

综 述

中药冰片的商品种类与现代药理学研究进展

张历元¹ 李元文² 林欢儿³ 蔡玲玲² 张玉婷¹ 李 雪¹ 肖 飞⁴

(1 北京中医药大学,北京,100027; 2 北京中医药大学皮肤病研究所,北京,100027; 3 北京中医药大学深圳医院,深圳,518172; 4 健民集团儿童药物研究院,武汉,430052)

摘要 冰片是中医外科要药之一,因具有良好的镇痛及透散、消肿效果被广泛用于各类疮疡的治疗。但其具体药性、毒性一直具有争议:1)因冰片商品种类繁多,来源复杂,而医家长期以来又对此认识不足;2)冰片根据配伍药物的不同对生物膜屏障作用不同,如配伍麝香与配伍葛根对血脑屏障有相反的影响;3)与缺乏严谨的毒理实验研究有关。通过梳理中药冰片的商品种类和现代药理研究进展可有效提升研究者对该药物的认识,从而更加严谨细腻地设计实验步骤并记录数据。

关键词 冰片;中药药理;龙脑;开窍;通透性

Commercial Types and Modern Pharmacology Study Progress of Borneolum SyntheticumZhang Liyuan¹, Li Yuanwen², Lin Huaner³, Cai Lingling², Zhang Yuting¹, Li Xue¹, Xiao Fei⁴

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100027, China; 2 Institute of Dermatology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100027, China; 3 Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518172, China; 4 Children's Medicine Research Institute, Jianmin Group, Wuhan 430052, China)

Abstract Borneol (Bingpian) is chemically named as 2-Camphanol, and its structure includes dextral, Levo borneol, and racemic borneol. Despite the abundant source of commodities, there are differences in efficacy and toxicity, due to the inclusion of impurity components. At present, the market is dominated by mechanochemical borneol, which contains many impurities. Generally considered that the quality of mechanochemical borneol is not as good as that of natural borneol. However, there are few comparative studies among different categories of borneol. Some studies have considered that the efficacy difference is not significant. Modern pharmacological studies have suggested that borneol at a concentration of 0.1% or less is safe, and does not cause damage to eye tissues. The use of borneol or combined with milkvetch root (Huangqi) can increase the permeability of the blood-brain barrier, and the compatibility of borneol and musk (Shexiang) can reduce the permeability of the blood-brain barrier, and protect the blood-brain barrier. Borneol has a double regulating effect on the excitability of the central nervous system, and it is characterized by low dose stimulation and high dose inhibition. However, previous researches have not detected the type and concentration of impurity components in the borneol, we need to conduct more experiments to get detailed data in the future.

Key Words Bingpian; Pharmacology of traditional Chinese Medicine; Borneol; inducing resuscitation; Permeability

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.055

冰片具芳香开窍、消肿散毒之功,现代药理研究亦证实其有显著的抗炎镇痛作用,在临床各科都属常用药,尤其在中医外科,被广泛用于各类疮疡的治疗。但冰片的具体药性、毒性一直存有争议,一方面是因商品种类繁多,来源复杂,而医家长期以来对此认识不足;一方面是因冰片调节功能复杂,通路不明;一方面与缺乏严谨的毒理实验研究有关。通过梳理中药冰片的商品种类和现代药理研究进展可有效提升研究者对该药物的认识,进而更精准地运用该药。

1 分类综述

1.1 品类与来源 冰片原名龙脑,至明清时期逐渐习用“冰片”为正名,而“龙脑”反成俗称。其别名众多,如梅片、脑子、梅花脑、片脑、羯布罗香等。现通常将质量上乘、货源稀少的品类称为龙脑,相对质量较差者称为冰片。冰片(龙脑)的外观呈无色半透明或白色六方形薄片状,质地松脆,气味芳香,有强烈清凉感。其化学名为 2-莰醇(Borneol),分子式 $C_{10}H_{18}O$,有右旋(D)、左旋(L)、消旋(DL)3种旋光异构体。往往含有一定杂质成分樟脑,化学名 2-莰

基金项目:北京中医药大学横向科研项目—复方紫草油治疗慢性湿疹(血虚风燥证)的临床及动物实验研究(HX201706)

作者简介:张历元(1993.06—),女,博士在读,研究生,研究方向:皮肤性病学,E-mail:1152322679@qq.com

通信作者:肖飞(1977.11—),男,高级工程师,研究方向:新药临床研究和产品二次开发研究,E-mail:xfsrxbyws@163.com

酮,分子式 $C_{10}H_{16}O$,与龙脑气味类似,在英语中 Camphor 即樟脑,但有时也指龙脑(Borneol),因此在研究文献时往往造成混淆。

1.2 龙脑冰片 广义上除化学方法合成得到的龙脑都属天然龙脑,狭义上则单指天然凝结成的龙脑香树脂油,即龙脑冰片。龙脑有别名羯布罗香。其实羯布罗香、羯婆罗等应该都是梵文 karpura 的音译,即羯布罗香树 *Dipterocarpus turbinatus* Gaertn. f. (龙脑香科龙脑属植物),与药典所载的龙脑香树 (*Dipterocarpus aromatica* Gaertn. f.) 不同,但其树脂油自古就与龙脑香树脂油混同使用,都做天然龙脑。

《海药本草》引陶弘景:“(龙脑)生西海律国,是波律树中脂也,如白胶香状”。唐代段成式《酉阳杂俎》卷十八中记载:“龙脑香树,出婆利国,婆利呼为固不婆律。亦出波斯国。树高八九丈,大可六七围,叶圆而背白,无花实。其树有肥有瘦,瘦者有婆律膏香,一曰瘦者出龙脑香,肥者出婆律膏也。在木心中,断其树,劈取之,膏于树端流出,斫树作坎而承之。入药用,别有法”。上品的天然龙脑是龙脑香树的天然树脂油,不需提炼即可割取,呈膏脂状。随着宋代朝贡贸易兴盛,海上商路往来愈加频繁。唐慎微《证类本草》卷十三:“(龙脑)出婆律国。形似白松脂,作杉木气,明净者善。久经风日或如雀屎者不佳”。指出颗粒状的龙脑树脂油质量稍逊。《证类本草》引五代李珣《南海药谱》:“龙脑油,本出佛誓国”。赵汝适《诸蕃志卷下》:“脑子出渤泥国,又出宾宰国”。佛誓,当为室利佛逝,亦做三佛齐,据《古代南海地名汇释》,即今印尼苏门答腊岛;宾宰即苏门答腊西岸的巴鲁斯港(Baros),阿拉伯人称之为 Pansur 或 Fansur,亦作 Pancur 或 Fancur;婆利即今巴厘岛,亦有说法是婆利与渤泥同为 borneo 的译音,在今印尼加里曼丹岛(婆罗洲)北部,也做婆律、波利等;又或认为婆利亦为巴鲁斯港(一个龙脑香重要集散地)的译名,与宾宰同。

研究指出^[1]:“‘箇不婆律’乃马来亚商业行话‘Kapur Baros’的音译,‘婆律膏’亦然”。目前最早的龙脑相关记载见于《隋书》列传第四十七,常骏等人奉隋炀帝之命出使,赤土国王子那邪迦“随骏贡方物,并献金芙蓉冠、龙脑香”。关于赤土国,《新唐书》记载:“赤土西南入海,得婆罗”。《明史》:“暹罗,在占城西南,顺风十昼夜可至,即隋、唐赤土国。后分为罗斛、暹二国。暹土瘠不宜稼,罗斛地平衍,种多获,暹仰给焉。元时,暹常入贡。其后,罗斛强,并有暹地,遂称暹罗斛国”。即今泰国南部素攀武里

一带。此地亦属于马来半岛,足证马来半岛与龙脑香交易间关联之紧密。

1.2 天然冰片(人工龙脑) 由于天然龙脑香树资源稀缺,需要凭借人工手段提取或合成,以满足庞大的市场需求。人工提取的龙脑仍属于广义的天然龙脑范畴,往往名为人工龙脑或天然冰片。用取过天然龙脑香的龙脑香树木材、锯屑加热蒸馏,凝结成块即得,可称做“熟脑”。北宋成书的《证类本草》:“今海南龙脑,多用火煨成片,其中亦容杂伪”。晚明《香乘》中记载更详:“取脑已净,其杉板谓之脑木札,与锯屑同捣碎,和置磁盆中,以笠覆之,封其缝热灰,煨熘其气飞上,凝结而成块,谓之熟脑”。其实际成分是高纯度的右旋龙脑。

我国龙脑长期依赖进口。随着龙脑树资源的濒临枯竭,印尼政府已禁止伐树取脑。而化学合成的冰片含杂质成分异龙脑(异茨醇)较多,与天然龙脑区别较大。1986年,科研人员在江西省吉安市境内发现了樟树 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl 的一种特别化学型,其新鲜枝叶经蒸馏提取可得到较纯净的右旋龙脑,含少量樟脑,不含异龙脑。故将该品种香樟命名为龙脑樟。同一时期,在湖南新晃县发现了一种特别化学型油樟 *Cinnamomum longepaniculatum* (Gamble) N. Chao et H. W. Li,可用于提取龙脑,亦称作龙脑樟;于广东省发现了特别化学型阴香 *Cinnamomum burmannii* (C. C. et Th. Nees) Bl. 并将之命名为梅片树。这3种天然龙脑新资源都属于樟科,提取物都可称为天然冰片。改变了我国长期依赖进口的局面。3种资源植物中,樟科龙脑樟含右旋龙脑的比例与叶精油含量都显著高于另2种,被认为是我国冰片的最佳天然来源。《山东省中药材标准》收录了唇形科百里香属植物五脉地椒(*Thymus quinquecostatus* Celak.) 全草提取所得结晶作为天然冰片的一种,但以五脉地椒做为原料的冰片生产效率等数据尚不充足,生产规模亦不及上述几种。

1.3 艾片(左旋龙脑) 左旋龙脑(*l*-龙脑)存在于菊科蒿属植物艾草与艾纳香属植物中。通常以艾纳香(*Blumea balsamifera* (L.) Dc.,产于云贵和两广等地)的新鲜茎叶经水蒸气蒸馏后重结晶制得。《证类本草》“艾香”条:“《广志》曰:出西国,似细艾。又有松树皮绿衣,亦名艾纳。可以和合诸香,烧之能聚其烟,青白不散,而与此不同也”。唐代即有制艾纳香用于合香的记录,但历代医书都没有提及它与冰片的关系。直到1711年成书的《生草药性备药》“大风艾”条:“药市中有其奸歹人用此伪造假冰

片”,大风艾即艾纳香别名。1928年出版的《增订伪药条辨》:“广西百色县蒸熬大枫叶,以炼液结晶成粉,为制冰片之原料,曰艾片,亦伪作冰片”。当时尚将艾片认为是冰片的伪劣品。1937年出版的《本草药品实地之观察》则记载了艾片主要成分为左旋龙脑,将其正式列为商品冰片的一种。艾片中除左旋龙脑外还含有少量异龙脑和樟脑,通常呈灰白色粉末状,亦为广义天然冰片中的一种。

1.4 机制冰片(合成龙脑) 由松节油或樟脑为主要原料,通过一系列化学工艺合成者即机制冰片(合成龙脑)。松节油中含有 α -蒎烯,催化剂条件下使其与脱水草酸缩合生成草酸龙脑酯,再以苛性钠皂化即得合成冰片。樟脑化学名2-萜酮,与龙脑(2-萜醇)气味接近,在发现龙脑型樟树之前,早有用普通樟树蒸馏取脑掺伪销售的手法。清代屈大均《广东新语》:“龙脑香……粤人以樟脑乱之。樟脑本樟树脂,色白如雪,故谓之脑”。而经过还原反应,可用樟脑生产得到合成冰片。这2种方法得到的冰片中都含有大量异龙脑,通常也含少量樟脑,有效成分均为消旋龙脑(dl-龙脑)。消旋龙脑在天然樟脑油和香紫苏油中亦有存在,并不是只有化学法才能合成得到。

1.5 药理 冰片气味芳冽,甫一传入中国便被作为贵重的香药使用。除医疗用途外,也广泛应用于制墨、烟草、食品等领域。

1.5.1 性味 《本草纲目》记载冰片能清热止痛:“疗喉痹、脑痛、鼻瘖、齿痛、伤寒舌出、小儿痘陷。通诸窍,散郁火”。清代《医林纂要》:“冰片主散郁火,能透骨热,治惊痫、痰迷、喉痹,舌胀、牙痛、耳聋、鼻瘖、目赤浮翳、痘毒内陷、杀虫、痔疮、催生,性走而不守,亦能生肌止痛。然散而易竭,是终归阴寒也”。由于具有醒神开窍、消炎止痛的功效,常用于治疗中风、胸痹、疮疡肿痛等。也往往作为佐使药,促进其他药物的吸收。

冰片外用有明显清凉感,善于消肿,可知辛散效力极强,药典将冰片归为辛凉药。但中医学对于冰片的寒热属性和临床运用上,一直存有争议。在疮疡治疗领域,由于冰片出色的止痛作用,无论阴证阳证,只要属痛症者往往都加入本品,加之有其他药物配伍,很难用反推法证出冰片本身的寒热特点。主要争议点在于眼科诸病的治疗。《海药本草》“龙脑”条引陶弘景:“(龙脑)味苦、辛,微温,无毒。主内外障眼,三虫,治五痔,明目,镇心,秘精。又有苍龙脑,主风疮疹黥,入膏煎良。用点眼,则有伤”。认为本药性微温,而明目或损目在于使用药品的种类

上。明代医家王纶《本草备要》:“冰片大辛热,用之点眼,取其拔出火邪。盖火郁发之,从治法也。世人误以为寒,而常用之。遂致积热害目,故云眼不点不瞎者,此也……世人误以为寒,不知其辛散之性似乎凉尔。诸香皆属阳,岂有香之至者性反寒乎?”清代黄宫绣《本草求真》:“冰片外点,止属劫药,如姜末烧酒洗眼之意,若误认为寒而朝夕常点,遂致积热入目,而增昏障之害”。都以冰片为大辛大热之药。《增订伪药条辨》中将冰片做寒凉药,但认为点眼而损目是使用艾片代替冰片造成的。如此莫衷一是,众说纷纭。据学者分析^[2],《目经大成》退翳诸方皆未用冰片,提醒对翳障患者使用冰片应谨慎,确属“郁而发之”的病证才可使用。《审视瑶函》特别立有“用片脑得效后宜少用勿用论”一节,指出只有急性感染性眼病如凝脂赤肿、天行暴风、蟹睛赤虬、风烂涩痛等症可少量使用冰片,否则“耗散阳光,而昏眇不明,凝结膏汁,而为白障难除,为其热极生寒,火兼水化也”。并指出“内仍须服补养调治之药,庶不损于瞳神耳”。

“察色按脉,先别阴阳”。对病证进行阴阳属性划分,再以相应药物纠正阴阳之偏是中医学的本质。寒热确为阴阳的投射,却不是唯一一种,不可拘泥,气机的开与闭亦为阴阳的体现。在某些药物的使用上,宜淡化寒热,从开合角度进行探讨,这也是中西医之间重要的汇通点。如冰片、激素之类都宜循此分析。现代研究证实,冰片可改变角膜上皮细胞磷脂的排列,并开放角膜上皮细胞间隙,对亲水性较强的药物的渗透起促进作用,对脂溶性较强的药物的渗透起抑制作用^[3];对经细胞间隙转运的药物透过角膜起促进作用,对跨细胞转运的药物透过角膜有抑制作用^[4]。关于冰片眼部用药的局部毒性,吴纯洁等^[5]选取家兔为实验动物,分组后予以1、0.5、0.25 g/L冰片滴眼液和生理盐水滴眼,4次/d,间隔2 h,连续1个月。结果裂隙灯及透射电镜均未见损伤。杨洪滨等^[6]对实验过程进行了重复,结果无眼局部病理变化及肝肾功能损伤。可以认为,0.1%及以下浓度的冰片是安全的,不会对眼组织造成损伤。

1.5.1 品类与效力 不论何种冰片,最主要的功效成份都是2-萜醇,但纯度和分子的空间结构有所差别。根据药典,天然冰片应含右旋龙脑96%以上,不得检出异龙脑,可含有3%以下的樟脑;艾片应含左旋龙脑85%以上,可含5%以下的异龙脑和10%以下的樟脑;但机制冰片中消旋龙脑含量仅为55%以上,要求樟脑含量在0.5%以下,未限定异龙脑含

量,往往实际含 44% 以上的异龙脑。3 者有效成份含量相差颇为悬殊。由于天然冰片和艾片来源有限,目前中成药多使用机制冰片制作。异龙脑是龙脑的差向异构体,亦有抗菌抗炎作用,但半数致死量较龙脑小,意味着毒性较龙脑大。总之,由于龙脑纯度较低,所含异龙脑毒性相对高,机制冰片在功效上与天然冰片和艾片应当有一定差距。有研究发现艾片与合成冰片均能使脑缺血小鼠存活时间延长,艾片组小鼠存活时间较合成冰片组长,但统计学差异不显著^[7]。王怡等对天然冰片和合成冰片对抗大鼠急性心肌缺血的效果进行研究,结果无显著差异^[8]。另有研究发现天然冰片与合成冰片都可促进栀子苷经鼻黏膜吸收,天然冰片可提高 1.4 倍,合成冰片提高 1.7 倍^[9]。这一问题还有待更多数据予以佐证。

天然冰片(右旋)和艾片(左旋)间也存在纯度和手性的差别。左旋体的药物在进入人体后的效用往往明显优于右旋体,而在体外实验中^[10],艾片针对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎球菌、白喉杆菌、绿脓杆菌等的抑菌效价也都高于龙脑冰片。可以看出左旋冰片前景广阔,有相当的发展空间。2015 版《中华人民共和国药典》,天然冰片和艾片的功能与主治完全相同,而前者常用量为 0.3 ~ 0.9 g,后者为 0.15 ~ 0.3 g。

1.6 现代药理研究进展 冰片在内服、外用方药中都有重要地位。内服主要利用冰片对中枢神经兴奋性和血脑屏障通透性的调节作用。冰片对中枢神经兴奋性的调节是双向的:一方面可缩短戊巴比妥钠持续睡眠时间,表现出兴奋和醒脑作用^[11];另一方面,可延长苯巴比妥钠入睡时间,拮抗苦味素对中枢神经的兴奋作用,起镇静、抗惊厥的效果^[12]。调节方向与剂量相关,呈小剂量兴奋高剂量抑制的规律^[13]。冰片对血脑屏障通透性有调节作用,具体机制与调节脑血管内皮细胞紧密连接结构、P-糖蛋白表达量和细胞吞饮作用有关,而调节方向与剂量无关^[14]。张青^[15]、吴俊杰^[16]等都以脑缺血模型大鼠为研究对象,发现冰片 + 黄芪、单用冰片均可促进梓醇、葛根素透过血脑屏障;董小平^[17]以正常大鼠为研究对象,发现冰片可提高栀子苷入脑量和入脑速度;吴娟等^[18]运用血和脑双位点微透析取样技术,通过大鼠尾静脉注射 15 mg/kg、30 mg/kg,2 种浓度的冰片后,测得山柰酚在脑中的 AUC_{0-inf} 由原来的 13.06 mg/(L·min) 分别增加到 24 mg/(L·min) 和 28.57 mg/(L·min),在脑中的 C_{max} 由 0.11 mg/L 分别增加到 0.23 mg/L 和 0.35 mg/L,表明冰片可显

著促进山柰酚透过血脑屏障,增加脑组织分布,提高其脑生物利用度,且作用呈剂量依赖性。而冰片与麝香配伍时,则表现为降低血脑屏障通透性,保护血脑屏障。如刘亚敏^[19]以 3 mg/kg 冰片与 1 mg/kg 麝香配伍,姚洪武^[20]单用 66.6 mg/kg 冰片或配伍 66.6 mg/kg 麝香,干预脑缺血模型,伊文思蓝示踪结果均表明血脑屏障通透性降低。

冰片可经眼、皮肤、口腔黏膜、鼻黏膜、直肠等部位吸收^[21],是中医外科要药之一。外用方主要利用其抗感染、抗炎、止痛、促透等功效,如冰硼散,重用冰片清凉解毒、止痛消肿、敛疮生肌,被广泛用于疱疹、疮疡、扁桃体炎、中耳炎、霉菌性阴道炎等诸多疾病,皆与冰片具有良好的抗菌、抗真菌、抗病毒、消炎、止痛作用有关。有研究表明^[22],在 14 种常见致病菌的标准株和临床株中,金黄色葡萄球菌、耐药金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌对冰片药液敏感;并且以油剂抗菌活性最好,粉剂和水剂次之。赵晓洋等^[23]研究证实冰片具有较强的抑制皮肤癣菌和深部真菌的作用。常颂平等^[24]用冰片作用于化脓性中耳炎患者外耳道分泌物中分离出的黑曲霉,发现冰片可导致真菌溶解死亡。最低抑真菌浓度为 5%,杀菌浓度为 10%。海外研究^[25]发现,异龙脑可有效抑制 I 型单纯疱疹病毒多肽的糖基化,从而抑制其感染进程。冰片抗炎效果显著,研究显示^[26]口服天然冰片能明显抑制巴豆油引起的小鼠耳肿胀及醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加。冰片创面换药对激光造成的烧伤豚鼠模型亦具显著抗炎镇痛效果^[27]。在该研究中冰片组动物痛阈值较对照组和京万红组分别高 6.24 倍和 2.78 倍,血管反应、水肿及炎性反应均较其他 2 组为轻。赵雨千等^[28]使用大鼠后肢穿透伤疼痛模型,发现冰片外用于损伤部位可显著提高大鼠的继发机械痛阈、继发热痛阈值,表示冰片可抑制损伤处伤害性感受器的信号传入,对外伤性急性疼痛起抑制作用。向彩琼等^[29]选取局部外敷治疗肝癌疼痛的临床研究文献作为研究对象,排除综述、个人经验、动物实验、重复研究的文献后,共收集到 45 篇有明确完整药物组成且经统计学分析疗效显著的处方,涉及单药 125 味,其中冰片使用频次最高,达 36 次;严桂芳^[30]选取喉痹古方 485 首,共涉及药物 272 味,以冰片使用频率最高,多达 267 次;足证冰片的镇痛效果已得到了临床中医外科学医家的广泛承认。为研究冰片的确切镇痛机制,王树等^[31]通过建立小鼠疼痛模型、敲除小鼠 TR-PM8 基因和药理学阻断系列实验,揭示了外用冰片

可激活 TRPM8 外周神经元,进而激活脊髓背角突触前代谢型谷氨酸受体,抑制疼痛神经信号传递,从而实现镇痛作用。该系列研究首次提供了冰片镇痛的确凿机制,引起了国际学术界的重视,具有重大意义。

冰片具有增加生物膜屏障通透性的作用,因而可增加自身和大多数配伍药物的渗透量、渗透速率。伊文思蓝示踪表明^[32],冰片鼻腔给药可显著促进鼻黏膜血管和脑血管的通透性,在一定浓度范围内,通透性与冰片浓度呈线性关系。体外实验显示,随着冰片浓度的增加,盐酸川芎嗪的透皮渗透系数逐渐增大,提示冰片对药物透皮吸收有促进作用,去除角质层后促进作用消失^[33]。另有学者观察到外用冰片可使小鼠皮肤角质细胞疏松、细胞间隙增大、毛囊口孔径加宽^[34]。这表明冰片的透皮吸收作用主要是通过影响角质层超微结构实现的。袁志墨等^[35]考察白班霜中不同含量的冰片对氟尿嘧啶与地塞米松的促渗作用,结果显示 2 者渗透量随冰片含量的增加而增加,冰片浓度 0.5% 时渗透量达到峰值,当冰片含量大于 0.7% 时 2 者渗透量反而减少。提示处方中冰片配伍剂量应适量。程怡等^[36]通过比较冰片在 50% 丙二醇,5% 亚油酸和 5% 氮酮的单相及多相溶剂载体中 24 h 透过离体鼠皮的动力学特性。认为冰片经皮渗透主要是通过细胞间脂质通道,其次是皮肤的水合作用。选择适宜溶剂和促渗剂将更显著地提高冰片的透皮能力。

2 讨论

综上所述,中药冰片历史悠久,我国已成功从使用进口天然龙脑转而使用国产天然冰片、艾片、合成冰片。但天然冰片和艾片产量较少,市场上仍以合成冰片为主。由于科研人员对于冰片来源的复杂性认识不足,研究明确写明使用冰片品类的情况较少,不同品类冰片药效的对比还有待更多的数据佐证。古籍中对冰片的寒热属性存在争议,但对其性属辛散无异议。多数眼科医家记述了冰片使用不当而致损害视力的现象,根据现代毒理研究,滴眼宜使用 0.1% 及以下浓度。而冰片在中医外科其他领域的应用中用量较模糊,在中医皮肤科,虽然公认冰片有很好的透皮效果,专门探讨冰片透皮作用量效关系的研究尚不多见。有研究指出冰片与氟尿嘧啶、地塞米松配合应用时浓度在 0.5% 时促透效果最佳。冰片抗感染、抗炎效果确切,而其止痛效果已被证实主要是通过 TRPM8 途径实现。冰片有通窍作用,但目前一般理解为口服醒脑通窍,搐鼻改善通气感,用之通血络的情况少见;有时也被用作佐使药,与其他大

量活血化瘀药配伍,共同口服用于治疗心血管疾病。冰片本身是否可外用通行血络,促进局部微循环,治疗瘀阻血络致病的皮肤科诸疾,则有待进一步研究进行揭示。

参考文献

- [1] 温翠芳. 唐代的外来香药研究[D]. 西安:陕西师范大学,2006.
- [2] 杨光,马红梅. 冰片在眼科应用的古代文献述要[J]. 中国中医眼科杂志,2013,23(2):147-148.
- [3] 王灿冰片对中医眼科外用促渗作用的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(6):46.
- [4] 伍海涛. 冰片眼用的药效和机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009:3,68.
- [5] 吴纯洁,黄勤挽,齐红艺,等. 中药冰片眼部用药的局部毒性研究[J]. 中国药理学杂志,2005,40(22):40-43.
- [6] 杨洪滨,寻延滨,张小宇,等. 局部应用天然与合成冰片的眼刺激性与长期毒性[J]. 国际眼科杂志,2008,8(11):2228-2231.
- [7] 田徽,王建,高天,等. 艾片与合成冰片对脑缺血缺氧小鼠模型的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):53.
- [8] 王怡,高秀梅,张伯礼. 天然和合成冰片组成的复方丹参滴丸药效比较实验研究[J]. 天津中医药大学学报,2003,22(2):18.
- [9] Lu Y, Chen X, Du S, et al. The insitu and invivo study on enhancing effect of borneol in nasal absorption of Geniposide in rats [J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(5):691-696.
- [10] 周志彬. 几种冰片的区分[J]. 中国药业 2006, 15(9):57.
- [11] 齐和日玛,范蕾,成日青,等. 蒙药冰片两种常用炮制品对小鼠镇静催眠作用的比较研究[J]. 中国民族医药杂志,2008,3(3):51.
- [12] 张博. 冰片等开窍药对实验动物的睡眠时间与睡眠时的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2013.
- [13] 李伟荣,陈瑞玉,黄天来,等. 天然冰片对小鼠脑内氨基酸类神经递质含量的影响[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):164-167.
- [14] 汪宏锦,吴俊杰,薛强,等. 冰片对血脑屏障通透性的双向调节作用影响因素及机制探讨[J]. 中国中药杂志,2017,42(11):2200-2207.
- [15] 张青,李茂利,赵阳,等. 黄芪加冰片对大鼠脑缺血再灌注损伤后 VEGF 表达的影响[J]. 山东医药,2010,50(7):88.
- [16] 吴俊杰,汪宏锦,杨帅,等. 冰片对梓醇及葛根素透过局灶性脑缺血模型大鼠血脑屏障作用的研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(21):3988.
- [17] 董小平,阮鸣,喻斌,等. 不同剂量冰片对栀子苷在大鼠脑内浓度的影响[J]. 中草药,2012,43(7):1366-1370.
- [18] 吴娟,谢晋,张群林,等. 中药引经理论的现代研究进展和思路[J]. 中国中药杂志,2016,41(13):2428-2434.
- [19] 刘亚敏,夏鑫华,赵光锋,等. 麝香配伍冰片对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑含水量及血脑屏障通透性的影响[J]. 广州中医药大学学报,2007,24(6):498.
- [20] 姚洪武,王建,刘岩,等. 麝香与冰片不同配比对急性脑缺血模型小鼠血脑屏障通透性的影响[J]. 成都中医药大学学报,2011,34(4):62.
- [21] Song J, Bi H, Xie X, et al. Natural borneol enhances geniposide ophthalmic absorption in rabbits[J]. Int J Pharm, 2013, 445(1/2):163-170.

- [J]. 江苏中医药, 2007, 39(6):48.
- [14] 王景文. 迎香穴注射治疗变应性鼻炎 108 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(6):1420-1421.
- [15] 晏亮. 穴位注射治疗过敏性鼻炎患儿的临床疗效观察及其对 IgE 和 EOS 的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(5):557-558.
- [16] 田秀娟, 孙经经, 栾璐璐, 等. 穴位注射治疗过敏性鼻炎的疗效分析[J]. 系统医学, 2017, 2(12):117-119.
- [17] 欧惠珍, 陈泽恒, 游敏仪. 自血穴位注射对过敏性鼻炎治疗的效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(6):733-734.
- [18] 杨冠军, 刘燕丽, 许卫国. 隔姜灸背俞穴治疗过敏性鼻炎 60 例[J]. 中国针灸, 2001, 21(3):148.
- [19] HU Zhi-ping, LI Xiao-jun, HUANG Ke-wei. Treatment of 82 Cases of Allergic Rhinitis with Aconite Cake-partitioned Moxibustion [J]. J Acupuncture Tuina Science, 2010, 8(2):91-92.
- [20] 安杨, 王俊杰, 张焱. 隔药饼灸治疗变应性鼻炎 32 例[J]. 陕西中医, 2010, 31(2):214-216.
- [21] 林艳霞, 范丽英. 针灸治疗急性发作期过敏性鼻炎的临床观察[J]. 海南医学院学报, 2011, 17(4):508-510.
- [22] 王艳芳, 李鸿霞. 神阙穴隔药灸对过敏性鼻炎远期疗效的影响[J]. 新中医, 2012, 44(2):83-85.
- [23] 玛依努尔·木拉提. 温针灸治疗过敏性鼻炎 68 例疗效观察[J]. 新疆中医药, 2011, 29(1):24-25.
- [24] 孟醒. 针刺首次纳入美国过敏性鼻炎指南[J]. 中国针灸, 2015, 35(5):482.
- [25] 冯碧君. 埋线治疗变应性鼻炎肺脾气虚型的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [26] 杜艳, 吴海标, 何邦广, 等. 背俞穴埋线治疗变应性鼻炎 64 例临床观察[J]. 河南中医, 2009, 29(4):391-392.
- [27] 田雪秋, 席中原, 牟开金. 穴位埋线治疗过敏性鼻炎 50 例[J]. 中医外治杂志, 2011, 20(6):23.
- [28] 刘欢兴. 穴位埋线治疗变应性鼻炎的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [29] 顾光, 秦黎虹, 刘颖杰. 穴位埋线治疗过敏性鼻炎 80 例[J]. 中医外治杂志, 2012, 21(6):30-31.
- [30] 张勤修. 穴位埋线治疗变应性鼻炎的临床疗效评价及操作规范研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [31] 赵君丽, 程希, 姜旭光. 穴位埋线治疗变态反应性鼻炎 35 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11):2001-2002.
- [32] 宋晓, 刘会杰. 鼻内镜下下鼻甲埋线治疗过敏性鼻炎临床观察[J]. 中医耳鼻喉科学研究杂志, 2014, 13(1):58.
- [33] 李昕蓉, 张勤修, 王晓培, 等. 面部穴位埋线对变应性鼻炎动物模型鼻黏膜神经源性炎症调节作用的初步研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8):2587-2590.
- [34] 李漫. 耳穴贴压法治疗变应性鼻炎的疗效观察[J]. 医学综述, 2007, 13(23):1888-1889.
- [35] 樊玉华. 耳针治疗过敏性鼻炎 50 例[J]. 中国民间疗法, 2004, 12(5):13.
- [36] 齐伟, 王朝辉. 耳穴贴压治疗过敏性鼻炎 50 例临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(6):721.
- [37] 叶青青, 罗彤, 夏玮. 针刺配合耳穴贴压治疗过敏性鼻炎 40 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(2):115-116.
- [38] 张建君. 针刺加耳穴贴压治疗过敏性鼻炎临床体会[J]. 中国现代医生, 2009, 47(3):92.
- [39] 曾荣, 陈晓玲, 张艳勤. 腹针治疗常年性过敏性鼻炎 58 例疗效观察[J]. 中医药导报, 2009, 15(1):67-68.
- [40] 杨小清, 王维明, 黎婕, 等. 腹针治疗变应性鼻炎 82 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(12):87, 89.
- [41] 苑娜, 张宁, 刘春, 等. 纪青山教授耳针治疗过敏性鼻炎[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2):231-233.

(2017-11-23 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 1029 页)

- [22] 黄晓敏, 廖玲军, 曾松荣, 等. 梅花冰片 3 种剂型体外抗菌活性研究[J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(1):63-65.
- [23] 雷亚峰, 罗朝莉, 王玉慧. 冰片的药理研究及临床应用进展[J]. 临床荟萃, 1998, 13(1):33-35.
- [24] 常颂平, 李玉春. 冰片对真菌细胞超微结构的影响及治疗化脓性中耳炎的临床应用[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5):50-52.
- [25] Armaka M, Papanikolou E, Sivropoulou A. et al. antiviral properties of isoborneol apotent inhibitor of herpes simplex virus type [J]. Antivir Res, 1999, 43(2):79-92.
- [26] 夏忠玉, 何庆, 李诚秀. 天然冰片胶囊的药效学试验分析[J]. 贵州医药, 2006, 30(4):361-362.
- [27] 侯桂芝, 廖仁德, 孟如松. 冰片对激光烧灼创面的镇痛及抗炎作用[J]. 中国药理学杂志, 1995, 30(9):532-534.
- [28] 赵雨千, 吕小星, 赵聪颖等. 冰片外用对大鼠下肢穿刺伤急性疼痛的抑制作用[J]. 华北国防医药, 2010, 22(6):509-511, 504.
- [29] 向彩琼, 谭晓云, 李航森. 中药内服与局部外敷治疗肝癌疼痛的用药规律分析[J]. 中医药导报, 2017, 23(11):63-65.
- [30] 严桂芳. 喉痹证治理论与古方用药规律研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [31] Wang S, Zhang D, Hu JS, et al. A clinical and mechanistic study of topical borneol-induced analgesia [J]. EMBO Molecular Medicine, 2017, 9(6):802-815.
- [32] 张瑞涛, 王晖, 陈丽, 等. 冰片滴鼻对豚鼠鼻粘膜血管和脑血管通透性的影响研究[J]. 中国药房, 2005, 16(17):1291-1292.
- [33] 许碧莲, 王晖, 许卫铭, 等. 冰片对盐酸川芎嗪促透作用的研究[J]. 中成药, 2001, 23(12):864-867.
- [34] 宇克莉, 孙建华. 几种透皮吸收促进剂的作用机理探讨[J]. 山东医药, 2007, 47(11):30-31.
- [35] 袁志翌, 邢建峰, 黄新亮, 等. 冰片对白斑霜中氟尿嘧啶和地塞米松体外透皮作用的研究[J]. 中药材, 2009, 32(8):1295-1297.
- [36] 程怡, 高幼衡, 王利胜, 等. 冰片在不同溶剂载体中透皮速率的动力学特征[J]. 中草药, 2000, 31(8):49-51.

(2018-03-16 收稿 责任编辑: 张文婷)