中图分类号:R932;R283　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)09－0040－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.009

石芒清热软膏制备工艺优选及其安全性评价*

肖佳佳,王　隽,施崇精,李　萍△

(四川省成都市中西医结合医院·四川省成都市第一人民医院,四川 成都　611141)

摘要:目的　优选石芒清热软膏制备工艺,并评价其安全性。**方法**　以样品外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性试验、耐热性试验的综合评分为评价指标,以聚乙二醇400用量、水用量、甘油用量为考察因素,在单因素试验基础上,采用Box－Behnken Design响应面法筛选最优制备工艺,并进行验证试验。采用日本大耳白兔完整皮肤和破损皮肤进行刺激性试验和急性毒性试验,采用豚鼠进行皮肤过敏试验,以验证石芒清热软膏的安全性。**结果**　最优工艺为聚乙二醇400用量56 g,水用量2.8 g,甘油用量3.2 g,此条件下3次试验的综合评分为(88±2)分。石芒清热软膏及相应赋形剂对局部完整皮肤无刺激性,对破损皮肤有轻度刺激性;致敏率均为10%,未见严重过敏反应;对完整及破损皮肤均无急性毒性反应。**结论**　优选的石芒清热软膏制备工艺科学合理,稳定可行,安全有效。

关键词:石芒清热软膏;Box－Behnken Design响应面法;工艺优选;安全性

Preparation Process Optimization and Safety Evaluation of Shimang Qingre Ointment

XIAO Jiajia, WANG Jun, SHI Chongjing, LI Ping

(Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital · Chengdu First People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China　611141)

Abstract: Objective　To optimize the preparation process of Shimang Qingre Ointment, and to evaluate its safety. **Methods**　The comprehensive scores of sample appearance, coating ductility, centrifugal stability, cold resistance test, and heat resistance test were taken as evaluation indexes, and the dosage of polyethylene glycol 400, water, and glycerol were taken as evaluation factors, the Box－Behnken Design (BBD) response surface methodology was used to screen the optimal preparation process based on the single factor test, and the validation test was conducted. The irritation test and acute toxicity test were conducted on intact and damaged skin of Japanese white rabbits, and the skin allergy test was conducted on guinea pigs to verify the safety of Shimang Qingre Ointment. **Results**　The optimal process was as follows: the dosage of polyethylene glycol 400 was 56 g, the dosage of water was 2.8 g, and the dosage of glycerol was 3.2 g. Under these conditions, the comprehensive score of the three experiments was (88 ± 2) points. Shimang Qingre Ointment and corresponding excipients had no local irritant reaction on intact skin, but have a mild irritant effect on damaged skin; the sensitization rate was 10%, and no severe allergic reactions were observed; there were no acute toxic reactions to intact or damaged skin. **Conclusion**　The optimal preparation process of Shimang Qingre Ointment is scientific, reasonable, stable, feasible, safe, and effective.

Key words: Shimang Qingre Ointment; Box－Behnken response surface design method; process optimization; safety

痤疮多发于面部毛囊和皮脂腺[1－2],具有病情反复、绵延不愈的特点,多数患者处于青春期,不仅给患者的生活和社交带来不便,而且给患者的身心也造成了一定伤害[3－4]。石芒清热软膏是根据四川省成都市中西医结合医院临床使用多年的经验方剂研制而成的外用膏剂,具有清热泻火、消肿止痛、收敛生肌功效,用于治疗寻常型痤疮、过敏性皮炎及炎症后色素沉着[5－7]。临床以原饮片粉碎成细粉临方调制成膏状外用,安全、有效。本试验参考2020年版《中国药典(四部)》[8]及原国家食品药品监督管理总局颁发的《中药、天然药物局部刺激性和溶血性研究的技术指导原则》[9]和《中药天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则》[10],以样品外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性试验、耐热性试验的综合评分为响应值,选取聚乙二醇400用量、水用量、甘油用量为考察因素,使用Design－Expert 13.0软件设计试验,通过Box－Behnken Design(BBD)响应面法对石芒清热软膏的工艺进行优化,并对动物皮肤的刺激性、致敏性和急性毒性进行试验,为临床安全用药提供参考[11－12]。现报道如下。

1　仪器、试药与动物

仪器:BSA224S型电子天平(赛多利斯科学仪器<北京>有限公司,精度为万分之一);JJ100型精密电子天平(常熟双杰测试仪器厂,精度为0.01 g);XY－XF2020138型高速离心机(上海舍岩仪器有限公司);HH－2型电热恒温水浴锅(常州欧邦电子有限公司);BCD－132CM型冷藏冷冻箱(合肥美的荣事达电冰箱有限公司)。

*基金项目:成都中医药大学"杏林学者"学科人才科研提升计划项目[YYZX2021011]。

第一作者:肖佳佳,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为中药制剂,(电子信箱)695098544@qq.com。

△通信作者:李萍,女,大学本科,主任中药师,研究方向为中药制剂,(电子信箱)81122479@qq.com。

试药：生石膏（四川省中药饮片有限责任公司，批号为211218）；冰片（合成龙脑，四川青神康华制药有限公司，批号为211010）；芒硝（四川省川眉药业有限公司，批号为211102 / 01）。以上药品均按2020年版《中国药典（一部）》标准检验，结果符合规定。石芒清热软膏（乳白色，四川省成都市中西医结合医院提供，批号为221103，每1 g含生药0. 15 g）。因临床使用为“外用，涂于患处”，无具体使用量，本试验中按成人（体质量60 kg）最大日用量为6. 0 g（0. 1 g / kg）计算。赋形剂（乳白色，四川省成都市中西医结合医院提供，批号为221103）；2，4 - 二硝基氯苯（成都化学试剂厂，批号为W5656）；聚乙二醇400（批号为102820220401），聚乙二醇6000（批号为103320220304），均购自湖南尔康制药股份有限公司；甘油（山东瑞生药用辅料有限公司，批号为GY20220103）。

动物：日本大耳白兔，雌雄各半，体质量（1. 8 ± 0. 2）kg，健康合格，由邳州市东方养殖有限公司提供，实验动物质量合格证号为NO202343706，生产许可证号为SCXK（苏）2022 - 0004，使用许可证号为SYXK（川）2019 - 049。健康白毛豚鼠，雌雄各半，体质量250 ~ 300 g，邳州市东方养殖有限公司提供，实验动物质量合格证号为NO202342573，生产许可证号为SCXK（苏）2022 - 0004，使用许可证号为SYXK（川）2019 - 049。动物房饲养环境温度、湿度及光照稳定，室温22 ~ 25 ℃，相对湿度40% ~ 60%，光照维持12 h，符合实验动物喂养环境设施条件。

2 方法与结果

2. 1 石芒清热软膏制备与评价

制备：采用聚乙二醇400和聚乙二醇6000作为水溶性软膏基质，载药量固定为15%。取聚乙二醇400和聚乙二醇6000，60 ℃水浴加热至混溶，冷却至约40 ℃，备用；取芒硝，加入水中，搅拌溶解，加入甘油，搅拌均匀，再加入石膏和冰片（合成龙脑）细粉，分散润湿后加入聚乙二醇400和聚乙二醇6000混合物中，搅拌均匀，分装，即得。

评价指标与标准：参照2020年版《中国药典（四部）》通则0109　软膏剂项下规定，对样品外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性、耐热性指标进行考察。其中，离心稳定性考察方法为取软膏样品5 g，离心（转速为4 000 r / min）30 min，观察；耐寒性考察方法为取软膏样品5 g，- 15 ℃条件下静置24 h，观察；耐热性考察方法为取软膏样品5 g，60 ℃条件下静置6 h，观察。详见表1。

2. 2 单因素试验优化处方

其他因素不变的情况下，参考医院现有软膏剂生产品种制剂工艺，聚乙二醇6000用量选定为4 g，分别考察聚乙二醇400用量、水用量、甘油用量3个因素对石芒清热软膏制备工艺的影响。

聚乙二醇400用量：分别考察30，40，50，60，70，80 g聚乙二醇400作为水溶性基质制备的石芒清热软膏的综合评分，结果见图1 A。可见，综合评分随着聚乙二醇400用量的增加呈升高趋势，但聚乙二醇400用量为60 g时升高趋势减缓。因此，选定聚乙二醇400用量为50，60，70 g。

水用量：该处方药物混合粉碎为细粉，加入水、甘油混合物中稍分散后再加入基质，分别考察1，2，3，4，5，6 g水制备的石芒清热软膏综合评分，结果见图1 B。可见，综合评分随着水用量的增加呈升高趋势，但水用量达3 g时，综合评分开始下降。因此，选定水用量为2，3，4 g。

甘油用量：分别考察1，2，3，4，5，6 g甘油制备的石芒清热软膏的综合评分，结果见图1 C。可见，甘油用量为3 g时的综合评分最高。因此，选定甘油用量为2，3，4 g。

2. 3 BBD 响应面法优化处方

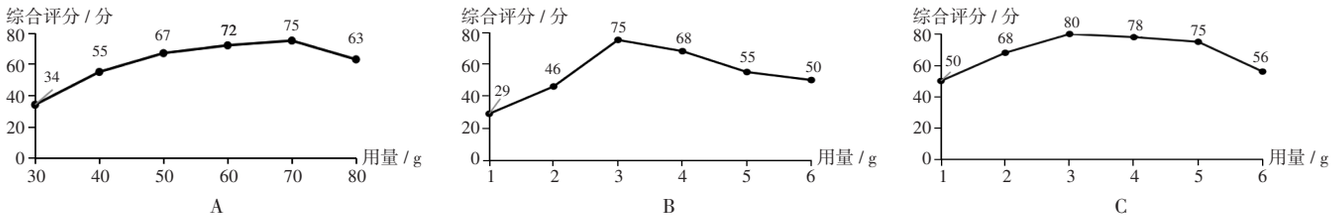
方案设计：在单因素试验基础上，根据BBD原理[13]，选取聚乙二醇400用量（A）、水用量（B）、甘油用量（C）为考察因素，以样品外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性试验、耐热性试验综合评分为响应值，设计三因素三水平共17个试验[14 - 16]。因素与水平见表2，试验设计与结果见表3。

响应面法优化结果分析：采用Design - Expert 13. 0软件对表3中的数据进行分析，得二次多项式回归方程

表1 石芒清热软膏评价指标与标准

Tab. 1 Evaluation indexes and criteria for Shimang Qingre Ointment

评价指标	0 ~ 5分	6 ~ 10分	11 ~ 15分	16 ~ 20分
外观	色泽不均匀、不细腻，静置有自然分层	色泽不均匀、不细腻，静置略有自然分层	色泽较均匀、细腻，静置无自然分层	色泽均匀、细腻，静置无自然分层
涂抹延展性	有颗粒感，涂布不均匀	无颗粒感，涂布较均匀	无颗粒感，涂布较均匀、较细腻	无颗粒感，涂布均匀、细腻
离心稳定性	分层，颜色不均匀	分层，颜色较均匀	不分层，颜色较均匀	不分层，颜色均匀
耐寒性	发生裂开、变粗糙、分层、变色	发生裂开、变粗糙、分层、变色不明显	不发生裂开、不变粗糙、不分层、变色不明显，溶化后外观及涂抹延展性无明显变化	不发生裂开、不变粗糙、不分层、不变色，溶化后外观及涂抹延展性无变化
耐热性	发生裂开、变粗糙、分层、变色	发生裂开、变粗糙、分层、变色不明显	不发生裂开、不变粗糙、不分层、变色不明显，放置至室温后外观及涂抹延展性无明显变化	不发生裂开、不变粗糙、不分层、不变色，放置至室温后外观及涂抹延展性无变化



A. 聚乙二醇400 B. 水 C. 甘油

图1 单因素试验考察结果

A. Polyethylene glycol 400 B. Water C. Glycerol

Fig. 1 Results of the single factor test

表2 因素与水平(g)

Tab. 2 Factors and their levels (g)

水平	因素A	因素B	因素C
-1	50	2	2
0	60	3	3
1	70	4	4

表3 BBD试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of the BBD test

序号	因素A	因素B	因素C	综合评分(分)	序号	因素A	因素B	因素C	综合评分(分)
1	0	0	0	85	10	-1	0	1	80
2	1	1	0	55	11	0	1	-1	63
3	1	-1	0	57	12	1	0	1	57
4	0	-1	1	69	13	0	1	1	69
5	-1	0	-1	63	14	-1	1	0	69
6	1	0	-1	69	15	0	0	0	88
7	-1	-1	0	76	16	0	0	0	88
8	0	0	0	88	17	0	0	0	85
9	0	-1	-1	70					

模型 $Y = 86.80 - 6.25A - 2.00B + 1.25C + 1.25AB - 7.25AC + 1.75BC - 11.53A^2 - 11.03B^2 - 8.02C^2$。多元回归模型的方差分析结果见表4。可见，回归模型 F 值为37.38，具有极显著差异（$P < 0.0001$）；失拟项不显著（$P = 0.1064$）。该模型拟合相关系数（R^2）为0.9796，调整决定系数（R^2 Adj）为0.9534，变异系数（CV）为3.43%，表明模型拟合良好，试验数据合理，此模型可用于分析和预测石芒清热软膏的制备工艺[17-18]。各因素对综合评分均有不同程度影响，其显著性大小可用 F 表示，F 值越大，其对提取率的影响越显著。由回归模型的各因素 P 值可见，因素A（聚乙二醇400）对评分结果有极显著影响，因素B（用水量）和因素C（甘油用量）无显著影响；由各因素的 P 值和 F 值可见，各因素对石芒清热软膏制备工艺的影响大小为聚乙二醇400用量 > 水用量 > 甘油用量。

响应面图和等高线图分析：采用Design-Expert 13.0软件绘制各因素交互作用的响应面图和等高线图，详见图2。由图2 A可见，响应面聚乙二醇400用量一侧坡度较陡，而水用量一侧坡度较缓，表明聚乙二醇400用量影响更显著；由图2 B可见，聚乙二醇400用量响应面坡度较陡，甘油用量一侧坡度较缓；由图2 C可见，响应面水用量和甘油用量坡度大致一致。这与方差分析结果一致。

表4 多元回归模型的方差分析结果

Tab. 4 Results of the analysis of variance of multiple regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	2 080.82	9	231.2	37.38	< 0.0001**
A	312.50	1	312.5	50.52	0.0002**
B	32.00	1	32.0	5.17	0.0571
C	12.50	1	12.5	2.02	0.1981
AB	6.25	1	6.25	1.01	0.3483
AC	210.25	1	210.25	33.99	0.0006**
BC	12.25	1	12.25	1.98	0.2022
A^2	559.27	1	559.27	90.41	< 0.0001**
B^2	511.79	1	511.79	82.74	< 0.0001**
C^2	271.16	1	271.16	43.84	0.0003**
残差	43.3	7	6.19		
失拟误差	32.5	3	10.83	4.01	0.1064
纯误差	10.8	4	2.7		
总离差	2 124.12	16			
R^2	0.9796				
R^2 Adj	0.9534				
变异系数(CV,%)	3.43				
信噪比	166.708				

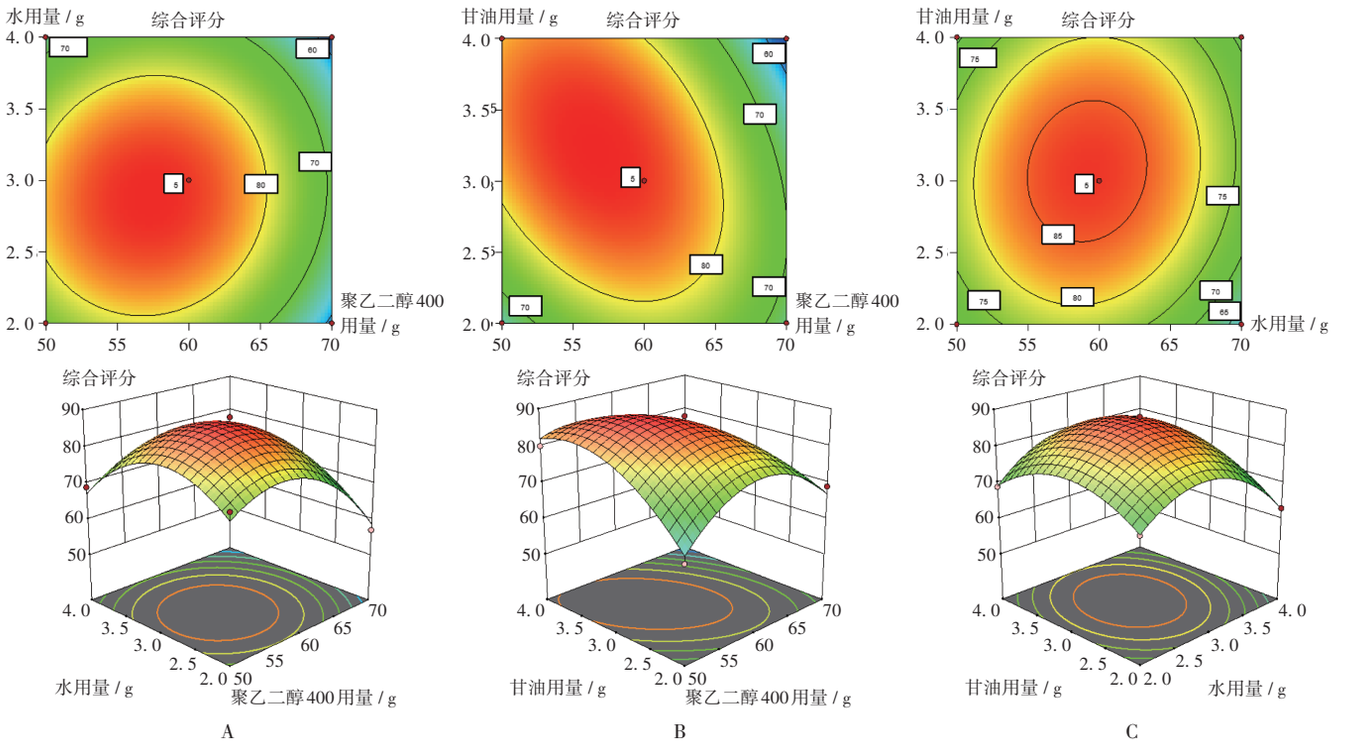
注：**$P < 0.01$ 为差异极显著。

Note: **$P < 0.01$ indicates a highly significant difference.

验证试验：通过Design-Expert 13.0软件分析得石芒清热软膏的最佳制备工艺为聚乙二醇400用量56.07 g，水用量2.84 g，甘油用量3.20 g，回归模型预测最高评分为88分。结合实际操作条件需要，将最佳工艺调整为聚乙二醇400用量56 g，水用量2.8 g，甘油用量3.2 g，重复试验3次，由同一受试者测得综合评分为（88 ± 2）分，$RSD \leq 3\%$，与理论预测值基本一致，表明优选制备工艺的稳定性和重复性均较好。

2.4 皮肤给药安全性试验

皮肤刺激性试验：选用成年健康日本大耳白兔4只



A. 聚乙二醇400用量 - 水用量　B. 聚乙二醇400用量 - 甘油用量　C. 水用量 - 甘油用量

图2　各影响因素交互作用对综合评分影响的二维等高线图和三维响应面图

A. Polyethylene glycol 400 - water dosage　B. Polyehylene glycol 400 - glycerol dosage　C. Water - glycerin dosage

Fig. 2　The 2D contour map and 3D response surface map of the interaction of various influencing factors on the comprehensive scores

作为完整皮肤组，雌雄各半，体质量(1.8 ± 0.2)kg，实验前24 h将其背部脊柱两侧脱毛而不损伤皮肤，去毛面积为15 cm × 10 cm(约占体表面积的10%)，然后在脱毛区左侧涂敷1 g石芒清热软膏，右侧涂敷等量赋形剂，每日1次，连续7 d，逐日观察涂敷部位皮肤的变化。另选用成年健康日本大耳白兔4只作为损伤皮肤组，雌雄各半，体质量(2.0 ± 0.2)kg，试验前24 h将其背部脊柱两侧脱毛而不损伤皮肤，去毛面积为15 cm × 10 cm(约占体表面积的10%)，于脱毛区左侧背部皮肤消毒，并用粗砂纸摩擦损伤表皮，以渗血为度，然后在脱毛区左侧涂敷1 g石芒清热软膏，右侧同法损伤并涂敷等体积赋形剂，每日1次，连续7 d，逐日观察涂敷部位皮肤的变化，并在停药后继续观察7 d。两组白兔均在观察结束后1，24，48，72 h进行皮肤刺激性反应评价。查看红斑和水肿情况，无红斑、轻度红斑(勉强可见)、中度红斑(明显可见)、严重红斑、紫红色红斑到轻度焦痂形成分别计0分、1分、2分、3分、4分；无水肿、轻度水肿(勉强可见)、中度水肿(边缘高出周围皮肤且皮肤隆起轮廓清楚)、重度水肿(皮肤隆起约1 mm且轮廓清楚)、严重水肿(皮肤隆起1 mm以上且范围扩大)分别计0分、1分、2分、3分、4分。平均评分 = 总评分 / 白兔数量，0 ~ 0.49分、0.50 ~ 2.99分、3.00 ~ 5.99分、6.00 ~ 8.00分分别评定为无刺激性、轻度刺激性、中度刺激性、强度刺激性。结果见表5。可见，连续7 d涂敷石芒清热软膏，局部完整皮肤除在给药后有轻度发红外，个别白兔可见皮肤粗糙，但未见红肿、丘疹、溃破等刺激反应，对正常皮肤刺激反应分值为0；白兔破损皮肤处，在涂药后可见皮肤发红，其中2只白兔破损皮肤处出现轻度水肿和红斑，其余白兔破损皮肤均未见红斑、水肿现象，破损皮肤正常结痂和脱痂，刺激反应评分为0.50 ~ 2.99分，对损伤皮肤刺激的平均评分在1 h时为0.5分，48 h后为0分。损伤皮肤组白兔在1，24 h时的平均评分均显著高于完整皮肤组($P \leqslant 0.001$)。

表5　白兔皮肤刺激性反应平均评分($\overline{X} \pm s$，分，$n = 4$)

Tab. 5　The average score of skin irritation response in rabbits ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 4$)

组别	1 h	24 h	48 h	72 h
完整皮肤组	0 ± 0.00	0 ± 0.00	0 ± 0.00	0 ± 0.00
损伤皮肤组	0.5 ± 0.07*	0.25 ± 0.12*	0 ± 0.00	0 ± 0.00

注：与完整皮肤组比较，*$P \leqslant 0.001$。

Note: Compared with those in the intact skin group, *$P \leqslant 0.001$.

皮肤过敏试验：选取健康白毛豚鼠40只，雌雄各半，体质量250 ~ 300 g，按豚鼠体质量和性别随机分为空白对照组(A组，生理盐水0.2 mL)，阳性对照组[B组，1% 2，4 - 二硝基氯苯(丙酮∶麻油 = 1∶1)2 mL]，赋形剂组(C组，赋形剂1 g)，石芒清热组(D组，石芒清

热软膏1 g），各10只。给药前24 h将豚鼠背部两侧用剃须刀脱毛，每侧面积约3 cm × 3 cm，4组豚鼠左侧脱毛区分别涂抹相应药物，给药后用1层消毒油纸和2层消毒纱布覆盖，再用胶布固定，持续6 h进行致敏接触。试验第7，14天，同法重复1次，共计3次。于末次致敏后14 d（第28天），各组将相应药物涂于豚鼠右侧脱毛区进行激发接触，6 h后去掉受试药物，即刻观察，然后于6，24，48，72 h再次观察皮肤过敏反应情况，进行皮肤过敏性反应评价。查看红斑和水肿情况，无红斑、轻度红斑（勉强可见）、中度红斑（明显可见）、严重红斑、紫红色红斑到轻度焦痂形成分别计0分、1分、2分、3分、4分；无水肿、轻度水肿（勉强可见）、中度水肿（可见边缘高出周围皮肤且皮肤隆起轮廓清楚）、重度水肿（皮肤隆起1 mm且轮廓清楚）、严重水肿（皮肤隆起1 mm以上并有扩大或有水泡或破溃）分别计0分、1分、2分、3分、4分。平均反应值 =（红斑形成总分 + 水肿形成总分）/受试动物数量，致敏率（%）= 发生致敏反应动物数 / 受试动物总数 × 100%，致敏率为0 ~ 10%、11% ~ 30%、31% ~ 60%、61% ~ 80%、81% ~ 100%分别评为无致敏性、轻度致敏性、中度致敏性、高度致敏性、极度致敏性。结果见表6。可见，阳性药物2，4 - 二硝基氯苯在激发给药6 h后即出现明显轻、中度红斑及水肿，致敏率100%；石芒清热软膏及赋形剂组均各有1只豚鼠皮肤可见红斑，48 h后恢复正常，但无哮喘、站立不稳、休克等严重过敏反应，致敏率均为10%。4组豚鼠在6，24，48，72 h时的平均反应值均有极显著差异（$P \leqslant 0.01$）。

表6 石芒清热软膏对豚鼠皮肤过敏反应的影响（$n = 10$）

Tab. 6 Effect of Shimang Qingre Ointment on skin allergic reaction in guinea pigs（$n = 10$）

组别	平均反应值（$\overline{X} \pm s$，分）				致敏率（%）
	6 h	24 h	48 h	72 h	
A组	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.00	0.0 ± 0.0	0
B组	3.8 ± 0.08	2.7 ± 0.11	1.8 ± 0.12	1.1 ± 0.1	100
C组	0.2 ± 0.14	0.1 ± 0.07	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	10
D组	0.2 ± 0.12	0.1 ± 0.12	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	10
t值	69.617	64.417	46.957	38.542	
P值	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01	≤ 0.01	

皮肤急性毒性试验：选取成年健康日本大耳白兔16只，雌雄各半，体质量（1.8 ± 0.2）kg，随机分为低、中、高剂量组（E组、F组、G组，石芒清热软膏1 g，0.7 g / kg，1.4 g / kg）和赋形剂组（H组，0.7 g / kg），各4只。于给药前24 h将其背部脊柱两侧用手术剪剪毛，去毛面积约为15 cm × 10 cm（体表面积的10%），在脱毛区涂敷相应药物，用1层油纸和2层纱布覆盖，再用无刺激胶布封闭、固定，持续24 h后去掉药物，连续7 d观察并记录白兔的体质量、皮肤毛发、眼和黏膜的变化，以及呼吸、中枢神经系统、四肢活动等其他中毒表现。若遇白兔死亡，及时进行尸检和肉眼观察，肉眼发现有病变时进行病理形态学检查。如对完整皮肤无毒性反应，同法在白兔背部左侧去毛，用粗砂纸在脱毛部位造成擦伤，使皮肤出现密集出血点，立即在擦伤部位涂敷药物，观察指标同上。结果见表7。可见，4组白兔完整皮肤涂药区7 d内均未见红斑、水肿，且体质量随饲养时间的延长而增加；4组白兔破损皮肤涂药区在停药后1，24，48 h时均有发红、轻微肿胀表现，但随时间的延长，发红、肿胀现象逐渐减轻，2 d后开始结痂、脱痂、长毛，均未见破溃现象。所有白兔活动正常，无死亡，大、小便正常，体质量随饲养时间的延长而增加，未见眼和黏膜异常、呼吸困难及中枢神经系统功能异常等。各组白兔给药前及给药7 d后的体质量比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。

表7 石芒清热软膏对完整和损伤皮肤白兔体质量的影响（$\overline{X} \pm s$，kg，$n = 4$）

Tab. 7 Effect of Shimang Qingre Ointment on body weight of rabbits when applied to intact and damaged skin（$\overline{X} \pm s$，kg，$n = 4$）

组别	给药前	给药后	
		完整皮肤	破损皮肤
E组	1.97 ± 0.07	2.08 ± 0.06	2.09 ± 0.05
F组	1.96 ± 0.09	2.14 ± 0.11	2.16 ± 0.08
G组	1.92 ± 0.10	2.09 ± 0.11	2.11 ± 0.05
H组	1.93 ± 0.11	2.11 ± 0.04	2.12 ± 0.09

3 讨论

目前，痤疮的常见治疗手段多以抗菌药物、维A酸类、激素等药物治疗结合物理化学治疗[19-20]，备孕、妊娠期、哺乳期、儿童等特殊人群口服用药限制较多[21-23]，如口服维A酸药物治疗前1个月到治疗停药后3个月内应严格避孕[24]。此外，长期使用激素和抗菌药物等存在易复发、耐药性和不良反应严重问题[25-26]。中医外治法治疗痤疮具有增效减毒，缓解临床症状的作用[27-28]。石芒清热软膏由石膏、芒硝等药物组成，方中石膏性寒，味甘、辛、涩，归肺、胃经，煅后收湿生肌，敛疮止血，外治溃疡不敛，湿疹瘙痒，辅以芒硝润燥软坚、清火消肿，二药联用，共奏清热泻火、消肿止痛、收敛生肌之功效[8]。

软膏基质种类、比例是软膏成型及质量稳定的关键因素。根据前期预试验及工艺要求可知，石芒清热软膏成型的主要影响因素有聚乙二醇、甘油和水。聚乙二醇是软膏成型的主要组分，是调节软膏软硬质地的关键，同时考虑到聚乙二醇属水溶性基质，易清洗，不油腻，无颜色，符合患者面部使用需求，患者依从性好；水作为石膏的溶剂，在保证石膏能完全溶解的前提下，水用量会影响软膏的成型性；甘油是软膏基质的常见基

质，具有保湿性，也有一定治疗作用，影响患者使用后皮肤的舒适度，甘油溶于水和聚乙二醇，不易分层，能确保软膏的质量均一。因此，石芒清热软膏工艺优化首选聚乙二醇400用量、水用量及甘油用量为考察因素。试验中还对软膏载药量进行了优化，分别以10%，15%，20%，25%比例加入药物，考查外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性、耐热性，并进行综合评分。结果表明，最佳载药量为15%时的综合评分最高。

皮肤给药刺激性试验研究中，石芒清热软膏连续涂敷于白兔完整皮肤和破损皮肤处，完整皮肤未出现红斑、焦痂或水肿，破损皮肤出现轻度水肿和红斑，表明石芒清热软膏多次给药对白兔完整皮肤无刺激性，对破损皮肤有轻度刺激性，对损伤皮肤慎用。皮肤过敏试验中，石芒清热组致敏率为10%，表明石芒清热软膏对皮肤无过敏反应。皮肤急性毒性试验中，石芒清热软膏低、中、高剂量及相应赋形剂外涂对白兔完整及破损皮肤均未产生局部吸收毒性反应，白兔体质量随饲养时间的延长而增加，表明石芒清热软膏对白兔完整及破损皮肤用药均无急性毒性反应。

综上所述，本研究中优选出石芒清热软膏的最佳制备工艺为聚乙二醇400用量56 g，水用量2. 8 g，甘油用量3. 2 g。该工艺稳定可行，可操作性强，且石芒清热软膏皮肤局部用药的安全性较好。

参考文献

[1] 罗帅寒天，毛梦平，龙　海，等. 2019年寻常痤疮研究的新进展[J]. 实用皮肤病学杂志，2021，14(1)：29－31.
[2] 张雨韵，吕　亚，李志成，等. 基于“肠－皮肤轴”理论及肠道菌群的中药治疗痤疮研究进展[J]. 上海中医药杂志，2024，58(1)：96－100.
[3] DRAKE L，REYES－HADSALL S，BARBIERI JS，et al. New Developments in Topical Acne Therapy[J]. Am J Clin Dermatol，2022，23(2)：125－136.
[4] 宋莎莎，王永芳，陈　毅，等. 壬二酸和水杨酸对痤疮丙酸杆菌诱导的细胞炎症因子及TLR4蛋白表达的影响[J]. 现代药物与临床，2024，39(2)：296－303.
[5] 王陶陶，杨德林，韩　娜，等. 中药石膏药理作用研究进展与其清热物质基础探讨[J]. 中国中药杂志，2024，49(4)：853－857.
[6] 吴谕锋，朱泽宇，陈靖南，等. 冰片药理作用及冰片酯的研究进展[J]. 药学研究，2020，39(4)：217－224.
[7] 杨　萌，李超英. 芒硝的炮制历史沿革、炮制方法及临床应用研究进展[J]. 中药材，2020，43(12)：3069－3073.
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：11.
[9]《中药、天然药物局部刺激性和溶血性－研究技术指导原则》课题研究组. 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则[EB/OL]. (2005－03－18)[2024－01－09]. https：//www.doc88.com/p－7488813602987.html.
[10]《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则》课题研究组. 中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则[EB/OL]. (2005－03－18)[2024－01－09]. https：//www.ch－pat.ac.cn/newsinfo/2076010.html.
[11] 钱明明，杨　颖，王婷婷，等. 皮肤外用桑白皮水提物安全性研究[J]. 中国药业，2024，33(2)：52－55.
[12] 梁　艳，伍春梅，陈婉月，等. 宝根续筋药贴经皮给予的急性毒性、刺激性和过敏性研究[J]. 中国民族民间医药，2023，32(15)：15－22.
[13] 何　瑶，江华娟，成颜芬，等. 基于Box－Behnken设计－响应面法与质量综合评价优化经典名方桃红四物汤煎煮工艺[J]. 中草药，2021，52(22)：6845－6855.
[14] 曾　媛，刘　辉，胡　华，等. Box－Behnken设计－响应面法优化盐酸地芬尼多双层渗透泵控释片处方[J]. 中国药业，2022，31(1)：40－45.
[15] 郑文丽，魏艳婷，李佳佳，等. Box－Behnken响应面法结合信息熵法优化葛枳汤提取工艺[J]. 中国药业，2023，2(11)：57－62.
[16] 王　勃，张晓燕，吕辰子，等. 多指标－响应曲面法优选酒炖熟地黄最佳炮制工艺[J]. 中草药，2019，50(9)：2065－2073.
[17] 张艳军，刘晓琴. Box－Behnken响应面法优选莲子超微粉碎制备工艺[J]. 中国药业，2022，31(17)：54－58.
[18] 候永杰，陈达鑫，赵小雪，等. Box－Behnken响应面法优化莲子心生物碱的提取工艺[J]. 今日药学，2023，33(11)：831－835.
[19] 王　钦，刘安齐，金智华，等. 复方甲硝唑克林霉素乳膏联合异维A酸治疗轻中度面部寻常型痤疮疗效观察[J]. 中国药业，2019，28(11)：81－84.
[20] 吴东宇，柴旭煜. FDA新批准的痤疮药物及研究进展[J]. 世界临床药物，2023，44(4)：384－396.
[21] 慕燕萍，陈淑华，李泳桃，等. 妊娠期用药咨询妇女妊娠结局随访及用药分析[J]. 中国现代药物应用，2023，17(24)：147－151.
[22] 徐姗姗，付乐宸，及静巍，等. 我院411例妊娠及哺乳期用药咨询分析[J]. 实用药物与临床，2019，22(12)：1316－1319.
[23] 李　悦，张　宝，杨　红，等. 某儿童医院门诊合理用药分析与建议[J]. 临床合理用药杂志，2021，14(16)：152－153.
[24] 夏晓雪，缪　旭，张冬梅，等. 维甲酸类药物的临床应用及对生殖的影响[J]. 皮肤病与性病，2020，42(4)：498－501.
[25] 冯　睿，蒋　娟. 痤疮的抗雄激素治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2022，38(7)：483－487.
[26] 张楠雪，卢　忠，马　英. 痤疮的抗生素治疗及耐药现状[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2018，34(1)：61－64.
[27] 张鸣飞，唐志坤. 中医治疗痤疮的作用机制及研究进展[J]. 中国美容医学，2023，32(12)：195－199.
[28] 平瑞月，王家爵，祁　冀，等. 中药面膜治疗寻常型痤疮的文献计量学研究[J]. 时珍国医国药，2021，32(3)：758－761.

(收稿日期：2024－05－14；修回日期：2024－12－20)