

## 四制香附贴膏灸剂在大鼠体内的血液流变性与体外透皮特性分析

郭慧玲<sup>1</sup>, 骆云霞<sup>1</sup>, 胡律江<sup>1\*</sup>, 赵晓娟<sup>1</sup>, 胡志方<sup>2</sup>, 董能峰<sup>1</sup>, 胡强<sup>1</sup>

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 江西中医药高等专科学校, 江西抚州 344000)

**[摘要]** 目的:探讨四制香附贴膏灸剂对缩宫素所致痛经模型大鼠血液流变性的影响,并初步探究其体外透皮特性。方法:SD 大鼠随机分为空白组、模型组、四制香附贴膏灸剂组(贴膏灸剂组)及四制香附石油醚部位浸膏组(浸膏组)。通过灌胃己烯雌酚增敏,观察腹腔注射缩宫素后 30 min 内大鼠扭体发生的潜伏期及次数,测试各组大鼠的全血黏度和血浆黏度;采用改良的 Franz 扩散池,以小鼠离体皮肤为渗透屏障进行体外透皮试验,利用 HPLC 同时测定  $\alpha$ -香附酮和香附烯酮的体外透皮渗透量,分别对四制香附贴膏灸剂组和不加发热辅助材料的四制香附贴膏剂组进行研究。结果:贴膏灸剂组和浸膏组均显著延长大鼠扭体反应发生的潜伏期,显著减少 30 min 内大鼠扭体发生次数,且贴膏灸剂组优于浸膏组;贴膏灸剂组和浸膏组均可显著降低痛经模型大鼠的全血黏度和血浆黏度,贴膏灸剂组更佳。四制香附贴膏灸剂中香附烯酮和  $\alpha$ -香附酮 24 h 内的渗透速率分别为 58.58,45.42  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ,均高于不加发热辅助材料的贴膏剂组,透皮行为符合 Higuchi 方程。结论:四制香附贴膏灸剂可显著提高四制香附抗痛经有效成分的透皮释药性能,对大鼠痛经模型有良好的镇痛作用,可显著改善痛经大鼠的血液流变性。

**[关键词]** 四制香附; 贴膏灸剂; 血液流变学; 累积透过量; 香附烯酮;  $\alpha$ -香附酮; 镇痛作用

**[中图分类号]** R283.6;R284.1;R285.5;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0029-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110029

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1014.050.html>

**[网络出版时间]** 2017-03-09 10:14

## Analysis of Hemorheology and *in Vitro* Transdermal Permeability of Thermal Moxibustion Emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma in Dysmenorrhea Rats

GUO Hui-ling<sup>1</sup>, LUO Yun-xia<sup>1</sup>, HU Lyu-jiang<sup>1\*</sup>, ZHAO Xiao-juan<sup>1</sup>,  
HU Zhi-fang<sup>2</sup>, DONG Neng-feng<sup>1</sup>, HU Qiang<sup>1</sup>

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330004, China;  
2. Jiangxi College of TCM, Fuzhou 344000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the effect of thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma on hemorheology of dysmenorrhea rats caused by oxytocin and to investigate its *in vitro* transdermal absorption properties. **Method:** SD rats were randomly divided into 4 groups, such as the blank group, model group, thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma group and petroleum ether extract of Jianchangbang Cyperi Rhizoma group. The dysmenorrhea rats model were made by oxytocin and diethylstilbestrol, then were observed the times and incidence of wrings within 30 minutes. The blood viscosity and plasma viscosity of rats in all groups was tested by automatic blood rheometer. The percutaneous permeation of  $\alpha$ -cyperone and cyperotundone in the thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma was studied by *in vitro*

**[收稿日期]** 20161220(011)

**[基金项目]** 江西省科技厅项目(20151BAB215035,20161BBG70112);江西省高校落地计划产学研合作项目(KJLD14057);江西省卫计委中医药科研计划重点课题(2016Z05);江西中医药大学研究生创新基金项目(JZYC16S04)

**[第一作者]** 郭慧玲,教授,博士生导师,从事中药制剂新技术研究,Tel:0791-87118645,E-mail:ghl6262@126.com

**[通讯作者]** \*胡律江,博士,副教授,从事中药制剂新技术研究,Tel:0791-86360223,E-mail:380085581@qq.com

transdermal delivery experiment with Franz diffusion cells and their contents were determined by HPLC. **Result:** Thermal moxibustion emplastrum group and petroleum ether extract group could significantly reduce the times and incidence of wrings within 30 minutes, and the thermal moxibustion emplastrum group was better than the petroleum ether-extract group. Compared with the blank group, the model group significantly increased the whole blood viscosity and plasma viscosity, but the thermal moxibustion emplastrum group and the petroleum ether-extract group could significantly reduce them of model rats, also the thermal moxibustion emplastrum was better. The permeation rates of  $\alpha$ -cyperone and cyperotundone from the thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma were 45.42, 58.58  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , and their transdermal behavior conformed to Higuchi equation. **Conclusion:** Thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma can significantly improve the drug release properties of active ingredients with auxiliary heating materials, it can effectively relieve oxytocin-induced pain in rats and improve hemorheology of dysmenorrhea rats.

[ **Key words** ] Cyperi Rhizoma with Jianchangbang; thermal moxibustion emplastrum; hemorheology; cumulative penetration; cyperotundone;  $\alpha$ -cyperone; analgesic effect

痛经是妇科常见病,影响了患者的正常工作和学习<sup>[1]</sup>。临床实践研究表明灸疗法在治疗痛经上有独特优势<sup>[2-3]</sup>。但传统艾灸剂具有烟气大、污染环境,病人使用容易掉渣导致皮肤灼烧等问题<sup>[4]</sup>,有必要采用现代技术来解决。有研究从热敏灸感的现象入手,论述了热敏灸感的产生能显著提高艾灸疗效<sup>[5]</sup>。香附是中医常用的妇科良药,《本草纲目》称香附为“气病之总司,女科之主帅”,临床多以炮制品入药,建昌帮四制香附采用酒、醋、盐水、姜汁 4 种辅料,既引药入肾,又入血分通行经脉,前期研究发现四制香附的石油醚部位具有显著的抗痛经作用<sup>[6]</sup>。

本实验针对灸剂在临床治疗原发性痛经的应用现状,在前期研究基础上,选择具有调经止痛的临床要药四制香附为治疗药物,研究开发一种疗效确切、使用方便的贴膏灸剂<sup>[7]</sup>;并初步研究四制香附贴膏灸剂对痛经模型大鼠血液流变学、有效成分透皮渗透性的影响,从成分、效应及调经止痛机制等多角度诠释中医“通则不痛,痛则不通”的理论。

## 1 材料

BS214-D 型电子天平(北京赛多利斯仪器有限公司),1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),YB-P6 型智能透皮试验仪(天津药典标准仪器厂),LBY-N6B 型全自动血流变仪(北京普利生仪器有限公司)。

香附药材(江西药都樟树中药饮片有限公司,产地江西,批号 11100105,经江西中医药大学药教研室邓可众教授鉴定为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* 的根茎), $\alpha$ -香附酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110748-201513,纯度  $\geq 98\%$ ),香

附烯酮对照品(自制,纯度  $>98\%$ ),己烯雌酚(广州市汉普医药有限公司),缩宫素(上海禾丰制药有限公司),聚丙烯酸钠 NP700 和卡波姆 934(美国国际特品公司),聚山梨酯-80(tween-80,温州清明化工有限公司),水为超纯水,甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

SPF 级 SD 大鼠,雌性(未孕),体重 200 ~ 250 g,合格证号 SCXK(湘)2013-0004;昆明种清洁级小鼠,雌性(未孕),体重 18 ~ 22 g,合格证号 SCXK(湘)2011-0003;均由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,按江西中医药大学实验动物伦理委员会的规定进行操作。

## 2 方法与结果

**2.1 建昌帮四制香附及其石油醚提取部位的制备**<sup>[8-10]</sup> 取香附药材参照文献[8]制得四制香附。取四制香附粗粉适量,加 8 倍量 95% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,减压回收溶剂,得浸膏。取适量四制香附浸膏加水分散,用石油醚萃取,合并萃取液,减压浓缩,用 3% tween-80 溶解配制石油醚部位样品。

### 2.2 四制香附贴膏灸剂的制备

**2.2.1 辅助发热材料的制备**<sup>[11-12]</sup> 辅助发热材料初步筛选得到符合热敏灸法特性的自发热材料配方[活性炭-还原铁粉-氯化钠-水(10:5:1:2)],经测量得该配方可达到的最高温度( $46 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,平均持续时间( $35 \pm 5$ )min。基本符合热敏灸疗所需最佳温度与时间的要求<sup>[13]</sup>。称取处方量活性炭粉、还原铁粉放入研钵中均匀混合,加氯化钠和水,继续研匀。称取一定量快速放置于微孔透气膜医用无纺布胶层,两面黏合,制成自发热无纺布包。自制的无纺

布包全部使用相同类型大小的无纺布材料,以保证实验外部条件的一致性。中间放置温度计测量温度,当温度达 37 ℃ 时放置于恒温恒湿箱中观察,恒温恒湿箱的温度 37 ℃。本实验均在恒温(25 ℃),恒湿(60 ± 5)%,密闭的实验室中进行操作,自发热无纺布包一经做好后便马上进行测量。

**2.2.2 贴膏剂基质的制备**<sup>[14-15]</sup> 通过预试验进行处方筛选<sup>[16]</sup>,得贴膏剂基质处方 NP700-羧甲基纤维素钠-卡波姆 934-结晶氯化铝-乙二胺四乙酸二钠-酒石酸-硅藻土(82:92:9:2:1:5:156),其中每 1 g 四制香附石油醚提取部位须加水 30 mL 和甘油 10 mL。该基质配方参照 2015 年版《中国药典》中黏附力测定方法评价,本贴膏剂基质的黏附力测试结果为初粘力为 10 号球,持粘力 1 s,电子剥离强度 0.1 kN·m<sup>-1</sup>,基质表面黏附力适宜,内部性质稳定,粘弹性适中。

提前称好处方量的卡波姆 934 和羧甲基纤维素钠,溶解于水中过夜,充分溶胀。称取处方量 NP700,结晶氯化铝,乙二胺四乙酸二钠及四制香附石油醚部位提取浸膏,一同加入丙三醇中,缓慢搅拌 3~5 min,均匀分散;取处方量酒石酸和硅藻土加入水中,将上述溶液混合,边搅拌边加,避免产生气泡,炼合 5 min 后均匀涂布于无纺布背衬层上,室温放置成型。于室温洁净环境下放置 3 d,得四制香附贴膏剂基质。为尽量保证基质涂布的均匀一致性,特限定了基质涂布的厚度均为 1 mm,且每次涂布量以及涂布的总面积为一定量。

**2.2.3 样品的制备**<sup>[17]</sup> 将上述的辅助发热材料即自发热无纺布包作为辅助发热裱褙,其贴于皮肤一侧,附上凝胶贴膏剂。辅助发热裱褙材料的四周分别接上医用压敏胶贴,膏体及压敏胶贴上均以防粘层覆盖。得到的四制香附贴膏剂细腻平整、光亮、无白点、摊涂均匀,可很好地固定于皮肤上不脱落。贴膏剂敷贴于患者腹部正中,可迅速自发热,其温度可促进药物释放,相当于艾灸剂的热敏灸疗效果。

**2.3 数据处理** 应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,采用单因素方差分析进行多组间比较,所有统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$  被认为所检验的差别有统计学意义。

**2.4 大鼠痛经模型试验**

**2.4.1 动物分组、造模和给药**<sup>[10,18]</sup> 取健康雌性 SD 大鼠 32 只,根据实验要求将大鼠随机分为 4 组,分别为空白组、模型组、四制香附贴膏剂组(简称贴膏剂组)及四制香附石油醚部位浸膏组(简称

浸膏组)。空白组为室温,动物房内饲养,同步抓取不做任何处理。采用己烯雌酚+缩宫素引起大鼠子宫收缩建立的痛经模型,连续 7 d 按 0.002 mg·g<sup>-1</sup> 灌胃己烯雌酚,增加子宫的敏感性,人工造成大鼠处于相同的动情期。贴膏剂组和浸膏组均从造模的第 3 天开始给药,贴膏剂组统一将贴膏剂贴于预先脱毛的大鼠腹部正中固定好;浸膏组均灌胃给药,连续用药 5 d。贴膏剂使用剂量 3.75 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,浸膏组按折算的生药量灌胃给药。

**2.4.2 大鼠痛经模型扭体试验**<sup>[19]</sup> 在末次给药后 30 min,除空白组以外,各组大鼠腹腔注射缩宫素(2 U/只)致大鼠扭体,立即记录大鼠出现的潜伏期及 30 min 内的扭体次数,计算扭体次数抑制率,抑制率=(模型组扭体均数-试药组扭体均数)/模型组扭体均数×100%。扭体反应即大鼠腹部收缩内凹,躯干与后肢伸展,臀部与一侧肢体内旋,为子宫收缩(痛经)的指标,见表 1。结果发现贴膏剂组和浸膏组大鼠的潜伏期和扭体次数与模型组比较有极显著差异;贴膏剂组大鼠的潜伏期比浸膏组的潜伏期更长,扭体次数更少,差异有统计学意义。说明贴膏剂组对痛经大鼠模型的镇痛作用优于浸膏组。

表 1 各组对痛经模型大鼠发生扭体反应的影响(n=8)

Table 1 Effect of each group on writhing reaction of dysmenorrhea rats(n=8)

组别	潜伏期( $\bar{x} \pm s$ ) /s	扭体数( $\bar{x} \pm s$ ) /次	扭体抑制率 /%
空白	-	-	-
模型	123.12 ± 75.26	19.87 ± 3.60	0
浸膏	323.87 ± 120.13 <sup>1)</sup>	7.62 ± 2.13 <sup>1)</sup>	61.65
贴膏剂	451.62 ± 91.23 <sup>1,2)</sup>	4.50 ± 1.20 <sup>1,2)</sup>	77.35

注:与模型组比较<sup>1)</sup>P < 0.01,与浸膏组比较<sup>2)</sup>P < 0.05。

**2.4.3 大鼠血液流变性试验**<sup>[20-22]</sup> 观察结束后,所有大鼠均眼眶取血,采集血液于乙二胺四乙酸二钠抗凝剂润湿过的 3 mL 离心管内,用移液枪吸取血液 1 mL,沿锥板流动槽壁注入全功能自动血流变仪,进行全血高、中、低切黏度的检测(200, 50, 10 s<sup>-1</sup>),取剩余血液于 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,吸取血浆转移至 1.5 mL 离心管内,放于微量血浆测试装置上,仪器温度 37 ℃,进行血浆黏度检测,见表 2。结果模型组的全血黏度和血浆黏度显著高于空白组。与模型组比较,浸膏组和贴膏剂组均可使痛经模型大鼠的全血黏度和血浆黏度显著降低。与浸膏组比较,贴膏剂组降低模型大鼠全血黏度的差异具有统计学意义。

表 2 各组对痛经模型大鼠血液流变学的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effect of each group on hemorheology of dysmenorrhea rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	全血黏度			血浆黏度
	低切	中切	高切	
空白	8.87 ± 0.73	5.42 ± 0.45	3.99 ± 0.27	0.82 ± 0.10
模型	21.11 ± 2.33 <sup>1)</sup>	10.76 ± 1.01 <sup>1)</sup>	6.79 ± 0.71 <sup>1)</sup>	1.21 ± 0.22 <sup>1)</sup>
浸膏	16.25 ± 4.98 <sup>3)</sup>	7.50 ± 1.90 <sup>3)</sup>	5.14 ± 1.17 <sup>3)</sup>	1.02 ± 0.14 <sup>2)</sup>
贴膏灸剂	12.20 ± 1.97 <sup>3,4)</sup>	6.18 ± 1.04 <sup>3,4)</sup>	4.28 ± 0.53 <sup>3,4)</sup>	0.93 ± 0.10 <sup>3)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ;与浸膏组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 2.5 小鼠体外透皮试验研究

### 2.5.1 色谱条件及线性范围考察<sup>[23-24]</sup>

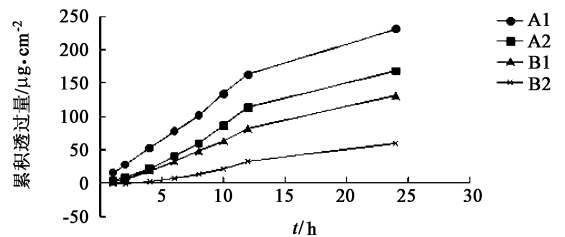
Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 柱温 25 °C, 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 20 μL, 检测波长 250 nm, 流动相甲醇-水 (85:15)。精密称取香附烯酮与 α-香附酮对照品一定量, 加甲醇溶解, 制成质量浓度分别为 160.0, 234.0 mg·L<sup>-1</sup> 的混合对照品储备液。精密量取该储备液适量, 配成系列混合对照品溶液, 按上述色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得香附烯酮与 α-香附酮的回归方程分别为  $Y = 20.552X + 3.891$  ( $r = 0.9997$ ),  $Y = 49.488X + 15.625$  ( $r = 0.9991$ ), 线性范围依次为 0.32 ~ 16, 0.234 ~ 23.4 mg·L<sup>-1</sup>。

### 2.5.2 体外透皮试验

取小鼠雌雄各半, 断颈处死, 剃除背部皮肤上的鼠毛, 确保小鼠的角质层完好无损。然后剪下背部皮肤, 剥离皮下脂肪组织及黏液组织, 用生理盐水冲洗干净, 并检查其完整性, 洗净后置 -20 °C 冰箱中冷冻保存。实验前从冰箱中取出备用鼠皮, 于 37 °C 生理盐水中解冻, 固定于改良 Franz 垂直扩散池上 (有效透过面积 1.76 cm<sup>2</sup>, 接收池容积 15 mL)。接收池内放置转子, 注满预热至 37 °C 的生理盐水, 排尽气泡。将鼠皮角质层面向供给室并紧贴贴膏灸剂, 真皮一侧与接收液接触, 剪去边缘, 夹子固定。接收液为循环水, 温度设定 (37 ±

0.5) °C, 以 300 r·min<sup>-1</sup> 恒速搅拌。平衡 10 min 后分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 从接收池中取出全部接收液, 同时补加同温等量空白接收液, 并排出接收池内的气泡。将取出的接收液立即用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 按 2.5.1 项下色谱条件测定, 计算累积透过量<sup>[14,25]</sup>。

以香附烯酮和 α-香附酮 24 h 的透皮速率及累积透过量为指标, 按上述方法操作, 分别对四制香附贴膏灸剂组和四制香附贴膏剂组 (未加辅助发热材料, 简称贴膏组) 中香附烯酮和 α-香附酮的透皮特性进行考察, 见图 1。结果四制香附贴膏灸剂组中香附烯酮和 α-香附酮的经皮吸收速率和累积透过量均明显高于贴膏组, 说明辅助发热材料在对贴膏进行升温之后, 其透皮特性受到影响, 显著提高了有效成分的体外透皮吸收效果。



A1. 四制香附贴膏灸剂组中香附烯酮; A2. 四制香附贴膏灸剂组中 α-香附酮; B1. 贴膏组中香附烯酮; B2. 贴膏组中 α-香附酮

图 1 四制香附贴膏灸剂与贴膏剂中香附烯酮, α-香附酮的体外透皮渗透曲线 ( $n = 8$ )

Fig. 1 *In vitro* transdermal permeation curves of α-cyperone and cyperotundone in thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma and emplastrum without auxiliary heating materials ( $n = 8$ )

将累积透过量 ( $Q$ ) 对时间  $t$  进行方程拟合, 包括零级方程  $Q = at + b$ , 一级方程  $\ln Q = at + b$ , Higuchi 方程  $Q = at^{1/2} + b$ , 求得回归方程, 见表 3 (一级方程的回归系数最小, 故不在表中列出)。结果表明四制香附贴膏灸剂中香附烯酮和 α-香附酮更符合 Higuchi 方程, 属于骨架扩散型, 药物已均匀分

表 3 四制香附贴膏灸剂和贴膏剂中香附烯酮, α-香附酮的透皮渗透动力学 ( $n = 8$ )

Table 3 Transdermal permeation dynamics of α-cyperone and cyperotundone in thermal moxibustion emplastrum with Jianchangbang Cyperi Rhizoma and emplastrum without auxiliary heating materials ( $n = 8$ )

组别	指标成分	方程类型	回归方程	$r$	渗透速率/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$
四制香附贴膏灸剂	香附烯酮	零级方程	$Q = 9.68t + 19.25$	0.975	9.68
		Higuchi 方程	$Q = 58.58t^{1/2} - 55.03$	0.991	58.58
贴膏灸剂	α-香附酮	零级方程	$Q = 7.62t + 1.26$	0.979	7.62
		Higuchi 方程	$Q = 45.42t^{1/2} - 57.92$	0.981	45.42
贴膏	香附烯酮	零级方程	$Q = 5.86t - 1.58$	0.988	5.86
		Higuchi 方程	$Q = 34.86t^{1/2} - 44.91$	0.970	34.86
	α-香附酮	零级方程	$Q = 2.83t - 7.21$	0.990	2.83
		Higuchi 方程	$Q = 16.27t^{1/2} - 26.64$	0.955	16.27

散或溶解在骨架中;而贴膏剂中香附烯酮和 $\alpha$ -香附酮更接近零级方程,属膜控释型。说明加入辅助发热材料后,改变了贴膏剂的释药特性(速率变大,释药更快)。

### 3 讨论

通过观察四制香附贴膏灸剂对痛经大鼠扭体反应及血液流变性的影响,结果发现四制香附贴膏灸剂可显著延长痛经大鼠的扭体反应潜伏期并缩短其扭体次数,而且可明显降低痛经模型大鼠的全血黏度和血浆黏度,说明四制香附贴膏灸剂具有显著的镇痛作用,并能改善其血液流变性,且四制香附贴膏灸剂组优于浸膏组,说明将四制香附制成贴膏灸剂可促进其发挥药理药效作用。验证了课题组前期研究及有关文献报道<sup>[26]</sup>,即香附挥发油可用作透皮促进剂使用。在体外透皮试验中,四制香附贴膏灸剂组的香附烯酮和 $\alpha$ -香附酮的经皮吸收速率和 $Q$ 均明显高于贴膏组的,表明四制香附贴膏灸剂的温度热效应变化可显著促进其有效成分的透皮吸收。

依据前期研究基础,将四制香附作为模型药物,辅助自发热材料为热敏部分制成贴膏灸剂,用其热效应和药物共同达到病灶部位治疗痛经<sup>[27]</sup>。并通过观察其对痛经模型大鼠的镇痛作用、血液流变学变化及体外透皮研究,从成分、效应及调经止痛机制等多角度评价其药理药效作用,诠释了中医“通则不痛,痛则不通”的理论。本制剂既保留了传统灸剂的热敏特色,又克服了其存在的现有缺陷。但若要将四制香附贴膏灸剂产业化,还需要进一步优化其制备工艺,以及更深入研究其药理药效作用和皮肤药理毒理学等。

#### 【参考文献】

[1] WU T H, TU C H, CHAO H T, et al. Dynamic changes of functional pain connectome in women with primary dysmenorrhea [J]. Sci Rep, 2016, doi: 10.1038/srep24543.

[2] YANG J, YU S, LAO L, et al. Use of moxibustion to treat primary dysmenorrhea at two interventional times: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, doi: 10.1186/s13063-015-0552-1.

[3] 马红梅, 侯新聚, 万国强. 中医灸法治疗原发性痛经的研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(15): 3568-3571.

[4] 张延君. 艾灸的应用研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(19): 89-90.

[5] 陈日新, 陈明人, 康明非, 等. 重视热敏灸感是提高灸疗疗效的关键 [J]. 针刺研究, 2010, 35(4): 311-314.

[6] 胡律江, 许茜茜, 赵晓娟, 等. 混料均匀设计优化四制香附活性成分配伍 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 1-3.

[7] 李亨. 痹痛巴布剂联用自发热贴的药效学及治疗膝痹的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[8] 胡志方, 谢颖, 胡律江, 等. 香附不同炮制方法的品质比较 [J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(6): 48-49.

[9] 胡律江, 郭慧玲, 胡志方, 等. 建昌帮四制香附对小鼠痛经模型的影响 [J]. 江西中医药, 2011, 46(12): 66-67.

[10] 郭慧玲, 许茜茜, 胡志方, 等. 四制香附对大鼠离体子宫平滑肌收缩的影响及作用机制研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(5): 76-78.

[11] 孟繁智. 新编精细化工应用配方 10000 例与生产工艺实用手册 [M]. 长春: 银声音像出版社, 2004: 2.

[12] 祝杰, 潘奇. 自发热产品温度的控制 [J]. 轻工科技, 2016(1): 54-55.

[13] 陈盼碧, 杨孝芳, 王兴桂, 等. 艾灸对原发性痛经大鼠血液流变学及子宫组织 PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  含量的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(11): 826-829.

[14] 李智, 于金英, 蒋瑶, 等. Box-Behnken 优化痹痛宁凝胶膏剂基质处方研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(2): 226-231.

[15] 张锦炳, 李周, 张艳, 等. 温经止痛凝胶膏剂体外释放度及透皮特性的研究 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(3): 35-38.

[16] 郭慧玲, 骆云霞, 胡律江, 等. 基于流变学特性的凝胶贴膏剂基质处方筛选研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 81-85, 108.

[17] 孙洪林, 曹桂萍, 李建祥, 等. 自发热无铅丁桂膏的制备 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(6): 47-49.

[18] 付金荣, 葛曼, 唐虹, 等. 蔡氏解痛贴治疗痛经的药效学研究 [J]. 中医药导报, 2015, 21(1): 37-40.

[19] 嵇波, 张露芬, 朱江, 等. 痛经模型建立和评价方法的思考 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(6): 711-714.

[20] 侯超. 养血注射液血液流变学试验 [J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 27-29.

[21] 孙伟峰, 谢国强, 陈国千. 关于普利生 LBY-N6C 全自动血流变仪的使用心得 [J]. 中国血液流变学杂志, 2006, 16(3): 457-458.

[22] 朱莉, 赵锐, 安军明. 舒经止痛颗粒对寒凝血瘀型痛经大鼠镇痛作用与血液流变学及 NO 的影响 [J]. 陕西中医, 2014, 35(8): 1088-1089.

[23] 王世宇, 李文兵, 卢君蓉, 等. HPLC 法同时测定不同产地香附药材中香附烯酮、圆柚酮和 $\alpha$ -香附酮 [J]. 中成药, 2015, 37(3): 588-591.

[24] 季宁平, 卢君蓉, 李文兵, 等. 不同醋制方法对香附中指标成分含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 5-7.

[25] 张越, 瞿叶清, 陈军, 等. 阿魏酸脂质体的体外释放度考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19): 1-5.

[26] 胡律江, 郭慧玲, 曾辉, 等. 基于 BP-ANN 模型的香附效应成分筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 27-30.

[27] 郭慧玲, 董能峰, 胡律江, 等. 基于成分敲出策略辨识四制香附抗痛经的主要效应成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 7-11.

【责任编辑 刘德文】