

RESEARCH METHODOLOGY FOR  
TOPICAL DERMA MEDICINE

# 皮肤外用药物 研究方法学

主编 王 晖



人民卫生出版社  
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 皮肤外用药物 研究方法学

主 编 王 晖

副主编 陈艳芬 时 军 王国勤

编 委 (按姓氏笔画排序)

- |     |                     |     |                       |
|-----|---------------------|-----|-----------------------|
| 王 晖 | 广东药科大学              | 陈 丽 | 安徽医科大学                |
| 王国勤 | 安徽省食品药品检验研究院        | 陈艳芬 | 广东药科大学                |
| 王颖芳 | 广东药科大学              | 武珊羽 | 广东药科大学                |
| 王瑾瑜 | 安徽医科大学              | 荆喜中 | 广东药科大学                |
| 叶秋莹 | 广东药科大学              | 胡旭光 | 广东药科大学                |
| 刘 珺 | 广西中医药大学第一附属医院       | 郭源源 | 华中科技大学同济医学院附<br>属梨园医院 |
| 刘文彬 | 广东药科大学              | 黄 钊 | 广东太阳神集团有限公司           |
| 许碧莲 | 广东医科大学              | 黄嗣航 | 广东药科大学                |
| 李 昕 | 帝斯曼(中国)有限公司         | 龚梦鹃 | 广东药科大学                |
| 李 航 | 广东省实验动物监测所          | 梁 庆 | 广东安健医药有限公司            |
| 李培宁 | 广州质量监督检测研究院         | 韩 彬 | 广东药科大学                |
| 时 军 | 广东药科大学              | 程阔菊 | 四川达州市中西医结合医院          |
| 何星垚 | 广东药科大学              | 潘利明 | 广东药科大学                |
| 张一凡 | 广州白云山和记黄埔中药有限<br>公司 | 操红缨 | 广州中医药大学               |
| 张利芳 | 广州白云山制药总厂           | 薛漫清 | 广东药科大学                |
| 张瑞涛 | 三峡大学                |     |                       |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

皮肤外用药物研究方法学 / 王晖主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24273-8

I. ①皮… II. ①王… III. ①皮肤病 - 外用药 - 研究  
IV. ①R986

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 052257 号

|      |                                                  |                                |
|------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| 人卫智网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学教育、学术、考试、健康,<br>购书智慧智能综合服务平台 |
| 人卫官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 人卫官方资讯发布平台                     |

版权所有, 侵权必究!

皮肤外用药物研究方法学

主 编: 王 晖

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 20

字 数: 499 千字

版 次: 2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24273-8/R · 24274

定 价: 66.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

# 前言

皮肤药物学是近年来发展比较迅猛的一个新兴研究方向,但相对于皮肤外用药物的剂型研究和药理学等,还是相对比较滞后。发展滞后既与思想上不够重视有关,认为皮肤药物的研究相对比较简单,难以取得成果;也与相关研究缺乏系统性总结有关,尤其是对皮肤外用药物研究的工具书偏少。

因此,本书主编结合多年的研究工作,组织国内同行中的皮肤药理学研究工作者,比较系统地归纳、整理了皮肤外用药物研究的一些关键技术、方法及科学问题,希望为皮肤药物学学科的发展起到抛砖引玉的作用。全书共分五篇,第一篇为总论,介绍皮肤药理学的相关研究,如吸收促进剂的作用及机制、经皮给药药代动力学、皮肤用药的安全性、经皮吸收的数学模型、药物经皮吸收的方法等;第二篇对常用的统计学方法进行介绍;第三篇是结合本研究室的研究实例,介绍了多种综合评价方法在皮肤给药的药效研究中应用;第四篇为皮肤相关疾病动物模型的研究方法;第五篇则是皮肤常用药物剂型及透皮给药方法的介绍。

该书立足于皮肤外用药物的药效研究方法,力求解决目前皮肤药物药效评价的难点,尤其是将定量药理学的方法和手段应用到皮肤外用药物药效的评价上,是国内为数不多的有关皮肤外用药物研究方法学的工具书,对皮肤用药物的研究和外用新药的开发都具有一定的参考价值。

## 该书具有以下特点:

1. 科学性强 所有资料来自权威期刊和本研究室的研究工作。
2. 内容新颖 介绍多种药效研究的综合评价方法及国内外相关研究的新方法、新技术。
3. 实用性好 提供理论和实践结合的多种实例,让读者容易操作和掌握。
4. 适用面广 不仅适用于大专院校、科研院所的教师、学生、科研人员,也适用于皮肤科(外科)临床医师。
5. 可读性强 图文并茂,文字精练,有具体实例可供参考。

由于编者水平有限,尽管数易其稿,本书可能仍存在不少错漏之处,恳请同行和广大读者批评指正。

王 晖

2017年5月于广州

# 目 录

## 第一篇 总 论

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 第一章 皮肤用药的历史与现状 .....         | 3  |
| 第二章 皮肤的屏障功能 .....            | 6  |
| 第一节 皮肤屏障的结构 .....            | 6  |
| 第二节 皮肤的通道和相关因子 .....         | 7  |
| 第三节 皮肤转运蛋白和皮肤细胞色素P450酶 ..... | 8  |
| 第四节 屏障功能的测定 .....            | 10 |
| 第三章 皮肤结构的检测方法 .....          | 12 |
| 第一节 物理和化学法 .....             | 12 |
| 第二节 对皮肤角质层结构的物理研究方法 .....    | 13 |
| 第三节 其他方法 .....               | 14 |
| 第四章 钙离子与钙调素对皮肤功能影响的研究 .....  | 17 |
| 第一节 钙离子对表皮功能的调节 .....        | 17 |
| 第二节 钙调素对表皮功能的调节 .....        | 18 |
| 第三节 钙离子与钙调素在皮肤疾病中的作用 .....   | 19 |
| 第五章 朗格汉斯细胞在皮肤免疫学的研究 .....    | 21 |
| 第一节 朗格汉斯细胞 .....             | 22 |
| 第二节 朗格汉斯细胞的抗原呈递作用 .....      | 23 |
| 第三节 朗格汉斯细胞与皮肤免疫相关介质的作用 ..... | 23 |
| 第四节 温度对朗格汉斯细胞的作用 .....       | 25 |
| 第六章 皮肤吸收药物的改善方法 .....        | 26 |
| 第一节 化学方法 .....               | 26 |
| 第二节 物理方法 .....               | 28 |
| 第三节 制剂方法 .....               | 31 |
| 第七章 药物经皮吸收的数学模型 .....        | 35 |
| 第一节 药物经皮吸收概况 .....           | 35 |
| 第二节 经角质层转运模型 .....           | 36 |
| 第三节 其他转运模型 .....             | 40 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| <b>第八章 经皮给药的药代动力学</b> .....         | 42 |
| 第一节 经皮给药药代动力学的基本原理 .....            | 42 |
| 第二节 经皮给药系统的两室生理模型 .....             | 42 |
| 第三节 研究方法 .....                      | 43 |
| 第四节 药物浓度的分析 .....                   | 44 |
| 第五节 影响经皮给药药代动力学的因素 .....            | 46 |
| <b>第九章 常见的吸收促进剂</b> .....           | 50 |
| <b>第十章 吸收促进剂作用机制的研究</b> .....       | 58 |
| 第一节 常用的研究方法 .....                   | 58 |
| 第二节 吸收促进剂对角质层结构的影响 .....            | 59 |
| 第三节 吸收促进剂对角质形成细胞的影响 .....           | 60 |
| 第四节 具体研究方法 .....                    | 61 |
| <b>第十一章 吸收促进剂的毒性研究</b> .....        | 68 |
| 第一节 肠毒性 .....                       | 68 |
| 第二节 皮肤毒性 .....                      | 69 |
| 第三节 鼻腔毒性 .....                      | 70 |
| 第四节 眼毒性 .....                       | 71 |
| 第五节 气道和肺毒性 .....                    | 72 |
| 第六节 直肠毒性 .....                      | 72 |
| 第七节 小结 .....                        | 72 |
| <b>第十二章 皮肤毒理学的研究</b> .....          | 74 |
| 第一节 理化因素对皮肤的影响 .....                | 74 |
| 第二节 实验动物的选择 .....                   | 74 |
| 第三节 体外皮肤培养的应用 .....                 | 75 |
| 第四节 皮肤原发性刺激试验 .....                 | 76 |
| 第五节 皮肤吸收试验 .....                    | 77 |
| 第六节 光毒试验体外替代方法 .....                | 78 |
| 第七节 毒性试验 .....                      | 79 |
| 第八节 多种理化因素同时存在时危险度的评价 .....         | 80 |
| <b>第十三章 皮肤过敏性评价替代方法及生物标志物</b> ..... | 82 |
| 第一节 常用的体外替代方法 .....                 | 82 |
| 第二节 体外皮肤过敏性试验的生物标志物 .....           | 83 |
| <b>第十四章 皮肤刺激性的标志物</b> .....         | 86 |
| 第一节 皮肤刺激性标志物 .....                  | 86 |
| 第二节 体外皮肤新刺激性标志物 .....               | 88 |
| <b>第十五章 皮肤外用药物药效的影响因素</b> .....     | 90 |
| 第一节 皮肤因素 .....                      | 90 |

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 第二节 药物因素 .....                  | 91        |
| 第三节 药物赋形剂的影响 .....              | 92        |
| 第四节 给药方法 .....                  | 92        |
| 第五节 环境因素 .....                  | 93        |
| <b>第十六章 皮肤给药药理实验存在的问题 .....</b> | <b>94</b> |
| 第一节 在体皮肤给药试验存在的问题 .....         | 94        |
| 第二节 体外透皮试验存在的问题 .....           | 96        |

## ———— 第二篇 统计方法的选择及应用 ————

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| <b>第十七章 统计方法的选择 .....</b>     | <b>101</b> |
| 第一节 实验结果的表示方法 .....           | 101        |
| 第二节 量反应资料的统计方法 .....          | 102        |
| 第三节 质反应资料的统计方法 .....          | 107        |
| 第四节 量-效关系的直线回归分析 .....        | 109        |
| <b>第十八章 数理综合评价方法的应用 .....</b> | <b>112</b> |
| 第一节 常用综合评价方法的分类 .....         | 112        |
| 第二节 应用研究 .....                | 114        |

## ———— 第三篇 综合评价方法的应用 ————

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| <b>第十九章 药效综合评价方法 .....</b> | <b>121</b> |
| 第一节 相对差距和法 .....           | 121        |
| 第二节 新灰色关联法 .....           | 123        |
| 第三节 模糊物元模型 .....           | 126        |
| 第四节 基于熵权的等效数值法 .....       | 130        |
| 第五节 函数化处理与距离法相结合法 .....    | 134        |
| 第六节 熵权法 .....              | 137        |
| 第七节 加权TOPSIS法与RSR法联用 ..... | 140        |
| 第八节 密切值法 .....             | 143        |
| 第九节 聚类判别分析法 .....          | 146        |
| 第十节 基于熵权的TOPSIS法 .....     | 148        |
| 第十一节 综合主成分分析法 .....        | 152        |
| 第十二节 加权TOPSIS法 .....       | 155        |
| 第十三节 秩和比法 .....            | 158        |
| 第十四节 主成分聚类分析法 .....        | 161        |
| 第十五节 模糊综合评价熵权法 .....       | 164        |
| 第十六节 灰关联聚类法 .....          | 167        |

## 第四篇 皮肤疾病研究方法与实验模型

|                  |     |
|------------------|-----|
| 第二十章 皮肤瘙痒症 ..... | 175 |
| 第一节 概述 .....     | 175 |
| 第二节 研究方法 .....   | 176 |
| 第三节 实验模型 .....   | 177 |
| 第二十一章 皮肤炎症 ..... | 179 |
| 第一节 概述 .....     | 179 |
| 第二节 研究方法 .....   | 180 |
| 第三节 实验模型 .....   | 181 |
| 第二十二章 皮肤衰老 ..... | 186 |
| 第一节 概述 .....     | 186 |
| 第二节 研究方法 .....   | 187 |
| 第三节 实验模型 .....   | 189 |
| 第二十三章 皮肤创伤 ..... | 195 |
| 第一节 概述 .....     | 195 |
| 第二节 研究方法 .....   | 196 |
| 第三节 实验模型 .....   | 196 |
| 第二十四章 痤疮 .....   | 202 |
| 第一节 概述 .....     | 202 |
| 第二节 研究方法 .....   | 203 |
| 第三节 实验模型 .....   | 204 |
| 第二十五章 银屑病 .....  | 207 |
| 第一节 概述 .....     | 207 |
| 第二节 研究方法 .....   | 208 |
| 第三节 实验模型 .....   | 209 |
| 第二十六章 扁平苔藓 ..... | 212 |
| 第一节 概述 .....     | 212 |
| 第二节 研究方法 .....   | 213 |
| 第三节 实验模型 .....   | 214 |
| 第二十七章 体癣 .....   | 216 |
| 第一节 概述 .....     | 216 |
| 第二节 研究方法 .....   | 217 |
| 第三节 实验模型 .....   | 218 |
| 第二十八章 尖锐湿疣 ..... | 220 |
| 第一节 概述 .....     | 220 |

|              |                   |     |
|--------------|-------------------|-----|
| 第二节          | 研究方法              | 221 |
| 第三节          | 实验模型              | 222 |
| <b>第二十九章</b> | <b>梅毒</b>         | 224 |
| 第一节          | 概述                | 224 |
| 第二节          | 研究方法              | 225 |
| 第三节          | 实验模型              | 226 |
| <b>第三十章</b>  | <b>黄褐斑</b>        | 228 |
| 第一节          | 概述                | 228 |
| 第二节          | 研究方法              | 229 |
| 第三节          | 实验模型              | 229 |
| <b>第三十一章</b> | <b>烧烫伤</b>        | 231 |
| 第一节          | 概述                | 231 |
| 第二节          | 研究方法              | 232 |
| 第三节          | 实验模型              | 233 |
| <b>第三十二章</b> | <b>冻伤</b>         | 236 |
| 第一节          | 概述                | 236 |
| 第二节          | 研究方法              | 237 |
| 第三节          | 实验模型              | 238 |
| <b>第三十三章</b> | <b>皮肤压疮</b>       | 240 |
| 第一节          | 概述                | 240 |
| 第二节          | 研究方法              | 241 |
| 第三节          | 实验模型              | 242 |
| <b>第三十四章</b> | <b>皮肤肿瘤</b>       | 244 |
| 第一节          | 概述                | 244 |
| 第二节          | 研究方法              | 245 |
| 第三节          | 实验模型              | 245 |
| <b>第三十五章</b> | <b>其他皮肤疾病研究方法</b> | 248 |
| 第一节          | 湿疹                | 248 |
| 第二节          | 疥疮                | 250 |
| 第三节          | 病毒性疱疹             | 252 |
| 第四节          | 白癜风               | 254 |
| 第五节          | 皮肤美白              | 256 |
| 第六节          | 皮肤病的转基因动物模型       | 258 |
| <b>第三十六章</b> | <b>皮肤安全性评价</b>    | 262 |
| 第一节          | 皮肤刺激性             | 262 |
| 第二节          | 皮肤光敏性             | 265 |
| 第三节          | 皮肤过敏性             | 268 |

|     |                |     |
|-----|----------------|-----|
| 第四节 | 皮肤急性毒性试验 ..... | 273 |
| 第五节 | 皮肤长期毒性试验 ..... | 276 |

第五篇 皮肤常用药物剂型及透皮给药方法

|       |                  |     |
|-------|------------------|-----|
| 第三十七章 | 常用外用药物剂型 .....   | 281 |
| 第一节   | 外用半固体剂型 .....    | 281 |
| 第二节   | 外用固体剂型 .....     | 284 |
| 第三节   | 外用液体剂型 .....     | 287 |
| 第四节   | 外用气体剂型 .....     | 288 |
| 第五节   | 外用药物制剂新技术 .....  | 288 |
| 第三十八章 | 药物透皮吸收方法研究 ..... | 291 |
| 第一节   | 离体渗透试验方法研究 ..... | 291 |
| 第二节   | 在体吸收测定方法研究 ..... | 300 |

# 第一篇 总 论



# 第一章

## 皮肤用药的历史与现状

皮肤具有不断自我更新的能力,是身体各组织中代谢较为活跃的组织之一。随着老化的表层角质脱落,基底细胞不断分裂、增殖,并向上移行。将药物实施于患部皮肤或穴位,针对局部靶器官,即表皮、真皮及皮肤附属器,增加了病灶部位药物有效的浓度,起效迅速,且不受胃肠道酶、消化液等的影响,避免了肝脏的首过效应和胃肠道的破坏;经皮释药还可针对系统靶器官,即全身各器官组织发挥治疗作用。局部发挥疗效的药物仅需通过释放和穿透两个步骤,而全身发挥疗效的药物则需通过释放、穿透及吸收入血液循环三个阶段。

“皮”与“肤”二字的渊源。在先秦,皮专指“兽皮”,而人的皮称“膚”(读fú),即“肤”,可见区别,两者不同。《周礼·天官》:“凡兽,入于猎人;皮毛筋角,入于王府”。《诗经·卫风·硕人》:“肤如凝脂”。《墨子·修身》:“畅之四肢,接之肌肤,华发隳颠……”。《荀子·告子章名下》:“必先苦其心志,劳其筋骨,饿其体肤,空乏其身”。《荀子·荣辱》:“鼻辨芬芳腥臊,骨体肤理辨寒暑疾养”。可见皮肤二字,中国医界先用“肤”,后用“皮”,到了汉代,“皮”字开始用于人的皮肤,且常常“皮肤”二字连用,例如《史记·扁鹊仓公列传》:“乃割皮解肌,诀脉结筋”。《神农本草经》:“皮肤中热,风搔身痒”。《伤寒论》:“其身如虫行皮中状,此以久虚故也”。《金匮要略》:“理者,是皮肤脏腑之文理也”。约成书于汉代的我国第一部系统的药物学著作《神农本草经》,记载的皮肤病有疥、白秃、癣、息肉、面黑黧、瘾疹、血痹、疔、面疔、黑子、皮肤涩、毛落、阴蚀、面黑等病症;医学经典巨著《黄帝内经》的形成标志着中医学理论体系的确立,该书分《素问》与《灵枢》两册各9卷,共81篇,分别论述皮肤解剖、生理、病理、皮肤附属器及皮肤病的诊疗,其中65篇有“皮”字,专设“皮部”和“痈疽部”。

远古时期,人类出于本能利用自然界的天然物质对某些病痛施行自发的治疗,以缓解痛苦为主,如用树叶、草茎等涂敷伤口而逐渐发现有些植物外敷能减轻疼痛和止血,甚至加快伤口愈合,并在偶然间发现了药物的作用。《周礼·天官》记载了以外敷药物治疗疮疡;帛书《五十二病方》记载了“刑赤竭,以血涂之”,还记载了最早的酒剂外用。最早的医学典籍《黄帝内经》中多个篇章都载有关于外治的叙述,如《灵枢·刺节真邪》:“桂心渍酒,以熨寒痹”。汉代名医张仲景著《伤寒杂病论》,创用黄连粉外治皮肤浸淫疮,王不留行散治外伤金疮。

晋代出现了我国现存的第一部外科学专著《刘涓子鬼遗方》,比较详细地介绍了用中药外治多种皮肤病的方法。如首次记载了用黄连、雄黄、水银等药制成水银膏治疗皮肤病,此外还记载了用紫草膏方治小儿头疮,用白薇膏方治皮肤热疮,用五黄膏方治久病疥癣,用擦香膏方治面野胞,用白芷膏方治发顽等。晋葛洪所著的《肘后备急方》亦介绍了多种外治皮肤病的简易方法,如疔风用酢磨的乌贼骨敷之,白驳取鳗鱼脂敷之,白秃用藜芦、猪油搽之,

漆疮用汉椒汤洗之等等,对黑膏药制法、条件、用具,均有详细记载。另外,至晋代已开始有了硬膏的制作和临床应用。隋、唐时期,名医孙思邈著《备急千金要方》,介绍了用丹砂、矾石、水银和铅硬膏等外治皮肤病的方法。其中,还载有“治痈久不瘥方:马齿苋捣汁,煎以傅之”等用药经验。明、清两代,皮肤疮疡外科名医辈出,各种皮肤病外用中药的剂型和制剂不断增多,有力地促进了皮肤病外用中药的发展。如明·陈实功的《外科正宗》有用纸贴剂和玉容丸外治皮肤病的记载,其中纸贴剂是将中药煎液或研粉后固定在文油纸上,用时视疮面的大小外贴患处。玉容丸是用甘松、白芷、防风、菊花、羌活等20种中药研粉加肥皂制成,是一种早期的药皂丸,用来早晚外洗治疗男女雀斑、酒刺及身体皮肤粗糙。《本草纲目·序例》详细描述了制膏程序。清代外科专著《外科大成》详细描述了皮肤病湿敷的操作方法和作用,曰:“以软帛叠成七、八重,勿令太干,带汤于疮上,两手轻盈,施压片时,帛湿再换,如此洗按四、五次,流通气血,解毒止痛,祛癖脱腐”。《疡医大成》记载了用布帛搽剂外治皮肤病的方法:“治痒块方,苍耳子、大枫子、硫黄、樟脑、雄黄各二钱,用芝麻一合,炒黑和研成泥,生布包药擦”。《理渝骈文》应用辨证论治思想,总结近百种外治方法,以膏药为主,用药量大而药味多,分五官孔窍用药、腑穴用药、病位用药,其制药别具一格,多选气香力雄、辛窜透达之品以利渗透。

由此可见,在传统医学中,皮肤病外用中药很早就已得到应用,经过历代医家的反复实践,剂型和制剂得到不断充实、提高和发展,其中临床比较常用的传统剂型有水剂、散剂、硬膏、软膏、糊膏、油剂、配剂、洗剂、熏药、搓药、布帛擦剂等10多种。《医宗金鉴》云:“不时以原汁润之,盖借湿以开窍,干则药气不入,更添拘急之苦”。此处的“窍”指的是体表的细微孔窍,外治用的药就是通过这些细微孔窍渗透于体表、组织,直达病所。即清代名医徐灵胎谓“用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,或提而出之,或攻而散之,较之服药尤有力,此至妙之法也。”

长期以来,“外治之药,即内治之药;外治之理,即内治之理”这一思想,指导着中药外治临床用药。人们在继承传统方法的基础上结合现代科学手段进行研究,中药外治新方法、新器具、新剂型不断出现,中药外用的功效多沿用内服的功效现代研究证实。但内服药经过许多间接作用而产生了中药内服的功效,因此需要我们对外用中药的功效进行整理、规范、提炼,通过建立中药功效与临床应用分析系统,结合动物实验研究和临床验证,进一步规范中药的外用功效,建立与内服相对应的常见外用中药功效体系。

目前,对于中药外治整体病变机制研究的现代医药学基础研究普遍不足,中药外治局部病变虽能给以一些机制阐述,但单纯从成分作用特点尚不能很好解释中药良好的临床疗效。应在建立常见药物外用功效的基础上,依据穴位刺激,经络传感,并结合现代药理研究方法,运用各种组学和生物信息学等技术展开研究。进一步丰富和完善中药外治理论,深入开展方剂组方研究,从而更好指导中药外治的临床应用。

中药外敷制剂多为复方,且多用辛辣芳香、气味浓烈的窜透性药物和活血化瘀力强的药物促进透皮和疏通经络、脏腑,所谓“假猛药、生药、香药率群药,开结行滞,直达病所”,这是中药透皮内病外治的理论依据。内病外治法大体可归为药物外敷法、针灸、按摩、刮痧等,在外治手法上有敷、熏、洗、浸、擦、灸等。药物外敷法是用药物制成不同的剂型,施用于皮肤局部,利用药物的渗透性能直达病灶,而产生治疗作用。

外治药物按作用分类有清洁药、保护药、止痒药、止痛药、收敛药、消毒抗菌药等,治疗领域已由传统的外科正在向急症、儿科、妇科、内科、五官、皮肤、肿瘤等学科发展,由局部体表

病变治疗向全身性疾病治疗发展。另外,对于一些疑难杂症采用中药外治法,有时可收到意想不到的效果。外治的实验研究、临床研究也已经取得了一定的进展,药物的选择亦多遵循中医辨证论治的原则,给药途径和药物吸收机制研究日趋深入。

药物透皮吸收给药系统是药剂学中一个新兴的领域,20世纪70年代是实验和发明时期,80年代是商品化时期。自从1981年首创的产品东莨菪碱透皮吸收贴剂问世以来,国外市场上相继已有近10种产品脱颖而出,特别是硝酸甘油、硝酸异山梨酯、烟碱、雌二醇、芬太尼、可乐定和睾酮等透皮制剂的投入市场,显示这种新剂型的优越性和发展潜力。角质层的紧密结构是皮肤限制体内外物质交流的主要屏障。体外物质透过角质层的速度也是经皮吸收的主要限速步骤,但在一定条件下某些物质可以有选择地透过角质层。一般而言,分子量小于300,带正电的物质,如果兼具脂溶性和一定水溶性则易于渗透。如能改善角质层的通透性可极大提高经皮吸收率。随着高分子药用材料的应用以及制药技术的进步,治疗皮肤病的常见外用剂型从古代的汤剂、粉剂,逐步发展为膏剂、洗剂、酊剂、油剂、散剂、溶液剂等,并进一步开发研制出了各种新剂型如涂膜剂、膜剂、巴布剂、贴膏、贴片等。将传统中医外治与现代透皮技术结合,如采用离子导入、微针技术、低频超声、脂质体、传递体及采用缓释控释剂等,以形成的透皮治疗系统,将是全身性疾病外治研究的发展趋势。

### ————>>> 参 考 文 献 <<<————

- [1] 冯松杰. 从研究词义变化判断《内经成书》年代. 中华医史杂志, 1999, 29(3): 149-150.
- [2] 司马迁史记. 第九册. 北京: 中华书局, 1959.
- [3] 孙星衍. 神农本草经. 北京: 人民卫生出版社, 1984.
- [4] 鲁兆麟. 中国医学名著珍品全书. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1995.
- [5] 李经纬, 林昭庚. 中国医学通史·古代卷. 北京: 人民卫生出版社, 2000.

(韩 彬)

## 第二章

# 皮肤的屏障功能

皮肤是人体最大的器官,其作为屏障一方面保护机体内各种器官和组织,使机体免受外界环境中机械性、物理性、化学性和生物性等有害因素的损伤,另一方面防止机体内各种营养成分、电解质和水分等物质的流失。皮肤屏障主要包括皮肤的物理屏障、色素屏障、神经屏障、免疫屏障以及其他与皮肤相关的屏障功能。皮肤屏障功能主要由角质层的角质形成细胞(keratinocyte, KC)及其细胞间的脂类混合物组成。角质层是由无生命的角质形成细胞层叠交错构成的致密结构、丝聚蛋白、兜甲蛋白、内被蛋白等(占角质套膜中80%的蛋白)物质之间相互交联,形成的不溶性致密结构。角质之间的脂质与角质形成细胞共同形成“砖墙样”结构,“砖墙样”结构维持表皮的渗透性,防止理化因素的刺激、水分流失和皮肤表面的细菌、真菌和病毒等入侵人体。从组织结构的角度看,皮肤的屏障功能不仅依赖角质层,更依赖于表皮全层结构;从生化组成和功能的角度看,皮肤屏障不仅和脂质有关,也和各种蛋白质、水、无机盐及其他代谢产物密切相关。

### 第一节 皮肤屏障的结构

#### 一、角质形成细胞角化包膜和脂质膜

KC角化包膜(cornified envelope, CE)厚度为15nm,包绕KC胞质,与角蛋白1、2e、10交叉连接,在钙依赖性转谷氨酰胺酶1、3、5催化下由兜甲蛋白、外皮蛋白、中间丝聚合蛋白(filaggrin, FLG)、小分子富含脯氨酸的蛋白质和毛透明蛋白等蛋白交叉连接所构成。KC脂质膜厚10nm,由来自板层小体界膜的疏水性 $\omega$ -羟基神经酰胺紧密排列组成,与外皮蛋白共价结合,包绕在CE的外侧,限制细胞内水及水溶性氨基酸的丢失及细胞外水的摄入。角化包膜和脂质膜共同作为角质层细胞外板层膜结构的支架,参与屏障的机械性和通透性功能,前者正是表皮角质层屏障结构的物质基础,在此过程中参与的角蛋白中间丝相关蛋白基因表达的正确性与角蛋白细胞骨架的完整构建有密切关系。当角蛋白基因突变或其他先天性缺陷将直接影响表皮组织结构的完整性,进而影响物质经表皮的渗透速率。虽然角蛋白中间丝相关蛋白基因异常并不引起角质层形态结构的异常,但可通过染料法显示皮肤屏障功能出现紊乱。同时,中间丝相关蛋白缺乏导致尿酸浓度的减少,使得皮肤组织对UVB诱导的细胞损伤会更加敏感。兜甲蛋白在正常皮肤中表达为2%,当编码角化包膜的基因发生改变

时,兜甲蛋白表达量发生改变,从而导致角化细胞终末呈典型的两极分化,导致皮肤屏障功能的异常。KC终末分化时,丝聚合蛋白原被水解成多个分子量为37 000的FLG肽,连接和聚集角蛋白中间丝成为紧密的束状,使角蛋白细胞骨架塌陷;其排列与细胞膜平行对齐,使椭圆形的颗粒层细胞塌陷成扁平的KC,形成角质层致密层。FLG散布于角蛋白丝周围参与CE的形成,在角质层中上层,被水解成组氨酸、谷氨酸、精氨酸等游离氨基酸,其相应终末产物如尿刊酸、吡咯酮羧酸、鸟氨酸、瓜氨酸、天冬氨酸,组成具渗透活性的物质,为天然保湿因子的主要来源,调节角质层的水合功能,从而进一步影响皮肤的屏障功能。

## 二、板层小体和角质层角质形成细胞间质

板层小体将内容物分泌到颗粒-角质层分界面的细胞间质。在细胞间质,葡萄糖神经酰胺和鞘磷脂分别被 $\beta$ -葡糖脑苷脂酶和酸性鞘磷脂酶转变为神经酰胺,磷脂被分泌性磷脂酶A<sub>2</sub>转变为游离脂肪酸和甘油。50%神经酰胺、25%胆固醇、15%游离脂肪酸等组成的非极性疏水性脂质,以适当的等摩尔比值比例组成具有成熟屏障功能的复层板层膜,充满整个角质层KC间质。角化桥粒为非通透性,富含复层板层膜且曲折的角质层KC间质,成为物质进出表皮时所必经的通透性和机械性屏障。

## 三、细胞连接

皮肤细胞间连接形式有多种,包括紧密连接、黏着连接、桥粒和缝隙连接。最近的研究主要集中在由claudin蛋白、闭锁蛋白、tricellulin蛋白、结合黏附分子等蛋白组成的位于颗粒层的紧密连接,紧密蛋白颗粒重复形成一排排的索,连接相邻的细胞,封闭细胞间的空隙,形成大小和离子特异性的半透性屏障,可限制顶部和底外侧膜组分的扩散。颗粒层的紧密连接结构是皮肤屏障的最后一道防线,其主要包含黏着蛋白和支架蛋白,角质形成细胞之间可通过黏着蛋白如紧密连接蛋白1(claudin-1, CLDN1)紧密衔接,这些蛋白构成如阀门一样的通道,控制水分、溶质、离子等通过细胞旁途径进入颗粒层。

## 第二节 皮肤的通道和相关因子

### 一、TRPV4和TRPV3通道

TRPV4和TRPV3通道是瞬时感受器电位离子通道香草素受体(TRPV)亚家族成员,属非选择性阳离子通道,对钙离子通透性适中,可被生物体内外环境中机械力、热、低渗等多种理化刺激所激活,参与维持机体内环境的稳定,对机体许多生理功能的正常完成具有重要意义。皮肤TRPV4离子通道与 $\beta$ 连环蛋白(一种具有黏着功能和细胞骨架功能的关键成分蛋白)相结合可以促进皮肤角质形成细胞间连接的形成及后期紧致屏障的构建。TRPV4缺陷时皮肤屏障功能的细胞间连接缺失,细胞间渗透性会增加。TRPV3广泛分布在包括感觉神经元和皮肤角化细胞等部位,热激活温度范围为31~39℃,反复给予热刺激可增加TRPV3通道的热敏感性,增加电流值和对热加快刺激的反应速度。