

- 的性质表征体系构建与应用[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1): 119-124.
- [11] Camacho S, Dop M, de Graaf C, et al. Just noticeable differences and weber fraction of oral thickness perception of model beverages[J]. *J Food Sci*, 2015, 80(7): S1583-S1588.
- [12] Chen J S. Food oral processing: Some important underpinning principles of eating and sensory perception[J]. *Food Struct*, 2014, 1(2): 91-105.
- [13] 吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 等. 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(2): 220-225.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
- [15] GB/T 16291.1-2012, 中华人民共和国农业部. 感官分析选拔、培训与管理评价员一般导则(第1部分: 优选评价员)[S].
- [16] GB/T 29605-2013, 感官分析 食品感官质量控制导则[S].
- [17] GB 2760-2024, 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准[S].
- [18] 吴志生, 李明爽. 一种益气补血药食同源组合物及其制备方法 and 用途: 中国, CN118078950A[P]. 2025-03-18.
- [19] T/CALAS 153-2025, 实验动物 斑马鱼胚胎期管理指南[S].
- [20] 魏晓嘉, 万国慧, 李佳园, 等. 中药制剂矫味技术及评价方法的研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 1009-1013.
- [21] 仰 莲, 黄 宇, 姜艳娇, 等. 当归补血膏制备工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(2): 97-103.
- [22] 邹素珍, 吴声振, 吴向维. 正交试验优化卵巢护养膏的制备工艺[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 105-108.
- [23] 董晶晶, 张俊艳, 张 倩, 等. 正交设计优选健脾益肺膏生产工艺研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 160-163.
- [24] 吴 飞, 夏新风, 葛改变, 等. 基于口感改善的中药临方制剂依从性提高策略探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(1): 1-7.

### 三金冻疮乳膏制备及其流变学、体外透皮研究

朱 姝<sup>1</sup>, 宁锦华<sup>3</sup>, 孔誉熹<sup>1</sup>, 赵晶晶<sup>1</sup>, 姜 坪<sup>1</sup>, 侯安国<sup>1,2\*</sup>

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学, 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500; 3. 昆明医科大学海源学院, 云南 昆明 650106)

**摘要:** 目的 制备三金冻疮乳膏, 并考察其流变学、体外透皮。方法 以离心稳定性、耐热稳定性、耐寒稳定性、涂展性、外观性状为指标筛选空白基质, 将评分较高者与提取物混合, 筛选乳膏基质, AHP-CRITIC法结合D-最优混料设计优化处方, 分析其流变学特性。再采用改良的Franz扩散池, 以人参皂苷Rg<sub>1</sub>含量为指标考察体外透皮情况。结果 最优处方(以100g计)为聚乙二醇-7硬脂酸酯用量10.0g, 油酰聚氧乙烯甘油酯用量5.0g, 十六醇用量4.0g, 液体石蜡用量3.0g, 卡波姆940用量0.3g, 甘油用量2.0g, 三乙醇胺用量0.06g, 丙二醇用量3.0g, 氮酮用量0.62g, 羟苯乙酯用量0.1g, 药液用量20g, 水用量51.92g, 该制剂流变学特性良好, 透皮吸收符合一级动力学方程。结论 三金冻疮乳膏稳定性、涂展性、外观性状良好, 体外经皮渗透性较强, 便于生产、贮藏、运输。

**关键词:** 三金冻疮乳膏; 制备; 流变学; 体外透皮; AHP-CRITIC法; D-最优混料设计

**中图分类号:** R944

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)04-1282-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.031

冻疮属于非冻结性冷伤, 是由于机体长时间接触低温(0~10°C)潮湿环境引起的外周组织损伤综合征<sup>[1]</sup>, 西医对本病的治疗主要通过抗炎、抑菌结合扩张血管、抗凝、溶栓药物<sup>[2]</sup>, 其中钙通道阻滞剂(尤其是硝苯地平)、倍他米松是主要药物, 但其有效性在临床上并未得到证实<sup>[3]</sup>, 并且不良反应较多, 甚至文献[4]不建议采用钙通道阻滞剂治疗冻疮。冻疮首见于《五十二病方》<sup>[5]</sup>,

《诸病源候论》指出触冒风雪寒毒之气是发病原因, 寒气伤于肌肤, 血气壅塞, 即成冻疮<sup>[6]</sup>, 中医治疗本病以温和调理、活血化瘀为主, 分为内治法与外治法<sup>[7]</sup>, 大多医家主张内外结合并更注重外治, 治则温经散寒、活血通络、补益气血<sup>[8]</sup>。

三金冻疮酊含有三七、重楼、金铁锁等药材, 功效温经散寒、活血通络, 可治疗外寒侵袭、气血凝滞所致冻疮。但方中乙醇体积分数过高(达

收稿日期: 2025-09-07

基金项目: 云南民族药二次开发关键技术集成及示范项目(202303AC100025); 云南省傣医药与彝医药重点实验室开放课题(2024SS24079)

作者简介: 朱 姝(1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药剂。E-mail: 2389986511@qq.com

\*通信作者: 侯安国(1972—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药剂与新药。E-mail: 1324491101@qq.com

72%以上),会导致皮肤产生刺激性疼痛;频繁涂抹(每天3~4次)会破坏皮肤完整性,加剧干燥和皲裂;涂抹过程中乙醇挥发时产生降温效应,刺激皮肤血管收缩,由于患者末梢循环较差,可能加重症状,从而影响疗效。因此,本实验将三金疮冻酞改良为乳膏剂,并考察其流变学、体外透皮,以期提高冻疮患者依从性。

## 1 材料

1.1 仪器 ZN-30001型电子天平(杭州友恒称重设备有限公司);BCE224-1CCN型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];HSC-3020L型高速冷冻离心机(宁波新芝生物科技股份有限公司);RE212-B型旋转蒸发仪[雅马拓科技贸易(上海)有限公司];ZNHW型数显电热套(上海力辰邦西仪器科技有限公司);FJ200-CSH型数显高速分散均质机(上海标本模型厂);Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);GT SONIC-P3型超声波清洗器(昆明庆宏实验室设备有限公司);SHZ-DIII型循环水真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司);MCR 102e型流变仪(奥地利Anton Paar公司);TK-24BL型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司)。

1.2 试剂 十二烷基硫酸钠(批号101420240402,湖南尔康制药股份有限公司);羊毛脂(批号20240328,上海华亭羊毛脂厂有限公司);聚山梨酯-80(批号202025,天津市富宇精细化工有限公司);单硬脂酸甘油酯(批号20240101)、十六醇(批号20230601)(江西阿尔法高科药业有限公司);硬脂山梨坦-60(批号A0911HE115,广东润华化工有限公司);单双硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯-75硬脂酸酯混合物(批号185915,法国嘉法狮公司);凡士林(批号2023324)、氮酮(批号2023324)(天津市华盛化学试剂有限公司);甘油(批号20240701,江西益普生药业有限公司);轻质液状石蜡(批号230701,吉林市吉化江城油脂化工有限责任公司);卡波姆940(批号20231025,广东金朋科技有限公司);聚乙二醇-7硬脂酸酯Tefose 63(批号196663)、油酰聚氧乙烯甘油酯(批号201952)(广州天润药业有限公司);羟苯乙酯(批号201107,广州市齐云生物技术有限公司);丙二醇(批号2020092801,成都市科隆化学产品有限公司);三乙醇胺(批号P2736587,上海泰坦科技股份有限公司);乙醇(批号20240512,新乡市先丰医药新材料有限公司)。人参皂苷R<sub>g1</sub>对

照品(批号110703-202436,中国食品药品检定研究院)。甲醇、乙腈均为色谱纯[西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司]。

1.3 药材 三七(批号20240305)、重楼(批号20240306)、金铁锁(批号20240304)、白芷(批号20240302)、苍耳子(批号20240308)、红花(20240307)、细辛(20240301)甘草(211101)分别由昆明众康制药有限公司、昆明道地中药饮片厂提供,经云南中医药大学中药学院邱斌教授鉴定为正品。

1.4 动物 昆明种小鼠,平均体质量(20±2)g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2024-0001。动物实验经云南贝斯泰生物科技有限公司实验动物伦理委员会批准(伦理审查批准号BST-PZ-MICE-2025072801)。

## 2 方法与结果

2.1 药液制备 称取8味中药适量,粉碎成粗粉,加3倍量90%乙醇,加热回流提取4h,过滤,药渣加3倍量75%乙醇,加热回流提取4h,过滤,合并提取液,减压浓缩至无醇味,加适量水至生药量为0.8g/g,即得。

2.2 评价指标确定 根据2025年版《中国药典》四部0109<sup>[9]</sup>及相关文献和教材,建立以离心稳定性、耐热稳定性、耐寒稳定性、涂展性、外观性状为标准的评分规则<sup>[10-13]</sup>。

2.2.1 离心稳定性 取乳膏适量,置于离心管中,2500r/min离心30min,观察其水油分离情况。外观均匀,无油水分离现象,颜色不变,计9~10分;轻微软化或有油滴析出,颜色微变,计7~8分;部分软化或有油滴析出,变色明显,计5~6分;严重软化或有油滴析出,计3~4分;严重软化或有水油分层,计1~2分;乳膏破乳、析水、分层,计0分。

2.2.2 耐热稳定性 取乳膏适量,55℃恒温加热6h,观察其水油分离情况。外观均匀,无油水分离现象,颜色不变,计9~10分;轻微软化或有油滴析出,颜色微变,计7~8分;部分软化或有油滴析出,变色明显,计5~6分;严重软化或有油滴析出,计3~4分;严重软化或有水油分层,计1~2分;乳膏破乳、析水、分层,计0分。

2.2.3 耐寒稳定性 取乳膏适量,在-15℃下放置24h,取出,恢复至室温,观察其油水分离情况。外观均匀,无油水分离现象,颜色不变,计

9~10分;轻微软化或有油滴析出,颜色微变,计7~8分;部分软化或有油滴析出,变色明显,计5~6分;严重软化或油滴析出,计3~4分;严重软化或有水油分层,计1~2分;乳膏破乳、析水、分层,计0分。

2.2.4 涂展性 取乳膏适量,涂抹于手背部。易涂抹,不泛白或轻微泛白后迅速消失,计9~10分;涂抹均匀,涂抹过程泛白,泛白现象消失慢,计7~8分;涂抹均匀,涂抹过程有严重泛白,较长时间不消失,计5~6分;涂抹不均匀,有胶状条,计3~4分;乳膏过硬或过稀,不易涂抹,计1~2分;乳膏破乳、析水、分层,计0分。

2.2.5 外观性状 取乳膏适量,置于烧杯中,在

日光下观察。有光泽,均匀细腻,无气泡,半固态,软硬适宜,计9~10分;有光泽,较细腻,有少量气泡或颗粒,半固态,软硬适宜,计7~8分;表面略粗糙,稍有颗粒感,膏体较硬或较稀,计5~6分;表面粗糙,颗粒感明显,膏体较硬或较稀,计3~4分;表面颗粒感严重,膏体粗糙发硬或呈液态,计1~2分;乳膏破乳、析水、分层,计0分。

2.3 空白基质筛选 乳膏一般分为油包水型与水包油型,其中前者由于在涂抹过程中容易产生不适的油膩感,故本实验选择后者进行考察,筛选出稳定性评分为10分,涂展性、外观性状评分均为8分及以上的6组乳膏,具体见表1。

表1 乳膏空白基质(总量100g)

编号	乳化剂	油相	水相
1	三乙醇胺0.4g、硬脂酸12.0g	单硬脂酸甘油酯3.5g、液状石蜡6.0g、凡士林1.0g、羊毛脂5.0g	甘油12.0g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量
2	十二烷基硫酸钠1.0g	硬脂酸25.0g、凡士林25.0g	甘油12.0g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量
3	聚山梨酯-80 5.0g、硬脂山梨坦-60 2.0g	硬脂酸15.0g、凡士林10.0g、单硬脂酸甘油酯10.0g	甘油12.0g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量
4	平平加O 2.0g	十六醇2.5g、白凡士林8.0g、液体石蜡8.0g	甘油2.0g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量
5	聚乙二醇-7 硬脂酸酯(Tefose® 63) 10.0g、油酰聚氧乙烯甘油酯(Labrafil® M 1944 CS)5.0g	十六醇3.0g、液体石蜡3.0g	卡波姆940 0.2g、甘油2.0g、三乙醇胺0.06g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量
6	单硬脂酸甘油酯和聚氧乙烯-75 硬脂酸酯混合物12.0g(Gelot™ 64)	十六醇3.0g、液体石蜡8.0g	卡波姆940 0.2g、甘油2.0g、三乙醇胺0.06g、丙二醇3.0g、氮酮0.62g、羟苯乙酯0.1g、水适量

2.4 乳膏制剂筛选 称取表1配方适量,加热至80℃左右,在水相中加入油相,混合,均质乳化15min,待温度降至40℃后加入20g药液(使乳膏成品、三金冻疮酊成品生药量均为0.16g/g),继续均质乳化5min。结果,配方1、6在涂抹过程中泛白较严重,配方2、4在稳定性考察中出现油水分离,配方3在制备完成后膏体分层,而配方5稳定性评分为10分,涂展性、外观性状评分均为8分及以上。

## 2.5 处方优化

2.5.1 AHP法 将离心稳定性、耐热稳定性、耐寒稳定性、涂展性、外观性状分为5个层次,采用yaahp 10.1软件构建判断优先矩阵,见表2。再对其进行归一化处理,计算出权重系数分别为0.26、0.26、0.26、0.15、0.08,最大特征根λ为5.06,一致性比率(CR)为0.01<0.1,即通过一致性检验,表明各评价指标权重系数有效。

表2 各评价指标成对比较的判断优先矩阵

评价指标	离心稳定性	耐热稳定性	耐寒稳定性	涂展性	外观性状
离心稳定性	1	1	1	2	3
耐热稳定性	1	1	1	2	3
耐寒稳定性	1	1	1	2	3
涂展性	1/2	1/2	1/2	1	3
外观性状	1/3	1/3	1/3	1/3	1

2.5.2 CRITIC法 采用SPSSAU软件中的归一法消除各评价指标量纲后,对其进行标准化处理,计算变异性、冲突性、信息量及权重,结果见表3。

表3 CRITIC法计算结果

评价指标	指标变异性	指标冲突性	信息量	权重
离心稳定性	0.35	1.46	0.50	0.23
耐热稳定性	0.36	1.81	0.65	0.29
耐寒稳定性	0.26	1.42	0.37	0.17
涂展性	0.27	1.12	0.30	0.13
外观性状	0.30	1.31	0.39	0.17

2.5.3 AHP-CRITIC法 AHP法是主观赋权法,依赖经验判断,可能会存在主观偏差;CRITIC法

是客观赋权法，利用数据本身的变异性和冲突性来确定权重，避免了人为因素，两者结合能互补各自不足，既考虑经验，又利用数据客观性，复合权重  $W_{\text{复合-}ij}$  计算公式为  $W_{\text{复合-}ij} = (W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij}) / (\sum W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij})^{[14]}$ ，其中  $W_{\text{AHP-}ij}$  为 AHP 法所得权重系数， $W_{\text{CRITIC-}ij}$  为 CRITIC 法所得权重系数。结果，离心稳定性、耐热稳定性、耐寒稳定性、涂展性、外观性状  $W_{\text{复合-}ij}$  分别为 0.28、0.36、0.21、0.10、0.06。

表 4 D-最优混料设计结果

试验号	Tefose®63 用量/g	十六醇用 量/g	卡波姆 940 用量/g	药液用量/g	离心稳定性 评分/分	耐热稳定性 评分/分	耐寒稳定性 评分/分	涂展性 评分/分	外观性状 评分/分	综合 评分/分
1	11.08	5.00	0.49	16.93	10	9	10	8	8	9.42
2	15.00	3.45	0.50	14.55	10	9	10	4	6	8.90
3	15.00	1.00	0.24	17.26	10	8	10	6	8	8.86
4	7.39	3.03	0.00	23.08	7	5	10	4	8	6.74
5	9.84	1.00	0.50	22.16	10	8	10	6	8	8.86
6	12.19	1.00	0	20.31	10	7	10	8	8	8.70
7	5.00	3.14	0.36	25.00	7	5	10	4	4	6.50
8	15.00	5.00	0.06	13.44	10	9	10	5	6	9.00
9	5.00	3.14	0.36	25.00	7	5	10	4	3	6.44
10	13.02	5.00	0.36	15.12	10	9	10	8	8	9.42
11	10.42	3.65	0.26	19.18	10	9	10	8	9	9.48
12	10.42	3.65	0.26	19.18	10	10	10	8	8	9.78
13	9.08	3.16	0	21.27	10	7	10	7	6	8.48
14	9.84	1.00	0.50	22.16	10	7	10	6	8	8.50
15	7.49	1.00	0.07	24.94	7	5	10	2	3	6.24
16	5.81	5.00	0	22.69	7	5	10	4	8	6.74
17	10.42	3.65	0.26	19.18	10	10	10	8	9	9.84
18	10.42	3.65	0.26	19.18	10	10	10	8	8	9.78
19	7.85	5.00	0.50	20.15	10	7	10	4	7	8.24
20	13.14	2.55	0	17.81	10	8	10	7	6	8.84

采用 Design-Expert 13 软件对加权处理后的综合评分 (Y) 进行拟合<sup>[16]</sup>，得多元二次回归方程为  $Y = -0.54A - 1.50B - 255.26C - 0.16D + 0.10AB + 7.70AC + 0.07AD + 7.43BC + 0.08BD + 7.90CD$ ，其中 A~D 分别为 Tefose®63、十六醇、卡波姆 940、药液用量。方差分析显示，模型  $P < 0.0001$ ，具有高度显著性；失拟项  $P = 0.696 > 0.05$ ，表明误差并不显著；变异系数 (CV) 为 3.27，表明模型可信度高；模型拟合系数  $R^2$  (0.9728)、 $R^2_{\text{adj}}$  (0.9484) 差值  $< 0.2$ ，表明模型预测性良好。

以综合评分 9~10 分为标准，确定最优处方为聚乙二醇-7 硬脂酸酯用量 10.0 g，油酰聚氧乙烯甘油酯用量 5.0 g，十六醇用量 4.0 g，液体石蜡用量 3.0 g，卡波姆 940 用量 0.3 g，甘油用量 2.0 g，三乙醇胺用量 0.06 g，丙二醇用量 3.0 g，水溶性氮酮用量 0.62 g，羟苯乙酯用量 0.1 g，药液用量

2.5.4 D-最优混料设计 预实验发现，Tefose®63、十六醇、卡波姆 940 用量对成型工艺影响较大，并且药液用量也很关键。由于中药提取物成分复杂，故需考察乳膏空白基质与其配伍的相容性<sup>[15]</sup>，本实验设定关键物料用量范围分别为 Tefose®63 5~15 g、十六醇 1~5 g、卡波姆 940 0~0.5 g、药液 12.5~25 g。采用 Design-Expert 13 软件进行设计，按“2.5.3”项下方法计算综合评分，结果见表 4。

20 g，水用量 51.92 g。按上述优化处方进行 3 批验证试验，测得综合评分分别为 9.64、9.64、9.58 分，平均值为 9.62 分，表明该模型可靠，可用于预测乳膏辅料最佳比例。

## 2.6 流变学考察

2.6.1 流动 取按“2.5”项下最优处方制备的乳膏适量，置于流变仪平板模具(转子型号 PP25)上，设定剪切速率 ( $\gamma$ ) 0.1~100  $\text{s}^{-1}$ ，温度 25  $^{\circ}\text{C}$ ，观察动力黏度 ( $\eta$ )、剪切应力 ( $\tau$ ) 随剪切速率的变化情况，结果见图 1。再采用 OriginPro 2024 软件进行 Ostwald-de Wale 幂律方程拟合，得方程为  $\tau = 63.017\gamma^{0.1464}$  ( $R^2 = 0.9318$ )， $n < 1$ ，表明乳膏为假塑性流体，黏度随剪切速率增加而降低，在不受外力作用时保持类固体形态，而在外力作用下流动而易于涂布<sup>[17]</sup>。

2.6.2 振幅 取乳膏适量，置于平板模具上，设

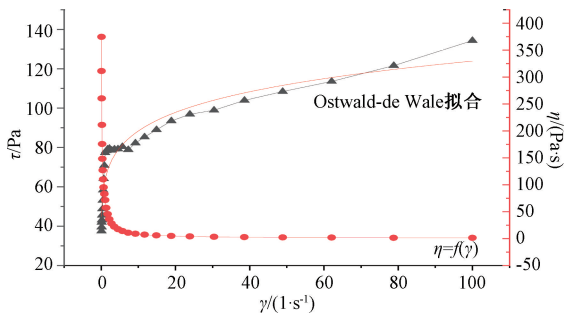


图1 三金冻疮乳膏流变曲线

定温度 25 °C，剪切应变 ( $\gamma$ ) 0.1% ~ 100%，频率 ( $f$ ) 1 Hz，测定储能模量 ( $G'$ )、耗损模量 ( $G''$ )、复数黏度 ( $|\eta^*|$ )，结果见图 2。由此可知，应变范围在 0.1% ~ 1% 范围内， $G'$ 、 $G''$  均不随剪切应力变化而显著改变，提示此区域为线性黏弹区； $G' > G''$ ，表明小振幅以弹性特征为主； $|\eta^*|$  变化较小，表明乳膏性质稳定，便于贮存和运输；剪切应变增加至 1.5% 时  $G' < G''$ ，可流动性良好，表明在乳膏罐装、涂抹时较方便。

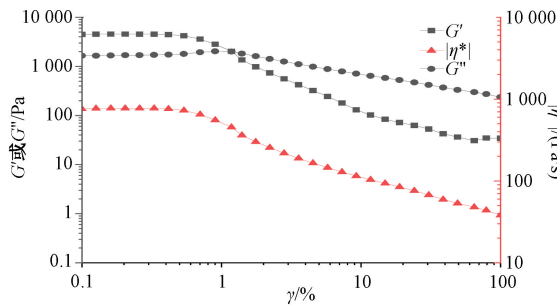


图2  $G'$ 、 $G''$ 、 $|\eta^*|$  随  $\gamma$  的变化

2.6.3 频率 取乳膏适量，置于平板模具上，设定温度 25 °C， $\gamma$  0.5%， $f$  0.1 ~ 100 Hz，测定  $G'$ 、 $G''$ 、 $|\eta^*|$ ，结果见图 3。由此可知，随着振荡频率增加  $G'$ 、 $G''$  升高，并且前者更大，表明乳膏稳定性良好，有利于贮藏和运输，而  $|\eta^*|$  降低，符合乳膏剪切变稀的特性。

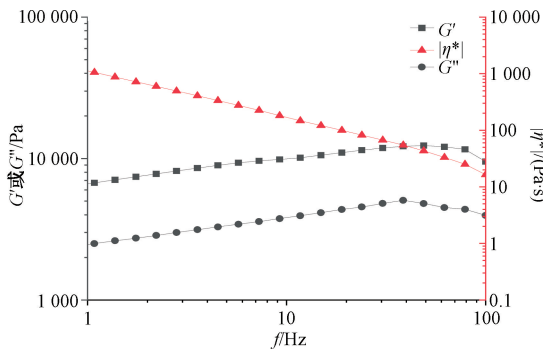


图3  $G'$ 、 $G''$ 、 $|\eta^*|$  随  $f$  的变化

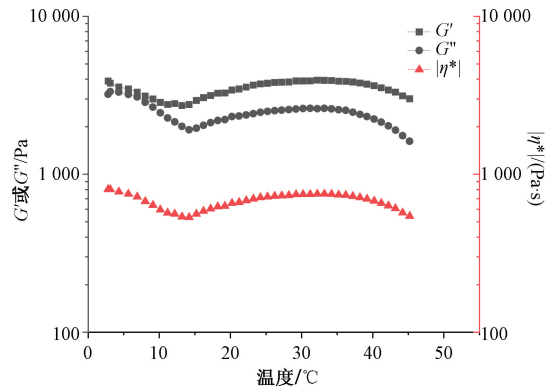


图4  $G'$ 、 $G''$ 、 $|\eta^*|$  随温度的变化

2.6.4 温度 取乳膏适量，置于平板模具上，设定  $\gamma$  0.5%， $f$  1 Hz，以 2 °C/min 速率在 0 ~ 45 °C 范围内进行扫描，测定  $G'$ 、 $G''$ 、 $|\eta^*|$ ，结果见图 4。由此可知，温度为 15 ~ 40 °C 时 3 个变量较稳定，低于 15 °C 时三者出现波动，高于 40 °C 时三者不同程度地降低，表明乳膏内部结构或性质会随温度变化而发生改变，建议在温度 15 ~ 40 °C 下储存和开展流变学考察。

2.6.5 触变性 取乳膏适量，置于平板模具上，设定温度 25 °C，第一阶段  $\gamma$  0.25 s<sup>-1</sup>，连续剪切 50 s；第二阶段  $\gamma$  100 s<sup>-1</sup>，连续剪切 90 s；第三阶段  $\gamma$  回到 0.25 s<sup>-1</sup>，连续剪切 90 s，测定剪切变稀后  $\eta$  恢复情况，结果见图 5。由此可知，第一阶段随着时间延长  $\eta$  缓慢降低，第二阶段  $\eta$  明显降低，第三阶段  $\eta$  又明显升高并与第一阶段相近，表明乳膏较稳定，其结构可迅速恢复。

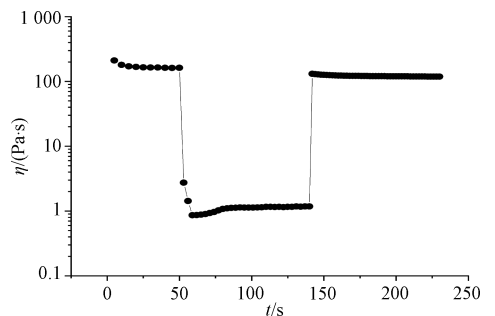


图5 三金冻疮乳膏触变性试验结果

2.7 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 含量测定 采用 HPLC 法。

2.7.1 色谱条件 Agilent 5 TC-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相乙腈 (A) -水 (B)，梯度洗脱 (0 ~ 5 min, 23% A；5 ~ 40 min, 23% ~ 40% A)；体积流量 1.0 mL/min；柱温 (30±0.5) °C；检测波长 203 nm；进样量 10 μL。

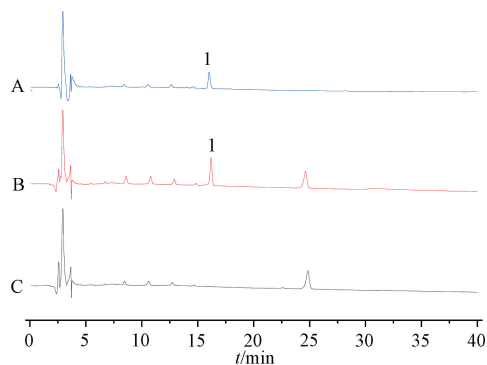
2.7.2 对照品溶液制备 精密称取人参皂苷 R<sub>g1</sub> 对照品适量，甲醇溶解，制成质量浓度为 0.407

mg/mL 的溶液，即得。

2.7.3 供试品溶液制备 将乳膏均匀涂布于小鼠皮肤上进行透皮实验，在接受室中取 7 mL 接收液，90 °C 水浴蒸干，残渣用甲醇溶解定容至 1 mL，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得。

2.7.4 阴性样品溶液制备 将缺三七的乳膏均匀涂布在小鼠皮肤上进行透皮实验，在接受室中取 7 mL 接收液，90 °C 水浴蒸干，残渣用甲醇溶解定容至 1 mL，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得。

2.7.5 专属性 精密吸取对照品、供试品、阴性样品溶液适量，在“2.7.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 6。由此可知，阴性无干扰，表明该方法专属性良好。



1. 人参皂苷 R<sub>g1</sub>

注：A~C 分别为对照品、供试品、阴性样品。

图 6 人参皂苷 R<sub>g1</sub> HPLC 色谱图

2.7.6 线性关系考察 精密吸取“2.7.2”项下对照品溶液适量，梯度稀释成系列质量浓度，在“2.7.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积 (Y) 对其质量浓度 (X) 进行回归，得方程为  $Y=3\ 600.1X+7.726\ 8$  ( $R^2=0.999\ 9$ )，在 3.02~407.00 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.7.7 精密度试验 按“2.7.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.7.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得人参皂苷 R<sub>g1</sub> 峰面积 RSD 为 1.32%，表明仪器精密度良好。

2.7.8 稳定性试验 按“2.7.3”项下方法制备供试品溶液，于 0、2、4、6、12、24 h 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定，测得人参皂苷 R<sub>g1</sub> 峰面积 RSD 为 1.54%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.7.9 重复性试验 按“2.7.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.7.1”项色谱条件下进样测定，测得人参皂苷 R<sub>g1</sub> 峰面积 RSD 为 2.57%，表明该方法重复性良好。

2.7.10 加样回收率试验 按“2.7.3”项下方法平

行制备 6 份供试品溶液，加入适量对照品，在“2.7.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，人参皂苷 R<sub>g1</sub> 平均加样回收率为 105.66%，RSD 为 2.50%。

## 2.8 体外透皮研究

2.8.1 离体皮肤制备 参照文献 [18-19] 报道，小鼠脱颈处死，脱毛膏脱去腹部毛发，剪取皮肤，剥离脂肪及皮下组织，生理盐水反复冲洗，滤纸吸干，即得，冷冻保存，在 1 周内进行实验。

2.8.2 指标成分选择 三金冻疮乳膏中君药为三七，2025 年版《中国药典》报道其主要成分为人参皂苷 R<sub>g1</sub>、人参皂苷 R<sub>b1</sub>、三七皂苷 R<sub>1</sub>。其中，人参皂苷 R<sub>g1</sub> 具有较好的抗炎<sup>[20]</sup>、改善血液微循环<sup>[21]</sup>、镇痛<sup>[22]</sup> 效果，可缓解冻疮症状，并且其含量较高<sup>[23]</sup>，分子量较小，容易通过皮肤屏障，同时前期研究结果表明该化合物透皮效果良好<sup>[24]</sup>，故本实验选择其作为指标成分。

2.8.3 操作过程 采用改良的直立式 Franz 扩散池，由供给室和接收室组成，接收室体积为 7.0 mL，有效扩散面积为 2.54 cm<sup>2</sup>。将小鼠离体皮肤从冰箱中取出，室温解冻，固定于接收室、供给室之间，角质面向供给室，将乳膏均匀涂布于皮肤表面，在接收室中加入预实验筛选的生理盐水作为接收液，排净气泡，使接收液与皮肤紧密接触，设定水浴温度 (32±0.5) °C，磁力搅拌速度 300 r/min<sup>[19]</sup>，于 6、12、18、24 h 各取样 7 mL，同时接收室中补加等温等量接收液，90 °C 水浴蒸干，残渣加甲醇溶解定容至 1 mL，0.22 μm 微孔滤膜过滤，测定人参皂苷 R<sub>g1</sub> 含量，计算单位面积累积经皮渗透量 Q，公式为  $Q = (7 \times C_n + 7 \times \sum_{r=1}^{n-1} C_r) / A$ ，其中 C<sub>n</sub> 为第 n 个取样点人参皂苷 R<sub>g1</sub> 质量浓度，C<sub>r</sub> 为第 r (r≤n-1) 个取样点人参皂苷 R<sub>g1</sub> 质量浓度，A 为有效扩散面积。

2.8.4 结果分析 累积渗透曲线见图 7，再将相关数据分别采用零级方程、一级方程、Higuchi 方程进行拟合，结果见表 5，可知一级方程拟合度最高。

表 5 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 体外透皮拟合结果 (n=3)

模型	拟合方程	R <sup>2</sup>
零级方程	$Q = 10.963 + 7.001t$	0.973 3
一级方程	$Q = 257.921(1 - e^{-0.044\ 12t})$	0.998 7
Higuchi 方程	$Q = 34.649t^{1/2} - 9.353$	0.971 3

## 3 讨论

本实验首先对乳膏空白基质进行筛选，得到 6 组稳定性、涂展性、外观性状良好空白基质，将其

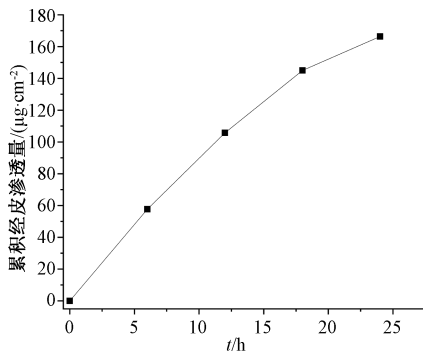


图7 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 累积渗透曲线

与药液混合, 选取评分最高者。再采用 AHP-CRITIC 法结合 D-最优混料设计优化处方, 其中 AHP 是主观赋权法, 依赖经验判断, 可能会存在主观偏差; CRITIC 是客观赋权法, 利用数据本身的变异性和冲突性来确定权重, 两者结合能互补各自不足, 既考虑主观经验, 又利用数据客观性, 而 D-最优混料设计通过数学优化和统计学验证, 在减少实验成本的同时提升数据价值, 将三者结合后筛选评分最高的乳膏。然后, 进行流变学特性考察, 发现该制剂稳定性、涂展性良好, 便于生产、储存、运输。体外透皮研究结果显示, 君药三七主要成分人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 透皮吸收满足一级动力学方程, 可为三金冻疮乳膏后续药理研究提供参考。

剂型改变可能会对药物疗效产生影响, 而本实验保持三金冻疮酊原有提取工艺不变, 并采用减压浓缩, 可最大限度减少该制剂所含成分的损失。另外, 虽然浓缩后药液成分溶解度会不可避免地发生变化, 但本实验发现三金冻疮乳膏浓缩液并无明显沉淀, 为其他中药乳膏制备提供了良好的基础。今后将开展药理实验, 对三金冻疮酊、三金冻疮乳膏疗效进行比较。

#### 参考文献:

[1] 中华中医药学会外科分会. 冻伤中医诊疗指南(2022年版)[J]. 中医药通报, 2022, 21(2): 1-5.  
[2] 张莉, 蔺兴遥, 尚芸, 等. 冻伤的病理机制及治疗研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(3): 347-354.  
[3] Nyssen A, Benhadou F, Magnée M, et al. Chilblains[J]. VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten, 2020, 49(2): 133-140.  
[4] Souwer I H, Bor J H, Smits P, et al. Nifedipine vs placebo for treatment of chronic chilblains: A randomized controlled trial[J]. Ann Fam Med, 2016, 14(5): 453-459.  
[5] 何英. 中医药治疗冻疮进展[J]. 辽宁中医药大学学报,

2008, 10(6): 86-87.  
[6] 鲍燕. 宋以前中医皮肤病史研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.  
[7] 余海成, 苗德胜, 杨新军, 等. 中医药治疗冻伤的研究[J]. 新疆中医药, 2024, 42(3): 101-103.  
[8] 王世军, 庞嘉言. 中医药治疗冻疮进展[J]. 河南中医, 2006, 26(3): 85-86.  
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025年四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 11.  
[10] 陈欣悦, 贺文娟, 邹会林, 等. 杏香兔耳风乳膏处方的优化及质量评价[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1610-1615.  
[11] 范峥, 刘玉娟, 吴清, 等. 芩柏乳膏制备工艺研究[J]. 北京中医药, 2023, 42(6): 643-647.  
[12] 杨明, 王艳宏, 刘中秋, 等. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 221.  
[13] 唐林, 庞爱娟, 王璐, 等. 止痒润肤乳成型工艺的优化[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3614-3618.  
[14] 闫卓, 王五兵, 李雁娜, 等. 苍茜湿疹乳膏提取工艺优化及其 HPLC 指纹图谱建立[J]. 中成药, 2026, 48(2): 573-580.  
[15] 孙华燕, 谢紫烨, 王欢欢, 等. 复方连翘膏改良制剂与中药提取液配伍相容性研究[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2742-2745.  
[16] 张泽宇, 陶振, 王佳, 等. D-最优混料设计法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优化五味益心颗粒成型工艺[J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 698-707.  
[17] 黄乐乐, 马晋隆, 王嘉明, 等. 流变学评价在皮肤局部外用半固体制剂处方开发中的应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(5): 611-620.  
[18] 付丽娜, 赵宁, 李伟泽, 等. 苦参碱固体脂质纳米粒的制备及其体外透皮研究[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5552-5559.  
[19] 毛可阳, 崇小萌, 罗华菲, 等. 皮肤递药制剂的体外透皮试验方法学研究及应用进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(1): 42-54.  
[20] 王明成, 刘端勇, 周文. 近5年人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的药理作用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2025, 23(8): 187-189.  
[21] 邱雪, 洪铁, 孟勤, 等. 人参皂苷单体 Rb<sub>1</sub>、Re 及 Rg<sub>1</sub> 对肾上腺素所致小鼠耳廓微循环障碍的改善作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(2): 314-317.  
[22] 郭强, 王坤, 党彩艳, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对大鼠神经病理性疼痛的缓解作用和机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(10): 1418-1425.  
[23] 李秋叶, 伏孟瑜, 刘代涛, 等. 指纹图谱、含量测定及化学模式识别评价三七不同部位的质量[J]. 中国药业, 2025, 34(10): 49-55.  
[24] 白志华, 方晓玲. 三七总皂苷中人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 体外透皮吸收的实验研究[J]. 中成药, 2006, 28(5): 639-641.