

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.

Wu YY, Tian S, Miao MS. Analysis of the use of animal models of chloasma based on data mining [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 70-75.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.011

基于数据挖掘的黄褐斑动物模型应用分析

武晏屹,田硕,苗明三*

(河南中医药大学,郑州 450000)

【摘要】 目的 分析黄褐斑动物模型应用现状,为探讨黄褐斑理论知识、探究新疗法、研制新药物打好动物实验基础,提高治疗黄褐斑的科学性、严谨性、安全性。**方法** 以“黄褐斑”为主题,检索中国知网、万方数据库、维普数据库中关于黄褐斑的实验研究文献,时间范围分别为“1960-2019、1990-2019、1979-2019”。归纳分析文献中动物模型的应用、相关指标的检测等。**结果** 共筛选出104篇实验研究文献,以采用雌性KM小鼠复制黄褐斑动物模型最为常见,其造模方法以紫外线照射最为常用;造模时间以30 d最为常见,最短不少于7 d;给药时间大多分布在28~31 d。在指标的测量中,可分为表观指标、生化指标及病理指标,以生化指标的检测为主,侧重于皮肤及血清中氧化相关因子的变化。**结论** 目前对黄褐斑的实验研究及理论探讨与黄褐斑发病现状严重失衡,应增加动物实验研究;建立复合动物模型、具有中医病症特点的动物模型是未来重要发展方向。此外,对药物作用机制的研究仅局限于体内、体表氧化与抗氧化失衡,忽略内分泌失调等相关因素,随着体表“神经-内分泌-免疫”(NEI)网络的提出与深入研究,探讨在黄褐斑的治疗中,是否可以通过调节体内、体表NEI网络而发挥整体、局部疗效可能是未来重要研究方向,值得进一步深入探讨。

【关键词】 黄褐斑;模型;数据挖掘

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020)08-0070-06

Analysis of the use of animal models of chloasma based on data mining

WU Yanyi, TIAN Shuo, MIAO Mingsan*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

【Abstract】 Objective To analyze the use of animal models of chloasma, and to lay a good foundation for future animal studies designed to explore the basic biology of chloasma, test new therapies, and develop new drugs, so as to generate scientific, rigorous, and safe treatment approach for chloasma. **Methods** The CNKI, Wanfang and Weipu databases were searched for all publication pertaining to the key word “chloasma”, with the following time ranges: 1960 - 2019, 1990 - 2019, and 1979 - 2019. The application of animal models in the literature and the detection of relevant indicators were analyzed and summarized. **Results** A total of 104 experimental studies were retrieved. Female KunMing (KM) mouse models of chloasma were the most common, and UV irradiation was the most common method used to induce chloasma. The most common experimental duration was 30 days, and all of the studies lasted for at least 7 days. Drugs were typically administered for between 28 and 31 days. The indicators that were assessed can be divided into apparent indicators, biochemical indicators, and pathological indicators. Assessment of biochemical indicators was most common,

【基金项目】 国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11);国家国际合作基地(2016-65);河南中医药大学创新创业团队(2019CXY003)。

【作者简介】 武晏屹,女,硕士研究生,研究方向:中药药理学。E-mail: wuyanyi111@163.com

【通信作者】 苗明三,男,教授,博士,主要从事中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

primarily focusing on changes in oxidation-related factors in the skin and serum. **Conclusions** There is a serious imbalance between experimental research and theoretical discussions related to chloasma and the clinical need for chloasma treatments. The establishment of a compound animal model and an animal model with TCM disease characteristics will be an important focus for future research. Existing studies of the mechanisms of drug activity are limited to imbalances in the body, surface oxidation, and anti-oxidation, and ignore factors related to endocrine disorders. In-depth studies of body surface NEI networks to identify factors that can alter body properties may be an important research direction for developing new treatments for chloasma, whether they exhibit full or partial effectiveness.

【Keywords】 chloasma; model; data mining

黄褐斑又称“妊娠斑”、“肝斑”、“黧黑斑”、“蝴蝶斑”等^[1],由于皮肤黑色素的增加,形成褐色或黑色斑点,是一种色素沉着性、损容性皮肤病,多发于面部,尤以眼眶、两颊、额部、口角等处最为常见^[2]。其发病机制复杂,虽无明显不适,但对患者的容貌、生活质量等有一定的影响^[3]。在多因素影响下,黄褐斑的发病率呈逐年上升趋势^[4],虽治疗方法多样,仍欠缺有效手段,是临床上典型的易诊难治性疾病。黄褐斑理论研究、新药筛选、中医疗法研究,与黄褐斑动物实验的开展息息相关,故成功复制动物模型、选择适宜的给药方式及时间、合理检测相关指标是顺利进行动物实验的必备条件。同时文献计量既能体现学科量化的趋势,又有助于科研人员了解相关领域的研究现状^[5],故本文以数据挖掘为主要手段,以“黄褐斑”为主题,检索中国知网、万方数据库、维普数据库中关于黄褐斑的实验研究文献,对已开展的黄褐斑模型应用现状进行综述、分析,为黄褐斑实验研究提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 文献筛选

1.1.1 检索标准

以“黄褐斑”为主题,检索中国知网、万方数据库、维普数据库中关于黄褐斑的实验研究文献,时间范围分别为“1960-2019、1990-2019、1979-2019”。文献来源为“全部期刊”。

1.1.2 纳入标准

为动物实验研究文献。

1.1.3 排除标准

排除临床研究文献、细胞实验、动物用药、临床用药举偶或临床验方、研究进展等文献;重复的动物实验研究报导只纳入一次。

1.2 方法

详细阅读文献,对文献中涉及的实验动物品种、模型复制方法、造模时间、给药方式及时间、指

标检测等逐一输入 Excel 2013 建立数据库,进一步对数据库进行分析并绘制相关图形进行展示。

2 结果

2.1 实验动物应用概况

在中国知网数据库、万方数据库、维普数据库进行检索,以主题为“黄褐斑”,时间范围分别为“1960-2019、1990-2019、1979-2019”,文献来源为“全部期刊”共筛选出 104 篇黄褐斑动物实验研究文献,在复制动物模型时,以大鼠、小鼠、豚鼠最为常见,以小鼠应用居多,占 52.88%;其次为豚鼠,占比 35.58%。其中尤以 KM 小鼠应用最多,占比 44.23%,详情见表 1。此外,在动物性别的选择上也有显著差异,其中 82.69% 文献选用雌性动物,仅有 13.46% 的文献选用雄性动物。

表 1 黄褐斑模型实验动物品种分布表

Table 1 Experimental animal models of chloasma

动物品种 Animal varieties	文献数 Document number	百分比 Percentage
KM 小鼠 KM mouse	46	44.23%
豚鼠 Guinea pig	37	35.58%
SD 大鼠 SD rats	11	10.58%
ICR 小鼠 ICR mouse	4	3.85%
小鼠 Mouse	3	2.88%
NIH 小鼠 NIH mouse	1	0.96%
Wister 大鼠 Wister rats	1	0.96%
BALB/C-nu/nu 裸小鼠	1	0.96%
BALB/C-nu/nu nude mouse		

2.2 模型复制方法概况

2.2.1 造模方法

目前常用的黄褐斑的造模方法大致可分 6 种:黄体酮全身攻击、紫外线照射、黄体酮全身攻击联合紫外线照射、紫外线照射联合雌二醇局部涂抹、紫外线照射联合束缚,以及可在联合造模的基础上增加动物慢性束缚来制备肝郁气滞型黄褐斑模型。通过分析纳入的 104 篇实验研究文献,以紫外线照射最为常用(43.27%),其次为采用黄体酮全身攻击联合紫外线照射的方法复制模型(28.85%),详

情见表 2。

在使用紫外线复制模型时,紫外线波长全部在 275~320 nm 之间,属于中波紫外线,以 320 nm 应用最多,占 58.02%。紫外线的照射时长与模型是否成功密切相关,其照射时间多在 20~60 min 之间,最短为每天照射 30 s,最长为 60 min。其中以照射 60 min 最为常见,占 37.04%,详情见图 1。

在黄体酮全身攻击时,所选用动物品种的不同,其肌肉注射的量也有区别,大鼠(3 篇)黄体酮注射量常用剂量为 25 mg/kg,小鼠(29 篇)常用剂量为 20 mg/kg;豚鼠(4 篇)常用剂量为 20 mg/kg,最大剂量达到 100 mg/kg。

2.2.2 造模时间

黄褐斑是一种慢性、获得性色素增加性皮肤病,故无论采用何种造模方法,造模时间相对较长,以 30 d 最为常见(48.08%),最长可达 60 d,最短不少于 7 d 成模,详情见表 3。

2.3 给药及时间

临床上主要采用中药内服及外用、针灸等方法治疗黄褐斑,分析纳入的实验研究文献可知,其

表 2 黄褐斑造模方法统计表

Table 2 Statistical analysis of chloasma modeling methods

造模方法 Methods	文献数 Document number	百分比 Percentage
紫外线照射 Ultraviolet irradiation	45	43.27%
黄体酮注射液+紫外线照射 Progesterone injection+Ultraviolet irradiation	30	28.85%
黄体酮注射液 Progesterone injection	23	22.12%
紫外线照射+束缚 Ultraviolet irradiation+bound	3	2.88%
黄体酮注射液+紫外线照射+束缚 Progesterone injection+Ultraviolet irradiation+bound	2	1.92%
紫外线照射+雌二醇局部涂抹 Ultraviolet irradiation+Estradiol is applied topically	1	0.96%

给药方法主要涉及灌胃、局部外用、局部激光照射或配合激光导入药物、皮下注射及针灸等。其给药方式也可分为造模后给药、造模前给药、边造模边给药,其中造模后给药应用相对较多(54.81%),详情见表 4。在验证疗效的过程中,常以临床上公认的药物为阳性对照药,其中内服给药多选用维生素 C(25.96%)、百消丹等(3.85%);外用给药则以氢醌乳膏(18.27%)应用最多,此外也有文献采用氨甲环酸注射液、壬二酸等。无论外用还是内服,其给药时间大多分布在 28~31 d(58.65%),最长给药 56 d,最短为脉冲照射等,仅给药 1 次,详情见表 5。

2.4 实验相关检测指标概况

对于黄褐斑指标的检测,可分为表观指标、生化指标、病理指标,此外也有文献对动物血液流变学特点的变化进行检测。不同的指标从表观、微观及分子生物角度分析药物的作用效果及相关作用机制。所分析的文献中,有 75.96%对动物皮肤、血清或肝中的相关生化指标进行分析;75.00%的文献对病变局部皮肤状况进行微观定性或定量分析;仅有 33.65%的文献对皮肤局部的表观状态进行积分统计分析。详情见图 2。

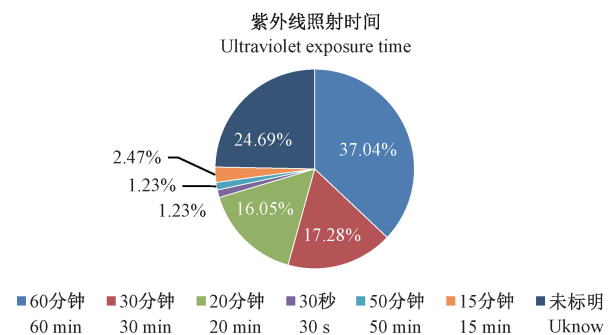


图 1 紫外线照射时间分布图

Figure 1 UV exposure time

表 3 黄褐斑模型造模时间统计表

Table 3 Statistical analysis of the duration of chloasma model experimental periods

造模时间 Building time	文献数 Document number	百分比 Percentage	造模时间 Building time	文献数 Document number	百分比 Percentage
30 d	50	48.08%	36 d	1	0.96%
28 d	21	20.19%	35 d	1	0.96%
21 d	11	10.58%	31 d	1	0.96%
56 d	6	5.77%	20 d	1	0.96%
45 d	6	5.77%	14 d	1	0.96%
60 d	2	1.92%	10 d	1	0.96%
50 d	1	0.96%	7 d	1	0.96%

2.4.1 表观指标

表观指标可直观、清晰的反映药物对黄褐斑的疗效,在疗效的判断中占有重要地位^[6]。有 33.65% 的文献对动物局部皮肤进行观察并统计,主要观察皮肤是否出现红斑、增厚、脱屑、干燥、点状斑块、皮肤变硬、结痂、晒伤等情况,并对色斑面积、色斑颜色进行积分统计。

2.4.2 病理指标

病理是诊断的金标准,可从微观角度反映具体条件下疾病的本质,揭示组织异质性,反映组织病理生理学的微观变化,可进一步揭露局部变化^[7-8]。有 75.00% 的文献通过 HE 染色、Masson-Fontana 染色及免疫组化等方法对局部皮肤情况进行定性、定量分析。对局部皮肤中黑色素细胞数目、脂褐质的含量、黑色素颗粒的面积、基底细胞层黑色素的沉着情况等进行定量分析;对表皮层中角质层是否增厚、胶原纤维是否变性、是否有炎症细胞浸润、毛细血管是否增多等情况进行定性分析。

2.4.3 生化指标

生化指标则能够从分子水平反映病症变化,是组织、器官机能状态变化的一个重要指标,同时能够进一步揭露药物作用机制。已有的实验研究文献对生化指标的检测共可分为 3 个方面:血清、皮肤匀浆、肝匀浆。

皮肤为黄褐斑病灶局部,其指标变化可揭示证型和微观量化之间的某种联系,可更加准确的反应局部病灶的病变情况及愈合情况,为探讨药物局部作用机制提供基础。已有的实验研究文献中,有 75.96% 的文献测量皮肤匀浆中相关生化因子,共涉及 20 种生化因子,其中以测量皮肤匀浆中的超氧化物歧化酶、丙二醛最为常见。

表 4 给药方式分布表

Table 4 Types of drugs administered

给药方式	文献数	百分比
Delivery way	Document number	Percentage
造模后给药	57	54.81%
After modeling		
边造模边给药	46	44.23%
At the same time		
造模前给药	1	0.96%
Before the modeling		

表 5 给药时长分布表

Table 5 Duration of drug administration

给药时长	文献数	百分比
Delivery time	Document number	Percentage
28~31 d	61	58.65%
1~27 d	25	24.04%
32~56 d	18	17.31%

中医认为黄褐斑病在皮,其病在内,与机体整体功能状态密切相关,从其发病机制来看,多与机体内分泌失调、氧化与抗氧化失衡等有关,故在判断疗效及探讨机制时,也常以血清中相关指标的变化来反应整体疗效与机制。已有的实验研究文献中,有 30.61% 的文献测量血清中相关指标,包括氧化功能相关指标超氧化物歧化酶、丙二醛等,内分泌相关指标雌二醇、睾酮、孕酮等。

黄褐斑在中医学上又称“肝斑”,其疏泄功能异常是导致黄褐斑发病的主要原因。此外,肝作为性激素结合球蛋白的主要合成场所,参与性腺激素的合成、转化和灭活;肝也是生物体内重要的氧化还原反应场所^[9],而氧化还原失衡及内分泌是黄褐斑主要的发病因素,故肝功能的调节在黄褐斑的发生、发展、加重上起着至关重要的作用。已有的实验研究文献中,有 34.69% 的文献涉及肝匀浆中相关生化因子的测量,主要包括超氧化物歧化酶、丙二醛、酪氨酸酶等。详情见表 6。

3 讨论

黄褐斑是一种色素代谢障碍性皮肤病^[10],与内分泌失调、紫外线照射、皮肤屏障功能障碍、氧化与抗氧化失衡等密切相关^[11-14],目前治疗黄褐斑的方法包括口服预防紫外线辐射、局部增白剂、化学换肤、光疗法和激光疗法等^[15]。从中医角度来讲,黄褐斑以血脉不通为标,面部及体表色素沉着为主症,与肝、脾、肾三大脏器息息相关,此外黄褐斑与血瘀密切相关,素有“有斑必有瘀,无瘀不成斑”之说^[16]。故中医常以瘀、肝、脾、肾、肺论治^[17-20],采用穴位注射、中药面膜、或联合舒肝颗粒进行治疗^[21-22],也有学者根据月经周期不同时期阴阳、气

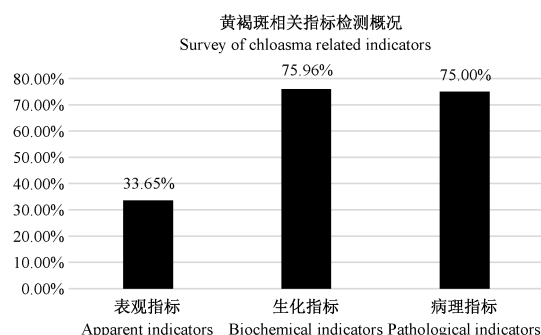


图 2 黄褐斑相关指标检测概况

Figure 2 Overview of the detection of chloasma-related indicators

表 6 黄褐斑动物模型检测指标分布表
Table 6 Index of animal models of chloasma

检测部位 Measuring position	检测指标 Measurements
皮肤相关指标 Indicators in the skin	超氧化物歧化酶(SOD, 52.88%); 丙二醛(MDA, 49.04%); 酪氨酸酶(TYR, 25.96%); 一氧化氮(NO, 7.69%); 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX, 5.77%); 过氧化脂质(LPO, 3.85%); 总抗氧化能力、一氧化氮合酶、羟脯氨酸(T-AOC、NOS、HYP, 1.92%); 前列腺素 E2、干细胞因子、核因子 E2 相关因子 2、 α -黑色素细胞刺激素、乙酰化酶 p300、环加氧酶-2、c-myc、锌、铜、黑素皮质素受体 1、过氧化氢酶、酪氨酸酶相关蛋白 2、雌二醇(PGE2、SCF、N γ F2、 α -MSH、P300HAT、COX-2、Zn、Cu、MC1R、CAT、TRP-2, 0.96%)
血清相关指标 Indicators in serum	超氧化物歧化酶(SOD, 19.23%); 丙二醛(MDA, 18.27%); 酪氨酸酶(TYR, 8.65%); 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX, 4.81%); 雌二醇、睾酮(E2、T, 1.92%); 孕酮、一氧化氮(P、NO, 0.96%)
脏器相关指标 Indicators in organs	超氧化物歧化酶(SOD, 26.92%); 丙二醛(MDA, 25.00%); 酪氨酸酶(TYR, 11.54%); 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX, 5.77%); 一氧化氮(NO, 3.85%); 过氧化脂质(LPO, 2.88%); 乙酰化酶 p300、环加氧酶-2、核因子 E2 相关因子 2、锌、铜、总抗氧化能力(P300HAT、COX-2、N γ F2、Zn、Cu、T-AOC, 0.96%)

血的变化规律,采用周期序贯的疗法^[23]。此外也有采用中西医结合如口服红花逍遥片联合外用氢醌乳膏等方法^[24]。虽临床上治疗黄褐斑的方法多样,但其效果不尽人意,仍是典型的易诊难治性疾病,且疗程绵长,易反复^[25]。故寻找安全、高效的治疗方法仍是各医家不断努力的方向,而动物实验是探讨黄褐斑理论知识、探究新疗法、研制新药物的基础,打好动物实验基础,可提高治疗黄褐斑的科学性、严谨性、安全性。

黄褐斑动物模型的建立至今无国内外公认的标准^[26],本文通过分析中国知网、万方数据库、维普数据库中黄褐斑相关文献发现,黄褐斑实验研究性文献仅有 104 篇文献,与黄褐斑的高发病率、高波及率、易诊难治性、易复发性有较大出入。在模型复制方面,目前尚未发现与黄褐斑发病过程完全相同的动物自发性黄褐斑模型,在实验研究中多采用鼠类动物进行复制,目前选用的实验动物主要有 KM 小鼠、豚鼠等。鼠类动物与人类皮肤结构相近,且廉价易得,是复制黄褐斑模型的理想动物。小鼠以其皮肤角化程度较低、皮肤及角质层厚度较小^[27],更易受到紫外线照射的影响,且廉价易得,容易饲养^[28-29],是研究者的首选动物。此外,豚鼠皮肤结构与厚度与人的皮肤极为相似^[30],其皮肤黑色素细胞和黑色素体的分布形态与人类更为相似^[31],但其饲养成本相对较高、对饲养环境要求严格,指标检测相关的抗体相对不足^[32-33],因此其应用频率仅次于 KM 小鼠。结合黄褐斑在临床上具有显著的性别差异^[34],女性雌、孕激素变化水平明显较男性活跃,故而发病率较高,因此在实验研究中多选用雌性实验动物,以更加贴近临床实际。

复制黄褐斑动物模型主要是通过增加机体黑色素的产生及沉着,导致黄褐斑的形成。经统计发现目前已有的实验研究中,以单纯的紫外线照射复

制黄褐斑模型最为普遍,其操作简便,模型成功率较高,基本符合黄褐斑临床症状,但结合黄褐斑发病机制及影响因素,单纯紫外线照射与发病过程存在较大差异,因此该方法更加适合药效评价性实验。黄体酮注射液+紫外线照射法结合内分泌因素与紫外因素,更加贴近黄褐斑多因素致病发病过程,是黄褐斑发病机制及药物作用机制研究的较理想模型。在紫外线波长的选择中,多采用中波紫外线(275~320 nm),能够增加黑色素细胞的受体活性,其中以 320 nm 最为常见;不同动物照射时间略有差异,小鼠皮肤角质层相对较薄,照射时间可适当缩短,豚鼠、大鼠则可适当延长,但一般集中在 30~60 min 左右;不同动物黄体酮注射量也有一定差异,大鼠常注射 25 mg/kg,小鼠及豚鼠的注射量则集中在 20 mg/kg。造模时间以 30 d 最为常见,最短不少于 7 d。其给药方式以造模后给药应用相对较多,该给药方式更加符合临床实际。此外,黄褐斑属于慢性皮肤病,病程相对较长,给药时间大多分布在 28~31 d。在阳性对照药的选择上,内服给药以维生素 C 较为常见,外用则以局部涂抹氢醌乳膏为多。在指标的测量中,仅有 33.65% 的文献涉及表观指标的分析,表观指标是对药效的直观反映,应在药效评价中占有重要地位;75.96% 的文献以生化指标为主,侧重于皮肤、血清、肝匀浆中的超氧化物歧化酶、丙二醛等氧化相关指标含量的变化,现代研究分析,黄褐斑的发病与内分泌的失衡密切相关,但仅 6 篇文献涉及激素相关指标,并以探讨血清中含量的变化为主;71.43% 的文献涉及局部皮肤病理变化的检测,通过定量与定性观察,从微观角度评价药物疗效及潜在作用机制。

综上所述,对黄褐斑的实验研究及理论探讨与黄褐斑发病现状严重失衡,未来应增加动物实验研究,以进一步明确黄褐斑的发病机理、药物疗效及

作用机制,为临床研究提供确凿的理论依据。在模型复制方面,已有的模型制备方法缺乏中医致病因素的干预,缺少不同证型的黄褐斑动物模型建立方法,因此建立复合动物模型、具有中医病症特点的动物模型是未来重要的研究方向。目前对药物作用机制的研究仅局限于体内、体表氧化与抗氧化失衡,忽略内分泌失调等相关因素。此外,大量理论探讨及实验研究发现,黄褐斑与体内 NEI 网络的紊乱密切相关^[35],随着体表 NEI 网络的提出与深入研究,皮肤作为人体最大的器官,同样存在着分泌、代谢黄褐斑相关生化因子,具备相应的受体,如 α -黑色素细胞刺激素、白介素-1,白介素-6、一氧化氮、孕酮、雌二醇等^[36],故在黄褐斑的治疗中,是否通过调节体内、体表 NEI 网络而发挥整体、局部疗效可能是未来重要研究方向,值得进一步深入探讨。

参考文献:

- [1] 曾培, 闫敏, 崔鑫. 崔鑫临床应用妇科得生丸验案举隅 [J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(5): 25-27.
- [2] 黄亚华, 叶向阳. 氨甲环酸联合微针针灸治疗黄褐斑的临床疗效 [J]. 江苏医药, 2019, 45(10): 1044-1047.
- [3] 于川. 刮痧疗法治疗肝郁气滞型黄褐斑的疗效观察 [J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(9): 1027-1029.
- [4] 庾馨予, 严莉, 陈冬平, 等. 针刺结合中药熏蒸治疗黄褐斑体会 [J]. 江西中医药, 2018, 49(6): 65-67.
- [5] 张薇, 胡波, 易铭, 等. 中医药治疗黄褐斑的文献计量分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2422-2425.
- [6] 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.
- [7] 金佳熹, 周冰玉, 李柳蓉, 等. 新鲜山药提取物对小鼠胃溃疡的预防作用研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 8-13.
- [8] 何宏星, 陈洁, 黄芳, 等. 高脂高铁致大鼠肝纤维化模型的初探 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 648-653.
- [9] 许明明. 肝肠间氧化应激的相关性及食品的调节作用 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2016.
- [10] 张金芳, 王强, 张立欣, 等. 田淑霄巧用麻黄治黄褐斑经验介绍 [J]. 新中医, 2019, 51(11): 331-333.
- [11] Lyons A, Stoll J, Moy R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face study of the efficacy of topical epidermal growth factor for the treatment of melasma [J]. J Drugs Dermatol, 2018, 17(9): 970-973.
- [12] Becker S, Schiekofer C, Vogt T, et al. Melasma: An update on the clinical picture, treatment, and prevention [J]. Hautarzt, 2017, 68(2): 120-126.
- [13] Gao YL, Jia XX, Wang M, et al. Melanocyte activation and skin barrier disruption induced in melasma patients after 1064nm Nd: YAG laser treatment [J]. Lasers Med Sci, 2019, 34(4): 767-771.
- [14] Liao CF, Liao HC, Lee M, et al. Intense pulsed light combined with alpha-hydroxy acid peels in treatment of chloasma [J]. Int J Clin Exp Med, 2018, 11(11): 12474-12480.
- [15] Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments [J]. Int J Dermatol, 2017, 56(9): 902-908.
- [16] 杜桂营. 桂枝茯苓丸加味治疗女性黄褐斑疗效观察 [J]. 山西中医, 2018, 34(3): 17-18.
- [17] 卢永屹. 从瘀论治黄褐斑的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(7): 176-178.
- [18] 郭开元, 李俊慧, 高明周, 等. 从肝论治黄褐斑的理论认识和临床实践进展 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(2): 167-169.
- [19] 刘恒炼, 夏敏, 王加俊, 等. 段亚亭教授从脾论治女性黄褐斑的学术经验 [J]. 河北中医, 2018, 40(2): 170-173.
- [20] 常忠莲, 常中飞, 韦薇, 等. 从肺论治黄褐斑临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2867-2868.
- [21] 李艳青, 陈璐, 杨琦, 等. 舒肝颗粒辅助治疗黄褐斑伴月经不调的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3692-3694.
- [22] 朱进, 叶伟, 李宗超. 穴位注射丹参联合中药面膜及左旋维生素 C 外用治疗黄褐斑的临床观察 [J]. 中国药房, 2014, 25(23): 2162-2164.
- [23] 邓梦琪, 林爽, 丁慧. 丁慧根据“月经周期”论治女性黄褐斑 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4643-4645.
- [24] 季艳芳, 张玉红. 红花逍遥片联合维生素 C 及 2% 氢醌乳膏治疗黄褐斑的疗效观察 [J]. 中国药房, 2013, 24(40): 3784-3785.
- [25] 金亚蓓, 郑利芳, 孙占玲. 穴位埋线改善肝郁气滞型绝经前期女性黄褐斑临床症状及机制研究 [J]. 中国针灸, 2019, 39(9): 932-935.
- [26] 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.
- [27] 秦永红. 氨氯地平经皮给药对缺血随意皮瓣成活的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [28] 孟星君, 李孝东, 刘俊, 等. C57BL/6J 小鼠黑色素瘤肺转移模型的构建 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(2): 139-144.
- [29] 陈尔净, 刘晓伟, 卢丹, 等. 小鼠痤疮模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 117-121.
- [30] 张晓宇. 橙皮素胶束处方工艺优化及其作为护肤品的安全功效评价 [D]. 晋中: 山西医科大学, 2016.
- [31] 郑爽. 松茸液体发酵产物的美白作用的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2014.
- [32] 余曼, 李炳, 李涛, 等. 豚鼠频闪光诱导性近视和形觉剥夺性近视外侧膝状体多巴胺含量的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(1): 86-90.
- [33] 吴瑞, 李秀敏, 苗明三. 基于数据挖掘的哮喘动物模型应用分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 89-93.
- [34] 张金芳, 王强, 张立欣, 等. 田淑霄巧用麻黄治黄褐斑经验介绍 [J]. 新中医, 2019, 51(11): 331-333.
- [35] 田硕, 苗明三. 基于神经-内分泌-免疫网络探讨中药外用作用机制——“三微平衡” [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 6-12.
- [36] 吕中茜, 郭义. 反观中医临床提出“皮肤是人的第三大脑” [J]. 江西中医药, 2016, 47(7): 11-13, 19.

[收稿日期] 2019-12-28