



瑶药祛风活络喷雾剂的皮肤安全性研究

李隽永, 张新林, 邱琼华, 陶晓静, 毛桂福*

(柳州市中医医院(柳州市壮医医院)药学部, 广西 柳州 545001)

摘要: 目的 对瑶药祛风活络喷雾剂进行皮肤安全性评价, 为临床安全用药提供依据。**方法** 将祛风活络喷雾剂用于豚鼠背部完整皮肤, 进行皮肤刺激性、皮肤过敏性实验, 观察用药后皮肤及全身变化。

结果 祛风活络喷雾剂对皮肤无致敏作用; 祛风活络喷雾剂低浓度无刺激, 中、高浓度有轻微可逆刺激。

结论 祛风活络喷雾剂外用安全性良好。

关键词: 祛风活络喷雾剂; 皮肤刺激性; 皮肤过敏性

中图分类号: R781.6+7

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.019.014

本文引用格式: 李隽永, 张新林, 邱琼华, 等. 瑶药祛风活络喷雾剂的皮肤安全性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(019): 72-75.

Drug Skin Safety Study of Yaoyao Qufenghuoluo Spray

LI Juan-yong, ZHANG Xin-lin, QIU Qiong-hua, TAO Xiao-jing, MAO Gui-fu*

(Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital (Liujiacouh Si Ywcuengh YihYen), Liuzhou Guangxi 545001)

ABSTRACT: Objective To Yaoyao Qufenghuoluo Spray evaluate the skin safety, so as to provide basis for clinical safe medication. **Methods** Qufenghuoluo Spray was applied to the intact back skin of guinea pigs, the were used for skin irritation. skin allergy test, observe skin and systemic changes after medication. **Results** Qufeng Huoluo spray has no skin sensitization effect; Qufeng Huoluo spray low concentrations has no skin irritation, medium concentration and high concentrations produce slight reversible irritation. **Conclusion** Qufenghuoluo Spray is safe for externally skin.

KEY WORDS: Qufenghuoluo Spray; skin irritation; skin allergy

0 引言

祛风活络喷雾剂是由黄锁梅根、四方藤、铁包金、杜仲、黑老虎、五指毛桃等壮瑶药组方而成的外用制剂, 具有通经活络, 消肿止痛等功效, 用于风湿痹痛, 腰肌劳损, 腰腿痛。

该处方在柳州市中医医院使用多年, 已有用50°米酒浸泡而成的祛风活络院内制剂, 主要应用在科室包括骨科、风湿免疫科、神经内科以及针灸推拿科等, 主要用于气滞血瘀、风寒湿痹导致的各种关节痹痛、腰痛、骨折病、伤筋病等, 常见的用法为外搽、烫熨、中频脉冲电疗等^[1-3]。现为了达到携带方便, 给药准确的目的, 拟开发为喷雾剂^[4]。祛风活络

喷雾剂是用55%乙醇为溶剂, 用渗漉法制成的喷雾剂。为了增强疗效, 运用现代药剂学的理念^[5-6], 通过前期试验考察, 筛选了不同种类的促渗剂和促渗剂的浓度, 结果显示在添加了3%薄荷脑为促渗剂时, 该制剂的指标成分透皮量比原祛风活络精多8倍。在此基础上开展祛风活络喷雾剂的皮肤刺激性及过敏性实验, 为该民族药制剂祛风活络喷雾剂的临床安全用药提供试验依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级豚鼠58只, 体重(250 ± 20)g,

基金项目: 柳州市科学研究与技术开发计划(2018BE10501)。

作者简介: 李隽永, 男, 主管药师, 研究方向为中药民族药新制剂。

通信作者*: 毛桂福, 男, 主任药师, 研究方向为中药民族药新制剂。

许可证号：SCXK（湘）2019-0015，长沙市天勤生物技术有限公司提供，在符合清洁标准的实验室喂养（温度：22℃~25℃，湿度：50%~70%）。

1.2 药物与试剂

祛风活络喷雾剂样品（柳州市中医医院制剂室）。祛风活络喷雾剂处方组成的药材由广西仙荣中药有限公司提供，经柳州市中医医院梁学政主任药师鉴定，符合2020年《中国药典》一部与2014年《广西壮族自治区瑶药材质量标准》一卷相关标准。

2 方法

2.1 皮肤过敏性试验

2.1.1 过敏性试验方法

取豚鼠28只，在致敏试验给药前24 h将各组豚鼠背部左侧的毛剔除，面积约3cm×3cm，用脱毛膏将剩余少量短毛脱尽，并且用温水洗净。适应性饲养24 h后，随机分成促渗剂对照组、祛风活络精组、祛风活络喷雾剂组、阳性药对照组等4组，各组雌雄各半，阳性组10只，其余每组6只。

阳性对照豚鼠背部左侧涂浓度为1%的2,4-二硝基氯苯溶液0.3mL，6h后用清水洗净皮肤残留药物，于第7、14天用同样方法重复给药。促渗剂对照组涂3%薄荷脑乙醇溶液，祛风活络精组涂祛风活络精（0.42 g/kg/天），祛风活络喷雾剂组涂含3%薄荷脑的祛风活络喷雾剂（0.42 g/kg/天），同方法进行皮肤过敏性试验。于末次给药后第14天激发给药，以上述同样的方法将相应的药液分别涂抹于各组动物背部右侧的脱毛区，6 h后用清水洗净皮肤残留药物。然后于末次给药后的第6、24、48、72 h再次观察皮肤过敏情况。

2.1.2 评分标准

本实验按表1评分标准计算变态反应分值，按表2判断过敏反应发生程度。同时密切

观察动物是否出现有站立不稳、哮喘或者休克等全身性严重变态反应。（过敏反应发生率=组内出现过敏反应的动物数/该动物总数×100%）^[7-8]。

表1 皮肤致敏反应评分表

红斑形成	评分	水肿形成	评分
无红斑	0	无红斑	0
轻微可见红斑	1	轻度水肿	1
中度红斑	2	中度水肿	2
严重红斑	3	严重水肿	3
水肿性红斑	4		

表2 致敏强度分级标准

致敏率 %	分级 / 级	致敏强度
0~10	I	弱
11~30	II	轻度
31~60	III	中度
61~80	IV	强
81~100	V	极强

2.2 皮肤刺激性试验^[9]（完整皮肤）

2.2.1 单次给药刺激

取豚鼠30只，随机分为5组，每组6只分别为促渗剂对照组、祛风活络精组（0.42g/kg/天）、含祛风活络喷雾剂低（0.21 g/kg/天）、中（0.42 g/kg/天）、高（0.84 g/kg/天）剂量组。实验前24 h，将豚鼠脊柱两侧分别脱毛3 cm左右，作为药物区和对照区。药物区按不同组别分别给予各组药液，对照区给予同等体积的55%乙醇，为与临床使用一致，给药方法为2次/天，涂抹给药，6 h后用清水洗净皮肤残留药物。单次刺激性给药后于1 h，24 h，48 h，72 h观察并记录给药部位有无红斑、水肿或其他异常反应。

2.2.2 多次给药刺激

重复刺激性给药按以上方法连续给药7天，肉眼观察并记录给药部位是否有红斑、水肿、色素沉着、出血点、皮肤粗糙或皮肤菲薄等情况，以及发生时间和消退时间。如存在持久性损伤，则延长观察期限，以评价上述变化

的恢复情况和时间（不超过28 d）。

2.2.3 评分标准

本实验按表3进行评分，计算每个观察时间点评分的平均值，按表4的评价标准判断刺激强度。（平均值=红斑形成总分+水肿形成总分/该动物总数）

表3 皮肤刺激反应评分标准

红斑形成	评分	水肿形成	评分
无红斑	0	无红斑	0
勉强可见	1	勉强可见	1
明显可见	2	明显隆起	2
严重红斑	3	隆起 1mm，轮廓清楚	3
紫红色红斑，有焦斑	4	水肿隆起超过 1mm	4

表4 皮肤刺激强度评价标准

平均分	评价
0.00~0.49	无刺激性
0.50~2.99	轻度刺激性
3.00~5.99	中度刺激性
6.00~8.00	强刺激性

3 结果

3.1 皮肤过敏性试验结果

试验显示激发给药后6~72 h，阳性组在6小时后开始出现不同程度过敏反应，且随着时间推移过敏程度越来越严重，致敏率达到100%，属于极强致敏。促渗剂组、祛风活络精组、祛风喷雾剂组皮肤未见过敏现象，也未出现哮喘、站立不稳或休克等严重全身性过敏反应，致敏发生率为0，结果显示含3%薄荷脑的祛风活络喷

雾剂不会导致皮肤产生过敏反应（见表5）。

3.2 皮肤刺激性试验结果

3.2.1 单次给药结果

5组豚鼠完整皮肤均未见红斑、水肿，完整皮肤各给药组评分均为“0”（见表6）。结果显示含3%薄荷脑祛风活络喷雾剂在单次给药后对豚鼠完整皮肤无刺激性。

表6 单次给药对豚鼠皮肤刺激性试验结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	完整皮肤（平均分）					结果
	0h	1h	24h	48h	72h	
促渗剂	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络精	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络喷雾剂（低）	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络喷雾剂（中）	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络喷雾剂（高）	0	0	0	0	0	无刺激性

3.2.2 多次给药结果

祛风活络精、祛风活络喷雾剂（低）组评分均为“0”，促渗剂组在第5天一只雌性豚鼠出现轻微红斑，第6天恢复正常。祛风活络喷雾剂中、高剂量组均在第3天开始出现轻度刺激反应，皮肤出现可见红斑，试验后期给药部位有皮屑出现，停药2天后自行消退。55%乙醇对照区均未见红斑、水肿。结果显示含祛风活络喷雾剂在中、高剂量下对豚鼠完整皮肤有轻微刺激性（见表7）。

4 讨论

祛风活络方在我院已经使用三十余年，有关外用的安全性尚未见报道，而豚鼠皮肤对药

表5 完整皮肤致敏接触试验评分结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	完整皮肤（平均分）					致敏率（%）
	0h	6h	24h	48h	72h	
促渗剂	0	0	0	0	0	0
祛风活络精	0	0	0	0	0	0
祛风活络喷雾剂	0	0	0	0	0	0
阳性（ $n=10$ ）	0	0.5 ± 0.53	1.8 ± 0.92	2.8 ± 0.92	3.5 ± 0.71	100

表7 多次给药对豚鼠皮肤刺激性试验结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	完整皮肤 (平均分)							结果
	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	
促渗剂	0	0	0	0	0.2 ± 0.41	0	0	无刺激性
祛风活络精	0	0	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络喷雾剂 (低)	0	0	0	0	0	0	0	无刺激性
祛风活络喷雾剂 (中)	0	0	0.2 ± 0.41	0.3 ± 0.52	0.5 ± 0.55	0.5 ± 0.55	0.2 ± 0.41	轻度刺激
祛风活络喷雾剂 (高)	0	0	0.5 ± 0.55	0.7 ± 0.52	0.8 ± 0.41	0.7 ± 0.82	0.7 ± 0.52	轻度刺激

物的通透性高于人,这种剂量“放大”作用有利于揭示临床潜在的局部和系统毒性。祛风活络喷雾剂中使用的薄荷脑是外用透皮制剂的常用促渗剂,有报道显示,10%浓度以下的薄荷脑在家兔皮肤上连续给药7d不会出现红斑、水肿,但会有改变皮肤状态,使皮肤粗糙的情况^[10]。另有报道显示,薄荷脑运用于人体皮肤和黏膜表面,小于2%浓度时具有清凉感,2%~5%浓度时具有刺激作用,5%~10%浓度时有灼烧感^[11]。但本实验结果显示3%薄荷脑的乙醇溶液对豚鼠完整皮肤无刺激性,与文献报道有一定差异。

由于本外用制剂主要功效为通经活络,消肿止痛,且溶剂含有乙醇,对于破损皮肤有一定刺激性,故本制剂只考察对完整皮肤的刺激性及过敏性。实验结果表明促渗剂和祛风活络喷雾剂低浓度对豚鼠完整皮肤几乎无刺激性,但在中、高浓度时对皮肤有极轻微刺激性,给药部位会产生少量皮屑,停药两天后自行消退,提示这种刺激反应具有可逆性。同时,祛风活络喷雾剂、促渗剂在豚鼠皮肤上均未发现过敏反应。本实验亦考察了米酒制备的同处方祛风活络精临床剂量给药对完整皮肤的刺激作用,未见刺激反应,推测祛风活络喷雾剂的刺激反应可能由于促渗剂加入导致药物成分渗透增加引起。

综上所述,祛风活络喷雾剂不会对皮肤产生明显的致敏性反应,但如果大剂量使用,可

能会有轻微刺激,但这种刺激可逆,所以可认为该制剂局部用药安全。本研究为祛风活络喷雾剂进一步的临床开发提供依据。

参考文献

- [1] 韦锐斌,尹智功,蒙继勇,等.祛风活络精外用治疗膝骨关节炎临床观察[J].中国中医药信息杂志,2014,21(7):106-107.
- [2] 刘保新,徐敏,黄承军,等.热砖配合祛风活络精烫疗法治疗项背肌筋膜炎65例[J].中国康复,2008,23(4):287.
- [3] 刘保新,徐敏,黄承军,等.祛风活络精合弹拨手法治疗慢性棘上韧带损伤的临床研究[J].颈腰痛杂志,2009,30(6):557-558.
- [4] 冯松浩,许浚,王月红,等.中药喷雾剂的研究进展及在产品开发中的应用[J].中草药,2017,48(05):1037-1044.
- [5] 顾健沛,闫治攀.基于统计分析法探讨透皮促渗剂的应用研究现状[J].西部中医药,2020,33(7):152-160.
- [6] 宗时宇,刘洋,王春柳,等.透皮贴剂在中药研究中的应用及发展现状[J].中国药师,2022,25(3):510-514.
- [7] 王薇,何志伟,杨柳,等.咳喘凝胶贴膏皮肤安全性考察[J].中国药师,2020,23(03):569-572.
- [8] 孙晓静,解小霞,田永强,等.肤鲜洗剂皮肤安全性和刺激性实验研究[J].广东化工,2020,47(04):85-87.
- [9] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].第2版.上海:上海科学技术出版社,2006.
- [10] 王晖,陈丽,张瑞涛,等.薄荷醇的皮肤安全性评价[J].中药药理与临床,2008,24(3):32-35.
- [11] 程阔菊,王晖,陈垦.薄荷醇的安全性研究进展[J].辽宁中医杂志,2010,37(2):377-380.