进剂；CRITIC-TOPSIS；化学计量学；陈皮；青皮；香附；佛手；香橼；大腹皮；薤白；腺苷；梓醇；苦杏仁苷；羟基红花黄色素 A；芍药苷；阿魏酸；甘草苷；芸香柚皮苷；柚皮苷；橙皮苷；新橙皮苷

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 8860 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.005

Research on *qi*-regulating herbal extracts promoting transdermal absorption of blood-activating and stasis-resolving formula Xuefu Zhuyu Decoction based on medicinal property theory

HUANG Yan[1,3], WANG Huizhen[1], WEI Kaixin[2], MIAO Yaqing[4], SHI Ling[4], LUO Fei[4], LU Ruijie[4], PENG Qian[1,3], WEI Shuchang[1]

1. Gansu Province Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Engineering Research Center, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China
3. The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China
4. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

收稿日期：2026-07-04

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82060721）；甘肃省中医药管理局高水平重点课题（GZKZ-2025-45）；甘肃省药品监督管理局药品监管科学研究项目（2026GSMPA003）

作者简介：黄　燕（1986—），博士研究生，副主任中药师，研究方向为中药制剂工艺。E-mail: 553698621@qq.com

***通信作者：**魏舒畅，教授，博士生导师，从事中药制剂工艺研究。E-mail: wshch006@163.com

Abstract: Objective Based on the "component-permeation-synergy" medicinal property characterization framework, this study investigated the transdermal penetration-enhancing effects of seven *qi*-regulating herb extracts on multiple active constituents of blood-activating and stasis-resolving formulas, using Xuefu Zhuyu Decoction (XZD, 血府逐瘀汤) as a representative prescription, to screen medicinally compatible natural penetration enhancers and provide experimental evidence for medicinal property theory-guided enhancer selection. **Methods** Seven *qi*-regulating herb (*Citri Reticulatae Pericarpium*, *Citri Reticulatae Pericarpium Viride*, *Cyperi Rhizoma*, *Citri Sarcodactylis Fructus*, *Citri Fructus*, *Arecae Pericarpium*, and *Allii Macrostemonis Bulbus*) extracts were prepared with 60%, 80%, and 100% ethanol. *In vitro* transdermal permeation experiments were conducted using Franz diffusion cells, with 11 marker constituents (adenosine, catalpol, amygdalin, hydroxysafflor yellow A, paeoniflorin, ferulic acid, liquiritin, narirutin, naringin, hesperidin, neohesperidin) of XZD serving as evaluation indices. The 24 h cumulative permeation amount (Q_{24}), steady-state flux (J_{ss}), and enhancement ratio (ER) were determined. Hierarchical cluster analysis (HCA), principal component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) were employed to characterize permeation-enhancing differences and classification patterns among extracts, and the CRITIC-TOPSIS method was applied for comprehensive evaluation of penetration-enhancing capacity. **Results** All seven *qi*-regulating herb extracts significantly enhanced the transdermal permeation of XZD active constituents ($P < 0.01$), with constituent-dependent and extract-specific enhancement, which was not linearly correlated with the ethanol volume fraction. The 80% ethanol extracts exhibited the best overall performance. HCA, PCA, and OPLS-DA effectively discriminated among different extracts, with model validation parameters indicating satisfactory predictive capability. CRITIC-TOPSIS evaluation ranked XF-100 as the optimal enhancer (D_i = 0.943 5), followed by XB-80 and XB-60 ($D_i > 0.7$), all outperforming the azone control. **Conclusion** *Qi*-regulating herb extracts can serve as medicinally compatible natural transdermal penetration enhancers for blood-activating and stasis-resolving formulas, providing experimental evidence for medicinal property theory-guided screening of transdermal penetration enhancers.

Key words: *qi*-regulating herbs; Xuefu Zhuyu Decoction; penetration enhancer; CRITIC-TOPSIS; chemometric; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Citri Reticulatae Pericarpium Viride*; *Cyperi Rhizoma*; *Citri Sarcodactylis Fructus*; *Citri Fructus*; *Arecae Pericarpium*; *Allii Macrostemonis Bulbus*; adenosine; catalpol; amygdalin; hydroxysafflor yellow A; paeoniflorin; ferulic acid; liquiritin; narirutin; naringin; hesperidin; neohesperidin

天然透皮吸收促进剂的筛选目前以经验性化学评价为主，缺乏与中药复方功效相适配的理论指导。中医药性理论以性味归经为核心，为天然促渗剂的筛选提供了独特视角[1-3]。《素问·脏气法时论》载“辛以润之，开腠理，致津液，通气也”，《素问·调经论》云“气行则血行”[4]，提示辛味理气药具有“开腠理”之功可促进药物经皮转运，为理气药用作活血化瘀方促渗剂提供了药性层面的理论依据。理气药多味辛性温，具行气散结之效，与活血化瘀药同用具“协同增效”的配伍意义[5-6]。由此推测，辛味理气药提取物可能促进活血化瘀方活性成分的经皮渗透，兼具药性相合与功效协同的配伍优势。

血府逐瘀汤（Xuefu Zhuyu Decoction，XZD）源自清代王清任《医林改错》，由桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗，赤芍、枳壳、甘草和柴胡共 11 味药材组成，具有活血化瘀、行气止痛之效，是活血化瘀代表方。与口服给药相比，经皮给药可使药物直达病所，避免胃肠道刺激与肝脏首过效应[7]。网络药理学研究[8-9]表明，XZD 通过 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT serine/threonine kinase 1，AKT1）、信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）、基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9，MMP9）、血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA）等多靶点、多通路发挥活血化瘀作用；本课题组进一步发现半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3，CASP3）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）及 MMP9 等靶点亦参与其气滞血瘀治疗效应。然而，XZD 中梓醇等活性成分相对分子质量较大，极性较强，受角质层屏障限制[10]，经皮渗透效率较低[11]，亟需引入适宜的透皮吸收促进剂（penetration enhancer，PE）。化学促渗剂虽简便经济，但易致皮肤刺激[12-13]；天然促渗剂[14]起效快、刺激性低、与中药复方相容性好[15]，更契合外用制剂的开发需求。本研究以 XZD 为代表方，选取 7 种辛味理气药，从“组分-引透-协同”维度考察其提取物对活血化瘀方多成分的经皮促渗作用，筛选药性相适配的天然促渗剂，为药性理论指导的促渗剂优选提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪，美国安捷伦公

司；DHC-6TD 型透皮扩散仪，禄亘仪器设备（上海）有限公司；XSZ205 型电子天平，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；KS-500ET 型超声波清洗机，宁波海曙科生超声设备有限公司；HH-S6 型恒温水浴锅，江苏正基仪器有限公司；TG18-WS 型台式高速离心机，河南信陵仪器设备有限公司。

1.2 试药

对照品梓醇（批号 101669）、芸香柚皮苷（批号 MUST-24070406）、柚皮苷（批号 100005）、新橙皮苷（批号 102778）、阿魏酸（批号 101053）、羟基红花黄色素 A（批号 HB0053）、苦杏仁苷（批号 104104-221202）、橙皮苷（批号 200134-220505）、芍药苷（批号 102773）、腺苷（批号 MUST-23121115）、甘草苷（批号 101182），质量分数均≥98.0%，均购自江苏永健医药科技有限公司。

甲醇（批号 20241101）、乙腈（批号 20260109）、磷酸（批号 20250116）均为色谱纯，购自天津市大茂化学试剂厂；无水乙醇（批号 20250401）为分析纯，购自国药化学试剂有限公司；纯化水自制。

1.3 饮片

陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮，青皮为芸香科柑橘属植物橘 *C. reticulata* Blanco 的干燥幼果，香附为莎草科莎草属植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎，佛手为芸香科柑橘属植物佛手 *C. medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle 的干燥果实，香橼为芸香科柑橘属植物枸橼 *Citrus medica* L.的干燥成熟果实，大腹皮为棕榈科槟榔属植物槟榔 *Areca catechu* L.的干燥果皮，薤白为百合科葱属植物小根蒜 *Allium macrostemon* Bge.的干燥鳞茎，以上饮片购于兰州安泰堂中药饮片有限公司。

XZD 所用饮片购于安徽省万生中药饮片有限公司，其中，桃仁为蔷薇科桃属植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 的干燥成熟种子；红花为菊科红花属植物红花 *Carthamus tinctorius* L.的干燥花；当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根；生地黄为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.的干燥块根；牛膝为苋科牛膝属植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl.的干燥根；川芎为伞形科川芎属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.的干燥根茎；桔梗为桔梗科桔梗属植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC.的干燥根；赤芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根，产地内蒙古；枳壳为芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L.的干燥未成熟果实；甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎；柴胡为伞形科柴胡属植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC.的干燥根；以上饮片经甘肃中医药大学魏舒畅教授鉴定均为正品，符合《中国药典》2025 年版要求。

1.4 动物

SPF 级 KM 小鼠，体质量（20±2）g，由中国农业科学院兰州兽医研究所提供，生产许可证号 SCXK（甘）2020-0002，实验动物质量合格证编号为 0004295，实验方案由兰州大学第二医院伦理委员会批准，伦理号 D2025-880。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 理气药提取物的制备 分别称取陈皮（CP）、青皮（QP）、香附（XF）、佛手（FS）、香橼（XY）、大腹皮（DFP）和薤白（XB）各 5 g，按料液比 1∶8 分别加入 60%、80%、100%乙醇，回流提取，提取 3 次，每次 1 h，合并滤液，浓缩至无明显乙醇气味，以纯化水定容至 2 mL，得到质量浓度均为 2.5 g/mL（以生药计）的提取物溶液［分别编号为 CP-60、80、100，QP-60、80、100，XF-60、80、100，FS-60、80、100，XY-60、80、100，DFP-60、80、100，XB-60、80、100］，分装，−80 ℃密封保存，临用前解冻。

2.1.2 XZD 的制备 参考课题组优化的 XZD 提取工艺[16]，按照处方量称取桃仁、红花等 11 味饮片共计 26 g，加入 10 倍量 60%乙醇浸泡 30 min，回流提取 2 次，每次 3 h，旋转蒸发浓缩，纯化水定容至 20 mL，得到质量浓度均为 1.3 g/mL（以生药计）的提取液，分装，−80 ℃密封保存，临用前解冻。

2.2 XZD 中指标性成分 HPLC 定量方法的建立

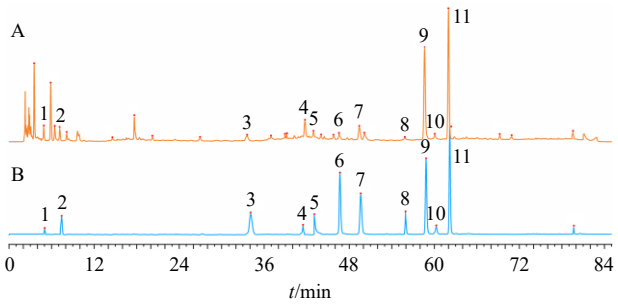
2.2.1 对照品溶液的制备 取对照品腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷适量，精密称定，加 50%甲醇制成各成分质量浓度分别为 247.5、412.5、277.5、290.0、267.0、170.6、129.4、216.0、126.9、384.0、113.1 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密吸取 XZD 1 mL，0.22 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，即得供试品溶液。

2.2.3 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex Gemini

NX C_{18} 柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸-甲醇（99∶1），流动相 B 为乙腈，梯度脱洗：0～8.0 min，100% A；8.0～13.0 min，100%～95% A；13.0～30.0 min，95% A；30.0～38.0 min，95%～85% A；38.0～50.0 min，85% A；50.0～68.0 min，85%～72% A；68.0～78.0 min，72%～50% A；78.0～78.1 min，50%～100% A；78.1～85.0 min，100% A；柱温 40 ℃；体积流量 1.0 mL/min；进样量 20 μL，检测波长 210 nm。

2.2.4 专属性试验 取 XZD 供试品溶液、混合对照品溶液适量，分别注入高效液相色谱仪进行测定，色谱图见图 1，结果显示腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷均与其他色谱峰分离良好，分离度＞1.5，理论塔板数均＞4 000，且无内源性物质干扰。



1-腺苷；2-梓醇；3-苦杏仁苷；4-羟基红花黄色素 A；5-芍药苷；6-阿魏酸；7-甘草苷；8-芸香柚皮苷；9-柚皮苷；10-橙皮苷；11-新橙皮苷。

1-adenosine; 2-catalpol; 3-amygdalin; 4-hydroxysafflor yellow A; 5-paeoniflorin; 6-ferulic acid; 7-liquiritin; 8-narirutin; 9-naringin; 10-hesperidin; 11-neohesperidin.

图 1 XZD 供试品溶液（A）和混合对照品溶液（B）的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances solution (A) and XZD test solution (B)

2.2.5 线性关系考察 取“2.2.1”项下混合对照品溶液，以 50%甲醇稀释制备系列质量浓度混合对照品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件进样测定，各质量浓度平行 3 次。以 3 次平行试验的质量浓度平均值（X）对相应成分峰面积积分值（Y）进行线性回归，得到回归方程、r 和线性范围分别为腺苷 Y=6 816.6 X−3.038 5，r=0.999 6，线性范围 20.6～247.5 μg/mL；梓醇 Y=1 638.5 X+9.410 4，r=0.999 7，线性范围 16.5～412.5 μg/mL；苦杏仁苷 Y=8 824.1 X+65.277，r=0.999 6，线性范围 11.1～277.5 μg/mL；羟基红花黄色素 A Y=2 866.3 X+26.320，r=0.999 9，线性范围 11.6～290.0 μg/mL；芍药苷 Y=3 882.2 X+16.019，r=0.999 6，线性范围 13.4～267.0 μg/mL；阿魏酸 Y=28 865.0 X+16.400，r=0.999 5，线性范围 6.8～170.6 μg/mL；甘草苷 Y=32 022.0 X+170.150，r=0.999 6，线性范围 5.2～129.4 μg/mL；芸香柚皮苷 Y=26 390.0 X−46.210，r=0.999 6，线性范围 2.88～216.0 μg/mL；柚皮苷 Y=2 539.0 X+188.530，r=0.999 6，线性范围 5.1～126.9 μg/mL；橙皮苷 Y=4 079.7 X−116.330，r=0.999 8，线性范围 48.0～384.0 μg/mL；新橙皮苷 Y=31 754.0 X+248.340，r=0.999 6，线性范围 4.5～113.1 μg/mL。

2.2.6 精密度考察 取“2.2.1”项下对照品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件连续测定 6 次，记录腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的峰面积并计算其 RSD 分别为 1.73%、2.86%、2.96%、2.12%、0.76%、1.93%、1.26%、2.15%、0.89%、2.82%、2.44%，结果表明该仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性考察 取同一 24 h 透皮接收液，按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，分别于制备后 0、2、4、8、12、18 h 进样，按照“2.2.3”项下色谱条件进行测定，记录腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的峰面积并计算其 RSD 分别为 1.88%、2.15%、1.56%、2.48%、2.21%、1.40%、1.61%、1.56%、0.54%、2.12%、1.53%，结果表明各成分在接收液中 18 h 内稳定性良好。

2.2.8 重复性考察 取同一 24 h 透皮接收液，按照“2.2.2”项下方法制备 6 份供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件进样，记录腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的峰面积并计算其质量浓度的 RSD 分别为 1.12%、0.80%、0.70%、2.13%、2.31%、0.47%、0.39%、0.45%、1.96%、1.08%、1.56%，结果表明该方法重复性良好。

2.2.9 加样回收率考察 取已测知 11 种指标成分含量的 24 h 透皮接收液 6 份，分别精密加入等量混合对照品溶液，按照“2.2.2”项下方法分别制备供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件进样测定，结果显示腺苷、梓醇、苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的平均加样回收率分别为 97.92%、97.89%、101.15%、100.38%、99.52%、

97.58%、96.29%、96.56%、100.12%、97.80%、101.31%，RSD 分别为 2.23%、1.25%、1.40%、2.89%、2.08%、2.27%、1.55%、1.14%、1.37%、1.90%、2.08%，结果表明该方法准确度良好。

2.3　动物透皮实验

2.3.1　鼠皮的制备　KM 小鼠剪毛，9% Na_2S 溶液脱毛，禁食不禁水，4 h 后处死。迅速剥取腹部皮肤，剔除皮下脂肪及黏连物，生理盐水反复冲洗，挑选完整者剪成适当大小，锡纸包裹，−80 ℃保存备用。临用前自然解冻，采用电阻法检测皮肤完整性，筛选初始跨表皮电阻大于 5 kΩ·cm^2 的皮片用于透皮实验。

2.3.2　接收介质的选择　以 XZD 活性成分为指标，考察生理盐水、10%～80%乙醇-生理盐水、10%～80% PEG400-生理盐水及磷酸盐缓冲液（phosphate buffer saline，PBS）等介质中的溶解度。以溶解度较优的 6 种介质（PBS、0.5%聚山梨酯 80/PBS、30%及 40%乙醇-生理盐水、30%及 40% PEG400-生理盐水）为接收液开展体外透皮实验，进样测定。结果表明，30% PEG400-生理盐水兼顾成分溶解度与漏槽条件，接收效果最佳，确定为接收液，使用前超声脱气 30 min。

2.3.3　供给液和接收液的制备　供给液分别由含 XZD 和不同理气药提取物组成。以不含促渗剂的 XZD 为空白对照，含 3%氮酮的 XZD 为阳性对照，3%氮酮是透皮促渗剂活性评价中常用的阳性对照浓度，促渗效果稳定、重现性好[17]。接收液为 30% PEG400-生理盐水。

2.3.4　体外透皮吸收实验　取符合完整性要求的小鼠皮肤，固定于 Franz 扩散池（有效扩散面积 1.767 cm^2），角质层面向供应室，接收室提前加入转子。供应室分别加入 XZD 2.0 mL 和理气药提取物 1.0 mL。扩散池温度（37.0±0.5）℃，转速（600±1）r/min，分别于 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样 3.0 mL，并立即补足等体积接收液，平行制备 3 份。样品按照“2.2.3”项下 HPLC 条件进行测定。根据公式（1）（2）计算单位面积累积渗透量（Q_n）、稳态透皮速率（J_{ss}）及增渗倍数（ER）。

$$Q_n=(C_nV_n+\sum_{i=1}^{n-1}C_iV_i)/S \quad (1)$$

$$\mathrm{ER}=J_{ss\,促渗剂}/J_{ss\,空白} \quad (2)$$

S 为有效透皮吸收面积，V 为接收室体积，C_n 为第 n 个取样点测得的样品质量浓度，C_i 为第 i 个取样点所测的样品质量浓度，$J_{ss\,促渗剂}$为加入理气药提取物处理后稳态透皮速率，$J_{ss\,空白}$为未加入促渗剂的稳态透皮速率

以 Q_n 为纵坐标，时间（t）为横坐标绘制经皮累积渗透曲线，取 Q_n-t 曲线线性部分进行线性拟合，得 Q-t 方程，所得回归方程的斜率即为 J_{ss}。累积渗透曲线见图 2～4。由图可知，指标性成分在 24 h 内均呈现持续上升的累积渗透特征，多数在 0～12 h 渗透速率较快，12 h 后增速放缓；不同促渗剂组间同一成分的渗透量存在显著差异，表明各促渗剂对特定成分的促透作用具有选择性。进一步以 Q_{24}、J_{ss}、ER 为评价指标，各理气药提取物组 XZD 指标性成分的经皮 Q_n 均显著高于空白组（P<0.01），证实理气药提取物具有明确的透皮吸收促进活性。但不同理气药提取物及各乙醇体积分数对促渗效果的影响存在显著差异。香附提取物随乙醇体积分数升高促渗效果增强；而陈皮的 100%乙醇提取物的促渗效果

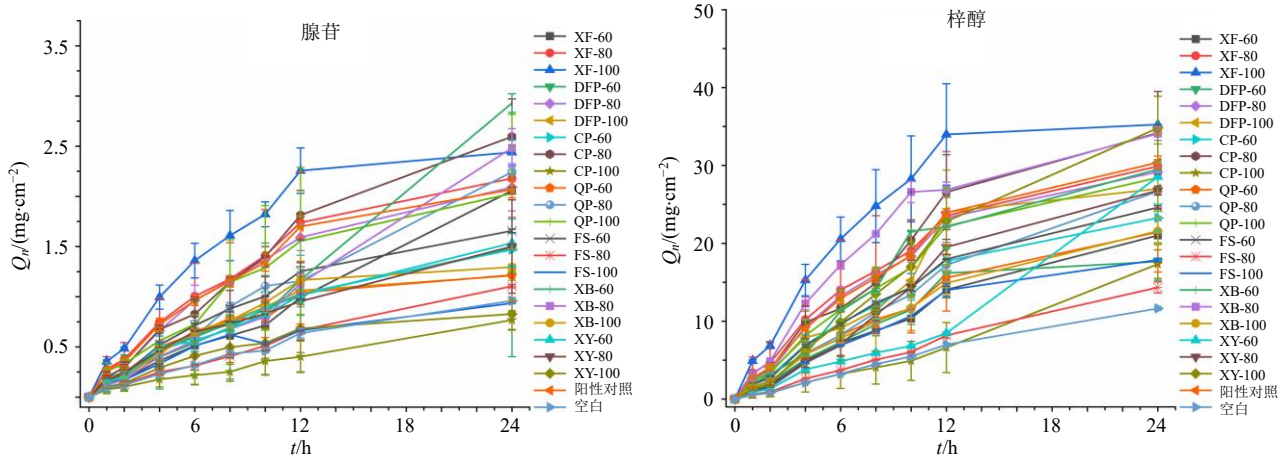


图 2　不同理气药提取物促透剂对 XZD 指标性成分腺苷和梓醇的体外透皮实验 Q_n-t 曲线（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

Fig. 2　***In vitro*** **transdermal experiment** Q_n-t **curves of different** *qi*-**regulating drugs extract penetration enhancer on index components adenosine, catalpol of XZD (** $\bar{x}\pm s$, $n=3$**)**

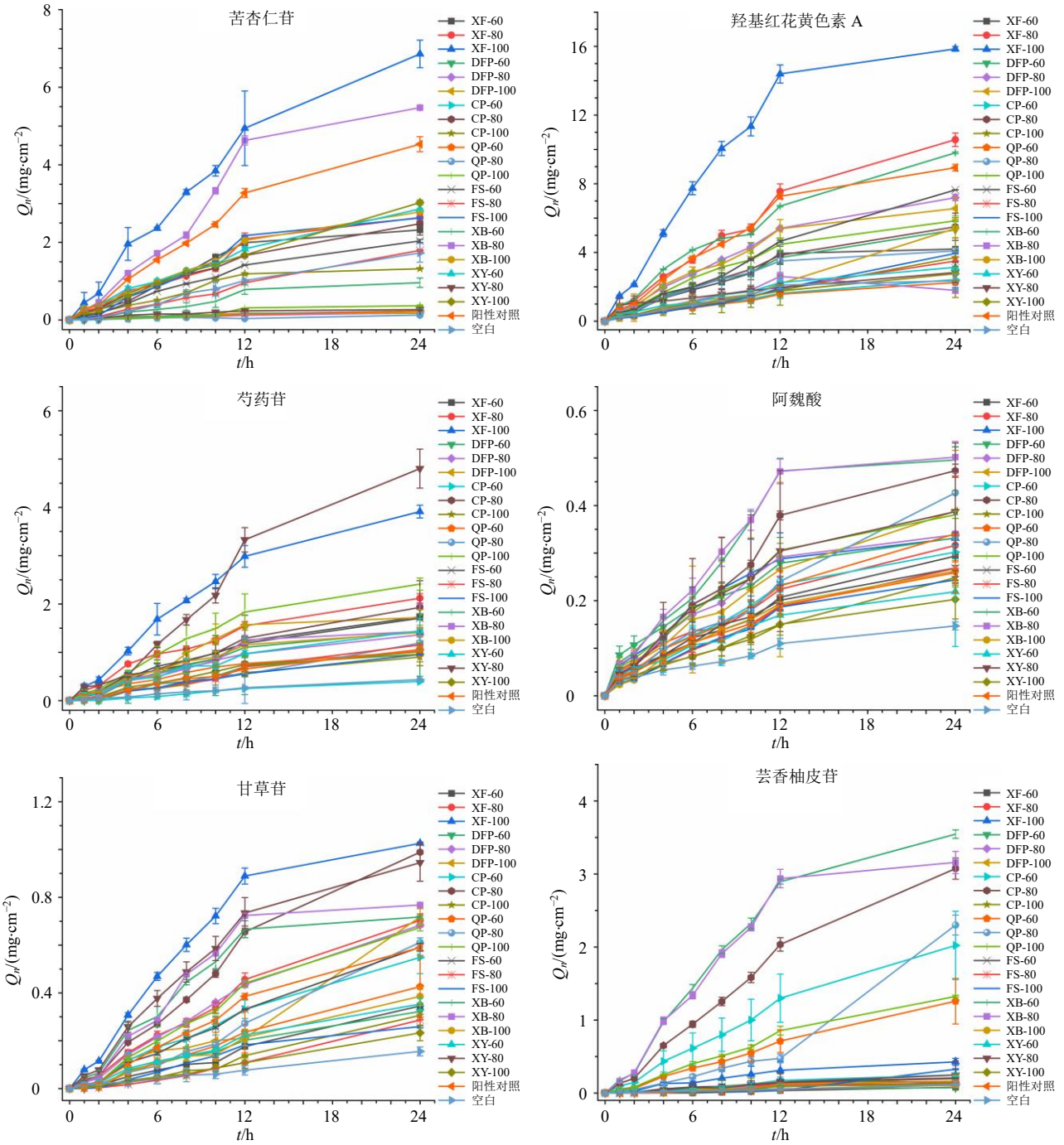


图 3　不同理气药提取物促透剂对 XZD 指标性成分苦杏仁苷、羟基红花黄色素 A、芍药苷、阿魏酸、甘草苷、芸香柚皮苷的体外透皮实验 Q_n-t 曲线（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Fig. 3　*In vitro* transdermal experiment Q_n-t curves of different *qi*-regulating drugs extract penetration enhancer on index components amygdalin, hydroxysafflor yellow A, paeoniflorin, ferulic acid, liquiritin, narirutin of XZD ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

反而低于 80%乙醇提取物。香橼、薤白在 80%乙醇体积分数下促渗活性较优，大腹皮则呈现随乙醇体积分数升高 J_{ss} 下降的趋势，佛手各质量浓度组 J_{ss} 值普遍偏低，促渗活性相对有限。

2.4　化学计量学分析

2.4.1　层次聚类分析（hierarchical cluster analysis，HCA）　将 21 组 XZD 透皮实验中 11 种指标性成分的 Q_{24}、J_{ss}、ER 数据导入 SPSS 26.0，采用平均联接（组间）法，利用欧氏距离（Euclidean）进行 HCA[18]，得聚类树状图如图 5、6 所示，不同体积分数乙醇提取的理气药提取物可以较好地分开，但分类格局因指标而异。以 Q_{24} 与 J_{ss} 聚类时，香橼 60%、

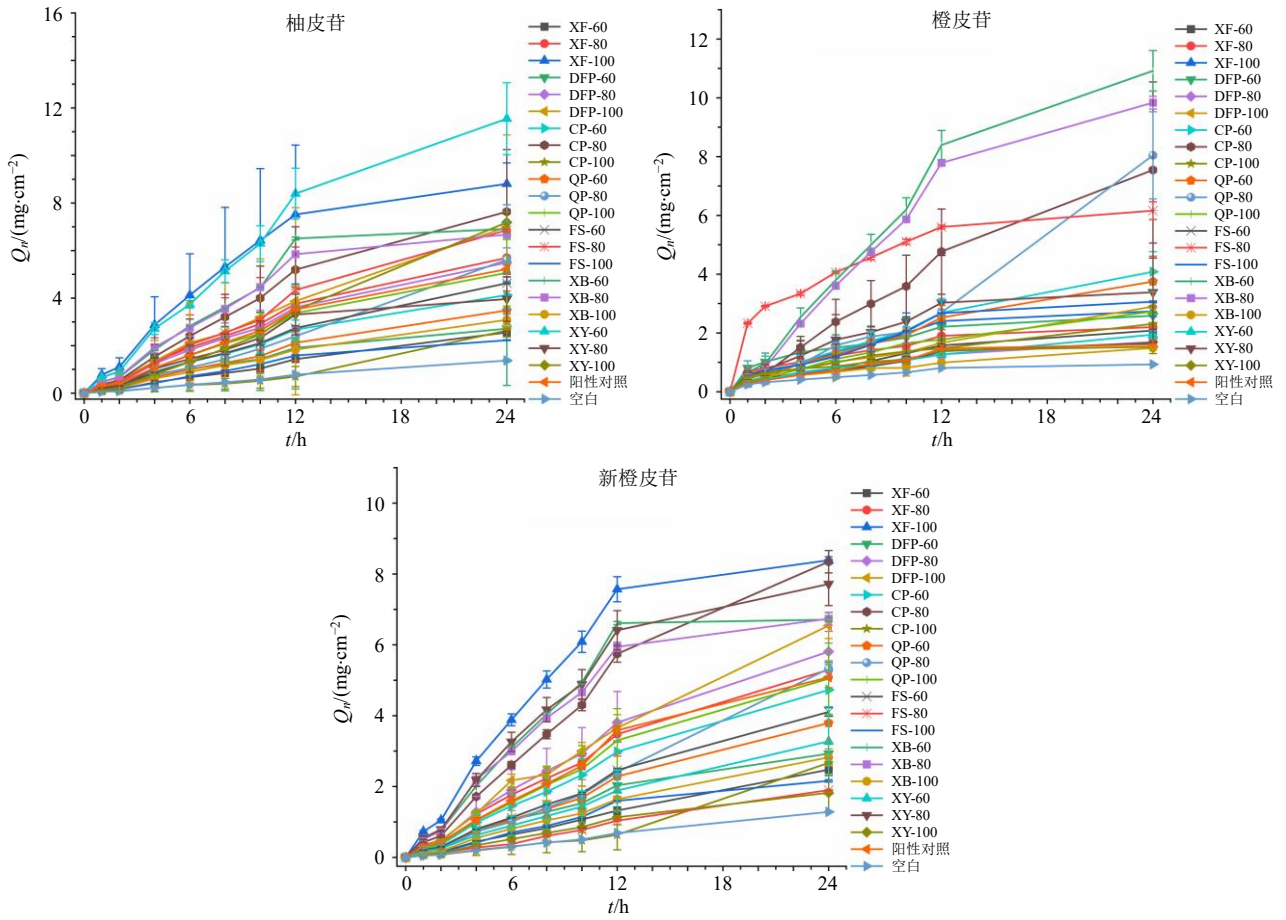


图 4　不同理气药提取物促透剂对 XZD 指标性成分柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷的体外透皮实验 Q_n-t 曲线（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Fig. 4　*In vitro* transdermal experiment Q_n-t curves of different *qi*-regulating drugs extract penetration enhancer on index components naringin, hesperidin, neohesperidin of XZD ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

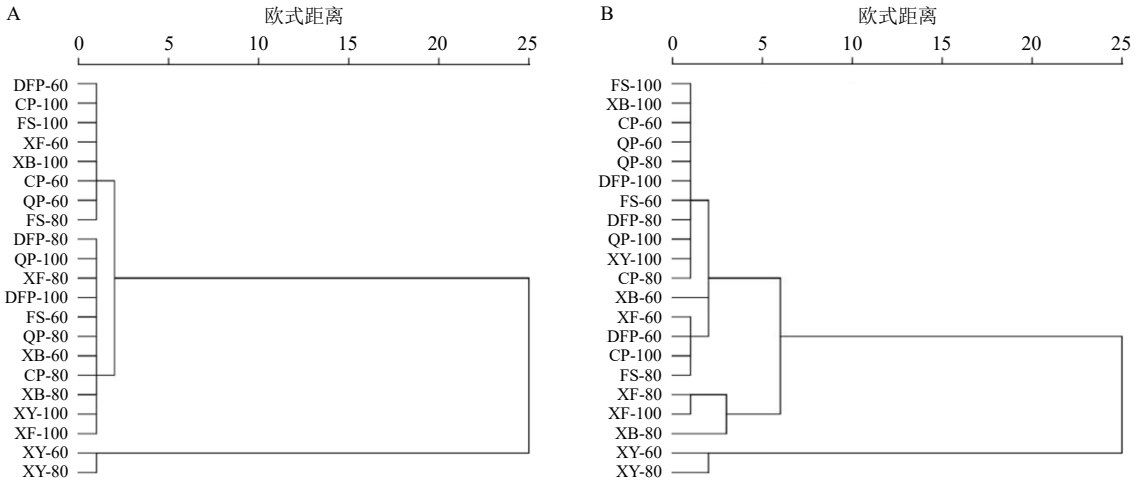


图 5　基于 Q_{24} (A) 和 J_{ss} (B) 的 HCA 树状图

Fig. 5　HCA dendrogram based on Q_{24} (A) and J_{ss} (B)

80%乙醇提取物（XY-60、XY-80）均单独聚为一类，提示香橼提取物的促透特征，明显区别于其余理气药提取物；其余样品多聚为一类，类内差异较小。以 ER 聚类时，XY-80 单独成类，陈皮 80%乙醇提取物（CP-80）与蕤白 60%、80%乙醇提取物（XB-60、XB-80）聚为一类，提示三者在增渗比维度上特征相近。其中，XY-80 在各指标下均表现出独立的聚类归属，促透特征最为突出。

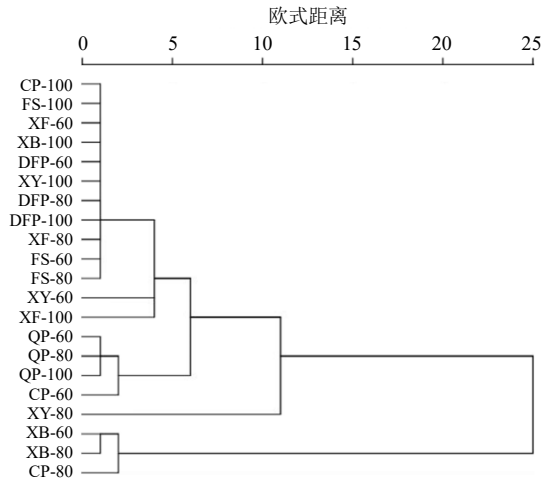


图 6　基于 ER 的 HCA 树状图

Fig. 6　HCA dendrogram based on ER

2.4.2　主成分分析（principal component analysis，PCA）　将 21 组样品的 Q_{24}、J_{ss} 和 ER 分别导入 SPSS pro（https://www.spsspro.com）进行 PCA[19-20]，以特征值＞1 为提取标准，均提取到 3 个主成分，累积方差贡献率分别为 81.19%、85.93%、82.60%，交叉验证参数 Q^2 分别为 0.781、0.792、0.935，均＞0.5，表明 3 个模型均具有良好的解释能力与稳健性。由表 1 和图 7 可知，21 组样品大致聚为 3 类，表明不同理气药提取物的促渗性能存在明显差异，该结果与 HCA 结果基本一致。

2.4.3　正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis，OPLS-DA）为深入分析不同体积分数乙醇提取的理气药提取物对 XZD 指标性成分促渗影响差异，采用 SIMCA 14.1 软件对 21 组样品的 Q_{24}、J_{ss} 和 ER 进行有监督的 OPLS-DA。模型质量以 R_X^2、R_Y^2 及预测能力参数 Q^2 综合评价，Q^2＞0.5 表明模型可信。结果显示，Q_{24} 模型的 R_X^2＝0.813、R_Y^2＝0.678、Q^2＝0.544；J_{ss} 模型的 R_X^2＝0.815、R_Y^2＝0.776、Q^2＝0.612；ER 模型的 R_X^2＝0.900、R_Y^2＝0.825、Q^2＝0.558；可见 3 个模型 Q^2 均＞0.5，判定为优质模型。为验证该模型是否过度拟合，对其进行了 200 次置换检验，显示模型不存在过拟合，模型预测能力良好。结果如图 8～10 所示。对 OPLS-DA 模型进行变量重要投影性（variable importance in projection，VIP）分析，以 VIP 值＞1 为标准筛选质量差异标志物。结果显示，梓醇、柚皮苷、羟基红花黄色素 A、新橙皮苷、芸香柚皮苷的 VIP 值＞1，在 21 组样品分类时具有显著重要性，可作为影响促渗效果差异的差异标志物。

表 1　不同角度的各透皮促进剂的 PCA 特征值及总方差解释率

Table 1　PCA eigenvalues and total variance interpretation rate of different transdermal enhancers at different angles

主成分	Q_{24}		
	特征根	方差解释率/%	累积方差解释率/%
1	4.619	41.988	41.988
2	2.714	24.674	66.662
3	1.599	14.534	81.196
主成分	J_{ss}		
	特征根	方差解释率/%	累积方差解释率/%
1	5.323	48.391	48.391
2	2.497	22.697	71.088
3	1.633	14.844	85.932
主成分	ER		
	特征根	方差解释率/%	累积方差解释率/%
1	4.698	42.712	42.712
2	2.550	23.179	65.892
3	1.838	16.709	82.601

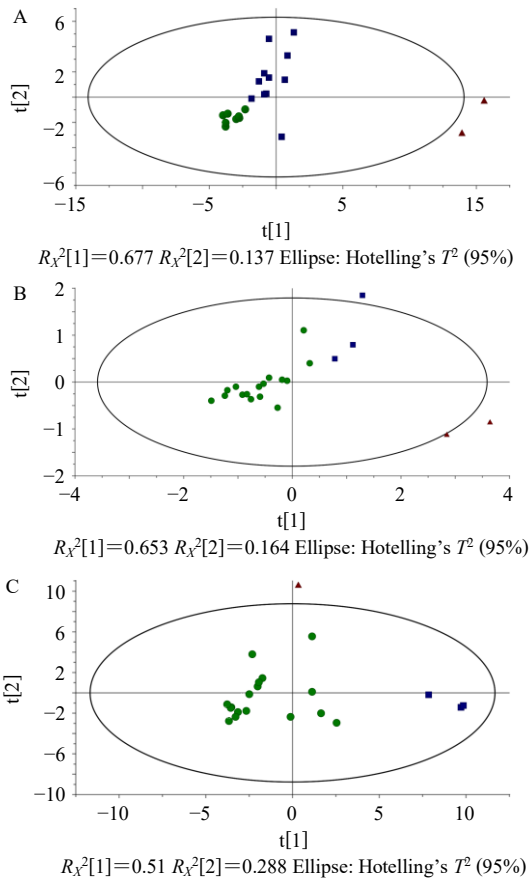


图 7　基于 Q_{24} (A)、J_{ss} (B) 和 ER (C) 的 PCA 得分图

Fig. 7　PCA score plots based on Q_{24} (A), J_{ss} (B) and ER (C)

2.5　CRITIC-TOPSIS 分析模块的建立

为克服单一指标评价的局限，将 OPLS-DA 的

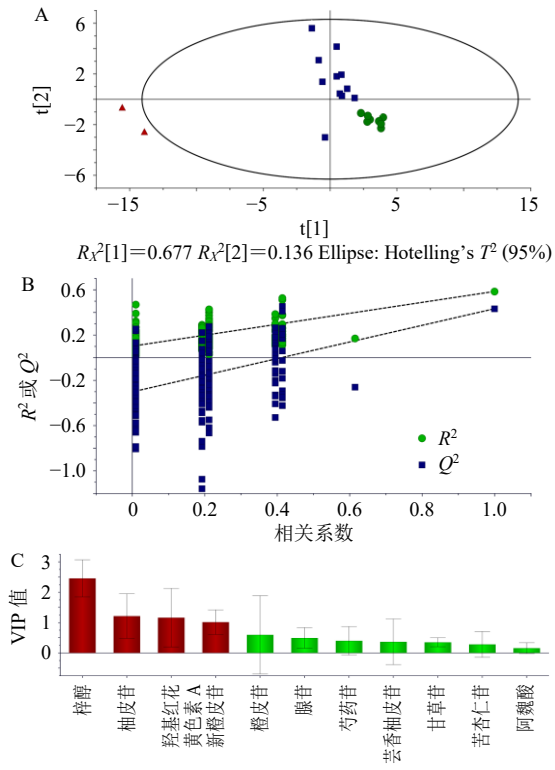


图 8　Q_{24} 的 OPLS-DA 得分图（A）、200 次置换检验图（B）和 VIP 值（C）

Fig. 8　OPLS-DA score plot (A), 200 times permutation test plot (B), VIP value bar chart (C) of Q_{24}

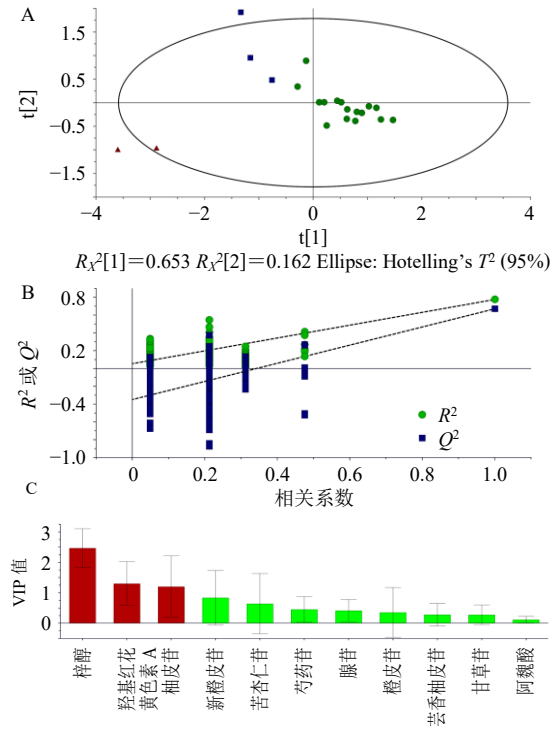


图 9　J_{ss} 的 OPLS-DA 分析图（A）、200 次置换检验图（B）和 VIP 值（C）

Fig. 9　OPLS-DA score plot (A), 200 times permutation test plot (B), VIP value bar chart (C) of J_{ss}

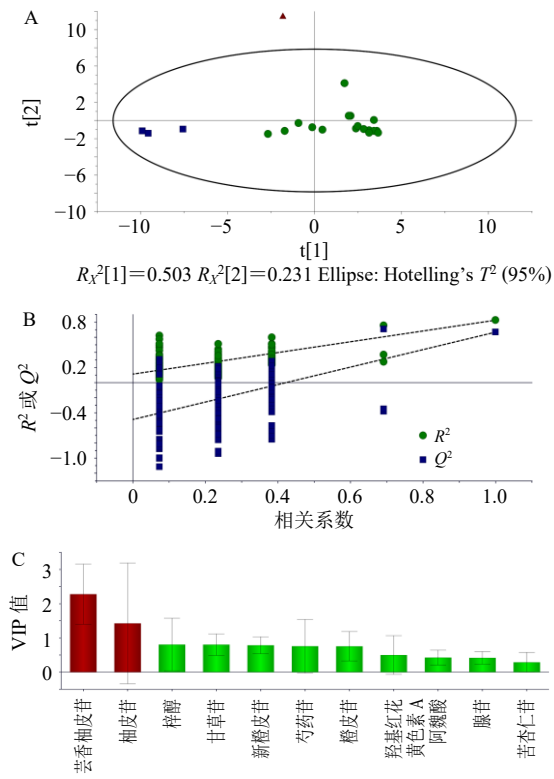


图 10　ER 的 OPLS-DA 分析图（A）、200 次置换检验图（B）和 VIP 值（C）

Fig. 10　OPLS-DA score plot (A), 200 times permutation test plot (B), VIP value bar chart (C) of ER

VIP 赋权、CRITIC 客观赋权与 TOPSIS 排序相结合，构建综合评价体系。对促渗数据进行归一化处理，以 VIP 值为权重，建立加权决策矩阵，计算正、负理想解，计算各样本与最优、最劣方案的欧氏距离（D_i^+、D_i^-）及相对贴近度（D_i），实现促渗能力的综合排序[21]。

2.5.1　数据标准化　为消除不同指标的量纲差异，采用极差标准化法对所有数据进行正向化处理。

$$Y_{ij}=(x_{ij}-\min x_j)/(\max x_j-\min x_j) \quad (3)$$

X_{ij} 为第 j 个指标下第 i 组的数据，$\max x_j$、$\min x_j$ 为每个指标下测得的数据最大值与最小值

2.5.2　以 VIP 为权重计算评价指标的综合评分　采用 OPLS-DA 中 11 个指标成分的 VIP 值作为评价指标权重（V_j），与归一化处理后数据相乘相加计算加权决策矩阵，计算 Q_{24}、J_{ss}、ER 的综合评分（Z_Q、Z_J、Z_{ER}），矩阵结果见表 2～4。

2.5.3　CRITIC 法赋权　将综合评分 Z_Q、Z_J、Z_{ER} 导入 SPSS pro 软件进行 CRITIC 分析，得其权重系数（w_j），结果见表 5。以 Q_{24}、J_{ss}、ER 的综合评分矩阵数据为变量，计算各指标的变异性（S_j）、冲突性

表 2 各指标 Q_{24} 的归一化值与加权综合评分 Z_Q

Table 2 Normalized values of each indicator and weighted composite scores Z_Q of Q_{24}

样品	各指标Q_{24}的归一化值										Z_Q
	腺苷	梓醇	苦杏仁苷	羟基红花黄色素A	芍药苷	阿魏酸	甘草苷	芸香柚皮苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	
XF-60	0.596 8	0.397 3	0.326 3	0.170 7	0.304 5	0.413 9	0.218 7	0.002 0	0.116 2	0.115 3	0.167 9	2.204 2
XF-80	0.653 0	0.773 5	0.373 5	0.623 9	0.391 1	0.477 0	0.629 8	0.035 6	0.424 9	0.127 1	0.564 7	4.680 4
XF-100	0.773 1	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.798 1	0.519 6	1.000 0	0.101 8	0.730 8	0.180 8	1.000 0	7.075 7
DFP-60	0.329 9	0.254 7	0.007 3	0.250 4	0.139 8	0.521 4	0.191 9	0.000 0	0.132 3	0.166 0	0.231 5	1.780 7
DFP-80	0.612 4	0.742 7	0.008 7	0.383 9	0.219 5	0.539 9	0.606 1	0.019 6	0.405 0	0.076 5	0.636 9	4.149 6
DFP-100	0.204 7	0.650 3	0.008 6	0.646 9	0.300 9	0.680 0	0.646 5	0.026 0	0.553 1	0.196 8	0.740 1	4.454 1
CP-60	0.324 9	0.492 4	0.015 8	0.044 5	0.000 0	0.437 3	0.451 9	0.561 0	0.271 0	0.315 7	0.484 5	2.867 1
CP-80	0.339 3	0.641 0	0.021 1	0.073 7	1.000 0	0.677 0	0.907 1	0.049 9	0.254 5	0.246 0	0.904 7	4.048 0
CP-100	0.000 0	0.241 1	0.177 4	0.135 5	0.114 7	0.286 4	0.173 0	0.020 2	0.124 3	0.138 3	0.194 9	1.389 1
QP-60	0.207 4	0.414 9	0.015 4	0.032 3	0.141 5	0.545 5	0.311 4	0.341 4	0.207 6	0.282 4	0.353 2	2.318 3
QP-80	0.682 3	0.636 9	0.000 0	0.177 9	0.180 5	0.788 6	0.524 1	0.641 4	0.417 4	0.712 1	0.569 3	4.231 2
QP-100	0.583 8	0.711 3	0.035 7	0.288 1	0.457 5	0.658 4	0.595 8	0.359 9	0.363 4	0.180 7	0.529 1	4.092 2
FS-60	0.411 4	0.549 0	0.283 9	0.415 9	0.297 2	0.343 2	0.500 8	0.038 5	0.319 9	0.073 3	0.397 2	3.310 9
FS-80	0.156 1	0.114 4	0.248 1	0.121 1	0.171 7	0.340 9	0.150 9	0.016 9	0.539 0	0.523 7	0.086 6	1.803 2
FS-100	0.077 9	0.264 1	0.371 8	0.152 9	0.127 1	0.272 6	0.119 5	0.072 8	0.084 3	0.213 5	0.123 1	1.485 5
XB-60	1.000 0	0.757 1	0.124 0	0.569 8	0.236 0	0.983 7	0.645 6	1.000 0	0.544 7	1.000 0	0.763 9	5.923 7
XB-80	0.793 5	0.949 7	0.794 1	0.000 0	0.235 0	1.000 0	0.703 6	0.887 3	0.521 1	0.891 6	0.767 5	5.711 9
XB-100	0.244 4	0.420 7	0.395 2	0.256 0	0.230 2	0.324 8	0.264 6	0.009 5	0.168 6	0.056 1	0.216 9	2.259 4
XY-60	0.355 0	0.716 2	0.406 4	0.095 5	0.238 3	0.202 8	0.227 4	0.050 6	1.000 0	0.101 5	0.280 6	3.942 5
XY-80	0.845 4	0.954 5	0.349 9	0.263 1	0.348 3	0.919 6	0.957 5	0.863 8	0.615 4	0.662 2	0.994 1	6.250 9
XY-100	0.027 9	0.981 0	0.430 8	0.068 8	0.128 3	0.156 9	0.088 9	0.014 7	0.571 9	0.060 2	0.075 7	3.543 0
氮酮对照	0.601 3	0.793 7	0.654 3	0.508 0	0.149 8	0.315 2	0.499 5	0.010 9	0.378 1	0.067 6	0.534 8	4.349 2
空白	0.089 2	0.000 0	0.238 3	0.039 5	0.009 1	0.000 0	0.000 0	0.012 9	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.165 1

表 3 各指标 J_{ss} 的归一化值与加权综合评分 Z_J

Table 3 Normalized values of each indicator and weighted composite scores Z_J of J_{ss}

样品	各指标J_{ss}的归一化值										Z_J
	腺苷	梓醇	苦杏仁苷	羟基红花黄色素A	芍药苷	阿魏酸	甘草苷	芸香柚皮苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	
XF-60	0.259 6	0.106 3	0.312 7	0.130 2	0.135 6	0.183 2	0.124 6	0.005 0	0.086 9	0.062 7	0.092 3	1.061 2
XF-80	1.000 0	1.000 0	0.434 7	0.804 1	0.397 7	0.419 3	0.341 6	0.020 9	0.405 5	0.087 3	0.394 8	5.381 8
XF-100	0.694 4	0.817 5	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.506 2	1.000 0	0.112 8	1.000 0	0.235 5	1.000 0	7.186 0
DFP-60	0.240 2	0.254 3	0.243 3	0.170 1	0.114 9	0.419 3	0.090 9	0.007 0	0.165 5	0.119 0	0.194 2	1.635 0
DFP-80	0.493 0	0.501 7	0.000 0	0.311 7	0.223 2	0.565 2	0.454 5	0.011 2	0.411 4	0.086 2	0.454 5	3.047 8
DFP-100	0.266 3	0.342 6	0.034 0	0.326 2	0.427 7	0.506 2	0.372 4	0.012 0	0.412 4	0.093 8	0.394 1	2.619 0
CP-60	0.259 6	0.341 3	0.015 3	0.025 6	0.000 0	0.419 3	0.319 6	0.400 0	0.277 6	0.263 6	0.335 8	1.949 9
CP-80	0.364 2	0.387 6	0.025 2	0.000 0	0.709 0	0.639 8	0.841 6	0.028 3	0.270 4	0.297 3	0.848 6	2.899 9
CP-100	0.000 0	0.015 6	0.182 9	0.042 5	0.107 5	0.170 8	0.115 8	0.036 0	0.000 0	0.093 2	0.000 0	0.354 5
QP-60	0.266 3	0.286 3	0.005 7	0.020 8	0.178 4	0.400 6	0.183 3	0.197 7	0.196 1	0.243 5	0.231 3	1.596 1
QP-80	0.283 8	0.326 5	0.004 1	0.192 6	0.111 8	0.388 2	0.291 8	0.157 0	0.239 8	0.289 8	0.297 1	2.036 1
QP-100	0.470 2	0.457 5	0.018 5	0.244 5	0.520 8	0.602 5	0.466 3	0.205 4	0.372 8	0.179 3	0.377 1	2.972 5
FS-60	0.353 0	0.350 5	0.218 9	0.231 9	0.307 8	0.338 5	0.284 5	0.036 0	0.244 1	0.078 6	0.253 0	2.252 7
FS-80	0.072 2	0.043 1	0.137 7	0.039 6	0.105 6	0.291 9	0.046 9	0.069 8	0.398 8	0.465 0	0.050 4	1.076 0
FS-100	0.223 2	0.234 4	0.289 3	0.059 3	0.100 1	0.301 2	0.118 8	0.000 0	0.126 8	0.271 5	0.113 4	1.389 7
XB-60	0.295 4	0.485 5	0.067 5	0.551 1	0.252 8	0.937 9	0.731 7	1.000 0	0.688 8	1.000 0	0.845 9	4.676 9

表 3（续）

样品	各指标J_{ss}的归一化值										Z_J
	腺苷	梓醇	苦杏仁苷	羟基红花黄色素A	芍药苷	阿魏酸	甘草苷	芸香柚皮苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	
XB-80	0.346 2	0.777 5	0.544 3	0.078 2	0.254 8	1.000 0	0.818 2	0.982 9	0.681 4	0.890 3	0.864 7	5.102 9
XB-100	0.305 6	0.256 1	0.276 2	0.083 4	0.284 8	0.341 6	0.154 0	0.034 1	0.162 9	0.092 2	0.119 6	1.592 5
XY-60	0.243 1	0.130 8	0.270 8	0.069 0	0.238 0	0.291 9	0.184 8	0.033 3	0.950 8	0.081 9	0.151 3	2.185 6
XY-80	0.545 8	0.589 9	0.258 7	0.198 2	0.321 0	0.791 9	0.689 1	0.641 5	0.642 5	0.540 5	0.725 0	4.282 6
XY-100	0.177 2	0.493 8	0.237 0	0.035 3	0.161 3	0.236 0	0.052 8	0.010 1	0.433 1	0.160 5	0.071 1	2.243 3
氮酮对照	0.542 4	0.506 0	0.479 7	0.445 0	0.132 5	0.251 6	0.275 7	0.004 3	0.017 1	0.088 9	0.364 3	2.881 9
空白	0.038 7	0.000 0	0.133 9	0.049 0	0.513 4	0.000 0	0.000 0	0.007 8	0.004 3	0.000 0	0.003 0	0.407 8

表 4　各指标 ER 的归一化值与加权综合评分 Z_{ER}

Table 4　Normalized values of each indicator and weighted composite scores Z_{ER} of ER

样品	各指标ER的归一化值										Z_{ER}
	腺苷	梓醇	苦杏仁苷	羟基红花黄色素A	芍药苷	阿魏酸	甘草苷	芸香柚皮苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	
XF-60	0.438 2	0.237 9	0.361 6	0.156 1	0.344 2	0.229 3	0.093 5	0.000 0	0.050 0	0.067 0	0.066 2	1.167 2
XF-80	0.752 8	0.638 1	0.372 8	0.504 5	0.474 1	0.304 0	0.482 5	0.032 1	0.387 2	0.112 7	0.427 5	3.117 6
XF-100	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.958 4	0.506 4	1.000 0	0.099 9	0.865 3	0.169 9	1.000 0	6.144 8
DFP-60	0.360 8	0.225 0	0.015 4	0.188 7	0.151 1	0.480 9	0.117 0	0.007 3	0.102 4	0.165 3	0.158 2	1.258 5
DFP-80	0.701 1	0.602 5	0.011 5	0.323 1	0.265 7	0.478 3	0.471 2	0.021 6	0.363 4	0.028 9	0.484 2	2.702 0
DFP-100	0.328 4	0.393 0	0.014 1	0.357 1	0.396 1	0.479 9	0.344 3	0.025 2	0.466 7	0.118 7	0.526 7	2.648 8
CP-60	0.000 0	0.383 1	0.015 7	0.008 5	0.000 0	0.292 3	0.325 2	0.484 9	0.224 4	0.247 2	0.345 2	2.589 8
CP-80	0.368 2	0.413 7	0.031 0	0.054 4	1.000 0	0.561 9	0.830 0	0.043 0	0.248 2	0.251 3	0.846 4	3.499 8
CP-100	0.000 0	0.008 6	0.203 9	0.051 9	0.122 7	0.049 7	0.042 0	0.034 2	0.000 0	0.087 9	0.011 9	0.393 9
QP-60	0.320 3	0.288 0	0.015 1	0.000 0	0.193 4	0.329 9	0.182 9	0.276 1	0.146 7	0.216 9	0.221 3	1.983 3
QP-80	0.579 9	0.398 6	0.000 0	0.172 4	0.161 0	0.443 4	0.284 4	0.363 2	0.270 2	0.445 7	0.315 2	2.991 0
QP-100	0.651 1	0.546 0	0.032 5	0.246 0	0.548 4	0.558 4	0.449 6	0.308 5	0.317 4	0.127 7	0.387 4	3.421 3
FS-60	0.473 9	0.403 3	0.277 4	0.286 6	0.347 8	0.195 6	0.336 8	0.040 2	0.251 1	0.026 2	0.255 7	2.038 3
FS-80	0.143 1	0.000 0	0.203 2	0.050 2	0.159 8	0.139 2	0.018 2	0.017 6	0.466 5	0.688 1	0.000 0	1.565 8
FS-100	0.151 1	0.190 7	0.376 2	0.057 2	0.130 0	0.104 3	0.060 0	0.032 0	0.046 6	0.192 2	0.062 3	0.880 2
XB-60	0.673 4	0.593 2	0.120 2	0.471 1	0.287 1	0.972 0	0.664 3	1.000 0	0.614 4	1.000 0	0.778 9	6.726 7
XB-80	0.563 5	0.849 2	0.808 9	0.028 3	0.293 8	1.000 0	0.714 9	0.965 8	0.601 5	0.908 4	0.745 8	6.730 7
XB-100	0.363 0	0.280 0	0.394 7	0.115 1	0.302 9	0.164 7	0.147 3	0.016 4	0.110 1	0.000 0	0.113 2	1.252 5
XY-60	0.367 2	0.231 4	0.389 7	0.058 8	0.268 8	0.075 7	0.145 2	0.045 4	1.000 0	0.040 5	0.160 9	2.524 6
XY-80	0.822 0	0.710 8	0.340 6	0.197 8	0.375 6	0.748 0	0.746 0	0.755 3	0.577 7	0.570 9	0.788 8	5.920 7
XY-100	0.110 8	0.618 2	0.385 0	0.029 0	0.164 6	0.000 0	0.000 0	0.015 5	0.405 1	0.032 9	0.007 5	1.441 7
氮酮对照	0.709 2	0.626 6	0.639 3	0.446 2	0.158 8	0.154 2	0.368 5	0.008 4	0.333 5	0.027 7	0.405 1	2.530 2
空白	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0

表 5　CRITIC 分析结果

Table 5　Results of CRITIC analysis

评分项	S_j	R_j	H_j	w_j/%
Z_Q	1.773	0.173	0.307	26.304
Z_J	1.714	0.225	0.386	34.681
Z_{ER}	1.927	0.216	0.417	39.015

（R_j）、信息量（H_j）和权重系数（w_j），其中，S_j 用标准差衡量，标准差大则 S_j 大；R_j 用各指标间的相关系数衡量，相关性强则 R_j 低。其中综合评分 Z_{ER} 的变异性最大，其权重也是最大。

2.5.4　CRITIC-TOPSIS 法质量评价体系的建立　CRITIC-TOPSIS 法可对不同量纲的多个指标进行统一评价，结果更科学直观。将 CRITIC 法确定的权重 w_j 与对应综合评分（Z_Q、Z_J、Z_{ER}）相乘，构建决策矩阵，并据此确定最优方案 Z^+和最劣方案 Z^-，由公式（4）～（6）计算各样本与最优、最劣方案的距离（D_i^+、D_i^-）及相对接近度（D_i）。根据 D_i 值对不同促透剂样品的促渗能力进行排序，结果见表 6，

表 6 透皮促进剂促渗能力排序

Table 6 Ranking of permeation-enhancing abilities of penetration enhancers

样品	D^+	D^-	D_i	排序	样品	D^+	D^-	D_i	排序	样品	D^+	D^-	D_i	排序
XF-60	0.842 7	0.180 1	0.176 1	20	CP-100	0.956 6	0.090 8	0.086 7	22	XB-80	0.206 1	0.852 7	0.805 3	2
XF-80	0.427 4	0.610 1	0.588 1	5	QP-60	0.758 8	0.248 1	0.246 4	16	XB-100	0.807 4	0.206 7	0.203 8	17
XF-100	0.057 7	0.965 0	0.943 5	1	QP-80	0.614 4	0.421 4	0.406 8	11	XY-60	0.641 7	0.384 2	0.374 5	12
DFP-60	0.821 2	0.183 9	0.183 0	18	QP-100	0.536 1	0.474 3	0.469 4	6	XY-80	0.269 8	0.784 5	0.744 1	4
DFP-80	0.576 3	0.439 4	0.432 6	8	FS-60	0.687 6	0.328 0	0.322 9	13	XY-100	0.722 6	0.316 3	0.304 4	15
DFP-100	0.595 6	0.434 5	0.421 8	10	FS-80	0.830 5	0.178 9	0.177 2	19	氮酮对照	0.591 6	0.433 9	0.423 1	9
CP-60	0.684 0	0.325 5	0.322 5	14	FS-100	0.868 5	0.140 9	0.139 6	21	空白	0.961 0	0.059 9	0.058 7	23
CP-80	0.537 1	0.474 3	0.469 0	7	XB-60	0.232 6	0.843 3	0.783 8	3					

显示 XF-100、XB-80、XB-60 和 XY-80 排名靠前，促渗效果最好。

$$D_i^+=[\sum_{j=1}^{n}(Z_{ij}-Z_j^+)^2]^{1/2}\ (i=1,2,3,\cdots,n) \quad (4)$$

$$D_i^-=[\sum_{j=1}^{n}(Z_{ij}-Z_j^-)^2]^{1/2}\ (i=1,2,3,\cdots,n) \quad (5)$$

$$D_i=D_i^-/(D_i^++D_i^-)\ (0\leqslant D_i\leqslant 1,\ i=1,2,3,\cdots,m) \quad (6)$$

3 讨论

3.1 促渗指标三维互补评价框架的合理性

本研究从 Q_{24}、J_{ss}、ER 3 个维度构建完整促渗评价体系，分别表征渗透终点效应、渗透动力学特征和增强效率，从不同方面阐述提取物的促渗性能，构成互补的评价框架[19]。Q_{24} 评估递送能力的终点，J_{ss} 反应渗透过程的动力学特征。本研究中，J_{ss} 变化趋势与 Q_{24} 一致，表明各提取物同步提升累积透过量与渗透速率，促渗效应在实验周期内维持稳定而非短暂突释，说明 24 h 采样窗口已覆盖各提取物的稳态渗透阶段，数据采集具有时效完整性。

ER 将各成分基线透过量归一化，消除了其固有渗透性差异（如梓醇渗透量最高、阿魏酸最低）导致的直接比较偏差。香附 100%乙醇提取物中芸香柚皮苷的 ER 值最高达 46，与川芎挥发油促渗效果（ER≈30～50）相当[2]，优于常用化学促渗剂 3%氮酮。

3.2 基于 CRITIC-VIP-TOPSIS 联用的多维促渗评价体系构建

单一或多指标简单计算难以全面反映多成分体系的综合促渗潜力。邓春燕等[22]和郭源源等[23]采用客观赋权法规避主观偏差，但权重仅基于指标的数据变异性与相关性，未纳入组间判别贡献，判别力有限。本研究构建“分布探查-判别提取-复合赋权-综合排序”的多维评价体系[20]。以 PCA 无监督探查各提取物促渗分布格局；OPLS-DA 有监督建模提取判别信息，经 200 次置换检验验证稳健性；将 VIP 值与 CRITIC 客观权重耦合为兼顾“信息量”与“判别力”的复合权重；终以 TOPSIS 法计算相对贴近度 D_i 综合排序。该 CRITIC-VIP-TOPSIS 联用策略使赋权由单一变异性维度扩展至信息量与判别力的双重维度，为多成分体系下天然促渗剂的筛选提供了方法参考。结果显示，香附 100%乙醇提取物（XF-100）最高（D_i=0.943 5），蓬白 80%、60%乙醇提取物（XB-80、XB-60）次之（D_i>0.7），均优于阳性对照。

同系列提取物不同浓度间排名差异显著（如 XB-60 第 3，XB-100 第 16），其非线性浓度-活性关系经多维信息整合得以捕捉，这一非线性并非乙醇体积分数的函数；各提取物均经浓缩除醇、纯化水定容后加入供给液，痕量乙醇残留远低于有效促渗浓度；若促渗效果随乙醇体积分数而变，则同浓度跨药材组应表现一致、同药材跨浓度应单调递变，而实际上 XF-100 排名第一、XB-100 第 16，蓬白系列呈非单调变化（XB-80＞XB-60＞XB-100）。据此推断，非线性趋势的载体是提取物化学组成差异，60%、80%、100%实质充当了“化学组成梯度”的操作性变量，也印证复合赋权法的判别灵敏度优于单一指标或单维度赋权方法。

3.3 基于药性理论的理气药提取物促渗机制与药辅合一探讨

本研究以药性理论指导天然促渗剂筛选，并以数据反证其内涵。中医外治理论视腠理为“三焦通会元真之处，为血气所注”（《金匮要略》），辛味能散能行、芳香走窜、开毛腠达经络，外治方药以辛香之品为引；其物质基础即挥发油、萜类等脂溶性组分，可扰动角质层脂质排列而降低屏障阻力，即“开腠理”的内涵。

就“辛”之物质基础而言，高效组 XF-100、XB-80、XY-80 挥发油含量较高（约 1.2%[24]、1.03%[25]、0.86%[26]），富含 *d*-柠檬烯、γ-松油烯等单萜，可嵌入角质层脂质双分子层、扰动神经酰胺排列增加脂质流动性[27]。高效促渗组与挥发油富集药材重合，为“辛散开腠”提供了组分层面的实证。就“引透”之选择性而言，11 种指标成分增渗呈结构依赖性，阿魏酸等小分子极性成分增渗有限，可能与其 lg*P* 相关[28]；腺苷、羟基红花黄色素 A 等呈选择性响应，可能与氢键介导水性通道开放有关[11]。“开腠”并非均一扩张，而随组分谱差异呈成分选择性，与同味异效之论相通。挥发油组成相似的陈皮与香橼促渗效果仍显著不同[29]，提示黄酮、酚酸等也可能参与调节[30]。

就“协同”之配伍意义而言，传统外治常辅以“糁药”引药入经；理气药提取物与之契合，兼具引透与药效的“活性辅料”。基于此，本研究提出“组分-引透-协同”三维联动框架。“组分”兼指提取物特征性组分，其挥发油、黄酮及萜类组成差异决定促渗格局[31]与被引透的 11 种指标成分；其二为被引透的指标成分，二者相互作用（尤其黄酮苷类与萜类共存比例）共同塑造促渗表现。“引透”上，挥发油嵌入脂质双分子层[3]、开放水性通道，与《理瀹骈文》“辛香走窜，开毛腠、达经络”之说相合；“协同”上，黄酮类成分透皮后发挥行气散结之功，与活血化瘀剂协同叠加，体现“药辅合一”。

再从药性维度推演，“辛-温-升浮”相合构成“引透”的药性内核。辛能散能行，物质基础已获数据支持；温主通行气血，提示促渗尚含对脂质与水性通道的协同开放；升浮上行外达，与外治透皮外达肌腠相合。理气药提取物兼具“引透”与“协同”双重角色，但应用仍受浓度相关性、主药相容性及安全性制约；后续将结合安全性评价与药效验证，明确框架下的最优促渗工艺与剂量。

3.4 研究局限与展望

本研究采用小鼠皮肤体外筛选，种属渗透性差异尚需猪耳皮肤或人工膜验证，且未纳入皮肤安全性指标，机制证据有限；痕量乙醇残留未定量检测，其对促渗结果的轻微影响不能完全排除；“协同”的验证尚需采用析因设计并以活血化瘀药效指标衡量。本研究已证实“引透”环节的物质基础，理气药提取物选择性放大 XZD 黄酮苷类成分透皮量，为“行气助活血”提供引透层面证据。后续将以 XF-100、XB-80 等优势提取物为重点，结合皮肤刺激性评价与 CLSM、FTIR 等技术探究特征性成分对角质层的影响，为“组分-引透-协同”框架下促渗机制与药效协同提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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.

[2] 朱红梅, 张爱军, 李帅. 基于药辅合一理念的川芎与当归挥发油透皮作用研究 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(23): 2249-2257.

[3] 陈军, 姚俊宏, 王裔惟, 等. 基于药性表征思路的中药挥发油经皮外用“药辅兼济”研究模式 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2015-2020.

[4] 吕俊慧, 于佳宁, 林海燕. 浅析理气药在中药方剂学中的配伍应用 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(12): 16-18.

[5] 顾琦, 魏旭超, 刘露, 等. 基于网络药理学探讨辛热中药挥发油外用的药效物质基础及潜在分子机制 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1383-1392.

[6] 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.

[7] 丁彬彬, 刘桂颖, 朱振刚. 经皮给药系统的促透皮吸收研究概况 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2025, 23(5): 149-151.

[8] 叶嘉豪, 胡志希, 钟森杰, 等. 基于网络药理学探讨血府逐瘀汤治疗冠心病的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(9): 1400-1405.

[9] Li T, Zhang L L, Cheng M H, *et al*. Metabolomics integrated with network pharmacology of blood-entry constituents reveals the bioactive component of Xuefu Zhuyu Decoction and its angiogenic effects in treating traumatic brain injury [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 131.

[10] 裘辰辰, 刘彦. 经皮给药系统研究进展及申报上市概况综述 [J]. 药学研究, 2025, 44(6): 566-571.

[11] Yu X D, Liu S S, Li Y, *et al*. Molecular insights into the penetration enhancement mechanism of terpenes to skin [J]. *J Phys Chem B*, 2024, 128(50): 12507-12516.

[12] 曹玉伟, 王文心, 杨书娟, 等. 药物经皮渗透性研究方法进展 [J]. 药学研究, 2024, 43(7): 689-693.

[13] 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.

[14] Güngör S, Kahraman E. Nanocarriers mediated cutaneous drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 158: 105638.

[15] Marwah H, Garg T, Goyal A K, *et al*. Permeation enhancer

strategies in transdermal drug delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 564-578.

[16] 黄燕, 罗飞, 何洲峰, 等. 基于基准关联度和熵权-优劣解距离法综合评价优选经典名方血府逐瘀汤提取工艺 [J]. 中草药, 2026, 57(10): 3764-3777.

[17] 钟文潇, 袁明昊, 王雨露, 等. 共载欧前胡素和 5-氟尿嘧啶乳膏处方的优化及体外透皮特性研究 [J]. 中药与临床, 2024, 15(6): 25-30.

[18] 万欣亚, 邢益添, 何民友, 等. 基于指纹图谱和化学成分结合化学计量学对不同产地莞蔚子的质量评价 [J]. 中草药, 2025, 56(20): 7549-7555.

[19] 薛潭, 许曼文, 范雪花, 等. 基于指纹图谱和多指标成分定量测定及化学计量学的温胆汤共煎与单煎混合汤剂对比研究 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 1956-1966.

[20] 张敏, 潘志杰, 王晓琦, 等. 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 [J]. 中草药, 2026, 57(7): 2501-2511.

[21] 田芳, 张英, 吴孟华, 等. HPLC 特征图谱结合多模式识别及熵权 TOPSIS 法的不同基原蒲黄药材质量评价 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1377-1384.

[22] 邓春燕, 刘汉波, 王晖. 加权 Topsis 法评价在促透剂促透效果评价中的应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(4): 412-416.

[23] 郭源源, 许楚鹏, 聂霞, 等. 基于熵权的 TOPSIS 法评价不同促透剂对双氯芬酸钠的透皮吸收 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(15): 1282-1286.

[24] 付琳, 王伟明. 香附化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2025, 53(8): 120-124.

[25] 黄芳, 周宏, 于姗姗. 薤白挥发油提取工艺的优化及化学成分的气相色谱-质谱分析 [J]. 食品科学, 2014, 35(8): 80-84.

[26] 严辉, 高明亮, 查玉玲, 等. 香橼化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 976-988.

[27] Jiang Q D, Wu Y M, Zhang H, *et al*. Development of essential oils as skin permeation enhancers: Penetration enhancement effect and mechanism of action [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1592-1600.

[28] 宋芝超, 黄森兰, 祝茜茜, 等. 热性中药挥发油透皮促渗不同成分的规律性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 58-65.

[29] Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: Benefits and limitations [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2020, 17(2): 145-155.

[30] Sim Y S, Wong L C, Yeoh S C, *et al*. Skin penetration enhancers: Mechanistic understanding and their selection for formulation and design [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(11): 3864-3898.

[31] 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.

[责任编辑 郑礼胜]