

油茶叶提取物对金黄地鼠皮脂分泌的影响及其作用机制

崔心禹¹, 夏琛¹, 刘尧¹, 王璐馨¹, 吴晓琴¹, 张建军², 沈建福^{1*}

¹浙江大学生物系统工程与食品科学学院, 浙江 杭州

²江山之间生物科技有限公司, 浙江 江山

Email: *shenj107@zju.edu.cn

收稿日期: 2021年4月12日; 录用日期: 2021年5月15日; 发布日期: 2021年5月21日

摘要

目的: 探讨油茶叶提取物(*Camellia oleifera* Leaves Extract, COLE)对金黄地鼠皮脂分泌的影响及其作用机制。方法: 以金黄地鼠皮脂腺斑为研究载体, 设置COLE低、高剂量组, 空白对照组, 丹参酮胶囊阳性对照组, 进行为期28天灌胃实验。观察不同时间段COLE对金黄地鼠皮脂腺斑外观、显微结构、皮脂分泌的影响, 测定比较各组血清、皮脂腺斑组织中脂质含量和雄性激素含量, 最后通过研究SRD5A1/AR/SREBP-1c信号通路探究COLE物抑制皮脂腺以及皮脂分泌的作用机制。结果: 与空白对照组比较, COLE能够减小皮脂腺面积使其颜色变浅, 显著缩小皮脂斑面积($p < 0.05$)。HE染色结果显示COLE能够抑制皮脂腺的生长。油红O染色以及游离脂肪酸、甘油三酯、总胆固醇结果显示COLE显著能降低油脂的分泌水平。雄激素测定结果显示COLE能极显著降低金黄地鼠血清以及皮脂腺斑组织中双氢睾酮含量。Western blot实验结果证明COLE能够降低SRD5A1、AR、SREBP-1c蛋白表达的水平。结论: COLE通过抑制SRD5A1/AR/SREBP-1c信号通路降低金黄地鼠皮脂腺脂质分泌, 限制皮脂腺的发育进而改善皮脂腺斑的性状。

关键词

油茶叶提取物, 皮脂腺, 雄性激素, 5 α -还原酶, 固醇调节元件结合蛋白

Effect of *Camellia oleifera* Leaves Extract on the Development of Sebum Secretion in Golden Hamsters and Its Mechanism

Xinyu Cui¹, Chen Xia¹, Yao Liu¹, Luxin Wang¹, Xiaoqin Wu¹, Jianjun Zhang², Jianfu Shen^{1*}

¹College of Biosystem Engineering and Food Science, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Jiangshanlian Biotechnology Co., Ltd., Jiangshan Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 崔心禹, 夏琛, 刘尧, 王璐馨, 吴晓琴, 张建军, 沈建福. 油茶叶提取物对金黄地鼠皮脂分泌的影响及其作用机制[J]. 食品与营养科学, 2021, 10(2): 114-124. DOI: 10.12677/hjfn.2021.102015

Email: *shenj107@zju.edu.cn

Received: Apr. 12th, 2021; accepted: May 15th, 2021; published: May 21st, 2021

Abstract

Objective: To investigate the effect of *Camellia oleifera* Leaves Extract (COLE) on the sebum secretion in golden hamsters and its mechanism. **Method:** Using golden hamster sebaceous gland spots as the research carrier, the low and high dose groups of COLE, the blank control group, and the tanshinone capsule positive control group were set up for a 28-day gavage experiment. Observe the effects of COLE on the appearance, microstructure, and sebum secretion of the sebaceous plaques in golden hamsters at different time periods, then measure and compare the lipid content and androgen content in the serum, sebaceous plaque tissues of each group, and finally through the study of SRD5A1/AR/SREBP-1c signaling pathway explores the mechanism of COLE substances inhibiting sebaceous glands and sebum secretion. **Results:** Compared with the blank control group, COLE can reduce the area of sebaceous glands and make the color lighter. HE staining results show that COLE can inhibit the growth of sebaceous glands. Oil red O staining and the results of free fatty acids, triglycerides, and total cholesterol show that COLE can reduce the level of oil secretion. Androgen results show that COLE can significantly reduce the content of dihydrotestosterone in golden hamster serum and sebaceous plaque tissue. The results of Western blot experiments proved that COLE can reduce the expression levels of SRD5A1, AR, and SREBP-1c proteins. **Conclusion:** COLE inhibits the SRD5A1/AR/SREBP1c signaling pathway to reduce lipid secretion in the sebaceous glands of golden hamsters, restrict the development of sebaceous glands and improve the traits of sebaceous gland plaques.

Keywords

Camellia oleifera Leaves Extract, Sebaceous Gland, Androgen, 5 α -Reductase, Sterol Regulatory Element Binding Protein

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痤疮是一种全球性的疾病，是最常见的一种累及毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病[1]，痤疮的发病率很高，据调查 12~24 岁青少年的痤疮发病率高达 85%，而且发病年龄逐渐向儿童[2]和中年两极扩展，患病人数有逐年增加的趋势。痤疮发生的部位常为额头、面部、背部、胸部等皮脂腺丰富的地方，一般表现为粉刺，严重时则表现为丘疹、脓疱、结节、囊肿、瘢痕和色素沉着，甚至会造成患者毁容，因此痤疮对患者身心健康、生活、社交、学习也会造成极大的困扰[3]。痤疮最主要的发病原因是皮脂分泌旺盛[4]。皮脂腺的发育以及皮脂的合成与分泌均受到雄性激素的调控[5] [6] [7]，因此抑制皮脂腺雄性激素水平是治疗痤疮的途径之一。

在皮肤中 5 α -还原酶(5 α -Reductase, 5 α -R)是十分重要的雄性激素代谢酶，睾酮(testosterone, T)在皮脂腺 5 α -R 的作用下可以转化为活性更强的双氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)，它与雄性激素受体(Androgen receptor, AR)的亲性和性比 T 高 2~5 倍，诱导 AR 信号传导的效力比 T 高 10 倍[8]。被 DHT 激活的 AR 与固

醇调节元件结合蛋白(Sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs)裂解活化蛋白的内含子上结合[9], 促进 SREBPs 的活化, 接着 SREBPs 将通过影响更多脂质合成酶基因以及相关调控因子进一步刺激皮脂分泌, 增强诱发痤疮的能力。Rosignoli [7]等的研究表明雄性激素可以激活并上调 SREBPs 的表达。SREBPs 能够调控脂肪酸、甘油三酯、胆固醇的合成, 因此 SREBPs 的过量表达将促进脂质的大量合成甚至引起脂质代谢的紊乱[10] [11] [12]。

《中华本草》中提到油茶叶味微苦, 性平, 有治疗皮肤溃烂瘙痒, 疮疽的功效。本课题组前期证明油茶叶提取物具有良好的 5 α -R 抑制活性, 具有抵抗雄性激素能力。金黄地鼠是研究抗雄激素药物及对皮脂腺影响的理想动物模型, 其背部皮脂腺斑可以提供天然的雄激素控制的皮脂腺系统, 对雄激素类药物刺激的反应与人相似, 且不需要人工处理造模, 比如兔耳模型需要被涂抹煤焦油[13]或者油酸[14]或者接种痤疮丙酸杆菌[15]来建立痤疮状态模型。因此本文将金黄地鼠为研究载体研究油茶叶提取物对金黄地鼠皮脂分泌的影响及其作用机制。

2. 材料试剂与仪器

2.1. 实验动物

SPF 级健康雄性 LVG 叙利亚金黄地鼠(LVG Golden Syrian Hamsters) 49 只, 6 周龄, 体重 100 ± 20 g; 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号为 SCXK(京)2016-0011。

2.2. 实验原料

油茶叶: 由江山之间生物科技有限公司提供。

油茶叶提取物: 实验室自制。

2.3. 实验试剂

总胆固醇(TC)试剂盒、甘油三脂(TG)试剂盒: 南京建成生物工程研究所; 金黄地鼠游离脂肪酸(NEFA)酶联免疫吸附试剂盒、金黄地鼠双氢睾酮(DHT)酶联免疫吸附试剂盒: 江苏酶免实业有限公司; β -Actin 购自 Abcam 公司; SRD5A1 购自 Thermo Fisher 公司; SREBP-1c、AR 购自 SANTA CRUZ 公司; 丹参酮胶囊: 河北兴隆希力药业有限公司。

2.4. 实验仪器

游标卡尺: 得力集团有限公司; 剃毛器: 科德士有限公司; 酶标仪: 美国 BioTek 公司; 冰冻切片机: THERMO CRYOSTAR NX50; 正置光学显微镜: 日本尼康 NIKON ECLIPSE E100; 成像系统: 日本尼康 NIKON DS-U3。

3. 方法

3.1. 油茶叶提取物的制备

将干燥油茶叶粉碎、过 60 目筛, 称取油茶叶粉末按 1:40 (w:v)加入 50%乙醇溶液先搅拌浸泡 3 h, 再在 50 $^{\circ}$ C 下超声震荡提取 2 h (提取 2 次), 4000 rpm 离心 10 min 使得固液分离, 采用旋转蒸发的方式减压浓缩上清液除去有机试剂, 然后真空冷冻干燥至干粉, 得到的油茶叶提取物, 记为 COLE (*Camellia oleifera* Leaves Extract, COLE)。

3.2. 动物分组及给药

《中华本草》中提到油茶叶的内服方式为取 30 g/d 煎汤喝下, 成人体重按 70 kg 计, 金黄地鼠与人

的换算因子按 7:1 计[16] [17], 经过计算以 900 mg/kg·d、2700 mg/kg·d 作为 COLE 的低、高剂量。选用丹参酮胶囊作为本实验阳性对照物, 根据等效计量换算, 选择 300 mg/kg·d 作为施药剂量。根据实验需要 28 只金黄地鼠随机分成 4 组, 每组 7 只, 根据实验需求分为 0.5% CMC-Na 灌胃组(Gavage control group with 0.5% CMC-Na, G-CON)、COLE 低剂量灌胃组(Gavage group with Low-dose COLE, G-LC)、COLE 高剂量灌胃组(Gavage group with High-dose COLE, G-HC)、丹参酮胶囊灌胃组(Gavage group with Tanshinone, G-Tan)如下表 1。

动物适应性饲养一周之后, 进入正式试验, 连续给药 28 d, 灌胃量为 0.02 mL/g。

Table 1. Animal grouping and gavage administration

表 1. 实验动物分组与灌胃给药

序号	实验组	只数	灌胃药物	剂量 mg/kg·d
1	G-CON	7	0.5% CMC-Na	-
2	G-LC	7	COLE	900
3	G-HC	7	COLE	2700
4	G-Tan	7	丹参酮胶囊	300

3.3. 皮脂腺斑面积的测量

实验前用电动剃须刀将金黄地鼠背部毛发剃除, 用脱毛膏脱毛使背部的两只皮脂腺斑清晰露出, 强光辅助下, 使用游标卡尺测量双侧皮脂腺斑的最大横径(DT)和最大纵径(DL), 计算皮脂腺斑的面积(S), 并拍照记录。

$$S(\text{mm}^2) = DT \times DL$$

3.4. HE 染色

末次给药后切取金黄地鼠 2 cm × 2 cm 皮脂腺斑组织, 10% 甲醛固定液固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色观察皮脂腺斑组织病理变化。

3.5. 油红 O 染色

固定皮肤组织, 蔗糖脱水, 制备冰冻切片, 油红 O 避光染色观察皮脂腺皮脂分泌状况。

3.6. 血清以及皮脂腺斑组织 TG、TC、NEFA 含量的测定

金黄地鼠腹部采血, 室温静置 1 h 待血液完全凝固, 1000 × g 离心 10 min, 分离血清。取 0.5 g 皮脂腺斑组织, 加入 9 倍 PBS 缓冲液(pH7.4), 进行匀浆, 取上清液。按照试剂盒中说明进行操作, 分别测定金黄地鼠血清以及测定皮脂腺斑组织内 TG、TC、NEFA 的含量。

3.7. 血清以及皮脂腺斑组织 DHT 含量的测定

样本处理同 3.6, 按照试剂盒中说明进行操作, 测定金黄地鼠血清以及测定皮脂腺斑组织内 DHT 的含量。

3.8. 皮脂腺斑组织 SRD5A1/AR/SREBP-1c 信号通路相关蛋白的测定

采用 Western blot 技术测定金黄地鼠皮脂腺斑处皮肤组织 SRD5A1、AR、SREBP-1c 三种蛋白的表达水平, Western blot 参照王薇[18]的方法进行: 提取总蛋白, 采用 BCA 定量试剂盒进行总蛋白定量; 配制

8%~12%分离胶和 5%浓缩胶，每孔 60 μg 总蛋白上样，以浓缩胶 60 V，分离胶 80 V 进行电泳 2 h；蛋白质转膜及染色；脱脂奶粉封闭 2 h；一抗杂交与二抗杂交；化学发光法显影。

3.9. 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 进行分析，用 Graphpad Prism 6.0 绘制，通过 ANOVA 分析进行统计学结果检验；采用 Image J 软件分析蛋白条带的光密度值。

4. 结果

4.1. 皮脂腺斑外观的变化

如图 1 所示，与 G-CON 相比，低、高剂量 COLE 和丹参酮胶囊随着给药时间的延长可以使皮脂腺斑变浅，皮脂腺斑与周围皮肤交界处逐渐模糊，斑点突起范围缩小。说明 COLE 能够改善金黄地鼠皮脂腺斑性状，使其颜色变浅。

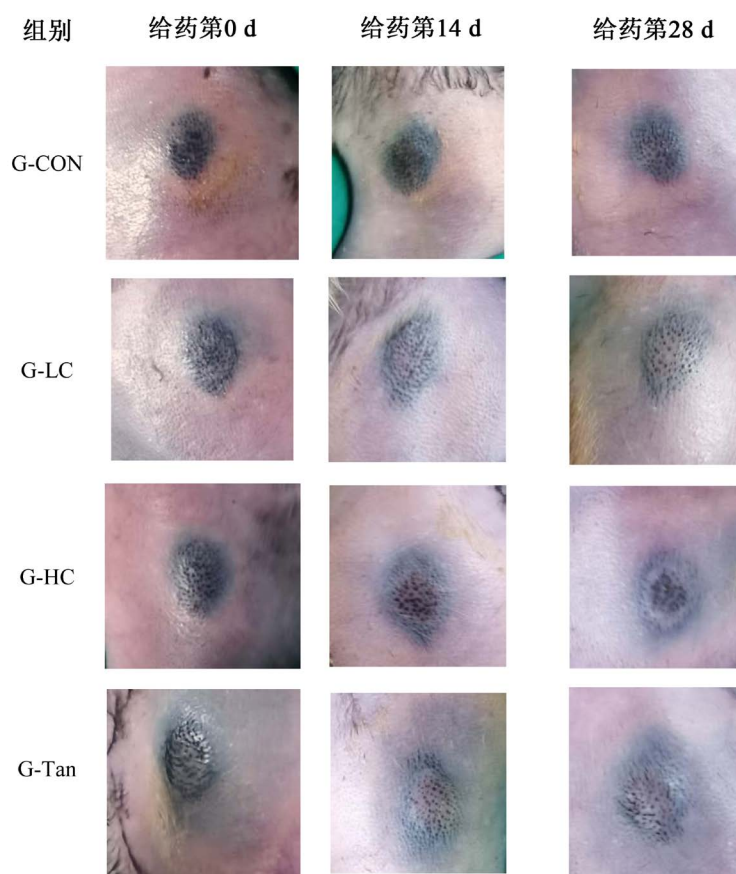
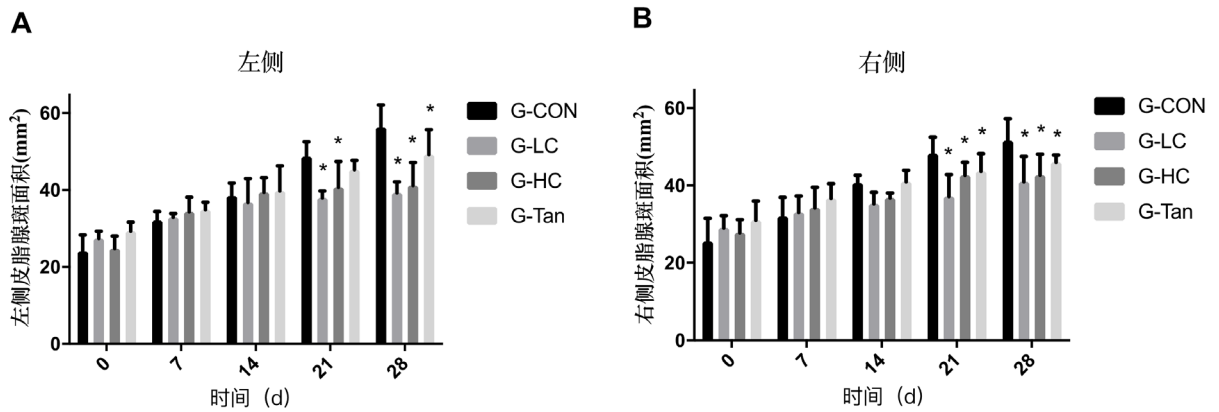


Figure 1. Effects of COLE on the surface of sebaceous gland spots of golden hamsters
图 1. COLE 对金黄地鼠皮脂腺斑表现的影响

4.2. 皮脂腺斑面积的变化

金黄地鼠皮脂腺斑面积变化结果如图 2 所示，灌胃给药的 2 周内各组双侧皮脂腺斑面积变化不明显 ($p > 0.05$)，从第 3 周到第 4 周药物作用开始显现，与 G-CON 组相比，低、高剂量的 COLE 显著使双侧皮脂腺斑面积缩小 ($p < 0.05$)。



注: * $p < 0.05$ 表示 G-LC、G-HC、G-TAN 与 G-CON 比较; 注: 图 A 为灌胃组左侧皮脂腺斑面积, 图 B 为灌胃组右侧皮脂腺斑面积。

Figure 2. Effects of different COLE on the size of sebaceous gland spots (both sides) of golden hamsters

图 2. COLE 对金黄地鼠左右皮脂腺斑面积的影响

4.3. 皮脂腺斑病理学观察

如图 3 所示, 与 G-CON 相比, G-LC 组、G-HC 组以及 G-Tan 组的皮脂腺泡明显减少且排列松散, 腺体收缩变小, 呈现梭状, 腺体内部囊状腺泡和周围腺细胞均较少, 说明 COLE 可以干预皮脂腺腺体的发育。

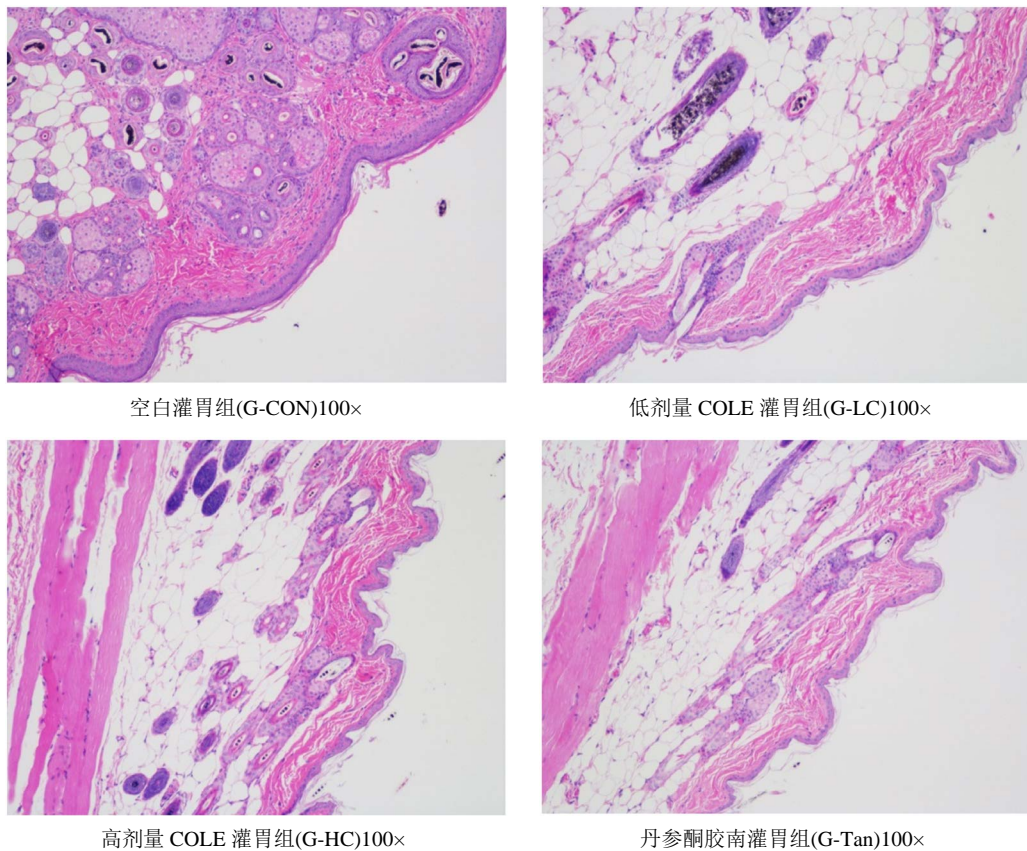


Figure 3. Effects of different COLE on sebaceous gland spot tissue microstructure of golden hamsters

图 3. COLE 对金黄地鼠皮脂腺斑组织形态显微结构的影响

4.4. 皮脂腺斑脂质分泌观察

油红 O 为脂溶性染料可使组织中脂滴着橘红色,通过油红 O 染色观察金黄地鼠皮脂腺皮脂分泌情况,如图 4 所示 G-CON 组金黄地鼠皮脂腺斑组织内皮脂腺细胞胞浆内部明显可见大量团状红色脂滴,且融合成片状,脂滴分泌旺盛。与 G-CON 组相比, G-LC、G-HC、G-Tan 组腺泡周围橘红色脂滴积累明显减少,说明 COLE 可抑制金黄地鼠皮脂腺皮脂分泌。

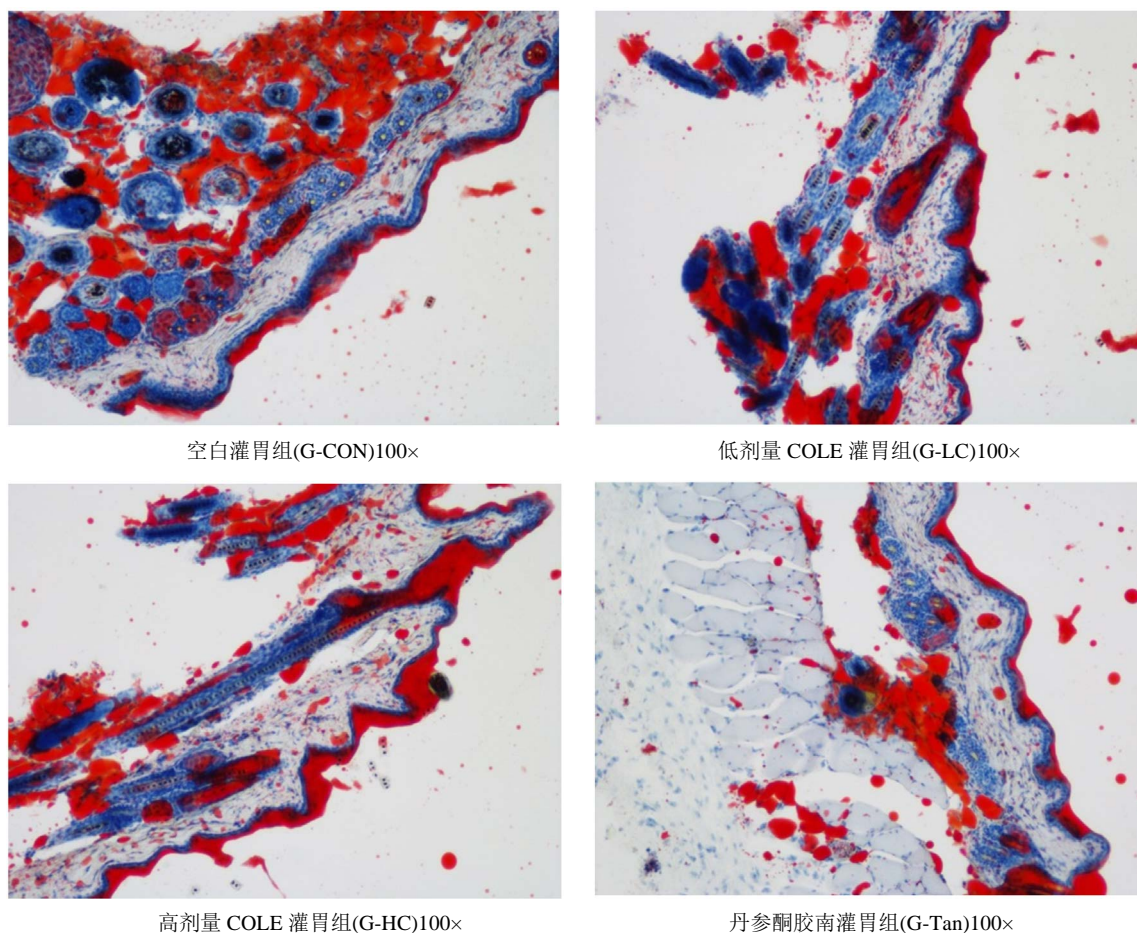


Figure 4. Effects of different COLE on lipid accumulation in sebaceous glands by Oil Red O staining

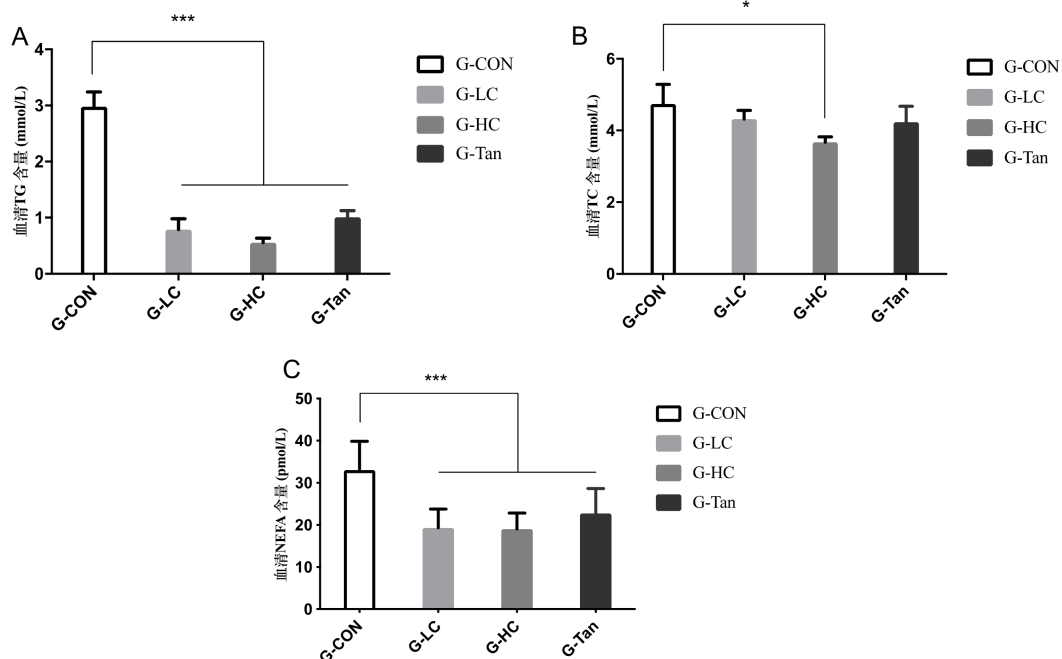
图 4. 油红 O 染色法检测 COLE 对皮脂腺斑中脂质积累的影响

4.5. 血清 TG、TC、NEFA 的含量

金黄地鼠血清中 TG、TC、NEFA 的含量变化如图 5 所示, G-CON 相比, 不同剂量的 COLE 与阳性药物可以极显著降低金黄地鼠血清中 TG 与 NEFA 的含量($p < 0.001$), 其中高剂量 COLE 显著减低血清中 TC ($p < 0.05$), 说明 COLE 可有效降低金黄地鼠体内脂质水平, 并呈现剂量依赖性。

4.6. 皮脂腺斑组织 TG、TC、NEFA 的含量

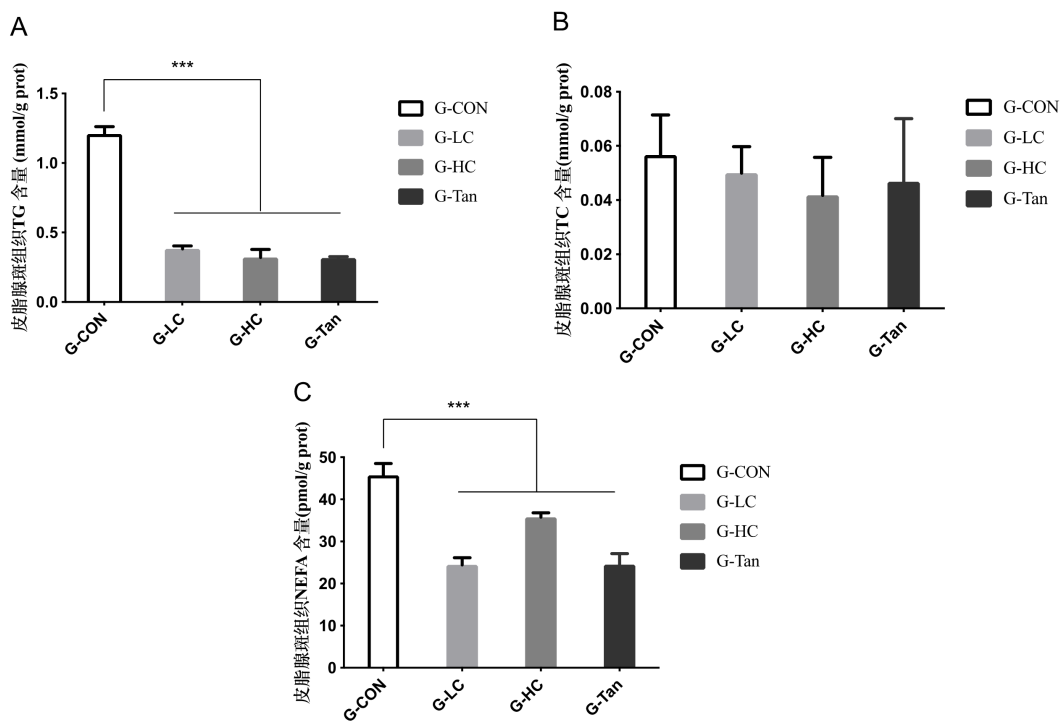
如图 6 所示与 G-CON, 相比不同剂量的 COLE 与阳性药物丹参酮胶囊均可以极显著降低金黄地鼠皮脂腺斑组织中 TG 和 NEFA ($p < 0.001$), 该结果基本与血清脂质含量结果一致。说明 COLE 不仅可以显著降低体内血清脂质类成分含量, 还可显著降低金黄地鼠皮脂腺斑皮脂含量。



注: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 表示 G-LC、G-HC、G-TAN 与 G-CON 比较; 注: 图 A 为血清 TG 含量, 图 B 为血清 TC 含量, 图 C 为血清 NEFA 含量。

Figure 5. Effect of COLE on the contents of TG, TC and NEFA in serum of golden hamsters

图 5. 金黄地鼠血清中甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸含量的变化



注: *** $p < 0.001$ 表示 G-LC、G-HC、G-TAN 与 G-CON 比较; 注: 图 A 为皮脂腺斑组织 TG 含量, 图 B 为皮脂腺斑组织 TC 含量, 图 C 为皮脂腺斑组织 NEFA 含量。

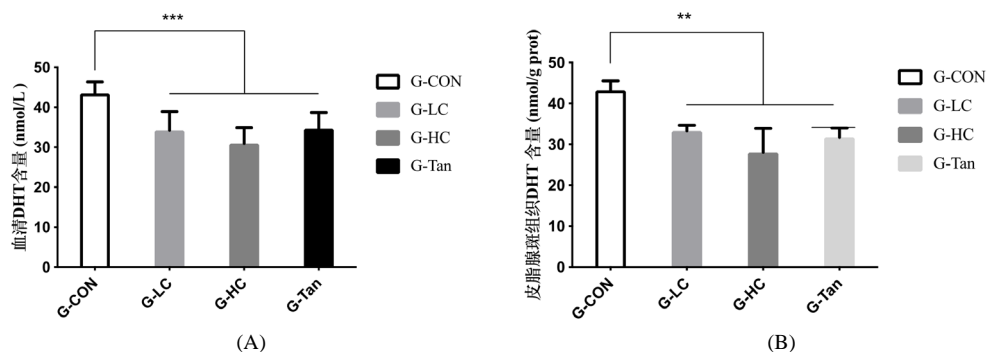
Figure 6. Effect of gavaging COLE on the content of TG, TC and NEFA in sebaceous glands spot of golden hamsters

图 6. 金黄地鼠皮脂腺斑组织中甘油三酯、胆固醇、游离脂肪酸的含量

4.7. 血清以及皮脂腺斑组织中 DHT 的含量

金黄地鼠血清中 DHT 含量如图 7(A)所示, 不同剂量 COLE 与阳性药物丹参酮胶囊灌胃组 DHT 含量水平极显著低于空白组($p < 0.001$), 说明 COLE 的干预可以极显著地抑制金黄地鼠体内 DHT 的生成, 而血清雄性激素水平与皮脂腺分泌脂质密切相关。

金黄地鼠皮脂腺斑组织中 DHT 的含量结果如图 7(B)所示, 与 G-CON 相比不同剂量的 COLE 与阳性药物丹参酮胶囊均可以极显著降低($p < 0.01$), 其中 G-HC 组 DHT 水平最低。该结果基本与金黄地鼠血清 DHT 含量结果一致。

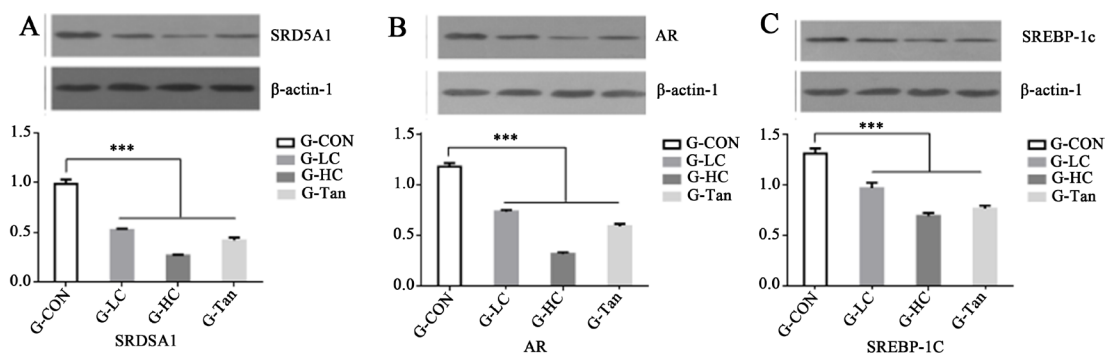


注: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 表示 G-LC、G-HC、G-TAN 与 G-CON 比较。

Figure 7. Effect of gavaging COLE on the content of DHT in serum and sebaceous glands spot of golden hamsters
图 7. COLE 对金黄地鼠血清、皮脂腺斑组织内双氢睾酮含量的影响

4.8. 皮脂腺斑组织 SRD5A1/AR/SREBP-1c 信号通路相关蛋白的表达

COLE 对于金黄地鼠皮脂腺斑组织 SRD5A1/AR/SREBP-1c 信号通路的影响如图 8 所示。与 G-CON 相比, 不同剂量的 COLE 与阳性药物丹参酮胶囊的干预使得 SRD5A1 蛋白、SREBP1c 蛋白、AR 蛋白条带变浅, G-LC、G-HC、G-Tan 组三种蛋白的相对表达量均极显著降低($p < 0.01$)。COLE 对蛋白表达的影响呈现剂量依赖性, 高剂量 COLE 对三种蛋白表达下降程度的干预效果更加明显, 说明 COLE 可有效降低 SRD5A1-AR-SREBP1c 信号通路表达, 其中高剂量 COLE 作用效果最好。



注: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 表示 G-LC、G-HC、G-Tan 与 G-CON 相比

Figure 8. Effect of COLE on SRD5A1-AR-SREBP1c signaling pathway in sebaceous glands spot of golden hamster
图 8. COLE 对金黄地鼠皮脂腺斑组织 SRD5A1-AR-SREBP1c 信号通路的影响

5. 结论

本研究以金黄地鼠为研究载体探究 COLE 对其皮脂腺斑外观、显微结构、皮脂分泌的影响。研究结

果如下:通过观察不同时间段皮脂腺斑性状发现 COLE 可以使皮脂腺斑颜色变浅,真皮中色素部分消失,皮脂腺斑会萎缩,色素性粗毛退化;通过比较不同时间段皮脂腺斑面积发现 COLE 可有效减小皮脂腺斑的面积,起到了抑制金黄地鼠皮脂腺的作用;组织病理学结果再次从微观层面印证明 COLE 的干预使得皮脂腺腺体排列松散,体积收缩变小,说明 COLE 能够抑制皮脂腺发育;油红 O 染色结果显示,COLE 减少了金黄地鼠皮脂腺皮脂分泌;通过测定血清和皮脂腺斑组织中脂质类物质的含量发现,COLE 不仅可以降低体内脂质水平,也能够降低皮脂腺脂质水平,这与油红 O 染色的结果一致;另外 COLE 还能抑制皮脂腺斑组织以及血清 DHT 水平。

Western blot 技术测定 SRD5A1/AR/SREBP-1c 信号通路相关蛋白结果显示 COLE 的干预均可显著降低 SRD5A1、AR、SREBP-1c 这三种蛋白的表达。说明 COLE 改善其皮脂腺斑是通过激活 SRD5A1/AR/SREBP1c 通路降低皮脂腺内 5 α -R 酶蛋白的表达水平,影响其活性,使 DHT 的生成量大大减少,通过抑制 AR 的表达影响其发挥生物活性,减少 DHT 与 AR 结合的机会,进而在低水平下诱导调节脂质代谢的重要核转录因子 SREBPs 的表达,SREBPs 内含子中的 ARE 与同样低水平的 AR 的结合调节下游脂质合成相关基因,使得整体脂质合成与分泌水平下降,缓和金黄地鼠皮脂腺斑部位旺盛的皮质分泌水平和雄激素水平。联系 HE 染色和油红 O 染色结果,COLE 正是通过该过程使金黄地鼠皮脂腺斑处内部皮脂腺腺泡减少、体积变小、分布松散,从而改善外部表现性状,使其斑点变小变浅。

综上所述,本研究探讨了油茶叶提取物可以通过抑 SRD5A1/AR/SREBP1c 信号通路降低金黄地鼠皮脂腺脂质分泌,限制皮脂腺的发育进而改善皮脂腺斑的性状,为油茶叶和相关产品作为新的天然抗痤疮剂和化妆品添加剂的开发利用提供了研究思路和理论依据。

参考文献

- [1] (2021) The Burden of Acne across the World. *British Journal of Dermatology*, **184**, e37-e37. <https://doi.org/10.1111/bjd.19728>
- [2] 耿雯瑾, 刘彤云. 儿童期痤疮[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(3): 273-275.
- [3] Duru, P. and Örsal, Ö. (2021) The Effect of Acne on Quality of Life, Social Appearance Anxiety, and Use of Conventional, Complementary, and Alternative Treatments. *Complementary Therapies in Medicine*, **56**, Article ID: 102614. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102614>
- [4] Bansal, P., Sardana, K., Vats, G., Sharma, L., Garga, U. and Khurana, A. (2020) A Prospective Study Examining Trigger Factors and Hormonal Abnormalities in Adult Female Acne. *Indian Dermatology Online Journal*, **11**, 544-550.
- [5] 单雨婷, 路永红, 杜秀君. 雄激素及雄激素受体在痤疮发病中的作用[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(2): 108-112.
- [6] Diane, T., Kathryn, G., Jan, L. and Donald, L. (1999) Androgen Metabolism in Sebaceous Glands From Subjects with and without Acne. *Archives of Dermatology*, **135**, 1041-1045. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.9.1041>
- [7] Thiboutot, D. (2004) Regulation of Human Sebaceous Glands. *Journal of Investigative Dermatology*, **123**, 1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1747.2004.t01-2-.x>
- [8] Avila, D.M., Fuqua, S.A., George, F.W. and McPhaul, M.J. (1998) Identification of Genes Expressed in the Rat prostate That Are Modulated Differently by Castration and Finasteride Treatment. *The Journal of Endocrinology*, **159**, 403-411. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1590403>
- [9] Nantermet Pascale, V., Xu, J., Yu, Y., Hodor, P., Holder, D., Adamski, S., et al. (2004) Identification of Genetic Pathways Activated by the Androgen Receptor during the Induction of Proliferation in the Ventral Prostate Gland. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**, 1310-1322. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310206200>
- [10] Rosignoli, C., Nicolas, J.C., Jomard, A. and Michel, S. (2003) Involvement of the SREBP Pathway in the Mode of Action of Androgens in Sebaceous Glands *In Vivo*. *Experimental Dermatology*, **12**, 480-489. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2003.00014.x>
- [11] Zhu, L., Du, W., Liu, Y.P., Cheng, M.J., Wang, X.M., Zhang, C.H., et al. (2018) Prolonged High-Glucose Exposure Decreased SREBP-1/FASN/ACC in Schwann Cells of Diabetic Mice via Blocking PI3K/Akt Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 5777-5789. <https://doi.org/10.1002/jcb.27864>
- [12] Zhang, D., Tomisato, W., Su, L., Sun, L., Choi, J.H., Zhang, Z., et al. (2017) Skin-Specific Regulation of SREBP

Processing and Lipid Biosynthesis by Glycerol Kinase 5. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 114, E5197-E5206. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705312114>

- [13] 胡彬, 杨逸璇, 杨婉婷, 王峰, 陶梦颖, 朱明芳. 不同浓度的石榴皮多酚软膏对兔耳粉刺模型组织病理形态学的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 397-401.
- [14] 邱稼飞, 王璇, 张南海, 赵亮, 张列兵, 吴薇, 籍保平, 周峰. 佛手和甜橙果汁及挥发油对油酸致兔耳痤疮的预防作用[J]. 中国农业大学学报, 2020, 25(11): 82-89.
- [15] 张媛, 张荣平, 张志毕, 杨晖, 杨丽晗, 王元, 唐莹. 龙血竭凝胶对兔耳痤疮模型 TNF- α 、IL-6 和 MFGES8 的影响[J]. 中国皮肤性病杂志, 2021, 35(1): 30-36.
- [16] 魏伟. 药理实验方法学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [17] 吴昊. 药根碱对 HepG2 细胞和金黄地鼠的降血脂活性及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2014: 1-79.
- [18] 王微. 香水莲花提取物改善阿尔兹海默症学习记忆能力的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019: 1-95.