

## 温里药挥发油的皮肤刺激性考察

董昀菲, 吴凤焯, 溪江安, 冯晗, 文勇坤, 姚俊宏, 朱学敏, 董洁, 瞿叶清\*, 陈军\*

(南京中医药大学药学院, 第一临床医学院, 卫生经济管理学院,  
江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 鼓楼中西医结合临床医学院, 南京 210023)

**[摘要]** 目的:考察温里药挥发油的皮肤刺激性。方法:以3种温里药挥发油(肉桂挥发油、丁香挥发油、高良姜挥发油)为研究对象,比较三者的皮肤细胞毒性和在体皮肤刺激性,并利用皮肤测试板预测这3种中药挥发油皮肤刺激性。结果:3种中药挥发油对人皮肤成纤维细胞(HSF)的毒性相差显著,肉桂挥发油、高良姜挥发油、丁香挥发油的半数抑制率( $IC_{50}$ )分别为( $11.16 \pm 0.28$ ), ( $53.33 \pm 1.71$ ), ( $226.70 \pm 17.61$ )  $mg \cdot L^{-1}$ ;在体皮肤刺激性评价表明,3种温里药挥发油对皮肤刺激性的排序为肉桂挥发油 > 丁香挥发油 > 高良姜挥发油;皮肤测试板评价3种挥发油刺激性结果与在体皮肤刺激性结果一致。结论:肉桂挥发油、丁香挥发油以及高良姜挥发油的皮肤细胞毒性评价结果与其在体皮肤刺激性结果不一致,采用皮肤测试板有望能够准确预测挥发油的在体皮肤刺激性。

**[关键词]** 温里药; 挥发油; 皮肤细胞毒性; 在体皮肤刺激性; 皮肤测试板; 半数抑制率; 罗丹明 B

**[中图分类号]** R22;R24;R28;C94;TS193 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0156-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190548

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.2209.047.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-19 13:35

## Investigation of Skin Irritation of Essential Oils from Interior-warming Medicines

DONG Yun-fei, WU Feng-ye, XI Jiang-an, FENG Han, WEN Yong-kun, YAO Jun-hong, ZHU Xue-min,  
DONG Jie, QU Ye-qing\*, CHEN Jun\*

(School of Pharmacy, The First Clinical Medical College, School of Health Economics and Management,  
Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica,  
Drum Tower Clinical College of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine,  
Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the skin irritation of essential oils (EOs) extracted from interior-warming medicines. **Method:** Three EOs from interior-warming medicines (Cinnamomi Cortex, Caryophylli Flos and Alpiniae Officinarum Rhizoma) were selected as research objects. The *in vitro* skin cytotoxicity and *in vivo* skin irritation of these EOs were determined and compared. Moreover, the skin irritation was also predicted by the novel skin test panels. **Result:** Toxicity of these three EOs to human skin fibroblasts (HSF) was significantly different, half-inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) values of EOs from Cinnamomi Cortex, Alpiniae Officinarum Rhizoma and Caryophylli Flos were ( $11.16 \pm 0.28$ ), ( $53.33 \pm 1.71$ ), ( $226.70 \pm 17.61$ )  $mg \cdot L^{-1}$ ,

**[收稿日期]** 20181001(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);江苏省中医药局科研专项(ZX2016D1);江苏省高校优势学科项目(2014);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室项目(JKLPSE201808);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX18\_1591)

**[第一作者]** 董昀菲, 学士, 从事药学研究, E-mail: 514606482@qq.com

**[通信作者]** \* 瞿叶清, 硕士, 高级兽医师, Tel: 025-83105986, E-mail: quyeqing1980@163.com;

\* 陈军, 博士, 教授, 从事中药外用制剂研究, Tel: 025-85811769, E-mail: chenjun75@163.com

respectively. However, *in vivo* skin irritation evaluation showed that the local toxicity of these three EOs was in the order of EO of Cinnamomi Cortex > EO of Caryophylli Flos > EO of Alpiniae Officinarum Rhizoma. The evaluation results of skin test panels for these three EOs were in accordance with the results of *in vivo* skin irritation evaluation. **Conclusion:** Toxicity of these three EOs against skin cells *in vitro* is inconsistent with their *in vivo* skin irritation. Skin test panels are expected to be able to accurately predict *in vivo* skin irritation of EOs instead of cytotoxicity evaluation.

**[Key words]** interior-warming medicines; essential oils; skin cytotoxicity; *in vivo* skin irritation; skin test panels; half-inhibitory concentration; rhodamine B

经皮给药是常用的给药途径之一,但是皮肤最外层角质层是限制药物透皮吸收的最主要屏障,而应用透皮吸收促进剂 (penetration enhancer, PE) 是目前应用最普遍且成本最低的改善透皮吸收的方法。中药挥发油因为促渗效果好、安全性高,是常用 PE 之一。温里药肉桂、高良姜、丁香所含挥发油均具有促渗 2 种以上成分的报道<sup>[1]</sup>;本课题组前期研究发现,热性中药挥发油的透皮吸收促进效果可能优于温性中药挥发油<sup>[2]</sup>,即透皮促渗效果排序为肉桂挥发油 > 高良姜挥发油 > 丁香挥发油,因此,有必要对其安全性差异进行考察。

由于在体皮肤刺激性的测试比较繁琐,且个体差异较大,因此在考察 PE 皮肤刺激性时,经常通过测定皮肤细胞毒性来加以预测<sup>[3]</sup>,其中人皮肤成纤维细胞可被多种刺激物质活化进而产生大量促炎因子,最终导致炎症细胞浸润组织<sup>[4]</sup>,因此也可以作为皮肤细胞毒性研究的模型<sup>[5]</sup>。但是,皮肤细胞毒性研究结果是否能够有效预测皮肤刺激性研究结果,还缺乏系统研究来加以验证,尤其是针对脂溶性强、可能较易停留在亲脂性角质层屏障中的挥发油而言,这一研究更有意义。本实验以 3 种温里药挥发油 (肉桂挥发油、丁香挥发油、高良姜挥发油) 为研究对象,比较其皮肤细胞毒性和在体皮肤刺激性,并利用新研制的皮肤测试板预测 3 种中药挥发油皮肤刺激性,其研究结果有望为预测中药挥发油的在体皮肤刺激性提供简便快捷的新方法。

## 1 材料

INCO108 型 CO<sub>2</sub> 培养箱 (德国 Memmert 公司), SW-CJ-IF 型超净工作台 (苏州安泰空气技术有限公司), Chromate 4300 型酶标仪 (美国 Awareness 公司), BAS-124S 型电子天平 (德国赛多利斯科学仪器有限公司), EPED-10TF 型实验室超纯水器 (南京易普易达科技发展有限公司), DW-86L338 型超低温冰箱 (海尔生物医疗), LS55 型荧光分光光度计 (美国 PerkinElmer 公司), DZF-6020 型真空干燥箱

(上海精宏实验设备有限公司), EG1150 型石蜡包埋机和 RM2235 型石蜡切片机 (德国 Leica 公司)。

高良姜 (批号 20140701) 和丁香 (批号 20141201) 饮片均购自安徽铜陵中药饮片有限公司,肉桂饮片 (批号 150121) 购自亳州市永刚饮片厂有限公司,以上饮片均经南京中医药大学刘圣金副教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》(一部) 的相关项下要求;DMEM 培养基 (批号 RNBG2695), 磷酸盐缓冲液 (PBS, 批号 AC10237721), 乙二胺四乙酸 (EDTA, 批号 1982776), 0.25% 胰蛋白酶-EDTA 消化液 (批号 1982763) 均购自美国 Gibco 公司;胎牛血清 (浙江天杭生物科技股份有限公司, 批号 20160201), 青霉素-链霉素溶液 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号 C0222), 噻唑蓝 (MTT) 细胞毒性试剂盒 [生工生物工程 (上海) 股份有限公司, 批号 160514], 二甲基亚砜 (DMSO, 上海善然生物科技有限公司, 批号 WXBC1590V), 罗丹明 B (美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 BCBK4860V), 卵磷脂 (PC-98T, 批号 AL17002) 和高纯胆固醇 (CHO-HP, 批号 B41239) 均购自上海艾韦特医药科技有限公司, 卡波姆 940 (美国诺誉化工, 批号 0101320985), 96 孔细胞培养板 (美国 Corning 公司), 血细胞计数板 (上海求精生化试剂仪器有限公司), 水为自制超纯水, 试剂均为分析纯。人皮肤成纤维细胞 [HSF, 江苏凯基生物技术股份有限公司, 以 DMEM 培养基 (含 10% 胎牛血清及 100 U·mL<sup>-1</sup> 青霉素-链霉素溶液) 于 37 °C 培养于 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中]。

雄性 SD 大鼠, 体质量 (220 ± 20) g, 购于南京市江宁区青龙山动物繁殖场, 合格证号 SCXK (苏) 2017-0001。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 中药挥发油的制备** 采用水蒸气蒸馏法制备 3 种挥发油 (肉桂挥发油、丁香挥发油、高良姜挥发

油),工艺和理化参数已另文发表<sup>[2]</sup>。

**2.2 HSF 的毒性研究** MTT 试验操作步骤为①取对数生长期的 HSF 制成单个细胞混悬液,调整细胞浓度(7 000 个/孔)接种于 96 孔培养板,每组设 5 个复孔,在 5% CO<sub>2</sub> 及 37 ℃ 条件下培养过夜。②吸弃培养基,加入设有 5 个质量浓度的挥发油溶液 100 μL,溶剂为含 1% DMSO 的 DMEM 培养基。设置调零组(PBS)和空白组(含 1% DMSO 的 DMEM 培养基)。37 ℃ 条件下继续培养 24 h。③每孔加入含有 5 g · L<sup>-1</sup> MTT 的 DMEM 培养基 120 μL,培养 4 h 后吸弃上清,每孔加入 DMSO 150 μL,置于摇床摇匀(10 min),在 570 nm 处用酶标仪测定吸光度 A。④计算各孔细胞的存活率,计算公式为存活率 = (A<sub>挥发油组</sub> - A<sub>调零组</sub>) / (A<sub>空白组</sub> - A<sub>调零组</sub>) × 100%。不同质量浓度的挥发油作用于 HSF 24 h 后的细胞毒性结果见图 1。说明温里药挥发油对 HSF 的毒性呈剂量依赖性,且细胞毒性排序为肉桂挥发油 > 高良姜挥发油 > 丁香挥发油。挥发油对细胞的毒性选择半数抑制率(IC<sub>50</sub>)作为评价指标,IC<sub>50</sub> 采用 GraphPad Prism 5 软件计算,结果肉桂挥发油组、高良姜挥发油组、丁香挥发油组的 IC<sub>50</sub> 分别为(11.16 ± 0.28), (53.33 ± 1.71), (226.70 ± 17.61) mg · L<sup>-1</sup>。

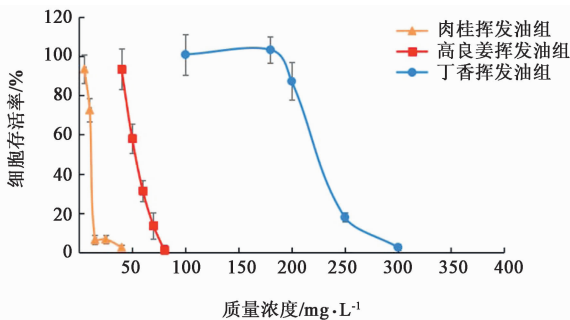
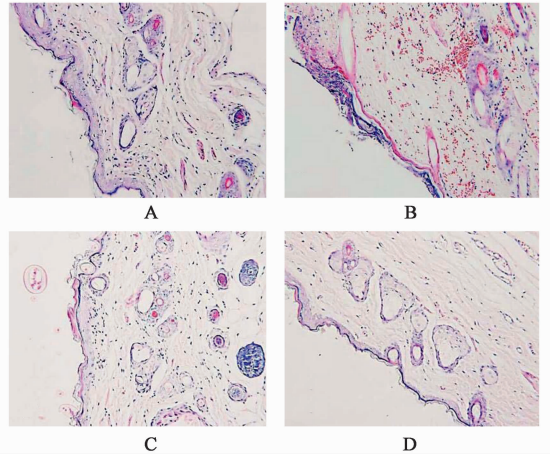


图 1 不同质量浓度温里药挥发油对 HSF 的抑制效果( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )  
Fig. 1 Inhibitory effect of essential oils from interior-warming medicines with different concentrations on HSF( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

**2.3 挥发油在体皮肤刺激性的评价** 大鼠腹部脱毛,正常饲养 18 h 后腹腔注射 10% 水合氯醛(给药剂量 3.5 μL · g<sup>-1</sup>)麻醉固定。于腹部相同部位 3.14 cm<sup>2</sup> 的皮肤上<sup>[6]</sup>,分别均匀涂抹 3% 药物挥发油 1 mL,以空白溶剂丙二醇-异丙醇(3:7)为对照。给药 3 h 后吸除残留挥发油供试品,常规饲养(正常饮水与饮食)21 h 后处死大鼠,取腹部皮肤,用 10% 甲醛固定,常规石蜡包埋,切片厚度 4 ~ 5 μm,苏木素-伊红(HE)染色,见图 2;在体皮肤刺激性评分见表 1。结果发现对皮肤刺激性的排序为肉桂挥发

油 > 丁香挥发油 > 高良姜挥发油。肉桂为大热中药,与皮肤细胞毒性相对应的是其具有较强的皮肤刺激性;但是丁香挥发油与高良姜挥发油的皮肤刺激性轻微,且丁香挥发油的皮肤刺激性略强于高良姜挥发油,这与皮肤细胞毒性评价结果有所不同。



A. 空白组;B. 肉桂挥发油组;C. 高良姜挥发油组;D. 丁香挥发油组  
图 2 不同组别大鼠皮肤组织的病理切片(HE, ×100)

Fig. 2 Histopathologic sections of skin tissue in rats from different groups(HE, ×100)

表 1 温里药挥发油的在体皮肤刺激性评分

Table 1 *In vivo* skin irritability score of essential oils from interior-warming medicines

组别	n	痂皮、 角化不全	炎细胞 浸润	棘层 变薄	棘层 增厚	出血	总分	平均 得分
肉桂挥发油	4	-	-	2	-	-	20	5
		-	1	2	-	-		
	3	-	-	3	-	2		
	2	-	-	3	-	2		
丁香挥发油	5	-	-	1	-	-	9	1.8
		-	-	3	-	-		
	1	1	1	1	-	-		
		-	-	1	-	-		
高良姜挥发油	4	1	-	-	-	-	4	1
		-	-	-	1	-		
		-	-	1	-	-		
	1	-	-	-	-	-		
空白	4	-	-	-	-	-	0	0
		-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-		

注:根据病变轻重程度,半定量时将轻度记为 1 分,中度记为 2 分,重度记为 3 分,无病变组织标记为“-”。

## 2.4 荧光分光光度法测定罗丹明 B 含量的方法学考察

**2.4.1 荧光仪器条件** 激发波长 542 nm, 发射波长 564 nm, 狭缝宽度 7.5 nm。

**2.4.2 线性关系考察** 精密称取适量罗丹明 B, 加无水乙醇使溶解, 配成  $73 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  储备液。精密吸取该储备液适量进行稀释, 得质量浓度分别为 7.30, 14.60, 21.90, 29.20, 36.50, 54.75,  $73.00 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  的系列对照品溶液。按 2.4.1 项下条件测定荧光强度。以荧光强度 ( $Y$ ) 对质量浓度 ( $X$ ) 进行线性回归, 得回归方程  $Y = 10.663X - 0.239$  ( $r = 0.9998$ ), 线性范围  $7.30 \sim 73.00 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.4.3 精密度试验** 取 2.4.2 项下低、中、高质量浓度 ( $7.30, 29.20, 54.75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的罗丹明 B 对照品溶液, 按 2.4.1 项下条件测定, 于 1 d 进样 6 次, 计算日内精密度的 RSD 均  $\leq 1.1\%$ ; 连续进样 3 d, 计算日间精密度的 RSD 均  $\leq 4.1\%$ 。

**2.4.4 稳定性试验** 取同一供试品溶液 (接收液), 置于  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  水浴下, 分别于 0, 2, 4, 8, 12 h 取样, 按 2.4.1 项下条件测定, 计算罗丹明 B 的平均质量浓度  $31.14 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , RSD 1.1%, 说明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

**2.4.5 回收率试验** 取空白接收液 1.0 mL, 平行 9 份, 分成 3 组, 分别加入低、中、高质量浓度 ( $7.30, 29.20, 54.75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的罗丹明 B 对照品溶液适量, 按 2.4.1 项下条件测定, 计算回收率分别为  $(102.38 \pm 1.43)\%$ ,  $(99.97 \pm 0.71)\%$ ,  $(96.16 \pm 0.47)\%$ , 说明该方法准确可靠。

**2.5 皮肤测试板的制备及其对挥发油皮肤刺激性的评价** 皮肤刺激性机制基本明确, 主要是刺激物作用于表皮细胞, 使其释放炎症递质白细胞介素-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), 继而诱导皮肤深层细胞释放一系列递质, 分别引发肿、红、痒、痛等不同的皮肤毒性效应<sup>[7]</sup>。基于脂质体人工皮肤膜技术制备皮肤测试板<sup>[8]</sup>, 其原理见图 3, 以空白大粒径脂质体模拟角质层砖-砂浆结构<sup>[9]</sup>, 用载入荧光探针罗丹明 B 的脂质体来模拟表皮细胞, 刺激物透过角质层后破坏模拟表皮细胞的脂质体释放出罗丹明 B, 接收液中荧光物质越多, 表征受试物的皮肤刺激性越强。

**2.5.1 皮肤测试板的制备** 精密称取磷脂材料 (卵磷脂、胆固醇等), 溶于无水乙醇中, 于  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  条件下采用薄膜分散法制备空白脂质体, 以 10% 乙醇-PBS 溶液为水合介质, 得磷脂质量浓度为  $60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的空白脂质体。同法制备同等磷脂质量浓

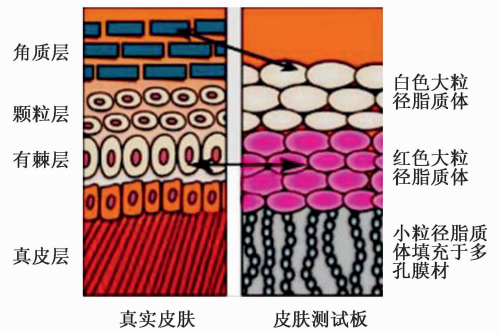


图 3 皮肤测试板模拟真实皮肤评价刺激性示意

Fig. 3 Mechanism of skin test panels mimicking real skin for irritation evaluation

度的罗丹明 B 脂质体, 以含  $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  罗丹明 B 的 10% 乙醇-PBS 溶液为水合介质, 按文献 [8-9] 的方法制备大、小粒径的空白脂质体及罗丹明 B 脂质体。皮肤测试板的制备工艺流程见图 4。

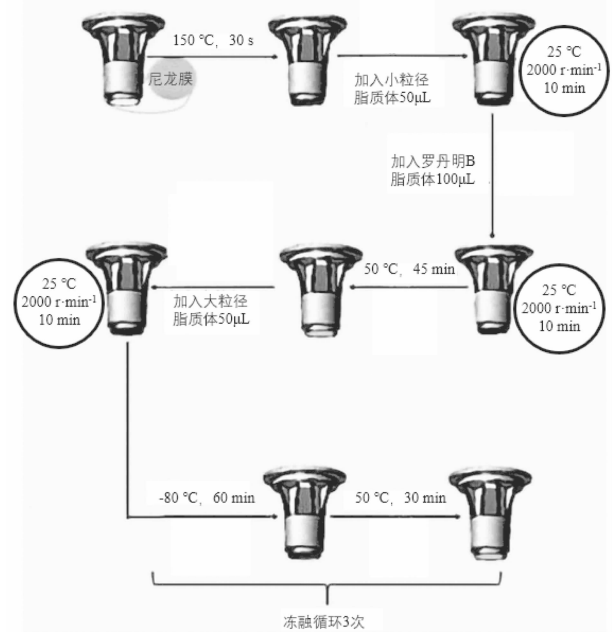


图 4 皮肤测试板的制备工艺流程

Fig. 4 Preparation process of skin test panels

**2.5.2 皮肤测试板预测挥发油刺激性** 精密称取卡波姆 940 细粉 0.8 g, 均匀撒于 60 mL 水中, 充分溶胀后用三乙醇胺调节 pH 6.6, 加水至 80.0 g, 均匀搅拌, 制备空白凝胶。精密称取药物挥发油 (肉桂挥发油、丁香挥发油或高良姜挥发油) 180 mg 溶于 200  $\mu\text{L}$  无水乙醇中, 加入空白凝胶混合均匀, 使总质量为 6.0 g, 即得分别含 3% 药物挥发油的凝胶<sup>[10]</sup>。将皮肤测试板置于 Franz 扩散池中, 供给室加入含 3% 药物挥发油的凝胶 100 mg, 以 0.6 mL 的水为接收液, 水浴温度  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 。分别于 2, 4, 6, 8, 10,

12 h 取接收液 0.1 mL, 并立即补充等体积等温的新鲜空白接受液, 取出样品用无水乙醇适当稀释, 按 2.4.1 项下条件测定接收液中罗丹明 B 的含量, 计算各时间点罗丹明 B 的累积透过量 ( $Q$ )。

$$Q = VC_n + 0.1 \sum_{i=1}^{n-1} C_i$$

式中  $C_n$  为第  $n$  个取样点所测得的药物质量浓度,  $C_i$  为第  $i$  个取样点所测得的药物质量浓度,  $V$  为接收液的体积。以  $t$  为横坐标,  $Q$  为纵坐标, 绘制不同挥发油凝胶作用下罗丹明 B 的  $Q-t$  曲线, 见图 5。以  $Q_{12h}$  为评价挥发油皮肤刺激性的参数, 结果肉桂挥发油组、丁香挥发油组、高良姜挥发油组、空白组的  $Q_{12h}$  分别为  $(598.99 \pm 50.63)$ ,  $(488.02 \pm 59.39)$ ,  $(452.75 \pm 3.80)$ ,  $(403.31 \pm 34.40)$  ng, 说明皮肤测试板评价 3 种挥发油刺激性结果与在体皮肤刺激性结果一致, 肉桂挥发油具有最强的刺激性, 其次为丁香挥发油, 而高良姜挥发油的刺激性最低。

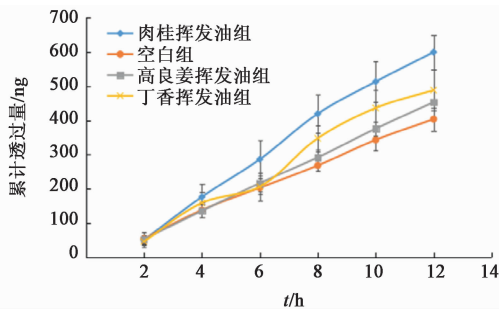


图 5 皮肤测试板中罗丹明 B 的累积透过量-时间曲线 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )  
Fig.5 Cumulative permeation-time curves of rhodamine B in skin test panels ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

### 3 讨论

由于在体皮肤刺激性试验依赖主观评分, 定量不够准确, 因此在皮肤刺激性预测中, 往往依赖皮肤细胞毒性试验。常用的皮肤细胞包括人永生角质形成细胞 (HaCaT) 和 HSF, 本课题组此前已采用 HaCaT 测定了肉桂挥发油、丁香挥发油和高良姜挥发油的皮肤细胞毒性<sup>[3]</sup>, 其毒性排序与本研究 HSF 的评价结果一致。值得注意的是, 即使是细胞毒性最强的肉桂挥发油, 其毒性仍然远低于化学合成的 PE 氮酮 (氮酮对 HSF 的  $IC_{50} = 5.46 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

本研究以 3 种温里药挥发油 (肉桂挥发油、丁香挥发油、高良姜挥发油) 为研究对象, 比较三者的皮肤细胞毒性和在体皮肤刺激性, 结果发现这 3 种温里药挥发油的皮肤细胞毒性评价结果与其在体皮肤刺激性结果不一致。在在体皮肤刺激性试验中, 挥发油一部分快速透过角质层而作用于皮肤细胞,

能够破坏细胞产生炎症因子从而引发皮肤刺激性。肉桂挥发油经皮给药后, 其中的桂皮醛能够快速透过皮肤, 其透过率  $>60\%$ , 从而可能产生较强的皮肤刺激性<sup>[11]</sup>。但是当高良姜挥发油给药之后, 其中的含氧单萜类成分 (如 1,8-桉叶素) 能够快速透过皮肤, 但倍半萜类成分由于脂溶性更高更倾向于停留在脂溶性的角质层中, 而且倍半萜类成分往往比含氧单萜类成分的皮肤细胞毒性更强<sup>[12]</sup>。这种挥发油不同成分在皮肤内分布的不同, 可以在一定程度上解释本研究中皮肤刺激性与皮肤细胞毒性评价结果的不一致。由于当前主要采用皮肤细胞毒性预测皮肤刺激性<sup>[3,5]</sup>, 部分挥发油存在 2 种评价结果不一致的现象值得重视。本文研究结果表明, 针对脂溶性强、可能较易停留在亲脂性角质层屏障中的温里药挥发油而言, 应用皮肤细胞毒性研究结果预测在体皮肤刺激性研究结果值得商榷。

本实验尝试应用皮肤测试板<sup>[9]</sup>来预测挥发油的皮肤刺激性并取得了初步的成功, 其评价结果与在体皮肤刺激性结果一致。皮肤测试板目前还存在两大问题需要解决: ①空白组的荧光探针释放量偏高, 这主要是与制备过程中反复冻融导致的脂质体泄漏有关, 采用荧光修饰环糊精<sup>[13]</sup>替代罗丹明 B 有望解决这一问题。②皮肤测试板不能耐受有机溶剂, 后续采用合成磷脂替代天然磷脂有望解决这一问题; 此外, 应用复合磷脂脂质体技术<sup>[14]</sup>可以进一步改善脂质体的稳定性和载药效果, 也有望用于皮肤测试板以增加试验装置的稳定性。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 姚俊宏, 蒋秋冬, 陈军, 等. 21 种辛味中药挥发油透皮促渗效果的药性规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 1-7.
- [3] 杨文国, 姚俊宏, 陈军, 等. 33 种辛味中药挥发油皮肤细胞毒性与药性特征的关联性研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(6): 597-602.
- [4] 郑声星, 金胜威, 连庆泉. 成纤维细胞参与炎症发生和消退 [J]. 生命的化学, 2010, 30(3): 350-353.
- [5] YI Q F, YAN J, TANG S Y, et al. Effect of borneol on the transdermal permeation of drugs with differing lipophilicity and molecular organization of stratum corneum lipids [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(7): 1086-1093.

- [ 6 ] Ahad A, Aqil M, Ali A. Investigation of antihypertensive activity of carbopol valsartan transdermal gel containing 1, 8-cineole [ J ]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64 ( 2 ) : 144-149.
- [ 7 ] Welss T, Basketter D A, Schröder K R. *In vitro* skin irritation; facts and future. State of the art review of mechanisms and models [ J ]. *Toxicol in Vitro*, 2004, 18 ( 3 ) : 231-243.
- [ 8 ] MA M, DI H J, ZHANG H, et al. Development of phospholipid vesicle-based permeation assay models capable of evaluating percutaneous penetration enhancing effect [ J ]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43 ( 12 ) : 2055-2063.
- [ 9 ] 陈军, 张会, 马敏, 等. 一种评价皮肤刺激性的方法、装置及其应用: 中国, ZL201610406817. 8 [ P ]. 2017-11-28.
- [ 10 ] 蒋秋冬, 吴叶鸣, 张会等. 中药挥发油透皮促渗布洛芬的药动学及体内外相关性研究 [ J ]. *中国中药杂志*, 2016, 41 ( 23 ) : 4362-4367.
- [ 11 ] 李钰, 姚俊宏, 爻叶婷, 等. 肉桂油与桂皮醛体外透皮吸收促进作用比较研究 [ J ]. *中国中药杂志*, 2018, 43 ( 17 ) : 3493-3497.
- [ 12 ] Mendanha S A, Moura S S, Anjos J L, et al. Toxicity of terpenes on fibroblast cells compared to their potential and increase in erythrocyte membrane fluidity [ J ]. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27 ( 1 ) : 323-329.
- [ 13 ] CHEN J, YAO J H, MA Z Y, et al. Delivery of fluorescent-labeled cyclodextrin by liposomes: role of transferrin modification and phosphatidylcholine composition [ J ]. *J Liposome Res*, 2017, 27 ( 1 ) : 21-31.
- [ 14 ] 程娜娜, 陆兔林, 陈军, 等. 莜术油复合磷脂脂质体的制备工艺 [ J ]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 ( 18 ) : 14-17.

[ 责任编辑 刘德文 ]