

· 中药透皮吸收 ·

经皮给药系统促渗新技术新方法的研究进展

何金英¹, 张永萍^{1,2,3}

(1. 贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省民族药经皮给药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025; 3. 国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025)



张永萍

二级教授, 博士生导师。享受国务院特殊津贴专家, 贵州省核心专家、省管专家, 贵州省教学名师, 国家中医药管理局中药药剂学重点学科带头人。现任国家苗药工程技术研究中心副主任, 国家中医药管理局中药制剂实验室主任, 贵州省中药民族药炮制与制剂工程技术研究中心主任, 贵州省民族药经皮给药制剂工程技术研究中心副主任, 贵州省药物新剂型新工艺科技创新人才团队”领衔人。兼任中华中医药学会中药制剂分会常委兼副秘书长, 中国民族医药学会苗医药分会副会长等。作为第一第二完成人荣获教育部科技进步奖二等奖 1 项、省级科技进步一等奖 1 项、二等奖 3 项、三等奖 6 项。

摘要: 经皮给药可以避免口服给药后的胃肠道消化反应和肝脏首过效应、注射给药引起的疼痛, 具有简、便、效、廉的特点, 受到越来越多人的关注。但经皮给药吸收效率低的问题阻碍了经皮药物的广泛应用。通过查阅相关文献发现, 近年来纳米载体促渗、中药挥发油促渗、物理促渗新方法新技术, 为提高经皮给药制剂的开发提供了新策略。重点从这 3 个方面进行归纳总结并分析存在的问题, 以期经皮给药的制剂开发提供借鉴和参考。

关键词: 经皮给药; 纳米载体促渗; 中药挥发油促渗; 物理促渗; 新技术

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2022)11-1043-07

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1043

引文格式: 何金英, 张永萍. 经皮给药系统促渗新技术新方法的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 1043-1049.

Research Progress of New Technologies and Methods for Promoting Penetration of Transdermal Drug Delivery Systems

HE Jin-ying¹, ZHANG Yong-ping^{1,2,3}

(1. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 2. Guizhou Province Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine Processing and Preparation Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China; 3. National Miao Medicine Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT: In recent years, transdermal administration has been more and more popular because of its simplicity, convenience, efficacy and low cost because it can overcome the shortcomings of gastrointestinal digestive reaction after oral administration, liver first-pass effect, and pain caused by injection administration. more and more people's attention. However, solving the low absorption efficiency of transdermal administration has become a key problem in the research of modern pharmaceutical preparations. By consulting relevant literature, it is found that nanocarriers, new methods of promoting penetration of volatile oils of traditional Chinese medicine, and new technologies of physical penetration provide new ideas for improving the absorption efficiency of transdermal drug delivery; therefore, this paper focuses on summarizing and analyzing the existing In order to provide reference and reference for the new technology and new method of percutaneous permeation promotion for external use.

KEYWORDS: transdermal drug delivery; nanocarriers to promote penetration; promoting penetration of volatile oils of TCM; physical

收稿日期: 2022-07-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873020)

第一作者: 何金英, 女, 硕士研究生, E-mail: 1971394557@qq.com

通信作者: 张永萍, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药及民族药新制剂、新剂型与新技术开发研究, E-mail: zgygpg@126.com

penetration; new technology

皮肤作为抵御外部恶劣环境威胁的屏障,具有较大的表面积,为经皮给药提供了充足的条件。但皮肤角质层致密的“砖-墙”结构导致经皮吸收效率低、进入体循环的药物少、生物利用度低等问题^[1-2],因此突破角质层屏障是经皮给药的一大挑战。研究表明,纳米制剂、中药挥发油促渗及物理促渗等手段可以增加药物的经皮吸收,制剂创新作为经皮促渗的新手段,立方液晶、微乳等纳米载体新剂型通过增加药物溶解度、扰乱脂质排列顺序等促进药物经皮吸收^[3-4];中药挥发油具有药辅合一、毒性较经典化学促渗剂氮酮小、天然且易获取等优点,其强脂溶性的倍半萜成分可能与角质层脂质结合后扰乱排列顺序增加药物透过^[5];随着物理促渗新技术的不断发展,出现的微针和纳米晶片在皮肤角质层产生实质性通道^[6],药物直接穿越角质层递送到皮下组织中,利用负压促渗技术,即负压打乱角质层脂质与角质细胞之间的排列顺序加速药物的递送。本文从纳米载体促渗、中药挥发油促渗及物理促渗这 3 个方面进行总结与展望,以期为经皮给药促渗新技术新方法应用提供参考。

1 纳米载体促渗

纳米载体作为第四代经皮给药系统通过控制纳米载体的柔韧性、形状和大小可将药物递送到皮肤组织^[7]。其促渗机制包括纳米载体在皮肤表面形成一层脂溶性膜增加皮肤水合作用、与皮肤脂质作用以增强角质层流动性、溶解和提取角质层蛋白或脂溶性成分^[8]。

1.1 立方液晶

立方液晶(Cubosomes, Cubs)是指两亲性脂质分子分散在水中自发组装形成的含双连续水区和脂质区的闭合脂质双层“蜂窝状(海绵状)”液晶结构^[9]。立方液晶载体促渗机制可能是通过扰乱了皮肤角质层结构的有序性使药物更容易通过角质层^[10-11],其促渗作用机制见图 1。

Chu 等^[12]制备同时负载亲水性盐酸青藤碱和脂溶性肉桂醛立方液晶,通过衰减反射傅里叶变换红外光谱分析发现含脂溶性肉桂醛立方液晶可扰乱皮肤角质层脂质排列,降低脂质结构密度,增加角质层细胞间距,促进药物吸收。曾天颖等^[13]研究栀子苷立方液晶凝胶与软膏的体外透皮性能与流变性,结果表明栀子苷立方液晶的流变学参数良好,黏度

与透皮性能优于软膏且结果更为稳定。单倩倩等^[14]采用植物醇-卡必醇-水 3 组分体系制备雷公藤甲素立方液晶,结果表明该立方液晶外观良好、流变性适宜,体外透皮积累量及渗透速率均优于雷公藤甲素凝胶。王丽峰等^[15]将光甘草定制备成脂质体与立方液晶纳米粒,通过测定 2 种纳米制剂在离体豚鼠皮肤中的滞留量优选适合光老化经皮给药制剂,结果表明立方液晶纳米粒凝胶的滞留量较大,能提高光老化皮肤的含水量。评价雷公藤内酯立方液晶与凝胶剂的透皮性能与对类风湿性关节炎的治疗作用,结果显示雷公藤内酯立方液晶的透皮累计透过量与抗类风湿性关节炎均优于雷公藤内酯凝胶剂^[16]。

立方液晶虽然具有黏附性好、热力学稳定及多样性药物包载能力等特点,但制备立方液晶的载体材料少,且多采用离体透皮评价其促渗效果,缺乏在体透皮性能及对皮肤的影响研究。

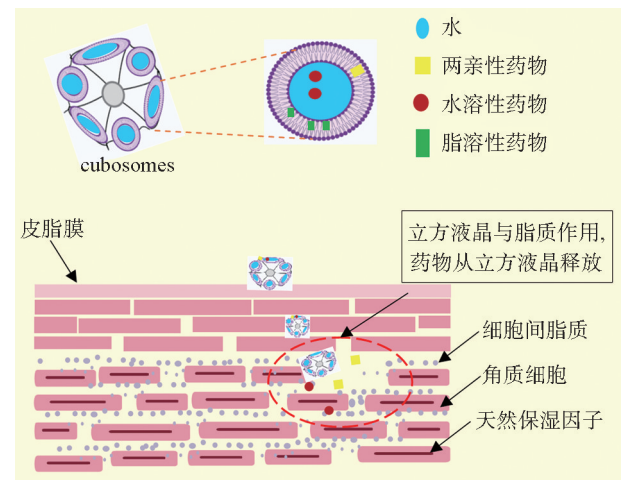


图 1 立方液晶促渗作用

Fig. 1 The permeation-promoting effect of cubosomes

1.2 微乳

微乳是由油相、水相、乳化剂及助乳化剂共同形成一种低黏度、光学及热力学稳定的溶液体系,分类有 W/O 型、O/W 型、W/O/W 型及 O/W/O 型。其促渗作用机制^[17-18]为:①提高难溶性药物的溶解度、增大药物的浓度梯度;②经皮肤附属器透过皮肤;③油相及乳化剂作为化学促渗剂;④影响皮肤角质层脂质双层结构(图 2)。Shen 等^[19]将天南星总黄酮制备成微乳,克服其水溶性差的问题,促进皮肤渗透性。Zhang 等^[20]研究表明乌头碱在微乳的载体作用下,体外渗透性显著增强,在体微透析显示皮下

局部浓度在 30 min 到达峰值,微乳组 AUC_{0-t} 显著高于水溶液组。Zhang 等^[21]以相同基质制备乌头碱脂质体与乌头碱微乳,考察两种剂型透皮性能,结果表明乌头碱微乳透皮通量大于脂质体,在体实验发现这两种制剂可以松弛角质层并增加皮肤表面裂缝,增强乌头碱的透皮递送。Theochari^[22]以猪耳朵作为模型,采用胶带剥离法探究苯并噻吩类似物微乳促渗作用,结果表明该微乳与皮肤毛囊亲和性高,提示微乳可经过皮肤附属器透过皮肤。

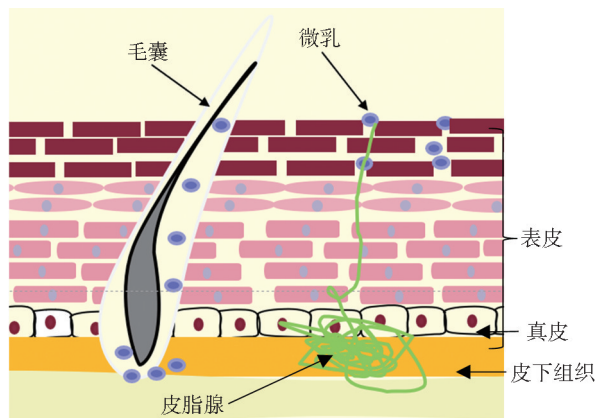


图2 微乳促渗作用

Fig. 2 The penetration-enhancing effect of microemulsion

微乳凝胶的出现解决了微乳黏附性差、不易涂展性及难以长时间滞留皮肤等缺点^[17],但微乳凝胶的理论基础尚不成熟,因此完善微乳凝胶理论体系显得尤为重要。颜梅等^[23]制备高载药量、高黏附性的丁香微乳凝胶,以提高丁香酚的透皮性能和生物相对利用度,体外经皮渗透试验表明微乳凝胶经皮累计渗透率大于丁香对照品溶液和丁香微乳,且具有更好应用性和稳定性。

2 中药挥发油促渗新方法

中药挥发油对于皮肤角质层的作用符合辛味散结、开腠理的作用特点,辛能行血、行气,提示辛味中药挥发油作用皮肤后可增加皮肤通透性^[24]。《本草经疏》有“五味之中,惟辛通四气,复兼四味”,说明四气药性特征与辛味中药挥发油透皮吸收促进效果可能存在密切关系。研究表明以热性、温性及凉性中药的透皮效果较好,而热性中药挥发油的体外皮肤细胞毒性显著高于温性中药挥发油,但两者在体皮肤刺激性没有显著性差异,并且远低于经典的化学促渗剂氮酮^[25-26]。

2.1 辛热中药挥发油

辛味热性中药挥发油中脂溶性强的倍半萜组分

通过干扰角质层细胞间脂质的排列,降低皮肤电阻将药物递送到皮肤角质层屏障内^[27],促渗作用机制见图3。

研究表明肉桂油的透皮增强比值为 2.63,大于氮酮(1.97),皮肤毒性小于氮酮,ART-FTIR 红外光谱分析发现肉桂油通过与脂质作用,干扰脂质排列顺序^[28]。苏曼等^[26]采用皮肤电阻动力学实验和体外布洛芬透皮实验比较生姜与干姜挥发油透皮吸收促渗能力,结果表明干姜挥发油透皮吸收促渗能力大于生姜挥发油;ART-FTIR 红外分析表明挥发油通过对皮肤层脂质的提取达到促渗作用;两者细胞毒性均远低于化学促渗剂氮酮,GC-MS 成分分析显示干姜挥发油的倍半萜类成分比例高于生姜挥发油,透皮后皮内的倍半萜类成分比例也高于生姜挥发油。

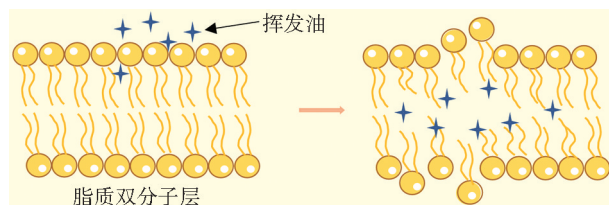


图3 挥发油促渗作用

Fig. 3 The permeation-promoting effect of volatile oil

2.2 辛温中药挥发油

辛温中药挥发油透皮吸收效果低于辛热中药挥发油,但在临床研究中应综合考虑“药辅合一”的原则,而不是盲目追求最大促渗作用。姚俊宏等^[29]以水蒸气蒸馏法提取得到香附四物汤全方挥发油和当归油、川芎油、木香油、香附油等 4 种组方药材挥发油,采用 GC-MS 分析挥发油成分,通过皮肤电阻法比较全方挥发油和各组方挥发油的透皮促渗效果,以人角质形成细胞 HaCaT 评价挥发油的皮肤细胞毒性,结果表明香附四物汤全方挥发油以藁本内酯为其最主要成分,含量为 43.54%,各组方药材与香附四物汤全方均有较强的促渗作用,以全方组成促渗作用较强,是氮酮的 2 倍,且毒性低于氮酮。

2.3 辛凉中药挥发油

薄荷油作为常用的促渗剂之一,性凉味辛。谢伟杰等^[30]采用体外透皮扩散动力学模型、以 HPLC 进行定量筛选吡啶美辛水凝胶贴剂的化学促渗剂,比较薄荷油与氮酮特点,结果表明 3% 氮酮、5% 氮酮、7% 薄荷油可作为参比化学促渗低、中、高组,薄荷油作为天然经皮化学促渗剂具有明显剂量依赖

性,同时能明显降低氮酮存在的药物经皮时滞,促渗强度高。王景雁等^[31]基于经皮微透析技术,以川芎嗪和葛根素为模型药评价薄荷挥发油发挥促渗作用,结果表明低浓度薄荷油对亲脂和亲水性药物没有明显经皮促渗作用,仅在较高浓度条件下对亲脂性药物表现促渗作用,提示薄荷油主要与药物热力学活性有关。

辛热中药挥发油体内外细胞毒性存在差异,其可能原因是倍半萜类成分贮库效应,在体外直接作用于皮肤角质形成细胞,而在体时该类成分干扰皮肤角质层脂质,贮存在没有活性细胞的角质层^[32]。中药挥发油促渗剂毒性小、具有药辅合一的作用,但是其作用机制有待完善,研究仅仅局限于离体透皮促渗实验方面,在体透皮的作用机制涉及较少,因此在后续研究中应充分考虑在体透皮时对皮肤脂质、经皮失水率、温度、局部血流量等影响,才能全方位多角度了解中药挥发油的促渗作用机制,为开发中药挥发油促渗剂提供参考。中药及其主要挥发油成分见图 4。

3 物理促渗新技术

3.1 纳米晶片

纳米晶片由 99.999 9% 的高纯度单晶硅制作而成,针尖直径为纳米级,约为头发丝直径的千分之一,作为新型物理促渗方法,王帅等^[33]探究其对双氯芬酸钠凝胶渗透性皮肤效果影响,结果表明纳米

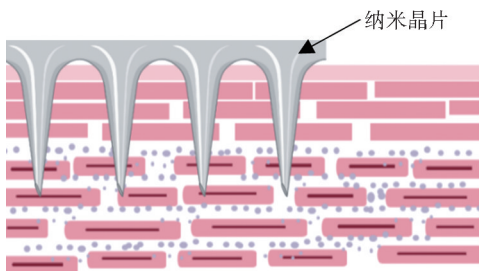


图 5 纳米晶片促渗作用

Fig. 5 The penetration-promoting effect of nanochips

3.2 微针

微针是一种具备皮下注射与透皮贴剂特点,采用微电子机械工艺技术制作,尺寸为微米级,呈针状的复杂结构^[35]。微针促渗作用机制是利用针尖打开皮肤通道,使针尖与背衬层药物直接进入皮肤中,促渗作用见图 6。陈鑫等^[36]采用两步离心法制备的雷公藤甲素自溶性微针呈四棱锥形,表面平整,离体透皮显示 24 h 后该微针中雷公藤甲素的累计释

晶片组的累计释放量和吸收速度均大于化学促渗剂氮酮组,但无显著性差异,病理切片显示经纳米晶片处理的皮肤存在实质性通道。张瑞雪等^[34]采用扫描电镜观察纳米晶片处理后的皮肤表面孔道的存在和闭合情况,发现该孔道在 20 min 左右可闭合;以 0.125% 荧光素钠作为模型药,在荧光显微镜下发现经过纳米晶片处理过的大鼠皮肤的荧光强度大于不作处理的大鼠皮肤的荧光强度。纳米晶片类似于微针,其凸点较微针短,作用深度受限,可能会导致治疗效果较微针差。见图 5。

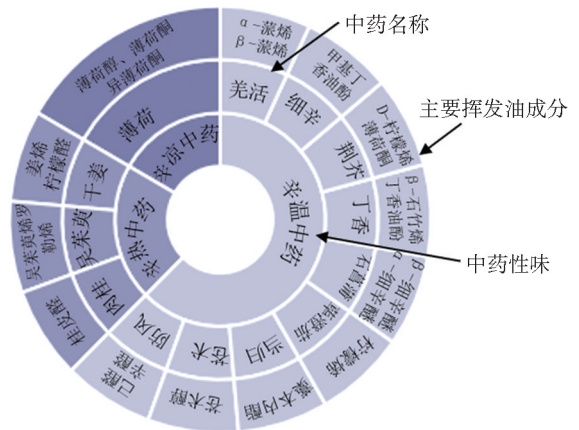


图 4 中药及其主要挥发油成分

Fig. 4 Traditional Chinese medicine and its main volatile oil components

放量达到 80% 而游离药物透过很少,这提示微针对雷公藤甲素透皮递送具有良好的促进作用。Jing 等^[37]制备角质形成细胞膜包被的紫草素聚合胶束,再将该聚合胶束制备成微针,利用微针产生微通道,无痛可逆将药物输送到皮肤,可显著抑制银屑病恶化。

微针作为经皮给药物物理促渗新技术,它实现无痛给药、成本低、提高药物生物利用度、降低药物毒

性,但微针载药量小、易变形断裂、长时间使用微生物从开放通道进入组织诱发炎症、感染,因此在研究过程中不仅仅要考察微针带来的治疗效果还应关注微针对皮肤造成的伤害,提高微针的应用价值。

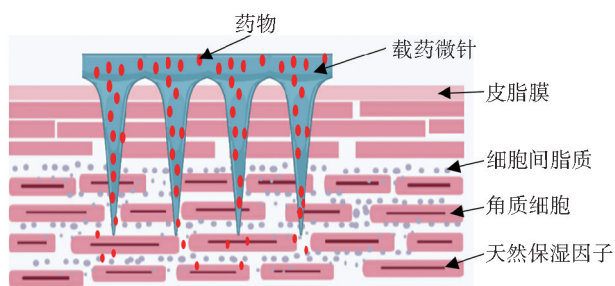


图6 微针促渗作用

Fig. 6 The effect of microneedles on promoting penetration

3.3 负压促渗

付罐疗法(Fu's cupping therapy, FCT)是利用负压对皮肤处理,使皮肤以及皮肤下结构产生机械物理及生物化学变化,从而减少皮肤的屏障功能,增加药物透过率,由此产生一种新型经皮给药物理促渗技术(图7)^[38]。徐剑等^[39]通过正交试验考察罐

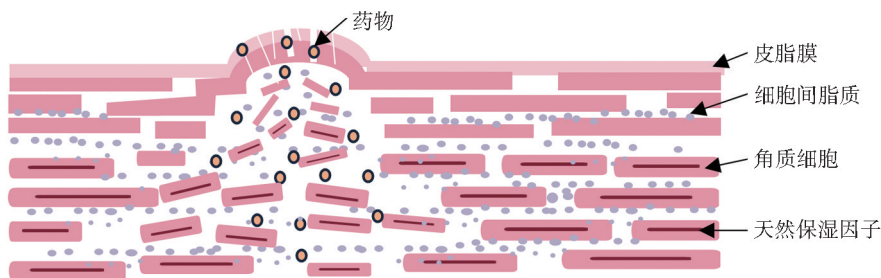


图7 负压促渗作用

Fig. 7 The negative pressure to promote permeability

负压作为物理经皮给药促渗新技术,效果明显,具有中医特色和重要临床应用价值,但是其促渗作用机制尚未完善,在今后研究中应关注在负压的作用下,药物在各皮肤层(角质层、颗粒层、基底层)含量的变化情况,重视在负压作用下各皮肤层脂质、水分、离子、蛋白的变化情况,完善其促渗作用机制,扩大临床应用范围。

4 总结与展望

经皮给药促渗方法与技术的发展,为扩大经皮给药药物范围和保障疗效提供了新策略,但促渗技术存在的缺陷也是亟需克服和解决的。从上述可知,微针促渗与纳米晶片均可直接作用于皮肤,使皮肤产生通道达到药物的递送,而纳米晶片对皮肤伤害较小,但其凸点短小导致起效慢,因此可将两者联

法、压力、罐疗时间对延胡索乙素贴剂透皮吸收的影响,结果表明付罐能显著提高延胡索乙素贴剂的透皮吸收,其可作为一种新的物理促渗方法。Yanyan-Miao等^[40]评价FCT对8种不同分子质量药物的透皮促渗作用,结果表明与3%、5%氮酮和3%、5%薄荷油促渗剂相比,FCT除了能显著提高两种大分子药物(人参皂苷Rg1和三七皂苷R1)的透皮吸收外,还能显著提高所选LogP模型药物的透皮吸收能力。Xie等^[41]建立吡啶美辛亲水凝胶贴剂的体外经皮渗透的6种动力学模型,评价FCT体外经皮促渗作用与特点,结果表明FCT促渗处理组能明显提高吡啶美辛的透皮吸收,改善体外透皮的Higuchi级与Weibull级动力学参数,提高透皮速率和渗透系数,降低时滞。Lallow等^[42]在大鼠皮肤注射严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-COV-2NDA)的DNA疫苗后,在注射部位施加负压,结果表明施加负压组在皮肤约400 μm处的疫苗含量远大于不施加负压组,这项研究提示负压可提高疫苗的经皮递送。

合以改善彼此缺陷;微乳的增溶及与毛囊的亲水性,可加速药物经皮吸收;立方液晶与中药挥发油均能与脂质作用,通过扰乱皮肤角质层有序的“砖-墙”结构促渗;付罐促渗则主要是利用负压对皮肤的物理作用扰乱皮肤角质层结构,使该结构松弛不紧密,缩短药物经皮吸收的途径,从而促进药物经皮吸收。

随着中药挥发油促渗剂的开发应用,其药辅合一特性,使其在单味或复方中药经皮给药中优势凸显,但是目前尚未对挥发油促渗作用机制进行系统研究,采用激光共聚焦显微镜、X射线衍射、傅里叶红外光谱、微透析等技术手段,研究中药挥发油促渗化学成分对皮肤脂质、皮肤蛋白与细胞因子的影响。将付罐物理促渗新技术与穴位给药联合,将大幅度提高外用制剂药物疗效,也为中医药国际化带来新

的机遇。

参考文献:

- [1] 陈军, 梁秉文, 乔鹏丽, 等. 中药外用制剂研究概述与展望[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(1): 1-8.
CHEN J, LIANG BW, QIAO PL, et al. External preparations of traditional Chinese medicines: Overview and future direction[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(1): 1-8.
- [2] 王锐, 张贝贝, 杨婧, 等. 经皮给药系统中促渗方法的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2855-2858.
WANG R, ZHANG BB, YANG J, et al. Advances in research progress on promoting penetration methods of transdermal drug delivery system[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2855-2858.
- [3] GUNGOR S, KAHRAMAN E. Nanocarriers mediated cutaneous drug delivery[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 158: 105638.
- [4] CHEN YL, MA P, GUI SY. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug delivery systems[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 815981.
- [5] HERMAN A, HERMAN AP. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: A review[J]. J Pharm Pharmacol, 2014, 67(4): 473-485.
- [6] HAO Y, LI W, ZHOU XL, et al. Microneedles-based transdermal drug delivery systems; A review[J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(12): 1581-1597.
- [7] UCHIDA N, YANAGI M, HAMADA H. Physical enhancement? nanocarrier? current progress in transdermal drug delivery [J]. Nanomaterials, 2021, 11(2): 335.
- [8] ELMOWAFY M. Skin penetration/permeation success determinants of nanocarriers: Pursuit of a perfect formulation[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 203: 111748.
- [9] CHUNG H, KIM J, UM JY, et al. Self-assembled "nanocubicle" as a carrier for peroral insulin delivery[J]. Diabetologia, 2002, 45(3): 448-451.
- [10] 曾令军, 张灵娜, 陈旭, 等. 立方液晶载体在经皮给药系统中的促渗机制研究[J]. 中国药师, 2021, 24(9): 1670-1675.
ZENG LJ, ZHANG LN, CHEN X, et al. Study on the permeation promotion mechanism of cubosomes in transdermal drug delivery system[J]. China Pharm, 2021, 24(9): 1670-1675.
- [11] RAJABALAYA R, MUSA MN, KIFLI N, et al. Oral and transdermal drug delivery systems: Role of lipid-based lyotropic liquid crystals[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 393-406.
- [12] CHU XQ, WANG XQ, TIAN CL, et al. Dual drug-loaded cubic liquid crystal gels for transdermal delivery: Inner structure and percutaneous mechanism evaluations [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(12): 1879-1888.
- [13] 曾天颖, 黄星雨, 高司琪, 等. 栀子苷立方液晶凝胶与栀子苷软膏体外透皮性能与流变学比较研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(4): 30-36.
ZENG TY, HUANG XY, GAO SQ, et al. Comparison of transdermal capability *in vitro* and rheology between geniposide cubic liquid crystals gel and its ointment[J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(4): 30-36.
- [14] 单倩倩, 蒋晓静, 桂双英. 雷公藤甲素立方液晶的制备及体外评价[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(9): 726-733.
SHAN QQ, JIANG XJ, GUI SY. Preparation and *in vitro* evaluation of triptolide-loaded cubic liquid crystals[J]. Chin Pharm J, 2019, 54(9): 726-733.
- [15] 王丽峰, 丁苗苗, 何新, 等. 光甘草定醇质体与立方液晶纳米粒皮肤滞留量比较及抗豚鼠皮肤光老化作用观察[J]. 药物评价研究, 2020, 43(10): 1944-1950.
WANG LF, DING MM, HE X, et al. Comparison of skin retention amount of ethosomes and cubic liquid crystalline nanoparticles of glabridin and observation of its anti-photoaging effect on Guinea pig skin[J]. Drug Eval Res, 2020, 43(10): 1944-1950.
- [16] SHAN QQ, JIANG XJ, WANG FY, et al. Cubic and hexagonal liquid crystals as drug carriers for the transdermal delivery of triptolide[J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 490-498.
- [17] 刘筱雅, 江昌照, 高文彦, 等. 微乳和基于微乳的经皮给药制剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(4): 442-449.
LIU XY, JIANG CZ, GAO WY, et al. Progress of microemulsion and microemulsion-based transdermal preparations [J]. Chin J Pharm, 2020, 51(4): 442-449.
- [18] LI ZG, HUANG J, ZHANG Y, et al. Study on the transdermal penetration mechanism of ibuprofen nanoemulsions[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(3): 465-473.
- [19] SHEN LN, HOU XL, WANG Z, et al. O/W microemulsion droplets diffuse through hydrogel network to achieve enhanced transdermal drug delivery[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 2062-2070.
- [20] ZHANG YT, HU HM, JING Q, et al. Improved biosafety and transdermal delivery of aconitine via diethylene glycol monoethyl ether-mediated microemulsion assisted with microneedles [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(2): 163.
- [21] ZHANG YT, WU ZH, ZHANG K, et al. An *in vitro* and *in vivo* comparison of solid and liquid-oil cores in transdermal aconitine nanocarriers[J]. J Pharm Sci, 2014, 103(11): 3602-3610.
- [22] THEOCHARI I, ILIC T, NICOLIC I, et al. Biological evaluation of oil-in-water microemulsions as carriers of benzothiothiophene analogues for dermal applications [J]. Biomimetics, 2021, 6(1): 10.
- [23] 颜梅, 张照伟, 徐菲拉, 等. 丁香酚微乳凝胶的制备及其体外释放特性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 170-174.
YAN M, ZHANG ZW, XU FL, et al. Preparation of eugenol microemulsion gel and study on its *in vitro* release characteristics [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(2): 170-174.
- [24] 杨文国, 朱学敏, 吴凤焯, 等. 基于逐步判别法分析辛味中药挥发油“四气”药性、透皮促渗能力和化学成分的相关因素[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4219-4224.
YANG WG, ZHU XM, WU FY, et al. Research on correlation among "four natures" drug properties, penetration enhancement abilities and chemical components of essential oils from pungent Chinese herbs based on stepwise discrimination analysis method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(17): 4219-4224.
- [25] 顾琦, 朱学敏, 魏旭超, 等. 温热药性对中药挥发油透皮促渗剂皮肤毒性的影响及其机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(2): 359-365.
GU Q, ZHU XM, WEI XC, et al. Effect of hot or warm property on skin toxicity of essential oil as penetration enhancer and its mechanism[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(2): 359-365.
- [26] 苏曼, 陈军, 高洁, 等. 生姜炮制干姜前后挥发油透皮吸收促进作用的比较研究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 5988-

- 5994.
- SU M, CHEN J, GAO J, et al. Comparative study on penetration-enhancing effect of essential oil before and after processing fresh ginger into dried ginger[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(24): 5988-5994.
- [27] 陈军, 姚俊宏, 王裔惟, 等. 基于药性表征思路的中药挥发油经皮外用“药辅兼济”研究模式[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(8): 2015-2020.
- CHEN J, YAO JH, WANG YW, et al. Research model integrating "both medicinal and adjuvant properties" for essential oils from Chinese medicinal; Based on characterization of medicinal properties[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(8): 2015-2020.
- [28] JIANG QD, WU YM, 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.
- [29] 姚俊宏, 任略, 董洁, 等. 香附四物汤全方与组方药材挥发油经皮外用“药辅合一”作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(1): 25-31.
- YAO JH, REN L, DONG J, et al. Study on the function of "unification of medicines and excipients" of essential oils from Xiangfu Siwu Decoction and its single herbs for percutaneous external application[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(1): 25-31.
- [30] 谢伟杰, 张永萍, 徐剑. 薄荷油与氮酮对咪喹莫辛亲水凝胶贴剂促渗作用的比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1): 84-87.
- XIE WJ, ZHANG YP, XU J. Screening and comparative Study on chemical penetration enhancers of indomethacin hydrophilic gel patches[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2018, 29(1): 84-87.
- [31] 王景雁, 兰颐, 赵馨雨, 等. 基于经皮微透析技术的薄荷挥发油促渗作用评价[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 378-382.
- WANG JY, LAN Y, ZHAO XY, et al. Evaluation of *in vivo* transdermal penetration enhancing activity of essential oil from *Mentha Haplocalycis* Herba based on cutaneous microdialysis technique [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(1): 378-382.
- [32] 顾琦, 朱学敏, 魏旭超, 等. 温热药性对中药挥发油透皮促渗剂皮肤毒性的影响及其机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(2): 359-365.
- GU Q, ZHU XM, WEI XC, et al. Effect of hot or warm property on skin toxicity of essential oil as penetration enhancer and its mechanism[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(2): 359-365.
- [33] 王帅, 周继和. 不同促渗技术对双氯芬酸钠凝胶体外透皮效果的影响[C]//南京:第十一届全国体育科学大会论文摘要汇编, 2019: 2257-2259.
- WANG S, ZHOU JH. Effect of different osmotic techniques on transdermal effect of diclofenac sodium gel *in vitro* [C]//Nanjing: Compilation of paper Abstracts of the 11th National Sports Science Congress, 2019: 2257-2259.
- [34] 张瑞雪, 张庆瑞, 戴逸楠, 等. 纳米晶片促进药物经皮渗透作用的研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2017, 46(4): 247-250.
- ZHANG RX, ZHANG QR, DAI YN, et al. Nanocrystalline enhances transdermal drug delivery[J]. *J Clin Dermatol*, 2017, 46(4): 247-250.
- [35] 张朵朵, 吴艳丽, 鞠大宏, 等. 微针在经皮给药领域中的应用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2559-2562.
- ZHANG DD, WU YL, JU DH, et al. Progress on micro needles transdermal drug delivery[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2014, 29(8): 2559-2562.
- [36] 陈鑫, 张永萍, 徐剑, 等. 雷公藤甲素自溶性微针的制备及体外经皮渗透性研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(20): 5278-5283.
- CHEN X, ZHANG YP, XU J, et al. Preparation of triptolide-loaded dissolving microneedles and its transdermal penetration [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(20): 5278-5283.
- [37] JING Q, RUAN H, LI JQ, et al. Keratinocyte membrane-mediated nanodelivery system with dissolving microneedles for targeted therapy of skin diseases[J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121142.
- [38] 谢伟杰, 张永萍, 徐剑, 等. 罐疗作为经皮给药物理促渗新技术的研究状况[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2015, 17(7): 1530-1536.
- XIE WJ, ZHANG YP, XU J, et al. Progress of fu's cupping therapy as new physical penetration technologies for transdermal administration[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2015, 17(7): 1530-1536.
- [39] 徐剑, 张永萍, 谢伟杰, 等. 付罐疗法对延胡索乙素贴剂透皮吸收的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 43-46.
- XU J, ZHANG YP, XIE WJ, et al. Effect of fu's cupping therapy on transdermal absorption of tetrahydropalmatine patches[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2013, 19(24): 43-46.
- [40] MIAO YY, XU J, LIU Y, et al. Comparative evaluation of the transdermal permeation effectiveness of fu's cupping therapy on eight different types of model drugs[J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(4): 446-459.
- [41] XIE WJ, ZHANG YP, XU J, et al. The effect and mechanism of transdermal penetration enhancement of fu's cupping therapy: New physical penetration technology for transdermal administration with traditional Chinese medicine (TCM) characteristics [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 525.
- [42] LALLOW EO, JHUMUR NC, AHMED I, et al. Novel suction-based *in vivo* cutaneous DNA transfection platform[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(45): eabj0611.

(编辑:董宇)