

痤疮动物模型建立及评价研究进展

张睿¹, 吕美豫¹, 张建军¹, 刘金莲¹, 陈彦², 黄志强², 刘尧², 周澜华³

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京 102488; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 3. 北京京城皮肤医院皮肤科, 北京 100192)

[摘要] 近年来学者们根据对痤疮发生机制的认识建立了痤疮炎症动物模型、移植人皮痤疮动物模型和天然痤疮动物模型, 其中炎症模型主要由细菌感染、化学药物涂抹和异物注射诱导, 天然痤疮动物模型包括某些对激素敏感的动物和某些具有类似痤疮临床表现的动物。选择合适的模型动物和造模方法, 对不同程度、不同机制的痤疮干预产品研发很有必要。目前我国的祛痤疮保健功能只有人体评价标准, 无动物评价标准, 一定程度上影响了痤疮发病机制的深入研究以及祛痤疮产品的研发进度。本文对痤疮产生的条件、人类皮肤特点、痤疮丙酸杆菌对人体皮肤的双向作用、痤疮动物模型、常用的观察与评价指标进行归纳总结, 为痤疮发病机制研究、祛痤疮保健和治疗产品研发提供参考。

[关键词] 痤疮; 动物模型; 研究进展

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)04-0398-08



Research Progress on Establishing and Evaluation of Acne Animal Models

ZHANG Rui¹, LÜ Meiyu¹, ZHANG Jianjun¹, LIU Jinlian¹, CHEN Yan², HUANG Zhiqiang², LIU Yao², ZHOU Lanhua³

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 3. Department of dermatology, Beijing Jingcheng Skin Hospital, Beijing 100192, China)

Correspondence to: ZHANG Jianjun (ORCID:0000-0003-3855-3359), E-mail: zhangjianjun@bucm.edu.cn;

ZHOU Lanhua (ORCID:0000-0002-5660-8301), E-mail: 319950076@qq.com

[ABSTRACT] According to understanding of the pathogenesis of acne, scholars have established animal models of acne inflammation, animal models of grafting human skin acne, and natural acne animal models. The acne inflammation model is mainly induced by bacterial infection, chemical drug application, and foreign matter injection. Natural acne animal models include animals that some are sensitivity to hormones and some have clinical symptoms of acne. It is necessary to select appropriate model animals and replicate model methods for the development of acne intervention products with different degrees and mechanisms. At present, there are only human evaluation standards of acne health functions in China, but no animal evaluation standards, which has affected the in-depth study of the pathogenesis of acne as well as the research and development progress of acne products. This article summarizes the conditions for the occurrence of acne, the characteristics of human skin, the bidirectional effect of *Cutibacterium acnes* on human skin, acne animal models, and commonly used observation and evaluation indicators, providing the reference for studying the pathogenesis of acne, promoting acne treatment and health care, and developing treatment products.

[基金项目] 国家重点研发计划项目“基于辨证保健的中药复方保健产品评价技术体系研究及示范研发平台的建立”(2018YFC1706800)

[第一作者] 张睿(1988—),男,博士研究生,研究方向:中医优势病种防治及用药规律研究。E-mail: zhangrui@bucm.edu.cn。ORCID:0000-0002-6500-6556

[通信作者] 张建军(1965—),女,博士,教授,研究方向:中医优势病种防治及用药规律研究。E-mail: zhangjianjun@bucm.edu.cn。ORCID:0000-0003-3855-3359;

周澜华(1975—),女,硕士,副主任医师,研究方向:损容性皮肤病。E-mail: 319950076@qq.com。ORCID:0000-0002-5660-8301

[Key words] Acne; Animal models; Research progress

痤疮是一种多发于毛囊皮脂腺密度高部位的慢性炎性皮肤病^[1]。近年来,全球痤疮患者人数超过6.4亿^[2]。截至2023年3月,我国仅有71种保健食品和36种中成药与痤疮治疗相关。痤疮病因复杂,发生机制尚未完全阐明,尽管可以有许多种治疗方式,但迄今为止尚未找到公认的理想方案。学者们根据痤疮的不同发生机制建立了细菌感染、化学药物涂抹和异物注射诱导的痤疮炎症动物模型,移植人皮痤疮动物模型,以及激素敏感和具有类似痤疮临床表现的天然痤疮动物模型。选择合适的模型动物和造模方法,对研发不同程度、不同机制的痤疮干预产品很有必要。痤疮治疗契合大健康时代的发展需求,在养生保健、提高生活质量方面具有重要意义^[3]。目前我国针对祛痤疮保健功能只有人体评价标准,无动物评价标准,影响了该类产品作用机制的深入研究以及产品研发。

本文对痤疮产生条件、人类皮肤特点、痤疮丙酸杆菌对人体皮肤的双向作用、痤疮动物模型、常用的观察与评价指标进行归纳总结,为研究痤疮发病机制、祛痤疮保健和治疗产品研发提供参考。

1 痤疮发生机制

1.1 痤疮产生的条件

痤疮作为一种人体常见皮肤病,几乎是人类特有的疾病,仅侵犯少量动物(如猫、犬等)^[4]。动物痤疮的发病机制与人类大不相同,其中痤疮丙酸杆菌(*Cutibacterium acnes*, 以前被称为 *Propionibacterium acnes*^[5])仅存在于人体皮肤表面^[6]。痤疮的产生与汗腺和毛孔相关。哺乳动物为维持恒定体温需要进行热量传导,依靠不明显的蒸发或者明显流汗,带走热量,用以维持生产活动中体温的恒定^[7]。大多数哺乳动物在进化过程中由于基因的选择性表达,汗腺相关的基因作用减弱,使得毛发旺盛,汗腺较少,且大多是小汗腺^[8]。为防止皮肤皲裂,汗腺分泌油脂以减少皮肤表面水分蒸发,这种油脂由顶泌汗腺分泌的不饱和脂肪酸组成,经毛孔渗出到皮肤表面。汗腺和毛孔的产生分别为痤疮丙酸杆菌的生长提供了所需营养和环境。

1.2 人类皮肤的特点

人体皮肤包括表皮、真皮和皮下组织,其中表皮

由20种细胞类型组成^[9];表皮最外层的角质层中40%~50%的皮脂是由神经酰胺构成,可以防止异物侵入,还可保持皮肤水分^[10]。如果缺少神经酰胺,人体皮肤抵抗外部刺激的能力就会减弱。位于真皮层的汗腺分为外泌汗腺和顶泌汗腺,其中外泌汗腺直接开口于皮肤表面的汗孔^[11]。皮肤有分泌和排泄功能,机体产生的很多代谢物如无机盐和尿素,会通过皮肤排泄。人类之所以被痤疮丙酸杆菌选为宿主,主要是由于人体皮肤拥有较多的汗腺和较小的毛孔。大量的汗腺为细菌繁衍供给足够的营养,而较小的毛孔使之不易随汗液脱离宿主,且毛孔较小导致氧气供应不充沛,有利于这种厌氧型细菌的生长。

1.3 痤疮丙酸杆菌对人体皮肤的双向作用

痤疮丙酸杆菌作为体表皮肤常见菌和优势菌,与人类是共生关系,属于条件致病菌,对人体皮肤具有双向作用。一方面,痤疮丙酸杆菌通过分泌释放水解酶和多种致炎物质,诱导表皮组织产生炎症反应,间接加强体表肌肤的防御能力,发挥皮肤屏障功能;还可以代谢产生短链脂肪酸,限制其他病原体生长,积极调节炎症反应发展,对皮肤提供有益影响^[6]。另一方面,痤疮丙酸杆菌在油脂供应充足且处于厌氧环境时过度繁殖,产生低分子多肽,作为趋化因子使白细胞集中于毛囊皮脂腺单位,并产生大量水解酶,进而造成毛囊壁渗漏、破裂,引起皮肤产生剧烈的炎症反应^[12]。

2 痤疮动物模型建立

由于其他哺乳动物的毛囊和皮脂腺的特点、组成以及寄生优势菌群等与人类不同,很难用动物模型完全模拟痤疮的发病过程。虽然目前现有的痤疮模型具有较大局限性,但是仍可以根据研究中实验要求选择较为合适的动物模型,并将其应用于痤疮的发病机制、临床药物疗效和产品研发。各种痤疮造模方法的优缺点以及动物种类应用范围和优缺点,汇总见表1和表2。应根据实验目的,选择合适的实验动物来尽量模拟人类痤疮的临床特点,以进行科学研究。

2.1 家兔模型

家兔在实验诱导下会患痤疮。常用的造模方式有两种。一种是单独应用化学物质诱导,即Kligman法,

表1 建立痤疮动物模型的常见方法及其使用药物、动物和优缺点

Table 1 Common methods of establishing animal models of acne and their advantages and disadvantages

造模方法 Establishment method	造模药物或材料 Establishment drugs or materials	适用动物 Target animals	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
细菌感染致炎 Bacterial inflammation	痤疮丙酸杆菌菌液、金黄色葡萄球菌菌液	家兔、大鼠、小鼠	最接近痤疮发病过程	痤疮丙酸杆菌无法大量繁殖;金黄色葡萄球菌产生的致炎物质与人类痤疮发病过程中的致炎物质不一致
化学诱导致炎 Induced by chemical drugs	巴豆油、二甲苯、角叉菜胶、二硝基氯苯、油酸、睾酮	家兔、大鼠、小鼠	操作简单;致炎明显	与痤疮发病致炎机制不同;更接近于皮炎
异物注射或移植 Foreign matter injecting or grafting	人角质细胞、人皮脂腺细胞、人类皮肤组织	豚鼠、裸鼠	致炎物质与人类角质细胞微环境相同;造模周期短	存在免疫排斥反应;移植操作复杂
天然模型 Natural acne models	—	金黄仓鼠、犀牛小鼠、京都 犀牛大鼠、墨西哥无毛犬、 小型猪	无需造模;可用于痤疮药物筛选	部分模拟痤疮发病状态;不太适用于痤疮治疗和发病机制研究

表2 痤疮模型的动物种类、应用范围和优缺点

Table 2 Animal species, application range, advantages and disadvantages of acne models

模型动物 Model animals	应用范围 Application range	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
家兔 Rabbits	对粉刺、角质化异常的疗效评价;痤疮治疗、改善角质化的机制研究	研究最成熟的痤疮模型;兔的毛囊与人类相似;实验操作简单、易成模	兔耳皮肤的优势菌群与人类不同;无法做大量抗痤疮药物的筛选
大鼠 Rats	对炎症、角质化异常的疗效评价;抗炎、改善角质化的机制研究	研究较成熟的痤疮模型;炎性反应明显	无法形成黑头粉刺
小鼠 Mice	对炎症、角质化异常的疗效评价;抗炎、改善角质化的机制研究	体积小,成本低;炎性反应明显	耳廓注射操作不易;无法形成黑头粉刺;毛囊细胞类型与人类不同
豚鼠 Guinea pigs	对炎症、角质化异常的疗效评价;抗炎、改善角质化的机制研究	致炎物质与人类角质细胞的微环境相同	致炎机制与人类痤疮炎性反应不同
裸鼠 Nude mice/rats	抗皮脂腺增生的疗效评价;皮脂代谢的机制研究	皮脂腺分布均匀	成本高;毛囊退化,缺少菌群生长环境;移植后死亡率高
金黄仓鼠 Golden hamsters	抗雄激素、抗皮脂腺增生的疗效评价;激素代谢和皮脂腺代谢的机制研究	可用于建立天然模型,对激素敏感	不易感染,无法做感染和炎性反应研究
犀牛小鼠 Rhino mice	对粉刺的疗效评价	可用于建立天然模型,能够自发产生类似人类粉刺的痤疮	与人类角质不同,无法继发炎性反应;国内研究较少
墨西哥无毛犬 Mexican hairless dogs	对粉刺的疗效评价	可用于建立天然模型,能够自发产生类似人类粉刺的痤疮;可以在身上不同部位筛选外用药物	成本高;研究较少
小型猪 Miniature pigs	皮脂腺代谢的机制研究	可用于建立天然模型,与人类皮脂腺的氨基酸代谢一致	成本高;研究较少

是公认的最为经典、常用的痤疮粉刺造模方法,1989年被美国皮肤病学会制定为痤疮造模的规范方法,具有可靠性高、重复性好的优势。该方法主要是通过向兔右耳内侧耳道开口处2 cm×2 cm范围,连续14 d每天1次均匀涂布2%煤焦油或50%油酸0.2~0.5 mL,从而建立痤疮动物模型。另一种是向兔耳内侧注射痤疮丙

酸杆菌菌液或表皮葡萄球菌菌液复合涂抹油脂类物质,模拟人类痤疮毛孔堵塞,通过每天或隔日向右耳皮内注射对数生长期的痤疮丙酸杆菌菌液30~100 μL,菌液浓度经0.5号麦氏比浊仪核定为1×10⁸ CFU/mL(CFU即菌落形成单位,colony-forming unit)或在635 nm波长下吸光度为0.08~0.13,注射后均匀涂布2%煤焦油

或50%油酸0.2~0.5 mL,左耳不做任何处理作为对照,连续14~28 d可制备兔耳痤疮模型。这种模式允许家兔体内的雄性激素在一定程度上刺激皮脂腺,并且在兔耳上涂抹油酸以堵塞毛囊口,为细菌繁殖提供良好的厌氧环境,促进兔耳痤疮模型形成角化。同时,将痤疮的病原菌——痤疮丙酸杆菌注射到兔耳皮肤中使其感染,最终导致痤疮的形成^[13]。如吴亚梅等^[14]选用雄性日本大耳白兔,在兔右耳道口外每日涂厚度约为0.5 mm的煤焦油一次,连续3周建立痤疮模型。OU-YANG等^[15]应用雄性新西兰白兔,隔日注射100 μ L/耳的痤疮丙酸杆菌菌液,并且每天涂抹0.5 mL的煤焦油,连续14 d成功建立兔耳痤疮模型。

2.2 大鼠模型

大鼠痤疮模型是国内研究痤疮治疗药物抗炎抑菌机制的常用动物模型。常用造模方式有两种,一种为单独涂抹油酸或煤焦油,连续7~21 d;另一种为注射痤疮丙酸杆菌菌液复合涂抹油脂类物质,通过向大鼠单侧耳廓注射对数生长期的痤疮丙酸杆菌菌液30~50 μ L,菌液浓度经0.5号麦氏比浊仪核定为 1×10^8 CFU/mL或在635 nm波长下吸光度为0.08~0.13,并涂布煤焦油或油酸0.2~0.5 mL,连续7~21 d,诱导其形成具有肉芽肿性炎症的痤疮模型。该模型主要用于研究痤疮炎症损伤的发病机制,并评估抗痤疮药物的抗菌效果。建模后主要观察大鼠注射部位的解剖结构,以及巨噬细胞、淋巴细胞的浸润情况。毛囊的皮脂腺位于炎症上方,皮脂腺消失成为浸润中心,该模型与痤疮丙酸杆菌的特异性和注射部位发生痤疮样病变的结构有关^[13]。在向耳廓皮肤注射痤疮丙酸杆菌时,可以选择厚度1 cm的聚苯乙烯泡沫塑料辅助注射,即将大鼠侧脸贴在聚苯乙烯泡沫塑料侧边,头倾斜后耳朵会处于聚苯乙烯泡沫塑料平面上,沿耳廓表面0~10°进针以实现耳廓注射。如于坤良等^[16]应用雌性Wistar大鼠,双耳内侧每天每次涂抹0.5 mL油酸,连续3周可建立痤疮大鼠模型。王亚红等^[17]用雌雄各半的Wistar大鼠,隔日向右侧耳廓注射丙酸杆菌液50 μ L并每日涂抹100%油酸0.5~1 mL,连续3周建立痤疮大鼠模型。CAO等^[18]应用雄性SD大鼠,每日左耳注射痤疮丙酸杆菌液并涂抹人工混合皮脂,连续28 d建立痤疮大鼠模型。

2.3 小鼠模型

与家兔和大鼠相比,小鼠具有容易获取、体型小、饲养成本低等优势,然而,小鼠耳朵毛囊所含的细胞

类型与人类毛囊情况并不相同,特别是小鼠痤疮模型难以模拟人类痤疮的黑头粉刺症状^[19]。常用造模方式有两种。一种是注射痤疮丙酸杆菌菌液到耳部或背部或腹部,通过每日或隔日向小鼠耳廓皮内或颈背部皮肤注射痤疮丙酸杆菌菌液0.05~0.1 mL,菌液浓度经0.5号麦氏比浊仪核定为 1×10^8 CFU/mL或在635 nm波长下吸光度为0.08~0.13,连续1~10 d,模拟痤疮外部表现及炎症反应;另一种是致炎化学物质涂抹耳部,通过每日体外涂抹巴豆油、二甲苯、角叉菜胶、二硝基氯苯,诱导小鼠炎症反应^[19-21]。这类模型更多的是模拟皮炎,尽管与人类痤疮的炎症机制有所不同,但仍可部分模拟痤疮的炎症反应。如陈茜等^[22]用雌性ICR小鼠,刘洪君等^[23]用雄性C57BL/6小鼠,向小鼠左耳内注射痤疮丙酸杆菌菌液24 h,制备痤疮炎症模型。Nakatsuji等^[24]将人类皮脂腺细胞包裹的真皮植入ICR小鼠腹部皮下7 d后,注射痤疮丙酸杆菌菌液,模拟人的痤疮微环境。黄晋权等^[25]应用雌性昆明小鼠,于背部皮下隔日注射痤疮丙酸杆菌混悬液0.1 mL,连续10 d造痤疮模型。Nakayama等^[26]应用雌性HR-1小鼠,背部皮下注射浓度为 1×10^8 CFU/mL的痤疮丙酸杆菌菌液50 μ L一次,建立痤疮模型。

2.4 豚鼠模型

注射人角质形成细胞至豚鼠腹部皮下可以模拟痤疮炎症发生,还可以用于评估临床痤疮药物的有效性。通过每天将5 mg/mL人足部角质蛋白悬浮液0.1 mL注射到豚鼠的侧腹部,连续7 d,制备豚鼠痤疮模型。建模后,豚鼠的侧腹部可产生炎症丘疹,其特征是早期聚集多形核白细胞和后期出现肉芽肿,该特征可用于抗痤疮药物对炎症、角质化异常的疗效评价。如Dalziel等^[27]连续7 d每天将5 mg/mL的人角质层悬浮液0.1 mL注射到豚鼠脱毛侧皮肤,建立痤疮模型。Salimi等^[28]应用雌性豚鼠评价抗痤疮药物壬二酸对皮肤渗透性的影响。

2.5 裸鼠模型

裸小鼠可以接受异源皮肤移植,且移植物存活时间长,常用于研究局部抗痤疮药物的疗效。该模型在人类皮脂腺生理、病理研究中具有重要应用价值,可用于研究雄激素诱导痤疮的机制和抗痤疮药物的有效性,特别是皮脂腺相关研究^[19]。犀牛小鼠是具有无毛hairless (*Hr*) 基因突变的无毛小鼠,在4月龄时,由于毛发退化期的缺陷,会出现不可逆的永久性脱毛。京都犀牛大鼠由乙基亚硝基脲诱变产生,表现与犀牛

小鼠相似^[29], 毛囊的皮脂腺逐渐被皮脂和角质形成细胞过度堆积所压缩, 形成类似于人类黑头粉刺的生理结构, 称为假粉刺。成年犀牛小鼠的毛囊漏斗扩张, 角蛋白聚积, 形成了类似于人体无炎症痤疮的结构。这些皮肤上的假粉刺源自原始毛囊单位, 其间充满角质形成细胞沉积和皮脂。因此犀牛小鼠是一个天然的痤疮模型动物。犀牛小鼠痤疮动物模型被用于评估药物对粉刺的溶解作用^[30], 但近年来对该鼠模型的研究应用较少。如Petersen等^[31]移植痤疮整容手术后患者皮肤残留物到成年去势雄性CD-1裸小鼠皮肤上, 并注射雄激素, 建立人皮脂腺的裸小鼠痤疮模型。Otulakowski等^[32]移植人胸部皮肤至裸小鼠背部和尾巴底部, 观察了抗痤疮常用药维A酸(即视黄酸)对皮肤的作用。Odorisio等^[33]应用雌雄各半的犀牛小鼠评价抗痤疮药物对粉刺的溶解能力。Ramezanli等^[34]观察到阿达帕林凝胶可以溶解犀牛小鼠粉刺。

2.6 金黄仓鼠模型

金黄仓鼠(又称叙利亚仓鼠)有两个雄激素依赖性皮脂区, 一个是腹部腺, 另一个是耳朵。腹部腺是一对直径为3~5 mm的乳头状隆起物, 包含皮脂腺。皮脂腺细胞和黑色素细胞对体内雄激素反应敏感, 在雄激素升高时可形成深色区域, 毛囊管里的角化细胞可以形成角栓。耳朵部位由于脂肪组织较少, 更有利于形态学测量以及组织学和生化分析。金黄仓鼠对雄激素敏感, 被认为是一种研究雄激素对皮脂腺和毛发影响的天然痤疮模型动物^[35], 用于观察或寻找抗雄激素药物, 同时可以用于检查雄激素异常引起皮脂腺形状和功能的变化^[36]。但金黄仓鼠不易感染细菌, 不能作为研究感染及炎症的模型动物。如张娟娟等^[37]观察抗痤疮药物对金黄仓鼠腹部两侧皮脂腺斑面积大小的影响, 以评价抗皮脂腺增生能力。任威威等^[38]用0.1 mg/mL双氢睾酮溶液5 μ L均匀涂布于金黄仓鼠内耳廓中2/3处, 连续18 d, 建立痤疮模型。

2.7 犬模型

墨西哥无毛犬的胸腺在早期退化, 无毛, 且身上有很多粉刺。这些粉刺的开口是开放性的, 直径只有几毫米。与目前大多数使用化合物刺激的动物模型不同, 这些粉刺与人类粉刺相似, 是自发形成的。虽然犬的皮肤上仅有较少的皮脂腺, 且皮脂腺无法分泌足够的脂肪酸, 但仍可被认为是一个天然的痤疮模型, 可以用于评价局部抗痤疮药物溶解粉刺的功效^[30]。如Schwartzman等^[39]观察了抗痤疮外用药物对一只雌性墨西哥无毛犬的面部、颈部、大腿、胸部粉刺的影响。

2.8 猪模型

小型猪和人类的皮肤不仅组织结构相似, 在皮脂腺的解剖学结构、上皮修复再生性、皮下脂肪层和烧伤后内分泌与代谢的改变方面也十分相似。研究发现2~3月龄小型猪的皮肤解剖特点与人类最接近, 对氨基酮戊酸的代谢也与人一致, 提示小型猪是一个合适的痤疮模型动物^[40]。如Lu等^[41]应用雌雄各半的广西巴马小型猪, 观察抗痤疮外用药物对剃毛后背部皮肤8个独立区域的影响。

3 痤疮模型的观察与评价指标

3.1 表观指标

表观指标是评价痤疮最直接和最重要的指标, 也是评估痤疮模型是否制备成功的关键^[13]。主要包括:(1)造模部位皮肤可见丘疹或脓疱;(2)局部组织增厚和硬化;(3)毛囊口有黑色的角栓, 形成黑头或粉刺;(4)毛囊口的开口扩大, 毛囊的面积和皮脂腺的直径增加。

3.2 病理指标

病理指标可用来更直接、客观地评价痤疮的具体情况, 是评估痤疮模型是否制备成功的标准。在成功制备痤疮模型动物上, 可以在光学显微镜下观察到的主要指标包括:(1)造模部位表皮增厚, 伴有角化过度;(2)棘细胞层明显增厚;(3)毛囊皮脂腺明显增大, 毛囊漏斗部呈壶状且充满角质化物质。

3.3 生化指标

生化指标是评价痤疮的间接指标, 可以监测机体在痤疮发生、发展、痊愈过程中的反应, 但缺乏特异性。常见的生化指标包括血清和皮肤组织中的睾酮(T)和雌二醇(E₂)水平、雄雌激素含量比(A/E)^[42]; 炎症细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等和抗炎细胞因子IL-4、IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等的表达变化。造模后T与A/E水平可能升高, E₂水平可能下降, 炎症因子表达可能增高, 抗炎细胞因子表达可能下降^[43]。

4 总结

现存痤疮动物模型包括细菌感染、化学诱导、异物注射、移植人体皮肤方法建立的动物模型, 以及某些对激素敏感的动物和某些具有类似痤疮临床表现的天然痤疮动物模型。其中细菌感染联合化学诱导(痤

疮丙酸杆菌菌液+油酸或煤焦油)致炎是最常用的造模方式,家兔、大鼠、小鼠、金黄仓鼠是我国最常用的动物模型。

大多数动物不会产生足够的三酰甘油来滋生痤疮丙酸杆菌^[44]。例如,犬的皮脂腺中检测不到三酰甘油,而小鼠、兔和金黄仓鼠的三酰甘油浓度都很低。因此,在创建含有痤疮丙酸杆菌的动物模型时需要外部注射痤疮丙酸杆菌,现有的各种痤疮研究动物模型往往都使用这种策略,其中兔耳和犀牛小鼠常用于确定痤疮病变的复合致粉刺性^[24,45]。然而,兔耳模型不包括细菌定植^[30],因此不适,用于需要大量药物筛选和疫苗接种的方案。在以前的小鼠痤疮模型研究中,通常将痤疮丙酸杆菌注射到耳朵中,但由于小鼠耳朵脆弱,炎性反应引起继发性变化出现是有限的。因此,部分实验将痤疮丙酸杆菌注射到小鼠背部和颈后皮肤,在一定程度上可以更好地观察到炎症性痤疮的初始过程^[19]。裸小鼠痤疮模型所用的移植皮肤源于美容医疗机构产生的人类废用皮肤,往往受到伦理限制,而且移植后裸鼠死亡率高,也是一个技术限制。犀牛小鼠与墨西哥无毛犬虽然是天然的痤疮模型,但由于该模型动物成本高,国内应用较少,仅用于研究外用药物对“假粉刺”的改善角质作用,对研发痤疮新药、判定痤疮新药疗效产生一些限制。小型猪也由于高成本和仅适用于皮脂腺代谢机制研究而在应用上受到一定限制。

截至目前,痤疮的动物模型虽然很多,但尚不能够完全模仿人类痤疮的临床表现和病理变化,只能部分模拟痤疮的表现和病理变化。现存的动物模型主要存在如下问题:(1)人类痤疮的产生依赖于毛囊脂质的分泌,动物皮脂腺分泌皮脂的成分与人类不同,人类皮脂成分的变化与毛囊皮脂腺角化异常有关;(2)痤疮动物模型中粉刺发生机制与人类不同;(3)部分痤疮动物模型通过外用化学物质导致炎症反应,其炎症反应的诱发因素与人类痤疮不同。

综上,本文总结分析了现有的痤疮动物模型的研究进展、适用范围和观察及评价指标,结果提示以某一方式模拟人体痤疮的动物模型不能很好地满足所有实验要求,需根据实验目的选择合适的痤疮动物模型。

[作者贡献 Author Contribution]

张睿撰写并修改论文;

吕美豫、刘金莲、陈彦、黄志强和刘尧收集资料,参与论文写作;

张建军指导论文核定文稿,是基金获取者;

周澜华构建论文框架。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] MUSTAFA A I, EBRAHIM A A, ABEL HALIM W A L, et al. Serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): a novel potential biomarker in severe acne Vulgaris[J]. Indian J Dermatol, 2022, 67(5):512-517. DOI: 10.4103/ijd.ijd_387_21.
- [2] DAGNELIE M A, POINAS A, DRÉNO B. What is new in adult acne for the last 2 years: focus on acne pathophysiology and treatments[J]. Int J Dermatol, 2022, 61(10): 1205-1212. DOI: 10.1111/ijd.16220.
- [3] 张睿, 侯新娟, 张毅, 等. 祛痤疮中药保健食品和中成药组方规律及特点分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13):3234-3239. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210120.406.
ZHANG R, HOU X J, ZHANG Y, et al. Analysis on formulation regularity and characteristics of acne-relieving Chinese medicinal health products and Chinese patent medicines[J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(13): 3234-3239. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210120.406.
- [4] 付珍娜, 王婷, 白明, 等. 基于中西医临床病症特点的痤疮动物模型分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6):1288-1291. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20180104.001.
FU Z N, WANG T, BAI M, et al. Analysis of acne animal model based on Chinese and western medicine clinical symptoms characteristic[J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(6): 1288-1291. DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20180104.001.
- [5] CHILICKA K, ROGOWSKA A M, RUSZTOWICZ M, et al. The effects of green tea (*Camellia sinensis*), bamboo extract (*Bambusa vulgaris*) and lactic acid on sebum production in young women with acne vulgaris using sonophoresis treatment[J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(4):684. DOI: 10.3390/healthcare10040684.
- [6] BRÜGGEMANN H, SALAR-VIDAL L, GOLLNICK H P M, et al. A Janus-faced bacterium: host-beneficial and-detrimental roles of *Cutibacterium acnes*[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 673845. DOI: 10.3389/fmicb.2021.673845.
- [7] WANG L J, YIN H, DI Y H, et al. Human local and total heat losses in different temperature[J]. Physiol Behav, 2016, 157: 270-276. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.02.018.
- [8] PATTERSON ROSA L, WALKER N, MALLICOTE M, et al. Genomic association of chronic idiopathic anhidrosis to a potassium channel subunit in a large animal model[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(11): 2639-2645. e3. DOI: 10.1016/j.jid.2021.05.014.
- [9] HO C Y, DREESEN O. Faces of cellular senescence in skin aging[J]. Mech Ageing Dev, 2021, 198: 111525. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111525.
- [10] 王一淇, 张廷志, 徐筱群. 基于皮肤本态的中国年轻人肌肤特点研究[J]. 中国化妆品, 2023(1):91-95.
WANG Y Q, ZHANG T Z, XU X Q. Study on skin characteristics of Chinese young people based on skin intrinsic state[J]. China Cosmet Rev, 2023(1):91-95.
- [11] 夏晶晶, 钟倩, 魏情珍, 等. 皮肤上的“生态系统”: 皮肤微生物组

- [J]. 科学(上海), 2022, 74(1):7-11. DOI: 10.3969/j.issn.0368-6396.2022.01.003.
- XIA J J, ZHONG Q, WEI Q Z, et al. The "ecosystem" on the skin: skin microbiome[J]. Science (Shanghai), 2022, 74(1):7-11. DOI: 10.3969/j.issn.0368-6396.2022.01.003.
- [12] NAKASE K, MOMOSE M, YUKAWA T, et al. Development of skin sebum medium and inhibition of lipase activity in *Cutibacterium acnes* by oleic acid[J]. Access Microbiol, 2022, 4(10): acmi000397. DOI: 10.1099/acmi.0.000397.
- [13] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 痤疮动物模型制备规范(草案)[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):197-200. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.01.005.
- Traditional Chinese Medicine Experimental Pharmacology Professional Committee, China Association of Chinese Medicine. Specification for preparation of acne animal model (draft)[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33(1):197-200. DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.01.005.
- [14] 吴亚梅, 华桦, 黄志芳. 复方白藜面膜对兔耳痤疮模型治疗作用的实验研究[J]. 四川中医, 2016, 34(8): 43-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6455.2012.03.083.
- WU Y M, HUA H, HUANG Z F. Experimental study on the therapeutic effect of compound ampelopsis mask on rabbit ear acne model[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2016, 34(8): 43-46. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6455.2012.03.083.
- [15] OU-YANG X L, ZHANG D, WANG X P, et al. Nontargeted metabolomics to characterize the effects of isotretinoin on skin metabolism in rabbit with acne[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:963472. DOI: 10.3389/fphar.2022.963472.
- [16] 于坤良, 王思农, 郭斐斐, 等. 基于皮肤含水量、经皮失水量及血清 VEGF 含量探讨三黄消痤面膜对痤疮的治疗作用与机制[J]. 中医药信息, 2021, 38(11):53-57. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20211110.
- YU K L, WANG S N, GUO F F, et al. Effect and mechanism of Sanhuang Xiaocuo mask in treating acne based on skin water content, transdermal water loss and serum content of VEGF[J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(11):53-57. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20211110.
- [17] 王亚红, 王思农. 加味黑布膏对大鼠耳廓复合痤疮模型外周血清 IL-1 α 、IL-4 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(1):15-17. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202301004.
- WANG Y H, WANG S N. Influences of modified Heibu ointment on IL-1 α and IL-4 levels in peripheral blood of rats with auricle compound acne model[J]. Clin Res Pract, 2023, 8(1):15-17. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202301004.
- [18] CAO J J, XU M F, ZHU L F, et al. Viaminate ameliorates *Propionibacterium acnes*-induced acne via inhibition of the TLR2/NF- κ B and MAPK pathways in rats[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2023, 396(7):1487-1500. DOI: 10.1007/s00210-022-02379-0.
- [19] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.020.
- CHEN E J, LIU X W, LU D, et al. Progress in the use of mouse models of acne[J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 117-121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.020.
- [20] 杨雨晗, 张志毕, 杨晖, 等. 两种血竭凝胶抗炎抗菌效果比较[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(1): 6-11. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210134.
- YANG L H, ZHANG Z B, YANG H, et al. Comparative study on anti-inflammatory and antimicrobial effects for two kinds of the resin gel[J]. J Kunming Med Univ, 2021, 42(1): 6-11. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210134.
- [21] KIM K M, KIM S Y, MONY T J, et al. *Moringa concanensis* L. alleviates DNCB-induced atopic dermatitis-like symptoms by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 β in BALB/c mice[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(10): 1217. DOI: 10.3390/ph15101217.
- [22] 陈茜, 江阳, 吕静, 等. 复方桑叶消痤凝胶对 ICR 小鼠痤疮模型炎症改善作用及抗炎机制初探[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(11): 65-70. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2021.11.019.
- CHEN Q, JIANG Y, LV J, et al. A preliminary study on the inflammation improvement effect and anti-inflammatory mechanism of compound Sangye Xiaocuo gel on ICR mice with acne model[J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2021, 42(11):65-70. DOI: 10.3969/j.issn.1007-2349.2021.11.019.
- [23] 刘洪君, 孙雪美, 孙明强, 等. 蒲公英甾醇通过 TGF- β /Smad 通路对小鼠痤疮模型炎症因子水平、胸腺组织形态的影响[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(7): 810-814, 869. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.07.015.
- LIU H J, SUN X M, SUN M Q, et al. Effects of taraxasterol on inflammatory factor levels and morphology of thymus in acne model of mice through TGF- β /Smad pathway[J]. J Hebei Med Univ, 2020, 41(7): 810-814, 869. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2020.07.015.
- [24] NAKATSUJI T, SHI Y, ZHU W H, et al. Bioengineering a humanized acne microenvironment model: proteomics analysis of host responses to *Propionibacterium acnes* infection *in vivo*[J]. Proteomics, 2008, 8(16): 3406-3415. DOI: 10.1002/pmic.200800044.
- [25] 黄晋权, 曾智文, 张东淑. 自血穴注疗法对痤疮小鼠 Th1/Th2 免疫偏移的调节作用[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(8):1529-1533.
- HUANG J Q, ZENG Z W, ZHANG D S. Regulation effect of autohemotherapy on Th1/Th2 immune deviation in acne mice [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(8):1529-1533.
- [26] NAKAYAMA E, KUSHIBIKI T, MAYUMI Y, et al. Optimal blue light irradiation conditions for the treatment of acne vulgaris in a mouse model[J]. J Photochem Photobiol B, 2023, 239: 112651. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2023.112651.
- [27] DALZIEL K, DYKES P J, MARKS R. The effect of tetracycline and erythromycin in a model of acne-type inflammation[J]. Br J Exp Pathol, 1987, 68(1):67-70.
- [28] SALIMI A, SHARIF MAKHMAL ZADEH B, GODAZGARI S, et al. Development and evaluation of azelaic acid-loaded microemulsion for transfollicular drug delivery through Guinea pig skin: a mechanistic study[J]. Adv Pharm Bull, 2020, 10(2):239-246. DOI: 10.34172/apb.2020.028.
- [29] YOSHIMASU T, KURAMOTO T, KAMINAKA C, et al. Efficacy

- of 0.1% adapalene in a non-inflammatory Kyoto Rhino Rat acne model. *J Dermatol Sci*. 2014, 76(2):143-8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.001.
- [30] MIRSHAHPANAH P, MAIBACH H I. Models in acnegenesis[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2007, 26(3): 195-202. DOI: 10.1080/15569520701502815.
- [31] PETERSEN M J, ZONE J J, KRUEGER G G. Development of a nude mouse model to study human sebaceous gland physiology and pathophysiology[J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(4): 1358-1365. DOI: 10.1172/JCI111546.
- [32] OTULAKOWSKI G, ZHOU L, FUNG-LEUNG W P, et al. Use of a human skin-grafted nude mouse model for the evaluation of topical retinoic acid treatment[J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(4):515-518. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12373180.
- [33] ODORISIO T, DE LUCA N, VESCI L, et al. The atypical retinoid E-3-(3'-Adamantan-1-yl-4'-methoxybiphenyl-4-yl)-2-propenoic acid (ST1898) displays comedolytic activity in the rhino mouse model[J]. *Eur J Dermatol*, 2012, 22(4): 505-511. DOI: 10.1684/ejd.2012.1778.
- [34] RAMEZANLI T, MICHNIAK-KOHN B B. Development and characterization of a topical gel formulation of adapalene-TyroSpheres and assessment of its clinical efficacy[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 3813-3822. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00318.
- [35] VEGA-NAREDO I, TOMAS-ZAPICO C, COTO-MONTES A. Potential role of autophagy in behavioral changes of the flank organ[J]. *Autophagy*, 2009, 5(2): 265-267. DOI: 10.4161/auto.5.2.7619.
- [36] 刘文彬, 王晖. 痤疮模型的研究现状[J]. *广东药学院学报*, 2010, 26(2):209-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8783.2010.02.027.
- LIU W B, WANG H. Review on statue quo of acne vulgaris models[J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2010, 26(2):209-215. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8783.2010.02.027.
- [37] 张娟娟, 张曦, 杨逸璇, 等. 加味三仁汤联合石榴皮多酚乳膏对湿热痰瘀型金黄地鼠痤疮模型脂质组学的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(10):1641-1649. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.009.
- ZHANG J J, ZHANG X, YANG Y X, et al. Effects of combining Modified Sanren Decoction and Pomegranate Peel Polyphenol Cream on lipidomics of golden hamsters acne model of damp-heat and phlegm-stasis type[J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2022, 42(10):1641-1649. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.009.
- [38] 任威威, 薛兵, 方惠敏, 等. 基于 AR/SREBP-1/ACC1 信号通路探讨雄激素诱导金黄地鼠皮脂代谢异常的发病机制[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(8):1010-1014. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.08.006.
- REN W W, XUE B, FANG H M, et al. Mechanism of androgen induced abnormal lipid metabolism in golden hamster skin based on AR/SREBP-1/ACC1 signaling pathway[J]. *J Pract Med*, 2020, 36(8):1010-1014. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.08.006.
- [39] SCHWARTZMAN R M, KLIGMAN A M, DUCLOS D D. The Mexican hairless dog as a model for assessing the comedolytic and morphogenic activity of retinoids[J]. *Br J Dermatol*, 1996, 134(1):64-70.
- [40] SAKAMOTO F H, TANNOUS Z, DOUKAS A G, et al. Porphyrin distribution after topical aminolevulinic acid in a novel porcine model of sebaceous skin[J]. *Lasers Surg Med*, 2009, 41(2):154-160. DOI: 10.1002/lsm.20734.
- [41] LU Y T, HU Z L, SHAO F X, et al. Simultaneous determination of tazarotene, clindamycin phosphate and their active metabolites in Bama mini-pig skin by LC-MS/MS: Application to the development of a tazarotene/clindamycin phosphate cream[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1162:122455. DOI: 10.1016/j.jchromb.2020.122455.
- [42] ZHANG R, ZHOU L H, LV M Y, et al. The relevant of sex hormone levels and acne grades in patients with acne vulgaris: a cross-sectional study in Beijing[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15: 2211-2219. DOI: 10.2147/CCID.S385376.
- [43] CAO Y Q, LIANG J F, WANG C G, et al. Investigating material basis and molecular mechanism of Qing Cuo formula in the treatment of acne based on animal experiments, UPLC-LTQ-Orbitrap-MS and network pharmacology[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1):973-985. DOI: 10.1080/13880209.2023.2225546.
- [44] WEBSTER G F, RUGGIERI M R, MCGINLEY K J. Correlation of *Propionibacterium acnes* populations with the presence of triglycerides on nonhuman skin[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1981, 41(5):1269-1270. DOI: 10.1128/aem.41.5.1269-1270.1981.
- [45] NAKANO K, KIYOKANE K, BENVENUTO-ANDRADE C, et al. Real-time reflectance confocal microscopy, a noninvasive tool for *in vivo* quantitative evaluation of comedolysis in the rhino mouse model[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2007, 20(1):29-36. DOI: 10.1159/000096169.

(收稿日期:2023-02-17 修回日期:2023-04-10)

(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁,姜怡欣)

[引用本文]

张睿, 吕美豫, 张建军, 等. 痤疮动物模型建立及评价研究进展[J]. *实验动物与比较医学*, 2023, 43(4): 398-405. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.021.

ZHANG R, LÜ M Y, ZHANG J J, et al. Research progress on establishing and evaluation of acne animal models[J]. *Lab Anim Comp Med*, 2023, 43(4): 398-405. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.021.