

## 芩楼合剂对兔耳痤疮模型病理变化及血清睾酮、 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的影响

秦华萍<sup>1</sup>, 林 燕<sup>2</sup>, 赵丽娟<sup>3</sup>, 王金容<sup>3</sup>, 杨雪松<sup>3</sup>, 叶建州<sup>3</sup>, 伍 迪<sup>3\*</sup>

(1. 曲靖市妇幼保健院, 云南 曲靖 655000; 2. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500;

3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

**摘要:** **目的** 观察芩楼合剂对兔耳痤疮模型病理变化及血清中睾酮、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量水平的影响, 探讨其治疗痤疮的作用机制。**方法** 将 42 只兔子随机分为芩楼合剂高、中、低剂量组, 正常组及模型对照组, 阳性药物组(异维 A 酸软胶囊), 每组 7 只, 经涂抹煤焦油和接种痤疮丙酸杆菌造模成功后进行干预, 灌胃、浓缩给药 14 d 后, ELISA 法检测睾酮、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的含量; 以及 HE 镜下观察模型病理变化。**结果** 实验组给药后与模型组比较, 血清睾酮、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量水平皆有降低, 其中芩楼合剂高剂量组、芩楼合剂中剂量组均降低显著 ( $P < 0.01$ ); 芩楼合剂低剂量组下降的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 显示了芩楼合剂的药物效应与浓度成正相关。HE 切片观察发现芩楼合剂可以减轻兔耳毛囊角栓, 减少炎症细胞浸润。**结论** 芩楼合剂治疗痤疮作用机制可能与调控痤疮的相关炎症介质和睾酮密切相关。

**关键词:** 芩楼合剂; 痤疮模型; 病理变化; 炎症因子; 睾酮

**中图分类号:** R275.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2024)01-0051-06

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.01.010

## Effects of Qinlou Mixture on Pathological Changes and Serum Testosterone, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$ of Rabbit Ear Acne Model

QIN Huaping<sup>1</sup>, LIN Yan<sup>2</sup>, ZHAO Lijuan<sup>3</sup>, WANG Jinrong<sup>3</sup>, YANG Xuesong<sup>3</sup>, YE Jianzhou<sup>3</sup>, WU Di<sup>3</sup>

(1. Qujing Maternal and Child Health Hospital, Qujing 655000, China;

2. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

3. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

**ABSTRACT: Objective** To observe the pathological changes and serum levels of testosterone, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  of Qinlou Mixture on rabbit ear acne model, and to explore the mechanism of Qinlou Mixture in the treatment of acne. **Methods** Forty-two rabbits were randomly divided into Qinlou mixture high-dose, medium-dose and low-dose groups, normal group, model control group and drug control group, with 7 rabbits in each group. After being coated with coal tar and inoculated with propionobacter acne for modeling, intervention was carried out. After 14 days of intragastric administration, serum levels of testosterone, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  were determined by ELISA. The pathological changes of the model were observed under HE microscope. **Results** Compared with model group, the levels of serum testosterone, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  in experimental group were decreased after administration, and the levels of qinlou Mixture high dose group and Qinlou Mixture medium dose group were significantly decreased ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the decrease of qinlou Mixture low dose group ( $P > 0.05$ ), indicating that the drug effect of Qinlou Mixture was positively correlated with the concentration. HE section observation showed that Qinlou Mixture can reduce the rabbit ear follicular plug, reduce the infiltration of inflammatory cells. **Conclusion** The mechanism of Qinlou Mixture in the treatment of acne may be closely related to the inflammatory mediators and testosterone.

**KEY WORDS:** Qinlou Mixture; acne model; pathological changes; inflammatory cytokines; testosterone

基金项目: 云南省科技厅中医联合专项面上项目(202101AZ070001-079)

作者简介: 秦华萍(1993-), 女, 住院医师, E-mail: 1239904587@qq.com

\* 通信作者: 伍 迪(1979-), 男, 副主任医师, 研究方向: 中医皮肤病与性病研究, E-mail: 66314655@qq.com

痤疮是皮肤科常见的慢性炎症性毛囊皮脂腺疾病,好发于青春期男性与女性,具有一定损容性<sup>[1]</sup>。中国大陆地区7岁至23岁学生的患病率约为39.2%<sup>[2]</sup>,大部分颜面部寻常性痤疮患者存在不同程度的抑郁<sup>[3]</sup>。在临床治疗上许多患者是在西医治疗效果欠佳、对抗生素耐药<sup>[4]</sup>以及不能耐受药物的副作用的情况下,转而寻求中药治疗而获效。刘复兴教授<sup>[5]</sup>认为,粉刺多因饮食不节,致脾胃湿热,复受风邪,蕴滞肌肤,搏结于面而成,治宜清热解毒、凉血消肿,自创皮内1号方(苓楼合剂),其作为院内制剂,已在临床应用十年余,疗效良好。本研究通过模型动物实验,探讨苓楼合剂可能通过对雄激素睾酮和相关炎症介质的调控来干预痤疮进程,为支持苓楼合剂的抗痤疮特性机理提供证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 日本大耳白兔,清洁级,雄性44只,( $2.5 \pm 0.5$ )kg/只,动物许可证号码:SCXK(滇)K2018-0001,购自昆明医科大学。本实验通过云南中医药大学实验动物伦理委员会审查。

1.1.2 实验药物及耗材 苓楼合剂高、中、低剂量组药材均出自云南中医药大学第一附属医院制剂中心,前期实验已经确定的具备完整制作工艺及质量控制标准的苓楼合剂剂型作为本次研究用药(滇药制字(Z)20081882A);异维A酸软胶囊(厂家:东海制药;批号:H20055201);痤疮丙酸杆菌液(厂家:ATCC;货号:ATCC-6919;批号:GIM1.243);睾酮试剂盒(厂家:mlbio;货号:ml027898;批号:11/2018);TNF- $\alpha$ 试剂盒(厂家:Elabscience;货号:E-EL-RB0011c;批号:8VBG2RIYA1);IL-6试剂盒(厂家:Elabscience;货号:E-EL-RB0014c;批号:5ALELLETNC);IL-1 $\beta$ 试剂盒(厂家:Elabscience;货号:E-EL-RB0013c;批号:6ARG2JKLE3)等。

1.1.3 主要仪器及设备 超净工作台,北京半导体设备一厂;隔水式电热37℃恒温培养箱,上海安亭科学仪器厂,型号:SLI-700;高速冷冻离心机,厂家:Thermo,型号:Micro21R;PHS-3C型精密PH计,上海雷磁仪器厂;酶标仪,Molecular,型号:SPECTCA-MAX190。

### 1.2 实验方法

1.2.1 实验动物的饲养 日本大耳成年健康雄兔饲养于昆明医科大学呈贡校区SPF级动物实验室,并于单笼饲养1周后使用,饲料和水均在消毒后由动物自由摄取。

1.2.2 造模 按照2018年中华中医药学会中药实验药理专业委员会制定的中药实验药理专业委员会痤疮动物模型制备规范法<sup>[6]</sup>,每日使用煤焦油涂抹动物左耳内侧面耳管外口周围2 cm $\times$ 2 cm面积大小,0.5 mL/次,连续14 d。左耳廓(部位为煤焦油涂抹处)皮内注射痤疮丙酸杆菌液( $6 \times 10^7$  cfu/mL)50  $\mu$ L,每天1次,连续5 d。兔耳痤疮模型制备2周后随机选择2只兔,并于兔耳记号部位采大小为1 cm $\times$ 1 cm左右的皮损进行病理活检,将组织块以4%多聚甲醛,石蜡包埋,切片,连续切片各个标本,然后进行HE染色,光在显微镜下观察组织结构,进行造模评价,参照痤疮兔耳模型病理组织学分级标准<sup>[7-8]</sup>,造模成功后开展后续实验。

1.2.3 动物分组 44只雄兔,去除2只造模评价,其余随机分为6组,每组7只,即正常组、模型组、苓楼合剂低剂量组、苓楼合剂中剂量组、苓楼合剂高剂量组、阳性药物异维A酸软胶囊组。

1.2.4 干预方法 参照徐淑云教授主编的《药理实验方法学》,成人苓楼合剂用量每日104 g,分2次服用,按照人和兔等效剂量换算后,兔用量为4.64 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>。苓楼合剂低剂量组按等效剂量的3倍剂量,即13.92 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>;苓楼合剂中剂量组按等效剂量的6倍剂量,即27.84 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>;苓楼合剂高剂量组按等效剂量的9倍剂量,即41.76 g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>。通过换算,低、中、高苓楼合剂兔用量分别为26.77 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>、53.54 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>、80.31 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup>,考虑容积过大,提前将苓楼合剂均浓缩至20 mL后灌胃。正常组、模型组给予20 mL蒸馏水灌胃,每日1次。阳性药物组,成人0.5 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,运用等效剂量计算兔用药量3.26 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,溶于20 mL生理盐水灌胃动物,每日1次。各组连续干预14 d。

1.2.5 血清的采集 麻醉后在耳缘静脉处采血,分装于离心管内,放置0.5 h,1 000转/min,离心5 min后取上清液,分装于离心管中。

1.2.6 酶联免疫吸附 (ELISA) 法 检测血清睾酮 (TSTO)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  含量。

1.2.7 HE 染色光镜下观察模型病理变化 兔耳痤疮模型病理组织学分级: 根据毛囊扩张程度、角化物质多少及其病理变化分为 4 级<sup>[7-8]</sup>: 0 级, 无粉刺形成, 皮肤表层、皮脂腺、毛囊、真皮均未见明显病理改变; +级, 皮肤表层复层鳞状上皮增厚, 血管扩张、少量炎性细胞浸润, 毛囊漏斗部可见少量致密角化物质; ++级, 皮肤表层复层鳞状上皮明显增厚, 真皮层有脓肿形成, 血管扩张, 周围胶原纤维增生, 有中等量炎性细胞浸润, 毛囊漏斗部可见中等量角化物质, 并向皮脂腺延伸; +++ 级, 皮肤表层复层鳞状上皮明显增厚, 真皮层有脓肿形成, 血管扩张, 周围胶原纤维增生, 有大量炎性细胞浸润, 扩张的毛囊内有广泛的角化物质, 与人类开放性痤疮相似。

1.3 统计学分析 运用 SPSS 23.0 软件完成统计学分析处理, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示; 数

据符合正态分布且方差齐, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *t* 检验; 数据不符合正态分布且方差不齐, 采用非参数检验方法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 实验结果

2.1 兔耳痤疮模型肉眼观察结果 正常组兔耳软而薄, 呈健康的淡粉红色, 毛囊口分布均匀、细密、平整。其余各组兔耳外观同正常对照组比较, 模型组兔耳破溃、糜烂后结痂, 表皮明显增厚, 可见明显毛囊角栓, 伴有多处囊肿及结节; 芩楼合剂低剂量组兔耳表皮增厚有所减轻, 毛囊角栓和结节减少, 但仍有较多未治愈粉刺存在; 芩楼合剂中剂量组兔耳表皮轻度增厚, 毛囊角栓和结节显著减少; 芩楼合剂高剂量组兔耳表皮已基本正常, 毛囊角栓和结节只有少量存在, 部分角栓脱落后遗留点状凹陷的毛囊; 药物对照组兔左耳皮损恢复状态与芩楼合剂高剂量组相近。(见图 1~6)



图 1 正常组

图 2 模型组

图 3 芩楼低剂量组

图 4 芩楼中剂量组

图 5 芩楼高剂量组

图 6 阳性药物组

2.2 兔耳痤疮模型组织病理变化观察结果 正常组兔耳 HE 切片示: 表皮、皮脂腺、毛囊、真皮均未见病理改变。模型组兔耳表皮复层鳞状上皮明显增厚, 真皮层有脓肿形成, 血管扩张, 周围胶原纤维增生, 有大量炎性细胞浸润, 扩张的毛囊内有广泛的角化物质, 表明兔耳痤疮模型造模成功。与模型组相比, 芩楼低剂量组表皮鳞状上皮增厚, 真皮血管扩张, 毛囊及皮脂腺有少量炎性细胞浸润, 毛囊漏斗部可见角化物质;

芩楼中剂量组表皮轻度增厚, 毛囊漏斗部少量致密角化物质; 芩楼高剂量组与药物组表皮略见增厚, 皮脂腺、毛囊、真皮均未见明显病理改变。(见图 7~13)

2.3 ELISA 检测芩楼合剂对各组兔血清 TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  的影响 与正常对照组比较, TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在模型组、芩楼合剂中、低剂量组中含量升高显著,  $P$  值均为 0.000, 具有统计学差异 ( $P < 0.01$ ); 在阳性药物组和芩楼合剂高剂量组

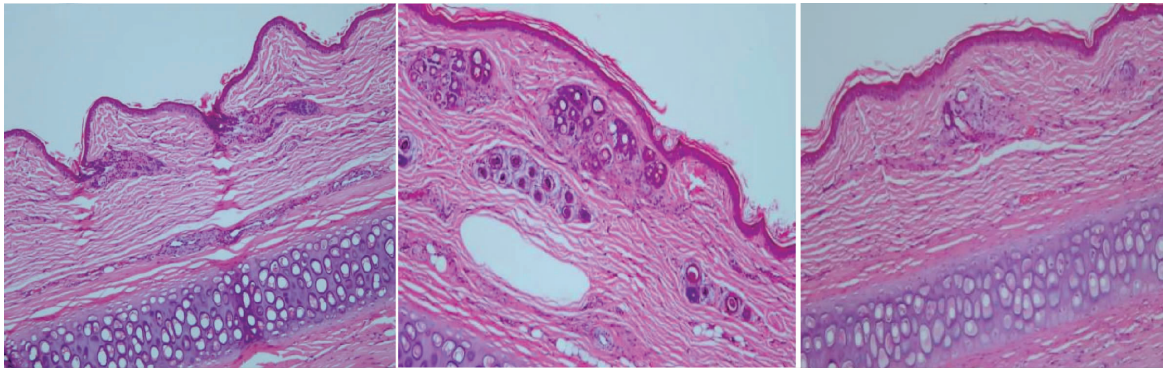


图 7 正常组(HE×10)

图 8 模型组(HE×10)

图 9 苓楼低剂量组(HE×10)

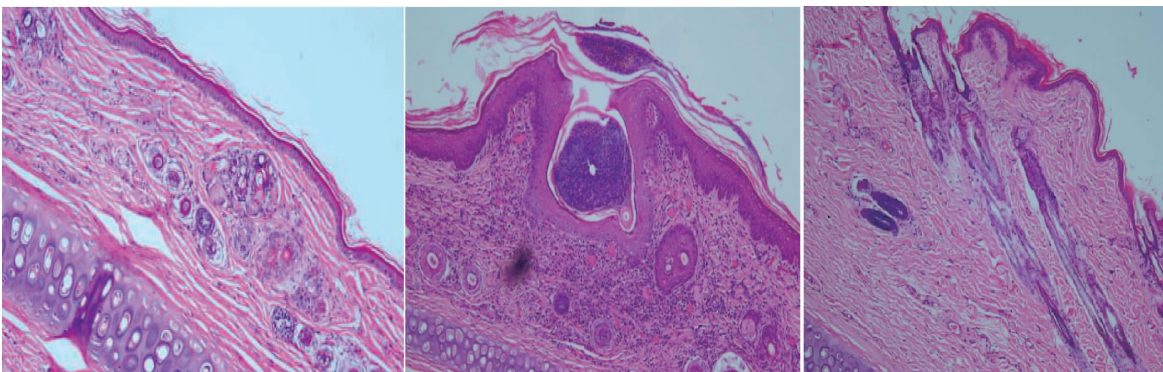


图 10 苓楼中剂量组(HE×10)

图 11 苓楼高剂量组(HE×10)

图 12 阳性药物组(HE×10)

中  $P$  值分别为 0.241、0.313、0.194、0.445、0.101、0.273、0.101、0.273, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与模型组比较, TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在阳性药物组、苓楼合剂高、中剂量组中的  $P$  值均为 0.000, 具有统计学差异 ( $P < 0.01$ ); 在苓楼合剂低剂量组  $P$  值分别为 0.241、0.091、0.083、0.189, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与阳性药物组比较, TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在苓楼合剂高剂量组中  $P$  值分别为 0.867、0.588、0.572、0.775, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );

在苓楼合剂中、低剂量组中  $P$  值分别 0.003、0.000、0.001、0.000、0.000、0.000、0.004、0.000, 差异显著 ( $P < 0.01$ )。与苓楼合剂高剂量组比较, TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在苓楼合剂中、低剂量组  $P$  值分别为 0.002、0.000、0.000、0.000、0.000、0.000、0.002、0.000, 差异显著 ( $P < 0.01$ )。与苓楼合剂中剂量组比较, TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  在苓楼合剂低剂量组  $P$  值分别为 0.000、0.001、0.000、0.000, 有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。详见表 1。

表 1 各组兔血清 TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  含量比较( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

组别	TSTO	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-1 $\beta$
正常组	7.74±1.05	280.38±22.18	9.09±1.51	35.95±5.50
模型组	20.55±2.81**	728.91±63.10**	45.69±11.44**	117.03±18.83**
阳性药物组	9.20±1.72 $\Delta\Delta\&\&$	333.37±36.50 $\Delta\Delta\&\&$	13.62±3.10 $\Delta\Delta\&\&$	46.22±10.77 $\Delta\Delta\&\&$
苓楼合剂低剂量组	18.89±2.29** $\Delta\Delta\&\&\#$	672.69±64.77** $\Delta\Delta\&\&\#$	41.15±7.27** $\Delta\Delta\&\&\#$	103.50±19.67** $\Delta\Delta\&\&\#$
苓楼合剂中剂量组	13.00±2.81** $\Delta\Delta\&\&\&$	465.70±85.86** $\Delta\Delta\&\&\&$	25.76±7.66** $\Delta\Delta\&\&\&$	75.29±12.21** $\Delta\Delta\&\&\&$
苓楼合剂高剂量组	8.85±1.56 $\Delta\Delta\&\&$	315.41±21.82 $\Delta\Delta\&\&$	12.97±2.37 $\Delta\Delta\&\&$	41.96±7.48 $\Delta\Delta\&\&$

注:与正常组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与阳性药物组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与苓楼合剂高剂量组比较, $\&\& P < 0.01$ ;与苓楼合剂中剂量组比较, $\# P < 0.01$ 。

### 3 讨论

3.1 芩楼合剂治疗痤疮的理论基础 痤疮属中医“粉刺”范畴。自历代文献可知古代学者多数认为肺经为痤疮主要病位, 病因病机与肺热有关, 枇杷清肺饮是痤疮治疗的经典名方。芩楼合剂根据全国第三批名老中医刘复兴主任的验方“枇清饮”结合云南地域特色药物研发, 由黄芩 15 g, 黄连 10 g, 生桑白皮 30 g, 生枇杷叶 15 g, 蒲公英 30 g, 滇重楼 15 g, 生地 30 g, 丹皮 15 g, 皂角刺 30 g, 蜈蚣 2 条组成, 具有清热解毒、凉血消肿之功。方中黄芩、黄连性味苦寒, 黄芩清泻上焦肺火, 黄连擅长清中焦火热, 二药具有清热泻火解毒之效; 枇杷叶入肺、胃经, 具有泄肺降火之功, 桑白皮泄肺热, 二者合用疏散肺热; 四药同用具有清泄肺胃、解毒泻火之效, 共为君药。滇重楼、蒲公英为臣, 加强清热解毒之功, 其中云南道地药材滇重楼消肿止痛尤佳, 研究<sup>[9-10]</sup>发现滇重楼具有抗菌作用, 重楼提取物可体外抑制多种细菌, 例如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌等。生地黄甘、寒, 丹皮辛、苦、微寒, 二者专于清热凉血, 生地黄可滋补阴津, 缓和肺热伤津, 牡丹皮又能活血散瘀; 皂角刺消肿托毒排脓; 三者主要用以凉血消肿化瘀, 共为佐药。蜈蚣解毒散结、息风通络, 行十二经走而不守, 可引药入经, 使药物直达病所, 因其性温, 可缓解苦寒之性, 有反佐之意, 为使药。诸药合用, 清中有补, 动静相合, 直达病所。

3.2 雄激素与痤疮的发病关系 雄激素在痤疮的发展和病情严重程度中起关键作用<sup>[11]</sup>, 不仅参与皮脂的产生, 还参与皮脂腺细胞的促炎细胞因子分泌<sup>[12]</sup>。皮脂腺溢出是痤疮发生的基础, 体内雄激素水平升高是引起脂质溢出过多的重要因素, 其作用机制与靶细胞受体亲和力增强等有关<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>发现皮脂腺细胞基底层和毛囊外毛根鞘角质形成细胞中表达雄激素受体, 雄激素与其受体在细胞内结合后, 刺激皮脂腺细胞的增生和分泌, 导致毛囊皮脂腺导管的异常角化, 而引起痤疮。

3.3 炎症因子与痤疮的发病关系 痤疮的发病涉及诸多因素的相互影响, 包括毛囊的角化过度; 激素对皮脂产物和组成的影响; 炎症反应, 部分由痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)介导<sup>[15]</sup>。随着越来越多学者对痤疮的研究, 显示了痤疮的发病与炎症反应相关<sup>[16-17]</sup>。在炎症反应的过程中, 与 *P. acnes* 密切相关, *P. acnes* 定殖

侵袭后可以诱导和维持炎症反应<sup>[18-19]</sup>。它通过与 Toll 样受体 (TLR) 结合激活炎症通路, 产生促炎细胞因子, 从而参与炎症性痤疮的发病机制<sup>[20]</sup>。*P. acnes* 被 TLR2 识别, 导致该受体激活和通过 NF- $\kappa$ B 炎症反应 B 途径, 触发多种细胞因子 (包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等) 的产生, 参与了痤疮粉刺的形成及炎症反应<sup>[21-22]</sup>。另外, *P. acnes* 可刺激人外周血单核细胞和巨噬细胞产生促炎细胞因子, 进而炎症因子与表皮、毛囊和皮脂腺内相应受体结合, 参与炎症反应<sup>[23]</sup>。*P. acnes* 还能够活化中性粒细胞和单核细胞内的炎症小体 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3), 进而导致促炎因子 IL-1 $\beta$  释放<sup>[24]</sup>。IL-1 $\beta$  在早期的痤疮皮损中, 不仅能够诱导炎性细胞活化、前炎性细胞因子的释放, 同时在痤疮皮损中的角质形成细胞中过度增殖后可诱导痤疮微粉刺的形成<sup>[25]</sup>。国内学者<sup>[26]</sup>研究发现抑制 NLRP3 炎性小体的表达减少 IL-1 $\beta$  的分泌可以有效减少痤疮的炎性反应。所以我们选择参与痤疮免疫反应过程中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  以及睾酮为实验指标。

3.4 研究结果分析 综上所述, 本研究实验数据显示: 芩楼合剂按高、中、低 3 个剂量分别给药后, 与模型组比较血清 TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  的含量均有下降, 在芩楼合剂中、高剂量组显著性降低 ( $P < 0.01$ ); 在芩楼合剂低剂量组下降的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与芩楼合剂高剂量组比较, 芩楼合剂中、低剂量组血清 TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  的含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。与芩楼合剂中剂量组比较, 高剂量组血清 TSTO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  含量显著下调 ( $P < 0.01$ ), 表明了芩楼合剂的药物效应与浓度成正比。本研究结果表明芩楼合剂可降低血液 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  炎症因子的含量水平, 可能以多靶点作用干扰痤疮的发展进程。根据兔耳痤疮模型组织病理 HE 切片结果显示: 模型组兔耳痤疮组织与正常组兔耳组织相比较, 模型组兔耳皮肤鳞状上皮明显增厚, 血管、毛囊及皮脂腺有大量炎性细胞浸润, 扩张的毛囊内有广泛的角质物。芩楼合剂高、中、低组和药物组与模型组兔耳痤疮组织比较, 毛囊口角化物质明显减少, 血管、毛囊及皮脂腺周围炎症细胞明显减少或无炎症细胞浸润, 表明芩楼合剂对兔耳痤疮组织具有改善作用。

## 参考文献:

- [1] 强燕,李苏,李欣,等. 中医治疗寻常痤疮的研究进展[J]. 世界临床药物,2017,38(3):154-158.
- [2] LI D,CHEN Q,LIU Y,et al. The prevalence of acne in Mainland China:a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open,2017,7(4):e015354.
- [3] 康丽阳,刘娇艳,安如俊,等. 颜面部寻常性痤疮患者抑郁及其影响因素分析[J]. 中南大学学报(医学版),2015,40(10):1115-1120.
- [4] 犹忠萍,曹碧兰. 痤疮丙酸杆菌抗生素耐药性研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2018,32(12):1459-1463.
- [5] 欧阳晓勇. 当代中医皮肤科临床家丛书-刘复兴[M]. 第二辑. 北京:中国医药科技出版社,2015:94-96.
- [6] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 痤疮动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):197-200.
- [7] 柴宝,黄畋. 中药痤疮冲剂对兔耳实验模型抗角化作用的研究[J]. 中华皮肤科杂志,1999,32(5):326-327.
- [8] 纪薇,沈德凯,唐洁. 艾叶挥发油对兔耳痤疮模型的作用及其机制的实验研究[J]. 云南中医学院学报,2017,40(1):18-21,32.
- [9] 赵东兴,李春,赵国祥,等. 云南地道药材滇重楼的研究进展[J]. 热带农业科学,2014(1):42-47.
- [10] 孙东杰,涂颖,何黎. 滇重楼乙醇提取物对痤疮发病相关菌抑制作用的研究[J]. 皮肤病与性病,2013,35(2):67-69,73.
- [11] BARROS B,THIBOUTOT D. Hormonal therapies for acne[J]. Clin Dermatol,2017,35(2):168-172.
- [12] 周星,李臻臻,仲少敏. 痤疮与性激素及相关疾病的关系[J]. 中国美容医学,2020,29(3):19-22.
- [13] 黄善聪,陈力. 血清性激素水平对痤疮发病的影响及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(11):169-171.
- [14] CERUTI JM,LEIROS GJ,BALANA ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles[J]. Mol Cell Endocrinol,2018,465:122-133.
- [15] 朱学骏,王宝玺,孙建方,等. 皮肤病学[M]. 4版. 北京大学医学出版社,2019:643-649.
- [16] GRANGE PA,WEILLB,DUPIN N,et al. Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response?[J]. Microbes Infect,2010,12(14-15):1085-1090.
- [17] KNUTSEN-LARSON S,DAWSON A L,DUNNICK C A,et al. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment[J]. Dermatol Clin,2012,30(1):99-106.
- [18] 杨帆,周晓鸿. 微生物在痤疮发病中的作用研究进展[J]. 皮肤病与性病,2020,42(6):810-813.
- [19] 李晓娟,林新瑜. 痤疮丙酸杆菌与痤疮炎性反应关系的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志,2017,46(2):142-145.
- [20] 蒋姝枫,孙丽蕴. Toll 样受体 2 与痤疮相关性研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志,2017,10(2):94-97.
- [21] KIM J,OCHOA MT,KERUTZIK SR,et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses[J]. J Immunol,2002,169(3):1535-1541.
- [22] JALIAN HR,LIU PT,KANCHANAPOOMIM,et al. All-trans retinoic acid shifts Propionibacterium acnes-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes[J]. J Invest Dermatol. 2008,128(12):2777-2782.
- [23] 汤红燕,肖斌,刘鑫,等. 寻常痤疮发病机制相关信号通路的研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2020,42(4):559-561.
- [24] QIN M,PIROUZ A,KIMMH,et al. Propionibacterium acnes Induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes[J]. J Invest Dermatol,2014,134(2):381-388.
- [25] BEYLOT C,AUFFRET N,POLI F,et al. Propionibacterium acnes:an update on its role in the pathogenesis of acne[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2014,28(3):271-278.
- [26] 李晓娟,林新瑜,沈柱,等. 白介素-1 $\beta$ 及NOD样受体蛋白3在痤疮炎性反应中的作用[J]. 中南大学学报(医学版),2019,44(4):413-418.

(收稿日期:2023-09-12)