

基于天然成分的外用抗炎制剂开发研究

陈晓雨

山东第一医科大学 山东 菏泽 274000

摘要:炎症反应在多种皮肤疾病的发生发展过程中起到关键作用。传统化学合成抗炎药物存在副作用大、易产生耐药性等问题。天然抗炎成分具有安全性高、副作用小、多靶点作用等优势。本研究筛选了甘草酸、青蒿素、姜黄素等具有抗炎活性的天然成分,建立了体外细胞抗炎活性评价模型。研究者采用现代制剂技术制备了凝胶剂、乳膏剂、贴膏剂等外用抗炎制剂。体外抗炎活性试验结果显示,优化后的复方制剂对 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的抑制率均超过 70%。动物试验结果表明,天然成分外用抗炎制剂能够显著减轻小鼠耳肿胀程度。稳定性试验结果证实,制剂在不同条件下均能保持良好的物理化学稳定性。本研究为天然抗炎成分的产业化应用提供了科学依据。

关键词:天然成分;抗炎;外用制剂;制剂开发;皮肤炎症

引言:

炎症是以血管反应为中心,涉及多种组织/器官以及局部微环境,此过程对机体的最优形式是促炎与抗炎反应之间的复杂平衡稳态。当机体抗炎反应减弱,促炎反应增强,稳态失衡会导致轻度慢性炎症状态,并由此引发一系列与慢性炎症相关的疾病。皮肤炎症反应涉及 NF- κ B、MAPK 等信号通路的异常激活,促进 TNF- α 、白细胞介素等促炎因子的大量释放^[1]。传统抗炎药物如糖皮质激素虽能快速控制炎症,长期应用会引起皮肤萎缩、激素依赖性皮炎等严重并发症。天然植物成分在维持炎症平衡方面展现出独特潜力,黄酮类、萜类、生物碱类化合物能够通过多靶点调节炎症反应,既能抑制过度的促炎反应,又能维护正常的免疫防御功能。甘草酸、青蒿素、姜黄素等天然成分的协同作用为恢复炎症平衡提供了新的治疗策略^[2]。现代载药技术能够克服天然成分溶解性差、渗透性低等缺陷,显著提高治疗效果。本研究旨在筛选具有平衡调节作用的天然抗炎成分,开发安全高效的外用抗炎制剂,为皮肤炎症性疾病提供基于炎症平衡理论的新型治疗手段。

1 文献综述

1.1 天然抗炎成分的研究现状

天然抗炎成分的研究起源可以追溯到传统医药的实践应用,现代药理学研究证实了多种天然成分的抗炎活性机制。甘草酸作为甘草的主要活性成分,能够抑制磷脂酶 A2 的活性,减少前列腺素和白三烯的合成^[3]。青蒿素及其衍生物能够调节巨噬细胞的极化状态,促进 M2 型巨噬细胞的分化,从而发挥抗炎作用。姜黄素能够抑制 NF- κ B 信号通路的激活,下调多种促炎因子的表达水平。槲皮素是广泛存在于植物中的黄酮类化合物,具有强大的抗氧化和抗炎双重作用,能够清除自由基,抑制炎症酶的活性。绿茶多酚中的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)具有多重生物活性,能够抑制环氧化酶-2(COX-2)和脂氧化酶(LOX)的活性。

天然抗炎成分的构效关系研究为新药开发提供了重要指导。黄酮类化合物的抗炎活性与其分子结构中羟

基的数量和位置密切相关,3'-4'-二羟基结构是关键药效基团。萜类化合物的抗炎活性与其骨架结构和官能团的修饰有关,三萜类化合物如齐墩果酸、熊果酸等具有显著的抗炎效果^[4]。生物碱类化合物的抗炎机制主要涉及对炎症信号通路的调节,小檗碱能够抑制 MAPK 信号通路的激活。多糖类化合物如灵芝多糖、枸杞多糖等具有免疫调节和抗炎双重作用,能够调节巨噬细胞的功能状态。

1.2 外用抗炎制剂的发展趋势

外用抗炎制剂的发展经历了从传统剂型到现代先进载药系统的演变过程。传统外用制剂如软膏剂、乳膏剂等具有使用方便、局部作用强等优点,但存在药物渗透性差、生物利用度低等局限性。现代制剂技术为克服这些问题提供了解决方案。经皮给药系统通过物理和化学促渗手段提高药物的皮肤渗透性,离子导入、超声波导入等物理促渗技术能够增强药物的透皮吸收。化学促

渗剂如氮酮、丙二醇等能够暂时性地改变角质层的屏障功能。

纳米载药系统在外用抗炎制剂开发中显示出巨大潜力。脂质体作为第一代纳米载体，具有良好的生物相容性和载药能力。固体脂质纳米粒（SLN）和纳米结构脂质载体（NLC）具有载药量高、稳定性好等优点，特别适用于疏水性天然抗炎成分的载运。聚合物纳米粒具有可控释放的特点，能够延长药物的作用时间。微乳系统具有热力学稳定性和高载药能力，能够同时载运亲水性和疏水性药物。智能响应性载药系统代表了外用制剂技术的发展前沿，pH 响应性载体能够根据皮肤不同部位的 pH 值释放药物，温度响应性载体利用体温变化调节药物释放速率。

2 材料与方法

2.1 实验材料与仪器

实验所用天然抗炎成分包括甘草酸（纯度 $\geq 98\%$ ）、青蒿素（纯度 $\geq 99\%$ ）、姜黄素（纯度 $\geq 95\%$ ）、槲皮素（纯度 $\geq 98\%$ ）、白藜芦醇（纯度 $\geq 99\%$ ）。制剂辅料包括卡波姆 940、羟丙基甲基纤维素、甘油、丙二醇、液体石蜡、白凡士林等。细胞培养相关试剂包括 DMEM 培养基、胎牛血清、MTT 试剂、ELISA 试剂盒等。

实验仪器设备包括高效液相色谱仪、紫外分光光度计、粒度分析仪、扫描电子显微镜、差示扫描量热仪、质构仪、透皮扩散仪、CO₂ 培养箱、倒置显微镜、酶标仪等。实验动物为 6-8 周龄 SPF 级昆明小鼠，体重 18-22g。

2.2 天然抗炎成分的筛选与优化

天然抗炎成分的筛选采用体外细胞模型评价其抗炎活性。研究者选用小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 作为炎症细胞模型，该细胞系在脂多糖（LPS）刺激下能够产生大量炎症因子。细胞培养采用标准条件，将细胞接种于 96 孔板中，每孔细胞密度为 1×10^4 个，在 37℃、5% CO₂ 条件下培养 24 小时。实验设计包括空白对照组、LPS 模型组、天然成分处理组和阳性对照组。天然抗炎成分的浓度设置为 10、20、50、100 $\mu\text{g/mL}$ 四个梯度，阳性对照药物选用地塞米松。

细胞毒性评价采用 MTT 法检测细胞活力，确保所选浓度范围内天然成分对细胞无明显毒性作用。抗炎活性评价通过检测细胞上清液中炎症因子的含量来实现，

主要检测指标包括肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）、白细胞介素-6（IL-6）和前列腺素 E₂（PGE₂）。ELISA 法检测按照试剂盒说明书进行操作，所有实验均设置三个平行孔，重复实验三次取平均值。

抗炎成分的复配优化采用均匀设计法，选择抗炎活性较好的 3-4 种单体成分进行复配研究。设计因素包括各成分的配比和总浓度，响应指标为复合抗炎活性指数。数据处理采用 Design-Expert 软件进行响应面分析，建立数学模型预测最优配方组成。成分间的协同作用机制研究采用等效线分析法，计算联合指数（CI 值）判断成分间的相互作用类型。

2.3 外用抗炎制剂的制备工艺

外用抗炎制剂的开发涵盖了凝胶剂、乳膏剂和贴膏剂三种剂型。凝胶剂的制备采用卡波姆 940 作为凝胶基质，将卡波姆在去离子水中充分分散，调节 pH 值至 6.5-7.0 促进凝胶形成，将天然抗炎成分溶解后加入凝胶基质中，继续搅拌至完全均匀。工艺参数的优化包括卡波姆浓度、pH 值、搅拌速度和搅拌时间。

乳膏剂的制备采用水包油（O/W）型乳化体系，油相由液体石蜡、白凡士林和乳化剂组成，水相包含保湿剂、增稠剂和防腐剂。制备工艺采用相转化法，分别将油相和水相加热至 75-80℃，在高速搅拌下将水相缓慢加入油相中，随后采用高压均质机进行精细乳化。天然抗炎成分的加入方式根据其理化性质确定。

贴膏剂的制备采用热熔压敏胶技术，基质材料选用丙烯酸压敏胶。制备工艺包括胶液配制、涂布、干燥和裁切等步骤。胶液配制是将压敏胶在适当温度下熔融，加入交联剂、增塑剂，将天然抗炎成分均匀分散于胶液中。涂布工艺采用刮刀涂布法，涂布厚度控制在 100-300 μm ，干燥工艺在 60-80℃ 下进行。

3 结果与分析

3.1 天然抗炎成分的活性评价结果

天然抗炎成分的体外活性筛选结果显示，不同成分表现出差异化的抗炎效果。甘草酸在浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时对 TNF- α 的抑制率达到 $68.4 \pm 4.2\%$ ，对 IL-1 β 的抑制率为 $61.7 \pm 3.8\%$ ，表现出良好的广谱抗炎活性。青蒿素的抗炎效果随浓度增加而增强，在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下对 TNF- α 的抑制率达到 $72.1 \pm 3.5\%$ ，对 PGE₂ 的抑制效果尤为突出。姜黄素在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓

度下即表现出显著的抗炎活性,对 IL-1 β 的抑制率为 65.8 \pm 4.0%,其抗炎机制主要通过抑制 NF- κ B 信号通路实现。槲皮素具有抗炎和抗氧化双重作用,在 100 μ g/mL 浓度下对各种炎症因子的抑制率均超过 60%。

复配优化实验结果表明,多种天然抗炎成分联合使用能够产生协同抗炎效果。最优复配方案为甘草酸:青蒿素:姜黄素=2:1:1(质量比),该配方在总浓度为 60 μ g/mL 时对 TNF- α 的抑制率达到 84.2 \pm 2.8%,对 IL-1 β 的抑制率为 81.6 \pm 3.1%,抗炎效果显著优于单一成分。等效线分析结果显示,甘草酸与青蒿素的联合指数为 0.67,证实了成分间存在明显的协同作用。机制研究结果表明,复配成分通过作用于炎症反应的不同环节产生协同效果,甘草酸主要抑制磷脂酶 A2 活性,青蒿素调节巨噬细胞极化,姜黄素阻断 NF- κ B 信号通路。

3.2 制剂处方与工艺优化结果

凝胶剂的处方优化结果表明,卡波姆 940 的浓度对凝胶的成型性和释放性能具有重要影响。最优卡波姆浓度确定为 1.2%,此时凝胶具有良好的涂抹性和保形性。pH 值的最适范围确定为 6.8 \pm 0.2。甘油作为保湿剂的添加量设定为 5%,丙二醇作为促渗剂的添加量为 3%,能够显著提高天然抗炎成分的皮肤渗透性。

乳膏剂的处方优化重点关注乳化体系的稳定性。油相组成采用液体石蜡与白凡士林的配比为 3:2,乳化剂系统采用司盘 60 与吐温 60 的复合配方。水相中羟丙基甲基纤维素的添加量为 0.5%,甘油的添加量为 8%。

天然抗炎成分的总添加量为 2%。稳定性试验结果显示,优化后的乳膏剂在 40 $^{\circ}$ C、75%RH 条件下放置 6 个月,各项指标均无明显变化。

贴膏剂的处方优化主要涉及压敏胶的选择和天然成分的分散技术。选择丙烯酸压敏胶作为基质材料,交联剂的添加量设定为 0.3%,增塑剂的添加量为 8%。天然抗炎成分通过球磨和超声处理将粒径控制在 5 μ m 以下,载药量的最大值为 15%。工艺参数优化结果表明,涂布温度 70 $^{\circ}$ C,干燥温度 75 $^{\circ}$ C 时,能够获得质量稳定的产品。

3.3 制剂质量评价与稳定性研究

三种外用抗炎制剂的质量评价采用了多项理化指标。凝胶剂的 pH 值为 6.75 \pm 0.08,粘度值为 45000 \pm 2500 mPa \cdot s,含量均匀性 RSD 为 2.1%。释放度试验结果显示 12 小时累积释放率达到 78.6 \pm 4.2%,释放曲线符合零级动力学模型。乳膏剂的平均粒径为 2.3 \pm 0.4 μ m,多分散指数为 0.18,主药含量为 98.7 \pm 1.8%。透皮渗透试验结果显示 24 小时累积渗透量为药物装载量的 23.4 \pm 2.1%。

稳定性研究采用 ICH 指导原则设计试验方案,包括长期稳定性试验和加速稳定性试验。长期稳定性试验结果显示,三种制剂在 24 个月内的外观、含量、释放度等指标均无显著变化。加速稳定性试验结果表明,制剂在苛刻条件下仍能保持较好的稳定性,含量下降幅度小于 5%。根据稳定性试验结果,制剂的贮存条件为常温、避光、密封保存,有效期暂定为 24 个月。

结 论:

本研究成功筛选和优化了天然抗炎成分的复合配方,建立了外用抗炎制剂开发技术体系。甘草酸、青蒿素、姜黄素等成分具有显著的抗炎活性,复配使用产生明显的协同效果,最优配方对炎症因子的抑制率均超过 80%。三种剂型的外用抗炎制剂均具有良好的质量特性和稳定性,现代制剂技术有效提高了天然抗炎成分的生物利用度。

参考文献:

- [1] 樊佳琪. 马油软紫草霜质量标准制定及稳定性和抑菌抗炎作用研究 [D]. 新疆农业大学,2022.
- [2] 郑博文. 不同分子量透明质酸的抗炎活性及安全性研究 [D]. 江南大学,2022.
- [3] 石玉琪. 抗氧化、抗炎和抗衰老作用天然化合物的计算机辅助筛选和功效验证 [D]. 兰州大学,2022.
- [4] 徐俊涛. 消退素 D1 在 HaCat 细胞及咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮肤炎症中的抗炎作用及机制研究 [D]. 华中科技大学,2018.

作者简介:陈晓雨(1991.12-),男,汉,山东菏泽,专科,研究方向:基于天然成分的外用抗炎制剂开发研究。