

# 基于“神经-内分泌-免疫网络”中药外治机制探讨

宋亚刚, 白明, 方晓艳, 田硕, 苗明三\*  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 中药外用治疗疾病,不仅在外科,在急症、儿科、妇科、内科等方面均存在广泛的应用,且其疗效确切,存在使用方便、直达病灶,避免肝脏首过效应等优点。但其作用机制不清,影响其临床推广使用。本文基于中药外治临床应用,常用外治中药治病特点分析,外治常见疾病与“神经-内分泌-免疫网络”关系 3 个层面进行分析归纳,结果发现外治中药临床应用广泛,疗效确切;常用外治中药主治疾病发病机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关,且对外治中药现代药理作用整理发现,其与“神经-内分泌-免疫网络”相关性达 100%。通过对中药外治常见疾病与“神经-内分泌-免疫网络”关系分析发现,中药外用所治疾病发病机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。因而笔者认为“神经-内分泌-免疫网络”系统很可能是中药外治的主要作用机制之一。该机制的验证,在今后的研究中还需各科共同努力,进行临床或实验验证,为阐明中药外用机制提供参考,为中药外治推广应用提供依据。

**[关键词]** 中药外用; 作用机制; 神经-内分泌-免疫网络

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0220-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190608

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181204.1601.017.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-05 17:34

## Mechanism of External Treatment with Traditional Chinese Medicine Based on "Neurological-Endocrine-Immune Network"

SONG Ya-gang, BAI Ming, FANG Xiao-yan, TIAN Shuo, MIAO Ming-san\*  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** With a clear efficacy in external treatment of diseases, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely applied in surgery, in acute, pediatric, gynecological, internal medicine and other departments. Its advantages include easy use, direct access to lesions, and prevent of the first-pass effect of the liver. However, its mechanism of action is still unclear, which impacts its clinical promotion. This article makes analysis and summary on the clinical application of TCM in external treatment of diseases, the characteristics of commonly used TCM in treatment of diseases, and the relationship of the common externally treated diseases and the "neurological-endocrine-immune network". The findings showed that TCM for external treatment were widely used, with exact curative effects; the pathogenesis of commonly used TCM for externally treating diseases is closely related to the "neuro-endocrine-immune network". Moreover, the modern pharmacological effects of TCM for externally treating diseases were found to be 100% related to the "neuro-endocrine-immune network". According to the analysis of the relationship between the common diseases externally treated with TCM and the "neuro-endocrine-immune network", the pathogenesis of the treatment with TCM is closely related to the "neuro-endocrine-immune network".

**[收稿日期]** 20180813(004)

**[基金项目]** 国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11);国家国际合作基地项目(2016-151);河南省产学研项目(182107000029)

**[第一作者]** 宋亚刚,在读博士,从事分子药理研究,E-mail: songyagang1016@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

Therefore, we believe that the "neuro-endocrine-immune network" system is probably one of the main mechanisms of action of TCMs for externally treating diseases. The verification of this mechanism requires the joint efforts of various departments in conducting clinical or experimental verification in the future, so as to provide a reference for clarifying the mechanism of TCM for external use, and basis for the promotion and application of TCM for external use.

[Key words] external use of traditional Chinese medicine; mechanism of action; neurological-endocrine-immune network

中药外治是指在中医药理论指导下,中药通过皮肤及腔道黏膜进入机体,达到预防、治疗疾病的目的。中药外用形式诸多,如局部涂擦、贴敷、熏洗、熏蒸、点眼等。中医外治早在《黄帝内经·素问·至真要大论》便有记载,如有“内者内治,外者外治”的说法<sup>[1]</sup>。中药外治存在使用方便、直达病灶,避免肝脏首过效应及胃肠因素干扰等优势<sup>[2]</sup>,不仅在外科,在急症、儿科、妇科、内科等均存在广泛的应用<sup>[3]</sup>,但中药外治作用机制不清,阻碍其推广使用。目前关于中药外治机制主要假说有经络传导,透皮和黏膜吸收,经络学说虽在一定程度上可通过穴位刺激和经络传导阐明中药外用机制,但不能指出中药外治的具体分子机制;透皮和黏膜吸收学说虽能解释中药发挥作用的具体机制,但相当一部分外治药效显著的中药,有效成分不能通过透皮或黏膜进行吸收,无法解释该现象,仍存在一定的局限性。

“神经-内分泌-免疫网络”主要是通过神经递质、激素、免疫活性分子等的相互影响、相互作用,从细胞和分子水平对机体功能进行调控的网络系统,影响机体的免疫功能,从而达到整体调平衡目的。本文基于中药外治临床应用,治病特点,常见外治疾病与“神经-内分泌-免疫网络”关系,3个层面进行分析归纳总结,旨在从“神经-内分泌-免疫网络”方面阐明中药外用作用机制,为中药临床外用推广使用提供参考。

## 1 中药外治临床应用

近年来中药外治研究已经取得了较大进展。目前中药外治已由外科领域,向内科、急症、儿科、妇科等多领域涉及,由局部体表病变治疗转向全身性疾病治疗发展。张筱杉等<sup>[4]</sup>将治疗下肢慢性溃疡的中药外用制剂进行了归纳整理发现膏剂,凝胶剂,洗剂等临床疗效显著。晁卫红等<sup>[5]</sup>采用自拟处方,将具有芳香温通,祛风活血通络中药碾磨成粗颗粒治疗关节炎,结果发现患者膝关节功能明显改善。黄苓外用可明显减轻急性湿疹患者皮肤瘙痒及湿疹症状<sup>[6]</sup>。妇科外洗方颗粒剂对各种类型的阴道炎症

疗效显著<sup>[7]</sup>。中药外用治疗糖尿病足溃疡效果满意<sup>[8]</sup>。中医贴剂治疗小儿多动症存在显著的治疗效果<sup>[9]</sup>。中药止痛1号外用配合三阶梯止痛方案具有较强的治疗癌症疼痛作用<sup>[10]</sup>。中药外治取穴治疗寒邪内阻型胃脘痛,疗效确切,安全可靠<sup>[11]</sup>。中药外治糖尿病既存在较好效果,且方便,适合社区治疗<sup>[12]</sup>。由此可见,中药外治法以其独特的优势临床上应用广泛,且疗效确切。

## 2 常用外治中药应用特点分析

中药外用剂型水煎剂 10 种,糊剂 6 种,其余为酒剂,膏剂等,其剂型简单。使用方法多为外洗或涂抹患处,使用方便。通过对其主要外治疾病进行整理发现,其发病机制多与神经-内分泌-免疫网络相关,如湿疹、皮炎、痤疮类风湿性关节炎、白癜风、口腔溃疡、烧烫伤、皮疹、黄褐斑、带状疱疹、痔疮等的发病机制均与神经-内分泌-免疫网络有关;文中共列出 27 种常用外治中药,外用治疗疾病 47 种,其中发病机制与“神经-内分泌-免疫网络”有关的疾病达 45 种,占 95.7%;对文中列出的外治中药现代药理作用整理发现与“神经-内分泌-免疫网络”相关机制相关 27 种,达到 100%。由此可见中药外用治疗疾病作用机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。见表 1。

## 3 外治主要疾病与“神经-内分泌-免疫网络”关系

### 3.1 痤疮与“神经-内分泌-免疫网络”关系

痤疮的发病主要与皮脂腺相关,皮脂腺受雄性激素支配,故痤疮与雄激素作用密切相关。雄激素在 5- $\alpha$  还原酶的作用下被还原为睾酮,睾酮与雄激素受体蛋白结合,引起皮脂分泌增加,形成开放的粉刺堵塞毛囊孔,造成厌氧环境,使痤疮菌过度生长引发炎症,进而形成痤疮<sup>[66]</sup>。男性雄激素较女性多,故发病严重;女性生理期前,体内雌激素水平降低,雄激素水平相对升高,从而引发痤疮或加重<sup>[67]</sup>。新生儿自身产生较多类固醇激素,部分新生儿体内睾丸生成素增加,导致大量睾酮形成,从而刺激皮脂腺细胞增生<sup>[68]</sup>。婴儿痤疮可能与下丘脑功能异常有关。

表 1 常用外用中药

Table 1 Traditional Chinese medicine for treating diseases *in vitro*

常用中药	常用剂型	常用方法	主要外治疾病	现代药理研究
梔子 <sup>[13]</sup>	水煎,打粉	外洗,涂抹	关节扭伤,口腔溃疡,湿疹等	利胆保肝,促胰液分泌,泻下,降糖降脂,抗菌消炎 <sup>[14]</sup>
蜂蜜 <sup>[15]</sup>	膏剂	涂抹	便秘,口腔溃疡,疮痈疔毒,烧烫伤等	抗菌、抗氧化、促消化、润肠,增强免疫等 <sup>[16]</sup>
蜂胶 <sup>[17]</sup>	酊剂	涂抹	皮癣、鸡眼、口腔溃疡、皮炎、湿疹等	抑菌、止血、消炎、止痒、收敛等
千金子 <sup>[18]</sup>	醋糊	涂抹	风湿痹痛、跌打损伤、体癣等	致泻、镇静催眠、镇痛抗炎、抗肿瘤等 <sup>[19]</sup>
补骨脂 <sup>[20]</sup>	水煎剂	擦、洗	白癜风、黄褐斑、斑秃等	雌激素样作用,抗肿瘤,抗氧化,抗菌,保肝抗抑郁等 <sup>[21]</sup>
艾叶 <sup>[22]</sup>	水煎剂	涂抹	黄褐斑、口腔溃疡、风湿性关节炎等	抗菌、抗病毒、免疫调节、抗过敏、抗炎、镇静镇痛等 <sup>[23]</sup>
蛤壳 <sup>[24]</sup>	膏剂	涂抹	烧烫伤、皮肤瘙痒	调节免疫、抗肿瘤、降糖降脂、抗氧化等 <sup>[25]</sup>
菟丝子 <sup>[26]</sup>	酒剂	涂抹	带状疱疹、白癜风、痤疮等	调节免疫、生殖系统作用、抗衰老、保肝、降糖降脂等 <sup>[27]</sup>
骨碎补 <sup>[28]</sup>	酒剂	涂抹	骨质增生、白癜风、脱发等	免疫调节、抗炎、抗骨质疏松、骨损伤修复等 <sup>[29]</sup>
芫花 <sup>[30]</sup>	糊剂	涂抹	风湿病、体癣等	免疫调节、抗炎、镇痛、镇静、镇咳、祛痰、抗肿瘤等 <sup>[31]</sup>
半夏 <sup>[32]</sup>	酒糊	湿敷	中耳炎、头癣、疟疾、乳腺炎、腮腺炎等	中枢镇咳、祛痰、镇吐催吐、抗溃疡、镇静催眠等 <sup>[33]</sup>
大黄 <sup>[34]</sup>	水剂	擦	痛性关节炎、皮肤溃疡、皮炎湿疹、带状疱疹、烧伤等	致泻、抗菌、抗病毒、调节免疫、抗炎利尿、保肝、止血等 <sup>[35]</sup>
细辛 <sup>[36]</sup>	散剂	外敷	口腔溃疡、唇炎、鹅口疮、喘咳、小儿腹泻、腹痛等	抗惊厥、抗衰老、免疫抑制、解热、镇痛、抗炎、强心、平喘等 <sup>[37]</sup>
天南星 <sup>[38]</sup>	酒糊、醋糊	外敷	消炎、皮肤感染、扁平疣、口腔溃疡等	镇痛、镇静、抗惊厥、抗凝血、抗炎等 <sup>[39]</sup>
威灵仙 <sup>[40]</sup>	水煎液	浴足	腮腺炎、足跟骨刺、肩周炎、前列腺炎等	抗炎镇痛、抗菌、利胆、免疫抑制、解痉、抗菌等 <sup>[41]</sup>
锦灯笼 <sup>[42]</sup>	香油淀粉糊	外敷	湿疹、溃疡	抗炎、免疫调节、抗菌、利尿、镇痛、降糖等 <sup>[43]</sup>
芒硝 <sup>[44]</sup>	散剂	外敷下肢	腮腺炎、口腔溃疡、淋巴结肿大、痔疮、乳痈等	泻下、抗炎、抗菌等 <sup>[45]</sup>
吴茱萸 <sup>[46]</sup>	醋糊	贴敷涌泉穴	咽痛、口疮、流涎、疖腮、大头瘟、高血压、小儿腹泻等	镇痛、抗炎、抗胃溃疡、止呕、扩张血管降血压、强心等 <sup>[47]</sup>
芦荟 <sup>[48]</sup>	糊状,水煎	外敷;水洗	皮肤瘙痒、皮炎、扁平疣、烧伤、足癣、黄褐斑等	免疫调节、抗炎、抗溃疡、抗菌、降糖降脂、促伤口愈合等 <sup>[49]</sup>
防风 <sup>[50]</sup>	水煎剂	水洗	皮疹、产后阴肿、外阴瘙痒等	解热、免疫调节、镇痛、镇静、抗炎、抗微生物、抗氧化等 <sup>[51]</sup>
莱菔子 <sup>[52]</sup>	散剂	贴敷	湿疹、术后胀气、消肿止痛等	平喘、镇咳、祛痰、抗氧化、降血压血脂、抗菌、增强胃肠动力、改善泌尿系统等 <sup>[53]</sup>
黄连 <sup>[54]</sup>	黄连膏	涂抹患处	湿疹、皮炎、结膜炎、银屑病、骨髓炎、痤疮、溃疡等	抗菌、抗病毒、抗炎、解热、抗溃疡、抗病原体、抗腹泻、镇静催眠等 <sup>[55]</sup>
紫草 <sup>[56]</sup>	水煎液	洗患处	银屑病、烧烫伤、溃疡、阴道炎、湿疹、唇炎、冻疮等	抗炎、抗病毒、抗氧化、止血、抑菌、抗肿瘤等 <sup>[57]</sup>
丁香 <sup>[58]</sup>	复方水煎液	外洗	体癣、头癣、手足癣、口腔炎、风湿性关节炎、牙周炎等	抗氧化、抗菌、消炎、解热、降糖降血脂、中枢兴奋等 <sup>[59]</sup>
地肤子 <sup>[60]</sup>	凝胶剂	外涂患处	黄水疮、银屑病、湿疹、外阴炎等	抗病原微生物、抗炎、抗过敏、降血糖等 <sup>[61]</sup>
薄荷 <sup>[62]</sup>	鲜薄荷汁	涂患处	烧伤、红眼病、类风湿关节炎、疥疮等	止痒、扩血管、促汗液分泌、保肝、乌发、抗氧化等 <sup>[63]</sup>
马齿苋 <sup>[64]</sup>	复方水煎液	冷泡洗患处	皮炎、带状疱疹、湿疹、皮炎、脓疱疹、扁平疣、白癜风等	抑菌、降血糖、降血脂、抗氧化、抗肿瘤、增强免疫力等 <sup>[65]</sup>

儿童痤疮较为罕见,且病因不确。青春期痤疮多由肾上腺功能亢进、雄激素分泌过多所致。性腺成熟后睾酮水平升高,加剧痤疮形成。青春期后痤疮以女性居多,机体呈高雄激素水平状态<sup>[69]</sup>。孕酮与双氢睾酮(DHT)均可引起皮脂腺分泌亢进,促进痤疮形成。青春期后多因面临多种生活压力而产生负面情绪,这些情绪影响内分泌调节轴,导致雄激素产生增多而诱发痤疮。综上所述,痤疮的发生发展与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。

**3.2 黄褐斑与“神经-内分泌-免疫网络”关系** 研究表明正常生理条件下,促黑激素(MSH)与褪黑素处于平衡状态。体内雌激素水平发生变化,可通过解除谷胱甘肽或-SH对酪氨酸酶的抑制,使黑色素分泌增加形成色斑<sup>[70]</sup>。黄褐斑多发育龄女性,其发病可能与性激素有关。研究表明 14.5%~56%黄褐斑发病与妊娠相关,11.3%~46%与口服避孕药相关<sup>[71]</sup>。孕期第 3 个月孕妇体内雌激素与孕激素水平最高,处于黄褐斑高发期<sup>[72]</sup>,黄褐斑皮损处性激素及其受体结合,刺激黑色素皮质激素受体(MC1R)表达增加,促进黑色素合成<sup>[73]</sup>。研究表明皮损处孕酮水平增加,可促进黑色素细胞增殖<sup>[74]</sup>,另外孕酮具有拮抗雌激素作用,故使用拮抗孕酮药物会引起黄褐斑发病率增加<sup>[75]</sup>。由此可见,黄褐斑的发病与女性内分泌免疫系统密切相关。

**3.3 变应性鼻炎与“神经-内分泌-免疫网络”关系** 目前研究认为辅助性 T 细胞失衡学说在变应性鼻炎发病机制中占主导地位<sup>[76]</sup>。研究发现白细胞介素(IL-5)可诱导鼻黏膜局部嗜酸性粒细胞(EOS)聚集及炎症介质释放<sup>[77]</sup>。机体再次接触特异性变应原后 B 淋巴细胞扩增并迅速分化为分泌型浆细胞,分泌特异性血清免疫球蛋白(Ig)E,与肥大细胞、嗜碱性粒细胞结合,释放出组胺、白三烯等炎症介质,进而导致鼻黏膜血管扩张及腺体分泌增加,表现为鼻塞、流涕等症状<sup>[78]</sup>。此外,鼻黏上皮细胞与该病的发病机制关系密切,机体接触并识别变应原后,鼻黏膜上皮细胞免疫调控功能发生变化,进而引起下游 T、B 淋巴细胞等免疫应答的发生,还可介导各免疫细胞信息传递,增强免疫应答<sup>[79]</sup>。因此,变应性鼻炎与“神经-内分泌-免疫网络”关系密切。

**3.4 口腔溃疡与“神经-内分泌-免疫网络”关系** 机体处于应激状态时,下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统参与应激反应。研究表明心理应激对心理防御机制破坏导致了机体内分泌及免疫系统功能失衡,导致疾病的发生<sup>[80]</sup>,主要表现为创口愈合时

间延长,感染性疾病病程加重。有学者提出在遗传背景下,环境因素(包括精神体质、心理行为、生活工作环境等)刺激,导致机体免疫功能异常,发生口腔溃疡。局部免疫损伤中,细胞免疫功能下降和 T 细胞亚群失衡,导致口腔溃疡发生<sup>[81]</sup>。研究发现激素水平异常与口腔溃疡密切相关。女性月经期、黄体期和更年期激素紊乱易发生口腔溃疡,怀孕期和服用避孕药可有效缓解口腔溃疡趋势<sup>[82]</sup>。综上所述,口腔溃疡与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。

**3.5 烫伤与“神经-内分泌-免疫网络”关系** 烧烫伤因皮肤功能受损,往往伴随免疫功能破坏<sup>[83]</sup>。烧烫伤可导致患者免疫应答发生改变,尤其 Th1/Th2 平衡偏移<sup>[84]</sup>。严重烧烫伤后, T 细胞功能受到抑制,进而影响 B 淋巴细胞抗体的产生,尤其影响与烧烫伤感染关系密切的免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A 和免疫球蛋白 M 的产生。炎症反应过度导致吞噬细胞吞噬力和杀伤能力下降,是烧烫伤后免疫功能紊乱的常见表现之一<sup>[85]</sup>。综上所述,烧烫伤与“神经-内分泌-免疫网络”亦存在密切关联。

**3.6 白癜风与“神经-内分泌-免疫网络”关系** 白癜风属自身免疫系统疾病,发作时细胞的因子增殖分化,导致黑色素细胞凋亡<sup>[86]</sup>。白癜风主要与细胞免疫,细胞因子和体液免疫相关。研究发现白癜风自身抗体通过细胞毒性反应破坏黑色素细胞, T 细胞失调引起免疫紊乱可能导致黑色素细胞选择性损失<sup>[87]</sup>。而由表皮产生的细胞因子是黑色素细胞生存的必要条件,这些细胞因子与黑色素细胞表面结合物结合,参与黑色素细胞的生长,分化,增殖,凋亡整个过程<sup>[88]</sup>。综上所述,白癜风与“神经-内分泌-免疫网络”关系密切。

**3.7 中药外治常见疾病与“神经-内分泌-免疫网络”分析** 本文通过文献检索,寻找中药外治常见疾病的相关机制。结果发现,中药外用可治疗的常见疾病较为广泛,本文列出常见 25 种疾病,均涉及“神经-内分泌-免疫网络”,所涉及的机制达 102 条,其中神经-内分泌-免疫网络占 59 条,达所列疾病相关机制的 57.8%,其余相关机制 43 条,占所涉及机制的 42.2%,见表 2,由此可见,“神经-内分泌-免疫网络”机制与中药外用治疗疾病密切相关,因此,笔者推测中药外用治疗疾病很可能是通过影响机体“神经-内分泌-免疫网络”而发挥作用。

## 4 讨论

目前关于中药外治机制主要假说有经络传导,透皮和黏膜吸收,该学说虽在一定程度上阐明中药

表 2 中药外治常见疾病机制分析

Table 2 Analysis of common diseases *in vitro* treatment of traditional Chinese medicine

中药外治疾病	涉及的机制	神经-内分泌-免疫网络机制相关
烧烫伤 <sup>[89]</sup>	5	3
口腔溃疡 <sup>[90]</sup>	5	2
带状疱疹 <sup>[91]</sup>	1	1
银屑病 <sup>[92]</sup>	4	3
白癜风 <sup>[93]</sup>	3	3
痤疮 <sup>[94]</sup>	3	2
黄褐斑 <sup>[95]</sup>	4	1
变应性鼻炎 <sup>[96]</sup>	6	4
鹅口疮 <sup>[97]</sup>	4	1
中耳炎 <sup>[98]</sup>	4	1
盆腔炎 <sup>[99]</sup>	5	4
慢性阻塞性肺疾病 <sup>[100]</sup>	6	5
痛风性关节炎 <sup>[101]</sup>	4	4
类风湿性关节炎 <sup>[102]</sup>	3	2
阴道炎 <sup>[103]</sup>	3	2
宫颈炎 <sup>[104]</sup>	3	2
特应性皮炎 <sup>[105]</sup>	4	2
便秘 <sup>[106]</sup>	6	1
糖尿病皮肤溃疡 <sup>[107]</sup>	4	1
前列腺炎 <sup>[108]</sup>	2	2
慢性腹泻 <sup>[109]</sup>	3	3
肠炎 <sup>[110]</sup>	6	1
痛经 <sup>[111-112]</sup>	5	5
糖尿病肾病 <sup>[113-114]</sup>	5	2
婴儿湿疹 <sup>[115-116]</sup>	4	2

作用机制,但未能全面揭示中药外治机制。经络是一个多层次、多功能、多形态的调控系统,具有运行气血、濡养全身、抗御外邪、保卫机体的作用。经络外连皮肤肌腠,内连五脏六腑,中药外敷刺激有关穴位经过经络传导发挥药效。目前经络研究主要分为神经传导学说、生化体液学说、结缔组织学说 3 个派别<sup>[117]</sup>,神经传导学说认为,经络是以神经系统为基础的一种功能表现,阐释皮肤-周围神经-脊髓-大脑-内脏神经的网状传导途径;生化体液学说认为经络与多种流动的理化成分和生化物质相关,如神经肽、P 物质,五羟色胺,组织胺等多种递质和多种离子等相关;结缔组织学说认为,结缔组织中的筋膜是经络的物质基础,经脉是附着于筋膜组织,借助神经、血管、淋巴管,调整人体机能的带状结构。由此可见经络学说与“神经-内分泌-免疫网络”存在较高的吻合。经络学说虽在一定程度上可通过穴位刺激和经络传导阐明中药外用机制,但仍不能具体指出

外用中药发挥作用的分子机制。透皮和黏膜吸收是目前局部外用药物的主要作用机制,通过透皮和黏膜吸收收入血,进入局部或机体,通过影响机体“神经-内分泌-免疫网络”进而发挥治疗作用<sup>[118]</sup>。该学说虽能解释中药发挥作用的具体机制,但相当一部分外治药效显著的中药,有效成分不能通过透皮或黏膜进行吸收,无法解释该现象,仍存在一定的局限性。综上笔者提出中药外用可能是通过穴位刺激-经络传导,透皮和黏膜吸收进而影响机体的“神经-内分泌-免疫网络”系统,而发挥其治疗作用。

中药外用存在诸多优势,避免内服避免肝肠循环对药物影响,提高药物利用度;避免中药煎煮费时及长期服药对胃肠道与肝脏等的损害;黏膜给药,药物透入容易,吸收快,可减少药物在肝脏中变化,较好的保持药物效力完整性等优势。中药外治在临床应用广泛,但作用机制不明。本文通过对常用中药外用治病特点分析发现,常用外治中药主治疾病发病机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切关联,且对外治中药现代药理作用整理发现,其与“神经-内分泌-免疫网络”相关性达 100%。通过对中药外治常见疾病与“神经-内分泌-免疫网络”关系分析发现,中药外用所治疾病发病机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。综上笔者推测“神经-内分泌-免疫网络”系统很可能是中药外治的主要作用机制之一。

目前中药外治“神经-内分泌-免疫网络”的作用机制尚缺乏直接研究结果的支撑。但已有研究表明药物作用人体穴位后,促使穴位组织结构、皮肤、神经、血管、淋巴均发生变化,甚至某些中药通过刺激穴位使局部温度增高,毛细血管扩张,有利于药物成分通过皮肤穿过毛孔不断地进入淋巴液、血液,从而发挥其药理作用<sup>[119]</sup>。刘莉等<sup>[120]</sup>通过超高效液相色谱结合高分辨率质谱联用(UPLC-Q-TOF-MS)技术考察中药穴位贴敷治疗哮喘豚鼠尿液代谢物图谱,初步确认氮 4-乙酰基胞苷,6-甲基腺苷以及未确定化合物( $m/z$  365. 14)为哮喘发作潜在的生物标志物。研究发现穴位敷贴治疗哮喘机制主要与嗜酸性粒细胞,一氧化氮,T 淋巴细胞亚群,乙酰胆碱,各种受体及细胞因子等相关<sup>[121-122]</sup>。这些证据证实中药外治作用机制与“神经-内分泌-免疫网络”密切相关。故笔者认为“神经-内分泌-免疫网络”是中药外用发挥药效的主要作用机制之一,但该机制的验证,在今后的研究中还需各科共同努力,进行临床或实验验证,为阐明中药外用机制提供参考,为中药外治

国际化提供依据。

[参考文献]

- [1] 张雅静. 中药贴敷治疗癌性疼痛的疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [2] 牛红娟, 张冰, 林志健, 等. 基于中药外治历史沿革的安全用药探析[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1501-1504.
- [3] 汪莉, 李在林. 中药外治的研究概况与展望[C]//第七届中华中医药学会中医外治学术年会论文汇编, 成都, 2011: 72-81.
- [4] 张筱杉, 刘明. 中药外用制剂治疗下肢慢性溃疡的研究概况[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(5): 437-440.
- [5] 晁卫红, 毛盛芳, 张小妹. 中药熏蒸治疗肾虚寒痹型膝骨性关节炎 25 例[J]. 中医外治杂志, 2017, 26(1): 22-24.
- [6] 姬春香. 黄芩外用治疗急性湿疹的疗效观察及其药理分析[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(11): 97-98.
- [7] 陆霄鹤, 蒋玲珍. 妇科外洗方颗粒剂对阴道炎患者 260 例的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2017, 14(6): 1217-1218.
- [8] 邵鑫, 吴学苏, 冉颖卓, 等. 中药外用治疗糖尿病足溃疡 31 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2017, 49(12): 38-40.
- [9] 牛倩, 穆志龙, 焦富勇. 中药外用贴剂治疗小儿多发性抽动症 36 例[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1615-1616.
- [10] 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.
- [11] 武文静, 唐艳萍. 中药外治取穴治疗寒邪内阻型胃痛疗效观察[J]. 光明中医, 2017, 32(6): 805-806.
- [12] 陶春祥. 中药外治糖尿病[N]. 中国医药报, 2000-7-6(6).
- [13] 马建国. 栀子外用治病多[N]. 家庭医生报, 2004-3-22(13).
- [14] 牧丹, 苏日那, 格根塔娜, 等. 栀子的化学成分与药理作用研究[J]. 中国疗养医学, 2015, 24(1): 34-36.
- [15] 邓万祥. 蜂蜜外用功效不凡[J]. 农村新技术, 2015, 4: 63-64.
- [16] 吴国泰, 武玉鹏, 牛亭惠, 等. 蜂蜜的化学、药理及应用研究概况[J]. 蜜蜂杂志, 2017, 37(1): 3-6.
- [17] 孙立广, 孙焯. 蜂胶外用治疗疾病[J]. 中国蜂业, 2008, 59(7): 38.
- [18] 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.
- [19] 王正平, 高燕, 赵瀚年. 千金子的化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2014, 16(1): 58-61.
- [20] 张新. 补骨脂外用治疗外阴营养不良[J]. 中医杂志, 2002, 43(5): 332.
- [21] 邱蓉丽, 李璘, 乐巍. 补骨脂的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中药材, 2010, 33(10): 1656-1659.
- [22] 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.
- [23] 曹玲, 于丹, 崔磊, 等. 艾叶的化学成分、药理作用及产品开发生研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 918-923.
- [24] 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.
- [25] 杜正彩, 侯小涛, 黄庆, 等. 文蛤化学成分与药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2014, 42(2): 439-441.
- [26] 沈丽, 黄云英, 王雪妮, 等. 菟丝子外用对实验性豚鼠白癜风的药效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(16): 199-202.
- [27] 王焕江, 赵金娟, 刘金贤, 等. 菟丝子的药理作用及其开发前景[J]. 中医学报, 2012, 40(6): 123-125.
- [28] 沈丽, 张德芹, 黄云英, 等. 骨碎补外用对实验性豚鼠白癜风的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(2): 92-94.
- [29] 檀龙颜, 马洪娜. 骨碎补药理作用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(11): 66-70.
- [30] 汤佩佩, 苗明三. 芫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.
- [31] 李玲芝, 宋少江, 高品一. 芫花的化学成分及药理作用研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(9): 587-592.
- [32] 史晶晶, 苗明三, 时博. 半夏外用的抗炎镇痛作用[J]. 河南中医, 2011, 31(9): 991-993.
- [33] 李万军, 马新焕, 王建良. 半夏的药理作用[J]. 西部中医药, 2012, 25(9): 129-131.
- [34] 邓理. 生大黄外用临床运用举隅[J]. 中医外治杂志, 2012, 21(6): 39.
- [35] 张慧林, 赵妍. 大黄的药理作用及临床应用分析[J]. 光明中医, 2015, 30(5): 1119-1121.
- [36] 王双艳, 高明超, 吴业清, 等. 细辛外用治疗口腔溃疡(虚火上炎证)的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1133-1135.
- [37] 梁学清, 李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版, 2011, 29(4): 318-320.
- [38] 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.
- [39] 陶荟竹, 杨绍杰. 天南星的化学成分与药理作用研究综述[J]. 黑龙江生态工程职业学院学报, 2014, 27(6): 31-32.
- [40] 张董喆, 史晓林. 外用威灵仙配合陈醋治疗跟骨骨刺临床观察[J]. 中医学报, 2013, 28(2): 290-291.
- [41] 付强, 王萍, 杜宇凤, 等. 威灵仙化学成分及其药理活性最新研究进展[J]. 成都大学学报:自然科学版, 2018, 37(2): 113-119.

- [42] 于舒雁,苗明三. 锦灯笼外用对豚鼠和大鼠疮疡模型的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 611-614.
- [43] 朱凡凡,陈喆. 锦灯笼药理作用及临床应用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(2): 66-69.
- [44] 孙静波,范东英. 中药芒硝临床外敷用法研究新进展[J]. 甘肃科技纵横, 2016, 45(5): 98-99, 68.
- [45] 应帮智,张卫华,张振凌. 中药芒硝药理作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(20): 2155-2156.
- [46] 崔瑛,纪彬,赵素霞,等. 吴茱萸外用功效的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 264-267.
- [47] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11): 2415-2417.
- [48] 范树新. 芦荟外用临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(50): 114.
- [49] 徐莲,符旭东,熊蕊,等. 芦荟的药理作用及其临床应用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(10): 1418-1421.
- [50] 岳善峰,鞠华敏,张晓涛. 徐长卿防风外用治疗皮疹117例[J]. 中国民间疗法, 2002, 10(10): 28.
- [51] 刘双利,姜程曦,赵岩,等. 防风化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2146-2152.
- [52] 吴超杰,汤坤标. 莱菔子外用治疗术后腹胀[J]. 中医杂志, 1998, 39(8): 456-457.
- [53] 赵振华,李媛,季冬青,等. 莱菔子化学成分与药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2017, 19(2): 147-151.
- [54] 郭军,吴静. 黄连外用治疗慢性湿疹36例的临床观察及护理干预[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(19): 172-173.
- [55] 邱艳萍. 黄连化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(22): 141-143.
- [56] 何国兴. 紫草外用治病有特效[J]. 农村百事通, 2013(7): 70-71.
- [57] 袁慧勤,胡迪. 紫草的药理作用及单味药临床外用概述[J]. 医学综述, 2015, 21(3): 504-506.
- [58] 陈天丽,张红,周春英. 丁香外用的临床及实验研究概述[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(2): 139-141.
- [59] 屠寒,江汉美,卢金清,等. 丁香药理作用研究进展[J]. 香料香精化妆品, 2015(5): 59-62.
- [60] 朱传美. 复方地肤子提取物凝胶配合卡泊三醇软膏治疗寻常型银屑病的临床研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [61] 蒋剑平,沈小青,范海珠. 地肤子化学成分及药理活性研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(12): 2704-2706.
- [62] 桑雅清,温慧萍,何伟珍. 鲜薄荷外用治疗小儿红痒疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(6): 554-555.
- [63] 沈梅芳,李小萌,单琪媛. 薄荷化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(7): 1484-1487.
- [64] 王锁杏,刘玲. 马齿苋外用治疗皮肤病举隅[J]. 现代中医药, 2005, 25(3): 69.
- [65] 冯津津. 马齿苋的化学成分及药理作用研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(7): 66-68.
- [66] 吴欢欢,刘帅,卜平,等. 痤疮发病机制及药物治疗进展[J]. 中国医药科学, 2016, 6(8): 31-33.
- [67] WEI B, PANG Y, ZHU H. The epidemiology of adolescent acne in North East China [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(8): 953-957.
- [68] 曾文心,曹碧兰. 雄激素与痤疮相关研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2017, 39(6): 408-411.
- [69] 赖庆松,邱木雄. 137例青春期后痤疮临床特征及相关因素分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(10): 639-641.
- [70] 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.
- [71] Krupashankar D S, Somani V K, Kohli M, et al. A crosssectional-multicentric-clinico-epidemiological study of melasma in India [J]. Dermatol Ther (Heidelberg), 2014, 4(1): 71-81.
- [72] Costin G E, Hearing V J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress [J]. FASEB J, 2007, 21(4): 976-994.
- [73] 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.
- [74] Tamega A A, Miot H A, Moco N P, et al. Gene and protein expression of oestrogen-beta and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women [J]. Int J Cosmet Sci, 2015, 37(2): 222-228.
- [75] Famenini S, Gharavi N M, Beynet D P. Finasteride associated melasma in a Caucasian male [J]. J Drugs Dermatol, 2014, 13(4): 484-486.
- [76] Nakanishi K. Basophils are potent antigen-presenting cells that selectively induce th2 cells [J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7): 1836-1842.
- [77] Greiner A N, Hellings P W, Rotiroti G, et al. Allergic rhinitis [J]. Lancet, 2011, 378(9809): 2112-2122.
- [78] Rondon C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010, 10(1): 1-7.
- [79] 沙骥超. 变应性鼻炎鼻黏膜上皮细胞-CD25<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞信息传递的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [80] 艾秀峰,冷晓霞,陈民利,等. 束缚应激致亚健康状态大鼠的免疫功能改变与中药干预的影响[J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(2): 117-119.
- [81] 刘琼. 心理应激对大鼠实验性口腔溃疡愈合影响的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- [82] 李瑞泽,武云霞. 口腔溃疡致病因素研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(8): 907-909.

- [ 83 ] 傅颖璐,袁娟丽,陈江,等.连翘对严重烧伤大鼠外周血 Treg 及脾脏 Foxp3 的影响[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25(10):935-937.
- [ 84 ] 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 (3): 60-67.
- [ 85 ] 黄梦玲,王雄,吴金虎.中药治疗烧烫伤的作用机制研究进展[J].医学综述,2017,23(11):2240-2244.
- [ 86 ] 朱坚勇,吕中法.碱性成纤维生长因子和内皮素-1体外协同培养正常人黑素细胞[J].中国皮肤病学杂志,2011,25(7):535-537.
- [ 87 ] 米吉提·吾普尔,热孜万古丽·乌买尔.白癜风免疫机制研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2016,15(2):130-132.
- [ 88 ] 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.
- [ 89 ] 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.
- [ 90 ] 张贤梅,孙勤国.复发性口腔溃疡发病机制及中西医结合治疗进展[J].时珍国医国药,2013,24(10):2495-2497.
- [ 91 ] 陈妮,刘军连.带状疱疹发病机制的研究进展[J].中国医学文摘:皮肤科学,2017,34(1):33-38,5.
- [ 92 ] 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.
- [ 93 ] 田军,周进科,李强.白癜风免疫发病机制研究新进展[J].医学综述,2016,22(18):3541-3545.
- [ 94 ] 王鸿,熊霞.寻常型痤疮发病机制研究进展[J].西南医科大学学报,2018,41(4):385-388.
- [ 95 ] 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.
- [ 96 ] 魏欣.变应性鼻炎的发病机制[J].海南医学,2011,22(10):8-12.
- [ 97 ] 姜静,王松灵.鹅口疮病因学研究进展[J].北京口腔医学,2007,15(6):352-355.
- [ 98 ] 何腾,胡文健.分泌性中耳炎病因及发病机制研究进展[J].现代医药卫生,2015,31(5):705-707.
- [ 99 ] 李世蓉,张三元.盆腔炎症性疾病发病机制的现代研究[J].中国妇幼保健,2011,26(27):4298-4301.
- [ 100 ] 刘娅钦,马丽,刘琳.慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究进展[J].临床肺科杂志,2016,21(6):1113-1117.
- [ 101 ] 张洪瑞.现代医学对痛风性关节炎发病机制的认识分析[J].中国实用医药,2017,12(6):196-197.
- [ 102 ] 张群,王竞秋.类风湿性关节炎发病机制与临床治疗的研究进展[J].内蒙古中医药,2013,32(21):148-149.
- [ 103 ] 龚娅婷,张玉影,吴光勇,等.阴道炎发病机制研究进展[J].吉林医药学院学报,2016,37(4):311-313.
- [ 104 ] 刘凤兰,杨爱琴.浅谈慢性宫颈炎的发病机理[J].北方药学,2014,11(5):92-93.
- [ 105 ] 罗金成,宋志强.特应性皮炎的发病机制[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2017,11(4):375-381.
- [ 106 ] 黄云,王学红.便秘发病机制概述[J].中国现代医药杂志,2017,19(10):105-108.
- [ 107 ] 肖青青,王一飞,李欣,等.糖尿病皮肤溃疡创面修复机制的研究进展[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2014,13(2):133-136.
- [ 108 ] 刘祎,陈先国,梁朝朝.慢性前列腺炎相关免疫机制研究进展[J].中华男科学杂志,2017,23(7):652-655.
- [ 109 ] 庄莹,林志辉.慢性腹泻神经机制研究进展[J].国际消化病杂志,2010,30(1):9-10,29.
- [ 110 ] 尹敏.汉黄芩素调节 Tef/Treg 细胞活性对 DSS 诱导小鼠肠炎的影响及机制[D].扬州:扬州大学,2017.
- [ 111 ] 潘野清,张健安.原发性痛经的发病机制及治疗进展[J].安徽预防医学杂志,2017,23(2):113-115,141.
- [ 112 ] 何瑶,王丽娟,刘婷婷,等.基于代谢组学技术分析四物汤治疗原发性痛经证的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12):82-89.
- [ 113 ] 余晓波,余永壮.糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J].中国临床新医学,2017,10(10):1022-1025.
- [ 114 ] 王永胜,杨丽霞,程涛,等.糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):200-207.
- [ 115 ] 姚思敏,郭成成.婴儿湿疹发病机制的研究进展[J].生物技术世界,2014(4):64-65.
- [ 116 ] 苏绪林,李勇华.慢性湿疹中医用药规律的文献研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(18):335-337.
- [ 117 ] 黎波,李忠正,刘强.经络流派学说研究进展[J].山西中医,2016,32(6):55-57.
- [ 118 ] 田硕,苗明三.基于“神经-内分泌-免疫网络”中药外治机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(4):6-12.
- [ 119 ] 贺艳萍,肖小芹,邓桂明,等.中药穴位贴敷作用机理研究概况[J].中国中医药信息杂志,2017,24(3):134-136.
- [ 120 ] 刘莉,李慧,孙学刚,等.“冬病夏治”方药穴位贴敷治疗哮喘豚鼠的尿液代谢组学研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):180-183.
- [ 121 ] 沈佳燕,倪伟.穴位敷贴法治疗支气管哮喘免疫机制的研究进展[J].中医临床研究,2012,4(24):119-121.
- [ 122 ] 严蓓华,杨铭,陈佳蕾,等.复杂网络在中医药方面的研究和应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(7):276-280.

[责任编辑 周冰冰]