

痤疮灵颗粒及其拆方对金黄地鼠皮脂腺斑的影响研究

朱萍萍¹ 陈 力²

(1.江苏省中西医结合医院皮肤科,江苏南京 210028; 2.江苏省中医院皮肤科,江苏南京 210029)

摘 要 目的:探明中药复方痤疮灵颗粒的主要作用药味,阐明其组方的合理性。方法:选取雄性金黄地鼠,随机分为空白组、痤疮灵全方组、清热解毒组、凉血活血组、辛温散结组、阳性药物组,分别给予生理盐水、痤疮灵全方或拆方、螺内酯混悬液灌胃,共4周。治疗后观察金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑大小变化,并于光镜下观察皮脂腺斑的组织学改变。结果:各给药组地鼠治疗后皮脂腺斑面积明显小于治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),全方组、清热解毒组、凉血活血组、阳性药物组地鼠治疗后皮脂腺斑面积明显小于空白组($P<0.05$, $P<0.01$)。皮脂腺斑显微结构:痤疮灵全方组、各拆方组、阳性药物组均较空白组皮脂腺松散,厚度变薄,皮脂腺腺叶变小,其中全方组、凉血活血组及阳性药物组较明显。结论:痤疮灵颗粒能抑制金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑增生,其中起主要作用的药味是丹参、制大黄,其次为蒲公英、蛇舌草、葛根。

关键词 痤疮灵颗粒 金黄地鼠 腹部 皮脂腺 病理学 雄性 实验研究

中图分类号 R259.746.2

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2015)09-0077-03

痤疮灵颗粒是江苏省中医院院内制剂,是以清解肺胃热毒、凉血活血消痈为治法,用于治疗寻常痤疮的中成药,经证实有确切临床疗效^[1]。为明确其组方中主要作用药物,本研究将痤疮灵颗粒进行合理的拆方,分为清热解毒组(蒲公英 30g、白花蛇舌草 20g、葛根 10g)、凉血活血组(丹参 10g、制大黄 10g)和辛温散结组(橘叶 10g、补骨脂 10g、覆盆子 10g)。我们以金黄地鼠腹部皮脂腺斑为实验对象,研究痤疮灵颗粒及其拆方对金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑大小及组织学的影响,阐明其组方的合理性,并得出其主要作用药味,以更好地指导临床治疗。

1 实验材料

1.1 实验动物 雄性金黄地鼠 62 只,重 120~150g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2006 0009。实验条件:受试动物分笼饲养,饲全价营养颗粒饲料,自由饮水,室温(20 ± 2)℃,湿度 55%~65%。

1.2 实验药物 痤疮灵颗粒,药物组成:蒲公英 30g、白花蛇舌草 20g、葛根 10g、补骨脂 10g、橘叶 10g、覆盆子 10g、制大黄 10g、丹参 10g,江苏省中医院制剂室提供。蒲公英颗粒、蛇舌草颗粒、葛根颗粒、制大黄颗粒等,由江阴天江药业有限公司生产。安体舒通(螺内酯),杭州民生药业有限公司。

1.3 实验仪器 游标卡尺(精确到 0.01mm),由上

海量具刀具厂提供;电子秤(精确到 0.0001g),由梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司制造。

2 实验方法

2.1 药物配制 全方组:痤疮灵颗粒 100g,相当于生药 110g,加 100mL 蒸馏水即含生药 1.1g/mL。清热解毒组:蒲公英颗粒 4g(相当于生药 30g),白花蛇舌草颗粒 1.3333g(相当于生药 20g),葛根颗粒 1g(相当于生药 10g),加 100mL 蒸馏水即含生药 0.6g/mL。凉血活血组:制大黄颗粒 1.6667g(相当于生药 10g),紫丹参颗粒 2g(相当于生药 10g),加 100mL 蒸馏水即含生药 0.2g/mL。辛温散结组:橘叶颗粒 1.5g(相当于生药 10g),补骨脂颗粒 1g(相当于生药 10g),覆盆子颗粒 1g(相当于生药 10g),加 100mL 蒸馏水即含生药 0.3g/mL。阳性药物组:螺内酯片 100mg 加 100mL 蒸馏水配成 1mg/mL 的混悬液。

2.2 实验分组 雄性金黄地鼠饲养 1 周,无不良反应,饮食、饮水、活动正常者纳入实验。将动物随机分成 6 组:空白组 12 只,予等量生理盐水;全方组 10 只,予痤疮灵颗粒 10g/kg,相当于生药 11g/kg;清热解毒组,予清热解毒组药物,6g/kg 生药量;凉血活血组 10 只,予凉血活血组药物,2g/kg 生药量;辛温散结组 10 只,予辛温散结组药物,3g/kg 生药量;阳性药物组 10 只,予螺内酯混悬液 10mg/kg。给药 4 周。

2.3 观察指标

2.3.1 皮脂腺斑大小 实验开始时先用电动剃须刀剃尽金黄地鼠双侧背部毛,充分暴露皮脂腺斑,在强光照射下,用游标卡尺测量双侧斑块的最大横径(D_T)和最大纵径(D_L)。给药4周后,再次剃毛测量双侧斑块的 D_T 和 D_L 。

2.3.2 观察皮脂腺斑的显微结构 将10%甲醛中的皮脂腺斑固定脱水,常规石蜡包埋,切片,HE染色,于光镜下观察皮脂腺斑的显微结构。此检测由江苏省中医院病理科协助完成。皮脂腺厚度计算标准:(+++) ≥ 4 叶,(++) $2\sim 3$ 叶,(+)重叠腺叶数1叶,(-)重叠腺叶数0。皮脂腺松散程度计算标准:密,一个视野内接连分布腺叶数约 ≥ 3 叶;松,一个视野内接连分布腺叶数约 < 3 叶。每张切片随机观察4个视野。

2.4 统计学方法 实验数据均采用SPSS17.0统计软件进行分析处理,实验结果以($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较用配对资料的 t 检验,计量资料组间比较用单因素方差分析,计数资料组间比较用 χ^2 检验。

3 实验结果

3.1 各组给药后皮脂腺斑大小($D_T\times D_L$)变化情况 各给药组金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑与给药前比较均明显缩小($P<0.05$, $P<0.01$),全方组、清热解毒组、凉血活血组及阳性药物组地鼠侧腹部皮脂腺斑面积明显小于空白组($P<0.05$, $P<0.01$),辛温散结组与空白组比较无显著性差异($P>0.05$)。全方组、各拆方组与阳性药物组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组实验前后两侧皮脂腺斑 $D_T\times D_L$ 值变化比较($\bar{x}\pm s$) mm^2

组别	动物数 (只)	时间	左面积	右面积
空白组	11	用药前	43.27 $\pm$ 8.0456	42.32 $\pm$ 9.5383
		用药后	45.74 $\pm$ 13.1298	44.67 $\pm$ 12.0516
全方组	10	用药前	38.72 $\pm$ 8.8840	39.16 $\pm$ 8.1634
		用药后	22.29 $\pm$ 7.4756***	24.45 $\pm$ 8.2225***
清热解毒组	10	用药前	39.11 $\pm$ 8.9422	38.82 $\pm$ 11.1529
		用药后	29.74 $\pm$ 7.0967***	28.47 $\pm$ 4.9721***
凉血活血组	9	用药前	38.85 $\pm$ 4.0960	40.27 $\pm$ 3.5687
		用药后	21.38 $\pm$ 9.1525***	23.39 $\pm$ 10.3521***
辛温散结组	10	用药前	42.24 $\pm$ 4.6479	43.58 $\pm$ 6.0865
		用药后	33.24 $\pm$ 8.0806*	31.85 $\pm$ 11.3039*
阳性药物组	9	用药前	42.55 $\pm$ 5.3874	39.94 $\pm$ 5.8118
		用药后	28.89 $\pm$ 8.7773***	29.57 $\pm$ 7.3836**

注:给药前空白组意外死亡1只,实验中因灌胃失误,凉血活血组、阳性药物组各死亡1只,均从样本中剔除。与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与空白组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

3.2 各组金黄地鼠腹部皮脂腺斑组织学改变情况

见图1。空白组地鼠表皮下皮脂腺呈分叶状分布,排列紧密而厚,部分腺叶较大;辛温散结组地鼠表皮下皮脂腺分布较空白组稍变薄,排列较空白组略显松散,腺叶较空白组小;阳性药物组、清热解毒组地鼠表皮下皮脂腺厚度较空白组稍变薄,重叠腺叶数减少,排列比较松散,腺叶比空白组小;全方组、凉血活血组地鼠皮脂腺厚度较空白组明显变薄,重叠腺叶数明显减少,排列比较松散,腺叶变小且数目较少。

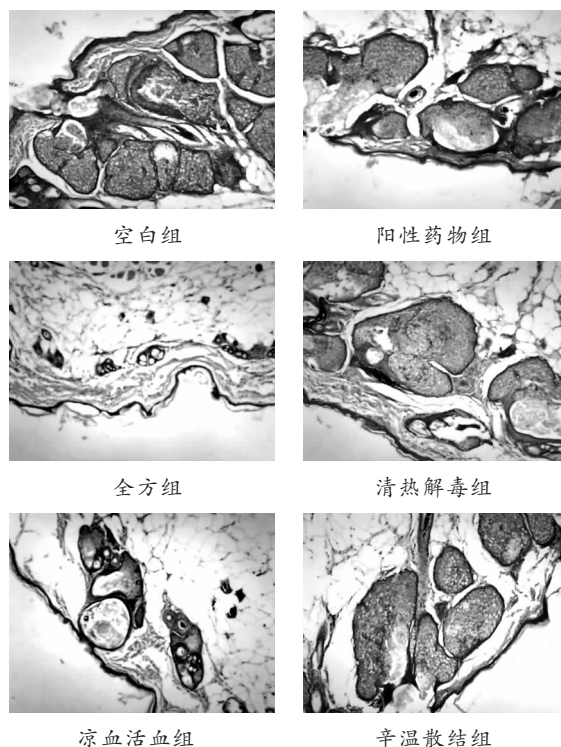


图1 各组金黄地鼠皮脂腺斑显微结构(光镜,10 $\times$ 10)

4 讨论

痤疮是一种青春期常见的毛囊皮脂腺慢性炎症性疾病,表现为粉刺、丘疹、脓疱、结节和瘢痕,好发于面背胸等富含皮脂腺的部位^[2]。西医认为痤疮的发病机制主要包括雄激素介导下皮脂腺分泌皮脂过剩,毛囊皮脂腺导管的异常角化导致毛囊口堵塞并形成粉刺,痤疮丙酸杆菌的繁殖,毛囊及周围真皮的炎症等^[3],其中皮脂分泌被认为是最主要因素,而皮脂腺的发育和分泌受雄性激素的支配^[4-5]。针对痤疮的病因及发病机制,西医主要采用抗雄激素及抑制皮脂分泌的药物治疗,但是长期应用此类药物有较大的副作用,其中性激素类药物可引起女性患者月经紊乱,如己烯雌酚、达因-35、西咪替丁等;而维A酸类药物虽然能有效抑制皮脂分泌,但会引起皮肤黏膜干燥,对肝、肾也有损害。痤疮灵颗粒作

为治疗寻常痤疮的中成药,其临床及实验研究均表明其具有调节性激素水平,抑制皮脂分泌的作用^[1,6],但我们无法明确该复方中具体某种治法或某味药在痤疮治疗中发挥作用,因此我们通过拆方研究以阐明中药复方痤疮灵颗粒组方的合理性,找出复方中有效的功能团,为其在治疗痤疮中对性激素影响的物质基础及其作用机理研究做好更进一步的基础工作。

雄激素介导下的皮脂分泌过多在痤疮发病中发挥至关重要的作用。金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑可以提供雄激素控制的皮脂腺系统,被认为是研究药物抗雄激素及对皮脂腺影响的理想动物模型^[7]。金黄地鼠背部两侧皮脂腺斑厚度面积和体内雄激素含量相关,此器官中三类结构对雄激素敏感:皮脂腺细胞、色素性粗毛、真皮中的黑色素细胞。金黄地鼠背部两侧皮脂腺斑厚度面积和体内雄激素含量相关,目前多用于研究药物的抗雄激素作用^[8]。直接测定最大横径(D_T) $\times$ 最大纵径(D_L)其数值变化与皮脂腺斑的真实体积大小变化呈正相关,亦与药物的作用强弱呈较好的相关性^[9]。

安体舒通(螺内酯)是临床常用的抗雄激素药物之一,具有阻止雄性激素与受体结合、抑制性腺和肾上腺产生雄激素以及直接抑制 5α -R的作用,可用于雄激素过高引起的痤疮。螺内酯治疗痤疮在临床上使用普遍,疗效确切,比较有说服力。因此,本实验将其作为阳性对照药物。

本实验研究结果表明,痤疮灵全方及各拆方、阳性药物均能调节激素水平,抑制皮脂腺斑增生。虽然阳性药物组、全方组与拆方各组组间比较无统计学差异,但各组治疗前后显著性水平比较阳性药物组>全方组>凉血活血组>清热解毒组>辛温散结组,且各组双侧皮脂腺斑面积与空白组比较,显著性水平全方组、清热解毒组、凉血活血组>阳性组>辛温散结组。由此可以推测,痤疮灵颗粒与安体舒通疗效相当,痤疮灵全方功效大于拆方各组,其中凉血活血组发挥主要作用,其次为清热解毒组,辛温散结组亦可缩小皮脂腺斑,但疗效相对较弱。痤疮灵全方功效优于拆方各组,体现了痤疮灵颗粒配伍的合理性。中药复方是在中医理论指导下按照一定的配伍规律组成,并不是单味药的简单叠加。方中丹参、制大黄发挥主要作用,为寻找痤疮灵治疗痤疮的物质基础提供了依据。现代药理研究表明,丹参、制大黄均具有抗炎作用;丹参具有明显的雌激素样作用,制大黄还兼有一定的免疫调节功能;

蒲公英、蛇舌草主要发挥抗炎作用,葛根具有雌激素样作用;补骨脂、覆盆子具有雌激素样作用,可能作用相对较弱。由此我们可以推测,痤疮灵全方中调节性激素水平的主要药物为丹参和葛根,补骨脂、覆盆子雌激素样作用可能较弱。

目前报道的治疗痤疮的有效药物层出不穷,这就要求我们在临床研究的基础上进行动物实验甚至从细胞水平研究以提供药物的作用机制。本研究从抑制金黄地鼠皮脂腺斑增生的角度,探讨了痤疮灵全方及其拆方各组对皮脂腺斑增生的抑制作用,但由于实验条件的限制,对于复方中有效药味主要从哪些方面影响性激素水平还需要我们进一步地从分子生物学角度来阐释。

参考文献

- [1] 陈力,王晨,徐萍.痤疮灵颗粒治疗寻常痤疮的临床研究.南京中医药大学学报,2009,25(6):467
- [2] 张学军.皮肤性病学.7版.北京:人民卫生出版社,2005:175
- [3] TOBECHIL. EBEDE.MD, EMILYL. ARCH.MD, DIANE BERNON.MD. Hormonal treatment of acne in women. Clinical Aesthetic,2009,12(2):16
- [4] Monica Ottaviani, Emanuela Camera, Mauro Picardo. Lipid Mediators in Acne. Mediators of Inflammation, 2010 (2010); Article ID 858176
- [5] 赵辨.中国临床皮肤病学.4版.南京:江苏科学技术出版社,2010:1165
- [6] 陈力,徐萍,郭顺.痤疮灵颗粒对金黄地鼠皮脂腺斑组织形态的影响.南京中医药大学学报,2010,26(6):459
- [7] Ignacio Vega-Naredo, Cristina Tomas-Zapico, Ana Coto-Montes. Potential role of autophagy in behavioral changes of the flank organ. Autophagy, 2009, 5(2):265
- [8] 刘文彬,王晖.痤疮模型的研究现状.广东药学院学报,2010,26(2):212
- [9] GomezEC. Hamster flank organ: assessment of drugs modulating sebaceous gland function. In Maibach H, eds. Models in Dermatology. Basel: Karger, 1985: 100

第一作者:朱萍萍(1986—),女,医学硕士,住院医师,中医皮肤与性病学专业。zhupingping@aliyun.com

收稿日期:2015-05-24

编辑:吴宁

