

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.12.004

## 不同剂量当归口服对硫化钠致小鼠斑秃模型的影响\*

王常明<sup>1,2</sup> 王雪颖<sup>1</sup> 姜睿斌<sup>1</sup> 张璇<sup>3</sup> 董晓静<sup>1</sup> 李锋<sup>1Δ</sup>

(1 空军军医大学第一附属(西京)医院中医科/全军中医内科中心 陕西 西安 710032;

2 中国人民解放军第九六二医院中医科 黑龙江 哈尔滨 150080; 3 陕西中医药大学 陕西 咸阳 712000)

**摘要 目的:**探讨当归口服对硫化钠致小鼠斑秃模型的影响及其可能机制。**方法:**将 50 只雄性 KM 小鼠随机均分为空白对照组、模型组和当归高、中、低剂量组,每组 10 只。模型组和当归高、中、低剂量组均以 8% 硫化钠酒精溶液局部外涂建立斑秃模型,当归高、中、低剂量组予以不同剂量当归煎剂灌胃,空白对照组和模型组予以等体积生理盐水灌胃,每天 1 次,连续 7 d。采用酶联免疫吸附(ELISA)和苏木-伊红素(HE)染色法分别检测小鼠血清白细胞介素-10(IL-10)水平和单位视野毛囊数,同时对小鼠背部脱毛区毛发生长情况进行评分。**结果:**模型组毛发生长评分、单位视野毛囊数及血清 IL-10 水平均显著低于空白对照组( $P<0.05$ )。与模型组比较,高、中、低剂量组毛发生长评分、单位视野毛囊数及血清 IL-10 水平均显著高于模型组( $P<0.05$ )。中剂量组毛发生长评分明显高于高、低剂量组( $P<0.05$ ),低剂量组评分与高剂量组毛发生长评分、单位视野毛囊数及血清 IL-10 水平比较无明显差异( $P>0.05$ )。**结论:**口服当归对硫化钠致斑秃小鼠模型有生发作用,且以中剂量效果最佳,其生发作用可能与提高血清 IL-10 水平有关。

**关键词:**当归;硫化钠;斑秃;白细胞介素-10

**中图分类号:**R-33;R758.71;R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)12-2220-04

## Effect of Different Doses of Angelica Sinensis on the Alopecia Areata Induced by Sodium Sulfide in Mice\*

WANG Chang-ming<sup>1,2</sup>, WANG Xue-ying<sup>1</sup>, JIANG Rui-bin<sup>1</sup>, ZHANG Xuan<sup>3</sup>, DONG Xiao-jing<sup>1</sup>, LI Feng<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Traditional Chinese Medicine/Allier Chinese Medicine Internal Medicine Center, First Affiliated (Xijing) Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 2 Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of People's Liberation Army, 962 Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150080, China; 3 Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effect of Angelica Sinensis on the model of alopecia areata induced by sodium sulfide and its possible mechanism. **Methods:** Fifty male KM mice were randomly divided into control group, model group and Angelica Sinensis high, medium and low dose groups, with 10 rats in each group. The model group and the high, medium and low doses of Angelica sinensis were locally coated with 8% sodium sulfide alcohol solution to establish alopecia areata model. The high, medium and low doses of Angelica sinensis were given different doses of Angelica sinensis. The blank control group and the model group were given. The same volume of normal saline was administered once a day for 7 days. The levels of serum interleukin-10 (IL-10) and the number of follicles per unit of field were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and hematoxylin-eosin (HE) staining, respectively. The growth was scored. **Results:** The hair growth score, the number of hair follicles per unit field and the serum IL-10 level in the model group were significantly lower than those in the blank control group ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the hair growth score, the number of percutaneous hair follicles and the serum IL-10 level in the high, middle and low dose groups were significantly higher than those in the model group ( $P<0.05$ ). The hair growth score of the medium dose group was significantly higher than that of the high and low dose groups ( $P<0.05$ ). There was no significant difference between the low dose group and the high dose group, the hair growth score, the number of percutaneous hair follicles and the serum IL-10 level ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Oral Angelica has a germinating effect on sodium sulfide-induced alopecia areal mouse model, and the best effect is moderate dose. The growth of hairy root may be related to the increase of serum IL-10 level.

**Key words:** Angelica sinensis; Sodium sulfide; Alopecia Areata; IL-10

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R758.71; R285.5 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)12-2220-04

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273622)

作者简介:王常明(1985-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:中医药防治肾病效应机制与疗效评价,

电话:15636831908, E-mail: 450145001@qq.com

Δ 通讯作者:李锋(1963-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治肾病效应机制与疗效评价,

E-mail: lifeng@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2019-02-25 接受日期:2019-03-18)

## 前言

斑秃(Alopecia Areata)是一种发生在头部慢性炎症性疾病,以突然出现圆形或椭圆形,非瘢痕性的局限性脱发,有时也呈广泛性的脱发融合成片,在不同的年龄段、不同的性别都可发生<sup>[1]</sup>。随着社会、工作、生活模式的改变,斑秃的发病率逐渐升高。据统计,斑秃在全世界的发病率为0.1%-0.2%<sup>[2,3]</sup>,其发病机制复杂,与精神因素、免疫系统、炎症反应和微血管循环等多种因素有关。毛囊的免疫特权破坏被认为是斑秃的重要驱动因素,并成为关注的热点。目前,斑秃的现代医学治疗以口服激素和免疫抑制剂为主,但由于其毒副作用和不良反应,停药后容易复发,临床治疗效果不尽满意<sup>[4,7]</sup>。

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis*(Oliv.) Diels 的干燥根,味属甘、辛,温,归肝、心、脾经,无毒。其功效主要是补血活血,调经止痛,润肠通便<sup>[8]</sup>。早在《本草纲目》中就有对当归生发功效的记载,其云:“…治头痛,心腹诸痛,润肠胃筋骨皮肤,治痢疽,排脓之痛,和血补血。…”<sup>[9]</sup>。后世医家在其基础上又多有发挥。如在《医学衷中参西录》中记载:“当归:味甘微辛,气香…。其力能升能降,内润脏腑,外达肌表。…”<sup>[10]</sup>。中药血余炭为人发制成的炭化物<sup>[7]</sup>,当归具有补血活血的作用,间接佐证了当归具有养血生发作用的基础。本研究采用硫化钠致 KM 小鼠斑秃模型,观察了当归对小鼠血清白细胞介素-10(IL-10)水平的影响,旨在探讨当归对脱发小鼠模型的生发作用及其作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

昆明种成年小鼠,体重  $20 \pm 2$  g,雄性,无皮肤、毛发异常,由空军军医大学实验动物中心(原第四军医大学实验动物中心)提供,动物许可证号为 SCXK(陕)2014-002。所有动物自由饮水,在室温( $20 \pm 1$ )℃、湿度( $50 \pm 5$ )%、12 h 光照周期普通设施环境中饲养。

### 1.2 实验药物

当归提取(由空军军医大学药理学系天然药物化学教研室提供):将药材分装在两个圆底烧瓶内,每瓶 500 g,加 10 倍量水,浸泡 0.5 h,后加热至回流,煎煮 1 h 滤过;残渣加 8 倍量水,煎煮回流 0.5 h,合并滤液,浓缩至相对密度为 1.10-1.15( $50-60$ ℃),喷雾干燥得成品 450 g;提取率为 45%,每克干粉相当于生药材 2.22 g。

硫化钠(批号:20160508,天津市天力化学试剂有限公司),酒精(批号 20171026,宿州众望消毒药业有限公司),甲醛(批号 DF0135,北京雷根生物技术有限公司)。

### 1.3 试剂及仪器

IL-10 试剂盒(武汉华联科生物工程有限公司产品,批号为 MU30055);高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司,型号 HC-2518);振荡器(江苏康健医疗用品有限公司,型号 KJ-201A);恒温水浴锅(北京科伟,型号 NB-3B);酶标仪(北京普朗新技术有限公司,型号 DNM-9602);切片机(德国 LEICA,型号 RM2016),显微镜(OLYMPUS,型号 BX51T-PHD-J11)。

### 1.4 方法

1.4.1 模型制备及分组 将购回的雄性昆明种小鼠分笼饲养

一周,使其适应环境。将 50 只雄性 KM 小鼠随机分为空白对照组(Control)10 只,待分组 40 只。按文献方法<sup>[11]</sup>,对待分组每只小鼠按如下方法建立斑秃模型。剪除小鼠毛发后,均以脊柱为分界线,在其背部对称部位取面积约  $3 \times 4$  cm 大小的皮肤,用苦味酸做标记,作为实验区域。用无菌棉签蘸取 8%硫化钠酒精溶液,均匀涂抹在实验区,待实验区被毛变成浅黄色,即用温水清理干净背部,并保持干燥,模型即制作完毕。将 40 只小鼠按随机数字表法随机分为 4 组,每组 10 只,即模型组(Model),当归高、中、低剂量(High、Middle、Low dose)剂量组。

1.4.2 给药治疗 从脱毛第 2 天开始,对当归 High、Middle、Low dose 组分别按 5.2 g/kg、2.6 g/kg、1.3 g/kg 体质量灌胃相应浓度的当归煎剂(相当于成人每日口服 40 g、20 g、10 g 当归煎剂。具体计算方法为:按成人体重为 70 kg,小鼠体重为 20 g 计算,依据徐叔云《药理实验方法学》相关公式计算,小鼠的用药剂量 =  $X \text{mg/kg} \times 70 \text{mg/kg} \times 0.026/0.02 \text{kg} = 9.1 X \text{mg/kg}$ ,其中  $X \text{mg/kg}$  为成人临床拟用剂量)。Control 组和 Model 组分别予以等体积生理盐水灌胃,给药容积均为 0.1 mL/10 g。每天 1 次,连续 7 d,定时拍照观察小鼠毛发脱落及生长情况。

1.4.3 检测方法 1)实验结束后,昆明种小鼠摘除眼球取血 1.0 mL,离心( $1000 \times g/\text{min}$ , 15 min),分离血清,采用双抗夹心 ELISA 法测定血清中 IL-10 水平,具体操作参照试剂盒说明书。2)对新生毛发状况进行打分<sup>[12]</sup>:评分标准为:无毛生长为 0 分;浅毛生长满脱毛区为 1 分;新生毛长度及密度约为未脱毛区的一半为 2 分;新生毛长与未脱毛区无差别为 3 分;出现不规则毛生长的小鼠按面积比率计算。3)小鼠实验区皮肤病理检查:灌胃 7 d 后,将小鼠空腹 8 h 后处死,取小鼠背部实验区域的皮肤,放置于 10%中性甲醛固定,梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,制成  $3 \mu\text{m}$  石蜡切片,HE 染色后采用 OLYMPUS 显微镜观察皮肤形态学变化。取 3 个不重叠的视野,计算每视野平均毛囊个数。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件分析检测结果,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 当归对硫化钠致斑秃小鼠脱毛区体毛生长评分的影响

如图 1 所示,Model 组毛发生长评分显著低于 Control 组( $P < 0.05$ )。与 Model 组比较,High、Middle、Low 组毛发生长评分均显著高于 Model 组( $P < 0.05$ )。Middle 组毛发生长评分明显高于 High、Low 组( $P < 0.05$ )。Low 组评分与 High 组毛发生长评分比较无明显差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 当归对硫化钠致斑秃小鼠脱毛区病理组织学的影响

如图 3 所示,Model 组单位视野毛囊数显著低于 Control 组( $P < 0.05$ )。High、Middle、Low 组单位视野毛囊数均显著高于 Model 组( $P < 0.05$ )。Middle 组单位视野毛囊数均明显高于 High、Low 组( $P < 0.05$ )。Low 组评分与 High 组单位视野毛囊数相比无明显差异( $P > 0.05$ )。

### 2.3 当归对硫化钠致斑秃小鼠血清 IL-10 水平的影响

如图 4 所示,Model 组血清 IL-10 水平平均低于 Control 组

( $P<0.05$ )。High、Middle、Low 组血清 IL-10 水平均显著高于 Model 组( $P<0.05$ )，Middle 组血清 IL-10 水平高于 High、Low 组

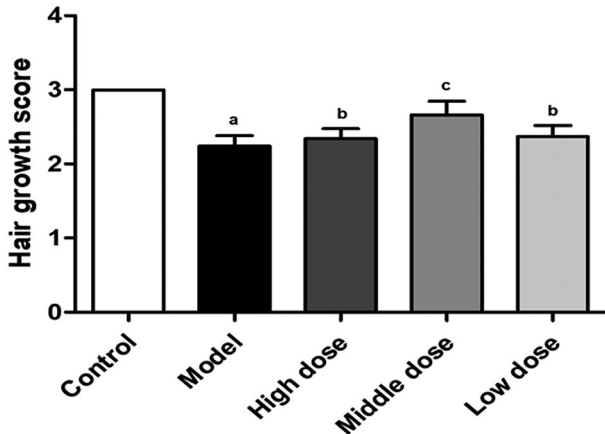


图1 当归对硫化钠致斑秃小鼠模型毛发生长评分的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Fig.1 Effect of Angelica Sinensis on the Hair Growth Score of Sodium Sulfide-induced Alopecia Area Mouse Model( $\bar{x} \pm s$ )

Note: a: Compared with the control group,  $P<0.05$ ; b: Compared with the model group,  $P<0.05$ ; c: Compared with the model group,  $P<0.01$ .

( $P<0.05$ )，Low 组血清 IL-10 水平与 High 组相比无明显差异( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

当归在中医临床诊疗中常被用作养阴补血药。雷鸣等研究中药制剂外用治疗斑秃的选方用药规律中发现当归作为外用中药制剂在治疗斑秃的使用频次中位列第4位<sup>[13]</sup>。据报道，斑秃患者血液粘度增高导致血液流变学异常，血液循环瘀滞，微循环中血液灌注的流速及流量下降，影响头皮毛囊的正常营养及供氧减少，从而导致毛发脱落<sup>[14]</sup>。同时，由于毛细血管内血流堵塞，血流缓慢，组织缺氧，血管内皮受损，释放内皮素(ET)，引起血管强烈收缩痉挛造成局部微循环功能障碍，血供减少，也容易引起脱发<sup>[15]</sup>。采用丹参注射液、脑安胶囊、梅花针扣刺擦姜等活血、化瘀、通络、疏导气血等方法，改善头皮局部微循环均可明显提高斑秃的临床治愈率<sup>[14,16,17]</sup>。有研究显示当归注射液可通过抑制血小板聚集、减少 TXA2 合成、调节 TXA2-PGI2 平衡，改善局部血流，抑制血栓形成<sup>[18]</sup>。

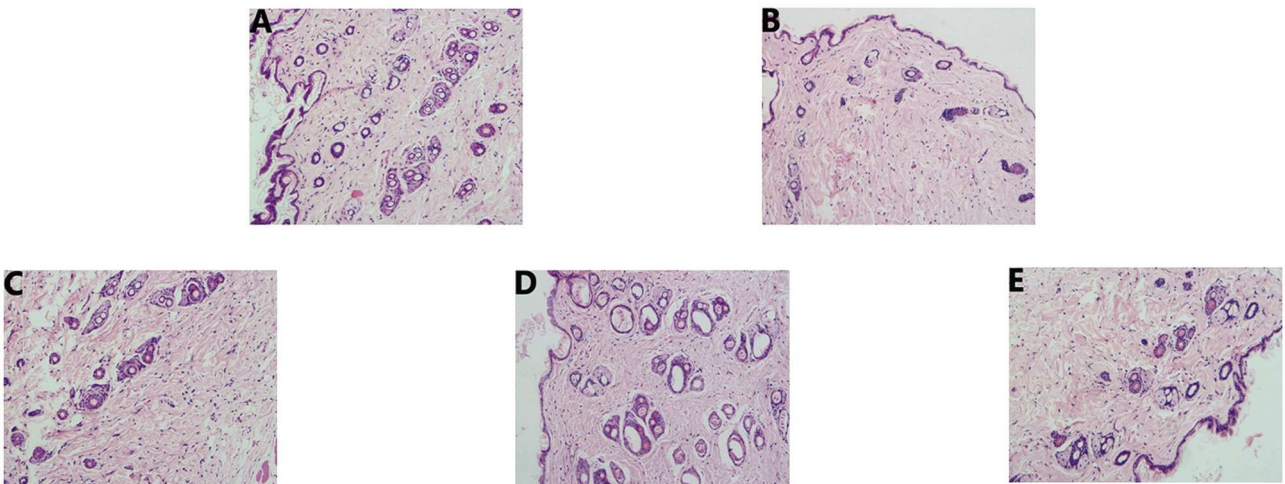


图2 当归对硫化钠致斑秃小鼠模型拔毛区皮肤组织学的影响(HE 染色,  $\times 100$ )

Fig.2 Effect of Angelica Sinensis on the Histopathological changes in the skin extraction area of sodium sulfide-induced alopecia areata (HE staining,  $\times 100$ )

Note: A-Control group 空白对照组; B-Model group 模型组; C-High dose group 当归高剂量组; D-Middle group 中剂量组; E-Low dose group 低剂量组。

成熟的毛囊在出生后进入连续动态变化的周期性生长，包括活跃的生长阶段(生长期)、生长的退化阶段(退化期)和几乎静止的阶段(休止期)<sup>[19]</sup>。毛囊生长的过程受到细胞因子、相关的配体、细胞膜受体、细胞间质内转导信号、核转录因子等多种因素的调节<sup>[19]</sup>。IL-10 是一种由活化的免疫细胞产生的重要细胞因子，可抑制促炎因子的表达，控制或结束炎症反应，进而防止过度炎症反应对机体的损伤，维持机体的内平衡<sup>[21-22]</sup>。IL-10 可通过 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 抑制剂 DDIT4 降低 mTOR 活性<sup>[23]</sup>。在 mTOR 活性缺失的毛囊(HFSCs)中，骨形成蛋白(BMP)信号活性显著延长。同时，mTORC1 信号负向影响 BMP 信号，BMP 信号是 mTORC1(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感性复合体)信号促进毛囊干细胞(HFSCs)激活的主要机制<sup>[24]</sup>。此外，有报道称 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 细胞被证实与斑秃的发病相关，静止的 CD4<sup>+</sup> 细胞在抗原的刺激下，可以分化为辅助性 T 淋巴细胞 1 型/2 型(Th1/Th2)。Th1/Th2 的动态平衡状态异常，将导致或

促使多种疾病发生发展。Th1 主要介导细胞免疫，其分泌的细胞因子具有诱导促进作用；Th2 主要介导体液免疫，其分泌的细胞因子具有抑制作用。IL-10 由 Th2 细胞分泌<sup>[25]</sup>。因此，我们推测 IL-10 可能通过抑制 mTOR 信号通路，调节 BMP 信号，促进 HFSC 激活，调控毛囊周期，影响毛发生长。也可能通过上调 Th2 细胞功能，恢复 Th1/Th2 的动态平衡发挥免疫调节作用，促进毛发再生。已有研究报道显示，斑秃患者经药物治疗临床症状明显好转后，血清 IL-10 水平明显上升( $P<0.05$ )<sup>[26,27]</sup>。其皮损周围浅层头皮中 IL-10 的表达明显低于生长期毛囊( $P<0.05$ )<sup>[28]</sup>。

本实验采用硫化钠酒精溶液成功复制小鼠斑秃模型，研究不同剂量当归对 KM 小鼠毛发生长的影响，结果显示高、中、低剂量当归灌胃可使斑秃小鼠单位视野毛囊数增多，血清 IL-10 水平升高，提示当归能够改善毛囊营养，调节毛囊生长。中剂量当归的生发效果最好。我们试从药物代谢过程进行分析其原因：药物在体内的过程一般可分为吸收、分布、代谢和排泄。① 药物

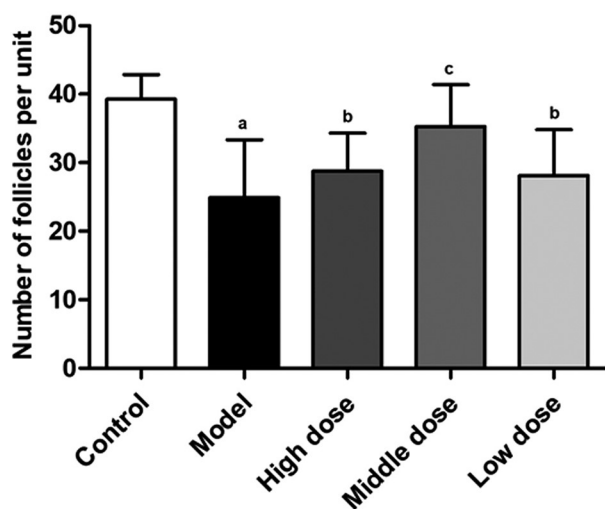
图3 当归对硫化钠致斑秃小鼠模型单位视野毛囊数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Fig.3 Effect of Angelica sinensis on the number of periluminal follicles in a mouse model of

alopecia areata induced by sodium sulfide

Note: a: Compared with the control group,  $P < 0.05$ ; b: Compared with the model group,  $P < 0.05$ ; c: Compared with the model group,  $P < 0.01$ .

吸收后成分的变化: 中药是多种中药单体成分的复合体, 其成分复杂, 种类繁多, 在经过水提取后, 经口服给药后进入动物体内。因机体方面如胃肠内 pH 值、胃排空速度和肠蠕动、首关效应等因素, 对中药单体分子的吸收会产生不同的影响。② 分布过程中成分的变化: 药物经吸收后, 要通过药物转运体将其运送到靶器官发挥药理作用。不同机制和方向的转运体, 以及与药物结合度的差异, 会对药物成分产生进一步的影响。③ 代谢后成分的变化: 药物代谢主要经由细胞色素 P450 酶催化并在肝脏发生, P450 酶催化药物代谢的差异对药物成分的变化也会产生影响<sup>[29]</sup>。药物发挥药理效应是通过受体、酶、离子通道、转运体等药物作用靶点产生, 不同种单体分子对药理作用靶点作用不同<sup>[30]</sup>。正因为中药成分及代谢的复杂性, 可能使得中剂量与高剂量相比, 其发挥生发作用的有效成分增加, 从而发挥更好的生发临床疗效。因此, 中药在临床应用过程中不可简单地采用简单的量效关系进行解释, 应该采取全面、客观的方式进行评价, 为中药临床的准确与合理应用奠定基础。

综上所述, 口服中剂量(20 g)中药当归煎剂对硫化钠致斑秃小鼠的生发效果最佳, 并可显著升高血清 IL-10 水平。其作用机制可能是通过升高 IL-10 水平, 调节免疫功能, 进而调控毛囊周期, 影响毛发生长。

#### 参考文献(References)

- [1] 王侠生, 杨国亮. 皮肤病学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2005: 748-749
- [2] 陈玉华. 米诺地尔联合复方甘草酸苷治疗斑秃疗效评价及对血清 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1 和 IL-12 的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1038-1042
- [3] KUBO R, NAKAMURA M, TOKURA Y. Alopecia universalis is following two sequential traffic accidents: possible association with increased Th1 and Th17 cells and decreased Th2 cells [J]. J OEH, 2011, 33(4): 313-317
- [4] 蔡泽明, 赵莹, 张斌, 等. 早期斑秃皮损处炎症细胞因子及凋亡因子的异常表达[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(2): 128-131

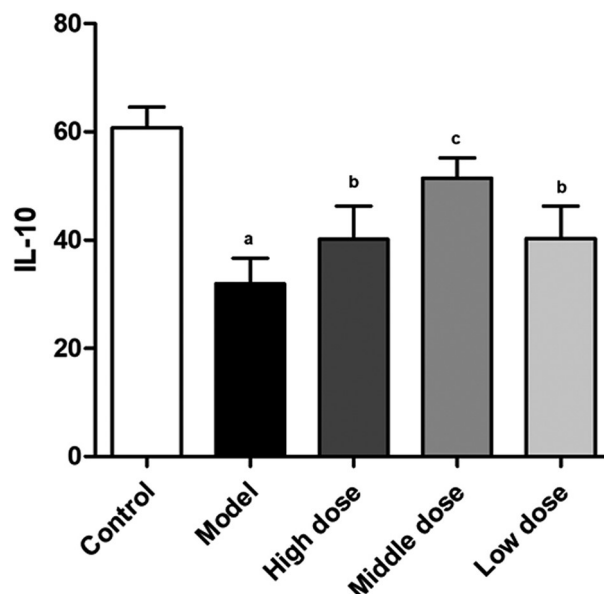
图4 当归对硫化钠致斑秃小鼠模型血清 IL-10 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Fig.4 Effect of Angelica Sinensis on the serum IL-10 levels in the sodium Sulfide-induced Alopecia Area Model( $\bar{x} \pm s$ )

Note: a: Compared with the control group,  $P < 0.05$ ; b: Compared with the model group,  $P < 0.05$ ; c: Compared with the model group,  $P < 0.01$ .

IL-10: Interleukin-10

- [5] 王爱东, 王绍娟. 自体血混合曲安奈德、IL-2、利多卡因联合斑秃丸治疗斑秃的疗效[J]. 重庆医学, 2016, 45(13): 1799-1800
- [6] 韦士才. 加减四物汤口服联合复方倍他米松注射液局部注射治疗斑秃的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2015, 14(5): 324-326
- [7] Pratt CH, King LE, Messenger AG, et al. Alopecia areata [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 1-12
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 133-134, 142
- [9] 明. 李时珍 著, 王育杰 整理. 本草纲目(金陵版排印本)北京: 人民卫生出版社, 2004: 680-683
- [10] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 石家庄: 河北人民出版社, 1974: 328-329
- [11] 李峰, 吴军正, 刘斌, 等. 动物实验用脱毛剂配方的改进[J]. 实用口腔医学杂志, 1998, 14(4): 298-299
- [12] 张春洪. 生发酊对 C57BL/6 小鼠毛发生长作用的实验研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(1): 74-75
- [13] 雷鸣, 姚斌, 于晓倩, 等. 中药制剂外用治疗斑秃疗效的 Meta 分析及选方用药规律探讨[J]. 中国药房, 2018, 29(6): 828-832
- [14] 徐倩, 施伟民, 沈亮亮. 斑秃的中医辨证分型与微循环障碍临床 56 例[J]. 同济大学学报. 医学版, 2005, 26(2): 65-67
- [15] 李恒, 路永红, 陈前明, 等. 斑秃患者血清内皮素测定[J]. 中华皮肤科杂志, 1999, 32(1): 50-51
- [16] 王智康. 脑安胶囊治疗斑秃 41 例[J]. 中国中西医结合皮肤病学杂志, 2004, 3(2): 100-101
- [17] 武永利, 程桂霞. 斑秃患者梅花针扣刺擦姜治疗前后甲皱微循环的观察[J]. 宁夏医学院学报, 1999, 21(4): 296
- [18] 袁波, 王诚, 袁先厚, 等. 当归注射液对脑血栓患者花生四烯酸代谢产物和氧自由基水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2004, 14(3): 62-63

(下转第 2236 页)

- 因素[J].中国儿童保健杂志, 2008, 16(3): 326-328
- [9] 姜雪锦, 王晓蓉, 王菁, 等. 先天性甲状腺功能低下症疗效评估及相关因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(4): 342-344
- [10] 周永新, 刘俊, 李海英, 等. 缺氧缺血性脑病新生大鼠海马 EphA5 受体 mRNA 表达与神经元凋亡的关系[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 11: 1521-1523
- [11] 陈倩, 王斌, 周正, 等. 先天性甲状腺功能减退症伴发育不全患儿 FOXE1 基因突变的初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(14): 2703-2706
- [12] Li X, Yi S, Deng Y. MiR-124 protects human hepatic L02 cells from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis by targeting Rab38 gene [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450: 148-153
- [13] QL Shao, W Jiang, Y Jin. MiR-124 effect in neurons apoptosis in newborn rat with thyroid hypofunction [J]. International Journal of Clinical & Experiment, 2015, 8(11): 14465
- [14] Y González-Giraldo, A Camargo, S López-León, et al. A functional SNP in MIR124-1-a brain expressed miRNA gene, is associated with aggressiveness in a Colombian sample[J]. European Psychiatry, 2015, 30(4): 499-503
- [15] Kapoor R, Fanibunda SE, Desouza LA, et al. Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis [J]. J Neurochem, 2015, 133: 599-616
- [16] X Li, Z Yu, Y Li, et al. The tumor suppressor miR-124 inhibits cell proliferation by targeting STAT3 and functions as a prognostic marker for postoperative NSCLC patients [J]. International Journal of Oncology, 2015, 46(2): 798-808
- [17] 谢尊椿, 刘彬, 周美鸿, 等. 急性缺血性脑卒中患者血浆 miR-124 表达变化及其意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(03): 345-345
- [18] 王琼, 黎曼依, 党峰, 博等. 新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查中促甲状腺激素切值得探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019, 35(03): 507-508
- [19] 常剑锋. 肇庆市新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查中促甲状腺激素切值的建立与应用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(15): 26-27
- [20] Morgado AL, Xavier JM, Dionísio PA, et al. MicroRNA-34a Modulates Neural Stem Cell Differentiation by Regulating Expression of Synaptic and Autophagic Proteins [J]. Mol Neurobiol, 2015, 51(3): 1168-1183
- [21] Gioia U, Di Carlo V, Caramanica P, et al. Mir-23a and mir-125b regulate neural stem/progenitor cell proliferation by targeting Musashi1 [J]. RNA Biol, 2014, 11(9): 1105-1112
- [22] Liu Z, Zhao R. Small regulators making big impacts: regulation of neural stem cells by small non-coding RNAs [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(3): 397-398
- [23] 刘颖, 田永波. 黔南地区新生儿先天性甲状腺功能减退症影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 509-511
- [24] Sun M, Hou X, Guang R, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Int J Neurosci, 2018: 1-18
- [25] Ji Q, Ji Y, Peng J, et al. Increased brain-specific miR-9 and miR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients [J]. PLoS One, 2016, 11(9): e163645
- [26] Liu Y, Zhang J, Han R, et al. Downregulation of serum brain specific microRNA is associated with inflammation and infarct volume in acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(2): 291-295
- [27] 卢燕红, 林进, 张振关, 等. 妊娠期糖尿病亚临床甲状腺功能减退症筛查及管理模式探讨 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(21): 3127-3130
- [28] 林敏, 钱小泉, 郑建红, 等. 亚临床甲状腺功能减退症孕期筛查及意义[J]. 中国现代医生, 2015, 15(21): 45-47, 50
- [29] 郭琼, 赵梅. 妊娠期甲状腺疾病临床筛查指标及亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24): 5321-5323
- [30] 明丹, 郑荣秀. 新生儿及母亲临床特征对先天性甲状腺功能减退症筛查的影响[J]. 天津医药, 2018, 46(7): 742-746

(上接第 2223 页)

- [19] Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Pans R. The hair follicle as a dynamic miniorgan[J]. Curr Biol, 2009, 19: 132-142
- [20] 宋志强, 郝飞. 毛乳头及毛囊生长调控的若干研究进展[J]. 重庆医学, 2003, 32(8): 1087-1090
- [21] W.Ouyang, S.Rutz, N.K.Crellin, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease [J]. Annu.Rev. Immunol, 2011, 29: 71-109
- [22] Rojas JM, Avia M, Martin V, et al. IL-10: A Multifunctional Cytokine in Viral Infections[J]. J Immunol Res, 2017, 35(8): 1-14
- [23] W.K.Eddie Ip, Namiko Hoshi, Dror S. Shouval. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages[J]. Science, 2017, 356(6337): 513-519
- [24] Deng Zhi-li, Lei Xiao-hua, Zhang Xu-dong, et al. mTOR signaling promotes stem cell activation via counter-balancing BMP-mediated suppression during hair regeneration[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2015, 7(1): 62-72
- [25] 李国泉, 邓盈军, 陈利明, 等. 白芍总苷联合得宝松局部注射治疗斑秃的疗效观察及其对血清 TNF- $\gamma$  和 IL-10 的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2016, 3(15): 145-147
- [26] 周国茂, 马新华. 神应养真丹对斑秃患者血清和上清液 IL-10 水平的影响[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(8): 12-14
- [27] 王力, 高瑞岭, 吴海建, 等. 自拟疏肝补肾方联合窄谱中波紫外线治疗斑秃[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(3): 586-588
- [28] 侯占英, 李华明. 自拟补肾养血益精汤治疗斑秃的疗效及对血管内皮细胞生长因子和毛囊中相关分子表达的影响 [J]. 中医药信息, 2018, 35(1): 66-69
- [29] 王怀良. 临床药理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2015: 6-10
- [30] 杨宝峰, 陈建国. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 10-12