

· 综述 ·

中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展

王艳宏, 刘书博, 王锐, 冯宇飞, 杨志欣, 李永吉, 关枫*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 由于时滞短、促透效果好、毒性小,中药挥发油越来越受到国内外学者的关注。本文就中药挥发油的促透皮吸收作用(单独应用,与其他促透剂联合应用,挥发油中成分的促透皮吸收作用、促透机制)及其自身的透皮吸收作用进行总结,并指出了研究中存在的问题,如模型药物多为化学药物,评价指标多为单一化学指标,中医药理论的指导作用淡化;对挥发油促透物质基础、促透机制、促透规律的探讨较少;体外扩散池法研究中影响因素的考察不全面。同时,提出必须寻找适合中药透皮作用特点的研究思路,在注重对传统文献古籍挖掘的基础上,积极引进制剂学和相关学科的新剂型、新技术、新方法,选择经典外用方剂或常用药对,采用化学成分和生物学效应指标相结合的方法,体外扩散池和在体研究相结合的实验方法开展研究。

[关键词] 中药;挥发油;促透皮吸收;透皮吸收;生物学效应;扩散池法

[中图分类号] G353.11;R283.6;R945;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)03-0192-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017030192

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160727.1609.024.html>

[网络出版时间] 2016-07-27 16:09

Research Progress on Skin Penetration Enhancing Effect and Skin Penetration Effect of Volatile Oil from Chinese Medicine

WANG Yan-hong, LIU Shu-bo, WANG Rui, FENG Yu-fei, YANG Zhi-xin, LI Yong-ji, GUAN Feng*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Due to short time delay, good penetration enhancing effect and low toxicity, volatile oil from Chinese medicine have attracted more and more attention of scholars both at home and abroad. In this paper, the skin penetration enhancing effect of volatile oil (used alone, used together with other penetration enhancer, the penetration enhancing effect of their constituents, penetration enhancing mechanism) and their skin penetration effect were reviewed. The problems existing in this area were pointed out, model drugs were mostly chemical drugs, the evaluation indicators were single chemical composition, the guiding role of theory of traditional Chinese medicine was weakened; studies on the penetration material basis, the penetration enhancing mechanism, the penetration enhancing law were very few; studies on the influencing factors *in vitro* diffusion cell method was not comprehensive. Meanwhile, the research ideas are put forward, which are suitable for Chinese medicine, on the basis of studying the traditional literature, taking classic prescriptions or commonly used drug pairs as the object of study and combination of chemical composition and biological effect as indexes, experiment should be carried out by combination of *in vitro* diffusion cell and *in vivo* method.

[Key words] Chinese medicine; volatile oil; skin penetration enhancing effect; skin penetration effect; biological effect; diffusion cell

[收稿日期] 20160428(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);黑龙江省自然科学基金项目(H201472);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11531357)

[第一作者] 王艳宏,博士,教授,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

[通讯作者] *关枫,博士,教授,从事中药及复方药效物质基础及创新药物研究,Tel:0451-87266852,E-mail:626497885@qq.com

清代吴师机《理论骈文》中记载：“膏中用药味，必得通经走络、开窍透骨、拔病外出之品为引……必得气味俱厚者，方能得力……虑其或缓或无力也，假猛药、生药、香药，率领群药，开结行渍，直达其所……”。现代研究表明其中的香药大多含有挥发油。由于时滞短、促透效果好、毒性小，中药挥发油越来越受到国内外学者的关注。本文将近年来有关中药挥发油促透皮吸收的研究进行了总结和归纳，以期对相关研究的开展提供参考。

1 中药挥发油的促透皮吸收作用

1.1 单独应用 中药挥发油单独应用时的促透皮吸收作用见表 1，不同种中药挥发油的促透皮吸收作用比较见表 2。结果发现薄荷、艾叶、当归、川芎、蛇床子、丁香、细辛、草果、肉桂、白芥子、羌活、吴茱萸、苍术、连翘籽、广藿香、八角茴香、肉豆蔻、辛夷、积雪草、高良姜、茴香、干姜、白豆蔻、砂仁、萆澄茄、石菖蒲、桔皮、防风、云木香、温郁金、沉香、荆芥等的挥发油单独应用均具有不同程度的促透皮吸收

表 1 中药挥发油单独应用时的促透皮吸收作用

Table 1 Skin penetration enhancing effect of volatile oil in Chinese medicine used alone

挥发油种类	扩散池/渗透屏障/接受液/供试品	挥发油质量分数/增渗倍数	参考文献
薄荷	微透析/大鼠腹部皮肤/生理盐水(灌注液)/美洛昔康的 pH 8.0 磷酸盐缓冲液(PBS)混悬液	3% / 3.8; 5% / 17.6	[1]
	Valia-Chien/大鼠背部皮肤/生理盐水/左旋延胡索乙素饱和溶液	2% / 2.738	[2]
	Valin-Chien/大鼠背部皮肤/生理盐水/川芎嗪凝胶	5% / 1.61	[3]
	Valia-Chien/大鼠腹部皮肤/pH 7.4 PBS/吡啶美辛的 pH 7.4 PBS 饱和溶液	挥发油预处理皮肤/2.3	[4]
	Valia-Chien/大鼠腹部皮肤/pH 7.4 PBS/沙丁胺醇的 pH 7.4 PBS 饱和溶液	挥发油预处理皮肤/3.11	[4]
	Franz/大鼠背部皮肤/生理盐水/麻黄附子细辛汤提取物	5% / 3.2(麻黄碱)	[5]
	Franz/小鼠腹部皮肤/30% 乙醇生理盐水/双乌跌打损伤方混悬液	挥发油预处理皮肤/1.55(胡椒碱)	[6]
	Franz/家兔腹部皮肤/生理盐水/双氯芬酸钠凝胶	5% / 1.98	[7]
	Franz/裸鼠腹部皮肤/30% 乙醇生理盐水/复方蛇床子凝胶	3% / 2.60(蛇床子素)	[8]
艾叶	Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/pH 5.0 盐酸环丙沙星溶液	0.8% β -环糊精/1.61	[9]
当归	Franz/家兔背部皮肤/30% 乙醇生理盐水/尼莫地平的 30% 乙醇生理盐水溶液	1% / 3.25	[10]
	Franz/大鼠腹部皮肤/15% 乙醇生理盐水/白藜芦醇的 15% 乙醇生理盐水溶液	1% / 3.3	[11]
	Franz/兔背部及婴儿皮肤/30% 乙醇生理盐水/尼莫地平的 30% 乙醇生理盐水溶液	1% / 3.22(家兔), 5.75(婴儿)	[12]
川芎	RYJ-6A/小鼠腹部皮肤/pH 7.4 PBS/丹皮酚饱和溶液	10% / 34.42	[13]
	Franz/大鼠腹部皮肤/pH 7.2 PBS/氟比洛芬凝胶	3% / 1.60	[14]
蛇床子	自制/家兔背部皮肤/生理盐水/甲硝唑生理盐水溶液	挥发油预处理皮肤/2.21	[15]
	自制/家兔腹部皮肤/生理盐水/双氯芬酸钠生理盐水溶液	0.5% / 2.72; 1% / 3.76; 2% / 3.59;	[16]
丁香	Franz/家兔腹部皮肤/pH 7.4 PBS/布洛芬凝胶	1% / 6.0; 3% / 7.3	[17]
	Valia-Chien/裸鼠腹部皮肤/生理盐水/5-氟尿嘧啶	2% / 110.48	[18]
	自制/大鼠背部皮肤/生理盐水/双氯芬酸钠生理盐水溶液	挥发油预处理皮肤/1.89	[19]
细辛	Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/大黄藤素的 70% 乙醇溶液	5% / 1.03	[20]
	Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/颅痛定的 70% 乙醇溶液	5% / 1.37	[21]
草果	Franz/小鼠腹部皮肤/20% 乙醇生理盐水/罗通定贴剂	10% / 1.28	[22]
肉桂	Tp-6/小鼠背部皮肤/生理盐水/阿魏酸溶液	1% / 12.17	[23]
白芥子	Franz/大鼠背部皮肤/30% 乙醇生理盐水/盐酸小檗碱凝胶	0.5% / 2.42	[24]
	Franz/大鼠背部皮肤/30% 乙醇生理盐水/蛇床子凝胶	0.5% / 2.15	[25]
羌活	Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/大黄藤素的 70% 乙醇溶液	5% / 1.11	[26]
	Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/土的宁的 70% 乙醇溶液	5% / 1.36	[27]
吴茱萸	YB-P6/小鼠腹部皮肤/生理盐水/阿魏酸过饱和溶液	5% / 0.95	[28]
	YB-P6/小鼠腹部皮肤/生理盐水/苦参碱过饱和溶液	3% / 6.79	[29]
苍术	Valia-Chien/大鼠腹部皮肤/生理盐水/丹皮酚水溶液	2% / 1.87	[30]

表 2 不同中药挥发油单独应用时的促透皮吸收作用比较

Table 2 Comparison on skin penetration enhancing effect of different kinds of volatile oil in Chinese medicine used alone

扩散池/渗透屏障/接受液/供试品	挥发油质量分数/增渗倍数	参考文献
Franz/裸鼠腹部皮肤/30% 乙醇生理盐水/祛痘凝胶	1% 当归挥发油/39.26; 3% 连翘籽挥发油/32.05; 3% 氮酮/26.50	[31]
Valia-Chien/大鼠腹部皮肤/生理盐水/黄芩苷生理盐水溶液	2% 苍术挥发油/8.8; 2% 广藿香挥发油/4.4; 1% 当归挥发油/2.0	[32]
Franz/大鼠腹部皮肤/40% 乙醇生理盐水/布洛芬水凝胶	3% 川芎挥发油/3.57; 3% 当归挥发油/3.35; 3% 丁香油挥发油/3.07; 3% 肉桂挥发油/2.80; 3% 氮酮/2.55; 3% 香附挥发油/2.26	[33]
Franz/裸鼠腹部皮肤/生理盐水/磷酸川芎嗪贴剂	5% 丁香挥发油/3.22; 3% 氮酮/2.23; 3% 八角茴香/0.91; 3% 肉豆蔻/0.85	[34]
Franz/大鼠腹部皮肤/水/氟西汀的 30% 乙醇 pH 7.4 PBS	3% 丁香挥发油/25.71; 5% 辛夷挥发油/18.94; 10% 积雪草挥发油/9.29; 3% 氮酮/8.19	[35]
Valia-Chien/裸鼠腹部皮肤/生理盐水/苯甲酸溶液	1% 肉桂挥发油/3.28; 2% 丁香挥发油/2.57; 2% 高良姜挥发油/2.37; 2% 丁香酚挥发油/2.23	[36]
Valia-Chien/裸鼠腹部皮肤/生理盐水/葛根素的 25% 乙醇溶液	3% 丁香挥发油/7.09; 3% 肉桂挥发油/6.04; 3% 高良姜挥发油/5.34; 1% 茴香挥发油/3.55; 2% 干姜挥发油/2.57	[37]
Franz/小鼠腹部皮肤/20% 乙醇生理盐水/马钱子透皮贴片	10% 白豆蔻挥发油/1.38; 3% 草果挥发油/1.23; 5% 砂仁挥发油/1.21	[38]
Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/雪上一枝蒿总碱的 70% 乙醇溶液	5% 葶苈茄挥发油/1.73; 7% 干姜挥发油/1.18; 7% 辛夷挥发油/1.09; 3% 氮酮挥发油/1.06	[39]
Franz/小鼠腹部皮肤/生理盐水/乌头碱的 70% 乙醇溶液	7% 葶苈茄挥发油/3.87; 7% 干姜挥发油/2.09; 7% 石菖蒲挥发油/1.94; 3% 氮酮挥发油/1.40	[40]
Franz/小鼠腹部皮肤/20% 乙醇生理盐水/马钱子总碱贴剂	5% 葶苈茄挥发油/3.42; 7% 丁香挥发油/2.69; 10% 干姜挥发油/1.69	[41]
Franz/裸鼠腹部皮肤/生理盐水/雪上一枝蒿甲素的 70% 乙醇溶液	7% 肉豆蔻挥发油/6.74; 7% 石菖蒲挥发油/6.52; 5% 桔皮挥发油/2.18; 3% 氮酮/6.03	[42]
TP-3A/裸鼠腹部皮肤/20% 乙醇生理盐水/布洛芬的 20% 乙醇生理盐水溶液	吴茱萸挥发油/3.46; 防风挥发油/3.0; 苍术挥发油/2.36; 云木香挥发油/2.32; 温郁金挥发油/2.28; 羌活挥发油/2.01; 沉香挥发油/1.37; 荆芥挥发油/1.29(挥发油预处理皮肤)	[43]

作用,挥发油的促透质量分数一般 0.5% ~ 10%, 增渗倍数可达 0.85 ~ 110.48 倍。当归、连翘(籽)、川芎、丁香、肉桂、辛夷、积雪草、葶苈茄、干姜、石菖蒲、肉豆蔻、桔皮挥发油的促透皮吸收作用,在一定实验条件下优于氮酮。但由于模型药物不同,实验方法不同,很难在不同中药挥发油的促透皮吸收作用研究方面总结出更多的规律。

促透对象多数为化学药物,如环丙沙星、甲硝唑、左氧氟沙星等。也开展了对中药的促透皮吸收作用研究,单体成分有川芎嗪、黄芩苷、丹皮酚等;有效部位、提取物、复方制剂有马钱子总碱、雪上一枝蒿总碱、黄芩提取物、麻黄附子细辛方、双乌跌打损伤方、复方蛇床子凝胶、祛痘凝胶、马钱子透皮贴、蛇床子凝胶等。对理想经皮吸收药物的要求为相对分子质量 < 600 Da, 熔点 < 200 °C, 油水分配系数的常用对数(lgP)多在 0 ~ 3。lgP 对药物经皮渗透特性的影响呈抛物线关系^[44-45]。有学者采用体外扩散

池法,选择了 1 组 lgP 范围跨度较大的中药有效成分蛇床子素(lgP = 3.85),川芎嗪(lgP = 2.34),阿魏酸(lgP = 1.26),葛根素(lgP = -0.350),京尼平苷(lgP = -1.01)为模型药物,探讨了薄荷油、花椒油的促透规律。结果表明二者对 5 种模型药物均具有良好的经皮促透作用,其中花椒油对强亲水性药物(lgP 越低越好)可表现更高的促透效果,薄荷油对适宜亲水性药物(lgP 约 -0.50)具有最佳促透效果^[46]。

研究方法多为体外扩散池法(Franz 扩散池, Valia-Chien 双室扩散池)。渗透屏障为小鼠、大鼠、裸鼠或家兔的背部或腹部皮肤。由于理想的接受液应符合漏槽条件,接受液中药物浓度通常不能超过其饱和溶解度的 10%,且具有一定渗透压和适宜 pH,所以上述研究中接受液多为生理盐水,也有采用一定体积分数乙醇生理盐水溶液和 pH 7.2 ~ 7.4 PBS。近年来,可实现活体连续、动态、多位点

(血液、靶组织、给药部位)取样的微透析法在经皮给药研究中的兴起,为挥发油促透皮吸收作用的研究提供了有效的在体评价方法。有研究应用微透析技术在大鼠中考察了薄荷油对美洛昔康的渗透促进作用。探针被植入麻醉大鼠(周围环境温度 37 ~ 39 ℃)腹部(剃除鼠毛)真皮层后,在此区域以 502 胶固定一圆形给药池(探针的渗析窗刚好位于给药池的开口下方)。在给药池中加入适量不同体积薄荷油处理皮肤 1 h 后,加入美洛昔康的 pH 8.0 PBS 混悬液,生理盐水为灌注液,于不同时间收集渗析液进行测定^[1]。

供试品多配成一定浓度的溶液,也可制成凝胶、贴剂、巴布剂、软膏等。其中挥发油的加入方式有直接预处理皮肤的,但多为直接加入制剂中,也有将挥发油制备成包合物、微乳后加入的。有研究以苍术油作为油相,联合聚氧乙烯蓖麻油、乙醇、水制备了丹皮酚微乳,结果发现丹皮酚微乳透皮促进作用较为显著,增渗倍数为 4.72,2% 苍术油丹皮酚溶液的增渗倍数为 1.87 倍^[30]。另有研究考察了吴茱萸和木香挥发油 3 种不同加入方式(直接加入、 β -环糊精包合、微乳化)对巴布膏中挥发油保留量及主要活性成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱、巴马汀和盐酸小檗碱的体外透皮吸收效果。结果显示 β -环糊精包合对挥发油的保留量最大,体外累积透皮量排序为直接加入 > 微乳化 > β -环糊精包合^[47]。说明包合、微乳制备技术的应用可提高挥发油稳定性,但对经皮促透效果的影响因具体情况不同而不同。

1.2 与其他促透剂联合应用 中药挥发油单独使用有时效果不理想,故经常与其他促透剂联合应用。化学促透剂一般首选氮酮。2% 薄荷油,5% 薄荷油或 5% 薄荷醇与 8% 氮酮合用对左旋延胡索乙素饱和溶液的体外促透效果,均显著优于单用 8% 氮酮^[2]。将丁香挥发油与氮酮联用对双氯芬酸钠促透效果优于单独使用,增渗倍数为 2.71^[19]。中药挥发油与天然促透剂联合应用时也能明显提高促透效果。1% 当归挥发油与 3% 连翘籽挥发油合用,对祛痘凝胶中连翘苷的增渗倍数可达 43.67^[31]。1% 蛇床子挥发油与 1% 冰片或 1% 薄荷醇合用时的促透效应,分别比单用蛇床子挥发油时增加 1.32, 1.40 倍^[15]。

1.3 中药挥发油中成分的促透皮吸收作用 研究报道中药挥发油中的促透活性成分多为单萜类和倍半萜类化合物。11 种单萜类化合物对不同亲脂性药物——咖啡因、氢化可的松、曲安奈德的促透皮

吸收作用研究表明,单萜类化合物与丙二醇合用,能显著增加咖啡因和氢化可的松的吸收,其中,(+)-新薄荷醇和香叶醇对咖啡因的增渗倍数分别为 13, 16,(+)-松油烯-4-醇和 α -松油醇对氢化可的松的增渗倍数分别为 3.9,5.0。但对曲安奈德的透皮吸收的增强作用不显著,促透效果最好的 α -松油醇,(+)-香芹酮的增渗倍数仅分别为 2.5 和 1.7^[48]。

在乙醇-水(2:1)系统中,薄荷醇、桉叶油、松油醇、薄荷酮均可有效促进盐酸丙咪嗪透皮吸收,增渗倍数分别为 16.69,13.61,11.58,9.80^[49]。研究发现当薄荷醇在羟丙基纤维素凝胶储库中质量分数达 8% 时,对盐酸尼卡地平的促透效果最佳,增渗倍数可达 7.12 倍^[50]。含有柠檬烯和姜黄素的微乳透过幼猪离体皮肤的速率分别为含有 1,8-桉叶素微乳和 α -松油醇微乳的 30 和 44 倍^[51]。 α -蒎烯和 1,8-桉叶素可使 5-氟尿嘧啶透过人体离体皮肤的增渗倍数达 2 和 95^[52]。有学者比较了花椒油、薄荷油及其各主要成分对蛇床子素、川芎嗪、阿魏酸、葛根素、京尼平苷促透皮吸收的影响,结果发现花椒挥发油的促透效果优于其各单体成分(花椒油 > 柠檬烯 > 桉叶油醇 \approx 4-萜品醇),薄荷挥发油各单体成分促透效果强于薄荷油总油(薄荷酮 > 薄荷醇 > 胡薄荷酮 > 薄荷油)^[46]。

1.4 中药挥发油的促透皮吸收机制 药物透皮吸收进入人体循环有 3 种方式,细胞内途径、细胞间途径和经附属器途径。由于附属器面积较小,药物在角质细胞内扩散阻力较大,所以多数药物透皮吸收以细胞间途径为主。细胞间途径中富含脂质成分,如神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸等。

1.4.1 通过扰乱角质细胞间脂质的有序排列或直接抽提角质层脂质成分 α -蒎酮,1,8-桉叶素等环辛萜类对 5-氟尿嘧啶的促透方式主要是通过细胞间角质层磷脂的相互作用实现的^[51]。桉树油、茶树油、薄荷油可剂量依赖性地降低人离体胸部或腹部皮肤的完整性^[53]。松节油、桉叶油、薄荷油在自身结构未改变的情况下,能够通过改变皮肤屏障来促进酮康唑凝胶吸收^[54]。采用傅立叶变换衰减全反射红外光谱法(ATR-FTIR)和透射电子显微镜(TEM)观察,发现薄荷油在一定程度上可改变角质层脂质分子结构并具有直接抽提脂质的作用,从而降低了皮肤的屏障作用^[55]。

1.4.2 通过与角质蛋白相互作用,破坏其致密结构,降低其屏障阻力 采用 ATR-FTIR 观察,发现大鼠腹部皮肤经 30,50,100,1 000 g·L⁻¹ 杜香萜烯

处理后,角质层中角蛋白在波数 $1\ 629\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 536\ \text{cm}^{-1}$ 处的最大吸收峰发生了变化,说明杜香萜烯主要作用于角质层的角蛋白,使其构型发生改变而起到促透作用^[56]。黑小茴香油对卡维地洛的促透皮机制为通过松弛磷脂质氢键来改变皮肤蛋白质组成,引起 α -角蛋白变性,进而导致磷脂层流动性改变,从而促进了药物的透皮吸收^[57]。

1.4.3 通过提高角质层的溶解性能,改善药物在其中的分配 桉叶油及其 β -环糊精包合物的促透机制是通过改善扩散和分配 2 种形式来实现的,并以扩散过程为主^[58]。益智挥发油可通过作用于角质中磷脂质,降低角质层极性,增加脂质类药物吡啶美辛在皮肤区域的分散而促透^[59]。百里酚和薄荷醇可通过改善药物他莫昔芬在皮肤中的分散来进行促透,而香芹酮和 1,8-桉叶素则通过破坏或中断角质层磷脂来实现促透皮吸收作用^[60]。

1.4.4 其他促透机制 中药挥发油成分自身具有较强的渗透能力,透皮时可能在皮肤内形成贮库而促进药物的透皮吸收,此称为拉动效应。以猪耳皮肤为渗透屏障,乙醇和 1,8-桉叶素对甲芬那酸的促透研究表明,接受液中甲芬那酸累积渗透量与 1,8-桉叶素的累积渗透量呈极好的直线相关,提示 1,8-桉叶素的促透作用除与其起初对角质层的影响外,还与拉动效应密切相关^[61]。

中药挥发油不同于一般的化学促透剂,具有“药辅合一”的特点,不仅具有促透皮吸收作用,自身还有一定的功效,其促透机制可能与中药多成分、多靶点、多途径综合作用的特点有关。川芎挥发油可能通过增加皮肤血流,加速药物在皮肤表皮和真皮到毛细血管的消除,从而起到促透作用,但此促透机制在离体试验中无法得到体现^[62]。花椒和薄荷挥发油促进药物透过皮肤活性表皮层的机制可能是通过改变细胞内外 Ca^{2+} 平衡而影响相关细胞功能实现的^[52]。

2 中药挥发油的透皮吸收作用

中药挥发油不仅具有促透皮吸收作用,由于其所含的成分多为小分子脂溶性化合物,挥发油自身也具有较好的透皮吸收作用。采用 Franz 扩散池法,兔背部皮肤为渗透屏障,30% 乙醇生理盐水为接受液,以藁本内酯为指标,考察当归挥发油透皮吸收效果的研究显示,不同浓度的当归挥发油皮肤渗透行为均符合 Higuchi 方程,高浓度时当归挥发油中藁本内酯的透皮速率、单位面积累积透过率和累积渗透量相对较大^[63]。在当归挥发油的经皮渗透

特性及其对白藜芦醇的经皮渗透作用研究中发现,当归挥发油对大鼠皮肤具有良好的渗透性,且呈浓度依赖性,但高浓度挥发油并未达到最佳的促透效果,可能是白藜芦醇在当归挥发油溶液和皮肤两界面的分配系数发生了改变,对当归挥发油的亲和性增加,在皮肤表面浓度下降,从而导致透皮速率下降^[11]。

采用 GC-MS 分别对羌活、独活及其药对中挥发油的透皮成分进行检测,羌活鉴定出 39 个成分,主要成分为 1-松油醇 (30.96%), 4-松油醇 (28.22%), 冰片 (7.10%) 等;独活鉴定出 29 个成分,主要成分为邻-乙酰基-对-甲基苯酚 (55.70%), 反-氧化芳樟醇 (6.79%), 1, 7, 7-三甲基二环 [2.2.1]5-己烯-2-酮 (4.78%) 等;药对中鉴定出 36 个成分,主要成分为 1-松油醇 (28.86%), 4-松油醇 (22.41%), 邻-乙酰基-对-甲基苯酚 (12.15%), 冰片 (5.62%) 等。同时发现醇类物质的结构更易透过皮肤,而烯类的结构最不易透过皮肤^[64]。

挥发油在制剂中的存在方式对挥发油稳定性、体外释放和经皮渗透均有影响。近些年,包合、微乳、凝胶等新技术、新剂型在中药挥发油的透皮吸收研究中得到了应用。有研究发现温脐方中挥发油经 β -环糊精和羟丙基- β -环糊精包合后均可提高挥发油的保留率,12 h 累积释放(渗透)量和释放(渗透)速率均略微下降,但累积渗透率有所提高,并降低了皮肤刺激性,提高了挥发油的稳定性^[65]。但也有研究表明环糊精包合不利于中药挥发油的透皮吸收。以藁本内酯为指标,有研究比较了当归挥发油以溶液、包合物溶液、凝胶和包合物凝胶 4 种形式给药的体外透皮吸收效果,结果表明 4 种形式的累积透过率分别为 28.93%, 6.67%, 23.70% 和 11.93%, 在溶液或凝胶剂中,制成环糊精包合不利于当归挥发油的透皮吸收^[66]。

3 问题与展望

中药挥发油的促透皮吸收及透皮吸收作用研究已经取得了诸多成果,但也存在一些问题:①模型药物多为化学药物,对中药促透皮吸收作用的研究较少,且对象主要为单体成分或单味药、复方中的主成分,评价指标多为单一的化学指标,中医药理论的指导作用淡化;②研究深度多停留在简单促透效果的考察,对挥发油促透物质基础、促透机制、促透规律的探讨较少;③体外扩散池法研究中,扩散池(结构),渗透屏障(离体皮肤的种类、位置、皮肤的处理方法等),接受液(种类, pH 等)的选择和供试品的

处理方法(挥发油加入方式、施药形式等)等影响因素的考察不全面。

不能简单地沿用化学药物的研究思路,必须寻找适合中药透皮作用特点的研究思路:①注重对传统文献古籍的挖掘,从历代文献古籍中整理关于中药性味、性味、归经、升降浮沉、功用、主治、用法、配伍组方等的论述,这对开展中药透皮作用研究具有重要的启示作用。②研究对象不应该脱离中医用药的环境,可选择经典外用方剂或常用药对开展研究。不仅应加强对中药挥发油促透适用性、促透物质基础、促透机制等的研究,还应注重对中药挥发油自身透皮行为的研究,并探讨挥发油自身成分透皮吸收和促透皮吸收作用的相关性。③实验方法应采用体外扩散池和在体研究(体内吸收测定法、同位素示踪法、正常人体剩余量法、微透析法等)相结合的方法。体外扩散池法简便易行,适宜大批量筛选,但有时难以模拟体内的实际情况(酶、神经、内分泌的影响等)。在体研究方法受体内分析方法等的限制,难以进行大批量样品的筛选。只有将二者进行有效结合,相互取长补短,才能更好地对中药挥发油的透皮吸收和促透皮吸收作用进行有效评价^[67]。④考察指标宜多考虑生物学指标,而不仅仅是化学指标。中药成分复杂,药效物质基础大多不清晰,仅仅应用化学指标来评价促透皮或透皮作用显然对大多数中药是不合适的。建议建立生物效应指标或化学与生物效应相结合评价指标。如多维谱效评价等^[68]。⑤积极引进制剂学和相关学科的新剂型、新技术、新方法。如采用包合技术、微乳型凝胶膏剂等剂型来增加挥发油稳定性、提高挥发油自身和药物的经皮渗透性,采用 ATR-FTIR 和 TEM 等^[54]考察促透剂与皮肤的相互作用和对皮肤结构的影响,采用荧光标记法考察对血流变学、局部免疫学影响等。

[参考文献]

[1] 郜琪臻,杨丽英,丁平田,等.应用微透析技术在大鼠中考察 2 种促透剂对美洛昔康的渗透促进作用[J].沈阳药科大学学报,2008,25(3):178-182.

[2] 钱励,马臻,张望刚,等.透皮促进剂对左旋延胡索乙素体外经皮渗透的影响[J].中国中药杂志,2011,36(13):1729-1732.

[3] 汤湛,徐红燕,王俏,等.盐酸川芎嗪凝胶剂的制备及体外透皮性能的研究[J].中国中药杂志,2013,38(13):2101-2104.

[4] 王斐,丁雪鹰,高静,等.透皮促渗剂对吡啶美辛和沙丁胺醇透皮作用的影响[J].第二军医大学学报,2007,28(4):421-424.

[5] 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.

[6] 顾圣莹,丁雪鹰,高静,等.透皮促渗剂对双乌跌打损伤药方中胡椒碱体外经皮渗透的影响[J].第二军医大学学报,2009,30(4):454-456.

[7] 郭坚固,刘献阳,杨晶晶.不同渗透促进剂对双氯芬酸钠凝胶的透皮作用[J].食品和药品,2008,10(5):14-16.

[8] 庞帼敏,叶秀波.不同促渗剂对复方蛇床子凝胶的透皮吸收特性的研究[J].中国医药导报,2013,10(22):16-18.

[9] 高金波,侯巍,沈德凤,等.艾叶挥发油 β -环糊精包合物对盐酸环丙沙星透皮吸收的影响研究[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(7):631-632.

[10] 王庆伟,张京,刘雪英,等.当归挥发油对尼莫地平透皮吸收的影响[J].医药导报,2010,29(11):1397-1400.

[11] 王公校,张华,耿智隆,等.当归挥发油增强白藜芦醇经皮渗透作用的研究[J].中华中医药杂志,2012,27(1):117-120.

[12] 张京.当归、丁香挥发油透皮特性及促透皮吸收作用研究[D].西安:第四军医大学,2009.

[13] 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.

[14] 张立超,高丽红,胡晋红,等.川芎挥发油对氟比洛芬渗透离体大鼠皮肤的促进作用[J].药学服务与研究,2006,6(6):413-416.

[15] 许卫铭,王晖,李昕,等.蛇床子挥发油、薄荷醇及冰片对甲硝唑透皮吸收作用的比较[J].中南药学,2006,4(2):111-113.

[16] 艾春媚,王晖.蛇床子挥发油对双氯芬酸钠经皮渗透的影响[J].广东药学,2002,12(1):43-44.

[17] SHEN Q, LI W, LI W. The effect of clove oil on the transdermal delivery of ibuprofen in the rabbit by *in vitro* and *in vivo* methods[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(12):1369-1374.

[18] 沈琦,蔡贞贞,徐莲英.中药丁香促进 5-氟尿嘧啶透皮吸收的作用研究[J].中草药,1999,30(8):601-602.

[19] 黄冬,吴铁,林坚涛,等.丁香挥发油与氮酮对双氯芬酸钠透皮吸收作用的比较研究[J].中国药房,2008,19(21):1623-1625.

[20] 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.

[21] 程欣,马云淑,张晓雷,等.细辛挥发油对镇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.
- [22] 黄金娥,马云淑,张贵华,等. 草果挥发油对罗通定贴剂的经皮促渗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13):7-10.
- [23] 高春华,张亚秋,王亚娟,等. 肉桂挥发油对阿魏酸透皮吸收影响的研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(1):100-101.
- [24] 杨丹,曹风光,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.
- [25] 李洋,杨丹,赵永伟,等. 白芥子对蛇床子体外经皮渗透的影响[J]. 哈尔滨商业大学学报,2014,30(5):532-535.
- [26] 程欣,马云淑,张晓雷,等. 羌活挥发油对大黄藤素体外促透皮作用的研究[J]. 中南药学,2008,6(1):6-9.
- [27] 李莲华,冯婧欢,马云淑,等. 羌活油对土的宁体外促透皮作用研究[J]. 中药材,2009,32(2):273-275.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 罗茂福,沈琦,张彤,等. 苍术油等促进黄芩苷透皮吸收的研究[J]. 中药材,2008,31(11):1721-1724.
- [33] CHEN J, JIANG Q D, WU Y M, et al. Potential of essential oils as penetration enhancers for transdermal administration of ibuprofen to treat dysmenorrhoea[J]. *Molecules*,2015,20(10):18219-18236.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 沈琦,胡晋红,徐莲英,等. 肉桂等3种挥发油对苯甲酸透皮吸收的影响[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(4):197-199.
- [37] 李彩君,王燕玲,方馥蕊,等. 辛类中药挥发油对葛根素的透皮吸收促进作用研究[J]. 中国医药导报,2007,4(22):141-142.
- [38] 张贵华,马云淑,黄金娥,等. 3种挥发油对马钱子总碱透皮贴片体外经皮渗透的影响[J]. 中草药,2012,43(11):2158-2163.
- [39] 李艳杰,白一岑,马云淑,等. 葶苈茄、干姜、辛夷挥发油对雪上一枝蒿总碱体外经皮渗透的影响[J]. 中国新药杂志,2008,17(4):310-313.
- [40] 李艳杰,白一岑,马云淑. 葶苈茄等3种挥发油对乌头碱经皮渗透的影响[J]. 中国中医药杂志,2008,23(1):40-42.
- [41] 李琴,马云淑,杨芬,等. 干姜、丁香、葶苈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.
- [42] 白一岑,李艳杰,马云淑,等. 石菖蒲等3种挥发油对雪上一枝蒿甲素经皮渗透的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(5):513-516.
- [43] 罗晓清,顾瑶华,吴芝园. 八种中药挥发油对布洛芬促透皮作用的比较[J]. 中药材,2007,30(5):571-573.
- [44] Lien E J, GAO H. QSAR analysis of skin permeability of various drugs in man as compared to *in vivo* and *in vitro* studies in rodents [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(4):583-587.
- [45] Lee C K, Uchida T, Kitagawa K, et al. Skin permeability of various drugs with different lipophilicity [J]. *J Pharm Sci*, 1994, 83(4):562-565.
- [46] 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.
- [47] 杜茂波,刘淑芝,易红,等. 挥发油不同加入方式对黄连巴布膏膏体状态的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(12):57-59.
- [48] Godwin D A, Michniak B B. Influence of drug lipophilicity on terpenes as transdermal penetration enhancers [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(8):905-915.
- [49] Jain A K, Thomas N S, Panchagnula R. Transdermal drug delivery of imipramine hydrochloride. I. Effect of terpenes [J]. *J Control Release*, 2002, 79(1/3):93-101.
- [50] Krishnaiah Y S, Satyanarayana V, Karthikeyan R S. Penetration enhancing effect of menthol on the percutaneous flux of nifedipine hydrochloride through excised rat epidermis from hydroxypropyl cellulose gels [J]. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7(3):305-315.
- [51] LIU C H, CHANG F Y, HUNG D K. Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: effects of terpenes and cosurfactants [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 82(1):63-70.
- [52] Williams A C, Barry B W. Terpenes and the lipid-

- protein-partitioning theory of skin penetration enhancement[J]. *Pharm Res*, 1991, 8(1):17-24.
- [53] Nielsen J B. Natural oils affect the human skin integrity and the percutaneous penetration of benzoic acid dose-dependently[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98(6):575-581.
- [54] Rajan R, Vasudevan D T. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transfersomal gel of ketoconazole [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(2):112-116.
- [55] LAN Y, WANG J Y, LI H, et al. Effect of menthone and related compounds on skin permeation of drugs with different lipophilicity and molecular organization of stratum corneum lipids [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4):389-398.
- [56] 金红花, 韩慧兰, 郑桂华, 等. 杜香萜烯促进透皮吸收机理的研究 [J]. *延边大学医学学报*, 2001, 24(1):25-29.
- [57] Amin S, Kohli K, Khar R K, et al. Mechanism of *in vitro* percutaneous absorption enhancement of carvedilol by penetration enhancers [J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 13(6):533-539.
- [58] 达尤·阿博杜拉, 平其能, 刘国杰. 桉叶油及其 β -环糊精包合物对 5-氟脲嘧啶经离体大鼠皮肤渗透的促进作用 [J]. *中国药科大学学报*, 1996, 27(2):77-83.
- [59] FANG J Y, Leu Y L, HWANG T L, et al. Development of sesquiterpenes from *alpinia oxyphylla* as novel skin permeation enhancers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 19(4):253-262.
- [60] GAO S, Singh J. *In vitro* percutaneous absorption enhancement of a lipophilic drug tamoxifen by terpenes [J]. *J Control Release*, 1998, 51(2/3):193-199.
- [61] Heard C M, Kung D, Thomas C P. Skin penetration enhancement of mefenamic acid by ethanol and 1, 8-cineole can be explained by the “pull” effect [J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2):167-170.
- [62] 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]. *中国药学杂志*, 2011, 45(24):1925-1929.
- [63] 张京, 刘雪英, 刘琳娜, 等. 当归挥发油对兔皮肤的透皮吸收研究 [J]. *医药导报*, 2009, 28(12):1527-1529.
- [64] 李扬, 王丽峰, 刘科攀, 等. GC-MS 考察羌活、独活及其药对中挥发油透皮成分及透皮效果 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18):46-51.
- [65] 富志军, 祝星, 陈笑. 挥发油包合对温脐巴布剂质量的影响 [J]. *中成药*, 2014, 36(10):2083-2087.
- [66] 吴叶鸣, 陈军, 刘培, 等. 羟丙基 β -环糊精包合对当归挥发油透皮吸收的影响 [J]. *中成药*, 2015, 37(12):2636-2641.
- [67] 赵晓莉, 狄留庆, 祖强, 等. 药物经皮给药体内外评价方法研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2008, 24(3):214-216.
- [68] 杜伟锋, 姜东京, 蔡宝昌. 基于近红外光谱和多维谱效研究中药产地加工“发汗” [J]. *中成药*, 2014, 36(11):2377-2380.

[责任编辑 刘德文]