负载特比萘芬的黄芩汤自组装纳米粒的透皮吸收评价Δ

沈成英[1*]，何沂灿[2]，程　晓[3]，杜超颖[1]，闵红燕[4]，申宝德[3]，童凌斐[1#]（1.江西省人民医院（南昌医学院第一附属医院）药学部，南昌　330006；2.成都中医药大学药学院，成都　611137；3.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，南昌　330004；4.南昌医学院药学院，南昌　330052）

中图分类号　R283.6；R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）02-0180-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.02.08

摘　要　目的　考察负载特比萘芬（TBF）的黄芩汤（HQD）自组装纳米粒（SAN）的共载药纳米粒（TBF-HQD-SAN NPs）对TBF透皮吸收的影响。**方法**　采用高速离心结合透析法分离HQD-SAN，再通过超声-磁力搅拌法负载TBF得到TBF-HQD-SAN NPs。表征该纳米粒的粒径分布、Zeta电位、多分散系数（PDI），并测定TBF的包封率（EE）与载药量（DL）。采用大鼠体外与在体透皮实验，对比分析TBF-HQD-SAN NPs与TBF原料药、TBF与HQD-SAN物理混合物（TBF-HQD-SAN PM）的透皮性能差异。**结果**　TBF-HQD-SAN NPs呈球形，粒径为（177.60±2.57）nm，PDI为0.197 4±0.007 9，Zeta电位为（−14.63±0.85）mV；TBF的EE为（99.49±0.71）%，DL为（3.22±0.10）%。体外透皮实验显示，与TBF原料药比较，TBF-HQD-SAN NPs的稳态透皮速率（J_{ss}）和皮肤滞留量分别增加至3.34倍和27.56倍（$P<0.05$）；与TBF-HQD-SAN PM比较，TBF-HQD-SAN NPs的J_{ss}和皮肤滞留量亦分别提高至2.04倍和7.44倍（$P<0.05$）。在体透皮实验中，TBF-HQD-SAN NPs的皮肤药-时曲线下面积、皮肤峰浓度较TBF原料药分别提高至2.13倍和2.06倍，较TBF-HQD-SAN PM分别提高至1.59倍和1.65倍（$P<0.05$）。**结论**　TBF-HQD-SAN NPs可显著提升TBF的体内外透皮吸收效率与皮肤滞留量。

关键词　特比萘芬；黄芩汤；自组装纳米粒；透皮吸收；皮肤滞留量；皮肤癣菌病

Evaluation of transdermal absorption of self-assembled nanoparticles of Huangqin decoction loaded with terbinafine

SHEN Chengying[1], HE Yican[2], CHENG Xiao[3], DU Chaoying[1], MIN Hongyan[4], SHEN Baode[3], TONG Lingfei[1]
[1. Dept. of Pharmacy, Jiangxi Provincial People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College), Nanchang 330006, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 3. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 4. School of Pharmacy, Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effect of Huangqin decoction (HQD)-based self-assembled nanoparticles (SAN) co-loaded with terbinafine (TBF) (TBF-HQD-SAN NPs) on the transdermal absorption of TBF. **METHODS** High-speed centrifugation combined with dialysis was used to separate HQD-SAN, and TBF-HQD-SAN NPs were obtained by loading TBF using the ultrasound magnetic stirring method; the particle size distribution, Zeta potential and polydispersity index (PDI) of the nanoparticle were characterized, and the encapsulation efficiency (EE) and drug loading (DL) of TBF were determined; using *in vitro* and *in vivo* transdermal experiments, the differences in transdermal performance between TBF-HQD-SAN NPs and TBF raw materials, as well as TBF and HQD-SAN physical mixture (TBF-HQD-SAN PM), were compared and analyzed. **RESULTS** TBF-HQD-SAN NPs were spherical with a particle size of (177.60±2.57) nm, a PDI of 0.197 4±0.007 9, and a Zeta potential of (−14.63±0.85) mV. The EE and DL of TBF were (99.49±0.71)% and (3.22±0.10)%, respectively. *In vitro* transdermal experiments, compared with TBF raw materials, the steady-state permeation rate (J_{ss}) and skin retention of TBF-HQD-SAN NPs increased by 3.34 times and 27.56 times, respectively ($P<0.05$); compared with TBF-HQD-SAN PM, its J_{ss} and skin retention were increased by 2.04 times and 7.44 times, respectively ($P<0.05$). *In vivo* transdermal experiments showed that, the area under the drug-time curve and the maximum concentration of TBF-HQD-SAN NPs increased by 2.13 times and 2.06 times respectively compared to TBF raw materials, and increased by 1.59 times and 1.65 times

Δ**基金项目**　江西省自然科学基金青年项目（No.20232BAB2161-24）；江西省卫生健康委科技计划资助项目（No.202510005）；赣鄱俊才支持计划·高层次高技能领军人才培养项目（No.赣人社字〔2024〕69号）

*　**第一作者**　副主任中药师，副教授，博士。研究方向：中药纳米给药系统。E-mail：984075899@qq.com

#　**通信作者**　副主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：15870637696@126.com

respectively compared to TBF-HQD-SAN PM ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** TBF-HQD-SAN NPs can significantly enhance the *in vitro* and *in vivo* transdermal absorption efficiency and skin retention of TBF.

KEYWORDS terbinafine; Huangqin decoction; self-assembled nanoparticles; transdermal absorption; skin retention; dermatophytosis

皮肤癣菌病是由致病性皮肤癣菌引起的皮肤、毛发、甲板等浅表真菌感染性疾病，该病易反复发作，难以治愈[1]。特比萘芬（terbinafine，TBF）为治疗皮肤癣菌病的临床一线用药[2]，然而，其水溶性、皮肤渗透性与滞留性较差，导致药物吸收慢、治疗时间延长[3]。目前，国内外研究者已开发出基于TBF的纳米乳、固体脂质纳米粒、脂质体、醇质体等新剂型用于改善TBF的递送效率[3]，但载药量（drug loading，DL）低、药物易泄漏、辅料潜在毒性等问题限制了以上剂型的应用，因此亟须开发更安全高效的药物递送系统。

黄芩汤（Huangqin decoction，HQD）源自东汉张仲景《伤寒杂病论》，由黄芩、白芍、炙甘草、大枣组成，现代研究证实其具有抑菌、抗炎等多种药理活性[4]。本课题组前期研究发现，HQD对皮肤癣菌具有显著的抑菌活性[5－7]，其抑菌活性主要存在于HQD的纳米相态中[8]。经成分解析发现，该纳米相态是由多糖、蛋白等大分子成分与黄芩苷、黄芩素等小分子成分自组装形成的纳米聚集体，被定义为HQD自组装纳米粒（HQD self-assembled nanoparticles，HQD-SAN），其能够显著抑制皮肤癣菌的菌丝生长、生物量合成及孢子萌发[9]。在上述研究基础上，本课题组已通过Box-Behnken效应面法完成了负载TBF的HQD-SAN的共载药纳米粒（TBF-HQD-SAN NPs）的最优处方与工艺筛选，成功构建了“中药载体+化学药物”的协同递药系统，为中西药物联用提供了新型纳米递送策略[10]。然而，TBF-HQD-SAN NPs是否能像合成纳米载体一样有效促进TBF的皮肤渗透与滞留，进而提升皮肤癣菌病的治疗效果，目前尚未见相关研究。因此，本研究在已建立的最优处方工艺基础上，系统表征TBF-HQD-SAN NPs的Zeta电位、粒径等制剂学特性，并通过大鼠体外及在体透皮实验，明确其对TBF透皮吸收与皮肤滞留的促进作用，以期为后续开展TBF-HQD-SAN NPs的协同抗菌机制研究奠定基础。

1 材料

1.1 主要仪器

MS-H280-Pro型数显磁力搅拌器购自大龙兴创实验仪器（北京）股份公司；SB-5200D型超声波清洗机、SCIENTZ-18N/A型冷冻干燥机均购自宁波新芝生物科技股份有限公司；Zetasizer Pro型纳米粒度电位仪购自英国马尔文仪器有限公司；Vortex-Genie SI-T256型涡旋混匀器购自美国Scientific Industries公司；LC-20A型和LC-30AD型高效液相色谱（HPLC）仪均购自日本Shimadzu公司；Triple Quad™ 4500MD型液相色谱-质谱联用仪、MultiQuant MD 3.0.3型数据处理系统均购自美国AB SCIEX公司；ES225SM-DR（E）型电子天平购自瑞士Precisa公司；BY-R20型高速冷冻离心机购自北京白洋医疗器械有限公司；HC-2517型高速离心机购自安徽中科中佳科学仪器有限公司；Tecnai G2 F30型透射电子显微镜购自荷兰FEI公司；TP-6型透皮扩散仪购自天津市精拓仪器科技有限公司；HM525 NX型冷冻切片机购自美国Thermo Fisher Scientific公司；FV3000型激光扫描共聚焦成像系统购自日本Olympus公司。

1.2 主要药品与试剂

黄芩饮片（产地山西）、白芍饮片（产地安徽）、炙甘草饮片（产地内蒙古）、大枣饮片（产地山东）均购自江西彭氏国药堂饮片有限公司，经江西省人民医院药学部应萍副主任中药师鉴定，黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩*Scutellaria baicalensis* Georgi的干燥根，白芍为毛茛科芍药属植物芍药*Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根，炙甘草为豆科甘草属植物甘草*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎的炮制加工品，大枣为鼠李科枣属植物枣*Ziziphus jujuba* Mill.的干燥成熟果实；TBF对照品（批号20240501，纯度≥98%）购自宝鸡市辰光生物科技有限公司；TBF原料药（批号S68789，纯度≥98%）购自上海源叶生物科技有限公司；磷酸购自西陇科学股份有限公司；乙腈和甲醇均为色谱纯，水为纯化水。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠151只，雄性，体重（180±20）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，动物生产许可证号为SCXK（京）2024-0008。所有大鼠均在温度（25±2）℃、相关湿度60%，12 h昼夜节律的环境中饲养，自由摄食、饮水。实验操作严格遵循实验动物福利伦理审查要求，并经南昌医学院实验动物伦理委员会审批通过，伦理号为NYLLSC20250219。

2 方法与结果

2.1 HQD-SAN的制备与表征

2.1.1 HQD-SAN的制备

参考相关文献[9]采用高速离心结合透析法制备HQD-SAN：按质量比3∶2∶2∶2称取黄芩、白芍、炙甘草、大枣饮片，混匀，加入10倍量水，煎煮1 h，趁热滤过；药渣加8倍量水，煎煮1 h，趁热滤过；合并2次滤液，浓缩，制成每1 mL含1 g生药的HQD提取液，以12 000 r/min离心30 min，取上清液，加至透析袋（每次5 mL，共54 mL）中，随即将透析袋装入加有300 mL水的烧杯中，于25 ℃以200 r/min透析30 min；取出透析袋中的样品，以12 000 r/min离心30 min，收集上层液。上述透析-离心操作重复2次，收集透析袋中的样品即为HQD-SAN，真空冷冻干燥24 h，得相应冻干粉，备用。

2.1.2 Zeta电位、粒径、多分散系数的测定

取HQD-SAN冻干粉适量，加水超声（功率50 W，频率40 kHz）分散后，采用纳米粒度电位仪测定其Zeta电位、粒径、多分散系数（polydispersity index，PDI），共测定3次。结果显示，HQD-SAN的Zeta电位为（−8.81±0.57）mV，粒径为（128.90±2.87）nm，PDI为0.288 2±0.020 0。

2.2 TBF-HQD-SAN NPs的制备与表征

2.2.1 TBF-HQD-SAN NPs的制备

参考相关文献[10]制备TBF-HQD-SAN NPs：称取22.4 mg HQD-SAN冻干粉和5 mg TBF于10 mL西林瓶中，加入4 mL蒸馏水，超声（功率50 W，频率40 kHz）30 min，加入搅拌子放置于磁力搅拌器上，以760 r/min搅拌1.5 h，样品过0.8 μm的滤膜，即得TBF-HQD-SAN NPs溶液，冻干保存。

2.2.2 Zeta电位、粒径、PDI的测定

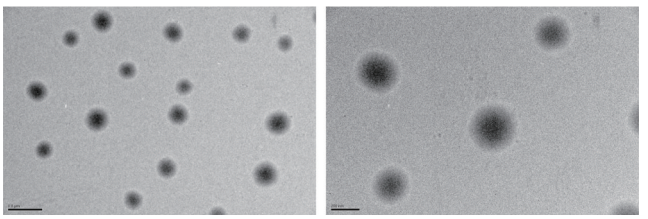
取TBF-HQD-SAN NPs适量，加蒸馏水稀释后，采用纳米粒度电位仪测定其Zeta电位、粒径、PDI，共测定3次。结果显示，TBF-HQD-SAN NPs的Zeta电位为（−14.63±0.85）mV，粒径为（177.60±2.57）nm，PDI为0.197 4±0.007 9。

2.2.3 形态观察

取TBF-HQD-SAN NPs适量，加蒸馏水稀释后，取一滴加至铜网上，红外灯干燥后，置于透射电子显微镜下观察形态并拍照。结果显示，TBF-HQD-SAN NPs呈球形，粒径150～250 nm，与“2.2.2”项下粒径测定结果基本一致。结果见图1。

2.2.4 包封率和DL的测定

采用超滤离心法测定TBF-HQD-SAN NPs的包封率（encapsulation efficiency，EE）和DL。取1 mL TBF-HQD-SAN NPs溶液至5 mL容量瓶中，加甲醇超声溶解并定容至刻度，经0.45 μm微孔滤膜滤过后，行HPLC进样分析，作为TBF-HQD-SAN NPs中TBF总量（W_2）；取



A.透射电子显微镜图（标尺为0.5 μm）　B.透射电子显微镜图（标尺为200 nm）

图1 TBF-HQD-SAN NPs的透射电子显微镜图

0.4 mL TBF-HQD-SAN NPs溶液加入经过预饱和的超滤离心管（0.5 mL，截留分子量3 000 Da）上层，以8 000 r/min离心10 min后，将下层溶液取出100 μL，加甲醇2倍稀释，经0.45 μm微孔滤膜滤过后，行HPLC进样分析，作为TBF-HQD-SAN NPs中未包封的TBF量（W_1），实验重复3次。EE（%）=（W_2-W_1）/W_2×100%；DL（%）=（W_2-W_1）/W_3×100%（W_3为HQD-SAN药物称样质量）。HPLC色谱条件：以岛津Shim-pack GIS C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）为色谱柱；以甲醇（A）-0.1%磷酸溶液（B）为流动相进行等度洗脱（0～60 min，41%A）；检测波长为222 nm；柱温为40 ℃；流速为1 mL/min；进样量为5 μL。结果显示，TBF-HQD-SAN NPs中TBF的EE为（99.49±0.71）%，DL为（3.22±0.10）%（n=3）。

2.3 皮肤样品中TBF测定的方法学考察

2.3.1 TBF对照品储备液的配制

精密称取TBF对照品5.07 mg，用甲醇溶解并定容于25 mL容量瓶中，配制成质量浓度为202.8 μg/mL的TBF对照品储备液，4 ℃保存备用。

2.3.2 色谱与质谱条件

色谱条件：以岛津Shim-pack Scepter C_{18}（2.1 mm×100 mm，3 μm）为色谱柱；以0.1%甲酸水溶液（A）-甲醇（B）为流动相进行梯度洗脱（0～1.1 min，5%B；1.1～2.0 min，5%B→95%B；2.0～4.0 min，95%B；4.0～4.01 min，95%B→5%B；4.01～5.0 min，5%B）；流速为0.3 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为1 μL。

质谱条件：离子源为电喷雾离子源；正离子模式测定；离子源喷雾电压为4.5 kV；离子源温度为550 ℃；喷雾气压力为55 psi；辅助加热气压力为55 psi；气帘气压力为33 psi；扫描模式为正离子多反应监测模式，通过母离子（Q1，292.6 Da）至子离子（Q3，141.0 Da）的质荷比转换进行检测，去簇电压、碰撞能量、碰撞室出口电压和入口电压分别为65、25、20、10 V。

2.3.3 空白皮肤样品的采集

取1只SD大鼠，经戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后，使用脱毛膏脱去腹部毛，取腹部皮肤，立即置于−20 ℃冰箱冷冻保存备用。

2.3.4 皮肤样品的处理

将皮肤组织置于室温解冻后，取适量大鼠皮肤样品于10 mL EP管中，剪碎，加入5 mL甲醇，超声（功率50 W，频率40 kHz）提取10 min，以13 000 r/min离心10 min，

取1 μL上清液，按“2.3.2”项下条件进行液相色谱-串联质谱联用（LC-MS/MS）分析。

2.3.5　专属性考察

取大鼠空白皮肤50 mg、空白皮肤+TBF对照品、经皮给药2 h后的皮肤样品，按照“2.3.4”项下方法处理，再按照“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定。结果显示，在皮肤样品中，TBF保留时间为3.42 min，TBF测定不受皮肤内源性物质的干扰，其峰形良好，说明该方法专属性强。结果见图2。

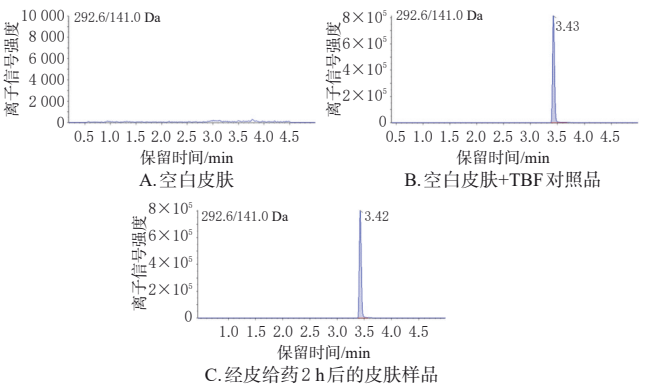


图2　多反应监测模式下的提取离子流色谱图

2.3.6　线性关系考察

精密称取50 mg大鼠空白皮肤，分别加入质量浓度为1.014 μg/mL的TBF对照品溶液1、2、5、10、20、40、80、160 μL和质量浓度为101.4 μg/mL的TBF对照品溶液2、4、8 μL，再加入甲醇使终体积为400 μL，按照“2.3.4”项下方法处理，皮肤中TBF的最终质量浓度依次为2.535、5.07、12.675、25.35、50.7、101.4、202.8、405.6、507、1 014、2 028 ng/mL，按照“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样测定，以TBF峰面积（Y）为纵坐标，皮肤样品中的TBF质量浓度（X）为横坐标（因线性范围太大，分别在2.535～101.4 ng/mL和＞101.4～2 028 ng/mL范围）进行线性回归。结果显示，TBF的标准曲线分别为Y=20 476X+76 894（R^2为0.998 7）和Y=16 896X+2×10^6（R^2为0.996 4），表明TBF在2.535～101.4 ng/mL和＞101.4～2 028 ng/mL范围内线性关系良好。

2.3.7　精密度与准确度考察

精密称取50 mg大鼠空白皮肤，分别配制定量下限和低、中、高质量浓度（2.535、25.35、101.4、507 ng/mL）的TBF质控样品，每个浓度6份样品于同一天内制备，按照“2.3.4”项下方法处理，并进行LC-MS/MS测定。连续3 d同法操作，每天按随行标准曲线计算质控样品的浓度，考察日内和日间精密度的RSD，以实际测定浓度和真实浓度的比值考察准确度。结果显示，在皮肤样品中，日内RSD均不大于2.65%，日间RSD均不大于3.47%，准确度为93.56%～102.34%（n=6），表明结果符合生物样品分析的方法学要求。

2.3.8　提取回收率试验

精密称取50 mg大鼠空白皮肤，分别配制定量下限和低、中、高质量浓度（2.535、25.35、101.4、507 ng/mL）的TBF质控样品，每个浓度分别配制6份样品，按照“2.3.4”项下方法处理，并进行LC-MS/MS分析后得到相应的峰面积（A_1）；相同分析条件下测定相应的定量下限和低、中、高质量浓度（2.535、25.35、101.4、507 ng/mL）的TBF对照品溶液，各6次，得到对应的峰面积（A_0），计算提取回收率（%）=A_1/A_0×100%。结果显示，TBF的提取回收率为94.65%～100.61%（n=6），表明结果符合生物样品分析要求。

2.3.9　稳定性试验

精密称取50 mg大鼠空白皮肤，分别配制定量下限和低、中、高质量浓度（2.535、25.35、101.4、507 ng/mL）的TBF质控样品，每个浓度3份，按照“2.3.4”项下方法处理，在4 ℃下放置24 h后按照“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样分析，按当天标准曲线计算质控样品的浓度。结果显示，定量下限和低、中、高质量浓度下TBF浓度的RSD分别为1.32%、4.42%、5.98%、1.19%（n=3），表明结果符合生物样品分析要求。

2.4　TBF-HQD-SAN NPs的体外透皮实验

2.4.1　体外透皮吸收实验

取SD大鼠6只，给予戊巴比妥钠麻醉后，使用脱毛膏脱去腹部毛，断颈处死后立即剪下腹部皮肤，除去皮肤组织、血管及脂肪，用生理盐水反复冲洗。将皮肤固定在扩散池上，角质层朝上，用生理盐水作为接收液，转速为350 r/min，扩散面积为1.77 cm^2，接收池总体积为15 mL，32 ℃水浴循环。取50 mg/mL TBF-HQD-SAN NPs、TBF与HQD-SAN的物理混合物（简称“TBF-HQD-SAN PM”）、TBF原料药（根据TBF的DL换算）1 mL加入供给室中（以此进行相应分组），平行6份。在0.5、1、2、4、6、8、12、24 h时分别从接收池内取样1 mL，同时补充等温等量的接收液。样品以13 000 r/min离心10 min，取上清液，按照“2.3.2”项下色谱、质谱条件进样分析，计算累积透过量$(Q_n)=(V_r c_n+\sum_{i=1}^{n-1}V_s c_i)/A$，其中，$Q_n$为第$n$次取样时的累积透过量（ng/cm^2），$V_r$代表接收液的体积（15 mL），$c_n$为每个取样点质量浓度（ng/mL），$V_s$为取样体积（1 mL），$c_i$为第$i$次取样测得的接收液中TBF的质量浓度（ng/mL），A为扩散渗透面积（cm^2）。以时间为横坐标（X）、Q_n为纵坐标（Y）进行线性回归并绘制体外透皮吸收曲线。结果显示，所得回归方程分别为$Y_{\text{TBF-HQD-SAN NPs}}$=8.980 8$X$+1.819 8（$R^2$=0.987 6），$Y_{\text{TBF-HQD-SAN PM}}$=4.393 8$X$+13.235 0（$R^2$=0.987 3），$Y_{\text{TBF原料药}}$=2.689 5$X$+9.433 2（$R^2$=0.989 2），其斜率即为稳态透皮速率——$J_{ss}$[μg/(cm^2·h)]。由方程可知，TBF-HQD-SAN NPs组、TBF-HQD-SAN PM组、TBF原料药组TBF的J_{ss}分别为8.980 8、4.393 8、2.689 5 μg/(cm^2·h)。TBF-HQD-SAN

PM组和TBF-HQD-SAN NPs组TBF的J_{ss}较TBF原料药组分别增加至1.63倍和3.34倍，TBF-HQD-SAN NPs组TBF的J_{ss}较TBF-HQD-SAN PM组增加至2.04倍（$P<0.05$）。结果见图3。

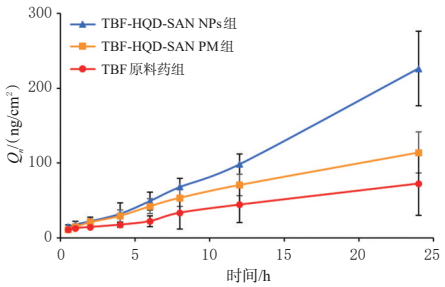


图3　TBF的体外透皮吸收曲线（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

2.4.2　体外皮肤滞留实验

待“2.4.1”项下实验完成后，将皮肤从扩散池中取出，用棉签擦去残留制剂，用生理盐水冲洗，滤纸吸干水分，剪下有效吸收皮肤面积，置于10 mL离心管中，剪碎后，加入5 mL甲醇超声10 min，以13 000 r/min离心10 min；取上清液，TBF-HQD-SAN NPs组样品用甲醇稀释50倍、TBF-HQD-SAN PM组样品用甲醇稀释5倍后，行LC-MS/MS进样分析并计算皮肤滞留量，皮肤滞留量（mg/g）＝测得TBF总量/皮肤质量。结果显示，24 h后TBF原料药组、TBF-HQD-SAN PM组、TBF-HQD-SAN NPs组的皮肤滞留量分别为（0.27±0.16）、（1.00±0.33）、（7.44±1.67）mg/g；TBF-HQD-SAN PM组和TBF-HQD-SAN NPs组的皮肤滞留量较TBF原料药组分别增加至3.70倍和27.56倍，TBF-HQD-SAN NPs组的皮肤滞留量较TBF-HQD-SAN PM组增加至7.44倍（$P<0.05$）。

2.5　TBF-HQD-SAN NPs的在体透皮实验

取SD大鼠144只，给予戊巴比妥钠麻醉后，使用脱毛膏脱去腹部毛，将大鼠随机分为TBF原料药组、TBF-HQD-SAN PM组、TBF-HQD-SAN NPs组，每组48只。将供给室用生物胶黏贴至大鼠腹部皮肤，取50 mg/mL TBF-HQD-SAN NPs（以总质量计）、TBF-HQD-SAN PM（以总质量计）、TBF原料药（根据上述TBF-HQD-SAN NPs和TBF-HQD-SAN PM的TBF的DL换算，确保各组TBF实际给药剂量一致）各1 mL加入供给室用生物胶中，在0.5、1、2、4、6、8、12、24 h时各处死大鼠6只，剪下有效渗透面积的皮肤，−20 ℃保存，备用。按照“2.3.4”项下方法处理皮肤，TBF原料药组样品不稀释，TBF-HQD-SAN NPs组和TBF-HQD-SAN PM组样品用甲醇稀释10倍后，按照“2.3.2”项下方法进样分析，计算TBF的浓度。用DAS 2.0软件的统计矩分析，绘制TBF在大鼠体内的皮肤药-时曲线图，计算TBF的主要药动学参数——从给药开始到t时刻的药-时曲线下面积（AUC_{0-t}）、峰浓度（c_{max}）、达峰时间（t_{max}）等。

结果显示，与TBF原料药组和TBF-HQD-SAN PM组比较，TBF-HQD-SAN NPs组的AUC_{0-t}、c_{max}均显著提高（$P<0.05$）；与TBF原料药组比较，TBF-HQD-SAN NPs组的c_{max}和AUC_{0-t}分别提高至2.06倍和2.13倍；与TBF-HQD-SAN PM组比较，TBF-HQD-SAN NPs组的c_{max}和AUC_{0-t}分别提高至1.65倍和1.59倍。这表明将TBF载入HQD-SAN后，能够显著提高TBF在大鼠体内的透皮吸收和滞留。结果见图4、表1。

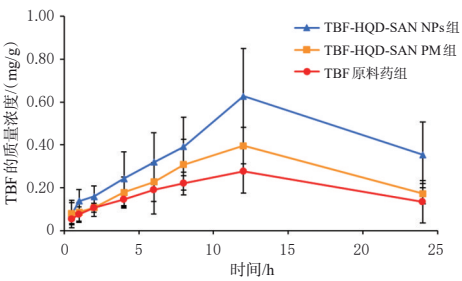


图4　TBF在大鼠体内的皮肤药-时曲线图（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

表1　TBF的大鼠透皮药代动力学参数比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	AUC_{0-t}/(mg/g·h)	c_{max}/(mg/g)	t_{max}/h
TBF原料药组	4.60±1.31	0.32±0.09	9.33±3.01
TBF-HQD-SAN PM组	6.18±1.45	0.40±0.08	11.33±1.63
TBF-HQD-SAN NPs组	9.82±2.30^{ab}	0.66±0.20^{ab}	11.33±1.63

a：与TBF原料药组比较，$P<0.05$；b：与TBF-HQD-SAN PM组比较，$P<0.05$。

3　讨论

近年来，超分子化学与纳米技术的快速发展，为揭示中药复杂的物相特征与作用机制提供了新视角。中药化学成分不仅来源广泛、结构独特且修饰位点丰富，其在汤剂煎煮这一动态过程中，还易通过成分间的相互作用发生聚集，进而通过自组装形成SAN[11]。已有研究表明，中药SAN的形成常涉及多糖、蛋白质及小分子活性成分等多类物质的协同参与，这种特殊结构既能同步改善多种成分的溶解性与吸收效率，还具备优异的多组分共递送能力[12−13]，为新型纳米递药系统的研发开辟了新路径。本研究在前期构建TBF-HQD-SAN NPs的基础上，进一步探究该中药来源纳米载体对TBF透皮吸收的影响。

体外透皮实验结果显示，TBF-HQD-SAN NPs组的J_{ss}和皮肤滞留量分别较TBF原料药组提高至3.34倍和27.56倍，且显著优于TBF-HQD-SAN PM组；体内透皮实验结果进一步验证了该纳米系统的优势，其c_{max}和AUC_{0-t}分别较TBF原料药组提高至2.06倍和2.13倍，较TBF-HQD-SAN PM组分别提高至1.65倍和1.59倍。上述研究表明，TBF-HQD-SAN NPs可同时增强TBF的皮肤渗透性与局部滞留能力，推测其可能作用机制包括以下两个方面——（1）纳米尺寸效应：TBF-HQD-SAN NPs的粒径小于200 nm，该尺寸特征使其可通过毛囊递送途径提升皮肤渗透效率和滞留量[14−16]；（2）缓释特性：纳米

粒的载体结构可赋予TBF缓释效果，延长药物在皮肤表层的滞留时间，进而维持局部较高的药物浓度，为其发挥抗菌活性提供浓度基础。

皮肤癣菌作为浅表真菌感染的主要致病菌，其感染不仅局限于皮肤角质层，毛囊结构（特别是毛囊漏斗部）也是须毛癣菌等病原体的重要储存库和感染灶[17]，若纳米粒在毛囊内形成药物储存库并持续释药，可直接作用于隐匿的病原体，理论上能显著提升局部药物浓度并增强对深部感染的清除能力。本研究不仅为基于中药SAN的新型抗真菌药物递送系统研发提供了理论依据，也为进一步挖掘其在皮肤癣菌病临床治疗中的应用潜力奠定了实验基础，同时为中西药物联用提供了新模式。然而，最终的治疗效果取决于载药纳米粒的体外抑菌活性、在靶部位的释药行为及其在疾病模型中的整体药效验证[18—19]。因此，TBF-HQD-SAN NPs对皮肤癣菌病的治疗价值仍需通过进一步的体内外药效学研究来综合评估。

与文献报道的TBF纳米乳、脂质体等新剂型比较，TBF-HQD-SAN NPs展现出以下三方面的显著优势——（1）天然载体的生物安全性：HQD-SAN源自经典名方HQD，其成分均为中药天然活性物质与辅料，可有效规避合成辅料可能引发的皮肤刺激或潜在毒性风险；（2）协同抗菌作用：前期研究已证实HQD-SAN自身具备一定的抗菌活性[8—9]，其与TBF联合后可能通过协同作用增强对皮肤癣菌的抑制效果，为提升抗真菌疗效提供协同机制支撑；（3）制备工艺的简便性与可行性：该纳米系统无需复杂的化学修饰过程即可实现TBF的高效负载。

综上，TBF-HQD-SAN NPs可显著提升TBF的体内外透皮吸收效率与皮肤滞留量。

参考文献

[1] WANG H P, SUN F J, WANG C Q, et al. A systematic analysis of the global, regional, and national burden of fungal skin diseases from 1990 to 2021[J]. Front Epidemiol, 2024, 4: 1489148.

[2] 吕雪莲. 中国体癣和股癣诊疗指南：基层实践版2022[J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(3): 177-182.

[3] MA Y, CHEN X, GUAN S. Terbinafine: novel formulations that potentiate antifungal activities[J]. Drugs Today (Barc), 2015, 51(3): 197-208.

[4] 郭亭君，袁星，邹昀桓，等. 经典名方黄芩汤的现代研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(4): 1414-1427.

[5] 沈成英，邓冯沂，侯雄军，等. 黄芩汤对临床常见真菌的体外抑菌效果初步观察[J]. 解放军药学学报, 2022, 35(6): 479-481, 488.

[6] SHEN C Y, LUO Z, ZHAN P, et al. Antifungal activity and potential mechanism of action of Huangqin decoction against *Trichophyton rubrum*[J]. J Med Microbiol, 2024, 73(2): 001805.

[7] 沈成英，罗忠，章佩，等. 黄芩汤的抗须癣毛癣菌活性及作用机制研究[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 311-315.

[8] 沈成英，吴文明，侯雄军，等. 黄芩汤指纹图谱建立及不同相态抗皮肤癣菌活性谱效关系研究[J]. 中国药房, 2023, 34(6): 687-692.

[9] 何沂灿，申宝德，沈成英，等. 黄芩汤相态拆分及其抗皮肤癣菌作用研究[J]. 中草药, 2025, 56(9): 3099-3108.

[10] 何沂灿，陈家乐，邬子妍，等. Box-Behnken设计-效应面法优化黄芩汤自组装纳米粒与特比萘芬共载药纳米粒的处方工艺研究[J/OL]. 中草药, 1-11 (2026-01-09) [2026-01-12]. https://link.cnki.net/urlid/12.1108.R.20260109.1338.004.

[11] GAO Y, DONG Y Y, GUO Q, et al. Study on supramolecules in traditional Chinese medicine decoction[J]. Molecules, 2022, 27(10): 3268.

[12] 沈成英，胡菲，朱君君，等. 中药自组装纳米粒的形成及应用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4875-4880.

[13] YE D, DING D, PAN L Y, et al. Natural coptidis rhizoma nanoparticles improved the oral delivery of docetaxel[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 8417-8436.

[14] SHAN Y J, XU C, GUO Y X, et al. Liposomes enhance the hair follicle delivery of minoxidil sulfate with improved treatment of androgenic alopecia[J]. Int J Pharm, 2025, 677: 125642.

[15] FANG C L, ALJUFFALI I A, LI Y C, et al. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles[J]. Ther Deliv, 2014, 5(9): 991-1006.

[16] RAMKAR S, SAH A K, BHUWANE N, et al. Nanolipidic carriers as a tool for drug targeting to the pilosebaceous units[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(27): 3251-3268.

[17] KIRSTEN H, HAIDUK J, NENOFF P, et al. Tinea barbae profunda due to *Trichophyton mentagrophytes*: case report and review[J]. Hautarzt, 2019, 70(8): 601-611.

[18] REN M Y, SHI Y J, DING Y, et al. Current status and research progress of nanoparticle application in superficial fungal infection[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(11): 5257-5263.

[19] AHUJA A, BAJPAI M. Nanoformulations insights: a novel paradigm for antifungal therapies and future perspectives[J]. Curr Drug Deliv, 2024, 21(9): 1241-1272.

（收稿日期：2025-11-01　修回日期：2026-01-15）

（编辑：舒安琴）