

基于动物模型探讨中西医治疗黄褐斑的作用机制*

王雪蓉¹,张思琪¹,朱少炳¹,张淼²

1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150040

摘要:黄褐斑动物模型的合理构建是黄褐斑科学研究的基础。中西医治疗主要通过改善黄褐斑动物模型的黑色素过度合成、氧化应激激素、水平紊乱等改善黄褐斑皮肤状态,疗效显著。目前,黄褐斑动物模型的中西医治疗机制研究仍存在一些不足:在动物模型复制方面,尚未形成明确的统一标准;现有模型多依据黄褐斑发病原理进行造模,缺少对证型的模拟及判定标准;机制探讨存在局限性,研究靶点片面或指标单一。针对此,今后要大量开展模型比较研究,明确最佳建模方式,制定统一的模型制备方式,构建有关中西医黄褐斑分型的统一模型;进一步加强中西医结合实验研究,完善对黄褐斑动物模型皮肤异常菌群、血流状态等其他致病机理的研究,同时,探索更全面、更规范的机制评判指标,以期今后的研究提供参考。

关键词:黄褐斑动物模型;中西医治疗;机制

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.098

中图分类号:R242 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)03-0577-06

Mechanism of Integrative Medicine in Treatment of Melasma Based on Animal Models

WANG Xuerong¹,ZHANG Siqi¹,ZHU Shaobing¹,ZHANG Miao²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040; 2. The Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang China 150040

Abstract:The rational construction of animal models of melasma is the basis of scientific research on melasma. Traditional Chinese and Western medicine mainly improves the skin condition of melasma by improving the over synthesis of melanin, oxidative stress hormones, and level disorders in animal models of melasma, and the effect is remarkable. At present, there are still some deficiencies in the research on the treatment mechanism of traditional Chinese and Western medicine in animal models of melasma; there is no clear unified standard for the replication of animal models; Most of the existing models are modeled based on the pathogenesis of melasma, and there is a lack of simulation and judgment criteria for syndrome types. There are limitations in the mechanism discussion, and the research target is one-sided, or the index is single. In view of this, it is necessary to carry out many comparative studies on models in the future, clarify the best modeling methods, formulate a unified model preparation method, and construct a unified model for melasma classification in traditional Chinese and Western medicine. Further strengthen the combination of Chinese and Western experimental research, improve the study of other pathogenic mechanisms such as abnormal skin flora and blood flow state in animal models of melasma, and explore more comprehensive and standardized mechanism evaluation indicators, to provide reference for future research.

Key words:melasma animal model; integrative medicine treatment; mechanism

黄褐斑(chloasma)是一种常见的后天获得性黑色素沉着类疾病,以日晒部位为主,好发于面部,较

少见于颈部和前臂,一般以深褐色点状斑块为特点,呈对称性分布于两侧颧部及颊部,可发生于所有种族和人群中,发病率为1%~50%^[1],且深色皮肤类型及中青年女性在该病中尤为突出^[2]。本病虽无不适,但因其多发生于面部,对女性患者的外貌、心

* 基金项目:黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划项目(051824)

理及社交活动有着不可小觑的影响^[3]。日前,黄褐斑的发病机制尚未明确,传统医学认为其与五脏中的肝脾肾密切相关,提出了“疏肝健脾补肾”的治疗原则^[4]。而现代医学则认为遗传、日光、激素水平为主要致病因素,并提出“减少色素生成、血管的增生、恢复皮肤屏障”的指导原则^[5]。目前,尚未明确其发病因素,且临床疗效均有波动,因此确定其发病机制、研发出高效稳定的祛斑药物已成为皮肤科学术领域的热门研究。黄褐斑动物模型作为探索该病的重要方式,对于发现其病理机制尤为重要。因此,本文主要综述了近年来中西医对此动物模型的机制研究,并在诸多的治疗方式中,总结更佳治疗模式,以期为今后的临床研究提供新的理论基础。

1 黄褐斑动物模型制备

理想的黄褐斑造模动物主要有两方面的基本要求,其一是与人类的生理病理机制类似,其二是与人类黄褐斑发病机理相似,且相关症状能够被人类所使用的治疗药物改善^[6]。

1.1 物种及品系的选取 归其根源,黄褐斑的发生为黑色素的过度生成,而黑色素由黑色素细胞产生^[7],因此建立含有丰富的黑色素细胞的动物对复制黄褐斑的发病过程至关重要。在中国知网上以“黄褐斑动物模型”为检索词,发现近10年内,制备黄褐斑动物模型最常选用的动物为小鼠、大鼠、豚鼠。不同品系的鼠有其独具特色的表型,目前常用的小鼠包括昆明小鼠^[8-9]、小白鼠^[10]、Balb/c小鼠^[11]、C57BL/6小鼠^[12]等,豚鼠常用棕背色^[13-15]或白色豚鼠^[16-17],大鼠一般则选用SD大鼠^[18-19]。不过,在以上品系中运用最广泛的是棕背色豚鼠,其次是昆明小鼠,最后为白色豚鼠或SD大鼠,前两种均可发生色素沉着,其中前者在体型上较大,皮肤中所含的黑色素细胞数量及分布情况与人体极其相似,相比前者而言,后者体型较小,且黑色素细胞多分布于耳部,因此在科研实验中常选用耳部皮肤对其检测^[20],两者对比,前者在皮肤利用度上具有明显优势;而后两种均属白化病鼠,黑色素细胞活跃状态差,故在科研应用上与前两种相比稍显逊色。

1.2 造模方法 现有文献研究表明,黄褐斑动物模型制备方法尚未形成统一标准,主要是通过疾病的发病因素进行模拟以诱导皮肤发生色素沉着。目前,常用的造模方法有紫外线照射、黄体酮注射及二

者联合造模3种。其中,紫外线照射是最为常用的造模方式,也是促进黑色素生成的外源性刺激之一,尤其是波长在280~320 nm的中波紫外线^[21]。通过每日不同剂量或时长的照射使得皮肤色素沉积颜色趋于稳定,由于各位学者在选用灯具及照射剂量上均有所不同,因此照射强度便是影响造模效果的主要因素。而黄体酮注射造模原理主要为刺激雌激素水平,促使黑色素细胞增多,以诱发色素沉着^[22]。多数学者均采用每日按20 mg·kg⁻¹注射于不同种属的动物模型的后腿根部,左右腿隔日交替^[9,18,23]。但有研究发现,不同种属间有所差异,因此该建模方式可能存在不稳定性^[20]。相比前者而言,此方式能依据体重精准计算出注射剂量。最后,紫外线照射联合黄体酮注射造模是病因与症状的双重结合,不仅满足了引发黄褐斑发病的两大临床特点:阳光照射及激素水平,在模型呈现上亦最大化地达到了此病的病理表现。

如上3种方法在实际运用的过程各有利弊,但在造模周期上绝大部分多为30 d,期间并进行表观评分及病理学检测,以验证模型是否成功^[17,24-26]。

2 治疗手段及作用机制

在治疗黄褐斑动物模型的过程中,中西医运用不同的治疗方式验证其疗效,探究其治疗机理,治疗机制主要涉及抑制黑色素的合成、抗氧化、调节激素水平等方面。

2.1 抑制黑色素合成 黑色素对人体的肤色有着重要的影响,大部分在表皮基底层分布^[27]。尽管在保护皮肤免受紫外线伤害方面起着不可或缺的作用,但其过度的分裂增殖及细胞数目增长均是导致黄褐斑产生的重要原因之一^[28]。同时,在黑色素生成的这一过程中与2个蛋白密切相关;包括小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)及酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)。其中,MITF是调节黑色素生成的关键因素,而TYR是黑色素生成的核心调节酶,其活性大小决定着黑色素合成的数量,并遍及人体及动植物之中。同时MITF可调控TYR家族的表达,参与黑色素的生成^[29]。因此,抑制黑色素合成在治疗黄褐斑的过程中为首要任务。

2.1.1 中医方面 研究发现,运用桃红四物汤对黄褐斑模型小鼠干预后,对其进行皮肤及血液检测,

TYR 含量及黑色素细胞数量明显低于对照组,且高剂量优于低剂量^[23],可知桃红四物汤可能通过调控 TYR 含量并抑制黑色素细胞防治黄褐斑。而以白僵蚕、白及、白蔹、白附子等为主要成分的“玉容面膜”治疗组与其他各组相比,不仅黄褐斑动物模型的黑色素颗粒明显减少,不良反应亦优于外用氢醌乳膏的对照组^[30],可能与其中药药理成分相关。此外,有研究显示在治疗频次及周期相同的情况下,电针黄褐斑 SD 大鼠三阴交穴与外涂 VC 组及模型组相比,能够更有效地改善色素沉着,且在检测皮肤中 TYR 的水平时,电针组明显优于其他组别^[19],可见针刺干预可降低皮肤中 TYR 的含量及活性,抑制皮肤中黑色素的合成。

2.1.2 西医方面 有学者发现,使用熊果苷联合氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)注射治疗昆明种黄褐斑小鼠,检测各组皮肤中干细胞因子(stem cell factor, SCF)、C-kit 蛋白表达及 TYR 水平,发现联合治疗组表达量低于其他组别,可能是由于熊果苷能够抑制 TYR 的活性以减少黑色素的生成^[31]。此外, TXA 也与 TYR 密切相关,为治疗黄褐斑的首选药物^[32],两者联用治疗该病效果更佳。此外,有研究选用调 q 激光作为实验组治疗经中波紫外线诱导的黄褐斑小鼠,与模型组及氢醌霜对照组相比,皮肤改善明显,且病理检测中黑色素细胞及颗粒也大幅下降^[33]。由此推断,调 q 激光治疗黄褐斑的机制可能与其干扰黑色素生成有关。另有研究显示,以超脉冲点阵 CO₂ 激光联合外用 TXA 治疗黄褐斑豚鼠,观测治疗前后皮损区发现,联合组相比于其他治疗组,皮肤色素情况及黑素颗粒含量均明显改善^[34]。由于超脉冲点阵 CO₂ 激光是以局部光热为作用机理,能够刺激角质形成细胞(keratinocyte, KC)并促进表皮黑素的排出,而 TXA 在结构上与酪氨酸(tyrosine, Tyr)相似并能抑制其与酶的结合,以达到减少色素沉着的目的^[32],两者联用除发挥各自的优势外,也促进了 TXA 注射液的透皮性。

综上,相比单一的治疗手段而言,联合治疗优势更为突出,在探讨其中的作用机制时更倾向选择对 TYR 的影响,进一步抑制黑色素的合成以治疗黄褐斑。

2.2 抗氧化 氧化与抗氧化之间的平衡失调,是黄褐斑公认的主要诱因^[35]。正常情况下,体内有许多氧自由基清除剂,如超氧化物歧化酶(superoxide

dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等,当自由基水平过高时,在氧自由基清除剂的调控下体内处于氧化与抗氧化间的协调平衡状态^[36]。同时,氧自由基生成过多可造成生物膜的脂质过氧化,从而分解产生具有强氧化作用的丙二醛(malondialdehyde, MDA),使蛋白质分子发生交联形成色素^[37]。推理抗氧化可能是黄褐斑治疗的重要机制之一,且 SOD、MDA 与氧化及抗氧化相关。

2.2.1 中医方面 研究发现,以丹参、当归、白附子等养血化瘀消斑中药为主的“美肤散”治疗组,对黄褐斑昆明小鼠疗效明显,同时检测各组皮肤及肝脏组织中的 SOD 活性及 MDA 含量,发现美肤散组不仅能明显降低组织中 MDA 的含量,也能升高 SOD 的活性^[9],推测与其药理成分密不可分,可在加强机体抗氧化能力的同时,减少色素的合成。此外,有学者采用白芷、白及、白蔹、白鲜皮、白茯苓研制而成的“五白散”凝胶与其传统散贴剂分别外敷于黄褐斑豚鼠治疗 30 d 后,通过皮肤病理检测发现,前者阳性细胞比率、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)活力及 MDA 含量等指标均优于后者^[38],可见改良后的外用凝胶治疗黄褐斑豚鼠的作用机理与抗氧化及减少黑色素颗粒相关。另外,研究发现,以中波紫外线联合黄体酮诱导黄褐斑昆明小鼠,经针刺血海、曲池、阳陵泉治疗 10 d 后,皮肤基底层内黑色素数量与模型组相比明显减少,同时对治疗前后肝、脑组织中的 SOD 及 MDA 的水平,相比模型组,针刺组整体差异显著^[39]。由此推测,以上三穴不仅能起到归经的针刺效果,还能增强各脏腑的抗氧化能力从而达到治疗黄褐斑的目的。而在最新的研究中发现,选用枸杞子、芝麻、核桃、碧螺春等组成的枸杞复方颗粒制剂治疗 ICR 雌性黄褐斑小鼠,经取材检测发现,小鼠局部皮肤暗沉及黑色素细胞数量较模型组明显改善,且在检测 T-SOD、MDA、TYR 指标时发现,与其他组相比,中药组中第一项指标水平有所提升,而二、三项指标水平均有所下降^[40],推测该组之所以能够改善模型小鼠的皮肤情况,与增强肌肤的抗氧化能力及减少黑色素合成密不可分。

2.2.2 西医方面 研究发现,利用低强度及低频率的超声辐照配合氢醌对 SD 黄褐斑大鼠进行 14 d 连续治疗后,各项取材样本经 SOD 及 MDA 检测后,和其他各组相比,差异显著^[41],主要是由于氢醌能使

TYR的活性受到抑制且对黑色素也有一定的影响^[42]。另外,低频超声能促进药物的渗透性,可见两者联用能充分发挥各自优势以治疗黄褐斑。此外,有学者在运用熊果苷治疗黄褐斑豚鼠30 d后,经皮肤检测发现,治疗组不仅能抑制Tyr活性,对SOD及MDA的水平也有所影响^[28],推测其作用机理与抑制黑色素的Tyr活性密不可分,可通过提升皮肤抗氧化反应治疗黄褐斑。此外,有研究利用猕猴桃籽油治疗经黄体酮注射造模而成的黄褐斑小鼠30 d后,检测其皮肤及肝脏SOD、MDA含量发现,该组SOD、MDA水平明显优于氢醌对照组,主要是由于猕猴桃籽中富含大量 α -亚麻酸、亚油酸等,能有效抑制黑色素合成的物质,分析该方式治疗黄褐斑的作用机制也与抗氧化相关。

综上,中西医治疗黄褐斑抗氧化的机制研究主要是通过SOD、MDA水平进行衡量,这两项指标也为验证黄褐斑动物模型提供了重要参考。

2.3 调节雌激素水平 雌激素主要由黄体及卵泡产生,不仅有促进和维持生殖器官和第二性征的生理作用,对内分泌、代谢系统、皮肤等亦有明显的影响^[43]。黄褐斑在临床中多发于荷尔蒙活动盛行时期,如妊娠、口服避孕药等,而 E_2 常作为其评定指标,由此推理雌激素可能是该病发生的另一诱因。

2.3.1 中医方面 有学者选用以山药、当归、山茱萸等滋养消斑药物为主要成分的“四六汤”作为治疗组,在治疗经黄体酮注射联合中波紫外线造模而成的黄褐斑豚鼠模型4周后,检测各组SOD、MDA、 E_2 水平发现,治疗组相比于维生素C治疗的阳性对照组更有优势^[44]。由此得知“四六汤”对黄褐斑动物模型的作用机理除提高其抗氧化能力以外,又能改善其机体内的激素水平。另外有研究选用电针阿是穴及三阴交穴每日20 min,对中波紫外线诱导而致的黄褐斑大鼠模型治疗30 d后,检测发现该组皮肤中 E_2 及TYR的含量明显低于除空白组外的其他组别^[19]。因此判断电针可能通过改善机体内的 E_2 与TYR的水平以治疗此病。

2.3.2 西医方面 研究发现,背部脱毛的豚鼠在中波紫外线照射及不同浓度 E_2 处理7 d后,背部色素沉着呈递增状态,而黑色素细胞与KC经皮肤CT观测,其形态及数量变化也尤为明显^[45],主要是由于中波紫外线照射可刺激黑色素的表达并促进色素沉着。研究证实雌激素不仅能增加TYR含量,且在一

定程度上可促进黑色素的生成^[46]。由此判断雌激素在黄褐斑形成的过程中发挥着不可或缺的作用。

综上,中西医对黄褐斑激素水平调节的机制主要是从雌激素的角度进行阐述,相比于其他机理论述而言相对单一,且中西医针对这一机制的治疗方式研究也明显不及上述。

3 讨论

当前,黄褐斑造模的方法以发病因素为主,标准不一,不同造模方式中缺少中西医证型的体现,同时文中所涉及的造模方式均未能对应到证中,中医方面仅有一篇有关黄褐斑证候的基础研究^[47],而西医方面同样也仅有一篇相关研究^[48]。因此,今后要大量开展模型比较研究,以明确最佳建模方式,从而尽快制定统一的模型制备方式,同时研究人员应根据实验设计需求从中西医角度出发,侧重理论和证型的结合,构建有关中西医黄褐斑分型的统一模型,以便在造模期间随时调动建模方案。

随着社会经济的快速发展、环境及精神压力的影响,黄褐斑患者也呈直线上升的趋势,因此研发有效的药物成为迫在眉睫的任务。日前,证明治疗方式有效性的研究不仅限于临床,基础研究也在不断增加,但基础研究数量仍不及临床研究。此外,实验研究上,一方面中西医对模型机制研究不够全面,仅关注于黑色素合成、抗氧化、激素紊乱等发病机理,缺少对其他机理(皮肤异常菌群、血流状态等)的探讨,另一方面,中西医对上述机理阐述时所选用的评价指标过于片面,未从其他通路或炎症因子角度入手对其治疗方式予以评价。此外,在对黄褐斑模型治疗方法评价的研究中,对中西医结合治疗的评价研究甚少,因此未来要继续完善对黄褐斑模型其他致病机理的研究,探索更全面、更规范的机制评判指标^[49],同时加强对中西医结合治疗的实验研究,以使得评价更为完善,研究更加深入。总之,通过对以上不足的改进,定可推动中西医治疗黄褐斑的研究进展。

参考文献:

- [1] OGBECHIE - GODEC O A, ELBULUK N. Melasma: an up-to-date comprehensive review [J]. *Dermatol Ther*, 2017, 7 (3): 305 - 318.
- [2] 付珍娜, 白明, 翟凤霞, 等. 基于中西医临床病症特点的

- 黄褐斑动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5):208-211.
- [3] MARANZATTO C F P, MIOT H A, MIOT L D B, et al. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP)[J]. *An Bras Dermatol*, 2016, 91(4):422-428.
- [4] 中华中医药学会皮肤科分会, 中国医师协会皮肤科医师分会中西医结合专业委员会. 黄褐斑中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(4):372-374.
- [5] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2):110-115.
- [6] 刘志恒, 袁霞红, 刘林. 抑郁症动物模型及其在中医药研究运用进展[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(9):109-114.
- [7] BELLEI B, PICARDO M. Premature cell senescence in human skin; dual face in chronic acquired pigmentary disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 57:100981.
- [8] 汤连君, 赵俊丹, 汤宋佳, 等. 熊果苷联合氨甲环酸对黄褐斑模型小鼠凝血功能、酪氨酸水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10):1321-1323, 1327.
- [9] 王彩霞. 美肤散对黄褐斑模型小鼠 SOD、MDA、TYR、LF 和黑色素细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23):5394-5396.
- [10] 朱明明, 翟慧娟, 刘科峰. 七菊芦荟饮对黄褐斑模型小鼠 SOD、MDA 及酪氨酸水平的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(3):572-575.
- [11] 李润祥, 冯承恩, 彭丽倩, 等. Nrf2-Keap1 系统及相关因子在小鼠黄褐斑组织中的表达[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2017, 24(4):252-256.
- [12] 常露程. SOX5 影响小鼠皮肤黑色素细胞 MITF-M 表达和黑色素生成[D]. 太原:山西农业大学, 2018.
- [13] 贾晓敏, 陈伟, 谭文, 等. 果酸联合调 q 激光治疗中波紫外线诱导黄褐斑鼠模型的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11):16-21.
- [14] 李嫦嫦. 中药祛斑霜对紫外线照射后色素沉着动物模型中 SOD、MDA 及黑素颗粒的影响[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2016.
- [15] 李倩, 曹莫. 外用氨甲环酸联合红宝石点阵激光对雌激素及紫外线诱导下豚鼠黑色素的抑制作用[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(3):141-144, 152.
- [16] 豆舒乾, 王云云, 刘英琦, 等. 碱性成纤维细胞因子联合维生素 E 对色素沉着模型的实验研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(2):116-118, 132.
- [17] 乌兰托雅, 李睿亚. 纳米微针导入大豆提取液联合调 Q1064 nm 激光对黄褐斑豚鼠模型表皮黑素细胞的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2021, 41(9):1342-1347, 1353.
- [18] 牛祎晨. 丝白祛斑软膏联合超皮秒激光治疗黄褐斑的临床研究及其治疗大鼠模型的实验研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2022.
- [19] 张苗, 廖军. 针刺对色素沉着大鼠皮肤酪氨酸酶活性及雌二醇的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(10):1950-1953.
- [20] 刘逍遥, 王停, 朱佩轩, 等. 黄褐斑动物模型的研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23):200-208.
- [21] YANG C Y, GUO Y N, WU W J, et al. UVB-induced secretion of IL-1 β promotes melanogenesis by upregulating TYR/TRP-1 expression in vitro[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:8230646.
- [22] 苗明三, 付珍娜, 曹利华. 黄褐斑动物模型制备规范(草案)[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5):649-653.
- [23] 刘世柱, 张卫华, 蔡琳, 等. 桃红四物汤加减方对小鼠黄褐斑的预防作用研究[J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(3):271-275.
- [24] 武晏屹, 田硕, 苗明三. 基于数据挖掘的黄褐斑动物模型应用分析[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8):70-75.
- [25] 郭岱炯, 孙佳瑜, 陈宝清, 等. 丹白涂膜剂对黄褐斑大鼠模型抗氧化作用及 SCF/C-kit 蛋白表达的影响[J]. 天津中医药, 2017, 34(10):699-702.
- [26] 周磊, 王健, 于司杭, 等. Nd:YAG 皮秒激光祛除豚鼠色素沉着斑作用的研究[J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42(6):321-324.
- [27] 顾汉江, 曾维惠. 黄褐斑发病机制中黑色素相关的信号分子及通路[J]. 中国美容医学, 2019, 28(5):19-22.
- [28] 何盾, 吴芳兰, 徐晓芃, 等. 熊果苷对黄褐斑鼠模型治疗效果及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(34):6-10.
- [29] EBANKS J P, WICKETT R R, BOISSY R E. Mechanisms regulating skin pigmentation; the rise and fall of complexion coloration[J]. *Int J Mol Sci*, 2009, 10(9):4066-4087.
- [30] 丁娜. 玉容面膜治疗黄褐斑的临床观察及其对豚鼠模型作用的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2014.
- [31] 罗丽敏, 李军, 刘劲松, 等. 复方甘草酸苷对寻常型银屑病皮损内皮素分泌的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(23):3542-3543.
- [32] SHEU S L. Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next[J]. *Cutis*, 2018, 101(2):

E7 - E8.

- [33] 甘小艳, 胡婷婷, 蒋甜甜, 等. 调 q 激光治疗黄褐斑鼠模型的病理实验研究[J]. 临床医药实践, 2020, 29(1): 28 - 29, 60.
- [34] 吴维子, 罗滔, 朱轶, 等. 超脉冲点阵 CO₂ 激光联合氨甲环酸治疗豚鼠黄褐斑模型的观察[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2018, 32(11): 1243 - 1249.
- [35] 应隆, 徐丽歌, 应倩. 甘草苷对黄褐斑小鼠模型 SOD、MDA、NO 含量及黑素瘤 A375 细胞增殖的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 7028 - 7029.
- [36] 林玮华, 张丰川, 姜玉, 等. 黄褐斑西医研究进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(12): 68 - 74.
- [37] 袁敏芳, 刘涛峰. 黄褐斑病因及发病机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(1): 81 - 83.
- [38] 颜晓. 基于抑制黑素生成与抗氧化穴位贴敷治疗黄褐斑的凝胶贴膏制备、临床及机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [39] 林敏红. 针刺对色素沉着小鼠 SOD、MDA 及皮肤形态的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [40] 陆敏, 魏炜, 常晓婕, 等. 枸杞复方颗粒制剂对紫外线诱导的黄褐斑小鼠皮肤损伤的防治效果研究[J]. 新中医, 2023, 55(3): 1 - 6.
- [41] 何施逸, 邓志博, 王乾力, 等. 低强度超声辐照联合氢醌乳膏对 SD 大鼠黄褐斑模型的疗效观察[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(9): 584 - 588.
- [42] 韦克基. 黄褐斑的治疗现状及进展[J]. 中外医疗, 2021, 40(4): 191 - 194.
- [43] 苑帆, 郭华林, 徐颜红. 中西医结合治疗肾虚肝郁型早发性卵巢功能不全[J]. 中医学报, 2021, 36(10): 2233 - 2238.
- [44] 杨国峰, 李增利, 杨钰华. 四六汤防治黄褐斑的药效学作用分析[J]. 中国美容医学, 2017, 26(12): 109 - 112.
- [45] 周颖丽. 雌二醇联合 UVB 照射对表皮中黑素小体代谢的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [46] KIM N H, CHEONG K A, LEE T R, et al. PDZK1 upregulation in estrogen - related hyperpigmentation in melasma [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(11): 2622 - 2631.
- [47] 薄纯光. 黄褐斑肝气郁证小鼠模型的建立及消斑灵干预[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [48] 杨鹏, 杨慧兰, 麦跃, 等. 慢性应激抑郁型黄褐斑动物模型建立与现有模型比较研究[J]. 中国医学文摘(皮肤科学), 2015, 32(5): 526.
- [49] 刘逍遥, 苏泽琦, 范琼尹, 等. 基于 CiteSpace 的近 20 年中医药治疗黄褐斑研究现状及趋势可视化分析[J]. 中医学报, 2020, 35(11): 2480 - 2486.

收稿日期: 2023 - 09 - 19

作者简介: 王雪蓉(1997 -), 女, 黑龙江哈尔滨人, 硕士研究生, 研究方向: 针灸治疗黄褐斑。

通信作者: 张森(1973 -), 女, 黑龙江哈尔滨人, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 针灸治疗阿尔兹海默病及黄褐斑。
E - mail: 13845088833@139.com

编辑: 吴楠