·实验研究·

基于药效学评价结合正交设计的复方南星止痛膏改良型新药提取工艺优化研究

罗丰收[1],李志强[1],林新艳[2],杨　野[1],孙　群[1],周　颖[1],余金凤[1],秦鑫鹏[1],殷书梅[2],林　丽[2],李吉峰[2],刘文君[1*],曹　亮[1],王振中[1],肖　伟[1*]

(1 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室(江苏康缘药业股份有限公司),南京 211112;2 江苏康缘阳光药业有限公司,南京 210046)

[摘要] **目的**:确定并优化复方南星止痛膏改良型新药提取工艺。**方法**:采用佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis,AIA)大鼠模型、冰醋酸致小鼠疼痛模型进行药效学评价,同时对家兔皮肤刺激性进行考察,比较2种提取工艺(FFNX-1:醇提+水提+醇提;FFNX-2:渗漉+醇提)在药效和皮肤安全性方面的差异;再以活性成分(乌头碱、丁香酚等)含量及干膏得率为指标,结合正交实验优化提取参数。**结果**:FFNX-2(渗漉+醇提)在抑制大鼠足趾肿胀、降低炎症因子及镇痛作用上效果最优,同时能降低家兔的皮肤刺激性,确定为复方南星止痛膏改良型新药的最佳提取工艺路线。**结论**:优化后的最佳提取工艺参数为:丁香等六味以4倍量50%乙醇提取3次(每次1 h),生天南星、生川乌以70%乙醇渗漉提取(粒径2~5 mm,浸渍24 h,流速1 mL·min^{-1}·kg^{-1},收集8倍量)。优化后的提取工艺在有效保留关键药效物质的同时,显著降低了潜在毒性风险,为复方南星止痛膏的现代化开发及临床应用提供了科学依据。

[关键词] 复方南星止痛膏;改良型新药;药效学;正交设计;提取工艺;乌头碱;丁香酚

[中图分类号] R94　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)18-1956-12

Optimization of extraction process for the modified new formulation of Compound Nanxing Zhitong Plaster based on pharmacodynamic evaluation combined with orthogonal design

LUO Feng-shou[1], LI Zhi-qiang[1], LIN Xin-yan[2], YANG Ye[1], SUN Qun[1], ZHOU Ying[1], YU Jin-feng[1], QIN Xin-peng[1], YIN Shu-mei[2], LIN Li[2], LI Ji-feng[2], LIU Wen-jun[1*], CAO Liang[1], WANG Zhen-zhong[1], XIAO Wei[1*]

(1 *State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd.), Nanjing* 211112, *China*; 2 *Jiangsu Kangyuan Sunshine Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing* 210046, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To optimize the extraction process for the modified new formulation of Compound Nanxing Zhitong Plaster. **Methods**: Pharmacological effects were evaluated using adjuvant-induced arthritis rat models and acetic acid-induced writhing mouse models, while skin irritation was tested in rabbits. The differences in efficacy and skin safety between two extraction methods (FFNX-1: ethanol-water-ethanol extraction; FFNX-2: percolation + ethanol extraction) were compared. Active ingredient contents (including aconitine, eugenol, etc.) and dry extract yield were used as indicators to optimize extraction parameters through orthogonal experimental design. **Results**: FFNX-2 (percolation + ethanol extraction) exhibited optimal anti-swelling, anti-inflammatory and analgesic effects, along with lower skin irritation in rabbits, establishing it as the optimal extraction process for the

[基金项目] 江苏省基础研究计划自然科学基金资助项目:前沿引领技术基础研究专项(BK20232014)

[作者简介] 罗丰收,男,中级工程师,主要从事中药新药研究。E-mail:wowo997@163.com。

[通讯作者] *肖伟,男,研究员,博士生导师,主要从事中药新药研发及过程质量控制研究。E-mail:kanionlunwen@163.com。*刘文君,男,高级工程师,主要从事创新中药的研究与开发。E-mail:lwj.518@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.008

improved new drug formulation of Compound Nanxing Zhitong Plaster. **Conclusion**: The optimized extraction parameters were as follows: Six herbs including Caryophylli Flos extracted three times (1 h each) with 4 volumes of 50% ethanol; Arisaematis Rhizoma and Aconiti Radix extracted by percolation with 70% ethanol (particle size 2 ~ 5 mm, soaked for 24 h, flow rate 1 mL·min^{-1}·kg^{-1}, collecting 8 volumes of effluent). The optimized extraction process effectively retains active components while reducing toxicity risks, providing a scientific basis for the modern development of Compound Nanxing Zhitong Plaster.

[**Key words**] Compound Nanxing Zhitong Plaster; improved new formulation; pharmacodynamics; orthogonal design; extraction technology; aconitine; eugenol

复方南星止痛膏(国药准字 Z10970019)是由生天南星、生川乌、丁香、肉桂等多味中药组成的复方制剂,作为骨伤科腰腿疼痛类疾病的经典中成药,其临床价值已得到广泛认可。该制剂在《膝骨性关节炎中医诊疗指南》(2020 年版)[1]中被明确推荐为缓解疼痛和改善关节功能的一线用药。多项临床研究进一步证实,其在风湿性关节炎[2]、肩周炎[3]、颈椎病[4]、腰椎间盘突出症[5]及急慢性软组织损伤[6]等疾病治疗中具有显著疗效,展现出广阔的应用前景。

然而,随着临床应用的深入,该制剂的局限性也逐渐显现:① 处方中含有的生天南星、生川乌等毒性药材及部分辅料易引发皮肤过敏、接触性皮炎等不良反应[7],临床文献报道其不良反应发生率约为 12.5%[8-9],严重影响患者用药依从性;② 现行生产工艺采用全粉入药方式,导致制剂载药量高,不仅影响贴敷舒适度,更制约了新型透皮递药系统的开发。因此,如何在保证药效的前提下,通过工艺优化实现“减毒增效”,是该制剂现代化研究的关键所在。

以往研究主要面临两大技术瓶颈:在剂型改良方面,虽有研究尝试采用凝胶剂等新型剂型降低刺激性[10],但因沿用全粉入药模式,有效载药量仍显不足;在提取工艺方面,乙醇回流法虽能实现制剂减量,但会导致君药生川乌中关键的乌头双酯型生物碱(如乌头碱、次乌头碱)发生热分解[11-12],从而改变药效物质基础,可能显著削弱制剂的整体疗效。

本研究拟建立包含佐剂性关节炎(adjuvant-induced arthritis,AIA)大鼠模型、冰醋酸致小鼠疼痛镇痛实验以及家兔皮肤刺激性实验的多维度药效和皮肤安全性评价体系,筛选最优提取工艺。再以双酯型乌头碱、丁香酚等活性成分含量及干膏得率为评价指标,采用正交实验优化工艺参数,建立兼顾药效物质保留与安全性提升的制备方法。研究成果将为复方南星止痛膏的临床优化应用提供实验依据,并为中药外用制剂的现代化开发提供技术参考。

材　料

1　实验动物

SPF 级健康 Wistar 大鼠 60 只,雄性,体质量 140 ~ 160 g。购于斯贝福(苏州)生物技术有限公司,动物合格证编号:A202502210144,生产许可证号:SCXK(苏)2022-0006。ICR 小鼠 60 只,雄性,体质量 18 ~ 22 g。购于江苏青龙山生物科技有限公司,动物合格证编号:A202507010543,生产许可证号:SCXK(苏)2024-0001。新西兰大耳白兔 12 只,雌雄各半,体质量 1.7 ~ 2.0 kg,购自江苏振林生物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(苏)2021-0011,动物合格证号:A202412090442。动物饲养在温度 19 ~ 23 ℃,相对湿度 40% ~ 70%,光照周期 12 h 明/12 h 暗的环境,自由进食与饮水。

2　药物与试剂

生天南星、生川乌、丁香、肉桂、白芷、川芎、细辛、徐长卿、乳香(制)、没药(制)、樟脑、冰片均由江苏康缘阳光药业有限公司提供。复方南星止痛膏(江苏康缘阳光药业有限公司,批号:240520);英太青双氯芬酸钠凝胶(先声药业有限公司,批号:35-240723);完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant,CFA,美国 Sigma 公司,批号:1003577910);异氟烷(瑞沃德生命科技有限公司,批号:20241003,纯度:≥99.5%);多聚甲醛溶液(南京森贝伽生物科技有限公司,批号:20240702,纯度:4%);乌头双酯型生物碱对照提取物(中国食品药品检定研究院,批号:112029-202302,纯度:新乌头碱含量 32.9%,次乌头碱含量 30.9%,乌头碱含量 32.7%);丹皮酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110708-202309,纯度:99.9%);桂皮醛对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110710-202424,纯度:99.2%);丁香酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110725-202318,纯度:99.6%);甲酸(南京化学试剂有限公司,分析纯,批号:201118463F);乙腈(TEDTA,批

号:25016075,色谱纯);三乙胺(阿拉丁公司,批号:E2226066,分析纯);乙醇(南京化学试剂有限公司,批号:250120205D,分析纯);盐酸(南京化学试剂股份有限公司,批号:200220209H,分析纯);卡波姆 940(阿拉丁公司,批号:I2203131,分析纯);甘油(阿拉丁公司,批号:D2312769,分析纯);三乙醇胺(阿拉丁公司,批号:L2208037,分析纯);尼泊金乙酯(阿拉丁公司,批号:I2208756,分析纯);氢氧化钠(南京化学试剂股份有限公司,批号:240913389F,分析纯);冰醋酸(南京化学试剂股份有限公司,批号:12101811776,分析纯)。

3 仪器

电热套(南通市通州申通电热器厂);TD5A 型离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司);5424R 型离心机(德国艾本德公司);Ultimate 3000 型赛默飞(KYNJ-HPLC-013)高效液相色谱仪(美国赛默飞公司);XS205 型电子分析天平(十万分之一,梅特勒-托利多上海有限公司);AL204 型电子分析天平(万分之一,瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);XS205DU 型电子分析天平(梅特勒-托利多上海仪器有限公司);RV10 型旋转蒸发仪(德国 IKA 公司);S010 型酸度计(LAQUA twin);IKA－20W 型搅拌均质机(德国 IKA 公司);R1005 型旋转蒸发仪(无锡申科仪器有限公司);PV－200 型足趾容积测量仪(成都泰盟仪器有限公司);ZG－TP203 型体重秤(武义珠恒电子有限公司);38450 型电子测痛仪(意大利 Ugo Basile 公司);ZR－02 型小动物麻醉机(普辛仪器公司);YS-MBY－01 型 Spectra Max M2 酶标仪(上海艾研生物科技有限公司);BY－R20 型离心机(北京白洋医疗器械有限公司)。

方法与结果

1 药效学实验筛选制备工艺路线

1.1 样品制备

1.1.1 FFNX-1(醇提＋水提＋醇提)样品制备

乳香、没药:取乳香(制)、没药(制)药材,使用高速粉碎机进行粉碎,过 6 号筛,备用。生天南星、生川乌:取生天南星、生川乌,第一次加入 8 倍量 80% 乙醇,大火煮沸,小火继续保持沸腾提取 1 h,放冷,滤过,得滤液;滤液 50 ℃减压浓缩至无醇味,药渣加入 8 倍量水,大火煮沸,小火继续保持沸腾提取 1 h,滤过,收集滤液。水提液 50 ~ 60 ℃减压浓缩至 0.25 g·mL^{-1}生药,3 500 r·min^{-1}离心 10 min,离心液与醇提浓缩液合并,继续浓缩至约 1 g·mL^{-1}生药的浓缩液,即得提取液 TQY-A。丁香、肉桂等六味:准确称取处方中的丁香、肉桂、白芷、细辛、川芎、徐长卿,加入 8 倍量的 50% 乙醇提取 2 次,每次 1 h,滤过,收集滤液;滤液浓缩至无醇味,继续浓缩至约 1 g·mL^{-1}生药的浓缩液,得 TQY-B。取 2 g 卡波姆 940 散于适量水中,过夜,使充分溶胀,加入甘油 20 g 搅拌均匀,再依次加入尼泊金乙酯 0.2 g、TQY-A 17 mL、TQY-B 37 mL、乳香(制)2.34 g、没药(制)2.34 g、樟脑 1.78 g、冰片 1.78 g、三乙醇胺 2.7 g,蒸馏水补足重量至 200 g,搅拌均匀,制成载药量 0.26 g·g^{-1}的凝胶膏,即得。

1.1.2 FFNX-2(渗漉＋醇提)样品制备

乳香、没药:取乳香(制)、没药(制)药材,使用高速粉碎机进行粉碎,过 6 号筛,备用。取 1/2 制剂处方量的生天南星、生川乌,粉碎至粗颗粒,加 1 倍量的 70% 乙醇进行润湿溶胀 1 h,装入渗漉桶,加入 70% 乙醇,浸渍 24 h,调流速 1 ~ 3 mL·min^{-1}·kg^{-1},开始渗漉,收集渗漉液。收集渗漉液 2 200 mL 结束渗漉,合并渗漉液,搅拌均匀,取渗漉液 550 mL 回收乙醇至无醇味,继续浓缩至约 1 g·mL^{-1}生药,即得提取液 TQY-C。取 2 g 卡波姆 940 散于适量水中,过夜,使充分溶胀,加入甘油 20 g 搅拌均匀,再依次加入尼泊金乙酯 0.2 g、TQY-C 12 mL、TQY-B 37 mL、乳香(制)2.34 g、没药(制)2.34 g、樟脑 1.78 g、冰片 1.78 g、三乙醇胺 2.7 g,蒸馏水补足重量至 200 g,搅拌均匀,制成载药量 0.26 g·g^{-1}的凝胶膏,即得。

1.2 实验方法

1.2.1 复方南星止痛膏改良工艺对佐剂性关节炎大鼠疗效的影响

1.2.1.1 造模和给药 将 60 只 Wistar 大鼠随机分为空白组、模型组(M,贴等量基质)、复方南星止痛膏原工艺组(FFNX,0.487 cm^2·100 g^{-1})、改良工艺 1 组(FFNX-1,0.128 g·100 g^{-1})、改良工艺 2 组(FFNX-2,0.128 g·100 g^{-1})、阳性药双氯芬酸钠凝胶组(DSP,0.27 mg·10 g^{-1}),每组 10 只。除空白组外,其余各组大鼠双侧后肢足趾用酒精进行严格消毒,以 1 mL 注射器抽取 CFA 0.2 mL,分别于左右后肢足趾皮下注射 CFA 0.1 mL。空白组注射等体积的生理盐水。造模 d 2 后开始足趾部位给药,连续 15 d。

1.2.1.2 足趾容积检测 用记号笔在大鼠后肢踝关节周围画一标记,先采用 PV－200 型足趾容积测量仪进行足趾容积检测正常值。给药 15 d 周期内

每 3 d 进行一次检测。按公式(1)计算肿胀率。

肿胀率/% =(致炎后足趾容积 - 致炎前足趾容积)/致炎前足趾容积 × 100%　　公式(1)

1.2.1.3　生物样本采集　实验终点每组取大鼠右侧足趾关节组织固定于 10% 中性缓冲福尔马林内,取左侧足趾关节置于 -80 ℃冰箱保存备用。

1.2.1.4　组织病理学观察　实验终点取大鼠右侧足趾关节组织固定于 10% 中性缓冲福尔马林内,进行常规石蜡切片,HE 染色,光学显微镜下观察组织病理变化,按照以下标准进行炎症评分[13]。0 分:正常;1 分:轻度炎症,出现 1 个聚集物或少量散在炎性细胞浸润;2 分:中度炎症,2 个或 2 个以上的白细胞聚集物;3 分:重度炎症,炎细胞大量浸润,大量白细胞聚集,分散浸润明显。

1.2.1.5　大鼠足趾关节组织匀浆炎症因子检测　取大鼠左侧足趾关节制作组织匀浆,ELISA 法检测匀浆中 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量。

1.2.2　复方南星止痛膏改良工艺对冰醋酸致小鼠疼痛镇痛作用的影响

将 60 只 ICR 小鼠随机分为空白组、模型组(M,贴等量基质)、复方南星止痛膏原工艺组(FFNX,0.07 $cm^2 \cdot 10\ g^{-1}$)、改良工艺 1 组(FFNX-1,9 mg 凝胶·10 g^{-1})、改良工艺 2 组(FFNX-2,9 mg 凝胶·10 g^{-1})、阳性药双氯芬酸钠凝胶组(DSP,0.27 mg·10 g^{-1}),每组 10 只。于给药 d 7,末次给药 30 min 后,腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL,观察 30 min 内小鼠的扭体反应潜伏期及扭体次数,小鼠扭体反应:腹部内凹,躯干与后腿伸直,臀部抬起。

1.2.3　复方南星止痛膏改良工艺对家兔皮肤刺激性的影响

12 只新西兰家兔随机分为 3 组:复方南星止痛膏原工艺组(FFNX,2.44 $cm^2 \cdot kg^{-1}$)、改良工艺 1 组(FFNX-1,2 g·只$^{-1}$)、改良工艺 2 组(FFNX-2,2 g·只$^{-1}$)。试验采用同体左右侧自身对照设计,分别设置完整皮肤组与破损皮肤组。实验前 24 h,于兔背部脊柱两侧去毛,保留未去毛区域面积约占体表总面积的 90%。每只家兔去毛区域左侧设定 2 个完整皮肤区,右侧设定 2 个破损皮肤区(使用消毒针头在右侧背部皮肤划出“#”字形划痕,以轻度渗血为度,划痕间距约 5 mm)。FFNX-1 组与 FFNX-2 组分别在家兔脊柱两侧的完整皮肤区与破损皮肤区涂抹相应凝胶膏剂 1 g;FFNX 组则于家兔脊柱两侧完整皮肤与破损皮肤区各贴敷药膏(5.0 cm^2·侧$^{-1}$)并用纱布固定。24 h 后移除药物,分别于去除后 1、24、48 及 72 h 观察给药局部皮肤反应,按照《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》[14]对红斑、水肿等皮肤反应进行评分。

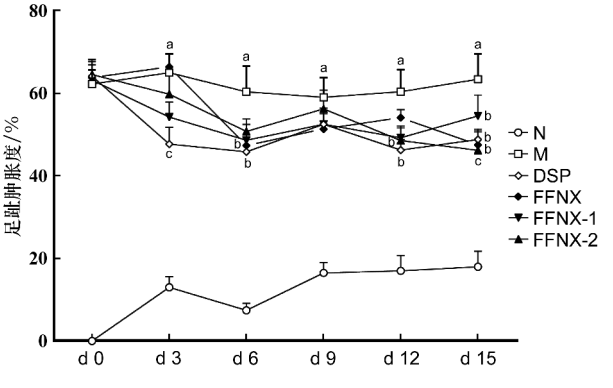
1.2.4　统计分析

数据采用 SPSS 26.0(SPSS Inc., Chicago, USA)统计软件进行分析,实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(one-way repeated measures ANOVA)进行统计检验,$P < 0.05$ 代表数据具有统计学意义。

1.3　实验结果

1.3.1　复方南星止痛膏改良工艺对 AIA 大鼠足趾肿胀度的影响

结果可见,以足趾肿胀度为抗炎作用评价指标,与空白对照组比较,模型组大鼠的足趾肿胀度在给药 15 d 内显著增加($P < 0.01$),提示造模成功。与模型组比较,阳性药能显著抑制 AIA 大鼠的足趾肿胀度,在 d 3、d 6、d 12、d 15 均有显著性差异($P < 0.05$、$P < 0.01$);给药 15 d 后,FFNX、FFNX-1、FFNX-2 均能显著降低大鼠的足趾肿胀度($P < 0.05$、$P < 0.01$),且以 FFNX-2 药效最优。结果见图 1。



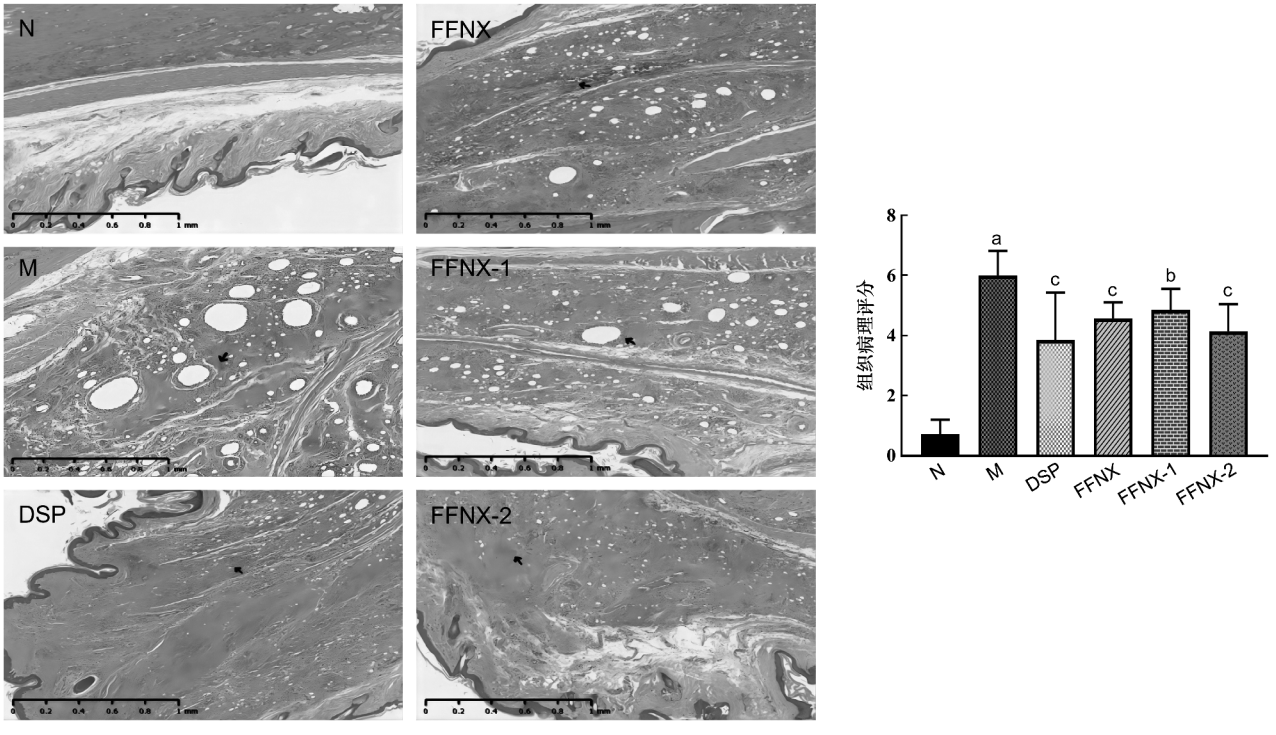
与空白对照组比较,a:$P < 0.01$;与模型对照组比较,b:$P < 0.05$,c:$P < 0.01$

图 1　复方南星止痛膏改良工艺对 AIA 大鼠足趾肿胀度的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

1.3.2　复方南星止痛膏改良工艺对 AIA 大鼠足趾关节组织病理学的影响

结果可见,空白组关节软骨结构完整,表面光滑,软骨细胞排列有序,滑膜无增生,关节腔无渗出;模型组大鼠主要病理改变表现为皮下大量中性粒细胞和淋巴细胞浸润,炎症反应明显;与模型组比较,阳性药和复方南星止痛膏改良工艺组均能显著改善

AIA 大鼠的炎症反应。组织病理评分结果显示：与模型组比较，DSP 组能显著降低大鼠的炎症反应评分（$P<0.01$）；复方南星止痛膏各工艺组均能降低大鼠的炎症反应评分（$P<0.05$、$P<0.01$），且以 FFNX-2 降低 AIA 大鼠炎症反应评分的效果最优。结果见图 2。

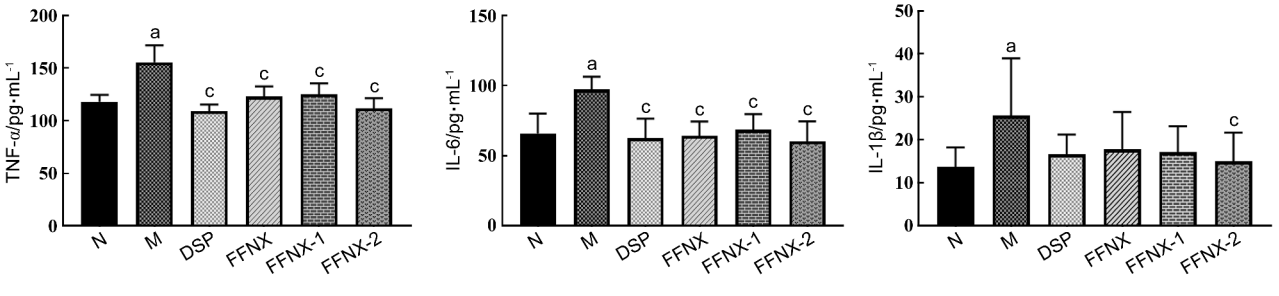


黑色箭头：皮下炎症（×25）；与空白对照组比较，a：$P<0.01$；与模型对照组比较，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$

图 2 复方南星止痛膏改良工艺对佐剂性关节炎大鼠足趾关节组织病理学的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

1.3.3 改良工艺对 AIA 大鼠足趾关节组织匀浆中炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-1β 的影响

结果可见，与正常对照组比较，模型组大鼠足趾关节组织匀浆中 TNF-α、IL-6、IL-1β 均显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$）。与模型组比较，阳性药双氯芬酸钠凝胶和复方南星止痛膏各工艺组均能显著降低大鼠的 TNF-α 和 IL-6 水平（$P<0.01$）；FFNX-2 组能显著降低大鼠 IL-1β 水平（$P<0.05$），DSP 和 FFNX、FFNX-1 组对 AIA 大鼠足趾关节组织匀浆 IL-1β 水平有降低的趋势，但无统计学差异（$P>0.05$）。结果见图 3。



与空白对照组比较，a：$P<0.01$；与模型对照组比较，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$

图 3 复方南星止痛膏改良工艺对佐剂性关节炎大鼠足趾关节组织匀浆中 TNF-α、IL-6、IL-1β 的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

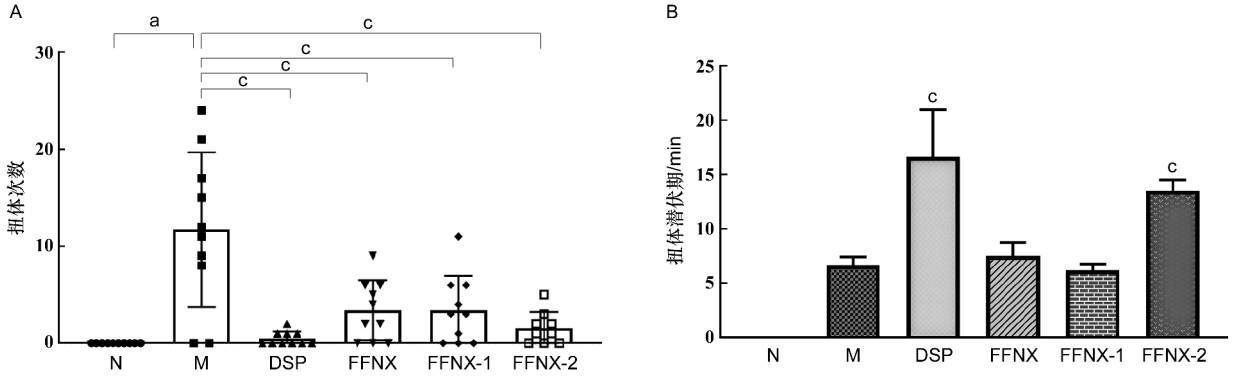
1.3.4 复方南星止痛膏改良工艺对冰醋酸致小鼠疼痛镇痛作用的影响

结果可见，与空白对照比较，模型组小鼠的扭体次数显著增加（$P<0.01$），提示造模成功。与模型组比较，阳性药双氯芬酸钠凝胶组能显著减少小鼠的扭体次数（$P<0.01$）和延长小鼠的扭体潜伏期（$P<0.01$），对小鼠扭体次数的抑制率为 95.73%。复方南星止痛膏各工艺组均能显著减少小鼠的扭体次数（$P<0.01$），其中，FFNX-2 组的抑制率（86.67%）显著高于 FFNX 及 FFNX-1 组（均为 70.94%）。FFNX 和 FFNX-1 组小鼠的扭体潜伏期无明显变化（$P>0.05$），而 FFNX-2 组能显著延长小鼠的扭体潜伏期（$P<0.01$）。结果见表 1、图 4。

表 1 腹腔注射冰醋酸后 30 min 内各组小鼠扭体潜伏期和次数统计表

组别	扭体潜伏期/min	扭体次数/次	抑制率/%
N（$n=10$）	—	0 ± 0	—
M（$n=10$）	6.67 ± 2.64	11.70 ± 7.97[a]	—
DSP（$n=10$）	16.67 ± 7.57[c]	0.50 ± 0.71[c]	95.73
FFNX（$n=10$）	7.50 ± 4.42	3.40 ± 3.10[c]	70.94
FFNX-1（$n=10$）	6.17 ± 2.12	3.40 ± 3.53[c]	70.94
FFNX-2（$n=10$）	13.50 ± 3.27[c]	1.56 ± 1.67[c]	86.67

与空白对照组比较，a：$P<0.01$；与模型对照组比较，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$



A：扭体次数；B：扭体潜伏期；与空白对照组比较，a：$P<0.01$；与模型对照组比较，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$

图 4 复方南星止痛膏改良工艺对冰醋酸致小鼠疼痛模型小鼠扭体次数和扭体潜伏期的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

1.3.5 复方南星止痛膏改良工艺对家兔皮肤刺激性反应的影响

结果表明，原方组家兔完整皮肤和破损皮肤在给药 1 h 后均出现轻度的皮肤刺激性反应，24 h 后刺激性消失；FFNX-1 和 FFNX-2 组家兔均未观察到皮肤刺激性反应，且 FFNX-2 组皮肤红斑的评分均值低于 FFNX-1 组。结果见表 2、图 5。

表 2 不同时间点家兔皮肤刺激性反应和刺激强度评分表

分组	1 h				24 h			
	红斑	水肿	总分	刺激强度	红斑	水肿	总分	刺激强度
FFNX								
正常皮肤	1	0	1	轻度	0.25	0	0.25	无
破损皮肤	0.5	0	0.5	轻度	0.25	0	0.25	无
FFNX-1								
正常皮肤	0.25	0	0.25	无	0	0	0	无
破损皮肤	0.25	0	0.25	无	0.25	0	0.25	无
FFNX-2								
正常皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
破损皮肤	0.25	0	0.25	无	0	0	0	无

续表 2

分组	48 h				72 h			
	红斑	水肿	总分	刺激强度	红斑	水肿	总分	刺激强度
FFNX								
正常皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
破损皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
FFNX-1								
正常皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
破损皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
FFNX-2								
正常皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无
破损皮肤	0	0	0	无	0	0	0	无

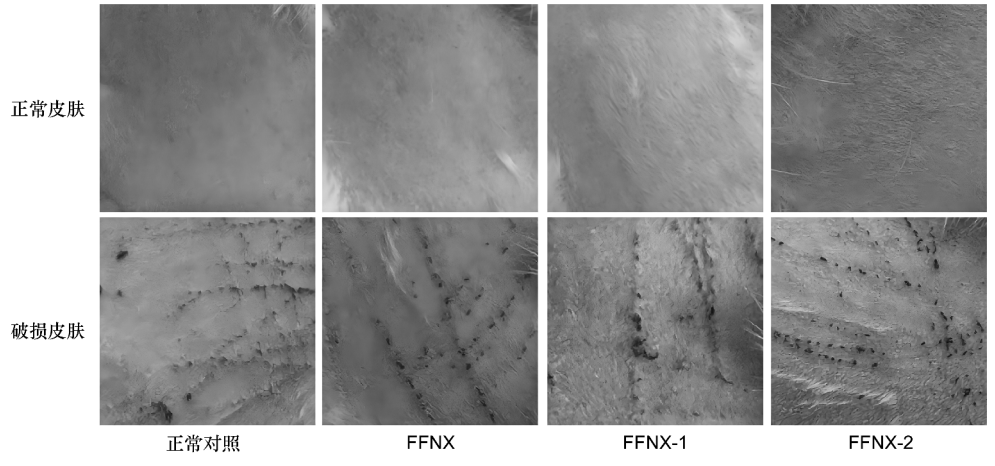


图 5 复方南星止痛膏改良工艺对家兔皮肤刺激性的影响(停药后 1 h 观察,原始放大倍数 ×1)

1.4 实验结论

从足趾肿胀度和足趾关节病理评分结果可见,复方南星止痛膏改良工艺 2 组(FFNX-2)在抑制 AIA 大鼠足趾肿胀、改善关节炎症反应方面的药效最优;同时,该组在降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子水平方面的作用显著优于 FFNX 及 FFNX-1 组。镇痛实验结果显示,FFNX-2 组对冰醋酸所致小鼠疼痛扭体反应的抑制率最高,表明其镇痛效果最为显著。皮肤安全性评价方面,FFNX 组在家兔皮肤给药后 1 h 可见轻微皮肤刺激性反应,而 FFNX-2 组未见皮肤刺激性反应。综上,FFNX-2 组(渗漉 + 醇提)在抗炎、镇痛及皮肤安全性方面表现最佳,确定为优选工艺路线。

2 FFNX-2(醇提 + 渗漉)提取工艺参数考察

2.1 丁香、肉桂、川芎、白芷、细辛、徐长卿醇提工艺考察

2.1.1 丁香酚、桂皮醛、丹皮酚含量的测定

2.1.1.1 色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂[Waters XSelect CSH C_{18} 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)];以乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B)为流动相,梯度洗脱(0 ~ 25 min,30% ~ 40% A;25 ~ 30 min,40% ~ 95% A;30 ~ 32 min,95% A);柱温:35 ℃;流速:1 mL·min^{-1};检测波长:280 nm;进样量:5 μL。

2.1.1.2 对照品溶液的配制 分别取丁香酚、桂皮醛、丹皮酚对照品适量,加 70% 甲醇制成质量浓度分别为 1.981 2、0.208 0、0.100 4 mg·mL^{-1}的混合溶液,即得。

2.1.1.3 供试品溶液的配制 取提取液至离心管中,12 000 r·min^{-1}离心 5 min,取上清液,即得供试品溶液。

2.1.2 干膏得率的测定

准确量取提取液 50 mL,置干燥至恒重的玻璃蒸发皿中,水浴挥干,置于 105 ℃烘箱中干燥 3 h,取出,置干燥器中 0.5 h,迅速称定质量,按公式(2)计算干膏得率。

$$干膏得率/\% = V_0 \times (W_1 - W_0)/(50 \times W) \times 100\% \quad 式(2)$$

式中,W_1:蒸发皿 + 干膏恒重/g;W_0:蒸发皿重

量/g；V_0：提取液体积/mL；W：提取药材重量/g。

2.1.3 提取乙醇体积分数考察

采用回流提取的方式，考察不同乙醇浓度（50%、60%、70%、80%）对指标成分提取效率的影响。准确称取 1/4 制剂处方量（原制剂处方量）的药材，加 10 倍量溶剂，回流提取 3 次，每次 1 h。收集提取液，称定重量，补足失重，量取体积，按“**2.1.2**”项下方法测定干膏得率；按“**2.1.1**”项下方法测定丁香酚、丹皮酚、桂皮醛含量，计算得率。结果见表 3。

表 3 不同浓度乙醇对指标成分提取率的影响

提取溶剂	指标成分得率/%			干膏得率/%
	桂皮醛	丹皮酚	丁香酚	
50% 乙醇	0.20	0.20	2.70	18.95
60% 乙醇	0.19	0.19	2.61	16.96
70% 乙醇	0.21	0.21	2.83	16.85
80% 乙醇	0.20	0.20	2.79	14.28

结果表明，桂皮醛和丹皮酚得率受乙醇浓度影响不显著，而丁香酚得率在 70% 乙醇时达峰值，80% 时略有下降。干膏得率则随乙醇浓度升高而递减，提示低浓度乙醇更利于固体物质溶出。综合指标成分得率、干膏得率及成本效益分析，优选 50% 乙醇为最佳提取溶剂。

2.1.4 正交实验优化工艺参数

以溶剂倍数（A）、提取时间（B）、提取次数（C）为考察因素，分别设置 3 个水平，按 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验，优选最佳提取工艺参数。准确称取处方中各药味（1/4 原制剂处方量），按照正交表条件，加热回流提取，滤过，放冷至室温，测量体积。HPLC 测定丁香酚、丹皮酚、桂皮醛含量，计算得率，测定干膏得率，对结果进行综合评价。本文运用主观赋权法对不同的指标进行权重分配，主观认为有效组分丁香酚（Y_1）与干膏得率（Y_4）更有价值，分别赋值为 30 分，而桂皮醛（Y_2）、丹皮酚（Y_3）分别赋分为 20 分，$Y_N = 30Y_1/Y_{1max} + 20Y_2/Y_{2max} + 20Y_3/Y_{3max} + 30Y_4/Y_{4max}$，其中 Y_{1max}、Y_{2max}、Y_{3max}、Y_{4max} 为相应成分得率最大值。正交因素设计及结果见表 4，正交实验方差分析结果见表 5。

表 4 乙醇提取正交实验设计与结果表

实验号	因素				得率/干膏得率/%				结果（Y_N）
	A/倍	B/h	C/次	D	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	
1	1(4)	1(1)	1	1	1.94	0.20	0.20	11.95	61.14
2	1(4)	2(1.5)	2	2	2.73	0.29	0.29	19.65	90.45
3	1(4)	3(2)	3	3	2.94	0.32	0.32	22.56	99.39
4	2(6)	1(1)	2	3	2.73	0.28	0.28	18.73	88.62
5	2(6)	2(1.5)	3	1	2.83	0.29	0.29	21.59	92.94
6	2(6)	3(2)	1	2	2.15	0.21	0.21	14.26	66.96
7	3(8)	1(1)	3	2	2.86	0.33	0.33	20.41	95.21
8	3(8)	2(1.5)	1	3	2.39	0.25	0.25	14.24	74.03
9	3(8)	3(2)	2	1	2.79	0.30	0.30	20.14	91.21
K_1	83.66	81.66	67.38	81.76					
K_2	82.84	85.81	90.10	84.21					
K_3	86.82	85.86	95.85	87.35					
R	3.98	4.20	28.47	5.58					

表 5 正交实验方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度（f）	均方	F 值	显著性
A	26.45	2	13.23	0.56	不显著
B	34.84	2	17.42	0.74	不显著
C	1 359.69	2	679.84	28.93	显著
误差 D	47.00	2	23.50	—	—

$F_{0.05(2,2)} = 19.00$；$F_{0.01(2,2)} = 99.0$

通过综合评估各单项指标并结合综合加权极差与方差分析结果，可以得出：提取次数对得率影响最为显著（$P < 0.05$）；溶剂用量与提取时间无显著影响（$P > 0.05$）。依据直观分析结果，理论最佳条件为 $A_3B_3C_3$：8 倍溶剂比例，提取 3 次，每次提取 2 h。结合实际生产，为控制成本，选择 $A_1B_1C_3$：4 倍溶剂比例，提取 3 次，每次提取 1 h，作为最佳提取条件，

因正交实验方差分析结果中显著因素提取次数在临界值,故对正交实验进行补充实验 $A_1B_1C_4$。在实验结果的基础上追加提取次数为 4 次的实验,设置 3 组平行,结果见表 6。

表 6 正交补充实验结果

编号	指标成分得率/%			干膏得率/%	Y_N
	桂皮醛	丹皮酚	丁香酚		
1	0.33	0.20	2.87	22.48	
2	0.34	0.19	2.88	21.95	99.59
3	0.31	0.19	2.90	20.74	

结果表明,以正交评价方式计算,3 个平行实验综合评分均值为 99.59,与正交结果比较,无明显提高,结合实际生产,确定最佳工艺参数为:加 50% 乙醇 4 倍量,提取 3 次,每次 1 h。采用正交实验优化的参数对实验结果进行验证,共计 3 个平行实验,每组提取规模为 1/2 制剂处方量(500 贴)。

根据正交实验所得提取工艺,取 1/2 制剂处方量(500 贴)药材,进行 3 批验证性实验,结果见表 7。

表 7 工艺验证实验结果

编号	指标成分得率/%			干膏得率/%
	桂皮醛	丹皮酚	丁香酚	
1	0.28	0.17	2.77	20.98
2	0.27	0.18	2.80	21.36
3	0.32	0.18	2.71	20.46

结果表明,3 批实验结果稳定,证明该提取方法可行。确定丁香、肉桂等六味最佳提取工艺为:加 50% 乙醇 4 倍量,提取 3 次,每次 1 h。

2.2 正交实验法确定生天南星、生川乌渗漉提取工艺参数

渗漉法为常温提取,是中药常用提取方法,通过不断加入新鲜溶剂进行动态提取,以达到连续提取的目的。该方法不仅操作简便、溶剂消耗量低,更能有效保留热敏性成分的活性,在中药有效成分提取领域具有显著优势。

2.2.1 乌头碱、次乌头碱、新乌头碱含量的测定

2.2.1.1 色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂[Waters XSelect CSH C_{18} 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm)];流动相:乙腈(B),0.1% 甲酸-0.2% 三乙胺水(A),梯度洗脱(0 ~ 42 min,26% ~ 27% B);柱温:40 ℃;流速:1 mL·min^{-1};检测波长:235 nm;进样量:10 μL。

2.2.1.2 对照品溶液的配制 称取乌头双酯型生物碱对照提取物适量,加 0.01% 盐酸甲醇溶液,制成质量浓度分别为 0.061 0 mg·mL^{-1}(新乌头碱)、0.057 3 mg·mL^{-1}(次乌头碱)、0.060 6 mg·mL^{-1}(乌头碱)的混合溶液,即得。

2.2.1.3 供试品溶液的配制 取提取液至离心管中,12 000 r·min^{-1} 离心 5 min,取上清液,即得供试品溶液。

2.2.2 渗漉药材粒径考察

取 1/2 制剂处方量(原制剂处方量)药材,分别粉碎至粗颗粒(过 5 mm 筛)、最粗粉(过 1 号筛)、粗粉(过 2 号筛)采用渗漉提取的方式,加 70% 乙醇 2 倍量,拌料,浸润 1 h,浸渍 24 h 进行实验,以 2.0 mL·min^{-1}·kg^{-1} 的流速收集 5 倍量的渗漉液,按“**2.2.1**”和“**2.1.2**”项下方法测定生物碱含量与干膏得率,结果见表 8。

表 8 不同粒径对指标成分提取率的影响

粒径	指标成分得率/mg·100 g^{-1}			干膏得率/%
	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱	
粗颗粒(5 mm)	20.78	29.43	6.45	9.34
1 号筛	21.15	30.36	6.67	9.50
2 号筛	21.20	30.19	6.71	9.60

结果表明,药材粒径在 0.85 ~ 5 mm 范围内变化时,指标成分(新乌头碱、次乌头碱、乌头碱)含量及干膏得率均无显著差异;粒径过小易导致粉末板结,阻碍溶剂渗透;粒径过大则影响成分溶出。综合提取效率与操作性,确定最佳粒径为过 2 ~ 5 mm 筛的粗颗粒。

2.2.3 渗漉乙醇体积分数考察

取 3 份粉碎至粗颗粒(过 2 ~ 5 mm 筛)的药材,分别用 60%、70%、80% 乙醇浸润后,装于渗漉筒中,加入相应浓度乙醇浸泡 24 h,以 2 mL·min^{-1}·kg^{-1} 的渗漉流速收集 10 倍量渗滤液,按“**2.2.1**”和“**2.1.2**”项下方法测定生物碱含量与干膏得率,结果见表 9。

表 9 不同浓度乙醇对指标成分提取率的影响

乙醇体积分数/%	指标成分得率/mg·100 g^{-1}			干膏得率/%
	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱	
60	19.14	24.45	3.23	8.52
70	20.91	30.23	6.76	9.61
80	19.87	27.37	5.59	6.98

结果表明，在 60% ~ 80% 乙醇浓度范围内，70% 乙醇对目标生物碱的提取效率及干膏得率均显著优于其余组。基于提取效率、成本效益及工艺稳定性等综合考量，最终确定 70% 乙醇为该渗漉提取工艺的最优乙醇浓度。

2.2.4 正交实验法确定渗漉提取工艺参数

以浸渍时间（*A*）、乙醇倍量（*B*）、渗漉体积流量（*C*）为考察因素，以总碱含量（总碱含量 = 新乌头碱含量 + 次乌头碱含量 + 乌头碱含量）及干膏得率为评价指标，按 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验，优化复方南星止痛膏改良新药渗漉提取工艺参数。正交设计与实验结果见表 10，正交实验方差分析结果见表 11、表 12。

表 10 渗漉提取正交设计与试验结果

实验号	因素				Y_1（总碱量）	Y_2（干膏得率）/%
	A/h	*B*/倍	*C*/mL·min^{-1}·kg^{-1}	*D*（空白）		
1	1(24)	1(4)	1	1	55.64	9.55
2	1(24)	2(6)	2	2	54.17	10.00
3	1(24)	3(8)	3	3	53.96	10.10
4	2(48)	1(4)	2	3	55.18	9.36
5	2(48)	2(6)	3	1	52.63	9.72
6	2(48)	3(8)	1	2	54.94	11.19
7	3(72)	1(4)	3	2	56.46	9.19
8	3(72)	2(6)	1	3	56.53	11.02
9	3(72)	3(8)	2	1	59.92	10.77
总碱含量						
K_1	54.590	55.760	55.703	56.063		
K_2	54.250	54.443	56.423	55.190		
K_3	57.637	56.273	54.350	55.223		
R	3.387	1.830	2.073	0.873		
干膏得率						
k_1	9.883	9.367	10.587	10.013		
k_2	10.090	10.247	10.043	10.127		
k_3	10.327	10.687	9.670	10.130		
r	0.444	1.320	0.917	0.117		

表 11 正交实验方差分析结果（生物碱）

方差来源	偏差平方和	自由度（*f*）	均方	*F* 值	显著性
A	20.867	2	10.434	14.201	不显著
B	5.346	2	2.673	3.638	不显著
C	6.649	2	3.324	4.525	不显著
误差 *D*	9.87	2	0.735	—	—

$F_{0.05(2,2)} = 19.00$；$F_{0.01(2,2)} = 99.0$

表 12 正交实验方差分析结果（干膏得率）

方差来源	偏差平方和	自由度（*f*）	均方	*F* 值	显著性
A	0.295	2	0.148	8.325	不显著
B	2.710	2	1.355	76.421	显著
C	1.275	2	0.637	35.945	显著
误差 *D*	0.035	2	0.018	—	—

$F_{0.05(2,2)} = 19.00$；$F_{0.01(2,2)} = 99.0$

正交实验结果表明，综合总碱含量和干膏得率方差分析结果，浸渍时间、乙醇倍量、体积流量对生物总碱无显著影响（$P > 0.05$），从直观分析结果看，影响因素 $A > C > B$，实验结果拟合最佳提取工艺为 $A_3B_3C_2$：浸渍 72 h，收集 8 倍量，体积流量 3 mL·min^{-1}·kg^{-1}；乙醇倍量、体积流量对干膏得率有显著影响（$P < 0.05$），浸渍时间无显著影响（$P > 0.05$），从直观分析结果看，影响因素 $B > C > A$，实验结果拟合最佳提取工艺为 $A_3B_3C_1$。

结合生产效率与经济性，最终选择工艺参数为 $A_1B_3C_1$（浸渍 24 h，8 倍乙醇量，流速 1 mL·min^{-1}·kg^{-1}）。此条件在保证关键指标（生物总碱、干膏得率）接近最优值的同时，可缩短浸渍时间。

准确称取 1 个制剂处方量（原制剂处方量）的生天南星、生川乌（共 3 份），粉碎至过 2 ~ 5 mm 筛

的颗粒,加入 1.5 倍量的 70% 乙醇润湿,闷润 2 h 后装入渗漉桶中,按照正交实验优化参数进行渗漉提取,进行 3 批验证性实验。正交验证实验结果见表 13。

表 13 正交验证实验结果

编号	指标成分得率/mg·100 g^{-1}			总碱量/mg·100 g^{-1}	干膏得率/%
	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱		
1	57.39	12.10	5.01	74.50	16.33
2	53.68	12.47	4.86	71.00	15.58
3	55.93	12.14	4.93	73.01	15.50

结果表明,3 批实验结果稳定,证明该提取方法可行。确定生天南星、生川乌渗漉提取最佳工艺参数为:浸渍 24 h,调节流速为 1 mL·min^{-1}·kg^{-1},进行渗漉提取,收集 8 倍量渗滤液。

讨　论

复方南星止痛膏是刘为民教授团队根据中医痹病理论,在传统方剂“四虎散”基础上改良的外用制剂[15]。该方剂采用“君臣佐使”的配伍原则:以生天南星、生川乌为主药(君药),具有祛风除湿作用;辅以肉桂、丁香(臣药)加强温经散寒效果;配合白芷、细辛等药物(佐药)协同增效并减轻刺激;最后加入樟脑、冰片(使药)促进药物吸收。方中君药生天南星和生川乌均为毒性中药,这种“以毒攻毒”的用药思路既是其发挥独特疗效的关键所在,也是导致皮肤刺激等不良反应的主要原因。天南星性味辛温燥烈,功似半夏而毒性尤甚,为临床常用之燥湿化痰要药,兼能祛风止痉、散结消肿,其生品多限于外用[16]。现代研究表明,天南星的刺激性毒性主要源于其所含的毒性针晶,其主要成分为草酸钙及凝集素蛋白[17-19]。同样,川乌中的双酯型生物碱、单酯型生物碱和醇胺型生物碱等二萜类生物碱,既是其镇痛作用的主要有效成分,也是产生毒性的关键物质[20-21]。这种毒效成分的同一性,体现了中药“药毒同源”的典型特征。

药效学研究表明,采用渗漉提取法,显著优于传统回流提取工艺,能更有效地抑制 AIA 大鼠的足趾肿胀,降低炎症因子(TNF-α、IL-6、IL-1β)水平,并增强冰醋酸致痛小鼠的镇痛效果。而皮肤安全性实验结果显示,与原工艺比较,渗漉工艺能减轻家兔的皮肤刺激性反应。综上可见,改良后的渗漉工艺在提升抗炎镇痛功效的同时,降低了皮肤不良反应的发生率,体现出“增效减毒”的优势。其作用机制可能在于:渗漉工艺通过避免高温处理,有效保护了热敏性成分,使乌头双酯型生物碱等关键活性物质得以完整保留;同时,采用乙醇为溶剂的提取过程有效去除了草酸钙及凝集素蛋白等致敏成分,从而在保证药效的同时显著降低了皮肤过敏反应的发生率。

工艺研究结果表明,以多指标评价体系确定醇提最佳条件为:50% 乙醇、4 倍溶剂、提取 3 次(每次 1 h);渗漉工艺最佳为:药材粒径为过 2 ~ 5 mm 筛的粗颗粒、70% 乙醇、24 h 浸渍、1 mL·min^{-1}·kg^{-1} 流速。该方案在提高提取效率的同时,有效保留活性成分,兼顾了工艺稳定性与工业化生产可行性,实现了提取效率与成本的平衡。

本研究通过药效学评价结合皮肤安全性实验,最终确定采用乙醇回流结合渗漉法的提取工艺路线。研究团队运用正交实验与单因素实验设计相结合的方法,科学确定了最佳工艺条件,为复方南星止痛膏的现代化开发及临床安全应用提供了坚实的科学依据。

[参 考 文 献]

[1] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(5): 522 - 533.

[2] 吴军豪, 李浩刚, 陈永强, 等. 复方南星止痛膏治疗类风湿性关节炎 88 例临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(10): 55 - 57.

[3] 田树春. 复方南星止痛膏配合推拿按摩治疗肩周炎 98 例临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(5): 22 - 23.

[4] 刘安平. 复方南星止痛膏辅助治疗颈型颈椎病 72 例[J]. 中国药业, 2015, 24(10): 86 - 87.

[5] 吴耀持, 汪崇淼. 复方南星止痛膏治疗腰椎间盘突出症临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(6): 50 - 51.

[6] 汤样华, 全仁夫, 林志青. 加味血府逐瘀汤配合复方南星止痛膏外敷治疗胸部扭挫伤 47 例[J]. 江西中医药, 2007, 38(11): 31.

[7] 王丹. 复方南星止痛膏药品不良反应治疗浅谈[J]. 家庭医药·就医选药, 2018(9): 177 - 178.

[8] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第 78 期):警惕含生川乌、生草乌外用制剂的安全风险[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 316 - 318.

[9] WANG XZ, WEI SP, LIU T, *et al*. Effectiveness, medication patterns, and adverse events of traditional Chinese herbal patches for osteoarthritis: a systematic review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 343176.
[10] 宋学忠, 曾丽婧, 闫明, 等. 复方南星止痛凝胶的制备及评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2256 - 2265.
[11] 黎迎, 杜守颖, 陆洋, 等. 正交试验结合药效学实验优选复方南星止痛膏处方提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2590 - 2593.
[12] 杨洋, 张书亚, 李汉洪, 等. 附子心肌毒性 Q-Marker 及其网络药理学机制分析[J]. 今日药学, 2025, 35(1): 26 - 33.
[13] WANG D, CHANG Y, WU Y, *et al*. Therapeutic effects of TACI-Ig on rat with adjuvant arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163(2): 225 - 234.
[14] 国家药品监督管理局. 药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[EB/OL]. (2014 - 05 - 13)[2024 - 11 - 21]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=11ed1282dd1b35641943de34907b317c.
[15] 刘为民. 开发复方南星止痛膏的科研思路[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(1): 58 - 59.
[16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025 年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
[17] 王贺鹏, 郁红礼, 吴皓, 等. 炮制对天南星毒性成分草酸钙针晶及凝集素蛋白含量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(5): 375 - 381.
[18] 刘先琼. 天南星科有毒中药凝集素蛋白与毒性的相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
[19] 吴皓, 葛秀允, 郁红礼, 等. 天南星科 4 种有毒中药针晶的晶型结构和其毒性的比较[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(9): 1152 - 1155.
[20] 李郭帅, 马阳, 耿婷, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析复方南星止痛膏化学成分[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 298 - 307.
[21] 杨慧波. 生半夏对生川乌毒性、镇痛作用和生物碱溶出量的影响[D]. 承德: 承德医学院, 2013.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2026 - 01 - 27