

- paradigm of Chinese herb nephropathy [J]. *Nephrol Dialysis Transplant*, 1995, 10: 157-160.
- [5] Tanakake Y, Shinke G, So yake I, *et al.* The presentation of Chinese herb nephropathy in the Kensei of the Japan [J]. *J Jpn Kidney Assoc*, 1997, 39(4): 438-440.
- [6] Ma H M, Zhang B L. Nephropathy caused by *Aristolochia manshuriensis* and its prophylaxis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(4): 369.
- [7] Cosyns J P, Jadoul M, Squifflet J P, *et al.* Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 1994, 45: 1680-1688.
- [8] Information Center of Chinese Herbal Medicine, State Pharmaceutical Administration of China. *Handbook of Active Compounds in Phytomedicine* (植物药有效成分手册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986.
- [9] Stiborova M, Frei E, Brueuer A, *et al.* Aristolactam I a metabolite of aristolochic acid I upon activation forms an adduct found in DNA of patients with Chinese herb nephropathy [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1999, 51(4-5): 421-427.
- [10] Wang F, Ma S C, Bi P X. The deliberation on Mutong's adverse reaction and clinic application [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(5): 396.
- [11] *Ch P* (中国药典) [S]. 2000 ed, Vol I.
- [12] Ren R A. *The Identification of Chinese Herb* (中药鉴定学) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 1986.
- [13] Japanese of Association Law Books. *The Japanese Pharmacopoeia* (日本药局方) [M]. 11th ed. Tokyo: Hrogawa Bookshop, 1986.
- [14] Lou Z C, Qiu B. *Systematization and Quality Research of Common Chinese Medicinal Materials* (常用中药材整理和质量研究) (Northern Edition, 3rd) [M]. Beijing: CUMC& Beijing University Medical Science United Publishing House, 1996.
- [15] Vanhaelen M, Vanhaelen Fastre R, But P, *et al.* Identification of aristolochic acid in Chinese herb [J]. *Lancet*, 1994, 343: 174.
- [16] Hu S L, Xu Y L. Focus on internationalization of Chinese herb from the aristolochic acid incidents [J]. *World Sci Tech-Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 2001, 3(2): 5-8.

## 中药透皮吸收促进剂的研究与发展

方晓阳, 叶青

(中国科学技术大学 科技史与科技考古系, 安徽 合肥 230026)

**摘要:** 中药以其自身独特的优势倍受药学界的关注, 中药透皮吸收促进剂已成为经皮给药研究的热点之一。研究较多的中药透皮吸收促进剂有薄荷醇、冰片、精油类等多种中药提取物, 应用中可单独作用, 也可与化学透皮吸收促进剂联合使用。对中药促透机制的研究也是当前药学界的热点之一。在概述这些研究成果的基础上, 就中药透皮吸收促进剂的开发提出一些思路。

**关键词:** 中药; 透皮吸收促进剂; 联合应用; 促透机制

**中图分类号:** R283 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)02-0188-05

### Research and development of penetration enhancer of Chinese materia medica

FANG Xiao-yang, YE Qing

(Department of Scientific History and Archeometry, University of Science & Technology of China, Hefei 230026, China)

**Key words** Chinese materia medica; penetration enhancer; combined application; mechanism of enhancing percutaneous absorption

经皮给药系统 (transdermal delivery systems, TDS) 是指经皮肤给药而起全身治疗作用的控释制剂。TDS 是一种极有前途的剂型, 其研究已成为第 3 代药物制剂开发研究的中心内容之一。但是, 由于皮肤的屏障作用, 以及药物本身的理化性质等原因, 很多药物穿过皮肤的通透率很低, 经皮到达体内的药物很难达到有效的治疗浓度。透皮吸收促进剂 (penetration enhancers, PE) 的应用, 为 TDS 的研究与应用带来了契机。PE 已成为增加药物透皮吸收的首选方法, 是许

多药物 TDS 研究中的重要环节。近年来, 化学 PE 的应用和透皮机制研究已经比较成熟, 中药 PE 的研究也在研究者的努力下, 以其具有时滞短、效果好、副作用小等优点, 显示出广阔的发展前景。

#### 1 中药 PE 的应用近况

中药 PE 的研究起步较早, 1989 年 Williams 等<sup>[1]</sup>发现植物油具有透皮吸收促进作用。其后, 使用植物挥发油 (包括萜类及芳香族化合物等) 作为 PE 的研究日益引起人们的重

收稿日期: 2002-06-17

基金项目: 中国科学技术大学高水平大学建设项目基金 (ky2612)

作者简介: 方晓阳 (1956-), 男, 安徽人, 中国科学技术大学科技史与科技考古系副教授, 博士, 主要从事生物医学研究。与合作者共同建成以《中华本草》为蓝本的中药数据库, 以《中药大辞典》为蓝本的 TF 型中药数据库, 发表论文 10 余篇。Tel: 0551-3666757

视<sup>[2]</sup>。在中药促进剂研究领域,化学成分相对复杂的中药挥发油和提取物一直是研究的重点之一。这类研究多以化学 PE 氮酮为对照,比较促渗效果。从 20 世纪 90 年代初开始,相关报道很多,主要为薄荷醇、冰片和精油类等。

1.1 薄荷醇:在中药促进剂中,薄荷醇是目前研究较多的一类物质。薄荷醇为中药薄荷蒸馏提取的单萜类物质。可对水杨酸、抗生素、5 氟尿嘧啶、曲安缩松、双氯灭痛等 10 多种药物有良好的促渗作用<sup>[3]</sup>。Kunta 等<sup>[4]</sup>研究了不同浓度的香芹酚、沉香醇、薄荷醇和 *d*-柠檬烯对心得安的促渗作用,随浓度的升高,四者都不同程度缩短了滞后时间,其中薄荷醇对心得安的促渗效果最好。王晖等<sup>[5]</sup>用体外透皮实验比较了薄荷醇和氮酮单独使用以及合用时对水杨酸的透皮影响。结果提示,单用时薄荷醇对水杨酸的促透作用比氮酮强,二者合用时促透作用并不比单独使用强,甚至可降低促透效果。王晖等<sup>[6]</sup>还用相似的方法研究了薄荷醇和冰片对双氯灭痛的经皮透过作用,并将二者与氮酮的促透作用进行比较。结果表明:薄荷醇、冰片对双氯灭痛的透过量有显著的促渗作用,但与氮酮相比促渗作用较弱,而时滞较短。因此,薄荷醇和冰片可望作为 PE 在某些药物的 TDS 中应用。许卫铭等<sup>[7]</sup>通过薄荷醇和氮酮对甲硝唑进行透皮作用比较,发现含 2% 薄荷醇和 2% 氮酮均能促进甲硝唑透过皮肤 ( $P < 0.01$ ),两者的透过率无显著差异 ( $P > 0.05$ ),但薄荷醇价格比氮酮低廉,且薄荷醇为纯中药提取物,安全性大,外用时还有凉快感,因此用它作为外用制剂的助渗剂是很有价值的。王晖<sup>[8]</sup>等以双氯芬酸钠和吲哚美辛为模型药物,研究了薄荷醇对亲水性和亲脂性化合物透皮吸收的影响,发现薄荷醇对亲水性和亲脂性化合物的透皮吸收均有显著的促进作用,对后者的作用更强;两者均可使贮库效应的时滞明显延长。此外,还有报道薄荷油对达克罗宁有透皮吸收作用<sup>[9]</sup>;薄荷脑对扑热息痛、甲硝唑有明显促透作用<sup>[10]</sup>。由此可见,薄荷醇有望作为 PE 被广泛应用<sup>[11]</sup>。

1.2 冰片:冰片为龙脑、异龙脑混合消旋体,几乎不溶于水,易溶于醇,具有芳香开窍、止痛消炎的功效,能引药由肌表直达凑理。冰片本身可作为透皮药物<sup>[12]</sup>,又是一种很好的 PE。周成萍等<sup>[13]</sup>研究了氮酮和冰片对雷公藤涂膜剂中有效成分雷公藤甲素透皮吸收的促进作用,结果表明两者均能促进雷公藤甲素的透皮吸收,且两者合用能产生协同作用,促透效果最好。朱健平等<sup>[14]</sup>通过改良的 Franz 双室渗透装置以家兔在体试验和人体皮肤苍白试验进行药物活体透皮试验证明,在整体兔试验中,龙脑能使水杨酸经皮吸收增加;在志愿者前臂内侧试验中,龙脑能提高醋酸曲安奈松的生物利用度;在离体蛇蜕皮吸收试验中,龙脑能增加甲硝唑、氟尿嘧啶的透皮吸收,并存在剂量效应关系,提出龙脑是一种有效的透皮促进剂。孙亦群等<sup>[15]</sup>在将传统中药制剂九分散改制成喷雾剂的过程中,通过透皮吸收实验发现,3% 的冰片对样品溶液的促渗效果最好,其最佳处方为:20% 样品乙醇溶液+ 3% 冰片+ 5% 甘油,再次证明冰片是有效的透皮促进剂。

1.3 精油类:精油类的中药促进剂种类很多,如杜香萜烯、

枫香油、当归挥发油、丁香挥发油、桉叶油等。李凤龙等<sup>[16]</sup>从细叶杜香中提取到一种油状液体 Lepaloine,经体外透皮吸收试验,效果与氮酮相似,并进一步发现它能促进安定、丹参酮<sup>[17,18]</sup>等药物的透皮吸收。李蓓等<sup>[19]</sup>以氮酮为对照,研究了枫香油对 5 种药物的透皮促渗作用。结果显示:枫香油有良好的促渗作用,甚至优于氮酮,值得进一步深入研究和开发。蔡贞贞等<sup>[20]</sup>以阿魏酸为指标成分,用体外透皮实验考察了当归所含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% 浓度促透作用较强,并且强于同浓度的冰片。沈崎等<sup>[21]</sup>采用裸鼠皮肤为试验模型,并以氮酮作为对照,研究了丁香挥发油、丁香油酚、丁香提取物对 5 氟尿嘧啶的经皮透过作用。结果显示:丁香对 5 氟尿嘧啶有显著的促进作用,丁香挥发油的增渗倍数为不含促进剂对照组的 110 倍,丁香油酚为 107 倍,丁香提取物为 18 倍,氮酮为 97 倍,表明丁香挥发油、丁香油酚的促渗作用强于氮酮。李娟<sup>[22]</sup>等研究了精油类促进剂对非诺洛芬钙经皮渗透的影响,体外渗透实验表明:桉叶油 > 薄荷素油 > 桉叶油+ 丙二醇 > 松节油 > 月桂氮酮 > 油酸。精油类促进剂可明显增加非诺洛芬钙的经皮吸收,其渗透系数和增渗倍数,均比其他促进剂大;在上述促进剂中丙二醇对该药引起的时滞最大。陈鸿清<sup>[23]</sup>等在制备盐酸尼卡地平的凝胶骨架控释贴剂 (NC) 的实验中,发现不同促渗剂对 NC 的促渗效果为:桉叶油 > 松节油 > 冬青油 > 薄荷素油,进一步研究发现 5 种浓度桉叶油的促渗作用以 3% 最强,时滞以 5% 最短,桉叶油的促渗作用与其浓度不存在依赖关系,表明 3% 桉叶油为该贴剂的最佳透皮促渗剂。沈琦等<sup>[24]</sup>研究了不同浓度的肉桂油、高良姜油、丁香油等与乙醇、丙二醇合用对苯甲酸透皮吸收的影响,结果表明,肉桂油、丁香油、丁香酚、高良姜油对苯甲酸均具有一定的促渗作用,其中 5% 肉桂油效果为好。挥发油与乙醇、丙二醇合用,使苯甲酸的累积渗透量增大,但渗透系数减小,说明乙醇、丙二醇与肉桂油、丁香油合用对苯甲酸无协同作用。

此外,李中东等<sup>[25]</sup>研究了桉油对丙酸氯倍他索乳膏 (CBT) 经皮渗透和吸收作用,结果表明桉油可加快 CBT 经皮渗透速度,也能增加皮层中 CBT 量,但有饱和性,因此建议 CBT 乳膏以少加 (< 0.5%) 或不加桉油为好。并且提出外用激素类乳膏 (尤其是那些病人需要大面积、长期使用的制剂) 应慎加促透剂。

1.4 其他:柏宏幸等<sup>[26]</sup>用 ddY 系雄性小鼠腹部皮肤的 Franz 扩散池,以日本局方中的亲水软膏作为基底液,结果小豆蔻丙酮提取物能促进脱氢乙醇的吸收,且经硅胶柱层析法分离后进行上述试验,证明松油醇以及乙酸松油醇为活性成分。难波恒雄等<sup>[27]</sup>在进行生药溶液的研究时发现,川芎醚提取物中藁本内酯、senkyunolide 蛇床内酯、丁烯基内酯、新蛇床内酯均具有皮肤渗透作用,且川芎醚提取物、挥发油成分、甲醇提取物以及 0.4% 的藁本内酯均能明显促进安眠酸的透皮吸收,且这种作用与温度有关,在 40℃ 时效果最佳,但对水溶性物质甘露醇的促进作用却不明显。川芎水提

取物对安息酸的透皮吸收几乎没有促进作用,提示川芎中的促渗成分主要为挥发油。郝葆花等<sup>[28]</sup>以肉桂醇提取物与另一芳香提取物按 4.00: 1.85 比例混合而成 C2- 中药促进剂,使用时稀释为 6% 浓度,用 ICR 小鼠腹部皮肤以及简易透皮吸收样品池,分另以 3% 氮酮和未加促渗剂的扑热息痛液作对照,考察 C2- 中药促进剂对扑热息痛透皮吸收的影响。试验证明,C2- 中药促进剂和氮酮都能明显地增加扑热息痛的透皮渗透量,且增渗倍数无明显差异。但 C2- 中药促进剂比氮酮起效快,即时滞短得多。这些中药提取物的研究,发表相对较早,但后续研究进展不足是其弱点。

## 2 中药 PE 与化学 PE 的联合应用

多种促进剂按一定比例合用,多数可以达到单一促进剂无法达到的效果,但也有合用后效果较单用差的报道<sup>[6]</sup>。目前尚未找到相关规律,具体效果要根据试验结果确定。报道的中药 PE 和化学 PE 的联合应用主要有以下几种。

2.1 桉油+ 丙二醇: 李娟等<sup>[29]</sup>研究了挥发油类促进剂对噻吗洛尔贴剂的透皮吸收促进作用。结果表明: 桉油、松节油、薄荷素油及与丙二醇的复合物均能有效地促进噻吗洛尔的渗透。并首次发现 2% 桉油与丙二醇 (1: 1) 混合物为最佳 PE,其促渗作用比 3% 氮酮与丙二醇 (1: 3) 混合物要强。

2.2 薄荷醇+ 氮酮: 崔燎等<sup>[30]</sup>用体外透皮试验考察了薄荷醇对氯霉素经皮吸收的影响。结果表明: 薄荷醇均能显著促进氯霉素的经皮吸收,其作用与氮酮相似,且在给药 36 h 后,其作用似比氮酮更强;而 1% 薄荷醇与 1% 氮酮合用时,比两者单独应用更强,提示两者合用具有协同作用。王晖<sup>[8]</sup>等研究发现,薄荷醇和氮酮联用比单独用任一种对咪喹美辛和双氯芬酸钠的促透效果更明显,但时滞比单独用薄荷醇要长。徐伟<sup>[31]</sup>等研究发现薄荷醇与乙醇合用对水杨酸的透皮吸收有促进作用,其中 0.5% 的薄荷醇、70% 的乙醇溶液在 pH 4.5 时,对水杨酸的促渗效果最好。但是薄荷醇促进水杨酸的透皮吸收是作用于角质层还是作用于真皮层,还有待进一步的研究。

2.3 薄荷醇+ 氮酮+ 丙二醇: 王晖等<sup>[32]</sup>用含薄荷醇的复合促进剂对盐酸氯丙嗪透皮吸收作用进行研究,发现 2% 薄荷醇+ 4% 氮酮+ 5% 丙二醇+ 60% 乙醇 (浓度为 75%) 组成的复合促进剂,对盐酸氯丙嗪的体外透皮吸收具有显著的促进作用。氮酮和丙二醇是经常一同使用的促渗剂,少量丙二醇的加入可影响皮肤多层亲油层和连续性通道,从而增加药物的渗透性。但加入薄荷醇后其促渗机制如何,尚待进一步研究。许卫铭等<sup>[33]</sup>在研究促进剂对双氯芬酸钠的促透作用时发现,单独使用薄荷醇和氮酮虽有明显的促透作用,但显效较慢,而薄荷醇和氮酮、丙二醇联合使用时,促渗效果更加明显,显效速度也明显加快,2 h 后就出现显著差异。提示薄荷醇- 氮酮、薄荷醇- 丙二醇系统为一种促透作用很强的二组分系统。

2.4 氮酮+ 薄荷油+ 辅助促进剂: 马晓微等<sup>[34]</sup>为探讨不同的软膏基质对阿昔洛韦 (ACV) 透皮性能的影响,设计了 4 种不同基质的处方,实验证明,4 种不同基质软膏中 ACV 的

释放速率与透皮速率均大于商品 ACV 软膏,提示由卡巴浦、丙二醇、薄荷油、氮酮及辅助促进剂组成的基质是性能较好的 ACV 促进剂。

2.5 桉树脑+ 乙醇: Magnusson 等<sup>[35]</sup>研究了促透剂对一种三肽促甲状腺素释放激素 (TRH) 的透皮吸收的影响。50% 乙醇的加入可增加 TRH 的透皮量,以 3% 桉树脑、茴香醇或薄荷醇加上 47% 乙醇都能更快使药物达到稳态透皮通量,其中桉树脑+ 乙醇的效果最为显著。

## 3 中药 PE 促透机制的研究

Megumi 等<sup>[36]</sup>研究认为,挥发油及植物油类等多属萜(烯)类化合物,作用于皮肤后可不同程度地改变皮肤的理化性质及皮肤的正常生理结构,增加其通透性,其毒性弱于人工合成。此外,关于中药 PE 促透机制的研究主要有:

3.1 薄荷脑: 张志平等<sup>[37]</sup>在扫描电镜下观察到,用薄荷脑实验组的胎儿皮肤皱折增多,角质层局部断裂脱屑,翻卷呈破棉絮状,表皮细胞间隙加宽,毛囊口扩展,毛干的毛小皮剥脱而变细。提示薄荷脑促扑热息痛的透皮吸收机制与改变表皮结构密切相关。

3.2 桉叶油: 在对桉叶油中主要成分桉油精促透机制的研究中,采用差示扫描热分析法检查 1,8-桉油精处理过的水合胍脂类脂模拟的皮肤角质层,发现类脂热转变峰前移或消失,表明桉叶油可能对类脂双分子层结构有作用,能够增加脂质分子排列的紊乱度和流动性<sup>[38]</sup>。张志燕等<sup>[39]</sup>模拟皮肤类脂成分制备类脂液晶,采用偏振光显微镜、差示扫描热分析、X-射线衍射及折射率等方法研究桉叶油与类脂液晶之间的相互作用。结果表明,桉叶油的加入可使液晶结构发生改变,在较高浓度时,桉叶油渗透进入液晶结构中,打乱甚至破坏液晶高度有序排列的结构,但不影响类脂分子本身的结构,这可能是桉叶油促透的原因之一。

3.3 油酸: Naik 等<sup>[40]</sup>研究了油酸的促透机制。体外研究表明,油酸的促透机制主要是脂质液化 (lipid fluidization) 和脂质相分离 (lipid phase separation)。Naik 等采用衰减全反射远红外分光光度计考察油酸在人体内的作用方式,结果证明了体外实验的结论,并且发现脂质相分离作用可能起着主导作用。

3.4 杜香萜烯: 金红花<sup>[41]</sup>等采用傅里叶变换红外光谱-衰减全反射法测定皮肤经不同浓度的杜香萜烯处理后角质层成分的变化,发现杜香萜烯主要作用于角质层的角蛋白,使角蛋白的构型发生改变而起促进透皮吸收作用。

3.5 其它: 平其能等<sup>[42]</sup>用傅里叶红外变换光谱研究了丁子香酚、D-1,8-萜二烯和薄荷酮对他莫昔芬的促透机制,还测定了他莫昔芬在经促透剂处理后的角质层中的分配系数。结果表明,丁子香酚和 D-1,8-萜二烯的促透机制是萃取角质层脂质和提高药物在角质层中的分配。但是薄荷酮的促透机制仅是提高对角质层脂质的萃取,使其屏障功能被破坏。

## 4 讨论

目前,中药 PE 的促透作用研究主要集中在中药对化学药物的促透作用方面,而有关中药之间的相互促透作用报道

很少。这可能是因为中药复方制剂药味较多、成分复杂,为药物在体内外的定量研究带来一定的困难,但同时也提示我们复方中药制剂中药物之间的促渗研究具有较大潜力。

中药 PE的研究应进一步探讨其透皮增效机制,对药物在制剂中的应用加强认识和科学解释,分析其理化性质、皮肤结构与药物三者之间的关系,扩大在 TDS制剂中的利用,提出其作为 PE筛选以及合理应用的理论与实践依据。同时,从中药宝库中寻找 PE若能结合中医药理论,重视中医药文献,可能会给该研究带来更为广阔的发展前景。

References

[1] Williams A C, Barry B W. Essential oil as novel human skin penetration enhancers [J]. *Int J Pharm*, 1989, 57(2): R7.

[2] Gao S, Singh J. *In vitro* percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes [J]. *J Control Release*, 1998, 51: 193.

[3] Wu S X, Wang Z R, Chen X H, *et al.* Studies on enhanced percutaneous penetration with 1-menthol [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1994, 14(8): 366.

[4] Kunta J R, Khan M A, Reddy I K. Effect of menthol on permeability of an optically active and racemic propranolol across guinea pig skin [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86(12): 1369.

[5] Wang H, Wu W M, Wang Z R. The comparison of menthol and azone on enhanced percutaneous penetration [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1996, 16(3): 121.

[6] Wang H, Xu W M, Wang Z R. Effect of 1-menthol and synthetic borneol on enhanced percutaneous penetration [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1997, 28(2): 93.

[7] Xu W M, Wang H, Wang Z R, *et al.* The comparison of enhancing effect of menthol and azone upon the penetration of metronidazole [J]. *Guangdong Pharm J* (广东药学), 2001, 11(2): 42-43.

[8] Wang H, Xu W M, Feng X L. Effect of 1-menthol on two compounds with different characteristics in percutaneously penetrating isolated rabbit skin [J]. *J China Pharm* (中国药房), 2002, 13(3): 141-142.

[9] Wang Y R. Study on enhancing effect of penny royal upon the penetration of dyclonine [J]. *Tianjin Pharm J* (天津药学), 1994, 6(3): 15.

[10] Wu T, Zhang Z P. Effect of menthol on the percutaneous of paracetamol [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1992, 12(3): 104.

[11] Kobayashi D, Malsuzawa T, Sugibayashi K, *et al.* Feasibility of use of several cardiovascular agents in transdermal therapeutic systems with 1-menthol-ethanol system on hairless rat and human skin [J]. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16(3): 254.

[12] Cheng Y, Gao Y H, Wang L S. Kinetic characteristics of borneol on transdermal velocity in different menstruums [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(8): 607-609.

[13] Zhou C P, Peng S, Liao W Z, *et al.* Studies on transdermal absorption of compound common three wingnut (*Tripterygium wilfordii*) liniment [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(6): 391-393.

[14] Zhu J P, Wang Z R, Wu S X. Enhanced percutaneous penetration with borneol [J]. *J Chin Pharm Sci* (中国药科学杂志), 1999, 34(2): 104.

[15] Sun Y Q, Zhou L L, Huang Y C. Screening of prescriptions of JIUFEN SPRAY by transdermal experiments [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(3): 221-222.

[16] Li F L, Cui J H, Zhu C F, *et al.* Enhancing effects of lepalolone on percutaneous absorption of isoniazid and fluocinonide in rats [R]. Beijing The Third International Symposium

on Traditional Medication, 1994.

[17] Zhu X, Quan X H, Cui Z, *et al.* Study on effect of lepalolone upon the penetration of diazepam [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学学报), 1998, 21(1): 29-31.

[18] Fang L, Ge Y R, Sun Y H, *et al.* Enhancing effect of lepalolone upon the penetration of Tanshinone II<sub>A</sub> in soft extract of compound Danshen through rat skin [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(10): 603-605.

[19] Li B, Xu H N, Weng W Y, *et al.* Enhancement of skin penetration on five kinds of isolated rats by volatile oil of liquidambar [J]. *Acta Acad Med Shanghai* (上海医科大学学报), 1998, 25(5): 365-367.

[20] Cai Z Z, Wei L, Xu L Y. Effect of volatile oil of *Radix Angelica Sinensis* on percutaneous absorption of ferulic acid [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21(7): 333-335.

[21] Shen Q, Cai Z Z, Xu L Y. Study on enhancing effect of clove upon the penetration of 5-fluoropyrimidines [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(8): 601-602.

[22] Li J, Fan R, Ping Q N. Study on enhancing effect of essential oils upon the penetration of Fenoprofen calcium through mouse skin [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1999, 30(5): 343-345.

[23] Chen H Q, Yao M S. Preparation of Nicardipine hydrochloride transdermal controlled-release patches with gel-matrix and the study on penetration enhancers [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2000, 24(4): 235-238.

[24] Shen Q, Hu J H, Xu L Y. The influence of cinnamon oil and other volatile oils on percutaneous absorption of benzoic acid [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(4): 197-199.

[25] Li Z D, Wang H T, Shi X J, *et al.* Effect of *Eucalyptus* oil on the percutaneous penetration and absorption of clobetasol propionate cream [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(2): 67-69.

[26] Kashiwa H Y. Enhancing percutaneous absorption of cardamom and its component which effects [J]. *Foreign Med Sci - Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 1990, 12(4): 62.

[27] Tsumeo N. Research of crude drug liniment (1): effect of transdermal absorption and enhancement of crude drug extract [J]. *Foreign Med Sci - Tradit Chin Med* (国外医学·中医中药分册), 1993, 15(1): 41.

[28] Hao B H, You X B. Enhanced percutaneous penetration with C2-Chinese traditional medicine [J]. *J Shaanxi Coll Tradit Chin Med* (陕西中医学院学报), 1994, 17(1): 29.

[29] Li J, Hng Q N, Xiao F, *et al.* Studies on the enhancers of percutaneous absorption of timolol maleate gel-matrix diffusion controlled patches [J]. *J Chin Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1997, 28(6): 326-330.

[30] Cui L, Wu T, Chen Z D, *et al.* Study on enhancing effect of menthol upon transdermal absorption of chloramphenicol [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1996, 31(8): 457.

[31] Xu W, Xu W M, Wang Z R. Effects of menthol and ethanol on percutaneous absorption of salicylic acid through full mouse skin [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(1): 5-6.

[32] Wang H, Xu W M. Compound penetration enhancer with 1-menthol promoted absorption of chlorpromazine hydrochloride through animal skins [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学杂志), 2001, 18(5): 357-359.

[33] Xu W M, Wang H, Zheng L Y. Study on the penetrating function of menthol for some drugs [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2002, 22(3): 160-161.

- [34] Ma X W, He F Y, Liang W Q, *et al.* The comparison of five ointment formulations of acyclovir on release rate and percutaneous rate *in vitro* [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1999, 19(5): 259-261.
- [35] Magnusson B M, Runn P, Karlsson K. Terpenes and ethanol enhance the transdermal permeation of the tripeptide thyrotropin-releasing hormone in human epidermas [J]. *Int J Pharm*, 1997, 157(1): 113-121.
- [36] Megumi K, Fumiko I. Evaluation of skin damage of cyclic-monoterpenes, percutaneous absorption enhancers, by using cultured human skin cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16(9): 912.
- [37] Zhang Z P, Cai K R, Wu T, *et al.* Electron microscopic observation of menthol enhancing percutaneous absorption upon pamelamol through fetus skin and the study on its mechanism [J]. *Chin J Anat* (解剖学杂志), 1994, 17(1): 11.
- [38] Zheng L Y, Hng Q N. Effect of penetration enhancers on the thermal transition of hydrated callus lipid in the study of differential scanning calorimetry [J]. *J Chin Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1994, 25(2): 92-94.
- [39] Zhang Z Y, Ping Q N, Abullah D. Studies on the mechanism of *Eucalyptus* oil enhancing percutaneous absorption [J]. *J Chin Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1998, 29(1): 31-35.
- [40] Naik A, Pechtold L, Potts R O. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement *in vivo* in humans [J]. *J Controlled Release*, 1995, 37(3): 229-306.
- [41] Jin H H, Han H L, Zheng G H, *et al.* Mechanism of skin penetration enhancing effect by the lepaloin [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学学报), 2001, 24(1): 25-29.
- [42] Abdullah D, Ping Q N, Liu G J. Enhancing effect of *Eucalyptus* oil, and its  $\beta$ -cyclodextrin complex on the permeation of 5-fluorouracil through excised rat skin [J]. *J Chin Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1996, 27(2): 77-82.

## 灰树花活性多糖的研究进展

茅仁刚<sup>1</sup>, 林东昊<sup>1</sup>, 洪筱坤<sup>2</sup>, 王智华<sup>2</sup>, 蓝德刚<sup>2</sup>

(1. 上海师范大学 上海新康制药厂, 上海 200234; 2. 上海中医药大学 上海天地合生物医药科技有限公司, 上海 200025)

**摘要:** 灰树花多糖是灰树花的主要活性成分, 具有广泛的生理活性, 如增强免疫功能、抗肿瘤、抗 HIV 等作用。主要对灰树花活性多糖的化学成分和药理作用研究进展进行综述。

**关键词:** 灰树花; 多糖; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R284.18

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)02-附 2-04

### Advances in study on active polysaccharide of *Grifola frondosa*

MAO Ren-gang<sup>1</sup>, LIN Dong-hao<sup>1</sup>, HONG Xiao-kun<sup>2</sup>, WANG Zhi-hua<sup>2</sup>, LAN De-gang<sup>2</sup>

(1. Shanghai Xinkang Pharmaceutical Factory, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China; 2. Shanghai Tiandihet Biomedicinal Science and Technology Co., Ltd., Shanghai University of TCM, Shanghai 200025, China)

**Key words** *Grifola frondosa* (Fr.) S. F. Gray; polysaccharide; chemical constituents; pharmacological effect

灰树花 *Grifola frondosa* (Fr.) S. F. Gray 又名栗蘑、贝叶多孔菌, 日本称之为“舞茸”; 分类学上属担子菌纲, 多孔菌科, 是一种药、食兼用的珍稀食用菌。其口味鲜美, 营养丰富, 含有众多活性物质, 灰树花多糖就是最主要的一类活性成分。作为一种生物反应调节剂 (BRM), 灰树花多糖具有增强免疫功能、抑制肿瘤、抗 HIV 病毒、稳定血压、降低血糖、改善脂肪代谢等广泛的生理活性。

#### 1 灰树花多糖组份的化学研究

灰树花多糖是富含  $\beta$ -1, 6 及  $\beta$ -1, 3 糖苷键的真菌多糖, 生理活性显著, 自 20 世纪 80 年代始国内外学者对其进行了大量研究, 从灰树花子实体和菌丝体中提取了几十种活性多糖, 其中包括 D 组分、MD 组分、grifolan X 组分、MT-2 和 LELFD 等具有显著生理活性的组分。

在众多的研究中, Nanba 等<sup>[1,2]</sup>从灰树花中提取到的纯化灰树花多糖 D 组分和 MD 组分是成功的典范。D 组分为灰树花子实体的酸不溶、碱溶性热水提取物, 相对分子质量约为  $1.4 \times 10^6$ , 是一种由高度分支化的  $\beta$ -1, 3 支链的  $\beta$ -1, 6-葡聚糖和  $\beta$ -1, 6 支链的  $\beta$ -1, 3 葡聚糖组成的蛋白聚糖, 蛋白含量约为 30%, 提取率约为 0.4%, D 组分进一步分离可以得到 E、F 等组分。MD 组分相对分子质量约为  $1 \times 10^6$ , 蛋白含量小于 20%, 来自于灰树花子实体或菌丝体, 是在改进 D 组分提取工艺基础上进一步纯化的产物, 与 D 组分具有相同的  $\beta$  葡聚糖结构。

灰树花多糖 MT-2 组分<sup>[3]</sup>即 E 组分, 也是一种酸不溶性、碱溶性多糖, 是 MT-1 即 D 组分经 Sepharose CL-4B 柱和 DEAE-Sepharose CL-6B 柱进一步纯化后的产物, 相对分

收稿日期: 2002-10-12

作者简介: 茅仁刚 (1968-), 男, 上海人, 工程师, 硕士, 中药学专业。现任上海师范大学新康制药厂技术副厂长。主要从事中药、天然产物活性成分和制剂研究。Tel (021) 64322290 E-mail: rgmaocf@yahoo.com.cn