

基于药性特征的中药挥发油透皮促渗“热者易效”规律与机制

陈 军^{1,2,3*}, 何天雨^{1,2}, 燕 妮^{1,2}, 段金廛^{1,3*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 南京中医药大学 江苏省中医外用开发与应用工程研究中心, 江苏 南京 210023

3. 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

摘 要: 中药挥发油具有独特的药性特征和理化性质, 是一类性质优良的透皮促渗剂, 但由于直接套用化学促渗剂研究思路, 严重制约了中药挥发油透皮促渗剂的研究开发。在总结中药挥发油的研究进展及团队最新成果的基础上, 基于四气和五味核心药性特征, 提出和阐释了中药挥发油透皮促渗所蕴含的内在规律性及其机制, 包括辛能开腠理、辛散温通、辛热能散能温 3 个层次的促渗规律, 及辛味中药挥发油作用于角质层、辛温中药挥发油作用于局部血液循环、辛热中药挥发油倍半萜角质层贮库效应等促渗机制。并首次提出基于瞬时受体电位离子通道将促渗效果与四气药性相结合, 建立“热者易效”核心机制假说。基于药性语言和现代机制总结了中药挥发油透皮促渗的规律与机制, 为传统药性理论指导现代中药挥发油透皮促渗剂的研究开发提供科学依据。

关键词: 药性理论; 辛味; 四气; 透皮促渗; 中药挥发油; 瞬时受体电位离子通道; 热者易效

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)20-7144-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.20.029

“Hot property enhancing efficacy” regularity and mechanism of traditional Chinese medicine essential oil penetration enhancement effect based on drug property characteristics

CHEN Jun^{1,2,3}, HE Tianyu^{1,2}, YAN Ni^{1,2}, DUAN Jinan^{1,3}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Provincial Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine External Medication Development and Application, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Collaborative Innovation Center for the Industrialization Process of Traditional Chinese Medicine Resources in Jiangsu Province, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Essential oils from traditional Chinese medicine (TCM) possess unique drug properties and physicochemical characteristics. Essential oils are regarded as a large class of excellent penetration enhancers (PEs). However, the research of essential oils as PEs has been seriously restricted because it has to comply with the current research design of chemical PEs. Based on the summary of the past research and the latest achievements of our team, the regularity and mechanism of penetration enhancement effect of essential oils from TCM are proposed and explained in detail according to drug property characteristics such as four natures and five flavors, which include three levels of promoting permeability, namely, “the pungent opening the skin barrier”, “the pungent and the warm property divergence and circulating” and “the pungent and the hot property divergence and warm” and the effect of pungent essential oils from TCM on stratum corneum, the effect of pungent and warm essential oils from TCM on topical blood circulation and the stratum corneum reservoir effect of sesquiterpenes of essential oils from TCM possessing both pungent and hot property. For the first time, it is proposed to combine the effect of promoting skin permeation based on transient receptor potential channels with the “four nature” properties, and to establish the core hypothesis of “hot property enhancing efficacy”. The present paper summarizes the regularity and mechanism of penetration enhancement effect of essential oils from TCM based on drug property language and modern mechanism, which can provide scientific

收稿日期: 2024-05-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82173994); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目 (ZDXM-2020-25)

*通信作者: 陈 军, 男, 教授, 博士生导师, 从事中医外用研究。E-mail: chenjun75@163.com

段金廛, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药资源研究。E-mail: dja@njucm.edu.cn

basis for the research and development of TCM essential oil penetration enhancer guided by traditional drug property theory.

Key words: drug property theory; pungent flavor; four natures; penetration enhancement effect; essential oils from traditional Chinese medicine; transient receptor potential channels; hot property enhancing efficacy

中医讲究“内外兼治”，经皮外用是中药除口服之外常用的给药途径之一，已有 3 000 多年的应用历史，具有给药方便、可持续释放药物、血药浓度平稳、避免肝脏首过效应及胃肠道降解等优势。由于皮肤尤其是角质层具有较强的屏障功能导致大多数中药成分难以透过，在制剂中应用透皮促渗剂也称为透皮吸收促进剂（penetration enhancers, PE）是迄今最常用的中药制剂提高透皮吸收的方法^[1-2]。值得一提的是，在传统中药外用制剂组方配伍中已经体现出加入含挥发油中药作为 PE 的思想，清代“外治之宗”吴尚先在外治法专著《理瀉骈文》中提出：“虑其或缓而无力也，假猛药、生药、香药，率领群药，开结行滞，直达其所。”

现有的化学 PE 不能完全满足外用制剂研发需要，而合成新品种的难度较高、成本较大。中药挥发油是一类性质优良的天然 PE^[3]，开发潜力巨大，但亟需阐明其应用规律和机制以指导合理应用。药性理论是指导中药应用的核心理论，药性特征是中医遣方用药的基本依据，笔者在 2016 年即提出基于药性特征研究中药挥发油透皮促渗作用规律的思路^[4]，现将近年来研究中发现的中药挥发油透皮促渗作用药性规律和机制做一概述。

1 药性理论能够指导中药挥发油 PE 的开发应用

药性又称为中药性能，是中药作用基本性质和特征的高度概况，主要包括四气、五味、归经、升降浮沉、毒性等，是中药产生功效的基础，其中四气和五味是核心药性特征，清代著名医家徐大椿指出：“凡药之用，或取其气，或取其味，各以其所偏胜而即资之疗疾。”

长期以来，中药挥发油 PE 研究主要套用化学 PE 的研究思路而脱离药性理论的指导，成为严重限制其合理应用的瓶颈问题：（1）化学 PE 促渗研究主要根据 PE 对活性成分的透皮促渗效果进行筛选，但是中药挥发油品种众多，外用中药活性成分复杂，应用这种思路无异于大海捞针；（2）化学 PE 普遍没有药理活性，开展透皮促渗研究主要考虑干扰皮肤角质层屏障等化学促渗作用，而中药挥发油及其所含萜类成分往往具有“药辅合一”的特性，可以通过活血、提高表皮温度、影响瞬时受体电位

（transient receptor potential, TRP）离子通道等生物效应发挥透皮促渗作用，并且挥发油复杂成分之间还可能存在协同作用。可见，中药挥发油透皮促渗研究不能简单套用化学 PE 的研究思路，否则将难以体现出自身的特色与优势。相反，中药药性特征基本明确，中药成分与其来源药性特征具有自相似性^[5]。如果阐明中药挥发油透皮促渗作用与药性特征的相关规律及其机制，则能够在药性理论指导下合理应用，有利于充分发挥中药挥发油 PE 的特色与优势。

2 现有中药挥发油 PE 概述

本文将 2013 年以来有报道的 42 种中药挥发油 PE 按“四气”药性进行了总结，温、热药性中药挥发油 PE 共 32 种，见表 1，寒、凉、平性中药挥发油 PE 共 10 种，见表 2。

可见，（1）中药挥发油 PE 主要为促渗小分子药物，除人参皂苷 Rg₁ 等少数成分外，绝大多数促渗药物相对分子质量小于 500；（2）中药挥发油 PE 促渗药物的极性分布较广，理论 lgP 为-1.92~7.08；（3）中药挥发油 PE 以促渗中药成分为主，最常见的是川芎嗪、阿魏酸、黄芩苷、芍药苷、人参皂苷 Rg₁、丹参酮 II_A、葛根素等，总体而言偏极性成分；（4）中药挥发油 PE 促渗最多的化学药是镇痛抗炎药布洛芬和双氯芬酸钠，可能与挥发油大多也具有镇痛抗炎药效相关；（5）中药挥发油的透皮促渗浓度为 0.25%~10.00%，以 1%~5% 为主。

采用现代药剂学认知中药挥发油 PE 特性难以总结系统规律与机制，而其透皮促渗效果与药性特征具有显著的相关性^[4,60]，但是，如何合理选用中药挥发油作为 PE，还需要进行系统的药性规律总结。

3 辛味中药挥发油透皮促渗规律与主要机制

3.1 辛味是中药挥发油透皮促渗的前提条件

3.1.1 药性理论认识——辛能开腠理 由表 1、2 可知 42 种中药挥发油 PE 均来自辛味中药，可见辛味是中药挥发油透皮促渗的前提条件。辛味是中药“五味”之一，能散能行，具有发散、行气、行血等作用，挥发油是辛味中药的最主要物质基础^[61]，有报道指出，萜类和挥发油类成分可能决定中药的辛味^[62]。因此，对于辛味中药而言，挥发油属于“中药性味组

表 1 具有透皮促渗作用的温、热药性中药挥发油
Table 1 Essential oils as PE from TCM possessing warm or hot properties

挥发油	来源药材	药性特征	PE 浓度/%	促渗药物			促渗倍数	文献
				名称	相对分子质量	lgP		
艾叶油	艾叶	辛、苦，温	1	双氯芬酸钠	318.130	3.10	1.23	6
			1.5	黄藤素	352.404	3.38	2.38	7
萆澄茄油	萆澄茄	辛，温	5	马钱子总生物碱			3.42	8
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.06	9
苍术油	苍术	辛、苦，温	1	苦参总生物碱			6.39	10
			2	丹皮酚	166.174	2.16	1.87	11
草果油	草果	辛，温	3	磷酸川芎嗪	447.609	4.07	1.64	12
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.00	9
川芎油	川芎	辛，温	3	布洛芬	206.281	3.72	3.58	13
			10	丹皮酚	166.174	2.16	34.42	14
当归油	当归	甘、辛，温	3	布洛芬	206.281	3.72	3.36	13
			1	α -熊果苷	272.251	-1.35	1.89	15
			5	丹参酮 II _A	294.344	5.47	3.36	16
			5	葛根素	416.380	-0.67	9.13	16
			5	人参皂苷 Rg ₁	801.013	1.66	16.30	16
丁香油	丁香	辛，温	1	连翘苷	534.552	0.08	39.26	17
			5	磷酸川芎嗪	447.609	4.07	3.22	18
			7	马钱子总生物碱			2.69	8
			3	布洛芬	206.281	3.72	3.07	13
			5	丹参酮 II _A	294.344	5.47	4.06	16
			5	葛根素	416.380	-0.67	4.42	16
			5	人参皂苷 Rg ₁	801.013	1.66	12.30	16
			0.5	大黄素	270.237	5.03	1.66	19
			0.5	厚朴酚	266.334	3.94	1.63	19
			0.5	吴茱萸碱	303.358	1.64	1.75	19
			0.5	辛弗林	167.205	-0.03	1.22	19
			2	黄芩苷	446.361	0.31	7.40	20
			3	克班宁	339.385	1.62	1.46	21
			3	大黄酸	284.220	4.58	2.93	22
			3	盐酸氟西汀	345.787	5.63	25.71	23
豆蔻油	豆蔻	辛，温	1	延胡索乙素	391.888	4.12	1.31	24
			10	硝苯地平*	346.335	2.97		25
			5	磷酸川芎嗪	447.609	4.07	1.60	12
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.09	9
			10	马钱子总生物碱			1.69	8
莪术油	莪术	辛、苦，温	1	苯甲酰新乌头原碱	589.674	0.37	2.57	26
			1	甘草苷	418.390	0.61	4.07	26
			3	甘草酸铵	839.960	0.33	1.49	26
			3	6-姜辣素	294.386	2.48	2.06	26
			3	布洛芬	206.281	3.72	3.29	27
干姜油	干姜	辛，热	3	氟比洛芬	244.261	4.11	4.06	28
			10	布洛芬	206.281	3.72	2.58	9
广藿香油	广藿香	辛，微温	3	布洛芬	206.281	3.72	1.18	29
			1	延胡索乙素	391.888	4.12	2.05	24
桂枝油	桂枝	辛、甘，温	油预处理皮肤 12 h	双氯芬酸钠	318.130	3.10	1.57	30
			0.5	吡啶美辛	357.788	3.93	17.40	31
			1	双氯芬酸钠	318.130	3.10	9.63	31
花椒油	花椒	辛，温	5	川芎嗪	136.190	1.56	42.66	32
			5	阿魏酸	194.184	1.64	455.59	32

表 1 (续)

挥发油	来源药材	药性特征	PE 浓度/%	促渗药物			促渗倍数	文献
				名称	相对分子质量	lgP		
花椒油	花椒	辛, 温	5	蛇床子素	244.286	3.87	13.90	32
			3	梔子苷	388.366	-1.92	10.65	33
			5	葛根素	416.380	-0.67	41.09	33
芥子油	芥子	辛, 温	3	布洛芬	206.281	3.72	1.26	9
			5	芍药苷	480.462	-0.42	9.40	34
			5	阿魏酸	194.184	1.64	4.39	35
			5	黄芩苷	446.361	0.31	7.97	36
			5	延胡索乙素	391.888	4.12	4.56	36
			5	细辛脂素	354.353	3.32	4.56	36
			5	盐酸麻黄碱	201.693	2.52	3.34	36
			0.5	盐酸小檗碱	372.822	0.10	2.42	37
			5	5-氟尿嘧啶	130.077	-2.10	7.40	38
			5	蛇床子素	244.286	3.87	4.59	38
荆芥油	荆芥	辛, 微温	5	丹皮酚	166.174	2.16	11.76	38
			3	布洛芬	206.281	3.72	1.60	9
			0.25	人參皂苷 R _{g1}	801.013	1.66	2.24	39
羌活油	羌活	辛、苦, 温	0.25	丹參酮 II _A	294.344	5.47	1.09	39
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.04	9
肉桂油	肉桂	辛、甘, 大热	3	布洛芬	206.281	3.72	2.80	13
			1	马钱子碱	394.464	1.53	3.54	40
乳香油	乳香	辛、苦, 温	1	士的宁	334.412	1.74	2.55	40
			3	阿魏酸	194.184	1.64	2.31	41
砂仁油	砂仁	辛, 温	7	磷酸川芎嗪	136.190	1.56	1.49	12
蛇床子油	蛇床子	辛、苦, 温	1	苦参总生物碱			6.04	10
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.27	9
生姜油	生姜	辛, 微温	3	布洛芬	206.281	3.72	2.22	27
石菖蒲油	石菖蒲	辛、苦, 温	3	布洛芬	206.281	3.72	1.47	9
松节油	油松节	苦、辛, 温	3	布洛芬	206.281	3.72	1.71	9
铁筷子油	铁筷子	辛, 温	1	东莨菪苷	354.309	-1.87	1.26	42
			3	异嗪皮啶	222.194	1.31	3.67	42
			3	东莨菪内酯	192.168	1.28	4.01	42
吴茱萸油	吴茱萸	辛、苦, 热	3	苦参碱	248.364	1.44	6.79	43
			5	芍药苷	480.462	-0.42	22.60	34
细辛油	细辛	辛, 温		芥子碱	310.370	1.67	9.39	44
			3	布洛芬	206.281	3.72	2.02	9
香薷油	香薷	辛, 微温	3	新绿原酸	354.309	-0.36	5.38	45
			3	绿原酸	354.309	-0.36	9.50	45
			3	隐绿原酸	354.309	-0.97	5.03	45
			3	金丝桃苷	464.376	1.75	3.24	45
			3	去氢吴茱萸碱	301.342	2.16	3.09	45
			3	吴茱萸碱	303.358	1.64	1.27	45
			3	黄芩苷	446.361	0.31	1.89	46
辛夷油	辛夷	辛, 温	5	盐酸氟西汀	345.787	5.63	18.94	23
小茴香油	小茴香	辛, 温	3	布洛芬	206.281	3.72	2.54	9
益智油	益智	辛, 温	3	吲哚美辛	357.788	3.93	10.16	47
紫苏油	紫苏	辛, 温	0.25	人參皂苷 R _{g1}	801.013	1.66	1.43	39
			0.25	丹參酮 II _A	294.344	5.47	1.21	39

表中 lgP 为理论 lgP, 数据来自化源网 <https://www.chemsrc.com/>; *文献未报道具体促渗倍数; 表 2 同。
The lgP in tables is theoretical lgP, the data is from ChemSource (<http://www.chemsrc.com/>). * The specific enhancement ratio is not reported in literature; Table 2 is the same.

表2 具有透皮促渗报道的寒、凉、平性中药挥发油

Table 2 Essential oils as PE from TCM possessing cold, cool and neutral properties

挥发油	来源中药材	药性特征	PE 浓度/%	促渗药物			促渗倍数	文献
				名称	相对分子质量	lgP		
桉叶油	桉叶	苦、辛，寒	1	黄藤素	352.404	3.38	1.57	7
			4	芍药苷	480.462	-0.42	1.20	48
			2	阿魏酸	194.184	1.64	8.35	49
薄荷油	薄荷	辛，凉	7	芍药苷	480.462	-0.42	1.95	48
			5	氨基葡萄糖	179.171	-2.38	7.38	50
			5	梔子苷	388.366	-1.92	809.60	51
			5	葛根素	416.380	-0.67	3 313.00	51
			5	阿魏酸	194.184	1.64	206.90	51
			5	川芎嗪	136.194	1.71	15.14	51
			5	蛇床子素	244.286	3.87	8.03	51
			5	麻黄碱	165.232	1.05	3.25	52
			3	苦参总生物碱			3.89	10
			3	布洛芬	206.281	3.72	1.81	9
			1	黄芩苷*	446.361	0.31		53
			1	小檗碱*	235.324	3.28		53
			1	大黄酸*	284.220	4.58		53
			1	大黄素*	270.237	5.03		53
			1	芦荟大黄素*	270.237	3.38		53
杜香油	杜香	辛、苦，寒	1	大黄素甲醚*	284.260	5.20		53
			1	大黄酚*	254.238	5.03		53
			10	多奈哌齐	379.492	4.71	4.49	54
积雪草油	积雪草	苦、辛，寒	10	盐酸氟西汀	345.787	5.63	9.29	23
柳兰油	柳兰	辛、苦，平	1	布洛芬	206.281	3.72	1.34	55
			1	利多卡因	234.337	3.63	1.20	55
			1	咖啡因	194.191	-0.07	1.16	55
蔓荆子油	蔓荆子	辛、苦，微寒	0.5	吡哆美辛	357.788	3.93	19.20	31
			1	双氯芬酸钠	318.130	3.10	8.74	31
没药油	没药	辛、苦，平	3	阿魏酸	194.184	1.64	2.14	41
青蒿油	青蒿	苦、辛，寒	3	雷公藤红素	450.610	7.08	7.50	56
香附油	香附	辛、微苦、微甘，平	3	布洛芬	206.281	3.72	2.83	13
			3	对乙酰氨基酚	151.163	0.34	3.43	57
			3	川芎嗪	136.194	1.71	5.05	58
狭叶杜香油	狭叶杜香	苦，辛，微寒	10	盐酸多奈哌齐	415.953	5.10	4.79	59

分”的范畴，即能够代表中药辛味的组分^[63]。辛味中药挥发油能够作用于皮肤透皮促渗，与清代《黄帝素问直解》所记载“辛能开腠理”的认识相符。在辛味的前提下，有 42.9%的挥发油 PE 的来源中药同时具有苦味，而仅有 9.5%的同时具有甘味，表明辛、苦味中药挥发油基于“辛开苦降”的协同作用可能具有更好的促渗能力。

3.1.2 作用于角质层促渗机制 药物透皮吸收的最主要途径就是经角质层进入活性表皮扩散至真皮被毛细血管吸收进入体循环的途径，而角质层是皮肤最主要的屏障。角质层屏障功能主要来自排列紧

密的角质脂质，研究表明，萃取角质脂质后，皮肤电阻降低到原来的 10.16%^[64]。

目前的研究表明，辛味中药挥发油 PE 促进药物通过皮肤角质层有 3 方面的机制（图 1）：（1）干扰皮肤角质脂质排列。研究表明，中药挥发油能够干扰甚至萃取角质脂质，从而促进药物透过角质层屏障，并且挥发油对于皮肤角质脂质的作用与其促渗能力之间呈现出显著的相关性^[65]。（2）作用于角蛋白。角质层除了角质脂质外，角细胞内还含有角蛋白，也是极性成分能够通过的途径。中药挥发油成分在作用于角质脂质的同时，也能作用于角蛋白，

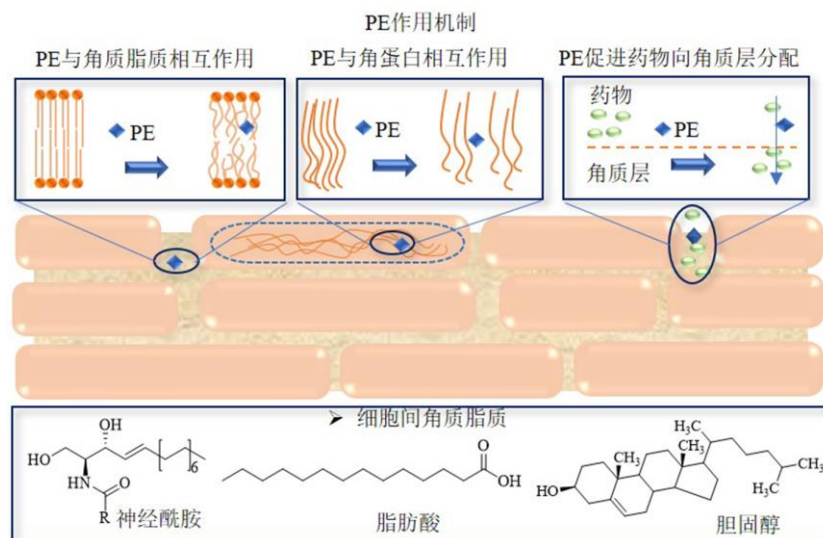


图 1 辛味中药挥发油 PE 作用于角质层促渗机制

Fig. 1 Penetration enhancement mechanism of essential oils from pungent TCM acting on stratum corneum

如傅里叶变换衰减全反射红外光谱图谱分析表明，乳香、没药挥发油在干扰角质脂质排列的同时也能改变角蛋白结构的构象，从而促进药物透皮吸收^[66]。(3) 促进药物进入角质层。挥发油为亲脂性成分，比较容易进入角质层，改变了角质层极性从而促进药物分配进入角质层^[67]。在上述机制中，辛味中药挥发油透皮促渗机制主要以对角层脂质的作用为主。

3.2 四气是影响辛味中药挥发油透皮促渗的关键因素

3.2.1 药性理论认识——辛通四气、辛散温通 明代医家缪希雍指出：“五味之中，惟辛通四气”，因此，在辛味的前提下，“四气”对中药挥发油透皮促渗作用的影响规律与机制显得尤为重要。中药挥发油与四气药性直接相关。清代《本草纲目拾遗》即指出“(肉桂油)性热，功同肉桂”。现代研究发现，基于解表类中药挥发性成分识别原药材寒热药性的正确率达到 93.6%^[68]。数据挖掘^[69]和实验研究^[70]都表明，辛味中药挥发油透皮促渗效果与四气的关联性最大。

由表 1、2 可见，在辛味的前提下，虽然凉性的薄荷油应用最为广泛（可能是因为它在促渗的同时还具有较强爽肤效果），但仅有 16.7% 中药挥发油 PE 来自寒凉中药，绝大多数（76.2%）来自于温热中药，另有 7.1% 来自平性中药，呈现出明显的“四气”药性规律，即以温热为主，这也符合药性理论“辛散温通”的认识。实验研究也验证了这一规律：基于逐步判别法分析辛味中药挥发油“四气”药性、透

皮促渗能力和化学组分的关联因素发现：辛味中药挥发油呈现出热>温>寒凉的促渗能力排序，并且倍半萜可能是与“四气”药性和透皮促渗能力相关性最大的化学组分^[71]。

3.2.2 作用于局部血液循环促渗机制 与化学 PE 不同，温热药性辛味中药挥发油成分除了能够作用于角质层以外还普遍具有真皮活血效果，对于透皮促渗效果的发挥具有重要意义。

川芎为辛温中药，具有活血功效，川芎油也是常用的中药挥发油 PE，研究表明，川芎油可呈剂量相关性增加皮肤血流灌注量，在 15% 浓度下皮肤血流灌注量是对照组的 4.81 倍，如果采用缩血管物质去氧肾上腺素同时给药，对川芎油离体皮肤促渗氟比洛芬没有影响，但在体皮肤促渗效果显著下降，说明活血是其透皮促渗的重要机制^[72]。此外，也有报道乳香没药挥发油能够通过增加皮肤血流量，促进药物从表皮到真皮毛细血管的消除，从而实现透皮促渗^[73]。丁桂儿脐贴是市售外用贴剂，主要含有温热中药肉桂、丁香和荜茇，研究表明，其作用于皮肤后能够显著增加局部血流，并且脐部的血流增加幅度高于非脐部皮肤^[74]。

3.3 辛热中药挥发油可能更适合作为 PE

药性理论认识和现代研究均表明热性辛味中药挥发油可能具有更好的促渗效果及药效，故而概括为“热者易效”，这一规律是在辛能开腠理、辛通四气、辛散温通基础上层层递进的药性规律。

3.3.1 药性理论认识——辛热能散能温 清代“外

治之宗”吴尚先在《理瀹骈文》中指出：“(膏药)热者易效,凉者次之,热性急而凉性缓也。”说明在外用途径下,热性可能比凉性起效更快(热性急)。明代著名医药学家李时珍在《本草纲目》中提出“辛热能散能温”的认识,高度概括了辛热中药挥发油透皮促渗和药效作用特点。为了验证温热药性的不同,将温性的生姜炮制成热性的干姜,结果发现,与生姜油相比,炮制后的干姜油倍半萜比例显著提升且对模型药物布洛芬的透皮促渗能力明显增强^[27]。

中药挥发油“辛热能散能温”不仅可发挥很好的透皮促渗作用,而且还能有效治疗寒证,如具有温经通络等功效。《素问·至真要大论》提出了“寒者热之,热者寒之”的治疗原则,也就是《神农本草经》所指出的“疗寒以热药,疗热以寒药”。考虑到中药外用以治疗寒证为多,以镇痛抗炎为主,如痛经、类风湿性关节炎等,因此在选择 PE 时要考虑采用温热药性中药挥发油。有报道指出,对于具有温热属性的透皮及促渗透中药,如丁香、花椒、吴茱萸、川芎、白芥子、姜黄等,主要用于治疗阴寒病症,如呕吐、腹泻、疼痛等^[75]。

3.3.2 强化作用于角质层促渗机制(倍半萜角质层贮库效应) 倍半萜可能是与热性中药挥发油透皮促渗作用最相关的化学成分^[71],与热性辛味中药挥发油所含的其他组分(单萜、芳香族等组分)相比,倍半萜脂溶性更强因而透皮促渗能力可能更强^[76]。但是,与其他组分相比,倍半萜被认为具有较强的细胞毒性^[77],因此倍半萜含量较高的热性辛味中药挥发油与温性辛味中药挥发油相比表现出较高的皮肤细胞毒性^[78],但是,二者的在体皮肤刺激性却未见显著差异^[79]。

研究表明其机制在于“倍半萜角质层贮库效应”:热性辛味中药挥发油经皮给药后,其他组分(以单萜或芳香族为主)快速透过皮肤,而所含大部分倍半萜(促渗能力强且细胞毒性高)能够驻留在角质层内形成贮库,一方面强化了对于角质层的作用打开皮肤屏障,另一方面减少与皮肤细胞的接触而降低皮肤刺激性,其原因之一是脂溶性更高的倍半萜与角质脂质的相互作用显著强于其他组分^[79]。其他组分快速透过与单萜组分 1,8-桉叶素^[28]、芳香族组分桂皮醛^[80]能够迅速透皮吸收相吻合。辛热中药挥发油经皮给药后其倍半萜在角质层的驻留能力与其降低皮肤屏障功能的能力显著相关,倍半萜成分在角质层驻留能力更强的高良姜油与干姜油

具有比其他热性中药挥发油更好的降低皮肤屏障功能的能力^[81]。

3.3.3 作用于 TRP 通道促渗机制——热性-促渗关联机制假说 近年来,基于温度敏感的 TRP 通道调节有望诠释中药四气药性的科学内涵^[82],从而为阐明四气药性尤其是热性与促渗的关联机制提供了新的视角。对于皮肤屏障而言,除了角质层屏障以外活性表皮层还存在紧密连接。活性表皮层的紧密连接主要来源于颗粒层,在这一层,紧密连接蛋白颗粒将 2 个临近的细胞连接起来,封闭细胞间的空隙从而形成了一种半透明屏障,对于皮肤水气的蒸发具有重要的调节作用^[83]。研究表明,激动或抑制 TRP 通道,即存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的非选择性阳离子通道,能够影响紧密连接的屏障功能^[84]。

2020 年,魏辅文院士团队研究发现热性中药挥发油共性倍半萜类成分 β -石竹烯和氧化石竹烯是冬季大熊猫滚马粪御寒的物质基础,其机制在于阻断皮肤的冷感觉 TRPM8 通道^[85]。本团队的研究进一步发现 β -石竹烯是性质优良的倍半萜类 PE,其促渗大分子荧光探针的能力显著优于常用的单萜 PE 1,8-桉叶素,并且在角质层内的分布也显著高于后者^[86]。因而提出假说:热性中药挥发油(含有单萜和倍半萜类成分)在促渗前期单萜类成分能够快速打开紧密连接屏障功能促渗,而在促渗后期倍半萜类成分可能通过阻断 TRPM8 从而增加紧密连接的屏障功能,阻止倍半萜类成分从角质层向真皮层的扩散,提升倍半萜驻留于皮肤主要屏障角质层强化倍半萜角质层贮库效应发挥“能散”的促渗作用,而阻断皮肤冷感通道 TRPM8 又能体现热性“能温”作用特点(图 2)。

除了 TRPM8 外,TRPV1、TRPV4 等钙离子通道也会影响紧密连接的屏障功能,如激活热感觉通道 TRPV4 能够增强紧密连接也可能促进倍半萜角质层贮库效应^[87]。因此基于 TRP 通道有望将“四气”药性与促渗效果直接关联,从而解释中药挥发油 PE 的药性规律和药辅合一机制。此外,研究还表明,穴位部位的 TRP 的表达量显著高于非穴位部位,从而也可能为挥发油成分穴位促渗效果增强提供科学依据^[88]。

3.4 透皮促渗规律与机制总结

辛味中药挥发油透皮促渗机制不仅包括化学作用(作用于角质层)还包括生物作用(作用于 TRP 通道),其作用机制远比化学 PE 复杂,应该借助于

药性理论加以诠释。辛味中药挥发油透皮促渗“热者易效”规律与机制总结见图 3。该规律能够为中药挥发油 PE 的选用提供基本遵循，为阐明外用途径下“辛热”药性科学内涵提供全新视角。此外，

通过评价倍半萜在角质层中的驻留效果，一方面能够预测辛热中药挥发油 PE 的作用效果^[81]，另一方面基于倍半萜角质层贮库效应也将有助于发现更多的新型天然倍半萜 PE，如 β -石竹烯。

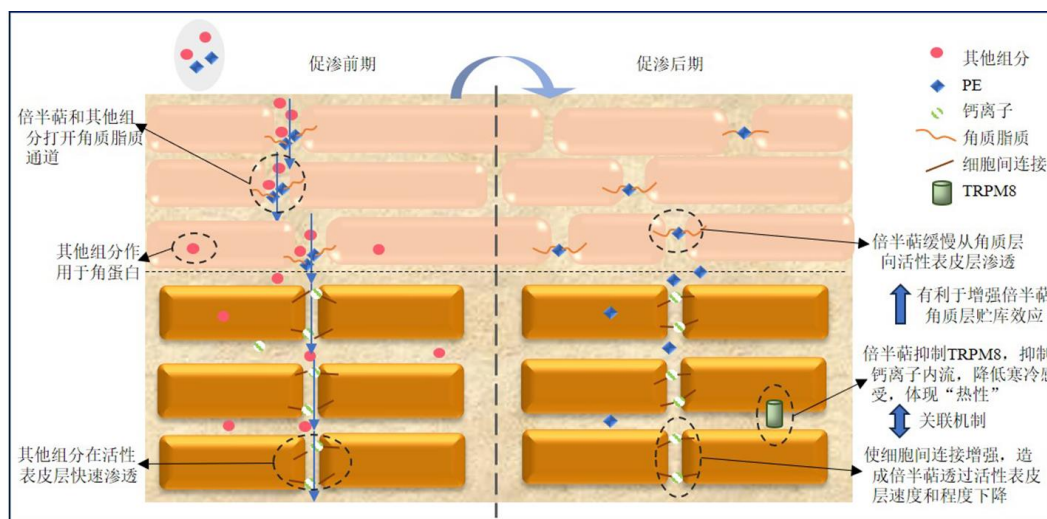


图 2 辛热中药挥发油倍半萜类成分作用于 TRPM8 后热性-促渗关联机制假说

Fig. 2 Hypothesis on mechanism of heat property-penetration enhancement association following sesquiterpenes of essential oils from TCM possessing both pungent and hot property acting on TRPM8 channel

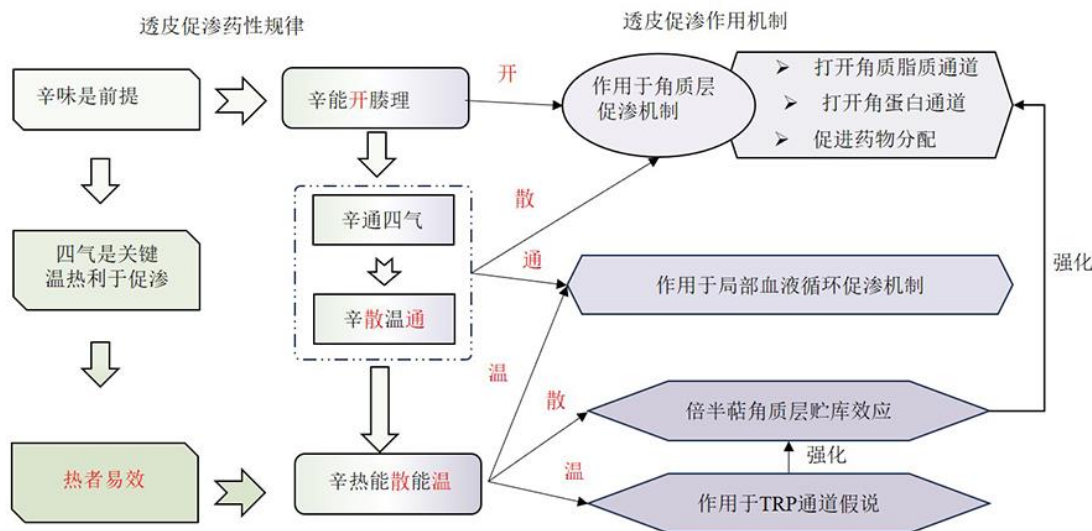


图 3 基于药性特征的中药挥发油透皮促渗“热者易效”规律与机制

Fig. 3 “Hot property enhancing efficacy” regularity and mechanism of TCM essential oil penetration enhancement effect based on drug property characteristics

4 展望

中药挥发油与化学 PE 的最大不同在于具有“药辅合一”特性，当前套用化学 PE 的研究模式必然会导致中药挥发油 PE 研究“重辅轻药”而失去了自身的特色与优势。因此，在开展基于药性特征的中药挥发油透皮促渗规律与机制研究的同时，更要基于药性特征深入阐明中药挥发油的疗效机制。为

此，笔者提出了“药辅兼济”研究模式：由促渗研究入手通过不同“四气”药性辛味中药挥发油的比较研究确定关键药性组分，通过阐明关键药性组分的递送过程确定其效应靶部位，通过病证结合模型评价效应并结合靶部位阐明其机制，最终通过药性理论指导下的上述研究进一步发展药性理论^[89]。该模式力求在“组分-递送-效应”外用中药药性表征思

路的基础上构建符合中药挥发油 PE 特点的研究模式,以充分发挥“药辅合一”这一蕴含着独特的哲学智慧和用药理念的中药制剂应用辅料特色。此外,未来的挥发油类成分透皮促渗研究还需要重点关注制剂适应性的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Raghav R S, Verma S, Monika. A comprehensive review on potential chemical and herbal permeation enhancers used in transdermal drug delivery systems [J]. *Recent Adv Drug Deliv Formul*, 2024, 18(1): 21-34.
- [2] Schafer N, Balwierz R, Biernat P, et al. Natural ingredients of transdermal drug delivery systems as permeation enhancers of active substances through the *Stratum corneum* [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(7): 3278-3297.
- [3] 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.
- [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] 何文静, 胡亚楠, 张燕玲, 等. 饮片药性与组分药性自相似性关系研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(13): 2375-2377.
- [6] 潘林靖, 宋飞, 梁丽萍, 等. 艾叶油对双氯芬酸钠经皮渗透动力学研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(1): 7-10.
- [7] 赵茜, 李伟泽, 程玉钊, 等. 几种挥发油对黄藤素透皮给药的促渗作用研究 [J]. *应用化工*, 2016, 45(1): 186-189.
- [8] 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渗作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(10): 2321-2324.
- [9] 蒋秋冬. 辛味中药挥发油透皮促渗药性规律的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [10] 王玲. 苦参止痒方经皮渗透特性及其制剂研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [11] 庞博, 王园. 苍术油作为微乳油相促进丹皮酚透皮吸收的实验研究 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2013, 30(2): 17-19.
- [12] 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.
- [13] 吴叶鸣. 中药挥发油透皮促渗布洛芬的作用及其制剂适应性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [14] 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.
- [15] 赵宁, 付丽娜, 李伟泽, 等. 当归油对白及多糖微凝胶贴片中 α -熊果苷体外透皮行为的影响 [J]. *化学与粘合*, 2022, 44 (2): 91-93.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 罗红梅, 马云淑, 黄金娥, 等. 丁香等 3 种挥发油对磷酸川芎嗪贴剂的促渗作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(13): 1032-1035.
- [19] 刘兴亮, 王博, 李玮, 等. 丁香挥发油对参黄散中有效成分的透皮促渗作用 [J]. *中成药*, 2022, 44(4): 1244-1247.
- [20] 陈晶晶, 夏静, 宋佳, 等. 丁香花蕾油作为微乳的油相促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3): 410-413.
- [21] 李婧瑜, 马云淑, 杨子贤, 等. 克班宁透皮贴剂的制备及其体外经皮渗透实验研究 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(21): 2584-2589.
- [22] 王秀敏, 封玲, 丁美红, 等. 参黄凝胶膏剂中丁香挥发油对大黄酸的经皮渗透作用 [J]. *中成药*, 2019, 41(2): 245-249.
- [23] 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.
- [24] 叶星辰, 陈燕忠, 王晖. 灰关联聚类法评价几种促透剂对延胡索乙素的促渗效果 [J]. *广东药学院学报*, 2015, 31 (3): 305-309.
- [25] Das S, Das S, Bahadur S, et al. Fabrication, evaluation, and enhanced penetration of vinyl and cellulose-engineered transdermal patch of nifedipine using essential oil as penetration enhancer [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2024, 35(9): 1400-1420.
- [26] 李明杰, 孙芮芮, 李慧峰, 等. 四逆软膏剂基质处方优化与体外渗透性研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(11): 43-49.
- [27] 苏曼, 陈军, 高洁, 等. 生姜炮制成干姜前后挥发油透皮吸收促进作用的比较研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(24): 5988-5994.
- [28] Dong J, Zhu X M, Wu F Y, et al. Development of galangal essential oil-based microemulsion gel for transdermal delivery of flurbiprofen: Simultaneous permeability evaluation of flurbiprofen and 1,8-cineole [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(1): 91-100.
- [29] 姚俊宏, 蒋秋冬, 陈军, 等. 21 种辛味中药挥发油透皮促渗效果的药性规律分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1): 1-7.

- [30] 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.
- [31] 梁丽萍. 中药桂枝及蔓荆子挥发油促透皮吸收的研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [32] 徐铃燕. 花椒油在微乳凝胶制剂中对不同油水分分配系数成分的促透作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [33] Lan Y, Wang J Y, He S W, *et al.* Transdermal permeation of *Zanthoxylum bungeanum* essential oil on TCM components with different lipophilicity [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2016, 3(3): 157-167.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 阮世发, 乡世健, 安佰超, 等. 白芥子挥发油促进冬病夏治方经皮渗透研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 155-162.
- [37] 杨丹, 曹凤光, 王艳宏. 白芥子与不同促渗剂对盐酸小檗碱体外经皮渗透的影响 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(6): 627-628.
- [38] Ruan S F, Wang Z X, Xiang S J, *et al.* Mechanisms of white mustard seed (*Sinapis alba* L.) volatile oils as transdermal penetration enhancers [J]. *Fitoterapia*, 2019, 138: 104195.
- [39] 吕智, 崔琳琳, 武宴屹, 等. 不同中药精油的促透作用对比研究 [J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1753-1756.
- [40] 赵雪琪, 齐笑, 管庆霞, 等. 肉桂油对马钱子总碱中马钱子碱和土的宁透皮吸收的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(4): 78-84.
- [41] 管咏梅, 陶玲, 朱小芳, 等. 乳香没药挥发油对川芎中阿魏酸促透机制的研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3350-3355.
- [42] 鲁杰, 谢丹, 范东生, 等. 苗药铁筷子微乳在不同透皮吸收促进剂下的透皮给药作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2121-2124.
- [43] 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.
- [44] 阮文懿, 覃梦瑶, 万涛, 等. 细辛挥发油促进芥子碱经皮渗透及其促透机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(11): 2197-2201.
- [45] 李秋娟, 梁亚芳, 舒娟, 等. 香薷挥发油对吴茱萸有效成分透皮吸收的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(1): 26-36.
- [46] 张彦, 郭增军, 张新新, 等. 密花香薷挥发油促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 222-224.
- [47] 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.
- [48] 胡远康, 钟雨虹, 刘志东, 等. 不同促渗剂对芍药苷凝胶体外透皮吸收的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(5): 630-635.
- [49] 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.
- [50] 邓榕榕, 杜冠峰, 许丹华, 等. 3 种促透剂对氨基葡萄糖体外透皮吸收的影响 [J]. 广东化工, 2016, 43(19): 4-5.
- [51] 兰颐. 挥发油对中药成分经皮促透规律及其作用机制的初步研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [52] 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.
- [53] 罗黎霞, 牛壮, 符艳, 等. 不同保湿剂和促透剂对三黄肿痛湿敷贴局部透皮吸收的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 379-384.
- [54] 南龙一. 杜香挥发油成分经皮促透作用机制探讨 [D]. 延吉: 延边大学, 2018.
- [55] Nowak A, Duchnik W, Makuch E, *et al.* *Epilobium angustifolium* L. essential oil-biological activity and enhancement of the skin penetration of drugs-*In vitro* study [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7188.
- [56] 朱聪聪, 喻琴, 潘会君, 等. 青蒿精油作为纳米乳油相促进雷公藤红素透皮吸收的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39 (8): 1054-1058.
- [57] 刘楠楠, 郭淑云, 王庆伟, 等. 香附挥发油透皮特性及对对乙酰氨基酚的促透皮作用 [J]. 医药导报, 2013, 32(9): 1127-1130.
- [58] 初天哲, 徐虹, 闫洪玲, 等. 7 种常见理气药挥发油对川芎嗪的促透作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2878-2882.
- [59] Nan L Y, Liu C, Li Q Y, *et al.* Investigation of the enhancement effect of the natural transdermal permeation enhancers from *Ledum palustre* L. var. *angustum* N. Busch: Mechanistic insight based on interaction among drug, enhancers and skin [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 124: 105-113.
- [60] 代俊萍, 蒲雪. 中药挥发油透皮促透效果与药性相关性研究 [J]. 中医学报, 2019, 34(1): 103-106.
- [61] 高晓山主编. 中药药性论 [M]. 苏式兵等编写. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 340.
- [62] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [63] 匡海学, 王艳宏, 王秋红, 等. 基于中药性味可拆分性和可组合性的中药性味理论研究新模式 [J]. 世界科学

- 技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 25-29.
- [64] 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.
- [65] Jiang Q D, Wu Y M, Zhang H, *et al.* Development of essential oils as skin permeation enhancers: Penetration enhancement effect and mechanism of action [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1592-1600.
- [66] 管咏梅, 陶玲, 朱小芳, 等. 乳香没药挥发油对川芎体外透皮吸收的影响及其皮肤血流促透机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3350-3355.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 姚俊宏, 任略, 董洁, 等. 香附四物汤全方与组方药材挥发油经皮外用“药辅合一”作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(1): 25-31.
- [71] 杨文国, 朱学敏, 吴凤烨, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4219-4224.
- [72] 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.
- [73] 朱小芳, 罗晶, 管咏梅, 等. 乳香没药挥发油对川芎体外透皮吸收的影响及其皮肤血流促透机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(4): 680-685.
- [74] Yang C, Peng X H, Shi Y S, *et al.* Umbilical therapy for promoting transdermal delivery of topical formulations: Enhanced effect and underlying mechanism [J]. *Int J Pharm*, 2024, 652: 123834.
- [75] 邓博, 贾立群, 邓超. 不同寒热属性中药透皮及促透作用的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 16-19.
- [76] Chen J, Jiang Q D, Chai Y P, *et al.* Natural terpenes as penetration enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1709.
- [77] Mendanha S A, Moura S S, Anjos J L, *et al.* Toxicity of terpenes on fibroblast cells compared to their hemolytic potential and increase in erythrocyte membrane fluidity [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(1): 323-329.
- [78] Yao J H, Jiang Q D, Zhu X M, *et al.* Cytotoxicity and penetration enhancement activity of essential oils from warming the interior medicinals with hot or warm property in terms of traditional Chinese medicine [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(2): 257-265.
- [79] 顾琦, 朱学敏, 魏旭超, 等. 温热药性对中药挥发油透皮促渗剂皮肤毒性的影响及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 359-365.
- [80] 李钰, 姚俊宏, 扈叶婷, 等. 肉桂油与桂皮醛体外透皮吸收促进作用比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3493-3497.
- [81] 祝茜茜, 黄森兰, 宋芝超, 等. 热性中药挥发油透皮促渗能力与倍半萜角质层贮库效应的相关性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7742-7750.
- [82] 李睿萍, 孙万森, 铁晓玲, 等. 探讨中药药性与温度相关性瞬时受体电位的潜在联系 [J]. 世界中医药现代化, 2020, 22(8): 2992-2997.
- [83] 杨一幸, 黑田升平, 仓泽真澄, 等. 表皮紧密连接: 皮肤屏障的主要控制因子 [A] // 第八届化妆品学术研讨会论文集 [C]. 广州: 中国香料香精化妆品工业协会, 2010: 6.
- [84] Joshi A, Joshi A, Patel H, *et al.* Cutaneous penetration-enhancing effect of menthol: Calcium involvement [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(7): 1923-1932.
- [85] Zhou W L, Yang S L, Li B W, *et al.* Why wild giant pandas frequently roll in horse manure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(51): 32493-32498.
- [86] Tang Q H, Xu F, Wei X C, *et al.* Investigation of β -caryophyllene as terpene penetration enhancer: Role of stratum corneum retention [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 183: 106401.
- [87] Akazawa Y, Yuki T, Yoshida H, *et al.* Activation of TRPV4 strengthens the tight-junction barrier in human epidermal keratinocytes [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2013, 26(1): 15-21.
- [88] 赖蓉蓉, 翟苑好, 林媛媛, 等. 基于皮肤 TRP 通道探讨三伏贴穴位经皮给药渗透机制的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 1035-1042.
- [89] 陈军, 姚俊宏, 王裔惟, 等. 基于药性表征思路的中药挥发油经皮外用“药辅兼济”研究模式 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2015-2020.

[责任编辑 赵慧亮]