

滋阴清肝消痤汤治疗寻常痤疮 48 例临床与实验研究

刘 靖¹ 邝枣园² 陈妙欢² 罗海燕² 指导:范瑞强³

摘要 目的:研究滋阴清肝消痤汤治疗寻常痤疮的临床疗效及作用机理。方法:采用随机对照法对 80 例寻常痤疮进行临床疗效观察,治疗前后分别测定治疗组(滋阴清肝消痤汤组)和对照组(四环素组)患者血清睾酮、雌二醇水平,并进行体外抗菌试验。结果:治疗组 18 例,总有效率 85.42%,对照组 32 例,总有效率 84.38%,两组疗效差异无显著性($P>0.05$)。滋阴清肝消痤汤对痤疮丙酸杆菌的最小抑菌浓度(MIC)是 0.0125g/ml,对金黄色葡萄球菌的 MIC 是 0.025g/ml。结论:该方具有明显的抗雄激素活性及温和的雌激素活性,有调节内分泌及杀菌抗炎的作用。

主题词 痤疮,寻常/中医药疗法 @ 滋阴清肝消痤汤

Clinical and Experimental Study on Ziyin Qinggan Xiaocuo Decoction for Treatment of 48 Cases of Acne Vulgaris

Liu Jing¹, Kuang Zaoyuan², Chen Miaohuan², et al.

(1. Affiliated Hospital of Guangzhou TCM University, Guangzhou 510405; 2. Microbiology Laboratory, Guangzhou TCM University)

Objective: To study on clinical therapeutic effect and the mechanism of Ziyin Qinggan Xiaocuo Decoction for treatment of acne vulgaris. **Methods:** 80 cases of acne vulgaris were randomly divided into a treatment group (Ziyin Qinggan Xiaocuo Decoction group, 18 cases) and a control group (tetracycline group, 32 cases), and serum testosterone (T) and estradiol (E₂) level before and after treatment were determined and the antibacterial test in vitro was carried out. **Results:** The total effective rate was 85.42% in the treatment group and 84.38% in the control group with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Minimal inhibiting bacteria content (MIC) of Ziyin Qinggan Xiaocuo Decoction for acne propionic bacillus was 12.5mg/ml and for Staphylococcus Aureus was 25.0mg/ml. **Conclusion:** This recipe is of obvious anti-androgen and mild estrogen activities.

Key Words Acne, vulgaris/TCM therapy; @ Ziyin Qinggan Xiaocuo Decoction

寻常痤疮是皮肤科常见病、多发病,是一种毛囊与皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,好发于青春期。由于寻常痤疮主要发生在颜面部,如治疗不当,将遗留色素沉着、疤痕等永久性皮肤损害,不同程度地损害了青少年的容貌和生活质量。广东省中医院范瑞强教授在多年的临床实践中发现,痤疮的发病除与肺胃血热等病因有关外,还与肝肾关系密切^[1],并据此拟定了滋阴清肝消痤汤,治疗寻常痤疮取得了满意的临床疗效。为进一步探讨其临床疗效及作用机理,在治疗前后进行性激素测定和体外抗菌药效学试验,现报告如下。

1 临床研究

1.1 病例来源和分组:研究病例来自 2003 年 1 月~2004 年 2 月广州中医药大学第一附属医院皮肤科门诊就诊的患者。无系统性疾病;就诊前两周没有使用过抗痤疮药;并能坚持中药治疗 1 个月者;其间避免口服避孕药、激素及抗生素类药物等。将符合观察条件的 80 例患者随机分为两组:治疗组(滋阴清肝消痤汤组)48 例,对照组(四环素组)32 例。治疗组男 22 例,女 26

例,年龄 18~35 岁,平均(25.46±4.86)岁;平均病程(4.32±2.26)年。对照组男 18 例,女 14 例,年龄 19~36 岁,平均(26.24±4.48)岁;平均病程(4.64±2.68)年。两组性别、年龄、病程、病情等差异无显著性,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准:参照中国人民解放军总后勤部卫生部编《临床疾病诊断依据治愈好转标准》(人民军医出版社,1998 年第 2 版)有关规定,即常见于青年人,多在青春期开始发生,好发于面、颈、胸、背上;为暗红色丘疹,脂溢,毛囊口开大,重者有黑头粉刺、脓疱、结节、脓肿、色素沉着及疤痕;慢性经过。

1.2.2 中医辨证诊断标准:参照范瑞强主编《中西医结合临床皮肤性病》(世界图书出版公司,2003 年第 1 版)有关规定,即面部皮疹以红色或皮色粉刺丘疹为主,或伴有小脓疱、小结节;口干,心烦,失眠,多梦,大便干结,小便短赤,舌红少苔或薄黄苔,脉数或细数;女性可有月经不调,月经前皮疹加重;男性可有遗精。

1.3 治疗方法:治疗组口服滋阴清肝消痤汤,组成:女贞子 20g,墨旱莲 20g,柴胡 15g,郁金 15g,丹参 30g,鱼腥草 20g,生地黄 15g,甘草 5g。使用广州中医药大学第一附属医院引进的韩国全自动煎药设备统一煎煮,采用 PET+CPP 包装材料进行统一的无菌真空包装,

1 广州中医药大学第一附属医院皮肤科,广东省广州市机场路 16 号(510405)

2 广州中医药大学微生物学实验室

3 广东省中医院皮肤科

收稿日期:2004-11-02;修回日期:2004-12-25

1 剂中药包装成两袋,每袋 100ml。每日 2 次,每次 100ml。对照组口服四环素 0.5g,每日 3 次。两组同时外用 2% 氯霉素酊(氯霉素片 2g 加入 75% 酒精 100ml)。两组疗程均为 28 天。分别在治疗后第 7、14、21、28 天复诊,详细观察、记录皮疹数目及伴随症状的改善情况和不良反应。疗程结束时判定疗效。

1.4 皮疹评分标准^[2]:治疗前仔细清点和记录痤疮患者皮损数目、形态、部位。用积分法给皮疹打分。丘疹、粉刺每粒记 1 分;脓疱每个记 2 分;结节直径 $\leq 0.5\text{cm}$ 每个记 3 分, $0.5\text{cm} < \text{直径} \leq 1\text{cm}$ 每个记 5 分,直径 $> 1\text{cm}$ 每个记 7 分;囊肿直径 $\leq 1\text{cm}$ 每个记 8 分, $1\text{cm} < \text{直径} \leq 1.5\text{cm}$ 每个记 10 分,直径 $> 1.5\text{cm}$ 每个记 12 分。

1.5 统计学分析:应用 SPSS 10.0 统计软件进行统计处理。计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验。

2 实验研究

2.1 实验室检查指标:性激素水平主要测定血中雌二醇(E_2)和睾酮(T)水平,分别在治疗前、治疗结束时进行检测。女性患者应避开月经期和排卵期,于月经干净后 1 周抽血。采用放射免疫对抗法进行血清检测。所用试剂盒由北京倍爱康生物技术有限公司提供。检测仪器系内分泌定量 SEREYE-S-I 型。

2.2 体外抗菌试验

2.2.1 试验目的:分别测定滋阴清肝消痤汤和四环素片对痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度(MIC)。

2.2.2 试验方法:采用试管内药液稀释法^[3]。此方法可定量,敏感性较高。滋阴清肝消痤汤以营养肉汤配制成每毫升含原药量 0.40g、0.20g、0.10g、0.05g、0.025g、0.0125g、0.00625g、0.0031g 共 8 个药物浓度,四环素片以营养肉汤配制成每毫升含生药量 250 μg 、125 μg 、62.5 μg 、31.25 μg 、15.625 μg 、7.8125 μg 、3.9063 μg 、1.953 μg 共 8 个药物浓度,蒸气灭菌。对痤疮丙酸杆菌需厌氧培养并加适量的葡萄糖,药物对照为不加试验菌的药液。每排药液的各个浓度管及菌种对照管分别加入 1:2000 的试验菌液(8 小时培养物,痤疮丙酸杆菌 72 小时培养物)0.1ml,37℃ 培养,痤疮丙酸杆菌厌氧培养 72 小时,金黄色葡萄球菌培养 18 小时观察结果。以浊度为指标,肉眼观测各管有无细菌生长。

3 结果

3.1 疗效判定标准:痊愈:皮损消退,或仅遗留少许色素沉着,症状消失,皮疹积分值减少 $\geq 95\%$;显效:皮损大部分消退,症状明显减轻,皮疹积分减少 $\geq 70\%$ 但 $< 95\%$;

有效:皮损部分消退,症状改善,皮疹积分值减少 $\geq 50\%$ 但 $< 70\%$;无效:皮损消退不明显或临床症状反见恶化,皮疹积分值减少不足 50%。

3.2 临床疗效比较:治疗组 48 例中痊愈 17 例,显效 14 例,有效 13 例,总有效率 85.42%;对照组 32 例中痊愈 9 例,显效 10 例,有效 8 例,总有效率 84.38%;两组疗效比较,差异无显著性($\chi^2 = 0.59, P > 0.05$)。滋阴清肝消痤汤的有效率为 85.42%,是临床疗效肯定的药物。

3.3 血清 E_2 和 T 水平比较:附表示,治疗组 22 例男性痤疮患者治疗后 T 比治疗前略有降低,但差异无显著性, E_2 治疗后比治疗前明显升高($t = 9.11, P < 0.05$);治疗组 26 例女性痤疮患者治疗后 T 比治疗前明显降低($t = 9.29, P < 0.05$), E_2 比治疗前略有升高,但差异无显著性($P > 0.05$)。对照组 18 例男性痤疮患者治疗后 T 比治疗前略有升高,但差异无显著性($P > 0.05$), E_2 比治疗前略有升高,但差异无显著性($P > 0.05$);对照组 14 例女性痤疮患者治疗后 T 比治疗前略有降低,但差异无显著性($P > 0.05$), E_2 比治疗前略有升高,但差异无显著性($P > 0.05$)。另治疗组与对照组治疗前男性、女性 T 和 E_2 差异无显著性($P > 0.05$),两组具有可比性。

附表 两组患者治疗前后 T 及 E_2 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别	时间	例数	T(nmol/L)	E_2 (pmol/L)
治疗组	男性	治疗前	22	21.43 $\pm$ 10.17	125.60 $\pm$ 17.15
		治疗后	22	20.58 $\pm$ 12.40	165.24 $\pm$ 11.08*
	女性	治疗前	26	4.88 $\pm$ 1.07	296.35 $\pm$ 110.28
		治疗后	26	2.31 $\pm$ 0.92*	324.42 $\pm$ 120.44
对照组	男性	治疗前	18	17.35 $\pm$ 8.22	119.36 $\pm$ 16.48
		治疗后	18	19.03 $\pm$ 6.71	130.20 $\pm$ 18.63
	女性	治疗前	14	5.04 $\pm$ 1.59	287.63 $\pm$ 102.75
		治疗后	14	4.33 $\pm$ 1.55	305.26 $\pm$ 120.87

与本组同性别治疗前比较,* $P < 0.05$

3.4 体外抑菌试验结果:MIC 是指完全抑制试验菌种生长所含的最小药物浓度。滋阴清肝消痤汤对痤疮丙酸杆菌的 MIC 是 0.0125g/ml,对金黄色葡萄球菌的 MIC 是 0.025g/ml。四环素片对痤疮丙酸杆菌的 MIC 是 3.9063 μg /ml,对金黄色葡萄球菌的 MIC 是 7.8125 μg /ml。结果提示,滋阴清肝消痤汤对所试菌种有明显的抑制作用。

3.5 不良反应:治疗组 4 例、对照组 5 例分别有不同程度的恶心、上腹不适感,但能坚持治疗。

4 讨论

寻常痤疮是一种常见多发病,青年男女好发,青春

期后多能自愈。本病的致病因素很多,其中性激素水平的变化被认为是最主要的因素^[4]。

综合分析以上结果,滋阴清肝消瘰汤治疗 28 天后,发现女性痤疮患者血清 T 水平明显降低($P < 0.05$), E_2 水平变化不明显($P > 0.05$)。这提示女性痤疮的发病与血清 T 升高有关,女性痤疮患者雄激素的减少与痤疮的好转有关。中药治疗可能与调节血清 T 水平或血清 T/ E_2 比值有关。男性痤疮患者治疗后 T 水平变化不明显($P > 0.05$), E_2 水平明显升高($P < 0.05$),且临床症状改善。说明其发病可能与 T/ E_2 比值有关。由此推测,滋阴清肝消瘰汤的作用机理可能是本方具有明显抗雄激素以及温和雌激素活性,能调节患者的内分泌水平,从而达到治疗目的。但具体的调节机制还有待进一步研究。四环素也是临床疗效肯定的药物,可明显改善临床症状,主要是通过抗菌、抗炎来实现其治疗作用,但在改善患者的性激素水平方面逊于滋阴清肝消瘰汤。体外抗菌实验结果表明,滋阴清肝消瘰汤对常引起寻常痤疮的主要病原菌(痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌)具有明显的抑制作用。两者结合,滋阴清肝消瘰汤有调节内分泌、杀菌抗炎的作用。

以往中医多认为肺胃湿热、瘀血阻滞为寻常痤疮的主要病机^[5,6]。近 10 年来中医治疗痤疮的研究无论在理论上还是治疗上都有了长足的发展。首先在理论上对痤疮病因病机的认识已不仅仅局限于传统的风热、肺热和血热,而是在此基础上提出了湿热、血瘀、痰结和肾阴不足、天癸相火过旺的新观点、新理论^[7]。范瑞强教授在多年的临床实践中发现,痤疮的发病除与肺胃血热等病因有关外,还与肝肾关系密切。中医认为,肝肾同源,肾属水,肝属木,正常生理情况下,肝肾之阴息息相通,相互制约,协调人体阴阳的平衡。若肾

阴不足,相火过旺,一方面虚火上炎灼肺,引起肺热血热;另一方面肾阴不足,“水不涵木”,可导致肝阴不足,肝经郁热。治宜滋阴清肝,凉血解毒,并据此拟定了滋阴清肝消瘰汤(女贞子、墨旱莲、柴胡、郁金、丹参、鱼腥草、生地黄、甘草)。方中女贞子、墨旱莲相合为传统古方二至丸,其中女贞子甘苦清凉,滋阴养肝;墨旱莲甘酸微寒,养阴凉血,两药共奏滋阴清肝之功,是为君药。柴胡、郁金辛寒疏肝清热凉血,助女贞子、墨旱莲清泻肝肾之虚火,用为臣药。丹参、生地黄凉血清热解毒,鱼腥草清肺解毒,用为佐药。甘草调和诸药并能清热解毒,用为使药。诸药合用,共奏滋阴清肝,凉血解毒之功效。在药理学方面,女贞子、墨旱莲、丹参、生地黄具有调节内分泌作用。丹参、生地黄、柴胡均能调节丘脑—肾上腺轴,从而抑制肾上腺分泌。丹参具有明显的抗雄激素活性及温和的雌激素活性。同时丹参、鱼腥草具有抗炎、抗菌的作用,可抑制葡萄球菌、大肠杆菌、白喉杆菌等的生长。

参考文献

- 1 陈信生. 范瑞强教授论治痤疮经验. 新中医, 2001, 33(9): 71~72.
- 2 禰国维, 范瑞强. 中药消瘰灵治疗痤疮的多中心随机对照研究. 广州中医药大学学报, 1995, 12(3): 6~8.
- 3 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 259~261.
- 4 Yamaguchi T, Nagasawa T, Satoh M, et al. Itch-associated response induced by intradermal serotonin through 5-HT₂ receptors in mice. Neurosci Res, 1999, 35(2): 77~83.
- 5 王热周, 钱爱云. 泻肺清胃丸和丹连酊治疗寻常痤疮的临床观察. 四川中医, 2003, 21(5): 64~67.
- 6 张素洁. 中医药治疗痤疮的信息分析与思考. 中国中医药信息杂志, 1998, 5(1): 38~40.
- 7 陈达灿. 中医临床诊治皮肤病科专病. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 280~299.

(上接第 599 页)

(沙参)、白术(生或炒)、茯苓等。

关于肿瘤治疗应用解毒法,古代应用也较早,如宋代东轩居士《卫济宝书》曰:“一曰癌,……服排脓、败毒、托里、内补等散”^[5]。肝癌中应用解毒法是建国以后建立起来的。现代药理研究证实,一些清热解毒中药除具有一定程度的直接或间接的抗癌及抑癌作用外,还具有散肿、退热、消炎、抗菌、抗病毒作用;能清解癌毒产物在体内的蓄积,中和毒素,防治感染。治疗肝癌解毒药主要有藤梨根、凌霄花、白花蛇舌草、半枝莲、败酱草、金荞麦、干蟾皮等。清热解毒等多苦寒败胃,往往与健脾益气法联合应用。

我们的临床研究提示,益气活血软坚解毒法具有

改善肝癌患者临床症状作用,与介入化疗结合能明显提高肝癌患者癌灶稳定率及生存质量稳定率,并能提高肝癌近期效果。远期疗效观察说明中西医结合治疗肝癌具有一定优势。

参考文献

- 1 李杰, 孙桂芝, 朴炳奎, 等. 中药肝康冲剂提取诱导人肝癌细胞系 BEL-7402 细胞凋亡的实验研究. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1997, 4(3): 234.
- 2 中国抗癌协会编. 新编常见恶性肿瘤诊治规范. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 389.
- 3 余桂清主编. 历代中医肿瘤案论选粹. 北京: 北京出版社, 1988: 317.
- 4 明·张介宾. 景岳全书·上册(崑崙楼藏版). 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 407.
- 5 宋·东轩居士撰. 卫济宝书·卷上. 北京: 人民卫生出版社, 1989: 10.