

· 综述 ·

用于风湿病治疗的中药外用膏剂的应用现状及研究进展

樊建, 沈莹, 赵娟萍, 孙雪晴, 关枫, 韩凤娟, 王艳宏*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 由于疗效确切、药性稳定、不良反应率低,用于风湿病治疗的中药外用膏剂越来越受到国内外学者的关注。本文选择经国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市并用于治疗风湿病的中药外用膏剂为研究对象,对其剂型、品种以及规格等方面进行梳理与分析;查阅近年来发表的中药外用膏剂研究的相关文献,对其制剂新技术应用、制剂处方研究、成型工艺研究、药效学与安全性研究等进行归纳、分析和总结;指出用于风湿病治疗的中药外用膏剂研究中存在的问题,如缺乏新型制剂,相关促透剂的促透物质基础、促透机制、促透规律研究较少,质量控制标准研究中检测指标的选择不够全面,药代动力学的定性、定量研究相对匮乏等。同时,提出应规范中药外用膏剂的剂型分类及规格描述,亦应积极引进中药智能化、缓控释、靶向制剂等新剂型;加强相关促透剂本身透皮行为的研究,并探讨促透剂自身成分透皮吸收与促透皮吸收的相关性;采用生物效应指标或化学与生物效应相结合的综合评价指标,借鉴中药多维谱效学的最新研究成果,从而建立符合现代透皮理念的科学的检测指标及质量控制方法。

[关键词] 中药外用膏剂; 风湿病; 应用现状; 药效学; 成型工艺; 透皮行为; 安全性
[中图分类号] G353.11;R22;R289;R283.6;R94 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)02-0206-08
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181808
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180629.1107.008.html>
[网络出版时间] 2018-06-29 20:02

Application Status and Research Progress of External Traditional Chinese
Medicine Ointment for Rheumatism Treatment

FAN Jian, SHEN Ying, ZHAO Juan-ping, SUN Xue-qing, GUAN Feng, HAN Feng-juan, WANG Yan-hong*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Due to the definite curative effect, stable drug properties and low incidence of adverse reactions, the external traditional Chinese medicine (TCM) ointment for rheumatism treatment has attracted more and more attention from scholars at home and abroad. Based on the external TCM ointment for the treatment of rheumatism approved by China Food and Drug Administration (CFDA), this paper would comb and analyze their dosage forms, varieties, specifications, etc. On the other hand, this article summarizes the application of the new formulation technology, prescription research, study on the forming process, pharmacodynamics and safety research, etc. The problems existing in this area were pointed out, such as lack of new preparations; less research on the penetration material basis, the penetration enhancing mechanism, and the penetration enhancing law; the selection of detection indicators of quality control standards is not comprehensive enough; qualitative and quantitative studies of pharmacokinetics are relatively scarce and so on. Meanwhile, proper measures and suggestions are put forward. Not only the formulation classification and specification description of external TCM

[收稿日期] 20180406(002)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473359);黑龙江省科技厅青年基金项目(QC07C107);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(11531357);哈尔滨市应用技术研究与开发项目(RAXXJ047)
[第一作者] 樊建,在读硕士,从事中药经皮给药研究,Tel:0451-87266893,E-mail:fanjian_1994@163.com
[通信作者] *王艳宏,博士,教授,硕士生导师,从事中药经皮给药研究、中药药性理论研究,Tel:0451-87266893,E-mail:wang.yanhong@163.com

ointment should be standardized, but also new dosage forms such as intelligentized, controlled release and targeted preparations of Chinese medicine should be actively introduced; the study of transdermal activity of transdermal enhancer itself should be strengthened, and investigating the correlation between the transdermal absorption of the agent itself and promoting transdermal absorption; the biological effect index or indicators that combine chemical and biological effects should be used, and learning from the latest research achievements of multidimensional spectroscopy of Chinese herbal medicine, thereby establishing scientific detection indicators and quality control methods that conform to modern transdermal concept.

[**Key words**] external traditional Chinese medicine ointment; rheumatism; application status; pharmacodynamics; forming process; transdermal behavior; safety

风湿病是先天性免疫与适应性免疫反应引起的自身免疫介导的组织损伤^[1],包括多种疾病,如类风湿性关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮等。调查研究表明,风湿病是临床上常见的疑难病、多发病之一,目前尚无理想的根治药物。西医多使用非甾体类抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂等,主要通过抗炎、镇痛和免疫抑制作用来减轻炎症反应。但风湿病缠绵难愈,且长期服用上述药物会对人体重要的组织和脏器产生不同程度的毒副作用^[2-3]。而中医药在治疗风湿病方面历史悠久、靶点多样、不良反应率低。如《伤寒杂病论》就较早地论述了风湿病的辨证治疗方法;《金匱要略》有历节病专篇,亦有湿病、血痹等治疗用方,尤以中药外用膏剂为甚。故本文以国家食品药品监督管理局(CFDA)已批准上市的用于风湿病治疗的中药外用膏剂为研究对象,从品种、剂型、规格等方面进行梳理与分析,对中药外用膏剂的发展动态及存在问题进行综述和展望,以期为该剂型的相关研究提供参考。

1 中药外用膏剂的基本信息及应用特点

1.1 品种数量与剂型种类 经查阅 CFDA 国产药品数据库可知,截止至 2018 年 2 月 1 日,数据库中总计有 58 884 个中药批准文号。其中,中药外用膏剂共有 315 个品种和 887 个批准文号,占国产药品中药批准文号总数 1.51%。对 CFDA 批准上市并用于风湿病治疗的中药外用膏剂的品种、剂型、规格、批准文号进行统计分析,见表 1。结果发现治疗风湿病的中药外用膏剂共有 121 个品种和 480 个批准文号,约占中药膏剂品种总数 38.41%,约占中药膏剂批准文号总数 54.11%。其中多家企业生产的品种有 53 个,独家企业生产品种共 68 个。这 121 个品种中已有 12 个收载于 2015 年版《中国药典》^[4],其中包括 2 种膏药和 10 种橡胶贴膏(原橡胶膏剂)。本文将橡胶贴膏和凝胶贴膏(原凝胶膏剂或巴布膏剂)只记作一种剂型(贴膏剂)进行数据

分析。121 个品种中剂型以贴膏剂为主(约占 62.81%),膏药次之,软膏剂最少(约占 6.61%)。480 个批准文号中软膏剂约占 2.92%,膏药占 16.25%,贴膏剂约占 80.83%。

1.2 用药规格与用法用量 据表 1 数据显示,有 3 种中药外用膏剂(代温灸膏、百花活血跌打膏、双龙风湿跌打膏)无明确剂型规格,其余品种均有明确规格。膏药常采用的规格为“X g/贴”,贴膏剂的规格为“X cm × X cm/贴”,但也有特殊情况,例如精制狗皮膏的规格是“含膏量 X g/贴”。软膏剂的规格一般是“X g/支”,而止痛透骨膏和三香化瘀膏的规格与一般软膏剂规格相比而言,则较为特殊(“X g/贴”)。经查阅表 1 所载中药外用膏剂使用说明可知,目前,有 39 个品种无明确给药剂量和给药方法,仅注明贴敷患处;37 个品种明确给药方法,但无明确给药剂量与给药疗程;37 个品种注明了给药方法和给药剂量,但无明确给药疗程;仅有 8 个品种明确给药方法、给药剂量与疗程。不同剂型的中药外用膏剂在使用之前的处理方法不尽相同,如膏药(追风壮骨膏、祛风湿膏、风湿镇痛膏、东方活血膏等)使用前需加温软化,亦需对患处用生姜或白酒处理。中药外用膏剂(豹骨追风膏、金不换膏、狗皮膏、万灵筋骨膏、香荷止痒软膏等)亦可按照穴位进行贴敷,徐敏敏等^[5]认为穴位贴敷疗法既有药物本身的作用,亦有药物对穴位的刺激作用,而且这些功效之间可相互作用、相互影响、相互补充,可起到整体叠加、事半功倍的治疗效果。

1.3 药材应用频率 对 121 种治疗风湿病的中药外用膏剂所应用的中药饮片进行统计分析,见表 2。结果发现共使用中药饮片 385 种。其中,冰片的应用频率最高,约占 3.59%;樟脑、当归、肉桂、白芷、薄荷脑、乳香、川乌、没药、水杨酸甲酯、草乌、羌活、独活、红花、麝香、川芎、防风、大黄、赤芍、麻黄、细辛、颠茄流浸膏、丁香应用频率较高,均 >1.0%。

表 1 CFDA 已批准上市并用于治疗风湿病的中药外用膏剂
Table 1 Chinese herbal topical ointments for treating rheumatism approved by CFDA

名称	批准文号 数目/个	规格	名称	批准文号 数目/个	规格
麝香壮骨膏 ³⁾	61	7 cm × 10 cm	麝香狗皮膏 ²⁾	2	10 g
伤湿止痛膏 ^{1,3)}	35	6.5 cm × 10 cm, 7 cm × 10 cm, 8 cm × 13 cm	一枝蒿伤湿祛痛膏 ³⁾	2	5 cm × 6.5 cm, 7 cm × 10 cm, 8 cm × 13 cm
关节止痛膏 ^{1,3)}	33	7 cm × 10 cm	舒筋跌打膏 ²⁾	2	10 g
伤湿祛痛膏 ³⁾	30	5 cm × 6.5 cm	万应宝珍膏 ²⁾	2	9, 18 g
消炎镇痛膏 ³⁾	26	4 cm × 6 cm, 7 cm × 10 cm	正骨膏 ²⁾	2	38 g
精制狗皮膏 ³⁾	19	0.41, 0.98, 0.49 g	铁棒锤止痛膏 ³⁾	2	7 cm × 10 cm
狗皮膏 ^{1,2)}	16	12, 15, 24, 60 g	消肿橡胶膏 ³⁾	2	5 cm × 6 cm
麝香止痛贴膏 ³⁾	15	7 cm × 10 cm, 6 cm × 9 cm, 6.5 cm × 10 cm	关节解痛膏 ³⁾	2	7 cm × 10 cm
少林风湿跌打膏 ^{1,3)}	14	8 cm × 9.5 cm, 5 cm × 7 cm	香桂活血膏 ³⁾	2	5 cm × 7 cm, 7 cm × 10 cm
麝香镇痛膏 ^{1,3)}	14	6 cm × 10 cm, 7 cm × 10 cm	跌打按摩药膏 ⁴⁾	2	30 g
麝香关节止痛膏 ³⁾	12	7 cm × 10 cm	田七跌打风湿软膏 ⁴⁾	2	35 g
辣椒风湿膏 ³⁾	10	7 cm × 10 cm	关节炎膏 ³⁾	2	7 cm × 10 cm
追风膏 ²⁾	6	21 g	香药风湿止痛膏 ³⁾	2	8 cm × 13 cm
关节镇痛膏 ³⁾	6	7 cm × 10 cm, 8 cm × 13 cm	麝香海马追风膏 ³⁾	2	7 cm × 10 cm, 8 cm × 13 cm
镇江膏药 ²⁾	5	16 g	豹骨追风膏 ²⁾	1	15 g
麝香追风膏 ³⁾	5	7 cm × 10 cm, 9 cm × 11 cm, 10 cm × 14 cm	杜记独角膏 ²⁾	1	10, 20, 50 g
伤湿解痛膏 ³⁾	5	5 cm × 7 cm	万灵五香膏 ²⁾	1	15, 30 g
壮骨麝香止痛膏 ³⁾	5	10 cm × 7 cm	麝香暖脐膏 ²⁾	1	5 g
海马万应膏 ²⁾	4	10, 20, 40 g	祖师麻风湿膏 ²⁾	1	8 g
麝香祛风湿膏 ³⁾	4	10 cm × 6 cm, 10 cm × 7 cm	麝香伤湿解痛膏 ³⁾	1	7 cm × 10 cm
新型狗皮膏 ³⁾	4	6.5 cm × 10 cm	麝香壮骨凝胶膏 ³⁾	1	7 cm × 10 cm, 10 cm × 14 cm
附桂风湿膏 ³⁾	4	7 cm × 10 cm	镇江橡胶膏 ³⁾	1	5 cm × 7 cm
麝香风湿跌打膏 ³⁾	4	6.5 cm × 9.5 cm	风寒止痛膏 ³⁾	1	5 cm × 6.5 cm, 7 cm × 10 cm
骨增生镇痛膏 ³⁾	4	7 cm × 10 cm	跌打镇痛膏 ^{1,3)}	1	10 cm × 7 cm, 10 cm × 40 cm
祖师麻膏药 ²⁾	3	10, 7, 2.5 g	复方追风膏 ³⁾	1	7 cm × 10 cm, 8 cm × 13 cm, 11 cm × 15 cm
天麻追风膏 ²⁾	3	30 g	海马舒活膏 ³⁾	1	5 cm × 7 cm, 10 cm × 7 cm
阳和解凝膏 ^{1,2)}	3	1.5, 3, 6, 9 g	麝香拔湿膏 ³⁾	1	10 cm × 6 cm
风伤止痛膏 ²⁾	3	10 g	金龙伤湿止痛膏 ³⁾	1	4 cm × 6 cm, 7 cm × 10 cm
归麻止痛膏 ³⁾	3	7 cm × 10 cm	活血风寒膏 ³⁾	1	15 g
透骨灵橡胶膏 ³⁾	3	6.5 cm × 10 cm	止痛透骨膏 ⁴⁾	1	7 g
麝香跌打风湿膏 ^{1,3)}	3	6 cm × 10 cm	蟾乌凝胶膏 ³⁾	1	8 cm × 12 cm
青鹏软膏 ⁴⁾	3	20 g	戟生止痛膏 ³⁾	1	7 cm × 11 cm
止痛消炎软膏 ⁴⁾	3	450, 800 g	祛风骨痛巴布膏 ³⁾	1	7 cm × 10 cm, 10 cm × 14 cm
安阳精制膏 ^{1,3)}	3	8 cm × 9.5 cm	安阳膏药 ²⁾	1	9, 12, 18, 24 g
祖师麻关节止痛膏 ³⁾	3	7 cm × 10 cm	罗浮山风湿膏药 ²⁾	1	5 cm × 5 cm
伤湿镇痛膏 ³⁾	3	7 cm × 10 cm, 9 cm × 11 cm, 10 cm × 14 cm	五香伤膏 ²⁾	1	16, 22, 32 g
神农镇痛膏 ³⁾	3	9 cm × 11 cm, 7 cm × 10 cm, 10 cm × 14 cm	东方活血膏 ²⁾	1	10, 5, 2 g
金不换膏 ²⁾	2	15 g	风湿镇痛膏 ²⁾	1	15, 30 g
祛风湿膏 ²⁾	2	45 g	外用无敌膏 ²⁾	1	9, 20, 30 g

续表 1											
名称			批准文号 数目/个			规格			名称		
王回回狗皮膏 ²⁾			1 15,30 g						宝珍橡胶膏 ³⁾		
白花蛇膏 ²⁾			1 18,36 g						祛痛橡胶膏(嘎日迪-5) ³⁾		
通络骨质宁膏 ²⁾			1 3,6 g						麝香追风止痛膏 ³⁾		
活血解痛膏 ²⁾			1 9 g						伤湿宝珍膏 ³⁾		
散风活血膏 ²⁾			1 10,20 g						六味祛风活络膏 ³⁾		
威灵骨刺膏 ²⁾			1 12,36,48 g						狗皮膏(改进型) ³⁾		
筋骨止痛膏 ²⁾			1 19 g						特制狗皮膏 ³⁾		
风湿追风膏 ²⁾			1 12 g						熊胆跌打膏 ³⁾		
万灵筋骨膏 ²⁾			1 15,30 g						山莨菪麝香膏 ³⁾		
追风壮骨膏 ²⁾			1 15 g						消瘀定痛膏 ³⁾		
追风活血膏 ²⁾			1 30 g						少林风湿跌打凝胶膏 ³⁾		
金药膏 ²⁾			1 15 g						骨通贴膏 ³⁾		
复方南星止痛膏 ³⁾			1 10 cm×13 cm						香荷止痒软膏 ⁴⁾		
通络祛痛膏 ^{1,3)}			1 7 cm×10 cm						三香化瘀膏 ⁴⁾		
云南白药膏 ³⁾			1 6.5 cm×10 cm,6.5 cm×4 cm						关节镇痛巴布膏 ³⁾		
消痛贴膏 ³⁾			1 1.2,1.8,1 g						伤痛舒 ³⁾		
天和追风膏 ^{1,3)}			1 7 cm×10 cm,8 cm×13 cm,11 cm×14 cm						消炎解痛巴布膏 ³⁾		
复方祖师麻止痛膏 ³⁾			1 7 cm×10 cm						筋络宁软膏 ⁴⁾		
田七镇痛膏 ³⁾			1 7 cm×10 cm,8 cm×12 cm						百花活血跌打膏 ³⁾		
琥珀止痛膏 ³⁾			1 6 cm×10 cm						双龙风湿跌打膏 ³⁾		
精制海马追风膏 ³⁾			1 8 cm×13 cm						代温灸膏 ^{1,3)}		
活血镇痛膏 ³⁾			1 5 cm×7 cm								

注: ¹⁾ 已经被 2015 年版《中国药典》收录; ²⁾ 剂型为膏药; ³⁾ 剂型为贴膏剂; ⁴⁾ 剂型为软膏剂。

通过分析可知, >90% 的中药饮片具有辛味, “百病皆生于气”, 而“辛走气”, 辛味既通(能散、能行)且补(能润、能温), 通以祛邪, 补以扶正, 于病则攻, 于体则补, 符合中医祛邪扶正的治病法则^[6]。 >50% 的中药饮片拥有温性, 正所谓“温性药物能通络, 助阳温中能散寒”, 故临床多采用温性药材治疗风湿性疾病。

此外, 表 2 中含 2015 年版《中国药典》收录的有大毒的药材川乌、草乌和马钱子; 有毒的药材制草乌、制川乌、香加皮、天南星、木鳖子、半夏、制天南星、蜈蚣、蟾酥、附子、蓖麻子与雄黄; 有小毒的药材土鳖虫、苦杏仁、红大戟及祖师麻。毒性中药多效强、力猛, 与辛温药物相配伍, 可达率诸药祛风散寒除湿, 直达病所之效。

2 中药外用膏剂的研究动态

用于风湿病治疗的中药外用膏剂属中医“内病外治”疗法范畴, 近年来学者们围绕其制剂新技术、

处方、成型工艺、药效学及安全性等方面开展了一系列的研究工作, 并取得了一定的进展。

2.1 新技术应用 微乳是介于乳状液和胶团溶液之间的一种分散体系, 具有粒径小、稳定性较高、可高度分散溶质等特点, 可作为一种良好的透皮给药载体^[7]。据李学敏等^[8]报道微乳技术有助于促进止痛微乳凝胶膏中脂溶性成分和水溶性成分的同步释放, 并能减少其挥发性成分的损失。徐波等^[9]将微针促透技术与“易层”贴敷技术整合, 并进行膝关节骨性关节炎(KOA)临床疗效的客观评估及统计分析, 发现“微机电系统(MEMS)微针促透‘易层’贴敷技术”不仅能提高透皮给药利用率, 亦能更早地缓解关节疼痛、僵硬和活动障碍等症状。特色中成方——“MEMS 微针促透‘易层’贴敷技术”不仅可用于 KOA 中医外治, 在其他疾病的中医外治领域同样具有应用价值, 是一种很好的中医药发展创新手段。

表 2 用于风湿病治疗的中药外用膏剂的用药频率

Table 2 Frequency of medication in external traditional Chinese medicine ointment for rheumatism treatment

品名	例数	频率/%	品名	例数	频率/%	品名	例数	频率/%	品名	例数	频率/%
冰片	75	3.59	桃仁	16	0.77	香附	9	0.43	白及	5	0.24
樟脑	68	3.26	威灵仙	16	0.77	阿魏	8	0.38	白术	5	0.24
当归	54	2.58	荆芥	15	0.72	桂枝	8	0.38	海马	5	0.24
肉桂	52	2.49	木瓜	15	0.72	黄柏	8	0.38	黄连	5	0.24
白芷	51	2.44	制草乌	14	0.67	杜仲	8	0.38	黄芩	5	0.24
薄荷脑	50	2.39	制川乌	14	0.67	木鳖子	8	0.38	苦杏仁	5	0.24
乳香	50	2.39	辣椒	14	0.67	透骨草	8	0.38	桑枝	5	0.24
川乌	43	2.06	牛膝	14	0.67	五加皮	8	0.38	松节油	5	0.24
没药	43	2.06	山柰	14	0.67	半夏	8	0.38	檀香	5	0.24
水杨酸甲酯	43	2.06	苍术	13	0.62	白薇	7	0.34	油松节	5	0.24
草乌	39	1.87	地黄	13	0.62	薄荷素油	7	0.34	枳壳	5	0.24
羌活	37	1.77	香加皮	13	0.62	丁香罗勒油	7	0.34	蓖麻子	4	0.19
独活	35	1.68	高良姜	12	0.57	儿茶	7	0.34	甘松	4	0.19
红花	35	1.68	骨碎补	12	0.57	连翘	7	0.34	藁本	4	0.19
麝香	34	1.63	木香	12	0.57	制天南星	7	0.34	红大戟	4	0.19
川芎	32	1.53	三七	12	0.57	土鳖虫	7	0.34	花椒	4	0.19
防风	32	1.53	肉桂油	12	0.57	蜈蚣	7	0.34	芥子	4	0.19
大黄	29	1.39	穿山甲	10	0.48	延胡索	7	0.34	木通	4	0.19
赤芍	27	1.29	莪术	10	0.48	芸香浸膏	7	0.34	麝香草酚	4	0.19
麻黄	26	1.24	防己	10	0.48	豹骨	6	0.29	青皮	4	0.19
细辛	25	1.20	海风藤	10	0.48	蟾酥	6	0.29	生姜	4	0.19
颠茄流浸膏	24	1.15	三棱	10	0.48	陈皮	6	0.29	小茴香	4	0.19
丁香	23	1.10	天南星	10	0.48	附子	6	0.29	雄黄	4	0.19
干姜	20	0.96	苏木	10	0.48	甘草	6	0.29	徐长卿	4	0.19
续断	19	0.91	天麻	10	0.48	僵蚕	6	0.29	血余炭	4	0.19
血竭	19	0.91	乌药	10	0.48	秦艽	6	0.29	远志	4	0.19
马钱子	18	0.86	玄参	10	0.48	青风藤	6	0.29	祖师麻	4	0.19
松香	16	0.77	姜黄	9	0.43	熟地黄	6	0.29			

注:仅出现 3 例及以下的中药饮片(274 种),本表格未收录;但计算频率时,仍将其计算在内。

2.2 制剂处方研究 目前,中药外用膏剂的处方研究多集中于基质、促渗技术及裱衬材料方面。基质不仅影响膏剂的质量,亦与其临床疗效及安全性有关。王琼^[10]利用微乳的微观构型与其电导率变化之间的关系,并利用 D-最优混料设计优化膏剂基质(聚丙烯酸钠-卡波姆 941-卡波姆 934-甘油-酒石酸-甘羟铝)配比,制备了与止痛微乳兼容性更好的凝胶贴膏基质。赵立建等^[11]在单因素试验基础上,采用星点设计-响应面法考察聚丙烯酸钠-聚乙烯醇-甘油-甘羟铝及聚维酮用量对活血橡胶贴膏成型工艺的影响,为膏剂外用新剂型的开发提供了一条新思

路。黎丽^[12]通过系列研究,开发了以热塑性弹性体(SIS)为骨架材料的热熔压敏胶基质,弥补了传统橡胶贴膏存在的诸多不足。朱静^[13]采用 3-氨丙基三乙氧基硅烷(KH-550)改性后的 Fe₃O₄ 磁性粒子来处理天然橡胶及其衍生物,成功制备了低致敏的橡胶贴膏骨架材料,并从基质辅料与基质预混剂的配比入手,将导致过敏的各个辅料(正己烷和 120[#]汽油等)进行优选并对其进行单因素试验考察以及均匀设计研究,在保证有效性的前提下,降低了橡胶贴膏过敏反应的发生率。

促渗剂虽可促进药物的透皮吸收,但也会直接

影响基质的外观性能及稳定性,故应根据基质特点及处方药物性质合理选用促渗剂^[14-16]。银杉杉等^[17]通过考察不同促渗剂(丙二醇、氮酮、薄荷脑)对三威跌打风湿贴中柚皮苷的体外透皮吸收,发现1%薄荷脑的促透作用最为显著,氮酮的促透效果较差。推测可能是因为柚皮苷属二氢黄酮类(含有2个酚羟基),能与氮酮上的羰基形成氢键,不利于柚皮苷从凝胶贴膏中释放出来;氮酮浓度增大,胶体黏稠度增加,不利于柚皮苷的释放及溶出,进而阻碍其透皮吸收。江敏瑜等^[18]选取人参皂苷Rg₁,川续断皂苷VI,人参皂苷Rb₁,血竭素为指标进行三七跌打软膏体外透皮试验,发现3%薄荷醇作为促渗剂时,对指标成分的促渗效果好且不影响制剂稳定性。在使用促渗剂的过程中,单独运用1种促渗剂达不到效果时,可以采用多元复合促渗系统,不仅可以减少促渗剂的用量,还能使主药较好地发挥药效,达到单一促渗剂不能达到的效果^[19]。使用微渗析技术研究膏剂的透皮吸收效果,可以实现对组织内药物进行连续、不间断的监测,从而使实验数据更接近真实值、更具有说服力。张倩等^[20]以Wistar大鼠为模型动物,运用经皮微渗析在体取样技术,真实记录了药物浓度在整个监测时间范围内的连续变化波动情况,为评价金黄膏的透皮吸收效果提供了十分重要的实验数据。中药膏剂的透皮吸收效果不仅与促渗剂有关,亦与其剂型相关联。冯乾坤等^[21]通过比较主药成分及处方量相同且都不含透皮促渗剂的2种不同剂型(中药凝胶贴膏与中药软膏剂)的体外透皮吸收特性。结果发现在同一时间段内,凝胶贴膏的累积透皮量和累积透皮率均明显高于软膏剂,而且随着时间的推移,二者之间的差异亦逐渐增大,尤其在12 h时,凝胶贴膏的累积透皮率约为软膏剂的1.6倍。

此外,中药膏剂的裱衬材料亦有新的研究进展。汪洁等^[22]运用铁粉的氧化还原反应,将优选处方得到的抗炎镇痛凝胶贴膏与自发热裱衬材料联合使用,制得具有产热性好、透气性好、保湿性好等优点的中药外用凝胶贴膏。

2.3 成型工艺研究 中药外用膏剂疗效的发挥,很大程度上取决于成型工艺是否科学合理。尹华等^[23]以色泽、质地、稠度及乳化温度为指标,采用正交试验优化散瘀软膏的成型工艺,指出乳化剂(硬脂酸-三乙醇胺),单硬脂酸甘油酯及液体石蜡对乳化剂型软膏的外观性状和稳定性有较大影响,特别指出采用乳化温度85℃所制得的软膏剂具有色泽

均匀、质地细腻、稠度和涂展性均较理想等特点。张博华等^[24]通过考察基质原料(植物油、红丹),熬炼器材,炼油,下丹等因素对小儿咳喘贴黑膏药质量的影响,指出用纯麻油和纯度95%以上的红丹(于313℃下丹)所制备的膏剂质量最佳。何海珍等^[25]通过对传统黑膏药去火毒工艺的探讨和对人体不同部位皮肤的刺激性试验,最终降低了黑膏药的过敏率并确定了炸水法和水浸法相结合的最佳去火毒成型工艺。储益平等^[26]以关节止痛膏中挥发性成分(樟脑、薄荷脑、水杨酸甲酯)为评价指标,指出橡胶贴膏烘干温度控制在40℃左右时,即可大幅度减少易挥发性成分的损失,还可加快有效成分的透皮吸收。张康^[27]首先分别对橡胶基质骨架、填充剂、增粘剂、软化剂、促渗物进行单因素试验考察,确定各辅料用量范围,然后采用正交试验优选具有涂展性、保湿性良好及黏着力适中等特点的复方祖师麻镇痛贴的成型工艺。林媛媛等^[28]先通过对均匀性、涂展性、皮肤追随性及反复揭贴性等指标进行综合感官评分,进而以初黏力和综合感官评分的多指标综合评价总分为指标,运用Box-Behnken试验优选出膏体均匀、易涂布、黏着性好及透皮性能较优的凝胶贴膏成型工艺。吴东盼等^[29]利用数显式测力仪测定了内聚力、初黏力及持黏力,将各类指标量化后再采用D-最优混料设计制备出黏附性、成型性均较优的寒痹舒凝胶贴膏。严国鸿等^[30]采用仪器检测与感官评价相结合,以炼和速度、干膏粉用量、炼和时间及干燥时间为影响因素,并将各个指标(初黏力、剥离强度、综合感观)进行加权综合评分,优选出具有简单易行、重复性好等优点的双藤痹痛凝胶贴膏成型工艺(炼和速度500 r·min⁻¹,干膏粉用量3.0 g,炼和时间15 min,干燥时间3 h)。

2.4 其他 近年来亦有学者从药效学的角度来研究中药外用膏剂治疗风湿病的疗效机制。严国鸿等^[31]通过药效学试验证实双藤痹痛凝胶贴膏在一定剂量下可降低胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠血浆中肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素(IL)-1β及IL-6的水平,亦可抑制CIA大鼠滑膜组织Toll样受体4(TLR4),髓样分化因子88(MyD88),核转录因子-κB(NF-κB)的表达,双藤痹痛凝胶贴膏可能通过抑制炎症反应、调节滑膜组织TLR4/NF-κB信号通路相关靶点蛋白的表达从而发挥抗炎作用,为其临床应用提供相应的理论依据。李慧敏^[32]通过探讨青鹏软膏对不同时时期类风湿关节炎(RA)治疗效果的优劣及机制,证实青鹏软膏局部外用能够减少

RA 滑膜血管新生,对关节软骨具有保护作用,为进一步研究多途径、多靶点联合治疗 RA 提供参考。

以毒攻毒是传统中医学中一条重要法则,在风湿性疾病的治疗中,正确应用这种治疗方法通常可以取得良好的临床疗效^[33]。但在具体应用时,由于有毒药物治疗剂量与中毒剂量往往比较接近,故马振勇等^[34]通过大鼠长期皮肤毒性实验,并检测血常规及血液生化指标,准确找到了乌头碱的最适剂量且发现复方乌头微乳长期连续经皮给药对实验大鼠无毒性反应,拟推测复方乌头微乳可在临床安全使用。袁伟彬等^[35]通过对 SD 大鼠进行皮肤急性毒性实验、对新西兰兔进行皮肤刺激性实验、对豚鼠进行皮肤过敏性实验,证实新工艺温通膏治疗风湿性疾病的安全可靠性。

3 问题与展望

风湿病多为自身免疫相关的难治性疾病,其病因和发病机制尚不明确,目前还没有特效或根治方法。西医治疗风湿病多选用非甾体类抗炎药消炎镇痛、糖皮质激素控制病情、免疫抑制剂延缓或阻止病情的发展,但此三类药物均有明显的副作用,患者往往难以接受^[36]。而中药外用膏剂具有疗效确切、药性稳定、毒副作用低等特点,在风湿免疫性疾病中的应用日益频繁,但在研究与应用过程中仍存在一些问题亟待关注与解决。

3.1 缺乏新型制剂 目前,外治风湿病膏剂的剂型较为落后,仍以软膏剂、膏药、橡胶贴膏等剂型为主,凝胶剂、贴剂较少且尚未发现 CFDA 已批准上市治疗风湿病的中药透皮贴剂。研究学者应选择适宜的制剂新技术(如固体脂质纳米粒、环糊精包合物、脂质体等),新材料(如膜材料、裱衬材料、防黏材料等)将传统膏剂改制成中药缓控释、智能化、靶向制剂,用以改善传统膏剂的诸多不足。

3.2 规格描述、剂型分类未标准化 在 121 个膏剂品种中共有 3 种膏剂未明确规格,且有些规格表述不一,如“X g/贴”“重 X g/贴”“净重 X g/贴”。更有药品规格与包装规格混为一谈,如“8 cm × 13 cm × 5 贴”。CFDA 对其剂型分类亦不规范。① 2010 及 2015 年版《中国药典》已将巴布膏剂正式改为凝胶贴膏,但 CFDA 剂型分类中仍有巴布膏剂存在;②贴膏剂主要包括橡胶贴膏、凝胶贴膏 2 种类型,但 CFDA 对某些药品剂型只标注贴膏剂。中药膏剂剂型和规格的标准化描述对临床用药时计算准确的给药剂量、保证用药安全有效有着至关重要的意义。因此,CFDA 应规范剂型的分类及规格的表

述,如消炎镇痛膏(国药准字 Z20163116)应标注橡胶贴膏;膏药规格应写明原药材的质量“净重 X g/贴,原药材 X g”。

3.3 缺乏系统性和较深层次的促透技术研究 当前,促透技术研究的深度多停留在简单促透效果的考察,而对促透机制、促透规律的探讨较少。故不仅应加强促透剂促透物质基础、促透机制的研究,亦应增强促透剂本身透皮行为的研究,并探讨促透剂自身成分透皮吸收与促透皮吸收的相关性。同时可开展将离子导入法、超声波导入技术、激光促渗技术等应用到中药外用膏剂中的研究,以增强其治疗风湿病的疗效。

3.4 质量控制标准研究亟待加强 中药膏剂质量评价一般分为感官指标、理化指标和生物学指标。其中薄层色谱法(TLC)^[37],气相色谱法(GC)^[38],高效液相色谱法(HPLC)^[39],超高效液相色谱法(UPLC)^[40]在膏剂理化指标质量控制(定性、定量)过程中发挥着重要作用。但中药膏剂成分复杂,药效物质基础大多不清晰,仅采用化学成分指标(单体成分或单味药、复方中的主成分)来评价膏剂质量显然是不够科学。建议建立生物效应指标或化学与生物效应相结合的综合评价指标,如多维谱效评价等^[41],从而建立符合现代透皮理念的科学检测指标和质量控制方法。

3.5 生物药剂学研究任务艰巨 中药膏剂的药物成分在体内药代动力学的定性、定量研究相对较少^[42-44]。因此,应深入开展中药外用膏剂的生物药剂学研究,如采用同位素示踪法阐释膏剂透皮吸收后在体内吸收、分布、代谢、排泄规律,并从药物动力学-药效动力学(PK-PD)方面进行有益的探索和实践。

[参考文献]

[1] Deane K D, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(4): 212-228.

[2] Taylor W J, Korendowych E, Nash P, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate [J]. J Rheumatol, 2008, 35(7): 1454-1457.

[3] Karaman A, Iraz M, Kirimlioglu H, et al. Hepatic damage in biliary-obstructed rats is ameliorated by leflunomide treatment [J]. Pediatr Surg Int, 2006, 22(9): 701-708.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 589-1591.

[5] 徐敏敏, 刘绍凡, 王定菊. 肿意膏穴位贴敷治疗急性痛风性关节炎(湿热痹阻证)的临床观察[J]. 中国中医急症, 2018, 27(1): 112-114.

[6] 周杨, 朱红梅. 辛味药研究现状与思考[J]. 中华中医

药杂志,2013,28(6):1647-1650.

[7] 王传邦,刘亭亭,牟丽秋,等. 新型微乳载药系统的研究进展和应用前景[J]. 中国药业,2016,25(1):5-10.

[8] 李学敏,王琼,兰颐,等. 微乳技术对止痛凝胶膏剂中成分释放和含量变化的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(16):2614-2617.

[9] 徐波,张来根,张农山,等. “MEMS 微针促透‘易层’贴敷技术”治疗膝骨关节炎 372 例临床研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(8):1912-1914.

[10] 王琼. 水包油型止痛微乳凝胶膏剂的优化与评价[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

[11] 赵立建,刘善新,苏酩,等. 星点设计-效应面法优选活血巴布膏成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(13):19-22.

[12] 黎丽. 热熔压敏胶伤湿止痛膏的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.

[13] 朱静. 橡胶膏剂低敏基质配方预混剂及应用研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.

[14] 黄晓晨,宿树兰,钱大玮,等. 不同促渗剂对少腹逐瘀方外用贴剂中效应成分群体外透皮吸收的影响[J]. 中草药,2014,45(21):3074-3080.

[15] 白云凤,宫凯敏,王银洁,等. 不同促渗剂对白芥子散贴剂体外透皮吸收效果的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(2):30-32.

[16] 黄雨威,王利胜,兰小群,等. 促渗剂对消喘巴布剂中白芥子体外透皮吸收特性的影响[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(21):1754-1757.

[17] 银杉杉,汪艳秋,周国良,等. 不同促渗剂对三威跌打风湿贴中柚皮苷体外透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):15-18.

[18] 江敏瑜,闫丹,陈娇,等. 三七跌打软膏的制备及体外透皮特性研究[J]. 中草药,2017,48(22):4639-4647.

[19] Riviere J E, Brooks J D. Predicting skin permeability from complex chemical mixtures: dependency of quantitative structure permeation relationships on biology of skin model used[J]. Toxicol Sci, 2011, 119(1):224-232.

[20] 张倩,尹忠鹏,赵海南,等. 微渗析技术用于金黄膏在大鼠体内经皮渗透性的初步研究[J]. 天津中医药大学学报,2012,31(3):151-153.

[21] 冯乾坤,商学君,侯爽,等. 中药凝胶贴膏与软膏剂的体外透皮特性比较研究[J]. 中国卫生工程学,2017,16(6):732-733.

[22] 汪洁,魏颖,吕志阳,等. 抗炎镇痛自发热凝胶膏剂的制备工艺研究[J]. 科技视界,2017(28):5-6.

[23] 尹华,周爱珍,王知青. 散瘀软膏成型工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(7):17-19.

[24] 张博华,张义生,李杰,等. 小儿咳喘贴黑膏药的制备工艺研究[J]. 中国药师,2015,18(2):332-334.

[25] 何海珍,唐建飞,刘秋敏,等. 黑膏药过敏性试验及去火毒工艺研究[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(1):124-125.

[26] 储益平,居玲玲,高志芬,等. 不同的成型工艺对关节止痛膏中挥发性成分的影响[J]. 世界中医药,2011,6(2):165-168.

[27] 张康. 复方祖师麻镇痛贴制备工艺和质量标准研究[D]. 成都:西华大学,2012.

[28] 林媛媛,刘静,王冬梅,等. Box-Behnken 试验设计法优化宝灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究[J]. 中草药,2014,45(9):1238-1244.

[29] 吴东盼,田雪峰,蔡学军,等. D-最优混料设计优化寒痹舒凝胶膏剂的基质组成及其体外评价[J]. 中草药,2015,46(10):14. 4. 5-1453.

[30] 严国鸿,林雄,李煌,等. 双藤痹痛凝胶膏成型工艺研究[J]. 中国药房,2015,26(10):1383-1385.

[31] 严国鸿,张玉琴,林雄,等. 双藤痹痛凝胶膏剂对胶原诱导性关节炎模型大鼠血浆炎症因子和滑膜组织相关因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(1):43-47.

[32] 李慧敏. 青鹏软膏干预佐剂性关节炎大鼠作用研究[D]. 天津:天津医科大学,2011.

[33] 蔡辉,陆乐,赵智明. “以毒攻毒”在类风湿关节炎治疗中的运用[J]. 中医学报,2015,30(11):1664-1666.

[34] 马振勇,李玉奎,赫金凤,等. 复方乌头微乳大鼠皮肤长期毒性实验研究[J]. 中医学报,2017,32(12):2423-2425.

[35] 袁伟彬,吴涵,黄晓冰,等. 新工艺温通膏安全性评价研究[J]. 中药材,2017,40(8):1956-195.

[36] 宋倩,刘健. 成人 Still 病风湿热痹型 30 例临床治疗观察[J]. 中医药临床杂志,2015,27(11):1586-1589.

[37] 张莉莉,曹玉举,郭家巧,等. 黑膏药骨病活血膏中血竭的薄层色谱鉴别[J]. 中医外治杂志,2015,24(4):61-62.

[38] 袁杰,刘道芳. 接骨灵贴膏质量标准的研究[J]. 中成药,2016,38(3):575-578.

[39] 段冀江,李沙沙,翁立冬,等. HPLC 测定田七跌打风湿软膏中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):85-87.

[40] 康阿龙,王卫峰,汤迎爽. 椎间盘热融压敏胶贴膏质量标准的研究[J]. 药学服务与研究,2016,16(1):44-47.

[41] 杜伟锋,姜东京,蔡宝昌. 基于近红外光谱和多维谱效研究中药产地加工“发汗”[J]. 中成药,2014,36(11):2377-2380.

[42] 王绚,陈军,蔡宝昌,等. 优化马钱子总生物碱贴膏剂对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(21):144-148.

[43] 宋立华,刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):133-136.

[44] 曾照亿,刘佳,肖芳,等. 挥发油 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(15):20-25.

[责任编辑 刘德文]