

细辛挥发油促进芥子碱经皮渗透及其促透机制研究

阮文懿¹, 覃梦瑶¹, 万涛¹, 龙月明¹, 潘晶彤¹, 吴传斌¹, 王茵萍², 徐月红^{1*}

1. 中山大学药学院, 广东 广州 510006

2. 南京医科大学第一附属医院 针灸科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 研究细辛 *Asari Radix et Rhizoma* 挥发油促进芥子碱经皮渗透及其机制。**方法** 首先采用经皮水分丢失仪测定细辛挥发油作用后皮肤经皮水分丢失的变化, 以此来确定细辛挥发油作用皮肤后是否降低皮肤屏障功能。然后以 SD 大鼠背部皮肤作为渗透屏障, 利用扩散池法研究细辛挥发油对芥子碱的体外经皮累积渗透量及皮肤滞留量的影响; 并通过 SD 大鼠在体经皮给药测定给药 24 h 后皮肤中芥子碱透过量, 进一步验证细辛挥发油对芥子碱的促透作用。随后, 利用全反射傅里叶红外变换光谱 (ATR-FTIR) 和差示扫描量热法 (DSC) 表征细辛挥发油作用后大鼠皮肤角质层中脂质和蛋白变化, 观察细辛挥发油对大鼠皮肤角质层脂质和蛋白的影响。**结果** 皮肤经皮水分丢失率 (TEWL) 测定结果表明, 细辛挥发油作用于大鼠皮肤后, TEWL 值升高, 皮肤屏障功能降低。离体透皮实验结果表明含细辛挥发油组的芥子碱的经皮累积渗透量及皮肤滞留量都明显高于不含细辛挥发油组; 在体透皮实验进一步验证了细辛挥发油促进芥子碱在皮肤的滞留。ATR-FTIR 和 DSC 结果表明, 与细辛挥发油未作用组相比, 细辛挥发油作用后皮肤角质层中的脂质和角蛋白构象发生紊乱, 皮肤的渗透性增加。**结论** 细辛挥发油可促进芥子碱的经皮渗透, 其促透机制与细辛挥发油紊乱皮肤角质层脂质和蛋白的流动性相关。

关键词: 细辛挥发油; 芥子碱; 经皮渗透; 促透机制; 经皮水分丢失; 角质层紊乱; 累积渗透量; 皮肤滞留量; 傅里叶变换红外光谱; 差示扫描量热法; 脂质; 蛋白

中图分类号: R283.3

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)11-2197-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.007

Effect of essential oil from asarum on percutaneous delivery of sinapine and its mechanism

RUAN Wen-yi¹, QIN Meng-yao¹, WAN Tao¹, LONG Yue-ming¹, PAN Jing-tong¹, WU Chuan-bin¹, WANG Yin-ping², XU Yue-hong¹

1. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

2. The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Abstract: **Objective** To study the enhancing effect of essential oil from asarum (EOA) on percutaneous delivery of sinapine and its mechanism. **Methods** Transepidermal water loss (TEWL) was determined with Vapo Meter to evaluate the decrease of skin barrier by asarum essential oil. *In vitro* permeation of sinapine through rat skin was performed in the presence or absence of EOA, and the permeated cumulative amount and retention of sinapine were compared. *In vivo* percutaneous test was further performed to estimate the improvement of EOA on percutaneous delivery of sinapine. Attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR) and differential scanning calorimeter (DSC) were used to evaluate the changes of lipid and protein in stratum corneum. **Results** TEWL value increased after the treatment of EOA, which indicated the decrease of skin barrier. The permeated cumulative amount and retention of sinapine in the presence of EOA were higher than those in the absence of EOA, and *in vivo* percutaneous test further confirmed this issue. After EOA treatment, the lipid and protein disorder could be observed from ATR-FTIR and DSC map, which indicated the increasing of skin permeability. **Conclusion** EOA can enhance the percutaneous delivery of sinapine through improving the disorder of lipid and protein of stratum corneum.

Key words: essential oil from asarum; sinapine; percutaneous delivery; transdermal permeation mechanism; percutaneous water loss; cuticle disorder; cumulative permeation; skin retention; Fourier transform infrared spectroscopy; differential scanning calorimetry; lipid; protein

收稿日期: 2017-01-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81073066, 81473358)

作者简介: 阮文懿 (1993—), 女, 硕士, 研究方向为药物新剂型。E-mail: ruanwy5@mail2.sysu.edu.cn

*通信作者 徐月红 Tel/Fax: (020)39943119 E-mail: lssxyh@mail.sysu.edu.cn

白芥子涂方药源于《张氏医通》，该方的药味主要有白芥子、延胡索、甘遂、细辛等，具有利气祛痰、散寒逐饮之效^[1]。临床上，白芥子涂方穴位敷贴广泛用于预防和治疗哮喘，简称为三伏贴，具有确切疗效^[2-3]。白芥子涂方中的君药白芥子，归肺经，具有温肺豁痰利气的作用；细辛为方中佐药，具有辛温解表、祛风散寒、通窍止痛、温肺化饮的功效^[4-5]。白芥子涂方穴位贴敷防治哮喘主要通过药物的有效成分对穴位的持续刺激及有效成分经皮渗透共同发挥作用，其经皮给药的方式，使得方剂中药物经皮渗透的效果成为影响其疗效的重要因素。相关研究表明，中药挥发油具有促透作用^[6-9]。细辛含有挥发油，且该挥发油被证明为细辛抗哮喘的活性部位^[10]。因此，在白芥子涂方中细辛挥发油（EOA）可能具有促透和治疗的双重作用。细辛对君药白芥子佐使作用不仅表现在药效的协同上，而且细辛挥发油可能促进君药白芥子的有效成分芥子碱的经皮渗透，使得白芥子涂方在穴位敷贴给药时，芥子碱更多地滞留在穴位皮肤持续发挥作用，或更多地渗透进入体内更好地发挥疗效。但目前尚未见相关研究报道。因此为验证这一假设，本研究以白芥子的主要成分芥子碱为指标，探究细辛挥发油对白芥子浸膏是否具有促透作用，以及细辛挥发油发挥促透作用的相关机制。本研究为白芥子涂方穴位经皮给药防治哮喘提供实验依据。

1 仪器与材料

Vapo Meter 测量仪 SWL5, Delfin Technologies Ltd, Denmark; TK-12D 体外透皮扩散仪, 上海锴凯科技贸易有限公司; Aglient 高效液相色谱仪, 美国 Aglient; DSC200F3Maia 差示扫描热量仪, 德国耐驰公司; EQUINOX 55 傅里叶变换红外光谱仪, 德国 Bruker 公司; 二氧化碳培养箱, 美国 Thermo 公司。

细辛、白芥子（广州采芝林药业有限公司），两种药材经中山大学药学院生药学实验室赵志敏博士鉴定，分别为马兜铃科植物华细辛 *Asarum sieboldii* Miq. 的根茎及十字花科植物白芥 *Sinapis alba* L. 的种子。芥子碱硫氰酸盐对照品，批号 111702-201504，质量分数为 99.5%，中国食品药品检定研究院；甲醇、乙腈，色谱纯，赛默飞世尔科技（中国）有限公司；无水乙醇，分析纯，国药集团化学试剂有限公司；氯化钠，分析纯，天津市致远化学试剂有限公司；磷酸二氢钾，分析纯，广州化学试

剂厂；生理盐水，自制。

实验用 Sprague Dawley (SD) 大鼠，♀，广东省医学实验动物中心提供，体质量 180~220 g，许可证号 SCXK（粤）2013-0002。

2 方法与结果

2.1 细辛挥发油的提取^[11]

细辛药材粉碎，用天平称取 250 g 药材粉末（过 80 目筛）置于圆底烧瓶中，加入 12 倍体积的水，浸泡 2 h，然后参照《中国药典》2015 年版水蒸气蒸馏法提取 5 h 得细辛挥发油，挥发油的提取率（挥发油提取量/药材量）为 2.15%。所提取的挥发油置于 4 ℃冰箱中密封保存，备用。

2.2 白芥子浸膏的提取

白芥子药材粉碎，称取 142 g 药材粉末置于圆底烧瓶中，每次加入 10 倍量的 80%乙醇溶液，减压回流提取 3 次，每次 2 h，滤过，收集并合并滤液。浓缩白芥子乙醇提取物，浓缩到密度为 1.3 g/mL，得到白芥子浸膏。白芥子的出膏率为 17.68%，每克白芥子浸膏中含芥子碱 47.03 mg（HPLC 法测定）。将所得的白芥子浸膏置于 4 ℃冰箱密封保存，备用。

2.3 皮肤经皮水分丢失率（TEWL）的测定

雌性 SD 大鼠，20%乌拉坦麻醉，固定，剃去背部毛发，使其背部皮肤裸露，将扩散池的供给池通过胶水粘贴在大鼠背部皮肤的左右对称处，随机分为对照组和细辛挥发油组。向细辛挥发油组的皮肤上均匀涂抹 15.7 μL 细辛挥发油，对照组不经处理，两组均用封口膜封口，室温下放置 24 h。使用 Vapo Meter 测量仪分别在给药前以及给药 24 h 后时测定各组大鼠背部皮肤的 TEWL。测量过程中保持仪器垂直接触测量部位的皮肤。每一部位测量 3 次，记录并计算其平均值。结果见表 1。皮肤在封闭状态下，即使未经其他药物处理，因封闭状态下皮肤的水合作用 TEWL 值也显著升高（ $P < 0.05$ ）。当皮肤经细辛挥发油作用后，其 TEWL 值进一步升高，并显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），证明细辛挥发油作用于皮肤可显著降低皮肤的屏障功能，有利于促进药物的经皮渗透，发挥细辛挥发油的促透作用。

2.4 离体透皮实验^[5]

雌性 SD 大鼠，脱臼处死，剃毛，由于白芥子涂方多用于背部相关穴位给药，因此取背部皮肤^[4]，去掉皮下脂肪，用生理盐水洗净，备用。将处理好的皮肤置于 Franz 扩散池的结合处，使角质层面向供给池，固定，随机分为白芥子浸膏不含挥发油组、

表 1 细辛挥发油作用前后皮肤 TEWL 值的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 1 TEWL values of skin before and after treatment of EOA ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

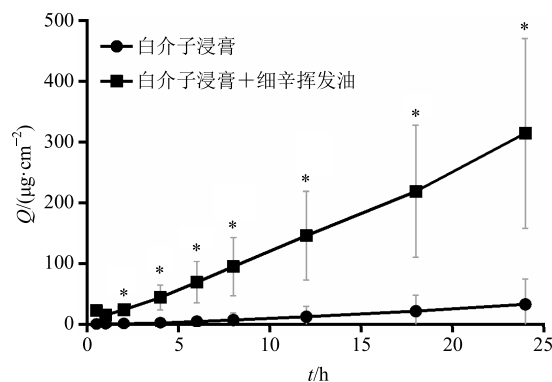
组别	TEWL 值	
	0 h	24 h
对照	2.44 ± 0.44	9.46 ± 0.60 [*]
细辛挥发油处理	2.40 ± 0.43	17.50 ± 2.24 [#]

与本组 0 h 比较: ^{*} $P < 0.05$; 与 24 h 时对照组比较: [#] $P < 0.01$

^{*} $P < 0.05$ vs 0 h within group; [#] $P < 0.05$ vs control group at 24 h

白芥子浸膏含细辛挥发油组。两组的白芥子浸膏均为 0.314 g, 白芥子浸膏含挥发油组另含 15.7 μL 细辛挥发油 (白芥子浸膏和挥发油的比例按白芥子涂方中白芥子和细辛药材的比例换算而得); 分别将白芥子浸膏、白芥子浸膏含挥发油均匀涂抹到皮肤角质层表面, 并用封口膜封口。依据本课题组之前的接收液筛选的研究结果^[4], 将接收池 (扩散面积为 3.14 cm^2 , 容积为 8 mL) 中加入脱气的 10% 乙醇生理盐水 (pH 值 5.5) 作为接收液, 接收液用磁力搅拌子恒速搅拌, 接收池经循环水浴 37 $^{\circ}\text{C}$ 保温。开始体外经皮给药实验后, 按照预定时间 (0、0.5、1、2、4、6、8、12、18、24 h) 分别从接收池抽取 1 mL 接收液, 并随即补充等量空白接收液。芥子碱硫酸盐对照品用于配制系列对照品溶液, 质量浓度分别为 40、20、10、5、1、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 。用 HPLC 法按照本课题组以前的研究方法^[4]测定接收液中芥子碱的药物质量浓度, 并计算累积渗透量 (Q), 以 Q 对时间 t 作图, 结果见图 1。同时在离体透皮实验结束后, 取下皮肤, 去掉皮肤表面的剩余药物并洗净皮肤, 剪碎, 加入 10% 乙醇生理盐水 (pH 值 5.5) 进行超声提取, 离心, 滤过, 滤液同法进行 HPLC 测定, 以计算皮肤中芥子碱的滞留量, 结果见表 2。

从图 1 可得出, 细辛挥发油可显著促进芥子浸膏中芥子碱的经皮累积渗透, 其 24 h 的经皮 Q 为不含挥发油组的 9.39 倍 (315.32 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ vs 33.58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), 将图 1 经皮渗透曲线直线部分的 Q - t 数据进行回归, 求得直线斜率为稳态透皮速率, 两组的稳态透皮速率 [J , $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$] 为不含挥发油组的 9.06 倍 [12.60 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ vs 1.39 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$], 两者均显著高于不含挥发油组, 由表 2 可得出 24 h 经皮渗透后芥子碱皮肤滞留量白芥子浸膏含细辛挥发油组显著高于不含细辛挥发油组 (97.77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ vs 32.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, $P < 0.05$)。



与不含细辛挥发油组比较: ^{*} $P < 0.05$, 下同

^{*} $P < 0.05$ vs treatment without EOA, same as below

图 1 细辛挥发油对芥子碱离体透皮的影响

Fig. 1 Cumulative permeability curves of *in vitro* permeation through rat skin of sinapine

表 2 芥子碱离体透皮的滞留量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 2 Dermal retention of *in vitro* permeation through rat skin of sinapine ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	滞留量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$
白芥子浸膏	32.18 ± 6.60
白芥子浸膏+细辛挥发油	97.77 ± 16.61 [*]

离体渗透实验表明细辛挥发油对芥子碱的皮肤透过和滞留均有显著的促进作用。

2.5 在体渗透实验

将 SD 大鼠麻醉, 背部剃毛。将扩散池的供给池粘合在大鼠背部皮肤的左右对称处, 分为白芥子浸膏组、白芥子浸膏含细辛挥发油组。两组白芥子浸膏均为 0.314 g, 白芥子浸膏含挥发油组另含 15.7 μL 细辛挥发油; 分别将白芥子浸膏、白芥子浸膏含挥发油均匀涂抹到皮肤角质层表面, 并用封口膜封口。在体室温经皮给药 24 h 后, 移去扩散池和剩余药物, 并将给药处皮肤洗净, 取下并剪碎, 加入 pH 值 5.5 的 10% 乙醇生理盐水 1 mL, 超声 30 min 提取皮肤中的芥子碱, 并用 HPLC 法测定芥子碱的药物质量浓度后, 经计算得到皮肤滞留量 (皮肤滞留量 = 药物质量浓度 × 提取液体积/给药面积), 结果见表 3。从表 3 中可以观察到, 在体透皮 24 h 后, 芥子碱在大鼠背部皮肤中的滞留量含细辛挥发油的浸膏组显著高于不含挥发油的浸膏组 (13.24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ vs 4.65 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, $P < 0.05$)。这与离体透皮实验相吻合, 表明细辛挥发油对于芥子碱的离体和在体经皮渗透均有显著的促进作用, 该促进作用可能与细辛挥发油降低皮肤屏障功能相关。

表 3 芥子碱在体透皮的皮肤滞留量 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 3 Sinapine dermal retention of *in vivo* permeation through rat skin ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	滞留量/($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)
白芥子浸膏	4.65 ± 1.54
白芥子浸膏+细辛挥发油	$13.24 \pm 9.85^*$

2.6 傅里叶变换红外光谱 (ATR-FTIR) 测定皮肤角质层脂质^[12-14]

2.6.1 样本处理 SD 大鼠麻醉后, 固定, 取背部皮肤, 小心剥离并去除皮下脂肪等残留物, 将取得的皮肤在 60 °C 水中处理 1 min, 剪成适宜大小后置于扩散池上。配制 0.5% 的胰酶 PBS 溶液作为接收液。将载有皮肤的扩散池放置于扩散仪中, 37 °C 恒温 4 h。随后从扩散池上取下皮肤, 小心剥离角质层, 放入干燥器中干燥 24 h, 备用。

2.6.2 分组和给药 将制备好的角质层置于六孔板中, 分别作为对照组、细辛挥发油组。对照组中加入 3 mL 含 0.01% (体积分数) DMSO 的 PBS 溶液, 细辛挥发油组中加入 15.7 μL 细辛挥发油和 3 mL 含 0.01% (体积分数) DMSO 的 PBS 溶液。将角质层完全浸润在溶液中, 常温下孵育 24 h。取出各组的角质层, 用蒸馏水洗净表面的残留液, 滤纸吸干后, 干燥 24 h, 采用 ATR-FTIR 对干燥后的角质层进行扫描。

为探明细辛挥发油降低皮肤屏障功能的微观机制, 本研究分别研究了挥发油作用于皮肤后的皮肤 ATR-FTIR 图谱及示差扫描量热法 (DSC) 图谱。图 2 为 ATR-FTIR 图谱, 从图中可得到, 对照组的脂质吸收峰 OH 振动为 $3\,287.65\text{ cm}^{-1}$, CH_2 非对称振动峰为 $2\,916.76\text{ cm}^{-1}$, CH_2 对称振动峰为 $2\,849.06\text{ cm}^{-1}$, 角蛋白 NH-C=O 的振动 I 峰为 $1\,648.08\text{ cm}^{-1}$, 振动 II 峰为 $1\,539.17\text{ cm}^{-1}$ 。而细辛挥发油处理后皮肤角质层的脂质吸收峰 OH 振动为 $3\,292.99\text{ cm}^{-1}$, 与对照组相比, 该峰位向高峰位移动; 同时, 细辛挥发油组的 CH_2 对称振动峰及非对称振动峰分别为 $2\,923.23$ 、 $2\,852.02\text{ cm}^{-1}$, 与对照组相比皆向高峰位移动, 表明细辛挥发油作用后, 使得皮肤角质层脂质的结构或构象发生了改变。细辛挥发油组的角蛋白 NH-C=O 的振动 I 峰为 $1\,649.61\text{ cm}^{-1}$, 振动 II 峰为 $1\,542.79\text{ cm}^{-1}$, 与对照组相比, 振动 I 峰和振动 II 峰都向着高峰位移动, 这说明皮肤角质层中的角蛋白的构象可能发生了改变。因此, 细辛挥发油作

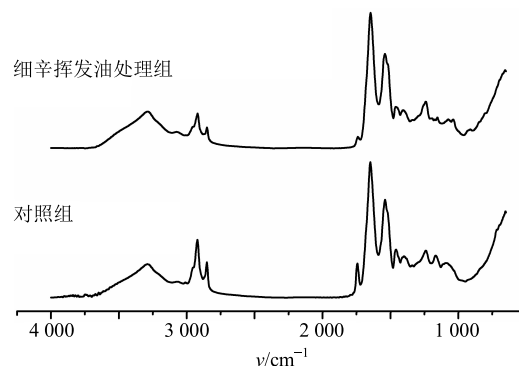


图 2 大鼠皮肤角质层 ATR-FTIR 图谱

Fig. 2 ATR-FTIR spectra of stratum corneum of rats

用后皮肤角质层的脂质和蛋白均有可能发生紊乱, 从而有利于药物的经皮渗透。

2.7 DSC^[15]

2.7.1 样本处理 与“2.6.1”项同法处理得到角质层后, 干燥, 备用。

2.7.2 分组和给药 与“2.6.2”项同法处理得到角质层, 干燥 24 h, 进行 DSC 测定。结果见图 3。

图 3 为 DSC 图谱, 从对照组可看出, 皮肤角质层的脂质特征峰的出峰温度为 $75.1\text{ }^{\circ}\text{C}$, 峰值为 $-0.839\,8\text{ mW/mg}$ 。而当细辛挥发油作用于皮肤角质层后, 皮肤角质层的脂质特征峰的出峰温度为 $86.3\text{ }^{\circ}\text{C}$, 峰值为 $-0.494\,2\text{ mW/mg}$ 。与对照组相比, 脂质特征峰的出峰温度和峰值都发生了改变, 这也说明细辛挥发油作用后皮肤角质层的脂质发生紊乱。对照组的角蛋白特征峰为 $36.4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 而细辛挥发油组的角蛋白特征峰消失, 说明细辛挥发油作用后皮肤角质层的角蛋白构象也发生了改变^[15]。

从 ATR-FTIR 和 DSC 图谱均可得出, 细辛挥发油作用于大鼠皮肤后, 同时引起了皮肤角质层脂质及角蛋白构象的改变, 从而增加了皮肤角质层的流动性, 可有效促进了白芥子药物的皮肤渗透。

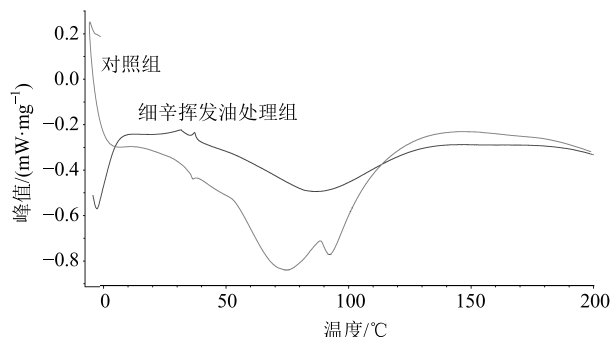


图 3 细辛挥发油对大鼠皮肤角质层 DSC 图谱的影响

Fig. 3 DCS spectra of stratum corneum of rats

3 讨论

白芥子涂方穴位敷贴广泛应用于临床预防和治疗哮喘,具有确切疗效,但方中各药味的药物作用机制和作用方式尚待探明。本研究以白芥子的主要药效成分芥子碱作为考察指标,探究细辛挥发油对白芥子浸膏是否具有促透作用,以及细辛挥发油发挥促透作用的相关机制。

从细辛挥发油作用前后皮肤的经皮水分丢失可以得知,细辛挥发油作用于皮肤后,可显著降低皮肤的屏障功能,细辛对皮肤屏障功能的影响有利于促进方中君药白芥子的有效成分芥子碱经皮渗透。离体经皮渗透研究证实了细辛挥发油可显著增加芥子碱的经皮渗透 Q 及皮肤滞留量,在体经皮渗透实验进一步证实了细辛挥发油对白芥子的有效成分芥子碱的促透作用,细辛挥发油对白芥子有效成分的促透作用是在方中发挥佐药作用的机制之一,其对白芥子的增效作用尚待进一步研究。

为探明细辛挥发油对芥子碱的促透作用的微观机制,本实验研究了细辛挥发油对皮肤屏障角质层微观结构的影响。根据ATR-FTIR图谱,细辛挥发油作用于角质层后角质层的脂质吸收峰、 CH_2 对称振动峰及非对称振动峰都向着高峰位移动。DSC图谱的结果也证实细辛挥发油作用后,脂质特征峰的出峰时间和峰值都发生改变,并且角蛋白特征峰消失。因此细辛挥发油发挥促透作用的机制主要是其作用于皮肤后会使得皮肤角质层的脂质发生紊乱,角蛋白的构象发生改变,角质层脂质及角蛋白稳定构象的改变更有利于药物分子的渗透。综上所述,细辛挥发油通过影响皮肤角质层的脂质和角蛋白构象,增加皮肤角质层的流动性来降低皮肤的屏障功能,从而发挥其对芥子碱的经皮渗透促进作用。

本研究利用经皮给药制剂的研究方法,证实了细辛挥发油离体和在体均对白芥子涂方中君药白芥子的主要有效成分芥子碱具有促透作用;并利用现代分析技术比较了挥发油作用前后皮肤屏障功能的变化,证实了细辛挥发油显著降低皮肤屏障功能,并进一步从微观结构上利用ATR-FTIR和DSC探明了细辛挥发油降低皮肤屏障功能的机制是通过紊乱皮肤角质层的脂质和蛋白而达到。因此,本研究深入探索了细辛挥发油对白芥子涂方的有效成分的促透作用,其促透作用与细辛挥发油对皮肤角质层的脂质、蛋白及细胞膜流动性的改变相关,该研究为

白芥子涂方临床防治哮喘提供实验支持,同时也为该方的组方配伍提供新的思路。

参考文献

- [1] 徐月红,叶卉,郭秀彩,等.微透析联用反相高效液相色谱研究白芥子涂方皮肤药动学[J].中草药,2012,43(2):336-340.
- [2] 李磊,张涛,张小梅.三伏贴在肺系疾病中的应用进展[J].针灸临床杂志,2012,28(6):87-88.
- [3] 郭秀彩,刘霞,徐月红.白芥子涂方穴位与非穴位给药皮肤渗透特性的比较研究[J].中国中药杂志,2012,37(7):1034-1038.
- [4] 刘霞,郭秀彩,林媛媛,等.穴位与非穴位皮肤生物物理学性质影响芥子碱渗透特性研究[J].中草药,2013,44(9):1111-1116.
- [5] 徐月红,叶卉,官素桃,等.穴白芥子涂方凝胶膏剂的体外释放及透皮特性研究[J].中成药,2011,33(12):2068-2072.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 黎丽,闫小平,郑蕊,等.新型伤湿止痛贴膏剂体外释药规律研究[J].中草药,2011,42(12):2430-2433.
- [9] 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):3561-3565.
- [10] 吴建兵,褚襄平,张永煜,等.五味子-细辛药对抗哮喘活性部位筛选[J].中华中医药学刊,2013,31(1):121-123.
- [11] 中国药典[S].一部.2015.
- [12] 薛漫清,梁庆,黄钊,等.利用ATR-FTIR变化探讨薄荷醇对皮肤角质层结构的影响[J].中草药,2012,43(12):2474-2477.
- [13] Schwarz J C, Pagitsch E, Valenta C. Comparison of ATR-FTIR spectra of porcine vaginal and buccal mucosa with ear skin and penetration analysis of drug and vehicle components into pig ear[J].Eur J Pharm Sci, 2013, 50(5):595-600.
- [14] Glassford S E, Byrne B, Kazarian S. Recent applications of ATR FTIR spectroscopy and imaging to proteins[J].Biochim Biophys Acta, 2013, 1834(12):2849-2858.
- [15] 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.