

## 基于逐步判别法分析辛味中药挥发油“四气”药性、透皮促渗能力和化学成分的相关因素

杨文国<sup>1,3</sup>, 朱学敏<sup>2</sup>, 吴凤焯<sup>2</sup>, 董昀菲<sup>2</sup>, 溪江安<sup>2</sup>, 陈思颖<sup>2</sup>, 陈军<sup>1,2\*</sup>

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, 江苏 南京 210023
3. 南京中医药大学人工智能与信息技术学院, 江苏 南京 210023

**摘要:** 目的 考察辛味中药挥发油的“四气”药性、透皮促渗能力和化学成分的相关性。方法 选择不同“四气”药性的20味辛味挥发油开展配对比较, 采用水蒸气蒸馏提取、GC-MS分析成分后, 通过皮肤电阻动力学技术考察其透皮促渗能力, 根据研究结果运用逐步判别法和方差分析法遴选因子并建立预测模型。结果 中药挥发油透皮促渗能力排序为热性>温性>寒凉。倍半萜类化合物含量越高药性趋于温热性, 促渗能力越大。相反, 不含倍半萜类化合物或者含量少, 药性趋于寒凉性, 促渗能力较小。结论 辛味中药挥发油的透皮促渗能力存在“四气”药性-成分类别-促渗能力的关联性, 挥发油所含的倍半萜类成分可能是和“四气”药性及促渗能力相关性最大的化学成分。

**关键词:** 辛味中药挥发油; 热性; 透皮促渗; 倍半萜; 逐步判别法

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)17-4219-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.030

## Research on correlation among “four natures” drug properties, penetration enhancement abilities and chemical components of essential oils from pungent Chinese herbs based on stepwise discrimination analysis method

YANG Wen-guo<sup>1,3</sup>, ZHU Xue-min<sup>2</sup>, WU Feng-ye<sup>2</sup>, DONG Yun-fei<sup>2</sup>, XI Jiang-an<sup>2</sup>, CHEN Si-ying<sup>2</sup>, CHEN Jun<sup>1,2</sup>

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. School of Artificial Intelligence and Information Technology, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation among the “four natures” drug properties, the abilities of penetration enhancement and chemical components of the essential oils (EOs) from pungent Chinese herbs. **Methods** A total of 20 kinds of EOs with different “four natures” drug properties were selected for pair comparison. EOs were extracted by steam distillation and analyzed by GC-MS, the skin resistance kinetic technology was used to investigate the abilities of penetration enhancement. Based on the research results, the factors were selected by stepwise discrimination analysis method and variance analysis method and the prediction model was established. **Results** The order of the abilities of penetration enhancement of EOs was: hot > warm > cold and cool. The higher the content of sesquiterpenoids was, the warmer the property tended to be. On the contrary, it did not contain sesquiterpenes, or its content was low, and its property tended to be cold and cool, and the abilities of penetration enhancement were weak. **Conclusion** There was a correlation among the “four natures” drug properties, the abilities of penetration enhancement and chemical components of EOs from pungent Chinese herbs. And the sesquiterpenoids from EOs may be the most correlated chemical components with the “four natures” drug properties and the abilities of penetration enhancement.

收稿日期: 2019-05-21

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); 江苏省中医药管理局科研专项(ZX2016D1); 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室项目(JKLPSE201808); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX18\_1591); 江苏省大学生创新训练计划重点项目(201810315027Z); 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(2014); 南京中医药大学中药学优势学科专项培育基金项目(2017)

作者简介: 杨文国(1977—), 副教授, 博士, 主要从事医药数理统计、数学建模研究。Tel: (025)85811335 E-mail: ywg1977@sina.com

\*通信作者 陈军(1975—), 教授, 博士, 硕士生导师, 主要从事中药经皮给药制剂研究。Tel: (025)85811769 E-mail: chenjun75@163.com

**Key words:** essential oils (EOs) from pungent Chinese herbs; hot; the abilities of penetration enhancement; sesquiterpenoids; stepwise discrimination analysis method

中医讲究“内外兼治”，经皮给药是中药除口服以外最常用的给药途径之一，迄今已经有两千多年的应用历史。但是，由于皮肤屏障功能较强，大部分药物成分都很难通过，为了改善吸收，最常用的方法就是应用透皮吸收促进剂（penetration enhancers, PE）。

中药挥发油是一大类性质优良的 PE<sup>[1-2]</sup>。课题组前期研究发现中药挥发油 PE 均来自辛味中药<sup>[3]</sup>，符合中医理论对辛味的认识，例如“辛入肺，肺在体合皮”“辛从金化，水之母也，其能开腠理致津液者，以辛能通气也”。在此基础上提出了基于药性特征的中药挥发油 PE 研究方法<sup>[4]</sup>。

“四气”是中药的核心药性特征，本实验选择了 20 种辛味中药挥发油，并且两两配对，配对比较的 2 种中药挥发油均来自同一类中药（温里药、解表药、活血化瘀药或理气药），除四气药性不同外，其他药性特征（如五味、归经）和挥发油的药理作用基本相同。配对比较的目的是通过数据挖掘技术阐明四气药性（热和温、温和寒凉）对辛味中药挥发油透皮促渗能力的影响，并进而探讨导致这一影响的物质基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

PTHW 型调温电热套（南通市通州申通电热器厂），挥发油提取器（南京南奥科技有限公司），TGL-16B 型高速离心机（上海安亭科学仪器厂），BAS-124S 型分析天平、BT-52S 型分析天平（德国赛多利斯股份有限公司），Millicell-ERS02 型细胞膜电阻测定仪（美国 Millipore 公司），Agilent7890A-5975C 型气相色谱质谱联用仪（美国安捷伦公司）。

### 1.2 药物与试剂

中药饮片高良姜、干姜、防风、柴胡（根）、花椒、八角茴香、小茴香、胡椒、萆澄茄、吴茱萸、荆芥、肉桂、丁香、青木香、木香、郁金、藁本均购自于苏州市天灵中药饮片有限公司，批号分别为 171208、180117、171224、180102、171122、171217、171209、170920、171227、170620、180127、171218、170711、180206、180112、171216、171119；乳香购自北京仟草中药饮片有限公司，批号 16010500，上述中药饮片经南京中医药大学刘圣金副教授鉴定

均符合《中国药典》2015 年版一部要求；薄荷油（购自黄山天目薄荷药业有限公司，批号 150326）。异丙醇、醋酸乙酯均购自永华化学科技（江苏）有限公司，批号分别为 20170214、20171102。

### 1.3 动物

雄性 SD 大鼠，体质量（220±20）g，购于南京市江宁区青龙山动物繁殖场，许可证号 SCXK（苏）2017-0001。

### 1.4 中药挥发油的制备

除薄荷油直接购置外，其余 19 种中药挥发油提取方法如下：称取一定质量的饮片，粉碎至一定粒度，加入适当的圆底烧瓶中，加入一定倍数的蒸馏水，连接挥发油提取器、冷凝管，自冷凝管上端加蒸馏水至溢出挥发油提取器支口。浸泡一定时间，加热保持微沸一定时间，至挥发油的量不再增加时，停止加热。室温下放置 1 h，用棕色玻璃瓶接收挥发油，加入适量无水硫酸钠脱水，4 ℃ 下避光密封保存备用。具体条件见表 1。

表 1 水蒸气蒸馏提取中药挥发油的参数与得率

Table 1 Factors and yield efficiency of EOs extracted by steam distillation method

药材名称	粒度/目	提取液倍数	浸泡时间/h	沸腾时间/h	挥发油得率/%
荆芥	24	8	1	7.0	0.21
防风	24	5	1	7.0	0.04
柴胡	50	6	1	6.5	0.23
藁本	10	14	0	4.0	1.17
蔓荆子	10	7	12	7.0	0.08
木香	50	6	1	7.0	0.47
青木香	50	6	2	7.0	0.22
乳香	24 (预冷 冻 24 h)	5	1	6.0	2.02
郁金	24	10	2	7.0	0.11
高良姜	24	6	1	5.0	1.04
花椒	原药材	5	0	4.0	4.07
干姜	10	12	0	6.0	1.46
丁香	原药材	12	1	6.0	13.80
肉桂	24	6	2	7.0	1.82
八角茴香	10	5	0	4.0	4.93
吴茱萸	50	8	2	6.0	0.20
小茴香	24	5	0	6.0	1.71
胡椒	24	5	0	4.0	2.13
萆澄茄	24	8	2	6.0	4.00

## 1.5 中药挥发油的 GC-MS 分析

**1.5.1 供试品制备** 取各挥发油 0.10 g, 精密称定, 置于 10 mL 量瓶中, 加醋酸乙酯稀释定容至刻度。

取适量 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 待测。

**1.5.2 GC-MS 条件** HP-5MS 色谱柱 (5%苯甲基聚硅氧烷石英毛细管柱, 30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 载气为氦气, 体积流量 1 mL/min; 离子源为 EI 源, 电离能量 70 eV, 离子源温度 230 °C; 进样口温度

250 °C, 进样体积 1 μL, 采取分流进样方式进行分析。具体检测条件见表 2。

按照文献的分类方法<sup>[5]</sup>将各挥发油的成分按照骨架特征和官能团的不同进行分类, 分为 9 大类, 即单萜类化合物、单萜氧化物、倍半萜类化合物、倍半萜氧化物、二萜及其氧化物、脂肪族及脂肪酸类化合物、芳香族类化合物、单萜与芳香族复合结构、倍半萜与芳香族复合结构, 然后统计各成分分类的百分比含量。

表 2 GC-MS 分析中药挥发油的参数

Table 2 Parameters of EOs by GC-MS analysis

挥发油	分流比	程序升温	扫描范围 ( <i>m/z</i> )
薄荷油	50 : 1	50 °C 保持 6 min, 3 °C/min 到 70 °C 保持 20 min, 5 °C/min 到 180 °C 保持 6 min	40~400
荆芥油	50 : 1	90 °C 保持 8 min, 5 °C/min 到 160 °C 保持 6 min, 20 °C/min 到 250 °C 保持 10 min	30~500
柴胡油	50 : 1	60 °C, 6 °C/min 到 100 °C 保持 2 min, 2 °C/min 到 150 °C 保持 2 min, 30 °C/min 到 250 °C 保持 3 min	30~500
防风油	50 : 1	50 °C 保持 2 min, 2 °C/min 到 180 °C 保持 3 min, 10 °C/min 到 250 °C	30~500
藁本油	50 : 1	60 °C 保持 1 min, 4 °C/min 到 180 °C, 10 °C/min 到 230 °C	30~500
蔓荆子油	50 : 1	60 °C 保持 3 min, 15 °C/min 到 150 °C 保持 2 min, 0.5 °C/min 到 180 °C 保持 2 min, 15 °C/min 到 250 °C 保持 2 min	30~500
青木香油	50 : 1	50 °C, 5 °C/min 到 120 °C 保持 10 min, 3 °C/min 到 150 °C 保持 10 min, 10 °C/min 到 250 °C 保持 1 min	30~500
木香油	40 : 1	50 °C, 5 °C/min 到 100 °C 保持 3 min, 1 °C/min 到 150 °C 保持 5 min, 5 °C/min 到 250 °C	30~500
郁金油	50 : 1	40 °C, 7 °C/min 到 110 °C 保持 5 min, 0.5 °C/min 到 120 °C, 1 °C/min 到 150 °C, 7 °C/min 到 250 °C	30~500
乳香油	50 : 1	60 °C 保持 3 min, 5 °C/min 到 220 °C	30~500
高良姜油	50 : 1	50 °C, 2 °C/min 到 90 °C, 7 °C/min 到 145 °C 保持 6 min, 10 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	30~500
花椒油	50 : 1	50 °C 保持 2 min, 5 °C/min 到 150 °C 保持 2 min, 10 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	30~500
干姜油	50 : 1	45 °C 保持 2 min, 5 °C/min 到 180 °C 保持 10 min, 10 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	30~500
丁香油	50 : 1	100 °C 保持 3 min, 6 °C/min 到 200 °C, 30 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	35~500
肉桂油	40 : 1	100 °C 保持 1 min, 5 °C/min 到 120 °C 保持 3 min, 2 °C/min 到 130 °C, 20 °C/min 到 150 °C 保持 5 min, 20 °C/min 到 200 °C 保持 5 min	50~650
八角茴香油	50 : 1	50 °C 保持 3 min, 5 °C/min 到 180 °C 保持 2 min, 7 °C/min 到 250 °C 保持 10 min	30~550
吴茱萸油	50 : 1	50 °C, 2 °C/min 到 90 °C 保持 0 min, 10 °C/min 到 120 °C 保持 5 min, 2 °C/min 到 150 °C 保持 10 min	40~550
小茴香油	50 : 1	80 °C 保持 2 min, 5 °C/min 到 120 °C 保持 5 min, 1 °C/min 到 130 °C 保持 2 min, 50 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	30~500
胡椒油	50 : 1	50 °C 保持 3 min, 3 °C/min 到 90 °C, 10 °C/min 到 220 °C 保持 5 min	30~550
荜澄茄油	50 : 1	60 °C 保持 2 min, 6 °C/min 到 180 °C 保持 6 min, 2 °C/min 到 100 °C, 6 °C/min 到 170 °C 保持 5 min, 20 °C/min 到 250 °C 保持 5 min	30~550

### 1.6 皮肤电阻动力学技术评价“四气”药性对辛味中药挥发油促渗能力

参照文献报道<sup>[6]</sup>采用皮肤电阻动力学技术测定透皮促渗能力。取一定量的挥发油，精密称定，用异丙醇-PBS (7:3) 稀释成 3% 的挥发油溶液。大鼠皮肤解冻，在 PBS 中水合 1 h，固定于嵌套上，角质层朝上，放入 24 孔板中，接收室加入 650 μL PBS，供给室先加入 200 μL 异丙醇-PBS (7:3)，平衡 2 min，读取电阻值，记为初始电阻 ( $R_0$ )，随后将异丙醇-PBS (7:3) 去除，加入 200 μL 3% 挥

发油溶液，于不同时间点读取电阻值，记为  $R_t$ 。将  $R_0/R_t$  对时间  $t$  绘制曲线，以曲线斜率、与空白溶剂组斜率比 (ER) 作为评价参数。

## 2 结果与分析

### 2.1 挥发油成分与透皮促渗能力分析

透皮促渗实验结果见表 3。挥发油的斜率越大、ER 越大，说明透皮促渗能力越强。丁香油的促渗能力最小，高良姜油和肉桂油促渗能力较强，大部分挥发油 ER 在 6 左右。GC-MS 分析的 20 种中药挥发油的成分类型及比例见表 4，可见以萜类成分为主。

表 3 配对辛味中药挥发油的促渗能力评价结果

Table 3 Results of evaluation of penetration enhancement effect of EOs from pungent Chinese herbs

挥发油	斜率/ $\text{min}^{-1}$ ( $n=5$ )	ER	挥发油	斜率/ $\text{min}^{-1}$ ( $n=5$ )	ER
荆芥油 (温)	0.156 0±0.044 8	6.85	薄荷油 (凉)	0.141 6±0.021 6	6.22
防风油 (温)	0.152 1±0.032 7	6.68	柴胡油 (寒)	0.150 3±0.049 1	6.60
藁本油 (温)	0.146 8±0.046 4	6.44	蔓荆子油 (寒)	0.118 6±0.035 6	5.20
木香油 (温)	0.190 2±0.024 7	8.35	青木香油 (寒)	0.138 4±0.018 7	6.08
乳香油 (温)	0.152 1±0.022 4	6.68	郁金油 (寒)	0.131 4±0.057 3	5.77
高良姜油 (热)	0.216 2±0.035 7	9.49	花椒油 (温)	0.133 9±0.050 7	5.88
干姜油 (热)	0.153 7±0.040 2	6.75	丁香油 (温)	0.022 9±0.007 7	1.00
肉桂油 (热)	0.182 2±0.049 6	8.00	八角茴香油 (温)	0.152 9±0.073 4	6.71
吴茱萸油 (热)	0.173 8±0.089 0	7.63	小茴香油 (温)	0.142 5±0.064 7	6.26
胡椒油 (热)	0.170 4±0.065 0	7.48	荜澄茄油 (温)	0.131 3±0.023 7	5.76

每一行的 2 种挥发油配对比较 (温和寒凉、热和温)

Comparison of matched pairs of EOs in same line (warm vs cold or cool, hot vs warm)

### 2.2 数学模型建立

为了分析药性的影响因素，将药性的温、寒、热作为响应取值，将促渗能力 ( $u$ )、单萜类化合物 ( $x_1$ )、单萜氧化物 ( $x_2$ )、倍半萜类化合物 ( $x_3$ )、倍半萜氧化物 ( $x_4$ )、二萜及其氧化物 ( $x_5$ )、脂肪族及脂肪酸类化合物 ( $x_6$ )、芳香族类化合物 ( $x_7$ )、单萜与芳香族复合结构 ( $x_8$ ) 作为 9 个因子。

当影响某一指标的变量较多时，若不加选择，通过回归建立判别函数，一是计算量相当大，二是忽略变量间的相关性，导致求解不稳定，计算精度下降，有选择地筛选变量就很重要，也有价值和意义，本实验以贝叶斯判别函数为判别准则，按照变量的重要性，采用“有进有出”的算法，逐步引入新变量，通过二项式逐步判别法剔除不重要的旧变量，直到最后的判别函数中所有变量都重要，将 9 个因子两两交叉相乘形成二次判别函数的变量，共 45 个，如  $uu = u \times u$ ； $ux_i = u \times x_i$ ； $xx_{ij} = x_i \times x_j$ ，( $1 \leq$

$i \leq j \leq 8$ )。

### 2.3 分析结果

#### 2.3.1 温和寒的对照判别

(1) 线性判别：通过逐步选择可得，重要性顺序是  $u$ 、 $x_3$ 、 $x_6$ 、 $x_5$ 、 $x_8$ 、 $x_2$ ；实际上只需  $u$ 、 $x_3$ 、 $x_6$  3 个变量，通过 3 个变量的取值回代到判别函数中就能判别挥发油的药性，正确率 100%。判别函数为  $f = 58.32 - 10.38 u + 0.38 x + 0.14 x_6$ 。判别函数值越大，越趋于寒性。可见促渗能力越大越趋于温性，促渗能力越小越趋于寒性；倍半萜类化合物、脂肪族及脂肪酸类化合物含量越大越趋于寒性，倍半萜类化合物、脂肪族及脂肪酸类化合物含量越小越趋于温性。

(2) 二项式判别：考虑成分间存在交互作用，可能几个药综合起来影响药性。于是考虑两两交互作用，为此引入二项式逐步判别，逐步判别法依次选出重要性顺序是  $xx_{37}$ 、 $xx_{66}$ 、 $xx_{26}$ 、 $xx_{47}$ 、 $xx_{35}$ 、 $ux_2$ 、 $xx_{27}$  实际上只需  $xx_{37}$ 、 $xx_{66}$  2 个变量，回代就能 100%

表 4 配对挥发油的药性和化学成分  
Table 4 Drug property characteristics and chemical components of EOs

挥发油	药性	质量分数/%								
		单萜类 化合物	单萜 氧化物	倍半萜类 化合物	倍半萜 氧化物	二萜及其 氧化物	脂肪族及脂肪 酸类化合物	芳香族类 化合物	单萜与芳香 族复合结构	倍半萜与芳香 族复合结构
荆芥油	温	0.19	98.72	0.80	0.15	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00
防风油	温	84.33	13.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20	1.43	0.83
藁本油	温	5.76	0.88	0.00	0.17	0.00	0.86	92.23	0.10	0.00
薄荷油	凉	19.60	77.12	1.64	0.24	0.00	1.25	0.00	0.14	0.00
柴胡油	寒	5.29	1.79	10.74	0.43	0.00	70.20	8.19	0.21	3.14
蔓荆子油	寒	0.06	1.87	6.59	3.73	11.46	19.54	48.63	8.12	0.00
青木香油	寒	7.15	15.76	48.12	12.50	0.00	0.75	8.87	0.09	6.76
木香油	温	4.97	4.33	28.41	7.87	0.00	51.23	1.56	0.68	0.93
郁金油	寒	7.10	9.67	29.92	42.20	0.00	1.44	9.67	0.00	0.00
乳香油	温	5.39	5.01	0.38	0.60	12.65	67.93	8.04	0.00	0.00
花椒油	温	82.57	13.90	1.11	0.00	0.00	0.32	0.11	1.99	0.00
丁香油	温	0.00	0.18	1.55	0.20	0.00	0.00	98.07	0.00	0.00
八角茴香油	温	0.77	0.00	0.33	0.00	0.00	0.00	98.90	0.00	0.00
小茴香油	温	12.02	2.49	0.00	0.00	0.00	0.00	85.12	0.37	0.00
葶澄茄油	温	47.75	49.61	1.21	0.18	0.00	1.25	0.00	0.00	0.00
高良姜油	热	18.33	57.40	22.07	0.00	0.00	1.40	0.41	0.39	0.00
干姜油	热	21.57	7.33	64.32	2.30	0.00	0.98	0.00	0.00	3.50
肉桂油	热	0.00	0.36	41.07	0.58	0.00	0.00	57.57	0.00	0.43
吴茱萸油	热	55.26	8.20	22.43	7.93	1.67	4.35	0.00	0.16	0.00
胡椒油	热	76.89	0.11	17.90	1.68	0.00	0.08	0.35	2.98	0.00

正确。判别函数为  $f = -8.4602 + 0.0472xx_{36} + 0.0011xx_{66}$ 。判别函数值越大，越趋于寒性。可见；同时倍半萜类化合物与芳香族类化合物含量越多，以及脂肪族及脂肪酸类化合物相互作用越大，越趋于寒性，含量越小越趋于温性。

### 2.3.2 热和温的对照

(1) 线性判别：通过线性判别函数发现变量重要性顺序是  $x_3$ 、 $u$ 、 $x_4$ 。实际上只要取是  $x_3$ 、 $u$  即可 100% 准确判别。判别函数是  $f(x) = -11.7225 + 1.2404u + 0.2131x_3$ ， $f(x) > 0$  判为热， $f(x) < 0$  判为温。说明倍半萜类化合物含量越高，药性越趋于热，促渗能力越高。

(2) 二次判别：通过二次多项式判别法得到重要性依次是  $ux_3$ 、 $xx_{33}$ 、 $xx_{13}$ 、 $xx_{16}$ 、 $x_1$ 、 $xx_{78}$ ，实际上只要  $ux_3$ 、 $xx_{33}$  2 个变量，回代就可以 100% 正确。判别函数是  $f(x) = -16.527 + 0.204ux_3 - 0.014xx_{33}$ ， $f(x) > 0$ ，判为热，否则为温。可见促渗能力与倍半

萜类化合物越大越判为热，否则判为温； $xx_{33}$  越大越判为温，否则判为热。

### 2.3.3 寒热温综合分析

(1) 线性逐步判别：影响药性的重要因子依次是  $x_3$ 、 $x_4$ 、 $x_8$ 、 $x_1$ 、 $u$ 、 $x_6$ 、 $x_5x_7x_2$ 。仅考虑  $x_3$ 、 $x_4$ 、 $x_8$ 、 $x_1$ 、 $u$ 、 $x_6$ 、 $x_5$  由于样本量较大，只有用上 7 个变量才能较好分析。倍半萜类化合物、倍半萜氧化物、单萜与芳香族复合结构、单萜类化合物、脂肪族及脂肪酸类化合物、二萜及其氧化物，各个成分的含量不一样，导致药性不一样，反过来得到，单萜氧化物和芳香族类化合物的含量多少对寒热温药性的影响不显著。

判别函数是  $F_1 = -3.860 - 0.040x_1 + 0.102x_3 + 0.309x_4 - 0.416u + 1.895x_8 + 0.089x_6 - 0.405x_5$ ， $F_2 = -10.914 - 0.027x_1 + 0.199x_3 - 0.091x_4 + 0.953u + 0.266x_8 - 0.052x_6 + 0.219x_5$ 。 $F_1$ 、 $F_2$  都小于 0 最大时判为温； $F_1 > 0 > F_2$  时判为寒； $F_2 > 0 > F_1$  时判为

热;  $F_1$ 、 $F_2$  都大于 0 最大时判为寒,  $F_1 > F_2$  时判为寒;  $F_2 > F_1$  时判为热。

(2) 二次逐步判别: 变量重要性依次是:  $xx_{13}$ 、 $xx_{37}$ 、 $xx_{47}$ 、 $xx_{23}$ 、 $x_{67}$ 、 $xx_{55}$ 、 $xx_{44}$ , 即为单萜类化合物 ( $x_1$ ) 与倍半萜类化合物 ( $x_3$ ) 的组合、倍半萜类化合物 ( $x_3$ ) 与芳香族类化合物 ( $x_7$ ) 的组合、倍半萜氧化物 ( $x_4$ ) 与芳香族类化合物 ( $x_7$ ) 的组合、单萜氧化物 ( $x_2$ ) 与倍半萜类化合物 ( $x_3$ ) 的组合、脂肪族及脂肪酸类化合物 ( $x_6$ ) 与芳香族类化合物 ( $x_7$ ) 的组合。只要  $xx_{13}xx_{37}xx_{47}xx_{23}x_{67}xx_{55}$  的取值代入判别函数中, 正确率 100%。

$F_1 = -116.51 + 0.25 xx_{13} + 0.16 xx_{37} + 0.32 xx_{47} + 0.19 xx_{23} + 0.35 xx_{67} - 1.23 xx_{55} - 2.12 x_3$ ,  $F_2 = -220.53 + 0.38 xx_{13} + 0.24 xx_{37} + 0.35 xx_{47} + 0.28 xx_{23} + 0.44 xx_{67} - 1.55 xx_{55} - 3.41 x_3$ ,  $F_3 = -0.60 + 0.02 xx_{13} + 0.01 xx_{37} + 0.02 xx_{47} + 0.01 xx_{23} + 0.02 xx_{67} - 0.07 xx_{55} - 0.13 x_3$ 。对每一个样本计算  $F_1$ 、 $F_2$ 、 $F_3$ ;  $F_1$  最大时判为寒;  $F_2$  最大时判为热;  $F_3$  最大时判为温。

通过以上分析推断, 倍半萜类化合物在药性方面起决定作用。在温寒药性配对实验中, 倍半萜类化合物含量越大, 药性越趋于寒性; 在热温药性配对实验中, 倍半萜类化合物含量越大, 药性越趋于热性; 在寒热温一起配对实验中, 单萜类化合物与倍半萜类化合物交互作用明显影响药性。

在温寒配对实验中, 温性中药挥发油的促渗能力强于寒性中药挥发油; 在热温实验中, 热性中药挥发油的促渗能力高于温性中药挥发油。

综合发现, 挥发油中倍半萜类化合物的含量主要影响其药性中的四气, 而挥发油的四气药性决定着其透皮促渗能力。

### 3 讨论

皮肤电阻动力学技术是一种新型的、快速测定 PE 透皮促渗效果的研究技术, 机制研究表明其主要与 PE 对皮肤角质层脂质的作用直接相关<sup>[7]</sup>, 而皮肤角质层脂质是决定皮肤屏障功能的关键要素<sup>[8]</sup>。

清代名医吴师机在《理渝骈文》中提出“膏药热者易效”。本研究结果也证明了热性辛味中药挥发油透皮促渗作用优于温性和寒凉药性, 并首次发现倍半萜类成分可能是决定热性中药挥发油透皮促渗

能力的关键要素。与挥发油常见的单萜类成分相比较, 倍半萜类成分脂溶性更高、挥发性更弱, 可能与皮肤角质层脂质的作用能力更强或更易于滞留在角质层中发挥透皮促渗作用, 其作用机制还有待进一步研究阐明。值得一提的是, 倍半萜类成分如橙花叔醇已被证明是性质优良的 PE<sup>[9]</sup>。

本实验采用逐步判别法、以贝叶斯判别函数为准则, 找出最影响药性的重要因子, 在模型建立过程中, 不仅考虑单个化学成分的线性影响, 而且研究了化学成分的非线性影响, 通过回代验证模型全部正确。

### 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] 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.
- [3] 杨文国, 陈 军, 刘 培, 等. 基于数据挖掘方法研究挥发油透皮促渗作用与中药药性间的关联性 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4609-4615.
- [4] 陈 军, 刘 培, 蒋秋冬, 等. 基于药性特征的中药挥发油透皮促渗作用规律性认识的思路与方法 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4305-4312.
- [5] 覃洁萍, 刘 进, 陈玉萍, 等. 解表类中药挥发性成分与药性的相关性研究 [J]. 计算机与应用化学, 2013, 30(1): 85-88.
- [6] 任 略, 陈建亚, 姚俊宏, 等. 基于皮肤电阻动力学技术快速比较 6 种温里药挥发油的透皮促进效果 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5): 475-480.
- [7] Zhu X M, Li Y, Xu F, *et al.* Skin electrical resistance measurement of oxygen-containing terpenes as penetration enhancers: Role of stratum corneum lipids [J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 523.
- [8] van Smeden J, Janssens M, Gooris G S, *et al.* The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(3): 295-313.
- [9] Furuishi T, Kato Y, Fukami T, *et al.* Effect of terpenes on the skin permeation of lomerizine dihydrochloride [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(4): 551-563.