

抗类风湿关节炎中药经皮给药制剂研究进展

贾成友^{1,2}, 张传辉^{1,2}, 李微^{1,2}, 赵凤平^{1,2}, 杨荣平^{1,2*}, 王云红^{2*}

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种慢性、全身性自身免疫性疾病,发病率高、致残率大,是威胁人类健康和生活的重大疾病之一。目前尚无特效药物,临床上多以非甾体抗炎药、抗风湿性药及糖皮质激素类药物用于RA的治疗,但用药过程中多伴有强烈不良反应,患者顺应性较差。中药具有多成分、多靶点作用,在此基础上开发出的中药经皮给药制剂具有给药次数少、患者依从性高、可有效避免食物对药物的影响的特点,且使用方便安全、可随时中断用药。中药经皮给药制剂因其独特的治疗效果及剂型优势已成为研究的热点。本文以治疗RA的中药经皮给药制剂为出发点,评述与探讨其研究的必要性、研究现状及存在问题,提出应着重加强物质基础研究、应保证良好的制剂质量控制、应加强外用辅料研究和传统中药外用制剂机制的研究、加强中药促渗剂科学使用研究等建议,为RA中药经皮给药系统的研究与开发提供参考。

[关键词] 类风湿关节炎; 中药; 经皮给药

[中图分类号] R283.6;R945;R229 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0226-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160226

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150702.1005.002.html>

[网络出版时间] 2015-07-02 10:05

Research Progress in Transdermal Drug Delivery System of Traditional Chinese Medicine on Rheumatoid Arthritis JIA Cheng-you^{1,2}, ZHANG Chuan-hui^{1,2}, LI Wei^{1,2}, ZHAO Feng-ping^{1,2}, YANG Rong-ping^{1,2*}, WANG Yun-hong^{2*} (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Chongqing Academy of Chinese Traditional Materia Medica, Chongqing 400065, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease with a high incidence and disability rate. Currently, RA is deemed as one of major diseases threatening human health and life, but with no effective drug. In clinic, common drugs for RA included nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids clinically. However, they have severe adverse reactions, which bring great pains to patients. Traditional Chinese medicine (TCM) feature multiple components and multiple-target effect, based on which TCM transdermal drug delivery preparations have advantages of low medicinal frequency, high compliance among patients, effective reduction of foods' impacts on drugs, convenience, safety and drug withdrawal at anytime. Transdermal drug delivery preparations have become a hotspot of studies because of their unique therapeutic effect and formulation superiority. In this dissertation, authors evaluated and discussed necessity, current situation and existing problems of TCM transdermal drug delivery preparations, and gave their own suggestions, such as strengthen the material base studies, ensure a good quality control of preparation, strengthen studies on the external excipients and the mechanism of external TCM preparations, strengthen the studies on the scientific use of TCM penetration enhancer, in expectation of providing a reference for research and development of TCM transdermal drug delivery system.

[Key words] rheumatoid arthritis; traditional Chinese medicine; transdermal delivery

[收稿日期] 20141020(009)

[基金项目] 中国中医科学院基本科研业务费自主选题项目(2011xyc2-05)

[第一作者] 贾成友,在读硕士,从事中药制剂新剂型与新技术研究,Tel:18716329468,E-mail:zzchengyou0302@sina.cn

[通讯作者] *杨荣平,博士,研究员,硕士生导师,从事中药制剂新剂型、新技术及其分析研究,Tel:023-89029056,E-mail:yangrp@cqacmm.com;

*王云红,硕士,助理研究员,从事中药制剂分析研究,Tel:023-89029056,E-mail:wangyunhong@cqacmm.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病^[1], 多由内外 2 个方面引发, 内为机体虚弱、正气不足; 外是微生物感染。正常情况下, 机体正气强盛, 气血通畅, 致病微生物会随经络的正常循环排出体外; 若机体虚弱, 则正气不足, 气血不通, 经络闭塞, 外来致病微生物无法随循环排出体外, 而是在关节滑膜处积聚繁殖。这些微生物在吞噬机体正常组织的同时排泄大量毒素, 堵塞关节经络, 致使关节肿痛甚至变形^[2]。RA 发病机制与滑膜组织和滑膜液中多种免疫细胞及细胞因子有关, 但尚待进一步研究; 基本病理改变为滑膜炎、血管翳形成并逐渐出现关节软骨和骨破坏^[3], 最终导致关节畸形和功能丧失。目前, 尚无特效药物用于 RA 的治疗, 临床上使用较多的主要有非甾体抗炎药 (NSAIDs), 缓解病情的抗类风湿性药 (DMARDs) 及糖皮质激素类药物等^[4-6], 但此类药物以控制病程进展为主, 对免疫病理机制并无显著作用, 且副作用大、依从性差, 需要患者长期用药, 很大程度上限制了疾病的治疗^[7-8]。研究证实 RA 治疗靶点包括细胞因子及其受体、细胞募集相关分子 (趋化因子及其受体, 黏附分子)、免疫细胞表面抗原及滑膜新生血管等^[9]。鉴于中药具有多成分、多靶点的特点, 同时具有抗炎、镇痛、免疫调节等作用, 疗效显著, 副作用小, 用于 RA 治疗具有独特优势^[10]。中医在内病外治方面取得了良好的治疗效果, 近年来外用制剂研究也日渐增多^[11]。本文以治疗 RA 的中药经皮给药制剂为出发点, 通过查阅相关文献, 对 RA 研究的必要性、研究现状及存在问题进行综述和比较, 为治疗 RA 的中药经皮给药制剂研究与开发提供参考。

1 经皮给药制剂用于治疗 RA 的必要性

1.1 中医“内病外治”思想的指导 RA 又称为周痹、历节、顽痹、骨痹, 属于中医痹症的范畴。《黄帝内经》记载“风、寒、湿三气杂至, 合而为痹”, 可用“桂心渍酒, 以熨寒痹”、“白酒和桂以涂风中血脉”等外用疗法治之^[12]。《五十二病方》载有敷贴法、熏蒸法、熨法、药浴法、涂敷法、烟熏法等^[13] 外治方法, 并应用于临床治疗。《本草纲目》荟萃了涂、搽、抹、敷、塞等 40 余种外治方法及捣、煎、烧、调配等外用药加工配制方法, 收录了直施病灶、上病施下、下病施上、左病施右、右病施左等治疗方法, 丰富了中医外治之法^[14]。《理渝骈文》集历代外治法之大成, 载有贴、洗、涂、膏等百余种外治方法, 提出“外治之理, 即内治之理”的外治机制, 广泛用于内外妇科疾病, 临床疗效显著^[15]。说明经皮给药制剂用于 RA 的治疗研究具有传统中医药“内病外治”指导思想的支持。而且随着药源性疾病问题日益突出, 中医药外治法受到越来越多国内外学者的重视; 同时新制剂、新技术及新辅料的应用和开发势必为中药经皮给药剂型的发展提供更广阔的发展空间。

1.2 经皮给药制剂的优越性 青风藤用于 RA 治疗已有上千年历史, 从该药材中提取的青藤碱具有抗炎、抗免疫等药理作用, 临床制剂以片剂、注射剂为主。但该成分生物半衰期短 (48.5 min), 体内消除快, 用药剂量大, 为克服口服给药

的不足, 研究者转向经皮给药制剂研究。张先洲等^[16] 对家兔给予不同剂量的青藤碱凝胶, 结果青藤碱体内达峰时间和半衰期延长, 12 h 血液中药物质量浓度均高于口服给药。说明经皮给药可起到缓释效果。奚宏磊等^[17] 对经皮、经口 2 种给药途径进行比较后发现, 青藤碱透皮贴剂能够定位传递药物至局部组织而不引起较高的血药浓度, 具有其他剂型无法比拟的优势。但 RA 属慢性疾病, 临床需长期服药且患者依从性较差, 此外, 治疗 RA 药物多伴有毒副作用。鉴于经皮给药制剂可通过恒定速率持续释放药物, 与传统给药途径相比减少了给药次数, 提高了患者依从性, 降低了个体差异, 同时可避免食物对药物的影响, 具有使用方便、安全、可随时中断用药的优势, 广泛开展此类研究具有重要意义。

1.3 结合实际用药以“减毒增效” 临床上用于 RA 治疗的中药主要有祛风散寒、祛湿类^[18], 其中鹿瓜多肽、白芍总皂苷、雷公藤多苷、火把花根片已被广泛应用; 中药单体化合物如芍药苷、青藤碱、马钱子碱、雷公藤甲素等也被广泛研究^[19-21]。但上述各项除白芍总皂苷、鹿瓜多肽安全性较好外, 多数药物使用过程中存在一定毒副作用和不良反应。如雷公藤被广泛用于 RA 等自身免疫性疾病的治疗, 疗效显著, 但具有严重的肝毒性、肾毒性、生殖毒性, 毒副作用发生率高达 58.1%。为降低药物毒副作用, 增加药物疗效, 研究者转向经皮给药制剂研究。梅之南等^[22-23] 通过对雷公藤甲素固体脂质纳米粒的经皮渗透及抗炎活性研究发现, 制剂对完全佐剂所致的佐剂性关节炎有较强的治疗作用, 并能减轻雷公藤内酯醇 (TP) 对肝肾等组织的毒性。张卫兵等^[24] 将雷公藤多苷的剂型改内服为外敷于穴位治疗 RA, 用量仅约为雷公藤口服剂量的 1/40, 结果治疗组显效率 (67.17%) 高于对照组 (38.19%), 临床观察发现除 21 例患者发生轻度皮肤红痒现象, 均未发现其他副作用。说明剂型改变后治疗组毒副作用明显降低。李静雅等^[25] 研究马钱子总碱囊泡凝胶经皮给药特性后发现, 马钱子碱和土的宁在脑、心脏的分布减少, 有利于降低中枢毒性和心脏毒性。大量文献报道表明经皮给药制剂在避免胃肠道及肝脏首过作用的同时, 还可维持相对稳定的血药浓度, 大大降低不良反应及毒副作用的发生, 较其他剂型具有更高的安全性。提示广大研究者对毒副作用较大的治疗 RA 药物可利用剂型优势达到减毒增效的目的。

2 治疗 RA 经皮给药制剂的研究现状

2.1 经皮给药制剂的类型 在“内病外治”思想的指导下, 产生了多种外用给药剂型, 如散剂、糊剂、软膏剂、硬膏剂等, 但均存在黏着力差、药末易散落、易霉变、难保存的缺点。近年众多学者在传统给药制剂的基础上, 采用新技术、新方法、新辅料研发了多种中药经皮给药剂型, 如贴剂、凝胶膏剂、凝胶剂、膜剂、涂膜剂等, 已被广泛用于临床, 取得了较好的治疗效果。水凝胶巴布剂含水量高达 40% ~ 70%, 载药量大、无刺激性和致敏性, 具有缓释、药物透皮效率高及药效显著的优点^[26], 既可作为单体药物载体又可作为复方药物载体, 凝胶膏剂强大的载药能力为体外复方给药提供了可能。凝

胶剂具有良好的生物相容性和载药能力,易于涂布、无污染,适合皮肤局部使用;将其与脂质体、醇质体、传递体、微乳、包合物、微粒相结合,可形成不同类型的凝胶剂,从而起到药物促渗、局部靶向、缓释给药等目的^[27]。贴剂载药量低,与中医的复方入药相矛盾,加上我国生产药用高分子辅料的厂家较少等原因一定程度上限制了其发展,目前仍处于起步阶段。但大量贴剂文献的涌现表明该领域的研究正逐步成为研究热点^[28]。此外,用于 RA 治疗的经皮给药制剂还有烟熏剂。陈志煌等^[29]通过研究发现,RA 患者经中药熏蒸治疗后通身清爽,效果显著。说明中药熏蒸疗法对 RA 临床疗效显著且安全,具有明显的抗炎消肿及镇痛作用。综上所述,在剂型选择时要对处方工艺进行改革及优化,根据制剂的目的、性质、临床定位及工业化生产等因素进行全方位考虑,通过文献研究和和预试验选择适宜的基质优选剂型,切不可随意跟风,盲目选择。

2.2 药物透皮促渗的方法 皮肤是人体的最大器官,起保护和屏障作用,同时承担着排汗、感觉冷热和压力的职责。皮肤的局限性导致了对药物特有的筛选作用,使得大多数药物难以突破皮肤的屏障,只有符合一定条件的药物才能透过皮肤^[11],见表 1。

表 1 适合经皮给药药物的性质

Table 1 Properties of drug suitable for transdermal drug delivery

参数	指标
剂量	$< 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$
半衰期	$\leq 10 \text{ h}$
相对分子质量	< 400
分配系数	$1 \leq \log P \leq 4$
皮肤渗透系数	$> 0.5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$
亲脂性	$10 < K_{o/w} < 1000$
生物利用度	低
治疗指数	低
熔点	$< 400 \text{ }^\circ\text{C}$
pH	5 ~ 9

注: P 为分配系数, $K_{o/w}$ 表示表示药物油水分配系数。

中药化学成分复杂,多数药物不符合上述条件,致使药物难以透过皮肤达到有效血药浓度。为克服皮肤的屏障作用,研究者采用促渗剂和药剂学、物理学等促渗方法增大药物的透皮吸收。常用的促渗剂有氮酮及其同系物、有机酸及其酯类、有机醇类、萜烯类等,促渗机制研究已基本成熟^[30]。氮酮类是一种高效促渗剂,对多种类型的药物都有促渗作用,是透皮促渗剂的典型代表。张先洲等^[31]考察了氮酮、薄荷脑和油酸及不同促渗剂联合使用对青藤碱经皮渗透量的影响,结果促渗强度依次为氮酮 > 薄荷脑 > 油酸,而且氮酮和油酸联合使用的促透作用最强,说明不同促渗剂之间存在协同作用。天然促渗剂薄荷油、丁香油、桉油、当归挥发油等对多种类型的药物促渗效果明显,正逐步成为研究热点^[32]。

电致孔、微针技术、离子导入技术、超声导入、无针注射系统等物理学促渗技术同样受到众多学者的推崇,其中电致孔^[33]、微针技术^[34]在治疗 RA 的制剂中已被使用,效果显著。但物理学促渗方法的实施需要相应设备,且用药过程复杂、制剂成本较高、存在皮肤安全性问题,使得临床应用尚未普及。药剂学上将脂质体、微乳及传递体等与外用制剂结合,同样可起到良好的促渗作用,达到靶向和局部给药的目的;王霄^[35]对雷公藤多苷透皮微乳进行研究,结果肝脏毒性减轻,生殖毒性的保护作用十分明显。此外,对促渗剂科学使用也应引起足够重视,如氮酮遇强碱开环生成络合物,故在对强生物碱促渗时,应尽量避免与氮酮配伍^[36]。综上,增强药物的透皮吸收一直是经皮给药研究的热点,但对于促渗剂的科学配伍及促渗剂毒性却鲜有报道。提示加强促渗剂科学性、安全性研究应成为一项重要课题。

2.3 体外经皮试验与在体经皮试验 药物经皮给药需经过体外释放和透皮吸收 2 个过程,研究多以药物体外释放度和体外透皮释放度为指标,考察药物透皮性能,优化制剂的处方工艺,通过药物体外释放度和体外透皮释放度比较,判断制剂的释药类型。刘新国等^[37]采用浆碟法和改良 Franz 扩散法对高乌甲素贴剂的体外释放度与经皮渗透进行研究,证明 3 种高乌甲素贴剂在 20 h 内体外释放曲线和经皮渗透曲线均以 Higuchi 动力学方程拟合较好,属于骨架型释药系统。鉴于药物在体内与体外的释放存在一定差异性,不能完全反映真实透皮状况。因此,在体外释放研究的基础上,进行药物的在体透皮试验可更加真实、客观地反映药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,对药物制剂及临床研究具有良好的指导意义。在体透皮试验中一般将外用制剂贴或涂在人或动物的皮肤上,并在一定时间内测定透过皮肤的药量或测定药物体外残留量,方法主要有体内吸收测定法(血药、尿药浓度法为主)、同位素示踪法、微透析法、正常人体剩余量法、活体取样法及生物等效法等。体外透皮及在体透皮试验的药物多以药理作用明确的单一成分或某一成分为指标作为研究对象,研究方法及技术已经成熟。但对于多化学成分药物仍缺乏深入研究,如生物等效法^[38],理论体系及方法均不成熟,重复性、可比性也不尽如人意。提示评价模式单一无法体现中药复方多成分、多靶点、整体作用的特点,也阻碍了中药外用制剂的发展。因此,需加强经皮给药复方制剂综合评价模式研究,以全面说明中药复方多成分、多靶点、整体作用的特点。此外,还应加强药物体内内外透皮试验相关性的研究以减少试验偏差、降低试验成本。王庆月等^[39]通过对止痛巴布剂体外试验不同时间点青藤碱的累积透过质量浓度与对应的各时间点体内累积吸收质量浓度进行相关性分析,结果表明两者的相关性非常显著,填补了透皮制剂体内外相关性研究的空白,指导意义重大。

2.4 穴位给药 穴位给药在我国已有 3 000 多年的药用历史,《五十二病方》就有穴位贴敷给药的记载。穴位给药药理效应迅速而强大,临床疗效显著^[40]。叶天申等^[41]将 64 例 RA 患者随机分为穴贴组 33 例和对照组 31 例,治疗组采

用穴位贴敷类风关巴剂,对照组口服雷公藤多苷片。结果对照组与穴贴组显效率分别为 96.8% 和 97.0%,二者无显著性差异,但晨僵、关节肿胀数、红细胞沉降率、比移值有显著性差异,穴位贴敷法较优,且不良反应较少。张亚娟^[42]将 88 例支气管哮喘患者随机分为对照组和试验组(各 44 例),对照组接受常规西药治疗,试验组在此基础上给予中药穴位敷贴,治疗 3 个月后比较疗效。结果对照组总有效率(61.36%)明显优于试验组,2 组患者的肺功能指标 1 s 用力呼气容积(FEV₁)实测值均显著高于治疗前,但组间无显著性差异。说明中药穴位敷贴治疗支气管哮喘具有疗效显著、易于操作、不良反应小等优点,明显优于常规西药治疗。提示穴位给药在临床上取得了一定疗效,实验研究也证明穴位处皮肤阻力较低,角质层较薄致使穴位处更容易透过药物^[43]。但由于药理模型难以建立或作用机制不明确导致了穴位给药发展缓慢,仍处于初级阶段。穴位给药作为我国特有的传统医学,对其科学性仍需进一步研究。此外,穴位经皮给药的药物多为辛香走窜之品,对该类中药及有效成分的筛选应加以重视。目前,物理辅助如离子导入、无针注射等加强中药经穴位透皮性能的研究正逐步成为研究热点,具有广阔的市场前景。

3 问题与展望

RA 具有长期性、顽固性、易感、致残性等特点,受多种内外环境因素的影响,国外也从未间断对 RA 的致病机制和治疗方法研究。Viatte 等^[44]为探索遗传变异是否转化为致病机制,对 RA 遗传性和表现遗传性进行研究,发现仍有较多不确定因素需要继续探索。Favalli 等^[45]对 RA 患者采取随机对照试验,建立现实生活条件下个体化治疗的可能变阵,为创新设计治疗提供了理论支持。遗憾的是,临床上尚未出现可以治愈 RA 的特效药。经皮给药系统以其具有独特的剂型优势正日益成为制剂学研究的热点。抗 RA 中药经皮给药制剂作为该系统一个重要分支被广泛研究,但要真正实现快速、高效发展,达到真正意义上的中药应用研究,仍有很长的一段距离。①应着重加强物质基础研究。对于抗 RA 中药经皮给药制剂复方,研究者多从单味药中提取有效成分或有效部位,而缺乏具体的物质基础研究,如青藤碱贴剂、雷公藤微乳凝胶剂等。鉴于物质基础在阐明中药药效物质、作用机制、制剂工艺、质量标准、临床疗效方面的重要作用,只有明确复方药作用的物质基础,才有可能为进一步研究提供理论支撑。②应保证良好的质量控制。对于药物质量控制,目前研究者多以某一指标性成分含量进行研究,但该方法不能完全反映药物自身性质,易导致药物有效成分含量过低或蓄积,使得药物质量难以控制,有效性及安全性得不到保障。因此,在保证药物有效的前提下,加强药物的药理毒理、代谢动力学及在皮肤内酶解动力学研究以确保药物的安全性和质量可控性。同时,还应加强经皮吸收机制研究,发展皮肤耐受性强的制剂以降低皮肤反应。③加强外用辅料研究和传统中药外用制剂机制的研究。工业产业化的原因导致我国鲜有生产药用高分子辅料的厂家,用于巴布剂的卡波姆、

丙烯酸树脂等和用于贴剂的压敏胶等多数为国外进口,间接制约了中药透皮外用制剂的发展。加强外用辅料研究,扩大辅料生产源和供应渠道,保证中药经皮给药制剂研究的原料充足;还可通过加强中药外用制剂机制的研究,使更多药物用于体外透皮,扩大药物应用范围。

此外,中药促渗剂缺乏科学合理的使用规范,应着重加强对天然透皮吸收促渗剂及物理学促渗的研究,使促渗剂与被促药物间合理配伍。发展现代透皮给药系统的同时,可以结合中医经络学等传统理论,辅助对穴位给药的药理作用及其作用机制的研究。虽然抗 RA 中药经皮给药制剂研发过程中存在一些问题,不会迅速实现其特有的治疗 RA 品种多、安全、有效、稳定可靠的治疗效果,但随着研究的规范化,该剂型很有可能将成为治疗 RA 的首选。

[参考文献]

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:808-814.
- [2] 陈联丰,李国荣.类风湿关节炎成因及中医治疗思路[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(17):98-100.
- [3] Malahias M, Gardner H, Hindocha S, et al. The future of rheumatoid arthritis and hand surgery-combining evolutionary pharmacology and surgical technique[J]. Open Orthop J, 2012, 6(Suppl 1):88-94.
- [4] 冯芳.类风湿性关节炎治疗最新进展[J].药物生物技术,2005,12(1):58-61.
- [5] 李瑞,孟庆刚.类风湿性关节炎的临床治疗研究[J].中华中医药学刊,2007,25(7):1348-1352.
- [6] Kapoor B, Singh S K, Gulati M, et al. Application of liposomes in treatment of rheumatoid arthritis: quo vadis[J]. Sci World J, 2014, doi:10.1155/2014/978351.
- [7] 李婕,丁丽霞,张启明.抗类风湿性关节炎药物不良反应的研究进展[J].药品评价,2006,3(6):442-445.
- [8] 孙琳,张杰.类风湿性关节炎中西医治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(4):129-132.
- [9] 李颖,戴岳.类风湿性关节炎治疗的新靶点及相关药物[J].药学进展,2009,33(12):529-536.
- [10] 张皖东,赵宏艳,吕诚,等.类风湿性关节炎的中医药研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(9):714-719.
- [11] 杜丽娜,金义光.经皮给药系统研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(4):379-385.
- [12] 李瑞,孟庆刚.类风湿性关节炎的临床治疗研究[J].中华中医药学刊,2007,25(7):1348-1352.
- [13] 夏裕发,褚克丹,李煌,等.治疗类风湿性关节炎的中药经皮给药制剂研究概况[J].中医外治杂志,2012,21(1):44-46.
- [14] 刘强,吕志平.中药经皮给药制剂的进展及发展趋势

- [J]. 中医外治杂志, 2004, 13(1): 31-33.
- [15] 林良才.《理渝骈文》对中医外治法发展的贡献之分析与研究[J]. 中医外治杂志, 2005, 14(4): 6-7.
- [16] 张先洲, 祝红达, 孟书舫, 等. 青藤碱凝胶兔体内经皮给药的药动学[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(12): 1512-1514.
- [17] 奚宏磊, 杨永钢, 刘婕, 等. 青藤碱透皮贴剂定位给药传递能力的评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(2): 85-87.
- [18] 张靖, 周彬, 王彦丽, 等. 抗类风湿性关节炎中药的研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(15): 2189-2194.
- [19] 章华伟, 柯蕾蕾, 柳润辉. 抗类风湿性关节炎药物研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(11): 182-184.
- [20] 韩继红, 郝艳霞, 李素霞, 等. 中草药抗类风湿关节炎市场分析[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 8-9.
- [21] 胡长玲, 林兵, 郑承剑, 等. 抗类风湿性关节炎的天然药物及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1435-1440.
- [22] 梅之南, 杨祥良, 杨亚江, 等. 雷公藤内酯醇固体脂质纳米粒经皮渗透及抗炎活性的研究[J]. 中国药学杂志, 2003, 38(11): 38-41.
- [23] 梅之南, 杨亚江, 徐辉碧, 等. 固体脂质纳米粒降低雷公藤内酯醇肝毒性的实验研究[J]. 中草药, 2003, 34(9): 52-54.
- [24] 张卫兵, 叶天申, 张秀华, 等. 雷公藤多甙片在穴位贴敷中的剂型改良[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(11): 32-33.
- [25] 李静雅, 苗凤茹, 朱丹, 等. 马钱子总碱囊泡凝胶经皮给药后在大鼠组织中的分布研究[J]. 中草药, 2012, 43(2): 327-331.
- [26] 李伟泽, 张光伟, 赵宁, 等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术攻关研究[J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [27] 熊欣, 刘淑芝, 项佳音, 等. 新型载体经皮凝胶剂的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 244-249.
- [28] 王婧斯, 王文倩, 王成港, 等. 中药透皮贴剂的研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(5): 1028-1031.
- [29] 陈志煌, 沈鹰, 孙维峰, 等. 中药熏蒸治疗类风湿关节炎疗效及对滑膜热休克蛋白 70 影响的研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 3104-3107.
- [30] 王武军, 黄一帆. 促渗剂促进药物透皮吸收机理的研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2005, 39(4): 28-31.
- [31] 张先洲, 周健, 何文, 等. 促透剂对青藤碱凝胶经皮渗透作用的研究[J]. 中草药, 2004, 35(10): 41-43.
- [32] 李莉, 韩国柱. 中草药挥发油类透皮吸收促进作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(11): 914-918.
- [33] 李伟泽, 郝保华, 邓周虎, 等. 电致孔条件下不同促渗剂对青藤碱透皮吸收的影响[J]. 中草药, 2006, 37(12): 1790-1792.
- [34] 甄小龙, 刘婷, 杨文婧, 等. 青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究[J]. 中草药, 2010, 41(6): 892-896.
- [35] 王霄. 基于透皮技术的雷公藤多苷微乳制剂的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [36] 王岩, 周莉玲, 凌家俊. 促渗剂对青藤碱脂质体透皮贴剂经皮渗透的影响[J]. 中药材, 2005, 28(7): 567-570.
- [37] 刘新国, 李居怡, 王雄, 等. 高乌甲素贴剂的体外释放度与经皮渗透研究[J]. 中成药, 2012, 34(9): 1692-1695.
- [38] 阙慧卿, 钱丽萍, 林绥, 等. 外用制剂的药动学研究进展[J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 378-382.
- [39] 王庆月, 唐斌斌, 杜书君, 等. 止痹痛巴布剂体内透皮给药的相关性评价[J]. 中草药, 2011, 42(3): 484-486.
- [40] 陈琳, 朱照静, 李玉先. 穴位给药在现代给药途径中的重要意义[J]. 中国药业, 2005, 14(8): 18-19.
- [41] 叶天申, 谢文霞, 张劲军. 巴布剂穴位贴敷治疗活动期类风湿性关节炎 33 例临床研究[J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(6): 23-24.
- [42] 张亚娟. 中药穴位敷贴治疗支气管哮喘 44 例[J]. 中国药业, 2014, 23(10): 78-79.
- [43] 刘霞, 郭秀彩, 林媛媛. 穴位与非穴位皮肤生物物理学性质影响芥子碱渗透特性研究[J]. 中草药, 2013, 44(9): 1111-1116.
- [44] Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(3): 141-153.
- [45] Favalli E G, Bugatti S, Biggioggero M, et al. Treatment comparison in rheumatoid arthritis: head-to-head trials and innovative study designs[J]. Biomed Res Int, 2014, doi:10.1155/2014/831603.

[责任编辑 刘德文]