

中药挥发油的促透皮吸收作用及在外用制剂研究中的问题分析

张建林, 陶 玲, 管咏梅*, 金 晨, 臧振中, 陈丽华

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 挥发油以其较低的毒副作用和较强的药理活性, 受到越来越多的药学工作者的关注。一些挥发油除具有一定的药理作用外, 其自身也可作为一种良好的透皮吸收促进剂, 因而在外用制剂中得到了广泛的应用。挥发油作为透皮吸收促进剂的促透效果及作用机制根据挥发油的种类及活性成分的不同而有所差异。经查阅及总结近几年相关文献后, 就挥发油的经皮吸收促进作用及作用机制进行综述, 并针对当前挥发油在外用制剂应用研究中存在的问题进行了分析与展望, 以为后期研究提供一定借鉴。

关键词: 挥发油; 经皮吸收促进剂; 透皮吸收作用; 中药; 外用制剂

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)24-5263-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.24.031

Promoting effect of transdermal absorption of essential oils from Chinese materia medica and problem analysis in study of topical preparations

ZHANG Jian-lin, TAO Ling, GUAN Yong-mei, JIN Chen, ZANG Zhen-zhong, CHEN Li-hua

Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China

Abstract: In recent years, essential oils have drawn more and more attention of pharmaceutical workers due to its low toxicity and strong pharmacological activity. In addition to some pharmacological effects, some volatile oil also can be used as a good transdermal absorption enhancer, which has been widely used in topical preparation. The effect and mechanism of volatile oil as transdermal enhancers are different according to different kinds and active ingredients of essential oils. This paper summarizes the related researches on the promoting effect and mechanism of essential oil absorption by skin in recent years. The author analyzes the existing problems in the application of volatile oils in the topical preparations, so as to provide a reference for the later research.

Key words: essential oils; transdermal absorption enhancers; transdermal absorption effect; Chinese materia medica; topical preparations

中药挥发油来源广泛^[1]、毒副作用较低^[2-3], 具有止咳、平喘、祛痰、抗菌、消炎、驱风、解痉、健胃、解热、消毒、镇痛、杀虫、抗癌、抗过敏、利尿、降压、强心、抗突变、抗氧化、抑制酶活性等多方面的药理作用^[4]。近年来研究发现, 挥发油除具有广泛的药理活性外, 还可作为一种良好的透皮吸收促进剂应用于外用制剂中, 起到“药辅合一”的双重作用^[5]。由于挥发油种类及成分的复杂性, 其促透作用及作用机制并非单一, 对不同的药物可能有不同的经皮促透效果及根据活性成分的不同具有不同的促透机制。但在挥发油的经皮促透作用研究中, 模型药物多选用化学物质及中药单体成分,

对复方的研究较少, 且多数挥发油的促透作用机制并不明确, 缺乏规范系统的研究。本文在综述挥发油经皮吸收促进作用的基础上, 再就挥发油在外用制剂应用研究中存在的问题进行分析与展望, 以为后续研究提供一定的借鉴。

1 挥发油的透皮吸收促进作用及其机制研究

1.1 挥发油促透皮吸收作用

研究发现, 多种挥发油单独使用或与化学促透剂及不同种类的挥发油联用时, 具有良好的经皮促透作用, 可促进多种药物的吸收。近年来, 研究证实薄荷、吴茱萸、当归、辛夷、草果、香附等多种挥发油具有促进药物透皮吸收的作用。其促透皮吸收作用见表 1。

收稿日期: 2017-07-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460607); 江西省自然科学基金项目(20114 BA B205071)

作者简介: 张建林(1992—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药新剂型与新技术研究。Tel: 15270972262 E-mail: 1462244735@qq.com

*通信作者 管咏梅, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87118614 E-mail: guanym2008@163.com

表1 挥发油的促透皮吸收作用

Table 1 Enhancing effect of transdermal absorption of essential oils

挥发油种类	主要促透成分	模型药物	皮肤来源	挥发油质量分数或质量浓度/增渗倍数	文献
薄荷	薄荷醇	麻黄碱	大鼠	5%/3.25	6
		胡椒碱	小鼠	挥发油预处理皮肤/1.55	7
		蛇床子素	大鼠	1%/1.31, 3%/1.99, 5%/8.03	8
		川芎嗪	大鼠	1%/1.58, 3%/2.36, 5%/15.14	8
		阿魏酸	大鼠	1%/1.46, 3%/5.06, 5%/206.90	8
		京尼平苷	大鼠	1%/1.10, 3%/1.80, 5%/809.60	8
当归	α -蒎烯、 β -蒎烯、苈烯、藁本内酯	尼莫地平	家兔	0.5%/2.97, 1.0%/3.25, 2.0%/1.98	9
		白藜芦醇	大鼠	0.5%/1.129, 1.0%/3.298, 2.0%/1.150	10
		黄芩苷	大鼠	0.3%/1.0, 1.0%/2.0, 2.0%/0.8	11
		连翘苷	小鼠	1%/39.26, 2%/7.61, 3%/3.76, 5%/4.31	12
		丹参酮 II _A	小鼠	2%/2.86, 5%/3.36	13
		葛根素	小鼠	0.5%/3.00, 2%/5.46, 5%/9.16	13
		人参皂苷 Rg ₁	小鼠	2%/7.5, 5%/16.3	13
		双氯芬酸钠	大鼠	挥发油预处理皮肤/2.23	14
		丹参酮 II _A	小鼠	2%/2.38, 5%/4.06	13
		葛根素	小鼠	0.5%/1.94, 2%/2.56, 5%/4.42	13
丁香	丁香酚	人参皂苷 Rg ₁	小鼠	2%/8.0, 5%/12.3	13
		布洛芬	大鼠	0.5%/1.424, 1.0%/1.390, 2.0%/1.389	15
		磷酸川芎嗪	小鼠	3%/1.54, 5%/2.06, 7%/0.96, 10%/0.62	16
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
吴茱萸	吴茱萸烯、罗勒烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
草果	1,8-桉树脑、 α -蒎烯、 β -蒎烯、芳樟醇	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
辛夷	柠檬醛、丁香油酚, 1,8-桉叶素	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
香附	柠檬烯、桉叶素、 β -蒎烯、樟烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
川芎	藁本内酯、对伞花烃、4-萘品醇、异松油烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
细辛	α -蒎烯、 β -蒎烯、1,8-桉叶素、 <i>D</i> -柠檬烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
肉桂	桂皮醛、乙酸桂皮酯、桂皮酸乙酯、 α -蒎烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19
苍术	β -桉叶油醇、 β -芹子烯	阿魏酸	小鼠	5%/0.95	20
		布洛芬	小鼠	挥发油预处理皮肤/3.02	17
		苦参碱	小鼠	3%/6.79, 5%/1.55, 1%/2.55	18
		芍药苷	小鼠	5%/22.6	19

续表 1

挥发油种类	主要促透成分	模型药物	皮肤来源	挥发油质量分数或质量浓度/增渗倍数	文献
广藿香	广藿香醇、刺蕊草烯	黄芩苷	大鼠	0.3%/1.8, 1%/3.0, 2%/4.4	37
		土的宁	小鼠	1%/0.954 0, 3%/1.112 2, 5%/1.114 9, 7%/1.106 4, 10%/1.044 7	38
干姜	冰片、桉叶油醇、芳樟醇、 α -蒎烯	双氯芬酸钠	大鼠	挥发油预处理皮肤/1.565	39
		罗通定	小鼠	5%/1.12	24
		马钱子总碱	小鼠	3%/0.766, 5%/1.532, 7%/1.571, 10%/1.692	40
		磷酸川芎嗪	小鼠	1%/0.970, 3%/1.054, 5%/0.991, 7%/0.937	36
		雪上一枝蒿总碱	小鼠	7%/1.18	27
		乌头碱	小鼠	7%/2.09	41
草澄茄	α -蒎烯、 β -蒎烯、柠檬烯	磷酸川芎嗪	小鼠	1%/1.279, 3%/0.887, 5%/0.837, 7%/0.796	36
		马钱子总碱	小鼠	3%/1.507, 5%/3.420, 7%/2.136, 10%/2.495	40
		罗通定	小鼠	5%/1.03	24
		乌头碱	小鼠	7%/3.87	41
		雪上一枝蒿总碱	小鼠	5%/1.73	27
石菖蒲	β -细辛醚、 α -细辛醚、龙脑	雪上一枝蒿甲素	小鼠	7%/1.09	42
		乌头碱	小鼠	7%/1.94	41
肉豆蔻	β -蒎烯、D-柠檬烯	雪上一枝蒿甲素	小鼠	7%/1.28	42
羌活	α -蒎烯、D-柠檬烯、龙脑	布洛芬	裸鼠	挥发油预处理皮肤/1.36	43
		大黄藤素	小鼠	1%/1.060 0, 3%/1.053 1, 5%/1.110 4	44
		土的宁	小鼠	5%/1.361 4	45
		桂皮醛	小鼠	1%/2.58, 3%/3.89, 5%/0.75	46
桉叶	1,8-桉叶素油素、柠檬烯、龙脑	阿魏酸	大鼠	1%/5.24, 3%/8.35	47
		黄藤素	小鼠	1.5%/效果最好	48
艾叶	桉树脑、樟脑、龙脑	黄藤素	小鼠	1.5%	48
连翘	β -蒎烯、香叶醇、柠檬烯	桂皮醛	小鼠	1%/2.94, 3%/2.26, 5%/5.75	46
高山红景天	香叶醇、香茅醇、 β -丁香烯	盐酸小檗碱	小鼠	1%/2.50, 3%/7.37, 5%/8.78	49
		黄芩苷	小鼠	1%/9.18, 3%/4.59, 5%/4.31	50
益智	α -蒎烯、 β -蒎烯、松油醇、龙脑	吡哆美辛	大鼠	1%/1.27, 3%/10.16, 5%/5.25	51
砂仁	α -蒎烯、柠檬烯、樟脑、龙脑	磷酸川芎嗪	裸鼠	7%/1.489	21
		马钱子总碱	小鼠	3%/1.110, 5%/1.212, 7%/1.019, 10%/1.089	23
		土的宁	小鼠	1%/0.870 7, 3%/0.981 4, 5%/1.013 3, 7%/0.917 1, 10%/0.960 2	38
白芥子	白芥子苷、白芥子油苷、芥子碱	阿魏酸	小鼠	5%/4.39	20
		芍药苷	小鼠	5%/9.40	19
积雪草	榄香烯、石竹烯	盐酸氟西汀	大鼠	3%/3.63, 5%/8.15, 10%/9.29	26

1.2 挥发油促透皮吸收的作用机制

中药挥发油成分复杂多样,根据挥发油的种类及活性成分的不同表现出多种促透机制,主要是以下 4 个方面。

1.2.1 增加细胞膜的流动性 挥发油可能通过影响皮肤表皮角质细胞膜的流动性,使细胞间流动性增加,从而降低皮肤的屏障作用,促进药物透皮吸收。

兰颐等^[52-53]以皮肤角质形成细胞 HaCaT 为模型,考察花椒油和薄荷油对细胞膜流动性及膜电位的影响,从而探讨二者的经皮促透机制。结果表明,薄荷油和花椒油均可降低 Ca^{2+} -ATP 酶的活性、增加 HaCaT 细胞内 Ca^{2+} 浓度而影响细胞 Ca^{2+} 浓度平衡,从而增加 HaCaT 细胞膜流动性、降低细胞膜电位,以此增加活性表皮的流动性,降低皮肤的屏障作用,

利于药物的透皮吸收。黄钊^[54]采用荧光偏振技术检测皮肤角质形成细胞膜的流动性,发现用薄荷醇处理过的细胞膜流动性有所增加,可促使药物进入细胞。傅大莉等^[55]同样采用体外培养 HaCaT 细胞的方式,利用荧光漂白恢复技术考察了桉树醇对细胞膜流动性的影响。结果表明,桉树醇可浓度依赖性地增加细胞膜的流动性,与经典化学促透剂氮酮有相似的作用。

1.2.2 破坏角质层脂质细胞的有序排列或直接抽提角质层脂质成分 挥发油及其成分可通过破坏脂质细胞的高度有序排列,增加其无序性,进而导致脂质流动性增加,降低皮肤对药物的屏障作用,利于药物透皮吸收。万光^[56]以蛇床子素为模型药物,结合计算机模拟技术,从宏观、介观、微观 3 个层面上,研究薄荷醇的促透作用及其机制。从介观模拟研究发现,低于 10%模拟浓度的薄荷醇通过占据脂质分子间及脂质分子尾链的空位,引起脂质分子单个脂质头基面积增大、脂链卷曲、膜厚度减小、膜紊乱度增大,从而使角质层流动性增大。15%模拟浓度的薄荷醇诱导角质层形成瞬时水孔和逆胶束结构。分子模拟研究结果表明,薄荷醇主要与脂质分子头基形成连续的氢键,破坏原来脂质分子间紧密的氢键网络,从而破坏脂质分子紧密、有序的排布,降低皮肤对药物的屏障作用。Chen 等^[57]用衰减全反射傅里叶变换红外光谱法观察发现,川芎、丁香、当归、香附及肉桂挥发油通过破坏高度有序排列的角质层脂质结构,增大了药物在细胞间的扩散系数,从而促进布洛芬的经皮渗透。Vashisth 等^[58]采用差示扫描量热法和红外光谱法研究发现,芦荟精油通过抽提角质层脂质成分增加了氯沙坦的经皮吸收作用。

1.2.3 与角质层的蛋白质相互作用,破坏其致密结构 挥发油及其成分还可通过与角蛋白相互作用,诱导其构象发生变化,从而使得皮肤对药物的屏障作用降低。金红花等^[59]采用傅里叶变换红外光谱/衰减全反射法,探究杜香萜烯的经皮促渗透作用机制。结果表明,用不同浓度的杜香萜烯处理皮肤角质层后,蛋白质的 2 处特征吸收峰均发生了位移。说明杜香萜烯使蛋白质的构型发生了改变,进而证明了其促透机制主要是通过角蛋白发生作用,使得角蛋白的构型改变,降低了它们之间的作用力,增加了药物的皮肤渗透性。有学者采用差示扫描量热法、傅里叶红外光谱法及通过组织学方法研究发

现,黑小茴香油通过破坏神经酰胺之间的氢键结合,使 α -角蛋白发生变性,进而导致脂质层流动性增加,促进卡维洛尔的经皮促透作用^[60]。

1.2.4 其他机制 王慧菁等^[61]以氟比洛芬为模型药物,采用激光多普勒法测定皮肤血流量,探究川芎挥发油的经皮促透机制。结果发现给药 2 h 后,川芎挥发油对离体家兔皮肤的促渗透作用未呈现浓度依赖性,而对在体皮肤呈现出浓度依赖性地增加其血流量的作用。证实了川芎挥发油的促透皮吸收机制可能是通过增加皮肤血流量,促进药物从皮肤表皮和真皮层到毛细血管的消除。研究发现,益智仁挥发油的促渗透作用机制是增加皮肤的储库作用^[62]。

2 挥发油在外用制剂应用研究中存在的问题

2.1 挥发油提取中存在的问题

目前,挥发油的提取方法有水蒸气蒸馏法、溶剂提取法、压榨法、吸收法、微波提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、亚临界水提法及酶提取法等。由于传统的水蒸气蒸馏法使用设备简单、污染环境小、成本低、可避免有机溶剂残留等问题,仍然是生产中最常用的提取方法。但是,在大生产中,其提取率普遍较低,有时只能得到芳香水液。并且中药材的粉碎粒度、料液比、浸泡时间、蒸发量、蒸发速度、提取温度及提取时间等都会影响挥发油的提取率。我国现阶段中药提取分离技术相对落后,工艺粗放、装备水平较低,制造过程多以单元操作和人工操作为主,还未实现整个工艺过程的自动化控制。挥发油提取装备主要由多能提取罐或其他提取罐改造而成,较少有专用的挥发油提取设备。难以对挥发油提取过程中的各项参数实施严格有效的控制,很难实现提取效率的最大化,使得挥发油在大生产中的提取率远小于实验室中的提取率。

新型挥发油提取技术如超声法、微波法、超临界流体萃取法、亚临界水提取技术及酶提取法等,具有提取效率高、选择性好、溶剂消耗量少、操作时间短等优点。但这些新技术如超声提取技术存在放大生产时能量随距离衰减快的缺陷,使得离超声发射源较远的物料的提取效率大大减弱^[63];超临界流体萃取技术存在设备成本高等问题。使得这些新技术大多数都还处在实验室研究阶段,很少在生产中大规模应用。

2.2 挥发油在外用制剂中的稳定性问题

由于挥发油存在易挥发、易氧化等问题,在贮存过程中容易损失、变质,因此在制剂制备过程中

需采用必要的措施以提高其稳定性,确保含挥发油制剂的疗效及安全性。在中成药数据库中,含挥发油的外用制剂有外用液体制剂、贴膏剂、软膏剂、膏药及栓剂,其中最多的是外用液体制剂和贴膏剂^[64]。目前,挥发油在外用制剂中的处理方式有直接加入、制备包合物、制备微乳、制备微囊与微球等。由于环糊精包合可增加挥发油的稳定性及有利于药物从皮肤表皮到真皮层的释放^[65];微乳具有缓控释及增加药物稳定性等作用^[66-67],因此,为增加挥发油的稳定性,常先将挥发油制备成环糊精包合物及微乳后,再加入到外用制剂中。但这 2 种方法会对挥发油的透皮性能造成一定影响,延迟挥发油的释放。吴叶鸣等^[68]采用水蒸气蒸馏法制备当归挥发油,以藁本内酯为指标,考察了羟丙基- β -环糊精包合对当归挥发油体外透皮吸收的影响。结果表明,在溶液或凝胶剂中,将当归挥发油制成环糊精包合物不利于其透皮吸收。曾照亿等^[69]以挥发油及阿魏酸和藁本内酯的量为指标,考察了挥发油以直接加入、制备微乳及 β -环糊精包合物 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂的稳定性及其中指标成分体外释放度的影响。结果表明,以微乳方式加入的制剂稳定性最佳,但有效成分的体外累积透过量较直接加入和 β -环糊精包合物制备的止痛凝胶贴膏剂低。

2.3 挥发油促透皮吸收作用的评价问题

目前,挥发油的经皮吸收促进作用主要采用离体皮肤进行体外透皮实验评价。由于皮肤屏障功能受到动物种属差异、身体部位差异、动物个体差异等诸多因素影响,导致体外透皮吸收实验结果差异很大及重复性很差。就皮肤的通透性而言,一般认为兔>大鼠>豚鼠>猪>猴>人,大鼠皮肤的通透性是人皮肤的 3~5 倍^[1]。但在基础研究中多采用离体小鼠皮肤进行透皮实验,其实验结果与人体差异较大,对人体用药指导意义较小。并且,体外透皮吸收结果与在体吸收结果具有一定的差异,而在体研究更具有指导意义。

挥发油的经皮促透效果及促透机制根据挥发油的种类和被促透药物的不同而有所差异。目前,对挥发油经皮促透作用的研究主要为单纯促透效果的考察,且模型药物多为单一的化学物质,对中药复方的研究较少,考察范围不够系统全面。目前对挥发油促透作用机制的研究相对较少,研究方法还是以传统的促透作用推测促透机制为主,研究水平还停留在破坏角质层结构方面,更深层次的研究很少,

大多数挥发油促透皮吸收的作用机制还不明确,限制了挥发油的临床应用。

3 展望

3.1 改造适宜于挥发油提取的新设备

由于传统水蒸气蒸馏法所用的提取装备主要由多能提取罐或其他提取罐改造而成,其自动化程度较低,并不能对影响提取效率的各项参数实施严格有效的控制,使得实验室基础研究与实际生产脱节,提取率差异较大。随着中国制造“2025”规划出台,在坚持创新驱动、智能转型,绿色制造的大背景下,中药制造技术必须紧随其发展方向,逐渐朝着绿色智能的方向发展,而其关键为中药制造设备的发展。将自动化控制技术应用到挥发油提取装备中,实现提取过程的连续化生产,可避免人为因素引起的差异,容易调整和控制参数,提高产品质量,从而达到提高生产效率和收率、降低成本、提高原料和能源的利用率以及实现节能等效果。

目前在挥发油提取过程中,缺乏有效的在线检测技术,只能对成品的质量进行检测,不能对生产过程中出现的不良因素及时检测与反馈,降低了生产效率。近红外在线监测技术是一种绿色环保的检测手段,避免了取样、送样和检样过程,减少了检验过程中的误差,提高了工作效率,也降低了人力成本,符合 GMP 标准对药品生产设备的要求。该技术可提前进行光谱测量并建立标准化校正模型,同时对样品中的多个化学成分进行测定,甚至还可测量非化学参数(如密度、水分等)。连续测定和多组分同时测定大大节省了检测时间和工作量,提高了工作效率^[70]。随着近红外检测技术的不断革新,其精确度和灵敏度越来越高,可分辨出产品中成分和含量的细微变化,确保了质量的有效控制。

3.2 全面合理地评价挥发油的经皮吸收作用

由于人体皮肤的来源非常有限,所以常用动物皮肤模型代替人体皮肤进行药物的经皮渗透性能考察。常用的皮肤模型来源包括灵长类、猪、大鼠、小鼠、豚鼠、蛇等,但渗透性能都与人体皮肤有差异。挥发油的透皮吸收作用多采用离体小鼠皮肤进行透皮实验,其渗透性能与人体皮肤差异较大,相对而言,实验结果对人体用药的指导作用较小。考虑成本及来源等问题,建议使用大鼠皮肤进行透皮性能考察。近年来,微透析技术发展迅速,是一种良好的在体取样技术,在中药外用制剂中的应用也在逐渐增加,可用于挥发油透皮性能的评价。李得

堂等^[71]采用在体皮肤微透析技术考察了吴茱萸碱和吴茱萸次碱的经皮渗透性能。结果表明,该方法操作简便、灵敏度高、专属性强,可用于评价吴茱萸碱和吴茱萸次碱的透皮释药性能。

4 结语

挥发油的经皮促透效果根据挥发油的种类和被促透药物的不同而有所差异,需全方位考察其经皮促透作用。首先,同一模型药物应选用不同的挥发油和同一挥发油使用不同的模型药物考察其促透皮吸收作用。其次,选择模型药物时,不能单纯使用化学药物,应结合中医药理论,加大对中药复方的研究。将计算机模拟技术应用于促透剂作用机制的研究,不仅能够从介观、微观的层面揭示促透剂与药物分子相互作用的机制,而且能缩短实验时间并减少成本,是一种高效、直观的研究方法。杨树芳等^[72]采用计算机模拟技术构建角质层脂质模型,并考察了其稳定性。发现该模型不仅可以合理地阐明皮肤角质层的屏障特性,还具备应对水合程度、pH变化和离子强度很好的稳定性。这为深入研究经皮给药系统与脂质层间的相互作用奠定了一定基础。

参考文献

- [1] 陈军,刘培,蒋秋冬,等. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的现状与展望 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3651-3655.
- [2] Pang Y X, Fan Z W, Wang D, et al. External application of the volatile oil from *Blumea balsamifera* may be safe for liver—a study on its chemical composition and hepatotoxicity [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18479-18492.
- [3] Lan Y, Wu Q, Mao Y Q, 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.
- [4] 刘因华. 中药挥发油的研究现状 [J]. 现代中医药, 2009, 29(1): 68-70.
- [5] 张定堃,傅超美,林俊芝,等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1920-1929.
- [6] 刘振强,包蕾,王锐,等. 促透剂对麻黄附子细辛汤中麻黄碱经皮渗透的影响 [J]. 中医药信息, 2013, 30(1): 60-62.
- [7] 顾圣莹,丁雪鹰,高静,等. 透皮促渗剂对双乌跌打损伤药方中胡椒碱体外经皮渗透的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(4): 454-456.
- [8] 兰颐,王景雁,陶野,等. 薄荷油与薄荷醇促进中药成分经皮吸收的对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1516-1522.
- [9] 王庆伟,张京,刘雪英,等. 当归挥发油对尼莫地平透皮吸收的影响 [J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1397-1400.
- [10] 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.
- [11] 罗茂福,沈琦,张彤,等. 苍术油等促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1721-1724.
- [12] 张寒,张彦,孙艳平,等. 几种中药挥发油对祛痘凝胶中连翘苷的促渗作用比较研究 [J]. 中成药, 2014, 36(9): 1979-1982.
- [13] 赵婷婷,张彤,项乐源,等. 当归、丁香挥发油的促透皮吸收作用 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1923-1929.
- [14] 黄冬,吴铁,林坚涛,等. 丁香挥发油与氮酮对双氯芬酸钠促透作用的比较研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(21): 1623-1625.
- [15] 张京,李秀敏. 丁香挥发油对布洛芬透皮吸收的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 45-47.
- [16] 罗红梅,马云淑,黄金娥,等. 丁香挥发油对磷酸川芎嗪贴剂的经皮促渗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 40-43.
- [17] 柳吉玲. 8种中药挥发油对布洛芬促透作用的对比研究 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(7): 120.
- [18] 李芸,闫治攀,魏舒畅,等. 盐酸小檗碱、吴茱萸挥发油、大黄总蒽醌促进苦参碱透皮吸收的量效关系研究 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 510-514.
- [19] 闫治攀,李芸,魏舒畅,等. 吴茱萸挥发油、芥子油及大黄总蒽醌对芍药苷体外经皮渗透的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 79-82.
- [20] 魏舒畅,闫治攀,李芸,等. 吴茱萸挥发油、芥子油、大黄总蒽醌对阿魏酸体外经皮渗透的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(9): 1493-1496.
- [21] 张惠玲,马云淑,杨芬,等. 3味中药挥发油对磷酸川芎嗪贴剂促渗作用的比较 [J]. 中南药学, 2013, 11(5): 341-345.
- [22] 黄金娥,马云淑,张贵华,等. 草果挥发油对罗通定贴剂的经皮促渗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 7-10.
- [23] 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.
- [24] 崔利利,马云淑,汉会勋,等. 3种挥发油对罗通定贴剂的经皮促渗作用考察 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 193-195.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 李艳杰,白一岑,马云淑. 萆薢、干姜、辛夷挥发油对雪上一枝蒿总碱体外经皮渗透的影响 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(4): 310-313.
- [28] 周晓伟. 香附挥发油对苯二氮类药物促透皮作用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [29] 刘楠楠,郭淑云,王庆伟,等. 香附挥发油透皮特性及对乙酰氨基酚的促透皮作用 [J]. 医药导报, 2013, 32(9): 1127-1130.
- [30] 刘梅,郭淑云,田亚珍,等. 香附挥发油透皮特性及其对吡罗美辛促透皮作用的研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(3): 26-28.
- [31] 张立超,高丽红,胡晋红,等. 川芎挥发油对氟比洛芬渗透离体大鼠皮肤的促进作用 [J]. 药学服务与研究,

- 2006, 6(6): 413-416.
- [32] 刘叶玲. 川芎挥发油促进丹皮酚的经皮渗透研究 [J]. 中国药业, 2013, 22(5): 6-7.
- [33] 程欣, 马云淑, 阎红, 等. 细辛挥发油对大黄藤素体外促透皮作用的实验研究 [J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(2): 15-19.
- [34] 程欣, 马云淑, 阎红, 等. 细辛挥发油对颅痛定的裸鼠体外促透的作用 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(1): 4-6.
- [35] 高春华, 张亚秋, 王亚娟, 等. 肉桂挥发油对阿魏酸透皮吸收影响的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 100-101.
- [36] 李彩君, 王燕玲, 方馥蕊. 辛类中药挥发油对葛根素的透皮吸收促进作用研究 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(22): 141-142.
- [37] 罗茂福, 沈琦, 张彤, 等. 苍术油等促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. 中药材, 2008, 31(11): 1721-1724.
- [38] 蒋艳芳, 马云淑, 杨志远, 等. 砂仁、藿香、苍术挥发油对土的宁体外经皮渗透的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(3): 8-12.
- [39] 余鹏, 梁庆, 王晖, 等. 广藿香挥发油对双氯芬酸钠经皮渗透动力学研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(10): 33-35.
- [40] 李琴, 马云淑, 杨芬, 等. 干姜、丁香、荜澄茄对马钱子总碱贴剂的经皮促透作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2321-2324.
- [41] 李艳杰, 白一岑, 马云淑. 荜澄茄等3种挥发油对乌头碱经皮渗透的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(1): 40-42.
- [42] 白一岑, 李艳杰, 马云淑. 石菖蒲、肉豆蔻、橘皮挥发油对雪上一枝蒿总碱经皮渗透的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(2): 38-40.
- [43] 孙成考. 8种中药挥发油对布洛芬促透作用的比较分析 [J]. 医学综述, 2012, 18(18): 3120-3122.
- [44] 程欣, 马云淑, 张晓雷, 等. 羌活挥发油对大黄藤素体外促透皮作用的研究 [J]. 中南药学, 2008, 6(1): 6-9.
- [45] 李莲华, 冯婧欢, 马云淑. 羌活油对土的宁体外促透皮作用研究 [J]. 中药材, 2009, 32(2): 273-275.
- [46] 李智勇, 陈雪婷, 王洛临. 不同透皮促进剂对桂龙凝胶膏剂中桂皮醛体外透皮促进作用研究 [J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(4): 62-65.
- [47] 于海荣. 桉叶油对阿魏酸经皮吸收的促进作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(6): 82-84.
- [48] 赵茜, 李伟泽, 程玉钊, 等. 几种挥发油对黄藤素透皮给药的促透作用研究 [J]. 应用化工, 2016, 45(1): 186-189.
- [49] 付文艳, 杨维旭, 翁高雅, 等. 高山红景天挥发油对盐酸小檗碱体外透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 1101-1104.
- [50] 陈隽楼, 吕飞, 付文艳, 等. 高山红景天挥发油对黄芩苷体外透皮吸收的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(5): 36-40.
- [51] 冯欢欢. 益智精油的化学成分、促透作用和皮肤安全性研究 [D]. 上海: 上海应用技术学院, 2015.
- [52] 兰颐, 陈岩岩, 赵博琛, 等. 薄荷油对 HaCaT 细胞膜流动性及膜电位的影响及其机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 767-772.
- [53] 兰颐, 李辉, 陈岩岩, 等. 花椒油对 HaCaT 细胞膜流动性及膜电位的影响及其机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 44-51.
- [54] 黄钊. 薄荷醇通过影响皮肤 KC 内 PLC 活性而产生促透作用的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2013.
- [55] 傅大莉, 雍小兰. 桉树醇对 HaCaT 细胞内钙离子浓度及细胞膜流动性的影响 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(21): 2568-2571.
- [56] 万光. 薄荷醇经皮促透作用及其机理的多尺度研究 [D]. 北京: 首都医科大学, 2016.
- [57] Chen J, Jiang Q, Wu Y, *et al.* Potential of essential oils as penetration enhancers for transdermal administration of ibuprofen to treat dysmenorrhoea [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 18219-18236.
- [58] Vashisth I, Ahad A, Aqil M, *et al.* Investigating the potential of essential oils as penetration enhancer for transdermal losartan delivery: Effectiveness and mechanism of action [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2014, 9(5): 260-267.
- [59] 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.
- [60] Amin S, Kohli K, Khar R K, *et al.* Mechanism of *in vitro* percutaneous absorption enhancement of carvedilol by penetration enhancers [J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 13(6): 533-539.
- [61] 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]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1925-1929.
- [62] Herman A, Herman A P. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: a review [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(4): 473-485.
- [63] 罗登林, 曾小宇, 徐宝成, 等. 双频超声动态逆流高效提取装置的设计与分析 [J]. 声学技术, 2009, 28(4): 488-490.
- [64] 王赛君, 伍振峰, 杨明, 等. 挥发油在中成药数据库中的应用特点与现状分析 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3379-3383.
- [65] Radu C D, Parteni O, Ochiuz L. Applications of cyclodextrins in medical textiles-review [J]. *J Control Release*, 2016, 224: 146-157.
- [66] Grampurohit N, Ravikumar P, Mallya R. Microemulsions for topical use-a review [J]. *Ind J Pharm Educat Res*, 2011, 45(1): 100-107.
- [67] Chaiyana W, Anuchapreeda S, Leelapornpisid P, *et al.* Development of microemulsion delivery system of essential oil from *Zingiber cassumunar* Roxb. rhizome for improvement of stability and anti-inflammatory activity [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2016, 18(4): 1332-1342.
- [68] 吴叶鸣, 陈军, 刘培, 等. 羟丙基- β -环糊精包合对当归挥发油透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2636-2641.
- [69] 曾照亿, 刘佳, 肖芳, 等. 挥发油3种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 20-25.
- [70] 高然. 近红外光谱在线检测技术在中药领域中的应用探讨 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(6): 67-68.
- [71] 李得堂, 吴晓贞, 何嘉仑, 等. 在体皮肤微透析技术和 HPLC 测定吴茱萸碱和吴茱萸次碱的透皮释药特性 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(3): 239-243.
- [72] 杨树芳, 尹倩倩, 史新元, 等. 基于计算机模拟的经皮给药研究中角质层脂质模型搭建及其稳定性考察 [J]. 计算机与应用化学, 2016, 33(7): 788-792.