

自发热经皮给药贴片的热促渗机制及艾灸热疗启示下精油促渗剂的应用边界

马丽雅¹ 李庭悦² 朱海婵³ 李思娴⁴ 杨荣^{3*}

1. 宁夏医科大学公共卫生学院, 中国·宁夏 银川 750004

2. 宁夏医科大学第一临床医学院, 中国·宁夏 银川 750004

3. 宁夏医科大学第二临床医学院, 中国·宁夏 银川 750004

4. 宁夏医科大学第三临床医学院, 中国·宁夏 银川 750004

摘要: 经皮给药系统因可避免胃肠道降解和肝脏首过效应、实现局部或全身持续递送, 在外用制剂研究中具有重要价值。然而, 角质层高度有序的脂质屏障仍显著限制药物透皮效率。自发热经皮给药贴片通过构建局部温热微环境, 可增加角质层脂质流动性、促进药物从基质释放、提高分子扩散速率, 并改善局部血流和皮肤水合状态, 从而增强药物经皮递送。艾灸作为传统外治热疗形式, 其现代机制涉及温热刺激、红外辐射、局部循环调节及艾草挥发性成分作用, 为自发热贴片设计提供了“温热适度、持续稳定、重视个体差异”的启示。精油及其萜类成分具有亲脂性、小分子和角质层脂质扰动能力, 可作为天然促渗剂与热促渗形成协同。但该协同并非无边界增强, 受温度、浓度、成分稳定性、皮肤状态、贴敷时间及药物安全窗共同限制。本文围绕自发热贴片热促渗机制、艾灸热疗启示及精油促渗剂应用边界进行综述, 以期为外用自发热贴片的安全设计和转化应用提供参考。

关键词: 自发热贴片; 经皮给药; 热促渗; 艾灸; 精油; 萜类促渗剂

Thermal Penetration Enhancement Mechanisms of Self-Heating Transdermal Patches and Application Boundaries of Essential Oil Penetration Enhancers Inspired by Moxibustion Thermotherapy

Ma Liya¹, Li Tingyue², Zhu Haichan³, Li Sixian⁴, Yang Rong^{3*}

1. School of Public Health, Ningxia Medical University, China Ningxia Yinchuan 750004

2. The First Clinical Medical College, Ningxia Medical University, China Ningxia Yinchuan 750004

3. The Second Clinical Medical College, Ningxia Medical University, China Ningxia Yinchuan 750004

4. The Third Clinical Medical College, Ningxia Medical University, China Ningxia Yinchuan 750004

Abstract: Transdermal drug delivery systems hold significant value in topical formulation research due to their ability to avoid gastrointestinal degradation and hepatic first-pass effects, enabling sustained local or systemic drug delivery. However, the highly ordered lipid barrier of the stratum corneum remains a major limitation on transdermal drug permeation efficiency. Self-heating transdermal patches construct localized thermal microenvironments that can increase lipid fluidity in the stratum corneum, promote drug release from the matrix, enhance molecular diffusion rates, and improve local blood flow and skin hydration, thereby augmenting transdermal drug delivery. As a traditional external thermotherapy, moxibustion involves mechanisms including thermal stimulation, infrared radiation, local circulation modulation, and the action of volatile components from *Artemisia argyi*, providing insights for self-heating patch design regarding "moderate and sustained heating with attention to individual variability." Essential oils and their terpenoid constituents, characterized by lipophilicity, small molecular size, and the ability to disrupt stratum corneum lipids, can serve as natural penetration enhancers that act synergistically with thermal enhancement. However, such synergy is not boundless; it is constrained by temperature, concentration, component stability, skin condition, application duration, and the therapeutic safety window of the drug. This review focuses on the thermal penetration enhancement mechanisms of self-heating patches, insights from moxibustion thermotherapy, and the application boundaries of essential oil penetration enhancers, aiming to provide references for the safe design and translational application of topical self-heating patches.

Keywords: Self-heating patch; Transdermal drug delivery; Thermal penetration enhancement; Moxibustion; Essential oil; Terpenoid penetration enhancers

0 引言

经皮给药是药物经皮肤进入局部组织或体循环发挥作用的给药方式,因使用便捷、依从性较好、给药过程可逆,在镇痛、抗炎、激素替代及皮肤局部治疗等领域具有应用价值^[1]。随着材料科学和药剂学发展,经皮递送已由传统贴膏、乳膏、凝胶拓展至微针、离子导入、超声、热促渗和纳米载体等多种策略^[1-2]。其中,自发热贴片兼具外用贴敷便利性和温热刺激效应,逐渐成为热辅助经皮给药的重要形式。

皮肤屏障的核心位于角质层。角质细胞及细胞间脂质构成“砖墙样”结构,可阻止外源物进入,也限制多数药物被动透过^[2]。适合经皮递送的药物通常具有分子量较小、脂水分配适中、剂量需求较低及皮肤相容性较好等特征;对于亲水性较强、分子量较大或剂量要求较高的药物,则需借助促渗技术。热促渗通过改变皮肤微环境与药物扩散动力学提高递送效率,具有较强转化潜力^[3-4]。

艾灸为现代自发热贴片提供了传统外治经验。现代研究认为,艾灸作用涉及热效应、辐射效应及艾草燃烧产物药理作用^[5],并可引起局部及远端皮肤温度变化^[6]。这提示自发热贴片不应单纯追求高温,而应关注温度曲线、作用时间、热量分布和皮肤耐受性。精油及其萜类成分则可通过扰动角质层脂质排列、改善药物分配和增强扩散发挥促渗作用^[7-8]。但在自发热、封闭和持续接触环境下,精油挥发、氧化及刺激性均可能被放大。因此,明确其应用边界,是该类产品从经验外用走向标准化经皮递送系统的关键。

1 经皮给药屏障基础与研究切入点

经皮吸收通常经历制剂释放、皮肤表面分配、角质层扩散、活性表皮及真皮转运等过程,其中角质层扩散是主要限速环节^[1-2]。药物分子量、脂溶性、电离状态、熔点、药物热力学活度、基质类型、皮肤部位、角质层厚度、含水量和局部血流均会影响透皮效率。由此可见,经皮给药不是药物与皮肤的简单接触,而是药物、基质、皮肤和外界环境共同构成的动态系统。

提高经皮递送效率通常有两条路径:一是通过处方优化提高药物释放和皮肤分配;二是通过促渗技术暂时降低皮肤屏障阻力。热促渗属于物理促渗,精油促渗属于天然化学促渗。二者理论上可形成互补:热改变皮肤水合、循环和扩散环境,精油作用于角质层脂质结构与药物分配过程。但二者叠加也可能增加刺激性和吸收不可控风险。因此,自发热精油促渗贴片的核心问题不应停留于“是否提高透皮量”,而应回答“在何种温度、浓度、皮肤状态和

药物类型下提高透皮量才是安全可控的”。

2 自发热贴片的热促渗机制

自发热贴片通常通过铁粉氧化、相变储热或远红外材料等方式释放热量,在局部形成持续温热微环境。其促渗作用并非单一温度效应,而是由角质层结构改变、药物释放增强、局部循环调节和封闭水合效应共同构成。

首先,适度升温可增加角质层细胞间脂质链运动,使脂质排列松动,降低药物在脂质通路中的扩散阻力^[3-4]。这一机制对亲脂性或脂水分配适中的小分子药物尤为重要。但若温度过高,脂质扰动可能由可逆促渗转变为屏障损伤,导致红斑、灼热、水疱甚至非预期吸收增加。

其次,升温可提高药物从贴片基质向皮肤表面的释放速率。温度升高会增强药物分子热运动,降低部分基质黏滞性,并促进药物在基质与皮肤之间分配^[3]。对于含精油或挥发性成分的体系,升温还会加快挥发和迁移,使促渗增强与成分损耗并存。

第三,温热可引起浅表血管扩张和局部微循环变化,使进入皮肤的药物更快向深层组织或体循环转运,从而维持浓度梯度^[3-4]。这一作用有利于持续吸收,但对治疗窗窄或全身不良反应风险较高的药物,也意味着更高安全要求。第四,贴片封闭环境可减少水分蒸发、提高角质层水合,进一步增强通透性。但过度湿热可能诱发浸渍、瘙痒和接触性皮炎。因此,理想热促渗不是“高温促渗”,而是“可控温热促渗”。

3 艾灸热疗对自发热贴片设计的启示

艾灸的价值不在于直接提供现代贴片处方,而在于提示温热刺激应被参数化、标准化和安全化。艾灸效应涉及热、辐射及艾草挥发性成分等多因素^[5],说明自发热贴片不宜仅以最高温度评价,而应同时关注热源性质、平台温度、持续时间、热量分布和局部皮肤反应。

首先,艾灸强调“温而不灼”。现代贴片若升温过快或峰值过高,可能造成低温烫伤;温度过低则促渗不足。因此,自发热贴片应形成稳定温度平台,避免短时高热冲击,使热刺激维持在有效且可耐受区间。其次,应重视“时间—温度”关系。热促渗与贴敷时间、温度持续性和皮肤状态密切相关,过度延长会增加浸渍、瘙痒和屏障损伤风险。产品说明应明确贴敷时间、禁忌部位和异常反应处理。

第三,艾灸的复合效应提示自发热贴片可从单一热疗走向“热—药—芳香挥发成分”协同系统。但现代产品必须摆脱经验叠加,将精油种类、浓度、挥发速率、热稳定

性和刺激性纳入评价。换言之，艾灸提供的是设计思想，而非可直接照搬的剂量标准。

4 精油促渗剂的作用基础与协同机制

精油是由多种挥发性小分子组成的复杂混合物，常含单萜、倍半萜、醇类、酯类及醛酮类成分。其亲脂性较强，易进入角质层脂质区域，因此常被用于经皮促渗研究^[7]。精油促渗主要包括三方面机制：扰动角质层细胞间脂质排列，降低扩散阻力；改变药物在制剂、角质层和皮肤深层之间的分配；改善部分亲脂性药物在外用基质中的溶解和迁移^[7-8]。薄荷脑、柠檬烯、桉叶油、丁香酚和肉桂醛等均具有一定促渗潜力，但刺激性和致敏风险并不相同。

在自发热贴片中，热与精油具有协同基础。温热可增加精油和药物分子运动，促进精油由基质向角质层迁移；同时，升温提高角质层脂质流动性，使精油对脂质结构的扰动更易发生。对于部分小分子、亲脂性或脂水分配适中的药物，二者叠加可能提高透皮通量和局部滞留。精油还可强化芳香外治体验，使现代贴片更易与传统外治理念衔接。

但精油不应被简单视为“天然安全”的促渗添加物。其成分复杂、批间差异明显，且易受光照、氧气、温度和储存条件影响。在自发热环境中，精油挥发和氧化可能加快，刺激性成分释放也可能增加。因此，其促渗价值必须建立在成分明确、浓度可控和皮肤安全评价充分的基础上。

5 应用边界与转化评价

精油促渗剂在自发热贴片中的合理应用，应同时满足促渗有效、皮肤安全和剂量可控。首先是温度边界。升温可增强精油迁移和药物释放，但也可能加速挥发、氧化及刺激反应。贴片应评价升温速度、峰值温度、平台温度、持续时间和热量均匀性，而非单纯追求发热强度。

其次是剂量边界。精油促渗具有一定浓度依赖性，但并非浓度越高越好。低浓度促渗不足，高浓度则可能诱发刺痛、瘙痒、红斑、接触性皮炎或过敏反应^[7-8]。尤其在温热和封闭条件下，角质层水合增加，皮肤对刺激性成分更敏感，需通过体外透皮、皮肤刺激、致敏和稳定性实验综合确定用量。

第三是成分边界。不同来源、提取工艺和批次会影响精油主要成分比例，应建立成分指纹、关键成分限度、氧化降解指标和杂质控制。第四是皮肤边界。破损、感染、湿疹、过敏性皮炎、术后创面及黏膜附近区域不宜使用强促渗精油自发热贴片；儿童、老年人、糖尿病周围神经病变患者和感觉障碍者也应谨慎使用。第五是药物边界。精

油促渗更适合局部作用为主、安全窗较宽的小分子药物；治疗窗窄、系统毒性风险高或需严格血药浓度控制的药物，不宜轻易采用热促渗与精油促渗叠加策略。

转化评价应由单一透皮量评价转向“促渗—刺激—稳定性”综合评价。基础阶段可采用 Franz 扩散池评价透皮通量和皮肤滞留；处方阶段应比较不同温度、精油浓度和贴敷时间下的释放差异；安全阶段需纳入皮肤刺激、致敏、光毒性和重复贴敷反应；真实使用场景中还应关注舒适度、依从性和异常事件。只有建立“温度—时间—精油浓度—药物释放—皮肤反应”的量化关系，才能避免从促渗不足走向促渗过度。

6 结语

自发热经皮给药贴片将局部热疗与现代透皮递送结合，为提高外用制剂疗效提供了新路径。其热促渗作用主要源于角质层脂质流动性增加、药物释放和扩散增强、局部血流改善及封闭水合效应。艾灸热疗提示，温热刺激的价值不在高热，而在持续、适度、复合和个体化。精油及其萜类成分可与热促渗形成协同，但其应用必须受温度、浓度、成分、皮肤状态、贴敷时间和药物安全窗共同约束。未来研究应从单纯追求透皮量提高，转向促渗效率、皮肤安全和产品稳定性的平衡，推动自发热精油促渗贴片由经验性外用产品向标准化经皮给药系统转化。

参考文献：

- [1] Jeong W Y, Kwon M, Choi H E, Kim K S. Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review[J]. *Biomaterials Research*, 2021, 25(1):24. DOI:10.1186/s40824-021-00226-6.
- [2] Zhao L, Chen J, Bai B, Song G, Zhang J, Yu H, et al. Topical drug delivery strategies for enhancing drug effectiveness by skin barriers, drug delivery systems and individualized dosing[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 14:1333986. DOI:10.3389/fphar.2023.1333986.
- [3] Hao J, Ghosh P, Li S K, Newman B, Kasting G B, Raney S G. Heat effects on drug delivery across human skin[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2016, 13(5):755-768. DOI: 10.1517/17425247.2016.1136286.
- [4] Szunerits S, Boukherroub R. Heat: a highly efficient skin enhancer for transdermal drug delivery[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2018, 6:15. DOI:10.3389/fbioe.2018.00015.
- [5] Deng H, Shen X. The mechanism of moxibustion:

ancient theory and modern research[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 2013:379291. DOI:10.1155/2013/379291.

[6] Li Y, Sun C, Kuang J, Ji C, Wu J. The effect of moxibustion stimulation on local and distal skin temperature in healthy subjects[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2019, 2019:3185987. DOI:10.1155/2019/3185987.

[7] Herman A, Herman A P. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology,

2015, 67(4):473-485. DOI:10.1111/jphp.12334.

[8] Kováčik A, Kopečnák M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2020, 17(2):145-155. DOI:10.1080/17425247.2020.1713087.

基金项目：宁夏医科大学大学生创新创业训练计划项目（项目编号：202510752014）。

作者简介：马丽雅（2005-），女，回族，宁夏吴忠人，宁夏医科大学公共卫生学院本科生，主要研究方向：预防医学。

* 通讯作者：杨荣。