

延胡索总碱贴片经神阙穴与非穴位给药的皮肤渗透性比较

姜明瑞, 王志成, 岳珠珠, 张婧秋, 王佩华, 张桂梅, 王慧楠, 杨子焯, 陈梦雨, 王英姿*
(北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

[摘要] 目的:比较穴位与非穴位皮肤的电阻与皮肤结构差异,并研究延胡索总碱贴片经神阙穴和非穴位给药后的皮肤渗透特性,为其临床穴位贴敷治疗慢性疼痛提供实验支持。方法:以延胡索甲素、延胡索乙素、延胡索丑素为评价指标,结合高效液相色谱法(HPLC)进行定量分析,色谱条件为流动相甲醇-0.04 mol·L⁻¹磷酸水溶液(70:30,用三乙胺调pH 6.0),检测波长281 nm。采用Franz扩散池离体透皮试验与大鼠在体透皮试验相结合的方式,研究延胡索总碱贴片经神阙穴与非穴位给药后的皮肤渗透特性。同时,测定给药前后神阙穴与非穴位皮肤电阻,采用冷冻切片法比较药物在皮肤各层中的分布情况,并运用荧光倒置显微镜进行可视化验证。结果:给药24 h后,体内外试验结果均显示,延胡索总碱贴片经神阙穴贴敷时延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素的累积透过量与滞留量均明显高于非穴位皮肤($P<0.05$, $P<0.01$),神阙穴皮肤电阻在给药前后各时间点均低于非穴位皮肤。荧光显微观察结果显示,皮肤各层的药物含量均为神阙穴皮肤>非穴位皮肤,表明神阙穴皮肤对于药物的渗透、贮存作用优于非穴位皮肤。结论:延胡索总碱贴片在神阙穴皮肤的24 h累积透过量 and 滞留量均高于非穴位皮肤,其机制可能与神阙穴皮肤薄、电阻低及毛囊小体数量多有关。

[关键词] 延胡索总碱贴片; 穴位贴敷; 神阙穴; 皮肤渗透性; 高效液相色谱法(HPLC); 皮肤电阻; Franz扩散池

[中图分类号] R22;R28;R94;R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)19-0148-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220156 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220106.1037.001.html>

[网络出版日期] 2022-01-06 13:13

Comparison on Skin Permeability of Corydalis Rhizoma Total Alkaloid Patches at Shenque Acupoint and Non-acupoint Administration

JIANG Mingrui, WANG Zhicheng, YUE Zhuzhu, ZHANG Jingqiu, WANG Peihua, ZHANG Guimei,
WANG Huinan, YANG Ziyue, CHEN Mengyu, WANG Yingzi*

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the differences in resistance and structure of skin between acupoints and non-acupoints, and to study the difference in skin permeability characteristics of Corydalis Rhizoma total alkaloid patches (CTTP) after administration at Shenque acupoint and non-acupoint, so as to provide experimental support for its clinical acupoint application to prevent and treat chronic pain. **Method:** Taking corydaline (CD), tetrahydropalmatine (THP) and corydalis L (CDL) as evaluation indexes, and the quantitative analysis was carried out by high performance liquid chromatography (HPLC). The mobile phase was methanol-0.04 mol·L⁻¹ phosphoric acid aqueous solution (70:30, pH 6.0 adjusted with triethylamine), the detection wavelength was 281 nm. *In vitro* transdermal test in Franz diffusion cell and *in vivo* transdermal test were used to study the skin permeability characteristics of CTTP through Shenque acupoint and non-acupoint administration. At the same time, the skin resistance between Shenque acupoint and non-acupoint was measured before and after the administration, and the distribution of the drug in each layer of the skin was compared by

[收稿日期] 2021-10-12

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFE0197900)

[第一作者] 姜明瑞,在读硕士,从事中药制剂新技术与中药炮制原理研究,E-mail:jiangmingrui@126.com

[通信作者] *王英姿,博士,教授,从事中药制剂新技术与中药炮制原理研究,Tel:010-84738615,E-mail:wangyzi@sina.com

freezing sectioning, and visual verification was performed with fluorescence inverted microscope. **Result:** After 24 h of administration, the results of *in vivo* and *in vitro* experiments showed that the cumulative permeation and retention of CD, THP and CDL at Shenque acupoint skin were higher than those at non-acupoint skin ($P<0.05$, $P<0.01$), the skin resistance of Shenque acupoint was lower than that of non-acupoint at all time points. The fluorescence microscopic observation results showed that the drug content of each layer of the skin was all Shenque acupoint>non-acupoint, indicating that the skin of Shenque acupoint had better effect on drug penetration and storage than non-acupoint. **Conclusion:** The 24 h cumulative permeation and retention of CTPP in Shenque acupoint skin are higher than those in non-acupoint skin, and the mechanism may be related to the thin skin, low electrical resistance and large number of hair follicle bodies at Shenque acupoint.

[Keywords] Corydalis Rhizoma total alkaloid patches; acupoint application; Shenque acupoint; skin permeability; high performance liquid chromatography (HPLC); skin resistance; Franz diffusion cell

延胡索是临床常用的活血止痛药,具有活血、行气、止痛的功效^[1]。其发挥镇痛作用的主要成分是延胡索总碱,包括延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素等^[2-4]。已有研究表明,延胡索总碱的镇痛作用优于延胡索乙素,其镇痛效价约为吗啡的40%,且具有低成瘾性的特点^[5-8],尤其适用于病程长、需长期服药的慢性疼痛患者。

穴位贴敷疗法是中医内病外治的一种特色疗法^[9-11]。中医认为“神阙主百病”,药物贴敷神阙穴既能够发挥持续良性的穴位刺激作用,又能发挥明显的药理效应,具有双重治疗作用^[12-14],但目前对药物经神阙穴给药后的作用机制尚不明确。延胡索总碱贴片是将具有确切临床疗效的延胡索总碱、经皮给药系统、穴位贴敷疗法相结合制备的新型透皮给药制剂,本实验以该贴片中延胡索甲素、延胡索乙素、延胡索丑素为指标,通过体外透皮和在体渗透试验,比较药物在神阙穴、非穴位皮肤的累积透过量 and 滞留量,观察神阙穴皮肤的特殊结构特性,为延胡索总碱贴片临床用于治疗慢性疼痛及其用药部位选择提供实验依据,并初步阐释神阙穴给药的合理性与科学性。

1 材料

EG1150H型组织包埋机、ASP3005型全自动脱水机和RM2245型半自动旋转石蜡切片机(德国徕卡公司),TK-12D型透皮吸收扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司),T10 basic型高速电动组织匀浆机(德国IKA公司),BD-II-606型皮肤电测试仪(北京青鸟天桥仪器设备有限责任公司),CryoStar NX50型冰冻切片机(美国赛默飞世尔公司),CX21型荧光倒置显微镜(上海普赫光电科技有限公司)。

延胡索总碱(批号20201116,纯度81.5%)和延胡索总碱贴片(批号20201127)均为实验室自制,延

胡索甲素对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号Z25N8B49010,纯度 $\geq 98.0\%$),延胡索乙素对照品(中国食品药品检定研究院,批号110726-201819,纯度 $\geq 98.0\%$),延胡索丑素对照品(成都德思特生物技术有限公司,批号DST200321-157,纯度 $\geq 98.0\%$),Duro-Tak 87-4098丙烯酸酯压敏胶(美国国民淀粉化学有限公司,批号OH81375292),水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号20140304),Bouin氏固定液[赛谱锐思(北京)科技有限公司,批号190527],苏木素-伊红(HE)染色剂(北京索莱宝科技有限公司,批号20190125),最佳切削温度(OCT)冷冻切片包埋剂(美国樱花公司,批号4583),水为娃哈哈纯净水,甲醇为色谱纯,其余试剂为分析纯。

SPF级健康SD大鼠,雄性,体质量180~200 g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供,合格证号SCXK(京)2019-0010,适应性喂养3 d(温度20~25℃、相对湿度40%~70%、自然昼夜节律),本文涉及的动物实验经北京中医药大学动物伦理委员会批准,伦理编号BUCM-4-2021122401-4113。

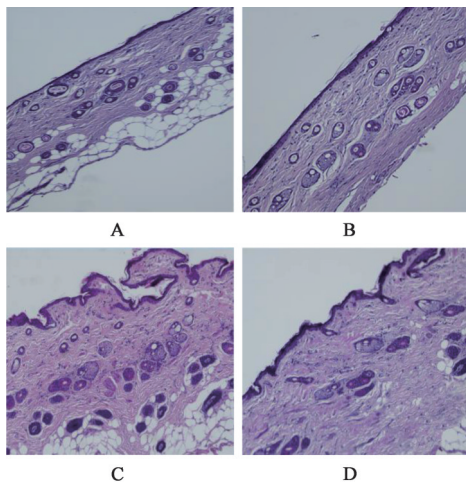
2 方法与结果

2.1 延胡索总碱贴片的制备 按实验室筛选的工艺称取适量延胡索总碱,加入Duro-Tak 87-4098丙烯酸酯压敏胶及促透剂丙二醇,室温下磁力搅拌,使药物与压敏胶充分混合。将药液倾倒入离型膜上,涂布成一定厚度薄膜,鼓风干燥固化后放冷至室温,压覆背衬层,即得延胡索总碱贴片,裁剪成所需大小,放入干燥器中备用。

2.2 神阙穴与非穴位的定位与离体皮肤制备 神阙穴与非穴位定位时,在大鼠腹白线上,剑突与耻骨联合上缘连线间的上2/3与下1/3的交点处为神阙穴,距离神阙穴区域约1 cm处的腹部皮肤为非穴位,尽量避开其他穴位^[15-16]。离体皮肤的制备时,将

大鼠处死,剃毛,迅速剥取神阙穴和非穴位皮肤,剔除皮下筋膜、脂肪等组织,生理盐水洗净,滤纸吸干,置于-20℃冰箱备用。试验前将鼠皮自然解冻,并确保皮肤的完整性和均匀性。

2.3 神阙穴与非穴位皮肤厚度测量及组织切片观察 使用数显游标卡尺测量大鼠神阙穴与非穴位皮肤厚度,采用Bouin氏固定液固定后进行常规石蜡组织切片、HE染色后置于倒置显微镜下,观察神阙穴与非穴位全皮和表皮厚度的差异,从生理结构角度阐明穴位给药优势。结果表明大鼠腹部神阙穴皮肤厚度为(0.257±0.012) mm,非穴位皮肤厚度(0.323±0.029) mm,明显较神阙穴皮肤厚($P<0.05$)。HE染色后用显微镜观察到神阙穴皮肤的角质层和全皮厚度均较非穴位皮肤薄。此外,神阙穴皮肤的毛囊数目较多且多圆钝,而非穴位皮肤的毛囊数目较少且多扁平,见图1,说明神阙穴与非穴位皮肤的生理结构存在一定差异,推测可能是角质层薄及毛囊小体多的神阙穴皮肤有利于药物经完整表皮途径、皮肤附属器途径透皮吸收,从而使得药物经神阙穴的透皮吸收优于非穴位^[15,17]。



注:A.神阙穴(×40);B.非穴位(×40);C.神阙穴(×100);D.非穴位(×100)

图1 大鼠神阙穴和非穴位皮肤的显微结构(HE)

Fig. 1 Microstructure of skin at Shenque acupoint and non-acupoint in rats (HE)

2.4 高效液相色谱法(HPLC)定量方法的建立

2.4.1 色谱条件 Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相甲醇-0.04 mol·L⁻¹磷酸水溶液(70:30,用三乙胺调pH 6.0),检测波长281 nm,柱温设定30℃,流速1 mL·min⁻¹,进样量10 μL。透皮样品的色谱图见增强出版附加材料。

2.4.2 对照品溶液的制备 分别精密称取延胡索

甲素、延胡索乙素、延胡索丑素对照品适量,加甲醇超声(功率200 W,频率40 kHz)并定容至5 mL,制得质量浓度分别为1.852 2、0.780 4、0.623 3 g·L⁻¹的混合对照品母液。

2.4.3 供试品溶液的制备 取大鼠皮肤置于供给池与接收池之间,真皮层朝向接收池,在接收池中注入37℃预热的含10%乙醇的生理盐水,置于(37±0.2)℃恒温水浴中磁力搅拌。平衡30 min后分别取空白贴片及延胡索总碱贴片贴于皮肤上,真皮层朝向接收液。于24 h吸取接收液并用0.22 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.4.4 线性关系考察 取混合对照品母液适量,配制成系列质量浓度的混合对照品溶液,按2.4.1项下条件测定,以延胡索甲素、延胡索乙素、延胡索丑素质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得三者的回归方程分别为 $Y=169.25X-0.110 7(R^2=0.999 7)$ 、 $Y=174.94X-0.052 3(R^2=0.999 8)$ 、 $Y=185.61X+0.002 4(R^2=0.999 6)$,线性范围依次为0.001 0~0.370 4、0.000 39~0.156 1、0.000 31~0.124 7 g·L⁻¹。

2.4.5 方法学考察 取同一混合对照品溶液,按2.4.1项下条件连续进样6次,计算延胡索甲素、延胡索乙素及延胡索丑素峰面积的相对标准偏差(RSD)分别为1.0%、1.0%、0.4%,表明仪器精密度良好。精密吸取同一延胡索总碱贴片的透皮供试品溶液,分别于制备后0、2、4、8、12、24 h按2.4.1项下条件测定,计算延胡索甲素、延胡索乙素及延胡索丑素峰面积的RSD分别为2.4%、2.6%、2.4%,表明透皮供试品溶液在24 h内稳定。取同一批延胡索总碱贴片6片,按2.4.3项下方法制备6份透皮供试品溶液,按2.4.1项下条件测定,计算延胡索甲素、延胡索乙素及延胡索丑素平均质量浓度分别为14.51、17.66、15.35 mg·L⁻¹,RSD均为3.0%,表明该方法重复性良好。精密量取已知指标成分含量的延胡索总碱贴片的透皮供试品溶液6份,每份1 mL,各精密加入等量混合对照品溶液,按2.4.1项下色谱条件测定,计算延胡索甲素、延胡索乙素及延胡索丑素的平均加样回收率分别为100.0%、99.2%、100.7%,RSD依次为2.2%、2.4%、2.0%,表明该方法准确可靠。

2.5 延胡索总碱贴片神阙穴与非穴位离体透皮试验 将处理好的神阙穴和腹部非穴位大鼠皮肤用马蹄夹固定于Franz扩散池的(扩散池体积8 mL,接收池有效接触面积3.14 cm²)供给池与接收池之间,真皮层朝向接收池,在皮肤角质层面给予延胡索总碱贴片。接收池中注入预热至37℃的含10%乙醇

的生理盐水作为接收液,至液面恰与真皮接触,排净气泡。将扩散池置于(37±0.2)℃恒温水浴中,于300 r·min⁻¹磁力搅拌,分别于1、2、4、6、8、12、24 h取接收液0.2 mL,并立即补充等量37℃预热的空白接收液。将接收液经0.22 μm滤膜过滤,按2.4.1项下色谱条件测定,按公式(1)计算延胡索总碱贴片经神阙穴与非穴位透皮后延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素的24 h累积渗透量(Q_{24h})。

$$Q_n = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V) / A \quad (1)$$

式中C_n和C_i分别是第n个和第i个取样点的药物质量浓度,V₀为接收液体积(8 mL),V为取样体积(0.2 mL),A为有效扩散面积(3.14 cm²)。体外透皮试验结束后用生理盐水洗净皮肤表面,滤纸吸干,剪碎,加含10%乙醇的生理盐水3 mL匀浆,离心处

理20 min(1万r·min⁻¹,离心半径5.91 cm,下同),上清液经0.22 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,采用HPLC测定皮肤中延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素的滞留量(Q_m)。结果表明延胡索总碱贴片中的延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素在神阙穴皮肤的Q_{24h}和Q_m均高于非穴位皮肤,且差异具有统计学意义(P<0.05,P<0.01);这3种成分在非穴位皮肤的经皮给药时滞(t_{lag})均长于神阙穴皮肤给药,说明神阙穴皮肤有利于主要活性成分的透皮吸收且具有明显的贮库效应,见表1和图2。同时,延胡索甲素的皮肤Q_m较延胡索乙素、延胡索丑素的高,三者的Q_m呈现依次降低的趋势,这可能与三者的脂溶性强弱相关,延胡索甲素与延胡索乙素、延胡索丑素比较,其脂溶性更强,使得其透过水性真皮层受阻,从而更多地滞留在皮肤中^[18-19]。

表1 延胡索总碱贴片体外经皮渗透相关参数

Table 1 *In vitro* transdermal penetration parameters of Corydalis Rhizoma total alkaloid patches (CTTP)

成分	皮肤	回归方程	R ²	t _{lag} (n=3)/h	Q _{24h} ($\bar{x} \pm s, n=3$)/μg·cm ⁻²	Q _m ($\bar{x} \pm s, n=3$)/μg
延胡索甲素	非穴位	Q=0.310 9t-0.933 6	0.989 4	3.00	6.64±2.080	41.44±2.123
	神阙穴	Q=0.537 2t-0.983 5	0.992 2	1.83	11.70±0.323 ¹⁾	52.35±0.181 ¹⁾
延胡索乙素	非穴位	Q=0.942 9t-1.500 5	0.996 6	1.59	21.09±4.769	20.99±0.415
	神阙穴	Q=2.084 3t-2.950 6	0.988 2	1.42	37.26±0.250 ²⁾	26.59±2.075 ¹⁾
延胡索丑素	非穴位	Q=0.447 2t-0.920 3	0.991 0	2.06	9.91±2.484	9.84±1.170
	神阙穴	Q=0.954 4t-1.177 9	0.995 7	1.23	21.61±2.082 ²⁾	13.45±0.740 ¹⁾

注:与非穴位皮肤比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01

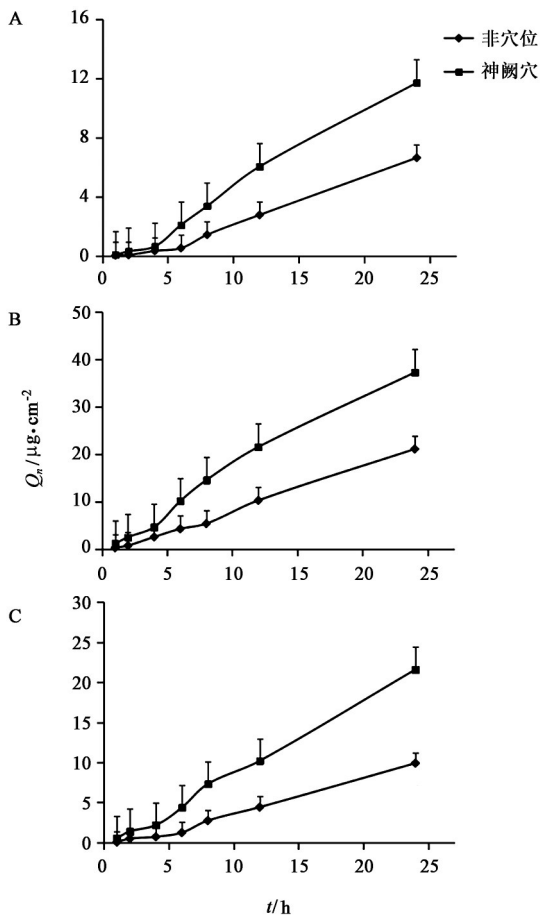
2.6 延胡索总碱贴片在体透皮试验

2.6.1 动物分组与给药 大鼠随机分为神阙穴组和非穴位组,每组3只,腹腔注射10%水合氯醛麻醉(5 μL·g⁻¹)后,将腹部毛发剃除,在神阙穴与非穴位部位分别给予延胡索总碱贴片。待大鼠苏醒后,放于笼中正常给予食物和水,持续给药24 h。

2.6.2 神阙穴与非穴位皮肤电阻的测定 按照2.6.1项下方法对大鼠进行分组与给药,并分别于给药0、2、4、8、12、24 h后揭去延胡索总碱贴片,使用生理盐水洗净皮肤,待皮肤干燥至正常状态,将测电笔紧密接合于大鼠给药皮肤部位,稳定后记录给药前后各时间点的电阻值,具体数值见图3。结果发现给药前神阙穴组电阻显著低于非穴位组(P<0.01),给予延胡索总碱贴片后不同时间点神阙穴组与非穴位组的电阻均明显减小,但各时间点神阙穴组的皮肤电阻仍明显低于非穴位组(P<0.05,P<0.01),说明神阙穴皮肤的高渗透性可能与皮肤低电阻相关^[20-21]。

2.6.3 神阙穴与非穴位给药后药物在皮肤各层的分布 大鼠在体给药24 h后脱臼处死,用蘸取生理盐水的脱脂棉球擦拭掉残留受试药物,分别将神阙穴组和非穴位组给药部分皮肤全部剪下,取部分皮肤以10 μm的切片厚度进行横向冰冻切片,利用延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素等四氢小檗碱类成分可自发荧光的特性,选择蓝光波段(激发波长420~485 nm,发射波长515 nm),对各皮层进行荧光显微观察。结果发现神阙穴组表皮、真皮及皮下各层的荧光吸收强度均高于非穴位组,见图4。

2.6.4 在体经皮渗透差异考察 取2.6.3项下剩余皮肤用生理盐水洗涤皮肤表面,擦净脂肪等组织,滤纸吸干,剪碎,加含10%乙醇的生理盐水5 mL,匀浆,离心20 min,上清液使用0.22 μm微孔滤膜过滤,采用HPLC测定3个指标成分在皮肤中的Q_m,见表2。结果发现延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素均在皮肤滞留,其中延胡索甲素的皮肤Q_m最高,这可能与该成分脂溶性高有关,且延胡索总碱



注:A.延胡索甲素;B.延胡索乙素;C.延胡索丑素

图2 延胡索总碱贴片经大鼠神阙穴和非穴位皮肤的体外透皮曲线 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 2 *In vitro* transdermal curves of CTPP through Shenque acupoint and non-acupoint skin of rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

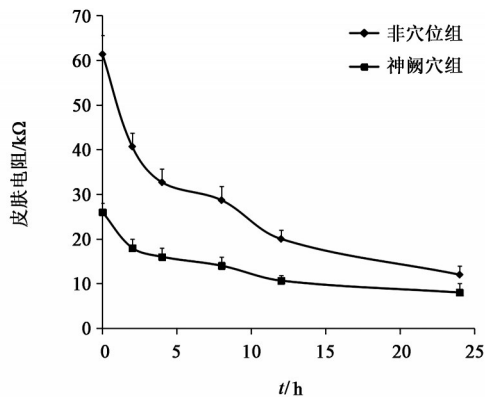
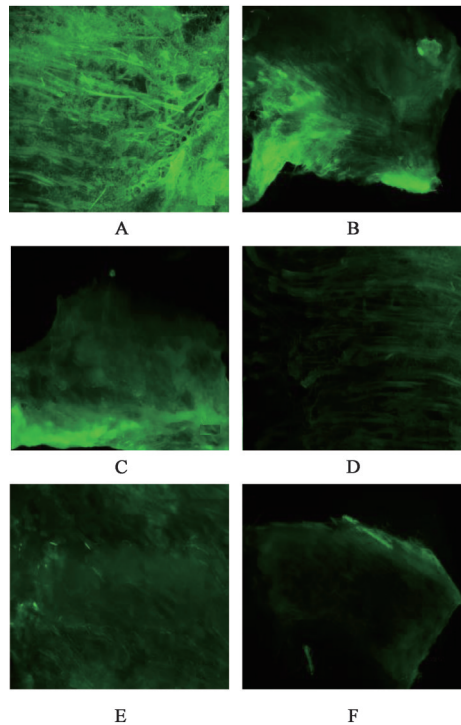


图3 给予延胡索总碱贴片后神阙穴和非穴位皮肤电阻的比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Comparison of skin resistance between Shenque acupoint and non-acupoint after administration of CTPP ($\bar{x} \pm s, n=3$)

贴片中的延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素在神阙穴组的 Q_m 均较非穴位组高,与2.5项下离体透皮试验结果一致,进一步证实了神阙穴皮肤的贮库效应。



注:A.神阙穴组表皮;B.神阙穴组真皮;C.神阙穴组皮下;D.非穴位组表皮;E.非穴位组真皮;F.非穴位组皮下

图4 在体给予延胡索总碱贴片24 h后各皮层横向切片的荧光显微观察($\times 40$)

Fig. 4 Fluorescence microscopic observation of transverse sections of each cortex after administration of CTPP for 24 h ($\times 40$)

表2 延胡索总碱贴片在体渗透皮肤的 Q_m ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 *In vivo* skin retention of CTPP ($\bar{x} \pm s, n=3$)

成分	组别	$Q_m/\mu\text{g}$
延胡索甲素	非穴位组	25.40±1.143
	神阙穴组	34.01±1.430 ¹⁾
延胡索乙素	非穴位组	11.87±0.957
	神阙穴组	15.15±1.196 ¹⁾
延胡索丑素	非穴位组	1.10±0.481
	神阙穴组	2.39±0.235 ¹⁾

注:与非穴位组比较¹⁾ $P<0.05$

2.7 数据处理 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用双侧 Student's *t*-test, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 讨论

本文研究结果表明,延胡索总碱贴片离体给药后,神阙穴皮肤3个指标成分延胡索甲素、延胡索乙素和延胡索丑素的 Q_{24h} 均高于非穴位皮肤,这可能与神阙穴皮肤的结构特点和电生理特性相关。大鼠腹部神阙穴皮肤比非穴位皮肤薄、毛囊小体多,有利于药物经皮渗透吸收。同时,人与动物都存在循经低阻现象^[22],即在循经线上穴位点的阻抗较

两侧低,低阻点皮肤药物传输效率高^[23],本文测得神阙穴离体皮肤电阻明显低于非穴位,推测可能是因为神阙穴独特的结构特性使其作为给药部位更有利于主要活性成分的渗透吸收。无论离体还是在体给药,24 h内神阙穴皮肤中药物的 Q_m 均比非穴位皮肤高,且神阙穴用药部位表皮、真皮及皮下各层的荧光吸收强度均高于非穴位用药部位,推测神阙穴皮肤对延胡索总碱贴片中的药物有储存性,但具体机制有待于进一步探究。

已有研究表明,口服给予延胡索生物碱类成分存在吸收较慢、绝对生物利用度低、肝脏首过效应明显等问题^[24-25],且仅以单体成分用药难以体现中药多成分、多靶点的作用优势,因此,笔者结合穴位贴敷疗法,选择质量易控、镇痛作用显著、使用方便安全的延胡索总碱贴片为研究对象,可为临床治疗慢性疼痛提供新的思路和方法。中药贴敷神阙穴治疗疾病的临床应用范围较广,但目前对于经神阙穴、非穴位贴敷给药后的透皮吸收、疗效、作用机制等差异的研究较少。因此进行神阙穴与非穴位给药的对比性研究,可进一步明确神阙穴透皮给药的科学性和合理性,且对于穴位贴敷疗法的传承和发展具有重要意义。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:36-37.
- [2] 余守洋,杨培润,罗素元. 延胡索抗阿片类药物成瘾的研究进展[J]. 中草药,2017,48(6):1250-1254.
- [3] 林武霖,王如伟,孙柳燕. 延胡索质量控制的研究进展[J]. 中草药,2011,4(2):409-412.
- [4] 苏瑾. 元胡止痛方及其配伍镇痛药效评价及分子机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2019.
- [5] 邵敬宝,王群星,石楠,等. 延胡索总生物碱的急性毒性及其镇痛作用研究[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(10):1156-1161.
- [6] WANG L N, ZHANG Y, WANG Z W, et al. The antinociceptive properties of the *Corydalis yanhusuo* extract[J]. PLoS One,2016,11(9):e0162875.
- [7] 唐逸丰. 延胡索化学成分与药理作用研究概况[J]. 中医临床研究,2018,10(23):144-146.
- [8] 杨波,纪宏宇,郑东友,等. 中药延胡索的炮制工艺和药理作用的研究进展[J]. 药学实践杂志,2017,35(2):112-115,153.
- [9] 王中华. 中药贴敷剂的作用机制研究与临床应用进展[J]. 河北中医,2017,39(3):455-460.
- [10] 赵亚楠,吴文忠,刘成勇,等. 基于“内外同治之理”探讨穴位贴敷疗法的中医理论体系[J]. 针灸临床杂志,2019,35(7):5-8.
- [11] 苗明三,许二平,高婷,等. 中药穴位敷贴疗法临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(9):102-105.
- [12] 吴修红,李宝龙,杨恩龙,等. 桂枝茯苓贴膏剂脐中穴给药的镇痛、抗炎作用研究[J]. 针灸临床杂志,2014,30(2):65-68.
- [13] 赵龙姝,辛婕琛,张彤,等. 中药穴位敷贴用于老年膝关节置换术后镇静镇痛的临床观察[J]. 贵州医药,2021,45(4):605-606.
- [14] 苏菲,娄彦妮,李利亚,等. 香砂六君子汤加减敷贴防治消化道肿瘤中、高致吐性化疗后副反应的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(23):104-110.
- [15] 封玲,丁美红,沈勤,等. 大黄酸神阙穴给药经皮渗透性的影响因素研究与初步机制探讨[J]. 中国中药杂志,2016,41(8):1546-1552.
- [16] 潘亚辉,李姝婧,马玉宁,等. 脐疗对寒凝血瘀型痛经大鼠扭体反应及神阙穴区 TRPV1 的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(10):2556-2559.
- [17] 丁美红,吴怡,万浩芳,等. 参黄散经神阙穴与非穴位敷贴在新西兰兔血浆中的药代动力学比较[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2321-2326.
- [18] 孔明,程晓杰,陈西广. 经皮给药中纳米制剂与皮肤的质构效关系[J]. 生物化学与生物物理进展,2013,40(10):1023-1030.
- [19] 李国锋,权英淑,神山文男,等. 皮肤不同层对脂溶性药物经皮渗透的影响[J]. 中国药学杂志,2002,37(11):33-36.
- [20] REZAEI S, ZHU J, SHE Y F, et al. Development and evaluation of a novel four-electrode device system for monitoring skin impedance [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med,2012,9(4):599-606.
- [21] AHN A C, MARTINSEN O G. Electrical characterization of acupuncture points: Technical issues and challenges [J]. J Altern Complement Med,2007,13(8):817-824.
- [22] 祝总贗,赫金凯. 针灸经络生物物理学[M]. 北京:北京出版社,1983:36.
- [23] 刘建平,朱家壁,陈盛君,等. 穴位经皮给药评价指标——药物传输系数研究[J]. 中国针灸,2006,26(7):507-509.
- [24] 刘雪赟. 延胡索乙素大鼠体内药理学研究[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(6):555-557.
- [25] 胡楠,梁日欣,王岚,等. 延胡索提取物在大鼠血浆中的药代动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):186-189.

[责任编辑 刘德文]