阿魏酸乳膏的体外经皮渗透性及大鼠体内药动学

晏 娜[1,2]，汤 湛[2,3]，王 俏[2,3]*

（1. 浙江省金华市妇幼保健院药剂科，浙江金华 321000；2. 杭州医学院药学院，浙江杭州 310013；
3. 杭州医学院，浙江省神经精神疾病药物研究重点实验室，浙江杭州 310013）

摘要：该研究采用单因素试验结合 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化阿魏酸（**1**）乳膏处方，随后采用离体大鼠皮肤研究了 **1** 乳膏的体外渗透行为，及其在大鼠体内的药动学特性。所得优化处方中，**1**、月桂氮䓬酮、薄荷油、1,2- 丙二醇、PEG400 的质量分数分别为 5.00%、10.68%、10.03%、9.32%、10.00%。体外渗透试验结果显示，以优化处方制备的 **1** 乳膏 10 h 累积渗透量为（470.70±24.54）μg/cm^2，透皮速率为（57.70±3.09）μg·cm^{-2}·h^{-1}。体内研究表明，大鼠经皮给予 **1** 乳膏后，10 h 时血浆中 AUC 即可达到（953.90±175.30）mg·min·L^{-1}，与以 10 mg/kg 剂量灌胃给药相当；且 10 h 时经皮给药组大鼠的血浆浓度未出现下降趋势。该乳膏制备工艺简单，易于产业化推广，且制成的乳膏经皮吸收性好，可长久、平稳地释放药物，为 **1** 的进一步开发和应用提供了参考。

关键词：阿魏酸；抗炎；乳膏；经皮渗透；药物动力学；Box-Behnken 设计；响应面法

中图分类号：R944.2$^+$1；R283.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2025）01-0073-07

引用：晏 娜，汤 湛，王 俏．阿魏酸乳膏的体外经皮渗透性及大鼠体内药动学［J］．中国医药工业杂志，2025, 56（1）：73-79．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.01.008

In vitro Transdermal Permeation and Pharmacokinetics in Rats of Ferulic Acid Cream

YAN Na[1,2], TANG Zhan[2,3], WANG Qiao[2,3]*

（*1. Dept. of Phamacy, Jin Hua Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Jinhua 321000; 2. School of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013; 3. Key Lab. of Neuropsychiatric Drug Research of Zhejiang Province, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013*）

ABSTRACT: In this study, the formulation of ferulic acid（**1**）cream was optimized by single-factor experiments combined with Box-Behnken design-response surface methodology. Subsequently, the *in vitro* permeation behavior of the **1** creams was investigated with excised rat skin, and its pharmacokinetics in rats was also explored. The obtained optimal formulation was as follows: the mass fractions of **1**, azone, mint oil, 1,2-propanediol and PEG400 were 5.00%, 10.68%, 10.03%, 9.32% and 10.00%, respectively. The results of *in vitro* permeation test showed that the cumulative permeation amount of the **1** cream prepared by the optimal formulation within ten hours was（470.70±24.54）μg/cm², and the permeation rate was（57.70±3.09）μg·cm^{-2}·h^{-1}. The results of *in vivo* studies indicated that after transdermal administration of the **1** cream to rats, AUC could reach to（953.90±175.30）mg·min·L^{-1} at 10 h, which was equivalent to that of intragastric administration at a dose of 10 mg/kg. Moreover, the plasma concentration of **1** in rats in the transdermal administration group did not show a decreasing trend within 10 h. This study demonstrated that the preparation process of **1** cream was simple and easy to be industrialized, and the prepared cream had good transdermal absorption and could release the drug stably for a long time, providing a reference for the further development and application of **1**.

Key Words: ferulic acid; anti-inflammatory; cream; transdermal permeation; pharmacokinetics; Box-Behnken design; response surface methodology

阿魏酸（ferulic acid，**1**），化学名为 3- 甲氧基 -4- 羟基肉桂酸，是一种天然酚类化学物质，在阿魏、川芎、当归等药材中的含量较高。**1** 的生物活性多样，不仅是一种抗氧化剂，也是一种抗炎因子，可去除过量的 ROS，或去除自由基和产生自由基的酶，从而抵抗氧化损伤、减轻炎症反应。许多研究[1—2]都证实 **1** 具有抗氧化、抗炎症、抗纤维化和血管内皮保护作用。

1 的常用给药途径为口服。然而，由于 **1** 溶解度差、相对分子质量小（194.18）、脂溶性好（log*P* 为 1.26），导致其口服给药后吸收迅速、组织分布广、代谢和消除快、生物利用度低，难以满足长效的消炎、镇痛需求。经皮给药在给药便利、维持长效且平稳的血药浓度以及提高患者依从性等方面具有优势。**1** 的熔点为 174 ℃[3]，有潜力开发为经皮给药系统，加入适当的促渗剂还可促进 **1** 透过角质层屏障，最终进入血液循环[4]。目前常用的化学促渗剂主要为月桂氮䓬酮、1,2- 丙二醇等，天然促渗剂主要有萜类、植物精油及内酯等。

基于此，本研究拟开发制备工艺简单、便于工业生产的 **1** 乳膏，并以累积渗透量为评价指标，利用单因素试验结合 Box-Behnken 设计 - 效应面法优化 **1** 乳膏的处方。然后，以大鼠为模型进行药动学试验，对比 **1** 乳膏透皮与 **1** 溶液灌胃的疗效，以期为治疗炎症的新制剂研发和临床应用提供参考。

1　仪器与试药

LC-20AD 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司，配有 SPD-20A 型紫外检测器和 LC Solution 色谱工作站）；MS105DU 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；水平双室渗透池（自制，接收池体积为 4 mL，池口面积为 0.64 cm^2，池口外径为 1.9 cm，内径为 0.9 cm）。

1 原料药（反式，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，含量 99%，批号 C1813047）；1,2- 丙二醇（批号 20100125）、PEG400（批号 2014081201）均购于成都市科龙化工试剂厂；月桂氮䓬酮（新乡高金药业有限公司，批号 20100101）；薄荷油（安吉市青原区恒诚天然香料油提炼厂）；Sepigel 305 乳化剂（法国 Seppic 公司，主要成分为聚丙烯酰胺、C13-14 异链烷烃和月桂醇醚 -7）；乙腈、甲醇（均为色谱纯，美国 Tedia 公司）；HPLC 用水为双蒸水；其他试剂均为分析纯。

健康成年 SD 大鼠，雌雄兼有，体质量 250 ～ 350 g，由浙江省医学科学院实验动物中心提供，动物生产许可证号为 SCXK（浙）2019-0002。本研究中动物试验的伦理审查批准号为 ZJCLA-IACUC-20110017。

2　方法与结果

2.1　1 乳膏的制备

将处方量的 **1** 原料药置 5 mL 烧杯中，加入一定量的促渗剂和 2%乳化剂，均匀分散，加热至 70 ℃，待药物完全溶解后，将水缓慢加至油相中，搅匀即得。

2.2　1 乳膏累积渗透量的检测

2.2.1　HPLC 法

色谱条件：色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 0.6%乙酸和乙腈（体积比 80 ∶ 20）；检测波长 312 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。

分别配制系列质量浓度的 **1** 0.9%氯化钠水溶液和 **1** 血浆样品[5]，进样检测。以色谱峰峰面积（*A*）为纵坐标、**1** 质量浓度（*c*）为横坐标，进行加权最小二乘法回归。结果显示，在 **1** 0.9%氯化钠水溶液中，**1** 在 0.06 ～ 61.05 μg/mL 与 *A* 线性关系良好，标准曲线方程为 $A=-225.16+112\ 117.06c$，$R^2=1.000\ 0$（$n=5$）；在 **1** 血浆样品中，**1** 在 0.06 ～ 125.08 μg/mL 与 *A* 呈良好的线性关系，标准曲线方程为 $A=819.52+26\ 929.42c$，$R^2=1.000\ 0$（$n=5$）。方法学验证结果显示，该方法的专属性、精密度、准确度和稳定性均符合要求。

2.2.2　体外经皮渗透试验

离体鼠皮的制备：大鼠颈椎脱臼处死后，剔除背部毛发并剥离背部皮肤，仔细除去皮下脂肪组织，根据水平双室渗透池的池口面积剪成适当大小；将剪好的皮肤用 0.9%氯化钠水溶液冲洗干净，用滤纸

收稿日期：2024-05-06

基金项目：金华市科技计划项目（2021-4-305）、浙江省神经精神疾病药物研究重点实验室项目（2019E10021）

作者简介：晏　娜（1994—），女，硕士，从事药物制剂和经皮药动学的研究。

通信作者：王　俏（1970—），女，研究员，硕士生导师，从事药物制剂和经皮药动学的研究。

E-mail：wangqiao-1@163.com

擦干后置密封袋中，于 －20 ℃冰箱中保存备用。试验前将处理好的皮肤用 0.9％氯化钠水溶液自然解冻、滤纸吸干后备用。

将处理好的离体大鼠皮肤角质层面向供给池，用马蹄夹固定于接收池的结合处（有效透过面积为 0.64 cm^2），角质层面涂布 **1** 乳膏（约 0.1 g），覆盖上塑料薄膜。在各个加有转子的接收池内加入 0.9％氯化钠水溶液 4 mL，水浴温度控制为（32±0.5）℃，排除气泡。设置搅拌速度为 500 r/min，分别于涂布后 2、4、6、8、10 h 时取接收液 4 mL（立即补加等量、同温的 0.9％氯化钠水溶液），平行试验 3 次。接收液离心（5379×*g*）6 min 后，取上清液，按“**2.2.1**”项下色谱条件检测药物浓度，并按下式计算单位面积累积渗透量（Q_n）。

$$Q_n = \frac{V_0 c_n + V\sum_{i=1}^{n-1} c_i}{A}$$

式中：c_n 和 c_i 分别为第 *n* 个和第 *i* 个取样点的实测药物浓度，V_0 和 *V* 分别为接收池中的溶液体积和每次取样体积，*A* 代表接收池口面积。以时间（*t*）为横坐标、Q_n 为纵坐标绘制体外透皮曲线，计算曲线线性部分的斜率，即得药物的透皮速率（*J*）。

1 的典型色谱图如图 1 所示，可见空白透皮样品不干扰 **1** 的测定。

2.3 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化处方

2.3.1 优化方案设计

以溶解性和累积渗透量为评价指标，经预试验和单因素试验，确定 **1** 含量为 5％，乳化剂用量为 2％，PEG400 用量为 10％，并选择月桂氮䓬酮、薄荷油、1,2- 丙二醇为促渗剂。

采用 Box-Behnken 设计，选择月桂氮䓬酮用量（*A*）、薄荷油用量（*B*）和 1,2- 丙二醇用量（*C*）为自变量，以 **1** 乳膏的经皮累积渗透量（*Y*）为因变量优化处方。各因素水平如表 1 所示，具体设计方案和结果如表 2 所示。

表 1 Box-Behnken 设计的因素与水平

Tab.1 Factors and Levels for Box-Behnken Design

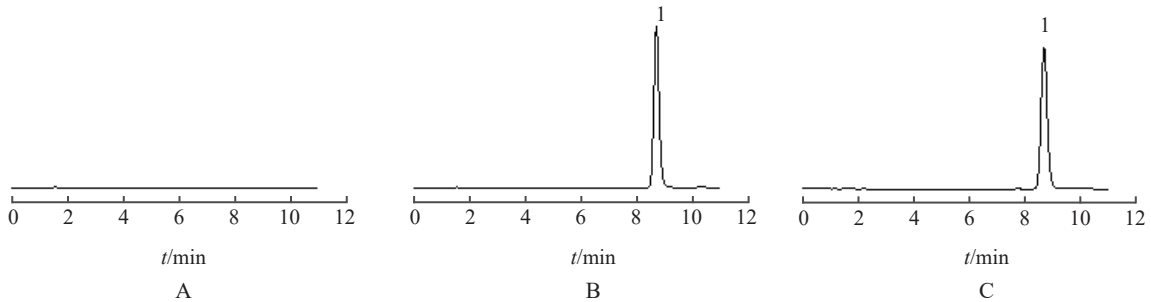
水平	*A*/%	*B*/%	*C*/%
－1	5.00	5.00	5.00
0	10.00	10.00	10.00
1	15.00	15.00	15.00

2.3.2 模型拟合及方差分析

采用 Design Expert V8.0.6 软件对试验数据进行二项式拟合。所得拟合方程为 Y=474.41+30.63A+12.67B－32.88C－57.03AB－61.28AC+20.56BC－144.94A^2－159.30B^2－152.93C^2（R^2=0.984 9，R^2_{Adj}=0.819 2，P<0.01），失拟项 *P* 值为 0.677 0>0.05。方差分析结果表明，因素 *A*、*B* 和 *C* 对 *Y* 均有显著影响，且该模型的预测值与实测值能较为吻合，可反映实际情况。

2.3.3 效应面优化与预测

根据上述二项式方程，绘制自变量对响应值的响应面图（图 2），用来确定各因素对 **1** 乳膏处方的影响。分别固定任一因素，考察另外 2 个因素对经皮累积渗透量的影响。以累积渗透量高为筛选原则，根据



A—空白透皮样品；B—**1** 的 0.9％氯化钠水溶液；C—体外经皮渗透样品。1—**1**。

图 1 溶液中 1 的典型 HPLC 图

Fig.1 Typical HPLC Chromatograms of **1** in Solutions

表 2　Box-Behnken 设计结合响应面法的试验方案及结果

Tab.2　Experimental Scheme and Results of Box-Behnken Design Combined Response Surface Methodology

序号	*A*/%	*B*/%	*C*/%	*Y*/(μg·cm^{-2})
1	10.00	5.00	5.00	192.95
2	10.00	10.00	10.00	461.76
3	10.00	10.00	10.00	451.16
4	5.00	5.00	10.00	79.15
5	10.00	10.00	10.00	507.01
6	15.00	15.00	10.00	147.12
7	10.00	15.00	5.00	183.90
8	15.00	10.00	15.00	112.34
9	5.00	15.00	10.00	211.83
10	10.00	5.00	15.00	99.34
11	10.00	10.00	10.00	474.41
12	10.00	15.00	15.00	172.51
13	15.00	10.00	5.00	313.91
14	10.00	10.00	10.00	477.70
15	5.00	10.00	5.00	118.17
16	15.00	5.00	10.00	242.56
17	5.00	10.00	15.00	161.71

Box-Behnken 设计 - 响应面试验结果，得到优化处方为：月桂氮䓬酮用量 10.66%，薄荷油用量 10.04%，1,2- 丙二醇用量 9.33%。优化处方的预测累积渗透量为 478.68 μg/cm^2，期望度为 0.934。

2.3.4　验证试验

根据优化处方，按“**2.1**”项下方法，制备 3 批 **1** 乳膏样品，并测定经皮累积渗透量。试验测得的累积渗透量为 (470.70±24.54) μg/cm^2，与预测值的相对偏差为 1.67%（<3%），较为吻合，说明 Box-Behnken 设计 - 响应面法所建立的模型预测性良好，可较好地应用于 **1** 乳膏的处方优化。

2.4　**1** 乳膏的经皮渗透动力学考察

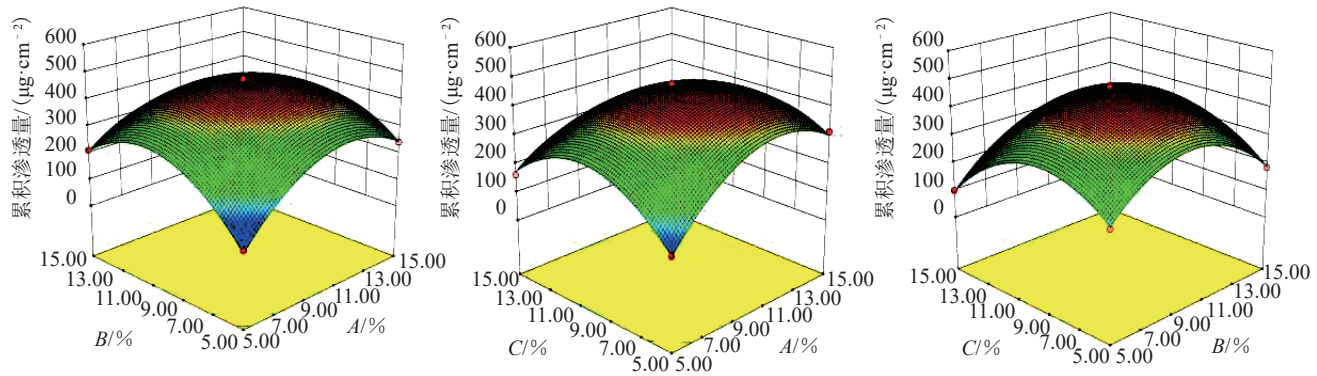
按优化处方制备 **1** 乳膏，按“**2.2.2**”项下方法检测单位面积累积渗透量，并分别采用零级、一级及 Higuchi 方程进行拟合。结果显示，接收液中 **1** 的含量变化规律以零级动力学方程拟合效果为优，相应的回归方程为 Q=57.702 5t − 117.492 3 (r=0.987 4)，透皮速率为 (57.70±3.09) μg·cm^{-2}·h^{-1}。

2.5　药动学研究

2.5.1　动物试验方案

取 SD 大鼠 24 只，随机分成 4 组，即 3 组灌胃给药试验组与 1 组经皮给药试验组，每组 6 只。给药前 24 h 内，大鼠禁食、不禁水。

经皮给药试验组：大鼠经腹腔注射给予乌拉坦溶液 (1.25 g/kg)，麻醉后用电动剃毛器将其腹部脱毛。将大鼠腹部朝上固定于已设定好温度 (37 ℃) 的恒温控制器上。将微透析探针 (膜长 10 mm) 用穿刺针引导，沿横向 (与大鼠左右肢平行的方向) 植入真皮深层后，撤出引导针而微透析探针滞留于大鼠皮下组织中。用空白 Ringer's 液以 1.0 μL/min 的速度进行灌注，平衡 0.5 h 后，在大鼠腹部脱毛区 (皮肤探针正上方区域) 均匀涂抹 2 cm×2 cm 面积大小的 **1** 乳膏 (0.7 g 左右，含 **1** 8.75 mg/cm^2，117 mg/kg)，每 60 min 收集 0.1 mL 尾静脉血和 60 μL 微透析样



A—因素 *A*、*B* 对 *Y* 的影响；B—因素 *A*、*C* 对 *Y* 的影响；C—因素 *B*、*C* 对 *Y* 的影响。

图 2　三维响应面图

Fig.2　3D Response Surface Plots

品，共收集 10 h。微透析样品直接按“**2.2.1**”项下条件进样分析，测得的浓度依据前期试验获得的探针回收率[6]计算皮肤内真实浓度（$c=c_{测定值}/R_{回收率}$）。

灌胃给药试验组：按低、中、高剂量（10、20、40 mg/kg）灌胃给予大鼠 **1** 磷酸缓冲溶液（pH 8.0），并于给药前和给药后 2、5、15、30、45、60、90、120、150、180 min 时尾静脉取血 0.1 mL。取血样 40 μL 置 EP 管中，加入甲醇 120 μL 充分涡旋，离心（5379×*g*）6 min，取上清液，按“**2.2.1**”项下条件进样测定。

2.5.2 试验结果

血浆样品的典型色谱如图 3 所示，可见空白血浆样品不干扰 **1** 的测定。

血药浓度数据采用 DAS 2.0 软件统计处理。灌胃给药试验组和经皮给药试验组的平均药 - 时曲线如图 4 所示，主要药动学参数如表 3 所示。大鼠口服 **1** 后吸收较快，各剂量组给药后 15 min，血药浓度达到峰值；随后的下降速度也很快，低、中、高剂量灌胃给药试验组分别是在 120、150 和 180 min 后血浆药物浓度低于定量限；对应的 c_{max} 分别是（3.03±0.63）、（12.20±2.46）和（50.76±5.64）mg/L，$AUC_{0\to t}$ 分别是（88.54±20.46）、（281.47±46.76）和（1 362.75±277.97）mg·min·L^{-1}。低、中、高剂量灌胃给药试验组的 c_{max}、$AUC_{0\to t}$ 与剂量均呈正相关，表现为近 4 倍的递增关系。与灌胃给药试验组相比，经皮给药试验组大鼠血浆中的 c_{max} 显著降低，MRT 显著延长，说明 **1** 制成乳膏剂经皮给药后，可避免口服给药产生的血药浓度峰谷现象，长时间、稳定地维持血浆药物浓度，降低 **1** 的代谢性消除。并且，经皮给药后皮肤中的 AUC 和 c_{max} 很高，分别是血浆中的 8.0 倍和 6.4 倍。

相对生物利用度（*F*）是同一药物不同制剂之间给药后 AUC 的比值，用于评价 2 种制剂的吸收差异。本试验以 **1** 乳膏为受试制剂、**1** 灌胃溶液为参比制剂，根据下式计算 *F*。

$$F=(AUC_{经皮}\times D_{灌胃})/(AUC_{灌胃}\times D_{经皮})\times 100\%$$

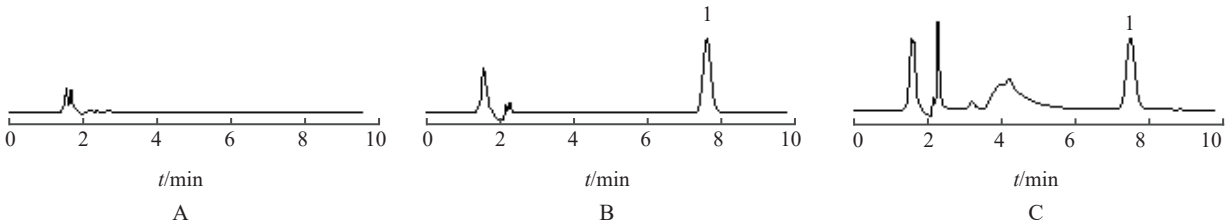
式中：*D* 表示不同给药途径的给药剂量。

结果显示，**1** 乳膏相对于低、中、高剂量 **1** 磷酸盐缓冲液的 *F* 值分别为 92.1%、57.9%和 23.9%，说明 **1** 乳膏经皮给药后 10 h 时血浆中的生物利用度与 10 mg/kg 剂量灌胃相近。并且，经皮给药试验组 10 h 后大鼠血浆中的药物浓度仍维持在较高状态，未见下降趋势。因此可以预计，该制品的实际相对生物利用度会更高。

3 讨论

由于 **1** 口服给药生物利用度低，本研究在单因素考察基础上，采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化 **1** 乳膏处方，最终优化处方为：10.66%月桂氮䓬酮，10.04%薄荷油，9.33% 1,2- 丙二醇，10.00% PEG400，5.00% **1**。经皮给予 **1** 乳膏后，大鼠血浆中 **1** 的 MRT 显著延长，可达（385.31±24.71）min，t_{max} 可达（590.00±24.50）min，能实现长效、平稳的药效。

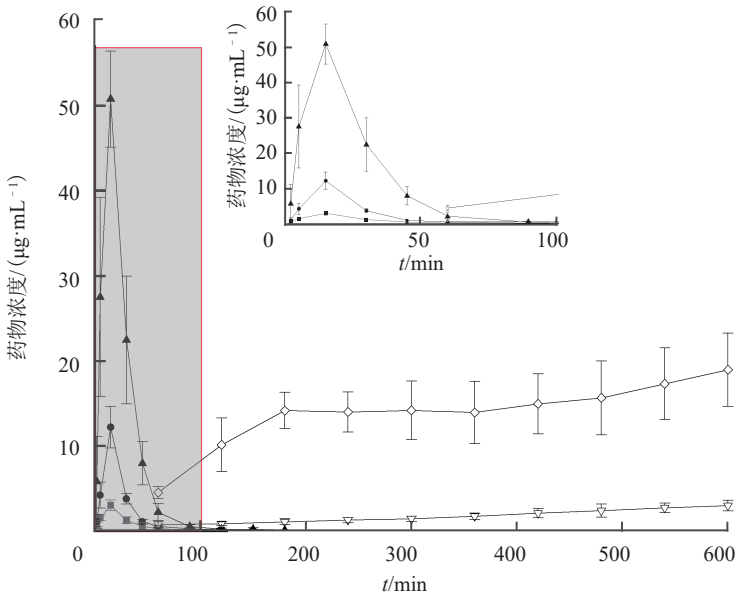
体外透皮性能研究是乳膏剂质量评价的主要部分，主要模拟药物在体内的释放。**1** 的体外经皮研究报道较少，大多是复方制剂中 **1** 的含量测定研究[7—8]，得到的经皮累积渗透量和渗透速率均较低。



A—空白血浆样品；B—**1** 的血浆样品（3.91 μg/mL）；C—待测血浆样品。1—**1**。

图 3 大鼠血浆中 1 的典型 HPLC 图

Fig.3 Typical HPLC Chromatograms of **1** in Rat Plasma



■—灌胃，10 mg/kg；●—灌胃，20 mg/kg；▲—灌胃，40 mg/kg；▽—经皮组血浆样品；◊—经皮组微透析样品。

图 4　大鼠灌胃和经皮给药的药 - 时曲线（*n*=6）

Fig.4　Drug Concentration-time Curves of **1** in Rats after Intragastric Administration and Transdermal Administration（*n*=6）

表 3　大鼠灌胃给药和经皮给药的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=6）

Tab.3　Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Rats after Intragastric Administration and Transdermal Administration ($\bar{x}\pm s$, *n*=6)

参数	灌胃给药试验组			经皮给药试验组	
	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg	血浆	皮肤
$AUC_{0\to t}$/(mg·min·L^{-1})	88.54±20.46	281.47±46.76	1 362.75±277.97[1)]	953.90±175.30	7 630.47±1 410.33
$AUC_{0\to\infty}$/(mg·min·L^{-1})	91.93±22.56	283.90±46.44	1 365.27±279.33	—	—
c_{max}/(mg·L^{-1})	3.03±0.63[2)]	12.20±2.46	50.76±5.64	3.00±0.61	19.08±4.39
t_{max}/min	15.00	15.00	15.00	590.00±24.50	560.00±24.50
$MRT_{0\to t}$/min	27.41±5.36	25.03±1.92	23.43±1.47	385.31±24.71	325.42±13.16
$t_{1/2}$/min	26.57±5.22	26.05±5.70	26.81±5.44	—	—
$\frac{CL}{F}$/(L·min^{-1}·kg^{-1})	0.11±0.02	0.07±0.01	0.03±0.01	—	—
$\frac{V_z}{F}$/(L·kg^{-1})	4.29±0.94	2.77±1.09	1.14±0.19	—	—
F[3)]/%	92.1	57.9	23.9	—	—

注：[1)] 与经皮给药组相比，P<0.05；[2)] 与经皮给药组相比，P>0.05；[3)] F(%)=($AUC_{经皮}$×灌胃剂量)/($AUC_{灌胃}$×经皮剂量)×100%

原因可能是中药复方制剂的化学成分复杂，而且 **1** 的含量本身就很低，大多数情况下仅在成分筛选试验中选择 **1** 作为评价的指标成分。而本研究直接用 **1** 单体进行试验，以期能更直接、更客观地反映药物本身的渗透特征。为模拟人体内的释放环境，采用 0.9% 氯化钠水溶液作为接收介质。由于 **1** 乳膏的 24 h 累积渗透量会超过其在水溶液中的溶解度（32 ℃，0.9 % 氯化钠水溶液中，**1** 的饱和溶液浓度为 0.62 mg/mL），且取样点间隔时间过长，可能不能达到漏槽条件，故本研究设置的体外渗透取样时间点至 10 h 止。此条件下，每个时间点取得的样品可满足漏槽条件。试验结果显示，按优化处方制备的 **1** 乳膏体外累积渗透量为（470.70±24.54）μg/cm^2。后续可进一步优化体外经皮渗透试验方法，如优化上样量、接收介质体积、扩散池类型等参数，对整个试验阶段（24 h）的渗透通量与渗透曲线进行考察，建

立更灵敏和有区分力的体外透皮试验方法。

目前已有许多**1**口服后的药动学研究[9—12]，本研究结果与上述报道的结果相接近。本研究参考文献[13—15]中的给药剂量，同时也考虑到药物溶解和方便给药的实际情况，设置了剂量为10、20、40 mg/kg的灌胃给药试验组作为参比。**1**大鼠灌胃后的$AUC_{0\to t}$和c_{max}随着剂量的增加而增大，呈正相关。各剂量组的t_{max}一致，均为15 min，$MRT_{0\to t}$均约25 min。**1**乳膏经皮给药组大鼠的血浆MRT约385 min；给药10 h时，大鼠血浆中**1**的相对生物利用度已达到低剂量灌胃给药组的92.1%。与灌胃给药途径相比，经皮给药可显著延长**1**的滞留时间。并且，从图4可以推测，**1**乳膏在10 h后还将持续释放药物，长时间维持一定浓度的体内药物水平。

经皮给药时，局部皮肤的药物浓度会较高。前期的在体皮肤研究[6]中与其他文献做了对比，结果显示**1**乳膏试验组大鼠皮肤中的$AUC_{0\to t}$和c_{max}远高于文献报道。并且，本研究中皮肤中**1**的$AUC_{0\to t}$和c_{max}比血浆中分别高8.0倍和6.4倍，由此推测局部药效更佳。而血浆中检出**1**的现象说明**1**经皮给药后能进入血循环，有可能实现全身治疗作用。

综上所述，本研究制备的**1**乳膏生物利用度较高，可长久、平稳地释放药物，为**1**的抗炎治疗提供了有益探索。

参考文献：

[1] LI D, RUI Y X, GUO S D, *et al*. Ferulic acid: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives [J]. *Life Sci*, 2021, **284**: 119921.

[2] MAHMOUD A M, HUSSEIN O E, HOZAYEN W G, *et al*. Ferulic acid prevents oxidative stress, inflammation, and liver injury via upregulation of Nrf2/HO-1 signaling in methotrexate-induced rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, **27**: 7910-7921.

[3] 兰 颐, 王景雁, 陶 野, 等. 薄荷油与薄荷醇促进中药成分经皮吸收的对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, **41**(8): 1516-1522.

[4] 刘永琦, 闫治攀, 李 芸, 等. 3种生物碱透皮促进剂对阿魏酸体外经皮渗透的影响 [J]. 中成药, 2013, **35**(11): 2403-2406.

[5] YAN N, TANG Z, XU Y Q, *et al*. Pharmacokinetic study of ferulic acid following transdermal or Intragastric administration in rats [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(5): 169.

[6] 晏 娜, 徐宇琦, 汤 湛, 等. 阿魏酸体内外微透析回收率及其乳剂的经皮皮肤药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2021, **56**(2): 115-121.

[7] 许英爱, 戈延茹, 王雅君, 等. 复方骨质增生贴剂体外透皮速率测定和体外释放研究 [J]. 中成药, 2001, **23**(4): 5-8.

[8] 魏 莉, 蔡贞贞, 徐莲英. 当归及其复方透皮吸收特性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, **25**(1): 32-34.

[9] 欧阳臻, 潘璐琳, 汤建明, 等. 阿魏酸、川芎及复方脑得生中阿魏酸在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, **35**(2): 226-228.

[10] 张继芬, 原欢欢, 林 都, 等. 阿魏酸载脂质体壳聚糖微球在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, **36**(13): 1751-1754.

[11] 莫李立, 王素军, 杨本坤. 阿魏酸在Caco-2细胞模型的通透性及其在大鼠体内吸收特性研究 [J]. 中草药, 2012, **43**(5): 947-951.

[12] 吴瑞阳, 金 艺, 刘晓红, 等. LC-MS/MS法测定大鼠血浆中阿魏酸的血药浓度 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, **30**(8): 610-614.

[13] KASSAB R B, LOKMAN M S, DAABO H M A, *et al*. Ferulic acid influences Nrf2 activation to restore testicular tissue from cadmium-induced oxidative challenge, inflammation, and apoptosis in rats [J]. *J Food Biochem*, 2020, **44**(12): e13505.

[14] CHOWDHURY S, GHOSH S, DAS A K, *et al*. Ferulic acid protects hyperglycemia induced kidney damage by regulating oxidative insult, inflammation and autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 27.

[15] WEI Z H, XUE Y R, XUE Y C, *et al*. Ferulic acid attenuates non-alcoholic steatohepatitis by reducing oxidative stress and inflammation through inhibition of the ROCK/NF-κB signaling pathways [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, **147**(1): 72-80.