

## 香茅醇微乳凝胶的制备及体外抗菌试验

姜丰, 王益, 严俊丽, 江滢, 周雪, 沈祥春\*, 陶玲\*

(贵州医科大学 贵州省普通高等学校天然药物药理与成药性评价重点实验室, 贵阳 550025)

**[摘要]** **目的:**优选香茅醇微乳凝胶的处方及制备方法并对其进行体外抗菌试验研究。**方法:**以微乳区域面积百分比为指标,使用伪三元相图法优化香茅醇微乳的处方;以微乳凝胶的外观、黏稠度、延展性、油腻性为指标,通过单因素试验及正交试验优化香茅醇微乳凝胶的处方工艺。采用试管二倍稀释法考察香茅醇微乳凝胶对金黄色葡萄球菌及白色念珠菌的最低抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC),通过时间-杀菌效率试验考察香茅醇微乳凝胶及香茅醇微乳的杀菌效率。**结果:**香茅醇微乳凝胶的最佳处方是15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯-乙醇-香茅醇-卡波姆-980-甘油-水(0.518:1.037:0.667:0.8:5:91.978)。香茅醇微乳为淡蓝色透明均一液体,平均粒径54.9 nm,Zeta电位-10.22 mV。香茅醇微乳凝胶对金黄色葡萄球菌及白色念珠菌的MIC和MBC均为 $1.667\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ;时间-杀菌效率试验结果表明香茅醇微乳凝胶及香茅醇微乳在2 h对受试菌种的杀菌率达100%。**结论:**优选的香茅醇微乳凝胶处方工艺稳定可行,该制剂对金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均有杀伤作用,且起效快。

**[关键词]** 香茅醇;微乳;凝胶;处方工艺;体外抗菌试验;伪三元相图法;试管二倍稀释法

**[中图分类号]** R283.6;R945;R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0008-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200008

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1034.038.html>

**[网络出版时间]** 2017-07-31 10:34

### Preparation and *in Vitro* Antibacterial Effect of Citronellol Microemulsion Gel

JIANG Feng, WANG Yi, YAN Jun-li, JIANG Yan, ZHOU Xue, SHEN Xiang-chun\*, TAO Ling\*

(High Educational Key Laboratory of Natural Medicinal Pharmacology and Druggability of Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation technology of citronellol microemulsion gel and study on its *in vitro* antibacterial property. **Method:** The prescription of citronellol microemulsion was optimized by pseudo-ternary phase diagram with the percentage of microemulsion area as index. Single factor tests and orthogonal test were adopted to optimize formulation technology of citronellol microemulsion gel with appearance, viscosity, ductility, greasiness as indexes. Tube double dilution method was used to investigate minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of citronellol microemulsion gel to the tested bacteria. The bactericidal efficiency of citronellol microemulsion gel and citronellol microemulsion were tested by the experiment of time-sterilization efficiency. **Result:** Optimum prescription of citronellol microemulsion gel was as follows: citronellol of 0.518%, Kolliphor HS 15 of 1.037%, ethanol of 0.667%, carbomer-980 of

**[收稿日期]** 20170428(010)

**[基金项目]** 贵州省高等教育科技创新团队项目(黔教合人才团队字[2014]31);贵州省高层次创新型人才百层次人才项目(贵州科技厅黔科合人才[2015]4029号);贵州省科技创新人才团队项目(黔科合人才团队[2015]4025号);贵州省教育厅拔尖人才计划项目(黔教合KY2016[073])

**[第一作者]** 姜丰,在读硕士,从事中药民族药新药研发和药物新剂型及新技术研究, Tel:18285180281, E-mail:492821643@qq.com

**[通讯作者]** \* 沈祥春,博士,教授,从事心血管药物药理、功能天然产物化学生物学研究, Tel:0851-88416149, E-mail:shenxiangchun@126.com;

\* 陶玲,硕士,教授,从事中药民族药和药物新剂型及新技术研究, Tel:0851-6908568, E-mail:649511230@qq.com

0.8%, glycerol of 5%, water of 91.978%. The acquired microemulsion exhibited nattier blue, it was uniform and transparent with the average particle size of 54.9 nm and Zeta potential of  $-10.22$  mV. The MIC and MBC of citronellol microemulsion gel were  $1.667 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  for the tested bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*). Time-sterilization efficiency indicated sterilizing rates were 100% of citronellol microemulsion gel to the tested bacteria at 2 h. **Conclusion:** This optimized formulation technology of citronellol microemulsion gel is stable and feasible, this preparation has a rapid bactericidal effect on *S. aureus* and *C. albicans*.

[**Key words**] citronellol; microemulsion; gel; formulation technology; *in vitro* antibacterial test; pseudo-ternary phase diagram method; tube double dilution method

1928 年,英国细菌学家 Fleming 偶然发现青霉菌的分泌物可以杀死金黄色葡萄球菌,并在随后的研究中从中提取得到了青霉素,自此用于治疗各类感染性疾病中功不可没的抗生素得到了蓬勃发展。但近年来,由于频繁且非必要性地使用抗生素,临床医师经常面临多重耐药性细菌引起的感染,甚至还出现许多普通的感染性疾病都无药可用的情况,耐药菌已对全人类的健康构成了较大威胁,发现和开发新的抗菌药物是解决细菌耐药性的重要途径。

香茅为禾本科植物香茅 *Cymbopogon citratus* 的全草,味辛,性温,归肺、膀胱、胃经,临床用于治疗感冒引起的头身疼痛、风寒湿痹、脘腹冷痛、泄泻、跌打损伤等。香茅醇是以香茅为原料蒸馏提取所得精油中的主要成分之一,为单萜类化合物,具有玫瑰花香气,是一种很有价值的香料,国内广泛用作化妆品及食品的添加剂。国外研究报道,香茅醇具有显著地抑制金黄色葡萄球菌及伤寒杆菌活性,可用于治疗多种革兰氏阳性或阴性致病微生物引起的感染<sup>[1-2]</sup>,并具有中枢抑制、抗惊厥和降血压<sup>[3]</sup>的作用。但由于其水溶性差,挥发性强,极大地限制了其在临床的应用,目前尚无香茅醇用于临床的制剂研究报道。

微乳具有增加水难溶性药物的溶解度、提高药物的稳定性、增加皮肤深层的滞留性等优点,微乳凝胶是将微乳分散到凝胶基质中形成的具有网状交联结构的半固体状制剂,能够克服微乳流动性强、稳定性差、生物黏附性差、难以涂布以及微乳因贮存时水分蒸发而导致乳化剂浓度升高引起的皮肤与黏膜刺激性问题<sup>[4-6]</sup>。此外,王利胜等<sup>[7-9]</sup>报道微乳凝胶还具有增加药物经皮渗透量以及缓释的作用,是局部抗菌药物的良好给药载体。本实验将香茅醇制成微乳经皮给药系统,并对其药剂学性能进行考察。为了提高微乳的皮肤黏附性,减缓其挥发性,进一步将其制备成微乳凝胶,并考察了香茅醇微乳凝胶对金

黄色葡萄球菌及白色念珠菌生长的影响,为抗菌治疗提供一种新的治疗药物选择。

## 1 材料

ME104/02 型电子分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司),Zetasizer Nano-ZS 型纳米粒度及 Zeta 电位测定仪(英国马尔文仪器有限公司),HT7700 型透射电镜仪器(日本日立公司),UV-5800 型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司)。香茅醇(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号 H1507047,纯度 99%),卡波姆-980(广州胜欣化工科技有限公司,纯度 99.9%),泊洛沙姆 188 (F68,德国巴斯夫公司),15-羟基硬脂酸聚乙二醇(Kolliphor HS 15,德国巴斯夫公司),金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、大肠埃希菌[中国食品药品检定研究院,编号分别为 CMCC(B)26003,CMCC(F)98001,CMCC(B)44102],营养肉汤、马铃薯葡萄糖肉汤(上海博微生物科技有限公司,批号分别为 150605,160602),水解酪蛋白琼脂(杭州滨和微生物试剂有限公司,批号 160723),水为双蒸水,试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 香茅醇微乳处方的优选及体外特征考察

**2.1.1 伪三元相图法优化香茅醇微乳处方** 采用乳化剂滴定法,称取质量比为  $K_m$  的乳化剂(S)与助乳化剂(A),混匀制备成混合乳化剂(S/A)。另取 9 份总质量为 0.5 g 的水(W)与香茅醇(O),且水与香茅醇的比例分别 9:1,8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,3:7,2:8,1:9,振摇后形成浑浊溶液,向其中滴加混合乳化剂,记录溶液由浑浊变为澄清时各组分的质量,利用 Orgin 7.5 软件绘制伪三元相图,使用 IPP 6.0 软件定量微乳区域面积百分比,考察乳化剂分别为 Kolliphor HS 15, F68, 助乳化剂分别为乙醇,聚乙二醇 400(PEG400),1,2-丙二醇,丙三醇,正丁醇,  $K_m$  为 2:1,1:1,1:2 时对微乳区域面积百分比的影响。结果表明在考察乳化剂种类过程中,虽然 F68

形成微乳的面积较 Kolliphor HS 15 的大,但由于其常温下容易析出,故不用其作为乳化剂,使用 PEG400 和丙三醇作为助乳化剂时,体系黏稠度大,

无法形成透明且流动性好的微乳液,故不用其作为助乳化剂。使用乙醇作为助乳化剂, $K_m = 1:2$  时微乳区域面积百分比比较大,见表 1。

表 1 香茅醇微乳的处方筛选

Table 1 Formulation selection for citronellol microemulsion

处方	乳化剂		助乳化剂				$K_m$			微乳区域面积百分比/%	
	Kolliphor HS 15	F68	乙醇	PEG400	1,2-丙二醇	丙三醇	正丁醇	2:1	1:1		1:2
1	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	45.00
2	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	34.10
3	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
4	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	27.54
5	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
6	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	16.69
7	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	30.96
8	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	34.10
9	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	40.08

2.1.2 油相与混合乳化剂比例考察 在 2.1.1 项考察的基础上,取 9 份总质量为 1 g 的香茅醇及混合乳化剂,且香茅醇与混合乳化剂的比例分别 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9, 室温下滴加水,记录其由澄清变为浑浊,再由浑浊变为澄清时的加水量,分别以混合乳化剂、水及香茅醇为顶点,利用 Origin 7.5 软件绘制伪三元相图。在水相比比例不断增大的过程中,只有混合乳化剂与香茅醇质量比为 9:1, 8:2, 7:3 时才能形成微乳,为了获得较大的含药量,故确定香茅醇与混合乳化剂的比例为 7:3, 见图 1。

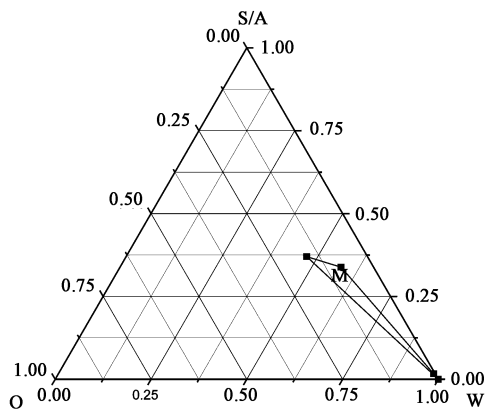


图 1 香茅醇与混合乳化剂比例考察的伪三元相

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of citronellol microemulsion

2.1.3 香茅醇微乳的制备 将处方量的香茅醇、乳化剂及助乳化剂混合均匀,边搅拌边加入处方量的水,即得淡蓝色透明的香茅醇微乳。

2.1.4 香茅醇微乳的外观及形态考察 取适量香

茅醇微乳稀释数倍放置于铜网上,用滤纸吸走多余的水,用 2% 磷钨酸钠复染 15 min,晾干后置于透射电镜下观察。结果表明香茅醇微乳为类球状,表面无粘连,粒径约 50 nm,与粒径测定结果一致。见图 2。

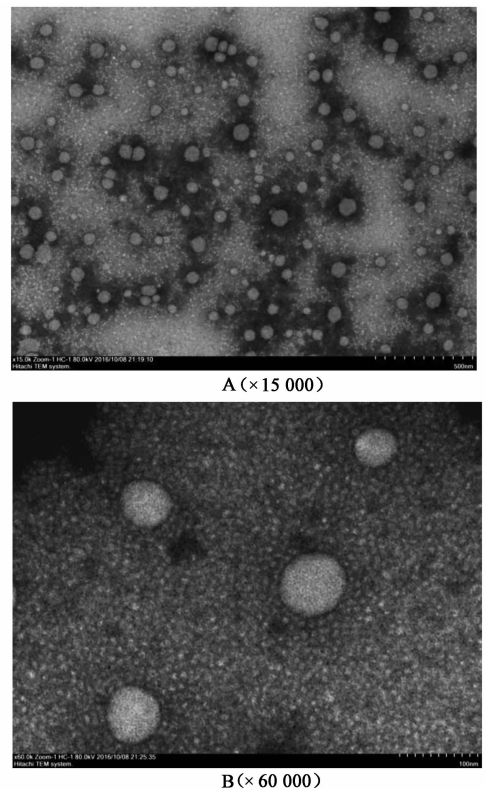


图 2 香茅醇微乳透射电镜照片

Fig. 2 TEM of citronellol microemulsion

2.1.5 香茅醇微乳的粒径及 Zeta 电位测定 取适量香茅醇微乳,用水稀释一定倍数,利用激光粒度测

定仪及 Zeta 电位测定仪分别测定其粒径及 Zeta 电位。结果发现最佳处方的香茅醇自微乳药物传递系统的平均粒径 54.9 nm, Zeta 电位 -10.22 mV。

### 2.2 香茅醇微乳凝胶的制备<sup>[10]</sup>

**2.2.1 制备方法考察** 固定香茅醇微乳稀释倍数为 50 倍,卡波姆-980 质量分数 0.5%,甘油用量 5%,使用 20% 三乙醇胺调节 pH 6。考察以下 3 种方法对香茅醇微乳凝胶的影响。①将处方量的水、甘油、卡波姆-980 混合过夜溶胀,得凝胶基质,将处方量的香茅醇微乳加至凝胶基质中,搅拌并调节 pH;②将处方量香茅醇微乳、水、甘油混匀,得微乳基质,加入处方量卡波姆-980 放置过夜溶胀,搅拌并调节 pH;③将甘油、卡波姆-980 及半处方量水混合过夜,得凝胶基质,香茅醇微乳加入半处方量水,得微乳基质,将微乳基质加入凝胶基质中,搅拌并调节 pH。结果 3 种方法制备的凝胶外观、黏稠度、油腻感及涂展性无明显差异,为方便制备,采用方法①制备香茅醇微乳凝胶。

**2.2.2 稀释倍数考察** 称取处方量香茅醇微乳,分别用水稀释并定容至 20,30,40,50 倍,制备不同稀释倍数的微乳凝胶,采用紫外分光光度计在 700 nm 处测定吸光度 A,计算透光率,考察不同稀释倍数对微乳透光率及微乳凝胶外观的影响。结果表明随着稀释倍数的逐渐增大,微乳的透光率逐渐升高;当稀释倍数 <40 倍时,制成的微乳凝胶泛白,不透明,考虑到含药量尽量大,故选择稀释倍数为 40 倍。见表 2。

$$\text{透光率} = 1 \times 10^{-A} \times 100\%$$

**2.2.3 卡波姆-980 含量考察** 根据上述考察结果,固定其他条件不变,考察卡波姆-980 质量分数分别为 0.3%,0.5%,1%,1.5% 时对微乳凝胶的影响。结果表明卡波姆-980 质量分数为 0.3% 时,所得微乳凝胶为透明液体,黏稠度差;卡波姆-980 质量分数为 1.0% 和 1.5% 时,微乳凝胶为半透明半

表 2 香茅醇微乳凝胶的稀释倍数考察

Table 2 Screening of dilution multiple of citronellol microemulsion gel

稀释倍数/倍	微乳凝胶外观	透光率/%
20	白色不透明半固体	71.9
30	蓝白色半透明半固体	76.9
40	淡蓝色透明半固体	79.3
50	淡蓝色透明半固体	85.2

注:微乳外观均为淡蓝色透明液体。

固体,并且黏稠度及油腻感较强。卡波姆-980 质量分数为 0.5% 时,微乳凝胶为透明半固体,黏稠度适中。

**2.2.4 甘油用量考察** 根据上述考察结果,固定其他条件不变,考察甘油用量为 5%,10%,15% 时对微乳凝胶的影响。结果发现当甘油用量 >5% 时,微乳凝胶较油腻,且较黏稠,牵扯成丝状,故确定甘油用量 5%。

**2.2.5 pH 考察** 根据上述考察结果,固定其他条件不变,考察 pH 为 4,5,6,7 时对微乳凝胶的影响。结果当 pH 为 4 时,黏稠度小,不能形成胶状半固体;pH 为 5,6,7 时,黏稠度适中。考虑到卡波姆为酸性,pH 过高时易变性,且皮肤用药 pH 不易过低<sup>[11]</sup>,故确定选择 pH 6。

**2.2.6 处方优化** 在单因素试验基础上,选择卡波姆-980 质量分数、稀释倍数和甘油质量分数为考察因素,采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验优化处方,以凝胶外观、黏稠度、油腻性及延展性为指标,每个指标各 25 分,计算并比较加权综合评分,优选香茅醇微乳凝胶的处方,试验安排及结果见表 3,方差分析见表 4。由直观分析可知,影响香茅醇微乳凝胶的因素排序为 A > B > C。方差分析表明 3 个因素对微乳凝胶的制备均无显著影响,故确定最佳处方工艺为 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,即卡波姆-980 质量分数 0.8%,稀释倍数为 45 倍,甘油质量分数 5%。按该最优处方制备 3 批香茅醇微乳凝胶,结果得到黏稠度适中,不油腻,涂展性好的淡蓝色透明半固体微乳凝胶。

表 3 香茅醇微乳凝胶处方工艺的正交试验分析

Table 3 Orthogonal test analysis of formulation process of citronellol microemulsion gel

分

No.	A 卡波姆-980 质量分数/%	B 稀释倍数/倍	C 甘油质量分数/%	D (空白)	外观	黏稠度	油腻感	延展性	综合评分
1	0.5	35	3	1	15.0	12.5	20.0	20	67.5
2	0.5	40	5	2	15.0	22.5	22.5	20	80.0
3	0.5	45	8	3	17.5	20.0	20.0	20	77.5
4	0.8	35	5	3	20.0	20.0	17.5	20	77.5
5	0.8	40	8	1	10.0	22.5	17.5	20	70.0
6	0.8	45	3	2	25.0	17.5	20.0	20	82.5
7	1.0	35	8	2	22.5	20.0	17.5	15	75.0
8	1.0	40	3	3	22.5	17.5	17.5	15	72.5
9	1.0	45	5	1	22.5	15.0	15.0	15	67.5

表 4 综合评分的方差分析

Table 4 Analysis of variance for comprehensive score

方差来源	SS	MS	F	P
A	116.67	58.33	0.21	>0.05
B	29.17	14.58	0.05	>0.05
C	4.17	2.08	0.01	>0.05
D(误差)	554.17			

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.0$ 。

### 2.3 香茅醇微乳凝胶的抗菌试验

**2.3.1 最低抑菌浓度 (MIC) 试验及最小杀菌浓度 (MBC) 试验** 采用试管二倍稀释法用无菌去离子水将香茅醇微乳凝胶稀释成不同浓度的受试液, 使用灭菌的生理盐水将各菌种稀释适宜倍数, 得  $1.5 \times 10^5$  CFU · mL<sup>-1</sup> 菌液。取数只无菌试管, 各加入适宜浓度的液体培养基 1 mL, 不同浓度的受试液 1 mL 和相应的菌种液 0.1 mL, 将试管放入 37 °C 培养箱中培养 24 h, 取出后观察。试管中液体变浑浊, 说明有菌生长, 试管中液体依然澄清透明, 说明无菌生长, 此最小药物浓度即为 MIC。将澄清透明的各试管液体涡旋混匀后, 分别吸取 0.1 mL 接种于 2 个相应的固体培养基上, 同时作培养基及菌种生长对照, 将培养基放入 37 °C 培养箱中, 继续培养 48 h, 利用活菌计数法检测培养基上的菌数, 平均数 < 5 个的最小药物浓度即为 MBC。结果固体培养基中均无细菌生长, 表明香茅醇微乳凝胶对于金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的 MBC 与 MIC 均为  $1.667 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 见表 5。

**2.3.2 时间-杀菌效率试验** 取 4 支无菌试管, 其中 2 支加入 2 倍 MIC 的香茅醇微乳液体 3.6 mL, 另外 2 支加入 2 倍 MIC 的香茅醇微乳凝胶液体 3.6 mL, 并各自向其中加入  $1.5 \times 10^5$  CFU · mL<sup>-1</sup> 的金黄色葡萄球菌或白色念珠菌悬液 0.4 mL, 另取 2 支试管作菌种生长对照, 各组分别在 0, 2, 4, 8, 24 h 量取 100 μL, 加入无菌生理盐水 900 μL, 利用平板计数法计数, 比较 2 种制剂的杀菌效率。结果在 0 h 的各样品平板上均有菌种生长, 在 2, 4, 8, 24 h 的各样品平板中均无细菌生长, 表明香茅醇微乳凝胶和香茅醇微乳在 2 h 时均能杀灭 2 种受试菌体, 杀菌作用快。

### 3 讨论

在制备香茅醇微乳时,  $K_m$  越小, 体系越不容易形成微乳, 可能是因为  $K_m$  越小, 乳化剂的含量越少, 然而乳化剂是用于包裹油相, 在水相与油相间形

表 5 香茅醇微乳凝胶的抑菌试验分析

Table 5 *In vitro* bacteriostatic test of citronellol microemulsion gel

试管号	香茅醇质量浓度/mg · L <sup>-1</sup>	金黄色葡萄球菌	白色念珠菌
1	6 666.66	-	-
2	3 333.33	-	-
3	1 666.67	- <sup>1,2)</sup>	- <sup>1,2)</sup>
4	833.33	+	+
5	416.67	+	+
6	208.33	+	+
7	104.16	+	+
8	52.08	+	+
9	26.04	+	+
10	13.02	+	+
11	6.51	+	+
12	3.25	+	+
13	1.62	+	+
14	-	-	-
15	-	+	+

注: “+”表示有菌生长, “-”表示无菌生长; <sup>1)</sup> 香茅醇微乳凝胶对受试菌种的 MBC, <sup>2)</sup> 香茅醇微乳凝胶对受试菌种的 MIC; 14 号和 15 号分别为培养基和菌种生长对照。

成一层界面膜, 乳化剂过少将无法在油相表面形成足够的界面膜。伪三元相图是筛选微乳处方的一个重要工具, 微乳形成区域面积的大小反映了辅料的乳化能力, 但是在差距较小时, 仅凭肉眼判断, 带有较大的主观性。本文采用 IPP 6.0 图像处理软件定量微乳区域面积百分比, 可以避免对微乳区域面积大小的主观判断误差。本实验在考察微乳凝胶的处方工艺时, 评价指标仅选择了外观、油腻感、涂展性及黏稠度等主观参数, 容易产生较大误差, 有必要在后期设置更具体的定量指标。

金黄色葡萄球菌属于革兰氏阳性菌, 是人类化脓感染中最常见的病原菌。白色念珠菌属于真菌, 常侵犯人体皮肤、黏膜等。随着抗生素的发现及使用, 越来越多的细菌对抗生素产生了不同程度的耐受现象, 李丽民等<sup>[12]</sup> 研究报道, 金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药率最高, 对磺胺甲恶唑/甲氧苄啶的耐药率 3 年来逐渐增加。肖永红等<sup>[13]</sup> 研究报道, 金黄色葡萄球菌等葡萄球菌对青霉素 G 的耐受率高达 94.4% 以上, 对其他抗菌药物均有不同程度的耐受现象, 仅对万古霉素、替考拉丁等耐受率 < 1%。发现新的抗菌药物对于解决菌种耐药性逐年升高的问题至关重要。本文还考察了香茅醇微乳及微乳凝胶对革兰阴性菌大肠埃希菌生长的影响, 结果表明二

者对大肠埃希菌的生长均无抑制作用,说明大肠埃希菌对香茅醇微乳凝胶不敏感,可能是由于大肠埃希菌是无芽孢菌中抵抗力较强的一种。本文制备得到的香茅醇微乳凝胶对金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的 MIC 及 MBC 均为  $1.667 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,并且在 2 h 时杀菌率达 100%,杀菌迅速,是一个良好的局部抗菌药物,但其作用机制尚需进一步研究确认。

[参考文献]

[ 1 ] de Sousa D P, Gonçalves J C, Quintans-Júnior L, et al. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents [ J ]. *Neurosci Lett*, 2006, 401 ( 3 ): 231-235.

[ 2 ] Timung R, Barik C R, Purohit S, et al. Composition and anti-bacterial activity analysis of citronella oil obtained by hydrodistillation: process optimization study [ J ]. *Ind Crop Prod*, 2016, 94 ( 30 ): 178-188.

[ 3 ] Ribeiro-Filho H V, de Souza Silva C M, de Siqueira R J, et al. Biphasic cardiovascular and respiratory effects induced by  $\beta$ -citronellol [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 775: 96-105.

[ 4 ] Sabale V, Vora S. Formulation and evaluation of microemulsion-based hydrogel for topical delivery [ J ]. *Int J Pharm Investig*, 2012, 2 ( 3 ): 140-149.

[ 5 ] 赖宝林, 王利胜, 张升, 等. 中药凝胶剂的研究进展

[ J ]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21 ( 2 ): 211-213.

[ 6 ] 熊欣, 刘淑芝, 项佳音, 等. 新型载体经皮凝胶剂的研究进展 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 ( 22 ): 244-249.

[ 7 ] 王利胜, 张升, 刘丽萍, 等. 青藤碱微乳凝胶的制备及体外透皮特性研究 [ J ]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22 ( 1 ): 21-24.

[ 8 ] 秦剑, 刘淑芝, 张强, 等. 左金微乳凝胶与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15 ( 12 ): 40-44.

[ 9 ] 蒋楠, 孙雯, 李晔, 等. 葛根素微乳凝胶的制备及体外释放考察 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 ( 21 ): 34-36.

[ 10 ] 卢秀霞, 潘婷婷, 洪于琦, 等. 茶树油微乳凝胶的制备及其质量评价 [ J ]. *中草药*, 2015, 46 ( 13 ): 1892-1900.

[ 11 ] 郭红叶, 伊博文, 闫小平, 等. 新型辅料卡波姆在凝胶剂中应用现状 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 ( 17 ): 371-374.

[ 12 ] 李丽民, 吴先华, 徐礼锋. 金黄色葡萄球菌的临床分布及耐药性分析 [ J ]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24 ( 4 ): 1668-1669.

[ 13 ] 肖永红, 沈萍, 魏泽庆, 等. Mohnarin 2011 年度全国细菌耐药监测 [ J ]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22 ( 22 ): 4896-4902.

[责任编辑 刘德文]