

基于神经-内分泌-免疫网络探讨中药外用 作用机制—“三微调平衡”

田硕, 苗明三*

(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 中药(TCM)外治法是目前所知起源最早的治疗疾病方法,起源于先秦,成长于汉唐,创新于宋元,发展于明清,为人类的健康事业做出卓越贡献。现代药源性疾病的大幅攀升,药物外治因其不良反应小、应用方便、疗效确切等,受到了国内外广泛关注。随着中药外用药物、剂型、方法等的增多,中药临床应用范围不断扩大,已广泛应用到儿科、妇科、内科、肿瘤科等,但多无用量、用法、用药时间、疗程等的规范,随意性较大。中药外用治疗局部病变,可以在局部发挥直接的作用。中药外用多以“外治之理即内治之理”来阐述外用机制,以内服功能只能从中医理论部分阐述其外治特点,多不能很好指导相应中药临床外用。对于中药外用机制鲜有现代研究的报道,多是从理论到理论的论述,缺少现代研究的证实和支撑。也有散在的中药外用透皮吸收相关报道,但中药外用多为打粉、水煎、醇提等粗制剂,剂量、剂型、疗程、外用方法等多随意性大,加之成分复杂、含量较低等,单纯从透皮吸收很难阐述其外用的机制,也不符合中药临床应用的事实,外用机制的不明确,限制了中药外用的发展。本文通过前期大量的文献研究、数据库研究、实验研究等,提出了中药外用通过局部微作用、微刺激、微吸收,即“三微调平衡”,调整神经-内分泌-免疫网络的紊乱,而发挥外用疗效,从而达到治疗疾病的目的。

[关键词] 中药外用; 微作用; 微刺激; 微吸收

[中图分类号] G353.11;R26;R285.5;R392.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)04-0006-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190436

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181106.1602.004.html>

[网络出版时间] 2018-11-08 17:29

Mechanism of External Use of Traditional Chinese Medicine—"Three Micro-Regulations for Balance" Based on Neural-endocrine-immune Network

TIAN Shuo, MIAO Ming-san*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] The external treatment of traditional Chinese medicine (TCM) is the earliest known treatment method for diseases. It originated in pre-Qin dynasty, grew up in Han and Tang dynasties, innovated in Song and Yuan dynasties, and developed in Ming and Qing dynasties. It has made outstanding contributions to the human health. With the rapid rise of modern drug-derived diseases, the external treatment of drugs has attracted wide attention at home and abroad due to its small adverse reactions, convenient application and accurate curative effect. With the increasing of TCM for external use drugs, dosage form, method, the clinical application of TCM has been expanding unceasingly, it has been widely applied to the pediatric, gynecological, internal medicine, oncology, however, there has not many specifications for amount, usage, time, and course of treatment, which are more arbitrary. Topical use of TCM can play a direct role in the treatment of local lesions. The external use of TCM is mainly explained by "the principle of external treatment is the principle of internal treatment", and the internal use

[收稿日期] 20180923(005)

[基金项目] 国家中医药管理局委托项目(2017ZCFG003);河南省科技厅科技研发专项(182107000029)

[第一作者] 田硕,在读博士,从事中药药理研究,E-mail:tianshuo0416@163.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,E-mail:miaomingsan@163.com

function can only be explained from the theoretical part of TCM on its external treatment characteristics, and most can not well guide the corresponding clinical application of TCM. There are few reports on the mechanism of external use of TCM, and most of them are from theory to theory, lacking the confirmation and support of modern studies. There are also related reports on transdermal absorption of scattered TCM for external use. However, most of the external use of TCM are crude preparations such as pulverising, decocting in water and alcohol extraction, and its more random which the dose, dosage type, course of treatment, external use methods, coupled with its complex ingredients and low content, it is difficult to explain the mechanism of external use simply from transdermal absorption, nor does it meet the facts of clinical application of TCM. The mechanism of external use is not clear, and restricted the development of TCM for external use. This article through the extensive experimental research, literature research and database research, and proposed that TCM for external use through adjustment of neural-endocrine-immune network disorders, through local micro effect, micro stimulation, micro absorption, that's the "three fine tuning balances", and exert external use curative effect, so as to achieve the purpose of treating diseases.

[Key words] external use of traditional Chinese medicine; micro effect; micro stimulus; micro absorption

中药外用作为临床一种重要的给药形式,以中医基础理论为指导,将药物采用不同的形式通过皮肤、黏膜、腧穴、局部病变组织等部位,从而达到发挥药效、治疗疾病目的^[1]。由于外用,不通过胃肠道,也避免了肝脏的首过效应^[2],其不良反应也较小,尤其对于一些不方便口服给药的患者,也提供了一种优良的治疗手段。随着现代科学技术的发展,人们对于中药外用的追求也越来越狂热,如穴位敷贴等,但是因为中药外用临床应用的随意性、剂量不明确、缺乏相关的中药外用功能等,更是没有明确的中药外用发挥作用的机制、没有完善中药外治理论来指导临床的应用,随之而来的是越来越多的问题不断暴露。本课题组通过前期大量临床及实验研究^[3-8],发布了相关的中药临床外用技术规范(草案)《中药外用药理实验技术规范(草案)》^[9]《湿疹动物模型制备规范(草案)》^[10]《白癜风动物模型制备规范(草案)》^[11]《皮肤瘢痕动物模型制备规范(草案)》^[12]《痤疮动物模型制备规范(草案)》^[13]《冻伤动物模型制备规范(草案)》^[14]《斑秃动物模型制备规范(草案)》^[15]等相关规范,促进了中药外用的临床应用及实验研究的进一步规范,本文在此基础上,经过大量的研究(文献研究、实验研究、数据挖掘等),提出了中药外用通过“微作用、微刺激、微吸收”3种方式调节神经-内分泌-免疫网络发挥疗效的作用机制,以更好的完善中药外治理论,促进中药外用的临床疗效。

1 中药外治的发展历史

中药外治起源于原始社会,其思想形成于秦汉时期,研究内容成熟于明清时期。其中明清的吴师

机编撰的《理渝骈文》,精辟提出了“外治之理,既内治之理,外治之药亦既内治之药”,系统探讨和完善了外治理论,被世人誉为“外治之宗”,提出的理论一直指导着临床外治的发展。

原始社会时期,人们在长期的实践过程中,逐渐发现一些植物涂在伤口处可以止血,还有一些植物点燃后对局部进行温热刺激,可以止痛等,这是最原始的中药外用的形式,也是中药外治的起源阶段。

秦汉时期,随着医学典籍的出现,中药外治方法也不断增多。最早记述中药外治的史籍当属《山海经》^[16],书中云:“熏草、佩之可已疢”,《山海经》中记载的疾病防治和养生保健中,外治法为 35 次,占治法的近 1/3。《五十二病方》中记载的外治的方法达 1/2 以上,涉及敷贴、药浴、熏蒸等 20 多种方法,同时还强调了外治的注意事项。《黄帝内经》对中药外治的方法以及治则有了较详细的论述,如记载了利用热汤沐浴驱赶病邪的治疗方法。东汉张仲景的《伤寒杂病论》记述了临床各科的外治法,包括坐药法、灌耳法、舌下含药法等多种外用方法,如用猪胆汁灌肠治疗便秘等,为中药外治理论的形成奠定了基础。

魏晋南北朝时期,出现了外科专著,大量记载了中药外治相关的疗法及治则,发现了许多中药新的外用作用。如葛洪《肘后备急方》首次记载了一些药物的外治作用,如用生地黄或瓜蒌根捣烂外敷治伤、黄连外用治泪出不止等,皆为首次记载相关药物的外用作用。而我国第一部外科专著《刘涓子鬼遗方》收载外治法较多^[17],共收载方剂 151 首,其中外治膏方 69 首,薄贴方 6 首。如术膏方,治疮痂肉烂

坏死。

唐宋时期,《新修本草》《证类本草》等大型本草的出现,大大的促进了医药的发展,也使中药外治的发展达到盛世。如《新修本草》中就有利用葶苈水煎液漱口来治疗牙痛、文蛤外用治疗湿疹烫伤等。《药性论》《千金要方》《千金翼方》《外台秘要》《本草拾遗》等方书,大量记述了各种外治法在各科的应用,如《千金要方》仅熏洗法,就有烟熏法、气熏法、淋洗法、浴洗法、坐浴法、浸洗法、泡洗法等^[18]。

明清两代,整理本草的风行日盛,中药外治也得到了丰富的发展。《普济方》作为中国历史上最大的方剂书籍,记载了众多的外治方法,如点、熏、洗等。清代顾世澄《疡医大全》有大量关于中药外治的用法,如治疗花疮,“用硫黄末敷之,即缩”等。《医宗金鉴》专门附外治方,如广大重明汤方,防风、菊花、龙胆草、甘草、细辛各等分,研为粗末,水一盞,煎半盞,去渣带热熏洗,治疗眼痒等。其中《理论骈文》这部外治专著的问世,标志中药外治思想体系初成,走向成熟阶段,书中对外治法的理论基础、作用机制、辨证施治、药物选择、使用方法、功效主治、适应病证及注意事项等,都作了较为系统的阐述。

2 中药外用的现状

随着药品的更新换代,药源性疾病的不断攀升,西医及化学、生物、基因等各种药物的毒副作用和危害性日益暴露,“以人为本”的医疗思想尤显重要,

人们在追求疗效的同时更加注重使用的简单、方便和安全。因此,弘扬中药用成为顺应时代发展的迫切需要。临床外用不断增加,疗效也明确,新的疗效不断被发现,实验研究也取得可喜的进步,本文从中药外用临床应用、实验研究等方面论述中药外用的研究现状。

2.1 中药外用的临床应用

2.2.1 中药外用的用法用量 随着现代技术的发展,中药外用的剂型也由传统的散剂、膏剂、沐浴剂、香囊(袋)剂、锭剂等,外用制剂也逐渐出现了一些新剂型如外用缓释膜剂、透皮控释制剂、靶向制剂等,这些新剂型的出现提高了中药外用的疗效及应用范围。另外中药外用的用量,历版《中国药典》中关于其用量多为适量,而且目前临床上大多数外用中药也未明确标示其用量,只是简单的注明了一天几次等相关描述。自古就有“中药不传之秘在量”的说法,尤其是对于一些刺激性强、有毒的中药,如果外用不适当,会出现明显的不良反应^[19-21],如芥子,目前临床研究表明,外用可以用来治疗咳嗽^[22]、变应性鼻炎^[23-25]、癣疥疥疮^[26]、瘰疬^[27]等疾病,因芥子遇水后经芥子酶的作用生成挥发油,有刺鼻辛辣味及刺激作用,应用于皮肤,使之温度升高、发红,从而产生治疗作用,但若用量过大、用药时间过长,反而会引起脓疱、红斑、瘙痒等不良反应。临床常见的外用中药相关用法用量见表 1。

表 1 临床常见外用中药的用法用量

Table 1 Usage and dosage of traditional Chinese medicine for clinical external application

中药	用法	用量	时间
野菊花	煎汤外洗或制膏外涂	9~15 g	4~5 次/d, 热敷 5~10 min, 一般 3 d
蛇床子	多煎汤熏洗,或研末调敷	30 g	1 次/d, 连续 7 d
百部	水煎或酒浸	10 g	坐浴 20 min, 早、晚各 1 次, 2 周为 1 个疗程
商陆	煎汤熏洗	3~10 g	每日 1 次
花椒	煎汤熏洗	50 g	早晚各 1 次, 每次 30~50 min, 疗程 5~14 d
杠板归	煎汤熏洗、浸泡创面	30 g	10~15 min, 早晚各 1 次, 7~10 d
虎杖	制成煎液或油膏涂敷	适量	3~4 次/d, 连续治疗 7 d 为 1 疗程
苦参	洗液、湿敷/熏洗、外洗患处	15~30 g	1~2 次/d, 每次 15~30 min, 连续用药 14 d 为 1 个疗程
千里光	熏洗液熏洗或浸泡患处	15~30 g	每 15~30 min, 连续用药 14 d 为 1 个疗程
飞扬草	药液浸洗,或鲜品捣碎敷患处,或酒泡外擦	15 g	每日换药 1~3 次
功劳木	水煎剂洗净患处	适量	每次 30 min, 每天 1~2 次
地肤子	水煎液浸泡患处	7~30 g	每日 1~2 次, 每次浸泡 15~30 min
西河柳	水煎液外涂	8~15 g	趁热擦熨, 每次 5~10 min, 每日 4~5 次
白鲜皮	水煎液	适量	每次浸泡 30 min, 每剂中药煎洗 3 次
合欢皮	水煎液熏蒸或加醋外洗; 粉末以酒精或蛋清调糊敷患处	15~50 g	1~2 次/d, 7~14 d 为 1 疗程
芥子	粉末敷于患处, 绷带固定	适量	3 次/d, 30 min/次
白附子	研末调敷, 用白蜂蜜、水、牛奶、酒等调敷患处	适量	1 次/d, 30~60 min/次

2.2.2 中药外用的临床应用范围 随着中药临床外用的增多,外用中药的临床应用范围也不断的扩大,传统的中药外用多应用于皮肤科,如痤疮^[28]、黄褐斑^[29-30]、变应性鼻炎^[31-32]、烫伤^[33]、白癜风^[34-35]等多数病症,而现状是临床上儿科^[36]、妇科^[37]、内科、肿瘤科^[38]、骨科^[39]等都有广泛的应用,如马齿苋,传统主治为痈肿疔疮、湿疹、蛇虫咬伤等,而临床

研究表明中药外用除了在皮肤病带状疱疹、银屑病、荨麻疹、扁平疣、白癜风、手足癣、异位性皮炎、面部激素依赖性皮炎等应用较广泛,在肠道疾病、泌尿系统感染、肛门疾病、钩虫病、百日咳、糖尿病、病毒性肝炎、癌症、眼疾等治疗方面也有较好疗效。因此,中药外用在临床的应用在不断扩大。常见中药外用临床治疗病证。见表 2。

表 2 常见中药外用临床治疗病症

Table 2 Functions of common traditional Chinese medicine for external use

中药	常治病证
穿心莲	皮肤疮肿、天疱疮、牙龈肿痛
鸭跖草	丹毒、疮疡痈肿、湿疹、带状疱疹、烧烫伤、毒蛇咬伤
蓖麻子	痈疽疮毒、瘰疬、乳痈、口眼喎斜、跌打肿痛、面上雀子斑、耳聋、子宫脱下、难产、胞衣不下、暴患脱肛、胃下垂
辣椒	冻疮、风湿性关节炎、慢性疼痛
骨碎补	跌打骨折、瘀肿疼痛、斑秃、顽固性皮炎、骨质增生、白癜风、脱发
蜂蜡	皲裂、湿疹、慢性湿疹、痈肿作痛、干湿疥疮、秃疮、脓疮、恶疮、烫伤、肛瘘痔疮、烧烫伤
艾叶	疥癣、湿疹、皮肤瘙痒、黄水疮、湿气两腿作痛、膝风、偏头痛、咽喉不利、黄水疮、漏疮、寻常疣、扁平疣
侧柏叶	缠腰火丹、带状疱疹、斑秃、雄激素源性脱发、脂溢性皮炎、烧伤、足癣、疖肿、酒渣鼻、脓疮、皮肤瘙痒、褥疮、瘰疬
鱼腥草	皮肤局部感染、痔疮肿痛、阴囊湿疹、外阴瘙痒、扁平疣、痈肿、疔疮、水痘、激素依赖性皮炎、银屑病、湿疹
胡椒	冻疮、白癜风、扁平疣、寻常疣、疥疮、急慢性湿疹、阴囊湿疹、疔疮、小儿水疝
芦荟	化脓性感染、轻度烧烫伤、静脉损伤、脂溢性皮炎、脂溢性脱发、扁平疣、湿疹、瘰疬
栀子	口腔溃疡、瘰疬、丹毒、带状疱疹、肛门旁皮下脓肿、轻度烧伤、暑疖、软组织扭挫伤

2.3 外用机制 目前,中药外用机制研究较少,文献研究发现,有部分疾病外用的作用机制的相关报道,如烧烫伤、糖尿病足等相关机制,而对于中药外用的共性机制研究鲜见。多数认为经皮吸收为中药外用的作用机制,但中药外用多为粗制剂,剂量、剂型、疗程、外用方法等多随意性大,加之成分复杂、含量较低等,单纯从透皮吸收很难阐述其外用的机制,也不符合中药临床应用的事实。另外也有经络腧穴学说,外用药物通过穴位刺激,经络传感,从而发挥整体和局部作用。本课题组结合前期研究,曾提出了“双调假说”-微生态、微环境^[63],认为中药外用治疗疾病不外整体作用、局部作用两种,均可通过调节局部的微生态、微环境两个方面,而达治疗疾病效果,该假说在一定程度上可以反映中药外用作用的部分机制,但是未与相关疾病的发病机制结合起来,需要进一步优化。

3 中药外用发挥疗效的方式-“三微调平衡”

基于前期大量研究,提出了三微(局部微作用、微刺激、微吸收)调平衡的中药外用发挥疗效的方式。所谓微只是相对而言,中药外用因多为粗制剂,

虽多为芳香类中药,除个别中药外用有明显刺激外,多数外用中药的局部直接作用、对局部或穴位的刺激、局部的吸收均不会太强,这也是本课题组提出“微作用”“微刺激”“微吸收”的原因。三者之间并不是绝对分开,而是相互交叉的。

“微作用”是中药对病变局部的直接治疗作用,外用中药多数具有祛腐生肌止血、活血化瘀通脉、清热解毒等功效,通过多靶点、多环节、多层次等发挥调控作用,如镇痛、抗炎、止痒、去腐、生肌、局麻、抑菌等(也与调节局部递质、介质释放等有关),直接作用于局部组织,从而发挥药效。根据“微作用”的主要作用特点,将“微作用”指标分为 3 类,Ⅰ类指标,①直接药效学指标;②炎症指标[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),前列腺素 E₂(PGE₂),白细胞介素(IL)-1, IL-6 等];③局部皮肤组织细菌生长情况等。Ⅱ类指标,①微循环指标如局部组织血流量、血液黏度等;②其他相关指标。Ⅲ类指标,①病理指标如局部组织的病理变化等;②其他相关指标。

“微刺激”是中药对机体局部的微调节,如对穴位等的微刺激,调节机体免疫系统、微循环等。通过

对穴位刺激,对机体的有关物理、感受器等产生影响,直接反射性地调整大脑皮层和植物神经系统的功能,通过细胞免疫和体液免疫,增强抗病能力,从而达到防病治病的目的。另外药物从体外作用于人体的穴位,穴位相关的组织结构、皮肤、神经、血管、淋巴等也会发生一定的变化,使得局部温度升高,毛细血管扩张,从而促使部分药物通过皮肤吸收,而发挥其药理作用。另外由于穴位特殊性,使得药物能迅速在相应组织器官产生药理效应,起到单相或双相调节作用。根据“微刺激”的主要作用特点,将“微刺激”指标分为3类,Ⅰ类指标,①免疫相关指标[免疫球蛋白(Ig)E, sIgE, sIgG等];②神经递质[P物质(SP),神经肽Y(NPY)等];③局部微循环、局部皮肤电阻、电流等;④微循环指标如局部组织血流量、血液黏度等。Ⅱ类指标,①局部皮肤组织吸收、分布、累积等;②表观指标(如症状)等。Ⅲ类指标,①病理指标如局部组织的病理变化等;②其他相关指标。

“微吸收”是中药外用被局部组织少量吸收(不是入血),外用中药敷于局部皮肤组织时,游离的药物会与皮肤角蛋白发生结合或吸附,从而在局部发挥治疗及调节作用,如改善微循环、促炎症吸收、缓解组织粘连、改善局部新陈代谢等。根据“微吸收”的主要作用特点,将“微吸收”指标分为3类,Ⅰ类指标,①局部皮肤组织吸收、特殊成分体内分布、累积等;②局部皮肤组织微循环等。Ⅱ类指标,①表观指标(如炎性渗出、组织粘连等);②免疫指标等。Ⅲ类指标,其他相关指标。

中药外治的疗效,除中药的直接作用外,还有很重要的作用是通过调节机体功能,协助机体的调节来实现。基于前期研究,对中药外治病症的机制和特点进行分析,发现痤疮^[64-65]、黄褐斑^[66]、变应性鼻炎^[67]、烫伤^[68]、白癜风^[69]、银屑病^[70]等多数病证,均与机体神经-内分泌-免疫网络紊乱相关。基于相关病症都有神经-内分泌-免疫网络紊乱的特点,中药外用疗效确切,推测外用中药通过调节神经-内分泌-免疫网络的紊乱,达到新的平衡,促使疾病趋于康复,是中药外用的重要机制。

4 讨论

中药外治作为我国独特的卫生资源,在治病方面发挥着重要的作用,是中医药服务大健康的重要抓手,在药源性疾病逐渐增加的情况下,中药外用疗效确切、不良反应少、应用方便;中药外治将在提高全民健康中发挥重要作用,减少药源性疾病的发生。

随着科技的发展,中药的研究和应用也取得了显著成绩,如外用中药品种的多样化、剂型的多样性、疾病的范围的扩大化、实验研究的扩大化等,可以看出中药外用的应用及研究在不断的增长,外治方法从简单的外敷到多种剂型应用,外治应用从经验到理论升华,逐步形成中药外治理论体系,但是在发展中也存在一些问题,如重临床经验总结,轻外治理论研究。理论医学是临床医学的基础和先导,有理论医学的突破,才可促进临床医学的飞快发展。但是有关中药外治的研究资料,鲜见深入地进行中药外治理论的研究,中药外治理论的不完善,将会影响中药外用的长期发展。另外临床外用不规范,对中药外治法的临床研究,大样本的报道较少,而小样本或个案资料较多,影响了中药外用结果的科学性和可信程度。外用功能的不完善以及中药外用机制的不明确,是影响中药外用发展的重要原因。由于临床对中药外用的急需,但是市场上外用功能明确的中药却较少,在很大程度上影响了中药外用的应用及临床上的推广。所以应当加强对中药外用功能及机制的研究,促进中药外治理论的发展,促进中药外用的临床应用。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 郭晓芳,苗明三. 影响中药外用疗效因素探讨[J]. 中医学报, 2010, 25(4): 696-698.
- [3] 苗明三,郭艳,尹俊涛. 中药外用研究的思路[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2574-2575.
- [4] 韩鹏然,白明,苗明三. 《中华人民共和国药典》2010年版中药外用功能分析[J]. 中医学报, 2013, 28(6): 863-864.
- [5] 苗明三,尹俊涛,杨亚蕾. 对2005版中国药典(I部)中中药外用功能的商榷[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1480-1481.
- [6] 刘静,田硕,苗明三. 三参草精油对大鼠血栓闭塞性脉管炎模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 18-22.
- [7] 李孟艳,田硕,苗明三. 银黄参精油对小鼠日光性皮炎模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 13-17.
- [8] 娄鑫,白明,田硕,等. 生姜外用对大、小鼠痔疮模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 23-28.
- [9] 苗明三,白明. 中药外用药理实验技术规范(草案)

- [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4):128-131.
- [10] 苗明三, 田硕, 白明. 湿疹动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24):6-10.
- [11] 苗明三, 闫晓丽, 乔靖怡, 等. 白癜风动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24):1-5.
- [12] 苗明三, 张旭, 白明. 皮肤瘢痕动物模型制备规范(草案)[J]. 中草药, 2018, 49(1):58-61.
- [13] 苗明三, 付珍娜, 田硕. 痤疮动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):197-200.
- [14] 苗明三, 项丽玲, 白明, 等. 冻伤动物模型制备规范(草案)[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2):410-414.
- [15] 苗明三, 李欢, 苗艳艳, 等. 斑秃动物模型制备规范(草案)[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(1):42-46.
- [16] 胡虹. 中医内病外治之我见[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4):255-256.
- [17] 蔡秋生. 论中药外治的形成与发展[J]. 海南医学, 2001, 12(7):64-65.
- [18] 滕佳林. 中药外治史略[J]. 江西中医学院学报, 2004, 16(4):29-30.
- [19] 赵姣, 张会宗, 李国信. 中药外用药物不良反应现状分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(4):132-136.
- [20] 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.
- [21] 王海俊, 王学民, 乐嘉豫. 10年来我国外用中药致不良反应发病分析[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12):51-54.
- [22] 闫兴柱, 秦艳虹. 秦艳虹应用白芥子散穴位贴敷验案三则[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(6):174, 177.
- [23] 吴卫星. 穴位敷贴治疗变应性鼻炎疗效观察[J]. 中国药物经济学, 2013, (6):237-238.
- [24] 陆亚康, 刘敏. 穴位敷贴治疗过敏性鼻炎50例临床观察[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(3):262-263.
- [25] 胡奇妙, 陈温慈, 李思思, 等. 冬病夏治穴位贴敷治疗变应性鼻炎药物标准化文献分析与探讨[J]. 中国中医急症, 2016, 25(11):2083-2085.
- [26] 宋宪源. 白芥子外用治癣疗疥疮[J]. 中医杂志, 1998, 39(5):261.
- [27] 祝庆华. 白芥子外用治疗瘰疬[J]. 四川中医, 1998, 16(11):46.
- [28] WEI B, PANG Y, ZHU H. The epidemiology of adolescent acne in North East China[J]. J Eur Acad Dermatol, 2010, 24(8):953-957.
- [29] Kim N H, Cheong K A, Lee T R, et al. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(11):2622-2631.
- [30] Famenini S, Gharavi N M, Beynet D P. Finasteride associated melasma in a Caucasian male [J]. J Drugs Dermatol, 2014, 13(4):484-486.
- [31] Nakanishi K. Basophils are potent antigen-presenting cells that selectively induce th2 cells [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7):1836-1842.
- [32] Dimitri P, Amelia L, Silvia C, et al. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: the clinical evidence [J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5(1):47-56.
- [33] Noronha S A, Noronha S M, Lanziani L E, et al. Innate and adaptive immunity gene expression of human keratinocytes cultured of severe burn injury [J]. Acta Cir Bras, 2014, 29(Suppl 3):60-67.
- [34] Ferrari S M, Fallahi P, Santaguida G, et al. Circulating CXCL10 is increased in non-segmental vitiligo, in presence or absence of autoimmune thyroiditis [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(9):946-950.
- [35] Boniface K, Jacquemin C, Darrigade A S, et al. Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3 [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(2):355-364.
- [36] 姚亮宇, 梁秉文. 外用制剂是儿童新药研发的首选[J]. 中医外治杂志, 2017, 26(2):48-49.
- [37] 何小利, 彭清慧. 中药外用联合内服治疗乳腺增生病的临床研究[J]. 临床医学工程, 2018, 25(1):33-34.
- [38] 刘京, 卢利霞, 林晓华, 等. 中药内服外用治疗轻度宫颈上皮内瘤变临床疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(3):143-145.
- [39] 黄雅松, 叶冰冰. 中药外用对于跟骨骨质增生的疗效观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(A4):20585.
- [40] 苗晋鑫, 郭晓芳, 苗明三. 艾叶水煎液外用对瘙痒及皮炎模型的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5):117-119.
- [41] 刘丹丹, 郭晓芳, 苗明三. 天南星醋糊、酒糊外用对豚鼠口腔溃疡的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6):93-96.
- [42] 汤佩佩, 苗明三. 羌花外用对豚鼠及大鼠体癣模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3):722-726.
- [43] 李艳, 白明, 韩鹏然, 等. 鲜车前草糊剂外用对大鼠创伤性溃疡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4):1238-1240.
- [44] 苗明三, 郭琳, 白明, 等. 千金子醋糊外用对大鼠体癣的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2):392-395.
- [45] 苗明三, 崔体圣, 田硕, 等. 千金子醋糊外用对豚鼠体癣模型的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26

- (6):735-738.
- [46] 苗明三,尹俊涛,缪君娴,等. 中药外用药理实验存在问题及解决思路[J]. 时珍国医国药,2008,19(12):2945-2946.
- [47] MIAO M S, LIU D D, QIAO J Y. Effect of psoraleae gel on vitiligo animal pathological pattern [J]. Adv Mater Res,2013,850-851:1263-1266.
- [48] MIAO M S, GUO L, TIAN S. Effect of Motherwort total alkaloids on a testosterone propionate-induced acne: mouse model[J]. J Anim Plant Sci,2015,25(3):1-4.
- [49] Ueyama A, Yamamoto M, Tsujii K, et al. Mechanism of pathogenesis of imiquimod-induced skin inflammation in the mouse: a role for interferon-alpha in dendritic cell activation by imiquimod [J]. Dermatol, 2014, 41 (2): 135-143.
- [50] Alyoussef A. Suramin attenuated inflammation and reversed skin tissue damage in experimentally induced atopic dermatitis in mice [J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2015,13(6):406-410.
- [51] 刘佳卉,李小聪,胡金玉,等. 南瓜肉外用对小鼠深Ⅱ度烫伤创面愈合的影响[J]. 河南中医,2016,36(12):2093-2095.
- [52] 李瑞奇,缪君娴,白明,等. 蛤壳油糊外用对大小鼠烫伤模型的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(8):2256-2259.
- [53] 梁雪,闫欣,苗明三. 丹参水煎剂外用对大鼠及小鼠烫伤模型的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(1):56-59.
- [54] 苗晋鑫,白明,郭晓芳,等. 白芷对大、小鼠烫伤模型的影响[J]. 中药药理与临床,2012,28(4):65-68.
- [55] 高尚璞,李咏梅,冯国强,等. 青叶霜外用治疗银屑病皮损的实验研究[J]. 上海中医药大学学报,2003,17(4):52-54.
- [56] 宋智琦,韩世新,刘晓明,等. 莪术油霜剂外用治疗银屑病的药效学及作用机制研究[J]. 中国皮肤性病学期刊,2001,15(5):17-19.
- [57] 王春丽,唐汉钧. 中药外用促进创面愈合的实验研究近况[J]. 中国中西医结合外科杂志,2005,11(4):369-370.
- [58] 王军,张英军,张庚扬,等. 外用中药促进慢性难愈性创面愈合的实验研究进展[J]. 湖南中医杂志,2014,30(5):166-169.
- [59] 王方圆,王菊勇,董昌盛,等. 中药外治癌痛的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊,2014,32(11):2654-2656.
- [60] 张海波. 中药止痛I号外用治疗癌性疼痛的临床与实验研究[D]. 广州:广州中医药大学,2011.
- [61] 蒋延国,谢雷. 糖尿病足大鼠行早期离断外用中药治疗后创面中瘦素及瘦素受体变化的实验研究[J]. 中医临床研究,2013,5(8):14-15,17.
- [62] 王振,张晓刚,宋敏,等. 外用中药制剂治疗急性软组织损伤的动物实验研究现状及进展[J]. 中国中医急症,2016,25(11):2104-2107.
- [63] 曹利华,白明,苗明三,等. 中药外治的“双微调平衡”机制探析[J]. 中华中医药杂志,2018,33(3):819-823.
- [64] 吴欢欢,刘帅,卜平,等. 瘰疬发病机制及药物治疗进展[J]. 中国医药科学,2016,6(8):31-33.
- [65] 陈月,马萍. 瘰疬的发病机制和药物治疗[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(9):109-110.
- [66] 李娟,颜敏,张媛,等. 黄褐斑病因、发病机制及治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2016,32(2):123-126.
- [67] 魏欣. 变应性鼻炎的发病机制[J]. 海南医学,2011,22(10):8-12.
- [68] 曾鸿孟,王宇,唐乾利. 烧伤的分子机制研究现状与进展[J]. 中国烧伤创疡杂志,2016,28(3):197-201.
- [69] 郑莉娟,黄庆华,吕迎霞,等. 白癜风发病机制与细胞因子的关系[J]. 医药论坛杂志,2017,38(2):176-178.
- [70] 王明星,王燕,赵京霞,等. 银屑病发病机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(6):1334-1338.

[责任编辑 孙丛丛]