

不同载药形式的肉桂油对马钱子总碱中马钱子碱和土的宁体外透皮吸收的影响^Δ

王艳宏*,张群跃,齐 笑,赵雪琪,李永吉,关 枫*(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R283.6;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)23-3184-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.23.04

摘 要 目的:研究不同载药形式的肉桂油对马钱子总碱中马钱子碱和土的宁体外透皮吸收的影响。方法:以大鼠离体皮肤为实验材料,采用Franz扩散池法,以高效液相色谱法(HPLC)测定马钱子总碱中马钱子碱和土的宁48 h的累积渗透量(Q_{48h})、稳态渗透速率常数(J_{ss})、增渗倍数(ER)和累积透过率(T),考察不同载药形式(溶液、微乳、脂质体、传递体、醇传递体)的肉桂油对马钱子总碱中马钱子碱和土的宁体外透皮吸收的影响,并以不加肉桂油的马钱子总碱为对照进行比较。结果:肉桂油以溶液、微乳、脂质体、传递体和醇传递体不同载药形式入药后马钱子碱的 Q_{48h} 分别为(334.44±7.65)、(265.33±7.54)、(249.12±6.60)、(202.24±24.55)、(274.30±17.12) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; J_{ss} 分别为25.07、21.62、19.73、17.31、24.86 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, ER分别为5.2、4.5、4.1、3.6、5.1, T 分别为55.12%、43.73%、41.06%、33.33%、45.22%;土的宁的 Q_{48h} 分别为(395.37±2.90)、(285.13±6.69)、(298.26±12.54)、(272.26±13.32)、(338.70±9.41) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; J_{ss} 分别为32.91、23.80、26.04、22.76、29.26 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, ER分别为2.0、1.5、1.6、1.4、1.8, T 分别为25.54%、18.42%、19.27%、17.59%、21.88%。与不加肉桂油比较,加入肉桂油能明显增加马钱子总碱中土的宁和马钱子碱的 Q_{48h} ($P<0.05$)。结论:不同载药形式的肉桂油均能促进马钱子总碱中土的宁和马钱子碱的透皮吸收,其中以溶液形式最明显。
关键词 马钱子总碱;土的宁;马钱子碱;肉桂油;透皮吸收;不同载药形式

Effects of Cinnamon Oil in Different Drug-loaded Forms on Transdermal Absorption *in vitro* of Strychnine and Brucine in Total Alkaloids from *Strychni nux-vomica*

WANG Yanhong, ZHANG Qunyue, QI Xiao, ZHAO Xueqi, LI Yongji, GUAN Feng (College of Pharmacy, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of cinnamon oil in different drug-loaded forms on the transdermal absorption *in vitro* of strychnine and brucine in total alkaloids from *Strychni nux-vomica*. METHODS: Taking isolated skin of rats as experimental material, Franz diffusion cell was adopted. HPLC method was adopted for 48 h cumulative permeation quantity (Q_{48h}), permeation rate constant (J_{ss}), enhancement ratio (ER) and cumulative permeation rate (T) of strychnine and brucine in total alkaloids from *S. nux-vomica*. The effects of cinnamon oil in different drug-loaded forms (solution, microemulsion, liposome, transfersome and alcohol transfersome agent) on transdermal absorption of strychnine and brucine in total alkaloids from *S. nux-vomica* were investigated and also compared with total alkaloids from *S. nux-vomica* without cinnamon oil. RESULTS: Q_{48h} of strychnine in forms of solution, microemulsion, liposomes, transfersome and alcohol transfersome were 334.44±7.65, 265.33±7.54, 249.12±6.60, 202.24±24.55, 274.30±17.12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and J_{ss} of were them 25.07, 21.62, 19.73, 17.31, 24.86 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, respectively; ER were 5.2, 4.5, 4.1, 3.6, 5.1, respectively; T were 55.12%, 43.73%, 41.06%, 33.33%, 45.22%. Q_{48h} of brucine were 395.37±2.90, 285.13±6.69, 298.26±12.54, 272.26±13.32, 338.70±9.41 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, and J_{ss} of brucine were 32.91, 23.80, 26.04, 22.76, 29.26 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$, respectively; ER were 2.0, 1.5, 1.6, 1.4, 1.8; T were 25.54%, 18.42%, 19.27%, 17.59%, 21.88%. Compared with without cinnamon oil, adding cinnamon oil could significantly increase the Q_{48h} of strychnine and brucine in total alkaloids of *S. nux-vomica* ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Cinnamon oil in different drug-loaded forms can improve the transdermal absorption of strychnine and brucine in the total alkali in *S. nux-vomica*, especially in solution form.
KEYWORDS Total alkaloids of *Strychnis nux-vomica*; Strychnine; Brucine; Cinnamon oil; Transdermal absorption; Different drug-loaded forms

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473359);黑龙江省科技计划项目(No.QC07C107);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(No.11531357)
* 教授,博士。研究方向:中药经皮给药、中药药性理论。电话:0451-87266893。E-mail:wang.yanhong@163.com
通信作者:教授,博士。研究方向:中药药效物质基础。电话:0451-87266862。E-mail:626497885@qq.com

马钱子又名番木鳖,为马钱科植物马钱(*Strychnos nux-vomica* L.)的干燥成熟种子,具有通络止痛、散结消肿之功效^[1]。马钱子总碱中的马钱子碱和土的宁既是有效成分也是毒性成分^[2],但经皮给药后血药浓度平稳,可降低药物毒性,故该给药形式成为马钱子制剂开发的热点^[3]。此外,马钱子与其他药材配伍使用也是较为常用

的减毒方法之一^[4-7]。肉桂油为樟科植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl.)的干燥枝、叶经水蒸气蒸馏提取的挥发油,是肉桂的主要成分,不仅具有补火助阳、引火归元、散寒止痛、温通经脉的功效,还具有促进药物透皮吸收作用^[8]。有研究报道,肉桂与马钱子配伍,也可起到减毒增效的作用^[9],但由于肉桂油存在稳定性差、易散失的缺点^[10],而微乳、脂质体、传递体和醇传递体等载药形式是目前已报道的、可有效促进药物经皮渗透,且可改善挥发油稳定性的有效药剂学方法^[11-14]。本课题组拟探讨肉桂油对经皮给药的马钱子总碱减毒增效的影响,课题组前期已经建立了马钱子总碱体外透皮试验方法^[15],并分别优化了肉桂油微乳、脂质体、传递体和醇传递体的处方和制备工艺。本文在此基础上,考察了不同载药形式的肉桂油对马钱子总碱中马钱子碱和土的宁体外透皮吸收的影响,以期为挥发油在经皮给药系统中的应用及马钱子经皮给药的研究积累实验数据。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT型高效液相色谱(HPLC)仪,包括SPD-M20A型二极管阵列检测器和SIL-20A型自动进样器(日本岛津公司);FA-2004型电子分析天平(上海恒科技有限公司);VCX750型超声波细胞粉碎机(美国Sonics公司,功率:750 W);MSE-1600型Franz扩散池、HC-188型透皮吸收实验仪(天津市正通科技有限公司);SHE-III型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);EYELA型旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);DF-101型磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司)。

1.2 药品与试剂

马钱子药材购自哈尔滨市盛泰中药饮片厂(批号:20090165),经黑龙江中医药大学药学院孙慧峰教授鉴定为马钱科植物马钱*Strychnos nux-vomica* L.的干燥成熟种子;肉桂油(广西平南县六陈镇桂油厂,批号:170508,纯度:≥98%);马钱子碱、土的宁对照品(中国食品药品检定研究院,批号:B25064、B25079,纯度:均≥98%);脱氧胆酸钠(北京奥博星生物技术有限责任公司,分析纯);15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(德国BASF公司,分析纯);大豆卵磷脂(德国Lipoid公司);胆固醇(上海惠世生化试剂有限公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

1.3 动物

清洁级SD大鼠,♀♂兼用,体质量(200±20)g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号为SCXK(黑)2013-004。在本实验室常规饲养,饮用自来水,饲以标准大鼠饲料。本实验经黑龙江中医药大学实验动物管理和使用委员会审核,符合科技部《关于善待实验动物的指导性意见》(2006)的相关规定,实验动物伦理审查批准编号为DWLL20151108001。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 马钱子总碱 参考前期研究方法^[15],取马钱子药材,加入6倍量的50%乙醇(无水乙醇配制成为体积分数为50%),缓慢滴加浓盐酸,不断搅拌,调节pH至5)回流提取3次,每次2 h,合并滤液,减压回收至无醇味,调节pH至10,三氯甲烷萃取4次,合并萃取液,减压回收至干,得马钱子碱和土的宁的含量分别为27.66%、62.78%的马钱子总碱。

2.1.2 肉桂油微乳 采用传统的加水滴定法制备,处方比例为15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯-乙醇-肉桂油2:1:1(V/V/V)。精密量取15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯和乙醇混合加入肉桂油中,25℃条件下,搅拌均匀,过0.45 μm微孔滤膜,得油相;将适量的水相缓慢加入油相中,1 000 r/min搅拌20 min,置于超声波细胞粉碎机中,以功率750 W间歇冰浴超声10 min,得平均粒径为12.7 nm、多分散指数(PDI)为0.043的肉桂油微乳。

2.1.3 肉桂油传递体 采用薄膜分散法。处方比例为大豆卵磷脂-胆固醇-肉桂油-去氧胆酸钠3:1:1:0.5(V/V/V/V)。精密称取大豆卵磷脂、胆固醇、肉桂油于茄形瓶中,加适量三氯甲烷使其溶解,50℃水浴减压旋转蒸发使之在烧瓶壁上形成一层透明的薄膜;另将去氧胆酸钠加入磷酸盐缓冲液(PBS)中,得水化液,缓慢注入茄形瓶中,振荡,使薄膜融化在水化液里,置于超声波细胞粉碎机中,以功率750 W间歇冰浴超声处理10 min,过0.22 μm微孔滤膜,得有淡蓝色乳光的透明或半透明液体,得平均粒径为121.4 nm、PDI为0.156的肉桂油传递体。

2.1.4 肉桂油脂质体 采用薄膜分散法。处方比例为大豆卵磷脂-胆固醇-肉桂油3:1:1(V/V/V)。精密称取大豆卵磷脂、胆固醇、肉桂油于茄形瓶中,加适量三氯甲烷溶解,50℃水浴减压旋转蒸发使之在烧瓶壁上形成一层透明的薄膜,PBS水化液缓慢注入茄形瓶,振荡,使薄膜融化在水化液里,置于超声波细胞粉碎机中,以功率750 W间歇冰浴超声处理10 min,过0.22 μm微孔滤膜,得平均粒径为103.2 nm、PDI为0.232的有淡蓝色乳光的透明或半透明液体。

2.1.5 肉桂醇传递体 采用薄膜分散法。处方比例为大豆卵磷脂-胆固醇-肉桂油-去氧胆酸钠3:1:1:0.5(V/V/V/V)。精密称取大豆卵磷脂、胆固醇、肉桂油于茄形瓶中,加适量三氯甲烷溶解,50℃水浴减压旋转蒸发使之在茄形瓶壁上形成一层透明的薄膜,将去氧胆酸钠加入7%乙醇水化液中,缓慢注入茄形瓶,振荡,使薄膜融化在水化液里,置于超声波细胞粉碎机中,以功率750 W间歇冰浴超声处理10 min,过0.22 μm微孔滤膜,得平均粒径为95.6 nm、PDI为0.143的有淡蓝色乳光的透明或半透明液体。

2.2 马钱子碱和土的宁含量分析方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱为Diamondsil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为甲醇-水(24:76,V/V,含1.04%冰

乙酸和0.15%三乙胺);检测波长为254 nm;流速为1.0 mL/min;柱温为30 ℃;进样量为10 μL。

2.2.2 专属性 精密称取马钱子碱、土的宁对照品适量,加三氯甲烷溶解并定容至10 mL量瓶中,制得每1 mL含马钱子碱100 μg和土的宁120 μg的混合对照品溶液。取混合对照品溶液、肉桂油微乳8 h样品接收液、空白肉桂油接收液、空白微乳接收液、空白脂质体接收液、空白传递体接收液、空白醇传递体接收液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,考察方法色谱系统适用性。结果显示,在该色谱条件下,马钱子碱的保留时间为10.11 min左右,土的宁的保留时间为12.53 min左右,各样品峰之间及与相邻峰之间分离度均大于1.5,基质和肉桂油对马钱子碱和土的宁的测定无干扰,色谱图见图1。

2.2.3 线性关系 精密称取马钱子碱、土的宁对照品适量,加三氯甲烷溶解并定容至10 mL量瓶中,制得每1 mL含马钱子碱100 μg和土的宁120 μg的混合对照品溶液。精密移取该混合对照品溶液0.1、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、10.0 mL,分别置于10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。分别精密吸取10 μL注入色谱仪,记录峰面积,以对照品质量浓度为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y)进行回归分析。得马钱子碱、土的宁的回归方程分别为 $y=11\,263x-4\,195.8$ ($r=0.999\,7$)、 $y=23\,070x+11\,313$ ($r=0.999\,8$),线性范围分别为1.0~100.0、1.2~120.0 μg/mL。马钱子碱和土的宁的定量限均为1.0 μg/mL,检测限分别为0.15、0.1 μg/mL。

2.2.4 精密度 取同一混合对照品溶液(马钱子碱、土的宁质量浓度分别为100、120 μg/mL),按“2.2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果显示,马钱子碱和土的宁峰面积的RSD分别为0.42%、0.27% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.2.5 重复性 取同一接收池中24 h的马钱子总碱肉桂油微乳接收液6份,分别按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,马钱子碱和土的宁峰面积的RSD分别为0.61%、0.34% ($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.2.6 稳定性 取同一个马钱子总碱肉桂油微乳的接收液,室温条件下分别于2、4、6、8、10、12 h,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,马钱子碱和土的宁峰面积的RSD分别为1.58%、1.32% ($n=6$),表明接收液在12 h内相对稳定。

2.2.7 准确度 精密吸取已知质量浓度肉桂油微乳的接收液(马钱子碱28.80 μg/mL、土的宁18.01 μg/mL),分别加入低、中、高3个质量浓度马钱子碱和土的宁的混合对照品溶液(马钱子碱23.04、28.80、34.56 μg/mL,土的宁14.41、18.01、21.62 μg/mL),按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,计算回收率。结果显示,马钱子碱和土的宁的平均回收率分别为104.15%、101.75%,RSD分别为0.28%、0.29% ($n=9$)。

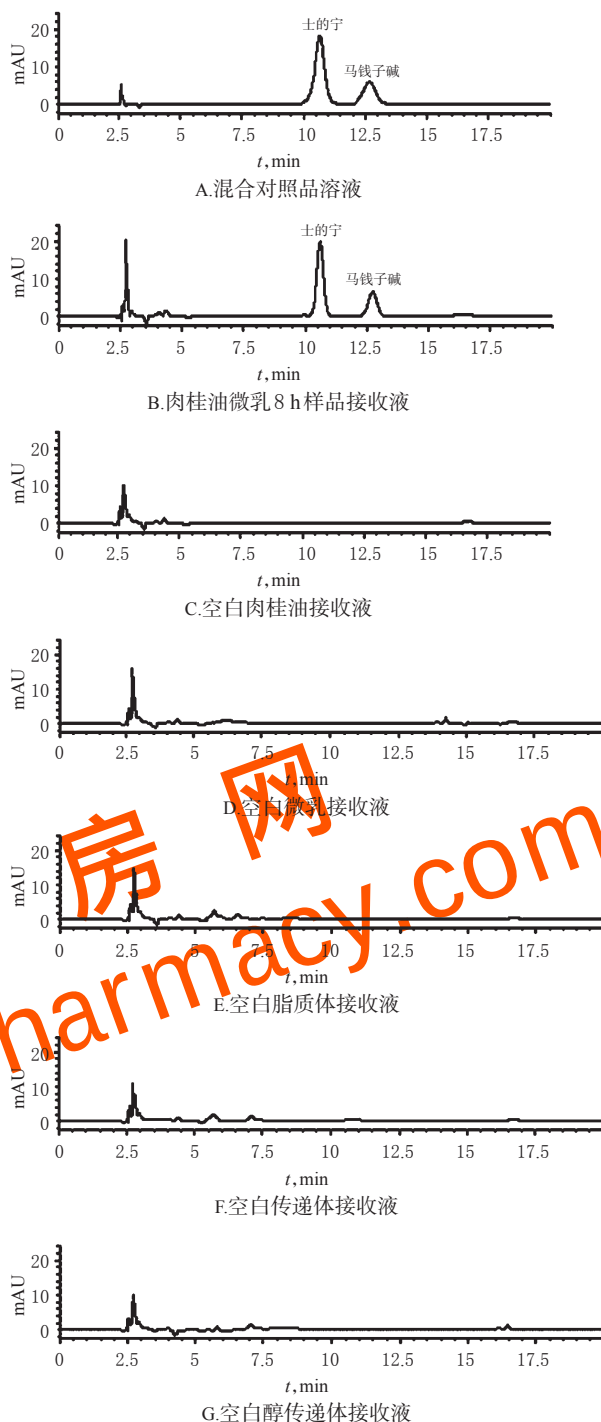


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.3 体外透皮吸收试验

2.3.1 鼠皮的处理 大鼠于取皮前处死,取背部皮肤,注意不损伤皮肤角质层,用生理盐水反复冲洗干净,仔细剥去皮下黏膜及脂肪组织,置于生理盐水中,冷冻备用,试验前自然解冻并检查鼠皮完整性。

2.3.2 供试液与接收液的制备 将肉桂油制备成含药量均为0.15 mg/mL的肉桂油溶液[丙二醇-蒸馏水(80:20)溶剂系统配制]、微乳、脂质体、传递体及醇传递体。精密称取马钱子总碱5 mg,与上述肉桂油溶液、微乳、脂

质体、传递体及醇传递体混合,制备成供试液,另设置不加入肉桂油的马钱子总碱为对照(溶剂为肉桂油溶液的溶剂系统),各供试液中马钱子碱和土的宁的质量浓度分别为0.635、1.62 mg/mL。为提高马钱子总碱的溶解度,选择含20%乙醇的生理盐水为接收液^[16-17]。

2.3.3 试验方法 将鼠皮固定在改良的Franz扩散池上,剪去多余皮肤,使皮肤表面面向供给室,用弹簧夹固定,有效扩散面积为3.14 cm²,接收池体积5 mL,皮肤里层与接收液刚好接触。供给室中分别加入“2.3.2”项下各供试液,使液面与鼠皮充分接触。在接收池中放入磁力搅拌子和接收液,水浴温度为(37±0.5)℃,磁力搅拌转速为300 r/min。试验过程中注意避光,分别于1、2、4、6、8、10、12、24、48 h从接收室中吸取全部接收液,随即补充等体积的新鲜接收液,每次吸取的接收液,低温旋干,加甲醇1 mL复溶,过0.22 μm微孔滤膜后,按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。根据回归方程计算指标成分的质量浓度,计算累积透过量(Q)。

$$Q=(c_nV+\sum_{i=1}^{n-1}c_iV_i)/A$$

式中,A为有效经皮吸收面积,V为接收液体积,V_i为第*i*(*i*≤*n*-1)个取样点的取样体积,c_n为第*n*个取样点所测接收液中的药物浓度,c_i为第*i*(*i*≤*n*-1)个取样点所测接收液中的药物质量浓度。以不同时间点的Q对时间(*t*)绘制药物累积渗透曲线,并进行线性回归,其斜率为药物的透皮速率常数,即稳态渗透速率常数(J_{ss})。按公式计算药物的渗透系数(KP=J_{ss}/c,c为供给池中药物质量浓度)、增渗倍数(ER=J_{ss}/J_{ss对照})、累积透过率(T=Q_n×A/Q_T,其中Q_T为供给液中总药量,Q_n为累积透总量)。

2.3.4 试验结果 不同载药形式的肉桂油后马钱子总碱中马钱子碱、土的宁Q值见图2。

由图2可知,加入不同载药形式的肉桂油后马钱子碱、土的宁Q_{48h}值大小排序为溶液>醇传递体>微乳>脂质体>传递体>对照(不加)、溶液>醇传递体>脂质体>微乳>传递体>对照。由Q_n-*t*曲线可知,24 h后的Q增加趋于平缓,因此选择前24 h的数据计算的J_{ss}和ER进行*t*检验。加入不同载药形式的肉桂油后马钱子总碱中马钱子碱、土的宁体外透皮吸收各指标测定结果见表1、表2。

由表1、表2可知,与不加肉桂油比较,加入肉桂油能明显增加马钱子总碱中土的宁和马钱子碱的Q_{48h}(*P*<0.05),肉桂油对马钱子碱的影响明显高于土的宁,加入方式对两种成分的ER的影响一致,总体上看,马钱子碱的J_{ss}<土的宁,ER>土的宁,其中马钱子碱、土的宁J_{ss}值大小排序为溶液>醇传递体>微乳>脂质体>传递体>对照(不加)、溶液>醇传递体>脂质体>微乳>传递体>对照;ER值大小排序为溶液>醇传递体>微乳>脂质体>传递体、溶液>醇传递体>脂质体>微乳>传递体。

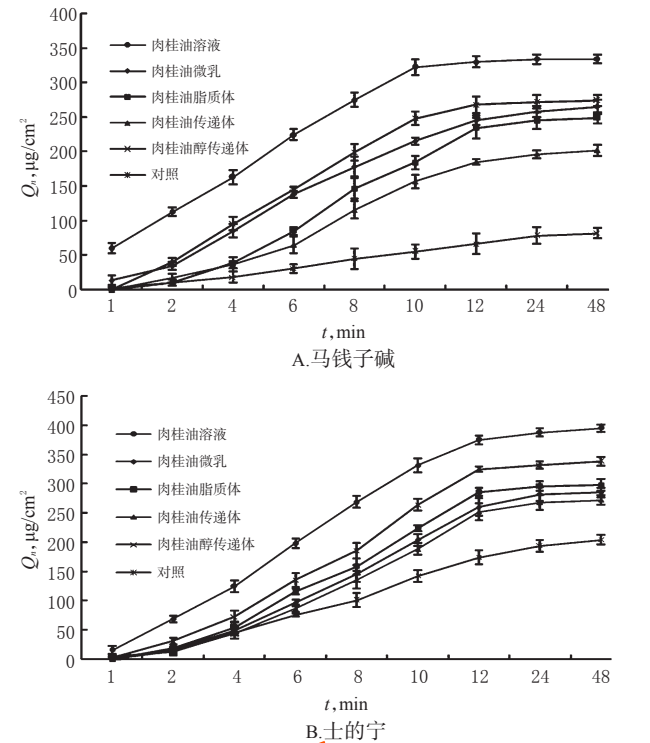


图2 加入不同载药形式的肉桂油后马钱子总碱中马钱子碱、土的宁Q值测定结果

Fig 2 Q of strychnine in total alkaloids of *S. nux-vomica* after adding cinnamon oil in different drug-loaded forms

表1 加入不同载药形式的肉桂油后马钱子总碱中马钱子碱体外透皮吸收各指标测定结果(*n*=3)

Tab 1 Transdermal absorption in vitro of strychnine in total alkaloids of *S. nux-vomica* after adding cinnamon oil in different drug-loaded forms (*n*=3)

载药形式	Q _{48h} , μg/cm ²	J _{ss} , μg/(cm ² ·h)	ER	T, %
不加(对照)	82.15±7.66	4.84		13.54
溶液	334.44±7.63*	25.07	5.2	55.12
微乳	265.33±7.54*	21.62	4.5	43.73
脂质体	249.12±6.60*	19.73	4.1	41.06
传递体	202.24±24.55*	17.31	3.6	33.33
醇传递体	274.30±17.12*	24.86	5.1	45.22

注:与对照比较,**P*<0.05
Note: vs. control,**P*<0.05

乳>传递体。在醇传递体、脂质体、微乳、传递体4种载药形式中,醇传递体对马钱子碱和土的宁的促渗效果最佳,对马钱子碱的促渗效果明显优于土的宁。

3 讨论

查阅2015年版《中国药典》(一部)^[1]得知,测定马钱子碱和土的宁的流动相分别为乙腈-0.01 mol/L庚烷磺酸钠与0.02 mol/L磷酸二氢钾的等量混合溶液(用10%磷酸调节pH至2.8)(21:79, V/V),此流动相对色谱柱耐酸性要求较高,且配制难度大、成本较高。本文参考文献方法^[16],并进行改进,最终选择甲醇-水(24:76, V/V,含

表2 加入不同载药形式的肉桂油后马钱子总碱中士的宁体外透皮吸收各指标测定结果(n=3)

Tab 2 Transdermal absorption *in vitro* of brucine in total alkaloids of *S. nux-vomica* after adding cinnamon oil in different drug-loaded forms (n=3)

载药形式	$Q_{48h}, \mu g/cm^2$	$J_a, \mu g/(cm^2 \cdot h)$	ER	T, %
不加(对照)	204.54 ± 8.11	16.20		13.21
溶液	395.37 ± 2.90*	32.91	2.0	25.54
微乳	285.13 ± 6.69*	23.80	1.5	18.42
脂质体	298.26 ± 12.54*	26.04	1.6	19.27
传递体	272.26 ± 13.32*	22.76	1.4	17.59
醇传递体	338.70 ± 9.41*	29.26	1.8	21.88

注:与对照比较, *P<0.05

Note: vs. control, *P<0.05

1.04%冰乙酸和0.15%三乙胺)为流动相。结果显示,马钱子碱和士的宁色谱峰与其他峰可达到基线分离,保留时间在11 min左右,肉桂油及基质对马钱子碱和士的宁的定量测定无干扰,并确定此为最后的流动相。

一般在进行体外透皮吸收试验时,选择的接收液应对药物具有较好的溶解能力,常用的接受液有磷酸盐缓冲液、生理盐水、纯化水等,对于水溶性差的药物则常常会添加一些非生理性成分(如乙醇、聚乙二醇、丙二醇等),以增大药物的溶解度,本试验采用较为常用的20%乙醇生理盐水作为接收液^[16-17]。

中药挥发油的促透作用越来越受到国内外学者的关注^[18]。本试验结果表明,不论何种载药形式(溶液、微乳、脂质体、传递体和醇传递体)的肉桂油,其对士的宁、马钱子碱体外透皮均有较显著的促渗效果,其中以醇传递体和肉桂油溶液直接加入促渗效果最佳。肉桂油对2种成分的促渗效果存在差异,对马钱子碱的促渗效果优于士的宁。士的宁是马钱子总生物碱中毒性最强的成分,且药理作用不及马钱子碱,故若减少马钱子总碱中士的宁的透过量,则可大大降低马钱子总碱的毒性,同时对其药理活性影响较小,进而提高了其临床用药的安全性^[19]。

肉桂油醇传递体促透效果好,醇传递体不仅具有高度变形性、高度亲水性、高度渗透性,同时还含有高浓度的乙醇,改变了角质层脂质分子的紧密排列,增强了脂质流动性,更有利于药物透过紊乱的角质层。直接加入法虽然效果好,但挥发油存在稳定性差、易挥发、保留量不理想的缺点,故本文考察了不同载药形式的肉桂油对马钱子总碱的影响。综上所述,本研究可为挥发油在经皮给药系统中的应用及马钱子经皮给药研究提供参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:50.
[2] 赵引利,何燕宁,杨宇杰,等. 马钱子及其制剂药动学研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(11): 1710-1714.

[3] 李静雅,苗凤茹,朱丹,等. 马钱子总碱囊泡凝胶经皮给药后在大鼠组织中的分布研究[J]. 中草药, 2012, 43(2): 327-331.
[4] 赵雪,孙敬昌,谭琦,等. 配伍生姜对马钱子毒性影响的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(5): 462-463, 467.
[5] 梁晓东. 马钱子配伍苏木和配伍白术减毒增效机理探析[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1973-1974.
[6] 李颖. 不同剂量赤芍对马钱子增效减毒作用影响的实验研究[J]. 中医医学报, 2015, 43(6): 39-41.
[7] GU L, WANG X, LIU Z, et al. A study of Semen Strychni-induced renal injury and herb-herb interaction of Radix Glycyrrhizae extract and/or Rhizoma Ligustici extract on the comparative toxicokinetics of strychnine and brucine in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2014. DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.028.
[8] 侯小涛,郝二伟,秦健峰,等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.
[9] 闫雪生,朱建伟,江波,等. 马钱子与肉桂配伍前后士的宁和马钱子碱的分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 77-78.
[10] 叶菲,许东航. 肉桂提取物醇质体透皮吸收研究[J]. 药物评价研究, 2013, 36(2): 119-122.
[11] 胡一层,孔维军,杨美华. 姜黄挥发油脂质体制备及其抗黄曲霉毒素评价研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(8): 1157-1162.
[12] 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.
[13] 刘帝灵,朱莉,林吉,等. 仁术微乳凝胶膏剂的制备[J]. 中成药, 2016, 38(12): 2570-2574.
[14] 王娟,郑杭生,魏燕,等. 盐酸青藤碱挥发油边缘活化PEG修饰传递体的离体皮肤渗透研究[J]. 中草药, 2016, 47(20): 3602-3609.
[15] 王艳宏,齐笑,关枫,等. 马钱子总碱中2种成分的平衡溶解度、油水分配系数、体外透皮特性[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2034-2038.
[16] 管庆霞,华晓丹,张喜武,等. HPLC法测定马钱子碱纳米结构脂质载体的主药含量及包封率[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2983-2986.
[17] 涂碎萍,侯雅琴,边原,等. 6种甘草酸盐乳膏中甘草酸的体外经皮渗透特性比较[J]. 中国药房, 2018, 29(9): 1205-1208.
[18] 王艳宏,刘书博,王锐,等. 中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 192-199.
[19] 王绚,陈军,屈艳格,等. 马钱子生物碱类成分经皮给药后在小鼠体内的药动学研究[J]. 中草药, 2011, 42(12): 2484-2488.

(收稿日期:2018-06-21 修回日期:2018-08-11)

(编辑:邹丽娟)