

•基础研究•

•论著•

强脉冲光联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子对兔激素依赖性皮炎动物模型的作用机制研究

陈茜¹, 朱睿¹, 杨文佳², 陈洪铎², 徐天华¹

(1.深圳市南山区人民医院&深圳大学第六附属医院医疗美容科 广东 深圳 518052; 2.中国医科大学附属第一医院皮肤科 辽宁 沈阳 110001)

[摘要]目的: 观察兔激素依赖性皮炎动物模型应用强脉冲光(IPL)联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(rb-bFGF)治疗前后胶原纤维及基质金属蛋白酶1(MMP1)的变化。方法: 应用丙酸氯倍他索建立家兔糖皮质激素依赖性皮炎动物模型, 每只兔背部随机分为四组(即四个象限): A组为对照组(无处理); B组外涂rb-bFGF凝胶治疗; C组IPL照射一次; D组两者联合应用。IPL照射一次结束后分别取不同时期各组皮肤组织观察胶原纤维及MMP1表达量的变化。结果: 家兔模型与正常家兔胶原纤维量减少及MMP1表达量的增加有差异。治疗后各组与对照组进行比较, rb-bFGF凝胶组胶原纤维及MMP1表达量均无明显差异, IPL照射组及联合治疗组胶原纤维含量增加及MMP1表达量减少有差异。结论: IPL及IPL联合rb-bFGF凝胶治疗方法均可调节MMP1的分泌, 促使胶原纤维再生, 但以rb-bFGF凝胶联合IPL治疗最为显著, 能更有效促进皮肤屏障的修复。

[关键词]激素依赖性皮炎; 强脉冲光; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶; 胶原纤维; 基质金属蛋白酶

[中图分类号]R758.22 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)04-0006-04

Mechanism Study on Intense Pulsed Light Combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor on Rabbit Model of Hormone-dependent Dermatitis

CHEN Xi¹, ZHU Rui¹, YANG Wenjia², CHEN Hongduo², XU Tianhua¹

(1. Medical Cosmetic Center, Shenzhen Nanshan People's Hospital & The Sixth Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518052, Guangdong, China; 2. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China)

Abstract: **Objective** To observe the changes of collagen fiber and MMP1 in rabbit model of corticosteroid-dependence dermatitis before and after treatment with IPL and rb-bFGF gel. **Methods** The rabbit model of glucocorticoid-dependent dermatitis was established by clobetasol propionate. The back of each rabbit was randomly divided into four groups (four quadrants): Group A was the control group (no treatment), Group B was treated with rb-bFGF gel. Group C was irradiated with IPL once, Group D combined application of both. The changes of collagen fiber and MMP1 expression in skin tissues of each group were observed at different periods after IPL irradiation. **Results** There were differences between the model rabbits and the normal rabbits in the decrease of collagen fiber and the increase of MMP1 expression. After treatment, in contrast with the control group, the expression of collagen fibers and MMP1 in the rb-bFGF gel group showed no significant difference, the content of collagen fiber increased and the expression of MMP1 decreased significantly between the IPL irradiation group and the combined treatment group. **Conclusion** These results indicate that both IPL and IPL combined with rb-bFGF can be regulated the secretion of MMP1 and promote the regeneration of collagen fiber, and rb-bFGF combined with IPL is the most effective treatment, which can promote the repair of skin barrier more efficiently.

Key words: corticosteroid-dependence dermatitis; intense pulsed light; recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel; collagenous fiber; matrix metalloproteinase

基金项目: 深圳市南山区教育(卫生)科技项目[编号: 2020004(重点)]

通信作者: 徐天华, 主任医师; 研究方向为皮肤美容、皮肤免疫学。E-mail: xutian5151@163.com

第一作者: 陈茜, 主治医师; 研究方向为皮肤美容。E-mail: 718953422@qq.com

共同第一作者: 朱睿, 主治医师; 研究方向为皮肤美容。E-mail: zhurui19791212@163.com

激素依赖性皮炎因长期不正当应用激素引起,目前国际上尚未统一其命名。国内许多学者将其单独命名^[1],国外学者将其命名为激素导致的玫瑰痤疮样皮炎(Corticosteroid-induced rosacea-alike dermatitis, CIRD)^[2],或类固醇性玫瑰痤疮、酒渣鼻(Steroid-rosacea)等^[3-4]。其临床表现主要有红斑、丘疹、对外界刺激敏感、皮肤萎缩等,表现具多样化。目前对该病的治疗有多种方案,包括药物治疗^[5]、物理疗法^[6]等。强脉冲光(IPL)、重组牛碱性成纤维细胞生长因子(rb-bFGF)已经比较广泛的应用于激素依赖性皮炎的临床治疗中。本实验通过建立兔激素依赖性皮炎模型,经IPL照射、rb-bFGF凝胶外用及两者联合治疗,观察治疗前后胶原纤维及MMP1的变化,为IPL及rb-bFGF凝胶在临床中治疗激素依赖性皮炎提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验材料:12只成年健康雄性新西兰大白兔(沈阳宝利恒生物技术有限公司),0.02%丙酸氯倍他索乳膏(广东华润顺峰药业有限公司),重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶5克/支(珠海亿胜生物制药有限公司,中国)。本实验通过中国医科大学伦理委员会审批。

1.2 方法:应用丙酸氯倍他索建立家兔糖皮质激素依赖性皮炎动物模型,12只白兔每只背部用动物剃毛器机械剃毛5 cm×8 cm大小范围,充分暴露其皮肤,暴露部位皮肤每日1次外涂1/2指尖单位0.02%丙酸氯倍他索乳膏(恩肤霜)连续80 d,于兔背毛再次生长后继续机械剃毛至不再生长。

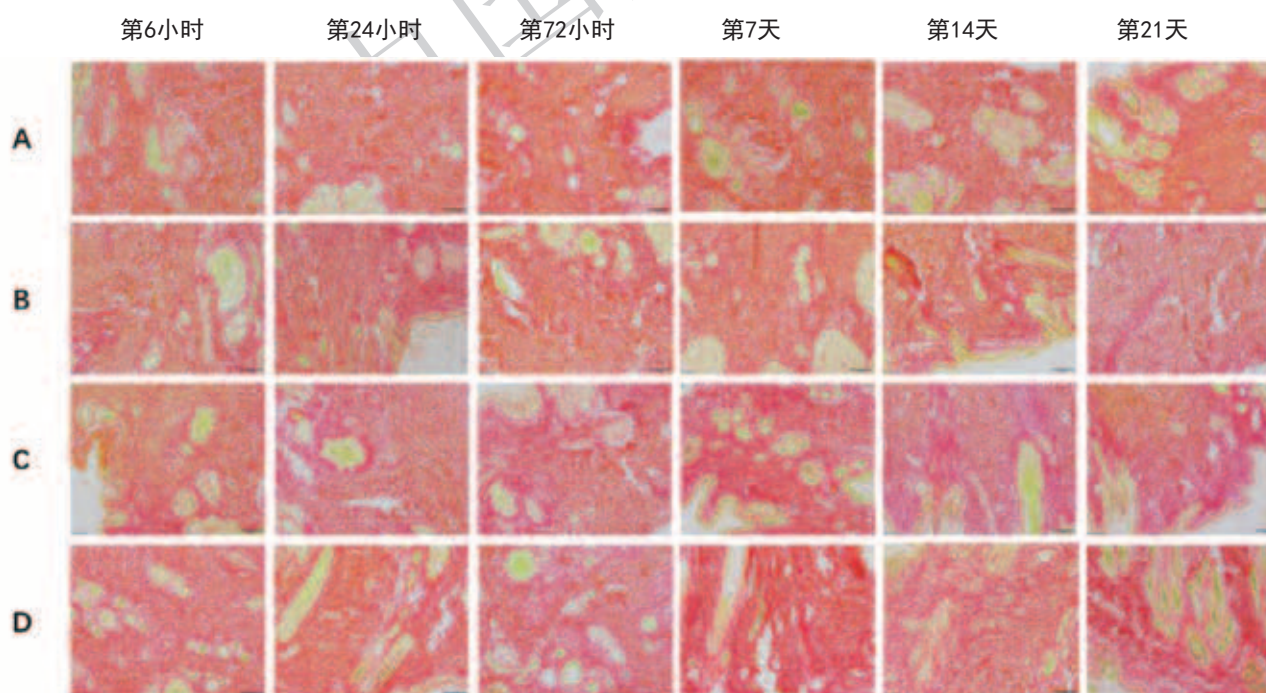
造模开始每5 d应用数码相机拍照,观察造模皮肤外观变化至造模成功;模型建成后将每只兔背部分为四个象限,随机分为A、B、C、D四组:A组为对照组(无处理);B组外涂rh-bFGF凝胶治疗,2次/天(早、晚各一次),每次1/2指尖单位;C组IPL照射一次(波长590 nm,脉宽4 ms,延迟40 ms,3个子脉冲,能量密度16 J/cm²);D组两者联合应用。IPL照射一次结束后分别取第6小时、第24小时、第72小时、第7天、第14天、第21天各组皮肤组织,并观察胶原纤维及MMP1表达量的变化。

1.3 统计学分析:本研究采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)进行描述,方差分析进行比较。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

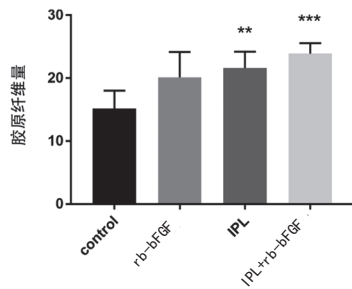
2.1 各组胶原纤维表达结果:结果显示,经rb-bFGF凝胶治疗组与对照组胶原纤维表达量无明显差异;IPL照射组较对照组胶原纤维量增多较明显;IPL联合rb-bFGF凝胶治疗组较对照组胶原纤维量增加最为显著(见图1~2)。

2.2 激素依赖性皮炎动物模型治疗后各组MMP1表达量结果观察:经Western-Blot检测MMP1表达量。模型皮肤中MMP1表达量较正常皮肤中表达量显著增加。治疗后,第21天经rb-bFGF凝胶治疗组与对照组比较MMP1表达量无统计学意义;经IPL照射组与对照组比较MMP1表达量减少较明显,于第1、2周内下降明显,第3周下降趋势减缓;IPL联合rb-bFGF治疗组与对照组比较MMP1减少显著,呈递减趋势(见图3~6)。



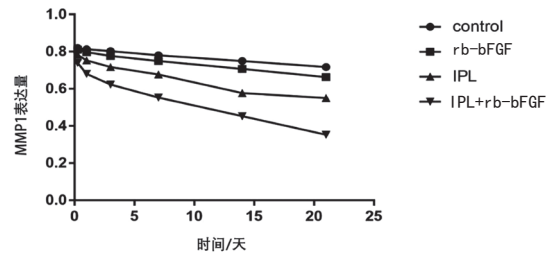
注:普通光镜下天狼猩红染色 A. 对照组; B. 外用rb-bFGF凝胶组; C. IPL照射组; D. IPL联合rb-bFGF组

图1 各组不同时间点胶原纤维变化(200×)



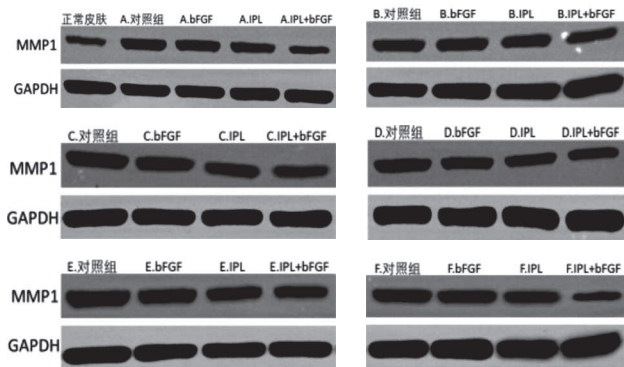
注: *表示与对照组比较, $P < 0.01$; **表示与对照组比较, $P < 0.001$

图2 治疗后各组胶原纤维量



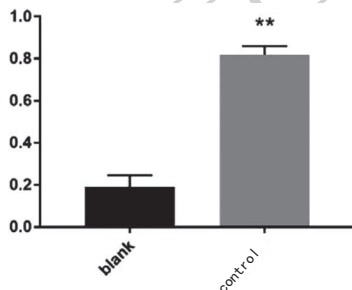
注: IPL治疗组MMP1表达量于第1、2周内下降明显,第3周下降趋势减缓; IPL联合rb-bFGF凝胶治疗组与对照组比较MMP1下降显著,呈递减趋势

图6 MMP1表达量变化趋势图



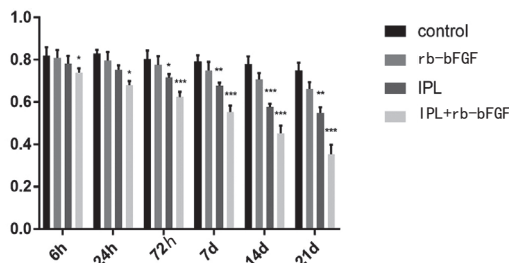
注: A. 治疗后6 h; B. 治疗后1 d; C. 治疗后3 d; D. 治疗后7 d; E. 治疗后14 d; F. 治疗后21 d

图3 MMP1蛋白表达量



注: **表示与空白组比较, $P < 0.01$

图4 对照组MMP1表达量与正常皮肤空白组比较



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

图5 各组MMP1表达量

3 讨论

激素依赖性皮炎,主要是由于滥用激素或含有激素的护肤品引起皮肤干燥、脱屑、瘙痒、对外界刺激敏感,片状红

斑、皮肤萎缩等临床症状^[7-8],该病发病机制尚未明确,但国内外学者认为皮肤屏障功能损伤可能为主要发病机制^[9]。

以往有学者应用香猪、豚鼠、小鼠等动物制作该疾病模型,考虑用于实验的体表面积、经济效益及操作便利等原因,本实验选择经济、易操作的新西兰白兔为实验对象,因其体表面积适宜,易于观察处理前后不同时间点皮肤变化,是研究激素依赖性皮炎理想动物模型^[10],且该动物模型在先前实验已经成功制作^[11]。

激素依赖性皮炎外用药物治疗有激素替代药他克莫司、吡美莫司乳膏等^[12-13]、系统用药包括抗炎、抗过敏药、中药治疗等^[14],目前效果有限,且有一定副作用。近些年随着激光技术的不断发展进步,有许多国内外临床医生应用IPL治疗激素依赖性皮炎取得较好的疗效^[15]。有学者研究表明IPL对适当能量照射可抑制皮肤中MMP1的分泌^[16],MMP1主要裂解真皮胶原蛋白中I型、III型胶原蛋白。在正常皮肤中MMP1的表达量很少,在一定的外界平衡的破坏或某些病理情况,MMP1表达量会显著增加^[17],加速对胶原纤维的分解、破坏。本实验研究发现在激素依赖性皮炎模型的真皮中MMP1的表达量较正常皮肤中显著增多,而胶原纤维量也较正常皮肤显著下降。通过IPL照射减少MMP1分泌,可促进胶原蛋白再生。另外,经IPL照射后,IPL通过波长较长部分作用于真皮中,通过光热效应刺激真皮中成纤维细胞及基质,促进胶原纤维的合成、修复。IPL可能通过上述两种途径修复受损的皮肤屏障,对激素依赖性皮炎起到治疗作用。单一应用IPL治疗虽有一定的临床疗效,本实验观察到经IPL照射后MMP1表达量下降于2周内较为明显,于第3周开始MMP1减少的趋势出现衰减,所以一般于第3~4周再次照射比较理想。

bFGF在伤口愈合中起关键作用,bFGF可作用于真皮中的基质,促进成纤维细胞增殖,而胶原纤维是创面愈合中的主要成分,bFGF经常被应用于创伤愈合治疗中^[18-19],也有国内外一些学者将bFGF应用烧、烫伤治疗中,取得良好效果^[20]。近些年有许多临床医生及学者将bFGF应用于激素依赖性皮炎的治疗,以及敏感性皮肤^[21]、各种物理治疗损伤后的辅助治疗中^[22]。本实验结果显示应用rb-bFGF凝胶治疗后胶原纤维及MMP1表达量与对照组无明显差

异,也说明rb-bFGF外涂在皮肤中渗透作用有限,单独应用治疗效果有限。

联合治疗是皮肤科中一种合理且较彻底的治疗方案^[23],中国学者祝霞应用IPL联合rh-EGF凝胶治疗激素依赖性皮炎取得较好的临床疗效^[24],冯琴等学者将IPL联合rb-bFGF治疗面部毛细血管扩张,临床效果很理想^[25]。rhEGF及rb-bFGF都具有修复皮肤屏障的功能但rb-bFGF能促进真皮中胶原的再生,对皮肤屏障的修复具有更强的作用。本实验发现IPL联合rb-bFGF凝胶对皮肤中MMP1抑制作用及对真皮中胶原纤维再生促进效果最为显著,通过抑制MMP1的表达,可以抑制对胶原的破坏,利于胶原纤维再生修复。通过真皮中胶原纤维再生修复,还可以加速表皮的修复,减少经皮肤的水分流失,进一步促进皮肤屏障的修复,减少炎症细胞的侵袭,抑制有害菌群的入侵,从而使激素依赖性皮炎得到有效的改善。另外对于临床患者,经IPL照射后要有3~4周时间间隔进行下一次的治疗,在此期间给予外用rb-bFGF凝胶不仅在治疗效果上得以加强,还可以缓解期间患者病部的不适、内心的焦虑。

本实验为IPL、rb-bFGF凝胶对激素依赖性皮炎的治疗提供了理论依据,但由于实验时间有限,未能继续探讨更多因子的作用机制,希望以后能进行更完善的研究。

[参考文献]

- [1]赵辨. 刍议“激素依赖性皮炎”[J]. 临床皮肤科杂志, 2013,42(11): 708-709.
- [2]Rosso J Q. Management of papulopustular rosacea and perioral dermatitis with emphasis on iatrogenic causation or exacerbation of inflammatory facial dermatoses: use of doxycycline-modified release 40mg capsule once daily in combination with properly selected skin care as an effective therapeutic approach[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2011,4(8):20-30.
- [3]Hameed A F. Steroid dermatitis resembling rosacea: a clinical evaluation of 75 patients[J]. ISRN Dermatol, 2013,2013:491376.
- [4]Chen A Y, Zirwas M J. Steroid-induced rosacealike dermatitis: case report and review of the literature[J]. Cutis, 2009,83(4):198-204.
- [5]Chu C Y. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea-like eruption[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21(4): 484-90.
- [6]中国医师协会皮肤科分会美容专业组. 激素依赖性皮炎诊治指南[J]. 临床皮肤科杂志, 2009,38(8):549-550.
- [7]Sharma R, Abrol S, Wani M. Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients[J]. J Dermatol Case Rep, 2017,11(1):5-8.
- [8]詹炜,唐先发,杨森. 激素依赖性皮炎研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2017,16(4):370-372.
- [9]Schoepe S, Schäcke H, May E, Asadullah K. Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy[J]. Exp Dermatol, 2006,15(6):406-420.
- [10]Schivo M, Aksenov A A, Pasamontes A, et al. A rabbit model for assessment of volatile metabolite changes observed from skin: a pressure ulcer case study[J]. J Breath Res, 2017,11(1):016007.
- [11]朱睿,陈茜,徐瑞雪,等. 应用丙酸氯倍他索乳膏建立兔激素依赖性皮炎模型及其皮肤病理变化观察[J]. 中国美容医学, 2020,29(11):101-104.
- [12]Lee D H, Li K, Suh D H. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial[J]. Br J Dermatol, 2008,158(5):1069-1076.
- [13]李贤光,李彩霞,朱薇,等. 他克莫司软膏联合创福康治疗激素依赖性皮炎疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2021,43(4):538-540.
- [14]肖茜. 中药联合依巴斯汀治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎[J]. 中国美容医学, 2018,27(2):130-132.
- [15]田雅兰,陈婷婷,钱江. 强脉冲光联合舒敏保湿霜治疗面部糖皮质激素依赖性皮炎疗效分析[J]. 中国美容医学, 2021,30(6):86-89.
- [16]Gu W, Liu W, Yang X, et al. Effects of intense pulsed light and ultraviolet A on metalloproteinases and extracellular matrix expression in human skin[J]. Photomed Laser Surg, 2011,29(2):97-103.
- [17]王醒荷,罗赛,徐渴鑫,等. 紫外线对皮肤基质金属蛋白酶及相关通路影响的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018,29(5):316-318.
- [18]Yang L, Zhang D, Wu H, et al. Basic fibroblast growth factor influences epidermal homeostasis of living skin equivalents through affecting fibroblast phenotypes and functions[J]. Skin Pharmacol Physiol, 2018,31(5):229-237.
- [19]Guo Y, Xu B, Wang Y, et al. Dramatic promotion of wound healing using a recombinant human-like collagen and bFGF cross-linked hydrogel by transglutaminase[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2019,30(17):1591-1603.
- [20]Zhan D C, Shen Y S, Zhao Y R, et al. Efficacy and safety of basic fibroblast growth factor in the treatment of burns: Protocol for a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(14):e15102.
- [21]齐显龙,杨宪伟. 敏感皮肤的整合治疗[J]. 中国美容医学, 2018,27(10): 21-23.
- [22]刘韵,展望,游文健. 外用bFGF凝胶对CO₂点阵激光治疗痤疮疤痕疗效的影响[J]. 中国美容医学, 2018,27(4):54-57.
- [23]Schilling L M, Halvorson C R, Weiss R A, et al. Safety of combination laser or intense pulsed light therapies and doxycycline for the treatment of rosacea[J]. Dermatol Surg, 2019,45(11):1401-1405.
- [24]祝霞,孙丽玲. 强脉冲光联合重组人表皮生长因子凝胶治疗面部激素依赖性皮炎的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2017,27(2):91-93.
- [25]冯琴,梁琼,魏林林,等. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合强脉冲光对糖皮质激素依赖性皮炎患者皮肤屏障功能的影响[J]. 中国美容医学, 2022,31(10):59-62.

[收稿日期] 2022-09-21

本文引用格式: 陈茜,朱睿,杨文佳,等. 强脉冲光联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子对兔激素依赖性皮炎动物模型的作用机制研究[J]. 中国美容医学, 2025,34(4):6-9.