

## 艾纳香油对硫酸沙丁胺醇体外透皮吸收的影响

付万进<sup>1,2</sup>, 王丹<sup>1</sup>, 庞玉新<sup>1\*</sup>, 王晖<sup>2\*</sup>, 黄钊<sup>2</sup>, 聂昊<sup>2</sup>, 于福来<sup>1</sup>, 张影波<sup>1</sup>

(1. 中国热带农业科学院热带作物品种资源研究所/农业部华南作物基因资源与种质创制重点开放实验室, 海南 儋州 571737; 2. 广东药学院中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** 目的: 研究艾纳香油对硫酸沙丁胺醇透皮吸收的影响, 为艾纳香油的应用提供理论依据。方法: 采用改良 Franz 扩散池装置, 以豚鼠背部皮肤为体外渗透屏障, 采用紫外分光光度计方法测定接收液中硫酸沙丁胺醇的含量, 考察 0.5%, 1%, 2% 艾纳香油, 1% 氮酮, 以及 1% 艾纳香油与 1% 氮酮联合运用对硫酸沙丁胺醇透皮吸收的影响。结果: 0.5%, 1.0% 艾纳香油和 1.0% 氮酮单独应用时对硫酸沙丁胺醇透皮吸收和贮库效应均具有显著促进作用 ( $P < 0.05$ )。但 1.0% 艾纳香油与 1.0% 氮酮合用时其促透效果较单独使用时降低, 2.0% 艾纳香油对硫酸沙丁胺醇透皮吸收无显著的促进作用。结论: 低浓度的艾纳香油随着浓度升高对硫酸沙丁胺醇透皮吸收有增强作用, 但高浓度艾纳香油对硫酸沙丁胺醇透皮吸收无显著促进作用。

**[关键词]** 艾纳香油; 透皮吸收; 渗透系数; 增渗倍数

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0174-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013140174

## Effect of *Blumea balsamifera* Oil on Percutaneous Absorption of Salbutamol Sulfate

FU Wan-jin<sup>1,2</sup>, WANG Dan<sup>1</sup>, PANG Yu-xin<sup>1\*</sup>, WANG Hui<sup>2\*</sup>, HUANG Zhao<sup>2</sup>, NIE Hao<sup>2</sup>, YU Fu-lai<sup>1</sup>, ZHANG Ying-bo<sup>1</sup>

(1. Tropical Crops Genetic Resources Institute, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences/Key Laboratory of Crop Gene Resources and Germplasm Enhancement in Southern China, Danzhou 571737, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** The effects of the *Blumea balsamifera* oil on percutaneous absorption of albuterol sulfate were studied. Then, a theoretical basis for the application of *B. balsamifera* oil was proved. **Method:** The effects of six different penetration enhancer programs on albuterol sulfate transdermal absorption were determined, i.e., 0.5%, 1.0%, 2.0% *B. balsamifera* oil, 1.0% azone, 1.0% *B. balsamifera* oil jointed with 1.0% azone and black control. Concretely, the contents of albuterol sulfate in receiving fluid were determined by UV spectrophotometer using modified Franz diffusion cell device and the excised skin from guinea pig was taken as exoteric permeability barrier. **Result:** 0.5%, 1.0% *B. balsamifera* oil and 1% azone individually salbutamol sulfate transdermal absorption and storage reservoir showed a significant role in promoting ( $P < 0.05$ ). However, the effect of combination of 1.0% *B. balsamifera* oil and 1.0% azone on percutaneous penetration was lower than its using alone. **Conclusion:** With the increase of low concentration of *B. balsamifera* oil, the transdermal absorption of salbutamol sulfate enhanced. However, high concentration of *B. balsamifera* oil showed no significant

**[收稿日期]** 20120917(013)

**[基金项目]** 海南省自然科学基金(312022); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(中国热带农业科学院热带作物品种资源研究所)项目(1630032012001); 海南省中药现代化专项(2011ZY001)

**[第一作者]** 付万进, 在读研究生, Tel: 13751750891, E-mail: woshifuwanjin@126.com

**[通讯作者]** \* 庞玉新, 博士, 副研究员, 从事南药资源研究与开发, Tel: 0898-23300268, E-mail: pyxmarx@126.com;

\* 王晖, 硕士, 教授, 从事皮肤药理学和数学药理学研究, Tel: 020-39352057, E-mail: gdwanghui2006@126.com

difference.

[**Key words**] *Blumea balsamifera* oil; percutaneous absorption; permeability coefficient; permeability multiples

艾纳香油为菊科植物艾纳香叶的粗升华物经压榨分离而得的油,含有左旋龙脑、樟脑、挥发油、油脂及其他成分,其中左旋龙脑为天然冰片主要成分<sup>[1]</sup>。本研究以硫酸沙丁胺醇为模型药物,研究艾纳香油对药物经皮吸收的促进作用,为艾纳香油在经皮吸收制剂和外用制剂中的应用提供理论依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 白化豚鼠,雌雄兼用,由广州中医药大学实验动物中心提供,体重 250 ~ 300 g,合格证号 SCXK(粤)-2008-0020。

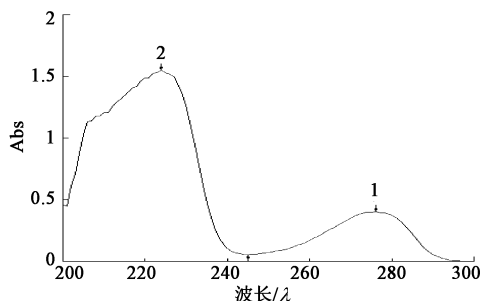
**1.2 仪器** UV-2450 紫外-可见分光光度计(日本,岛津),透皮装置(自制),KYC 100B 恒温气浴(上海福玛实验设备有限公司)。

**1.3 药品和试剂** 硫酸沙丁胺醇(中国药品生物制品鉴定所,批号 H00328-200502),艾纳香精油(产地贵州罗甸地区,每 10 kg 艾纳香叶提取 1mL 艾纳香精油,由中国热带农业科学院热带作物品种资源研究所提供),氮酮(新乡高金药业有限公司,批号 20060710),其余所用试剂均为分析纯。

## 2 方法

**2.1 离体皮肤的制备** 小心剃去豚鼠背部的毛,处死后剥下背部皮肤,去除皮下脂肪组织,用生理盐水反复冲洗,直至无浑浊为止,放入 4 °C 冰箱中保存,3 日内用完。

**2.2 测定波长的选择** 取适量硫酸沙丁胺醇,用生理盐水配成溶液,以生理盐水为空白,于 200 ~ 300 nm 内扫描得到硫酸沙丁胺醇紫外吸收光谱(图 1),硫酸沙丁胺醇在 224 nm 处和 275 nm 处有吸收峰。由于 224 nm 靠近末端吸收,选择 275 nm 作为测定的吸收波长。



硫酸沙丁胺醇 1. 275 nm 吸收峰; 2. 224 nm 吸收峰

图 1 硫酸沙丁胺醇紫外吸收光谱

**2.3 标准曲线的制备** 取硫酸沙丁胺醇,精密称定 20.00 mg,用生理盐水配成 200 mg · L<sup>-1</sup> 贮备液,用生理盐水依次稀释成 200.00, 100.00, 50.00, 20.00, 10.00 mg · L<sup>-1</sup> 的系列溶液,取此系列溶液,分别在 275 nm 测定其吸光度。以吸光度为纵坐标,质量浓度为横坐标进行线性回归,得标准曲线方程为:  $Y = 0.0057X + 0.0091$  ( $R^2 = 0.9999$ ),线性范围为 10 ~ 200 mg · L<sup>-1</sup>。

**2.4 精密度和回收率** 取 101.11, 49.58, 18.92 mg · L<sup>-1</sup> 3 个质量浓度硫酸沙丁胺醇溶液每天测量 5 次,连续测量 3 d。测得日内精密度 RSD 分别为 0.15%, 0.39%, 0.59%, 日间精密度 RSD 分别为 0.69%, 1.00%, 1.69%。取 101.11, 49.58, 18.92 mg · L<sup>-1</sup> 3 个质量浓度硫酸沙丁胺醇溶液 2 mL,每个质量浓度取 3 个样品,分别加入 49.58, 48.83, 49.58 mg · L<sup>-1</sup> 溶液 2 mL,测定其吸光度(A)。RSD 分别为 1.78%, 2.16%, 2.83%。见表 1。

表 1 硫酸沙丁胺醇回收率试验

样品量 /μg	加入量 /μg	理论量 /μg	测得量 /μg	回收率 /%	平均回 收率/%	RSD /%
202.22	99.16	301.38	299.40	99.34	98.72	1.78
202.22	99.16	301.38	297.27	98.64		
202.22	99.16	301.38	295.86	98.17		
99.16	97.66	196.82	198.16	100.68	99.48	2.16
99.16	97.66	196.82	195.33	99.24		
99.16	97.66	196.82	193.91	98.52		
37.84	99.16	137.00	135.86	99.17	99.17	2.83
37.84	99.16	137.00	133.03	97.10		
37.84	99.16	137.00	138.69	101.23		

**2.5 释放液和接受液的制备** 将实验分为 6 组,释放液用 70% 乙醇作为溶媒制成。A 组不含促透剂, B 组为 1.0% 水溶性氮酮, C 组为 0.5% 艾纳香油, D 组为 1.0% 艾纳香油, E 组为 2.0% 艾纳香油, F 组 1.0% 水溶性氮酮 + 1.0% 艾纳香油。硫酸沙丁胺醇均为 1.0%, 接收液为生理盐水。

**2.6 透皮试验** 在双室透皮扩散装置<sup>[2]</sup>进行体外透皮吸收实验,释放液用量为 0.1 mL,接收液为 5 mL,温度(32.0 ± 0.5) °C,转速 120 r · min<sup>-1</sup>,扩散面积 0.502 cm<sup>2</sup>。2, 4, 8, 12, 24 h 分别取 4.0 mL,同时补加等量的接收液。测定吸光度,并代入回归

方程,计算浓度,上述皮肤连续透皮 24 h 后,去除释放液,用生理盐水反复清洗.并用滤纸条吸干,加入 5 mL 接收液于干净的接收瓶中,按上述条件进行药物的贮库效应研究。

**2.7 结果处理** 将每次测得浓度带入下面公式,计算累计透过量( $Q$ )。

$$Q = \frac{C_n \times 5 \times \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 4}{A}$$

其中, $C_n$  为第  $n$  个取样点的药物质量浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), $C_i$  为第  $i$  个取样点的药物质量浓度 ( $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ), $A$  为扩散面积。以  $Q$  对时间( $t$ )进行线性回归,所得  $Q-t$  直线方程的斜率即为透皮速率( $P$ ,  $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ )<sup>[3]</sup>。

**2.8 干扰试验** 按 2.6 项方法操作,取 12 h 的透皮接收液,并于 200 ~ 300 nm 波长范围内进行扫描,在 275 nm 附近未出现干扰峰。

**2.9 统计学方法** 所有统计在 DAS 1.0 软件上完成,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 不同促透剂对硫酸沙丁胺醇经皮渗透性的影响** 由表 2 中的回归方程可知,硫酸沙丁胺醇体外透皮吸收为一恒速扩散过程, $Q$  与  $t$  之间呈良好的线性关系,其关系符合零级动力学过程。0.5%, 1.0% 艾纳香油和 1.0% 氮酮作为促透剂单独使用时对硫酸沙丁胺醇透皮吸收速率均有显著的促进作用 ( $P < 0.05$ ),增渗倍数分别为 1.26, 1.43, 1.35 倍。但 2.0% 艾纳香油对硫酸沙丁胺醇透皮速率无显著促透作用,1.0% 的艾纳香油和 1.0% 氮酮联合运用时对硫酸沙丁胺醇透皮速率无显著促透作用。

**3.2 不同组别促透剂对硫酸沙丁胺醇贮库效应的影响** 由表 3 可知,与对照组比较,0.5%, 1.0% 的艾纳香油对硫酸沙丁胺醇贮库效应具有极显著的促进作用 ( $P < 0.01$ ),1.0% 氮酮组较对硫酸沙丁胺醇贮库效应影响较对照组有明显促进作用 ( $P < 0.05$ );但 2.0% 艾纳香油以及 1.0% 艾纳香油和 1.0% 氮酮联合运用较对照组对硫酸沙丁胺醇贮库效应无显著促进作用。

表 2 不同促透剂对硫酸沙丁胺醇经皮渗透性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	回归方程	$R^2$	渗透速率/ $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	增渗倍数
对照	$Y = 440.79T + 1\ 648.17$	0.952	$440.79 \pm 78.56$	-
0.5% 艾纳香油	$Y = 556.99T + 1\ 221.36$	0.972	$556.99 \pm 90.69^{1)}$	1.26
1% 艾纳香油	$Y = 631.83T + 1\ 012.43$	0.977	$631.83 \pm 151.85^{1)}$	1.43
2% 艾纳香油	$Y = 499.01T + 1\ 235.72$	0.974	$499.01 \pm 100.75$	1.13
1% 氮酮组	$Y = 594.58T + 1\ 331.32$	0.976	$594.58 \pm 137.29^{1)}$	1.35
1% 氮酮 + 艾纳香油	$Y = 543.41T + 2\ 025.55$	0.959	$543.41 \pm 89.11$	1.23

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 3 不同促透剂对硫酸沙丁胺醇贮库效应的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

组别	回归方程	$R^2$	渗透速率/ $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	增渗倍数
对照	$Y = 151.00T + 1\ 506.52$	0.972	$151.00 \pm 15.06$	-
0.5% 艾纳香油	$Y = 224.36T + 2\ 200.90$	0.953	$224.36 \pm 47.13^{2)}$	1.49
1.0% 艾纳香油	$Y = 206.04T + 2\ 060.32$	0.966	$206.04 \pm 47.44^{2)}$	1.36
2.0% 艾纳香油	$Y = 159.85T + 1\ 506.53$	0.956	$159.85 \pm 16.00$	1.06
1.0% 氮酮组	$Y = 202.19T + 2\ 115.84$	0.963	$202.19 \pm 49.15^{1)}$	1.34
1.0% 艾纳香油 + 1% 氮酮	$Y = 183.16T + 2\ 022.72$	0.958	$183.16 \pm 47.44$	1.21

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

### 4 讨论

经皮给药可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的灭活,药物的吸收不受胃肠道因素的影响.减少用药的个体差异,大大降低药物毒性和副作用,能维持稳定、持久的血药浓度,提高疗效,减少给药次数,

给药方便等优点。中药挥发油多具促透作用,效果好、不良反应小,有促渗、治疗的双重作用,受到广泛关注<sup>[4-6]</sup>。挥发油中的主要成分是萜烯类化合物,尤以单萜倍半萜常见<sup>[7]</sup>。现在认为萜烯类化合物促透机制主要是:①直接作用于角质层,破坏脂质双

分子层结构,增加其流动性;通过提取脂质从而打开角质层的极性孔道;②降低角质层形成细胞间桥粒黏聚性,使角蛋白结构疏松,增加药物在角质层中的扩散;③影响药物理化特性如溶解度、分配系数,提高药物在角质层的热力学活性和扩散系数等,提高其渗透性能<sup>[8]</sup>。药物在经皮吸收过程中可能会在皮肤内积累而形成贮库,其主要累积部位是角质层。贮库的形成是由溶解于角质层中的游离药物与结合于角质层中的药物所引起。而后者起主要作用。积蓄在角质层中的药物可缓慢地扩散出<sup>[9]</sup>。

艾纳香油主要含有左旋龙脑、樟脑等萜烯类化合物,其促进药物经皮吸收机制应和萜烯类化合物相似。笔者研究发现 0.5% 和 1.0% 艾纳香油对硫酸沙丁胺醇的透皮速率及贮库效应有显著地促进作用。但 2.0% 艾纳香油对硫酸沙丁胺醇透皮速率及贮库效应较 1.0% 的艾纳香油有抑制作用,可能是高浓度艾纳香油占据角质层空间位置阻碍药物透过以及抑制药物在角质层结合造成的;1.0% 的艾纳香油和 1.0% 的氮酮合用较其单独使用对硫酸沙丁胺醇透皮速率和贮库效应均有抑制作用,可能是艾纳香油和氮酮透皮相互抑制导致的,值得进一步探讨。

艾纳香油为苗族等少数民族传统药,其安全性已得到广泛的临床验证<sup>[10]</sup>。在笔者其他研究中发现艾纳香精油对皮肤无急性毒性、无致敏性,但有中、重度刺激性反应。艾纳香精油对皮肤刺激性可能是由于浓度较高引起的,为此将艾纳香精油稀释,发现当浓度稀释至 20% 及其 < 20% 后其对皮肤无刺激性。艾纳香油作为促透剂使用浓度仅为原精油的 1%,其皮肤的毒性较原精油应大大降低,但需进

一步研究。

## [参考文献]

- [1] 孙明玉. 艾纳香油含量测定的方法学验证[J]. 贵州医药, 2011, 35(8):757.
- [2] 许卫铭,王宗锐. 一种高效率的药物透皮吸收实验装置的改进[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(2):185.
- [3] 朱倩云,李筱青,李成网. 氮酮对如意金黄乳膏体外透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20):246.
- [4] 郑小妍,王晖,程润菊,等. 模糊物元模型评价几种促透剂的促透效果[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20):2599.
- [5] 刘文彬,王晖,黄钊. 熵权系数法综合评价促透剂的促透效果[J]. 华西药学杂志, 2011(3):256.
- [6] 赵华,林婕,何聪芬,等. 4种中药促透剂对不同结构类型物质的促透功效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(12):34.
- [7] 李扬,王阳,刘科攀. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 药物评价研究, 2011, 34(6):474.
- [8] 华南,刘卫,郭瑞臣. 萜烯类经皮渗透促进剂的研究与应用进展[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(24):2875.
- [9] 蔡伟明,王晖,李昕,等. 蛇床子挥发油和氮酮促透作用的比较[J]. 中南药学, 2004, 2(2):83.
- [10] 官玲亮,庞玉新,王丹,等. 中国民族特色药材艾纳香研究进展[J]. 植物遗传资源学报, 2012(4):695.

[责任编辑 聂淑琴]

## 《中国中药杂志》2014 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1955 年 7 月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2014 年定价每期 30 元,全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11-2272/R,国际刊号 1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 [www.ejcm.com.cn](http://www.ejcm.com.cn) 或 [www.中国中药杂志.com](http://www.中国中药杂志.com)。

联系电话:稿件查询 010-64045830 转 602;主任电话 010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。