

本文引用:魏露,朱明芳. 桉叶油抗金黄地鼠皮脂腺斑增生的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(3): 355-358.

桉叶油抗金黄地鼠皮脂腺斑增生的研究

魏露,朱明芳*

(湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙 410005)

[摘要] **目的** 观察桉叶油对金黄地鼠皮脂腺斑的影响,探讨外用桉叶油乳膏治疗痤疮的机制。**方法** 将24只雄性金黄地鼠随机分为空白组、基质组、桉叶油乳膏组、阳性对照组,每组6只,分别于双侧皮脂腺斑处涂抹蒸馏水、基质、桉叶油乳膏、0.025%维A酸乳膏,连续给药4周后,观察各组金黄地鼠皮脂腺斑面积变化及组织病理学改变。**结果** 给药后,与空白组、基质组相比,各治疗组金黄地鼠同侧皮脂腺斑面积均减小,差异有统计学意义($P<0.05$),同时皮脂腺厚度减少,腺体萎缩,腺叶数量减少,排列疏松;与阳性对照组相比,桉油乳膏组右侧皮脂腺斑的面积缩小,差异有统计学意义($P<0.05$),同时皮脂腺腺体较小,排列松散。**结论** 桉叶油能有效抑制皮脂腺增生,可能是其治疗痤疮的作用机制之一。

[关键词] 皮脂腺斑;痤疮;桉叶油;金黄地鼠

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.03.006

Study on Effect of Eucalyptus Oil on Proliferation of Sebaceous Gland Spots in Golden Hamsters

WEI Lu, ZHU Mingfang*

(The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410005, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of eucalyptus oil on sebaceous gland spots in golden hamsters, and explore the mechanism of external use of eucalyptus oil cream in the treatment of acne. **Methods** 24 male golden hamsters were randomly divided into blank group, matrix group, eucalyptus oil cream group and positive control group, with 6 rats in each group. Distilled water, matrix, eucalyptus oil cream and 0.025% vitamin A cream were applied to bilateral sebaceous gland spots. After continuous treatment for 4 weeks, the change of sebaceous gland spots area of golden hamster in each group and histopathological changes were observed. **Results** After administration, compared with blank group and matrix group, the ipsilateral sebaceous plaque area of golden hamsters in each treatment group decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). At the same time, the thickness of sebaceous gland spots decreased, the gland atrophic, the number of glandular leaves decreased, and the arrangement was loose. Compared with the positive control group, the area of sebaceous spots on the right side of the eucalyptus oil cream group was reduced, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Meanwhile, the sebaceous gland spots were small and loosely arranged. **Conclusion** Eucalyptus oil can effectively inhibit sebaceous gland spots hyperplasia, which may be one of the mechanisms of acne treatment.

[Keywords] eucalyptus oil; acne; golden hamsters; sebaceous gland spots

[收稿日期] 2020-08-14

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(2208);湖南省卫生健康委2020年度科研计划项目(20201862);长沙市科技局项目(kp1901097);湖南省教育厅科学研究项目(18A212);湖南省研究生科研创新项目(CX20190548);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目。

[作者简介] 魏露,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治皮肤病。

[通讯作者] *朱明芳,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:26715858@qq.com。

痤疮是多因素介导的毛囊皮脂腺单位的慢性炎症性皮肤病,多发生于油性皮肤^[1]。由于发病率高、局部疼痛和永久性疤痕的产生,对患者的社交、心理健康造成了极大的影响。调查显示,痤疮患者的依从性及治疗满意度并不理想^[2]。目前尚无理想药物满足临床需求,因此,寻找疗效确切、安全性高的药物,是皮肤科同道共同努力的方向。桉叶油是桃金娘科植物蓝桉、樟科植物樟或是上述两科同属其他植物经水蒸气蒸馏得到的挥发油,有特殊的芳香气味。桉叶油具有抗菌、抗氧化、保湿、修复皮肤屏障、促渗、杀虫及防腐等作用^[3-6],在医药、化妆品、食品加工等领域应用广泛。课题组前期研究表明桉叶油对痤疮丙酸杆菌(*Cutibacterium acnes*, *C. acnes*)具有抑制作用^[7]。动物皮肤毒理实验显示 40%桉叶油无刺激性、急性毒性、过敏性,安全性高^[8]。在此基础上,课题组成功申请了专利:一种桉叶乳膏及其制备方法(专利号:ZL201510367377.5)。基于良好的促渗透性,桉叶油在平衡皮脂稳态中极具潜力。皮脂是由皮脂腺脂质和细胞间脂质组成的混合物,主要由皮脂腺分泌。本研究以双侧腹部出现皮脂腺斑的金黄地鼠为实验对象,初步探讨桉叶油对皮脂腺斑组织形态学的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 雄性 SPF 级金黄地鼠 24 只[实验动物许可证号:SCXK(京)2016-0011],体质量 110~130 g,由中南大学实验动物学部购自北京维通利华实验动物技术有限公司,适应性饲养 1 周后开始实验。

1.1.2 主要药物与试剂 桉叶油(批号:20190612,吉安市青原区惜缘香料油有限公司);自制桉叶油乳膏,其制作方法及步骤参考课题组的前期研究^[7]。10%水合氯醛(分析纯,上海山浦化工有限公司);苏木素-伊红染色液(货号:3201121,2 500 mL,广州维格斯生物科技有限公司);0.025%维 A 酸乳膏(商品名:迪维,规格:15 g/支,重庆华邦制药有限公司)

1.1.3 主要仪器 JK-6 生物组织摊烤片机(武汉俊杰电子有限公司);轮转石蜡切片机[型号:RM2235,徕卡显微系统(上海)贸易有限公司];冰箱(型号:BCD-226SKA,青岛海尔股份有限公司);显微镜(型

号:DM2000 LED,德国 Leica 公司)。

1.2 分组与给药

受试动物按随机数字表分为空白组、基质组、桉叶油乳膏组[0.65 g 生药/(kg·d)]、阳性对照组[0.025%维 A 酸乳膏,5.24 g/(kg·d)],给药方法为外用,给药部位为双侧皮脂腺斑处,2 次/d,连续用药 4 周。空白组不予任何药物处理。《中药大辞典》中桉叶的用法用量:“内服:煎汤,6~15 g;或研末,每次 1 g,每日 4 次。”根据人和金黄地鼠的等效剂量换算公式^[8-9]:

非标准体质量剂量(Db')=标准体质量剂量(Da)×换算系数(Rab)×校正系数(Sb)。

得金黄地鼠桉叶油乳膏的等效剂量为 0.65 g/kg。

1.3 皮脂腺斑大小测量

给药前及末次给药 24 h 后,用剃须刀剔除金黄地鼠双侧侧腹部毛发,使皮脂腺斑充分暴露,金黄地鼠取俯卧位,在强光照射下,用照相机以同一焦距记录皮脂腺斑大体照片,并用游标卡尺测量并记录皮脂腺斑的最大横径(DT)、最大纵径(DL),计算 DT×DL。

1.4 组织病理学

末次用药 24 h 后,剪下每组鼠左侧腹部皮脂腺斑,放入 10%甲醛固定液中固定,经脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色后,光镜下观察组织病理学变化。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据,计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,数据符合正态分布及方差齐性时,组间多重比较采用单因素方差分析,并以 LSD 法进行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 皮脂腺斑面积比较

治疗前,空白组、基质组、桉叶油乳膏组、阳性对照组 4 组皮脂腺斑大小比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,各组皮脂腺斑大小较治疗前均增大,考虑与饲养致体表面积增大有关。治疗后,与空白组相比,阳性对照组和桉叶油乳膏组同侧皮脂腺斑面积均明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$);与阳性对照组相比,桉叶油乳膏组右侧皮脂腺斑的面积缩小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1、图 1。

表1 治疗前后各组金黄地鼠双侧皮脂腺斑面积的比较($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s, n=6$)

组别	治疗前		治疗后	
	左侧	右侧	左侧	右侧
空白组	40.96±5.61	39.80±6.55	47.98±1.15	47.35±1.91
基质组	41.10±4.29	41.79±4.97	45.41±2.63	45.84±1.90
桉叶油乳膏组	37.06±2.73	38.03±5.90	41.93±3.66*	39.98±3.46* [△]
阳性对照组	38.06±5.68	37.68±5.49	43.37±3.46*	43.54±3.67*
F值	1.123	0.644	4.918	7.547
P值	0.363	0.596	0.010	0.001

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与阳性对照组比较,[△] $P<0.05$

2.2 组织病理学观察

空白组:金黄地鼠皮脂腺呈多层分叶状,腺体体积大,排列紧密;基质组:部分皮脂腺较大,排列较厚;桉叶油乳膏组:皮脂腺腺体萎缩,较空白组数量减少,排列疏松,出现液化小囊;阳性对照组:皮脂腺腺叶小,排列松散。详见图2。

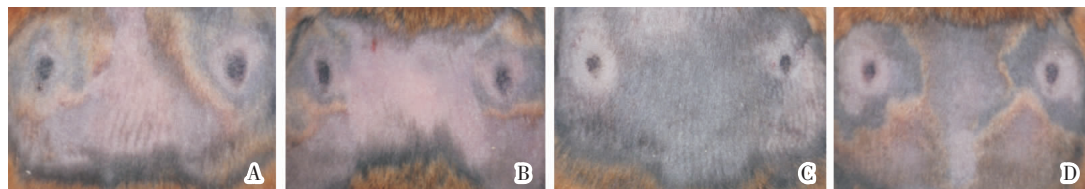
3 讨论

痤疮病因复杂,传统观念认为其发病与痤疮丙酸杆菌感染引起的炎症反应、雄激素诱导的皮脂分泌过量、毛囊角化过度、遗传等因素有关^[1-12]。随着生活水平的提高,国人的饮食习惯正在向西方饮食转变,其特点是红肉、含糖饮料的摄入增加,同时,谷类、蔬菜的摄入减少^[13]。最新研究^[14-16]表明,痤疮是一种发生于毛囊皮脂腺的代谢综合征。皮脂含量增加、皮脂成分改变等皮脂稳态失衡与痤疮发病密切相关^[17-18]。皮脂腺是痤疮的主要靶器官,其结构变化对皮脂分泌功能的影响巨大。课题组前期研究表明桉叶油对

*C. acnes*有良好的抑菌活性^[7],根据痤疮的发病机制,现进一步研究其对皮脂腺斑组织形态学的影响。桉叶别名桉树叶、蓝桉叶、羊草果叶,其味辛、凉,《中华本草》谓“疏风解表、清热解毒;化痰理气、杀虫止痒”。Lin等^[19]通过芳香疗法,发现桉叶油可以抗疲劳、抗氧化、抗炎。同时,Alam等^[20]研究表明在大鼠烧伤模型中桉叶油纳米乳具有促进创面修复的优势。为了防止皮脂分泌过量堵塞毛孔、影响皮肤屏障,Isoda等^[21]研发了含有外源神经酰胺及桉叶提取物的弱酸性温和泡沫洁面乳用于痤疮患者的护理,结果显示,与对照组相比,痤疮患者经皮水分丢失量显著下降,神经酰胺水平显著增加,症状改善明显。

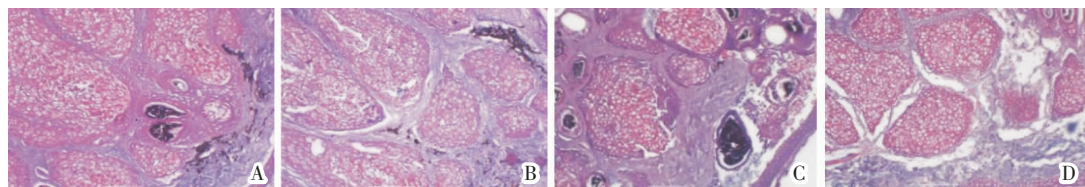
金黄地鼠侧腹部皮脂腺斑的生物学特征与人相似,是国内外学者公认的研究药物抗雄激素及皮脂腺增生活性的动物模型^[22-23]。金黄地鼠皮脂腺斑面积与雄激素含量有关,可以反应药物作用强弱。本实验结果显示,与空白组相比,阳性对照组、桉叶油乳膏能使皮脂腺斑面积缩小,差异具有统计学意义($P<0.05$)。据实验结果可见,与阳性对照组相比,桉叶油乳膏减少金黄地鼠皮脂腺斑大小的作用更强。组织病理学结果显示,桉叶油乳膏能使皮脂腺体积、厚度、腺层、数目减少,腺体萎缩,组织结构改变明显。因此,桉叶油具有抑制皮脂腺增生的作用,使皮脂腺斑萎缩,进而发挥防治痤疮的作用。

本研究以金黄地鼠皮脂腺斑面积及组织病理学变化直观地反映了桉叶油对痤疮的治疗作用,结果表明桉叶油其能够有效抗皮脂腺斑增生,然而其对



注:A.空白组;B.基质组;C.桉叶油乳膏组;D.阳性对照组

图1 治疗后各组金黄地鼠皮脂腺斑大体图



注:A.空白组;B.基质组;C.桉叶油乳膏组;D.阳性对照组

图2 各组金黄地鼠皮脂腺斑组织病理学观察(HE,×200)

皮脂分泌的影响及防治痤疮的作用机制有待进一步研究发现。

参考文献

- [1] ZOUBOULIS C C, JOURDAN E, PICARDO M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, 28(5): 527-532.
- [2] HAYRAN Y, INCEL U P, OKTEM A, et al. Factors affecting adherence and patient satisfaction with treatment: A cross-sectional study of 500 patients with acne vulgaris[J]. *The Journal of Dermatological Treatment*, 2019: 1-6.
- [3] BAPTISTA E B, ZIMMERMANN-FRANCO D C, LATALIZA A A, et al. Chemical composition and antifungal activity of essential oil from eucalyptus smithii against dermatophytes[J]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2015, 48(6): 746-752.
- [4] 谢 遥. 桉叶油治疗痤疮的皮肤毒理学研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [5] 毛庆祥, 常文军, 蔡全才. 桉叶油透皮吸收促进剂研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2003(4): 205-209.
- [6] 李光友, 徐建民, 范菊香. 桉叶油的药理作用及其临床研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2014, 42(12): 3602-3603.
- [7] 杨 柳. 不同助溶剂作用下桉叶油对痤疮丙酸杆菌的抑菌作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [8] 杨逸璇, 朱明芳, 王 峰, 等. 石榴皮多酚软膏通过介导 TGF- β /Smad 信号通路以抗痤疮瘢痕形成的机制研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(5): 596-599.
- [9] 魏 伟, 吴希美, 李元建. *药理实验方法学*, 第 4 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 70-73
- [10] 南京中医药大学. *《中药大辞典》*[M], 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 2550-2552.
- [11] JU Q, TAO T, HU T, et al. Sex hormones and acne[J]. *Clinics in Dermatology*, 2017, 35(2): 130-137.
- [12] PICARDO M, EICHENFIELD L F, TAN J. Acne and rosacea[J]. *Dermatology and Therapy*, 2017, 7(Suppl 1): 43-52.
- [13] HE Y N, LI Y P, YANG X G, et al. The dietary transition and its association with cardiometabolic mortality among Chinese adults, 1982-2012: A cross-sectional population-based study[J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019, 7(7): 540-548.
- [14] MELINK B C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle [J]. *Clinics in Dermatology*, 2018, 36(1): 29-40.
- [15] BIAGI L G, SANUDO A, BAGATIN E. Severe acne and metabolic syndrome: A possible correlation[J]. *Dermatology*, 2019, 235(6): 456-462.
- [16] 魏 露, 朱明芳, 鞠 强. 脂质组学在痤疮皮脂分析中的应用[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(10): 853-856.
- [17] LI X, HE C, CHEN Z, et al. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis [J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2017, 16(2): 168-173.
- [18] CLAYTON R W, GOBEL K, NIESSEN C M, et al. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis[J]. *British Journal of Dermatology*, 2019, 181(4): 677-690.
- [19] LIN T C, WANG S H, HUANG C C, et al. Anti-fatigue, antioxidation, and anti-inflammatory effects of eucalyptus oil aromatherapy in swimming-exercised rats[J]. *The Chinese Journal of Physiology*, 2018, 61(5): 257-265.
- [20] ALAM P, SHAKEEL F, ANWER MK, et al. Wound healing study of eucalyptus essential oil containing nanoemulsion in rat model [J]. *Journal of Oleo Science*, 2018, 67(8): 957-968.
- [21] ISODA K, SEKI T, INOUE Y, et al. Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin[J]. *The Journal of Dermatology*, 2015, 42(2): 181-188.
- [22] WEISSMANN A, BOWDEN J, FRANK BL, et al. Antiandrogenic effects of topically applied spironolactone on the hamster flank organ[J]. *Archives of Dermatology*, 1985, 121(1): 57-62.
- [23] VEGAe-NAREDO I, TOMAS-ZAPICO C, COTO-MONTES A. Potential role of autophagy in behavioral changes of the flank organ[J]. *Autophagy*, 2009, 5(2): 265-271.

(本文编辑 苏 维)