

滋阴清热方对金黄地鼠皮脂腺增生的影响

徐萍¹, 赵潇玲¹, 陈力^{2*}, 司海鹏³

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学附属医院皮肤科, 南京 210029;
3. 南京中医药大学附属医院病理科, 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨滋阴清热方治疗寻常痤疮的机制。**方法:**选用成年雄性金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑作为动物模型,随机分为 4 组,分别予生理盐水、安体舒通(10 mg·kg⁻¹)、滋阴清热方高剂量(18 g·kg⁻¹)、滋阴清热方低剂量(9 g·kg⁻¹)灌胃给药,每天 1 次,连续 4 周。实验前电动剃须刀剃尽双侧腹部毛,充分暴露皮脂腺斑。实验前后强光下,用游标卡尺测量双侧皮脂腺斑的最大横径和最大纵径。观察用药前后皮脂腺斑大小(最大横径×最大纵径)变化及行 HE 染色对皮脂腺斑组织形态学进行观察。**结果:**清热滋阴方高剂量组双侧皮脂腺斑大小与空白组比较有显著性差异($P < 0.05$),与阳性药组比较无统计学差异。组织学上变化明显,滋阴清热方能使皮脂腺腺体层数减少,腺体萎缩,排列松散。**结论:**滋阴清热方具有抑制皮脂腺增生的作用,可能是其治疗寻常性痤疮的机制之一。

[关键词] 滋阴清热方; 金黄地鼠; 皮脂腺斑; 痤疮

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0206-03

Effect of Ziying Qingre Prescription on Proliferation of Sebaceous Gland in Golden Hamster

XU Ping¹, ZHAO Xiao-ling¹, CHEN Li^{2*}, SI Hai-peng³

(1. First Clinical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Dermatology Department, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Pathology Department, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** In this study, we aim to investigate mechanism of Ziying Qingre prescription on acne. **Method:** The animals were randomly divided into 4 groups, namely blank control group, positive control group, high and low dosage of Ziying Qingre prescription. They were respectively fed with saline solution, antisterone (10 mg·kg⁻¹), Ziying Qingre prescription (18, 9 g·kg⁻¹) for 4 weeks. We measured the greatest transverse and greatest longitudinal diameter of bilateral sebaceous gland plaques with vernier caliper under strong light. The size change (greatest transverse diameter multiply greatest longitudinal diameter) and histopathology of sebaceous gland plaques were observed. **Result:** The size of sebaceous gland plaques of high dosage group were decreased ($P < 0.05$) compared to the blank control group. Histopathology showed Ziying Qingre prescription made the numbers of sebaceous gland layers decreased, gland atrophy, arrangement loose. **Conclusion:** Ziying Qingre prescription can suppress the proliferation of sebaceous gland which may be one of the mechanisms in treatment of acne.

[Key words] Ziying Qingre prescription; golden hamster; flank organ; acne

痤疮,俗称青春痘,是一种有关皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,虽不会危及生命,但作为损容性疾病可

严重影响患者的生活质量。我国的发病率已达 70% ~ 87%,痤疮对青少年心理和社会影响超过了

[收稿日期] 20120608(002)

[基金项目] 江苏省普通高校自然科学研究计划项目(11KJB360007)

[第一作者] 徐萍, 硕士, 讲师, 从事皮肤病中西医结合诊疗, Tel: 025-86617141, E-mail: xup108@163.com

[通讯作者] * 陈力, 主任医师, 从事皮肤附属器疾病的诊疗, Tel: 025-86617141, E-mail: wandyyf@sina.com

哮喘和癫痫^[1]。滋阴清热方是南京中医药大学附属医院皮肤科陈力主任中医师的经验方,近年来用于临床取得良好的疗效^[2]。为探讨其作用机制,我们采用金黄色鼠侧腹部皮脂腺斑作为动物模型,进行了抗皮脂腺增生实验。

1 材料

1.1 动物 采用雄性金黄色鼠,体重 130 ~ 150 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证号 SCXK(京)2006 0009。饲全价营养颗粒饲料,自由饮水,室温(22 ± 2) °C,湿度 59% ~ 65%。

1.2 药物 滋阴清热方由生地黄 10 g,女贞子 10 g,山药 10 g,知母 10 g,黄柏 10 g,黄芩 10 g,牡丹皮 10 g,丹参 15 g,茵陈 10 g,白花蛇舌草 15 g 组成,中药制剂购自南京中医药大学附属医院中药房,江阴天江药业有限公司生产。蒸馏水水浴溶解后,分装,4 °C 冰箱保存备用。安体舒通,杭州民生药业有限公司,生产批号 T11 g512。

滋阴清热方成人用生药 110 g·d⁻¹,以成人体质量 60 kg 估算,剂量为 1.8 g·kg⁻¹。参照人与动物等效剂量换算法^[3],金黄色鼠低、高剂量按照成人用量的 5,10 倍计算,即 9,18 g·kg⁻¹,灌胃给药体积为 10 mL·kg⁻¹。安体舒通成人用量每天 60 mg,以成人体质量 60 kg 估算,成人用量约 1 mg·kg⁻¹,地鼠取 10 倍成人用量即 10 mg·kg⁻¹,地鼠灌胃给药体积为 10 mL·kg⁻¹。

1.3 仪器 DS-671 型电子秤(上海寺巷电子有限公司);0 ~ 200 mm 游标卡尺(上海量具刀具厂),Leica DM 2000 型光学显微镜(德国)。

2 方法

2.1 分组与给药 将雄性金黄色鼠按随机数字表分为 4 组,即空白对照组、滋阴清热方高、低剂量组、安体舒通阳性对照组。按照上述剂量给药,空白对照组给等体积蒸馏水,每天 1 次灌胃,连续给药 4 周。

2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 开始前先用电动剃须刀剃尽双侧腹部毛,充分暴露皮脂腺斑,并于实验过程中随时将观察部位毛剃尽。实验前后在强光照下,用游标卡尺测量各组左右斑块的最大横径和最大纵径,皮脂腺斑大小以最大横径 × 最大纵径值计算^[4]。

2.2.2 用药 4 周后,脱颈椎处死动物后取下金黄色鼠双侧侧腹部皮脂腺斑组织,放入 10% 甲醛固定液小瓶中固定。常规石蜡包埋、切片、HE 染色。光镜下观察各组皮脂腺斑的形态变化。

2.3 统计方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用药前后比较用 *t* 检验,多样本均数检验采用方差分析,方差分析后有显著性差异后,再进行样本的两两比较。*P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 用药前后体重变化 经方差分析,各组在给药前、后体重比较不存在差异性,具有可比性。

表 1 各组用药前后对金黄色鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	剂量	用药前体重	用药后体重
		/g·kg ⁻¹	/g	/g
空白	11	-	139.1 ± 4.91	168.6 ± 9.51
滋阴清热方	10	18	141.5 ± 5.30	170.0 ± 12.47
	10	9	139.5 ± 5.99	165.5 ± 7.25
安体舒通	9	0.01	140.0 ± 4.97	170.0 ± 6.12

3.2 用药前后双侧侧腹部皮脂腺斑大小(最大横径 × 最大纵径)的变化情况 由表 2 可知各组用药前左、右侧皮脂腺斑大小经方差检验,无显著性差异,具有可比性。各组用药前后自身比较:滋阴清热方高剂量组及阳性对照组两侧皮脂腺斑大小均较用药前缩小,具有显著性差异(*P* < 0.05);低剂量组两侧皮脂腺斑大小较用药前缩小,但无显著性差异;空白组皮脂腺斑大小较灌胃前增大,考虑与体重增加而致体表面积增大有关,这也间接提示了高低剂量组、阳性组的有效性。用药后各组两侧皮脂腺斑大小经方差分析,有显著性差异(*P* < 0.05)。滋阴清热方高剂量组及阳性对照组与空白组比较,具有显著性差异(*P* < 0.05);低剂量组皮脂腺斑大小较空白组缩小,但无显著性差异。高剂量组与阳性组比较,无显著性差异;低剂量组与阳性组比较有显著性差异(*P* < 0.05)。说明滋阴清热方与安体舒通在对金黄色鼠皮脂腺斑大小的作用上药效相当,高剂量组与低剂量组之间存在量效关系。

3.3 对金黄色鼠双侧侧腹部皮脂腺斑组织形态学的影响 空白组表皮下皮脂腺呈分叶状分布,排列较紧,多为 2 ~ 3 层,部分腺叶较大。低剂量组:表皮下皮脂腺厚度较空白组稍薄,排列也较散,腺叶变小并且数目减少。高剂量组及阳性组:表皮下皮脂腺分布较空白组明显变薄,腺体萎缩,排列较松散。

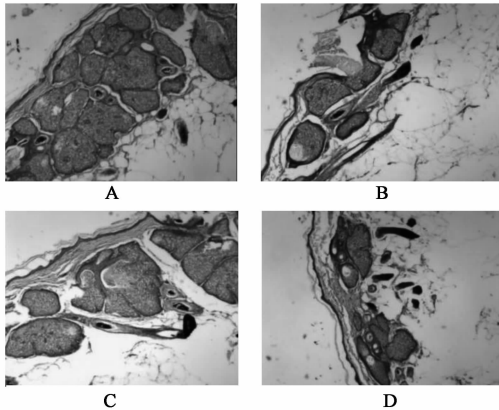
4 讨论

痤疮是皮肤科常见的一种毛囊皮脂腺慢性炎症性疾病,属于祖国医学“粉刺”之范畴,古代医家多认为本病是由于肺胃血热上熏头面所致。经过多年临床观察,我们认为女性青春期后痤疮与青少年痤疮有所不同,其发病除与肺胃有关外,踪其本是为肾

表 2 各组用药前后对金黄色鼠皮脂腺斑大小(最大横径×最大纵径)的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	剂量 /g·kg ⁻¹	左侧皮脂腺斑大小		右侧皮脂腺斑大小	
			/mm ²		/mm ²	
空白	用药前	-	43.27 ± 8.05	42.32 ± 9.54		
	用药后	-	45.74 ± 13.13	44.67 ± 12.05		
滋阴清热方	用药前	18	42.36 ± 4.22	42.71 ± 3.05		
	用药后		32.83 ± 7.69 ¹⁾	33.21 ± 8.09 ¹⁾		
安体舒通	用药前	9	40.18 ± 7.83	41.34 ± 6.45		
	用药后		37.79 ± 5.74 ²⁾	38.29 ± 6.45 ²⁾		
安体舒通	用药前	0.01	42.55 ± 5.39	39.94 ± 5.81		
	用药后		28.89 ± 8.78 ¹⁾	29.57 ± 7.38 ¹⁾		

注:与空白组比较¹⁾P < 0.05; 与阳性药组比较²⁾P < 0.05。



A. 空白组; B. 大剂量 18 g·kg⁻¹组;
C. 低剂量 9 g·kg⁻¹组; D. 安体舒通 10 mg·kg⁻¹组
图 1 各组药物对金黄色鼠皮脂腺斑组织形态学的影响(HE 染色, ×100)

阴不足。素体肾阴不足,相火过旺以致肺胃血热,上熏面部而致本病的发生。阴虚火旺实为发病之本,肺胃血热为发病之标,故当治以滋肾阴、清肺热,根据这一原则组成了滋阴清热方。方中治本以生地、女贞子、山药滋阴补肾、凉血清热为君;治标者,伍以知母、黄柏直折相火、黄芩清泻肺热共为臣,佐以丹参、牡丹皮活血化瘀、凉血消痈,茵陈、白花蛇舌草清热解毒、利湿散结。诸药共奏滋阴清热、凉血活血、消散痈结之效。现代药理研究表明山药、女贞子有抗菌、抗炎的作用^[5-6];丹参具有较温和的雌激素活性、抗雄激素作用及抗痤疮丙酸杆菌的作用^[7-8]。我们之前的研究证实滋阴清热方对女性青春期后痤疮具有较好的临床疗效,能明显改善患者症状^[2]。

雄性金黄色鼠侧背部所特有皮脂腺斑是雄激素依赖性器官,可作为筛选和研究药物抗雄激素及抗皮脂腺增生活性的动物模型^[9]。其最大横径×最大纵径数值变化与皮脂腺斑体积的真实大小变化呈正相关,亦与药物的作用强弱呈较好的相关性^[4]。本实验结果显示,滋阴清热方高、低剂量组均能缩小

金黄色鼠皮脂腺斑最大横径×最大纵径值,大剂量组用药前后皮脂腺斑大小比较具有差异性(P < 0.05)。药后高剂量组与安体舒通组皮脂腺斑大小比较无显著性差异。组织学上改变亦明显,药后皮脂腺腺体层数明显减少,排列较松散,腺体萎缩。据此,我们认为滋阴清热方具有抑制皮脂腺增生的作用,这可能是其治疗寻常性痤疮的作用机制之一。但该方是通过何种途径抑制皮脂腺增生及是否影响痤疮发病机制中的其他环节,还需进一步研究。

[参考文献]

[1] 中国医师协会皮肤科医师分会《中国痤疮治疗指南》专家组. 中国痤疮治疗指南(讨论稿)[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(5):339.
[2] 谢骏逸,陈力,徐萍. 清热滋阴法治疗女性迟发性痤疮临床疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8):1605.
[3] 张树森,况时祥,肖雁. 脑通胶囊对 VD 大鼠海马 NMDA 受体 mRNA 表达及锥体细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10):230.
[4] Weissmann A, Bowden J, Frank B, et al. Morphometric studies of the hamster flank organ: an improved model for evaluate pharmacological effects on sebaceous glands [J]. J Invest Dermatol, 1984, 82(5):522.
[5] 孙晓生,谢波. 山药药理作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3):353.
[6] 杨曦,蒋桂华. 女贞子的研究开发现状与展望[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12):2987.
[7] 高玉桂,王灵芝,唐冀雪. 丹参酮的性激素样活性[J]. 中国医学科学院学报, 1998, 2(3):189.
[8] 林楠,董银卯,时宇静,等. 5 种中药醇提物体外抑制 2 种革兰阳性菌的活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1):206.
[9] Shiba K, Hamaguchi T, Kataoka K, et al. Cloning of the hamster androgen receptor gene[J]. J Dermatol Sci, 2001, 26(3):163.

[责任编辑 李玉洁]