

· 药剂与炮制 ·

21种辛味中药挥发油透皮促渗效果的药性规律分析

姚俊宏, 蒋秋冬, 陈军*, 杨文国, 姚映芷, 段金廛*

(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, 药学院,
信息技术学院, 基础医学院, 南京 210023)

[摘要] **目的:**为初步探讨辛味中药挥发油透皮促渗的药性规律,选择21种有作为透皮吸收促进剂应用报道的常用辛味中药挥发油为研究对象,在同一研究平台上完成制备、理化性质考察和透皮促渗效果评价。**方法:**采用水蒸气蒸馏法制备19种中药挥发油,松节油和薄荷油为直接购置,测定其挥发性;采用GC-MS分析了挥发油的组成成分;利用改良的Franz扩散池法考察21种中药挥发油对模型药物布洛芬体外经皮透过性的影响;利用独立样本 T 检验和多重对应分析挥发性以及来源中药药性(四气、五味、归经)与透皮促渗效果的关系。**结果:**未发现挥发油的挥发性与透皮促渗效果之间存在相关性;四气中温、热两气对辛味中药挥发油透皮促渗效果的影响具有显著性差异,辛热中药挥发油的透皮促渗效果显著优于辛温中药挥发油($P < 0.05$);具有辛苦味、归脾经的中药挥发油可能具有较强的透皮促渗效果。**结论:**辛味中药挥发油透皮促渗效果与来源中药的药性特征之间存在关联性,并以四气的影响最大。

[关键词] 挥发油; 挥发性; 透皮促渗; 药性; 氮酮; 布洛芬; 中药

[中图分类号] R283.6;R945;R285.5;R284;R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0001-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010001

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1004.004.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 10:04

Regulation of Transdermal Penetration Enhancement Effect of 21 Pungent Essential Oils Based on Drug Property Characteristics of Chinese Materia Medica

YAO Jun-hong, JIANG Qiu-dong, CHEN Jun*, YANG Wen-guo, YAO Ying-zhi, DUAN Jin-ao*

(School of Basic Medicine, School of Information Technology, School of Pharmacy, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** In this paper, 21 kinds of pungent essential oils (EOs), which have been used as penetration enhancers (PE), were chosen to analyze the preliminary regulation between the penetration-enhancing effect of EOs and drug property characteristics of Chinese materia medica (CMM) on the same platform. **Method:** Firstly, 19 EOs were extracted by steam distillation, while turpentine oil and peppermint oil were purchased and used directly. Then the volatility values of them were measured. The chemical compositions of EOs were analyzed by GC-MS. *In vitro* permeation studies with modified Franz diffusion cell method were applied to evaluate the transdermal penetration enhancement effect of the 21 EOs. Finally, independent sample T test, together with multiple correspondence analysis, were applied to analysis experimental data for the purpose to

[收稿日期] 20170525(011)

[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-1-1-5);江苏省中医药管理局科研专项(ZX2016D1);江苏省高校优势学科项目(2014);江苏省高校“青蓝工程”项目(2014)

[第一作者] 姚俊宏,在读硕士,从事中药经皮给药制剂研究,Tel:15850586631,E-mail:yjh2014312@sina.com

[通信作者] *陈军,博士,教授,从事中药经皮给药制剂研究,Tel:025-85811769,E-mail:chenjun75@163.com;

*段金廛,博士,教授,从事中药资源化学研究,Tel:025-85811116,E-mail:dja@njutcm.edu.cn

illustrate the relationship between volatility, drug properties of 21 EOs and the enhancing efficiency, respectively. **Result:** No correlation was found between the volatility and the permeation enhancing effect of EOs. However, four natures played an important role in promoting the transdermal absorption of ibuprofen, moreover, the penetration-enhancing effect of EOs with hot nature was significantly higher than that of warm nature ($P < 0.05$). EOs with the properties of pungent and bitter, spleen channel might be superior in promoting activity towards the skin permeation of drugs. **Conclusion:** The penetration enhancing effect of pungent EOs are affected by drug property characteristics of CMM, especially four natures.

[**Key words**] essential oils; volatility; transdermal penetration; drug property; azone; ibuprofen; Chinese materia medica

皮肤最外层的角质层是公认的药物经皮吸收的最主要屏障,因此,如何高效透过角质层是经皮给药制剂的共性难题,对于成分复杂、剂量偏大的中药外用制剂而言,这个问题尤为突出。应用透皮促渗剂(透皮吸收促进剂,penetration enhancers,PE)是迄今研究最多、应用最普遍、使用最方便的透皮促渗方法,PE 逐渐成为经皮给药制剂的主要组成部分^[1],但现有的 PE 还不能满足需要。中药挥发油是一大类性质优良的 PE,具有促渗效果好、安全性高、药效协同等优势^[2-3]。已知我国有 56 科 136 属植物含有挥发油,中药挥发油总数达到了 300 种,而目前作为 PE 应用的不足 40 种,因此中药挥发油作为 PE 开发潜力巨大。由于缺乏系统规律的指导,目前主要是通过体外透皮吸收实验筛选。

中药挥发油是辛味中药最主要的化学成分类型^[4],经典药性理论认为“辛入肺,肺在体合皮”,因此,辛味中药挥发油能够作用于皮肤是符合中药药性理论的。《类经》中有“辛能开腠理”的论述,提示辛味中药可能会增加皮肤的通透性。辛味与其他药性特征密切联系,《本草经疏》曰:“五味之中,惟辛通四气,复兼四味”,说明药性特征与辛味中药挥发油透皮促渗效果之间可能存在一定的联系。鉴于此,本课题组提出了“辛味中药挥发油透皮促渗存在药性规律”的假说。前期对文献报道的 34 种中药挥发油 PE(全部来自辛味中药)进行数据挖掘,发现中药药性特征与中药挥发油透皮促渗效果之间存在显著相关性,其中四气的影响最为显著($P < 0.05$)^[5],进一步研究将中药挥发油按照骨架特征和官能团的不同分成 12 种类别,考察药性与成分类别之间的规律,结果初步确证了中药挥发油 PE 的成分类型与药性特征之间存在关联性($P < 0.05$)^[6],在此基础上,本课题组提出了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^[7]。本实验拟系统地从小辛味中药挥发油透皮

促渗效果与来源中药药性特征关联性角度展开研究,选择 21 种有作为 PE 应用报道的常用辛味中药挥发油为研究对象,并在同一研究平台上完成制备、理化性质考察和透皮促渗效果评价,初步探讨辛味中药挥发油的透皮促渗效果与来源中药药性特征(四气、五味、归经)的关联性。

1 材料

LC20-AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),TGL-16B 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂),WAY-2S 型阿贝折光仪(上海精密科学仪器有限公司),7890A-5975C 型气相色谱质谱联用仪(美国安捷伦公司),BAS-124S 型电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司),TK-12D 型透皮扩散仪(上海锴凯科技贸易有限公司),EPED-10TF 型实验室超纯水器(南京易普易达科技发展有限公司)。

干姜、高良姜、小茴香、蛇床子、广藿香、莪术、荜澄茄、羌活、细辛、草果、香附、川芎、荆芥、石菖蒲、丁香、当归、花椒、吴茱萸饮片(安徽铜陵中药饮片有限公司,批号分别为 20150301,20140701,150401,150601,20141201,20140701,20150416,20150506,20150801,20150412,20141201,20140801,20150618,150601,20141201,20150308,150106,150212),肉桂(亳州市永刚饮片有限公司,批号 150121),以上药材饮片均经南京中医药大学乐巍副教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》的相关项下要求;松节油[永华化学科技(江苏)有限公司,批号 20140924],薄荷油(黄山天目薄荷药业有限公司,批号 150326),布洛芬对照品(美国 Sigma 公司,批号 MKBQ4505V,纯度 $\geq 98\%$),水为自制超纯水,乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级 SD 雄性大鼠,体重 180 ~ 220 g,购于上海杰思捷实验动物有限公司,合格证号 SCXK(沪)2013-0006。本研究所涉及的动物相关操作均在南京中医药大学动物伦理委员会的批准下进行,批准

号 ACU171101。

2 方法与结果

2.1 辛味中药挥发油的制备 除松节油和薄荷油为直接购置以外,通过水蒸气蒸馏法提取了其他 19 种中药挥发油。吴茱萸挥发油的提取工艺参照文献[8],称取一定质量饮片,加 8 倍量水浸泡 2 h,连接挥发油提取器和冷凝管,保持微沸至挥发油的量不再增加,停止加热。放冷至室温,加入适量无水硫酸钠脱水,称重,于 4 ℃ 避光密封保存,计算吴茱萸油得率(0.57 ± 0.04)% (n = 3)。其余 18 种中药挥发

油的提取工艺与得率结果已经另文发表^[6]。

2.2 辛味中药挥发油成分的 GC-MS 分析 取各挥发油 0.10 g,精密称定,加乙酸乙酯稀释 100 倍,取适量于 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液进行 GC-MS 分析。吴茱萸油的 GC-MS 分析条件参照文献[9],其余 20 种中药挥发油的 GC-MS 分析条件参照文献[6]。21 种辛味中药的药性特征^[10]及挥发油的 GC-MS 分析结果见表 1,每种挥发油只列出了含量最高的 3 种成分及其比例,具体成分类别分布情况可参见文献[6]。

表 1 21 种辛味中药的药性特征及其挥发油的主要成分

Table 1 Drug properties of 21 pungent traditional Chinese Medicines and main components in its essential oils

| 中药材 | 五味 | 四气 | 归经 | 挥发油的主要成分 | 质量分数 /% | 中药材 | 五味 | 四气 | 归经 | 挥发油的主要成分 | 质量分数 /% |
|-----|-----|----|-----------|----------------------|---------|-----|-----------|--------|---------|------------------|---------|
| 干姜 | 辛 | 热 | 脾、胃、肾、心、肺 | 姜烯 | 34.53 | 草果 | 辛 | 温 | 脾、胃 | 桉树脑 | 27.49 |
| | | | | β -倍半水芹烯 | 12.10 | | | | | 香叶醇 | 9.78 |
| | | | | β -侧柏烯 | 7.37 | | | | | 3-苯基戊烷 | 8.84 |
| 高良姜 | 辛 | 热 | 脾、胃 | 桉叶素 | 50.22 | 薄荷 | 辛 | 凉 | 肺、肝 | 薄荷脑 | 35.73 |
| | | | | α -松油醇 | 9.75 | | | | | 薄荷酮 | 19.48 |
| | | | | α -法尼烯 | 5.25 | | | | | L-薄荷酮 | 9.63 |
| 小茴香 | 辛 | 温 | 肝、肾、脾、胃 | 茴香脑 | 86.05 | 肉桂 | 辛、甘 | 大热 | 肾、脾、心、肝 | 反式肉桂醛 | 82.75 |
| | | | | 草蒿脑 | 5.45 | | | | | α -萜澄茄烯 | 5.93 |
| | | | | 右旋萜二烯 | 3.32 | | | | | D-杜松烯 | 3.61 |
| 吴茱萸 | 辛、苦 | 热 | 肝、脾、胃、肾 | 月桂烯 | 37.21 | 香附 | 辛、微平、苦、微甘 | 肝、脾、三焦 | | 香附烯 | 27.69 |
| | | | | β -松油烯 | 25.02 | | | | | 去氢蜂菜酮 | 27.54 |
| | | | | 罗勒烯 | 13.83 | | | | | α -香附酮 | 7.94 |
| 蛇床子 | 辛、苦 | 温 | 肾 | α -蒎烯 | 37.34 | 川芎 | 辛 | 温 | 肝、胆、心包 | 藁本内酯 | 41.28 |
| | | | | 柠檬烯 | 32.15 | | | | | 苯戊醇 | 10.09 |
| | | | | 茨烯 | 9.95 | | | | | 丁烯苯酐 | 7.12 |
| 广藿香 | 辛 | 微温 | 脾、胃、肺 | 广藿香醇 | 51.95 | 松节 | 苦、辛 | 温 | 肝、肾 | 1,4-桉叶素 | 26.42 |
| | | | | D-愈创木烯 | 11.41 | | | | | 茨烯 | 18.68 |
| | | | | α -愈创木烯 | 9.18 | | | | | α -蒎烯 | 17.65 |
| 莪术 | 辛、苦 | 温 | 肝、脾 | 莪术醇 | 48.19 | 荆芥 | 辛 | 微温 | 肺、肝 | 胡薄荷酮 | 56.06 |
| | | | | 吉马酮 | 9.52 | | | | | 吡嗪 | 27.37 |
| | | | | 莪术烯 | 6.92 | | | | | 右旋萜二烯 | 3.34 |
| 萆澄茄 | 辛 | 温 | 脾、胃、肾、膀胱 | 右旋柠檬烯 | 43.09 | 石菖蒲 | 辛、苦 | 温 | 心、胃 | α -细辛脑 | 54.56 |
| | | | | 柠檬醛 | 10.02 | | | | | 菖蒲酮 | 7.71 |
| | | | | (Z)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯醛 | 8.61 | | | | | 异白菖酮 | 4.03 |
| 羌活 | 辛、苦 | 温 | 膀胱、肾 | 右旋蒎烯 | 37.96 | 丁香 | 辛 | 温 | 脾、胃、肺、肾 | 丁香酚 | 80.47 |
| | | | | 左旋蒎烯 | 21.21 | | | | | 乙酸丁香酚酯 | 17.43 |
| | | | | 右旋萜二烯 | 8.15 | | | | | 1-石竹烯 | 1.72 |
| 细辛 | 辛 | 温 | 心、肺、肾 | 丁香酚甲醚 | 26.71 | 当归 | 甘、辛 | 温 | 肝、心、脾 | 藁本内酯 | 78.44 |
| | | | | 黄樟素 | 22.35 | | | | | 反式- β -罗勒烯 | 4.97 |
| | | | | 3,5-二甲氧基甲苯 | 10.86 | | | | | 丁烯苯酐 | 4.13 |
| | | | | | | 花椒 | 辛 | 温 | 脾、胃、肾 | 芳樟醇 | 22.47 |
| | | | | | | | | | | D-柠檬烯 | 18.74 |
| | | | | | | | | | | 乙酸芳樟酯 | 10.44 |

2.3 辛味中药挥发油的挥发性测定^[11] 取挥发油约 100 mg,置于直径 0.85 cm 的圆柱形容容器内(预

先在烘箱中 50 ℃ 干燥至恒重),精密称定。置于 50 ℃ 铁板加热一定时间后称定其质量,以单位表面

积下挥发油减少的质量对时间绘制曲线,并拟合线性,以直线斜率作为衡量挥发性的参数,见表 2。结果发现松节油挥发性最强,石菖蒲油最弱。

表 2 21 种辛味中药挥发油的挥发性和其对布洛芬的体外透皮促渗效果

Table 2 Volatility of 21 pungent essential oils and its transdermal penetration effect on ibuprofen

| PE | 挥发性参数 ($n=3$) / $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ | AUC _{0-36 h} ($\bar{x}\pm s, n=5$) / $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{cm}^{-2}$ |
|------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 空白溶剂 | - | 6 379.39 ± 1 717.94 |
| 氮酮 | - | 11 775.25 ± 593.18 ²⁾ |
| 干姜油 | 2.799 0 | 17 174.28 ± 1 239.55 ^{2,4)} |
| 高良姜油 | 11.917 3 | 16 429.51 ± 1 006.71 ^{2,4)} |
| 小茴香油 | 2.792 1 | 16 207.22 ± 1 633.47 ^{2,3)} |
| 吴茱萸油 | 9.185 5 | 16 167.78 ± 456.38 ^{2,3)} |
| 蛇床子油 | 20.045 8 | 14 456.93 ± 773.24 ²⁾ |
| 广藿香油 | 0.523 7 | 13 873.48 ± 1 236.03 ²⁾ |
| 莪术油 | 0.480 9 | 13 321.14 ± 848.63 ²⁾ |
| 荜澄茄油 | 9.185 5 | 13 117.10 ± 1 777.27 ²⁾ |
| 羌活油 | 13.828 7 | 13 002.12 ± 1 211.03 ²⁾ |
| 细辛油 | 3.645 8 | 12 889.89 ± 1 628.43 ²⁾ |
| 草果油 | 6.342 7 | 12 765.09 ± 3 367.65 ¹⁾ |
| 薄荷油 | 6.042 1 | 11 573.86 ± 2 365.54 ¹⁾ |
| 肉桂油 | 1.024 6 | 11 346.60 ± 3 311.09 |
| 香附油 | 0.783 7 | 11 329.60 ± 2 199.28 |
| 川芎油 | 2.231 4 | 11 242.00 ± 2 935.88 |
| 松节油 | 78.590 0 | 10 898.00 ± 8 604.25 |
| 荆芥油 | 5.057 3 | 10 229.01 ± 554.73 ²⁾ |
| 石菖蒲油 | 0.401 4 | 9 358.42 ± 1 248.09 ²⁾ |
| 丁香油 | 0.510 0 | 9 303.22 ± 3 092.03 |
| 当归油 | 1.267 1 | 8 720.33 ± 3 807.94 |
| 花椒油 | 12.749 1 | 8 022.31 ± 1 640.83 ^{2,3)} |

注:挥发性参数的 RSD 均 < 1.0%。与空白溶剂相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与氮酮相比³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$ 。

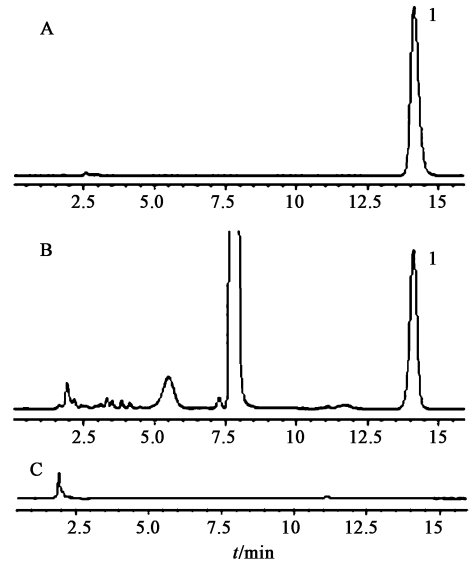
2.4 布洛芬的含量测定

2.4.1 色谱条件 Inertsil® ODS-3 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-水 (磷酸调 pH 3) (65:35), 柱温 25 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 220 nm, 进样量 10 μL。

2.4.2 标准曲线的制备 精密称取布洛芬对照品 10 mg, 用 35% 乙醇生理盐水溶液溶解并定容至 25 mL 量瓶中, 作为储备液。精密吸取该储备液适量, 加 35% 乙醇生理盐水溶液稀释, 配成质量浓度为 2.56, 5.13, 10.25, 20.50, 41.00, 82.00 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液, 按 2.4.1 项下色谱条件测定。以峰面积对质量浓度进行线性回归, 得标准曲线方程为 $Y = 24\,269X + 15\,975$ ($r = 0.999\,9$), 结果表明布洛芬质量浓度在 2.56 ~ 82.00 mg·L⁻¹ 与峰面积呈良好线性关系。

2.4.3 专属性考察 制备适当质量浓度的布洛芬

对照品溶液、透皮接收液及空白接收液, 按 2.4.1 项下色谱条件分别进样分析, 考察色谱方法系统适用性, 见图 1。



A. 对照品; B. 供试品; C. 空白接收液; 1. 布洛芬

图 1 布洛芬丁香油组接收液的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of receiving solution of ibuprofen-clove oil group

2.4.4 精密度试验 制备低、中、高质量浓度 (2.560, 20.50, 82.00 mg·L⁻¹) 的布洛芬对照品溶液, 按 2.4.1 项下色谱条件测定, 利用质量浓度求算相对标准偏差 (RSD), 分别 3 d 重复操作考察方法的日间精密度, 同一天平行操作 6 次考察方法的日内精密度。结果日间精密度的 RSD ≤ 3.3%, 日内精密度的 RSD ≤ 1.4%, 表明仪器精密度良好。

2.4.5 回收率试验 取已知质量浓度的布洛芬空白透皮接收液 1.0 mL, 平行 9 份, 等分成 3 组, 分别加入不同质量的布洛芬对照品溶液, 加接收液定容至 5 mL, 按 2.4.1 项下色谱条件测定, 结果见表 3。

表 3 布洛芬的加样回收试验

Table 3 Recovery test of ibuprofen

| 加入量 / μg | 测得量 / μg | 回收率 /% | 平均值 /% | RSD /% |
|------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 10.25 | 31.49 | 96.98 | 97.01 | 2.8 |
| 10.25 | 31.43 | 96.39 | | |
| 10.25 | 31.56 | 97.66 | | |
| 20.50 | 41.50 | 97.32 | 97.46 | 1.2 |
| 20.50 | 41.53 | 97.46 | | |
| 20.50 | 41.56 | 97.61 | | |
| 41.00 | 62.60 | 100.12 | 99.98 | 3.5 |
| 41.00 | 62.53 | 99.95 | | |
| 41.00 | 62.50 | 99.88 | | |

注: 样品中量均为 21.55 μg。

2.5 辛味中药挥发油体外促渗布洛芬的研究

2.5.1 离体鼠皮的制备 大鼠用 10% 水合氯醛麻醉,剃刀除去腹部体毛,温水洗净,自然饲养过夜,脱颈处死后立即剥离腹部皮肤,并小心去除皮下脂肪,以磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗干净,平铺于滤纸上,于 -20 °C 保存备用。

2.5.2 体外透皮吸收试验 采用改良的 Franz 扩散池进行皮肤渗透试验。角质层朝向供给池,以预先脱气的 35% 乙醇生理盐水溶液为接收液加入到接收池中。供给池加入含 3% 挥发油的 3.2 g·L⁻¹ 布洛芬溶液 1 mL,溶剂为丙二醇-异丙醇(3:7)^[12],封口,37 °C 下透皮 36 h,接收池中转子转速设定 500 r·min⁻¹。以经典化学促渗剂 3% 氮酮作为阳性组,以空白溶剂作为阴性组。分别在 8, 10, 22, 24, 26, 28, 32, 36 h 时吸取接收液 0.2 mL,并立即补充等体积等温的新鲜空白接收液。取出样品适当稀释后,于 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,上清液按 2.4.1 项下色谱条件测定,计算各时间点下单位面积累积透过量(Q)。

$$Q_n = \frac{VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 0.2}{A}$$

式中 C_n 为第 n 个取样点所测的药物质量浓度, C_i 为第 i 个取样点所测的药物质量浓度, A 为扩散池的有效透皮扩散面积, V 为扩散池的容积。以 Q 对 t 绘制不同挥发油布洛芬溶液给药后的经皮渗透曲线,选取透皮促渗效果最好的干姜油组与氮酮组、阴性组作图,见图 2。结果干姜油组、氮酮组、阴性组的透皮速率常数(J_{ss})分别为(34.45 ± 0.55), (27.16 ± 4.85), (18.26 ± 1.83) μg·h⁻¹·cm⁻²,说明干姜油组显著优于氮酮组(P < 0.05)和空白溶剂组(P < 0.01)。

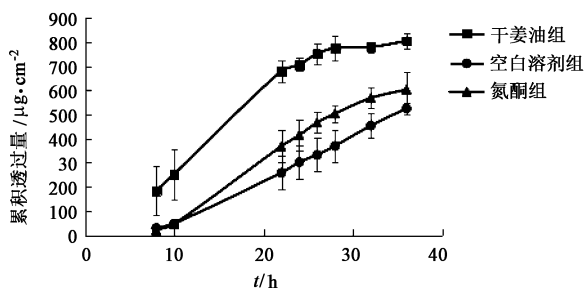


图 2 干姜油对布洛芬的透皮促渗作用($\bar{x} \pm s, n = 5$)
Fig. 2 Transdermal penetration effect of ginger oil on ibuprofen ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

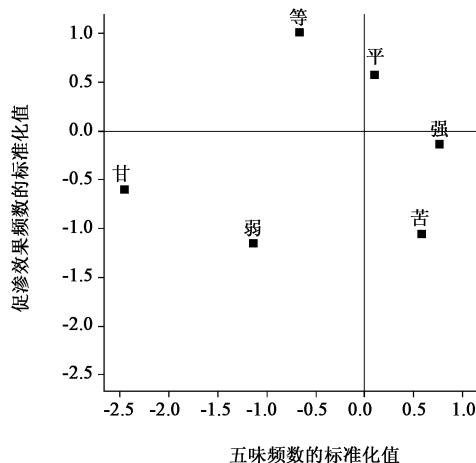
因为不同挥发油的促渗时间段不同,采用药时曲线下面积(AUC_{0-36h})作为不同中药挥发油对布洛芬透皮促渗效果的评价参数,见表 2。结果发现

干姜油的透皮促渗效果最好,该组 AUC_{0-36h} 约为阴性组的 2.69 倍,有 11 种辛味中药挥发油的透皮促渗效果优于经典的 PE 氮酮和常用的挥发油 PE 薄荷油,表明辛味中药挥发油是良好的 PE。通过独立样本 T 检验,发现中药挥发油的挥发性与其作为 PE 的透皮促渗效果之间未见显著性关联(P = 0.644)。

2.6 药性特征对辛味中药挥发油透皮促渗效果的影响

2.6.1 四气的影响 采用独立样本 T 检验分析温热药性特征与透皮促渗效果的关系。由于凉、平性中药挥发油各 1 味(薄荷油、香附油),因此未纳入比较分析。采用独立样本 T 检验比较了四气中热性(热 + 大热,共 4 种)和温性(温 + 微温,共 15 种) 2 组挥发油透皮促渗效果的差异,分析软件为 SPSS 17.0。根据独立样本 T 检验分析的结果,发现温、热两气对辛味中药挥发油透皮促渗效果的影响具有显著性差异(P = 0.021 < 0.05),辛热中药挥发油的透皮促渗效果显著优于辛温中药挥发油。

2.6.2 五味的影响 将中药挥发油的透皮促渗效果按布洛芬 AUC_{0-36h} 分为 3 档,分别为强(>12 000 μg·h·cm⁻²),弱(<10 000 μg·h·cm⁻²)和等(10 000 ~ 12 000 μg·h·cm⁻²),将五味与 21 种辛味中药挥发油的透皮促渗效果进行多重对应分析^[13]。由于 21 种辛味中药挥发油都具有辛味,因此主要分析同时具有苦味、甘味以及纯辛味(即图中的平)的影响,见图 3。结果发现苦更接近于促渗效果强的点,甘更接近于促渗效果弱的点,透皮促渗效果等与平较为近,提示辛苦味有利于透皮促渗效果,辛甘味不利于透皮促渗效果,辛味促渗效果适中。



平. 辛味;苦. 辛苦味;甘. 辛甘味
图 3 五味与辛味中药挥发油透皮促渗效果的多重对应分析
Fig. 3 Multiple correspondence analysis between five flavors and penetration enhancement effect of pungent essential oils

2.6.3 归经的影响 促渗效果与归经的研究同样采用多重对应分析,分析软件为 Minitab 15.0。因实验数据有限,只能采用两两对应分析,如是否归肝

经,多重对应分析表示为肝与无肝。见图 4,结果发现归脾经与透皮促渗效果强更为接近,其他归经特征与透皮促渗效果强关系不明显。

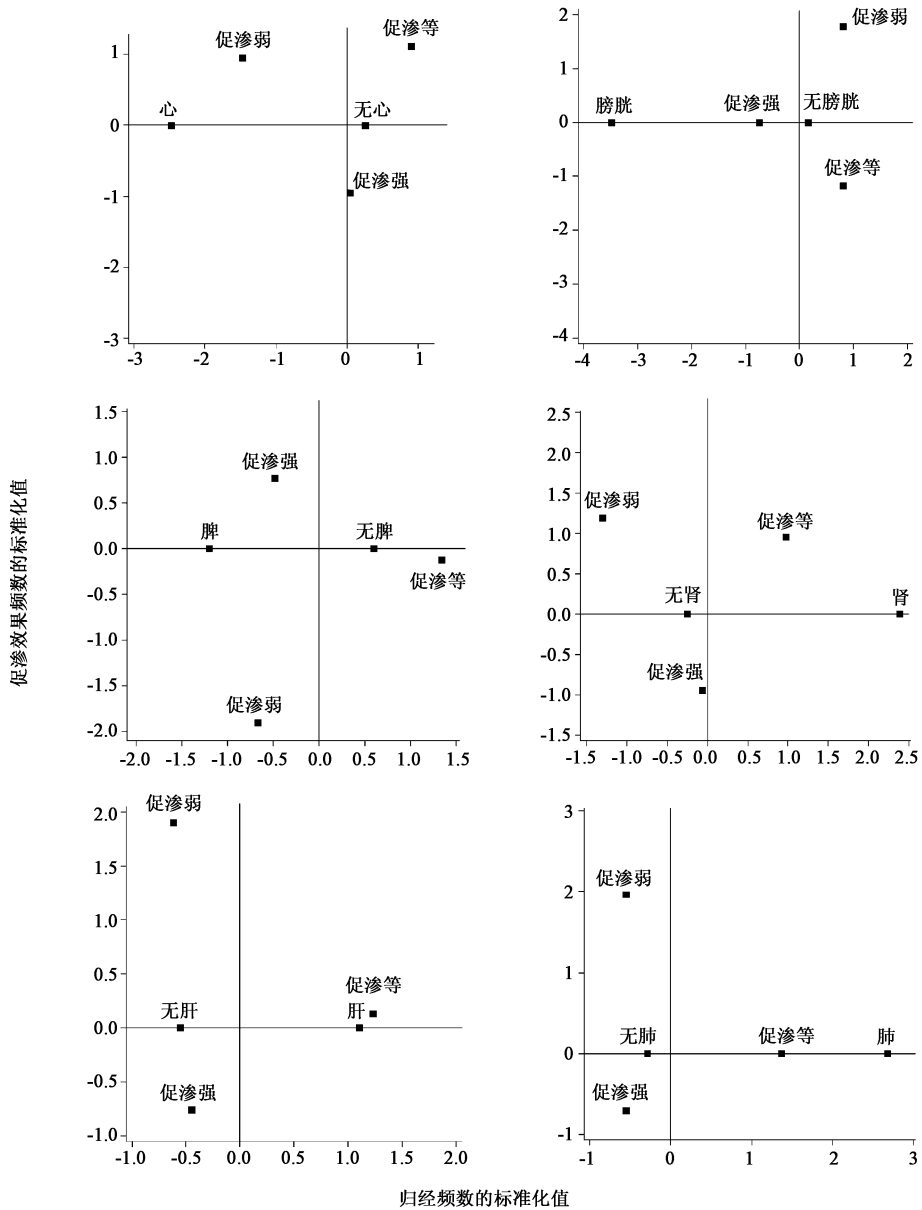


图 4 不同归经特征与透皮促渗效果的多重对应分析

Fig. 4 Multiple correspondence analysis between channel tropism and penetration enhancement effect of pungent essential oils

3 讨论

中药挥发油透皮促渗报道较多,但在同一研究平台上的系统研究,之前最多为同时比较 8 种中药挥发油^[14]对布洛芬的透皮促渗效果。本文选择布洛芬作为评价 21 种辛味中药挥发油体外透皮促渗效果的模型药物,因为布洛芬脂溶性适中,临床有经皮给药制剂,是挥发油透皮促渗的常用模型药物^[15-16]。

本文以 21 种辛味中药挥发油为研究对象,在同一研究平台上系统地从辛味中药挥发油透皮促渗效果与来源中药药性特征(四气、五味、归经)关联性角度展开实验研究。因为不同挥发油的促渗时间段不同,采用 AUC_{0-36h} 作为 21 种辛味中药挥发油对布洛芬透皮促渗效果的评价参数。测定了 21 种辛味中药挥发油的挥发性,但未发现其与透皮促渗效果之间存在相关性。有报道^[17]认为萜类成分的沸点

与其透皮促渗效果有关,挥发性越高即沸点越低,则透皮促渗效果越好。本文的研究结果可能是因为中药挥发油组分复杂,与理化参数的相关性不够明显导致。利用独立样本 T 检验和多重对应分析挥发油来源中药药性与透皮促渗效果的关系。结果显示四气对辛味中药挥发油透皮促渗效果具有显著性影响,其中辛热中药挥发油的透皮促渗效果显著优于辛温中药挥发油($P = 0.021$),研究结果与文献[5]研究结果相符合。四气是影响辛味中药挥发油透皮促渗效果最主要的因素,热性显著优于温性。进一步的研究将比较温性与寒凉药性的影响(如辛温解表药挥发油与辛凉解表药挥发油);多重对应定性分析结果提示,辛苦味和归脾经可能会有利于透皮促渗效果,但这还有待于更大样本的辛味中药挥发油的系统研究验证。本文的结果初步验证了“辛味中药挥发油透皮促渗存在药性规律”的假说。前期研究表明中药挥发油透皮促渗机制主要是对于皮肤角质层脂质的干扰作用^[18],进一步的研究将考察药性特征对于辛味中药挥发油对皮肤角质层脂质的影响。

为了保证能溶解 21 种辛味中药挥发油以及布洛芬,本文参照文献[12]的方法,选择丙二醇-异丙醇(3:7)混合液作为溶剂。必须指出的是,挥发油的透皮促渗效果与溶剂直接相关,如果采用极性较大的溶剂或凝胶作为载体,挥发油的透皮促渗效果会更好^[19],这与极性溶剂或载体有利于促进布洛芬的角质层分配有关。

[参考文献]

[1] 陈慧芳,吴其国,胡叶青. 中药经皮给药制剂中促透剂的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2017, 20(1):69-72.

[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] 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] 高晓山. 中药药性论[M]. 北京:人民卫生出版社, 1992:160-171.

[5] 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.

[6] 蒋秋冬,杨文国,蔡皓,等. 透皮促渗中药挥发油的化

学成分与中药药性关联性研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13):2500-2505.

[7] 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.

[8] 段芳,马平勃,周毅生. 正交设计优选吴茱萸挥发油提取工艺[J]. 医药导报, 2012, 31(5):653-654.

[9] 郑会丹,林崇良,蔡进章,等. 浙产吴茱萸挥发油化学成分的分析[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2):148-149.

[10] 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, 2015:45-317.

[11] CHEN Y, CUN D, QUAN P, et al. Saturated long-chain esters of isopulegol as novel permeation enhancers for transdermal drug delivery[J]. Pharm Res, 2014, 31(8):1907-1918.

[12] Charoo N A, Shamsheer A A, Kohli K, et al. Improvement in bioavailability of transdermally applied flurbiprofen using tulsi (*Ocimum sanctum*) and turpentine oil[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2008, 65(2):300-307.

[13] 马逢时,吴诚鸥,蔡霞. 基于 MINITAB 的现代实用统计[M]. 2版. 北京:中国人民大学出版社, 2013:159-173.

[14] 罗晓清,顾瑶华,吴芝园. 八种中药挥发油对布洛芬促透作用的比较[J]. 中药材, 2007, 30(5):571-573.

[15] Khan N R, Khan G M, Wahab A, et al. Formulation, and physical, *in vitro* and *ex vivo* evaluation of transdermal ibuprofen hydrogels containing turpentine oil as penetration enhancer[J]. Pharmazie, 2011, 66(11):849-852.

[16] 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.

[17] Narishetty S T, Panchagnula R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of terpenes and their mechanism of action[J]. J Control Release, 2004, 95(3):367-379.

[18] JIANG Q, WU Y, 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.

[19] CHEN J, JIANG Q D, WU Y M, et al. Potential of essential oils as penetration enhancers for transdermal administration of ibuprofen to treat dysmenorrhea[J]. Molecules, 2015, 20(10):18219-18236.

[责任编辑 刘德文]