

## 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展

李 扬, 王 阳\*, 刘科攀

天津中医药大学, 天津 300193

**摘 要:** 近年来, 透皮吸收制剂正受到人们的普遍关注, 而其中存在的一个难题就是吸收率低, 难以达到有效的治疗浓度。透皮吸收促进剂的应用可以有效地解决这一难题。中药挥发油作为透皮吸收促进剂不良反应小, 有促渗、治疗双重作用, 因此逐渐引起了广大医药工作者的注意。就中药挥发油作促透剂的研究现状做一综述。

**关键词:** 透皮吸收; 中药挥发油; 透皮吸收促进剂

**中图分类号:** R94      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2011)06-0474-04

## Advances on volatile oil of Chinese material medica as skin penetration enhancer

LI Yang, WANG Yang, LIU Ke-pan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** In recent years, transdermal preparation has attracted people's attention. There is a problem that the absorption rate is low, and it is difficult to achieve effective therapeutic concentrations. The application of skin penetration enhancer could effectively solve this problem. Volatile oil of Chinese material medica as a skin penetration enhancer has few side effects and has the dual role of penetration and treatment, so has gradually aroused the attention of medical workers. In this paper, the status quo of volatile oil of Chinese material medica using as skin penetration enhancer is reviewed.

**Key words:** percutaneous absorption; volatile oil of Chinese material medica; skin penetration enhancer

由于皮肤的屏障作用以及药物本身的理化性质等原因, 很多药物穿透皮肤的通透率很低, 经皮到达体内的药物很难达到有效的治疗浓度, 这就成为透皮吸收制剂走向广泛应用的一个重要的制约因素。而透皮吸收促进剂 (penetration enhancers, PE) 的应用能有效解决这一难题。近年来, PE 已成为了增加药物透皮吸收的首选方法。应用较广泛的化学 PE 的作用机制研究已经比较成熟, 但氮酮促透的专属性不强, 且对人体黏膜具有轻微刺激作用, 二甲基亚砷促透作用较好, 但刺激作用较大。因此, 在天然化合物中寻找促透作用好、刺激性小、价格低廉的 PE 具有广阔的前景。中药的 PE 因其起效快、效果好、不良反应小等优点, 正日益引起人们的重视<sup>[1]</sup>。中药挥发油多具促透作用, 效果好、不良反应小, 有促渗、治疗的双重作用, 受到广泛关注。PE 的作用机制主要是通过可逆性改变皮肤结构促使药物渗透进入皮肤并降低药物通过皮肤所受的阻力, 达到促进药物全身吸收或局部治疗的目的。本文就中

药挥发油作 PE 的研究进展作一阐述。

### 1 解表药

#### 1.1 羌活

羌活挥发油主要含  $\alpha$ -蒎烯、 $\beta$ -蒎烯等成分, 具有抗炎、镇痛、解热作用, 并能缓解脑垂体后叶素引起的心肌缺血和增加心肌营养性血流量。李莲华等<sup>[2]</sup>用改良的 Franz 扩散池进行透皮吸收实验, 以紫外分光光度法测定土的宁, 观察 5%羌活挥发油对土的宁体外促透作用。结果发现未加入与加入 5%羌活挥发油相比, 土的宁 (9 g/L) 的 24 h 平均累积渗透量分别为 3.954 7、5.516 5 g/L; 12 h 平均透皮速率常数分别为 0.199 5、0.271 6 g/(cm<sup>2</sup>·h); 增渗倍数为 1.36。

#### 1.2 细辛

细辛含挥发油, 其主要成分为甲基丁香油酚。细辛挥发油具有解热、抗炎、镇静、抗惊厥作用, 大剂量挥发油可使中枢神经系统先兴奋后抑制, 显示一定不良反应。但作为透皮促进剂, 通常加入量

收稿日期: 2011-09-25

作者简介: 李 扬 (1983—), 女, 天津人, 在读硕士研究生, 研究方向为药剂学。Tel: 13132532969 E-mail: 37735028@qq.com

\*通讯作者 王 阳, 女, 天津中医药大学教授, 硕士生导师。Tel: 13702011256 E-mail: wangysjw@yahoo.com.cn

不超过 8%，因此认为在安全范围。程欣等<sup>[3]</sup>考察了细辛挥发油对镇痛定小鼠体外经皮渗透的影响，以氮酮为对照，结果发现 5%细辛油的促透效果优于其他浓度，增渗倍数为 1.37，且细辛油 24 h 累积透过量明显高于 5%氮酮组。

### 1.3 薄荷

薄荷主要含有挥发油，挥发油的主要成分为薄荷醇、薄荷酮、异薄荷酮等。薄荷油外用，能刺激神经末梢的冷感受器产生冷感，并反射性地造成深部组织血管的变化而起到消炎、止痛、止痒作用。王晖等<sup>[4]</sup>以吲哚美辛和双氯芬酸钠为模型药物，研究薄荷醇对两种不同性质化合物的促透特性。结果发现薄荷醇对两种化合物的体外透皮吸收均有明显的促进作用，时滞明显缩短，且薄荷醇对脂溶性化合物的体外透皮吸收促进作用强于水溶性化合物，并具有明显的贮库效应。

近年来，业界对薄荷醇作 PE 的研究比较多，且都证明了薄荷醇确实能增加药物的透皮吸收量，是一种很有发展前景的促渗剂。殷立新等<sup>[5]</sup>综述了薄荷醇对 16 种药物的促透皮吸收作用，为薄荷醇在透皮制剂中的合理应用提供参考。

### 1.4 荆芥、防风

荆芥挥发油的主要成分为胡薄荷酮、薄荷酮、D-柠檬烯，防风挥发油主要含己醛和辛醛。荆芥、防风均具有镇痛、抗炎等作用。有人用体外透皮扩散装置进行实验，发现荆芥和防风的挥发油均对布洛芬有促透作用，增渗倍数分别为 1.29 和 3.00，为天然促渗剂的选择和应用提供了依据<sup>[6]</sup>。

## 2 化湿药

化湿药多含挥发油，且挥发油是其主要的药效成分，因此选用合适的中药挥发油作 PE，可与某些具有类似作用的药物发挥协同作用，所以对化湿药做 PE 的研究有着广阔的前景，应予以关注。

### 2.1 草果

沈留英等<sup>[7]</sup>通过研究发现 3%氮酮、7%草豆蔻油、5%草果油及 5%白豆蔻油对土的宁的促透效果最好，对 9 mg/mL 土的宁的 12 h 平均累积渗透量分别为 1.577、1.949、1.716、1.359 mg/(cm<sup>2</sup>·h)，其增渗倍数分别为 2.72、3.28、3.31、2.33。经 *t* 检验，5%草果油、7%草豆蔻油稳态渗透速率 ( $J_{ss}$ ) 明显高于阴性对照组 ( $P < 0.05$ )。

### 2.2 茅苍术

茅苍术含挥发油，油中主要成分为苍术醇和茅

术醇的混合结晶物。挥发油小剂量呈镇静作用，同时使脊髓反射亢进，大剂量则呈抑制作用。苍术挥发油可以促进布洛芬的经皮渗透作用，与不含挥发油相比其增渗倍数是 2.36<sup>[6]</sup>。

## 3 温里药

### 3.1 干姜

干姜挥发油中的主要成分为姜烯、姜醇、水芹烯、茨烯、柠檬醛、芳樟醇、姜辣素等。姜的乙醇提取液能直接兴奋心脏，对血管运动中枢有兴奋作用；干姜有镇呕、镇静、镇痛、驱风健胃、止咳等作用。李艳杰等<sup>[8]</sup>采用改良 Franz 扩散池法，以 HPLC 法测定模型药物乌头碱的累积渗透量，结果证明 7% 的干姜挥发油能明显促进乌头碱的经皮渗透，促渗倍数为 2.09，与氮酮的促渗倍数 1.40 相比，具有显著差异。另外，7% 的干姜挥发油还能促进雪上一枝蒿总碱的经皮渗透<sup>[9]</sup>。

### 3.2 吴茱萸

吴茱萸所含挥发油的主要成分为吴茱萸烯、罗勒烯、吴茱萸内酯、吴茱萸内酯醇等，具有镇痛作用。罗晓清等<sup>[6]</sup>发现吴茱萸挥发油对布洛芬经皮渗透有促进作用，增渗倍数为 3.46，增渗显著。

### 3.3 丁香

丁香挥发油中主要成分为丁香油酚、乙酰丁香油酚、 $\beta$ -石竹烯等。丁香油及丁香油酚对致病性真菌有抑制作用。据文献报道，丁香挥发油、丁香油酚、丁香醇提取物均可使 5-氟尿嘧啶的经皮透过量增加，且前两者的作用较氮酮略强<sup>[10]</sup>。此外，丁香挥发油对双氯芬酸钠也有明显的促透作用，且当其与氮酮合用时，对双氯芬酸钠的促透作用更显著<sup>[11]</sup>。丁香油还能促进苯甲酸的透皮吸收<sup>[12]</sup>。

### 3.4 萆澄茄

萆澄茄所含挥发油的主要成分为柠檬醛、甲基庚烯酮、柠檬烯、芳樟醇等，有镇静、镇痛、抗过敏的作用，对组织胺和乙酰胆碱喷雾引起的支气管平滑肌痉挛有明显的保护作用。体外对金黄色葡萄球菌及大肠杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌等有抑制作用。7%萆澄茄挥发油可明显促进乌头碱的透皮吸收，促渗倍数大于 3%氮酮组，具有显著差异<sup>[8]</sup>。5%萆澄茄挥发油还能促进雪上一枝蒿总碱的经皮渗透，促渗效果较氮酮好<sup>[9]</sup>。崔利利<sup>[13]</sup>采用改良的 Franz 扩散池进行小鼠体外经皮渗透实验，以 HPLC 法测定罗通定的累积渗透量。结果表明 5%、7%萆澄茄挥发油对罗通定均具有促渗作用，其中 7%萆

澄茄油对罗通定的促渗效果最好。

### 3.5 肉桂

肉桂含挥发油,称桂皮油或肉桂油,油中主要成分为桂皮醛、乙酸桂皮酯、乙酸苯丙酯等。桂皮油具有镇静、镇痛、解热、抗惊厥等作用,对革兰阳性及阴性菌均有抑制作用。肉桂油对苯甲酸具有一定的促渗作用,与乙醇、丙二醇合用,可使苯甲酸的累积渗透量增大,但渗透系数减小<sup>[12]</sup>。肉桂挥发油还对苦杏仁苷具有促透作用,且比现在通用的 PE 二甲基亚砷和氮酮对苦杏仁苷的促透作用显著<sup>[14]</sup>。

## 4 理气药

### 4.1 云木香、沉香

有人研究了云木香、沉香挥发油对布洛芬的促透作用并进行比较。在离体鼠皮表面滴加 0.5 mL 中药挥发油使之润湿,并保持充分接触 12 h,用吸水纸吸去剩余挥发油并以 20%乙醇生理盐水洗净后于供给室与接收室分别加入 2 g/L 布洛芬和 20%乙醇生理盐水溶液,取液后进行 HPLC 测定。结果与不加促渗剂的样品比较,其增渗倍数分别为 2.32、1.37,说明云木香和沉香挥发油对布洛芬的透皮吸收均有促进作用<sup>[6]</sup>。

### 4.2 芦柑

芦柑挥发油可以增加 H 巴布剂中胡椒碱的透过量,促透量为  $(6.01 \pm 0.37) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。李飞等<sup>[15]</sup>用离体兔皮为透皮材料,采用“皮片配对分配法”设计实验以克服动物之间的个体差异,比较研究了芦柑皮挥发油和丁香挥发油对 H 巴布剂的透皮促进作用,以便为制备 H 巴布剂选择最佳促透材料。

## 5 活血化瘀药

### 5.1 川芎

王慧菁等<sup>[16]</sup>用 HPLC 测定氟比洛芬,并用洗脱法、Franz 扩散池、匀浆法分别考察给药 2 h 时的家兔体外和体内透皮特性,激光多普勒法测定皮肤血流。给药 2 h,川芎挥发油的离体皮肤促透作用未呈现浓度相关性,3%剂量组进入皮肤总药量、接受液药量、皮肤累积药量分别较对照组增加 2.38、2.30、2.44 倍;而 10%、15%剂量组却与对照组无显著性差异。川芎挥发油的在体皮肤促透作用具有浓度依赖性,15%剂量组较强,进入皮肤总药量、血药浓度分别较对照组增加 1.98、2.21 倍,而皮肤累积药量则为对照组的 32%。此外,川芎挥发油浓度相关性增加皮肤血流灌注量,15%剂量组是对照组的

4.81 倍。缩血管物质去氧肾上腺素显著减少皮肤血流量,对离体皮肤无促透作用,但在家兔体内抑制药物透皮,进入皮肤总量、血药浓度分别是对照组的 71%、60%,而皮肤累积药量则为对照组的 2.02 倍。说明川芎挥发油可能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,从而实现促透。

### 5.2 温郁金

在体外透皮实验装置上进行透皮吸收实验,用 HPLC 法测定布洛芬,证明温郁金挥发油对布洛芬的增渗倍数为 2.28<sup>[6]</sup>。

## 6 开窍药

石菖蒲含挥发油 0.11%~0.42%,主要为  $\beta$ -细辛醚、 $\alpha$ -细辛醚、细辛醚等,具有镇痛作用。据报道<sup>[8]</sup>,7%石菖蒲挥发油对模型药物乌头碱的渗透系数是无促渗剂的对照组的 1.94 倍,说明其能明显促进乌头碱的经皮渗透;而 3%氮酮的增渗倍数为 1.40,表明石菖蒲挥发油作促渗剂对乌头碱的经皮渗透较公认的氮酮更佳。

## 7 补虚药

当归含挥发油,主要成分为藁本内酯、正丁烯内酯、当归酮、香荆芥酚等。有报道<sup>[17]</sup>采用离体裸鼠皮肤,以阿魏酸为指标成分,应用 Valia-Chien 水平扩散池和 HPLC 检测法,考察当归挥发油对阿魏酸透皮吸收的影响。结果表明 1%、2%、3%当归挥发油对阿魏酸的透皮吸收均有促透作用,其中以 2%当归挥发油促透作用最强,并且强于同浓度的冰片 ( $P < 0.01$ )。

当归挥发油经离体兔皮肤及婴儿皮肤透皮速率常数与浓度正相关,随浓度增加而提高。当归挥发油对尼莫地平有促透作用,其中 1.0%当归挥发油促透作用最强,使尼莫地平在离体兔皮肤和婴儿皮肤的透皮速率常数分别提高了 3.22 和 5.75 倍<sup>[18]</sup>。

## 8 解毒杀虫燥湿止痒药

蛇床子含挥发油,油中主要成分为左旋蒎烯、蒎烯、异缬草酸龙脑脂等。蛇床子有杀灭阴道滴虫的作用。蛇床子挥发油、冰片、薄荷醇单独应用时对甲硝唑经皮渗透均有促进作用,增渗倍数分别为 2.21、2.19、2.66;当蛇床子挥发油与冰片或薄荷醇合用时,促透效应比单用蛇床子挥发油时显著增强 ( $P < 0.01$ )。蛇床子挥发油和冰片合用时储库效应显著增加<sup>[19]</sup>。蛇床子挥发油对双氯芬酸钠有良好的促透作用<sup>[20]</sup>,但其与油酸无协同作用<sup>[21]</sup>。

## 9 结语

近些年来, 虽然很多中药挥发油确实有增加药物透过的作用, 但作为促渗剂应用, 还应将重点放在其促透机制的研究上, 这将对中药挥发油作促渗剂的规范化和标准化做出很大贡献。另外, 可以考虑几种中药挥发油的联合应用, 以达到更好的促透效果。在促进中药的经皮渗透中, 还应借鉴传统中医药理论, 注意中药之间的配伍, 尽量使 PE 与药物发挥相须、相使、相畏的作用, 避免使用与主药发生相恶、相反作用的中药挥发油作 PE。

## 参考文献

- [1] 方晓阳, 叶青. 中药透皮吸收促进剂的研究与发展 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 188-192.
- [2] 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.
- [3] 程欣, 马云淑, 张晓雷, 等. 细辛挥发油对镇痛定体外促透皮作用的研究 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(3): 193-194.
- [4] 王晖, 许卫铭, 冯忱. 薄荷醇对两种不同性质化合物体外经兔皮吸收的影响 [J]. 中国药房, 2002, 13(3): 141-142.
- [5] 殷立新, 刘宝库. 薄荷醇的促透皮吸收作用 [J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(2): 90-92.
- [6] 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.
- [7] 沈留英, 杨志远, 张毅, 等. 3种挥发油对小鼠土的宁经皮渗透的影响 [J]. 华西药学杂志, 2010, 25(1): 4-6.
- [8] 李艳杰, 白一岑, 马云淑, 等. 葶苈子等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.
- [9] 李艳杰, 白一岑, 马云淑, 等. 葶苈子、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.
- [10] 沈琦, 蔡贞贞, 徐莲英, 等. 中药丁香促进5-氟尿嘧啶透皮吸收的作用研究 [J]. 中草药, 1999, 30(8): 601-602.
- [11] 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.
- [12] 沈琦, 胡晋红, 徐莲英. 肉桂等3种挥发油对苯甲酸透皮吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(4): 197-199.
- [13] 崔利利, 马云淑, 汉会勋. 葶苈子挥发油对罗通定的经皮促透作用 [J]. 云南中医学院学报, 2011, 34(2): 18-21.
- [14] 卢露, 杨中林. 几种挥发油对苦杏仁苷膜剂促透作用的比较研究 [J]. 中成药, 2005, 27(3): 342-343.
- [15] 李飞, 杨小林, 孙明珍. 芦柑皮挥发油等对胡椒碱促透作用研究 [J]. 中国医药学报, 2010, 38(2): 97-99.
- [16] 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.
- [17] 蔡贞贞, 魏莉, 徐莲英. 当归所含挥发油对阿魏酸透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 1999, 21(7): 333-335.
- [18] 张京. 当归、丁香挥发油透皮特性及促透皮吸收作用研究 [D]. 第四军医大学, 2009.
- [19] 许卫铭, 王晖, 李昕, 等. 蛇床子挥发油、薄荷醇及冰片对甲硝唑促透作用的比较 [J]. 中南药学, 2006, 4(2): 111-113.
- [20] 艾春媚, 王晖. 蛇床子挥发油对双氯芬酸钠经皮渗透的影响 [J]. 广东药学, 2002, 12(1): 43-44.
- [21] 艾春媚, 王晖. 蛇床子挥发油与其它促透剂合用促透效果研究 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(2): 106-107.