

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.03.0308

· 综述 ·

驻极体在药物经皮给药中的应用及研究进展

崔黎丽¹, 江 键^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)药学院无机化学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)卫生勤务学系数理教研室, 上海 200433

[摘要] 药物经皮吸收的独特优势使其具有良好的应用前景, 已成为目前药物制剂的研究热点之一。为了克服皮肤的天然屏障功能, 药学工作者进行了很多物理学、化学和药剂学促渗技术研究, 以提高药物的经皮渗透和经皮吸收。驻极体是一类具有永久保持电极化状态的功能电介质材料, 其产生的静电场和微电流可以作为物理促渗源提高药物的经皮吸收。本文主要综述了驻极体的经皮促渗作用及其机制、影响因素和目前研究进展。

[关键词] 驻极体; 静电场; 微电流; 生物效应; 透皮给药

[中图分类号] R 944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)03-0308-06

Application and research progress of electret in transdermal drug delivery

CUI Li-li¹, JIANG Jian^{2*}

1. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Physics and Mathematics, Faculty of Health Service, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Transdermal drug delivery has become one of the research focuses in pharmaceutical formulations due to its potential advantages. In order to overcome the natural barrier function of the skin, several physical, chemical and pharmaceutical enhancement strategies have been developed to promote the transdermal permeation and adsorption of drugs. Electret is a kind of functional dielectric material with permanent electric polarization state. The electrostatic field and micro-current produced by electret can be used as physical permeation enhancer to improve the transdermal drug delivery. In this article, we reviewed the mechanism, influencing factors and current research progress of electret as one of the physical enhancing permeation strategies.

[Key words] electret; electrostatic field; microcurrent; biological effect; transdermal drug delivery

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(3): 308-313]

经皮给药(或透皮给药)是药物通过皮肤途径实现局部或全身治疗的一种给药途径。与传统给药途径相比,经皮吸收可避免药物口服经胃肠道和肝脏的首过效应,药物释放速度恒定,血药浓度稳定。由于不必频繁给药,给药方式简单,且患者可随时中断给药,改善了患者的顺应性和给药安全性。因此,自20世纪70年代第1种透皮贴剂上市以来,现已有多种透皮吸收制剂应用于临床^[1]。

尽管经皮给药较传统给药途径有很多优点,

但它也有其局限性。皮肤最外层的角质层对外来物质侵入有着天然的屏障和限速作用,通常只有相对分子质量小于500且脂溶性强的药物分子可以透过皮肤;而大多有生物活性的分子透皮速率慢、透皮量小,难以达到治疗所需的浓度,因而限制了经皮给药的发展^[2-3]。

为了克服皮肤角质层的屏障功能,提高药物的透皮速率,学者们进行了多方面的研究,并提出了许多有效的方法,主要有:(1)化学方法,即利用化学促渗剂与皮肤作用,打乱角质层脂质双层

[收稿日期] 2017-08-19 **[接受日期]** 2017-11-25

[基金项目] 国家自然科学基金(51477175). Supported by National Natural Science Foundation of China (51477175).

[作者简介] 崔黎丽,教授,硕士生导师. E-mail: cuilili39@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81870921, E-mail: jjiang@smmu.edu.cn

的规则排列, 增加药物的经皮吸收^[2,4-5]。有研究表明, 化学促渗剂可以降低透皮贴剂中药物与压敏胶之间的相互作用, 促进压敏胶自由体积的形成, 从而增加药物的经皮渗透^[6]。但目前所使用的化学促渗剂只能部分满足理想促渗剂的特性。(2) 物理方法, 主要有微针、离子导入、电致孔、超声和驻极体 (electret) 等方法^[7-10]。物理促渗法主要是通过破坏角质层的脂质结构来促进药物的经皮渗透, 其不仅对亲水性药物和亲脂性小分子药物有效, 而且适用于生物大分子药物的经皮导入。(3) 药剂学方法, 即采用制剂技术制备新型药物载体, 包括脂质体或类似物、纳米粒、离子液体、前体药物等^[11-13]。

驻极体是一类无需外电场存在就能永久保持电极化状态、产生静电效应的电介质材料, 又称永电体^[14], 它被广泛应用于换能器 (麦克风、耳机、血压计)、热敏感元件 (温度、红外敏感器等)、空气过滤器、静电复印、电子成像、发电机、储能器件和智能家居等领域。此外, 驻极体的生物效应使其在医药学和生物领域中也得到了广泛应用, 尤其是驻极体产生的静电场和微电流作为物理促渗源, 在促进药物经皮吸收方面展现出了广阔的应用前景。本文在简要介绍驻极体生物效应的基础上, 重点阐述驻极体促进药物经皮吸收的应用及研究进展。

1 驻极体的生物效应

皮肤等生物体, 以及胶原蛋白、血液、DNA 等构成生物体的基本大分子都存在明显的驻极态, 胶原蛋白、血液、DNA 等能储存较高密度的偶极子和分子束缚电荷; 生命过程中神经信号的产生、思维过程、生物记忆、细胞组织的电解、疾病的发生和控制等都是通过维持生物体大分子固有的驻极态来进行控制和调节的。同时, 一些人工驻极体产生的静电场和微电流也可以修复受损生物体组织的驻极态, 从而治疗疾病。

从 20 世纪 50 年代起, 一系列研究表明驻极体能够改善血液微循环、抗血栓和改善血管壁通透性, 促进创面愈合^[15-16]; 能够调控细胞生长和凋亡, 如羟基磷灰石驻极体能够通过加速功能化内皮细胞的再生和促进中膜平滑肌细胞的凋亡改善内膜增生^[17]; 能抑制细菌生长和杀灭细菌, 如多孔聚四氟乙

烯/氟化乙丙烯共聚物复合膜驻极体对 100 CFU/mL 大肠杆菌溶液的抑菌率可达 96%^[18]; 还能促进骨骼生长和骨折愈合, 对骨缺损具有引导性作用, 如壳聚糖/纳米羟基磷灰石生物驻极体屏障膜有助于早期骨再生, 同时可促进成骨细胞黏附、增殖和分化^[19]。驻极体静电场还可调控纳米粒的制备过程, 如季铵化壳聚糖生长因子纳米粒的粒径随驻极体静电场强的增大而减小, zeta 电位也与驻极体的极性密切相关^[20-22]。由于一些高聚物驻极体 [如聚四氟乙烯 (polytetrafluoroethylene, PTFE) 等] 具有良好的生物相容性和血液相容性, 驻极体条件下制作的人工心脏瓣膜、人造血管、人造气管、人工皮肤等均可以增强生物功能、改善人工器官和组织的生命力。具有驻极态特性的生物材料还可用于仿生伪装材料的发展和实践, 如具有非常彻底的反射入射光特性的生物驻极体壳多糖^[21]。此外, 高聚物驻极体还能促进药物的经皮吸收, 实现药物的体外可控释放^[9]。

2 驻极体促进药物经皮吸收

2.1 驻极体直接促进药物经皮吸收 驻极体促进药物经皮吸收的研究始于 20 世纪 90 年代末。本课题组将常温常压下电晕充电后制得的一 1 000 V PTFE 驻极体作用于水杨酸甲酯溶液, 发现水杨酸甲酯的体外大鼠皮肤累积透过量较对照组增加了 1.55 倍^[22]。此后, 驻极体促进药物经皮吸收的研究迅速发展, 相继有驻极体促进盐酸利多卡因、美洛昔康、5-氟尿嘧啶经皮吸收的研究报道。将正、负极性的多孔 PTFE/聚乙烯 (polyethylene, PE) /聚丙烯 (polypropylene, PP) 复合驻极体作用于盐酸利多卡因溶液后, 药物的体外经大鼠皮肤透过量均提高, 其中 +1 000 V 驻极体作用盐酸利多卡因溶液 24 h 后的体外累积透皮量是对照组的 4.74 倍, 具有明显的促渗作用^[23]。-1 200 V PP 驻极体美洛昔康贴剂在体给药 24 h 后, 大鼠的血药浓度明显高于对照组^[24]。将负极性驻极体作用于 5-氟尿嘧啶溶液, 36 h 后的体外累积大鼠正常皮肤透过量是对照组的 1.50~2.54 倍^[25]; 36 h 时透过瘢痕皮肤的累积透过量是对照组的 1.61~3.12 倍^[26]; 负极性 PP 驻极体 5-氟尿嘧啶贴剂的 36 h 体外释放量较对照 5-氟尿嘧啶贴剂显著增加^[27]。

近年来, 生物大分子药物越来越多地被应用

于临床。由于生物大分子稳定性差、生物半衰期短,且具有较明显的肝脏首过效应,因此经皮给药成为其研究开发的热点之一。但是大分子药物较难透过角质层,需要借助外源性促渗手段提高药物的经皮渗透。研究表明,驻极体不仅能促进小分子药物的经皮渗透,对相对分子质量为1 200的环孢菌素A以及相对分子质量为5 800的胰岛素的经皮转运也有促进作用。将-500、-1 000、-2 000 V PP驻极体分别作用于环孢菌素A溶液,24 h时的体外累积渗透量分别是对照组的1.20、1.48和1.41倍^[28],表明驻极体对环孢菌素A的经皮吸收有一定的促进作用。同样,将双裸面负极性PP驻极体作用于环孢菌素A贴剂后,环孢菌素A的体外释放量较对照组提高,其中-2 000 V PP驻极体作用下的体外释放量是对照组的1.509倍,差异有统计学意义^[29]。而将+500、+1 000、+1 500 V PP驻极体作用于载胰岛素的纳米粒混悬液后,胰岛素36 h时的体外累积透皮量分别为(27.92±0.75)、(34.18±0.80)、(39.73±0.64) μg/cm²,分别是对照组的1.16、1.39和1.62倍;其中+1 500 V PP驻极体显示出良好的促进胰岛素纳米粒经皮转运效果^[30]。近年来研究还表明,驻极体可提高负载于N-三甲基壳聚糖纳米粒中的超氧化物歧化酶(SOD,相对分子质量约为30 000)的经皮转运。+2 000 V驻极体作用于SOD-壳聚糖纳米粒24 h后,SOD的表皮层和真皮层透过量均高于SOD-壳聚糖纳米粒,而且+2 000 V驻极体作用下的SOD-壳聚糖纳米粒可抑制二甲苯所致的小鼠耳朵肿胀;与SOD-壳聚糖纳米粒相比,小鼠耳朵肿胀度从20 mg下降至17 mg($P<0.05$)^[31]。

2.2 驻极体与化学促渗剂的相互影响 将驻极体与化学促渗剂联用,由于促渗剂的种类或浓度不同,会产生不同的效果。将负极性PP驻极体与10%油酸乙酯或3%氮酮联用,制备的含化学促渗剂驻极体的美洛昔康贴剂的体外累积大鼠皮肤透过量(10 h)均高于单用化学促渗剂或单用驻极体实验组;其中,10%油酸乙酯驻极体美洛昔康贴剂的体外透皮量分别是10%油酸乙酯美洛昔康贴剂和对照组的2.43倍和2.82倍;而1%薄荷醇、30%二甲基亚砷、20%丙二醇、1%和5%氮酮均未表现出与驻极体的协同促渗作用^[32]。在驻极体促进环孢菌素A的体外经皮吸收研究中发

现,-1 000 V PP驻极体联用1%氮酮贴剂的药物经皮渗透量较单用驻极体或单用化学促渗剂增加,但驻极体与3%或5%氮酮联用时药物的透皮速率和透皮量均减小^[28]。分别将±500 V PP驻极体与10%油酸联用,环孢菌素A的体外累积透皮量分别是对照组的13.33和12.94倍,是单用促渗剂的1.38和1.34倍^[33]。上述结果说明驻极体可与化学促渗剂相互影响,其影响方式受促渗剂的种类和浓度、药物性质、驻极体的表面电位等因素的调节,从而产生协同促渗或抑制促渗的效果,提示驻极体和化学促渗剂的合理组合可有效调控药物的经皮释放速率和释放量,实现药物的控释。

2.3 驻极体促渗作用的其他影响因素 驻极体对药物的促渗作用不仅与化学促渗剂有关,还与驻极体的极性、表面电位,以及药物的极性密切相关。多数情况下,表面电位绝对值越高,药物的经皮渗透量越大。分别将-500、-1 000、-1 500 V PP驻极体作用于5-氟尿嘧啶溶液,36 h时的5-氟尿嘧啶累积透皮量随表面电位的增加而增加^[25]。然而,表面电位超过一定数值也可能导致药物的经皮渗透量减少。分别将-500、-1 000、-2 000 V PP驻极体作用于环孢菌素A饱和溶液,24 h时的环孢菌素A药物累积渗透量分别为对照组的1.20、1.48和1.42倍^[34]。-1 200 V驻极体对美洛昔康的透皮吸收有明显促渗作用,而-2 000 V驻极体对美洛昔康的透皮促渗效果则不明显,这可能是因为-1 200 V PP驻极体产生的静电场能较持久地打开皮肤角质层的紧密排列结构,而-2 000 V PP驻极体则具有更强的皮肤结构修复作用^[24]。

不同极性驻极体对药物经皮渗透所表现出的不同效应与药物的极性有关。通过同性电相斥作用,负极性驻极体能更好地推动碱性条件下美洛昔康负离子自贴剂基质中释放^[24],而正极性驻极体则对阳离子药物盐酸利多卡因具有更好的促渗作用^[23]。同样,负极性驻极体能促进5-氟尿嘧啶的经皮渗透,而正极性驻极体对5-氟尿嘧啶的经皮渗透具有抑制作用,且表面电位绝对值越高,抑制作用越强。分析其原因可能是5-氟尿嘧啶溶液在碱性溶液中带负电,药物在负极性驻极体产生的静电场排斥作用下定向运动,从而渗透进入皮肤。正极性驻极体虽然不能促进5-氟尿嘧啶的经皮渗透,但能使药物大量滞留于皮肤深层组织,提高药物的局部

治疗效果^[25]。

3 驻极体促进药物经皮渗透的机制

驻极体能够在皮肤两侧产生稳定的静电场,可逆地改变皮肤的显微结构。研究表明,驻极体作用后大鼠的皮肤角质层变薄,角质层中紧密排列的层状类脂的定向排列出现不连续性、细胞间隙增宽、毛囊口拓宽等现象,导致皮肤屏障功能减弱^[35-36]。激光共聚焦显微镜的观察进一步证实,驻极体作用于涂抹有荧光素钠的大鼠皮肤后,皮肤角质层和毛囊处的荧光强度均较未经驻极体作用的皮肤显著增加^[37]。表明药物可以同时经由角质层脂质细胞间和毛囊通道经皮渗透,提高了药物的透皮量和透皮速率。

驻极体在皮肤两侧产生的静电场不仅能促进胰岛素等药物的经皮渗透^[38],还能调控和修复病理状态下的皮肤结构。将负极性 PP 驻极体作用于糖尿病大鼠皮肤,光镜下可以观察到随着作用时间的延长,皮肤表皮结构开始向正常状态转化,皮肤的屏障和保护功能逐步恢复^[36]。

作为生物驻极体,皮肤具有压电和热释电性能,在外源性驻极体的静电场和微电流作用下,皮肤的驻极态、组织、细胞或分子等电结构会发生改变。热刺激放电(thermally stimulated discharge, TSD)是研究驻极体材料微观介电特性的基本方法之一。驻极体作用于大鼠皮肤后,由皮肤的 TSD 电流谱分析可得,驻极体产生的静电场和微电流可以改变皮肤内电偶极子的空间取向和分子间非共价键的相互作用,导致皮肤角质层类脂双层结构松弛、增厚,并逐渐从有序态向无序态转变,引起皮肤受热过程中偶极子的退极化、非共价键的断链及其相关空间电荷定向运动并与镜像电荷复合量的减少;此外,驻极体还可改变大鼠皮肤类脂的层状排列和流动性,使蛋白质的空间结构从 α 螺旋结构向 β 折叠结构转变,从而导致皮肤组织的电分布和驻极态发生改变,进而降低角质层的皮肤屏障功能^[39]。

驻极体对皮肤角质层中类脂双层的排列形态和蛋白质空间结构的影响,进一步由差示扫描量热(differential scanning calorimetry, DSC)分析得到了印证。驻极体作用后大鼠皮肤的 DSC 图谱显示,正常皮肤的 3 个特征相变峰的峰值和峰面积均减少,说明驻极体产生的静电场和微电流一方面削

弱了类脂双层的紧密排列,使类脂双层由凝胶态向液晶态转变,提高了类脂的流动性,另一方面改变了角蛋白纤维的空间构象^[35,40]。

研究表明,驻极体的外静电场不仅改变了皮肤的微观结构,还能引起药物分子的极化,改变药物分子的带电性和药物贴剂内分子间的相互作用,从而改变药物分子在药物贴剂内的迁移率和释放率^[41-42]。药物分子在驻极体外静电场下的极化特性可用压电系数 d_{33} 和热刺激放电来表征。 d_{33} 值越大,贴剂内分子(包括药物分子和基质分子等)的极化强度越大,分子的极化效应越强。正极性驻极体作用于胰岛素贴剂后,贴剂的 d_{33} 较胰岛素贴剂提高 15.7~32.0 倍,且其提高程度与驻极体的等效表面电位(外静电场强度)的大小密切相关^[41]。不同表面电位的正极性驻极体环孢菌素 A 贴剂的热释电电流谱也表明,驻极体可引起环孢菌素 A 贴剂内模型药物的极化,且极化程度随驻极体外静电场的增加和驻极体作用时间的延长而增大^[42]。

4 小结

驻极体促进药物经皮渗透兼有离子导入和电致孔技术的优点,且无需外电源、使用方便、生物安全性好,是一种潜在的具有广泛应用前景的物理促渗技术,但是其促渗作用受较多因素影响,更多规律还有待进一步的探索和归纳总结。驻极体在其他生物医学方面的应用研究也在不断深入和拓展。目前驻极体促进瘢痕修复的研究已达到一定的预期研究目标,未来将会有更多有意义的研究结果报道,并得到实际应用。

[参考文献]

- [1] PAUDEL K S, MILEWSKI M, SWADLEY C L, BROGDEN N K, GHOSH P, STINCHCOMB A L. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery[J]. Ther Deliv, 2010, 1: 109-131.
- [2] VAN ZYL L, DU PREEZ J, GERBER M, DU PLESSIS J, VILJOEN J. Essential fatty acids as transdermal penetration enhancers[J]. J Pharm Sci, 2016, 105: 188-193.
- [3] PERUMAL O, MURTHY S N, KALIA Y N. Turning theory into practice: the development of modern transdermal drug delivery systems and future trends[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2013, 26(4/5/6): 331-342.
- [4] AHAD A, AQIL M, ALI A. The application of anethole, menthone, and eugenol in transdermal penetration of

- valsartan: enhancement and mechanistic investigation[J]. *Pharm Biol*, 2015, 54: 1042-1051.
- [5] MOSS G P J. Introduction[M]// DONNELLY R F, SINGH T R R. Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery. UK: Wiley-Blackwell, 2015: 21-30.
- [6] SONG W T, QUAN P, LI S, LIU C, LÜ S J, ZHAO Y, et al. Probing the role of chemical enhancers in facilitating drug release from patches: mechanistic insights based on FT-IR spectroscopy, molecular modeling and thermal analysis[J]. *J Control Release*, 2016, 227: 13-22.
- [7] KAUR M, ITA K B, POPOVA I E, PARIKH S J, BAIR D A. Microneedle-assisted delivery of verapamil hydrochloride and amlodipine besylate[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86: 284-291.
- [8] TAVAKOLI N, MINAIYAN M, HESHMATIPOUR M, MUSAVINASAB R. Transdermal iontophoretic delivery of celecoxib from gel formulation[J]. *Res Pharm Sci*, 2015, 10: 419-428.
- [9] MAURYA A, CUI L L, MURTHY S N. Magnetophoresis and electrets-mediated transdermal delivery of drugs[M]// DONNELLY R F, SINGH T R R. Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery. UK: Wiley-Blackwell, 2015: 147-162.
- [10] PETCHSANGSAI M, ROJANARATA T, OPANASOPIT P, NGAWHIRUNPAT T. The combination of microneedles with electroporation and sonophoresis to enhance hydrophilic macromolecule skin penetration[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37: 1373-1382.
- [11] KHURANA S, JAIN N K, BEDI P M. Development and characterization of a novel controlled release drug delivery system based on nanostructured lipid carriers gel for meloxicam[J]. *Life Sci*, 2013, 93: 763-772.
- [12] DIBLÍKOVÁ D, KOPECNÁ M, ŠKOLOVÁ B, KRECMEROVÁ M, ROH J, HRABÁLEK A, et al. Transdermal delivery and cutaneous targeting of antivirals using a penetration enhancer and lysolipid prodrugs[J]. *Pharm Res*, 2014, 31: 1071-1081.
- [13] KUBOTA K, SHIBATA A, YAMAGUCHI T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 86: 75-83.
- [14] SESSLER G M. Electrets, third edition, volume 1[M]. California: Laplacian Press, 1999: 1.
- [15] 江键,王小平,宋诚荣,崔黎丽,夏钟福,宋茂海. 多孔聚四氟乙烯修复红细胞表面电荷的研究[J]. *哈尔滨理工大学学报*, 2002, 7: 121-123.
- [16] 黄平,徐立丽,梁媛媛,郭鑫,梁合鹏,崔黎丽,等. 负性驻极体与5-氟尿嘧啶对大鼠创面愈合的影响[J]. *解剖学杂志*, 2017, 40: 176-180.
- [17] NAGAI A, YAMASHITA K, IMAMURA M, AZUMA H. Hydroxyapatite electret accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia occurring after endothelial removal of the rabbit carotid artery[J]. *Life Sci*, 2008, 82: 1162-1168.
- [18] 方舟,郭劼,张晓青. 氟聚合物复合膜驻极体对大肠杆菌的抑菌作用[J]. *功能材料*, 2013, 44: 75-78.
- [19] 敖丹婷,王艳颖,王萍,屈依丽,满毅,陈治清. 壳聚糖/纳米羟基磷灰石生物驻极体屏障膜的骨引导性[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16: 5321-5326.
- [20] 郭鑫,石岩,梁媛媛,黄平,崔黎丽,江键. 驻极体外静电场对季铵化壳聚糖生长因子纳米粒制备的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37: 805-809.
- GUO X, SHI Y, LIANG Y Y, HUANG P, CUI L L, JIANG J. Effect of electret electrostatic-field on preparing nanoparticles carrying quaternary ammonium chitosan and epidermal growth factor[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2016, 37: 805-809.
- [21] 吴宗汉. 仿生伪装与生物驻极体(续)[J]. *物理与工程*, 2009, 19: 48-50.
- [22] CUI L L, JIANG J, ZHANG L, SONG C R, ZHAO W Q, LIN J M. Enhancing effect of electrets on transdermal drug delivery[J]. *J Electrostat*, 2001, 51/52: 153-158.
- [23] 江键,崔黎丽,程亮,孔玉秀,董法杰,邢莹,等. 驻极体与氮酮促进利多卡因透皮吸收的比较研究[J]. *功能材料*, 2007, 38: 1698-1701.
- [24] 肖永恒,江键,李国栋,王冬,涂晔,马琳,等. 驻极体美洛昔康贴剂对大鼠血液和肝脏组织中药物浓度的影响[J]. *河北大学学报(自然科学版)*, 2010, 30: 560-563.
- [25] 王春晓,郭鑫,徐立丽,梁媛媛,黄平,崔黎丽,等. 驻极体促进5-氟尿嘧啶体外经皮渗透[J]. *高电压技术*, 2016, 42: 1463-1469.
- [26] 王春晓,徐立丽,梁媛媛,郭鑫,黄平,许佳捷,等. 化学促渗剂与负性驻极体促进5-氟尿嘧啶透过大鼠增生性瘢痕和背部皮肤的比较[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37: 1165-1170.
- WANG C X, XU L L, LIANG Y Y, GUO X, HUANG P, XU J J, et al. Chemical penetration enhancers and negative electrets in promoting *in vitro* percutaneous penetration of 5-fluorouracil through rat scar and dorsal skin: a comparative study[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2016, 37: 1165-1170.
- [27] 徐立丽,苑旺,梁媛媛,郭鑫,黄平,崔黎丽,等. 负性驻极体静电场对5-氟尿嘧啶贴剂体外释放规律的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38: 294-299.
- XU L L, YUAN W, LIANG Y Y, GUO X, HUANG P, CUI L L, et al. Effect of electrostatic field of negative polarity electrets on *in vitro* release behavior of 5-fluorouracil patch[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2017, 38: 294-299.
- [28] 刘鸿越,江键,马琳,梁媛媛,董法杰,崔黎丽. 驻极体及联

- 用氮酮对环孢菌素 A 的体外透皮促渗作用[J]. 药学实践杂志,2012,30:440-442,466.
- [29] LIU H Y, WANG P, LIANG Y Y, GUO X, JIANG J, CUI L L. Optimizing the formulation of cyclosporine A electrets patch and the controlled release of drug[J/OL]. J Phys Conf Ser, 2013, 418: 012147. doi: 10.1088/1742-6596/418/1/012147.
- [30] 苑旺. 驻极体联合季铵化壳聚糖纳米粒促进胰岛素经皮转运及其机制的研究[D]. 上海:第二军医大学, 2015:45.
- [31] TU Y, WANG X, LU Y, ZHANG H, YU Y, CHEN Y, et al. Promotion of the transdermal delivery of protein drugs by *N*-trimethyl chitosan nanoparticles combined with polypropylene electret[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 5549-5561.
- [32] CUI L L, HOU X M, JIANG J, LI G D, LIANG Y Y, XIN X. Comparative enhancing effect of electrets with chemical enhancers on transdermal delivery of meloxicam *in vitro*[J/OL]. J Phys Conf Ser, 2008, 142: 012015. doi: 10.1088/1742-6596/142/1/012015.
- [33] CUI L L, LIANG Y Y, MA L, GUO X, LIU H Y, JIANG J. The combinational effect of PP electret and monoolein on transdermal delivery of cyclosporine A *in vitro*[J]. J Electrostat, 2013, 71: 224-227.
- [34] CUI L L, MA L, LIANG Y Y, LIU H Y, GUO X, JIANG J. Enhancing effect of negative polypropylene electrets on *in vitro* transdermal delivery of cyclosporine A solution and its synergistic effect with ethyl oleate[J/OL]. J Phys Conf Ser, 2013, 418: 012149. doi: 10.1088/1742-6596/418/1/012149.
- [35] CUI L L, LIANG Y Y, DONG F J, MA L, TU Y, LIU H Y, et al. Structure of skin after application of electrets characterized by DSC[J/OL]. J Phys Conf Ser, 2011, 301: 012027. doi: 10.1088/1742-6596/301/1/012027.
- [36] 王美玲,苑旺,梁媛媛,李鹏飞,许佳捷,崔黎丽,等. 负极性聚丙烯驻极体对糖尿病大鼠皮肤结构的影响[J]. 解剖学杂志,2015,38:279-283.
- [37] JIANG J, LIANG Y Y, CUI L L, HOU X M, TANG Y, YE X T, et al. Influence of porous PTFE/LDPE/PP composite electret in skin ultrastructure[J/OL]. J Phys Conf Ser, 2008, 142: 012050. doi: 10.1088/1742-6596/142/1/012050.
- [38] 王美玲,黄平,梁媛媛,苑旺,郭鑫,江键. 正极性驻极体对胰岛素降糖效果影响的动物实验研究[J]. 高电压技术,2014,40:3816-3821.
- [39] JIANG J, LIANG Y Y, DONG F J, LIU H Y, TU Y, CUI L L. Study of electret effect of rat skin by thermally stimulated discharge analysis[J]. J Electrostat, 2012, 70: 258-263.
- [40] 董法杰,梁媛媛,崔黎丽,马琳,刘鸿越,江键. 采用 DSC 技术观察正极性驻极体对大鼠皮肤结构的影响[J]. 广东工业大学学报,2011,28:91-94.
- [41] 崔黎丽,苑旺,梁媛媛,郭鑫,黄平,徐立丽,等. 驻极体外静电场对猪胰岛素结构和介电特性的影响[J]. 高电压技术,2017,43:2464-2469.
- [42] 黄平,石岩,郭鑫,梁媛媛,王美玲,江键. 正极性驻极体环孢菌素 A 贴剂的开路热刺激放电[J]. 高电压技术,2015,41:1390-1394.

[本文编辑] 曾奇峰