

· 药剂与炮制 ·

不同配伍组方对麻黄细辛附子汤体外经皮渗透行为的影响

王艳宏, 赵雪, 刘书博, 关枫, 李伟男, 李永吉, 陈大忠*

(黑龙江中医药大学药学院, 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:探讨不同配伍组方对麻黄细辛附子汤(MXF)体外经皮吸收的影响,以阐明MXF外用的配伍机制,为其经皮给药提供科学依据,也为中药复方外用配伍机制研究积累数据。**方法:**采用Franz体外扩散池法,以含1%聚山梨酯-80的生理盐水溶液为接受液,采用麻黄生物碱类成分(盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱),附子生物碱类成分(苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱)和细辛挥发油类成分(细辛脂素和甲基丁香酚)的12 h累积渗透量(Q_{12h})和稳态渗透速率(J_{ss})为指标,考察麻黄组、附子组、细辛组、麻黄-附子组、麻黄-细辛组、附子-细辛组、麻黄-附子-细辛组(全方组)对大鼠背部的透皮吸收情况。**结果:**各成分的 Q_{12h} 和 J_{ss} 比较,盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱排序均为全方组>麻黄-细辛组>麻黄组>麻黄-附子组,且盐酸麻黄碱>盐酸伪麻黄碱;苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱排序均为附子-细辛组>附子组>麻黄-附子组>全方组,且苯甲酰新乌头原碱>苯甲酰乌头原碱>苯甲酰次乌头原碱;甲基丁香酚排序为细辛组>麻黄-细辛组>附子-细辛组>全方组。各组中细辛脂素的 Q_{12h} 和 J_{ss} 差异不大。**结论:**不同配伍组方对MXF中各指标成分的经皮吸收有影响,且对不同成分的影响程度不同;成分不同,经皮吸收效果也不同。细辛对盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱的经皮吸收具有一定的促进作用,附子对盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的经皮吸收均有一定抑制作用,麻黄和附子均会对甲基丁香酚的经皮吸收起到显著抑制作用。

[关键词] 麻黄细辛附子汤; 温经散寒; 配伍; 经皮渗透特性; 拆方; 生物碱; 挥发油

[中图分类号] R22;R24;R289;R283.6;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0001-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181001

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180307.1033.001.html>

[网络出版时间] 2018-3-7 11:07

Influence of Different Compatibility Prescriptions on *in Vitro* Percutaneous Penetration of Mahuang Xixin Fuzitang

WANG Yan-hong, ZHAO Xue, LIU Shu-bo, GUAN Feng, LI Wei-nan, LI Yong-ji, CHEN Da-zhong*

(Research Institute of Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To elucidate the compatibility mechanism of Mahuang Xixin Fuzitang (MXF) for external use and accumulate data for the study of compatibility mechanism of Chinese herbal prescription for external use, the influence on *in vitro* skin permeation profiles of MXF composed by different prescription was investigated in this paper. **Method:** The rat back percutaneous permeation studies of Mahuang group, Fuzi group, Xixin group, Mahuang Fuzi group, Mahuang Xixin group, Fuzi Xixin group, Mahuang Fuzi Xixin group (the whole prescription group) were carried out to compare the permeation effect of different prescriptions by *in vitro* Franz diffusion cell method, taking normal saline solution containing 1% polysorbate-80 (tween-80) as the receiving solution, cumulative permeation quantity in 12 h (Q_{12h}) and steady penetration rate (J_{ss}) of ephedrine

[收稿日期] 20171009(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473359);黑龙江省科技厅青年基金项目(QC07C107);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11531357)

[第一作者] 王艳宏,教授,博士,从事中药经皮给药研究、中药药性理论研究,Tel:0451-87266893,E-mail:wang.yanhong@163.com

[通信作者] *陈大忠,研究员,硕士,从事中药现代给药系统研究,Tel:0451-87266836,E-mail:347471593@qq.com

hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, benzoylmesaconine, benzoylhypaconine, benzoylaconine, methyleugenol and asarinin as indexes. **Result:** Comparison of Q_{12h} and J_{ss} of various components, the rank order of ephedrine hydrochloride or pseudoephedrine hydrochloride was whole prescription group > Mahuang Xixin group > Mahuang group > Mahuang Fuzi group, and ephedrine hydrochloride > pseudoephedrine hydrochloride; benzoylmesaconine, benzoylhypaconine and benzoylaconine were in the order of Fuzi Xixin group > Fuzi group > Mahuang Fuzi group > whole prescription group, and benzoylmesaconine > benzoylaconine > benzoylhypaconine; methyleugenol was ranked as Xixin group > Mahuang Xixin group > Fuzi Xixin group > whole prescription group; the difference of Q_{12h} and J_{ss} of asarinin among groups was small. **Conclusion:** The percutaneous permeation of all kinds of components in MXF can be influenced by different compatibility, the impact was different according to different component. Asari Radix et Rhizoma can promote the percutaneous permeation of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, benzoylmesaconine, benzoylhypaconine and benzoylaconine; Aconiti Lateralis Radix Praeparata can inhibit the percutaneous permeation of ephedrine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride; both of Ephedrae Herba and Aconiti Lateralis Radix Praeparata can significantly inhibit the percutaneous permeation of methyleugenol.

[**Key words**] Mahuang Xixin Fuzitang; warm channel and expelling cold; compatibility; percutaneous permeability characteristics; decomposed recipes; alkaloids; volatile oil

麻黄细辛附子汤(MXF)为《伤寒论》记载的经典方剂,具有温经散寒、助阳解表的功效,主要用于治疗少阴阳虚兼太阳表寒证。近年来,该复方的应用范围不断扩大,对于过敏性鼻炎、哮喘、缓慢型心律失常等疾病的治疗均取得了较好的疗效^[1-4]。但是由于方中主要成分麻黄碱、乌头碱等既是其有效成分,也是毒性成分,口服给药安全隐患较大,而经皮给药是解决此难题的有效方法之一。此外,周慧芳等^[5]研究发现 MXF 中细辛的加入对于生物碱的溶出有一定的促进作用,而配伍对于附子中有效成分的溶出同样具有一定的影响。

拆方可以帮助找出发挥疗效的最佳配伍及比例,是中药组方理论研究中常用的方法。本课题组前期对 MXF 经皮给药渗透特性及用药的有效性和安全性进行了研究^[6-12]。为 MXF 的经皮给药研究提供科学依据,本实验采用拆方法探讨 MXF 不同配伍组方对麻黄类生物碱、附子类单酯型生物碱、细辛中甲基丁香酚及细辛脂素经皮渗透性能的影响,以期阐明 MXF 外用的配伍机制,为其他中药复方外用的配伍机制研究提供参考。

1 材料

2695 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,含 2996 型紫外检测器),FA2004 型电子分析天平(上海一恒科技有限公司),HC-188 型透皮吸收实验仪(天津市正通科技有限公司)。

麻黄、附子、细辛药材均由黑龙江中医药大学附属第一医院提供,经黑龙江中医药大学孙慧峰教授

鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》(一部)相关项下规定;聚山梨酯-80(tween-80,天津富宇精细化工有限公司),盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、细辛脂素及甲基丁香酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 171241-201508,171237-201208,150204,150213,150209,160510,111642-200301,纯度均 $\geq 98\%$),水为娃哈哈纯净水,乙腈、磷酸、四氢呋喃均为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级雄性 Wistar 大鼠,体质量约 200 g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(黑)2013-0004。在本实验室常规饲养,大鼠饮水用自来水,饲以标准大鼠饲料。经黑龙江中医药大学实验动物管理和使用委员会审核,符合科技部《关于善待实验动物的指导性意见》的相关规定,实验动物伦理审查批准编号 DWLL20151108001。

2 方法与结果

2.1 MXF 不同配伍组方的制备

2.1.1 麻黄组 取麻黄药材 60 g,适当碎断,加 pH 2 的 70% 乙醇加热回流提取 2 次,提取时间分别为 2,1.5 h,合并提取液,减压浓缩至无醇味,加水配成 $0.4 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 上样液,通过 D101 型大孔树脂,水洗除杂质后收集 70% 乙醇洗脱液,水浴挥干乙醇,冷冻干燥,即得^[13]。

2.1.2 附子组 取附子药材 90 g,同 2.1.1 项下方法制备,即得^[13]。

2.1.3 细辛组 取细辛药材 60 g,按 2015 年版《中

国药典》(四部)2204 挥发油测定法甲法提取。

2.1.4 麻黄-附子组 取麻黄药材 60 g,同 2.1.1 项下方法制备;取附子药材 90 g,同 2.1.2 项下方法制备;将二者提取物混匀,即得^[13]。

2.1.5 麻黄-细辛组 取麻黄药材 60 g,同 2.1.1 项下方法制备;取细辛药材 60 g,同 2.1.3 项下方法制备;将二者提取物混匀,即得^[13]。

2.1.6 附子-细辛组 取附子药材 90 g,同 2.1.2 项下方法;取细辛药材 60 g,同 2.1.3 项下方法;将二者提取物混匀,即得^[13]。

2.1.7 麻黄-附子-细辛组(全方组) 取麻黄药材 60 g,同 2.1.1 项下方法制备;取附子药材 90 g,同 2.1.2 项下方法制备;取细辛药材 60 g,同 2.1.3 项下方法制备;将三者提取物混匀,即得^[13]。

2.2 体外透皮试验 Wistar 大鼠处死后剪毛,剥离背部皮肤并除去皮下脂肪后,置于生理盐水中 4 ℃ 冷藏保存,3 d 内用完。采用改良 Franz 扩散池,在扩散池的供给池和接受池(体积 5 mL)之间将制好的鼠皮固定(鼠皮的角质层朝向供应室),向供给池和接受池中分别加入供给液及接受液。分别取 2.1 项下制备的麻黄组、附子组、细辛组、麻黄-附子组、麻黄-细辛组、附子-细辛组和全方组提取物,用丙二醇-水(20:80)混合液溶解并定容于 10 mL 量瓶中,作为供给液。以含 1% tween-80 的生理盐水作为接受液。水浴温度(32 ± 0.5) ℃,搅拌子的转速 300 r·min⁻¹,分别于 2,4,6,8,10,12 h 从接受池吸取全部样品液,并补充等体积等温度的新鲜接受液。测定透皮接收液中各类成分的含量,计算累积渗透量(Q)。

$$Q = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_0) / A$$

式中 C_i 为第 i 个取样点测得的药物质量浓度($i=1,2,3,4,5,6$), V_0 为取样液的体积(5 mL), V 为接受液的体积, C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度, A 为扩散池的扩散面积(0.785 cm²)。以 Q 对时间 t 作曲线,并对曲线中的直线部分进行回归,求出直线斜率,即为药物的稳态渗透速率(J_{ss})。

2.3 透皮接受液中各类成分的 HPLC 分析^[14-15] 分别配制盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的混合对照品溶液,苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱的混合对照品溶液,甲基丁香酚和细辛脂素的混合对照品溶液,体外透皮空白接受液及体外透皮试验的接受液。考察各方法的专属性、线性关系、精密度、稳定性、重复性及相对回收率。

MXF 中麻黄类成分 HPLC 分析的色谱条件为 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm),流动相乙腈-0.1% 磷酸水溶液(2:98,每 100 mL 中加入三乙胺 0.04 mL),检测波长设定 190 nm,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 30 ℃,进样量 10 μL。以质量浓度为横坐标,峰面积积分为纵坐标,进行回归方程处理,方法学考察见表 1,专属性试验 HPLC 见图 1。结果表明该分析方法的专属性、精密度、稳定性、重复性、准确性均良好,盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的线性范围分别为 2.01 ~ 1 005.6,1.00 ~ 500.8 mg·L⁻¹。盐酸麻黄碱在麻黄组,麻黄-附子组,麻黄-细辛组和全方组提取物中的质量浓度分别为 58.4,56.3,60.8,62.1 mg·L⁻¹;盐酸伪麻黄碱在上述各组提取物中的质量浓度分别为 25.0,24.4,24.8,25.6 mg·L⁻¹。

表 1 麻黄细辛附子汤(MXF)不同配伍组方中各成分的方法学考察($n=6$)

Table 1 Methodological study on components in Mahuang Xixin Fuzitang (MXF) with different compatibility($n=6$)

成分	回归方程	r	精密度 RSD/%		24 h 稳定性 RSD/%	重复性 RSD/%	平均加样回收率(RSD)/%
			日内	日间			
盐酸麻黄碱	$Y = 76\ 152X + 1\ 000\ 000$	0.999 4	0.9	1.9	1.6	0.8	99.91(0.9)
盐酸伪麻黄碱	$Y = 87\ 629X + 129\ 116$	0.999 6	1.3	1.7	2.0	0.9	99.36(1.1)
苯甲酰新乌头原碱	$Y = 22\ 608X + 12\ 606$	0.999 3	1.1	2.4	1.7	0.7	99.95(0.7)
苯甲酰次乌头原碱	$Y = 25\ 792X - 2\ 196.2$	0.999 5	0.8	1.5	1.2	1.0	98.86(1.0)
苯甲酰乌头原碱	$Y = 16\ 762X + 3\ 092.1$	0.999 1	0.9	1.7	1.1	1.1	99.85(1.5)
甲基丁香酚	$Y = 1\ 552.2X - 3\ 300.2$	0.999 4	0.8	1.2	1.0	1.6	99.78(2.3)
细辛脂素	$Y = 11\ 947X - 47\ 894$	0.999 3	0.4	0.8	1.4	1.8	99.11(2.3)

MXF 中附子类成分 HPLC 分析的色谱条件为 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm),流动

相乙腈-四氢呋喃(25:15)混合液(B)-0.1 mol·L⁻¹ 乙酸铵溶液(A,每 1 L 中加入冰乙酸 0.5 mL)梯度洗

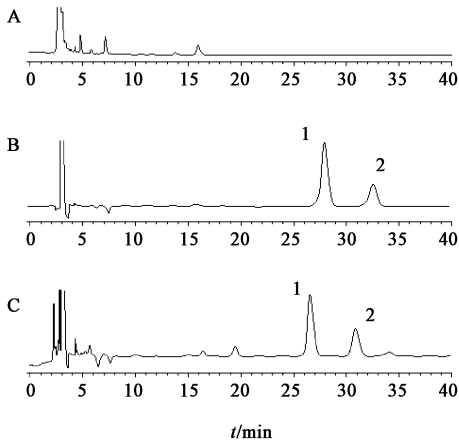


图 1 MXF 透皮接受液中麻黄生物碱类成分的 HPLC
A. 空白接受液; B. 对照品; C. 供试品; 1. 盐酸麻黄碱; 2. 盐酸伪麻黄碱

图 1 HPLC chromatograms of ephedra alkaloids in transdermal receiving solution of MXF

脱(0 ~ 48 min, 15% ~ 24% B), 检测波长 245 nm, 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$, 进样量 $10 \text{ } \mu\text{L}$ 。以质量浓度为横坐标, 峰面积积分为纵坐标, 进行回归处理, 方法学考察见表 1, 专属性 HPLC 见图 2。结果表明该分析方法的专属性、精密度、稳定性、重复性、准确性均良好, 苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱的线性范围分别为 $14.7 \sim 784$, $4.56 \sim 243.2$, $8.88 \sim 236.8 \text{ ng}$ 。计算苯甲酰新乌头原碱在附子组, 麻黄-附子组, 附子-细辛组和全方组提取物中的质量浓度分别为 $69.3, 65.6, 68.8, 68.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 苯甲酰次乌头原碱在各组提取物中的质量浓度分别为 $16.0, 14.5, 15.4, 15.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。苯甲酰乌头原碱在上述各组提取物中的质量浓度分别为 $22.3, 20.4, 21.8, 22.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

MXF 中细辛类成分 HPLC 分析的色谱条件为 Diamonsil C_{18} 色谱柱 ($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \text{ } \mu\text{m}$), 流动相乙腈-水 ($60:40$), 柱温设定 $40 \text{ }^\circ\text{C}$, 检测波长 287 nm , 进样量 $10 \text{ } \mu\text{L}$ 。以质量浓度为横坐标, 峰面积积分为纵坐标, 得甲基丁香酚和细辛脂素的回归方程, 方法学考察见表 1, 专属性试验 HPLC 见图 3。结果表明该分析方法的专属性、精密度、稳定性、重复性、准确性均良好, 甲基丁香酚和细辛脂素的线性范围分别为 $26.7 \sim 89.28$, $25.7 \sim 257.0 \text{ ng}$ 。甲基丁香酚在细辛组, 麻黄-细辛组, 附子-细辛组和全方组提取物中的质量浓度分别为 $81.7, 77.1, 76.4, 78.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; 细辛脂素在上述各组提取物中的质量浓度分别为 $19.7, 15.5, 15.8, 17.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

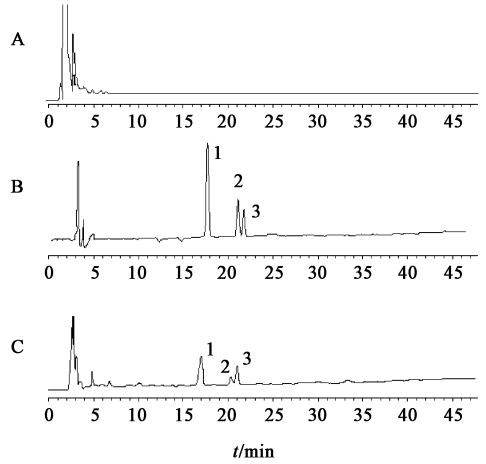


图 2 HPLC chromatograms of aconite alkaloids of transdermal receiving solution of MXF
A. 空白接受液; B. 对照品; C. 供试品; 1. 苯甲酰新乌头原碱; 2. 苯甲酰次乌头原碱; 3. 苯甲酰乌头原碱

图 2 HPLC chromatograms of aconite alkaloids of transdermal receiving solution of MXF

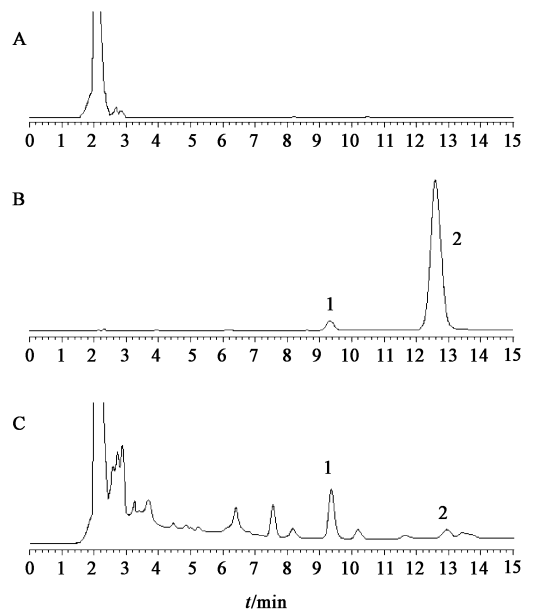


图 3 HPLC chromatograms of methyleugenol and asarinin in transdermal receiving solution of MXF
A. 空白接受液; B. 对照品; C. 供试品; 1. 甲基丁香酚; 2. 细辛脂素

图 3 HPLC chromatograms of methyleugenol and asarinin in transdermal receiving solution of MXF

2.4 MXF 不同配伍组方的体外透皮行为比较

2.4.1 麻黄生物碱类成分

见表 2 和图 4。结果发现不同配伍组方对 MXF 中麻黄生物碱类成分的体外透皮影响各异。以盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱为指标成分, 各组的 $Q_{12 \text{ h}}$ 和 J_{ss} 排序均为全方组 > 麻黄-细辛组 > 麻黄组 > 麻黄-附子组。麻黄-细辛组的 $Q_{12 \text{ h}}$ 和 J_{ss} 均大于麻黄组, 说明 MXF 中细辛对麻黄生物碱类成分的经皮吸收均有显著的促进作用; 而麻

黄-附子组的 Q_{12h} 和 J_{ss} 均低于麻黄组,说明附子的加入可能对麻黄生物碱类成分的经皮吸收可能有一

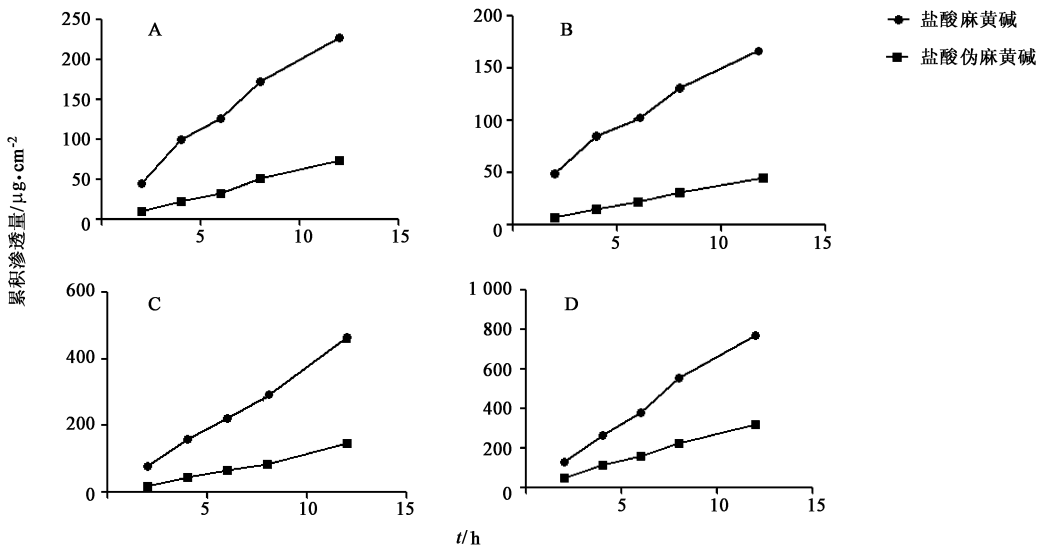
定抑制作用;两者合用则改善了该方的透皮吸收,从而起到了减毒增效的作用。

表 2 MXF 不同配伍组方对麻黄生物碱类成分体外经皮吸收的影响

Table 2 Influence on *in vitro* permeation profiles of ephedra alkaloids in MXF composed by different compatibility

组别	成分	回归方程	R^2	$J_{ss}(\bar{x} \pm s, n=3) / \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
麻黄	盐酸麻黄碱	$Q = 24.325t - 7.898$	0.982 3	24.325 ± 0.04
	盐酸伪麻黄碱	$Q = 6.510t - 3.548$	0.994 8	6.510 ± 0.29
麻黄-附子	盐酸麻黄碱	$Q = 19.392t - 0.453$	0.966 7	$19.292 \pm 0.22^{1)}$
	盐酸伪麻黄碱	$Q = 3.795t - 0.173$	0.998 9	$3.795 \pm 0.17^{1)}$
麻黄-细辛	盐酸麻黄碱	$Q = 41.449t - 0.349$	0.992 8	$41.449 \pm 0.80^{1)}$
	盐酸伪麻黄碱	$Q = 12.549t - 8.454$	0.989 0	$12.549 \pm 0.66^{1)}$
全方	盐酸麻黄碱	$Q = 68.846t - 0.021$	0.995 7	$68.846 \pm 1.51^{2)}$
	盐酸伪麻黄碱	$Q = 28.088t - 1.202$	0.998 7	$28.088 \pm 2.57^{2)}$

注:与麻黄组相应成分比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。



A. 麻黄组; B. 麻黄-附子组; C. 麻黄-细辛组; D. 全方组

图 4 MXF 不同配伍组中麻黄生物碱类成分的累积渗透曲线 ($n=3$)

Fig. 4 *In vitro* cumulative penetration curves of ephedra alkaloids in MXF composed by different compatibility ($n=3$)

2.4.2 附子生物碱类成分 见表 3 和图 5。结果发现以苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱为指标时,各组的 Q_{12h} 和 J_{ss} 的排序均为附子-细辛组 > 附子组 > 麻黄-附子组 > 全方组; 附子-细辛组的 Q_{12h} 和 J_{ss} 与附子组相比具有显著性差异 ($P < 0.05$),说明细辛对附子生物碱类成分的经皮吸收可能有一定的促进作用。

2.4.3 细辛挥发油类成分的体外透皮行为 见表 4 和图 6。结果发现以甲基丁香酚为指标时, Q_{12h} 和 J_{ss} 的排序为细辛组 > 麻黄-细辛组 > 附子-细辛组 > 全方组; 以细辛脂素为指标时,各组的 Q_{12h} 和 J_{ss} 差异不大; 细辛组、麻黄-细辛组、附子-细辛组中甲基

丁香酚的 Q_{12h} 和 J_{ss} 均大于细辛脂素的,但全方组中则正好相反。表明不同配伍组方对 MXF 中甲基丁香酚的经皮吸收影响较大,对细辛脂素的影响较小, MXF 中其他成分对甲基丁香酚的经皮吸收起到了显著的抑制作用。

3 讨论

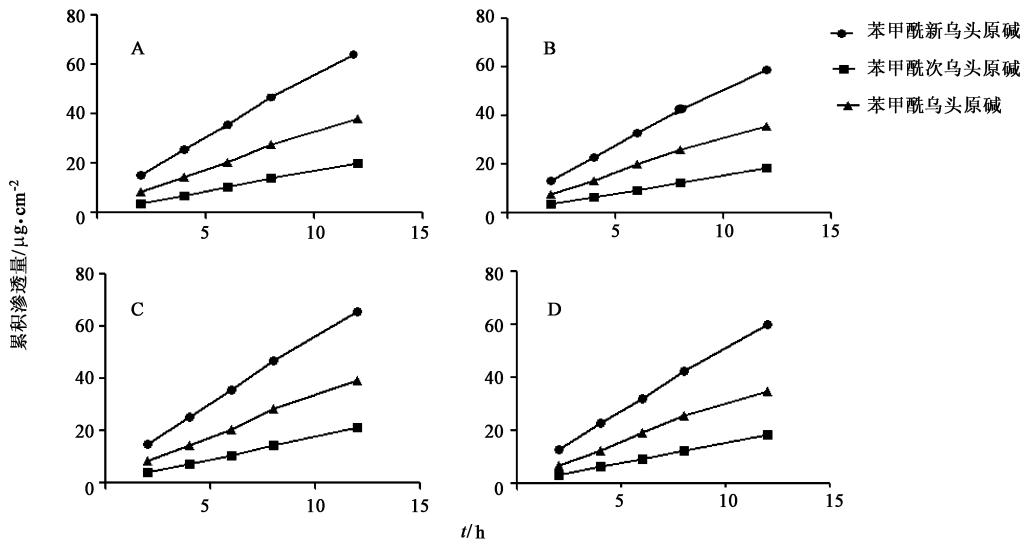
中药复方疗效的发挥多为多成分、多途径、多靶点的综合作用。MXF 由麻黄、附子、细辛组成。2015 年版《中国药典》(一部)麻黄、附子、细辛项下分别以盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱,细辛脂素为含量测定指标^[16]。甲基丁香酚有明显镇痛抗炎作用,也是细辛的主要成分之一^[17-18]。故本研究分别采用

表 3 MXF 不同配伍组方对附子生物碱类成分体外经皮吸收的影响

Table 3 Influence on *in vitro* permeation profiles of aconite alkaloids in MXF composed by different compatibility

组别	成分	回归方程	R^2	$J_{ss}(\bar{x} \pm s, n=3) / \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
附子	苯甲酰新乌头原碱	$Q = 6.570t - 0.364$	0.986 0	6.570 ± 0.13
	苯甲酰次乌头原碱	$Q = 1.945t - 0.708$	0.993 0	1.945 ± 0.06
	苯甲酰乌头原碱	$Q = 3.860t - 1.143$	0.985 3	3.860 ± 0.01
附子-细辛	苯甲酰新乌头原碱	$Q = 7.122t - 0.176$	0.984 8	$7.122 \pm 0.09^{1)}$
	苯甲酰次乌头原碱	$Q = 2.557t - 0.231$	0.989 0	$2.557 \pm 0.08^{1)}$
	苯甲酰乌头原碱	$Q = 3.988t - 0.112$	0.987 1	3.988 ± 0.01
麻黄-附子	苯甲酰新乌头原碱	$Q = 6.096t - 0.192$	0.988 9	6.096 ± 0.16
	苯甲酰次乌头原碱	$Q = 1.832t - 0.635$	0.977 2	1.832 ± 0.01
	苯甲酰乌头原碱	$Q = 3.687t - 0.194$	0.991 8	3.687 ± 0.10
全方	苯甲酰新乌头原碱	$Q = 5.829t - 0.856$	0.986 6	5.829 ± 0.14
	苯甲酰次乌头原碱	$Q = 1.628t - 0.112$	0.997 4	1.628 ± 0.06
	苯甲酰乌头原碱	$Q = 3.627t - 1.358$	0.996 2	3.627 ± 0.12

注:与附子组相应成分比较¹⁾ $P < 0.05$ 。



A. 附子组; B. 麻黄-附子组; C. 附子-细辛组; D. 全方组

图 5 MXF 不同配伍组中附子生物碱类成分的累积渗透曲线 ($n=3$)

Fig. 5 *In vitro* cumulative penetration curves of aconite alkaloids in MXF composed by different compatibility ($n=3$)

盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱, 苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱和苯甲酰次乌头原碱, 细辛脂素和甲基丁香酚作为指标, 考察不同配伍组方对 MXF 经皮吸收的影响。

在体外透皮试验中, 为确保对盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、细辛脂素和甲基丁香酚均具有较好溶解性, 本研究采用丙二醇-水 (80:20) 作为供给液的溶剂。有研究表明该混合溶剂可有效溶解不同极性有效成分 (包括强亲脂性和强亲水性成分), 且对皮肤结构影响较小^[19-20]。由于理想的接受液需

符合漏槽条件, 故对不同体积分数的乙醇生理盐水, 5% 泊洛沙姆的生理盐水溶液, 1% tween-80 的生理盐水溶液进行了考察, 结果发现 1% tween-80 的生理盐水溶液作为接受液效果最好。

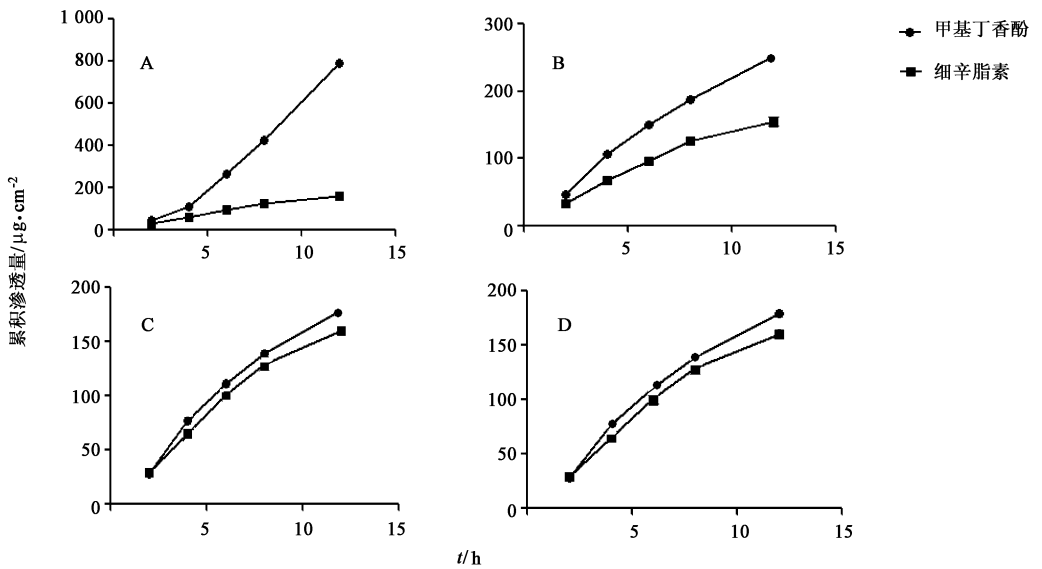
本研究结果表明除了不同配伍组方及药物浓度对 MXF 中各类成分的经皮吸收有影响外, 药物因素 (表观油水分配系数与溶解度、分子大小与形状、熔点和分子结构), 制剂因素 (剂型、基质、药物浓度和给药面积、透皮吸收促进剂) 和生理因素 (种属、性别、部位、皮肤状态、皮肤温度和代谢作用)^[21] 对经皮吸收也有一定的影响。一般来说, 大部分药物的

表 4 MXF 不同配伍组方对细辛挥发类成分体外经皮吸收的影响

Table 4 Influence on *in vitro* permeation profiles of methyleugenol and asarinin in MXF composed by different compatibility

组别	成分	回归方程	R^2	$J_{ss}(\bar{x} \pm s, n = 3) / \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$
细辛	甲基丁香酚	$Q = 76.391t - 161.83$	0.980 7	76.391 ± 1.69
	细辛脂素	$Q = 17.227t - 7.175$	0.996 6	17.227 ± 0.51
麻黄-细辛	甲基丁香酚	$Q = 25.136t - 1.069$	0.994 0	$25.136 \pm 0.64^{1)}$
	细辛脂素	$Q = 16.386t - 0.547$	0.997 8	16.384 ± 0.67
附子-细辛	甲基丁香酚	$Q = 17.827t - 0.268$	0.993 4	$17.827 \pm 0.77^{1)}$
	细辛脂素	$Q = 16.207t - 0.451$	0.998 1	16.207 ± 0.91
全方	甲基丁香酚	$Q = 15.338t - 1.557$	0.996 4	$15.338 \pm 0.35^{1)}$
	细辛脂素	$Q = 16.764t - 0.401$	0.999 9	16.764 ± 0.47

注:与细辛组相应成分比较¹⁾ $P < 0.01$ 。



A. 细辛组; B. 麻黄-细辛组; C. 附子-细辛组; D. 全方组

图 6 MXF 不同配伍组中细辛挥发油类成分的累积渗透曲线 ($n = 3$)

Fig. 6 *In vitro* cumulative penetration curves of methyleugenol and asarinin in MXF composed by different compatibility ($n = 3$)

透皮吸收量与浓度梯度成正比(此时不考虑药物因素的影响),由于供给液中,浓度大小依次为盐酸麻黄碱 > 盐酸伪麻黄碱(二者浓度比 2.38:1),苯甲酰新乌头原碱 > 苯甲酰乌头原碱 > 苯甲酰次乌头原碱(三者浓度比 4.45:1:1.42),甲基丁香酚 > 细辛脂素(二者浓度比 4.59:1),所以,本研究结果排序为盐酸麻黄碱 > 盐酸伪麻黄碱,苯甲酰新乌头原碱 > 苯甲酰乌头原碱 > 苯甲酰次乌头原碱,细辛组、麻黄-细辛组、附子-细辛组中甲基丁香酚 > 细辛脂素;但全方组中,细辛脂素 > 甲基丁香酚,分析其原因可能是全方配伍对细辛脂素和甲基丁香酚的表观油水分配系数、溶解度或分子结构等产生的影响超过了药物浓度产生的影响。近年来,大量现代药物经皮定量构效关系研究提示化合物分子量大小及亲脂性

(即油水分配系数)是影响其透皮吸收的主要因素^[22]。药物的油水分配系数与其透皮吸收速率之间存在着一定关系,此推测尚需进一步的实验数据支撑以进行深入分析与探讨。

本研究还发现,不同中药对其他中药中成分经皮吸收的影响各异,细辛对盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和苯甲酰乌头原碱的经皮吸收均具有一定的促进作用,而麻黄和附子均对甲基丁香酚的经皮吸收起到显著的抑制作用。细辛以其气味辛温雄烈而性善走窜,通彻表里,既能佐附子温经补阳,又能佐麻黄解散表寒,与麻黄、附子相伍,可兼有表里两治之功。现代研究表明,细辛挥发油对大黄藤素、颠痛定具有较好的促透皮吸收作用^[23-24]。附子对盐酸麻黄碱和盐酸伪

麻黄碱的经皮吸收均有一定抑制作用。传统医学认为麻黄辛温发表散寒;附子温振阳气。两药配伍能够取长补短,相辅相成。“麻黄开腠理,无附子以固元气,则少阴之津液越出,太阳之微阳外亡,去生远矣。惟附子与麻黄并用,内外咸调,则风寒散而阳自归,精得藏而阴不忧”(《伤寒来苏集·伤寒附翼》)。说明本实验的研究结果与古代医家对附子、细辛和麻黄三药配伍作用的认识基本一致。

[参考文献]

[1] 牛振华,刘喜梅,范维玲.麻黄附子细辛汤治疗缓慢型心律失常75例[J].山东中医杂志,2006,25(3):173-174.

[2] 吴宝川.麻黄附子细辛汤治疗病态窦房结综合征临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2005,3(5):384-385.

[3] 赵艳,符颖,陈天壮.麻黄附子细辛汤联合腰四味治疗老年性腰腿痛70例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):186-189.

[4] 伊春有.麻黄附子细辛汤加味治疗过敏性鼻炎100例[J].吉林中医药,2003,23(4):29.

[5] 周慧芳,谭晓梅,陈飞龙,等.麻黄-附子药对主要有效成分在不同汤方中的含量变化[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):137-140.

[6] 王艳宏,包蕾,刘振强,等.麻黄附子细辛汤药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2010,21(1):216-217.

[7] 王艳宏,刘振强,包蕾,等.穴位贴敷法治疗变应性鼻炎的研究进展[J].针灸临床杂志,2010,26(2):68-70.

[8] 尤佳,徐颖宇,王艳宏,等.麻黄附子细辛汤经皮给药的皮肤刺激性实验研究[J].中医药学报,2011,39(4):40-41.

[9] 王艳宏,王锐,管庆霞,等.穴位贴敷对麻黄附子细辛汤抗炎、镇痛作用影响的实验研究[J].针灸临床杂志,2011,27(8):49-51.

[10] 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.

[11] 刘振强,王冬梅,包蕾,等.麻黄附子细辛各制剂中麻黄碱的经皮渗透特性比较[J].中医药信息,2013,30(2):72-74.

[12] 王艳宏,刘书博,关枫,等.麻黄-附子药对提取物中麻黄类生物碱的溶解性能考察[J].中国中医药信息杂志,2017,24(1):91-94.

[13] 刘振强.麻黄附子细辛汤经皮渗透特性及穴位效应研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.

[14] 葛斌,罗燕梅,许爱霞,等.HPLC测定麻黄药材中麻黄碱与伪麻黄碱的含量[J].中国药学杂志,2008,43(3):173-175.

[15] 祝婧,钟凌云,龚千锋,等.RP-HPLC法测定麻黄及其炮制品中盐酸麻黄碱[J].中草药,2009,40(4):580-582.

[16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:8,191,230,320.

[17] 杨华,徐风,万丹,等.甲基丁香酚镇痛抗炎作用及机制研究[J].中药新药与临床药理,2017,28(3):292-297.

[18] 侯丽丽,邱东鹰,张旻,等.甲基丁香酚对吸气抑制性气道迷走节前神经元突触活动的影响[J].中国临床药理学杂志,2017,26(1):1-5.

[19] 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.

[20] LAN Y, LI H, CHEN Y Y, et al. Essential oil from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. and its main components used as transdermal penetration enhancers: a comparative study[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(11):940-952.

[21] 方亮.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,2016:2,240-241.

[22] Scheuplein R J, Blank I H. Permeability of the skin[J]. Physiol Rev, 1971, 51(4):702.

[23] 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.

[24] 程欣,马云淑,张晓雷,等.细辛挥发油对颅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.

[责任编辑 刘德文]