分类号:

密 级:

单位代码:10441

学 号200902334

# ①山东中医药大学 硕士学位论文

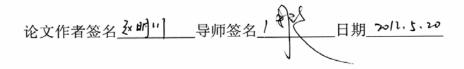
中文题目: 何桑2号凝胶乌发作用的实验研究

英文题目: Experimental Research on He SangII Gel's Hair-blacking Effect

申请人姓名 赵明川
入 学 年 月 2009年9月
学 科 专 业 中医外科学
指 导 教 师 周春英 主任医师
学 位 类 型 临床医学专业学位

## 原创性声明

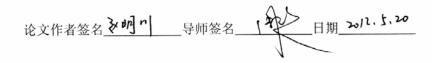
本人郑重声明: 所呈交的学位论文, 是在导师的指导下独立完成的, 文中除注明引用的内容外, 不包含任何其他已经发表的科研成果。对本 文研究做出重要贡献者, 均已在文中以明确方式表明。本声明的法律责 任完全由自己承担。



## 关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解山东中医药大学有关保留使用学位论文的规定,同意 学校保留或向国家有关部门机构送交论文的复印件和电子版,允许被查 阅和借阅。本人授权山东中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内 容编入有关数据库进行检索,可以采用影印、缩印或其他复印手段保存 和汇编本学位论文。

(保密论文在解密后应遵守此规定)



目的:对何桑 2 号凝胶乌发生发的作用进行实验研究,探寻应对毛发早白的新疗法。方法:通过动物剃毛区致色素实验和皮肤刺激实验等检测何桑 2 号凝胶乌发与生发的相关指标和安全性。结果:动物实验显示,何桑 2 号凝胶能促进豚鼠真皮层毛细血管增生,改善局部微循环,增加真皮层厚度,加强毛囊营养,具有促进毛囊增殖和增加黑色素合成的作用。何桑 2 号凝胶对豚鼠完整皮肤无刺激性。结论:何桑 2 号凝胶制剂安全性好,具有改善毛发色泽的作用。

关键词 凝胶;毛发早白;乌发生发

Experimental Research on He Sang II Gel's Hair-blacking Effect

Specialty: The Surgery of TCM

**Author:** Zhao Ming-Chuan

Tutor: Prof. Zhou Chun-Ying

**Abstract** 

Objective: This paper conducts experimental research on the effect of He Sang II

gel's hair-blacking and hair-growing, and explores new therapies for coping early graying

hair. Methods: Inspect the safety and relevant indicators of He Sang II gel's hair-blacking

and hair-growing effect by testing coloration to the hair shed area of animals and

experimenting skin irritation. Results: animal experiment shows that He Sang II gel can

promote the proliferation of guinea pig's corium capillaries, promote local

microcirculation, increase the thickness of the corium, improve hair follicle nutrition, and

stimulate hair follicle proliferation and melanin synthesis. He Sang II gel is not irritable to

intact skin of guinea pigs. Conclusion: He Sang II gel's preparation is safe, and has an

effect to improve the hair color.

Key words

Gel; Early graying hair; Hair-blacking and Hair-growing

## 目 录

引 言 1
第一部分 何桑 2 号凝胶的处方组成及制备工艺 2
1 处方组成2
2 制备工艺
2.1 试剂与药品
2.2 实验仪器2
2.3 制备工艺流程3
第二部分 何桑 2 号凝胶乌发作用的实验研究 3
1 动物剃毛区致色素实验3
1.1 实验材料3
1.2 实验方法 4
1.3 实验结果5
2 皮肤刺激实验6
2.1 实验材料
2.2 实验方法6
2.3 实验结果8
3 皮肤急性毒性实验8
3.1 实验材料
3.2 实验方法8
3.3 实验结果9
第三部分 临床小结 10
1. 应用背景
2. 临床案例
3. 小结
讨 论
1 现代医学对毛发早白的认识

1.1 现代医学对毛发早白病因病理的认识12
1.2 现代医学对毛发早白的治疗概况13
2 祖国医学对毛发早白的认识13
2.1 祖国医学对毛发早白病因病机的认识13
2.2祖国医学对毛发早白的治疗概况14
3 方药分析
3.1 方药组成
3.2组方分析15
4 实验结果分析
4.1 动物剃毛区致色素实验
4.2 皮肤刺激实验19
4.3 皮肤急性毒性实验
5 机理探讨
5.1 增加络氨酸酶活性19
5. 2 增强特异性和非特异性免疫
5.3 加强毛囊周围营养
5. 4 促进毛囊增殖
5.5 补充微量元素
结 语
参考文献 24
综 述27
附 录
致 谢
论文著作 36

## 引 言

毛发早白是指人们的一种后天性头发过早变白的疾病,也是皮肤科临床治疗中周期长、方法匮乏的一种疾病。随着社会的发展,生活工作节奏加快,压力增加,其发病率逐年提高,由于本病影响美观,常给人们带来很大的精神压力和心理负担,而随着人民生活水平的提高以及对自身形象的重视,患者对本病的治疗要求也更为迫切,因此对毛发早白的研究受到广泛的重视。

毛发早白是多因素综合作用的结果,除遗传因素外,后天的精神因素、营养状况、微量元素、慢性疾病、环境污染等内外环境因素的变化都可能成为促发因素。目前本病病因尚未彻底明了,故理想的药物仍未问世,在治疗上处于临床探索阶段。祖国医学多将其归因于肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳,内服治疗可遵循滋补肝肾、补气养血、清热凉血、疏肝解郁等治疗原则辨证施治;外用中药以补虚、清热药为主,另外也可配合针灸和按摩治疗。

综观近年来中西药物治疗毛发早白的临床报道,目前无特效疗法,大多借助染发化妆品以达到修饰作用。随着美容科学的发展,迫切需要安全无毒、且不会引起皮肤过敏的天然乌发生发外用药物。因此,以科学合理的方法,探寻一种简便、有效的乌发生发的外用药物成为近年来治疗损容性皮肤病的一个重要课题。

导师周春英教授在临床经验基础上多年研制而成的何桑凝胶,经实验和临床验证具有良好生发作用,后配伍部分有乌发作用的中药佐助而成何桑 2 号凝胶,临床应用中发现其生发乌发效果明显。本课题旨在通过实验研究,分析何桑 2 号凝胶乌发作用的机理,为其临床应用提供理论依据,以期为临床应对毛发早白提供一种新的方法。

## 第一部分 何桑 2 号凝胶的处方组成及制备工艺

#### 1处方组成

制首乌75g、女贞子60g、桑白皮60g、当归60g、川芎60g、桑椹子50g、川椒50g、蒲公英50g、补骨脂50g、紫草50g、丁香50g(由青岛市海慈医疗集团中草药房提供)

#### 2制备工艺

#### 2.1 试剂与药品

氮酮(分析纯) 上海泰诺医药有限公司

丙二醇(分析纯) 山东莱阳精细化工厂

甘油 湖南尔康制药有限公司

乙酸 台山市新宁制药有限公司

无水乙醇 上海南翔试剂有限公司

三乙醇胺(分析纯) 天津市广成化学试剂有限公司

维生素 E 胶丸 杭州华东医药集团

医用卡波姆 940 北京市海淀会友精细化工厂

薄荷脑 广州昌兴隆化工有限公司

蒸馏水 青岛市海慈医疗集团制剂室

2.2 实验仪器

药物天平 上海医用激光仪器厂

800 型离心机 上海手术器械厂

#### 2.3 制备工艺流程

- ①将 1ml 乙酸加入 100ml 蒸馏水中,制成 1%的乙酸溶液,然后溶解 2g 壳聚糖,澄清后备用,记为 A 液。
- ②称取 7.5g 医用卡波姆 940, 边快速搅拌边缓慢加入 300ml 蒸馏水中, 待混合均匀后静置 24 小时, 制成基质备用。
- ③取处方量的 11 味中药,加自来水先浸泡半小时,常规煎煮 2 遍,第 1 次 40 分钟,第 2 次 30 分钟,合并煎出液,浓缩至 700ml,冷却至 40℃后边搅拌边加入 A 液,静置 24 小时后过滤两遍,以 4000r/min 离心 5 分钟后得 B 液。
- ④将 20ml 丙二醇 (2%), 20ml 甘油 (2%), 20ml 氮酮 (2%), 0.2g 维生素 E(0.02%) 加入 B液, 搅拌均匀, 记为 C液。
- ⑤将 4g 薄荷脑溶解于 40ml 无水乙醇中, 过滤后加入 C液。
- ⑥将 C 液加入搅拌均匀的基质中,加蒸馏水至 1000ml,用三乙醇胺调 pH 为 7 即可得含药 100%的何桑 2 号凝胶。

注:实验用何桑2号凝胶基质制备流程同上,取等量蒸馏水代替中药液。

## 第二部分 何桑 2 号凝胶乌发作用的实验研究

#### 1 动物剃毛区致色素实验

#### 1.1 实验材料

1.1.1 试剂与药品

何桑 2 号凝胶 自制

何桑2号凝胶基质 自制

生理盐水 石家庄四药有限公司

10%水合氯醛溶液 青岛市海兹医疗集团制剂室

30%过氧化氢(脱色素用) 山东莱阳精细化工厂

1.1.2 实验仪器

奥林巴斯光学显微镜 日本

#### 1.1.3 实验动物

健康黑花色豚鼠 40 只(300-350g), 雌雄兼用, 济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

#### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 建立动物模型

取健康黑花色豚鼠 40 只,用剪刀剪去豚鼠背部黑毛区长毛,再用剃毛器剃去短毛,不可损伤皮肤,面积约 5cm×5cm。按体重随机分成 4 组,每组 10 只,分别为 A 组:正常对照组;B组:模型对照组;C组:何桑 2 号凝胶组;D组:基质对照组。B—D 组均用 5%过氧化氢外涂豚鼠受试区 40 天(毛发变为白色),每天 2 次,每次用2m1。在此期间,每 3 天剃毛一次<sup>[1]</sup>。造模实验结束后,每组随机取一只豚鼠切取适当大小的实验区皮肤组织做病理切片,观察皮肤组织和毛囊的黑色素变化。

#### 1.2.2 实验方法

以上 4 组豚鼠,造模成功后,A 组不做处理;B 组外涂生理盐水;C 组外涂何桑 2 号凝胶;D 组外涂基质。每日涂抹 2 次,每次 2m1,连续涂抹 40 天。在此期间,每 3 天剃毛一次。

实验结束后,肉眼观察各实验组的改善效果。选取用药部位中心 4cm²处为一观察单位判定效果,其标准如下:"优"为观察区色素恢复面积和新生毛中黑毛>75%;"良"为观察区出现色素面积和新生黑毛>50%;"中"为观察区出现色素面积和新生黑毛>25%;"差"为观察区皮肤苍白或呈白斑状,无毛生长或新生白色毳毛。总有效率以"优"加"良"计。

最后切取适当大小的实验区皮肤组织,用10%甲醛固定,进行常规组织脱水,石蜡包埋, IE染色, 光镜镜检, 观察豚鼠皮肤组织与毛囊黑素生长相关的指标: ①一般组织学检查。②真皮厚度测量: 毛发生长期皮肤增厚, 故测定真皮厚度(基底膜至肌膜间的距离)可间接反应毛发生长状况。每例测3次真皮厚度(40倍), 取其均值,并进行统计学处理。③毛囊计数: 每例数3个高倍视野(200倍)的毛囊数, 取其均值,并进行统计学处理。④真皮层毛细血管数: 每例数3个高倍视野(200倍)的毛细血管数, 取其均值,并进行统计学处理。⑤在高倍镜下(400倍)计数每100个基底细胞中含黑素颗粒的细胞数,并进行统计学处理。⑥在高倍镜下(400倍)随意观察50个毛囊, 计

算其中有黑色素毛囊数,并进行统计学处理。

#### 1.2.3 统计学处理

实验数据以均数  $\pm$  标准差  $(\bar{\mathbf{x}} \pm \mathbf{S})$  表示,采用统计软件包 SPSS17.0 进行统计分析。单项有序分类资料的比较用 Ridit 分析,数值资料的相互比较用方差分析, P<0.05 表示差异具有显著性意义。

#### 1.3 实验结果

#### 1.3.1一般组织学检查

检查结果被覆鳞状上皮完整,角化层无增厚,真皮内无血管扩张充血、炎细胞浸润等,表明豚鼠皮肤结构完整。

#### 1.3.2何桑2号凝胶改善毛发早白的效果观察

·						
组别	例数		疗	总有效率(%)		
	沙丁女人	优	良	中	差	一 心有效学(10)
正常对照组	10	9	1	0	0	100
模型对照组	10	0	2	4	4	20
何桑2号凝胶组	10	6	2	1	1	80
基质对照组	10	0	3	3	4	30

表1 何桑2号凝胶改善毛发早白的效果观察

注:各组改善效果经 Ridit 分析,何桑 2 号凝胶组和模型对照组相比 p=0.000, p<0.05,两组有显著的差异;何桑 2 号凝胶组和基质对照组相比 p=0.000, p<0.05,两组有显著的差异;何桑 2 号凝胶组和正常对照组相比 p=0.078, p>0.05 两组差异无显著性。

#### 1.3.3何桑2号凝胶对豚鼠皮肤组织学的影响

表2 何桑2号凝胶对豚鼠皮肤组织学的影响

组别	例数	真皮层厚度 (mm / 40×)	毛囊数(个/200×)	毛细血管数(个/ 200×)	
正常对照组	10	$0.91 \pm 0.14$	$9.90 \pm 1.54$	6. 43 ± 1. 96	
模型对照组	10	$0.90\pm0.11$	10. $10 \pm 2.32$	5. $50\pm 2.14$	
何桑2号凝胶组	10	$1.40\pm0.20$	$12.33 \pm 1.54$	10. $27 \pm 1.92$	
基质对照组	10	$0.90\pm 0.17$	10. $03 \pm 1.97$	5. $57 \pm 2$ . 10	

注:各组真皮层厚度、毛囊个数及毛细血管数经方差分析,何桑2号凝胶组与正常对照组、

模型对照组和基质对照组相比均有显著的差异(p<0.05),正常对照组、模型对照组和基质对照组之间相互比较差异均无显著性(p>0.05)。

#### 1.3.4何桑2号凝胶对豚鼠皮肤和毛囊黑色素的影响

表3 何桑2号凝胶对豚鼠皮肤和毛囊黑色素的影响

组别	例数	含有黑素颗粒的基底细胞 数(个)	有黑色素毛囊数(个)
正常对照组	10	81. 40±5. 15	$46.30 \pm 2.50$
模型对照组	10	$39.40\pm4.55$	$23.70 \pm 3.47$
何桑 2 号凝胶组	10	75. $30 \pm 8.93$	$41.40\pm2.46$
基质对照组	10	$41.60 \pm 6.19$	$22.90 \pm 5.10$

注:各组含黑素颗粒基底细胞数和有黑色素毛囊数经方差分析,何桑 2 号凝胶组与正常对照组、模型对照组、基质对照组相比均有显著的差异(p<0.05)。

#### 2 皮肤刺激实验

#### 2.1 实验材料

#### 2.1.1 试剂与药品

 何桑 2 号凝胶
 自制

 何桑 2 号凝胶基质
 自制

#### 2.1.2 实验动物

健康黑花色豚鼠 10 只 (300-350g), 雌雄兼用, 济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

#### 2.2 实验方法

#### 2.2.1 实验分组

取健康黑花色豚鼠 10 只 (300-350g), 雌雄兼用, 按体重随机分为两组: 完整 皮肤组和破损皮肤组。每组 5 只。

#### 2.2.2 给药区的皮肤准备

完整皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部左右两侧的毛各剃掉约 3cm×4cm 面积,保证皮肤完整无损伤。破损皮肤组:于实验前 24h,用剪刀

和剃毛器将受试豚鼠背部左右两侧的毛各剃掉约 3cm×4cm 面积,受试区消毒后,用 五锋刀轻划破皮肤,以轻度渗血为度。

#### 2.2.3 给药方法及剂量

实验采取同体自身左右侧对比的方法,取何桑 2 号凝胶 2ml 滴在 3cm×3cm 大小的四层纱布上,敷贴在左侧皮肤上,用无刺激性塑料膜覆盖,再用无刺激性胶布固定;右侧贴敷浸有 2ml 何桑 2 号凝胶基质的 4 层纱布,同法固定。动物单笼饲养,防止药物的流失。贴敷时间为 4 小时,试验结束后,用温水除去残留受试物。并于除去受试物后的 1h、24h、48h 和 72h 观察涂抹部位皮肤反应,按表 4 和表 5 进行皮肤反应积分和刺激强度评价。

#### 2.2.4 评价方法

根据表 4,表 5 所列的标准<sup>[2]</sup>判断何桑 2 号凝胶对豚鼠皮肤的刺激强度,并肉眼观察局部皮肤有无红斑及水肿等局部皮肤刺激反应。

皮肤刺激指数=(红斑形成总分+水肿形成总分)/动物总数。

刺激反应 分值 刺激反应 分值 红斑: 水肿: 无红斑 0 0 无水肿 勉强可见 1 勉强可见 1 中度红斑 可见(边缘高出周围皮肤) 严重红斑 3 水肿隆起约 1mm 且轮廓清楚 3 紫红色红斑并有焦痂形成 水肿隆起 1mm 以上 4 4

表 4 皮肤刺激性试验的评价指标

表 5 皮肤刺激性试验的评价标准

强度	皮肤刺激指数
无刺激性	0~<0.5
轻度刺激性	0.5~<2.0
中度刺激性	2.0~<6.0
强刺激性	6.0~8.0

#### 2.3 实验结果

表 6 皮肤刺激实验的评价结果

组别	例数		何桑 2 号凝胶				何桑2号凝胶基质			
	沙丁女人	1	24	48	72	1	24	48	72	
完整皮肤组	5	0	0	0	0	0	0	0	0	
破损皮肤组	5	1	0	0	0	0.4	0	0	0	

完整皮肤组受试区皮肤未见红斑、水肿等刺激反应,皮肤刺激指数为 0,表明何桑 2 号凝胶和基质均对豚鼠完整皮肤无刺激性。破损皮肤组凝胶基质受试区皮肤勉强可见红斑,无水肿反应,皮肤刺激指数为 0.4,说明何桑 2 号凝胶基质对豚鼠破损皮肤无刺激性;何桑 2 号凝胶受试区皮肤仅见划痕处轻度发红,划痕周围皮肤无红肿,皮肤刺激指数小于 2.0,并且在 24 小时内消退,结果表明何桑 2 号凝胶对豚鼠破损皮肤有轻度刺激性。

#### 3 皮肤急性毒性实验

#### 3.1 实验材料

#### 3.1.1 试剂与药品

何桑 2 号凝胶 (含药 100%) 自制 何桑 2 号凝胶 (含药 200%) 自制 何桑 2 号凝胶基质 自制

#### 3.1.2 实验动物

健康黑花色豚鼠 30 只(300-350g),雌雄兼用,济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

#### 3.2 实验方法

#### 3.2.1 实验分组

取健康黑花色豚鼠 30 只(300-350g),按体重随机分为两组:完整皮肤组和破损皮肤组,每组 15 只。

#### 3.2.2 给药区的皮肤准备

完整皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部脊柱两侧的毛剃掉约 4cm×6cm 面积,保证皮肤完整无损伤。破损皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部脊柱两侧的毛剃掉约 4cm×6cm 面积,受试区消毒后,用五锋刀轻划破皮肤,以轻度渗血为度。

#### 3.2.3 给药方法及剂量

将完整皮肤组豚鼠分为 A、B、C 三组,分别将何桑 2 号凝胶高浓度药液、常规浓度药液和空白凝胶基质各 2ml 均匀地涂敷于豚鼠背部,并用无刺激性塑料膜和两层纱布覆盖,再用无刺激性胶布加以固定,以防脱落和动物舔食受试物,共敷药 24h。破损皮肤组豚鼠处理同上。给药 24h 后用温水去除受试物,并于去除受试物后 1、24、48 和 72h 至 7d 观察豚鼠皮肤、毛发、眼和粘膜的变化以及呼吸、中枢神经系统、四肢活动等全身中毒表现和死亡情况。

#### 3.2.4 评价方法

皮肤局部反应(有无红斑、水肿等反应);全身毒性反应(全身皮肤、毛发、眼和粘膜有无改变以及呼吸、循环、中枢神经系统、四肢活动等变化,1周内豚鼠有无死亡。)

#### 3.3 实验结果

何桑 2 号凝胶高浓度和常规浓度药液外用于破损皮肤组时受试区皮肤见划痕处 轻度发红,但在 24 小时内消退,划痕周围皮肤无红肿;基质组破损皮肤受试区勉强 可见红斑,无水肿反应。完整皮肤组受试区皮肤均未见刺激反应。在观察期 7 天内, 豚鼠活动自如,精神状态、食欲、排便方面未见异常,豚鼠无死亡。结果表明何桑 2 号凝胶高浓度、常规浓度药液和凝胶基质外用于豚鼠完整和破损皮肤时均不会引 起急性毒性反应。

## 第三部分 临床小结

#### 1应用背景

导师周春英教授在临床经验基础上多年研制而成的何桑凝胶,经实验和临床验证具有良好生发作用,后配伍部分有乌发作用的中药佐助而成何桑2号凝胶,临床应用中发现其生发乌发效果明显。根据祖国医学"异病同治"的理论,我们还将其应用于白癜风、色素脱失性皮肤病等的治疗,取得了较满意的疗效。先总结两例临床案例。

#### 2 临床案例

#### 2.1 案例一

李某,女,41岁。2011年8月24日初诊。前额及眉弓处出现片状白斑伴部分眉毛和头发变白2年,患者自述2年前无明显诱因发现前额及眉弓处出现片状白斑,1年前发现部分毛发变白,无治疗史,来诊。既往体健无药敏史。诊见:前额沿发迹线片状白斑,双侧眉弓处小片状色素脱失斑,斑内可见部分头发和眉毛整根或发根处变白。舌尖红,苔薄黄,脉细数。诊断为:白癜风并毛发早白,证属肝肾亏虚型。治疗给予何桑2号凝胶适量外涂患处,每日3次。

二诊 2011 年 9 月 20 日,前额发迹处白斑中间出现点状色素岛,毛发无明显变化。原方继用。三诊 2011 年 12 月 2 日,前额发迹处及眉弓处白斑中间出现大片状色素岛,部分白发和眉毛发根部变为褐色及黑色。原方继用。四诊 2012 年 2 月 29 日,前额发迹处及眉弓处皮损颜色几乎接近正常,双侧眉毛浓黑,前额处头发变为褐色及黑色,偶见散根白发。患者自述疗效满意,继用药巩固。

#### 2.2 案例二

颜某,男,34岁,2011年12月就诊于我科门诊。患者在外院诊断为毛发早白治疗14个月,现见前额发髻处一束毛发呈白色,直径约4.3cm×5.6cm大小,略有增长,无明显自觉症状。诊断:毛发早白,予何桑2号凝胶外涂,每日3次,一月后复诊。二诊:患者自述涂药期间无不良反应,经对比,可见发根部颜色较前略有加深。继续予何桑2号凝胶外涂。三诊:发根部颜色明显较前加深,呈浅褐色。四

诊: 可见患处白色毛发不明显,呈棕色,患者对疗效满意,继续用药治疗。

#### 3 小结

毛发早白与肝、肾、脾三脏关系密切,以肝肾亏虚,阴血不足为主要病因,以 气血不能荣养毛发为主要病机。何桑 2 号凝胶方中制首乌、女贞子二者合为君药, 共奏滋补肝肾、填精益血、乌须明目功效。桑白皮、川芎、当归、桑椹共为臣药以 助君药活血行气,滋阴润燥;蒲公英、川椒、补骨脂、紫草共为佐药活血通脉,清 热利湿。丁香温肾助阳散寒,兼有促渗作用为使药。全方标本兼治,共奏补益肝肾、 养血活血、乌须生发之功效。

## 讨 论

#### 1 现代医学对毛发早白的认识

1.1 现代医学对毛发早白病因病理的认识

#### 1.1.1 生物学因素

毛发的颜色主要取决于毛皮质中黑色素颗粒的大小、数目和分布,以及色素性质和各种光学效应。目前国内外多数研究认为酪氨酸酶活性降低影响毛发色素生成与沉着,是毛发早白的主要原因。另外白发还可能与色素干细胞减少有关。Bc1-2<sup>[3]</sup>是一种参与调控细胞凋亡、调节毛发周期及黑素合成的原癌基因,它的缺失可导致黑素细胞与黑素干细胞存活率降低,进一步导致黑素合成减少,毛发色素沉着减少,毛发变白。

#### 1.1.2 营养因素

体内维生素缺乏、微量元素异常可引起毛发变白。食物中B族维生素对黑色素颗粒的形成有促进作用,如长期缺乏头发就会变白。由二价铜离子与酶蛋白结合形成酪氨酸酶,该酶能催化酪氨酸形成黑色素,如果人体缺铜,将使酪氨酸酶合成减少或活性降低,就会出现局部的色素脱失,从而导致毛发早白的发生。头发中微量元素的含量能客观地反映人体微量元素的分布及代谢情况,不良的饮食习惯可能使头发缺乏必要的微量元素和维生素、优质蛋白质,是促使毛发早白发生的原因之一[4]。

#### 1.1.3 心理因素

现代医学研究证实生活工作压力大,并伴随的郁闷、烦躁、忧虑等心理因素是毛发早白的重要诱因。长期的心理压力及不良情绪、精神刺激等外界因素都会导致血液循环恶化,可使供应头发的血管挛缩,导致头发根部的毛乳头不能正常制造黑色素,或者虽然产生了黑色素,但输入毛干的渠道受阻,导致毛发早白<sup>[5]</sup>。

#### 1.1.4 内分泌因素

历史上古代有伍子胥一夜愁白头的典故,现代也有研究表明在应激状态下,机体可产生剧烈持久的神经内分泌紊乱,导致体内儿茶酚胺的分泌增加,其中的去甲肾上

腺素可以加强褪黑激素的合成,此外,儿茶酚胺可使末梢血管收缩,引起供应皮肤毛球营养的微循环障碍和毛球黑色素细胞功能受损,从而破坏了毛球黑色素的正常合成或运送而使毛发早白<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.5 遗传因素

不少毛发早白病人家族中数代人均有毛发早白的病史,说明其可能与遗传因素有关。早在上个世纪80年代科学家即分离了两类黑色素细胞特有的cDNA,而突变的B等位基因使黑鼠几乎变为白色<sup>[7]</sup>。有学者认为,机体相关基因的突变能导致毛球黑色素细胞的死亡而使头发变白。也有学者通过对大量青少年调查分析发现<sup>[8]</sup>,毛发早白组中父母均有毛发早白的占47.25%,无毛发早白组父母均有毛发早白的仅占14.78%,二者有统计学差异,说明学生毛发早白与父母的毛发早白有着非常显著的关系。

#### 1.1.6 其它因素

白发还可继发于白癜风、晕痣和恶性黑素瘤,另外一些慢性疾病,如结核、恶性肿瘤、胃肠病等长期消耗,造成体质衰弱,营养不良,使头发得不到足够的营养,头发就容易变白。还有学者<sup>[6]</sup>认为毛发早白与环境污染、A型性格、睡眠时间长等有关。

#### 1.2 现代医学对毛发早白的治疗概况

目前研究用于治疗毛发早白的药物有 a -黑素细胞刺激素 ( a -MSH)、环磷酸腺苷 (CAMP)、碱性成纤维细胞生长因子 (BFGF)、内皮素-1 (ET-1)、天然植物提取物等,但其临床尚无规范化应用,更无特效药物。其研究大多仍处于实验阶段。有学者发现通过单株毛囊移植<sup>[9]</sup>或表皮移植术<sup>[10]</sup>治疗毛发部位白癜风,病损部位变白的毛发可随着皮肤而逐渐恢复正常颜色,随访观察分析后认为:相对独立的表皮和毛囊内黑色素细胞在一定条件下能够相互交换、相互补充。

#### 2 祖国医学对毛发早白的认识

#### 2.1 祖国医学对毛发早白病因病机的认识

中医认为肾为先天之本,即脏腑阴阳之本,生命之源。肾主藏精,主骨生髓,其华在发,其荣在齿,肾开窍于耳及二阴。脾主运化,主统血,脾胃为后天之本,气血生化之源。肝藏血,发为血之余,气血亏虚,上荣于头面之血液不足,则须发

易白。因"精血同源",头发的生长赖于精血,故精血亏虚不能上荣头部则可导致头发变白。隋《诸病源侯论·白发候》:"若血气虚,则肾气弱;肾气弱,则骨髓枯竭,故发变白也。"本病的病因主要有四:肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳。肝肾不足:多因先天禀赋不足,肝肾亏虚,精虚血弱不能荣养头发而变白。气血亏虚:多因素体虚弱,肾虚精亏而化生气血不足,或大病久病损耗气血,发失荣润而变白。血热偏盛:年轻人素体阳气偏盛,阳亢化火,火热之邪耗伤阴血,致血虚燥热,毛发失荣,而致毛发早白。情志烦劳:五志过极,情志内伤,或损及心脾,气血生化无源,或阻滞气机,气滞血瘀,发失所荣而变白。总之,本病与肝、肾、脾三脏关系密切,以肝肾亏虚,阴血不足为主要病因,以气血不能荣养毛发为主要病机[11]。

#### 2.2 祖国医学对毛发早白的治疗概况

#### 2.2.1 药物治疗

随着时代的发展,历代医家对毛发早白不断进行深入研究,在病因病机、辨证分型、治法方药等方面形成了较完整的理论体系。传统中医对毛发早白多从肝肾不足论治,一般用补肝肾、填精血的方法治疗。近几十年,随着对毛发早白病因病机认识的不断深入,各医家在传统治法的基础上,从阴、阳、脏、腑、气、血、精、神等方面论治,也取得良好效果。临床上一般把毛发早白分为多个证型进行治疗,或用一证一方加减治疗。文献上常见的证型有:肝肾不足型、气滞血瘀型和气血亏虚型等。方法有内治法、外治法或内外合治法。内治法是根据辨证分型选方用药,常用七宝美髯丹、六味地黄丸、十全大补汤、人参养荣汤、人参归脾汤、犀角地黄汤、逍遥散、柴胡舒肝散等传统方剂加减运用。祖国医学认为"外治之理,即内治之理,外治之药,即内治之药,所异者法耳"。 中药外治法是中医皮肤科临床的重要内容,不但可直接治疗局部皮肤损害,还可经皮肤吸收达到治疗整体的目的。以往外治法多以搽剂、酊剂等外擦治疗,外治法在近几年来得到了长足发展,特别是外用新剂型如凝胶剂、巴布剂等的问世拓展了中药外用药物的发展空间,体现了中医内病外治的治疗原则。

#### 2.2.2 针灸治疗

针灸可调节阴阳偏盛,恢复阴阳平衡,从而达到治病目的。针刺可改善头部的血

液循环,提高黑色素细胞功能,以及修复衰老细胞的损伤和促进再生,具有保健作用、治病功效。治疗方法有:①按时取穴法<sup>[12]</sup>:纳甲法、纳子法、飞腾八法、灵龟八法等。②特殊针法<sup>[13]</sup>:"头三针",或配用体穴效果更好。

#### 2.2.3 按摩治疗

按摩可以刺激头皮,产生压力和张力,使头皮紧贴头盖骨,有利于促进血液循环帮助腺体正常活动,并能促进毛根的营养吸收与新陈代谢。治疗方法有他人按摩法和自我按摩法<sup>[14]</sup>:①指尖按摩法,②木梳梳发按摩法,③双手梳发按摩法。

#### 2.2.4 饮食疗法

中医认为"医食同源",食物本身就具有"养"和"疗"二方面的作用,张锡纯在《医学衷中参西录》中曾指出:食物"病人服之,不但疗病,并可充饥;不但充饥,更可适口,用之对症,病自渐愈,即不对症,亦无他患"。肝肾不足,气血亏虚导致毛发失荣变白的患者,在治疗的同时辅助食疗的方法,多吃一些补肾健脾,益气养血的食物,效果更佳。现代医学研究也证明这些食物富含人体必需的维生素和微量元素。如<sup>[15]</sup>:①富含铜、铁的食品,如:番茄、马铃薯、芹菜、海产品、动物肝脏等;②富含硝硫食品,如:蛋类、奶类及大豆制品;③富含胱氨酸、甲硫丁胺酸的食品,如:黑芝麻、花生、黄豆、核桃等。注意饮食的合理调配,吸取全面的营养是头发健美的基础。

#### 3 方药分析

#### 3.1 方药组成

制首乌75g、女贞子60g、桑白皮60g、当归60g、川芎60g、桑椹子50g、川椒50g、蒲公英50g、补骨脂50g、紫草50g、丁香50g

#### 3.2 组方分析

《理瀹骈文》曰:"外治之理,即内治之理,外治之药,即内治之药,所异者 法耳"。祖国医学认为毛发是机体脏腑气血盛衰的外在表现。病位在皮毛,病本在脏 腑气血,或肝肾不足,或气血亏虚,或血热偏盛,或情志烦劳等。因此总的治疗原 则多以补肝肾、填精血为主,佐以滋阴清热、养血活血,同时融入现代医学研究成 果。

制首乌,味甘、涩,性微温。归肝、肾经。功善补肝肾、益精血、乌须发,治精血亏虚、腰酸脚弱、头晕眼花、须发早白及肾虚无子。《本草纲目》曰:"能养血益肝,固精益肾,健筋骨,乌髭发,为滋补良药,不寒不燥,功在地黄、天冬诸药之上"。《开宝本草》言其能"益血气,黑髭鬓,悦颜色,久服长筋骨,益精髓,延年不老"。《本草求真》曰:"滋水补肾,黑发轻身"。《药性通考》谓其"养血祛风"。制首乌通过补肾、益精、养血宁神的作用以达到乌发功效。

女贞子,味甘、苦,性凉。归肝、肾经。功能滋补肝肾,乌须明目。女贞子善补肝肾之阴,善治肝肾阴虚所致目暗不明、须发早白、失眠多梦、眩晕耳鸣、遗精等。《本草纲目》言其能"强阴,健腰膝,变毛发早白,明目"。《本草备要》曰:"益肝肾,安五脏,强腰膝,明耳目,乌须发,补风虚,除百病"。《本草蒙荃》言其能"黑发黑须,强筋强力,多服补血去风"。

桑白皮,味甘,性寒。入肺经。功能泻肺平喘,利水消肿,外用能滋润皮毛,养阴生发。《本草纲目》曰:"桑白皮,长于利小水,及实则泻其子也"。《外台秘要》用桑白皮煎汤沐头以疗"脉虚寒,鬓发堕落"。《外治寿世方》中"用桑白皮 500g,柏叶 500g,宣木瓜 250g,浸油,搽头用,可润发黑发。"

当归,味甘、辛,性温。归肝、心、脾经。功能补血活血,调经止痛,润肠通便。《景岳全书·本草正》曰:"当归,其味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血。补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也"。《本草纲目》言其"润肠胃、筋骨、皮肤,治痈疽,排脓止痛,和血补血"。《日华子本草》谓其"治一切风,一切血,补一切劳,破恶血,养新血及主癥癖。"

川芎,味辛,性温。归肝、胆、心包经。功能活血行气,祛风止痛。王好古引《纲目》:"搜肝气,补肝血,润肝燥,补风虚"。《珍珠囊》谓其能"散诸经之风。上行头角,助清阳之气;下行血海,养新生之血"。《本草新编》曰:"血闭者能通,外感者能散,疗头风其神,止金疮疼痛"。《日华子本草》谓其能"治一切风,一切气,一切劳损,一切血,补五劳,壮筋骨,调众脉,破癥结宿血,养新血·····"

桑椹子,味甘、酸,性寒。归肝、肾经。功能滋阴补血,生津润燥。桑椹善补肝肾之阴,兼能凉血退热,善治肝肾阴虚之头晕耳鸣、关节不利、失眠、须发早白等。《滇南本草》谓其能"益肾脏而固精,久服黑发明目"。《本草经疏》言其"为

凉血补血益阴之药"。

川椒,味辛,性温。归脾、胃、肾经。功能温中止痛,杀虫止痒,外用可通血脉,开膝理,除湿散风,生须发。《神农本草经》曰:"主风邪气,温中,除寒痹,坚齿发,明目。"《圣惠方》谓其疗"血惫,脑虚头风,致髭眉须不生,疏薄"。《本经逢原》曰:"今乌须发方用之"。

蒲公英,味苦、甘,性寒。归肝,胃经。功能清热解毒,消肿散结,利湿通淋。 《本草备要》曰:"专治痈肿、疗毒,亦为通淋妙品"。《本草纲目》言其能"乌须发, 壮筋骨"。《本草经疏》谓其"解热凉血之要药"。

补骨脂,味苦、辛,性温。归脾、肾经。功能补肾壮阳,固精缩尿,温脾止泻,纳气平喘。《本草经疏》曰:"补骨脂,能暖水脏,阴中生阳,壮火益土之要药也"。《和剂局方》青娥丸"常服壮筋骨,活血脉,乌髭须,益颜色。"

紫草,味甘、咸,性寒。归心、肝经。功能清热凉血活血,解毒透疹。《医林纂要》言其"补心,舒肝,散瘀,活血。"《本草纲目》曰:"紫草,其功长于凉血活血,利大小肠。"

丁香,味辛,性温。归脾、胃、肺、肾经。功能温中降逆,散寒止痛,温肾助阳。《日华子本草》曰:"治口气,反胃,疗肾气,奔豚气,阴痛,壮阳,暖腰膝。"《海药本草》言其能"治气,乌髭发,杀虫,疗五痔,辟恶去邪。"

何桑 2 号凝胶方中制首乌补肝肾、益精血、乌须发。女贞子补肝肾阴,乌须明目。二者合为君药,共奏滋补肝肾、填精益血、乌须明目功效。桑白皮入肺经,主皮毛,外用能滋润皮毛,养阴生发。川芎活血行气,以行气为要;当归补血活血,以养血为主。二药相伍可互制其短而展其长,气血兼顾。《医宗金鉴》谓:"当归、川芎为血分之主药,性温而味甘、辛,以温能和血,甘能补血,辛能散血也"。桑椹滋阴补血,生津润燥。《滇南本草》谓本品"益肾脏而固精,久服黑发明目"。以上共为臣药以助君药活血行气,滋阴润燥。蒲公英清热利湿解毒;川椒通血脉,开膝理,除湿散风,生须发;补骨脂补肾温脾;紫草清热凉血活血,以上共为佐药活血通脉,清热利湿。丁香温肾助阳散寒,兼有促渗作用为使药。全方标本兼治,共奏补益肝肾、养血活血、乌须生发之功效。

#### 4 实验结果分析

#### 4.1 动物剃毛区致色素实验

#### 4.1.1一般组织学检查

造模结束后,B-D组肉眼可见豚鼠皮肤变苍白,原有黑毛处长出白毛。镜下可见 基底细胞、棘层和毛囊内黑色素减少,有的毛囊内呈现全部白色或上部白色,中间黄 色,下部黑色的色素变化。说明实验造模成功。

实验完成后检查结果表明,鳞状上皮完整,角化层无增厚,真皮内无血管扩张充血、炎细胞浸润,说明豚鼠皮肤结构完整。

#### 4.1.2何桑2号凝胶改善毛发早白的效果观察

肉眼观察各实验组的改善效果,经 Ridit 分析,何桑 2 号凝胶组和模型对照组相比 p=0.000, p<0.05,两组有显著的差异;何桑 2 号凝胶组和基质对照组相比 p=0.000,p<0.05,两组有显著的差异;何桑 2 号凝胶组和正常对照组相比 p=0.078,p>0.05,两组差异无显著性。说明何桑 2 号凝胶改善毛发早白的动物模型具有显著的效果。

#### 4.1.3何桑2号凝胶对豚鼠皮肤组织学的影响

镜下观察豚鼠皮肤组织相关的指标:分别观察真皮层厚度(40×)、单视野毛囊数目(200×)和单视野毛细血管数目(200×)。各观察值经方差分析,何桑2号凝胶组与正常对照组、模型对照组和基质对照组相比均有显著的差异(p<0.05),正常对照组、模型对照组和基质对照组之间相互比较差异均无显著性(p>0.05)。我们认为何桑2号凝胶能促进豚鼠真皮层毛细血管增生,改善局部微循环,丰富局部供血量,增加真皮层厚度,加强毛囊营养,促进毛发生长和再生;而凝胶基质对豚鼠皮肤组织学的改变没有显著影响。

#### 4.1.4何桑2号凝胶对豚鼠皮肤和毛囊黑色素的影响

在高倍镜下观察豚鼠皮肤病理切片,正常对照组和何桑 2 号凝胶组表皮基底细胞及棘层全层或棘层 1/2 以上均有黑色素,而模型对照组和基质对照组表皮基底细胞及棘层小于 1/2 可见黑色素。观察有黑色素毛囊数和含黑素颗粒的基底细胞数,其观察值经方差分析,何桑 2 号凝胶组与模型对照组、基质对照组相比均有显著的差异 (p<0.05)。我们分析何桑 2 号凝胶能促进黑素细胞的增殖,增加黑素颗粒的合

成与转运。而何桑 2 号凝胶组与正常对照组相比 p=0.041, p<0.05, 说明两组的差异有显著性,这可能与实验时间短,观察不够充分有关。基质对照组与模型对照组相比差异无显著性(p<0.05),说明单用凝胶基质对豚鼠皮肤和毛囊黑色素合成没有显著影响。

#### 4.2 皮肤刺激实验

完整皮肤组受试区皮肤未见红斑、水肿等刺激反应,皮肤刺激指数为 0,表明何桑 2 号凝胶和基质均对豚鼠完整皮肤无刺激性。破损皮肤组凝胶基质受试区皮肤勉强可见红斑,无水肿反应,皮肤刺激指数为 0.4,说明何桑 2 号凝胶基质对豚鼠破损皮肤无刺激性;何桑 2 号凝胶受试区皮肤仅见划痕处轻度发红,划痕周围皮肤无红肿,皮肤刺激指数小于 2.0,并且在 24 小时内消退,结果表明何桑 2 号凝胶对豚鼠破损皮肤有轻度刺激性。

#### 4.3 皮肤急性毒性实验

何桑 2 号凝胶高浓度和常规浓度药液外用于破损皮肤组时受试区皮肤见划痕处 轻度发红,但在 24 小时内消退,划痕周围皮肤无红肿;基质组破损皮肤受试区勉强 可见红斑,无水肿反应。完整皮肤组受试区皮肤均未见刺激反应。在观察期 7 天内, 豚鼠活动自如,精神状态、食欲、排便方面未见异常,豚鼠无死亡。结果表明何桑 2 号凝胶高浓度、常规浓度药液和凝胶基质外用于豚鼠完整和破损皮肤时均不会引 起急性毒性反应。

#### 5 机理探讨

#### 5.1增加络氨酸酶活性

毛发的颜色主要取决于毛球及毛乳头中黑素细胞及黑素的含量。黑素细胞,主要存在于表皮基底层和毛囊中,其中酪氨酸酶是决定黑色素合成的最重要的因素。 毛发早白的形成多是由于黑色素细胞及黑素体减少,或者酪氨酸酶的活性降低使黑色素合成障碍。目前,人们大多是通过激活酪氨酸酶的活性,促进黑素合成以治疗毛发早白。 现代药理研究表明何桑2号凝胶中的女贞子能提高酪氨酸酶的活性和促进合成黑色素<sup>[16]</sup>,也可促进黑色素细胞干细胞生长因子受体蛋白的表达<sup>[17]</sup>,其中齐墩果酸能通过增加黑色素细胞酪氨酸酶mRNA的表达及活性,促进形成黑色素<sup>[18]</sup>,这与女贞子临床应用治疗毛发早白的功效是一致的。马景昕等<sup>[19]</sup>选取女贞子、薄荷、甘草、补骨脂等七味中药,观察中药对豚鼠皮肤酪氨酸酶基因表达水平的影响,和中药促进色素生成和黑素细胞增殖的作用。结果显示7种中药均可不同程度地上调酪氨酸酶mRNA水平、促进黑素细胞的增殖和黑素的生成。邓燕,杨柳<sup>[20]</sup>通过观察中药当归对黑素细胞和酪氨酸酶的影响。发现当归对黑素细胞具有促增殖作用,可增强黑素合成能力,并对酪氨酸酶亦具有激活作用。李永伟等<sup>[21]</sup>选取补骨脂、川芎等,观察单味中药提取物对黑素细胞的酪氨酸酶基因和原癌基因c-kit蛋白表达的影响,以及对总蛋白合成的影响,结果发现补骨脂、白芷、夏枯草、川芎和墨旱莲对黑素细胞可溶性总蛋白合成和c-kit基因蛋白表达有促进作用。

#### 5.2 增强特异性和非特异性免疫

随着中国社会的进步和快速发展,社会竞争越发激烈、生活工作压力增大导致很多青少年精神紧张、情绪低落、睡眠不足等,久而久之导致机体免疫功能低下,体弱易感多伴有白发增多。从中医角度辩证,毛发失荣变白属精亏血少,肝肾亏虚证候,此型病人在临床中所占比例最大。

研究表明,何桑2号凝胶中的制首乌<sup>[22]</sup>可以使小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力得到显著提高,而且还使小鼠的特异性免疫器官,如胸腺、肾上腺、腹淋巴结及脾脏等的重量增加,二苯乙烯苷的抗补体活性很强<sup>[23]</sup>,提示可能与调节机体免疫相关。李发胜<sup>[24]</sup>等从补骨脂中提取了补骨脂多糖成分,并发现其对正常小鼠机体有免疫增强作用。还有学者<sup>[25]</sup>发现女贞子多糖对小鼠的免疫作用与机体的免疫状态有关,对非特异性细胞免疫有增强作用,对正常小鼠的特异性细胞免疫无明显影响,对免疫抑制状态小鼠的细胞免疫有增强作用。蒲公英<sup>[26]</sup>有提高及改善小鼠细胞免疫和非特异免疫功能的作用。桑椹<sup>[27]</sup>对T细胞介导的免疫功能有显著促进作用。紫草多糖<sup>[28]</sup>对机体具有增强特异性和非特异性免疫的作用。

#### 5.3 加强毛囊周围营养

引起毛发早白的多种因素都会影响机体血液循环,头皮局部血液循环障碍,使毛乳头营养供给减少,毛乳头不能正常制造黑色素,或者虽产生了黑色素,但输入毛干的渠道受阻,从而导致毛发早白。何桑2号凝胶中的当归、川芎、紫草等活血中药能通过扩张头部毛细血管并促进血液循环,为头发提供足够的营养,使头发富有弹性,去除枯燥晦暗,且能抑制白发产生。现代药理研究阿魏酸<sup>[29]</sup>是中药当归、川芎的有效成分之一,具有改善血液循环抗凝血并能抑制血小板聚集和抗血栓作用。张子臻<sup>[30]</sup>报道齐墩果酸能加快血小板的流动性,减缓和防止血栓形成。最近有人通过体外实验发现,桑白皮非丙酮提取物<sup>[31]</sup>显著对抗去甲肾上腺素,增加离体豚鼠肠系膜毛细血管交叉数目,改善血流状态和血流速度。

#### 5.4 促进毛囊增殖

毛发早白患者头发的生长期缩短导致生长期头发数目减少,同时毛囊缩小。而毛囊黑素细胞只有在毛发生长期时才合成黑素体。实验研究表明,何桑 2 号凝胶可以促使毛发再生和生长,间接促进了黑素的合成。女贞子能促进毛囊生长,对体外培养的人头皮毛囊生长有增强作用<sup>[32]</sup>。张兴洪等<sup>[33]</sup>以离体培养的猪毛囊为模型,探讨何首乌、女贞子、川芎、黄芪 4 味中药的混合煎剂对猪毛囊毛发生长和毛囊内细胞凋亡的影响。实验结果提示何首乌、黄芪、女贞子、川芎 4 味中药的混合煎剂可能在一定程度上抑制培养的猪毛囊内细胞凋亡,促进毛发生长,延缓其进入退行期。

#### 5.5 补充微量元素

头发中微量元素的含量能客观地反映人体微量元素的分布及代谢情况,有研究发现,黑发中含有cu、Fe、co等微量元素,这些微量元素缺乏或不能正常运送到头发根部,头发即会变白。补骨脂中含有大量人体的微量元素<sup>[34]</sup>,特别是Ca(2200.5ug/g),Mg(3872.0ug/g),Fe(51.0ug/g),Zn(30.95ug/g)等,何首乌不仅富含铁(350μg/g)、锌(24.5μg/g)、锰(18.5μg/g)等头发生长所必需的微量元素<sup>[35]</sup>,还含有3.7%的卵磷脂(是细胞膜的重要构成原料),能促进细胞的新生和发育<sup>[36]</sup>,这与何首乌所具有的乌须发、补肾益精等功效是一致的。当归<sup>[37]</sup>含有多种氨基酸,以及铁、铜、锌等

23种人体常量和微量元素及维生素A、B,可以补充毛发生长所需营养成分。

从以上现代药理研究可以看出,何桑2号凝胶中组方中药从增加络氨酸酶活性、增强特异性和非特异性免疫、加强毛囊周围营养、促进毛囊增殖、补充微量元素等多方面发挥其改善作用。近年来,随着中药研究的越来越深入,发现这些中药的药理作用更加复杂。如有学者提出川芎可抑制酪氨酸酶活性<sup>[38]</sup>,而李永伟<sup>[21]</sup>等研究发现补骨脂、白芷、夏枯草、川芎和墨旱莲对黑素细胞可溶性总蛋白合成和c-kit基因蛋白表达有促进作用;还有学者发现不同的制剂类型,也会影响药物的作用。另外,在中药复方中,经过配伍后成分也更为复杂,范卫新等<sup>[39]</sup>研究发现单味中药煎剂首乌和川芎无促进毛囊毛发生长的作用,但张兴洪等<sup>[33]</sup>研究发现首乌、川芎、黄芪和女贞子4味中药混合煎剂对猪毛囊毛发生长有一定的促进作用。由此表明,中药复方在煎煮过程中各种成分相互作用,发生多种变化,甚至产生新的物质,从而产生单味中药不具备的药效,而各种成分间的协同作用,会增强药物的疗效。何桑2号凝胶中各味中药的相互作用有待深入研究。

## 结 语

- 1. 通过何桑 2 号凝胶乌发作用的动物实验研究表明,何桑 2 号凝胶能促进豚鼠 真皮层毛细血管增生,改善局部微循环,增加真皮层厚度,加强毛囊营养,促进毛 囊增殖和增加黑色素合成。何桑 2 号凝胶制剂安全性好。这为临床运用何桑 2 号凝 胶应对毛发早白提供了理论依据。
- 2. 通过对何桑 2 号凝胶实验结果和药理研究的分析,发现该方能增加络氨酸酶 活性;增强特异性和非特异性免疫;加强毛囊周围营养;促进毛囊增殖;补充微量 元素等。在临床中我们不仅将何桑 2 号凝胶用于治疗毛发早白,还尝试用于白癜风、 色素减退性皮肤病、慢性湿疹等患者,取得了较满意的效果,体现了中医学异病同 治的特点。
- 3. 由于受条件限制,本研究对何桑 2 号凝胶的作用机理进行了初步的探讨,尚有许多机理需要在今后通过进一步的研究予以证实。何桑 2 号凝胶用于应对毛发早白仍需长期、系统的试验观察。

## 参考文献

- [1] 龙子江,白玫,樊彦,等. 化学脱色法制备白癜风动物模型[J]. 安徽中医学院学报,1997,16(6):60-61.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 2: 159-160.
- [3]付庆霞, 王海苹. 白发病因与发病机理研究现状[J]. 光明中医, 2009, 24(2): 375-377.
- [4]张焕春,秦前红,高旭.青少年白发的病因[J].中国校医,1996,10(5):396-399.
- [5]王家璧. 谈谈少白头[J]. 中国化妆品(行业版), 1995, 3(3), 19.
- [6] 张焕春,秦前红,林杰,等. 中专生722名白发现况调查分析[J]. 中国学校卫生, 1997, 18(2): 134-135.
- [7] Halaban R, moellmann G. Murine and human blocus pigmentation genes encode a glycoprotein (gp75) with catalase activity[J]. Proc Nat Acad Sci, 1990, 87: 4809-4813.
- [8] 田宏现, 彭司英. 385名大学生白发情况调查现状及白发原因分析[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2004, 25(4): 91-93.
- [9] 陈敬, 顾礼忠, 高晖, 等. 单株毛囊移植治疗白癜风 33 例临床观察[J]. 中国中西 医结合皮肤性病学杂志, 2007, 6(2): 96-97.
- [10]张玉献,张红,郭会生.表皮移植治疗白癜风性白发6例临床观察[J].中国麻风皮肤病杂志,1999,15(3):93-94.
- [11] 严英. "少白头"的成因与中医治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2000, 6(06), 21.
- [12]朴联友, 张学丽. 按时取穴治疗白发[J]. 中国农村医学. 1991, 20(8): 45.
- [13] 白发与脱发的针灸治疗[J]. 国外医学中医中药分册. 1995, 17(6): 50.
- [14]朱玉兰,刘慧萍,邱长琼.浅谈防治白发的自我按摩法[J].按摩与导引,1998,14(1):43-44.
- [15] 方彦华,徐依依. 青少年白发的病因及其治疗、预防[J]. 医学与社会,2005,18(7): 27-33.
- [16]刘之力,涂彩霞,任凤,等.56味中药乙醇提取物对酪氨酸活性影响及动物致色

- 素作用的研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2001, 34(6):284-285.
- [17] 李永伟, 许爱娥, 尉晓东, 等. 女贞子对黑素细胞的合成、细胞增殖和c-kit基因表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2005, 4(3):150-152.
- [18] 张迪敏,李永伟,尉晓冬,等.女贞子对培养的黑素细胞酪氨酸酶活性和黑素合成的影响[J].中华皮肤科杂志,2006,39(4):197-199.
- [19]马景昕,涂彩霞,陈晓燕,等.中药对豚鼠皮肤酪氨酸酶mRNA水平的影响及致色素作用[J].中华皮肤科杂志,2005,38(2):92-94.
- [20] 邓燕, 杨柳. 当归对体外黑素细胞和酪氨酸酶的激活作用[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3): 239-241.
- [21]李永伟,许爱娥,Ruth H. 单味中药提取物对体外培养的黑素细胞酪氨酸酶基因和 c-kit 基因表达的激活作用[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(10):598-600.
- [22] 魏锡云. 黄芪和何首乌对老龄小鼠胸腺影响的超微结构研究[J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(4): 238-241.
- [23] OH SR, RYU SY, PARK SH, etal. Anticomplementary activity of stilbenes from medicinal plants[J]. ArchPharmRes, 1998, 21(6):703-706.
- [24] 李发胜,杨光,徐恒瑰.补骨脂多糖的提取及免疫活性的研究[J].中国药师,2008,11(2):140-142.
- [25]丁安伟, 孟丽. 女贞子多糖的免疫调节作用研究[J]. 中药药理与临床, 2001, 17 (2): 11-12.
- [26] 周震. 蒲公英药理研究与临床应用[J]. 光明中医, 2009, 24 (9): 1801-1802.
- [27]段泾云. 桑椹对小鼠免疫功能的影响[J]. 西北药学杂志, 1991, 6(3):9.
- [28] 董建英. 紫草多糖对小鼠免疫机能的调节作用[J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1995, 7(5):42-44.
- [29] 张焕, 王一涛, 严灿, 等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2):293-295.
- [30]张子臻. 女贞子能降血糖、改善心肌供血[J]. 中医杂志, 1998, 39 (9): 518.
- [31] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮非丙酮提取物的药效学研究[J]. 中药材, 2005, 28(4):322.
- [32]孙宇,杨淑霞,涂平,等.女贞子等对人头皮毛囊体外培养影响的研究[J]中华

皮肤科杂志, 2005, 38(5):303-305.

- [33]张兴洪,范卫新.何首乌、女贞子等中药煎剂对体外培养的猪毛囊毛发生长的影响[J].中华皮肤科杂志,2005,38(2):102-104.
- [34]赵飞蓉,彭谦.补骨脂中 7 种微量元素的含量分析[J]. 微量元素与健康研究, 2004, 21(6): 32-33.
- [35]孙秀珠. 七宝美髯丹等中药与微量元素[J]. 广东微量元素科学, 1995, 2 (8): 64-65.
- [36]刘维,陈达灿. 中草药治疗雄激素性脱发的药理与实验研究概况[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(3):191-193.
- [37] 吴巧云,吴贤杰,吕中法,等. 红花和当归等中药煎剂对体外培养的鼠毛囊毛发生长与毛球部细胞增殖的影响[J]. 浙江大学学报(医学版),2006,35(4):435-439. [38] 黄霏莉,阎世翔. 实用美容中药学[M]. 辽宁:辽宁科学技术出版社,2001,1:128-129.
- [39]范卫新,朱文元. 55 种中药对小鼠触须毛囊体外培养生物学特性的研究[J]. 临床皮肤科杂志,2001,30(2):81-84.

#### 

#### 毛发早白的病因与治疗概况

毛发早白是指人们的一种后天性头发部分或全部变白的疾病。由于本病影响美观,常给患者带来很大的精神压力和心理负担,而随着人民生活水平的提高,对本病治疗的要求更为迫切,因此对毛发早白的研究受到广泛的重视,现将该病的中医、西医病因病机与治疗分类综述如下。

#### 1. 病因及发病机理

#### 1.1 中医病因病机

中医认为肾藏精,其华在发; 肝藏血,发为血之余; 精血相互滋生。毛发的生长源于气血的濡养。若气血不能上荣头部则可导致头发变白。隋《诸病源侯论·白发候》:"若血气虚,则肾气弱;肾气弱,则骨髓枯竭,故发变白也。"本病的病因主要有四:肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳。先天禀赋不足,肝肾亏虚不能荣养头发变白; 素体虚弱机体不能化生气血,大病久病损耗气血,致气虚血弱,毛发失荣润变白; 年轻人阳气偏盛,火热之邪易耗阴血,致血虚燥热,毛发失养早白; 情志烦劳,损及心脾,运化失职,气血生化无源,或气滞血瘀,毛发失荣变白[1]。总之,本病与肝、肾、脾三脏关系密切,以肝肾亏虚,阴血不足为主要病因,以气血不能荣养毛发为主要病机。

#### 1.2 西医病因病理

目前对毛发早白病因的研究主要概括为父母遗传、不良饮食习惯、环境污染、紧张的情绪<sup>[2]</sup>、维生素缺乏<sup>[3]</sup>、微量元素异常<sup>[4]</sup>、色素干细胞减少<sup>[5]</sup>、氧化应激<sup>[6]</sup>等。国内外多数认为酪氨酸酶活性降低是影响毛发色素生成与沉着减少的主要因素。已知的白发形成的基本环节有:①毛母黑素细胞数量减少或消失;②黑素生长障碍;③酪氨酸生成减少或消失;④体内有酪氨酸酶抑制物质;⑤黑素由毛母黑素细胞向毛皮质细胞移行障碍。另外白发还可继发于白癜风、晕痣和恶性黑素瘤<sup>[7]</sup>或慢性消耗性疾病;A型性格、睡眠时间长可能与毛发早白发病有关<sup>[8]</sup>。

#### 2. 治疗

目前毛发早白的治疗颇多,但尚未发现特效的方法和药物。

#### 2.1 中医治疗

#### 2.1.1 中药内治法

辩证分型治疗<sup>[1]</sup>: ①肝肾不足: 发病年龄较早,多为长期从事脑力工作者,头发花白渐至全部白发,兼有稀疏脱落,纤细无光泽,或脆弱易断,伴头昏眼花,耳鸣耳聋,腰膝酸软等。舌淡红,苔薄白,脉沉细弱。治宜滋补肝肾乌发。方药七宝美髯丹或元精丹内服。②气血亏虚: 多见于素体亏虚,或大病久病之后,头发花白而干燥,伴少气懒言,面色无华,消瘦纳少,舌淡红体胖,苔白,脉沉细无力。治宜大补气血乌发。方药十全大补丸,人参养荣丸,人参归脾丸选服。③血热偏盛: 白发始于少年以后,头发由焦黄渐花白,发展快慢不定,兼见烦燥易怒,五心烦热,头部时有烘热感,舌红苔少,脉细数。治宜清热凉血乌发。方药草还丹或女贞子膏选服,或加味犀角地黄汤<sup>[9]</sup>。④气滞血瘀: 因情志烦劳,思虑劳心过度引起,头发在短时间内花白乃至银发满头,伴有精神恍虑,纳谷不香,口干舌燥,胸闷腹胀等,舌质黯红苔薄黄,脉弦。治宜疏肝解郁、活血养心。方药逍遥丸,越鞠丸等选服。

#### 2.1.2 中药外治法

肖琴芳等通过查阅中国期刊全文数据库近 15 年的文献和近百种古今相关书籍,就所采撷到的 312 首外用有效方剂进行系统整理和统计,发现治疗白发外用中药以补虚、清热药为主。其中,补虚药应用频次较高的是当归、旱莲草、何首乌、熟地黄、桑椹;清热药应用频次较高的是生地黄、莲子草、地骨皮、马齿苋。外用剂型多种多样,以散剂、膏剂最多见[10]。近来由于中药新辅料的出现,促进了中药透皮剂型开发与研究,出现了涂膜剂、膜剂、凝胶剂、巴布剂、穴位贴敷剂、贴片剂等,拓展了中药外用药物的发展空间,体现了中医内病外治的治疗原则。王富宽,王金川[11]采用按摩头皮加中药酒剂外擦治疗青少年白发,取得了满意疗效。

#### 2.1.3 针灸治疗

针灸可调节阴阳偏盛,恢复阴阳平衡,针刺可改善头部的血液循环,修复细胞的损伤和促进再生,具有保健及治病功效。

治疗方法:①按时取穴法:根据机体气血运行随时间变化而呈周期性变化的规律,选取时间和穴位进行针灸。取纳甲法、纳子法、飞腾八法、灵龟八法的即时开穴,根据患者的病情选用其中的1-2种方法<sup>[12]</sup>。②特殊针法<sup>[13]</sup>:"头三针":主穴:防老穴,平刺2~3mm;健脑穴,向颈椎方向刺入5~10mm。配穴:头皮瘙痒加大椎,油脂分

泌多加上星。另可加用体针调整全身可增加疗效, 颞部脱发取京门穴; 头发、眉毛稀少取阳陵泉; 乌发取上星、哑门、养老穴。

#### 2.1.4 按摩治疗

按摩能加速头皮的新陈代谢,促进血液循环,改善毛囊及腺体周围营养状态,促进毛根的营养吸收与代谢。

治疗方法: (1)他人按摩法: 术者站头前,双手拇指并置额前印堂穴,沿头部正中线,向后方推动经百会、风府至大椎穴,反复推动10~15次<sup>[14]</sup>。(2)自我按摩法::①指尖按摩法: 将双手指尖放在耳后,以极慢速度向上移动至头顶,然后移至耳前的发际,向上做圆形运动,直至头顶,再以指端着力,做头部轻叩击动作数分钟,最后轻轻地把头发一小撮一小撮的提起来。②双手梳发按摩法,双手十指张开成鹰爪状,从前额经头顶至枕部轻轻地慢慢地梳头皮,再分次向两侧稍移,逆向抓梳回到额前做环行按摩,反复50次左右<sup>[15]</sup>。

#### 2.2西医治疗

#### 2.2.1 药物治疗

目前治疗毛发早白的药物尚无规范化应用,其研究大多仍处于实验阶段,临床疗效有待进一步验证。

- (1)  $\alpha$  -黑素细胞刺激素 ( $\alpha$  -MSH): 可刺激黑素细胞的分裂增殖,促进黑素细胞酪氨酸酶基因表达,增加黑色素的生物合成[16]。
- (2) 环磷酸腺苷(CAMP): 是细胞内参与调节物质代谢和生物学功能的重要物质,是生命信息传递的"第二信使"。α-MSH通过CAMP对靶细胞发挥效应,促进黑色素合成<sup>[17]</sup>。
- (3) 碱性成纤维细胞生长因子 (BFGF): 在一定浓度时诱导人毛囊黑素细胞增殖、酪氨酸酶活性和黑素合成增加<sup>[18]</sup>。
- (4) 内皮素-1(ET-1): 是现有最强的黑素细胞黏附和迁移促进剂,对黑素细胞生长及黑素合成有明显促进作用<sup>[19]</sup>。
- (5) 天然植物提取物:如来源于香茶属植物和鞘蕊花属植物的毛喉萜,可改善微循环提高黑素细胞中酪氨酸酶基因活性。

#### 2.2.2 手术治疗

陈敬[20]等选取了33例毛发部位合并白发的白癜风患者,行单株毛囊移植。有

23 例患者出现移植毛囊周围的色素恢复,12 周后色素恢复的直径逐渐扩展至 2~10mm,且逐渐出现融合,白斑区色素恢复正常。张玉献<sup>[21]</sup>等采用表皮移植术治疗白癜风以来,发现病损部位变白的毛发可随着皮肤而逐渐恢复正常颜色。由此推测,相对独立的表皮和毛囊内黑色素细胞在一定条件下能够相互交换、相互补充,这为我们外用药物于表皮治疗毛发早白提供了理论依据。

#### 2.3饮食疗法

全面的营养是头发健美的基础,采用补充营养的方法,注意饮食的合理调配,使体内营养平衡,通过食疗辅助治疗毛发早白。①多食富碘食品,如:海带、紫菜等。②多食富含铜、铁的食品,如:番茄、马铃薯、柿子、菠菜、芹菜、动物肝脏等。③多食富含硝硫食品,如:蛋类、奶类及大豆制品等。④多食富含胱氨酸、甲硫丁胺酸的食品,如:黑芝麻、花生、黄豆、核桃等。⑤适当服用维生素B和泛酸钙<sup>[22]</sup>。

#### 3.预防

目前多数中青年人喜欢将白发染黑或染成别的颜色,但现在流行的漂染剂多为化学性脱色剂,在脱色同时改变头发的颜色,头发经脱色剂处理后各氨基酸含量可发生显著变化,进一步导致黑素合成障碍,加剧头发变白。此外,化学染发剂含有对苯二胺,染发剂导致的常见危害有:损害头发、诱发白血病、损害肝脏和泌尿系统、损伤皮肤、甚至损害眼睛使眼睛失明。因此,单纯染发不能解决头发早期变白的难题。

正确的防治方法是保持性格开朗,心情舒畅,克服悲观失望的消极情绪。加强 锻炼,提高机体的抗病能力。加强营养,合理饮食。洗发时,避免用力搔抓头皮,梳头时避免使头皮疼痛,洗完发后不要马上用吹风机,经常保持头皮和头发清洁。每日按摩和轻轻梳理头皮 10 分钟,促进血液循环。本病治疗见效较慢,要守法守方,坚持治疗,不可急于求功。

#### 4. 小结

综上所述,毛发早白是多因素综合作用的结果,除遗传因素外,后天的精神因素、营养状况、微量元素、环境污染、慢性疾病等内外环境因素的变化都可能成为促发因素。目前西医病因尚未彻底明了,较理想的药物仍未问世,在治疗上处于经验探索阶段。中医多归因于肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳,内服治疗可遵循滋补肝肾、益气养血、养心健脾、清热凉血、疏肝解郁的治疗原则辨证施治;外用中

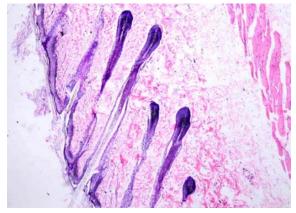
药以补虚、清热药为主。另外配合针灸和按摩治疗效果更佳。但中医治疗辨证没有标准化、规范化的分型方法,临床可操作性不强,限制了其方法的推广。随着人民生活水平的提高,对毛发早白治疗的要求更为迫切,因此深入系统研究毛发早白病因与发病机理及相应治疗药物是当今医学界与美容界的迫切需求,这需要中西医的合作和共同努力。

### 参考文献

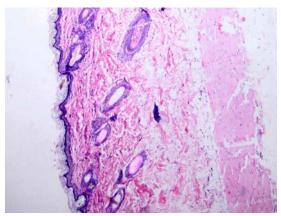
- [1]严英. "少白头"的成因与中医治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2000, 6(06), 21.
- [2] 田宏现, 彭司英. 385名大学生白发情况调查现状及白发原因分析[J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2004, 25(4): 91-93.
- [3] VanNeste D, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging [J]. Micron, 2004, 35(3): 193-200.
- [4]陈养民,王淑荣. FAAS法探究白发的产生与微量元素变化的关系[J]. 广东微量元素 科学, 2006; 13(7): 33-35.
- [5] Mak SS, Moriyama M, Nishioka E, Osawa M, Nishikawa S. Indispensable role of Bcl2 in the development of the melanocyte stem cell[J]. DevBiol, 2006, 291(1): 144-153.
- [6] Arck PC, Overall R, Spatz K, Liezman C, Handjiski B, Klapp BF, Birch2Machin MA, Peters EM. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage [J]. FASEB J, 2006, 20(9): 1567—1569.
- [7]廖文俊. 抗黑素细胞抗体及其作用[M]. 国外医学皮肤病学分册, 1991, 17(4): 193. [8]张焕春,秦前红,林杰,等. 中专生722名白发现况调查分析[J]. 中国学校卫生, 1997, 18(2): 134-135.
- [9]张淑英,张胜利.加味犀角地黄汤治疗青少年白发64例[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(8):1007.
- [10] 肖琴芳,梁培干,莫琴仙,等.外用治疗白发中药用药特点分析[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(3):447-449.
- [11] 王福宽,王金川.按摩头皮加中药酒剂外擦治疗青少年白发[J].中医外治杂志,2005,14(3):26.

- [12]朴联友, 张学丽. 按时取穴治疗白发[J]. 中国农村医学. 1991, 20(8): 45.
- [13] 白发与脱发的针灸治疗[J]. 国外医学中医中药分册. 1995, 17(6): 50.
- [14] 王成民. 中国按摩全书[M]. 北京: 华夏出版社, 1993. 161~162, 343.
- [15]朱玉兰,刘慧萍,邱长琼.浅谈防治白发的自我按摩法[J].按摩与导引,1998,14(1):43-44.
- [16] 薛春雨,李蠡. α-黑素细胞刺激素对皮肤黑素合成的调控作用[J]. 医学研究生学报. 2004, 17(9): 823-828.
- [17]刘云华, WeatherheadB. a -MSH和CAMP对黑色素瘤细胞的作用[J]. 解剖学报. 1989, 20(s1): 85-89.
- [18] 周春丽,叶庆佾,郝飞,等. bFGF对人毛囊黑素细胞增殖、活化和黑素合成作用的研究[J]. 第三军医大学学报. 2002,24(10):1245-1247.
- [19] 张志灵,牟宽厚,张宪旗,等.内皮素-1和干细胞因子对黑素细胞黏附和迁移影响的对照研究[J].西安交通大学学报(医学版).2004,25(6):555-557.
- [20] 陈敬, 顾礼忠, 高晖, 等. 单株毛囊移植治疗白癜风33例临床观察[J]. 中国中西 医结合皮肤性病学杂志, 2007, 6(2): 96-97.
- [21]张玉献,张红,郭会生. 表皮移植治疗白癜风性白发6例临床观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志,1999,15(3):93-94.
- [22] 方彦华,徐依依. 青少年白发的病因及其治疗、预防[J]. 医学与社会,2005,18(7): 27-33.

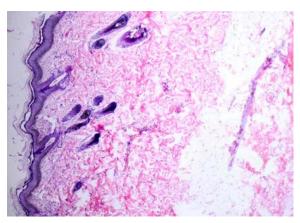
# 附 录



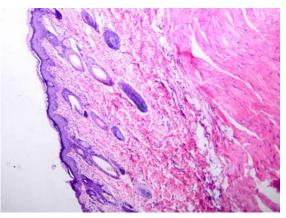
正常对照组(40×)



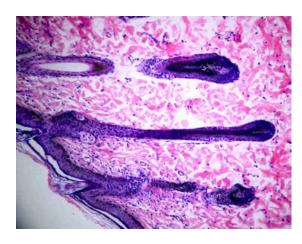
毛发早白模型对照组(40×)



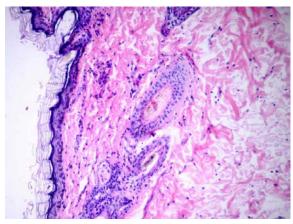
何桑2号凝胶组(40×)



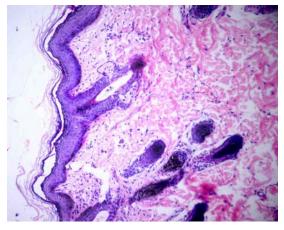
基质对照组(40×)



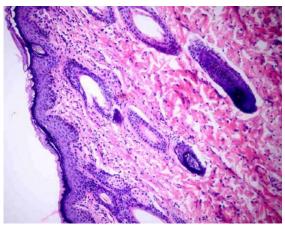
正常对照组(200×)



毛发早白模型对照组(200×)



何桑 2 号凝胶组(200×)



基质对照组(200×)



治疗前



治疗6个月后

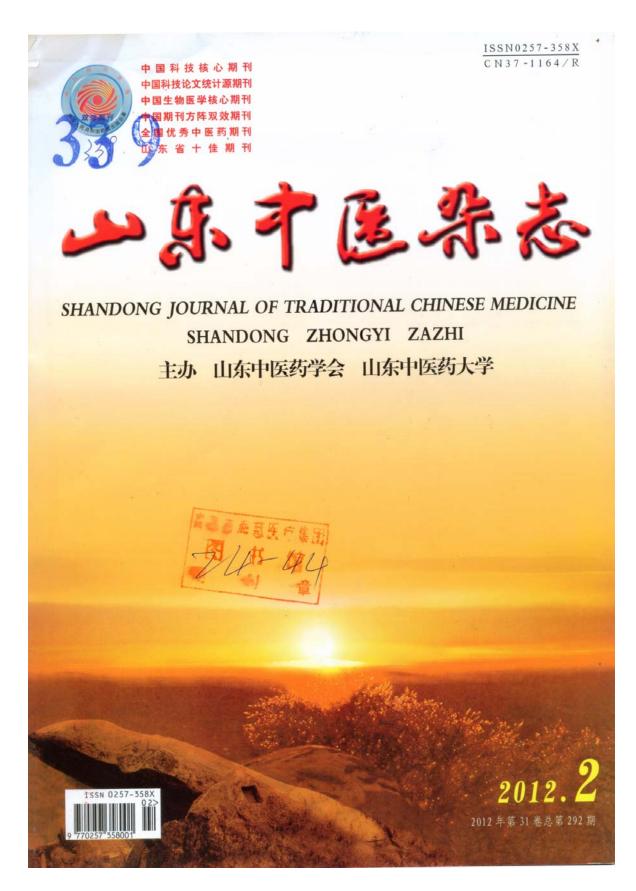
# 致 谢

在此论文完成之际,首先要感谢我的导师周春英教授。三年的培养让我受益终生。除在科学研究上的谆谆教诲和做人处事上的点拨之外,导师在生活上也给予了我无私的帮助。导师严谨求实的治学态度、全心全意为病人着想的高尚医德、孜孜不倦的敬业精神将是我最宝贵的精神财富,师恩深重,终生难忘。

感谢青岛市海慈医疗集团皮肤科每一位老师在我工作、学习和生活中给予的无 私帮助和指导。感谢山东中医药大学研究生处和青岛海慈医疗集团各位领导和老师 的辛勤教育和培养。

感谢所有帮助完成课题及参与评审论文、答辩指导的专家、教授、老师。

# 论文著作



中西医结合治疗非瓣膜病阵发性心房颤动的临床研究 ...... 方武强(123) 中西医结合防治高血压脑出血的疗效观察 ...... 姜子成(124) 补肾活血法对糖尿病模型大鼠肾组织 RAGE mRNA 表达的影响 ...... 徐云生 黄延芹 张 萌(126) 穴位埋线对非酒精性脂肪肝模型大鼠血清瘦素和脂联素的影响 ......温秀梅 陈芝芸 龚秀杭等(128) 图 钩藤碱和异钩藤碱对血管紧张素Ⅱ诱导的血管平滑肌细胞[Ca²+]i ●中药园地 丹参叶中水溶性成分提取工艺研究 北沙参不同加工方法对多糖及浸出物含量的影响 ●名医经验 黄莺辨治脂溢性皮炎经验 ...... 朱艳灵 左小红 褚宏飞等(137) 拔罐治疗内科病举隅(刘 颖)(140) 干祖望教授医案中的文学色彩 (黄俭仪 严道南)(141) 小青龙汤儿科疾病应用举隅(唐传锋)(143) 升麻葛根汤合升降散治验(崔文娟)(144) ●線述 绝经前后诸证的中医体质研究现状 ...... 陈智颖 王惠珍(145) 外治法治疗慢性肾衰竭现状与展望 ...... 王 慧 薛国忠(147) 毛发早白的病因病机与治疗概况 ...... 赵明川 张 玉 周春英(150) ●简讯·广告 .....(封二,封三,封四)

山东中医杂志

《中国学术期刊综合评 价数据库》收录期刊 《中文科技期刊数据库》 收录期刊 《中国核心期刊 (遴选)

数据库》收录期刊 《中国期刊全文数据库》 收录期刊

《中国期刊网》收录期刊 《中国生物学文献数据 库》收录期刊

《中国生物医学文摘光 盘数据库》收录期刊 (中国学术期刊 (光盘 版)》收录期刊

《中国科技资料目录。 医药卫生》收录期刊 《中国科技资料目录· 中草药》收录期刊 《中国医学文摘·中医》 收录期刊

《中国药学文摘》收录 期刊

《全国报刊索引》(自然 技术版) 收录期刊 《中国报刊订阅指南信 息库》收录期刊

[期刊基本参数] CN37-1164/R\*1981\*m\*A4\*72\*zh\*P\*¥4.50\*7000\*38\*2012-02

本期责任编辑、英文编辑 吴俊玲

# 《山东中医杂志》协办单位及法人代表

杨传华 山东中医药大学附属医院 山东中医药大学第二附属医院 葛 明 临沂市中医医院 任广来

杨淑光 泰安市中医二院 张富伟 郭光远 邹城市中医医院 奏 鵬

济南市中医医院 耿 杰

青岛海慈医疗集团 吉中强 淄博市中医院 梁鸣来 平邑县中医医院 田德茂 泰安市中医医院

日照市中医医院 荣成市中医医院

# 毛发早白的病因病机与治疗概况

赵明川1,张 玉2,周春英3

(1.山东中医药大学 2009 年级硕士研究生,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学 2005 年级七年制本硕连读,山东 济南 250355; 3.青岛市海慈医疗集团,山东 青岛 266033)

[摘要] 毛发早白是一种后天性头发部分或全部变白的损容性皮肤病,中医多归因于肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳。辨证施治多遵循滋补肝肾、益气养血、清热凉血、疏肝解郁等原则,并配合外用补虚、清热中药及针灸、按摩等。本文就毛发早白的发痢机制和治疗进展作一综述。参考文献 22 篇。

[关键词] 毛发早白;病因病机;治疗

[中图分类号] R275.871

[文献标识码] A

毛发早白是指发生于儿童、青少年或中年人的一种后天性头发部分或全部变白的疾病,由于本病影响美观,常给患者带来很大的精神压力和心理负担。随着生活水平的提高,对本病治疗的要求更为迫切,因此对毛发早白的研究受到广泛的重视,现将该病的病因病机与治疗综述如下。

### 1 病因及发病机制

1.1 中医病因病机 中医学认为,肾藏精,其华在发;肝藏血,发为血之余;精血相互滋生。毛发的生长源于气血的满养。若气血不能上荣头部则导致头发变白。《诸病源候论·白发候》:"若血气虚,则肾气弱,肾气弱,则骨髓枯竭,故发变白也。"本病病因主要有四:肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳。先天禀赋不足,肝肾亏虚不能荣养头发变白;素体虚弱,毛发失荣润变白;年轻人阳气偏盛,火热之邪易耗阴血,致血虚燥热,毛发失养早白;情志烦劳,损及心脾,运化失职,气血生化无源,或气滞血瘀,毛发失荣变白。总之,本病与肝、肾、脾三脏关系密切,以肝肾亏虚、阴血不足为主要病因,以气血不能荣养毛发为主要病机。

1.2 西医病因病理 目前对毛发早白的病因主要概括为父母遗传、不良饮食习惯、环境污染、紧张的情绪<sup>(2)</sup>、维生素缺乏<sup>(3)</sup>、微量元素异常<sup>(4)</sup>、色素干细胞减少<sup>(5)</sup>、氧化应激<sup>(6)</sup>等。国内外多数学者认为酪氨酸酶活性降低是影响毛发色素生成与沉着减少的主要因素。已知的白发形成的基本环节有;①毛母黑素细胞数量减少或消失;②黑素生长障碍;③酪氨聚生成减少或消失;④体内有酪氨酸酶抑制物质;⑤黑素生成减少或消失;④体内有酪氨酸酶抑制物质;⑤黑素由毛母黑素细胞向毛皮质细胞移行障碍。另外白发还可继发于白癜风、晕痣和恶性黑素瘤<sup>[7]</sup>或慢性消耗性疾病;A型性格、睡眠时间长可能与毛发早白发病有关<sup>(8)</sup>。

### 2 治疗

2.1 中医治疗

2.1.1 中药内治法 辨证治疗[1]:①肝肾不足:发病

[收稿日期] 2011-08-29

[文章编号] 0257-358X(2012)02-0150-02

年龄较早,多为长期从事脑力工作者,头发花白渐至 全部白发,兼有稀疏脱落,纤细无光泽,或脆弱易断, 伴头昏眼花、耳鸣耳聋、腰膝酸软等。 舌淡红, 苔薄 白,脉沉细弱。治宜滋补肝肾乌发。方选七宝美髯丹 或元精丹内服。②气血亏虚:多见于素体亏虚,或大 病久病之后,头发花白而干燥,伴少气懒言,面色无 华,消瘦纳少,舌淡红体胖,苔白,脉沉细无力。治宜 大补气血乌发。方选十全大补丸、人参养荣丸、人参 归脾丸。③血热偏盛:白发始于少年以后,头发由焦 黄渐花白,发展快慢不定,兼见烦躁易怒,五心烦热, 头部时有烘热感,舌红苔少,脉细数。治宜清热凉血 乌发。方选草还丹、女贞子膏或加味犀角地黄汤[9]。 (4)气滞血瘀:因情志烦劳,思虑劳心过度引起,头发 在短时间内花白乃至银发满头,伴精神恍惚,纳谷不 香,口干舌燥,胸闷腹胀,舌质黯红苔薄黄,脉弦。治 宜疏肝解郁、活血养心。方选逍遥丸、越鞠丸等。

2.1.2 中药外治法 肖琴芳等[10]通过查阅中国期刊全文数据库近 15 年的文献和近百种古今相关书籍,就所采撷到的 312 首外用有效方剂进行系统整理统计,发现治疗白发外用中药以补虚、清热药为主。其中,补虚药应用频次较高的是当归、早莲草、何首乌、熟地黄、桑椹子;清热药应用频次较高的是当归、早莲草、以散剂和膏剂最多见。近来由于中药新辅料的出现,促进了中药透皮剂型开发与研究,出现了涂膜剂、膜剂、凝胶剂、巴布剂、穴位贴敷剂、贴片剂等,拓展了中药外用的发展空间,体现了中医内病外治的治疗原则。王福宽等[11]采用按摩头皮加中药酒剂外擦治疗青少年白发,取得了满意疗效。

2.1.3 针灸治疗 针灸可调节阴阳偏盛,恢复阴阳平衡,针刺可改善头部的血液循环,修复细胞损伤和促进再生。治疗方法:①按时取穴法:根据机体气血运行随时间变化而呈周期性变化的规律,选取时间和穴位进行针灸。取纳甲法、纳子法、飞腾八法、灵龟八法的即时开穴,根据患者病情选用其中的1~2种方法<sup>[12]</sup>。②特殊针法<sup>[13]</sup>:运用"头三针"。主穴:防老穴,平刺2~3 mm;健脑穴,向颈椎方向刺人5~10 mm。配穴:头皮瘙痒加大椎,油脂分泌多加上星。

另可加用体针调整全身可增加疗效, 颞部脱发取京门穴; 头发、眉毛稀少取阳陵泉; 乌发取上星、哑门、养老穴。

2.1.4 按摩治疗 按摩能加速头皮新陈代谢,促进血液循环,改善毛囊及腺体周围营养状态,促进毛根的营养吸收与代谢。他人按摩法:术者站头前,双手拇指并置额前印堂穴,沿头部正中线,向后方推动经百会、风府至大椎穴,反复推动 10~15 次<sup>[14]</sup>。自我按摩法:①指尖按摩法:将双手指尖放在耳后,以极慢速度向上移动至头顶,然后移至耳前的发际,向上做圆形运动,直至头顶,再以指端着力,做头部轻叩击动作数分钟,最后轻轻地把头发一小撮一小撮地提起来。②双手梳发按摩法,双手十指张开成鹰爪状,从前额经头顶至枕部轻轻地慢慢地梳头皮,再分次向两侧稍移,逆向抓梳回到额前做环行按摩,反复50 次左右<sup>[15]</sup>。

### 2.2 西医治疗

2.2.1 药物治疗 目前治疗毛发早白的药物尚无规范化应用,其研究大多仍处于实验阶段。①α-黑素细胞刺激素(α-MSH);可刺激黑素细胞的分裂增殖,增加黑色素的合成<sup>[6]</sup>。②环磷酸腺苷(CAMP);是生命信息传递的"第二信使"。α-MSH通过 CAMP对靶细胞发挥效应,促进黑色素合成<sup>[17]</sup>。③碱性成纤维细胞生长因子(BFGF);诱导人毛囊黑素细胞增殖、酪氨酸酶活性和黑素合成增加<sup>[18]</sup>。④内皮素-1(ET-1);是现有最强的黑素细胞黏附和迁移促进剂,对黑素细胞生长及黑素合成有促进作用<sup>[19]</sup>。⑤天然植物提取物;如来源于香茶属植物和鞘蕊花属植物的毛喉萜,可改善微循环,提高黑素细胞中酪氨酸酶基因活性。

2.2.2 手术治疗 陈敬等[20]选取了 33 例毛发部位合并白发的白癜风患者行单株毛囊移植。有 23 例患者出现移植毛囊周围的色素恢复,12 周后色素恢复的直径逐渐扩展至 2~10 mm,且逐渐融合,白斑区色素恢复正常。张玉献等[21]采用表皮移植术治疗白癜风以来,发现病损部位变白的毛发可随皮肤而逐渐恢复正常颜色。由此推测,相对独立的表皮和毛囊内黑色素细胞在一定条件下能够相互交换、相互补充,这为我们外用药物于表皮治疗毛发早白提供了理论依据。

2.3 饮食疗法 营养全面是头发正常的基础,采用补充营养的方法,合理调配饮食,通过食疗辅助治疗毛发早白。①多食富碘食品,如:海带、紫菜等。②多食富含铜、铁的食品,如:番茄、马铃薯、柿子、菠菜、芹菜、动物肝脏等。③多食富含硝硫食品,如:蛋类、奶类及大豆制品等。④多食富含胱氨酸、甲硫丁胺酸的食品,如:黑芝麻、花生、黄豆、核桃等。⑤适当服用维生素 B 和泛酸钙[22]。

### 3 小结

综上所述,毛发早白是多种因素综合作用的结

果,除遗传因素外,后天的精神因素、营养状况、微量元素、环境污染、慢性疾病等内外环境因素的变化都可能成为促发因素。中医多归因于肝肾不足、气血亏虚、血热偏盛和情志烦劳,内服治疗可遵循滋补肝肾、益气养血、养心健脾、清热凉血、疏肝解郁的原则辨证施治;外用中药以补虚、清热药为主;另外配合针灸和按摩治疗效果更佳。

### [参考文献]

- [1] 严英. "少白头"的成因与中医治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2000,6(6);21.
- [2] 田宏瑰,彭司英. 385 名大学生白发情况调查现状及白发原因分析[J]. 吉首大学学报;自然科学版,2004,25(4):91-93.
- [3] VanNeste D, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation; dynamic interactions and changes associated with aging [J]. Micron, 2004, 35(3):193-200.
- [4] 陈养民,王淑荣, FAAS 法探究白发的产生与微量元素变化的关系[J].广东微量元素科学,2006,13(7);33-35.
- [5] Mak SS, Moriyama M, Nishioka E, et al. Indispensable role of Bel2 in the development of the melanocyte stem cell[J]. DevBiol, 2006, 291(1):144-153.
- [6] Arck PC, Overall R, Spatz K, et al. Towards a "free radical theory of graying"; melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage[J]. FASEB J, 2006, 20(9); 1567-1569.
- [7] 廖文俊. 抗黑素细胞抗体及其作用[M]. 国外医学·皮肤病学分册,1991,17(4);193.
- [8] 张焕春,秦前红,林杰,等。中专生722名白发现况调查分析[J]。 中国学校卫生。1997、18(2):134-135.
- [9] 张淑英,张胜利. 加味犀角地黄汤治疗青少年白发 64 例[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(8):1007.
- [10] 肖琴芳,梁培干,奠琴仙,等. 外用治疗白发中药用药特点分析[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(3):447-449.
- [11] 王福寬,王金川. 按摩头皮加中药酒剂外擦治疗青少年白发[J]. 中医外治杂志,2005,14(3):26.
- [12] 朴联友,张学丽. 按时取穴治疗白发[J]. 中国农村医学,1991, 20(8):45.
- [13] 白发与脱发的针灸治疗[J]. 国外医学·中医中药分册,1995,17 (6):50.
- [14] 王成民,中国按摩全书[M],北京;华夏出版社,1993;161-162, 343.
- [15] 朱玉兰,刘慧萍,邱长琼. 浅读防治白发的自我按摩法[J]. 按摩与导引,1998,14(1):43-44.
- [16] 薛春雨,李蠡. α-黑素细胞刺激素对皮肤黑素合成的调控作用[J]. 医学研究生学报,2004,17(9);823-828.
- [17] 刘云华, Weatherhead B. α-MSH 和 CAMP 对黑色素瘤细胞的作用[J]. 解剖学报,1989,20(1);85-89.
- [18] 周春丽,叶庆佾,郝飞,等.bFGF 对人毛囊黑素细胞增殖.活化和黑素合成作用的研究[J]. 第三军医大学学报,2002,24(10); 1245-1247.
- [19] 张志灵,牟宽厚,张宪雄,等。内皮素-1和干细胞因子对黑素细胞黏附和迁移影响的对照研究[J].西安交通大学学报:医学放,2004,25(6),555-557.
- [20] 除敬, 顺礼忠, 高晖,等. 单株毛囊移植治疗白癜风 33 例临床 观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2007, 6(2):96-97.
- [21] 张玉献,张红,郭会生. 表皮移植治疗白癜风性白发 6 例临床 观察[J]. 中国麻风皮肤病杂志,1999,15(3):93-94.
- [22] 方彦华,徐依依. 青少年白发的病因及其治疗、预防[J], 医学与社会,2005,18(7);27-33.

分类号:

密级:

单位代码:10441

学 号: 200902334

# の山外の一般的大学の一個一学位で一般的

中文题目:何桑2号凝胶乌发作用的实验研究

英文题目: Experimental Research on He Sang II Gel's

Hair-blacking Effect

# 研究目的

毛发早白是指人们的一种后天性头发过早变白的疾病,也是皮肤科临床治疗中周期长、方法匮乏的一种疾病。其发病率逐年增高,由于本病影响美观,常给患者带来很大的精神压力和心理负担,而随着人民生活水平的提高以及对自身形象的重视,患者对本病治疗的要求也更为迫切,因此对毛发早白的研究受到广泛的重视。何桑 2号凝胶是由我皮肤科应用多年,经实验和临床验证具有良好生发作用的何桑凝胶配伍部分有乌发作用的中药佐助而成,在临床观察中发现其生发乌发效果明显。本课题旨在通过实验研究,分析何桑 2号凝胶乌发作用的机理,为其临床应用提供理论依据,以期为临床应对毛发早白提供一种新的方法。

# 研究方法与内容

### 1 动物剃毛区致色素实验

- 1.1 实验材料
- 1.1.1 试剂与药品

何桑 2 号凝胶 自制

何桑2号凝胶基质 自制

生理盐水 石家庄四药有限公司

10%水合氯醛溶液 青岛市海慈医疗集团制剂室

30%过氧化氢(脱色素用) 山东莱阳精细化工厂

1.1.2 实验仪器

奥林巴斯光学显微镜 日本

1.1.3 实验动物

健康黑花色豚鼠 40 只(300-350g), 雌雄兼用, 济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

- 1.2 实验方法
- 1.2.1 建立动物模型

取健康黑花色豚鼠 40 只,用剪刀剪去豚鼠背部黑毛区长毛,再用剃毛器剃去短

毛,不可损伤皮肤,面积约 5cm×5cm。按体重随机分成 4 组,每组 10 只,分别为 A 组:正常对照组; B 组:模型对照组; C 组:何桑 2 号凝胶组; D 组:基质对照组。B —D 组均用 5%过氧化氢外涂豚鼠受试区 40 天 (毛发变为白色),每天 2 次,每次用 2m1。在此期间,每 3 天剃毛一次。造模实验结束后,每组随机取一只豚鼠切取适当大小的实验区皮肤组织做病理切片,观察皮肤组织和毛囊的黑色素变化。

### 1.2.2 实验方法

以上 4 组豚鼠,造模成功后,A 组不做处理;B 组外涂生理盐水;C 组外涂何桑 2 号凝胶;D 组外涂基质。每日涂抹 2 次,每次 2m1,连续涂抹 40 天。在此期间,每 3 天剃毛一次。

实验结束后,肉眼观察各实验组的改善效果。选取用药部位中心 4cm2 处为一观察单位判定效果,其标准如下:"优"为观察区色素恢复面积和新生毛中黑毛>75%;"良"为观察区出现色素面积和新生黑毛>50%;"中"为观察区出现色素面积和新生黑毛>25%;"差"为观察区皮肤苍白或呈白斑状,无毛生长或新生白色毳毛。总有效率以"优"加"良"计。

最后切取适当大小的实验区皮肤组织,用10%甲醛固定,进行常规组织脱水,石蜡包埋,旺染色,光镜镜检,观察豚鼠皮肤组织与毛囊黑素生长相关的指标:①一般组织学检查。②真皮厚度测量:毛发生长期皮肤增厚,故测定真皮厚度(基底膜至肌膜间的距离)可间接反应毛发生长状况。每例测3次真皮厚度(40倍),取其均值,并进行统计学处理。③毛囊计数:每例数3个高倍视野(200倍)的毛囊数,取其均值,并进行统计学处理。④真皮层毛细血管数:每例数3个高倍视野(200倍)的毛细血管数,取其均值,并进行统计学处理。⑤在高倍镜下(400倍)计数每100个基底细胞中含黑素颗粒的细胞数,并进行统计学处理。⑥在高倍镜下(400倍)随意观察50个毛囊,计算其中有黑色素毛囊数,并进行统计学处理。

### 2 皮肤刺激实验

2.1 实验材料

2.1.1 试剂与药品

何桑2号凝胶

自制

何桑2号凝胶基质

自制

### 2.1.2 实验动物

健康黑花色豚鼠 10 只(300-350g),雌雄兼用,济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

### 2.2 实验方法

### 2.2.1 实验分组

取健康黑花色豚鼠 10 只(300-350g),雌雄兼用,按体重随机分为两组:完整皮肤组和破损皮肤组。每组 5 只。

### 2.2.2 给药区的皮肤准备

完整皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部左右两侧的毛各剃掉约 3cm×4cm 面积,保证皮肤完整无损伤。破损皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部左右两侧的毛各剃掉约 3cm×4cm 面积,受试区消毒后,用五锋刀轻划破皮肤,以轻度渗血为度。

## 2.2.3 给药方法及剂量

实验采取同体自身左右侧对比的方法,取何桑 2 号凝胶 2ml 滴在 3cm×3cm 大小的四层纱布上,敷贴在左侧皮肤上,用无刺激性塑料膜覆盖,再用无刺激性胶布固定;右侧贴敷浸有 2ml 何桑 2 号凝胶基质的 4 层纱布,同法固定。动物单笼饲养,防止药物的流失。贴敷时间为 4 小时,试验结束后,用温水除去残留受试物。并于除去受试物后的 1h、24h、48h 和 72h 观察涂抹部位皮肤反应进行皮肤反应积分和刺激强度评价。

### 3 皮肤急性毒性实验

- 3.1 实验材料
- 3.1.1 试剂与药品

何桑 2 号凝胶(含药 100%) 自制

何桑 2 号凝胶 (含药 200%) 自制

何桑 2 号凝胶基质 自制

### 3.1.2 实验动物

健康黑花色豚鼠 30 只(300-350g), 雌雄兼用, 济南西岭角养殖繁育中心 SCXK(鲁)20100005。

### 3.2 实验方法

### 3.2.1 实验分组

取健康黑花色豚鼠 30 只(300-350g),按体重随机分为两组:完整皮肤组和破损皮肤组,每组 15 只。

### 3.2.2 给药区的皮肤准备

完整皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部脊柱两侧的毛剃掉约 4cm×6cm 面积,保证皮肤完整无损伤。破损皮肤组:于实验前 24h,用剪刀和剃毛器将受试豚鼠背部脊柱两侧的毛剃掉约 4cm×6cm 面积,受试区消毒后,用五锋刀轻划破皮肤,以轻度渗血为度。

### 3.2.3 给药方法及剂量

将完整皮肤组豚鼠分为 A、B、C 三组,分别将何桑 2 号凝胶高浓度药液、常规浓度药液和空白凝胶基质各 2ml 均匀地涂敷于豚鼠背部,并用无刺激性塑料膜和两层纱布覆盖,再用无刺激性胶布加以固定,以防脱落和动物舔食受试物,共敷药 24h。破损皮肤组豚鼠处理同上。给药 24h 后用温水去除受试物,并于去除受试物后 1、24、48 和 72h 至 7d 观察豚鼠皮肤、毛发、眼和粘膜的变化以及呼吸、中枢神经系统、四肢活动等全身中毒表现和死亡情况。

# 研究结果

### 1. 动物脱毛区致色素实验

### 1.1何桑2号凝胶改善毛发早白的效果观察

肉眼观察各实验组的改善效果,经 Ridit 分析,何桑 2 号凝胶组和模型对照组相比 p=0.000, p<0.05, 两组有显著的差异; 何桑 2 号凝胶组和基质对照组相比 p=0.000, p<0.05, 两组有显著的差异; 何桑 2 号凝胶组和正常对照组相比 p=0.078, p>0.05, 两组差异无显著性。说明何桑 2 号凝胶对改善毛发早白的动物模型具有显著的效果。

### 1.2何桑2号凝胶对豚鼠皮肤组织学的影响

镜下观察豚鼠皮肤组织相关的指标:分别观察真皮层厚度(40×)、单视野毛囊数目(200×)和单视野毛细血管数目(200×)。各观察值经方差分析,何桑2号凝胶组与正常对照组、模型对照组和基质对照组相比均有显著的差异(p<0.05),正常对

照组、模型对照组和基质对照组之间相互比较差异均无显著性 (p>0.05)。我们认为何桑 2 号凝胶能促进豚鼠真皮层毛细血管增生,改善局部微循环,丰富局部供血量,增加真皮层厚度,加强毛囊营养,促进毛发生长和再生;而凝胶基质对豚鼠皮肤组织学的改变没有显著影响。

## 1.3何桑2号凝胶对豚鼠皮肤和毛囊黑色素的影响

在高倍镜下观察豚鼠皮肤病理切片,正常对照组和何桑 2 号凝胶组表皮基底细胞及棘层全层或棘层 1/2 以上均有黑色素,而模型对照组和基质对照组表皮基底细胞及棘层小于 1/2 可见黑色素。观察有黑色素毛囊数和含黑素颗粒的基底细胞数,其观察值经方差分析,何桑 2 号凝胶组与模型对照组、基质对照组相比均有显著的差异(p<0.05)。我们分析何桑 2 号凝胶能促进黑素细胞的增殖,增加黑素颗粒的合成与转运。而何桑 2 号凝胶组与正常对照组相比 p=0.041, p<0.05,说明两组的差异有显著性,这可能与实验时间短,观察不够充分有关。基质对照组与模型对照组相比差异无显著性(p<0.05),说明单用凝胶基质对豚鼠皮肤和毛囊黑色素合成没有显著影响。

### 2 皮肤刺激实验

完整皮肤组受试区皮肤未见红斑、水肿等刺激反应,皮肤刺激指数为0,表明何桑2号凝胶和基质均对豚鼠完整皮肤无刺激性。破损皮肤组凝胶基质受试区皮肤勉强可见红斑,无水肿反应,皮肤刺激指数为0.4,说明何桑2号凝胶基质对豚鼠破损皮肤无刺激性;何桑2号凝胶受试区皮肤仅见划痕处轻度发红,划痕周围皮肤无红肿,皮肤刺激指数小于2.0,并且在24小时内消退,结果表明何桑2号凝胶对豚鼠破损皮肤有轻度刺激性。

### 3皮肤急性毒性实验

何桑 2 号凝胶高浓度和常规浓度药液外用于破损皮肤组时受试区皮肤见划痕处轻度发红,但在 24 小时内消退,划痕周围皮肤无红肿;基质组破损皮肤受试区勉强可见红斑,无水肿反应。完整皮肤组受试区皮肤均未见刺激反应。在观察期 7 天内,豚鼠活动自如,精神状态、食欲、排便方面未见异常,豚鼠无死亡。结果表明何桑 2 号凝胶高浓度、常规浓度药液和凝胶基质外用于豚鼠完整和破损皮肤时均不会引起急性毒性反应。

# 结 论

- 1. 通过何桑 2 号凝胶乌发作用的动物实验研究表明,何桑 2 号凝胶能促进豚鼠 真皮层毛细血管增生,改善局部微循环,增加真皮层厚度,加强毛囊营养,促进毛囊 增殖和黑色素合成,改善毛发早白的动物模型效果明显。这为临床运用何桑 2 号凝胶 治疗毛发早白提供了理论依据。
- 2. 何桑 2 号凝胶对豚鼠完整皮肤无刺激性,对豚鼠破损皮肤有轻度刺激性,何 桑 2 号凝胶高浓度和常规浓度外用于豚鼠完整和破损皮肤时均不会引起急性毒性反 应。何桑 2 号凝胶制剂安全性好。
- 3. 通过对何桑 2 号凝胶实验结果和药理研究的分析,发现该方能增加络氨酸酶活性;增强特异性和非特异性免疫;加强毛囊周围营养;促进毛囊增殖;补充微量元素等。在临床中我们不仅将何桑 2 号凝胶用于治疗毛发早白,还尝试用于白癜风、色素减退性皮肤病、慢性湿疹等患者,取得了较满意的效果,体现了中医学异病同治的特点。
- 4. 由于受条件限制,本研究对何桑 2 号凝胶的作用机理进行了初步的探讨,尚有许多机理需要在今后通过进一步的研究予以证实。何桑 2 号凝胶用于应对毛发早白仍需长期、系统的试验观察。