

紫草制剂外用治疗皮肤病的临床及实验研究进展

王天怡 张秉新

(天津中医药大学第一附属医院, 天津 300300)

【摘要】通过查阅相关文献,对紫草的历史沿革,及紫草临床外用于新生儿红臀、烧烫伤、过敏性疾病、银屑病等的情况,紫草外用有效成分治疗皮肤病相关实验及有效机制研究进行综述,为临床上皮肤科外用提供参考。

【关键词】紫草;临床外用;有效成分;机制;文献综述

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.03.030

紫草是中医皮肤科常用药之一,在中医外治法中有悠久的历史,外用最早见于汉末《名医别录》,文曰:“(紫草)无毒。主治腹肿胀满痛,以合膏,治小儿疮及面皴”。紫草外用具有清热解毒、凉血活血、生肌透疹的作用,在治疗湿疹、唇炎、皮炎和皮肤溃疡方面具有独特优势。本文从紫草外用的历史沿革到临床应用及现代医学实验研究加以总结和归纳。以期对紫草的进一步研究提供依据。

1 紫草外用的历史沿革

紫草首载于《神农本草经》,“味苦寒,主心腹邪气、五疸,补中益气,利九窍,通水道”;《本草经集注》载“以合膏,疗小儿疮及面渣”;《刘涓子鬼遗方》中亦载有紫草膏(紫草3两,黄连1两,女青1两,白芷1两,矾石3两,苦酒5合,生地榆根1两)配方,主治小儿头疮并恶疮。魏晋南北朝时期多采用蜡制或酒制,因蜡型坚涩,可以缓和紫草滑泻之性,可防止泻利太过。宋代外用紫草主要治疗热疮、痘疹等疾病,如《圣惠方》所载紫草膏治小儿头疮;《小儿药证直诀》中治斑疹方;《仁斋直指方》中治热疮方;《本草图经》用以治伤寒时疾发疮疹不出。

明清时期痘疫肆虐,治痘专著中多有紫草外用治痘的记载。如《青囊秘传》中载痘毒膏(红花4两,紫草1两,猪板油1斤)治疗痘毒,烂腐破溃者。《医方考》卷六载有挑疔散(紫草、雄黄、巴豆等)主治小儿痘疔、痘母;《痘疹会通》

载有四圣散(珍珠、雄黄、冰片、发灰、豌豆、紫草)主治黑痘、疔痘。生肌润肤类油膏也加入了紫草。如《外科证治全书》载紫归油(紫草、当归各等份)主治七情火动伤血所致的茧唇、唇上起皮或唇下肿如黑枣,燥裂痒痛;《外科正宗》载润肌膏(麻油4两,当归5钱,紫草1钱)主治秃疮干枯,白斑作痒,发脱。

近代中医皮肤科独立发展后,玉红膏、紫归膏、紫色消肿膏等传统制剂开发成为院内制剂^[1],在使用过程中得到了进一步的优化并减少了毒性药物的使用。如《赵炳南临床经验集》中的紫草茸油(紫草茸、脂麻油),主治下肢红斑结节类疾患(瓜藤缠)、耳下腺及颌下淋巴结炎早期、皮肤紫红斑块^[2];紫草洗方(紫草配伍茜草、赤芍、红花等)主治肝斑黧黑、中毒性黑皮病、面部黑色素沉着、下肢结节性红斑、硬结性红斑、下肢静脉曲张等^[3]。

2 紫草外用的现代临床研究

中医皮肤科对于紫草的应用基于古籍的范畴又有所拓展,在治疗烧烫伤、新生儿红臀、过敏性疾病、银屑病、病毒性疾病等方面都有大量的临床研究。

2.1 烧烫伤

在烧烫伤治疗中,紫草多用油煎、油浸制成紫草油使用。油以麻油为上,麻油富含人体必需的脂肪酸、维生素以及铁、锌、铜等微量元素,局部应用具有消炎止痒作用,对皮肤及黏膜刺激

基金项目:天津中医药大学第一附属医院拓新工程专项(院201303)

作者简介:王天怡,女,33岁,硕士,主治医师。研究方向:特应性皮炎的中西医结合研究,院内制剂基础及临床研究。

通信作者:张秉新,E-mail:zbingxin@163.com

引用格式:王天怡,张秉新.紫草制剂外用治疗皮肤病的临床及实验研究进展[J].北京中医药,2022,41(3):339-342.

性小,并能覆盖创面,使创面与外界隔绝,有利于创面组织的修复生长和愈合。

方颖珍等^[4]观察对照组采用局部碘伏消毒+磺胺嘧啶银乳膏外涂,治疗组在对照组基础上+复方紫草油纱布覆盖患处治疗烧伤,发现加用紫草油后创面止痛时间明显短于对照组;邓金星等^[5]用纳米银医用抗菌敷料浸复方紫草油,封包治疗深Ⅱ度烧(烫)伤,痊愈率62.5%,有效率32.5%,创面愈合时间(14.28±3.53)d。

覃薛文等^[6]将深Ⅱ度烧伤患者60例随机分为治疗组和对照组,每组30例。2组在常规措施(予0.9%氯化钠注射液清洗创面,后予络合碘消毒烧伤创面周围皮肤)基础上,治疗组予紫草膏治疗,对照组予美宝湿润烧伤膏治疗。疗程结束后治疗组创面愈合率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),综合疗效优于对照组($P<0.01$)。

马晓玲^[7-8]等以《外科正宗》紫云膏为参考,反复筛方组方后研制出四味紫草烧伤膏(新疆软紫草、黄连、当归、冰片)和八味紫草烧伤膏(四味紫草烧伤膏基础上加地榆、黄柏、大黄、栀子),通过观察大鼠烫伤皮肤破损情况和结(脱)痂情况,发现2种软膏都有较强创面收敛作用,均能促进创面结痂愈合,防止组织液渗出,具有抗炎消肿止痛作用,对Ⅱ度烧伤有明显治愈作用。

2.2 新生儿红臀

陈格格等^[9]应用复方紫草油治疗小儿红臀症,结果显示使用5d后总有效率89.00%。温卓宇^[10]等采用紫草油结合丹皮酚软膏治疗新生儿红臀52例,与氧化锌软膏涂搽组44例对照,治疗1周后观察组总有效率96.15%,明显高于对照组($P<0.01$)。

2.3 过敏性疾病

周秋霞^[11]等观察了199例局限性神经性皮炎患者,观察Ⅰ组(65例)采用紫草膏外用治疗,观察Ⅱ组(72例)采用紫草膏联合糠酸莫米松软膏治疗。对照组(62例)采用糠酸莫米松软膏外用治疗,连续外用28d。6个月后观察Ⅰ组和Ⅱ组的复发率分别为11.90%和14.28%,明显低于对照组的60.47%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。紫草联合应用降低了复发率。

张历元^[12]等采用复方紫草油联合氯雷他定治疗轻、中度特应性皮炎,观察组给予氯雷他定联合复方紫草油治疗,对照组给予氯雷他定联合吡

美莫司治疗。结果显示观察组起效较慢但疗效稳定,不良反应发生率和复发率分别为2.56%和6.06%。对照组起效较快,不良反应发生率和复发率分别为15.79%、6.67%。其中心火脾虚型皮损使用吡美莫司更易出现不良反应,复方紫草油联合氯雷他定可以有效改善轻、中度特应性皮炎患者的皮损状况,对心火脾虚型皮损有显著的安全性优势。

2.4 银屑病

孙少馨等^[13]用紫草油配合走罐法治疗斑块型银屑病30例,总有效率86.67%。苏捷等^[14]采用紫草乳膏联合窄谱中波紫外光疗法(NB-UVB)治疗寻常型银屑病,采用随机数字表法,分为观察组(紫草乳膏+NB-UVB)和对照组(NB-UVB),每组50例,结果显示,观察组皮脂含量、角质层含水量、经表皮失水量、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺较对照组差异均有统计学意义($P<0.01$),联合使用紫草软膏可有效改善寻常型银屑病患者的临床症状、提高皮肤屏障功能与免疫功能。

2.5 其他疾病

紫草制剂也常外用在病毒性疾病,如疣类常用的紫蓝方^[15]、紫草苦参洗剂^[16],单纯疱疹使用的紫草油^[17]等,临床疗效较好。

3 紫草外用有效成分的实验研究

紫草作为天然药物,不良反应少,应用优势明显。对紫草有效成分的机理研究也成为国内外的研究热点之一。紫草有效成分研究主要集中在紫草的水溶性成分(多糖类和酚酸类)以及脂溶性萘醌类化合物(紫草素及其衍生物,乙酰紫草素,左旋紫草素,β、β-二甲基丙烯酰紫草素等)上,其中外用剂型有效成分的研究更多集中于其脂溶性成分紫草素和β、β-二甲基丙烯酰紫草素上^[18]。

3.1 银屑病

紫草素或紫草为主的复方制剂对银屑病的治疗作用研究最为广泛^[19],于雅洁^[20]等用IL-17和紫草素刺激人角质形成细胞株(HaCat)细胞系后,采用PCR芯片技术筛选HaCat细胞系中JAK/STAT3通路相关基因,筛选出差异显著的基因CEBP-δ。通过实验发现紫草素能有效抑制JAK/STAT3的活化,上调CEBP-δ的表达,从而抑制银屑病角质形成细胞的增殖和凋亡。张晓兰等^[21]评价紫草素对Treg细胞数量及功能的诱导作用,发

现紫草素在体外可通过抑制 AKT/mTOR 通路,有效促进 iTreg 细胞分化,同时紫草素可显著增加银屑病小鼠皮肤中 Foxp3 mRNA 的表达。刘依璐^[22]观察不同浓度的紫草素和 EGF 对 HaCaT 细胞增殖的作用影响,结果发现,EGF 浓度依赖性促进 HaCaT 细胞增殖,而紫草素浓度依赖性抑制 HaCaT 细胞增殖,同时,紫草素可明显抑制 EGF 对 HaCaT 细胞的促增殖作用,为紫草素治疗银屑病提供了实验基础。解欣然^[23]等发现紫草素对银屑病患者皮损中高度表达的基因 CDEF-8 有明显的抑制作用,说明紫草素对银屑病可能有直接的治疗作用。紫草素能抑制 IL-17A 诱导的 HaCaT 细胞增殖以及 IL-23 的分泌,证明紫草素对于银屑病的治疗作用是通过 IL-23/Th17 轴实现的。同时,紫草素对 HaCaT 细胞内趋化因子 CXCL1、CXCL2 和 CCL20 有明显的抑制作用,说明紫草素能够通过抑制趋化因子产生来抑制 T 细胞和中性粒细胞的募集,从而达到治疗银屑病的目的。

3.2 过敏性疾病

MARSHALL 等^[24]通过实验研究证实紫草素对特应性皮炎发展中炎症介质肥大细胞 MC 及其衍生的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 都有作用,对 TNF- α mRNA 表达的抑制作用比其对肥大细胞脱颗粒的作用更有效。一直以来,钙调神经磷酸酶被认为是肥大细胞和淋巴细胞活化过程中的限速信号转导,紫草素可通过抑制孤儿核受体 Nr4a 家族基因表达作为肥大细胞中新的原癌类钙调神经磷酸酶抑制剂而发挥抗过敏作用^[25]。KU 等^[26]研究发现 Jawoogo 乳膏(主要成分紫草)可以降低二硝基氯苯诱导的特应性皮炎样 BALB/C 小鼠皮肤厚度,改善皮肤炎症细胞、肥大细胞和 CD4⁺ 细胞浸润。软膏还降低了致敏皮肤中 IL-2、IL-4、IL-13 和 TNF- α 的 mRNA 水平,这些提示 Jawoogo 减少了进入皮肤的 CD4⁺ 细胞数量。其机制可能通过 MAPK 及 NF κ B 通路发挥抑制作用。

YEN 等^[27]通过实验发现紫草素能抑制特应性皮炎患者树突状细胞中 dp-2 诱导的细胞因子(IL-6、IL-9 和 IL-17A) 和趋化因子(MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 和 CCL5) 的表达,同时其对 IL-9、MIP-1 β 及 CCL5 表达的抑制作用强于地塞米松。

3.3 病毒类疾病

紫草对病毒类疾病的实验研究主要集中于 HPV、疱疹病毒,符惠燕等^[28]进行分极性段提取

紫草,通过荧光定量 PCR 测定各提取物对分离的尖锐湿疣体标本中 HPV-DNA 的抑制作用,结果表明,只有紫草水提取物能使 HPV-DNA 呈阴性,最低有效浓度为 0.2 g/mL,而其他部分提取物作用后的 PCR 扩增呈阳性。因此,紫草的水提取物具有显著抗 HPV 作用。陈天雷等^[29]研究发现对尖锐湿疣患者进行紫草外洗干预后,皮肤中凋亡抑制因子 Bcl-2/Survivin 及 VEGF 的表达均明显降低,提示紫草可能通过促进病毒感染细胞凋亡,抑制疣体供血血管增生,使疣体缩小乃至消退。

4 小结

紫草可抗炎、抗肿瘤、抗纤维化,在肿瘤、风湿免疫、心血管疾病领域研究较多,可以通过抑制细胞增殖、迁移和诱导细胞凋亡、自噬和坏死发挥较强的抗癌作用。紫草外用由来已久,紫草及紫草制剂已广泛应用于湿疹、特应性皮炎、皮肤创面及黏膜损伤、银屑病、寻常疣、尖锐湿疣等疾病的临床治疗中,随着现代制剂工艺的发展,剂型不再局限于油剂、膏剂,还有栓剂、喷雾剂等。对于紫草外用的机理研究主要集中在银屑病领域,紫草有效成分对于局部免疫细胞、炎症细胞、角质形成细胞、基因调控等的作用机制尚不明确,对于紫草在其他皮肤病的作用机制还需进一步挖掘。

参考文献

- [1] 刘礼斌,曾蔚欣,孙路路.紫色消肿膏的质量标准研究[J].北京中医药,2014,33(11):872-874.
- [2] 苏婕,郑立红,徐佳,等.赵炳南外治方药应用特点分析[J].北京中医药,2019,38(10):947-949.
- [3] 李冠汝,孙丽蕴,王萍.燕京赵氏学术流派中医外治临床调配应用分析[J].北京中医药,2019,38(10):950-953.
- [4] 方颖珍,王虹云.复方紫草油联合磺胺嘧啶银乳膏治疗烧伤的疗效观察及护理[J].实用临床护理学电子杂志,2018,3(18):57,60.
- [5] 邓金星,卢旭波,邓飞扬.纳米银医用抗菌敷料联合复方紫草油治疗深Ⅱ度烧伤效果观察[J].江西医药,2017,52(7):632-633.
- [6] 覃薛文,贺涟漪,向鹏,等.紫草膏涂擦治疗深Ⅱ度烧伤 35 例临床观察[J].中医药导报,2020,26(4):61-63.
- [7] 马晓玲,夏提古丽·阿不利孜,徐晓琴,等.八味紫草烧伤膏的镇痛和创面愈合实验研究[J].西北药学杂志,2017,32(3):330-332.
- [8] 马晓玲,夏提古丽·阿不利孜,魏鸿雁.两种烧伤膏的镇痛和创面愈合作用的比较研究[J].中药药理与临床,

- 2017,33(4):146-149.
- [9] 陈格格,肖飞,王玲,等.复方紫草油治疗小儿红臀症 45 例的临床研究[J].世界中医药,2017,12(5):1047-1048.
- [10] 温卓宇,高瑛,周艳.紫草油结合丹皮酚软膏治疗婴儿尿布皮炎的疗效观察[J].儿科药学杂志,2012,18(2):65-66.
- [11] 周秋霞,孙丹,杨晓红,等.紫草膏外用治疗局限性神经性皮炎的临床观察[J].浙江临床医学,2015,17(5):808-809.
- [12] 张历元,李元文,林欢儿,等.复方紫草油联合氯雷他定治疗轻、中度特应性皮炎的临床观察[J].世界中医药,2019,14(6):1511-1515.
- [13] 孙少馨,瞿幸,李玲玲,等.紫草油走罐治疗斑块型银屑病临床研究[J].现代中医临床,2016,23(1):29-32.
- [14] 苏婕,曾祖平,张镜,等.紫草乳膏外用联合 NB-UVB 对寻常型银屑病患者皮肤屏障功能与免疫功能的影响[C]//2019 全国中西医结合皮肤性病学术年会论文集.江阴,2019:225.
- [15] 姜希,李楠,江雅楠,等.陈彤云治疗疣类疾病经验[J].北京中医药,2019,38(11):1062-1065,1153.
- [16] 李春,唐玲,钟苏云,等.中药紫草苦参洗液联合匹多莫德对女性生殖道尖锐湿疣 MCP-1、CD1a⁺、Hp 水平的影响[J].中国临床研究,2017,30(11):1555-1557.
- [17] 焦阳,张葆青.儿科临床运用复方紫草油经验举隅[J].世界中医药,2019,14(11):3032-3035.
- [18] 詹志来,胡峻,刘谈,等.紫草化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [19] DENG S, MAY BH, ZHANG AL, et al. Topical herbal formulae in the management of psoriasis: systematic review with meta-analysis of clinical studies and investigation of the pharmacological actions of the main herbs[J].Phytother Res,2014,28(4):480-497.
- [20] YU YJ, XU YY, LAN XO, et al. Shikonin induces apoptosis and suppresses growth in keratinocytes via CEBP- δ upregulation[J].Int Immunopharmacol,2019,72:511-521.
- [21] ZHANG X, LI J, YU Y, et al. Shikonin controls the differentiation of CD4⁺CD25⁺regulatory T cells by inhibiting AKT/mTOR pathway[J].Inflammation,2019,42(4):1215-1227.
- [22] 刘依璐,杨晓红,马丽俐,等.紫草素抑制表皮生长因子促 HaCaT 细胞增殖的机制[J].中华中医药杂志,2017,32(11):5129-5131.
- [23] 解欣然,张蕾,刘欣,等.紫草素对 IL-17 诱导角质形成细胞增殖及趋化因子表达的影响[J].中国中药杂志,2015,40(5):946-949.
- [24] MARSHALL JS, JAWDAT DM. Mast cells in innate immunity[J].J Allergy Clin Immunol,2004,114(1):21-27.
- [25] WANG XY, HAYASHI S, UMEZAKI M, et al. Shikonin, a constituent of Lithospermum erythrorhizon exhibits anti-allergic effects by suppressing orphan nuclear receptor Nr4a family gene expression as a new prototype of calcineurin inhibitors in mast cells[J].Chem Biol Interact, 2014,224:117-127.
- [26] KU JM, HONG SH, KIM SR, et al. The prevention of 2,4-dinitrochlorobenzene-induced inflammation in atopic dermatitis-like skin lesions in BALB/c mice by Jawoongo [J].BMC Complement Altern Med,2018,18(1):215.
- [27] YEN CY, CHIANG WD, LIU SY, et al. Shikonin inhibits der p 2-induced cytokine and chemokine expression in dendritic cells in patients with atopic dermatitis[J].Evid Based Complementary Altern Med,2020:9506363.
- [28] 符惠燕,邓远辉,冯怡,等.紫草抗人乳头瘤病毒作用的研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(4):259-260.
- [29] 陈天雷,王丹丽,张弦,等.紫草对尖锐湿疣患者皮损中 Bcl-2、survivin 及 VEGF 表达的影响[J].广东药学院学报,2010,26(4):426-429.

Clinical and experimental research progress of *Arnebia euchroma* preparation for external use in dermatology

WANG Tian-yi, ZHANG Bing-xin

(收稿日期: 2020-11-12)