

中药挥发油作为透皮吸收促进剂的现状与展望

陈军^{1,2}, 刘培¹, 蒋秋冬², 董洁², 段金廛^{1*}

1. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学药学院 药物制剂研究室, 江苏 南京 210023

摘要: 应用透皮吸收促进剂是目前最常用的改善透皮吸收效果的手段之一。中药挥发油大多具有良好的透皮吸收促进效果与轻微的皮肤刺激, 并且还具有一定的治疗效果, 因此作为透皮吸收促进剂应用具有良好的前景。对中药挥发油的透皮促渗效果、作用机制、安全性以及自身的透皮吸收进行综述, 在分析现状的同时, 对于存在的主要问题, 即制剂应用的规范性以及体外透皮吸收评价的局限性进行了分析。在此基础上提出了研究思路: 中药挥发油的透皮吸收促进作用确切, 但围绕其适用范围、应用剂型、作用机制还需要进行规范化研究, 并且应注重中医药理论的指导作用。

关键词: 挥发油; 中药; 透皮吸收促进剂; 制剂规范; 体外透皮吸收评价

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)24-3651-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.24.026

Current situation and future outlook on essential oils from Chinese materia medica as penetration enhancers

CHEN Jun^{1,2}, LIU Pei¹, JIANG Qiu-dong², DONG Jie², DUAN Jin-ao¹

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Application of penetration enhancers (PE) is one of the most commonly used strategies to improve the percutaneous absorption. Most essential oils from Chinese materia medica (CMM) possess the good ability to enhance percutaneous absorption, minor skin irritation, and certain therapeutic efficacy. Therefore, the research on essential oils as PE has good prospects. In the present paper, the percutaneous absorption enhancing effects, mechanism of action, safety, and transdermal absorption of essential oils from CMM are reviewed. Moreover, the existing main problems, namely the confusing application of pharmaceutical preparations and the limitation of *in vitro* percutaneous absorption evaluations, are summarized and analyzed. Then the research ideas are proposed on the basis of the analysis results. The application scope, dosage forms, and mechanism of action of essential oils from CMM as PE should be further studied and standardized. More attention should be paid to the guiding role of CMM theory.

Key words: essential oils; Chinese materia medica; penetration enhancers; preparation standard; *in vitro* percutaneous absorption evaluation

经皮给药是常用给药途径之一, 但由于皮肤尤其是角质层的通透性较差, 大部分药物经皮吸收的生物利用度不能满足临床应用的需求, 所以一般只适用于小剂量的药物。提高药物的透皮吸收是经皮给药系统研究面临的关键问题, 应用透皮吸收促进剂 (penetration enhancers, PE) 是改善药物透皮吸收的首选方法。PE 的作用机制^[1]主要有: (1) 破坏

皮肤角质层脂质的有序排列, 扩大角质层细胞间通道的通透性, 如氮酮; (2) 与角质细胞内的蛋白作用, 提高细胞内通道的通透性, 如二甲亚砜; (3) 促进药物分配进入角质层, 如丙二醇或乙醇。

挥发油又称精油, 是存在于植物体内的一大类具有挥发性、可随水蒸气蒸馏、与水不相混溶的油状液体, 已知我国有 60 科 500 余种植物含有挥发油。

收稿日期: 2014-06-10

基金项目: 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目 (ZDXMHT-1-15); 江苏省“青蓝工程”和江苏省高校优势学科建设工程资助项目

作者简介: 陈军 (1975—), 副教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事中药新型给药系统研究。Tel: (025)85811050 E-mail: chenjun75@163.com

*通信作者 段金廛 (1956—), 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事中药学研究。Tel: (025)85811116 E-mail: dja@njutcm.edu.cn

中药挥发油是一大类重要的有效成分,具有较强的药理活性,也是 PE 的研究热点。与现有的 PE 相比,中药挥发油不仅透皮吸收促进作用强、对皮肤刺激小,而且还具有一定的治疗效果,能够与透皮吸收的药物产生协同作用。但是目前中药挥发油作为 PE 的研究不够系统,对于其作用机制的研究不够深入,研究方法不够规范,并且主要还是沿用化学促渗剂的研究思路。本文在对现有的中药挥发油透皮吸收促进作用研究进行综述的同时,着重对存在的问题与研究思路进行分析与展望。

1 中药挥发油的透皮吸收促进作用

1.1 透皮吸收促进效果

马钱子具有抗风湿、抗肿瘤等作用,将马钱子的有效部位总生物碱制成贴剂,比较不同浓度挥发油(萆澄茄、丁香、干姜挥发油)以及氮酮加入贴剂的体外透过裸鼠皮的吸收效果^[2],结果表明:上述 3 种挥发油的最佳质量分数分别为 5%萆澄茄油、7%丁香油和 10%干姜油,氮酮的最佳质量分数为 10%;并且体外促吸收效果排序为 10%干姜油>5%氮酮+5%干姜油>7%丁香油>5%萆澄茄油。可见,10%干姜油的促吸收作用最强,其增渗倍数为 2.93 倍。张贵华等^[3]也研究了 3 种挥发油对马钱子总碱透皮贴片体外经皮渗透的影响,结果表明 5%砂仁油、3%草果油、10%白豆蔻油均能明显促进马钱子总碱贴片中马钱子总碱(马钱子碱和土的宁)的透皮吸收。

布洛芬是一种常用的镇痛抗炎药,为了制成外用制剂,需采用 PE。分别采用吴茱萸、防风、茅苍术、云木香、温郁金、羌活、沉香及荆芥 8 种中药挥发油 0.5 mL 预处理离体裸鼠皮肤 12 h 后再考察布洛芬溶液的体外透皮吸收效果^[4],结果表明,增渗倍数分别为 3.46、3.00、2.36、2.32、2.28、2.01、1.37 和 1.29。可见,上述 8 种中药挥发油对布洛芬的透皮吸收均有促进作用,其中以吴茱萸及防风的挥发油的促渗作用最为显著。

将二萜类生物碱雪上一枝蒿甲素分别与促渗剂氮酮、石菖蒲挥发油、肉豆蔻挥发油和桔皮挥发油溶解于含 70%乙醇的溶液中,体外透皮(裸鼠皮)实验表明,7%石菖蒲挥发油、7%肉豆蔻挥发油、5%桔皮挥发油与 3%氮酮对雪上一枝蒿甲素均具有一定的促渗作用,促渗倍数分别为 6.52、6.74、2.18 和 6.03 倍^[5]。

对于中药挥发油作为 PE 的应用,目前的研究

大多单纯地通过比较体外透皮吸收效果验证促渗作用并筛选最佳 PE,但缺乏在体研究和促渗机制的报道。

1.2 自身的透皮吸收

中药挥发油作为 PE 应用的同时,其自身的透皮吸收也非常值得关注,因为其活性成分往往具有一定的药理作用,为了安全应用,必须阐明其自身主要成分的吸收性质,而这一点往往容易被忽略。

将不同浓度当归挥发油溶于 30%乙醇-生理盐水溶液中,体外透皮(兔背部皮)实验考察主要活性成分藁本内酯的透皮吸收效果,结果表明藁本内酯易于穿透皮肤,透皮吸收速度符合 Higuchi 方程,且随挥发油浓度的增加而增加^[6]。在考察当归挥发油对白芷醇的促渗作用时,同时测定了藁本内酯和白芷醇的体外透皮(大鼠腹部皮肤)吸收效果,采用 15%乙醇-生理盐水为溶剂同时溶解挥发油与药物,结果发现 0.5%、1.0%、2.0%当归挥发油经皮渗透 8 h 藁本内酯单位面积累积渗透量分别为 (84.88 ± 8.70) 、 (129.00 ± 8.14) 、 (157.80 ± 24.52) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 1.0%的当归挥发油对白芷醇的促透效果最好^[7]。

如果按药对将中药挥发油配伍应用,会对其主要活性成分的透皮吸收产生影响。羌活与独活为传统外用药对,将二者挥发油分别单独给药或按 1:1 混合给药,以甲醇与磷酸盐缓冲液(pH 7.2, 8:1)为混合溶剂,采用 GC-MS 分析体外透过大鼠腹部皮肤的主要成分,结果表明混合应用与单独应用后的成分透皮效果有所不同^[8]。

1.3 经皮给药的安全性

与常用的化学促渗剂相比,中药挥发油一般安全性良好,对皮肤的刺激性和毒性较低。以人表皮角质形成细胞 HaCaT 为模型比较了经典化学促渗剂油酸与川芎挥发油的毒性^[9],结果表明,0.005%、0.015%和 0.025%挥发油组 HaCaT 细胞活力分别为 0.005%油酸组的 1.79、1.65 和 1.48 倍,而 0.05%挥发油组与 0.005%油酸组没有显著性差异。以上 4 种浓度川芎挥发油组 HaCaT 细胞上清液中炎性介质前列腺素 E₂ 水平均显著低于 0.005%油酸组。皮肤刺激性实验也表明,挥发油仅在 15%浓度时才出现角质层结构的改变,而 5%油酸组角质层就出现大面积剥离和缺失,说明川芎挥发油安全性更好。同样的,表皮角质形成细胞 HaCaT 和真皮成纤维细胞 CCCSF-1 的细胞毒性实验结果表明,花椒油的毒

性远低于常用的化学促渗剂氮酮^[10]。

1.4 透皮吸收促进作用机制

皮肤角质层由5~10层已经死亡的扁平角质细胞组成,厚度一般为10~40 μm,是药物透皮吸收的主要屏障。药物通过的途径主要是细胞内及细胞间途径,由于角质层细胞渗透性低,细胞间途径就成为药物通过角质层的主要途径。细胞间途径中富含脂质成分,如神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸等。

以丙二醇为溶剂,采用10%中药挥发油预处理小鼠腹部皮肤12 h可以促进盐酸曲唑酮的体外透皮吸收,并且促渗效果排序为茴香油>桉树油>香茅油>薄荷油,最高促渗倍数达到9.25倍。促渗机制研究表明,富含萜烯的挥发油能够萃取皮肤角质层中的脂质,从而导致细胞间通道脂质区域的流动性增加(lipid-fluidizing activity),这一机制可以采用傅里叶红外光谱(FT-IR)研究得到验证:角质层脂质经挥发油处理后,对称与非对称CH₂振动收缩吸收峰的峰高和面积都明显下降了^[11]。通过扫描电镜观察可以发现促渗剂对角质层脂质的萃取能够导致角质层形态的改变,例如常用双环单萜促渗剂冰片和樟脑都能导致角质层的破裂和角质鳞片的脱落^[12]。

电镜观察表明,角质层细胞内充满密集平行的角蛋白细丝交织成网状浸埋在无定形物质中,其中主要为透明角质所含的富有组氨酸的蛋白质。角质细胞膜不是类脂双分子层结构,而是一种致密交联的蛋白网状结构,物质扩散较为困难,但由于细胞膜占有巨大的扩散面积,所以对药物渗透的作用仍然不能忽视。中药挥发油中富含萜烯成分,FT-IR研究表明,杜香萜烯能够改变角质细胞内角蛋白的构象,松弛角蛋白之间的结合力,从而形成微细孔道,提高药物通过细胞内途径的渗透性^[13]。也有研究表明,1,4-桉树素(1,4-cineole)在破坏细胞间途径中脂质排列的同时,也能够使得角蛋白变性^[14]。

角质层的屏障功能可以通过测定经表皮失水率(trans-epidermal water loss, TEWL)来进行衡量,研究表明,应用挥发油处理后,TEWL会显著增加,说明角质层的屏障功能下降,但经过一段时间后,TEWL又能恢复,提示中药挥发油对角质层的作用是可逆的^[15]。

此外,中药挥发油成分自身具有较强的渗透能力,在自身透皮时可能在皮肤内形成贮库,从而可能促进了药物的透皮吸收,因此称为拉动效应。将

不同比例1,8-桉树素(1,8-cineole)或乙醇与被促渗药物甲芬那酸(mefenamic acid)混合后溶于聚乙二醇400(PEG400),体外透皮(猪耳皮)实验结果表明,促渗剂与药物浓度的相关性突出,相关系数分别为0.988(乙醇)和0.999(1,8-桉树素)^[16]。

2 存在的问题

2.1 制剂应用的规范性问题

中药挥发油的制剂应用包括以下方面:制剂的处方与工艺设计、给药剂型的确定以及给药方式等。

虽然中药挥发油对于某些药物具有确切的促渗作用,但目前的研究在给药制剂研究方面还不够规范。例如有报道将挥发油与药物直接混合于水中,超声处理混匀,由于挥发油不溶于水,最终给药制剂是乳剂还是油水混合液不够明确,而这2种制剂对于挥发油的促渗效果可能存在不同的影响^[17]。

在体外透皮吸收研究中,应用有机溶剂(如乙醇、丙二醇等)与水的混合溶剂同时溶解中药挥发油和被促渗的药物制成溶液剂是目前报道最多的给药方式^[5,7,10],这种制剂制备工艺比较简单,但需注意有机溶剂本身往往也有促渗效果。除溶液剂外,制成乳剂^[15]、水凝胶^[18]、贴膏剂^[19]等剂型给药也有报道,尤其是在体给药,后两者的报道相对较多。

在同一剂型中,不同制剂工艺也会影响促渗效果。黄连巴布膏由黄连、吴茱萸、木香3味药材组成,其中,吴茱萸、木香均含有挥发油,可以改变皮肤的通透性,增加药物的透过量。研究比较了3种不同的挥发油加入方式(直接加入、β-环糊精包合、挥发油微乳化)对制成的巴布膏中主要活性成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱、巴马汀和小檗碱的体外透皮吸收效果,结果表明,体外累积透皮(小鼠皮)量排序为挥发油直接加入>挥发油微乳化>挥发油环糊精包合^[20]。

值得注意的是,挥发油的制剂设计对其自身的透皮吸收也有影响。在考察柠檬油对维生素透皮促渗作用的研究中发现,将柠檬油制成不同类型的乳剂,对于其3种主要指标性成分(*D*-柠檬烯、 α -蒎烯和*p*-伞花烃)的透皮吸收比较表明,O/W型乳剂的透皮速率要高于W/O型^[15]。

2.2 体外透皮吸收评价的局限性问题

目前中药挥发油的透皮吸收促进作用主要通过体外透皮实验进行评价,该实验需要应用离体皮肤进行药物渗透能力考察。但是,由于皮肤的屏障功能受动物种属差异、身体部位差异、脱毛处理、动

物个体差异等诸多因素的影响,导致体外透皮吸收实验结果重现性很差。就皮肤的通透性而言,一般认为:兔>大鼠>豚鼠>猪>猴>人,体外实验常用的大鼠皮肤的通透性是人皮肤的 3~5 倍^[21],因此,在体外研究中要特别注意体外透皮吸收评价的局限性,即实验结果重现性不高并且结果不一定适用于人皮肤。

更为重要的是,体外吸收评价结果往往会和在体透皮吸收的结果存在一定的差异。很显然,在体研究更能说明问题,同时开展的难度也更大。如果由于体内分析方法的问题导致在体研究难以开展,可以考虑采用经皮给药的药效学研究来替代。

为了解决这一问题,人工皮肤膜技术应运而生,最新的研究表明,采用模拟皮肤脂质组成的磷脂对膜进行改性制备的人工皮肤膜,其与真实人皮肤体外透皮结果的相关系数达到了 0.95,表明可以替代皮肤用于体外透皮性能评价^[22]。目前,已经有人工的纤维素膜模拟皮肤进行挥发油促渗作用研究的报道^[18]。但必须注意的是,人工皮肤膜在中药挥发油促渗机制研究时能否替代真实皮肤,还需要深入研究。

3 研究思路展望

3.1 中药功效的相关性

对于中药挥发油透皮吸收促进作用的深入研究表明,促渗作用与其功效之间具有紧密联系,并不一定单纯作用于皮肤角质层,这可能也是中药挥发油与常规 PE 的最主要区别。

川芎具有活血行气的功效,药理学研究也表明,川芎挥发油中的主要成分藁本内酯具有舒张血管、促进血液循环的作用。采用激光多普勒法测定含有川芎挥发油的氟比洛芬凝胶对皮肤血流的影响,结果表明,川芎挥发油能够浓度依赖性增加给药部位的皮肤血流灌注量,15%川芎挥发油组是对照组的 4.81 倍,因此在体给药的促渗作用可能主要是由于川芎挥发油通过增加皮肤血流、促进药物从皮肤表皮和真皮层到毛细血管的扩散来发挥促渗作用的。为了验证这一点,采用缩血管物质去氧肾上腺素与氟比洛芬混合给药,结果显著降低了皮肤血流量,家兔给药后能够抑制药物透皮,药物进入皮肤总量、血药浓度分别是对照组的 0.71、0.60 倍,而皮肤累积药量则为对照组的 21.02 倍^[23]。深入了解川芎挥发油的促渗机制,就能推测出其对促渗药物的性质要求,氟比洛芬是强亲脂性药物 ($\lg P=4.11$),易

通过角质层,但很难通过水性的活性表皮层,因此川芎挥发油通过促进皮肤局部血液循环,能够促进药物从活性表皮向真皮层扩散,从而产生促渗效果;如果是亲水性药物,其透皮主要障碍是脂性的角质层,川芎挥发油活血功效对其促渗作用可能就没有显著意义了。

不同的中药挥发油具有不同的功效,其功效与促渗作用的相关性研究是未来的研究重点。此外,川芎挥发油的促渗机制研究表明,体外研究结果不一定能够代表在体研究结果,川芎挥发油促进皮肤局部血液循环的效果在离体研究中显然是无法体现的。

3.2 中医药理论的重要性

中药与天然药物的最大不同在于有中医药理论的指导。中医药理论是在两千多年的临床实践中建立起来的祖国传统医学体系的基础与核心。在研究中药挥发油时,必须要注重中医药理论的指导作用。例如,具有促渗作用的中药挥发油主要来源于辛味药材,辛能散能行,有发散解表、行气行血的作用,辛味药多用于治表证及气血阻滞之证。“辛入肺、肺外合皮毛”,说明中医药理论也认为中药挥发油能够影响到皮肤的状态,从而有可能发挥透皮吸收促进作用。《灵枢·五味论》认为:“肝病禁辛”。因此中药挥发油在作为 PE 应用的同时(尤其是长期应用)对于肝脏的毒副作用也值得研究。

3.3 经皮给药制剂的规范性

不同的剂型、同一制剂不同处方或工艺对于中药挥发油的促渗作用甚至促渗机制都可能会有很大影响。在目前应用的剂型中,溶液剂虽然配制最方便,但由于在体给药很难固定于给药皮肤表面,因此应用价值受到限制,也未见其体内外经皮给药效果比较的报道;乳剂、凝胶剂虽然便于涂布,但给药剂量不易控制,往往适用于局部外用;贴膏剂尤其是凝胶膏剂是目前中药外用制剂中的研究热点,具有给药方便、剂量准确、皮肤相容性好且易于发挥长效作用,但中药挥发油如何在亲水性基质中分布均匀是一个难题,微乳型(中药挥发油作为油相)贴膏剂^[24]的出现为解决这一难题提供了可能,未来有望成为中药挥发油发挥透皮吸收促进作用的理想剂型。

3.4 促渗规律研究的系统性

中药挥发油的促渗作用对于不同药物而言,必然存在差异,但是现有的研究只是针对某一药物比较不同挥发油的透皮吸收促进效果,但是,对于同

一挥发油对于不同活性物质的促渗规律还缺乏研究报道。中药挥发油基于来源、药性、成分、功效、理化性质、应用方式的不同,对皮肤的作用以及透皮吸收效果不可能完全一致,其促渗规律与适用范围需亟待解决。在开展研究时,还应重视中医药配伍应用的传统,从配伍中药尤其是药对中选择被促渗活性物质考察中药挥发油的促渗规律,可能会起到事半功倍的效果。

参考文献

- [1] Parhi R, Suresh P, Mondal S, *et al.* Novel penetration enhancers for skin applications: a review [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(2): 219-230.
- [2] 李 琴, 马云淑, 杨杏芝, 等. 马钱子总碱贴剂的促渗剂筛选及其镇痛作用研究 [J]. *实用药物与临床*, 2013, 16(8): 663-666.
- [3] 张贵华, 马云淑, 黄金娥, 等. 3种挥发油对马钱子总碱透皮贴片体外经皮渗透的影响 [J]. *中草药*, 2012, 43(11): 2158-2163.
- [4] 罗晓清, 顾瑶华, 吴芝园. 八种中药挥发油对布洛芬促透作用的比较 [J]. *中药材*, 2007, 30(5): 571-573.
- [5] 白一岑, 李艳杰, 马云淑. 石菖蒲等3种挥发油对雪上一枝蒿甲素经皮渗透的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(5): 513-516.
- [6] 张 京, 刘雪英, 刘琳娜, 等. 当归挥发油对兔皮肤的透皮吸收研究 [J]. *医药导报*, 2009, 28(12): 1527-1529.
- [7] 王公校, 张 华, 耿智隆, 等. 当归挥发油增强白藜芦醇经皮渗透作用的研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(1): 117-120.
- [8] 李 扬, 王丽峰, 刘科攀, 等. GC-MS 考察羌活、独活及其药对中挥发油透皮成分及透皮效果 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 46-51.
- [9] 胡 静, 朱全刚, 张娟娟, 等. 川芎挥发油对 HaCaT 细胞和皮肤的刺激性研究 [J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(5): 573-576.
- [10] Lan Y, Wu Q, Mao Y, *et al.* Cytotoxicity and enhancement activity of essential oil from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. as a natural transdermal penetration enhancer [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(2): 153-164.
- [11] Das M K, Bhattacharya A, Ghosal S K. Effect of different terpene-containing essential oils on percutaneous absorption of trazodone hydrochloride through mouse epidermis [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(6): 425-431.
- [12] 张春风, 战 伟, 杨中林, 等. 双环单萜促透剂对川芎嗪透皮吸收的影响 [J]. *药学学报*, 2010, 45(11): 1452-1458.
- [13] 金红花, 韩慧兰, 郑桂华, 等. 杜香萜烯促进透皮吸收机理的研究 [J]. *延边大学医学学报*, 2001, 24(1): 25-29.
- [14] Ahad A, Aqil M, Kohli K, *et al.* Interactions between novel terpenes and main components of rat and human skin: mechanistic view for transdermal delivery of propranolol hydrochloride [J]. *Curr Drug Deliv*, 2011, 8(2): 213-224.
- [15] Valgimigli L, Gabbanini S, Berlini E, *et al.* Lemon (*Citrus limon* Burm. f.) essential oil enhances the trans-epidermal release of lipid-(A, E) and water-(B6, C) soluble vitamins from topical emulsions in reconstructed human epidermis [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2012, 34(4): 347-356.
- [16] Heard C M, Kung D, Thomas C P. Skin penetration enhancement of mefenamic acid by ethanol and 1, 8-cineole can be explained by the "pull" effect [J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2): 167-170.
- [17] 汉会勋, 马云淑, 崔利利, 等. 3种中药挥发油对磷酸川芎嗪的经皮渗透作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8): 1-4.
- [18] Khan N R, Khan G M, Wahab A, *et al.* Formulation, and physical, *in vitro* and *ex vivo* evaluation of transdermal ibuprofen hydrogels containing turpentine oil as penetration enhancer [J]. *Pharmazie*, 2011, 66(11): 849-852.
- [19] Charoo N A, Shamsheer A A, Kohli K, *et al.* Improvement in bioavailability of transdermally applied flurbiprofen using tulsi (*Ocimum sanctum*) and turpentine oil [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2008, 65(2): 300-307.
- [20] 杜茂波, 刘淑芝, 易 红, 等. 挥发油不同加入方式对黄连巴布膏膏体状态的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(12): 57-59.
- [21] Bartosova L, Bajgar J. Transdermal drug delivery *in vitro* using diffusion cells [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(27): 4671-4677.
- [22] Krulikowska M, Arct J, Lucova M, *et al.* Artificial membranes as models in penetration investigations [J]. *Skin Res Technol*, 2013, 19(1): 139-145.
- [23] 王慧菁, 张立超, 张永佳, 等. 川芎挥发油增加皮肤血流皮肤促透机制 [J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(24): 1925-1929.
- [24] Shi J, Cong W, Wang Y, *et al.* Microemulsion-based patch for transdermal delivery of huperzine A and ligustrazine phosphate in treatment of Alzheimer's disease [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(6): 752-761.