



专 家 共 识

GS/CACM ×××—2024

丝白祛斑软膏治疗黄褐斑临床应用 专家共识

Expert consensus on the clinical application of Sibai Quban
Ointment in the treatment of melasma

(稿件类型：公示稿)
(本稿完成时间：2024年3月)

2024-×-×发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

GS/CACM 公共檔案

目 次

前 言.....	II
引 言.....	II
1 推荐意见/共识建议.....	1
2 范围.....	2
3 规范性引用文件.....	2
4 药物基本信息.....	2
4.1 处方来源.....	3
4.2 药物组成.....	3
4.3 功能主治.....	3
4.4 政策准入情况.....	3
5 临床问题清单.....	3
6 疾病诊断.....	4
6.1 中医诊断要点.....	4
6.2 西医诊断要点及疗效判定.....	4
7 临床应用建议.....	5
7.1 适应症.....	5
7.2 用法用量.....	7
7.3 疗程.....	7
7.4 联合治疗.....	7
7.5 特殊人群用药.....	9
8 安全性.....	9
8.1 不良反应.....	9
8.2 禁忌.....	10
8.3 注意事项.....	10
9 研究进展.....	11
10 资助情况.....	11
附录 A（资料性附录）丝白祛斑软膏相关研究资料.....	12
A.1 中医理论基础.....	12
A.2 药学研究.....	12
A.3 药理研究.....	13
A.4 非临床安全性研究.....	16
参 考 文 献.....	17

前 言

本文件为中华中医药学会专家共识。

本共识按照GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》的规则起草。

本文件由中华中医药学会皮肤科分会、金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件主要起草单位：福建中医药大学附属第二人民医院、湖南中医药大学第二附属医院、武汉市中西医结合医院、天津市中医药研究院附属医院。

本文件主要起草人：黄宁、杨志波、段逸群、曾宪玉、张理涛。

本文件专家组成员（排名不分先后）：刁庆春、王畅、叶建州、白彦萍、刘巧、刘业强、刘红霞、刘学伟、闫小宁、江举、纪明开、李元文、李铁男、李领娥、李斌、杨志波、杨素清、肖月园、张丰川、张宁（药学）、张理涛、陈达灿、罗迪青、周小勇、周冬梅、段逸群、黄宁、曹毅、梁宁（方法学）、鲁建云、曾宪玉、谭城、翟晓翔。

本文件工作组成员：黄宁、郭萧。

引 言

黄褐斑 (melasma) 是一种面部慢性获得性色素增加性皮肤病, 女性患者占有所有病例的 90%, 亚洲育龄期女性发病率高达 30%。该病易复发, 难治愈^[1], 现代医学对于黄褐斑的治疗还没有满意的疗效, 而祖国医学在理论和治疗方面却有着举世瞩目的独到之处。中医认为气滞血瘀是本病的病理基础, 治疗上理气活血化瘀应贯穿始终^[2]。

丝白祛斑软膏是金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂的独家产品, 是少有的用于治疗黄褐斑的中成药外用软膏剂, 并收录于《黄褐斑中医治疗专家共识 (2019 版)》^[3], 具有活血化瘀、祛风消斑的功效, 适用于气血瘀滞, 肌肤失养所致的黄褐斑, 符合黄褐斑的基本治则。2002 年开始上市销售, 覆盖医院分布 28 个省市, 三级医院 35 家, 二级医院 38 家。

丝白祛斑软膏在临床应用 20 多年以来, 积累了大量的临床研究数据和应用经验, 但目前尚未形成指导性文件。为进一步提高临床医生对该药的认识, 更好地指导临床医生规范、合理使用, 有必要在总结临床医生用药经验的基础上, 结合现有循证证据及专家共识, 明确丝白祛斑软膏临床应用适应的疾病类型及中医证型、联合用药、用药疗程、注意事项等内容, 为临床使用该药提供有价值的参照, 最终使黄褐斑患者获益。

本文件采用国际公认的证据分级推荐标准——GRADE 系统进行证据质量评价的意见推荐。专家共识意见的形成采用名义组法, 主要考虑六个方面的因素: 证据质量、疗效、安全性、经济性、患者可接受性及其他。证据充分, 形成“推荐意见”; 证据不充分, 形成“共识建议”。

临床应用本共识时, 对于实践中遇到的特殊情况应结合实际进行处理。本共识未来将根据新证据和实践情况进行更新。

本文件制定过程中, 所有相关参与者均无利益冲突; 企业人员主要负责组织、服务等事务性工作, 不参与任何共识决策工作。

GS/CACM 公共檔案

丝白祛斑软膏治疗黄褐斑临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议

本共识形成 8 条推荐意见和 9 条共识建议，具体见表 1 和表 2：

表 1 共识推荐意见概要表

序号	共识条目	证据等级	投票结果 a	推荐强度
1	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑时可结合斑片颜色、大小、形状、症状表现以及舌脉诊断进行中医辨证分型使用，推荐其用于气滞血瘀，肌肤失养型黄褐斑。	C 级	21/29	强推荐
2	丝白祛斑软膏有助于缓解黄褐斑着色及缩小斑片范围。	C 级	25/29	强推荐
3	丝白祛斑软膏可以联合黄光、激光、超声波导入/超声波美容仪治疗黄褐斑。丝白祛斑软膏联合黄光或联合激光加黄褐斑常规治疗时，丝白祛斑软膏外涂患处，轻柔按摩 1-3min，每日 2 次，连用 1-2 个月；联合超声波导入时丝白祛斑软膏外涂患处，轻柔按摩再用探头在皮损处做缓慢螺旋式移动治疗，每日 1 次，每次 10-15min，连用 2 个月。	D 级	20/29	强推荐
4	丝白祛斑软膏可以错开时间联合氢醌霜/复方氢醌乳膏等其他外用药物治疗黄褐斑。推荐联合氢醌霜/复方氢醌乳膏使用时，白天使用氢醌霜/复方氢醌乳膏（避免日晒），晚上使用丝白祛斑软膏，各 1 次外涂患处，并轻柔按摩 1-3min，持续 2 个月或根据实际情况延长使用时间。	D 级	15/29	强推荐
5	丝白祛斑软膏和其他外用药物联合使用治疗黄褐斑时，未出现药物过敏反应、中毒症状以及色素沉着加深等中、重度不良反应。	D 级	20/29	强推荐
6	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑可以和符合适应症的口服药联用，常见药物有氨甲环酸、维生素 C、维生素 E、对症的口服中成药/中药等。	D 级	22/29	强推荐
7	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑安全性高。	D 级	25/29	强推荐
8	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑可能出现轻度不良反应包括局部红斑、潮红、灼热、痛痒、脱屑，停药即可恢复，无需特殊处理。	D 级	21/29	强推荐
a 为强推荐票数/总票数。				

表 2 共识建议概要表

序号	共识条目	投票结果 a	建议强度
1	丝白祛斑软膏更适合治疗表皮型黄褐斑。	27/29	建议
2	丝白祛斑软膏对黄褐斑活动期、稳定期均适用。	26/29	建议
3	温水洁面，治疗黄褐斑每次约使用 0.7g（约 2 个黄豆粒大小）药膏涂于患处，可根据患处面积大小适当调整用量，1 日 2 次，轻柔按摩 1-3min，8 周为 1 个疗程，连续使用 2-3 个疗程。	27/29	建议
4	丝白祛斑软膏孕妇禁用。	26/29	建议
5	丝白祛斑软膏皮肤破溃处禁用。	23/29	建议
6	对丝白祛斑软膏及其成分过敏者禁用。	28/29	建议
7	丝白祛斑软膏哺乳期妇女慎用。	25/29	建议
8	丝白祛斑软膏儿童慎用。	20/29	建议
9	使用丝白祛斑软膏注意面部防晒，外出时应佩戴遮阳帽或打遮阳伞，同时涂抹广谱防晒霜；保持睡眠充足；避免情绪焦虑和抑郁。	28/29	建议
a 为建议票数/总票数。			

2 范围

本文件给出了丝白祛斑软膏临床适应证及证候特点、剂量、疗程、联合用药、特殊人群用药、注意事项等，并说明临床应用的安全性。

本文件适用于使用丝白祛斑软膏治疗黄褐斑的患者。

本文件适用于各级医疗机构、基层卫生服务机构的中医、西医、中西医结合的皮肤科临床医师使用，为其合理使用丝白祛斑软膏提供指导和参考。

3 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅注日期对应的版本适用于本文件，不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 15657-2021 中医病症分类与代码

中国黄褐斑诊疗专家共识（2021）

黄褐斑中医治疗专家共识（2019）

中国黄褐斑治疗专家共识（2015）

4 药物基本信息

4.1 处方来源

丝白祛斑软膏的古方来源于孙思邈《千金翼方》“四白膏”和《医宗金鉴》“玉容散”，并结合现代临床经验及药学研究，加减化裁，研制而成。

4.2 药物组成

丝白祛斑软膏由血竭、三七、珍珠粉、苦杏仁、桃仁、牵牛子、白芷、制白附子、丝瓜络、当归、薏苡仁、僵蚕、白藜、黄芩、川芎组成。辅料为硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十六-十八醇、羊毛脂、液体石蜡、月桂氮卓酮、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、乙氧基化甲基葡萄糖苷硬脂酸酯、羟苯甲酮、甲基葡萄糖苷硬脂酸酯、甘油、丙二醇、 α -甲基紫罗兰酮。

4.3 功能主治

活血化瘀、祛风消斑。适用于气血瘀滞，肌肤失养所致的黄褐斑。

4.4 政策准入情况

丝白祛斑软膏目前尚未进入《国家基本药物目录》、《国家医保药品目录》；但是属于独家原研产品，且收录于中华中医药学会皮肤科分会、中国医师协会皮肤科医师分会中西医结合专业委员会联合发布的2019版《黄褐斑中医治疗专家共识》。

5 临床问题清单

本文件通过说明书梳理、文献预检索、专家深度访谈、临床专家问卷调研及共识会议等凝练出15个临床问题，见表3：

表 3 临床问题清单

序号	临床问题
1	除黄褐斑外，临床应用丝白祛斑软膏还能治疗哪些疾病？
2	丝白祛斑软膏更适合治疗哪种类型的黄褐斑？（例如单纯色素型、色素合并血管型、表皮型、混合型等）？
3	丝白祛斑软膏更适用于哪个时期的黄褐斑？（例如活动期、稳定期等）？
4	丝白祛斑软膏是缓解还是减轻黄褐斑某些症状？（例如斑片的深浅、范围大小、均一性等）
5	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑如何进行中医辨证分型，皮损辨证的意义是什么？
6	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑如何掌握用法、用量、疗程及疗程间隔？
7	丝白祛斑软膏治疗特殊人群的黄褐斑应如何使用？
8	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑是否可以联合光电治疗？若可以，如何应用？
9	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑是否可以联合其他外用药物治疗？若可以，如何联合使用？
10	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑联合其他外用药物治疗会增加什么风险？
11	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑是否可以联合其他化妆品使用？若可以，如何应用？
12	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑注意事项及禁忌有哪些？
13	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑的安全性如何？
14	丝白祛斑软膏治疗黄褐斑常见不良反应及其处理方法是什么？
15	丝白祛斑软膏是否可以联合口服药物治疗黄褐斑？若可以，如何联合应用？

6 疾病诊断

6.1 中医诊断要点

依据 GB/T 15657-2021, 黄褐斑中医病名为“黧黑斑”（编码 A08.01.23），诊断依照《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021）》^[4]，黄褐斑的辨证如下：

a) 肝郁气滞证：面部皮肤多呈青褐色，皮损呈蝶形分布于两颊，烦躁易怒或抑郁，月经不调，舌质红，脉弦。

b) 气滞血瘀证：面部皮肤多呈黄褐色，急躁易怒，胸胁胀痛，舌质暗，苔薄白，脉沉细。

c) 脾虚湿阻证：面部皮肤多呈淡褐色或灰褐色斑，皮损多分布于口周，面色萎黄，神疲乏力，少气懒言，大便溏薄，脘腹胀满，舌淡，苔薄微腻，脉濡细缓。

d) 肝肾阴虚证：面部皮肤多呈黑褐色，腰膝酸软，头晕目眩，耳鸣眼涩，月经不调，五心烦热，舌淡红少苔，脉沉细。

6.2 西医诊断要点及疗效判定

参考 ICD-11 编码，黄褐斑编码为 ED60.1，依据《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021 版）》^[4]，根据患者的病史、典型的临床表现即可诊断，临床表现为对称性分布于面颊、前额及下颌深浅不一、边界不清的淡褐色或深褐色斑片，联合玻片压诊、Wood 灯等无创检测技术可进一步分期（活动期和稳定期）以及分型【根据血管参与情况分单纯色素型（melanized type, M 型）和色素合并血管型（melanized with vascularized type, M+V 型）；根据色素所在位置分表皮型（表皮色素增多）和混合型（表皮色素增多+真皮浅层噬黑素细胞）；根据皮损发生部位分面中部型、颊型、下颌型】。

6.2.1 分期

依据《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021 版）》^[4]，黄褐斑分期内容如下：

a) 活动期：近期有皮损面积扩大，颜色加深，皮损泛红，搔抓后皮损发红，玻片压诊大部分褪色，反射式共聚焦显微镜（reflectance confocal microscopy, RCM）下见表皮基底层较多高折光的、树突多且长的树枝状及星爆状黑素细胞，真皮浅层可见数量不等的中等折光的单一核细胞浸润，部分可见高折光的噬色素细胞。

b) 稳定期：近期皮损面积无扩大，颜色无加深，皮损无泛红，搔抓后皮损不发红，玻片压诊大部分不褪色，RCM 下见表皮基底层较少的树枝状黑素细胞，树突较活动期黑素细胞缩短，星爆状黑素细胞较罕见，真皮浅层浸润的单一核细胞减少。

6.2.2 疗效判定

依据《中国黄褐斑诊疗专家共识（2021 版）》^[4]，黄褐斑疗效判定分为主观评价、评价方法两部分内容，详细内容如下：

6.2.2.1 主观评价

a) 黄褐斑面积和严重指数（melasma area and severity index, MASI）评分：按黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量。色素沉着面积评估：分前额（F）、右面颊

(MR)、左面颊 (ML)、下颌 (C) 4 个区域, 分别赋予 30%、30%、30%和 10%的权重。依色素斑累及这 4 个区域面积的百分比, 分别计分 (A): 1 分为<10%, 2 分为 10%~29%, 3 分为 30%~49%, 4 分为 50%~69%, 5 分为 70%~89%, 6 分为 90%~100%。颜色深度 (D) 和均匀性 (H) 评分, 计为 0~4 分: 0 为无, 1 分为轻微, 2 分为中度, 3 分为明显, 4 分为最大限度。MASI=前额 [0.3A (D+H)] +右面颊 [0.3A (D+H)] +左面颊 [0.3A (D+H)] +下颌 [0.1A (D+H)]。最大为 48 分, 最小为 0。

b) 医生整体评价 (physician's global assessment, PGA): 根据色斑治疗后残留情况, 计为 0~6 分: 0 分为完全清除 (100%) 或仅残留极少的色素沉着, 1 分为基本被清除 ($\geq 90\%$), 2 分为明显改善 (75%~89%), 3 分为中度改善 (50%~74%), 4 分为轻度改善 (25%~49%), 5 分为无改善 (<25%), 6 分为较治疗前加重。

c) 患者满意度评价: 通过问卷形式, 调查患者对疗效的满意度, 分为非常满意 (改善>75%)、满意 (改善 50%~75%)、一般 (改善 25%~49%)、不满意 (改善<25%), 统计满意率。

6.2.2.2 评价方法

a) 扫描反射比分光光度仪检测技术: 治疗前后, 测定 L*a*b*值的变化 [L*: 皮肤的黑白亮度 (黑素); a*: 皮肤的红绿平衡 (血红蛋白); b*: 皮肤的黄蓝平衡 (脂色素)]。

b) VISIA 图像分析: 采用不同光源拍摄面部超高像素影像, 量化不同层次的色素及血管。通过标准白光观察表面色斑, 紫外光观察紫外线色斑, 正交偏振光观察真皮层肉眼不可见的棕色斑、深层血管, 治疗前后对比, 评价色素及血管改善情况。

c) 无创性皮肤生理功能测试: 定量测定治疗前后的皮肤黑素指数 (melanin index, MI) 和红斑指数 (erythema index, EI) 变化。

d) RCM: 观察皮损处增殖的树突状黑素细胞数量及真皮炎性细胞数量的变化, 评价色素及炎症改善程度。

e) 皮肤镜: 评价黄褐斑治疗前后皮损处血管数量及形态的改善情况。

7 临床应用建议

7.1 适应症

7.1.1 黄褐斑

7.1.1.1 辨证用药

丝白祛斑软膏治疗黄褐斑时可结合斑片颜色、大小、形状、症状表现以及舌脉诊断进行中医辨证分型使用, 推荐其用于气滞血瘀, 肌肤失养型黄褐斑。(证据等级: C 级; 共识推荐意见: 强推荐)

证据概要:

2021 版《中国黄褐斑诊疗专家共识》^[4]中建议，中医治疗黄褐斑常以疏肝健脾补肾，理气活血化瘀贯穿始终。

2019 版《黄褐斑中医治疗专家共识》^[3]中推荐丝白祛斑软膏用于治疗气血瘀滞，肌肤失养所致的黄褐斑。

2015 版《中国黄褐斑治疗专家共识》^[2]中建议，根据无瘀不成斑、有斑必有瘀、治斑不离血、久病必瘀的特点，中医治疗黄褐斑活血化瘀法应贯穿始终。

a) 1 项 RCT^[5] (N=99) 显示，单独使用丝白祛斑软膏治疗肝气郁结/气滞血瘀型黄褐斑与常规服用维生素 C、维生素 E 相比，有效率效应值为 RR=1.60，95%CI [0.93, 2.76]。

b) 1 项 RCT^[6] (N=57) 显示，丝白祛斑软膏联合口服中药、刮痧治疗肝瘀血滞型黄褐斑与联合刮痧相比疗效更显著，有效率效应值为 RR=2.02，95%CI [1.23, 3.32]。

c) 1 项 RCT^[7] (N=120) 显示，丝白祛斑软膏联合服用对症中药、针刺治疗气滞血瘀/肝肾阴虚型黄褐斑与联合服用维生素 C 相比疗效更显著，有效率效应值为 RR=1.97，95%CI [1.32, 2.93]。

d) 1 项 RCT^[8] (N=65) 显示，丝白祛斑软膏联合口服中药汤剂治疗肾虚血瘀型黄褐斑与联合服用维生素 C、维生素 E 相比疗效更显著，有效率效应值为 RR=1.92，95%CI [1.13, 3.27]、皮损症状积分 MD=-0.67，95%CI [-1.22, -0.12]、中医证候积分 MD=-6.29，95%CI [-7.16, -5.42]。

e) 1 项 RCT^[9] (N=100) 显示，丝白祛斑软膏联合黄褐斑常规治疗（外用氢醌+口服氨甲环酸+静脉用药维生素 C+静脉用药维生素 B6+激光+口服对症中成药）可用于气滞血瘀型/脾胃虚弱型/肝肾亏虚型黄褐斑的治疗，有效率 RR=1.59，95%CI [1.24, 2.04]；斑色变化绝对数值 MD=-21.9，95%CI [-28.51, -15.29]、斑色变化相对分值 MD=-0.16，95%CI [-0.32, -0.00]、斑色变化相对比率 RR=9.20，95%CI [6.28, 12.12]。

f) 1 项 RCT^[9] (N=120) 显示，丝白祛斑软膏联合口服化药、中药（氨甲环酸+舒肝颗粒）治疗肝郁气滞型黄褐斑与联合口服化药（氨甲环酸）相比疗效更显著，有效率效应值为 RR=1.60，95%CI [1.21, 2.12]、皮损症状积分 MD=-1.05，95%CI [-1.61, -0.49]、中医证候积分 MD=-3.35，95%CI [-3.97, -2.73]。

g) 1 项非随机对照研究^[11] (N=352) 显示，丝白祛斑软膏联合黄褐斑对症中药可用于肝郁血瘀/脾虚湿蕴/肾阴不足型黄褐斑的治疗，有效率均优于西医常规治疗（外用氢醌乳膏+口服维生素 C+口服维生素 E），有效率为肝郁血瘀 76.2%、脾虚湿蕴 80.0%、肾阴不足型 71.1%、西医常规治疗 30.0%。

h) 1 项病例系列报告^[12] (N=30) 显示，丝白祛斑软膏联合对症口服中药治疗肾阴不足/肝郁气滞/气血失和型黄褐斑疗效显著，有效率为 80%。

7.1.1.2 治疗作用

丝白祛斑软膏有助于缓解黄褐斑着色及缩小斑片范围（证据等级：C 级；共识推荐意见：

强推荐)

证据概要:

a) 13 项 RCT^{[5], [13]-[24]} (N=1024) Meta 分析结果显示, 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑疗效优于其它疗法 (氢醌霜、复方维 A 酸霜、NHDC 凝胶、中医方剂外用或口服) (有效率效应值为 RR=1.23, 95%CI [1.00, 1.51])。

b) 1 项 RCT^[20] (N=70) 显示, 与某祛斑霜相比丝白祛斑软膏治疗黄褐斑在改善皮损面积 {MD=0.57, 95%CI [-20.12, 21.26]}、积分光密度参数的 ID 值上有显著优势, 差异具有统计学意义 {P<0.01, MD=2.83, 95%CI [-21.64, 27.30]}。

7.1.1.3 应用时机

丝白祛斑软膏更适合治疗表皮型黄褐斑。(共识建议)

证据概要:

1 项 RCT^[21] (N=103) 显示, 采用 Wood 氏光将黄褐斑分为表皮型、真皮型及混合型, 分别采用丝白祛斑软膏及祛斑 1 号、祛斑 2 号治疗, 研究结果表明丝白祛斑软膏组有效率 97.22%, 远高于对照药物祛斑 1 号组 29.4% 和祛斑 2 号组 9.09%。

丝白祛斑软膏对黄褐斑活动期、稳定期均适用。(共识建议)

7.2 用法用量

温水洁面, 治疗黄褐斑每次约使用 0.7g (约 2 个黄豆粒大小) 药膏涂于患处, 可根据患处面积大小适当调整用量, 1 日 2 次, 轻柔按摩 1-3 min。(共识建议)

7.3 疗程

治疗黄褐斑 8 周为一个疗程, 连续使用 2-3 个疗程。(共识建议)

7.4 联合治疗

2021 版《中国黄褐斑诊疗专家共识》中提到, 黄褐斑活动期避免光电治疗及化学剥脱术 (外用果酸、水杨酸类药物), 应选择基础治疗 (如: 避免诱发因素, 调节生活方式, 修复肌肤屏障, 防晒, 美白类护肤品, 相关疾病治疗等) 配合系统药物治疗 (如: 口服氨甲环酸、维生素 C、维生素 E、甘草酸苷、谷胱甘肽、对症中药或中成药等); 稳定期: 在系统及外用药物治疗基础上联合果酸化学剥脱术、光电等综合治疗^[4]。

7.4.1 丝白祛斑软膏可以联合黄光、激光、超声波导入/超声波美容仪治疗黄褐斑。丝白祛斑软膏联合黄光或联合激光加黄褐斑常规治疗时, 丝白祛斑软膏外涂患处, 轻柔按摩 1-3min, 每日 2 次, 连用 1-2 个月; 联合超声波导入时丝白祛斑软膏外涂患处, 轻柔按摩再用探头在皮损处做缓慢螺旋式移动治疗, 每日 1 次, 每次 10-15min, 连用 2 个月。(证据等级: D 级; 共识推荐意见: 强推荐)

证据概要:

a) 2 项 RCT (N=196) 显示, 丝白祛斑软膏可联合黄光^[25] (N=96) 或联合激光加黄褐斑常规治疗 (外用复方氢醌乳膏+口服氨甲环酸+静脉用药维生素 C+静脉用药维生素 B6+口服

对症中成药)^[5] (N=100) 治疗黄褐斑, RR=1.23, 95%CI [0.94, 1.90]; 联合治疗时丝白祛斑软膏外涂患处, 配合轻柔按摩 1-3min, 每日 2 次, 连用 1-2 个月。

b) 2 项 RCT (N=127) 显示, 丝白祛斑软膏可联合超声波导入^[26]治疗黄褐斑, RR=1.32, 95%CI [1.10, 1.59], 联合治疗时丝白祛斑软膏外涂患处, 稍加按摩再用探头在皮损处做缓慢螺旋式移动治疗, 每日 1 次, 每次 10-15min, 连用 2 个月。

c) 1 项病例系列研究^[28] (N=96) 显示, 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑时可以联合超声波美容仪导入加常规治疗 (口服加外用维生素 C+口服维生素 E+口服对症中成药), 联合治疗时于患处涂丝白祛斑软膏并轻轻按摩, 再用超声探头每次治疗 15-20 min, 每日 1 次或隔日 1 次, 15 次为 1 疗程, 共 2 个疗程。

7.4.2 丝白祛斑软膏可以错开时间联合氢醌霜/复方氢醌乳膏等其他外用药物治疗黄褐斑。推荐联合氢醌霜/复方氢醌乳膏使用时, 白天使用氢醌霜/复方氢醌乳膏 (避免日晒), 晚上使用丝白祛斑软膏, 各 1 次外涂患处, 并轻柔按摩 1-3min, 持续 2 个月或根据实际情况延长使用时间。(证据等级: D 级; 共识推荐意见: 强推荐)

证据概要:

4 项 RCT (N=340) 显示, 丝白祛斑软膏联合氢醌霜/复方氢醌乳膏治疗黄褐斑有效率效应值为 RR=1.29, 95%CI [1.08, 1.53]。其中:

a) 2 项 RCT^{[29][30]} (N=130) 显示, 丝白祛斑软膏可联合外用 5%氢醌霜、0.1%维 A 酸、0.1%地塞米松治疗黄褐斑。

b) 1 项 RCT^[5] (N=100) 显示, 丝白祛斑软膏可联合 2%复方氢醌乳膏外用同时给予加激光及其他药物 (静脉用药维生素 C、维生素 B6+超声导入左旋维生素 C+口服氨甲环酸、对症中成药) 治疗黄褐斑, 联合用药时外用药使用方法为白天使用 2%复方氢醌乳膏、晚上使用丝白祛斑软膏, 各 1 次外涂患处, 并按摩 1-3min, 持续 2 个月。

c) 1 项 RCT^[31] (N=110) 显示, 耳穴联合外用药 (丝白祛斑软膏+氢醌乳膏) 治疗黄褐斑较单独耳穴治疗或单独使用外用药治疗疗效更佳, 联合用药时外用药使用方法为晨起清洁皮肤后外涂氢醌乳膏, 晚上睡前清洁皮肤后外涂丝白祛斑软膏, 各 1 次, 20 天为 1 疗程, 连续使用 3 个疗程。

7.4.3 丝白祛斑软膏和其他外用药物联合使用治疗黄褐斑时, 未出现药物过敏反应、中毒症状以及色素沉着加深等中、重度不良反应。(证据等级: D 级; 共识推荐意见: 强推荐)

证据概要:

a) 1 项 RCT^[5] (N=100) 显示, 丝白祛斑软膏可联合 2%复方氢醌乳膏外用同时给予加激光及其他药物 (静脉用药维生素 C、维生素 B6+超声导入左旋维生素 C+口服氨甲环酸、对症中成药) 治疗黄褐斑, 联合用药时外用药使用方法为白天使用 2%复方氢醌乳膏、晚上使用丝白祛斑软膏, 各 1 次外涂患处, 并按摩 1-3min, 持续 2 个月, 不良反应发生率, RR=0.75, 95%CI [0.18, 3.18], 无统计学差异, 且研究报告未出现外用药相关过敏反应、中毒症状以及色素沉着加深等不良反应。

7.4.4 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑可以和符合适应症的口服药联用，常见药物有氨甲环酸、维生素 C、维生素 E、对症的口服中成药/中药等。（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）

证据概要：

a) 丝白祛斑软膏可以与口服化药联合用药治疗黄褐斑^{[5]-[10], [24], [28], [32]-[41]}，常用药品为氨甲环酸片、维生素 C、维生素 E。1 项 RCT (N=120) 显示联合氨甲环酸片治疗黄褐斑有效率效应值为 RR=1.14，95%CI [1.00, 1.29]；4 项 RCT/3 项 nRCT (N=641) 显示联合维生素 C 治疗黄褐斑有效率效应值为 RR=0.75，95%CI [0.69, 0.82]；2 项 RCT (N=130) 显示联合维生素 C+维生素 E 治疗黄褐斑有效率效应值为 RR=0.85，95%CI [0.75, 0.98]。

b) 6 项 RCT/1 项 nRCT (N=943) 显示，丝白祛斑软膏联合对症的口服中成药/中药方剂治疗黄褐斑有效率效应值为 RR=1.41，95%CI [1.06, 1.86]，脾虚型二陈汤联合参苓白朮丸^{[11][42]}、参芪颗粒^[43]；肾阴不足型：六味地黄丸^{[11], [12], [18], [24]}；肝郁气滞型：逍遥丸^{[11][12][18][28]}、加味逍遥丸^{[24][28]}、红花逍遥胶囊^[36]、柴胡舒肝汤^{[6]错误!未找到引用源。}；还可用还精煎^[44]、美白地黄汤^[45]、自拟美肤祛斑汤^[46]等随症加减，效果通常优于联合口服化药或西医综合疗法。

7.5 特殊人群用药

除说明书提及的孕妇禁用，儿童必须在成人监护下谨慎使用外，建议添加哺乳期妇女慎用。（共识建议）

8 安全性

8.1 不良反应

8.1.1 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑安全高。（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）

证据概要：

8 项 RCT^{[16]-[19][22]-[24][47]} (N=728) 显示，使用丝白祛斑软膏治疗黄褐斑时，丝白祛斑软膏所在治疗组和对照组不良反应发生率无显著差异 (RR=0.52，95%CI [0.16, 1.62]，I²=67%，P=0.26)。

其他证据来源：

丝白祛斑软膏药品说明书上不良反应记载为“尚不明确”。

根据药品上市前的非临床安全性研究、在国家药品不良反应监测中心文献资料数据、企业药监部门监测的安全信息显示，该品种于 2005 年 09 月份在国内开始销售，未显示有因安全性原因采取措施及其他安全性相关报道等风险信息。

8.1.2 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑可能出现轻度不良反应包括局部红斑、潮红、灼热、痒、脱屑，停药即可恢复，无需特殊处理。（证据等级：D 级；共识推荐意见：强推荐）

证据概要：

4 项 RCT^{[16]-[18][23]} (N=490) 显示, 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑不良反应发生率无统计学差异, 不良反应发生率效应值为 RR=0.82, 95%CI [0.17, 3.99]。4 项 RCT 试验^{[16]-[18][23]}、1 项非随机对照试验^[22]及 1 项自身左右对照试验^[47]结果显示: 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑常见不良反应包括局部出现轻度红斑、潮红、灼热、痛痒、脱屑, 多在用药 3~7 天后出现, 可能持续 2-10 天, 其中, 2 项 RCT^[17]、1 项非随机对照研究^[22] (N=126) 出现潮红 9 例, 发生率 7.1%; 2 项 RCT^[18]、1 项自身左右对照试验^[47] (N=130), 出现轻度灼热 8 例, 发生率 6.2%; 1 项非随机对照研究^[22] (N=34), 出现紧绷感 2 例, 发生率 5.9%; 2 项 RCT^[16]、1 项自身左右对照试验^[47] (N=206), 出现轻度红斑 9 例, 发生率 4.4%; 3 项 RCT^[17]、1 项非随机对照研究^[22] (N=252) 出现轻度瘙痒 11 例, 发生率 4.4%; 3 项 RCT^[16]、1 项自身左右对照试验^[47] (N=256), 出现刺痛 10 例, 发生率 3.9%; 1 项 RCT^[23] (N=126) 显示, 脱屑 2 例, 发生率 1.6%; 以上不良反应患者均可耐受, 不作特殊处理或暂停用药后, 不影响治疗。

其他证据来源:

临床专家反映本品不良反应较少发生, 且较轻微, 不影响治疗。少数患者开始用药时局部皮肤可能有发红、灼热刺痛或瘙痒刺激等症状, 轻者不做特殊处理; 症状严重者, 需根据具体情况, 在医生的指导下妥善治疗。常用的不良反应处理方式: 涂抹药膏后减少按摩时间、暂停用药、停药后湿敷/外涂抗炎抗过敏反应药物等。

8.2 禁忌

除说明书提及的孕妇禁用、对本品过敏者禁用, 过敏体质者慎用外, 建议添加皮肤破溃处禁用。(共识建议)

8.3 注意事项

8.3.1 概述

除说明书提及的注意事项外, 黄褐斑患者应做好日常防晒, 外出时应佩戴遮阳帽或打遮阳伞, 同时涂抹广谱防晒霜; 保持睡眠充足; 避免情绪焦虑和抑郁。(共识建议)

此外, 根据 2020 版药典内容, 本品含牵牛子, 不宜与巴豆、巴豆霜同用。根据临床用药经验儿童、哺乳期女性慎用本品, 如确需使用, 应由医生充分权衡利弊后, 患者遵医嘱用药。

由中华医药学会皮肤性病学会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组联合发布的 2021 版《中国黄褐斑诊疗专家共识》中提到, 黄褐斑患者建议使用日光防护指数 (SPF) ≥ 30 、UVA 防晒指数 (PA) +++ 的广谱 (UVA + UVB + 蓝光) 防晒剂。每 2 小时涂擦 1 次, 每次 2mg/cm², 以减少由日光照射引起的色素增加; 在外用防晒霜的基础上加强遮挡性 (规避性) 防晒。

8.3.2 药品说明书记载注意事项

- a) 本品为外用药, 禁止内服。
- b) 忌忧思恼怒, 保证充足睡眠, 避免日光防晒。

- c) 涂用期间不宜同时使用化妆品和其他外用药。
- d) 伴有妇科、内科等疾病者，应去医院就诊。
- e) 青春期少女、更年期妇女应在医师指导下使用。
- f) 用药 2 周症状无缓解，应去医院就诊。
- g) 对本品过敏者禁用，过敏体质者慎用。
- h) 儿童必须在成人监护下使用。
- i) 药品性状发生改变时禁止使用。
- j) 请将此药品放在儿童不能接触的地方。
- k) 如正在使用其他药品，使用本品前请咨询医师或药师。

9 研究进展

在本共识研究中发现。除黄褐斑外，丝白祛斑软膏还可联合其他口服中药方剂或面膜剂、维生素 C、离子喷雾、按摩、综合治疗等用于治疗炎症后色素沉着^[48]、烧伤后色素沉着^[49]、烧伤植皮术后综合治疗^{[50][51]}及皮肤黑变病^{[52][53]}等其他色素性皮肤病。（C 级证据）如 1 项 RCT（N=78），使用丝白祛斑软膏涂于患处，按摩联合负离子喷雾及面膜对面部深 II° 烧伤后色素沉着进行治疗，有效率效应值为 RR=1.51，95%CI [1.08, 2.11]，能有效抑制黑色素形成的关键酶——酪氨酸酶，促进血液循环，遏止过氧化脂的增加，消除色素沉着^[49]，丝白祛斑软膏对炎症后色素沉着斑治疗效果较黄褐斑更为明显，有效抑制酪氨酸酶活性，从而抑制黑色素细胞的生成，改善色素沉着^[48]。

10 资助情况

本共识由中华中医药学会立项，金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂资助。

附录 A

(资料性附录)

丝白祛斑软膏相关研究资料

A.1 中医理论基础

丝白祛斑软膏是由血竭、三七、珍珠粉、苦杏仁、桃仁、牵牛子、白芷、制白附子、丝瓜络、当归、薏苡仁、僵蚕、白蔹、黄芩、川芎组成。金陵药业股份有限公司南京金陵制药厂和浙江中医学院合作,在研究大量古方和经方、验方的基础上研发出了《丝白祛斑软膏》。中医外治黄褐斑以祛除面部风邪,活血祛瘀,祛斑莹肌的治则为依据,本品具有活血化瘀、祛风消斑的功效,适用于气血瘀滞,肌肤失养所致的黄褐斑。处方中的血竭、三七、当归、桃仁、川芎活血化瘀;黄芩、白蔹清热解毒,避免热毒熏蒸于面而生斑;白芷、制白附子、僵蚕以祛除面部风邪;丝瓜络活血、通络祛风,川芎为“血中气药”活血行气,而血行风自灭,兼具祛风之效,以上十一味活血清热祛风共为本方主药,另配以薏苡仁、牵牛子利水渗湿,黄芩、白芷燥湿,白僵蚕、制白附子祛痰散结,避免痰湿与热结,聚而成斑;珍珠、苦杏仁润肤白面。紧密围绕风、火、血瘀这三个成斑形成的主要病因进行合理组方而成。本品采用软膏剂,制成水包油型乳膏,适合于面部外用,较溶液剂、涂剂及其他外用剂型,使用更方便,更利于疗效发挥。基质处方中加入甘油、丙二醇具有保湿性好的优点,并且具有活血功效的药物、丙二醇和促渗剂月桂氮卓酮联合使用,可提高药物的皮肤渗透性,从而提高疗效。加入适量香精可以掩盖中药气味,使患者易于接受,加入尼泊金酯类确保膏体不酸败,异臭等的质变现象。

A.2 药学研究

A.2.1 物质基础

本品为水包油型的乳剂型基质的软膏剂,所用辅料如硬脂酸、液体石蜡、蒸馏水等,以及防腐剂和乳化剂均为白色或无色。软膏中的主要成分为中药提取物,由于中药材中成分复杂,其提取物一般都带有颜色,本品的颜色主要是提取物的颜色。为掩盖中药本身的气味,加入了香精,所以本品带有鲜花的香味。

制备工艺中,将川芎、当归用水蒸汽蒸馏提取是为了收集药物的有效成分挥发油;三七、苦杏仁、桃仁、薏苡仁、牵牛子、白芷用乙醇提取,黄芩、僵蚕、制白附子、白蔹、丝瓜络用水煎提取,是根据中药组分的挥发性和在水与乙醇中的溶解性来提取药物中的有效成分的,以增加主药含量。软膏制备中将水相、油相温度加热至 95℃, 30 min,可以增加药物基质溶解性并起到灭菌的作用。工艺控制在 45℃ 以下时加入珍珠粉、挥发油、香精以利于增加药物的稳定性且挥发性成分不被损失从而发挥效用。

丝白祛斑软膏执行标准：国家药品标准 WS-5399 (B-0399) -2014Z。

A. 2. 2 稳定性实验

- (1) 离心法测定稳定性：结果未见有沉淀和分层现象；
- (2) 耐寒耐热实验：未见有油水分离现象；
- (3) 稳定性加速试验：通过置于 RH75%、温度 $39\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的环境下 3 个月，外观上除热时变软（冷后又恢复）外，颜色、均匀度及气味未见变化；
- (4) 长期稳定性：经过 2 年的留样观察，感官标准色泽、气味、状态、鉴别检查均无异常变化，重金属元素铅、汞、砷都符合规定，卫生指标：细菌总数符合规定，绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌均未检出，皮肤平均刺激性指数均为 0，属无刺激性。结果表明质量稳定。

A. 3 药理研究

A. 3. 1 概述

黄褐斑 (melasma) 是一种面部获得性色素增加性皮肤病，多发生于频繁暴露于紫外线中肤色较深的女性面部。皮疹常分布对称，发展缓慢，可持续多年。其发病机制尚未完全阐明，治疗困难，易复发。2021 年专家共识指出黄褐斑的治疗目标：色斑变淡或恢复正常，面积缩小或消失，减少复发。治疗原则：减少黑素生成、抗炎、抑制血管增生、修复皮肤屏障、抗光老化^[4]。现代药理学理论认为，丝白祛斑软膏具有抑制酪氨酸酶的活性减少黑色素生成、抗炎、促进皮肤血液循环、改善毛细血管通透性、抗紫外线损伤、抗氧化抗衰老、调整微生态平衡作用^[36]。

A. 3. 2 药理作用

(1) 制白附子提取物对酪氨酸酶活性的影响

利用超声辅助乙醇提取白附片中活性组分，跟踪粗提物浓度对酪氨酸酶活性的影响规律，发现粗提物能激活酪氨酸酶活性，激活率高达 81.82%。利用 D101 大孔树脂对粗提物进行分离，对酪氨酸酶激活作用最强的是水和 30%乙醇洗脱部分(激活率分别是 252.00%和 326.79%)，能显著缩短酪氨酸酶催化单酚反应的滞迟时间。应用反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 分析了各大孔树脂分离组分，发现这些组分在 RP-HPLC 图谱中前 5 min 洗脱峰的峰面积越大，其对酪氨酸酶活性的激活率越高，表明白附片中能激活酪氨酸酶活性的物质为极性较大的成分^[54]。

(2) 白芷抑制酪氨酸酶活性作用

白芷，《神农本草经》谓其“长肌肤，润泽，可作面脂”；《本草经百种录》提到“白芷极香，能驱风燥湿，其质又极滑，能和利血脉，而不枯耗，用之则有利而无害”。其含有易挥发成分，这些易挥发成分具有活血化瘀的作用，能使挛缩的微动脉和毛细血管得以恢复，血流速度加快，血流量显著增多，有效地改善微循环，可以维持皮肤的生态平衡，能有效地延缓皮肤色素沉着。白芷对酪氨酸酶活性的抑制作用：结果表明不同浓度的白芷美白液对酪

氨酸酶活性均有抑制作用，从 50%–100%浓度的白芷美白液有显著的量效关系，而 100%浓度以上量效关系消失。证实白芷美白液具有确切的美白祛斑功效^[55]。徐广等研究发现^[56]，白芷挥发油具有一定的美白活性，抑制酪氨酸酶的活性为 $(43.21 \pm 1.96)\%$ 。可以推测，白芷与酪氨酸酶的 Cu 离子进行反应，使酪氨酸酶活性降低从而抑制黑色素生成的作用，应该是各组分综合协同作用的结果；挥发油中比例较大的不饱和双键对抑制酪氨酸酶活性起重要作用。

(3) 川芎提取物以抑制细胞内酪氨酸酶活性、清除 ROS 双靶点的方式起到美白作用

川芎为传统中草药，其主要成分为挥发油、内酯类、生物碱类、酚类，具有活血、行气、祛斑养颜等多种功效^[57]。王勇恒^[58]等以 DPPH 自由基清除率和蘑菇酪氨酸酶抑制率为评价指标，对不同溶剂提取的川芎提取物、不同极性部位的活性进行筛选；在细胞水平上分别测定提取物对不同刺激物（ α -MSH、Forskolin、IBMX）作用下的黑色素含量、细胞内酪氨酸酶活力的影响；DCFH-DA 法测定提取物对 UV 刺激下细胞内 ROS 的清除作用。结果表明：川芎的 50%乙醇水提取物兼具较高的抗氧化和蘑菇酪氨酸酶抑制作用；对三种刺激物作用下的黑色素含量和细胞内酪氨酸酶活性具有很好的抑制作用；能剂量依赖性地减少 UV 刺激下的 ROS 含量。川芎提取物以抑制细胞内酪氨酸酶活性、清除 ROS 双靶点的方式起到美白作用。

(4) 黄芩素具有较好的美白、抗氧化、抗过敏、抑菌、抗紫外线功效且具有安全性

黄芩素(Baicalein)化学名为 5,6,7 三羟基黄酮，是唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)干燥根中主要有效成分之一^[59]。区梓聪^[60]等以黄芩素为研究对象，通过生化酶学法、自由基清除测试、最低抑菌浓度(MIC)测定及红细胞溶血实验等实验，对其进行美白、抗氧化、抗过敏、抑菌等功效研究及安全性评价。结果显示，浓度达到 2.0mg/mL 的黄芩素，对酪氨酸酶的抑制率为 60.20%；当浓度达到 0.1mg/mL 和 1.0mg/mL 时，其对 DPPH 和 OH 清除率分别为 95.21%和 66.69%；当浓度达到 10.0mg/mL 时，对透明质酸酶的抑制率是 52.51%；当浓度达到 1.25mg/mL 时，其对 5 种菌均有抑制作用；其半数溶血率(HD50)为 1.80mg/mL，蛋白质变性指数(DI)为 0.34， $HD50/DI(H/D) > 10$ 。实验表明，黄芩素具有较好的美白、抗氧化、抗过敏、抑菌功效且具有安全性。黄芩素在紫外吸收光谱上有两个主要吸收带，带 I 在 300–400nm 区间，带 II 在 250–290nm 之间，在 242、271、310nm (MeOH)处均有很强的吸收峰，日光中波长为 290–320nm 的紫外线对皮肤损伤最大，而黄芩素的紫外吸收光在 290–400nm 的近紫外区，且吸收幅度较宽，强度亦大。

(5) 三七叶提取物抑制酪氨酸酶、抗氧化、扩张血管、改善面部血液循环

三七[*Panax notoginseng* (Burk) F. H. Chen]为五加科人参属植物，是我国特有的名贵中药材，又名血参、金不换等。具有活血化瘀、镇痛消炎等功效^[61]。宋建平^[61]等以三七叶乙醇提取物为原料，经 HP-20 大孔吸附树脂分离，采用 DPPH 自由基清除作用和酪氨酸酶抑制作用评价其抗氧化与美白作用。结果表明三七叶经大孔树脂富集后，50%乙醇洗脱段抑制酪氨酸酶活性是熊果苷的 1.1 倍，70%乙醇洗脱段抗氧化作用为 Vc 的 1.4 倍。三七主要有效成分

三七皂甙药理研究阐明能扩张血管,改善面部血液循环。结论是三七叶乙醇提取物用大孔吸附树脂富集,50%部位的美白作用较强,可以作为天然产物成分开发化妆品。

(6) 珍珠提取物对黑色素细胞酪氨酸酶活性和黑色素合成的影响及保湿作用

珍珠是古老的有机宝石,是名贵的中药材,可装饰衣服、美容美肤,可入药治病。随着现代科技进步,珍珠的功效越来越多的被发现。目前珍珠有美白、抗衰、创口愈合、抗炎及安眠等功效^[62]。杨安全^[63]等研究珍珠提取物对小鼠黑素瘤细胞内酪氨酸酶活性及黑色素合成的影响,为珍珠提取物在美白领域的应用提供理论依据。实验对珍珠提取物进行了成分分析,并以小鼠皮肤黑色素瘤细胞(B16F10)为细胞模型,采用CCK-8法测定珍珠提取物对黑色素细胞活力的影响,以L-DOPA为底物测定细胞内酪氨酸酶活性,采用比色法测定细胞中的黑色素含量。实验结果:在一定添加量下,珍珠提取物对B16F10细胞没有毒性,且能抑制酪氨酸酶活性,减少黑色素的生成。表明珍珠提取物能有效抑制黑色素合成,达到美白的效果。杨安全^[64]等研究珍珠几种活性成分中,珍珠提取物I型的吸湿能力较强,在相对湿度为81%的环境中放置24h,吸湿率为35.0%;珍珠提取物III型保湿率较好,在8h后保湿率为52%。

(7) 当归抑制酪氨酸酶活性,抗血小板聚集,抗血栓

当归对酪氨酸酶50%抑制浓度(ID₅₀mg/ml)有较强抑制作用。试管内实验证明,当归能抑制ADP(二磷酸腺苷)诱导的血小板凝聚,当归内主要成分阿魏酸还有明显的抗血栓形成作用,中国科学院药物研究所尹钟沫等报道,阿魏酸钠(当归中提取)对MDA(血小板丙二醛对抗血栓素A₂生成)生成和血小板聚集均有抑制作用。表明当归可抑制酪氨酸酶活性,减少黑色素生成,抗血小板聚集、抗血栓改善面部血液循环。

(8) 丝白祛斑软膏对小鼠腹部皮肤毛细血管通透性的作用试验

通过对小鼠腹部去毛36小时后,腹部涂药后腹部皮内注射组胺溶液以及静脉注射染料,测量蓝染面积,结果表明,丝白祛斑软膏能使小鼠腹部蓝染面积($96.5 \pm 6.6 \text{mm}^2$)扩大,说明能增加皮肤毛细血管通透性,有利于皮肤毛细血管对药物的吸收,与基质组(蓝染面积 $38.2 \pm 5.7 \text{mm}^2$)比较有极显著性差异($P < 0.001$)。

(9) 丝白祛斑软膏防晒、防紫外线效果试验

通过豚鼠防晒试验,观察24小时动物皮肤变化,结果显示,丝白祛斑软膏具有较好的防晒效果,可预防至少36倍MED的紫外线损伤。

通过人体防晒试验,连续观察24小时,结果显示,使用丝白祛斑软膏涂抹者试验区皮肤90%未出现任何异常变化。

实验结果表明丝白祛斑软膏具有良好的防晒黑效果和显著的抗日光紫外线损伤作用。

(10) 丝白祛斑软膏对酪氨酸酶的抑制作用

通过酶活力测定,计算酪氨酸酶反应抑制百分率,以50%抑制浓度ID₅₀来评价药物对酪氨酸酶抑制作用。结果表明,丝白祛斑软膏对酪氨酸酶有较强的抑制作用(抑制率为62%)。

A. 4 非临床安全性研究

A. 4.1 急性毒性实验

通过对豚鼠完整及破损皮肤的急性毒性反应，连续给药 7 天并观察全身中毒表现及死亡情况，结果显示，以最大敷药量（35g/kg）给药后反应与基质相比较，未见显著性差异，对豚鼠完整及破损皮肤没有明显毒性反应。

A. 4.2 皮肤刺激性实验

通过对豚鼠完整皮肤和破损皮肤涂敷丝白祛斑软膏及基质给药 1 次，结果显示，一次给药对豚鼠破损皮肤有轻度刺激反应，对豚鼠完整皮肤无刺激性。

通过对豚鼠完整皮肤和破损皮肤涂敷丝白祛斑软膏及基质，连续给药 7 天，停药观察 7 天，结果显示，多次给药对豚鼠破损皮肤有轻度刺激反应，对豚鼠完整皮肤无刺激性。

A. 4.3 皮肤过敏实验

通过对豚鼠进行致敏接触以及激发接触的过敏性试验，显示对豚鼠皮肤无过敏反应性。

附录内容源自企业内部资料。

参 考 文 献

- [1] 邓圆圆,何黎.黄褐斑国内外指南解读[J].皮肤科学通报,2022,39(05):377-382.
- [2] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组,中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心,中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组.中国黄褐斑治疗专家共识(2015)[J].中华皮肤科杂志,2016,49(8):529-532. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.08.001.
- [3] 黄褐斑中医治疗专家共识[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(04):372-374.
- [4] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组,中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心,中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组.中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J].中华皮肤科杂志,2021,54(2):6. DOI:10.35541/cjd.20200900.
- [5] 周继刚,汪鋆植,潘智明等.祛斑胶囊治疗黄褐斑的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2006(01):72+76.
- [6] 秦小怡,吴洲红,王永平等.中药汤剂配合面部刮痧治疗黄褐斑 29 例临床观察[J].中国中医药科技,2013,20(05):533.
- [7] 邹娴,金颖璇,蓝善辉.针药并施治疗女性黄褐斑的临床观察[C]//中华中医药学会中医美容分会.中医美容——2010 年中华中医药学会中医美容分会学术年会论文集.[出版者不详],2010:71-73.
- [8] 吴小红.女性黄褐斑临床资料分析及应用皮肤镜评价滋肾化斑汤干预的疗效[D].中国中医科学院,2010.
- [9] 徐永平,王志鹏.Q 开关 1064nm 激光联合药物治疗黄褐斑疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(07):679-681.
- [10] 李园园,王珊珊,白明明等.舒肝颗粒剂联合氨甲环酸片治疗肝瘀气滞型黄褐斑的临床疗效观察[J].中国医疗美容,2020,10(06):72-76. DOI:10.19593/j.issn.2095-0721.2020.06.017.
- [11] 张明,刘巧,杨志波等.黄褐斑中医临床验证方案的疗效观察[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(09):1133-1135. DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.09.033.
- [12] 李俊峰,彭桂芳,马俊平等.自拟祛斑汤联合丝白祛斑软膏治疗黄褐斑 30 例[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2011,10(04):218.
- [13] 王东海,董子帅,陈君霞.中药参白膏外用治疗黄褐斑 50 例[J].中医外治杂志,2016,25(04):24-25.
- [14] 吴培诚,王颖,梁高卫等.新橙皮苷二氢查尔酮凝胶的黄褐斑治疗初探[J].中国医学文摘(皮肤科学),2015,32(05):537-538.
- [15] 李勤,胡志飞,陈强等.美肤散治疗黄褐斑的临床试验总结报告[J].西南国防医药,2011,21(12):1354-1356.
- [16] 黄惠娟.CHR-IV型复合射频治疗仪联合当归祛斑汤治疗黄褐斑的疗效观察[J].甘肃中医学院学报,2010,27(03):47-49.
- [17] 高武军.维胺酯维 E 乳膏治疗黄褐斑疗效观察[J].基层医学论坛,2009,13(08):280-281.

- [18] 欧柏生, 刘卫兵, 陈洪晓等. 丝白祛斑软膏联合口服中成药治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006(05):355.
- [19] 毕鸣晔, 黄海峰. 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2005(03):45.
- [20] 赵广, 孟如松, 蔡瑞康. 斑克霜治疗黄褐斑的临床观察和功效评价[C]//中国香料香精化妆品工业协会. 2004年中国化妆品学术研讨会论文集. [出版者不详], 2004:215-217.
- [21] 孟如松, 蔡瑞康, 赵广等. 皮肤图像分析系统对祛斑类化妆品功效评价的研究[J]. CT理论与应用研究, 2002(01):20-25.
- [22] 谭滨艳, 韦洪林, 董慧杰. 斑克治疗黄褐斑 34 例疗效观察[J]. 工企医刊, 2000(03):51-52.
- [23] 黄真, 许爱娥. 斑克霜治疗黄褐斑的实验和临床研究[J]. 浙江中医杂志, 1996(09):429.
- [24] 李炫谕, 安利平, 敖丽丽. 中西医结合治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国健康月刊: A, 2010, 000(2010年12期):P. 93-95.
- [25] 周朝晖. 丝白祛斑软膏联合黄光治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国美容医学, 2012, 21(03):497. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.2012.03.083.
- [26] 刘雯, 王毅侠, 江丽. 丝白祛斑软膏联合超声波导入治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国美容医学, 2008(03):429-430.
- [27] 尹向阳, 王晓健. 超声波导入斑克霜治疗黄褐斑疗效观察[J]. 青岛医药卫生, 2002(01):76.
- [28] 刘慧清. 超声波美容仪联合丝白祛斑软膏等治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2006(11):677-678.
- [29] 童晶. 黄褐斑激光治疗后的临床效果及术后护理[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12):234. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.12.143.
- [30] 童晓亮, 黄进华. 对激光治疗黄褐斑的临床观察及术后皮肤护理[J]. 当代医学, 2017, 23(14):102-104.
- [31] 陈德秀, 陈乃波. 穴药联合治疗面部黄褐斑的疗效观察[C]//中国保健协会美容分会. 第十一届东南亚地区医学美容学术大会论文汇编. [出版者不详], 2007:83-84.
- [32] 唐红霞. 妥塞敏联合微针治疗黄褐斑效果观察[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(03):410-411.
- [33] 王璐, 陈超. 妥塞敏联合微针治疗黄褐斑疗效研究[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(03):511-512.
- [34] 孙华. 妥塞敏联合微针治疗黄褐斑疗效观察[J]. 中国美容医学, 2015, 24(05):51-54. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.000306.
- [35] 武燕, 刘茜, 张姘. 妥塞敏联合面部温灸治疗黄褐斑的临床效果观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(02):243-245.
- [36] 张莹, 丁萍, 卢凤艳. 红花逍遥胶囊联合丝白祛斑软膏治疗黄褐斑疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(06):343+358.
- [37] 李铀, 史飞. 润伊容胶囊联合丝白祛斑软膏治疗黄褐斑临床研究[J]. 中医药信息, 2011, 28(05):76-77.

- [38] 汪文. 和营合剂结合中药面膜治疗黄褐斑 68 例[J]. 陕西中医, 2008(03):291-292.
- [39] 王琪, 王岩. 斑克霜配合面部倒膜术治疗黄褐斑 68 例[J]. 包头医学院学报, 2001(03):223. DOI:10.16833/j.cnki.jbmc.2001.03.046.
- [40] 袁萍. 黄褐斑治疗中微针联合妥塞敏用药的临床对照研究[J]. 医学美容美容, 2020, 029(002):32.
- [41] 江超, 超梁, 威杰. 黄褐斑患者经妥塞敏联合微针治疗的临床效果观察[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(11):1.
- [42] 刘清, 陈勇. 二陈汤合参苓白术丸治疗脾虚型黄褐斑 30 例临床观察[J]. 北京中医药, 2015, 34(08):651-652. DOI:10.16025/j.1674-1307.2015.08.019.
- [43] 王乖娟, 侯新江, 刘卫兵等. 参芪颗粒联合丝白祛斑软膏治疗黄褐斑临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008(11):105-106. DOI:10.13194/j.jlunivtcm.2008.11.107.wangg j.134.
- [44] 陈可. 斑克霜配合还精煎治疗黄褐斑[J]. 中国美容医学, 1996(02):98. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.1996.02.028.
- [45] 罗文辉, 刘雅研. 美白地黄汤合丝白祛斑软膏治疗黄褐斑 53 例[J]. 湖南中医杂志, 2010, 26(04):72-73. DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2010.04.043.
- [46] 姬瑜, 徐瑞生. 中药治疗女性黄褐斑 71 例[J]. 辽宁中医杂志, 2007(11):1614. DOI:10.13192/j.ljtc.2007.11.113.jiy.064.
- [47] 杜娟, 徐前喜, 张建中. 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑的初步临床疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2005(11):72-73.
- [48] 马兰. 丝白祛斑软膏治疗黄褐斑、炎症后色素沉着斑 30 例[J]. 河南中医学院学报, 2007(02):58. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2007.02.033.
- [49] 尚文静, 王嘉红, 杨晓晖. 丝白祛斑软膏治疗烧伤后色素沉着的疗效观察[J]. 中国美容医学杂志, 2011, 020(0z1):256-257. DOI:10.3969/j.issn.1008-6455.2011.z1.287.
- [50] 刘英, 王可伊, 吴世健等. 手植皮术后蜡疗联合矫形器治疗的康复疗效观察[J]. 武警医学, 2016, 27(01):55-57. DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2016.01.018.
- [51] 王国才, 程秀萍, 范志新. 面颈部烧伤植皮术后的综合治疗[C]//急性慢性创面治疗新技术专题系列研讨会之感染创面综合治疗论坛. 0[2023-11-08].
- [52] 张凤瑞, 李娜, 肖玉等. 经方治疗色素性皮肤病验案举隅[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(13):70-72.
- [53] 贾芸玲, 孙杰, 王兴刚. 药物面膜综合治疗职业性黑变病的疗效观察[J]. 中国工业医学杂志, 2013, 26(01):23-24.
- [54] 姜锐, 邱俊, 穆燕等. 白附片提取物对酪氨酸酶活性的影响[J]. 现代食品科技, 2011, 27(08):916-918+880. DOI:10.13982/j.mfst.1673-9078.2011.08.005.
- [55] 欧喜燕, 于秀华. 白芷美白液体外抑制酪氨酸酶活性的实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(06):960-961. DOI:10.13463/j.cnki.cczyy.2012.06.090.
- [56] 徐广, 任星宇, 罗敏等. 鲜白芷挥发油提取工艺优化、成分分析及其抑制酪氨酸酶活性研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(08):1854-1856.
- [57] 国家药典委员会, 中国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2005:28.

- [58] 王勇恒, 梁彦会, 孙培冬. 川芎提取物美白双靶点活性研究[J]. 日用化学工业, 2020, 50(04):249-254.
- [59] 王文玉, 戴建业, 孙淑军等. 黄芩素药代动力学研究进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011, 13(06):1018-1021.
- [60] 区梓聪, 何秋星, 李馨恩等. 黄芩素在化妆品中多功效研究及安全性评价[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(12):2006-2010+1958. DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.12.027.
- [61] 宋建平, 张志信, 娄洁. 三七叶提取物抑制酪氨酸酶及抗氧化活性研究[J]. 文山学院学报, 2020, 33(03):1-4.
- [62] 张雅琪, 杨安全, 王菁. 珍珠的功效研究与进展[J]. 中国化妆品, 2022(Z1):98-103.
- [63] 杨安全, 王菁, 沈玥琦, 等. 珍珠提取物对黑色素细胞酪氨酸酶活性和黑色素合成的影响[J]. 药物生物技术, 2018, 25(4):312-315.
- [64] 杨安全, 沈玥琦, 张丽华等. 珍珠活性成分的护肤功效研究[J]. 香料香精化妆品, 2016(01):58-61.