

滋肾消斑丸治疗黄褐斑的临床与实验研究

刘爱民¹ 李中心¹ 苗明三² 常贵祥³ 徐思康⁴ 石志发⁵ 徐志娅⁶

摘要 采用滋肾消斑丸治疗阴虚火旺挟肝郁血滞型黄褐斑 300 例,治愈率 25.3%,总有效率 91.7%,显著优于百消丹对照组($P<0.01$)。滋肾消斑丸对患者甲皱微循环、血液流变学指标亦有显著改善作用。实验证明,滋肾消斑丸可明显抑制酪氨酸酶活性,改善微循环,增加小鼠皮肤羟脯氨酸含量和胶原蛋白量。急性毒理试验和临床观察均表明该药安全无毒,极少不良反应。

主题词 黄褐斑/中医药疗法 @ 滋肾消斑丸

阴虚火旺挟肝郁血滞是黄褐斑的常见证型,我们以滋肾消斑丸滋肾清热、疏肝活血、通络消斑,治疗黄褐斑 300 例,取得较好疗效。为了阐明其疗效机理,我们进行了实验研究,现将研究结果报告如下。

1 临床观察

1.1 对象与方法

本组黄褐斑患者来源于河南省中医院黄褐斑专病门诊、河南中医学院第一附属医院皮肤科、黄河中心医院皮肤科、鹤壁市中医院皮肤科。共 400 例。随机分为治疗组 300 例,男 3 例,女 297 例,平均年龄 32.36 ± 7.01 岁,病程 1 个月~20 年;对照组 100 例,男 2 例,女 98 例,平均年龄 32.07 ± 9.51 岁,病程 1 个月~18 年。两组病情轻重程度、性别、年龄、病程等分布均衡,具有可比性($P>0.05$)。

西医诊断标准:参照高等医药院校教材《皮肤性病学》(第 3 版)及《临床皮肤病学》(第 2 版)制定。(1)面部皮肤浅褐色、褐色或浅黑色斑片,表面光滑无鳞屑,形状不规则,多呈蝶翼状。(2)色斑对称分布于额、眉、面颊、鼻、上唇、

口周、颞等处。(3)一般无自觉症状。

中医辨证标准:参照《中华人民共和国中医药行业标准》及五版教材《中医基础理论》、《中医诊断学》制定。(1)腰膝酸软或痛,劳则尤甚,形体瘦弱。(2)头晕或/和耳鸣如蝉。(3)口干不欲饮。(4)舌苔薄干少津或苔花剥。(5)胸闷喜太息或两胁胀痛。(6)心烦易怒。(7)月经不调(包括痛经、月经先期、月经后期、月经先后不定期、月经过多或过少、经期延长等)。(8)舌质暗红或嫩红,或夹有瘀斑。(9)脉弦细。具备前 4 项中任 2 项及后 5 项中任 3 项者,可辨为阴虚火旺挟肝郁血滞证。

治疗方法:治疗组予滋肾消斑丸(女贞子、旱莲草、醋柴胡、生地黄、当归、郁金、月季花、川芎、丹皮、知母、黄柏、水蛭等组成,河南省中医院制剂室生产)4g,每日 3 次,口服。对照组予百消丹(郑州华夏医药保健品有限公司出品)8g,每日 2 次,口服。两组均 1 个月为一疗程,连续观察治疗 3 个疗程后进行疗效判定。

1.2 疗效标准及结果

1.2.1 疗效判定标准:参照《中华人民共和国中医药行业标准》定为 4 级:临床治愈:黄褐斑全部消失,积分为 0。显效:黄褐斑面积消退 $\geq 50\%$,或斑色积分减少 2 分。有效:黄褐斑面积消退 $<50\%$,或斑色积分减少 1 分。无效:黄褐斑面积、斑色均无变化。

1.2.2 两组疗效比较:结果治疗组治愈 76 例,显效 95 例,有效 104 例,无效 25 例,治愈率 25.3%,总有效率 91.7%;对照组治愈 13 例,显效 22 例,有效 26 例,无效 39 例,治愈率 13.0%,总有效率 61.0%。两组疗效比较差异有显著性($P<0.01$)。

1.2.3 对甲皱微循环的影响:采用 XCM-300B 微循环检测系统(江西协达生物工程开发公司),共检测 80 例,其中治疗组 50 例,对照组

1 河南省中医院,郑州市金水区东风路 6 号(450002)

2 河南中医学院

3 河南中医学院第一附属医院

4 河南省药检所

5 河南省鹤壁市中医院

6 黄河中心医院

收稿日期:1998-03-24,修回日期:1998-05-21

30 例。观察清晰度、管襻密度、流速、红细胞聚集 4 项指标。治疗前微循环异常率治疗组 82%，对照组 80%。表明黄褐斑病人普遍存在着微循环异常。治疗后，治疗组除管襻密度略有变化外，清晰度、流速、红细胞聚集等均明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，与对照组比较差异有显著性(P 均 <0.05)。表明滋肾消斑丸在改善甲皱微循环方面显著优于百消丹，见表 1。

表 1 两组治疗前后甲皱微循环变化情况

项目	治疗组(50例)		对照组(30例)	
	疗前	疗后	疗前	疗后
清晰度				
清晰	30	47	19	23
管襻密度				
≥ 7 条	18	24	10	11
流速				
线流、线粒流	7	30	5	10
粒线流	10	9	6	7
粒流	16	8	9	5
粒缓流	11	3	7	6
粒摆流	6	0	3	2
红细胞聚集				
无	0	5	0	1
轻度	24	39	14	18
中度	25	6	16	11
重度	1	0	0	0

1.2.4 对血液流变学的影响：采用 LG-Ⅲ 型血液流变测试仪(北京科健传感技术公司)，共检测 110 例，其中治疗组 50 例，对照组 30 例，正常组 30 例。治疗前治疗组和对照组全血粘度、血浆粘度、红细胞电泳、红细胞压积、血沉、全血还原粘度、血沉方程 K 值、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数均显著高于正常组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，表明黄褐斑患者存在着多项血流变指标的异常升高。治疗后治疗组全血粘度、血浆粘度、红细胞电泳、红细胞压积、血沉、全血还原粘度、血沉方程 K 值及红细胞聚集指数与治疗前相比均显著改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；红细胞刚性指数与正常组比较差异无显著性($P>0.05$)。对照组与治疗前相比除血沉、全血还原

粘度、血沉方程 K 值显著下降(P 均 <0.01)外，其余指标无明显改善。两组间比较，全血粘度高切、血浆粘度高切、红细胞压积、血沉、全血还原粘度、血沉方程 K 值、红细胞聚集指数治疗组明显优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。表明滋肾消斑丸对血流变指标的改善十分明显，百消丹逊之，见表 2。

1.2.5 不良反应：治疗前后经查血、尿、便常规及肝肾功能，均在正常范围。连续服药 3 个月，治疗组 300 例中 6 例短期出现腹胀、便溏等轻微消化道反应，继续服药则逐渐消失。

2 实验研究

2.1 对酪氨酸酶活性的影响：滋肾消斑丸体外 4mg/ml 浓度时，对酪氨酸酶活性抑制率为 56.5%，16mg/ml 时抑制率为 70.0%，32mg/ml 时抑制率 91.5%。表明其具有减少黑色素生成的作用。

2.2 对微循环的影响：空白对照组在用肾上腺素后小鼠耳壳小静脉、小动脉口径均明显缩小($P<0.01$)。与相应空白对照组比，大、小剂量的滋肾消斑丸组在使用肾上腺素前后小鼠耳壳毛细血管网开放数显著增多($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。经 Ridit 检验，与空白对照组比，大、小剂量滋肾消斑丸组均可显著改善使用肾上腺素后的血流情况。

2.3 对小鼠皮肤羟脯氨酸含量的影响：羟脯氨酸为胶原的独有氨基酸，皮肤中胶原蛋白的含量与皮肤的干燥皱缩、弹性、光泽等密切相关。表 3 示，大、小剂量滋肾消斑丸组均可明显提高小鼠皮肤羟脯氨酸含量和胶原蛋白量(P 均 <0.01)，以小剂量滋肾消斑丸组作用较强。

2.4 急性毒性试验：以最大可灌胃浓度(0.5g/ml)给小鼠以最大体积(0.4ml/10g)灌服滋肾消斑丸混悬液，1 日之内连灌 3 次，连续观察 7 天，小鼠未出现死亡，该量已为临床用量的 300 倍以上，表明滋肾消斑丸安全无毒。

3 讨论

关于黄褐斑的成因，古代文献有较详细论述。《外科正宗·卷四》：“黧黑斑者，水亏不能制火，血弱不能华肉，以致火爆结成斑黑，色枯不

表 2 治疗前后两组血液流变学指标变化情况及与正常组比较($\bar{X} \pm S$)

项 目	正常组 (30 例)	治疗组(50 例)		对照组(30 例)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
全血比粘度高切(mPa·s)	4.27±0.27	5.04±0.63**	4.51±0.87△△▲	4.99±0.74**	4.90±0.83
全血比粘度低切(mPa·s)	13.65±0.69	14.58±1.04**	14.03±1.24△△	14.36±1.10**	14.31±0.87
血浆比粘度高切(mPa·s)	1.42±0.43	1.97±0.66**	1.66±0.78△▲	1.95±0.57**	1.92±0.26
红细胞电泳 ($\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{v}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)	14.40±1.66	16.05±2.40**	15.23±1.81△	15.94±3.01**	15.91±2.78
红细胞压积(%)	43.21±2.07	45.51±3.77**	44.17±2.58△▲	45.37±3.58**	45.33±2.46
血 沉(mm/h)	7.26±4.58	23.62±3.01**	17.21±2.33△△▲▲	23.01±2.79**	20.14±1.47△△
全血还原粘度	23.59±2.06	31.25±5.36**	24.11±3.14△△▲▲	31.17±5.14**	26.83±3.54△△
血沉方程 K 值	73.74±20.56	93.33±5.55**	81.12±6.44△△▲▲	91.86±5.73**	85.37±4.64△△
纤维蛋白原(g/L)	3.15±0.63	3.43±0.76	3.41±0.67	3.41±0.71	3.40±0.65
血小板粘附率(%)	35.11±0.32	35.33±0.53	35.31±0.54	35.20±0.57	35.16±0.59
红细胞刚性指数	3.31±0.42	3.89±1.49*	3.54±1.37	3.91±1.51*	3.88±1.46
红细胞聚集指数	2.16±0.28	2.91±0.17**	2.40±0.94△△▲▲	2.89±0.15**	2.85±0.31

与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗前比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与对照组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

表 3 滋肾消斑丸对小鼠皮肤羟脯氨酸含量的影响($\bar{X} \pm S$)

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	羟脯氨酸量 (g/100g)	胶原蛋白量 (g/100g)
空白对照组	10		3.93±0.77	30.20±5.90
滋肾消斑丸组	10	4	5.24±1.14*	40.31±8.78*
滋肾消斑丸组	10	2	5.52±1.46*	42.44±11.23*

*与空白对照组比较, $P<0.01$

泽”。《医宗金鉴·外科心法要诀》认为其“原于忧思抑郁,血弱不华,火燥结滞而生于面上,妇女多有之”。我们调查发现^[1],阴虚火旺挟肝郁血滞是黄褐斑的常见证型,滋肾消斑丸即为此型而设。全方功能滋肾清热,疏肝活血,通络消斑。据现代药理研究^[2~6],方中女贞子、柴胡、当归、郁金、川芎、丹皮、水蛭等具有增强 SOD 活性,清除自由基,抗脂质过氧化,降低血浆纤维蛋白原浓度,促进细胞解聚,降低血液粘度,扩张血管,改善血流状况等作用,最终达到消除或改善黄褐斑的目的。本研究采用滋肾消斑丸观察治疗 300 例黄褐斑,治愈率 25.3%,总有效率为 91.7%,显著优于百消丹对照组。而且对甲皱微循环、血流变也有显著的改善作用。体外实验证明,滋肾消斑丸对促进黑色素合成的酪氨

酸酶活性有较强的抑制作用。动物实验表明,滋肾消斑丸对肾上腺素所致的小鼠耳壳微循环障碍有明显改善作用,并可显著提高小鼠皮肤羟脯氨酸的含量和胶原蛋白量。这些实验结果可以认为是滋肾斑丸取得良好祛斑效果的客观依据。

急性毒理试验证明,滋肾消斑丸安全无毒。临床观察亦表明,本制剂不良反应少而轻微。与百消丹相比,具有用量小,服用方便,较少胃肠道反应,疗效显著等优点。

4 参考文献

- 1 刘爱民. 关于黄褐斑病因病机与辨证分型的探讨——436 例调查分析. 中医研究, 1995, 8(4): 27.
- 2 赵瑛, 闻杰, 孙忠人. 女贞子对小鼠脑、肝过氧化脂质含量及对肝 SOD 活性的影响. 中医学报, 1990, (6): 47.
- 3 范金茹, 贺石林, 王行宽. 参附注射液与柴胡注射液抗脂质氧化的作用. 中成药, 1991, 13(2): 25.
- 4 尹钟洙, 张凌云, 徐理纳. 当归及其成分阿魏酸对大鼠血小板聚集和 5-HT 释放的影响. 药理学, 1980, 15(6): 321.
- 5 梅其炳, 陶静述. 中国当归药理研究进展. 中草药, 1983, 14(8): 43.
- 6 欧兴长, 丁家欣, 张玲. 100 多味中药和复方抗凝血酶作用的实验研究. 中西医结合杂志, 1988, 8(2): 102.