·论著·一次研究·

Box–Behnken响应面法优化筋骨止痛凝胶贴基质处方

龙泽纯[1]，刘　阳[2]，史琼枝[3]，刘　辉[1, 3]，熊承杰[4]，胡　华[3]

1. 湖北医药学院药学院（湖北十堰 442000）
2. 武汉科技大学医学院（武汉 430065）
3. 中部战区总医院医疗保障中心（武汉 430070）
4. 中部战区总医院骨科（武汉 430070）

【摘要】目的 优化筋骨止痛凝胶贴基质处方工艺并进行验证。**方法** 以甘油、聚丙烯酸钠 NP–700、枸橼酸、甘氨酸铝用量为影响因素，综合感官评分、初黏力的总分为评价指标，采用 Box–Behnken 响应面法优化凝胶贴基质处方。**结果** 最佳基质处方为甘油用量 17.30 g，聚丙烯酸钠 NP–700 用量 2.40 g，甘氨酸铝用量 0.1 g，枸橼酸用量 0.1 g，总分为 87.502 分。**结论** 该凝胶贴基质处方稳定可靠，所制得的筋骨止痛凝胶贴质量良好。

【关键词】筋骨止痛凝胶；凝胶贴剂；处方优化；Box–Behnken 响应面法
【中图分类号】 R283.6　　**【文献标识码】**A

Optimization of the matrix formulation of Shangjin Zhitong gel patch by Box-Behnken response surface methodology

LONG Zechun[1], LIU Yang[2], SHI Qiongzhi[3], LIU Hui[1,3], XIONG Chengjie[4], HU Hua[3]

1. School of Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China
2. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China
3. Medical Support Center, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430070, China
4. Department of Orthopedic Surgery, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430070, China
Corresponding authors: LIU Hui, Email: pharmacyman@163.com; XIONG Chengjie, Email: rocket1110@126.com

【Abstract】Objective To optimize and validate the formualtion and preparation process of Shangjin Zhitong gel patch. Methods The dosage of glycerol, sodium polyacrylate NP700, citric acid, and aluminum glycinate were used as influencing factors, and the sensory score and the total score of initial adhesion were used as evaluation indicators. The Box-Behnken response surface methodology was used to optimize the matrix formula of the gel patch. Results The optimal matrix formula was 17.30 g of glycerol, 2.40 g of sodium polyacrylate NP700, 0.1 g of aluminum glycinate, and 0.1 g of citric acid, with a total score of 87.502 points. Conclusion The matrix formula of the gel patch is stable and reliable, and the obtained gel patch is of good quality.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412047
基金项目：2023 年度中华中医药学会骨病防治交叉研究项目（2023–GBJC–05）
通信作者：刘辉，主任药师，博士研究生导师，Email：pharmacyman@163.com
熊承杰，主任医师，硕士研究生导师，Email：rocket1110@126.com

【Keywords】Shangjin Zhitong gel; Gel patch; Formulation optimization; Box-Behnken response surface methodology

膝关节骨关节炎是一种以关节软骨退变为特征的退行性疾病，其病理为关节软骨退变和软骨下骨进行性破坏，主要症状为疼痛、压痛、关节僵硬、局部肿胀、关节活动受限以及伴随的关节或四肢畸形等[1]。骨关节炎患者以40岁以上人群为主，随着人口老龄化的加剧，该病在我国呈逐年增高的趋势[2-3]。

有文献报道，以清宫廷秘方“骨伤膝药”为基础，通过添加醋延胡索、川芎、威灵仙、伸筋草、东北透骨草、路路通、海桐皮、防风、花椒、薄荷脑、冰片、牛膝12种中药制成的伤筋止痛外用凝胶，对骨关节炎有较好的治疗效果[4-5]。但外用凝胶制剂使用时剂量不易准确控制，涂抹在体表后因表面无覆盖物而易受外界环境影响，这些不足制约着外用凝胶剂的临床使用。为此，本研究拟将凝胶制剂改为凝胶贴剂，以提高该药使用时的剂量准确性和使用方便性。本文采用方中的主要成分延胡索乙素为主要考察指标，以聚丙烯酸钠NP-700为凝胶基质材料，通过Box-Behnken响应面法对基质处方进行优化，制备出具有良好透皮吸收性能的新型透皮制剂，可望为该品种的新剂型开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

LC20型高效液相色谱仪（日本岛津仪器有限公司）；HX1002Z型电子天平（慈溪市天东衡器厂）；AX324ZH型电子分析天平[奥豪斯仪器（常州）有限公司]；KQ-500DE型数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；WGL-125B型干燥箱（天津泰斯特仪器有限公司）；85-2型恒温磁力搅拌器（上海司乐仪器有限公司）；SY-2-4型电热式恒温水浴锅（天津欧诺仪器仪表有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

醋延胡索（批号：B24082301-06）、川穹（批号：B25012201-01）、威灵仙（批号：B24110101-01）、伸筋草（批号：B25010703-01）、东北透骨草（批号：B24070301-01）、路路通（批号：B25021301-03）、牛膝（批号：B25011301-01）、防风（批号：B25010701-01）均购自河北楚风中药饮片有限公司；花椒（安国市仁德兴药材有限公司，批号：2209001）；海桐皮（安徽桐花堂中药饮片科技有限公司和安徽康和中药科技有限公司，批号：20240501）；以上药材均为中药饮片，经中部战区总医院蒋超中药师鉴定为正品，延胡索为罂粟科植物延胡索的干燥块茎，川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎，花椒为芸香科植物花椒的干燥成熟果皮，防风为伞形科植物防风的干燥根，牛膝为苋科植物牛膝的干燥根，威灵仙为毛茛科植物威灵仙的干燥根和根茎，路路通为金缕梅科植物枫香树的干燥成熟果序，伸筋草为石松科植物石松的干燥全草，东北透骨草为豆科野豌豆属植物山野豌豆的干燥地上全草，海桐皮为豆科乔木刺桐的树皮；延胡索乙素对照品（大连美仑生物技术有限公司，批号：M0105AS，纯度≥98%）；无水乙醇（批号：20191114）和甘油（批号：20230330）购自国药集团化学试剂有限公司；聚丙烯酸钠NP-700（广东市升彤贸易有限公司，批号：9Z1470A）；甘氨酸铝（江西阿尔法高科药业有限公司，批号：20230901）；枸橼酸（台山市新宁制药有限公司，批号：20160506）；无纱布膏药贴布；其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 延胡索乙素的含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱：Agilent lnnoval C_{18}柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相A：磷酸盐缓冲液（取磷酸氢二钠1.0 g，磷酸二氢钠4.0 g，加水使溶解成1 000 mL），流动相B：乙腈，梯度洗脱（0~10 min，30% B；10~30 min，30%~35% B；30~35 min，35%~40% B；35~40 min，40%~90% B）；检测波长：280 nm；柱温：30℃；流速：1.0 mL/min，进样量：20 μL[6]。

2.1.2 溶液的制备

①对照品溶液：精密称取减压干燥24 h的延胡索乙素对照品10.00 mg于20 mL量瓶中，加甲醇溶解并稀释至刻度，制成每1 mL含延胡索乙

素 500.00 μg 的对照品溶液。

②供试品溶液：取制得的凝胶 2.0 g，精密称定，置于烧杯中，加少量甲醇溶解，然后转移至 5 mL 量瓶中，稀释至刻度，超声（功率：500 W，频率：40 kHz）溶解 20 min，过 0.45 μm 微孔滤膜即得。

③阴性样品溶液：取制得不含提取物浸膏的空白凝胶 2 g，精密称定，置于烧杯中，加少量甲醇溶解，然后转移至 5 mL 量瓶中，稀释至刻度，超声（功率：500 W，频率：40 kHz）溶解 20 min，过 0.45 μm 微孔滤膜即得。

2.1.3 *方法学考察*

①系统适用性试验：分别吸取上述 3 种溶液按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。图 1 结果显示，在对照品溶液和供试品溶液中均可见延胡索乙素峰，主药峰与周围峰分离良好，阴性样品在延胡索乙素处无干扰。

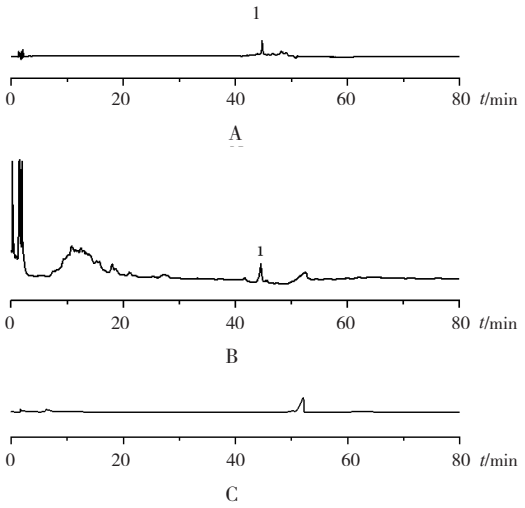

图1 HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatogram

注：A. 对照品溶液；B. 供试品溶液；C. 阴性样品溶液；1. 延胡索乙素。

②线性关系考察：分别精密量取上述对照品溶液分次稀释成 0.50、2.50、5.00、7.50、10.00 μg/mL 的系列标准溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。以延胡索乙素浓度为横坐标（*X*，μg/mL）、峰面积为纵坐标（*Y*）绘制标准曲线，计算得延胡索乙素的线性回归方程为：*Y*=10 667.9*X*–22 651.0，*r*=0.999 8，结果表明延胡索乙素在 0.50~10.00 μg/mL 浓度范围内线性关系良好。

③精密度试验：精密吸取对照品溶液（浓度：5.00 μg/mL）20 μL，按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次，计算得延胡索乙素峰面积的 *RSD* 为 1.78%（*n*=6），结果表明仪器精密度良好。

④重复性试验：精密称取 6 份所制备的同一批凝胶贴剂样品 2.0 g，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，并按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。计算得延胡索乙素的平均含量为 0.036 mg/g，*RSD* 为 2.0%（*n*=6），表明该方法的重复性良好。

⑤稳定性试验：精密吸取供试品溶液适量，于 0、1、2、4、8 h 按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。计算得延胡索乙素峰面积的 *RSD* 为 1.25%（*n*=5），结果表明供试品溶液在 8 h 内稳定性良好。

⑥加样回收率试验：精密称取 6 份已知含量的样品 2.0 g，分别加入对照品溶液各 1.0 mL（浓度：50.00 μg/mL），按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，并按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。计算得延胡索乙素的平均回收率为 97.32%，*RSD* 为 2.0%（*n*=6），结果表明该方法的准确度良好。

2.2 浸膏的提取

取醋延胡索、川芎、威灵仙、伸筋草、东北透骨草、路路通、海桐皮、防风、花椒和牛膝 10 味中药饮片，粉碎（18 目筛通过率≥95%）；按照 5 倍处方量准确称量药材粉末，置于圆底烧瓶中，加入药材 8 倍量（*v*/*w*）65% 乙醇溶液，在水浴温度 75℃条件下加热回流提取 2 h；提取过程中适时搅拌，确保药材与溶剂的充分接触；提取结束后，使用双层滤纸趁热过滤，收集滤液，并将滤液转移至水浴锅中，设置水浴温度为 60℃，加热 12 h，每 30 min 搅拌 1 次，收集所得的浸膏，即得浸膏提取物。

2.3 基质处方优化

2.3.1 *凝胶贴制备*

参照文献[7-8]描述的制备工艺进行凝胶剂的制备。取 2.5 g 聚丙烯酸钠 NP-700、17.5 g 甘油，置于同一烧杯中，室温溶胀 2 h，作为 A 相；取提取物浸膏 3 g，加入 A 相中混匀溶解，作为 B 相；取 0.1 g 枸橼酸加水溶解，再加入 0.1 g 甘氨酸铝，混合均匀，作为 C 相；将 C 相倒入 B 相中，在磁力搅拌器上 300 r/min 搅拌 3 min，随后迅速均匀涂于无纺布上，厚度约 1.5 mm，室温固化 24 h，盖上背衬层，即得。

2.3.2 评价指标

以综合感官得分（均匀性和残留性）及初黏力的总分为评价指标，其中由于均匀性以及残留性评价缺乏客观性，易受多种因素影响，故将其权重定为各 20%，初黏力较为客观，将其权重定为 60%。均匀性：优（15~20 分）：基质样品透明度好，能达到完全无颗粒且气泡极少；中（10~14 分）：基质样品透明度稍低，但颗粒和气泡的数量较多；差（0~9 分）：而基质样品透明度差、质地厚重、表面粗糙的凝胶，含有较多的颗粒及气泡[9]。

残留性：使用干燥的双手接触凝胶，以评估其是否容易脱落或黏附。优（15~20 分）：当凝胶被触摸时，未留下任何残留物，且触感不会让人感到黏腻或不适；中（10~14 分）：在触摸凝胶后，手上仍然残留有少量凝胶物质；差（0~9 分）：干手抬起凝胶，发现有些黏连现象[10]。

黏附力：采用《中国药典（2020 年版）》四部通则 0952 项黏附力测定法（第一法，即滚球斜坡停止法）[11] 测定初黏力。将凝胶贴在温度 18~25 ℃、相对湿度 40%~70% 下静置 2 h 后固定于倾斜板上，上端位于倾斜板水平线的下线位置，黏性面向上，沿斜面方向的贴剂长度不超过 5 cm，需完整贴合；钢球放在水平线的上线位置，沿斜面自由滚下，重复 3 次，要求钢球全部黏附，记录可黏住的最大钢球号。优（40~60 分）：13~15 号球；中（20~39 分）：9~12 号球；差（0~19 分）：7~9 号球；7 号球以下，0 分。

2.3.3 Box–Behnken响应面优化

预试验中发现，甘油的用量控制在 15~20 g、聚丙烯酸钠 NP–700 用量在 1~4 g、甘羟铝为 0~0.2 g、枸橼酸为 0~0.2 g 时，凝胶基质展现出较好的涂布性和黏性。本试验以甘油、聚丙烯酸钠 NP–700、甘羟铝及枸橼酸用量为主要影响因素，通过采用 Box–Bensken 试验设计，寻求性能优良的基质处方。试验因素水平见表 1，结果见表 2 和表 3。

表1 Box–Behnken响应面法因素水平

Table 1. Factor levels of Box–Behnken response surface methodology

水平	因素			
	A–甘油用量（g）	B–聚丙烯酸钠用量（g）	C–甘羟铝用量（g）	D–枸橼酸用量（g）
–1	15.00	1.00	0.00	0.00
0	17.50	2.50	0.10	0.10
1	20.00	4.00	0.20	0.20

表2 Box–Behnken响应面法设计与结果

Table 2. Design and results of Box–Behnken response surface methodology

试验号	A–甘油用量（g）	B–聚丙烯酸钠用量（g）	C–甘羟铝用量（g）	D–枸橼酸用量（g）	综合评分（分）
1	–1	0	–1	0	72
2	0	–1	1	0	71
3	1	0	0	1	70
4	0	1	0	1	67
5	0	0	1	–1	69
6	1	0	0	–1	70
7	0	0	–1	–1	71
8	0	1	0	–1	69
9	–1	1	0	0	75
10	0	0	1	1	70
11	1	0	–1	0	69
12	–1	0	1	0	72
13	1	–1	0	0	76
14	1	1	0	0	71
15	0	0	0	0	85
16	–1	0	0	1	72
17	0	–1	–1	0	71
18	0	1	1	0	67
19	0	–1	0	1	71
20	1	0	1	0	69
21	0	0	0	0	87
22	0	1	–1	0	69

续表2

试验号	A–甘油用量（g）	B–聚丙烯酸钠用量（g）	C–甘羟铝用量（g）	D–枸橼酸用量（g）	综合评分（分）
23	–1	0	0	–1	72
24	0	0	–1	1	70
25	0	0	0	0	89
26	–1	–1	0	0	78
27	0	–1	0	–1	71
28	0	0	0	0	88
29	0	0	0	0	88

表3 Box–Behnken响应面法的方差分析结果

Table 3. Variance analysis results of Box–Behnken response surface methodology

来源	离均差评分和	自由度	均方	*F*	*P*
模型	1 241.11	14	88.65	29.41	<0.000 1
A–甘油	21.33	1	21.33	7.08	0.018 6
B–聚丙烯酸钠	33.33	1	33.33	11.06	0.005 0
C–甘羟铝	1.33	1	1.33	0.44	0.516 8
D–枸橼酸	0.33	1	0.33	0.11	0.744 4
AB	0.99	1	0.99	0.33	0.570 0
AC	0.00	1	0.00	0.00	1.000 0
AD	0.00	1	0.00	0.00	0.990 0
BC	1.00	1	1.00	0.33	0.570 0
BD	1.00	1	1.00	0.33	0.570 0
CD	1.00	1	1.00	0.33	0.570 0
残差	42.20	14	3.01		
失拟项	33.00	10	3.30	1.43	0.388 8
误差项	9.20	4	2.30		
总离差	1 283.31	28			

采用 Design–Expert 8.06 软件对表 2 数据进行分析，发现响应值与自变量间关系符合二次多项关系，得回归方程为 Y=87.4–1.33A–1.67B–0.33C–0.17D–0.5AB–0.5BC–0.5BD+0.5CD–6.37A^2–7.62B^2–9.62C^2–9.37D^2（R^2=0.934 2）。

表 3 为Box–Behnken响应面法的方差分析结果。模型的 F 值为 29.41，P<0.01，表明模型具有高度显著性；失拟项的 F 值为 1.43，P=0.388 8，表明未知因素对试验结果影响较小，拟合度良好；一次项 A–甘油用量和 B–聚丙烯酸钠 NP–700 用量均对试验有显著影响（P<0.05），C–甘羟酸铝用量和D–枸橼酸用量均对试验无显著影响（P>0.05），影响程度依次为 B>A>C>D；各交互项对试验均无显著影响（P>0.05）；二次项 A^2、B^2、C^2、D^2 均对试验有显著影响（P<0.05）。根据回归模型绘制相应的响应曲面图和等高图，见图 2~ 图 7。

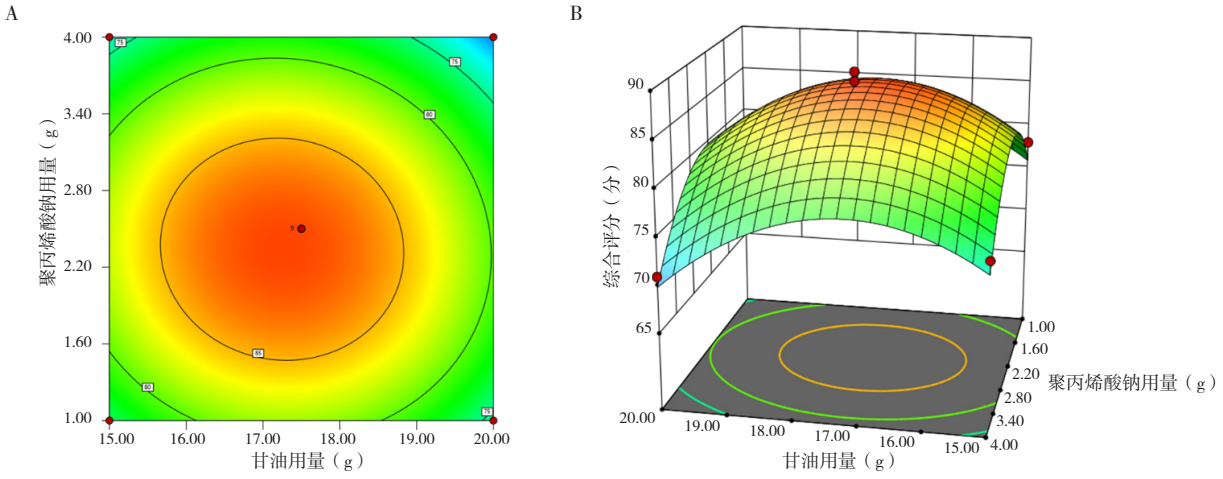

图2 甘油用量与聚丙烯酸钠用量的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 2. The interaction between the amount of glycerol and sodium polyacrylate (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

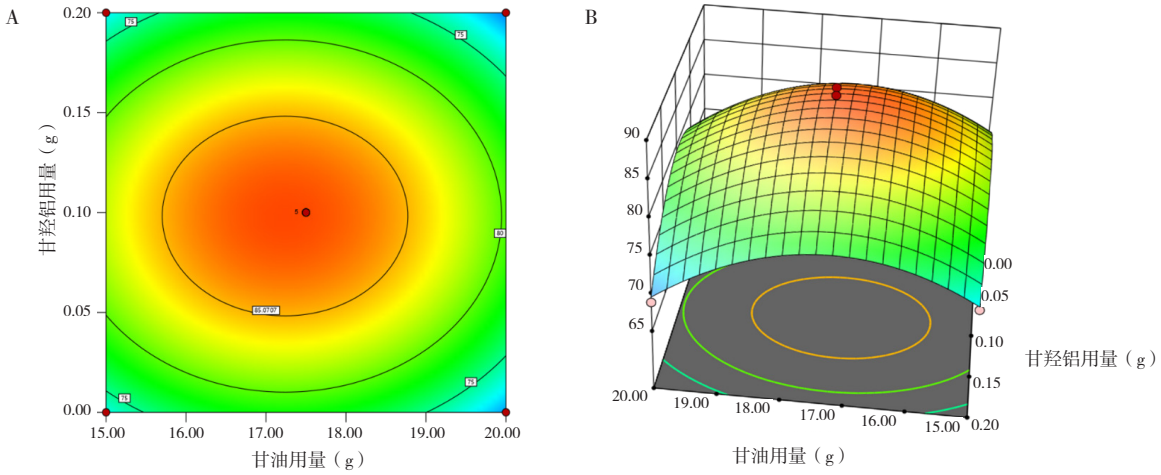

图3 甘油用量与甘羟铝用量的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 3. The interaction between glycerol dosage and aluminum glycolate dosage (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

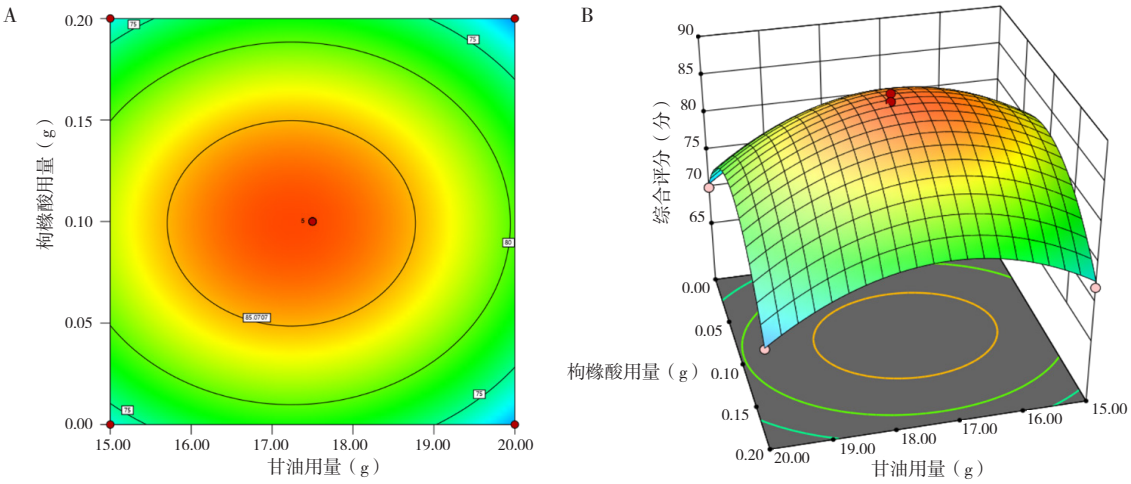

图4 甘油用量与枸橼酸用量的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 4. The interaction between glycerol dosage and citric acid dosage (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

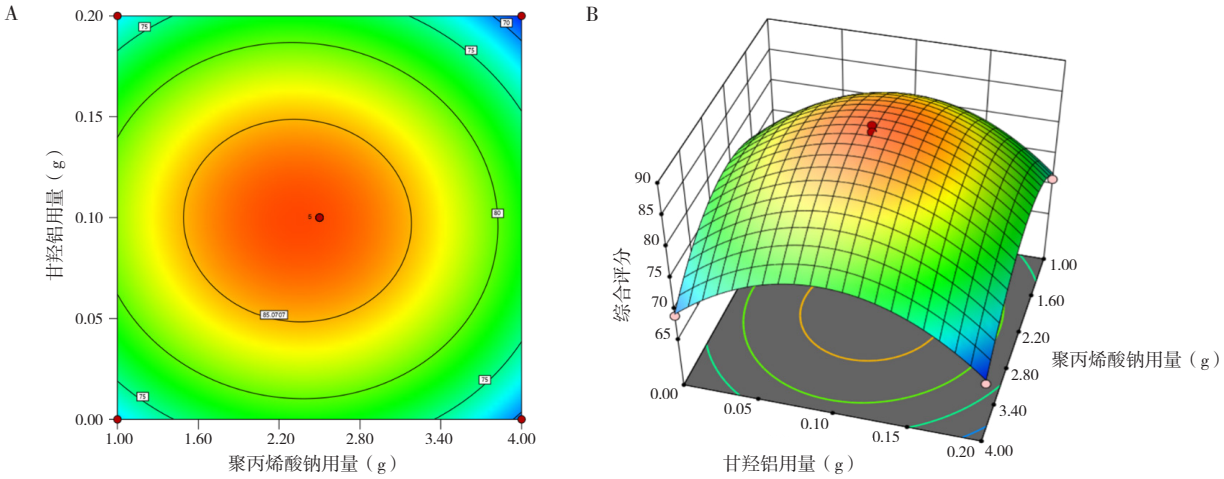

图5 聚丙烯酸钠用量与甘羟酸铝的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 5. The interaction between sodium polyacrylate dosage and aluminum glyoxylate (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

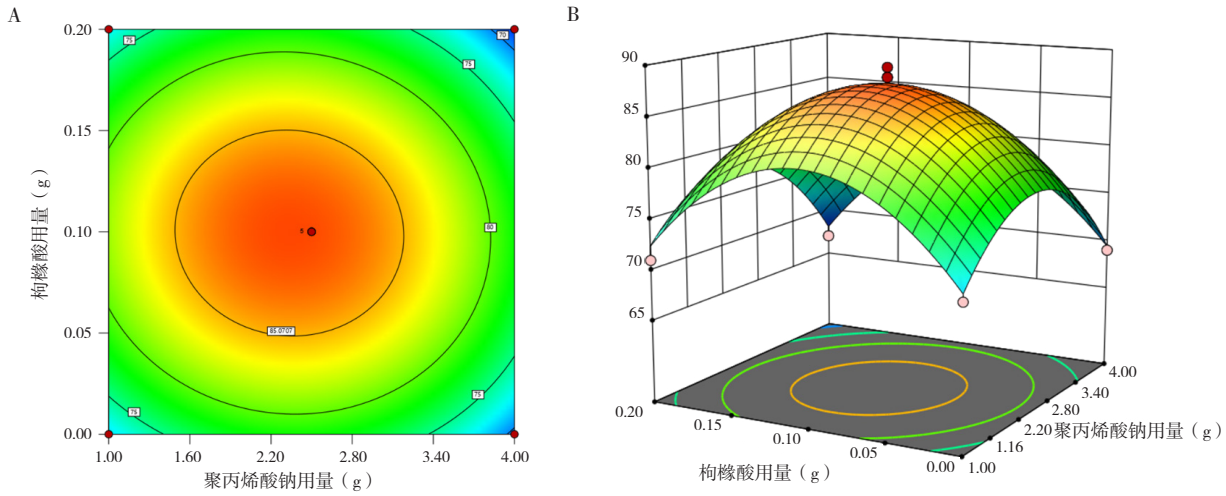

图6 聚丙烯酸钠用量与枸橼酸用量的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 6. The interaction between the dosage of sodium polyacrylate and citric acid (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

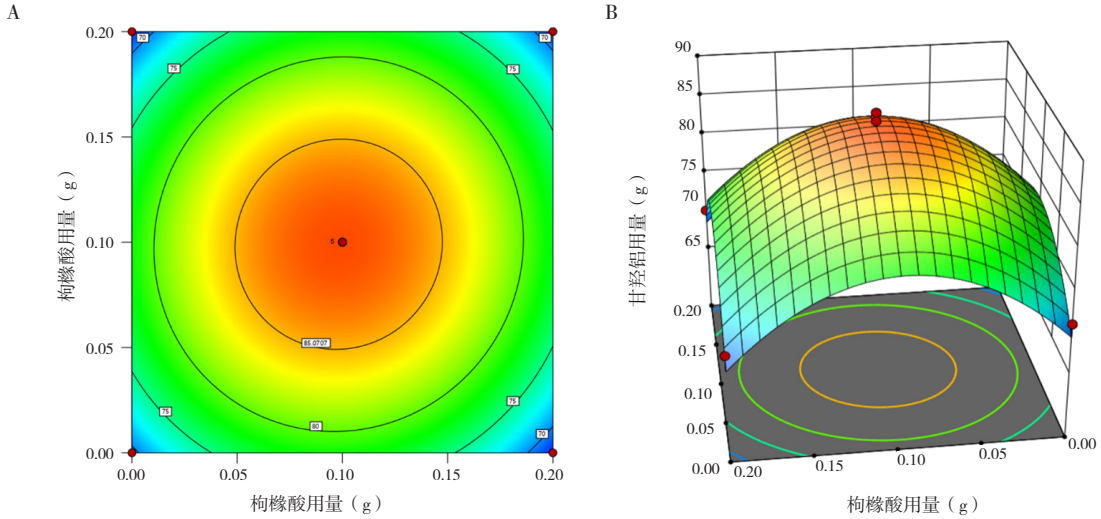

图7 甘羟酸铝用量和枸橼酸用量的交互作用（A）及与综合评分的关系（B）

Figure 7. The interaction between aluminum glycyrrhizate dosage and citrate dosage (A) and its relationship with the comprehensive score (B)

由图 2B 可知，当固定甘油用量，以聚丙烯酸钠 NP–700 用量为自变量、综合评分为应变量时，综合评分呈先上升后下降的变化。当固定聚丙烯酸钠 NP–700 用量时，综合评分仍呈先上升后下降的变化趋势，从两者的等高线图上可以看出（图2A），等高线呈近似圆形，说明两因素对综合评分影响大小相当。从综合评分的拟合方程中这两因素前的系数大小也可以看出来，两者较为接近，类似的结果也可在图 5~ 图 7 中观察到。从图 3 和图 4 发现，甘油对综合评分的影响要大于甘羟酸铝和枸橼酸。这两个因素的交互试验中显然甘油用量对综合评分的影响大于甘羟酸铝 C。由表 3 方差分析结果可知，交叉项 AB、AC、AD、BC、BD 和 CD 的 P 值均>0.05，对综合评分影响均不显著，故交互作用对综合评分的影响无统计学意义。

通过回归模型方程最大值的预测，得出基质的最佳处方为甘油 17.25 g，聚丙烯酸钠 NP–700 2.34 g，甘羟铝 0.099 g，枸橼酸 0.099 g。考虑到实际操作方便，最后确定最优基质处方为甘油 17.30 g，聚丙烯酸钠 NP–700 2.40 g，甘羟酸铝 0.10 g，枸橼酸用量 0.10 g。

采用最佳处方平行制备基质 3 批，计算综合评分，结果发现 3 次实测综合评分值为 93 分，95% 置信区间内预测综合评分值为 89.84~96.27 分，处于预测值的区间范围内，说明综合评分值

与理论预测值吻合程度良好。

2.4 质量评价

2.4.1 含量测定

取最优基质处方制得的筋骨止痛凝胶样品3批，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，并按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。计算得3批样品中延胡索乙素的含量分别为0.036、0.034、0.037 mg/g（n=3）。

2.4.2 含膏量测定

取筋骨止痛凝胶贴供试品1片，除去盖衬，精密称定，置烧杯中，加适量水，加热煮沸至背衬与膏体分离后，将背衬取出，晾干，在105℃干燥30 min，移至干燥器中，冷却30 min，精密称定，减失重量即为膏重，为（20.439 ± 0.615）g（n=6）。

2.4.3 重量差异

取3批筋骨止痛凝胶贴剂样品，每批20贴，精密称定重量，平均重量分别为22.357、22.445、21.778 g，*RSD*分别为3.15%、2.785、2.62%（n=20）。

3 讨论

筋骨止痛凝胶具有活血祛瘀、舒筋通络功效，主治风湿痹阻引起的膝骨性关节炎等症。筋骨止痛凝胶中的生物碱类成分是其治疗膝关节骨止痛效果的基础物质[12-13]，其中延胡索乙素的镇痛效果最为显著，对于持续性和慢性钝痛有良好的镇痛效果[14]，因此选择延胡索乙素作为筋骨止痛凝胶贴剂质量的指标成分。

凝胶贴剂在制备过程中，经常会遇到黏附性不足，贴敷时容易滑落的问题[15]。在本研究中，选用了甘油、聚丙烯酸钠NP-700、甘氨酸铝、枸橼酸等作为基质材料来制作筋骨止痛凝胶贴，期望获得最佳的黏附性能。在试验中发现，原评价指标拟采用的涂布性评分，因其主观性过强且受其他因素（搅拌时间、搅拌速度等）影响较大而摒弃；另一评价指标皮肤追随性也因区分度不够而舍弃：将凝胶贴剂贴在手背上，用力甩手10次均不脱落。尽管感官指标在中药凝胶膏剂的评估中具有一定的指导作用，但这些指标往往缺乏客观性，易受多种因素影响，通常需与其他客观指标一同进行综合评价[8]。因此，本试验将感官指标权重定为40%，客观评价指标初黏力指标权重定为60%。以甘油用量、聚丙烯酸钠NP-700用量、甘羟酸铝用量、枸橼酸用量为主要因素，采用Box-Behnken法设计试验，优化基质处方工艺，最后确定最优基质处方。

研究发现处方原料的配比及加入顺序均会影响制剂成形性，搅拌时间、搅拌速度、温度对凝胶的性状也有较大的影响。当搅拌速度、温度不变，搅拌时间越长，最后做得的贴剂黏性越大，初黏力也会越大，但同时也越容易残留，所以对搅拌参数的控制是凝胶贴剂的重点[16-17]。

参考文献

1 Allen KD, Woolson S, Hoenig HM, et al. Stepped exercise program for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(3): 298-307. DOI: 10.7326/M20-4447.

2 Liu Q, Wang S, Lin J, et al. The burden for knee osteoarthritis among Chinese elderly: estimates from a nationally representative study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(12): 1636-1642. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.019.

3 詹红生，潘富伟. 膝骨关节炎治疗中不可或缺的基础治疗—《膝骨关节炎中医诊疗指南（2020年版）》解读[J]. 中医正 骨，2021, 33(8): 1-6. [Zhan HS, Pan FW. Indispensable basic treatment in the treatment of knee osteoarthritis-Interpretation of the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Knee Osteoarthritis in Traditional Chinese Medicine (2020 Edition)[J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2021, 33(8): 1-6.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2021.08.001.

4 骆慧婷，欧阳威，高司琪，等. 新型中药凝胶剂的研究进展[J]. 华西药学杂志，2022, 37(5): 573-578. [Luo HT, Ouyang W, Gao SQ, et al. Research progress on new Chinese medicine gels[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022, 37(5): 573-578.] DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2022.05.023.

5 付娟，张海弢，王雪宁，等. 基于GC-MS联用法的筋骨止痛凝胶挥发性化学成分研究[J]. 中南药学，2020, 18(12): 2050-2053. [Fu J, Zhang HT, Wang XN, et al. Volatile components in Jingu Zhitong gel based on GC-MS[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(12): 2050-2053.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.12.022.

6 王伟，尚强，杨璐，等. HPLC同时测定痛宁凝胶中延胡索乙素和原阿片碱的含量[J]. 中国实验方剂学杂志，2011, 17(12): 93-95. [Wang W, Shang Q, Yang L, et al. HPLC determination of protopine and tetrahydropalmatine in Tongning Gel[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Chinese Medicine, 2011, 17(12): 93-95.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2011.12.064.

7 蔺莉. 祖师麻凝胶膏剂的制备工艺及其药效学研究[D]. 兰州：甘肃中医药大学，2016. DOI: 10.7666/d.D01000965.

8 范彬，石晓峰，蔺莉，等. 祖师麻凝胶膏剂基质处方的优化[J]. 中成药，2016, 38(7): 1632-1636. [Fan B, Shi XF, Lin L, et al. Optimization of the matrix formula of Zushima gel ointment[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2016, 38(7): 1632-1636.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.07.045.

9 林媛媛，刘静，王冬梅，等. Box-Behnken试验设计法优化宝

泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究 [J]. 中草药 , 2014, 45(9): 1238–1244. [Lin YY, Liu J, Wang DM, et al. Optimization for prescription of Baoxieling hydrogel patch using Box–Behnken test design and research on its transdermal permeability *in vitro*[J]. Chinese Herbal Medicine, 2014, 45(9): 1238–1244.] DOI: 10.7501/j.issn.0253–2670.2014.09.008.

10 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, 254. [Li Z, Yu JY, Jiang Y, et al. Optimization of matrix recipe of Bitongting cataplasm by Box–Behnken design[J]. Natural Product Research and Development, 2015, 27(2): 226–231, 254.] DOI: 10.16333/j.1001–6880.2015.02.006.

11 中国药典 2020 年版 . 四部 [S]. 2020: 143–145.

12 金国章 , 胥杉 . 延胡索的药理研究 I. 延胡索素甲、乙和丑的镇痛作用 [J]. 生理学报，1957, 21(2): 150. [Jin GZ, Xu S. Pharmacological research on Corydalis rhizoma I. The analgesic effects of corydalis A,B and L[J]. Acta Physiologica Sinica, 1957, 21(2): 150.] https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal–SLXU195702006.htm.

13 唐希灿 , 金国章 , 胥杉 . 延胡索的药理研究Ⅸ . 延胡索丑素和癸素的中枢神经系统作用 [J]. 生理学报 , 1962, 25(2): 143. [Tang XC, Jin GZ, Xu S. Pharmacological research on Corydalis rhizoma IX. The central nervous system effects of corydalis L and J[J]. Acta Physiologica Sinica, 1962, 25(2) :143.] https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal–SLXU196202007.htm.

14 吕清文 , 丛雅勤 . 延胡索药理作用及临床应用浅议 [J]. 内蒙古中医药 , 2005, 24(1): 26. [Lyu QW, Cong YQ. A brief discussion on the pharmacological effects and clinical application of Corydalis yanhusuo[J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2005, 24(1): 26.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–0979.2005.01.024.

15 吕志阳 , 陈静 , 薛原 , 等 . 复方祖师麻凝胶贴提取工艺及基质处方优化研究 [J]. 中成药 , 2023, 45(2): 364–369. [Lyu ZY, Chen J, Xue Y, et al. Optimization of extraction process and matrix formulation for compound Daphne cortex gel patch[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(2): 364–369.] DOI: 10.3969/j.issn.1001–1528.2023.02.003.

16 韩霜 , 冯松浩 , 马旭伟 , 等 . 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药 , 2018, 49(21): 5197–5204. [Han S, Feng SH, Ma XW, et al. Research progress on Chinese materia medica gel plaster and its application in product development[J]. Chinese Herbal Medicine, 2018, 49(21): 5197–5204.] DOI: 10.7501/j.issn.0253–2670.2018.21.035.

17 陈永财 , 周斌 , 邵炳忠 . 乳癣康巴布剂制备工艺研究 [J]. 中国药业, 2008, 17(17): 39–41. [Chen YC, Zhou B, Shao BZ. Study on Preparation Technology of Rupikang Cataplasma[J]. China Pharmaceutical Industry, 2008, 17(17): 39–41.] DOI: 10.3969/j.issn.1006–4931.2008.17.028.

收稿日期：2024 年 12 月 10 日 修回日期：2025 年 04 月 10 日
本文编辑：钟巧妮 李 阳