

中图分类号: R932; R283 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)15-0127-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.15.032



## 中药外用制剂研究进展\*

张宇<sup>1</sup>, 王嵩<sup>2△</sup>, 段文佳<sup>2</sup>, 张蓓<sup>3</sup>, 郗庆<sup>2</sup>, 李国文<sup>2</sup>

(1. 上海市虹口区欧阳路街道社区卫生服务中心, 上海 200081; 2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海 200082; 3. 上海市浦东新区花木社区卫生服务中心, 上海 201204)

**摘要:**目的 总结中药外用制剂的研究现状。方法 检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)、PubMed等数据库中的中药外用制剂相关文献, 总结其临床应用现状, 并提出发展建议。结果 中药外用制剂是以中医药理论为基础, 辅以适当的剂型, 通过皮肤、黏膜、腔道等途径给药, 局部作用于病灶部位, 减少胃肠道刺激, 避免首过效应。通过现用制剂的二次开发, 建立含毒性中药外用制剂的标准规范, 扩展中药外用制剂功效, 推动经典名方的研究, 中药外用制剂的研究现状可进一步得到改善。结论 中药外用制剂是我国特有的中医外治法用药的重要组成部分, 应用历史悠久, 与口服制剂共同发挥着不可替代的作用。

**关键词:** 中药; 外用制剂; 中医外治; 研究现状

### Research Progress on Topical Preparations of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yu<sup>1</sup>, WANG Song<sup>2</sup>, DUAN Wenjia<sup>2</sup>, ZHANG Bei<sup>3</sup>, XI Qing<sup>2</sup>, LI Guowen<sup>2</sup>

(1. Ouyang Road Community Health Service Center of Hongkou District, Shanghai, China 200081; 2. Shanghai TCM - Integrated Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai, China 200082; 3. Huamu Community Health Service Center of Pudong New Area, Shanghai, China 201204)

**Abstract: Objective** To summarize the research status of topical preparations of traditional Chinese medicine (TCM).

**Methods** Literature related to TCM topical preparations in databases such as CNKI, VIP, WanFang, and PubMed were searched to

\*基金项目: 国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培养项目[国中医药人教函[2023]96号]; 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑项目[21S21901000]; 上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划[沪卫计人事[2019]72号]。

第一作者: 张宇, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为全科医学, (电子信箱)tczy1979@163.com。

△通信作者: 王嵩, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)pharm\_song@163.com。

ment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo - controlled Effisayil 1 study[J]. J Am Acad Dermatol, 2023, 89(1):36 - 44.

[20] MORITA A, CHOON SE, BACHELEZ H, et al. Design of Effisayil™ 2: A Randomized, Double - Blind, Placebo - Controlled Study of Spesolimab in Preventing Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2023, 13(1):347 - 359.

[21] FERRANTE M, IRVING PM, SELINGER CP, et al. Safety and tolerability of Spesolimab in patients with ulcerative colitis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(2): 141 - 152.

[22] MROWIETZ U, BURDEN AD, PINTER A, et al. Spesolimab, an Anti - Interleukin - 36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase II a, Multicenter, Double - Blind, Randomized, Placebo - Controlled Pilot Study[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2021, 11(2): 571 - 585.

[23] U. S. Food & Drug Administration. Orphan drug designations and approvals[EB/OL]. (2018 - 10 - 03)[2023 - 05 - 06]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>

[24] Boehringer Ingelheim. U. S. FDA grants Priority Review for Spesolimab for the treatment of fares in patients with generalized pustular psoriasis (GPP), a rare, life - threatening skin disease [EB/OL]. (2021 - 12 - 15)[2023 - 05 - 06]. <https://www.boehringer-ingenheim.com/human-health/skin-diseases/gpp/us-fda-grants-priority-review-spesolimab-gpp>.

[25] 日本へーリンカーインケルハイム株式会社・スベピゴ点滴静注 450 mg[EB/OL]. (2022 - 09 - 26)[2023 - 05 - 06]. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168\\_3999466A1026\\_1\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/650168_3999466A1026_1_01).

[26] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) summary of positive opinion: Spevigo (Spesolimab)[EB/OL]. (2022 - 10 - 13)[2023 - 05 - 06]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-spevigo\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-spevigo_en.pdf).

[27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳入优先审评品种名单[EB/OL]. (2022 - 03 - 01)[2023 - 05 - 06]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/2f78f372d351c6851af7431c7710a731>.

[28] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准佩索利单抗注射液上市[EB/OL]. (2022 - 12 - 14)[2023 - 05 - 06]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/gggzjh/2021214200616116.html>.

(收稿日期: 2023 - 08 - 10; 修回日期: 2024 - 02 - 22)

summarize the clinical application status, and development suggestions were put forward. **Results** TCM topical preparations are based on the theory of TCM, supplemented by appropriate dosage forms and administered through the skin, mucous membrane or cavity. TCM topical preparations can act on the site of the lesion locally, reduce gastrointestinal irritation, and avoid first-pass effects. The research status of TCM topical preparations can be further improved through the secondary development of current preparations, the establishment of standard specifications for toxic TCM topical preparations, the expansion of the efficacy of TCM topical preparations, and the promotion of research on classic formulas. **Conclusion** TCM topical preparation is an important part of TCM unique external therapy method in China, with a long history of application, and plays an irreplaceable role together with oral preparations.

**Key words:** traditional Chinese medicine; topical preparations; traditional Chinese medicine external therapy; research status

中药外用制剂的应用历史悠久,是中医临床治疗的重要组成部分。我国现存的最早医方书《五十二病方》中的288个组方中,外治方超过1/2。《黄帝内经》中记录中药外用制剂“疏贬之,涂以膏”,将中药以膏剂的形式涂抹,以达到治疗效果<sup>[1]</sup>。中药外用制剂一般是以特定的剂型,不经过口服或注射等方式给药,直接作用于皮肤或黏膜,给药后在局部起效或经皮吸收发挥全身作用,减少胃肠道刺激,避免首过效应,从而达到治疗疾病的效果。中药外用制剂种类较多,疗效确切,使用安全,临床应用广泛。随着国家各项中医药扶持政策及相关法律法规的落实,以及新制剂技术、新材料应用的快速发展,中药外用制剂越来越被临床认可。本研究中总结了应用现状,以期为其发展提供参考。现报道如下。

## 1 理论基础

中医药理论源远流长,博大精深,是医家长期临床实践的结晶,悠长的应用历史足以证明其科学性。《理渝骈文》是清朝外治医学家吴尚先根据临床实践整理、总结而得的一部早期的系统性中医外治学专著。吴氏在总结了前人经验的基础上提出了中医外治的理论依据,并记载了包括内科、外科、妇科、儿科等疾病的外用方剂,所用外治法并不局限于外科疾病,还应用于某些内科疾病。因此,认为《理渝骈文》是中医外治理论体系形成的基础,具有较高的学术价值。

中医外治的理论基础:“外治之理即内治之理,外治之药即内治之药,所异者法耳”“外治必如内治者,先求其本。本者何?明阴阳,识脏腑也。”<sup>[2]</sup>同样,强调整体观念、辨证论治的重要性,遵循中医基础理论,而治疗方法有所不同。内科疾病可外治用药,从理论角度阐明疾病外治与内治的一致性。“审阴阳,察四时五行,求病机,度病情,辨病形”是吴氏中医外治遵循的五条原则。准确辨别病变机理后做出全面分析,并有效施治。

中医外治可通过对特定部位、穴位进行刺激,疏通经络,调整功能。膏药为常用中医外治剂型,常以有效的内服汤剂调整为膏药外治。吴氏认为:“膏主通治,统六经,用药百病一方,月才一合,故其数广而多。”<sup>[2]</sup>因

此,《理渝骈文》中外用制剂有数十种,以膏药为最主要、最常用的应用形式。吴氏指出,膏药在临床的配伍有以下四大特点<sup>[3]</sup>:用药味必得以通经走络,开窍透骨,拔病外出之品为引,如姜、葱、韭、蒜、白芥子、花椒……山甲之类,药不可少,不独冰、麝也;用药味必得气味俱厚者方能得力,虽苍术、半夏之燥,入油则润,甘遂、牵牛、巴豆、草乌、南星、木鳖之毒,入油则化,并无碍,又炒用、蒸用,皆不如生用;在药性较平和的外治方中,虑其或缓而无力,假猛药、生药、香药,率领群药,开结行滞,直达其所,气血流畅而病自已;外治者,气血流通即是补,不药补亦可,即使要用补药,必用血肉之物,则与人有益,如羊肉汤、猪肾丸、乌骨鸡丸、鳖甲煎、鲫鱼膏之类,可以仿加。

中药外用制剂多以皮肤、黏膜吸收为主,应辩证看待内服药与外用药在疗效方面的差异。现代研究从微生物组对远处器官免疫调节的角度提出了“特应性进程”疾病发病机制的皮-肠-肺模型,为阐述皮肤疾病对远处器官系统的影响提供了依据,并为过敏性疾病的防治提供了新视角,与《理渝骈文》相辅相成<sup>[4]</sup>。如以治疗痛经的经典方香附四物汤开发的经皮给药贴剂治疗方便、可延长药效,方中透皮吸收的挥发性成分可更好地发挥低毒性、高渗透、强活性的特点,具有药辅合一特性,在一定程度上阐明了中医内病外治的科学性和必要性<sup>[5]</sup>。中医外治的临床应用需结合现代中药制剂技术,丰富中医外治理论,进一步指导临床用药,促进其发展。

## 2 中药外用制剂分类

### 2.1 传统剂型

中药外用是中医药学的特点之一,也是一套独特、行之有效的办法。中药外用制剂的剂型较多,传统剂型的制备较简单,以膏剂、散剂为主。常见传统中药外用剂型包括散剂、黑膏药、栓剂、香囊(袋)剂、锭剂、线剂、灸剂、熨剂、条剂、棒剂等<sup>[6]</sup>,但某些剂型吸收性差、使用不方便,在应用过程中逐步被改良或取代。《中国药典》收录的中药外用制剂逐年增加,由1990年版的31种增

加到2015年版的79种,涵盖了内科、外科、妇科、儿科等的用药<sup>[7]</sup>。2020年版《中国药典(四部)》制剂通则中制剂的类型有片剂、胶囊剂、颗粒剂、丸剂等30余种<sup>[8]</sup>。其中,成方制剂及单味制剂中涉及外用的剂型有17种、119个品种。以粉末状制剂、贴膏剂、软膏剂、栓剂等常用传统外用剂型为主,详见表1。

表1 17种成方制剂与单味制剂中涉及外用的制剂

Tab.1 Preparations involving external applications in the 17 formulated preparations and single - flavored preparations

序号	剂型	数量(种)	制剂品种举例
1	粉末状制剂	26	九一散
2	贴膏剂	23	万灵五香膏
3	软膏剂	15	正金油软膏
4	栓剂	11	化痔栓
5	搽剂	9	生发搽剂
6	酊剂	7	消肿止痛酊
7	片剂	6	妇必舒阴道泡腾片
8	眼用制剂	6	夏天无滴眼液
9	丸剂	4	痧药
10	胶囊剂	3	治伤胶囊
11	涂剂	2	复方黄柏液涂剂
12	气雾剂	2	麝香祛痛气雾剂
13	锭剂	1	紫金锭
14	酒剂	1	冯了性风湿跌打药酒
15	喷雾剂	1	鼻炎通喷雾剂
16	涂膜剂	1	疏痛安涂膜剂
17	洗剂	1	癣湿药水

## 2.2 新剂型

随着近年来新制剂技术的发展,中药外用制剂逐步向控释、靶向制剂发展,特别是高分子药用辅料的发展加速了中药外用制剂新剂型的开发和利用。刘水婷<sup>[9]</sup>针对散剂为主的蛇虫咬伤引起的机械刺激而研制的黄白温敏型原位凝胶,能延长药物的滞留时间,维持局部药物的浓度,提高药物的生物利用度。同时,黄白温敏型原位凝胶能显著抑制毒蛇咬伤所致肿胀、疼痛及炎症因子的表达,并建立了质量标准,优化了工艺,为进一步研究提供了基础。叶小玲等<sup>[10]</sup>以微乳凝胶为载体包裹天然冰片,解决了天然冰片在水中溶解度低、且易升华的问题,且成型性较好、黏稠度适中,扩大了天然冰片在临床治疗烧烫伤、皮肤瘙痒症等皮肤疾病中的应用范围。刘玉娟等<sup>[11]</sup>报道抗损伤能力较弱且恢复较慢的A型神经纤维有较好保护作用的淫羊藿富集部位微乳凝胶,具有较好的黏附性,其有效成分的皮肤渗透量及滞留量均小于富集部位乳化,可作为药物储库附着于皮肤上,是较优的经皮吸收制剂。张昆等<sup>[12]</sup>研究发

现,苍艾油传递体具有较好的经皮渗透和药物累计透过率,以卡波姆水凝胶进行再包载能延缓释药速率,延长药物作用时间,且经皮给药后无明显的皮肤刺激性,减缓对鼻黏膜的刺激。姜黄素是一种具有抗炎、抗肿瘤等多重活性的天然化合物。CHENG<sup>[13]</sup>等设计了载有该成分的可溶性透明质酸复合微针,能快速渗透皮肤,在6 h内可释放超过70%的姜黄素,在黑色素瘤等疾病的治疗中应用前景较好。李晓珊等<sup>[14]</sup>采用醇传递体的方式解决了姜黄素水溶性和稳定性较差的限制,促进了姜黄素的临床应用。

## 3 安全性

### 3.1 药品不良反应(ADR)

药品使用的安全性是药品上市前后重要的评价指标。1998年,我国成立药品不良反应监测中心,颁布《药品不良反应监测管理办法》,并在2004年、2011年进行修订,切实、有效地保障了药品使用的安全性,推动了ADR监测工作的完善和深入。近年来,关于中药外用制剂的ADR报道逐年增多。以外用途径给药可避免胃肠道吸收的干扰及首过效应,但药物本身、机体因素及使用不当,包括剂量过大、疗程过长、配伍不合理等因素也会引起ADR,以接触性皮炎等皮肤过敏反应居多。朱秀芳<sup>[15]</sup>报道了1例71岁患者使用正红花油10 d后出现了皮肤瘙痒、红色斑丘疹等不适症状,停用并服用氯雷他定后红疹消退。赵博文<sup>[16]</sup>报道了1例使用白芥子涂法敷贴治疗慢性支气管炎、肺气肿后引起的肌肤灼热、瘙痒无度等ADR,经西医抗过敏治疗近1个月后恢复正常。邓惠容等<sup>[17]</sup>报道1例云南白药创可贴导致的接触性皮炎反应及急性荨麻疹案例,云南白药主要成分为三七、麝香、冰片等中药,根据药品说明书提示过敏体质患者对草乌成分可能会产生过敏反应。此外,制剂生产过程中使用的辅料、生产工艺等也是引起ADR的重要因素,患者对药品的敏感性存在较大的个体差异。为此,医师应详细询问患者过敏史,应避免过敏体质患者使用或慎用易致过敏反应的药物;正确使用中药外用制剂,易致敏药物外用前宜先做小剂量斑贴试验,若无过敏反应再用药;了解所用中药外用制剂的药物成分,合理配伍,避免不良诱因,以防产生新的致敏因素,如易交叉过敏的药物和光过敏药物等;在药物制备阶段注意中药原材料的使用,严格遵守中药炮制规范;做好药物的保管和贮藏,尤其是在使用前应注意观察药品性状是否发生改变;改变医师的传统中药安全观,充分认识与重视中药外用可致的皮肤过敏等ADR,尤其是伴发严重系统性ADR的应急救治处理<sup>[18]</sup>。

### 3.2 毒性中药的使用

中医治病的机理是利用药物的偏性纠正人体机体的不平衡,中药毒性从广义上理解为药物的偏性。《医疗用毒性药品管理办法》<sup>[19]</sup>对毒性中药品种进行了规定,涉及28味中药。2020年版《中国药典(一部)》中的中药外用制剂共有43个制剂品种,涉及上述28种毒性中药,包括生川乌、生草乌、生白附子、生附子等13味需进行特殊管理的品种(见表2)。如中药雄黄应用于多种中药外用制剂,主要以砷化物的形式存在,临床常用于治疗各种皮肤疾病及部分恶性肿瘤,目前缺乏长期使用的生物利用度研究及安全性评估,长期使用易引起胃肠道和皮肤相关ADR,甚至导致继发性恶性肿瘤。

表2 2020年版《中国药典(一部)》中含13种毒性中药的中药外用制剂

Tab. 2 TCM topical preparations containing 13 toxic traditional Chinese medicines in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition, Volume 1)

毒性药味	制剂品种
生川乌	天和追风膏,少林风湿跌打膏,阿魏化痞膏,安阳精制膏,阳和解凝膏,阿魏化痞膏,狗皮膏,药艾条,麝香镇痛膏
生草乌	少林风湿跌打膏,阳和解凝膏,阿魏化痞膏,狗皮膏,跌打镇痛膏
生白附子	玉真散
生附子	阳和解凝膏
生半夏	活血止痛膏
生天南星	活血止痛膏,玉真散,伤疔膏
闹羊花	生发搽剂
雪上一枝蒿	骨痛灵酊
蟾酥	梅花点舌丸,痧药,牙痛一粒丸,牛黄消炎片,六应丸
洋金花	癣宁搽剂,化痔栓,
红粉	拔毒膏,九一散,九圣散
轻粉	拔毒膏,九圣散
雄黄	珠黄吹喉散,梅花点舌丸,紫金锭,暑症片,痧药,小儿化毒散,牙痛一粒丸,牛黄消炎片,阿魏化痞膏

中药的成分复杂,各成分之间相互作用、相互制约,用于人体时表现出的毒性和临床疗效不能简单地从已知一个或某些成分的含量来判断,但国际上往往因为某一成分的毒性作用而否定含毒性成分的中药及其组方<sup>[20]</sup>。除《医疗用毒性药品管理办法》规定的28味毒性中药外,《中国药典(一部)》收录的有毒中药饮片分为大毒、有毒和小毒。《神农本草经》中根据毒性将药材分为大毒、中毒和小毒,在顽疾治疗中具有重要作用,特别是对风湿和外科等疾病<sup>[21]</sup>。如中药铅丹因毒性剧烈,内服微量即可中毒,明确列为外治之品,通过加工制成铅膏剂能显著降低内服的血铅浓度,在药物发

挥疗效的前提下,明显降低了铅对机体的毒副作用,保证了用药安全<sup>[22]</sup>。首都医科大学附属北京中医医院的外用中药制剂止痒药粉含有国家规定的毒性药品管理品种轻粉及2种有毒的含铅中药官粉、密陀僧,对于顽癣、慢性湿疹等有较好疗效<sup>[23]</sup>。值得注意的是,未根据药品说明书或医嘱进行长期、过量用药超药品说明书用药、个体差异等也会造成蓄积性中毒或引起神经、呼吸等系统损伤。

### 4 建议

#### 4.1 现用制剂的二次研发

中药外用制剂作为我国特有中药制剂的组成部分,需要传承,更需要发展。《中华人民共和国中医药法》《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》等法律法规都明确支持以中药制剂为基础研发的中药新药,以提高中药新药的质量和临床疗效,建立和完善符合中药特点的技术评价体系,促进中药的传承和发展<sup>[21]</sup>。评审技术要求逐步提高,对新药研发提出了更高的要求。中药制剂研究需要坚持中医药理论,遵循中医药客观规律,强调临床应用。与口服给药的中药制剂相比,中药外用制剂有其自身特点,如制剂工艺较特殊,辅料变化对药物的吸收利用影响较大,药物多发挥局部作用,对用药剂量的精确性要求相对较低,用药的安全性相对较大等。《中药外用制剂相关问题的处理原则》指出了中药外用制剂安全性、有效性的一般原则<sup>[24]</sup>,对含有毒性中药的制剂申请仿制和减免临床试验涉及改变剂型、调整辅料时需进行的刺激、过敏试验及药学研究均进行了说明,以保证临床用药的安全性,为中药外用制剂的二次研发提供参考。

#### 4.2 建立含毒性中药外用制剂标准规范

毒性中药外用存在的潜在安全隐患应受到高度重视。在常用剂量范围内,长期应用某些含毒性中药外用制剂可导致蓄积性中毒。因含有毒性中药的外用制剂的安全性长期得不到客观评价,而导致出现ADR,并退出临床应用,非常不利于疗效明确的传统中药制剂的传承与发展。因此,正确评价有毒中药外用的安全性,对促进临床合理使用非常重要<sup>[23]</sup>。《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》指出,应对中药新药用材/饮片、中间体、制剂及辅料开展质量控制研究并建立质量标准<sup>[25]</sup>。应围绕药品的安全性、有效性开展质量研究,重点对影响安全性的质控项目进行研究,如毒性成分的含量测定及其控制,并建立质量控制方法,完善质量标准,并深入研究药物成分与作用机制。《中

药新药质量标准研究技术指导原则(试行)》中提及,中药外用制剂复方制剂应尽可能研究建立处方中多个药味的含量测定方法,一般优先选择有效/活性成分、毒性成分、君药所含指标性成分等为含量测定指标;若处方中的药味含有某一种或一类毒性成分而非药效成分,应针对该药味建立有关毒性成分的限量检查方法,其限度可根据相应毒理学或文献研究合理制订<sup>[26]</sup>。对于《医疗用毒性药品管理办法》中纳入的含28味毒性中药的各类制剂,建议遵循相关法律法规严格执行生产工艺操作规程,在本单位药品检验人员的监督下准确投料,并建立完整的生产记录,保存5年备查;同时,必须妥善处理产生的废弃物,不得污染环境<sup>[19]</sup>。

此外,医疗机构制剂中药外用制剂多为名老中医的经验方、秘方,用药安全、疗效确切。《医疗机构制剂注册管理办法(征求意见稿)》明确规定,若处方组成含有法定标准中标识有毒性及现代毒理学证明有毒性的药材,需报送药物单次及重复给药毒性试验及文献资料<sup>[27]</sup>。

#### 4.3 扩展中药外用制剂功效

《理瀾骈文》指出,“外治之药即内治之药;外治之理,即内治之理”,这个观点一直影响着中药外用制剂的发展,以中医基础理论为指导,将中药内服的功效引申至外用。现代研究指出,口服制剂除直接吸收进入血液并产生作用外,还会受到肠道菌群、中药组分间的相互作用、吸收进入血液的成分经肝脏转化后产生的作用等影响<sup>[28]</sup>。在缺少理论依据和临床试验的前提下,直接调整给药途径,扩大适应证范围,将内服制剂直接外用,无法保证药物安全性,更不利于中药外用制剂的发展。《中国药典》已明确注明既能口服又能外用中药制剂的用法用量,但多以内服功效指导外用。目前,大多在用的中药外用制剂以病变部位的局部作用为主,如活血化瘀、消肿止痛、清热解毒、消炎燥湿等。部分外用理论已无法直接用内服功效进行解释,对于中药外用制剂的机理,尤其是经皮给药等方式,如调节全身和局部创面免疫功能、抑制创面炎性反应、促进创面细胞增殖、调节细胞外基质等<sup>[29]</sup>的研究越来越明确,有助于明确中药外用制剂更多的作用机制。在中医药理论的指导下,扩展中药外用制剂功效,完善中医外治的理论体系;结合现代中药制剂给药系统的优势,明确有效成分、作用机制、靶点等问题。在临床实践中发现医疗机构中药制剂既可内服也可外用,可通过再注册完善药品说明书,扩大中药制剂的应用范围,提高制剂的疗效。

#### 4.4 推动经典名方的研发

中医外治理论的完善及中药外用制剂的发展都以

确切的临床疗效为基础。经典名方是中医药的宝库,是中医药理论的组成核心,是历代医家临床用药经验的总结与荟萃。国家中医药管理局筛选并发布100首《古代经典名方目录》,推动古代经典名方进一步开发和利用<sup>[30]</sup>。多个经典名方通过调整辅料或改变剂型等方式上市销售,而更多疗效明显的组方由于各种原因未受到应有重视。因此,应以经典名方研发为契机,深入挖掘传统中医药的科学价值,有效地推进有价值的中药外用制剂的研发。

黄连膏和凉血地黄汤是100首经典名方中符合中医外治理论的经典组方,出自《医宗金鉴》“外用油纸捻粘辰砂定痛散,送入鼻孔内,若干燥者,黄连膏抹之立效”<sup>[30]</sup>。黄连膏对皮肤创面疾病有良好的疗效,痔疮手术后外敷结合益气活血方可促进创面愈合,减轻疼痛程度,提升恢复效果,可能通过丝氨酸/苏氨酸激酶-血管内皮生长因子-内皮型一氧化氮合酶通路增加碱性成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子、血管内皮生长因子A水平,促进创面血管生成和创面愈合<sup>[31-32]</sup>。凉血地黄汤源自《外科大成》“治痔肿痛出血”<sup>[30]</sup>,临床常用于肛肠疾病的治疗。此外,《理瀾骈文》中详细记载的大量广泛应用于内科、外科、妇科、儿科的中药外用制剂多以膏、汤、散剂为主,配伍灵活,适合临证加减,具有较好的临床疗效和使用价值,但存在起效缓慢、药材有效成分利用率低等问题。现代中药制剂技术的发展将有效提高中药外用制剂的生物利用度,明确药物的作用机制及靶向性,达到安全、高效、长效、速效的治疗目的<sup>[29]</sup>。

为推动经典名方的研究,国家出台系列政策如《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(征求意见稿)》《中药注册管理专门规定(征求意见稿)》等,从药材来源、生产工艺、质量标准、新药注册等多方面着手,保障用药安全,促进中药制剂的传承与发展。

#### 5 结语

完善中医外治理论体系与外用中药制剂质量标准的规范,同时明确并临床用药指导及重视外用中药ADR报道,对中药外用制剂及其安全用药内容的完善起到了促进作用<sup>[33]</sup>。在中医药理论指导下,中药外用制剂以特定的辅料及剂型将中药作用于皮肤、黏膜等部位,避免口服引起的胃肠道不适,具有较好的临床疗效和应用价值。与口服制剂相比,中药外用制剂发展相对滞后。在国家相关政策支持下,应将人员、设备、物料、方法和环境5个环节的管理有机地结合起来,以促进中

药外用制剂生产质量的持续改进<sup>[34]</sup>;利用新型技术提高制剂生物利用度,完善中医外治理论挖掘传统经典处方,重视制剂安全,扩大临床应用范围;科学、合理地应用中药外用制剂,并推动其发展进程,加快中医药现代化步伐。

### 参考文献

- [1] 赵红占,王俊杰. 中药外用制剂剂型选择及生物等效性研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(54):34-35.
- [2] 清·吴尚先. 理渝骈文:外治医说(修订本)[M]. 张年顺,等. 编校. 北京:中国中医药出版社,2007:5-60.
- [3] 赵春丽,崇桂琴. 浅谈《理渝骈文》的思想方法及其临床指导意义[J]. 吉林中医药,2005,25(11):3-4.
- [4] 董洁,陈军. 基于微生物视角的“皮-肺-肠”轴与过敏性疾病[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(1):18-24.
- [5] 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.
- [6] 吴巍,苗明三. 常用中药外用剂型的特点及应用[J]. 中医学报,2011,26(152):108-110.
- [7] 郭阿莉. 中药外用制剂的传承与发展[J]. 光明中医,2018,33(24):3756-3758.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:3-29.
- [9] 刘水婷. 黄白温敏型原味凝胶的研制与体内外评价[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.
- [10] 叶小玲,赵莹,王楠,等. 天然冰片微乳凝胶的制备及其质量评价[J]. 中国民族民间医药,2022,31(2):27-35.
- [11] 刘玉娟,刘欣妍,李婷婷,等. 淫羊藿富集部位微乳凝胶的制备及药效评价[J]. 中国中药杂志,2022,47(10):2634-2642.
- [12] 张昆,熊磊,程欣,等. 苍艾油传递体凝胶的制备及其体外释药研究[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(14):1385-1389.
- [13] CHENG ZT, LIN H, WANG Z, et al. Preparation and characterization of dissolving hyaluronic acid composite microneedles loaded micells for delivery of curcumin [J]. Drug Deliv Transl Res, 2020,10(5):1520-1530.
- [14] 李晓珊,李凯童,金三娣,等. 姜黄素醇传递体处方的优化[J]. 中国药房,2021,32(19):2383-2387.
- [15] 朱秀芳. 正红花油致迟发性过敏反应1例[J]. 基层医学论坛,2019,23(28):4025-4026.
- [16] 赵伯文. 白芥子涂法致敏1例[J]. 江西中医药,1993,24(3):60.
- [17] 邓惠容,常惠礼. 云南白药创口贴致接触性皮炎及急性荨麻疹[J]. 海峡药学,2020,32(2):219-220.
- [18] 张立坤,竺炯,史万忠,等. 中药外用致皮肤过敏反应分析[J]. 河北中医,2011,33(11):1736-1739.
- [19] 中华人民共和国国务院. 医疗用毒性药品管理办法(国务院令 第23号)[A/OL]. (1988-12-27)[2023-05-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/19881227010101905.html>.
- [20] 梁学政,吴昭璇. 毒性中药的研究近况[J]. 中国药业,2010,19(16):70-72.
- [21] 王嵩,郜庆,罗发珍,等. 基于医疗机构中药制剂的中药新药研发刍议[J]. 上海医药,2021,42(1):6-9.
- [22] 项丽玲,苗明三,曹利华,等. “有毒”中药外用安全性思考[J]. 中国中药杂志,2019,44(8):1710-1714.
- [23] 胡欣燕,李璐璐,郭桂明. 含铅中药制剂止痒药粉外用的安全性[J]. 中国医院用药评价与分析,2020,20(9):1146-1149.
- [24] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药工艺相关问题的处理原则等5个药品审评技术标准的通知[A/OL]. (2008-06-12)[2023-05-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20080612120001558.html>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》的通告[A/OL]. (2020-11-05)[2023-05-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201105141913181.html>.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等3个指导原则的通告[A/OL]. (2020-10-16)[2023-05-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html>.
- [27] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于《医疗机构制剂注册管理办法(征求意见稿)》公开征求意见的通知[A/OL]. (2015-01-26)[2023-05-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjylqx/20150126123501296.html>.
- [28] 苗明三,郭艳,张瑜,等. 中药外治理论、外用功效及存在问题[J]. 河南中医学院学报,2004,19(6):13-15.
- [29] 尹少平,徐泽宇,闵文,等. 中药外用制剂在慢性创面治疗中的应用与思考[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(5):690-695.
- [30] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[A/OL]. (2018-04-16)[2023-05-26]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [31] 叶杰阳,张圣江,庞苏滨,等. 黄连膏外敷结合益气活血方对痔疮术后创面愈合的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):226-229.
- [32] 张晓芬,宋静,李洪昌,等. 黄连膏通过PI3K/AKT/eNos通路促进模型小鼠创面血管生成的实验研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(4):527-533.
- [33] 牛红娟,张冰,林志健,等. 基于中药外治历史沿革的安全用药探析[J]. 实用药物与临床,2015,18(12):1501-1504.
- [34] 陈顺,张凤,陆文铨,等. 质量管理在医疗机构外用制剂生产中的应用[J]. 中国药业,2017,26(21):91-93.

(收稿日期:2023-06-27;修回日期:2024-02-03)