

## 花椒生物碱温敏水凝胶的制备及其性能研究

林美玉, 周明月, 黄文佳, 沈颂章, 苏娟

### Preparation and properties of *Zanthoxylum* alkaloids thermosensitive hydrogel

LIN Meiyu, ZHOU Mingyue, HUANG Wenjia, SHEN Songzhang, SU Juan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202512044>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 花椒生物碱富集纯化工艺优化及其成分分析

Optimization of purification process and component analysis of alkaloids from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim

药学实践与服务. 2025, 43(2): 75-81 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404066](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404066)

#### 中药生物碱抗肝纤维化作用的研究进展

Research progress on the mechanism of anti-hepatic fibrosis by alkaloids in traditional Chinese medicine

药学实践与服务. 2026, 44(4): 173-177 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202504127](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202504127)

#### 莲子和莲子心生物碱成分及抗癌活性的比较分析

Comparative analysis of alkaloid components and anticancer activity between *Nelumbinis Semen* and *Nelumbinis Plumula*

药学实践与服务. 2025, 43(9): 449-454 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202407061](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202407061)

#### 胡椒的化学成分及其生物活性研究

Research on the chemical compositions and their biological activities of *Piper nigrum* L.

药学实践与服务. 2025, 43(7): 313-319 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202308065](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202308065)

#### 负载骨髓间充质干细胞/白藜芦醇脂质体的水凝胶支架治疗创伤性脑损伤的研究

Hydrogel scaffolds loaded with bone marrow mesenchymal stem cells/resveratrol liposomes for traumatic brain injury treatment

药学实践与服务. 2025, 43(2): 67-74 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406034](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406034)

#### 星点设计-效应面法优化仑伐替尼混合胶束的制备工艺

Optimization of the preparation process for lenvatinib mixed micelles by central composite design-response surface methodology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 495-502 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202403019](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202403019)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## 花椒生物碱温敏水凝胶的制备及其性能研究

林美玉, 周明月, 黄文佳, 沈颂章, 苏娟 [军事药学国家级实验教学示范中心(海军军医大学)上海 200433]

**[摘要]** 目的 制备花椒生物碱温敏水凝胶, 优化制备工艺并进行相关性能研究。方法 以胶凝温度为考察指标, 采用正交试验优化温敏水凝胶基质中泊洛沙姆 407 和泊洛沙姆 188 的浓度, 从而确定最优的处方工艺。对最优处方制备的花椒生物碱温敏水凝胶, 从外观形态、胶凝温度、胶凝时间、微观结构表征、力学性能及体外释放等方面进行研究。结果 花椒生物碱温敏水凝胶的最佳制备工艺条件: 20%(g/ml)泊洛沙姆 407、2%(g/ml)泊洛沙姆 188 和 100  $\mu\text{g/ml}$  花椒生物碱; 胶凝温度为 32.6 $^{\circ}\text{C}$ , 平均胶凝时间为 143.3 s; 水凝胶室温下呈透明液体状, 温度高于 33 $^{\circ}\text{C}$  时转变成半固体的凝胶态。实验结果表明, 本研究已成功制备携带有花椒生物碱的泊洛沙姆 407/泊洛沙姆 188 温敏水凝胶, 其具有良好的生物黏附性、自愈合性能及抗张力。结论 此花椒生物碱温敏水凝胶具有良好的力学性能和缓释效果, 展现出良好的应用前景。

**[关键词]** 花椒; 生物碱; 温敏水凝胶; 工艺优化; 缓释

**[文章编号]** 2097-2024(2026)00-0001-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202512044

## Preparation and properties of *Zanthoxylum* alkaloids thermosensitive hydrogel

LIN Meiyu, ZHOU Mingyue, HUANG Wenjia, SHEN Songzhang, SU Juan (National Demonstration Center for Experimental Military Pharmacy Education, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To prepare *Zanthoxylum* alkaloid thermosensitive hydrogel, optimize the preparation process and conduct related performance studies. **Methods** *Zanthoxylum* alkaloids were obtained by reflux extraction, followed by enrichment and purification using macroporous adsorption resin. Poloxamer 407 and Poloxamer 188 were used as substrates to prepare the thermosensitive hydrogel of *Zanthoxylum* alkaloids, and the preparation process was optimized by orthogonal design. The quality of the hydrogel was systematically evaluated based on its gelation temperature, gelation time, Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, scanning electron microscopy (SEM) images, mechanical properties, and *in vitro* release profile. **Results** The optimal preparation conditions for the *Zanthoxylum* alkaloid thermosensitive hydrogel were: 20% (g/ml) poloxamer 407, 2% (g/ml) poloxamer 188 and 100  $\mu\text{g/ml}$  *Zanthoxylum* alkaloid. The gelation temperature was 32.6 $^{\circ}\text{C}$ , and the average gelling time was 143.3 s. The hydrogel appeared as a transparent liquid at room temperature and was transformed into a semi-solid gel state when the temperature exceeded 33 $^{\circ}\text{C}$ . Experimental results confirmed the successful preparation of poloxamer 407/poloxamer 188 thermosensitive hydrogel loaded with *Zanthoxylum* alkaloids, which exhibited good bio adhesion, self-healing properties, and tensile strength. **Conclusion** The *Zanthoxylum* alkaloid thermosensitive hydrogel demonstrated favorable mechanical properties and a sustained-release effect, showing promising potential for further development and application.

**[Key words]** *Zanthoxylum bungeanum* Maxim; alkaloids; thermosensitive hydrogel; process optimization; sustained release

花椒(*Zanthoxyli Pericarpium*)是芸香科植物青椒 *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc.或花椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim.的干燥成熟果皮, 性味辛而温, 具有温中止痛, 杀虫止痒的功效, 主治脘腹冷痛、呕吐泄泻、虫积腹痛<sup>[1]</sup>。生物碱是花椒属植物中普遍含有的一类重要植物次生代谢产物, 具有镇痛、抗肿瘤、抑菌和消炎等作用<sup>[2-8]</sup>。研究表明, 花椒生物碱可以通过多个靶点和信号通路发挥

抗炎作用, 是一种非常有潜力的天然抗炎物质。针对花椒生物碱开展研究, 能够为开发新型抗炎药物提供了重要的先导化合物和理论依据<sup>[9-13]</sup>。

温敏水凝胶是一种智能的高分子材料, 由三维聚合物网络构成, 具有温敏性、可注射性、生物相容性、包封与可控释放的特点。温敏水凝胶在药物递送系统中优势显著, 其常温下为流动溶胶便于注射, 在体内体温触发下则转变为凝胶, 实现药物原位包封, 作为药物储库, 能控制药物通过扩散和凝胶降解缓慢释放, 显著提高局部药物浓度和疗效, 同时减少毒副作用, 尤其适用于肿瘤治疗和损伤修复等局部病灶给药<sup>[14-16]</sup>。大分子材料泊洛沙姆 407

**[作者简介]** 林美玉, 高级实验师。研究方向: 中药活性成分, Email: linmeiyu18@126.com

**[通信作者]** 苏娟, 博士, 副教授, 硕士生导师。研究方向: 中药活性成分, Email: juansu\_2008@126.com

(poloxamer 407, P407)和泊洛沙姆 188(poloxamer 188, P188)具有水溶性好、毒性低、生物安全性好的特点,是目前理想可靠的医用合成温敏水凝胶基质材料,其在生物医学领域和药物递送领域得到了广泛应用<sup>[17-18]</sup>。

本研究以花椒生物碱作为模型药物,采用 P407 和 P188 作为温敏水凝胶基质,通过处方优化开发其新型制剂,制备了具有适宜相变温度的花椒生物碱温敏水凝胶,并对其体外释药效果及理化性能进行初步研究,以期为进一步的综合开发利用提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 样品

花椒药材(批号:20220705-2,购于陕西省渭南韩城市),经海军军医大学张成中副教授鉴定为芸香科花椒属红花椒(*Zanthoxylum bungeanum* Maxim)的干燥果皮。

### 1.2 仪器与试剂

安捷伦 Cary-100 紫外-可见分光光度计(安捷伦科技有限公司);布鲁克 Tensor II 红外光谱仪(布鲁克科技有限公司);ZEM20 扫描电子显微镜(安徽泽攸科技有限公司);RE-2000E 旋转蒸发器(上海东玺制冷仪器设备有限公司);DZF-6050 型真空干燥箱(巩义市予华仪器有限责任公司);XS205DU 电子分析天平(梅特勒托利多科技公司)。

95%乙醇(分析纯,上海泰坦科技股份有限公司);二甲基亚砜(分析纯,上海碧云天生物技术有限公司);泊洛沙姆 407(生物试剂,上海泰坦科技股份有限公司);泊洛沙姆 188(生物试剂,北京阿词玛生物科技有限公司);HP-20 型大孔吸附树脂(沧州宝恩吸附材料科技有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 花椒生物碱的提取与纯化

将花椒药材粉碎,过 40 目筛。称取 60 g 过筛后的花椒粉末置于圆底烧瓶中,按照料液比 1:10 的比例加入 50%乙醇,进行回流提取,提取 3 次,每次 1 h,提取液抽滤后合并,旋转蒸发浓缩后,置于 4℃ 冰箱,备用<sup>[19]</sup>。

选用 HP-20 型大孔吸附树脂,上样液稀释至 300 ml,树脂体积为 150 ml,树脂柱径高比为 1:7,以每小时 600 ml 的速率动态吸附,静置 1 h,随后使用 300 ml 20%乙醇除杂处理,使用 750 ml 80%乙醇洗脱,收集洗脱液。50℃ 旋转浓缩后,转移至

蒸发皿中 40~50℃ 加热至浓稠状,40℃ 真空干燥,研磨得到花椒生物碱有效部位的粉末,收集备用<sup>[19]</sup>。

### 2.2 花椒生物碱的专属性分析

#### (1)专属性考察

取适量花椒生物碱有效部位粉末、花椒生物碱温敏水凝胶和空白温敏水凝胶溶于 50%乙醇,以 50%乙醇为空白对照,采用紫外-可见分光光度法进行 200~400 nm 全波长扫描,在最大吸收峰处进行单点测量,考察水凝胶基质是否干扰其测定。

#### (2)标准曲线的绘制

精密称取 10 mg 花椒生物碱有效部位粉末,置于 25 ml 量瓶中,用 50%乙醇定容并摇匀,即得储备液(质量浓度为 400 μg/ml),备用。分别精密量取 25、112、200、285、375 μl 的储备液置于 10 ml 量瓶中,用 50%乙醇定容并摇匀,采用紫外-可见分光光度法,在最大吸收波长处测定吸光度,平行测定 3 次。以浓度(μg/ml)为横坐标,吸光度 A 为纵坐标,求得回归方程、相关系数。

### 2.3 花椒生物碱温敏水凝胶的制备

精密称取处方量的 P407 和 P188,加入适量去离子水,在室温下采用磁力搅拌器溶解至溶液澄清。精密称定处方量的生物碱有效部位粉末,用少量 DMSO 溶解后加入其中。置于 4℃ 冰箱,充分溶胀 24 h 后,即得透明澄清的花椒生物碱温敏水凝胶。

### 2.4 花椒生物碱温敏水凝胶胶凝温度的测定

采用倾斜西林瓶法<sup>[20]</sup>测定该温敏水凝胶的胶凝温度。取在 4℃ 冰箱中溶胀好的水凝胶溶液 5 ml,置于 10 ml 西林瓶,将西林瓶置于恒温水浴锅中,从 25℃ 开始缓慢升温,每升高 1℃ 恒温 5 min,每隔 10 s 倾斜 45°,观察西林瓶内凝胶溶液的流动情况。待西林瓶中的溶液不随西林瓶倾斜而流动时,将水银温度计插入测量温度,此时的温度即为胶凝温度。

### 2.5 花椒生物碱温敏水凝胶制备工艺的优化

分别以 P407、P188 及花椒生物碱的质量浓度为考察因素,胶凝温度为评价指标。每个因素设计 3 个水平,按照 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)设计正交试验,并对实验所得数据进行方差分析,以确定花椒生物碱温敏水凝胶的最佳处方。正交试验的因素及其水平见表 1。

由正交试验筛选出花椒生物碱温敏水凝胶的最优处方,并根据该处方平行制备 3 批花椒生物碱温敏水凝胶。以胶凝温度(即该温敏水凝胶发生构象变化,由液态变为凝胶态时的温度)为考察指标,

表1 正交试验因素水平表

水平	A因素(g/ml)	B因素(g/ml)	C因素( $\mu\text{g/ml}$ )
1	0.18	0.010	50
2	0.20	0.015	100
3	0.22	0.020	200

注: A: P407质量浓度; B: P188质量浓度; C: 花椒生物碱质量浓度。

考察该处方的工艺稳定性。

## 2.6 花椒生物碱温敏水凝胶的性能表征与评价

### 2.6.1 温敏性能测定

在室温下和 34℃ 时, 分别观察花椒生物碱温敏水凝胶的颜色特征及其流动性。量取 5 ml 花椒生物碱温敏水凝胶, 按照“2.4”的方法测定其胶凝温度。平行测定 3 次, 计算平均值。量取 5 ml 花椒生物碱温敏水凝胶, 置于 10 ml 西林瓶中, 将西林瓶置于 34℃ 恒温水浴锅中, 并开始计时, 每隔 10 s 倾斜 45°, 观察西林瓶内凝胶溶液的流动情况, 待西林瓶中的溶液不随西林瓶倾斜而流动时, 记为胶凝时间(s)<sup>[21]</sup>。平行测定 3 次, 取平均值。

### 2.6.2 结构表征

将 P407/P188 空白温敏水凝胶和花椒生物碱温敏水凝胶冻干处理, 即-80℃ 预冻 24 h 后, 置于真空冷冻干燥机中冷冻 48 h 后, 即得冻干品。取适量花椒生物碱温敏水凝胶的冻干品, 喷金后使用扫描电子显微镜(SEM)观察其形貌。

此外, 分别取适量 P407、P188 和空白温敏水凝胶, 与干燥的溴化钾按 1 : 100 混合并研制成粉末, 压片。采用傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR)对 P407、P188 及 P407/P188 空白凝胶进行测定。

### 2.6.3 力学性能测试

#### (1) 生物黏附性

取适量所制备的花椒生物碱温敏水凝胶, 分别置于塑料离心管与西林瓶中; 另取适量水凝胶均匀涂布于丁腈手套及皮肤表面; 再取适量水凝胶装入 10 ml 离心管中。将上述样品在 37℃ 水浴中平衡 10 min 后, 倒置离心管, 将钢制砝码吸附于凝胶表面, 考察水凝胶对不同材质的黏附性。

另取 5 ml 花椒生物碱温敏水凝胶置于 50 ml 离心管管盖内, 垂直放入不同克重的砝码, 于 37℃ 下静置 10 min。倒置管盖并开始计时, 当砝码从管盖中掉落时, 停止计时, 并记录 5ml 水凝胶对该克重砝码的黏附时长。

#### (2) 抗张强度

参照文献 [22] 中指关节伸展实验方法, 对制备的水凝胶进行机械性能评估。

#### (3) 自愈合性能

参照文献 [23] 的方法, 取适量水凝胶涂敷于手背皮肤, 待其成胶凝固后, 将其切开并重新贴合切面, 观察其在无外力辅助下能否自发融合。

### 2.6.4 体外释放行为研究

采用无膜溶出法<sup>[24]</sup>测定水凝胶的体外释放行为。取最优处方制备的花椒生物碱温敏水凝胶 3 ml 置于 10 ml 离心管中, 于 37℃ 水浴中静置 30 min 使其完全胶凝。随后缓慢加入等体积(3 ml)经 37℃ 预热的磷酸盐缓冲溶液(PBS, 0.01 mol/L, pH 7.4), 并将整个体系转移至 37℃ 水浴中进行释放实验。

于设定时间点 0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120 h 各取出 2 ml 释放溶液, 并立即补加上述等温等体积的新鲜 PBS。取出的样品置于 10 ml 容量瓶中, 用 50% 乙醇稀释定容。以相同比例的 PBS-50% 乙醇溶液为空白对照, 在花椒生物碱的最大吸收波长下测定各个样品溶液的吸光度, 计算花椒生物碱的体外累计释放率(%), 并拟合释放动力学曲线。

## 3 结果与分析

### 3.1 花椒生物碱的提取纯化得率

本研究采用回流提取法获得粗提取物后, 利用大孔吸附树脂进行富集纯化, 最终得到花椒生物碱有效部位, 其为棕褐色、有光泽的固体粉末。经计算, 最终产品的得率为 10.02%(表 2)。

表2 花椒生物碱有效部位得率

药材量(m/g)	生物碱产量(m/g)	得率(%)	平均得率(%)
60.03	6.37	10.61	10.02
60.00	5.66	9.43	

### 3.2 花椒生物碱的分析结果

#### 3.2.1 专属性考察结果

由于水凝胶基质对花椒生物碱的定量检测无干扰, 因此可采用紫外-可见分光光度法对温敏水凝胶中的花椒生物碱进行含量测定, 结果如图 1 所示。测定波长为花椒生物碱的最大吸收波长 270 nm。

#### 3.2.2 线性关系考察结果

以花椒生物碱吸光度(A)对质量浓度(c,  $\mu\text{g/ml}$ )进行线性回归, 得回归方程:  $A=0.058c-0.0104$ ,  $r=0.9987$ 。结果表明, 花椒生物碱质量浓度为 1~15  $\mu\text{g/ml}$ , 吸光度与质量浓度线性关系良好。

### 3.3 花椒生物碱温敏水凝胶处方的优化

#### 3.3.1 正交试验优化水凝胶处方的验证

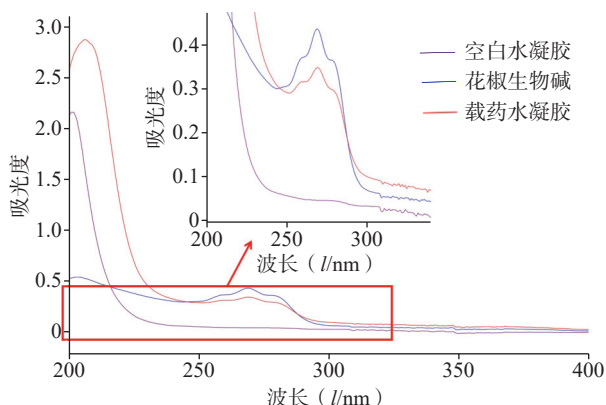


图1 紫外专属考察结果

以胶凝温度为指标,对不同处方花椒生物碱温敏水凝胶的考察结果如表3所示。分析表明,胶凝温度随基质 P407 浓度增大而降低,随 P188 浓度增大而升高。根据正交试验结果,理论最佳处方为 A<sub>1</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,然而其胶凝温度(40℃)高于人体体表适宜温度范围(30~37℃),该处方不符合实际应用需求。

表3 正交试验优化处方工艺的结果

编号	A	B	C	胶凝温度(T/℃)
1	1	1	1	36
2	1	2	3	37
3	1	3	2	40
4	2	1	3	31
5	2	2	2	32
6	2	3	1	32
7	3	1	2	26
8	3	2	1	26
9	3	3	3	28
k <sub>1</sub>	37.7	31.0	31.3	
k <sub>2</sub>	31.7	31.7	32.7	
k <sub>3</sub>	26.7	33.3	32.0	
R	11	2	1	

注: A: P407质量浓度; B: P188质量浓度; C: 花椒生物碱质量浓度; k<sub>1</sub>、k<sub>2</sub>、k<sub>3</sub>分别为各水平下胶凝温度的综合平均值; R: 极差。

方差分析结果(表4)显示,各因素对胶凝温度的影响顺序为: P407 浓度(A)>P188 浓度(B)>花椒生物碱浓度(C),且 P407 浓度的影响具有显著性,而 P188 与花椒生物碱浓度的影响不显著。这表明 P407 是调控胶凝温度的主导因素。

表4 方差分析结果

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	182.0	2	91.0	273	<0.05
B	8.7	2	4.3	13	>0.05
C	2.7	2	1.3	4	>0.05

注: A: P407质量浓度; B: P188质量浓度; C: 花椒生物碱质量浓度。

因此,为降低胶凝温度,提高 P407 浓度,调整处方为 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,即: 20%(g/ml)P407, 2%(g/ml)P188 和 100 μg/ml 花椒生物碱。

### 3.3.2 最优处方与工艺稳定性验证

根据正交试验筛选出的最优处方,平行制备了3批水凝胶以验证工艺稳定性。测得三批样品的胶凝温度分别为 32℃、33℃、33℃,符合人体体表温度范围(30~37℃),且3批间数据差异小,表明该处方工艺稳定、重现性良好。

### 3.4 花椒生物碱温敏水凝胶的性能表征结果

#### 3.4.1 温敏性与相转变行为

该花椒生物碱温敏水凝胶表现出典型的温度响应性,室温下为液体,当环境温度升至 33℃ 以上时,即可转变为浅黄色透明的半固体凝胶,而将此凝胶置于 4℃ 低温环境时,可发生胶溶,恢复为透明液体。胶凝温度测定结果如表5所示,花椒生物碱温敏水凝胶的平均相转变温度(胶凝温度)为 32.6℃,平均胶凝时间为 143.3 s。以上结果表明,该水凝胶具有适宜且可控的温敏胶凝特性。

表5 花椒生物碱温敏水凝胶的胶凝温度和胶凝时间

测定项目	1	2	3	均值±SD(n=3)
胶凝温度(T/℃)	32	33	33	32.6±0.6
胶凝时间(t/s)	150	130	150	143.3±11.6

#### 3.4.2 微观形貌与结构分析

SEM 扫描结果如图2所示,图2A(1)是空白温敏水凝胶的表面微观结构,图2A(2)是其断面微观结构;图2B(1)是花椒生物碱温敏水凝胶的表面微观结构,图2B(2)是花椒生物碱温敏水凝胶的断面微观结构。SEM 图像显示,温敏水凝胶具有丰富的层状和网状结构,有利于药物的负载与缓释<sup>[25]</sup>。相比之下,负载花椒生物碱的水凝胶其三维网络结构明显更加致密,这可能是由于花椒生物碱分子填充了水凝胶的网络空腔,并与高分子链发生相互作用,改变了网络的交联状态,间接表明本研究已成功制备了携载有花椒生物碱的温敏水凝胶。

P407、P188 和空白温敏水凝胶的 FT-IR 光谱如图3所示,空白温敏水凝胶具有 P407 和 P188 中的 -C-H 伸缩振动吸收峰(2 886 cm<sup>-1</sup>),以及醚键-C-O-C-的不对称伸缩振动吸收峰(1 113 cm<sup>-1</sup>)。FT-IR 光谱显示,空白温敏水凝胶的红外特征峰为其基质材料(P407 与 P188)的叠加,且未出现新的特征吸收峰,表明各组分间以物理方式结合,相容性良好。

#### 3.4.3 力学与自愈合性能

花椒生物碱温敏水凝胶展现出良好的力学性能与自愈合能力。该水凝胶具有良好的生物黏附性,如图4A所示,它能够牢固地吸附于丁腈、玻

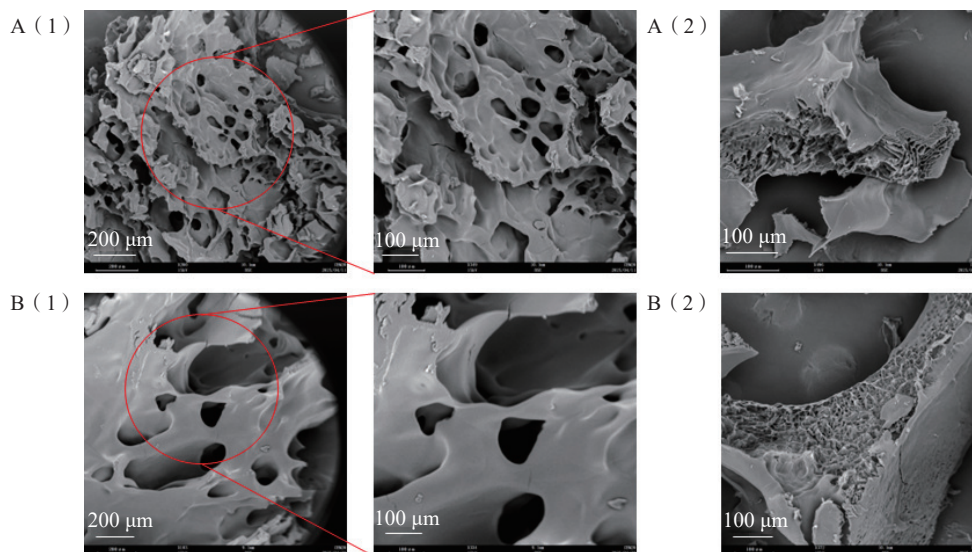


图2 温敏水凝胶的SEM微观图像

A.空白温敏水凝胶; B.花椒生物碱温敏水凝胶(1)水凝胶表面;(2)水凝胶断面

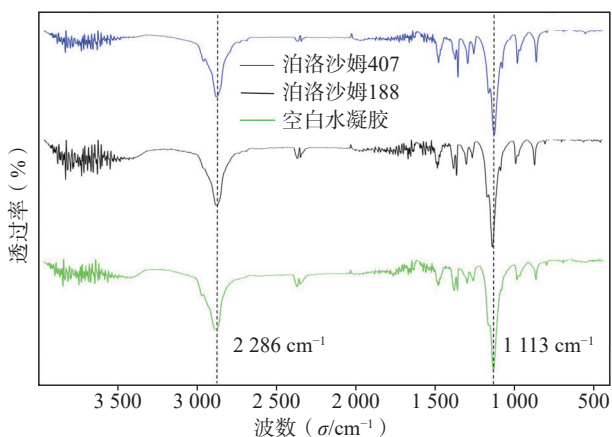


图3 P407、P188和空白温敏水凝胶的傅里叶变换红外光谱图

璃、塑料、人体皮肤乃至钢制砝码等多种材料表面;黏附力测试结果如图4B所示,其黏附时长随负载砝码克重的增加而逐渐下降,显示出一定的承重潜力。同时,水凝胶具备较好的柔性与可拉伸性,如图4C所示,贴附于指关节的水凝胶能够随关节的弯曲伸展而自由变形,不妨碍正常关节活动,对使用者影响甚微。此外,该水凝胶还拥有高效的自愈合能力,如图4D所示,被切开的两部分在接触后无需外力即可自发融合,能在约5 min内恢复黏合状态,证明了其快速自我修复的特性。

#### 3.4.4 体外释放行为与缓释特性

花椒生物碱温敏水凝胶中花椒生物碱的体外释放曲线如图5所示。花椒生物碱在释放初期存在快速释放现象,24 h的体外释放率为28.94%,在后续数天内能够缓慢持续释放药物,此释放模式证实了该水凝胶在实现药物快速起效的同时,具备良

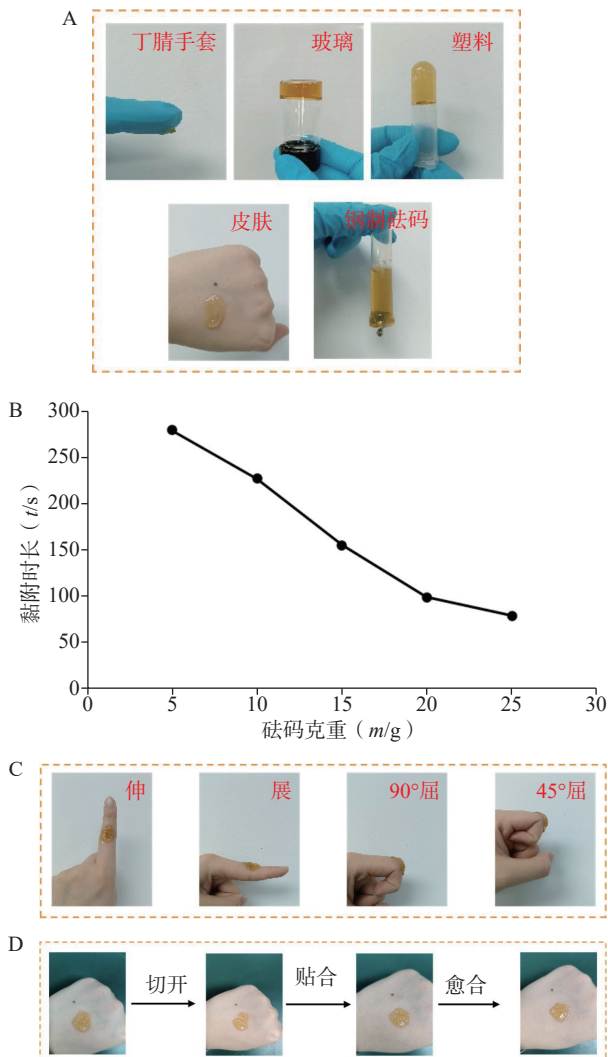


图4 花椒生物碱温敏水凝胶展现出良好的力学性能与自愈合能力

A.对不同材料的黏附性; B.对不同克重砝码的黏附力; C.指关节伸展; D.自愈合过程

好的长效缓释特性。由表6可知,花椒生物碱温敏水凝胶的体外释放更符合 Higuchi 方程。

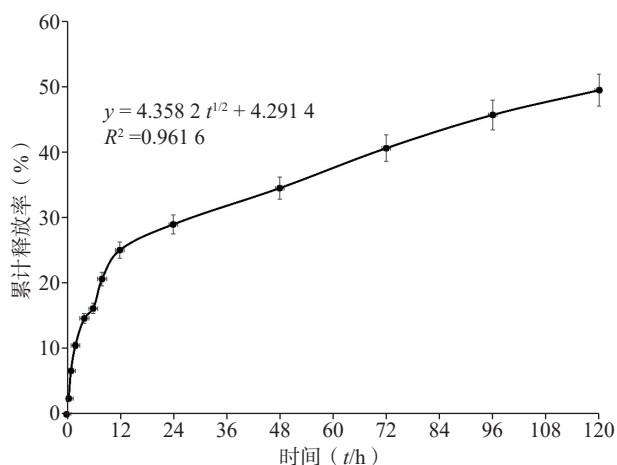


图5 花椒生物碱温敏水凝胶的体外释放曲线

表6 花椒生物碱温敏水凝胶释药行为拟合方程

释放模型	拟合方程	决定系数 $R^2$
零级方程	$y = 0.3641t + 11.6860$	0.8329
一级方程	$y = 0.6285(1 - e^{-0.0082t})$	0.9426
Higuchi方程	$y = 4.3582t^{1/2} + 4.2914$	0.9616

注:  $y$ 表示 $t$ (h)时刻的累计释放率(%)。

#### 4 讨论

本研究采用 P407 和 P188 作为温敏水凝胶基质,成功制备了载花椒生物碱的温敏水凝胶。在质量浓度对胶凝温度的影响试验中,将 P407 浓度从 18%(g/ml)提升至 20%(g/ml),胶凝温度从 40°C 优化至适于人体应用的 32.6°C,胶凝温度随着 P407 质量浓度的升高而降低,可能是由于 P407 在水溶液中的胶凝机制所致<sup>[26-28]</sup>。通过正交试验优化,凝胶的最优处方确定为 20%(g/ml)P407、2%(g/ml)P188 和 100  $\mu$ g/ml 花椒生物碱。

本研究制备的花椒生物碱温敏水凝胶在 4 ~ 25°C 为液体,当环境温度大于 33°C 时即可形成凝胶,最优制备工艺下制备的 3 批花椒生物碱温敏水凝胶的平均胶凝温度为 32.6°C,平均胶凝时间为 143.3 s,符合应用要求。此外,通过力学性能试验的考察,证实该研究制备的花椒生物碱温敏水凝胶,兼具良好生物黏附性与自愈合能力,可紧密贴合皮肤与关节并在受损后自行修复,显著延长作用时间。温敏水凝胶的形成对花椒生物碱的体外释放起到一定的缓释作用,体外释放符合 Higuchi 方程,表明花椒生物碱的释放主要受扩散控制,且释放过程相对稳定,初始 24 h 内存在突释效应,随后进入持续数天的缓释阶段,确保药物在体内持续、

稳定地释放,从而达到治疗效果<sup>[29]</sup>。

综上所述,本研究表明花椒生物碱温敏水凝胶具有良好的力学性能和缓释效果,为局部抗炎等场景的给药提供了新型制剂选择,展现出良好的应用潜力。

#### 【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 169-171.
- [2] 张红, 杨庆, 陈颖, 等. 中药花椒化学成分及其防治神经精神疾病的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(11): 1969-1981.
- [3] 席少阳, 郭延秀, 马晓辉, 等. 花椒化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2021, 36(6): 717-722.
- [4] 邵利华, 陈曙光, 陈乐乐, 等. 花椒挥发油化学成分及药理作用研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2024, 43(2): 197-205.
- [5] 陈秋娟, 粟晓微, 张慧婷, 等. 芸香科植物生物碱类化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(22): 6030-6047.
- [6] WU M Q, DU H L, ZHOU X, et al. Network pharmacology-based analysis of the underlying mechanism of Huajiao for pain relief[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021(1): 5526132.
- [7] 粟晓微, 陈秋娟, 李睿, 等. 两种花椒属香料非挥发性化学成分及药理活性研究进展 [J]. 海南医科大学学报, 2025(6): 463-480.
- [8] 孟亚琴, 王雅, 郭涛. 花椒生物碱活性成分研究现状 [J]. 中国食品工业, 2022(10): 110-113.
- [9] 张华义, 黄纯聪, 杨德兵, 等. 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠抗炎作用及其机制研究 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1552-1554.
- [10] ZHENG X, XIANG A Y, LIAN Z L, et al. Efficient isolation of polyunsaturated amides from *Zanthoxylum bungeanum* and assessment of their anti-inflammatory potential[J]. *Sep Purif Technol*, 2024, 330: 125298.
- [11] 韦琳, 宗伟, 曾庆鸿, 等. 花椒抗炎镇痛网络药理学分析及实验验证研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3034-3042.
- [12] WEN J Y, XIANG Q W, GUO J F, et al. Pharmacological activities of *Zanthoxylum* L. plants and its exploitation and utilization[J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33207.
- [13] QI J X, PAN Z P, WANG X Y, et al. Research advances of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. polyphenols in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1305886.
- [14] PARDESHI S, DAMIRI F, ZEHRABI M, et al. Functional thermoresponsive hydrogel molecule to material design for biomedical applications[J]. *Polymers*, 2022, 14(15): 3126.
- [15] DETHE M R, PRABAKARAN A, AHMED H, et al. PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 217-236.
- [16] 熊俊婷, 冯龙斐, 刘宝林, 等. 甲基纤维素基温敏水凝胶在生物医学领域的研究进展 [J]. 生物医学工程杂志, 2024, 41(1): 199-204.
- [17] CHEN Y B, LEE J H, MENG M Y, et al. An overview on thermosensitive oral gel based on poloxamer 407[J]. *Materials*, 2021, 14(16): 4522.
- [18] MENSHTUTINA N, DERKACH V, MOKHOVA E, et al. Inves-

- tigation of rheological characteristics of thermosensitive nasal *in situ* gels based on P407 and their effect on spray pattern[J]. *Gels*, 2025, 11(10): 841.
- [19] 杨贺英, 罗彩萍, 彭婷, 等. 花椒生物碱富集纯化工艺优化及其成分分析 [J]. *药学实践与服务*, 2025, 43(2): 75-81.
- [20] BAN E, JANG D J, KIM S J, et al. Optimization of thermoreversible poloxamer gel system using QbD principle[J]. *Pharm Dev Technol*, 2017, 22(7): 939-945.
- [21] WASUPALLI G K, VERMA D. Injectable and thermosensitive nanofibrous hydrogel for bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110343.
- [22] 冯天琪, 王春丽, 王思瑶, 等. 壳聚糖/泊洛沙姆复合温敏水凝胶的制备 [J]. *吉林农业大学学报*, 2021, 43(6): 679-684.
- [23] 殷超, 古丽巴哈尔·卡吾力, 依明·尕哈甫, 等. 基于多肽水凝胶制备及表征为例的前沿科技成果融入医用有机化学实验教学实践 [J]. *广州化工*, 2025, 53(6): 207-211.
- [24] 范军红, 李少华, 郭玉琴, 等. 氨甲酸温敏水凝胶的制备及体外凝血活性评价 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2025, 51(4): 40-47,58.
- [25] 王立红, 吴文丽, 罗永明, 等. 白藜芦醇温敏型凝胶剂的制备及抗膀胱癌细胞研究 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(10): 2334-2342.
- [26] 徐科, 吴赞杰, 李金洋, 等. 复方紫草温敏凝胶的制备与质量评价 [J]. *四川农业大学学报*, 2021, 39(6): 791-798.
- [27] CHATTERJEE S, HUI P C. Review of applications and future prospects of stimuli-responsive hydrogel based on thermo-responsive biopolymers in drug delivery systems[J]. *Polymers*, 2021, 13(13): 2086.
- [28] LOH X J, PEH P, LIAO S S, et al. Controlled drug release from biodegradable thermoresponsive physical hydrogel nanofibers[J]. *J Control Release*, 2010, 143(2): 175-182.
- [29] GAO P, JIANG X, LI J Y, et al. Molecular simulations of polymer-based drug nanocarriers: from physical and structural properties to controlled release[J]. *Adv Healthc Mater*, 2026, 15(4): e03503.
- [收稿日期] 2025-12-26 [修回日期] 2026-03-23  
[本文编辑]