

· 综 述 ·

中医药治疗黄褐斑的机制研究现状

张 珊 丁颖果

黄褐斑是一种获得性色素沉着性皮肤病。由于外观的改变以及病情的反复发作,对患者的生活质量造成严重影响。黄褐斑的病因及发病机制尚未完全阐明。现代医学认为遗传因素、紫外线照射和性激素变化是黄褐斑发病的三大主要诱因,氧化应激、皮肤屏障、情志因素、血流动力学等也参与该病的发生发展。中医学认为黄褐斑病位在皮,病因在内,脏腑辨证与肝、脾、肾三脏功能失调相关,气血辨证与气滞血瘀相关,同时与胞宫失常、冲任失调及络病也密切相关^[1]。笔者结合西医对黄褐斑发病机制的研究,就近几年中医药治疗黄褐斑作用机制的研究进展作一综述。

1 中医学对黄褐斑的认识 黄褐斑属中医学“黧黑斑”、“面尘”等范畴。中国古籍对该病病因病机及治法有较多论述。宋《太平圣惠方》指出:“夫面者,由脏腑有痰饮,或皮肤受风邪,致令气血不调,则生黑,五脏六腑十二经,或涩愈也治面,令色皤白,宜服白瓜子丸方”。明《外科正宗》云:“黧黑斑者,水亏不能制火,血弱不能华肉,以致火燥结成斑黑,色枯不泽,朝服肾气丸以滋化源,早晚以玉容丸洗面斑上,日久渐退。兼戒忧思、动火、劳伤等件……”。清《医宗金鉴》曰:“肝〔黑曾〕如尘久始暗,原于忧思抑郁成,大如莲子小赤豆,玉容久洗自然平”。黄褐斑的发病与肝、脾、肾三脏功能失调,外受风邪,致气血郁滞于面相关。结合《灵枢·邪气脏腑病形篇》云:“十二经脉,三百六十五络,其气血皆上于面而走空窍”。冲任二脉起于胞中,交会于面部。故近期有学者又提出胞宫、冲任及络病理论^[1,2]。黄褐斑主要包括肝郁气滞型、肝肾不足型、脾虚湿蕴型和气滞血瘀型。但临床上患者因为内外因素的影响,证型之间可发生相互转化。通过疏肝解郁、滋阴补肾、活血化瘀等法对黄褐斑进行辨证论治,以内治为主,辅以针灸、中药面膜等外治治疗^[1]。

2 中医药治疗黄褐斑的临床及基础研究

2.1 氧化应激 有研究发现,黄褐斑患者处于氧化抗氧化失衡状态,氧化应激增强,血清中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶水平增高,其中MDA水平还与病情的严重程度相关^[3]。氧化应激导致患者体内活性氧含量增加,活性氧可通过增强酪氨酸酶活性,促进黑素生成,而MDA可导致蛋白质分子交联形成色素。中医学认为脾虚瘀阻是黄褐斑的重要病机之一,故刘丽等^[4]通过归脾汤化裁经验方(生黄芪30g 白术15g 党参15g 苍术15g 当归10g 茯苓15g 川芎10g 陈皮7g 桃仁10g 红花6g 炙甘草5g)随症加减,治疗脾虚型黄褐斑患者,用药1个月后患者的皮损面积、颜色得到显著改善。有研究发现,外敷七白颗粒(白术300g 白芷300g 茯苓90g 附子90g 白藜300g 白及150g 白僵蚕150g 细辛90g)能够有效改善黄褐斑皮损,疗效优于氢醌乳膏^[5]。气滞血瘀是黄褐斑的重要病机之一,而七白颗粒具有行气补血、利水渗湿、活血散结等功效。以上两种方剂均能降低患者血清MDA水平,升高SOD水平,表明其组方药物可能是通过抗氧化发挥疗效。且近期研究表明,黄芪、白术、茯苓、党参等中药的多糖成分可通过增强抗氧化酶活性减少脂质代谢产物,保护细胞器抑制细胞凋亡,清除氧自由基等多条途径发挥抗氧化作用^[6,7]。

核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2)/Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/抗氧化反应元件信号通路是皮肤组织细胞抗氧化的重要通路之一^[8]。有研究发现,中波紫外线照射联合黄体酮注射建造的黄褐斑小鼠模型,其皮肤组织内Keap1的信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)呈高水平表达而Nrf2的mRNA无明显改变^[9],提示黄褐斑患者抗氧化能力降低。当归芍药散通过疏肝和血、益气健脾祛湿,在黄褐斑的治疗中取得较好疗效。进一步的动物研究表明,加味当归芍药散(白芍30g 当归10g 白术10g 茯苓

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No.LY17H270002)

作者单位:浙江大学医学院附属第一医院皮肤科(杭州 310003)

通讯作者:丁颖果, Tel: 0571-87236385, E-mail: dingyingguo@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20180910.285

10 g 泽泻 10 g 川芎 6 g 党参 10 g) 可上调小鼠皮肤、肝脏 Nrf2 的表达水平^[10], 这可能是中药方剂增强抗氧化酶活性的分子途径之一。

2.2 性激素 黄褐斑主要见于育龄期女性, 多伴有月经紊乱, 是孕期常见的生理性改变, 同时也是口服避孕药的不良反应之一^[11]。中医学认为肾藏精, 主生长、发育和生殖。肝主疏泄, 与女子排卵、男子排精相关。故肝肾功能与下丘脑—垂体—性腺轴相关。研究发现, 与健康对照组相比, 肝郁气滞型女性黄褐斑患者血清雌二醇水平增高, 肝肾不足型雌二醇水平偏低, 提示血清雌二醇水平高低可作为区分黄褐斑实症和虚症的辨证指标^[12]。雌激素能通过激活黑素细胞雌激素受体/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/小眼畸形相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 信号途径促进黑素合成^[13]。以“疏肝理气, 调冲消斑”为指导的调冲消斑汤 (柴胡 10 g 香附 10 g 白芷 15 g 红花 3 g 玫瑰花 20 g 菊花 20 g 当归 10 g 丹参 20 g 牡丹皮 10 g 桃仁 10 g 女贞子 20 g 墨旱莲 20 g 茯苓 20 g 黄芪 30 g 益母草 20 g 姜黄 10 g 甘草 6 g) 在改善肝郁气滞型黄褐斑患者皮损的同时显著降低血清雌二醇水平^[14]。方剂中的当归、丹参、女贞子、黄芪、甘草等多种单味中药含有一种或多种植物雌激素成分, 可发挥雌激素样双向调节作用^[15]。

2.3 皮肤屏障 黄褐斑皮损处角质层变薄, 皮肤修复功能减弱, 屏障功能受损。这可能与患者脂联素基因表达下调导致脂联素合成减少, 影响皮肤皮脂腺的增生、皮脂合成及角质形成细胞的增生和迁移相关^[16,17]。脂联素可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白调控转录激活因子信号途径抑制黑素细胞的黑色素合成^[18]。陈宝清等^[19]发现具有“活血化瘀消斑, 祛风润肤美肌”功效的丹白涂膜剂 (丹参, 白芷, 白附子, 茯苓, 白鲜皮, 白及, 僵蚕, 白薇, 白蒺藜, 防风) 在减少黄褐斑皮损处黑色素含量的同时, 还能够显著增加皮肤角质层含水量, 降低经皮失水值, 修复皮肤屏障功能。方中君药丹参与脂质代谢密切相关, 丹参的脂溶性成分丹参酮 II A 能够通过激活腺苷酸活化蛋白激酶促进脂肪细胞中脂联素的组装^[20], 以丹参的水溶性成分为核心的丹参多酚酸盐能够显著升高冠心病支架植入术后患者的血浆脂联素水平^[21]。方剂中白芷、白及等成分可促进角质细胞生长分化, 修复皮肤屏障^[19]。

黄褐斑皮损处基底膜被破坏, 其原因可能与长期日照引起乙酰肝素酶增多, 水解基底膜的硫酸乙酰肝

素相关^[22]。且皮损处钙黏素 11 表达增加, 降低组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 水平, 增强基质金属蛋白酶 2/基质金属蛋白酶 9 活性, 促进基底膜 IV 型胶原的降解^[23]。基底膜被破坏后, 真皮层的一些细胞因子向表皮迁移促进黑素合成, 而表皮中活化的黑素细胞和黑素亦可进入真皮, 促进黄褐斑的发生发展^[22,23]。中医学认为黄褐斑的发生与头面部络脉血瘀相关, 故治疗上可采用化瘀通络方。郭倩等^[24]发现化瘀通络中药 (丹参 10 g 川芎 6 g 地龙 10 g 水蛭 3 g 全蝎 3 g) 能抑制糖尿病肾病大鼠肾组织乙酰肝素酶的过表达, 减少肾小球基底膜硫酸乙酰肝素的水解, 改善蛋白尿。张宇等^[25]发现化瘀通络的代表方桃红四物汤 (熟地、当归、桃仁、红花、白芍、川芎) 能显著上调光老化小鼠皮肤组织中组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 mRNA 的表达水平。

2.4 情志因素 西医认为焦虑、抑郁等负面情绪可促进促肾上腺皮质激素、促黑素细胞激素的分泌, 促进黑素生成, 从而参与黄褐斑的形成^[11]。中医学认为女子属阴, 善怀多郁, 易肝气郁结, 致经络气血不畅, 气血不能上荣于面, 以致形成褐斑。同时调查发现, 肝郁气滞型黄褐斑的发生发展与焦虑、抑郁相关^[12]。针对该型患者, 中医师多以疏肝理气法治疗, 汤剂以逍遥散加减。而抑郁症在中医学属情志病范畴, 多为肝郁脾虚证, 治疗也以逍遥散为代表方。抑郁症是由于脑内缺乏 5-羟色胺所致, 焦海燕等^[26]通过动物实验发现, 逍遥散 (北柴胡 30 g 茯苓 15 g 当归 30 g 白芍 30 g 白术 30 g 生姜 10 g 炙甘草 15 g 薄荷 10 g) 能促进色氨酸向 5-羟色胺转化, 增加海马的 5-羟色胺含量, 起到一定的抗抑郁作用。抑郁症患者存在下丘脑—垂体—肾上腺轴功能的持续亢进, 下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素、血浆促肾上腺皮质激素和皮质酮浓度增高, 加味逍遥散 (柴胡 10 g 白芍 12 g 当归 6 g 白术 12 g 茯苓 15 g 郁金 10 g 合欢皮 12 g 香附 10 g 灸远志 10 g 酸枣仁 10 g 炙甘草 6 g) 可通过下调上述激素水平, 改善抑郁症状^[27]。

2.5 血流动力学 黄褐斑皮损处血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增多, 引起色斑处真皮组织中小血管的数目增多、直径增大。血管内皮细胞产生内皮素-1, 可通过内皮素受体 B/蛋白激酶 C/ MITF 促进色素沉着^[28]。有研究发现, 具有化瘀通络作用的中药可能是通过双向调节 VEGF 从而促进或抑制血管生成发挥治疗作用^[29]。李温如等^[30]发现针对肝郁肾虚型女性黄褐斑患者在

疏肝补肾的基础上联合活血化瘀药物(柴胡 12 g 当归 12 g 川芎 9 g 炒枳壳 12 g 炒白芍 12 g 熟地 15 g 山萸肉 15 g 淮山药 30 g 泽泻 9 g 丹皮 9 g 甘草 6 g 女贞子 15 g), 临床加减, 能有效减少黄褐斑面积, 降低皮损区黑色素和血红素水平。其血红素的改变可能与化瘀药物能够下调 VEGF, 抑制血管生成, 改善局部毛细血管扩张相关。临床上发现脾虚型和气滞血瘀型黄褐斑患者其血清 VEGF 下降, 可能与血液瘀滞、微循环障碍有关, 分别使用具有活血化瘀功效的归脾汤化裁经验方和祛斑汤(珍珠母 30 g 柴胡 12 g 当归 12 g 菟丝子 15 g 川芎 9 g 丹参 20 g 白茯苓 12 g 益母草 30 g 白芷 6 g 白芍 12 g 制首乌 30 g 炙甘草 3 g) 治疗, 均能显著提高患者血清 VEGF 水平, 改善黄褐斑皮损^[4,31]。

2.6 信号通路 紫外线照射下, 成纤维细胞可释放干细胞因子(stem cell factor, SCF)通过 SCF/酪氨酸激酶受体(receptor tyrosine kinase, c-kit)/丝裂原活化蛋白激酶/MITF 途径促进黑素合成, 参与黄褐斑发病^[32]。郭岱炯等^[33]发现丹白涂膜剂(丹参、白芷、白附子、茯苓、白鲜皮、白及、白僵蚕、白薇、蒺藜、防风)能够下调中波紫外线对人永生表皮细胞 SCF 蛋白和黑素细胞 c-kit 受体的促表达作用, 抑制人永生表皮细胞/黑素细胞的增殖, 这可能是丹白涂膜剂治疗黄褐斑的分子机制之一。

有研究表明, 补肾药、活血化瘀药等几类中药可通过调节无翅型小鼠乳房肿瘤病毒整合位点家族(wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, Wnt)通路, 影响骨髓间充质干细胞、肿瘤干细胞等干细胞的增殖和分化^[34]。而 Wnt 通路与黑素干细胞也密切相关, Wnt3a、Wnt10b 可通过激活 Wnt/ β -连环蛋白通路促进黑素干细胞的分化从而促进黑素合成^[35]。但目前尚缺乏中药对黑素干细胞影响的研究。

综上, 中医治疗黄褐斑有效且不良反应少见, 其治疗机制与改善机体氧化失衡状态、调整性激素水平, 修复皮肤屏障, 调节负面情绪, 改善血流动力学等相关。中医药治疗并非单一通过某一机制起作用, 而是多途径、多靶点共同作用的结果。上述研究仅揭示了中医治疗黄褐斑的部分机制, 仍存在问题: (1) 中药的成分、剂量、配伍及患者证型均可影响药物的作用及疗效, 部分中药还具有双向调节作用, 笔者在深入研究单味中药的有效成分及作用, 改进中药传统制剂的同时, 也要顾及复方制剂各成分之间的相互作用, 对中药药效组作出整体评价。(2) 不同证型可能存在不同的致病机

制, 不同机制之间也可能相互影响, 临床可多尝试以病证结合的模式深入研究, 而不同证型黄褐斑的动物造模的建立也是目前研究中的一大难题。(3) 目前关于中医药治疗黄褐斑不良反应的报道较少见, 长期服用是否会造成患者的肝、肾毒副作用需进一步随访研究。

参 考 文 献

- [1] 冯蕙裳, 蔡玲玲, 杨柳, 等. 浅析黄褐斑的辨证分型治疗[J]. 环球中医药, 2015, 8(7): 830-832.
- [2] 叶世龙. 黄褐斑病因病机研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3806-3808.
- [3] Choubey V, Sarkar R, Garg V, et al. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients [J]. Int J Dermatol, 2017, 56(9): 939-943.
- [4] 刘丽, 赵琴. 归脾汤化裁经验方对脾虚型黄褐斑患者 VEGF、SOD、MDA 水平的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(4): 55-58, 62.
- [5] 梁伟, 李怀军, 阎新佳, 等. 七白颗粒对女性黄褐斑气滞血瘀证患者抗氧化作用及性激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 163-168.
- [6] 张海涛. 多糖类化合物抗氧化作用及其机制的研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(3): 60-63.
- [7] 李启艳, 祝清芬, 刘春霖, 等. 党参多糖分离纯化及抗氧化活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(5): 907-912.
- [8] Chairprasongsuk A, Onkokoosong T, Pluemsamran T, et al. Photoprotection by dietary phenolics against melanogenesis induced by UVA through Nrf2-dependent antioxidant responses [J]. Redox Biol, 2016, 8: 79-90.
- [9] 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.
- [10] 李燕红, 杨谦, 李锦亮, 等. 加味当归芍药散抑制组蛋白乙酰化酶 p300/血清环加氧酶-2 通路调控核因子 E2 相关因子 2 在黄褐斑形成中的作用机制研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(24): 2975-2978.
- [11] Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study [J]. Br J Dermatol, 2014, 171(3): 588-594.
- [12] 秦静, 白姗姗, 边风华, 等. 黄褐斑中医分型与性激素水平相关性及其中药疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(5): 292-294.
- [13] Sun M, Xie HF, Tang Y, et al. G protein-coupled estrogen receptor enhances melanogenesis via cAMP-protein kinase (PKA) by upregulating mi-

- crophthalmia-related transcription factor-tyrosinase in melanoma[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165(Pt B): 236-246.
- [14] 谢洪霞, 何梅, 朱颜俊, 等. 调冲消斑汤治疗女性黄褐斑临床研究[J]. *中医学报*, 2016, 31(9): 1405-1408.
- [15] 赵元, 郑红霞, 徐颖, 等. 中药植物雌激素的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3474-3487.
- [16] Chung BY, Noh TK, Yang SH, et al. Gene expression profiling in melasma in Korean women[J]. *Dermatology*, 2014, 229(4): 333-342.
- [17] Jung YR, Lee JH, Sohn KC, et al. Adiponectin signaling regulates lipid production in human sebocytes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169824.
- [18] Bang S, Won KH, Moon HR, et al. Novel regulation of melanogenesis by adiponectin via the AMPK/CRTC pathway[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(6): 553-557.
- [19] 陈宝清, 郭岱炯, 杨玉峰, 等. 丹白涂膜剂对黄褐斑患者皮肤屏障功能修复的临床研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(9): 973-976.
- [20] 林桓, 李叶华, 李赟, 等. 丹参酮 II A 在 3T3-L1 脂肪细胞中促进脂联素的组装(英文)[J]. *中国天然药物*, 2012, 10(2): 150-154.
- [21] 蔡茵萍, 刘子良, 熊文盛, 等. 丹参多酚酸盐对冠心病 PCI 术后患者正五聚蛋白 3 和脂联素的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(2): 185-187.
- [22] Iriyama S, Ono T, Aoki H, et al. Hyperpigmentation in human solar lentigo is promoted by heparanase-induced loss of heparan sulfate chains at the dermal-epidermal junction[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 64(3): 223-228.
- [23] Kim NH, Choi SH, Lee TR, et al. Cadherin 11 involved in basement membrane damage and dermal changes in melasma[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(5): 635-640.
- [24] 郭倩, 张肖, 刘利飞, 等. 化瘀通络中药对糖尿病肾病大鼠肾小球电荷屏障的影响[J]. *中医杂志*, 2016, 57(8): 690-695.
- [25] 张宇, 张小卿, 吴景东, 等. 桃红四物汤对光老化小鼠皮肤组织中 MMP-12、Smad-2 mRNA、Smad-3、TIMP-1 mRNA 表达的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(5): 1201-1203, 1296.
- [26] 焦海燕, 严志祎, 姜幼明, 等. 慢性束缚应激抑郁症大鼠模型的复制及逍遥散对海马色氨酸代谢途径的调节作用[J]. *环球中医药*, 2017, 10(11): 1298-1302.
- [27] 于林, 吴升伟, 裯正正, 等. 加味逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及 HPA 轴的影响[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(7): 884-888.
- [28] Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, et al. Endothelial cells promote pigmentation through endothelin receptor B activation[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(12): 3096-3104.
- [29] 李峰, 范翔宇, 郑仿, 等. 血管内皮生长因子与中药化瘀通络作用相关性的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(9): 2238-2240.
- [30] 李温如, 马丽俐, 方一妙, 等. 疏肝补肾法治疗女性抑郁肾虚型黄褐斑临床观察[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(5): 456-458.
- [31] 刘丽琴, 杨晓红, 王金燕, 等. 祛斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑疗效及对外周血中血管内皮生长因子的影响[J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2015, 14(6): 374-376.
- [32] Wang Y, Viennet C, Robin S, et al. Precise role of dermal fibroblasts on melanocyte pigmentation[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(2): 159-166.
- [33] 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.
- [34] 赵彬鑫, 李攀红, 孙文威, 等. 中药调控干细胞 Wnt 通路的研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 237-240.
- [35] Guo H, Xing Y, Liu Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway activates melanocyte stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 83(1): 45-51.

(收稿: 2017-12-12 在线: 2018-10-29)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶