

甘石青黛膏对大鼠亚急性湿疹模型皮损的影响

孙占学 赵丽娟 张丰川 李元文

【摘要】 目的 观察中药甘石青黛膏对大鼠亚急性湿疹模型皮损的治疗效果。方法 大鼠亚急性湿疹模型造模成功后进行中药甘石青黛膏干预,并用安慰剂(白凡士林)组进行对照,观察红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化等症状,以湿疹面积及严重度指数评分法评价疗效。结果 以湿疹面积及严重度指数评分法比较模型大鼠红斑、水肿、表皮剥脱以及苔藓化等各项数据,甘石青黛膏干预大鼠皮损与本组干预前相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);甘石青黛膏组干预后与安慰剂组模拟治疗后相比差异有统计学意义($P < 0.01$),甘石青黛膏组症状评分均优于安慰剂组;评价两组湿疹模型干预后总体疗效,安慰剂组总有效率为 42.10%,甘石青黛膏组总有效率为 72.22%,经统计学处理,差异有统计学意义($P < 0.05$),甘石青黛膏总体疗效优于安慰剂组。结论 中药甘石青黛膏对亚急性湿疹模型皮损具有控制红斑,消除水肿,促进破损表皮修复,抑制苔藓化的作用。

【关键词】 甘石青黛膏; 亚急性湿疹; 大鼠; 疗效评价

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.03.001

Effects of Ganshi Qingdai Cream intervening lesions of subacute eczema model in rats SUN Zhan-xue, ZHAO Li-juan, LI Yuan-wen, et al. Department of Dermatological, DongFang Hospital Affiliated to Beijing University Of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Corresponding author: LI Yuan-wen, E-mail: sunzhanxue@163.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of Ganshi Qingdai Cream intervening lesions of subacute eczema model in rats. **Method** Ganshi Qingdai Cream intervening lesions of subacute eczema model in rats, which was to compare with placebo (white vaseline). The change of lesions from erythema, edema, skin exfoliation, and moss et al as well as eczema area, severity index score were further observed. **Results** Though the means of eczema area, severity index score, the effects of erythema, edema, skin exfoliation, and moss from subacute eczema model of skin lesions in rats treated by Ganshi Qingdai Cream were very good, the difference of effect after treating compared with before treating was significant ($P < 0.01$). The effects of erythema, edema, skin exfoliation, and moss from eczema model of skin lesions in rats treated by Ganshi Qingdai Cream were superior to ones of placebo group ($P < 0.01$). The total effective rate of placebo group was 42.10%, the total effective rate of Ganshi Qingdai Cream was 72.22%, by statistical analysis, the total effective rate of Ganshi Qingdai Cream was better than one of placebo, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Traditional Chinese medicine Ganshi Qingdai Cream could control erythema, eliminate edema, repair the damaged epidermis, inhibit moss role of eczema model of skin lesions in rats.

【Key words】 Ganshi Qingdai Cream; Subacute eczema; Rat; therapeutic evaluation

基金资助:国家“十一五”科技支撑计划(2008BAI53B045);北京市中医药科技项目(YNZJ2011-02);北京中医药大学自主选题(JYB22-JS047)

作者单位:100078 北京中医药大学东方医院皮肤科(孙占学、张丰川、李元文);云南省中医医院皮肤科(赵丽娟)

作者简介:孙占学(1973-),博士,主治医师。研究方向:变态免疫性皮肤病。E-mail:sunzhanxue@163.com

通讯作者:李元文(1962-),主任中医师,教授,博士生导师,中国性学会中医性学专业委员会主任委员兼秘书长,北京中医药学会皮肤病专业委员会副主任委员。研究方向:中医皮肤病学。E-mail:liyuanwen@medmail.com.cn

湿疹是由多种内外致病因素引起的一种具有渗出倾向的皮肤炎症反应,属于 IV 型变态反应^[1]。皮疹表现为红斑、丘疹、水肿、水疱、结节、表皮剥脱、苔藓化等多型性损害,伴有剧烈瘙痒,易复发。湿疹属于中医“湿疮”范畴,是皮肤科常见难治性疾病。北京中医药大学东方医院应用甘石青黛膏治疗湿疹多年,临床疗效显著。本课题主要从实验角度进行研究,以大鼠亚急性湿疹模型为研究对象,从皮损红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化等方面进行疗效观察,为研究中药甘石青黛膏治疗湿疹作用机制奠定基础。

1 材料与方

1.1 实验动物

SD 大鼠 40 只,4~5 周龄健康,雄性,清洁级,体重(290±6)g,购于北京北京维通利华动物中心,合格证号: 0220333,许可证号: SCXK(京)2006-0009。

1.2 药物与试剂

治疗药物:甘石青黛膏,处方组成(以下药物为道地药材饮片粉碎成微粉后称取的重量):煅石膏 38.6 g、炉甘石 25 g、滑石 110.8 g、青黛 6.5 g、枯矾 6.5 g、苦参 128.8 g、冰片 12.8 g。另称取白凡士林 537 g,应用水浴箱加热融化,待冷却至 40~50℃,加入上述微粉,搅匀,自然冷却后,分装密封,10 g/盒,其中含生药 38%。

对照药物:白凡士林,批号:苏卫药准字(82)第 3014-1,南京长江石化有限公司。

主要试剂:硫化钡,硫化钠,2,4-二硝基氯苯(dinitrochloro-benzo, DNCB),98% 戊巴比妥钠,丙酮,医用淀粉,液态氮,福尔马林溶液。

1.3 分组与模型制备

常规饲养大鼠 7 天后,随机分为 2 组,安慰剂组、甘石青黛膏组每组 20 只。两组大鼠体重比较没有显著性差异,具有可比性。饲养过程中甘石青黛膏组死亡 2 只,安慰剂组死亡 1 只。

造模方法参考文献^[2-3],略有更改。

脱毛:给予 2% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,在每只大鼠背部标记甲乙两处,甲处面积约 0.5 cm×0.5 cm,乙处面积约 1 cm×1 cm,两处间隔 2 cm;应用剪刀剪除长毛,应用备皮刀刮净鼠毛,再用 6% 硫化钠混合适量淀粉糊涂抹在剃毛区,等待 4 分钟,然后应用纱布蘸温水轻轻揩去硫化钠淀粉糊。

造模:剃毛区甲处涂 7% 的 2,4-二硝基氯苯丙酮溶液致敏。2 周后,在安慰剂组、甘石青黛膏组剃毛乙处涂 0.1% 的 2,4-二硝基氯苯丙酮溶液,每周激发 1 次,疗程 4 周。

大鼠亚急性湿疹模型造模成功后,大鼠背部皮损均出现红斑、丘疹、结痂、少许渗出、部分皮损表现表皮剥脱、鳞屑。组织病理表现为表皮细胞内水肿,棘层增厚,角化过度及角化不全,血管周围淋巴细胞浸润。

1.4 药物干预

甘石青黛膏组予甘石青黛膏外涂干预。于造模成功次日,继续常规饲养之外,在剃毛区乙处,甘石青黛膏外涂干预治疗,每次取药 0.6 g(即 0.15 g/cm²),轻轻按摩 10 圈,以不黏腻为度,每日涂药 2 次,疗程 2 周。

安慰剂组予白凡士林干预,干预方法同甘石青黛膏组。

1.5 观察指标与疗效评定方法

大鼠亚急性湿疹模型皮损判定指标:具有红斑、丘疹、结痂、少许渗出、表皮剥脱、鳞屑。

皮损疗效评定方法:皮损的评分采用赵辨湿疹面积及严重度指数(eczema area and severity index, EASI)评分法^[4],临床表现分为 4 项,即:红斑、硬肿(水肿)/丘疹、表皮剥脱、苔藓化。每一临床表现的严重度评分参考 Berth-Jones^[5-6]的六区域六体征异位性皮炎评分法。即以 0~3 分计分,0=无,1=轻,2=中,3=重,各种症状分值之间可记半级分,即 0.5。

皮损总体疗效评定方法:参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)疗效判定标准,略作改动,仅以皮疹(红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化)治疗前后的总积分变化来判断疗效,分 4 级判定。计算公式(尼莫地平法)为:[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。临床痊愈:皮损基本全消退,症状积分减少 95%。显效:皮损大部分消退,95%>症状积分减少≥70%。有效:皮损部分消退,70%>症状积分减少≥50%。无效:皮损消退不明显,症状积分减少不足 50%。总有效率=(痊愈+显效)例数/总例数×100%

1.6 统计学分析

运用 SPSS 15.0 统计软件进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗组和对照组间及组内比较采用配对 *t* 检验。两组皮损总体疗效比较

使用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 皮损疗效评定

两组大鼠湿疹模型在干预前皮损积分比较经 *t* 检验, $P > 0.05$, 差异无统计学意义。

干预之后, 安慰剂组红斑、水肿、表皮剥脱较治疗前有所改善, 经 *t* 检验 $P > 0.05$, 差异无统计学意义。而苔藓化改善明显, 经 *t* 检验 $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

甘石青黛膏组红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化较治疗前均有明显改善, 经 *t* 检验 $P < 0.01$, 差异有统计学意义。

甘石青黛膏组治疗后和安慰剂组治疗后, 在红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化相比较, 经 *t* 检验, $P < 0.01$, 差异有统计学意义, 甘石青黛膏疗效优于安慰剂。

表 1 甘石青黛膏和安慰剂对大鼠湿疹模型皮损的影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	红斑	水肿	表皮剥脱	苔藓化
安慰剂组 ($n=19$)				
治疗前	2.31 ± 0.45 ^a	1.95 ± 0.44 ^a	1.56 ± 0.34 ^a	1.44 ± 0.25 ^a
治疗后	2.11 ± 0.54 ^b	1.78 ± 0.33 ^b	1.47 ± 0.24 ^b	0.67 ± 0.03 ^c
甘石青黛膏组 ($n=18$)				
治疗前	2.35 ± 0.44	2.05 ± 0.39	1.59 ± 0.41	1.50 ± 0.46
治疗后	0.12 ± 0.01 ^{de}	0.22 ± 0.05 ^{de}	0.89 ± 0.22 ^{de}	0.30 ± 0.01 ^{de}

注: 与甘石青黛膏组治疗前比较, ^a $P > 0.05$; 与安慰剂组治疗前比较, ^b $P > 0.05$, ^c $P < 0.05$; 甘石青黛膏组治疗后与治疗前比较, ^d $P < 0.05$; 甘石青黛膏组治疗后和安慰剂组治疗后比较, ^e $P < 0.05$ 。

2.2 皮损总体疗效评定

两组大鼠湿疹模型干预后皮损均有不同程度的改善, 其中, 安慰剂组总有效率为 42.10%, 甘石青黛膏组总有效率为 72.22%, 经 Wilcoxon 秩和检验, $Z = -2.124$, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。见表 2。

表 2 两组皮损总体疗效比较

组别	例	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
安慰剂组	19	2	6	7	4	42.10%
甘石青黛膏组	18	6	7	4	1	72.22%

3 讨论

中医外治湿疹多选用清热解毒、祛风止痒、收敛生肌等药物, 外治之法在湿疹治疗过程中占有重要地位, 中药外治湿疹具有直达病所, 迅速止痒, 剂

型变化灵活等特点, 非常适合湿疹的多形性损害伴瘙痒剧烈特征。本课题采用中药甘石青黛膏为治疗药物干预大鼠湿疹模型皮损, 研究结果表明甘石青黛膏对于消除红斑、水肿, 促进表皮修复以及消除鳞屑方面具有较好的疗效, 总有效率为 72.22%, 明显高于安慰剂疗效 (42.10%, $P < 0.01$)。另外, 本课题采用在大鼠背部进行湿疹造模方法, 一方面湿疹皮损面积大, 利于观察皮损, 解决既往研究以大鼠或小鼠耳部为湿疹造模部位, 皮损局限之弊; 另一方面, 分别从红斑、水肿、表皮剥脱、苔藓化等皮损进行逐项观察、疗效评定以及总体疗效判定, 比较全面反映甘石青黛膏治疗湿疹效果。甘石青黛膏为中草药制剂, 主要成分为煅石膏、炉甘石、滑石、青黛、枯矾、苦参、冰片等。其中青黛清热解毒, 现代研究青黛具有抑制角质细胞增殖作用; 煅石膏、滑石粉、煅炉甘石能收敛止痒; 苦参燥湿止痒, 具有杀菌效果; 冰片、枯矾清凉止痒、软坚散结^[7-8]。诸药共同发挥清热燥湿、祛风止痒功效。实验研究结果表明甘石青黛膏可以明显控制红斑、水肿、表皮剥脱及苔藓化, 疗效显著。但是甘石青黛膏以凡士林膏为基质, 主要成分含有青黛, 应用后皮肤黏腻, 染衣着色, 给应用带来不便。下一步准备从基质改良, 药物脱色方面进行研究, 以利于推广。

参 考 文 献

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001:604.
- [2] Boyera N, Caver D, Bouclier M, et al. Repeated application of dinitrochlorobenzene to the ears of sensitized guinea pigs: Preliminary characterization of a potential new animal model for contact eczema in humans[J]. Skin Pharmacol, 1992, 5(3):184-188.
- [3] 芦源, 关洪全. 小鼠背部慢性皮炎—湿疹模型的初步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(10):181-182.
- [4] 赵辨. 湿疹面积及严重程度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1):3-4.
- [5] Berth-Jones J. Six area six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 1996, 135 (Suppl48):25-30.
- [6] Fuchibe K, Nabe T, Fujii M, et al. Delayed type allergic itch-associated response induced by toluene-2,4-diisocyanate in hairless mice[J]. J Pharm-col Sci, 2003, 93(1):47-54.
- [7] 李楠, 张丰川, 李元文. 复方甘石青黛膏治疗皮炎湿疹的临床观察[J]. 环球中医药, 2009, 2(4):280-281.
- [8] 孙占学, 李元文, 李曰庆, 等. 甘石青黛膏治疗神经性皮炎 66 例临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11):1849-1851.

(收稿日期:2012-12-08)

(本文编辑:刘群)