

蜂胶对痤疮的作用机理研究

牛德芳¹ 柳刚² 花晓艳¹ 张翠平³ | 文

1江苏农牧科技职业学院食品科技学院, 泰州 225300; 2杭州蜂情科技有限公司, 杭州 310000;

3浙江大学动物科学学院, 杭州 310058

摘要: 痤疮是一种青春期常见的与性腺内分泌功能失调有关的毛囊及皮脂腺阻塞引发的慢性炎症性皮肤病, 它会产生严重的社会心理后果。目前治疗痤疮的方法有多种, 但都有潜在的副作用, 患者对快速、安全、无副作用的新疗法的需求越来越大。许多植物具有固有的抗菌和消炎特性, 因而草药植物源性药物在治疗痤疮方面越来越受欢迎。蜂胶作为一种天然的活性物质, 因其固有的抗菌、抗病毒和抗氧化的特性, 被广泛应用于人类和兽医、药理学和化妆品。文章基于蜂胶在抑菌、抗炎、皮肤保护、创伤修复等方面的作用进行了深入探讨, 为其在抗痤疮方面的应用提供理论依据。

关键词: 蜂胶; 痤疮; 抑菌; 抗炎

痤疮是一种青春期常见的与性腺内分泌功能失调有关的毛囊及皮脂腺阻塞引发的慢性炎症性皮肤病, 通常好发于面部、胸背部, 临床以白头粉刺、黑头粉刺、炎性丘疹、结节、囊肿等为主要表现。痤疮发病的原因包括内分泌因素(特别是雄性激素)、毛囊皮脂腺导管角化异常、毛囊内微生物定植(痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌是最重要的病原体)以及炎症反应、遗传等。此外气候变化、精神、饮食、某些化学因子及药物等因素也影响其发病, 但具体发病机制并不明确。目前治疗痤疮的方法包括局部外用(过氧化苯甲酰、壬二酸、水杨酸), 口服(抗生素、维甲酸)和激素疗法。然而, 临床医师在开处方时往往根据药物的确切疗效、个人习惯和价格疗效比等选择药物, 而很少考虑细菌耐药性的问题。抗生素药物均有抑制或清除痤疮丙酸杆菌、抗炎等作用, 很少诱导痤疮丙酸杆菌产生耐药性, 但可能引起过敏反应。因此, 目前所有的痤疮治疗方法都有潜在的副作用, 患者对快速、安全、无副作用新疗法的需求越来越大。

许多植物具有固有的抗菌和消炎特性, 草药植物源性药物在治疗痤疮方面越来越受欢迎。蜂胶作为蜜蜂用来建造和保护蜂巢的粘性物质, 具有广泛的抗菌、抗病毒和抗炎活性, 在民间医疗中有广泛应用。早在17世纪, 蜂胶被列为伦敦药典成为官方药物。在巴尔干半岛国家, 蜂胶被用于治疗伤口和烧伤、喉咙痛和胃溃疡。蜂胶目前用于伤口愈合、治疗烧伤、痤疮、单纯疱疹、生殖器和神经性皮炎的皮肤科制剂。蜂胶由于在抗菌、抗炎、皮肤保护及创伤修复等方面的作用, 使其在抗痤疮方面的应用前景广阔。

一、蜂胶的抑菌作用

痤疮的发病机制除与内分泌、免疫、皮脂分泌过多和毛囊角化过度等因素有关外, 还与厌氧的痤疮丙酸杆菌感染有关。蜂胶具有广谱的抗菌活性。Rojas Hernández等^[1]对人体分离的100株金黄色葡萄球菌进行蜂胶和6种抗生素的药敏实验, 结果95个菌株对蜂胶敏感, 而对抗生素敏感的只有49个菌株。张芳英等^[2]研究发现, 蜂胶提取物对痤疮丙酸杆菌有较好的体外抑菌效果。

1. 蜂胶对革兰氏阳性菌作用

痤疮丙酸杆菌是革兰氏阳性杆菌, 大量研究表明, 蜂胶对革兰氏阳性菌具有明显的抑菌效果。蜂胶中咖啡酸及其酯类对其抗菌性能有重要贡献。Grange等^[3]发现蜂胶对一系列常见的球菌和革兰氏阳性杆菌具有抗菌活性, 包括人体结核杆菌。Seidel等^[4]比较多个国家收集的蜂胶乙醇提取物对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的活性。结果表明, 蜂胶提取物对革兰氏阳性菌具有较强的抗菌活性, 不同来源蜂胶抑菌活性不同, 样本分为强[最低抑菌浓度(MIC)范围3.9~31.25 mg/L]、中等(MIC范围31.25~500 mg/L)和弱抗菌活性或无活性(仅MIC≥

500 mg/L)。付英娟^[5]研究发现,蜂胶液对不同微生物抑制强弱顺序为:蜡状芽孢杆菌>金黄色葡萄球菌>鸡蛋表面混合菌>枯草杆菌>大肠杆菌>沙门氏菌,有效抑菌浓度为0.2%。

2. 蜂胶对厌氧菌作用

厌氧菌是人体正常菌群的组成部分,广泛存在于人体皮肤和腔道的深部黏膜表面,蜂胶对不同厌氧菌具有广泛抑菌活性。蜂胶及其溶剂提取物对幽门螺杆菌具有很好的抑制作用,抑制脲酶活性,促进胃液分泌,减少胃病发生。蜂胶对感染根管常见优势厌氧菌具有良好的抑菌活性,对中间普氏菌、具核梭杆菌及二者的混合菌的最小杀菌浓度(MBC)分别为0.025%、0.025%和0.05%^[6]。Gergova^[7]研究了30%保加利亚蜂胶乙醇提取物对94株临床厌氧菌的影响,只有15%的梭状芽孢杆菌、3.3%的其他革兰氏阳性菌和9.1%的革兰氏阴性厌氧菌不受抑制。说明蜂胶对口腔病原体、梭状芽孢杆菌、类杆菌和丙酸杆菌等大多数不同属的厌氧菌都有抑制作用。

蜂胶对厌氧菌的广泛抑菌活性,为人们开发预防或治疗口腔、皮肤和伤口等厌氧菌感染提供了理论基础。

3. 蜂胶对耐药菌作用

抗生素耐药性已成为全球主要的公共卫生问题,天然化合物和抗生素对多药耐药细菌产生协同作用是一种替代方法。蜂胶70%乙醇浸液(蜂胶膏)可抑制对新青霉素已产生抗性的金黄色葡萄球菌的生长。阿根廷蜂胶对抗生素耐药菌*Streptococcus piogenes*的抗菌活性最强(MIC=7.8 mg/mL)。波兰蜂胶乙醇提取物与10种抗菌药物联合使用,对12株受试金黄色葡萄球菌均产生了比蜂胶或药物单独使用更强的累积抗菌效果,但环丙沙星和氯霉素与蜂胶乙醇提取物无协同作用。Raghukumar等^[8]首次报道了“太平洋蜂胶”的抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)活性,明确了propolin D(MIC 8~16 mg/L)和propolin C(MIC 8~32 mg/L)的抗菌活性。Astani等^[9]研究发现,蜂胶提取物对化脓性链球菌、金黄色葡萄球菌、尿肠球菌和念珠菌的MIC在0.03~2 mg/mL之间。Saddiq等^[10]对40株临床分离的金黄色葡萄球菌进行苯唑西林和不同种类抗生素的药敏试验。数据显示,大多数菌株不仅对苯唑西林有耐药性,而且对其他一些抗生素也有耐药性;蜂胶提取物对所有供试菌株均具有抗菌活性。Gezgin等^[11]以蜂胶和庆大霉素为载体制备温敏凝胶,探讨联合用药对MRSA的作用,结果显示出明显的协同效应和部分协同效应。

4. 蜂胶非抗生素

抗生素是来自微生物的代谢产物,是一种具有固定化学组成的纯化合物,它们在很低浓度时就能抑制其他微生物的生长,如链霉素、氯霉素、四环素等等。蜂胶是一种对某些病原微生物具有一定抑制和杀灭作用的天然物质,不是抗生素。蜂胶中的黄酮类化合物、咖啡酸、肉桂酸、苯甲酸等多种化合物具有协同抗菌作用,这些化合物可能作用于微生物膜或细胞壁部位,引起功能和结构损伤,低浓度蜂胶具有抑菌作用,在较高浓度下具有杀菌作用。

蜂胶的抗菌、杀菌作用原理十分复杂,可能包括:蜂胶能解偶联能量传递的细胞质膜并抑制细菌的运动;黄酮类化合物能抑制自由基的形成;蜂胶对不同细菌和霉菌具有直接抑制作用,并抑制细菌对细胞的粘附;蜂胶能破坏细菌细胞壁、细胞质和细胞膜的结构,产生溶菌作用,并能抑制细菌蛋白质的合成;但其确切作用机制还有待进一步研究探讨。

二、蜂胶的抗炎作用

炎症是机体组织受外界有害刺激(如病原体、受损细胞或其他刺激物等)时所产生的一种保护性应答反应,同时局部组织会发生变质、渗出和增生等病理性变化。炎症反应是痤疮发病机制中的重要组成部分。蜂胶具有较好的抗炎功效,对各种急性和慢性炎症模型均具有良好的抑制效果^[12]。痤疮丙酸杆菌细胞壁成分主要可被TLR2识别,通过TLR诱导人的免疫细胞产生IL-1, IL-8, TNF- α , IL-12等多种促炎因子,导致毛囊炎症的发生。Pagliarone等^[13]探讨了蜂胶对小鼠应激性免疫抑制作用的可能作用,评估了脾细胞产生促炎细胞因子(IL-1 β

和IL-6)和Toll样受体(TLR-2和TLR-4)的表达。TLR-2和TLR-4在应激小鼠体内的表达受到抑制,而蜂胶对TLR-4的表达具有免疫修复作用,因此,蜂胶处理不能拮抗促炎细胞因子的抑制作用,但至少部分恢复了应激动物TLR-2 mRNA的表达,抵消了TLR-4表达的抑制作用,有助于应激条件下微生物的识别。Orsatti等^[14]研究发现,蜂胶处理后小鼠腹腔巨噬细胞基础IL-1 β 生成及TLR-2、TLR-4表达增加;小鼠脾细胞TLR-2和TLR-4表达及IL-1 β 和IL-6生成也上调。蜂胶通过上调小鼠TLRs的表达和促炎性细胞因子的产生,激活了免疫应答的初始阶段,从而调节了天然免疫的机制。肖丽玲等^[15]观察蜂胶对兔全层皮肤缺损愈合及创面炎性介质的影响,发现蜂胶通过抑制炎症介质IL-8、IL-18释放,减轻创面局部的炎性反应,促进创面愈合并提高愈合的质量。

三、蜂胶对皮肤的保护作用

Bolfa等^[16]研究蜂胶提取物在紫外线暴露前后的抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗基因毒性作用。结果表明,在暴露前或后局部使用蜂胶提取物,均可以显著削弱丙二醛的形成和恢复谷胱甘肽过氧化物酶的活性,显著降低IL-6水平,显著减少表皮增生和皮肤炎症,减少晒伤细胞形成以及激活的caspase-3和TUNEL阳性细胞。蜂胶提取物的抗基因毒性作用通过显著减少环丁烷嘧啶二聚体的形成而得到证实。显著降低活性氧含量、基质金属蛋白酶-1含量以及人成纤维细胞中氧化相关基因MMP-1表达量。因此,蜂胶可能通过清除活性氧ROS和抑制胶原等胞外基质的降解而达到抗光老化的效果^[17]。

四、蜂胶对溃疡创面的作用

蜂胶软膏对慢性静脉性腿部溃疡有治疗作用,能有效加速创面愈合过程,改善创面愈合生理,是一种很有前途的创面外用药物。蜂胶中咖啡酸、阿魏酸、对香豆酸和肉桂酸具有抗溃疡活性。王元元等^[18]研究发现蜂胶外用能明显缩短创面愈合时间,显著提高大鼠血清中超氧化物歧化酶含量,血清中丙二醛含量,从而增强机体对自由基的清除能力,避免自由基对机体组织细胞的损伤,促进皮肤溃疡创面的愈合,给药后成纤维细胞数量增多,毛囊、汗腺、皮脂腺等组织结构基本趋于完整。Puspasari等^[19]局部应用蜂胶提取物凝胶治疗创伤糖尿病所致溃疡,治疗组比对照组呈现更快的愈合过程,在第5天和第7天可提高治疗组成纤维细胞生长因子-2和成纤维细胞的表达,治疗组在第5天溃疡开始愈合,出现轻微红斑,第7天,观察到白色粘膜伴红斑,第9天出现正常粘膜。蜂胶提取物凝胶外用具有抗炎作用,可触发血管生成,直接信号转导诱导成纤维细胞生长因子-2,促进糖尿病溃疡创面愈合,促进成纤维细胞增殖,加速伤口愈合。

五、蜂胶对痤疮的治疗效果

如果疤痕仍然存在,再生就很困难,炎症性痤疮应在第一途径缓解。Park等^[20]以首尔K大学的18名学生未被皮肤科医生治疗过痤疮的学生为研究对象,观察蜂胶对面部皮肤炎症性痤疮的缓解效果。蜂胶提取物稀释纯化水在同一比例适用于面部皮肤,实验组用稀释蜂胶浸透的纱布敷于面部皮肤15分钟,然后用橡皮膜敷于面部皮肤15分钟。对照组用纯水浸泡的纱布敷于面部皮肤15分钟,然后用橡皮膜敷15分钟镇静。研究对象每周治疗2次,共8周。分别于实验前、实验第4周后和最后一次实验结束后测定红细胞数、色素沉着数和水分含量。实验组红细胞数、色素沉着明显减少,含水量明显增加;对照组无明显变化。通过比较实验过程中拍摄的照片,观察炎症的缓解情况,证实蜂胶提取物对面部皮肤有明显的改善作用。Miškulin等^[21]用含蜂胶提取物的油基软膏局部治疗轻度面部寻常痤疮,软膏对因年轻人痤疮和黑头引起的皮脂腺分泌和恢复皮肤自然平衡非常有效。Mazzarello等^[22]评估了一种新型乳膏(20%蜂胶、3%茶树油、10%芦荟乳膏)的抗痤疮效果,并将其与红霉素乳膏和安慰剂进行比较,乳膏组在减少红斑疤痕、痤疮严重指数和总病损计数方面优于3%红霉素乳膏组。

六、小结

痤疮是最常见的皮肤病之一,它影响所有年龄段,主要是处于青春期敏感期的年轻人。尽管痤疮不是一种威胁生命的疾病,但它会产生自卑、社会孤立和抑郁等严重的社会心理后果。目前痤疮治疗主要通过药物进行全身或者局部抗菌治疗,干扰该菌的生长和代谢,减轻炎症反应,避免疤痕的形成。大量药物的使用导致细菌

耐药性和过敏反应的产生, 寻求一种快速、安全、无副作用的新疗法是广大患者的迫切需求。蜂胶作为一种天然的植物源物质, 因其固有的抗菌、抗病毒、抗炎活性以及非抗生物特性, 成为治疗痤疮的理想原料。文章通过综述蜂胶在抑菌、抗炎、皮肤保护、创伤修复等方面的研究进展, 为其在抗痤疮方面的应用提供理论依据。

参考文献

- [1] Rojas Hernandez N M, Cuetra Bernal K D L. Antibiotic effect of propolis against strains of *Staphylococcus aureus* of human clinical origin[J]. *Revista Cubana De Farmacia*, 1990, 24(1): 45-50.
- [2] 张芳英, 杨继章, 杨树民, 等. 河北产蜂胶提取物对痤疮丙酸杆菌的抑制作用[J]. *医药导报*, 2012, 31(12): 1553-1555.
- [3] Grange J M, Davey R W. Antibacterial properties of propolis (bee glue)[J]. *J R Soc Med*, 1990, 83(3): 159-160.
- [4] Seidel V, Peyfoon E, Watson D G, et al. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones[J]. *Phytother Res*, 2008, 22(9): 1256-1263.
- [5] 付英娟. 蜂胶中有效成分的提取及应用研究[J]. 西北农林科技大学. 硕士学位论文. 2007.
- [6] 张红梅, 林居红, 蒋琳. 国产水溶性蜂胶对感染根管内厌氧菌的体外抑菌实验[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(12): 1516-1519.
- [7] Gergova G, Kolarov R, Boyanova L, et al. In vitro activity of Bulgarian propolis against 94 clinical isolates of anaerobic bacteria[J]. *Anaerobe*, 2006, 12(4): 173-177.
- [8] Raghukumar R, Vali L, Watson D, et al. Antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity of 'Pacific propolis' and isolated prenylflavanones[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(8): 1181-1187.
- [9] Atsni A, Zimmermann S, Hassan E, et al. Antimicrobial activity of propolis special extract GH 2002 against multidrug-resistant clinical isolates[J]. *Pharmazie*, 2013, 68(8): 695-701.
- [10] Saddiq A A, Abouwarda A M. Effect of propolis extracts against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Main Group Chem*, 2015, 15(1): 75-86.
- [11] Gezgin Y, Kazan A, Ulucan F, et al. Antimicrobial activity of propolis and gentamycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a 3D thermo-sensitive hydrogel[J]. *Ind Crop Prod*, 2019, (139): 111588.
- [12] 王凯, 张江临, 胡福良. 蜂胶抗炎活性及其分子机制研究进展[J]. *中草药*, 2013, 44(16): 2321-2329.
- [13] Pagliarone A C, Orsatti C L, Bufalo M C, et al. Propolis effects on pro-inflammatory cytokine production and Toll-like receptor 2 and 4 expression in stressed mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, (9): 1352-1356.
- [14] Orsatti C L, Missima F, Pagliarone A C, et al. Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(8): 1141-1146.
- [15] 肖丽玲, 刘宏伟, 杜彬, 等. 蜂胶对创面愈合及局部炎性介质释放的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2013(07): 1428-1430.
- [16] Bolfa P, Vidrighinescu R, Petruta A, et al. Photoprotective effects of Romanian propolis on skin of mice exposed to UVB irradiation[J]. *Food and Chem Toxicol*, 2013, (62): 329-342.
- [17] 黄莺莺, 张翠平, 张言政, 等. 蜂胶抗光老化功效[J]. *福建农林大学学报*, 2020, 49(1): 80-85.
- [18] 王元元, 张德芹, 沈丽, 等. 蜂蜜、蜂胶对大鼠皮肤溃疡创面愈合的影响[J]. *天津中医药*, 2013, 30(5): 305-307.
- [19] Puspasari A, Harijanti K, SOEBADI B, et al. Effects of topical application of propolis extract on fibroblast growth factor-2 and fibroblast expression in the traumatic ulcers of diabetic *Rattus norvegicus*[J]. *J Oral Maxil Pathol*, 2018, 22(1): 54-58.
- [20] Papk E S, Kim S M, Kim E J, et al. The Effect of Facial Skin Care by Propolis on the Inflammatory Acne[J]. *Kor J Aesthet Cosmetol*. 2009, 7(1): 61-69.
- [21] Miskulin M, Lalic Z, Vuksic M, et al. Significance of propolis in the local treatment of the mild facial acne vulgaris. 4th Congress of Croatian Dermatovenereologists with International Participation[J]. *Osijek-Vukovar Hrvatska*, 2011: 5-8.

[22] Mazzarello V, Donadu M G, Feffari M, et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations[J]. Clin Pharmacol, 2018, (10): 175-181.

基金项目：国家自然科学基金面上项目（31972627）；江苏农牧科技职业学院自然科学基金储备项目（NSF2021CB07）；江苏省大学生创新创业训练计划项目（202112806069H）

作者简介：牛德芳（1983-），女，副教授，博士，研究方向蜜蜂生物学及蜂产品深加工，E-mail: defangniu45@163.com。

通讯作者：张翠平（1980-），女，副研究员，硕士生导师，研究方向蜂产品深加工及质量控制工作，E-mail: lgzcplyx@zju.edu.cn。