

青蒿精油作为纳米乳油相促进雷公藤红素透皮吸收的研究

朱聪聪^{1,2}, 喻琴^{1,2}, 潘会君^{1,2}, 陈亚^{1,2}, 缪晓³, 朱全刚^{1,2*}(1.上海市皮肤病医院, 上海 200443; 2.上海中药外用制剂创新工程技术研究中心, 上海 200443; 3.上海中医药大学创新中药研究院, 上海 201203)

摘要: 目的 探究青蒿精油及其纳米乳对雷公藤红素体外透皮吸收的影响及促透机制。方法 首先建立雷公藤红素含量测定方法, 其次制备以青蒿精油作为油相的纳米乳并表征, 最后采用改良 Franz 扩散池法考察不同浓度青蒿精油及以青蒿精油作为纳米乳油相对雷公藤红素的促透效果, 并用 HE 染色、差示扫描量热法探究促透机制。结果 雷公藤红素浓度在 1.8~360 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好, 线性回归方程 $Y=16\ 494X-16\ 111(r=1.000)$; 精密度、稳定性的 RSD<2%, 平均加样回收率为 99.26%, RSD 为 1.04%。雷公藤红素纳米乳平均粒径(19.93±0.19)nm, Zeta 电位为(17.67±2.78)mV, 多分散性指数为 0.097。纳米乳、青蒿精油及含青蒿精油的纳米乳对雷公藤红素均有不同程度的促透作用, 对皮肤结构、相变温度均有不同程度改变。其中, 含青蒿精油的纳米乳对雷公藤红素的促透作用最强、对皮肤结构和相变温度影响最大。结论 青蒿精油及以青蒿精油作为纳米乳油相对雷公藤红素具有较好的促透作用, 其促透机制与影响皮肤结构、改变热力学性质有关。

关键词: 雷公藤红素; 青蒿精油; 纳米乳; 透皮吸收

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)08-1054-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.008

引用本文: 朱聪聪, 喻琴, 潘会君, 等. 青蒿精油作为纳米乳油相促进雷公藤红素透皮吸收的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1054-1058.

Effect of Artemisia Oil in the Nanoemulsion as an Oil Excipient and Enhancer on Percutaneous Absorption of Celastrol

ZHU Congcong^{1,2}, YU Qin^{1,2}, PAN Huijun^{1,2}, CHEN Ya^{1,2}, MIAO Xiao³, ZHU Quanguang^{1,2*}(1.Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai 200443, China; 2.Shanghai Engineering Research Center for Topical Chinese Medicine, Shanghai 200443, China; 3.Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects and mechanism of artemisia oil and its nanoemulsion on transdermal absorption *in vitro* of celastrol. **METHODS** Firstly, the method for determination of celastrol content was established. Then, the nanoemulsion with artemisia oil as the oil phase was prepared and characterized. Finally, transdermal tests were performed by improved Franz diffusion cells in order to investigate the effect of different concentrations of artemisia oil and its nanoemulsion on the transdermal penetration of celastrol. HE staining and differential scanning calorimetry were applied to evaluate the skin stratum corneum changes. **RESULTS** The method for determination of celastrol content had a good linear relationship in the detection range of 1.8–360 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and the linear regression equation was $Y=16\ 494X-16\ 111(r=1.000)$. The RSDs of precision and stability were <2%. The average recovery of celastrol was 99.26%, RSD was 1.04%. The average diameter of celastrol nanoemulsion was (19.93±0.19)nm, Zeta potential was (17.67±2.78)mV and the polydispersity index was 0.097. Nanoemulsion(not containing artemisia oil), artemisia oil and its microemulsion could enhance the transdermal permeability of celastrol and change the skin structure and temperature to different degrees, but the effects varied. Among them, microemulsion containing artemisia oil was the optimum option to improve the percutaneous absorption of celastrol at a highest level. **CONCLUSION** Artemisia oil has a good penetration-promoting effect on celastrol, and its penetration-promoting mechanism is related to affecting the structure of the skin and changing the thermodynamic properties.

KEYWORDS: celastrol; artemisia oil; nanoemulsion; transdermal absorption

雷公藤红素(celastrol, CS)是雷公藤(Tripterygii Radix et Rhizoma)的主要有效成分之一, 具有抗炎作用, 能够改善炎症性疾病^[1-2]。然而 CS 溶解度低、渗透性差、生物利用度低以及潜在的脱靶毒性极大

限制了其临床应用。纳米乳剂可以提高难溶性药物的溶解度, 促进药物吸收^[3], 因此将 CS 制成纳米乳剂是促进 CS 经皮吸收的有效策略。油相作为纳米乳的组成, 是溶解脂溶性药物和提高药物透过皮

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”项目(21S21900900, 20DZ2255200)

作者简介: 朱聪聪, 女, 硕士, 药师 E-mail: 59660909@qq.com *通信作者: 朱全刚, 男, 博士, 教授, 主任药师 E-mail: qgzhu@126.com

肤屏障的重要成分^[4]。相较于传统油相,中药精油以独特的疏水性、亲脂性,可被皮肤组织快速吸收的特点,已成为研究热点,常与纳米制剂联合应用,发挥促透增效双重功效^[5-7]。

中药青蒿(*Artemisia annua* L.)作为临床治疗银屑病的常用中药^[8-9],具有抗炎、调节免疫等药理活性。青蒿精油(*artemisia oil*, AO)由中药青蒿蒸馏而得,也具有抗炎、调节免疫作用^[10]。由于AO与CS均具有抗炎作用,具有协同治疗炎症性疾病的潜力。因此本研究将AO作为纳米乳(nanoemulsion, NE)油相及促透剂,以CS为模型药物制备纳米乳,以期阐明AO及其纳米乳对CS体外透皮影响及促透机制,为天然促透剂开发提供一定依据。

1 仪器、试剂与动物

e2695 高效液相仪(美国 Waters); Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(美国 Agilent 公司); SY2200-T 超声波清洗器(上海声源超声波器设备有限公司); 十万分之一电子分析天平(上海申胜生物技术有限公司); Nanotrac Wave II 激光粒度仪(Microtrac); TK-24BL 透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); DSC8000 差示扫描量热分析仪(PerkinElmer)。

CS 对照品(上海麦克林生化科技有限公司,批号: C10881062; 含量: 98%); AO[牧九野(上海)科技有限公司,批号: XYJY0069; 含量: 100%]; 甲醇(色谱纯,默克试剂公司); 磷酸(上海凌峰化学试剂有限公司,批号: 20170623); 其他试剂均为分析纯。

8 周龄裸鼠, SPF 级, ♂, 体质量为 20~22 g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 本批裸鼠合格证编号: 20170005046807; 使用许可证号: SYXK(沪)2018-0040。

2 方法与结果

2.1 CS 含量测定

2.1.1 色谱条件 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 0.1%磷酸水溶液-甲醇(13 : 87); 流速: 1 mL·min⁻¹; 进样量: 10 μL; 检测波长: 425 nm; 柱温: 25 °C; 理论板数≥3 000。

2.1.2 对照品的制备 精密称取 CS 对照品 0.003 6 g, 置于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解并定容, 制成 360 μg·mL⁻¹ CS 对照品溶液。

2.1.3 专属性试验 取适当浓度的 CS 对照品溶液、CS 透皮吸收接收液和空白接收液(含 20%无水乙醇的 PBS), 按“2.1.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图, 结果显示, CS 色谱峰基线分离完全, 保留时间约为 13.9 min, 其他成分不干扰 CS 的测定, 结果见图 1。

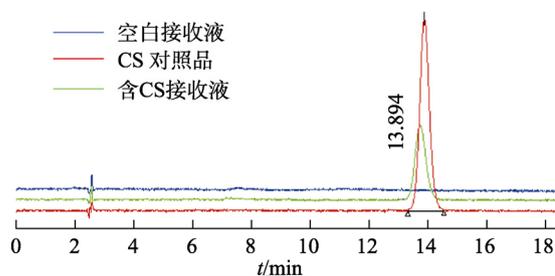


图 1 高效液相色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms

2.1.4 标准曲线与线性范围 用甲醇将“2.1.2”项下方法制备的 360 μg·mL⁻¹ CS 对照品溶液稀释成 360, 72, 36, 3.6, 1.8 μg·mL⁻¹, 分别进样 10 μL, 测得峰面积。以峰面积为纵坐标(Y), 含量(X)为横坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程 $Y=16\,494X-16\,111$, $r=1.000$, 雷公藤红素浓度在 1.8~360 μg·mL⁻¹时, 线性关系良好。

2.1.5 检测限和定量限的考察 取 1.8 μg·mL⁻¹ CS 对照品溶液, 以不同比例稀释, 在“2.1.1”项下色谱条件下测定, $S/N \geq 3$ 时雷公藤红素进样量为检测限, $S/N \geq 10$ 时雷公藤红素进样量为定量限, 结果检测限为 90 ng·mL⁻¹, 定量限为 180 ng·mL⁻¹($n=3$)。

2.1.6 日内、日间精密度试验 按“2.1.2”项下方法制备高、中、低浓度(1.8, 3.6, 36 μg·mL⁻¹)的 CS 对照品溶液, 1 d 内连续进样 6 次测定日内精密度, 连续进样 4 d 测定日间精密度, 结果显示日内、日间峰面积 RSD<2.0%, 表明日内、日间精密度良好。结果见表 1。

2.1.7 稳定性试验 取 36 μg·mL⁻¹ CS 对照品, 在 0, 2, 4, 6, 8, 12 h 分别测定 CS 峰面积($n=6$)。结果显示, 峰面积 RSD 为 0.68%, 表明 CS 在 12 h 内稳定性良好。结果见表 2。

2.1.8 加样回收率试验 分别向已知含量的样品液中加入相同量的 CS 对照品溶液, 平行 6 份, 测定峰面积并计算相应的含量, CS 平均加样回收率为 99.26%, RSD 为 1.04%。结果见表 3。

表 1 日内、日间精密度考察

Tab. 1 Investigation of inter-day and intra-day precision

浓度/ μg·mL ⁻¹	日间							日内								
	峰面积			平均值	SD	RSD/%	峰面积			平均值	SD	RSD/%				
1.8	23 738	23 139	24 338	23 590	23 702	429	1.81	23 305	23 744	23 048	23 493	23 703	24 476	23 628	447	1.89
3.6	53 702	54 397	52 854	52 534	53 372	730	1.36	52 281	52 528	54 002	53 447	54 777	53 407	53 424	845	1.58
36	589 637	588 054	590 034	590 334	589 515	879	0.15	599 510	587 870	593 083	591 954	587 764	588 467	591 441	4 302	0.73

表 2 稳定性考察(n=6)

Tab. 2 Stability investigation(n=6)

时间/h	峰面积	平均值	SD	RSD/%
0	599 510			
2	587 870			
4	593 083	592 386	4 004	0.68
6	591 954			
8	587 764			
12	594 135			

表 3 加样回收率考察

Tab. 3 Investigation of sample recovery rate

原有量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
161.32	140.00	298.22	0.99		
164.86	140.00	299.70	0.98		
163.57	140.00	301.24	0.99	99.26	1.04
166.32	140.00	310.70	1.01		
163.90	140.00	299.17	0.98		
168.52	140.00	305.90	0.99		

2.2 制剂制备及表征

2.2.1 含 0%, 1%, 3%AO 的 CS-PBS 制备 配制含 0.5% Tween80 的 PBS 溶液, 分别按处方量称取不同量 AO 及 CS 无水乙醇溶液, 混合制备成含 0%, 1%, 3%AO 的 CS-PBS(其中乙醇含量为 20%)。

2.2.2 含 0%, 3%AO 的 CS-NE 制备 参考前期处方筛选并优化, 精密称取处方量 CS 溶于 AO 及丙二醇单辛酸酯中, 加入乳化剂 OP 及 1,2 丙二醇, 在室温下采用磁力搅拌器边搅拌边缓慢加水, 300 r·min⁻¹ 恒速搅拌至澄清透明, 即得含 0%, 3%AO 的 CS-NE, 具体成分和含量见表 4。

表 4 不同浓度 AO CS-NE 的各成分含量

Tab. 4 Contents of components in AO CS-NE with different concentrations

物质名称	成分含量/%	
	0%AO CS-NE	3%AO CS-NE
AO	0	3
丙二醇单辛酸酯	5	2
乳化剂 OP	22.5	22.5
1,2 丙二醇	22.5	22.5
水	50	50
CS	0.01	0.01

2.2.3 表征 采用激光粒径仪检测 3%AO CS-NE 的粒径、电位, 采用透射电子显微镜法观察其外观

形态。结果显示含 3%AO 的 CS-NE 粒径较小, 为 (19.93±0.19)nm, 粒径均匀, 呈正态分布, 多分数性指数为 0.097±0.025。Zeta 电位为(17.67±2.78)mV。结果见图 2。

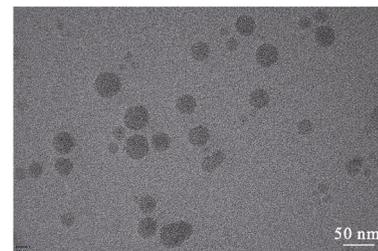
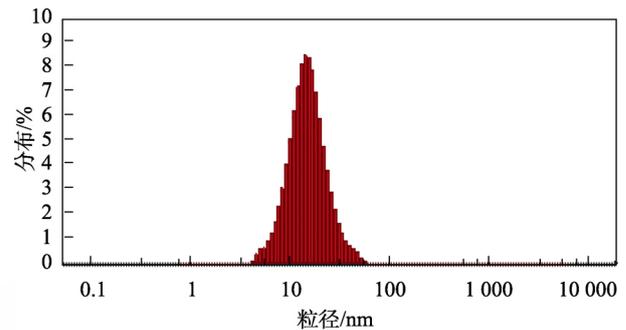


图 2 3%AO CS-NE 粒径分布及电镜图

Fig. 2 Particle size distribution and electron microscope image of 3% AO CS-NE

2.3 透皮吸收试验

取裸鼠背部皮肤, 去除皮下组织和脂肪。接收液为含 20%乙醇的 PBS(pH=7.4), 分别取含 0%, 1%, 3%AO 的 CS-PBS 及含 0%, 3%AO 的 CS-NE 各 0.5 mL, 每种制剂平行 4 份, 放在透皮扩散池的供给池中, 然后在(37±1)°C、300 r·min⁻¹ 条件下进行透皮试验, 在 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 取出 0.4 mL 接收液, 同时补充 0.4 mL 新接收液, 取出的样品在 10 000 r·min⁻¹ 条件下离心 5 min, 离心后取上清液, 用于检测。按下列公式计算单位面积的经皮累积渗透量 Q_n :

$$Q_n = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$$

其中 C_n 为第 n 次取样点时药物浓度, C_i 是第 i 次取样点时药物浓度, V 是接收池的体积 (8 mL), V_i 是取样体积 (0.4 mL), A 是扩散池的扩

散面积(1.766 cm²)。以单位面积的经皮累积渗透量 Q_n 对时间 t 作图, 对直线部分进行线性回归, 求出的回归直线的斜率 dQ_n/dt , 就是稳态渗透速率 $J_s(\text{ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$, 直线与 t 轴交点即为时滞 $T_{\text{lag}}(\text{h})$, 增渗倍数由实验组渗透速率与对照组渗透速率相比而得。结果表明, 与 0% AO CS-PBS 组相比, 1% AO CS-PBS 与 3% AO CS-PBS 组能够促进 CS 透皮吸收, 且随着 AO 浓度增大, CS 稳态渗透速率增加, 时滞减少, 增渗倍数增加。与 0% AO CS-NE 组相比, AO 作为纳米乳油相更能促进 CS 透过皮肤, 减少时滞, 但稳态渗透速率没有显著性变化。结果见图 3 和表 5。

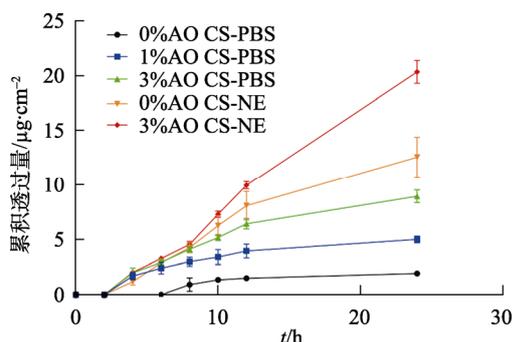


图 3 CS 在 AO 及 NE 作用下的累积渗透曲线($n=4$)
Fig. 3 Cumulative permeability curve of CS under the action of AO and NE ($n=4$)

2.4 AO 透皮机制考察

按体外透皮试验相同的操作方法, 将制备的小鼠背部皮肤置于 Franz 扩散池上, 分别用含 0%, 1%, 3%AO 的 CS-PBS 以及含 0%, 3%AO 的 CS-NE 处理 12 h。取下皮肤后减掉非给药部分, 取一部分放入 4%甲醛溶液进行 HE 染色分析, 将另一部分皮肤置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中预冻 1 h, 于冷冻干燥机干燥 24 h, 然后将皮肤切成小片, 取适量皮肤样品进行热力学测定, 绘制 DSC 曲线, 考察 AO 对皮肤角质层相行为的影响。扫描速率为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, 加热范围为 $30\sim 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

2.4.1 HE 染色结果 与 0% AO CS-PBS 组相比, 1% AO CS-PBS 与 3% AO CS-PBS 组均存在表皮

增厚、角质层疏松膨胀、胶原纤维排列混乱、间隙变大现象。与 0% AO CS-NE 组相比, 3% AO CS-NE 组存在角质层脱落现象, 且对皮肤结构扰乱更明显。结果见图 4。

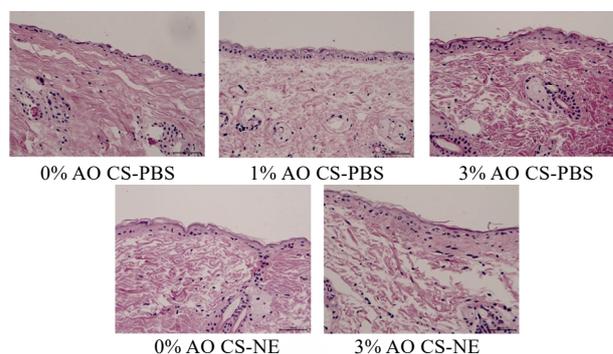


图 4 小鼠皮肤组织 HE 病理切片图(200×)
Fig. 4 Pathological section of HE in mouse skin tissue(200×)

2.4.2 DSC 结果 0%, 1%, 3% AO CS-PBS 的相变温度和焓分别依次为 $93.70, 88.15, 85.84\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $118.12, 59.55, 48.63\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$; 0%, 3% AO CS-NS 的相变温度和焓分别依次为 $92.45, 84.84\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $19.29, 56.99\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ 。说明 AO 及以 AO 作为 NE 油相均可降低角质层的相变温度和焓, 促使相变强度减少, 角质层屏障功能发生变化, 通透性增加。结果见图 5 和表 6。

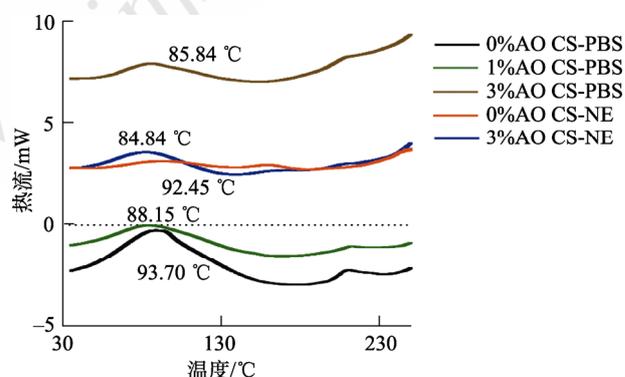


图 5 不同处理组的小鼠背部皮肤 DSC 热谱图
Fig. 5 DSC thermograms of mouse back skin in different treatment groups

表 5 AO 促进 CS 的渗透动力学参数
Tab. 5 Kinetic parameters of AO-promoted CS penetration

组别	$Q-t$ 方程	r	稳态渗透速率(J_s)/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	时滞(T_{lag})/h	增渗倍数
0% AO CS-PBS	$Q=0.091\ 0t-0.250\ 6$	0.957	$0.091\ 0\pm 0.0075$	5.52 ± 2.32	—
1% AO CS-PBS	$Q=0.290\ 3t+0.591\ 2$	0.992	$0.290\ 3\pm 0.0630^{1)}$	2.23 ± 1.29	3.2
3% AO CS-PBS	$Q=0.683\ 1t-0.747\ 1$	0.999	$0.683\ 1\pm 0.0430^{3)}$	$1.75\pm 0.19^{1)}$	7.5
0% AO CS-NE	$Q=0.818\ 9t-1.953\ 6$	0.997	$0.818\ 9\pm 0.1222^{2)}$	2.34 ± 0.37	9.0
3% AO CS-NE	$Q=0.938\ 7t-2.051\ 3$	0.997	$0.938\ 7\pm 0.0418^{3)}$	$1.88\pm 0.15^{1)}$	10.3

注: 与 0% AO CS-PBS 相比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, ³⁾ $P<0.001$ 。
Note: Compared with 0% AO CS-PBS group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$, ³⁾ $P<0.001$.

表 6 各样品热力学参数

Tab. 6 Thermodynamic parameters of each sample

样品	相变温度/°C	热流/mW	焓/J·g ⁻¹
0% AO CS-PBS	93.70	-0.2974	118.12
1% AO CS-PBS	88.15	-0.0367	59.55
3% AO CS-PBS	85.84	7.9413	48.63
0% AO CS-NE	92.45	3.1271	19.29
3% AO CS-NE	84.84	3.5545	56.99

3 讨论

促透剂是目前促进药物经皮吸收的主要手段,其促透机制与促进皮肤角质层水合作用、与皮肤细胞间脂质相互作用或使角质蛋白变性等有关^[11-12]。促透剂种类繁多,而天然精油促透剂由于其可发挥促渗和治疗双重功效使其成为经皮给药制剂研究的热点。目前已报道的中药促透剂大多是挥发性成分,比如薄荷醇^[13]、冰片^[14]、艾叶挥发油^[15]、当归挥发油^[16]等。中药精油类透皮吸收促进剂虽然具有来源广、毒性低的优点,但透皮增效方面研究较少,增效机制研究是其薄弱环节。

在本研究中,不同浓度的 AO 对 CS 均有不同程度的促渗作用,且在一定范围内,促渗作用的大小与 AO 浓度成正比。其中,3%浓度的 AO 效果最好,因此选择 3%浓度的 AO 作为油相制备 NE。比较增渗倍数:3% AO CS-NE>0% AO CS-NE>3% AO CS-PBS >1% AO CS-PBS;且 HE 及 DSC 结果显示,相比于单纯的 NE 和 AO,3% AO CS-NE 对皮肤结构扰乱更明显,角质层相变温度最低。由此可知,单纯的 NE 和 AO 均有促进 CS 透皮吸收的作用,但以 3%的 AO 为油相制备成 3% AO CS-NE 后,促渗作用明显增强。

本研究中 AO 不仅作为一种活性成分,同时也作为 NE 油相的一部分,改善了 NE 的微观结构,增强了 CS-NE 的渗透性。同时,减少了其他脂质物质的添加,有效提升了 CS-NE 的安全性。然而 AO 作为载体,其药理活性是否会影响 CS 药理作用仍有待进一步考察。

REFERENCES

[1] LU Y, LIU Y, ZHOU J W, et al. Biosynthesis, total synthesis, structural modifications, bioactivity, and mechanism of action of the quinone-methide triterpenoid celastrol[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1022-1060.

[2] KUAI L, RU Y, ZHU Q G, et al. Celastrol attenuates psoriasiform inflammation by targeting the IRF1/GSTM3

axis[J]. *J Invest Dermatol*, 2022: S0022-202X(22)00088-4. Doi: 10.1016/j.jid.2022.01.018.

[3] FANG G H, TANG B. Current advances in the nano-delivery of celastrol for treating inflammation-associated diseases[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(48): 10954-10965.

[4] YAO Y X, LI Y, LI Y, et al. Applications of nanoemulsion in pharmaceuticals[J]. *Mil Med Sci(军事医学)*, 2021, 45(6): 473-478.

[5] CHU K K, CHEN D D, LI X M, et al. Research and application of Chinese medicinal essential oil: based on data mining and Chinese Pharmacopoeia(2020)[J/OL]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床)*, 2022. (2022-01-07). <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyy1.20220107.003>.

[6] WANG Y H, LIU S B, WANG R, et al. Research progress on skin penetration enhancing effect and skin penetration effect of volatile oil from Chinese medicine[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志)*, 2017, 23(3): 192-199.

[7] YANG B, ZHOU Y, WANG F L, et al. Research progress of nano drug delivery systems in volatile oil of traditional Chinese medicine[J]. *J Pharm Res(药学研究)*, 2018, 37(1): 46-49.

[8] LI H B, QIN D P, GE W, et al. Research progress on chemical constituents of *Artemisia annua* and its pharmacological activities[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2019, 50(14): 3461-3470.

[9] 曲圣元. 基于数据挖掘方法探究宋坪主任医师治疗银屑病用药经验[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

[10] KANG Z G. Progress of the study about essential oil of the *Artemisia annua* L[J]. *Heilongjiang Med J(黑龙江医药)*, 2016, 29(1): 36-40.

[11] OSORIO-BLANCO E R, RANCAN F, KLOSSEK A, et al. Polyglycerol-based thermoresponsive nanocapsules induce skin hydration and serve as a skin penetration enhancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(27): 30136-30144.

[12] YANG S F, WANG R, WAN G, et al. A multiscale study on the penetration enhancement mechanism of menthol to osthole[J]. *J Chem Inf Model*, 2016, 56(11): 2234-2242.

[13] OTAKE H, YAMAGUCHI M, OGATA F, et al. Energy-dependent endocytosis is responsible for skin penetration of formulations based on a combination of indomethacin nanoparticles and l-menthol in rat and göttingen minipig[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5137.

[14] WANG K, ZHAO X Y, YANG F L, et al. Percutaneous delivery application of acylated steric acid-9-P(arginine) cell penetrating peptides used as transdermal penetration enhancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(3): 417-430.

[15] LANE M E. Skin penetration enhancers[J]. *Int J Pharm*, 2013, 447(1/2): 12-21.

[16] LIU S Y, LONG Y, YU S, et al. Borneol in cardio-cerebrovascular diseases: Pharmacological actions, mechanisms, and therapeutics[J]. *Pharmacol Res*, 2021(169): 105627.

收稿日期: 2022-03-02

(本文责编: 蔡珊珊)