

· 综述 ·

中药单体成分局部给药及其促进吸收方法的研究进展

王霞蓉¹, 王毅¹, 程翼宇¹, 高建青^{1,2*}(¹浙江大学药学院, 杭州 310058; ²江苏省新型外用与透皮制剂工程技术研究中心, 常州 213149)

摘要 中药单体成分是中药的主要药效物质, 局部给药系统具有给药方便、增加病灶部位药物浓度等特点, 使该方法研究受到了越来越多的关注。研究促进其经皮渗透的方法是研究设计中药单体成分局部给药的主要任务, 目前, 促进中药单体成分经皮渗透的主要方法包括: 合成不同的药物剂型、利用物理化学技术以促进药物的经皮渗透等。本文从不同中药单体成分的适应证及其作用、不同药物剂型和物理化学技术用于促进中药单体成分经皮渗透等方面对近年来中药单体成分局部给药的研究进展进行了综述。

关键词 中药单体成分; 局部给药; 适应证; 促进吸收

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)03-0368-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160321

引用本文 王霞蓉, 王毅, 程翼宇, 等. 中药单体成分局部给药及其促进吸收方法的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(3):368-376.

Cite this article as: WANG Xiaorong, WANG Yi, CHENG Yiyu, et al. Topical administration of traditional Chinese medicine and the methods for the promotion of drug penetration [J]. *J China Pharm Univ*, 2016, 47(3):368-376.

Topical administration of traditional Chinese medicine and the methods for the promotion of drug penetration

WANG Xiaorong¹, WANG Yi¹, CHENG Yiyu¹, GAO Jianqing^{1,2*}¹College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058;²Novel Topical and Transdermal Formulations Engineering Research Center, Changzhou 213149, China

Abstract Monomer component extracted from the herb is the main effective component of traditional Chinese medicine(TCM). Topical administrations of monomer component of TCM has attracted more and more attention due to the convenience of administration and the concentration enrichment in lesion. The main task for the studies of topical drug delivery system is to design the methods which can promote the penetration of the drugs. Currently, the main methods used to improve the penetration of monomer component of TCM includes the synthesis of different dosage forms and the application of physical and chemical techniques to facilitate the penetration of the drugs. This review summarizes the progress in different indications and mechanisms of diverse monomer components of TCM, different dosage forms, and physicochemical techniques used to facilitate drug penetration.

Key words monomer component of traditional Chinese medicine; topical drug delivery; indications; penetration promotion

近年来随着中药研究的不断深入, 中药分离、提取技术的推陈出新, 使研究中药单体成分的药理、毒理作用等得到实现, 也使中药能够达到有效、无毒、一致及稳定成为可能。此外, 人们对化学药

物开发难度大、不良反应大、易产生抗药性等缺点有了更深入的认识, 使得人们把越来越多的目光聚集到了中药单体成分。

近年来, 局部给药系统 (topical drug delivery

systems, TDDS)发展迅速,由于其能显著提高局部病灶部位的药物浓度从而增加药效,为药物提供一个稳定的物理化学环境,减少或避免其被降解,增加使用的便利性,可以随时停药以提高病人顺应性。中药局部给药系统属于中医外治法,在我国已经有较为悠久的历史,与内治法一样,均是以中医的整体观念和药理理论为指导,运用不同的方法将药物施予皮肤、孔窍、腧穴等部位,以发挥其解毒化瘀、疏通经络、调和气血、扶正祛邪等作用,促进机体功能的恢复,从而达到治病的目的^[1]。人体的皮肤主要有表皮、真皮(中胚层)、皮下组织 3 层组成,表皮最外层的角质层,其主要的结构是由角质细胞和细胞间质共同形成了致密的“砖墙”,成为药物经皮吸收的主要屏障^[2]。因此,如何降低皮肤角质层细胞间的扩散阻力从而增加药物的透皮

效果是经皮给药研究领域关注的问题之一。多数中药单体成分在水中溶解度差、难以透过皮肤、有些还具有较大的皮肤刺激性以及皮肤局部应用不方便等缺点。研究者在研究设计中药单体成分局部给药时,仍着重致力于研究促进中药单体成分的经皮渗透。因此,本文对近年来中药单体成分局部给药的研究方法进行综述,为中药单体成分局部给药甚至给更复杂的中药复方经皮给药提供借鉴。

1 中药单体成分的局部给药

中药局部给药制剂是指在中医药理理论指导下制成的适宜制剂,然而目前关于复方中药局部给药制剂的研究较少,主要集中在中药单体成分的局部给药。因此,在表 1~4 对近年来部分关于中药单体成分局部给药的研究进行总结归纳。

表 1 促进皮肤修复的中药单体成分局部给药制剂

中药单体成分	适应证	作用
喜树碱衍生物 ^[3]	瘢痕疾病	作为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂,能抑制 DNA 的复制和细胞的有丝分裂,对增生性成纤维细胞有明显的抑制效果,对于抑制皮肤创伤后瘢痕疙瘩形成具有明显作用
石榴皮多酚 ^[4]	急性皮肤创伤	促进人体表皮细胞的形成和人皮肤成纤维细胞的生长
黄芪甲苷 ^[5]	皮肤损伤愈合以及抗疤痕形成	增加角质形成细胞的活力,促进损伤修复
积雪草苷 ^[6]	增生性瘢痕	促进伤口愈合、抑制成纤维细胞增殖及胶原合成的作用,并使瘢痕内 TGF-β 表达减少,抑制病理性瘢痕的形成与增生以及恢复神经功能等

表 2 具有镇痛抗炎作用的中药单体成分局部给药制剂

中药单体成分	适应证	作用
辣椒素 ^[7-11]	关节疼痛	辣椒碱作用于外周神经轴突,导致神经元 P 物质合成减少,使轴突的传导被阻断,随后 P 物质的合成减少,从而减轻局部疼痛
草乌甲素 ^[12]	风湿性及类风湿性关节炎、肩周炎、良性关节痛、腰及四肢关节扭伤、挫伤等疼痛	能够抑制炎症性趋化因子,如 MCP-1 等;通过降低血清 PGE ₂ 水平,抑制炎症反应;其镇痛作用可能与其拮抗脑内 5-羟色胺,抑制 PGE ₂ 释放从而解除对 β- 内啡肽的抑制等有关
高乌甲素/ 氢溴酸高乌甲素 ^[13-14]	关节炎、肩周炎、良性关节痛、四肢关节扭伤、挫伤等疼痛	可能与上调中脑导水管周围灰质中 P2X3 受体的表达,从而增强机体内源性镇痛系统的作用,缓解疼痛反应以及抑制 PGE ₂ 生成等机制有关
蕃茄红素 ^[15]	皮炎等过敏性反应引起的瘙痒以及肿瘤等	能通过不同的形式的消除氧化自由基;通过诱导细胞间连接,增强正常细胞之间的 GJIC,控制细胞生长和诱导细胞分化来抑制肿瘤的增长等
甘草次酸 ^[16]	炎症性疾病	抑制炎症组织中 PGE ₂ 生成,拮抗炎症介质组胺、5-羟色胺等
鸡血藤酚 ^[17]	风湿痹痛、骨痛,腰腿胸背疼痛等	抑制血小板聚集作用;通过抑制炎症局部 PGE ₂ 的产生或释放而发挥抗炎作用
京尼平苷 ^[18]	皮炎等多种炎症性皮肤疾病以及局部镇痛	可通过直接抑制 NK-κB 发挥抗炎作用,也可通过抑制进一步抑制诱导型 NO 合酶表达和合成,而间接达到抗炎目的;通过间接引起内源性物质的释放刺激痛觉神经从而达到镇痛效果
芒果苷 ^[19]	炎症性疾病	能够减少炎症因子的表达,抑制白细胞的活化动员,降低炎症介质水平等
白藜芦醇三甲醚(BTM) ^[20]	骨性关节炎	通过抑制 NF-κB 达到抗炎效果等
穿心莲内酯 ^[21-22]	感染性疾病	抑制炎性介质的释放;通过部分抑制细胞中 NF-κB 信号转导通路,发挥抗炎作用;通过干扰 NFAT 活化及 T 细胞的 ERK1 和 ERK5 的磷酸化而发挥免疫调节作用等
丹皮酚 ^[23]	风湿痛等其他疼痛;湿疹、过敏性皮炎等	抑制炎性组织中 PGE ₂ 的生物合成等
黄连素 ^[24]	皮肤黏膜感染、化脓性中耳炎等疾病	可能与抑制中性粒细胞趋化、产生活性氧的功能,抑制自由基产生,降低 PLA ₂ 活性,减少炎症组织中 PGE ₂ 的产生等多因素有关

(续表)

中药单体成分	适应证	作用
雷公藤甲素 ^[25-27]	类风湿性关节炎、慢性肾炎、皮炎等众多自身免疫疾病和炎症性疾病	抑制 NF-κB 和 JNK [c-JunNH(2)-terminal kinase] 的活性, 抑制环氧化酶-2 (COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, 抑制 NO 产生从而抑制炎症等
雷公藤内酯 ^[28]	类风湿性关节炎、皮肤病等疾病	抑制炎症组织中 TNF-α、IL-1 及 IL-6 的合成, 下调炎症组织中 COX-2 表达, 减少 PGE ₂ 含量等
秋水仙碱 ^[29]	急性痛风	抑制关节发炎部位的白细胞聚集, 使白细胞吞噬尿酸的作用减弱, 减轻局部白细胞破坏引起的炎症反应; 抑制细胞的有丝分裂的作用等
芍药苷 ^[30]	类风湿性关节炎	降低炎症组织部位 TNF-α、IL-6 的水平从而抑制炎症反应, 且可能是通过 NF-κB 途径实现
姜黄素 ^[31-32]	皮肤炎症及风湿性关节炎	阻断触发免疫应答关键蛋白质的激活; 抑制主要炎症介质如环氧合酶 (COX-1、COX-2)、TNF-α、IFN-γ、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 等, 以及转录因子如 NF-κB 和激活蛋白 21 (AP-1) 而发挥抗炎效应
雷公藤多苷 ^[33]	急性炎症以及类风湿性关节炎等	通过丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的调节功能, 干扰花生四烯酸代谢、抑制炎性介质、抗血栓生成等
苦参碱 ^[34-36]	皮炎湿疹等以变态反应为特征的急性、亚急性或慢性炎症性皮肤病	通过对 PLA2 活性的抑制等产生抗炎作用

表 3 具有抗肿瘤活性的中药单体成分局部给药

中药单体成分	适应证	作用
蟾蜍毒素 ^[37]	皮肤黑色素瘤、顽固性皮肤病等	通过干扰细胞生长周期, 抑制细胞膜 Na ⁺ /K ⁺ -ATP 酶, 降低拓扑异构酶活性, 增强有丝分裂原激活蛋白酶活性、改变肿瘤细胞基因表达等促进肿瘤细胞的凋亡
农吉利碱 ^[38]	鳞状细胞癌和基底细胞癌	选择性地烷化细胞 DNA 分子上的特定区域, 与 DNA 分子发生交叉联合, 阻止细胞的 DNA 合成期 (S 期) 进入有丝分裂期 (M 期), 从而抑制细胞生长
紫苏醇 ^[39]	皮肤癌	在肿瘤发生阶段, 主要与诱导肝脏的解毒酶、抑制鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 活性等有关; 在肿瘤形成后, 主要与其抑制辅酶 Q 的合成、选择性抑制蛋白的异戊二烯酰化、调节 TGF-β 信号传导通路、诱导阻滞细胞周期有关
生育三烯酚类 ^[40]	皮肤癌、乳腺癌等	可以抑制由激素调节的肿瘤细胞生长, 如可通过抑制雌激素分泌而抑制人乳腺癌细胞的增殖; 其间产物参与一些信号转导如 Ras 蛋白的异戊二烯化, 起到预防或治疗肿瘤的效果等

表 4 用于其他疾病治疗的中药单体成分局部给药

中药单体成分	适应证	作用
8-甲氧基补骨脂素 ^[41]	白癜风和银屑病等皮肤顽疾	能使黑色素细胞增加酪氨酸酶活力, 促进黑色素生成, 亦可抑制表皮细胞 DNA 合成、细胞分裂和表皮更替等
盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[42-43]	银屑病	对磷酸组胺、五羟色胺引起的瘙痒均有抑制作用, 有助于缓解银屑病所致瘙痒症状等
鬼臼毒素 ^[44]	尖锐湿疣	通过与蛋白结合抑制 HPV 感染细胞的有丝分裂, 主要作用于细胞有丝分裂的中期同时产生白细胞介素, 促进巨噬细胞的增殖, 最终引起疣体的坏死和脱落等
蛇床子素 ^[45-46]	足癣以及银屑病	对鳞状表皮细胞增生代谢有显著影响, 抑制细胞的增殖等
盐酸罂粟碱 ^[47]	皮瓣移植术	扩张血管平滑肌, 改善皮肤血供
白藜芦醇 ^[48]	皮肤美白	具有强大的抗氧化能力, 并且能够抑制酪氨酸酶的活性从而抑制黑色素的产生
槲皮素 ^[49-52]	UV 引起的皮肤损伤	具有促进黑色素细胞增殖和黑色素合成的功能; 此外还可在 mRNA 水平上干扰胶原蛋白的转录减少成纤维细胞的胶原合

2 促进中药单体成分局部吸收的方法

中药局部给药有多种剂型, 从传统的溶液剂、酊剂、油剂、散剂等逐步发展至软膏剂, 提高了药物使用的方便性以及病人的顺应性; 随着高分子技术的不断发展, 局部给药剂型如涂膜剂、巴布剂、贴剂、膜剂和凝胶剂等飞速发展, 提高了药物生物利用度, 形成药物储库, 使得药物实现缓慢释放。药物产生局部药效均需要通过皮肤的角质层, 而脂溶

性的角质层是药物透皮最主要的屏障。许多药物本身的理化性质导致其经皮渗透量较低, 无法达到预期的药效从而限制了其应用。因此, 促进药物局部吸收的技术一直是药物局部给药研究领域所关注的重点之一。

2.1 促进中药单体成分局部吸收的剂型

2.1.1 脂质体 脂质体 (liposomes) 自 20 世纪 60 年代被发现后已经被各个领域所广泛研究^[53-54]。郑银等^[19]利用脂质体包裹芒果苷, 体外透皮实验

结果显示芒果苷脂质体组与水溶液组 24 h 累积渗透量分别为 (171.9 ± 13.43) 和 (102.5 ± 3.97) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 表明脂质体给药系统能有效促进芒果苷的经皮渗透。草乌甲素是一种优良的无成瘾性抗炎镇痛药, 对于不同程度的疼痛均具有良好的疗效, 但是由于其毒性和刺激性较大以及肝脏首过效应强等特性限制了其在临床的应用。翁伟宇^[55]采用注入超声法制备草乌甲素脂质体, 结果显示脂质体可以明显促进草乌甲素的经皮吸收, 缩短时滞, 且草乌甲素脂质体对炎症和疼痛均有明显的抑制作用, 且效果优于市售产品对照组, 说明脂质体有利于药物充分发挥药效。

近些年的研究表明, 脂质体只能增加药物在皮肤的滞留量, 却不能穿透表皮层, 虽然能促进渗透, 但是效果十分微弱。脂质体属于胶体分散体系即热力学不稳定体系, 粒子在长期放置后会发生聚集, 并且包封的药物也会发生泄漏, 稳定较差, 磷脂的氧化水解等均影响脂质体的广泛应用。

2.1.2 传递体 传递体(transfersomes)主要由磷脂及表面活性剂组成, 表面活性剂(例如胆酸钠、司盘 80、吐温 80、油酸和甘草酸二钾等)的加入可增强其形变能力和流动性, 传递体液因此具有高度变形性和良好的亲细胞特性, 而这一特性赋予其在受到足够大的驱动力时, 能够自如地透过皮肤上比其自身小数倍的孔道将携载药物运送至皮肤的深层。

根据文献记载骆驼蓬药材具有较为明确的抗银屑病作用, 而去氢骆驼蓬碱是骆驼蓬药材中含量最高的活性物质。曾灿丽^[42]选择薄膜分散法制备盐酸氢骆驼蓬碱传递体, 结果显示其促进药物透皮吸收的同时也能促进药物的皮内滞留, 动物实验显示载药传递体能有效地缓解动物银屑病症状。惠先等^[56]通过薄膜分散法制备青藤碱传递体, 并测定经皮给药方式下动物血药浓度和脑组织中药物的含量, 结果表明经皮给药传递体能提高青藤碱的透皮量, 显著增加血液和脑组织中药物的浓度, 提高镇痛疗效。传递体虽然具有高度的形变能力, 但是还是较难渗透至皮肤深层, 且其物理化学性质也不稳定, 容易形变造成药物的泄漏, 长期存放后也会导致其促渗能力的下降。

2.1.3 醇质体 醇质体(ethosomes)是以磷脂为基础的含有 20%~45% 乙醇的弹性纳米囊泡^[57]。

宋艳丽^[58]用注入法、薄膜分散法制备盐酸青藤碱醇质体与盐酸青藤碱脂质体并与凝胶复合形成凝胶剂, 体外透皮试验结果表明盐酸青藤碱醇质体水凝胶剂的经皮透过量大于盐酸青藤碱脂质体水凝胶剂, 且具有较好的释药效果, 解决了普通经皮制剂累计透过量低的问题。

2.1.4 微乳 微乳是透明或半透明的液体, 且黏度远小于普通乳状液, 由助表面活性剂、表面活性剂、油相和水组成的粒径约为 10~100 nm 的热力学及动力学稳定体系。微乳载药量较大, 且可以包载脂溶性及水溶性的药物, 从而增加药物的稳定性避免其降解和氧化。

研究人员采用单纯形网络设计法优化得到辣椒碱微乳的最优处方: 苯甲醇 29.3%, 1,2-丙二醇 27.4% 和水 43.3%, 制备得到的微乳具有良好的稳定性并且通过活体实验证明微乳具有较好的促渗透效果且不会改变辣椒碱的代谢动力学参数^[59]。

2.1.5 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒(SLNs)是一种从纳米乳中用固态脂质替换油相所得到的新颖载体, 以天然或人工合成的脂质材料为载体将药物包裹于脂质核中制成的粒径约为 10~1 000 nm 的固体胶粒给药体系的纳米给药系统。

李园^[60]采用改进的热高压乳匀法制备石杉碱甲固体脂质纳米粒(Hup A-SLN), 通过稳定性考察发现 Hup A-SLN 在室温(25 °C)的环境中放置 2 个月后, 外观、平均粒径、Zeta 电位及包封率等相关理化性质皆保持稳定, 而在低温(4 °C)的贮藏条件下稳定性差。通过冷冻干燥技术能够增加 Hup A-SLN 的稳定性, 体外透皮实验结果表明, 石杉碱甲固体脂质纳米粒透皮能力要优于石杉碱甲原料, 且含药量越高体外透皮能力越好。

2.1.6 凝胶剂 水凝胶是亲水性的高分子化合物在水中溶胀形成的三维网状结构。作为透皮吸收药物的基质骨架, 凝胶具有良好的流变学性质, 且具有溶胀性和脱水收缩性, 这些特性赋予了凝胶剂对药物进行控释和对皮肤具有黏附性的特征。

韩盈^[23]在制备了丹皮酚微乳后进一步制备了丹皮酚微乳凝胶, 通过体外实验发现微乳凝胶、微乳的经皮渗透明显优于丹皮酚饱和水溶液, 虽然微乳的渗透量高于微乳凝胶, 但是联合应用凝胶基质能够方便给药, 并且在较好促进药物渗透的同时还

具有缓释效应。谷东风^[44]在优化制备 SLN 之后研制了鬼臼毒素-固体脂质纳米粒(PPT-SLN)凝胶,体外透皮实验后观察药物的分布发现 PPT-SLN 凝胶具有较好的表皮靶向性和缓释作用,可持续 32 h。毛艳婷等^[61]采用乙醇注入超声法制备长春西汀醇质体后为提高醇质体的生物黏附性,进一步将醇质体制成凝胶。以 SD 大鼠离体皮肤为屏障,比较了长春西汀醇质体及其凝胶、长春西汀饱和溶液及其凝胶的体外经皮渗透行为,结果显示醇质体凝胶组渗透量显著高于醇水饱和溶液及其凝胶组,而醇质体

凝胶组渗透量显著低于醇质体混悬液,此结果提示,制成凝胶剂会减慢药物的透皮速率,可能是由于凝胶剂具有一定黏稠度,会阻滞药物的扩散。

2.1.7 其他剂型 研究较为广泛的剂型还有巴布剂。巴布剂是一种外用贴膏剂,系药材提取物、药材或/和化学药物与适宜的亲水性基质混合后,被涂布在背衬材料上制成的贴膏剂,由背衬、膏体、防黏膜组成。其余的剂型还有包合物、乳膏、软膏剂、涂膜剂、静电纺丝制剂等。表 5 对近年部分促进中药单体成分局部吸收的给药剂型进行了总结。

表 5 中药单体成分局部给药剂型

剂型	包载的中药单体成分
脂质体	草乌甲素 ^[55] 、盐酸青藤碱 ^[58] 、芒果苷 ^[19]
脂质体凝胶剂	盐酸青藤碱 ^[58]
脂质体乳膏	盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[43]
传递体	盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[42] 、番茄红素 ^[15] 、槲皮素 ^[51]
醇质体	盐酸青藤碱 ^[58] 、辣椒素 ^[62] 、番茄红素 ^[15] 、雷公藤甲素 ^[26] 、秋水仙碱 ^[29] 、盐酸青藤碱 ^[63]
醇质体凝胶剂	盐酸青藤碱 ^[58]
醇质体贴剂	秋水仙碱 ^[29]
醇质体乳膏	盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[42]
非离子表面活性剂泡囊	盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[42] 、蛇床子素 ^[46]
非离子表面活性剂泡囊乳膏	盐酸去氢骆驼蓬碱 ^[42] 、白藜芦醇 ^[48]
微乳	8-甲氧基补骨脂素 ^[41] 、蟾蜍毒素 ^[37] 、氢溴酸高乌甲素 ^[64] 、高乌甲素 ^[14] 、京尼平苷 ^[18] 、蛇床子素 ^[45] 、喜树碱衍生物 ^[3] 、穿心莲内酯 ^[22] 、丹皮酚 ^[23] 、苦参碱 ^[36] 、辣椒素 ^[59] 、芍药苷 ^[30] 、盐酸罂粟碱 ^[47]
微乳凝胶剂	8-甲氧基补骨脂素 ^[41] 、槲皮素 ^[52] 、鸡血藤酚 ^[17] 、白藜芦醇三甲 BTM ^[65] 、丹皮酚 ^[23] 、雷公藤内酯 ^[28]
纳米乳	雷公藤多苷 ^[33] 、生育三烯酚类 ^[40] 、黄连素 ^[24]
纳米乳凝胶剂	辣椒素 ^[10] 、黄芪甲苷 ^[5]
固体脂质纳米粒(SLN)	黄芪甲苷 ^[5] 、甘草次酸 ^[16] 、鬼臼毒素 ^[44] 、氢溴酸高乌甲素 ^[66]
SLN 凝胶剂	黄芪甲苷 ^[31] 、甘草次酸 ^[16] 、鬼臼毒素 ^[44]
纳米脂质载体(NLC)	槲皮素 ^[50] 、姜黄素 ^[31]
NLC 凝胶剂	姜黄素 ^[31]
凝胶剂	氢溴酸高乌甲素 ^[64,67] 、苦参碱 ^[34] 、农吉利碱 ^[38] 、白头翁素 ^[68] 、雷公藤甲素 ^[25] 、积雪草苷 ^[6]
包合物	辣椒素 ^[7,69] 、白藜芦醇 ^[48] 、穿心莲内酯 ^[21]
包合物乳膏	白藜芦醇 ^[48]
贴剂	草乌甲素 ^[55] 、高乌甲素 ^[13] 、白头翁素 ^[68] 、雷公藤内酯醇 ^[70]
纳米粒	槲皮素 ^[49]
乳膏	京尼平苷 ^[18]
软膏剂	紫苏醇 ^[39]
静电纺丝制剂	黄芪甲苷 ^[71]

2.2 促进中药单体成分局部吸收的物理化学技术

2.2.1 渗透促进剂 渗透促进剂 (penetration enhancer)是指那些通过改变皮肤结构,能够提高或加快药物渗透皮肤的物质。一些适用于西药制剂的渗透促进剂同样适用于中药局部给药制剂,如丙二醇、二甲基亚砜、油酸、氮酮等。其中氮酮由于有效浓度低、性质稳定、低毒性、具有显著的促渗效果以及无明显的不良反应而被广泛应用。现在常

用的渗透促进剂还有中药中的挥发油、表面活性剂和脂肪酸类化合物等。中药中的挥发油成分,如桉叶油、川芎挥发油、薄荷醇、肉桂挥发油、白芥子挥发油、蛇床子挥发油、丁香挥发油等作为渗透促进剂具有良好的促渗效果。用川芎挥发油作为丹皮酚的渗透促进剂促进其吸收,结果显示单用川芎挥发油作为渗透促进剂药物的透皮量显著高于单用氮酮组以及药物溶液对照组^[72]。

2.2.2 微针 微针主要有实心和空心两种, 空心微针可直接加载药物, 刺入皮肤后通过微孔通道释放药物; 实心微针的表面包裹药物, 通过其预处理皮肤使产生大量的微通道而促渗。微针促渗的机制为利用微针滚轮上许多微小的针头, 刺激皮肤, 在短时间内用微针做出超过几百个微细管道, 使药物有效渗入皮肤。

危红华^[73]首先制备了秦艽中龙胆苦苷醇质体, 提出了以微针阵列与亲水性药物载体相结合的新型局部透皮释药系统, 用微针先打破角质层的物理及脂性屏障, 同时利用醇质体的亲水特性, 依据相似相溶的原理使药物大通量地进入活性表皮层, 从而提高药物的透皮效果, 结果显示这种联用的促渗方法能够显著提高药物的透过量。

2.2.3 超声促透 超声促渗 (sonophoresis) 是在超声波作用下, 促进药物分子透皮, 其主要机制有以下几种。①空化作用: 超声波在介质传播时, 气体空泡、形成和崩解的过程; ②热效应: 超声波通过介质传播过程中, 介质会吸收能量转换为热能, 从而使介质温度升高; ③超声微流作用: 由于空化气泡的振动和超声的扩散, 多孔介质暴露在声场中所产生的液体流动。超声波的促渗效果主要依赖于超声频率、强度和能量密度, 其次还取决于探头与皮肤的距离、药物的性质以及剂型因素等。

辣椒碱 (capsaicin) 具有长效镇痛、抗炎等药理活性, 现临床多用于治疗风湿性关节炎和骨关节炎等疼痛, 为新型非成瘾性镇痛药, 但辣椒碱对皮肤强烈的刺激性限制了其临床应用, 姜展等^[10]以 Carbomer 940 为凝胶基质, 以复方辣椒碱纳米乳为原料药、氮酮、1,2-丙二醇、甘油和 PEG400 为透皮促渗剂, 制备纳米乳凝胶。在超声波的辅助作用下 [功率 1.5 W (305 kHz), 时间为 3 min], 复方辣椒碱纳米乳凝胶外用对皮肤无明显刺激性, 释药快而持久, 兼具速效与缓释的双重作用, 具有镇痛抗炎的作用, 对慢性软组织损伤有疗效。

2.2.4 离子导入 离子导入是指药物在外加电流的作用下 (一般透皮电压小于 5 V, 电流密度低于 0.5 mA/cm²), 促进离子型或非离子型药物依赖于电化学电位梯度进入皮肤从而促进离子透过皮肤。离子导入的效率与药物的价位、离子迁移率、电流大小、渗透组分等有关。离子导入技术与添加渗透促进剂相比, 适用性更广且对皮肤刺激性更低。在

去除电流后, 皮肤的渗透性能能够可逆的恢复。

阿魏酸 (ferulic acid) 是中药当归、川芎中的主要有效成分, 临床实践中多使用阿魏酸及其衍生物治疗脑血栓、偏头痛, 预防急性肾功能衰竭及预防缺血性脑血管病。阿魏酸是亲水性药物, 皮肤渗透性差, 利用离子导入技术促进阿魏酸的透皮量, 施加离子导入的稳态渗透速率 (J_{ss}) 是未加离子导入时的 2.69 倍, 说明离子导入对阿魏酸透皮吸收的促进效果显著^[74]。

3 讨 论

中药单体成分的透皮吸收已经引起了许多国家研究人员的关注, 例如 Esposito 等^[75]制备了姜黄素的两种不同的微乳研究其对姜黄素经皮吸收的促进作用, 结果表明 O/W 形油酸甘油脂水性分散体相比于 W/O 形卵磷脂有机凝胶对姜黄素有更好的缓释作用且能维持姜黄素的稳定性。Kontogiannopoulos 等^[76]将紫草素与电纺丝纤维毡混纺, 用于皮肤创伤的治疗。Bose 等^[77]利用固体脂质纳米粒携载槲皮素进行局部治疗, 结果显示槲皮素固体脂质纳米粒相比于槲皮素的水溶液在皮肤中的滞留量显著增高。Mahdi 等^[78]利用纳米乳携载叶下珠提取物用于皮肤的抗衰老。Manosroi 等^[79]利用非离子表面活性剂囊泡作为米糠活性物质的载体促进其吸收, 并将囊泡进一步包载在凝胶和乳膏中, 结果显示囊泡在促进疏水性成分经皮渗透的同时会减慢亲水性成分的经皮渗透。

中药单体成分经皮给药多数需通过不同的促渗技术增加药物的经皮渗透量才能达到药效浓度, 但有些促渗技术例如过多渗透促进剂的使用会对皮肤造成刺激。近些年有研究报道, 细胞穿膜肽 (cell penetration peptides, CPPs) 能够显著促进药物的经皮渗透, 有很强的跨膜转运能力及较小的细胞毒性。通过将其与纳米粒, 如: 脂质体、聚合物纳米粒、固体脂质纳米粒等组合, 可作为载药纳米粒细胞内运输的有效传递工具。促渗技术的发展在一定程度上增加了药物的渗透量, 但仍有些未达到最低的药效浓度。许多新剂型虽能够显著提高药物的渗透量同时具有较高的包封率, 但是载药量却十分有限。因此, 离子导入、超声波促透、微针等方法可能更适用于中药单体成分的临床促渗。现阶段多数研制的新型制剂不能产业化, 也要求研究者们

融合不同领域的知识,将新技术和理论进一步的发展,使更适合于实际应用。

目前,对于中药单体成分的研究仍属于新兴学科,希望通过对中国药理毒理学以及作用机制的研究来深化中药的研究以及完善中药的应用理论。但是传统中药均为复方,而现在对中药单体成分的研究不能完全代替中药研究。首先,中药单体成分不等同于原中药,传统中药的药效是多种中药成分相互或协同作用而表现出来的多种功效的集合,而中药单体成分只是其中一种有效物质,其药效可能与原中药有较大的差异甚至相反;其次,中药单体成分从中药中提取分离出来后,虽仍然有强大的药效,但是长时间使用后发现产生了耐药现象,而中药却不会产生耐药现象;再次,中药单体成分在药效增强的同时其自身所具有的不良反应也明显增强;最后,中药多具有双向调节作用,对机体的作用具有选择性,而中药单体成分对机体的选择性差。因此,在现在推崇对中药单体成分研究的同时,还是需要对复方中药进行整体的研究,才能真正对中药的运用提供合理的理论基础。

局部给药的研究今后仍将集中在新型制剂、合适的药物载体的开发、透皮促进方法及其促进机制等方面。随着局部给药研究的不断进行,在不久的将来会有更多的中药单体透皮治疗系统应用于临床,更好地用于不同疾病的治疗。

参考文献

- [1] Bai Y, Du LN, Feng X, et al. Progress of transdermal drug delivery systems for natural drugs [J]. *Chin Pharm J* (中药药学杂志), 2014, 49(16): 1377-1381.
- [2] Wang L, Li CX, Wang G. Introduction on internet resources of dermatopathology [J]. *J Pract Dermatol* (实用皮肤病学杂志), 2010, 3(1): 38-39.
- [3] Gao YY, Kong M, Cheng XJ, et al. The Study of HA nanoemulsion loading MD-CPT by transdermal delivery effect on keloid repair [J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2014, 41(2): 202-208.
- [4] Gu ZY, Chen XJ, Wang X, et al. Pomegranate husk polyphenol gel promoting acute skin wound healing in rat [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2012, 23(6): 1330-1332.
- [5] Chen X, Peng LH, Shan YH, et al. Astragaloside IV-loaded nanoparticle-enriched hydrogel induces wound healing and anti-scar activity through topical delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, 447(1/2): 171-181.
- [6] Xia LH, Huang ZJ, Chen JY, et al. Preparation and quality control of compound asiaticoside gel [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2010, 19(14): 1266-1269.
- [7] An Q, Li HS, Zhang L, et al. Effect of β -cyclodextrin and penetration enhancers on *in vitro* permeation of capsaicin through rat skin [J]. *J Logist Univ CAPF* (武警后勤学院学报), 2013, 22(4): 260-263.
- [8] Kumar SK, Rudrapal M, Mazumder B. Topical ethosomal capsaicin attenuates edema and nociception in arthritic rats [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(8): 1043-1052.
- [9] Sarwa KK, Mazumder B, Rudrapal M, et al. Potential of capsaicin-loaded transfersomes in arthritic rats [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(5): 638-646.
- [10] Jiang Z, Liu X, Lin Y, et al. Compound capsaicin ultrasound sunburn treatment gel [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2011, 33(11): 1883-1889.
- [11] Tavano L, Alfano P. Niosomes vs microemulsions: new carriers for topical delivery of capsaicin [J]. *Colloid Surfaces B*, 2011, 87(2): 333-339.
- [12] Feng Y, Shang F, Xu DS. Preparation of bulleyaconitine A microemulsion and investigation of its physicochemical properties [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药学杂志), 2007, 22(5): 493-495.
- [13] Liu X, Li J, Wang X, et al. Release and percutaneous permeability of lappaconitine transdermal patch *in vitro* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2012, 34(9): 1692-1695.
- [14] Li XL, Luan J, Wang H, et al. *In vitro* Percutaneous absorption of lappaconitine micromulsion [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 18(10): 52-54.
- [15] Ascenso A, Pinho S, Eleuterio C, et al. Lycopene from tomatoes: vesicular nanocarrier formulations for dermal delivery [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(30): 7284-7293.
- [16] Song Y, Kun XU, Han T, et al. Preparation and transdermal delivery of glycyrrhetic acid loaded solid lipid nanoparticle gels [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2013, 36(5): 952-956.
- [17] Zhang QH, Ding HY, Li ZQ. Preparation of Phenjixueteng microemulsion gel and transdermal characteristics *in vitro* [J]. *J Changsha Med Coll* (长沙医学院学报), 2012, 10(1): 20-23.
- [18] Shi HP, Zhang J, You LW, et al. Experimental research on anti-inflammatory and analgesic effects of geniposide cream and microemulsion [J]. *Pharm Clin Res* (药学与临床研究), 2012, 4(4): 297-300.
- [19] Zheng Y, Wang YJ. Physicochemical property and percutaneous permeability *in vitro* of mangiferin liposomes [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2014, 29(2): 147-150.
- [20] Qing HE, Hong YI, Hong YI, et al. Study on drug concentration *in vivo* of local application of trimethylether resveratrol emulsion gel on rabbit ankles [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2012, 23(17): 1546-1548.
- [21] Li QB. Study of transdermal delivery of cyclodextrin inclusion of andrographolide with β -cyclodextrin (穿心莲内酯 β -环糊精包合

- 物的透皮吸收研究) [D]. Changchun: Jilin University, 2009.
- [22] Yan HY. Studies on andrographolide-loaded microemulsion for transdermal drug delivery system(穿心莲内酯微乳经皮给药系统的研究) [D]. Changchun: Jilin University, 2010.
- [23] Han Y. Transdermal delivery of paeonol using microemulsion(丹皮酚微乳经皮给药系统的研究) [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2009.
- [24] Sun HW. The study on nanoemulsion drug delivery system of bererine(黄连素纳米乳给药系统的研究) [D]. Xi'an: Northwest A&F University, 2007.
- [25] Li Y. The studies on triptolide gels(雷公藤甲素外用凝胶的研制) [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2008.
- [26] Chen JG. Investigation of the activities of triptolide ethosomes(雷公藤甲素醇质体活性的研究) [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2010.
- [27] Peng HY, Jue HQ, Qian LP, et al. Anti-inflammatory and analgesic effect of triptolide patches [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2014, 31(9): 1037-1041.
- [28] Xu LY. Studies on triptolide loaded PEG-PLA polymeric micelles (载雷公藤内酯 PEG-PLA 聚合物胶束研究) [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2008.
- [29] Song SK. Preparation and quality evaluation of colchicine ethosome patch(秋水仙碱质体贴剂的制备及其质量评价) [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2012.
- [30] Nie XX. Study on percutaneous microemulsion formulation and its initial pharmakokinetics(芍药苷经皮微乳处方的研究及其初步药动学) [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2009.
- [31] Cheng SC. Study on curcumin-loaded nanostructured lipid carrier thermosensitive *in situ* gel(姜黄素纳米脂质载体温敏原位凝胶剂的研制) [D]. Jinan: Shandong University, 2013.
- [32] Zhang M, Zhang L, Zhao Y, et al. Experiment on using different types of liposomes as carriers for curcumin transdermal delivery [J]. *J Wenzhou Med Coll*(温州医学院学报), 2011, 41(4): 324-328.
- [33] He X. The study on nanoemulsion transdermal-drug delivery system of *Tripterygium wilfordii* polyglycoside(雷公藤多甙纳米乳透皮给药系统的研究) [D]. Xi'an: Northwest A&F University, 2008.
- [34] Xu H, Dai L, Shen CY, et al. Preparation and *in vitro* release of matrine gels [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2014, 20(1): 8-11.
- [35] Wang YY, Yang JH, Dai GD, et al. Preparation of transfersomes loaded with both matrine and oxymatrine [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2013, 35(11): 2399-2403.
- [36] Pan Y. The study on preparation and quality standard of matrine microemulsion(苦参碱微乳的制备及质量标准研究) [D]. Shenyang: Liaoning University Of Traditional Chinese Medicin, 2011.
- [37] Fan YC, Dai W, Li BY. Preparation and *in vitro* percutaneous absorption investigation of bufotoxin microemulsion [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(21): 49-53.
- [38] Liu H, Zhang D, Huang S, et al. Quality assessment and preliminary study on stability of monocrotaline gel [J]. *J Shanxi Coll Tradit Chin Med*(山西中医学院学报), 2014, 15(1): 23-25.
- [39] Hua HY, Gui ZH, Qiao SH, et al. Preparation of perillyl alcohol ointment and investigaion on its *in vitro* transdermal penetration [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2013, 44(14): 1911-1917.
- [40] Pham J, Nayel A, Hoang C, et al. Enhanced effectiveness of tocotrienol-based nano-emulsified system for topical delivery against skin carcinomas [J]. *Drug Deliv*, 2015; 1-11.
- [41] Ou G. Establishment, *in vitro* and *in vivo* evaluation of 8-MOP microemulsion and its microemulsion-based hydrogel(8-甲氧基补骨脂素微乳及其微乳凝胶的构建及体内外评价) [D]. Changsha: Central South University, 2013.
- [42] Zeng CL. Study on harmine hydrochloride transfersomes transdermal drug delivery system and niosomes transdermal drug delivery system(盐酸去氢骆驼蓬碱传递体透皮给药系统及泡囊透皮给药系统的研究) [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2013.
- [43] Ding ZR. Preparation of liposomal harmine hydrochloride cream (盐酸去氢骆驼蓬碱脂质体乳膏的制备) [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2010.
- [44] Gu DF. Preparation of PPT-SLN gel and study of their physicochemical characteristics(鬼臼毒素固体脂质纳米粒冻干粉和凝胶的制备及其理化性质考察) [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.
- [45] Wang YH, Fang SB, Gao L, et al. Study of the preparation and physicochemical properties of osthole microemulsion [J]. *World J Integr Tradit West Med*(世界中西医结合杂志), 2014, 9(3): 257-259.
- [46] Xu ZJ. The study of osthole niosome(蛇床子素非离子表面活性囊泡的研制) [D]. Zhengzhou: Henan University, 2010.
- [47] Huang WB. The effect of papaverine hydrochloride lecithin microemulsion on survival of dorsal random Skin flap in rats(盐酸罂粟碱-卵磷脂微乳的制备及对大鼠皮瓣成活影响的实验研究) [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.
- [48] Wang LF. Preparation of inclusion compound and niosomes of resveratrol and investigation of percutaneous absorption of the resveratrol cream(白藜芦醇包合物与泡囊的制备及其乳膏透皮吸收的研究) [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2013.
- [49] Tan Q. Preparation and evaluation of quercetin-loaded lecithin-chitosan nanoparticles for topical delivery(槲皮素磷脂-壳聚糖纳米粒制剂及其经皮给药的研究) [D]. Jinan: Shandong University, 2012.
- [50] Guo CY. Studies on quercetin-loaded nanostructured lipid carriers for topical delivery(槲皮素纳米脂质载体制剂及其经皮给药的研究) [D]. Jinan: Shandong University, 2011.
- [51] Hu Y, Xu JJ. Preparation of transfersomes of quercetin and its percutaneous penetration *in vitro* [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2012, 34(6): 1048-1052.

- [52] Zhang YJ, Zhu YZ, Ying HU. Preparation and its percutaneous penetration properties *in vitro* of quercetin microemulsion-based gel [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2012, 16(8): 1076-1077.
- [53] El MG, Barry BW, Williams AC. Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 34(4/5): 203-222.
- [54] Yu LP, Yang J, Yang YH, et al. Research progress of transdermal liposomes [J]. *Pract Pharm Clin Remed* (实用药物与临床), 2014, 17(2): 217-221.
- [55] Weng WY. Transdermal characteristic and transdermal drug delivery system of bulleyaconitine A (草乌甲素经皮渗透特性及其透皮给药系统的研究) [D]. Shanghai: Fudan University, 2003.
- [56] Hui X, Kun XU, Dou JJ, et al. Studies on transdermal pharmacokinetic and pharmacodynamics of sinomenine transfersomes [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2011, 46(5): 374-377.
- [57] Touitou E, Ainbinde D. 7. Ethosomes—an innovative carrier for enhanced delivery into and across the skin: original research article; ethosomes—novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization skin penetration properties, 2000 [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 44-46.
- [58] Song YL. Study on sinomenine-HCL ethosomes hydrogel plasters and sinomenine-HCL liposome hydrogel plasters and *in vitro* transdermal characteristic (盐酸青藤碱醇质体与脂质体水凝胶膏剂制备与体外透皮行为) [D]. Xi'an: Northwest University, 2014.
- [59] Zhang PW. Studies on capsaicin topical microemulsion (辣椒碱透皮微乳的研究) [D]. Tianjin: Tianjin University, 2009.
- [60] Li Y. Study on the solid lipid nanoparticles loaded with huperzine A (石杉碱甲固体脂质纳米粒的研究) [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2010.
- [61] Mao Y, Chen X, Chen H, et al. *In vitro* percutaneous penetration of vincristine ethosomal gel [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2014, 45(6): 539-542.
- [62] Sarwa KK, Das PJ, Mazumder B. A nanovesicle topical formulation of Bhut Jolokia (hottest capsicum): a potential anti-arthritis medicine [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(5): 661-676.
- [63] Han TF. Preparation and transdermal delivery by electroporation of sinomenine hydrochloride ethosomes (盐酸青藤碱醇质体制备及在电致孔条件下的经皮释药规律研究) [D]. Xi'an: Northwest University, 2013.
- [64] Qiu YF. The study on the microemulsion and gels prescription of the lappaconitine hydrobromide and *in vitro* percutaneous absorption characteristic (氢溴酸高乌甲素经皮给药制剂的研究) [D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [65] Yi H. Establishment of emulsion-gel of 3,5,4'-trimethoxy-trans-stilbene (BTM) and pharmacokinetic study on local application of rabbit ankles [白藜芦醇三甲醚 (BTM) 乳胶的构建及局部施予兔踝关节的药动学评价] [D]. Changsha: Central South University, 2011.
- [66] Chen TK. Study on lappaconitine hydrobromide-loaded solid lipid nanoparticles as carrier for transdermal drug delivery (氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒作为经皮给药载体的研究) [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2010.
- [67] Xiao CL, Zhu JB, Sun C. An *in situ* gel system for nasal delivery of lappaconitine hydrobromide: preparation and formulation evaluation [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2009, 33(9): 416-419.
- [68] Ning YM. Study of percutaneous characteristics and transdermal drug delivery system of Anemonin (白头翁素经皮渗透特性及其给药系统的研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2006.
- [69] Li HS. Preliminary study on preparation and pharmaceutic features of capsaicin- β -cyclodextrin inclusion compound (β -环糊精对辣椒碱离体经皮渗透的影响及机制的初步研究) [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2009.
- [70] Que HQ, Lin S, Qian LP, et al. Percutaneous absorption of triptolide biological patch *in vitro* [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2012, 27(3): 236-238.
- [71] Shan YH, Peng LH, Liu X, et al. Silk fibroin/gelatin electrospun nanofibrous dressing functionalized with astragaloside IV induces healing and anti-scar effects on burn wound [J]. *Int J Pharm*, 2015, 479(2): 291-301.
- [72] Liu Y. Study on Chuanxiong essential oil on accelerating paeonol transdermal penetration *in vitro* [J]. *Chin Pharm* (中国药业), 2013, 22(5): 6-7.
- [73] Wei HH. Study the effect of Gentio picroside transdermal drug delivery *in vitro* under different combinations of “microneedle arrays-ethosomes” (“微针阵列—醇质体”组合下秦艽中龙胆苦苷的经皮释药规律研究) [D]. Xi'an: Northwest University, 2014.
- [74] Du LN, Liu X, Jia JW, et al. Improvement effect of iontophoresis on transdermal permeation of ferulic acid [J]. *J Int Pharm Res* (国际药学研究杂志), 2014, 41(5): 595-598.
- [75] Esposito E, Ravani L, Mariani P, et al. Effect of nanostructured lipid vehicles on percutaneous absorption of curcumin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(2): 121-132.
- [76] Kontogiannopoulos KN, Assimopoulou AN, Tsivintzelis I, et al. Electrospun fiber mats containing shikonin and derivatives with potential biomedical applications [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 216-228.
- [77] Bose S, Du Y, Takhstov P, et al. Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1/2): 56-66.
- [78] Mahdi ES, Noor AM, Sakeena MH, et al. Formulation and *in vitro* release evaluation of newly synthesized palm kernel oil esters-based nanoemulsion delivery system for 30% ethanolic dried extract derived from local *Phyllanthus urinaria* for skin antiaging [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 2499-2512.
- [79] Manosroi A, Chutoprapat R, Abe M, et al. Transdermal absorption enhancement of rice bran bioactive compounds entrapped in niosomes [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2012, 13(1): 323-335.