

· 综述 ·

经皮给药系统在治疗中枢神经系统疾病中的应用及挑战

朱森林, 徐华斌, 金丹毅*

南京医科大学药学院药剂学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 中枢神经系统疾病分类复杂且危害严重, 由于特殊生理结构血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在, 中枢神经系统疾病的治疗在药物递送方面存在较大困难。经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)作为一种新型药物递送系统, 通过皮肤将药物送入血液循环, 近年来在中枢神经系统疾病的治疗中发挥了巨大作用。其中透皮贴剂由于其无痛、给药方便等独特优势, 具有良好的患者依从性和治疗效果, 显著降低首过效应和不良反应。文章综述了透皮贴剂在神经退行性疾病以及精神疾病等中枢神经系统疾病治疗中的应用现状, 重点探讨了纳米载体、微针技术等新型技术在提升药物递送效率方面的研究进展。但个体差异及长期用药安全性等仍是目前亟需解决的问题, 未来研究应着重于新型递药技术开发及临床转化应用, 以推动TDDS在中枢神经系统疾病治疗中的进一步发展。

[关键词] 经皮给药系统; 透皮贴剂; 中枢神经系统疾病

[中图分类号] R943

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)07-1007-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN250256

Application and challenges of transdermal drug delivery system for the treatment of central nervous system diseases

ZHU Senlin, XU Hua'e, QUAN Danyi*

Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] The classification of central nervous system diseases is complicated and the harm is serious. Because of the existence of blood-brain barrier (BBB), the treatment of central nervous system diseases has great difficulties in drug delivery. Transdermal drug delivery system (TDDS), as a novel drug delivery system that delivers drugs into the blood circulation through the skin, has played a significant role in the treatment of central nervous system diseases in recent years. Due to its unique advantages of painless and convenient administration, transdermal patch has good patient compliance and therapeutic effect, and significantly reduces the first pass effect and adverse reactions. This paper reviews the application of transdermal patches in the treatment of central nervous system diseases such as neurodegenerative diseases and mental diseases, and focuses on the research progress of new technologies such as nanocarriers and microneedle technology in improving the efficiency of drug delivery. However, individual differences and long-term drug safety are still urgent problems to be solved. Future research should focus on the development of novel drug delivery technology and clinical translational application, so as to promote the further development of TDDS in the treatment of central nervous system diseases.

[Key words] transdermal drug delivery system; transdermal patch; central nervous system disease

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(07): 1007-1016, 1058]

中枢神经系统疾病是一类复杂且严重威胁人类健康的疾病, 尤其是涉及认知缺陷的相关疾病, 其治疗难度较大且用药周期较长, 已成为全球健康

[基金项目] 国家自然科学基金(82373105)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: jcdq@iaddt.com
(ORCID: 0009-0006-9882-0518)

领域的重大挑战^[1-3]。传统药物治疗方法以口服和注射给药为主, 但口服给药存在首过效应及胃肠道刺激等限制, 而注射给药操作要求较高且患者依从性较差。为克服这些不足, 一些新技术与新材料不断涌现, 为药物递送提供了改进方案^[4-5]。

近年来, 经皮给药系统(transdermal drug deliv-

ery system, TDDS)作为一种新型药物递送方式,受到广泛关注。TDDS通过皮肤将药物直接送入血液循环,避免了口服药物的首过效应及释放的不规则性,显著提高了药物的利用率和患者依从性,同时具备无创、方便等优势^[6-7]。在中枢神经系统疾病的治疗中,TDDS展现出巨大的潜力。血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是中枢神经系统与全身循环之间的高度选择性半透性边界,这种特殊的生理结构可严格调控血液与中枢神经系统之间的物质交换,可有效阻隔潜在的有害成分进入神经组织。而突破BBB的限制也正是中枢神经系统药物递送的难点所在。研究表明,绝大多数药物分子难以穿透这一屏障,无法达到有效的治疗浓度,严重影响疾病的治疗效果。近年来研究表明,颈深淋巴结与脑膜淋巴管之间存在直接连接,药物可经淋巴途径扩散至脑脊液并最终进入脑实质,从而绕过BBB的限制,这一发现为治疗中枢神经系统疾病创造了可能。而TDDS可与纳米技术紧密结合,不断优化药物递送方式,推动了TDDS在中枢神经系统疾病治疗中的应用。

文章综述了TDDS的研究进展,特别是透皮给药制剂在中枢神经系统疾病治疗中的应用,并探讨其未来发展方向和潜在研究热点。

1 TDDS概述

TDDS是一种非侵入性的药物递送技术,利用皮肤作为药物传递通道,通过扩散和渗透等机制将

药物送入体内,从而进入血液循环^[8-9]。

其中,透皮贴剂在中枢神经系统疾病的治疗中应用广泛(表1)。自1979年美国食品与药品管理局批准东莨菪碱透皮贴剂上市以来,TDDS取得了显著进展。随后,尼古丁透皮贴剂的成功应用进一步验证了TDDS的临床价值,并推动了TDDS的快速发展。近年来,随着制剂技术的不断创新和市场需求的持续增长,透皮贴剂已经成为药物递送领域的研究热点。目前,多种改良型透皮贴剂已上市,包括用于镇痛的芬太尼贴剂、丁丙诺菲贴剂和利多卡因贴剂,用于儿童多动症的哌甲酯贴剂,用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的里斯的明贴剂,用于精神分裂症的布南色林和阿塞那平贴剂,用于止吐的格拉司琼(granisetron, GRA)贴剂,以及用于抑郁症的司来吉兰贴剂。此外,一些透皮贴剂仍处于非临床研究或临床试验阶段,如草乌甲素贴剂、石杉碱甲贴剂和安非他命贴剂等。这些贴剂主要集中在中枢神经系统疾病治疗领域,有着广阔的应用前景^[10-11]。

2 透皮贴剂在治疗中枢神经系统疾病中的优势

TDDS通过皮肤给药,避免了口服药物所带来的首过效应,从而显著提高生物利用度。例如,水合氯醛溶液是临床常用的镇静剂,尽管其疗效良好,但对肠道有较大毒性。曾春香等^[12]开发了一种10%浓度的水合氯醛透皮贴剂,并与同浓度的水合氯醛溶液进行了对比研究。结果表明,水合氯醛透皮贴剂的诱导和维持时间均长于口服组,且贴剂组

表1 部分透皮贴剂的商品名与适应证

Table 1 Trade names and indications of some transdermal patches

Drug name	Trade name	Indication
Scopolamine	Transderm Scop	Prevent dizziness, nausea and vomiting caused by motion sickness
Nicotine	Nicoderm CQ	Abstain from smoking and reduce addictive behaviors and withdrawal symptoms
Fentanyl	Duragesic	Relieve severe chronic pain
Buprenorphine	Butrans	Treat moderate to severe chronic pain
Lidocaine	Synera	Relieve postherpetic neuralgia
Methylphenidate	Daytrana	Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children
Listemine	Exelon	Treatment of mild to moderate senile dementia drugs
Bonanserin	LONASEN Tape	Schizophrenia
Asenapine	Secuado	Adult schizophrenia
Granisetron	Sancuso	Prevention and relief of malignancy and vomiting caused by radiotherapy and cytotoxic drug chemotherapy
Selegiline	Emsam	Parkinson's disease and major depression
Aconitine	/	Rheumatoid and rheumatoid arthritis
Huperzine A	/	Benign memory impairment, myasthenia gravis
Amphetamine	/	Attention deficit hyperactivity disorder in children

的吸收和消除时间较慢,其消除半衰期为4.098 h,而口服组仅为0.867 h。尽管口服溶液能够迅速达到最大吸收浓度,但由于消除速度较快,其麻醉效果不持久,导致血药浓度波动较大。相对而言,透皮贴剂能保持稳定的血药浓度,麻醉效果更持久。因此,在临床实践中,水合氯醛透皮贴剂具有良好的临床应用价值。

此外,与传统口服及注射药物相比,透皮贴剂具有无痛、方便、可自主用药的优点,能够减少频繁给药所带来的不便,不良反应小、安全性高,提高了患者的依从性。徐敏^[13]研究了 α -细辛醚贴剂的促渗剂与基质,并通过体外和体内实验验证了其效果。结果表明, α -细辛醚口服制剂的生物利用度显著低于其贴剂,这可能与其高脂溶性和低水溶性密切相关。另外,大鼠、家兔以及人体离体皮肤的透皮实验表明,大鼠皮肤的透皮速率显著高于家兔和人体皮肤。从皮肤刺激性试验结果来看,该贴剂对家兔和人体皮肤基本无刺激性。因此,细辛醚凝胶贴剂较为安全可靠,具有良好的应用前景。

TDDS还能够有效避免药物对胃肠道的刺激,从而减少不良反应^[14-15]。例如,尼古丁通过刺激多巴胺和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)等神经递质的释放,影响认知功能。但是尼古丁对胃肠道平滑肌存在刺激作用,可导致腹痛、恶心、呕吐等不良反应。经皮递送尼古丁避免了药物与胃肠道的直接接触,从而有效减少了胃肠道不良反应。目前,尼古丁经皮递送系统已在戒烟治疗中得到广泛应用^[16-20]。Levin等^[21]研究发现,尼古丁透皮贴剂不仅可以帮助改善吸烟者的注意力,也能够提高非吸烟成年人群的注意力。尽管贴剂可能导致瘙痒、轻度头晕等不良反应,但受试者均能耐受,进一步证明了TDDS的安全性和实用性。

3 透皮贴剂在治疗中枢神经系统疾病中的应用现状

TDDS可提高药物浓度的稳定性,改善患者的症状。随着研究的深入和技术的不断进步,TDDS在中枢神经系统疾病治疗中的应用日益广泛。对于多肽和蛋白质等不适合口服的药物,如胰岛素和肝素,TDDS提供了一种便捷且有效的解决方案^[22-26]。众多研究表明,TDDS在帕金森病(Parkinson's disease, PD)、AD、癫痫(epilepsy, EP)、呕吐、偏头痛以及抑郁症等神经精神性疾病(图1)中展现出良好疗效和显著优势^[27-41]。

3.1 PD

PD是全球第二大常见的神经系统退行性疾病,

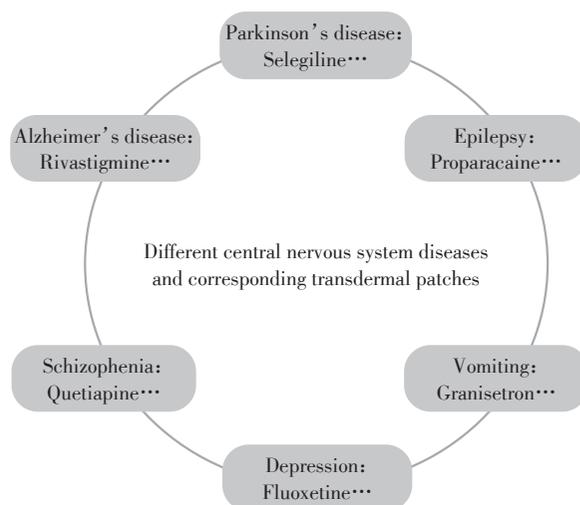


图1 透皮贴剂在中枢神经系统疾病治疗中的应用

Figure 1 Application of transdermal patches in the treatment of central nervous system diseases

以静止性震颤、运动迟缓和肌强直为主要特征,严重损害患者的运动功能和生活质量^[27-28]。研究表明,随着人口老龄化加剧,PD的患病率逐年上升。据预测,到2030年,全球PD患者人数约为1 000万^[42-43],这一趋势凸显了加强疾病研究和治疗干预的紧迫性。

司来吉兰是一种选择性B型单胺氧化酶(monoamine oxidase B, MAO-B)不可逆性抑制剂,对早期PD的治疗效果较好,分子量为223.75,其低熔点和较高的油水分配系数使其成为TDDS的理想候选药物。王刚^[44]制备了一种控释型司来吉兰TDDS,研究表明该系统能在24 h内实现稳定的药物释放,且仅引起轻微皮肤刺激,展现出良好的安全性和有效性。另一方面,罗替戈汀(rotigotine, RTG)作为一种多巴胺激动剂,其透皮贴片(Neupro[®])已被FDA批准用于PD的治疗,但皮肤刺激仍是其主要不良反应。为改善该问题,Li等^[45]将RTG制备成纳米混悬液(RTG-NS),并结合可溶解微针阵列贴片(microarray patch, MAP)实现透皮给药(RTG-NS MAP)。RTG-NS MAP的单位面积给药效率显著高于Neupro[®],且贴片尺寸仅为Neupro[®]的1/3。此外,RTG-NS MAP在单次应用后可将药物释放延长至2 d以上,不仅降低了给药频次,还减小了药物与皮肤的接触面积,从而有效缓解了皮肤刺激问题。这一技术为Neupro[®]提供了一种更具潜力的替代方案。

另一种用于PD治疗的药物甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate, BCM)是一种口服多巴胺受体激动剂,但由于其吸收效率低和明显的首过效应,

生物利用度受到显著限制。为克服这一问题, Sita等^[46]开发了一种BCM纳米乳凝胶系统, 该系统表现出优异的渗透性和稳定性, 使BCM的相对生物利用度提高274%, 显著优于口服给药方式。这种TDDS能够有效将药物递送至脑部, 增加多巴胺含量, 从而改善PD患者的症状, 同时避免了肝脏首过效应。此外, 白藜芦醇(resveratrol, RSV)因其抗氧化、抗炎和神经保护等多种生物活性, 在PD治疗领域备受关注。然而, RSV的生物利用度较低, 限制了其临床应用。为突破这一瓶颈, Bandiwadekar等^[47]基于固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticle, SLN)技术, 开发了一种负载RSV的SLN(RSV-SLN), 并将其整合到微针(microneedle, MN)贴片中, 以提高RSV的稳定性与患者依从性。最终结果表明, 该给药组合具有良好的机械弹性与皮肤穿透性, 能够高效负载并递送RSV。药效学评估进一步证实, 该组合显著改善了大鼠的行为功能, 提升了大脑的抗氧化水平, 并展现出潜在的神经保护作用, 治疗效果显著。

金刚烷胺(amantadine, AMT)口服剂是治疗PD症状及缓解左旋多巴不良反应的常用药, 然而许多PD患者常伴有吞咽困难和胃轻瘫等症状, 这严重降低了AMT的疗效。针对这一问题, Farag等^[48]制备了一种低分子量有机凝胶剂, 并成功制备了AMT纳米乳化有机凝胶(AMT-NEO), 用于TDDS。药效学研究表明, 优化后的AMT-NEO不仅能显著改善患者的运动功能障碍, 还能完全避免吞咽困难的问题, 从而大幅提升患者的生活质量。

3.2 AD

AD的发病率正逐年上升, 部分药物仅在患者轻度认知障碍和轻度痴呆的早期阶段有效^[29-30], 给公共健康和医疗系统带来了巨大压力。AD的主要症状为进行性认知能力下降, 继而逐渐发展为短期记忆丧失和定向障碍, 这些症状与大脑神经回路中ACh水平下降密切相关^[49], 因此乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制剂是其主要治疗药物之一。Birks等^[50]研究表明, 卡巴拉汀(rivastigmine, RVT)透皮贴剂在轻至中度AD患者中的疗效与口服剂型相当, 但恶心、呕吐等不良反应显著减少。Zhang等^[51]提出了双引擎驱动的仿生MN概念, 其将游离的RVT和RVT颗粒分别装载在MN内, 作为主动引擎; 同时利用碳酸钾和柠檬酸作为气动驱动系统, 促进游离RVT渗透到皮肤层深处, 实现对病情的早期干预。此外, RVT颗粒作为药物库, 能够持续释

放药物。这种双引擎驱动的TDDS将经皮渗透性提高了约22%, 生物利用度增加了近49%。药效学研究表明, 该仿生MN在小鼠模型中显著恢复了短期记忆能力, 展现出卓越的治疗效果。因此, 双引擎驱动的仿生MN在AD治疗中具有更高的效率和更优越的疗效。

多奈哌齐(donepezil, DNZ)同样是一种AChE抑制剂, 在临床上用来改善AD患者的认知症状, 且对不同程度的AD患者均有疗效。DNZ透皮贴是首款每周仅需给药1次的贴剂, 通过恒定释放药物来降低胃肠道不良反应的发生率^[52]。研究表明, DNZ透皮贴的安全性和耐受性优于口服, 能够有效延缓AD患者的病情进展。在这个基础上, Lee等^[53]开发了一种基于二甲基硅氧烷聚合物的DNZ透皮递送系统(DNZ@T2), 动物实验表明, DNZ@T2能够显著改善记忆功能, 增加海马区ACh水平, 其疗效优于口服DNZ。同时, T2聚合物作为DNZ递送载体的优异性能也得到了证实, 凸显了其在AD治疗中的潜力。此外, Ertas等^[54]设计了一种能够同时负载DNZ与维生素B₁₂的纳米纤维(DNZ/VB₁₂-NFs), 该纳米纤维兼具靶向性和缓释性, 不仅显著提高了DNZ和维生素B₁₂的生物利用度, 还具有良好的稳定性, 实现了对AD的联合治疗, 为AD治疗提供了一种创新策略。

3.3 EP

EP俗称羊角风或羊癫疯, 是一种患病率较高的神经系统疾病, 全球每年约有50万新确诊病例。该病由脑部神经元异常放电引起, 发作时会导致短暂的大脑功能障碍。目前, EP的治疗方法主要包括药物治疗和手术干预, 通常需长期用药以控制发作频率^[31-32]。

TDDS可以有效将抗EP药物递送至病灶部位, 为EP患者提供了一种高效且不良反应小的治疗途径。苯妥英钠(phenytoin sodium, PHT)是治疗EP大发作的重要药物, 而磷苯妥英钠作为其衍生物, 因其更高的安全性和耐受性, 常用于控制原发性EP患者的痉挛症状。磷苯妥英钠的透皮制剂因其在酸性、碱性、光照和加热条件下表现出的良好稳定性, 成为研究热点^[55]。此外, 一项研究探讨了PHT的体外透皮吸收特性, 发现pH值对其溶解度和油水分配系数有显著影响: 高pH值可提高溶解度, 但会降低油水分配系数^[56]。通过优化透皮促进剂配方, 研究确定了1.0%油酸乙酯(ethyl oleate, EO)为PHT凝胶剂的最佳配方, 其药物含量均匀、稳定性良好且无明显皮肤刺激性, 为EP治疗提供了新的给药选择。

丙美卡因(proparacaine, PPC)通常用作眼科验光和手术时的局部麻醉剂。Taleb等^[57]发现盐酸丙美卡因(PPC-HCl)对匹罗卡因诱导的EP小鼠有显著治疗效果,且在低剂量下无明显不良反应。为克服高剂量时可能引起的心电图Q-R-S波群(QRS)间期延长问题,研究团队开发了一种含有PPC-HCl脂质体的热敏壳聚糖水凝胶,实现了长期缓解小鼠自发性反复EP发作,成功解决了高剂量下的不良反应问题。

3.4 精神疾病

3.4.1 抑郁症

TTDS在精神疾病的症状控制中也展现出显著潜力。抑郁症是一种常见的心理疾病,症状通常表现为持久的情绪低落或兴趣减退,严重患者甚至会出现比较强烈的自杀意念。其发病机制涉及遗传、神经免疫和社会心理等多方面因素,常见的治疗方法包括药物治疗、物理治疗和心理治疗^[33-34]。尽管约50%的患者在治疗后症状得到缓解,但仍有相当一部分患者面临复发风险,因此治疗目标不仅在于控制症状,还需预防复发。选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)是治疗抑郁症的常用药物,其通过抑制神经突触细胞对血清素的再吸收,增加细胞外血清素水平,从而改善症状。

TTDS为SSRI的递送提供了一种高效且不良反应小的途径。孙杏华等^[58]评估了盐酸氟西汀醇质体凝胶剂的经皮渗透性,结果显示该凝胶的透过率是普通凝胶的1.31倍,是对照凝胶的4.31倍,表明醇质体凝胶大幅提高了盐酸氟西汀透过皮肤的能力。另一研究发现,添加3%丁香挥发油、5%辛夷挥发油和10%积雪草挥发油可以显著提高盐酸氟西汀的经皮吸收,从而增强其临床疗效^[59]。Jung等^[60]进一步开发了一种氟西汀(flouxetine, FX)透皮给药的黏胶分散型贴剂处方,通过优化配方显著提高血药浓度的稳定性,药效可持续36 h,且不良反应相比静脉给药显著降低,展示了TTDS在人体中应用的可行性。

米氮平(mirtazapine, MZP)是治疗抑郁症的一线药物,但由于其半衰期短、需频繁服药以及血药浓度不稳定,导致患者依从性差和不良反应严重。为解决这一问题,Liu等^[61]将离子对法与化学促渗剂法相结合,在此基础上开发了一种压敏胶(pressure sensitive adhesive, PSA),实现了MZP的透皮长效稳定释放。另一项研究则开发了一种MZP低共熔溶剂,该体系具有良好的稳定性、渗透性以及缓释

性,并且在动物实验中展现出较为安全的特性^[62]。此外,Shrestha等^[63]制备了一种反苯环丙胺贴剂,经过处方筛选及优化后,可实现每2 d给药1次的目标,为抑郁症治疗提供了新的选择。

3.4.2 焦虑症

焦虑症是一种以过度恐惧、担忧和紧张为特征的精神疾病,严重影响患者的日常生活和社会功能^[35-36]。曲唑酮是一种抑制5-羟色胺再摄取的三唑吡啶衍生物,可用于治疗焦虑症与重度抑郁,相比其他SSRI,烦躁、失眠和性功能障碍的不良反应较小^[64]。Demurtas等^[65]开发了一种含有脂肪酸的曲唑酮贴片,体外渗透实验表明,月桂酸的加入显著增强了药物的渗透效果,显示出治疗失眠和焦虑症的潜力。这一研究为曲唑酮的TTDS提供了新思路。

3.4.3 精神分裂症

精神分裂症是一种严重的精神疾病,以思维、情感和行为异常为主要特征^[37]。喹硫平(quetiapine, QTP)是一种广谱抗精神病药物,适用于精神分裂症、双相情感障碍的治疗,其疗效显著,但可能引发血糖升高和体重增加等不良反应。Umar等^[66]制备了一种负载QTP的可溶解微针贴剂(dissolving microneedle patche, DMNP),其主要成分包括10% PVA、10% PVP和2% PLGA聚合物。该微针贴片能够有效穿透皮肤屏障,QTP 48 h内的缓释效果良好,同时表现出优异的理化性质和药物负载效率。此外,氯氮平(clozapine, CLZ)作为一种高效的5-羟色胺受体拮抗剂,常用于治疗精神分裂症。Qadir等^[67]开发并优化了一款CLZ透皮贴剂,并进行了体内与体外多方面考察。根据Draize评分方法,优化后的透皮贴片对皮肤刺激性小,且具有较长保质期。

3.5 呕吐

GRA是一种选择性的5-羟色胺受体拮抗剂,用于缓解化疗引起的恶心和呕吐^[38-39]。传统剂型包括片剂、注射剂和胶囊,但其透皮贴剂近年来备受关注。李明慧^[68]设计开发了一款GRA透皮贴剂,其渗透速率与已上市的透皮贴剂产品SANCUSO几乎一致,且稳定性良好,适合进一步研究。Li等^[69]通过比较不同种族和个体的药代动力学特征,发现GRA透皮贴剂在中外人群中均无需调整剂量,显示出广泛的适用性。此外,Simmons等^[70]研究还表明,该贴剂对胃轻瘫引起的恶心同样有效,尽管可能引发便秘和皮疹等轻微不良反应,但总体耐受性良好,未来应用前景广阔,值得进一步探索。甲氧氯普胺(metoclopramide, MCP)是一种多巴胺D₂受体

拮抗剂,被广泛用于治疗癌症化疗、妊娠早期和晕动病引起的恶心和呕吐,有口服和注射剂型^[71]。为避免首过效应并提高顺应性,MCP透皮贴剂的研究逐渐成为热点^[72-73]。研究表明,在一定浓度范围内,MCP透皮贴剂不仅能有效发挥治疗作用,且对皮肤无刺激性,可作为口服给药的有效替代方案,止吐效果显著。另外,Parkash等^[74]利用高岭土纳米管(halloysite nanotube, HNT)开发了一种负载MCP的TDDS,该系统具有良好的物理和机械稳定性,重量和厚度适中,成功实现了MCP的透皮控释。多潘立酮(domperidone, DMP)同样是一种多巴胺D₂受体拮抗剂,常用于治疗PD引发的恶心和呕吐,传统剂型为口服制剂。Zhao等^[75]将DMP制备成经皮缓释微球凝胶,有效改善了达峰时间(T_{max})、峰浓度(C_{max})、半衰期(T_{1/2})和药时曲线下面积等药代动力学参数,与传统口服剂相比,极大地提高了DMP的相对生物利用度,为患者提供了一种更为高效的治疗选择。

3.6 偏头痛

中枢神经系统疾病常伴随疼痛症状,而TDDS为缓解这类疼痛提供了一种高效且便捷的治疗方式^[40]。非甾体抗炎药和阿片类药物均可通过TDDS实现药物递送。2013年,美国FDA批准了舒马曲坦离子渗透TDDS(Zecuity),该系统利用离子渗透技术,通过皮肤表面的微弱电场将药物递送至皮肤下。临床试验表明,Zecuity能有效缓解患者的头痛和恶心等不适症状。在使用贴剂2 h后,部分患者完全无头痛感,超过一半的患者症状显著改善。尽管用药部位可能出现刺痛、发痒和灼热等不适,但其疗效明显优于安慰剂组^[41]。

3.7 其他疼痛

普瑞巴林是一种中枢神经系统药物,广泛应用于糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛以及脊髓损伤相关疼痛的治疗。其作用机制是通过可逆性结合钙离子通道的 $\alpha 2-\delta$ 亚基,减少钙离子内流,从而有效抑制中枢及外周神经系统中兴奋性神经递质的释放,达到缓解疼痛的效果。然而,普瑞巴林的临床应用常受到其不良反应(如头晕、嗜睡和外周水肿等)的限制,TDDS有望克服这些局限性,通过局部递药方式实现靶向治疗,同时减少全身不良反应。Nagao等^[76]以泊洛沙姆407、卵磷脂和棕榈酸异丙酯为主要成分,制备了一种创新的多元卵磷脂有机透皮凝胶(PLO gel)作为普瑞巴林的递送载体。与普瑞巴林水溶液相比,PLO gel显著提高了药物经皮渗透效率,可将药物有效渗透至真皮层,实现局部高浓

度蓄积,且在动物模型中展现出优异的镇痛效果,为神经病理性疼痛的局部治疗提供了新思路。

脊髓损伤也是中枢神经系统中的常见疾病,甲泼尼龙琥珀酸钠(methylprednisolone sodium succinate, MPSS)作为治疗急性脊髓损伤的唯一药物,疗效有限且不良反应严重。Fang等^[77]制备了一种装载间充质干细胞的多孔MN贴片,可向脊髓损伤部位持续递送细胞外囊泡,可以促进神经功能恢复,为脊髓损伤治疗提供了新方法。Jahangir等^[78]提出利用透皮营养补充剂递送系统治疗中枢神经系统疾病的新思路,将具有神经保护作用的营养补充剂制成透皮制剂,如采用脂质体载体、静电纺丝纤维垫等技术,有望实现向脊髓损伤部位精准、持续递送有效成分,在疾病治疗方面潜力巨大。

总之,TDDS在治疗疼痛和其他中枢神经系统疾病方面表现出独特优势,包括避免胃肠道不良反应、维持恒定血药浓度及提供方便持久的给药方式,为疾病治疗提供了更安全便捷的选择。

4 TDDS在治疗中枢神经系统疾病中的挑战

尽管TDDS在治疗中枢神经系统疾病中具有显著优势,但其实际应用仍面临一些挑战。

4.1 药物渗透与吸收的限制

药物在皮肤处渗透吸收的能力是影响TDDS效果的关键。而多种因素都会影响药物透过皮肤的程度,包括角质层厚度、脂质含量及皮肤温度等,进而影响治疗效果。为改善这些问题,目前出现了一些促渗方法,包括物理手段和化学手段。如电穿孔透皮给药技术可以显著提高药物的经皮渗透率,从而减轻患者的疼痛。Tartaglia等^[79]研究表明,电致孔透皮给药技术在提高双氯芬酸钠渗透率时,每周仅需给药1次,与传统注射给药方式相比,该方法更为简便且无创无痛,进一步提高了患者的顺应性。

4.2 个体差异与皮肤屏障的变化

患者的性别、年龄及皮肤状态(如烧伤、皮炎等)都会影响药物透皮能力。例如,女性因雌激素水平波动可能导致角质层脂质含量发生显著变化,从而影响吸收效率。此外,由于个体体质、新陈代谢速度的不同,会导致皮肤温度不同,而温度越高,透过的药物量及吸收率也会升高。这些因素都可能导致药物吸收的个体差异性增大。

4.3 药物性质与制剂设计的局限

药物的分子量、溶解性及脂水分配系数对其透

皮能力至关重要。一般来说,小分子、具有适度脂溶性和水溶性的药物更适合TDDS。但过强的脂溶性会导致药物在角质层内蓄积,从而降低透皮效率。Kim等^[80]开发了一种盐酸DNZ可溶性MN,通过提高生物利用度和最大血药浓度,显著改善了其经皮吸收效果。

4.4 稳定性与安全性问题

一些药物在皮肤表面容易分解或氧化,导致稳定性较差。此外,避免药物引发皮肤过敏或刺激反应也是关键。管咏梅等^[81]研究发现,相比雷公藤甲素醇质体、凝胶和胶束,雷公藤甲素立方液晶具有高载药量和优异的透皮性能,同时刺激性较低,为TDDS提供了新选择。

4.5 高成本与技术壁垒

经皮贴剂的研发和生产成本较高,与传统给药方式相比,经皮贴剂的研发及制备工艺更为复杂,这导致成本增加。较高的成本可能会影响其市场竞争力,进而限制市场对该产品的接受程度。未来的技术优化应以降低成本和提升效率为目标,以增强市场竞争力。

5 展望未来

中枢神经系统疾病的发病率及确诊率不断上升,全球有相当一部分人群深受其困扰,其治疗对提高患者生活质量和降低医疗成本有深远影响。TDDS凭借其无创性、便捷性及高效性,在中枢神经系统疾病的药物治疗中展现出无可比拟的优势。随着技术的不断进步和新型材料的开发,TDDS的应用前景更加广阔。结合人工智能、大数据和新型生物材料的创新研究,有望进一步提升其疗效与安全性,为患者提供更加优质的治疗选择。总之,TDDS的发展不仅体现了我国医学的进步,也丰富了传统治疗方式,为患者的治疗和生活质量的改善提供了更好的保障。随着研发能力的提升,我国在TDDS领域的技术发展有望达到同时满足国内与国际健康需求提高的要求^[82]。相信未来,我国将在国际医疗市场中扮演更加重要的角色,并为全球TDDS发展提供更有效、可靠的治疗方案。

利益冲突声明:

尽管作者单位与期刊出版部都隶属南京医科大学,但无利益冲突。

Conflict of Interests:

Although the author's affiliation and the publishing department of this journal are affiliated with Nanjing Medical University, and there is no conflict of interests in this work.

作者贡献声明:

朱森林负责文献查阅与分析、论文撰写与修改;徐华娥、全丹毅负责监督指导、审阅文章、修改论文。

Author's Contributions:

ZHU Senlin was responsible for literature review and analysis, as well as the writing and revision of paper. XU Hua'e and QUAN Danyi were responsible for supervising, guiding, reviewing articles and revising papers.

[参考文献]

- [1] VERKHRATSKY A, BUTT A, LI B M, et al. Astrocytes in human central nervous system diseases: a frontier for new therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 396
- [2] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397
- [3] GRAFF-RADFORD J, YONG K X X, APOSTOLOVA L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 222-234
- [4] 曹 珊,夏 云,曲 虹,等. 纳米技术提高难溶性药物口服给药生物利用度[J]. *吉林医学*, 2020, 41(1): 206-208
CAO S, XIA Y, QU H, et al. Nanotechnology improves the bioavailability of poorly soluble drugs for oral administration [J]. *Jilin Medical Journal*, 2020, 41(1): 206-208
- [5] MARGULIS E, DAGAN-WIENER A, IVES R S, et al. Intense bitterness of molecules: machine learning for expediting drug discovery [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 19: 568-576
- [6] SABBAGH F, KIM B S. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2022, 341: 132-146
- [7] PHATALE V, VAIPHEI K K, JHA S, et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches [J]. *J Control Release*, 2022, 351: 361-380
- [8] 刘 沿,胡小垒,许可洪,等. 经皮给药系统皮肤模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(2): 122-128
LIU Y, HU X L, XU K H, et al. Research progress on skin models for transdermal drug delivery systems [J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2024, 34(2): 122-128
- [9] WONG W F, ANG K P, SETHI G, et al. Recent advancement of medical patch for transdermal drug delivery [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2023, 59(4): 778
- [10] RAEDER V, BOURA I, LETA V, et al. Rotigotine transdermal patch for motor and non-motor Parkinson's disease: a review of 12 years' clinical experience [J]. *CNS*

- Drugs, 2021, 35(2): 215-231
- [11] 卢望丁, 朱慧勇, 黄英, 等. 改良型透皮给药系统的开发要点阐述[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(5): 621-628
LU W D, ZHU H Y, HUANG Y, et al. Key points in the development of modified transdermal drug delivery systems [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2022, 53(5): 621-628
- [12] 曾春香, 严俊珍, 徐佳兰, 等. 水合氯醛透皮贴剂的药物流动力学及生物利用度研究[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(6): 189-191
ZENG C X, YAN J Z, XU J L, et al. Pharmacokinetics and bioavailability study of chloral hydrate transdermal patches [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2017, 11(6): 189-191
- [13] 徐敏. α -细辛醚经皮给药贴剂的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2003
XU M. Study on α -asarone transdermal patches [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2003
- [14] NIHADHA P M, CHUGH A, KAUR A, et al. Transdermal fentanyl patch versus standard analgesia in postoperative oral submucous fibrosis patients: a triple blinded, randomised control trial [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2022, 60(9): 1246-1253
- [15] KUMAR R, SINHA V R, DAHIYA L, et al. Preclinical investigation of transdermal route for enhanced bio-performance of duloxetine HCl [J]. AAPS PharmSciTech, 2023, 24(6): 154
- [16] HAJEK P, PRZULJ D, PESOLA F, et al. Electronic cigarettes versus nicotine patches for smoking cessation in pregnancy: a randomized controlled trial [J]. Nat Med, 2022, 28(5): 958-964
- [17] CROUSER E D, SMITH R M, CULVER D A, et al. A pilot randomized trial of transdermal nicotine for pulmonary sarcoidosis [J]. Chest, 2021, 160(4): 1340-1349
- [18] LEE K, CHEATHAM C C, MACK G W. Cold-induced vasodilation in abstinent smokers with and without a 12-hour nicotine patch [J]. Microcirculation, 2021, 28(6): e12701
- [19] YAMMINE L, VERRICO C D, VERSACE F, et al. Exenatide as an adjunct to nicotine patch for smoking cessation and prevention of postcessation weight gain among treatment-seeking smokers with pre-diabetes and/or overweight: study protocol for a randomised, placebo-controlled clinical trial [J]. BMJ Open, 2023, 13(6): e072707
- [20] BAKER T B, PIPER M E, SMITH S S, et al. Effects of combined varenicline with nicotine patch and of extended treatment duration on smoking cessation: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2021, 326(15): 1485-1493
- [21] LEVIN E D, CONNERS C K, SILVA D, et al. Transdermal nicotine effects on attention [J]. Psychopharmacology (Berl), 1998, 140(2): 135-141
- [22] 段继雯. 海绵骨针用于胰岛素经皮给药的研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2020
DUAN J W. Study on the use of sponge spicules for transdermal insulin delivery [D]. Xiamen: Xiamen University, 2020
- [23] HONG Y C, YU H J, WANG L, et al. Transdermal insulin delivery and microneedles-based minimally invasive delivery systems [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(39): 3175-3193
- [24] ZHAO J, XU G Y, YAO X, et al. Microneedle-based insulin transdermal delivery system: current status and translation challenges [J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(10): 2403-2427
- [25] SUGUMAR V, HAYYAN M, MADHAVAN P, et al. Current development of chemical penetration enhancers for transdermal insulin delivery [J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 664
- [26] ZHAI H J, ZHANG C, OU H L, et al. Transdermal delivery of heparin using low-frequency sonophoresis in combination with sponge spicules for venous thrombosis treatment [J]. Biomater Sci, 2021, 9(16): 5612-5625
- [27] 邓汉洋, 王亚丽, 冯震震, 等. 帕金森病非运动症状便秘机制及临床研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(8): 74-78
DENG H F, WANG Y L, FENG Z Z, et al. Mechanisms and clinical research progress on constipation in non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 26(8): 74-78
- [28] 钱青, 王庆广, 李现文. 血管紧张素及其转化酶与帕金森病患者认知障碍与运动障碍的关系 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(2): 218-226
QIAN Q, WANG Q G, LI X W. Correlation between angiotensin with its converting enzyme and disorders of cognition and motor in patients with Parkinson's disease [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2025, 45(2): 218-226
- [29] 张亚茹, 张一, 郁金泰. 2022年阿尔茨海默病重要研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(4): 563-568
ZHANG Y R, ZHANG Y, YU J T. Research advances of Alzheimer's disease in 2022 [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2023, 43(4): 563-568
- [30] 王诗铤, 黄志航, 蒋腾. TREM2在阿尔茨海默病中的研究进展 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(5): 698-704

- WANG S Y, HUANG Z H, JIANG T, et al. Research advances of TREM2 in Alzheimer's disease [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2024, 44 (5): 698-704
- [31] FAWCETT J, DAVIS S, MANFORD M. Further advances in epilepsy [J]. *J Neurol*, 2023, 270(11): 5655-5670
- [32] 张 乔, 孟 帆, 周其冈. 电压门控钠离子通道在难治性癫痫中的作用机制研究进展 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(6): 857-863
- ZHANG Q, MENG F, ZHOU Q G. Research progress on the role and mechanisms of voltage-gated sodium channels in treatment-resistant epilepsy [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(6): 857-863
- [33] 钱新民, 丁兆生, 李 佟, 等. 奥沙西洋联合度洛西汀治疗抑郁症的临床效果 [J]. *临床合理用药*, 2024, 17(8): 71-73
- QIAN X M, DING Z S, LI T, et al. Clinical efficacy of oxazepam combined with duloxetine in the treatment of depression [J]. *Clinical Rational Drug Use*, 2024, 17(8): 71-73
- [34] FIGEE M, RIVA-POSSE P, CHOI K S, et al. Deep brain stimulation for depression [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(4): 1229-1245
- [35] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150
- [36] KOWALCHUK A, GONZALEZ S J, ZOROB R J. Anxiety disorders in children and adolescents [J]. *Am Fam Physician*, 2022, 106(6): 657-664
- [37] TAKEDA T, UMEHARA H, MATSUMOTO Y, et al. Schizophrenia and cognitive dysfunction [J]. *J Med Invest*, 2024, 71(3): 205-209
- [38] 胡冰莹, 韦 阳, 孙莹莹, 等. 格拉司琼贴剂在巴马香猪中的相对生物利用度 [J]. *中南药学*, 2021, 19(6): 1134-1138
- HU B Y, WEI Y, SUN Y Y, et al. Relative bioavailability of granisetron patches in Bama minipigs [J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 19(6): 1134-1138
- [39] BATHULA P P, MACIVER M B. Cannabinoids in treating chemotherapy-induced nausea and vomiting, cancer-associated pain, and tumor growth [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25 (1): 74
- [40] RUSSO A F, HAY D L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1565-1644
- [41] 佚名. FDA 批准首个急性偏头痛透皮贴片 Zecuity [J]. *药学研究*, 2013, 32(3): 171
- Anon. FDA approves the first acute migraine transdermal patch, Zecuity [J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 32(3): 17
- [42] 彭利亚, 徐 耀, 乔婷婷, 等. 颈动脉内膜中层厚度与帕金森病认知功能障碍的相关性研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2025, 45(3): 389-395
- PENG L Y, XU Y, QIAO T T. Study on the correlation between carotid intima-media thickness and cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2025, 45 (3): 389-395
- [43] 朱睿放, 张 宇, 卢应梅. 小胶质细胞及其介导的神经炎症在帕金森病中的作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(4): 569-576
- ZHU R F, ZHANG Y, LU Y M. The role of microglia and microglia-mediated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(4): 569-576
- [44] 王 刚. 司来吉兰经皮给药系统的研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2008
- WANG G. Study on the transdermal drug delivery system of selegiline [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2008
- [45] LI Y C, WANG J W, VORA L K, et al. Dissolving microarray patches loaded with a rotigotine nanosuspension: a potential alternative to Neupro[®] patch [J]. *J Control Release*, 2024, 372: 304-317
- [46] SITA V G, VAVIA P. Bromocriptine nanoemulsion-loaded transdermal gel: optimization using factorial design, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(3): 80
- [47] BANDIWADEKAR A, JOSE J, GOPAN G, et al. Transdermal delivery of resveratrol loaded solid lipid nanoparticle as a microneedle patch: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(3): 1043-1073
- [48] FARAG M M, EL-NASSAN H B, MEREY H A, et al. Comparative pharmacodynamic study delineating the efficacy of amantadine loaded nano-emulsified organogel via intranasal versus transdermal route in rotenone-induced Parkinson's disease rat model [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 86: 104765
- [49] CHEN Z R, HUANG J B, YANG S L, et al. Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2022, 27(6): 1816
- [50] BIRKS J S, CHONG L Y, GRIMLEY E J. Rivastigmine for Alzheimer's disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 9(9): CD001191

- [51] ZHANG M M, YANG B B, REN T, et al. Dual engine-driven bionic microneedles for early intervention and prolonged treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Control Release*, 2024, 367: 184-196
- [52] TARIOT P N, BRAECKMAN R, OH C. Comparison of steady-state pharmacokinetics of donepezil transdermal delivery system with oral donepezil[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 90(1): 161-172
- [53] LEE J, JU I G, LIM Y J, et al. Dimethylsiloxane polymer for the effective transdermal delivery of donepezil in Alzheimer's disease treatment[J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(5): 1189-1198
- [54] ERTAS B, ONAY I N, YILMAZ-GOLER A M, et al. A novel high-efficiency transdermal patches for combinational therapy of Alzheimer's disease: donepezil/vitamin B₁₂-loaded nanofibers [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 89: 104963
- [55] RAMSAY R E, DETOLEDO J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures[J]. *Neurology*, 1996, 46(6 Suppl 1): S17-S19
- [56] 费艳. 苯妥英钠经皮渗透性及凝胶剂的研究[D]. 天津: 天津大学, 2007
FEI Y. Study on the transdermal permeability and gel formulation of phenytoin sodium [D]. Tianjin: Tianjin University, 2007
- [57] TALEB A, ZHOU Y P, MENG L T, et al. New application of an old drug proparacaine in treating epilepsy *via* liposomal hydrogel formulation[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105636
- [58] 孙杏华, 李圣惠, 丁青龙, 等. 盐酸氟西汀醇质体凝胶剂的制备及其体外经皮渗透性研究[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(24): 2843-2847
SUN X H, LI S H, DING Q L, et al. Preparation of fluoxetine hydrochloride ethosomal gel and its *in vitro* transdermal permeability study [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2015, 24(24): 2843-2847
- [59] 李圣惠, 黄家富, 丁青龙, 等. 积雪草等3种挥发油对盐酸氟西汀体外经皮渗透性的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(3): 265-268
LI S H, HUANG J F, DING Q L, et al. Effects of three volatile oils including centella asiatica on the *in vitro* transdermal permeability of fluoxetine hydrochloride [J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 31(3): 265-268
- [60] JUNG E, LEE E Y, CHOI H K, et al. Development of drug-in-adhesive patch formulations for transdermal delivery of fluoxetine: *in vitro* and *in vivo* evaluations [J]. *Int J Pharm*, 2015, 487(1/2): 49-55
- [61] LIU S H, LI H, ZHANG Y, et al. Combining ion-pair strategy and chemical enhancers to develop mirtazapine long-acting transdermal patches for depression treatment [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 103: 106435
- [62] HE H D, LI X M, YUAN D, et al. Novel therapeutic deep eutectic solvents based on mirtazapine and medium-chain fatty acids for enhancing the transdermal delivery of mirtazapine [J]. *Int J Pharm*, 2025, 670: 125133
- [63] SHRESTHA N, BANGA A K. Development and evaluation of transdermal delivery system of tranlycypromine for the treatment of depression [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(4): 1048-1058
- [64] DELROSSO L M, MOGAVERO M P, BRUNI O, et al. Trazodone affects periodic leg movements and chin muscle tone during sleep less than selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in children [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(12): 2829-2836
- [65] DEMURTAS A, NICOLI S, PESCHINA S, et al. Development, optimization and *ex-vivo* evaluation of a transdermal formulation containing trazodone [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 201: 106874
- [66] UMAR Q U A, KHAN M I, AHMAD Z, et al. Dissolving microneedles patch: a promising approach for advancing transdermal delivery of antischizophrenic drug [J]. *J Pharm Sci*, 2024, 113(10): 3078-3087
- [67] QADIR A, JAN S U, SHOAIB M H, et al. Formulation development and evaluation, *in silico* PBPK modeling and *in vivo* pharmacodynamic studies of clozapine matrix type transdermal patches [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1204
- [68] 李明慧. 格拉司琼透皮贴剂的研制[D]. 大连: 大连理工大学, 2010
LI M H. Development of granisetron transdermal patches [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2010
- [69] LI J Y, HU P, ZHOU L, et al. Population pharmacokinetic analysis of transdermal granisetron in healthy Chinese and Caucasian volunteers [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1154026
- [70] SIMMONS K, PARKMAN H P. Granisetron transdermal system improves refractory nausea and vomiting in gastroparesis [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(6): 1231-1234
- [71] ERAGA S O, ARHEWOH M I, MEKO O A. Evaluation of transdermal formulations of metoclopramide prepared using arachis oil and liquid paraffin as permeation enhancers [J]. *Pharm Biomed Res*, 2020, 6(3): 213-222
- [72] IMTIAZ M S, SHOAIB M H, YOUSUF R I, et al. Formulation development and evaluation of drug-in-adhesive-type transdermal patch of metoclopramide HCl [J]. *Polym Bull*, 2022, 79(2): 1187-1200
- [73] SARWAR Z, FAROOQ M, ADNAN S, et al. Development

- 1893–1901
- [58] RAY A, BASU S, KUMAR P. Utility of subjective global nutritional assessment tool for the assessment of malnutrition in pediatric patients with chronic liver disease [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2023, 26(6): 346–354
- [59] AFONSO W V, PERES W A F, DE-PINHO N B, et al. Nutritional status at hospital admission and prediction of clinical outcomes in children and adolescents with cancer: results of the Brazilian survey on oncological nutrition in paediatrics [J]. *J Human Nutrition Diet*, 2023, 36(4): 1290–1302
- [60] COHEN K K, MUHARDI L, PARIKH P, et al. Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children-an update and novel insights [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 199
- [61] TEFERI H, TESHOME T. Magnitude and associated factors of undernutrition among children aged 6–59 months in Ethiopian orphanage centres [J]. *Pediatric Health Med Ther*, 2021, 12: 141–150
- [62] FARID M F, REHMAN A, KHALIQ A M, et al. Malnutrition and associated risk factors in orphanages in Punjab, Pakistan: an analytical study [J]. *BMJ Nutr Prev Health*, 2024, 7(2): e000974
- [收稿日期] 2025-01-16
(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第1016页)

- and optimization of metoclopramide containing polymeric patches: impact of permeation enhancers [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2022, 58: e21131
- [74] PARKASH M, SHOAIB M H, SIKANDAR M, et al. Formulation development, characterization, and mechanistic PBPK modeling of metoclopramide loaded halloysite nanotube(HNT) based drug-in-adhesive type transdermal drug delivery system [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28512
- [75] ZHAO W T, MA L, GUO S, et al. Transdermal drug delivery system of domperidone sustained-release coated microspheres: *in vitro* characterization and *in vivo* evaluation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 78: 103939
- [76] NAGAO M, TAJIMA M, SUGIYAMA E, et al. Evaluation of *in vitro* transdermal permeation, mass spectrometric imaging, and *in vivo* analgesic effects of pregabalin using a pluronic lecithin organogel formulation in mice [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(2): e00919
- [77] FANG A, WANG Y F, GUAN N Y, et al. Porous microneedle patch with sustained delivery of extracellular vesicles mitigates severe spinal cord injury [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4011
- [78] JAHANGIR M A, JAIN P, VERMA R, et al. Transdermal nutraceuticals delivery system for CNS disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(10): 977–993
- [79] TARTAGLIA G M, GIZDULICH A, FARRONATO M, et al. Electroporation technique for joint pain - pilot feasibility study on TMD patients [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2020, 6(6): 642–649
- [80] KIM J Y, HAN M R, KIM Y H, et al. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 105: 148–155
- [81] 管咏梅, 雷方方, 王舒慧, 等. 雷公藤甲素经皮给药制剂的研究与筛选 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3093–3100
- GUAN Y M, LEI F F, WANG S H, et al. Research and screening of transdermal drug delivery formulations for triptolide [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2023, 54(10): 3093–3100
- [82] MONOU P K, SAROPOULOU E, JUNQUEIRA L A, et al. Fabrication and characterization of dissolving microneedles combining digital light processing and vacuum compression molding technique for the transdermal delivery of rivastigmine [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2025, 210: 114687
- [收稿日期] 2025-03-06
(本文编辑: 陈汐敏)