

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.003

白芷冰片对皮下炎症模型的血流变及抗炎作用研究*

胡娜 姜维 于娇妍 年轮 张琰[△]

(空军军医大学第二附属医院药剂科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:从血流变和抑制炎症因子角度探讨白芷冰片的抗皮肤炎症作用及机制。**方法:**将 60 只 SD 大鼠随机分为 6 组: 正常组、模型组、复方醋酸地塞米松乳膏组、白芷组、冰片组和白芷冰片合用组。除正常组外,其余各实验组均使用角叉菜胶注射足底建立皮下炎症模型。建模成功 1 h 后每组按设计分别在致炎处涂抹各组药物,给药 4 h 后使用激光多普勒血流成像系统检测各组大鼠足趾血流变化,并测量足趾肿胀度,建模 4 h 后取炎症组织,以 Elisa 法检测肿胀足组织中 SOD、HIS、MDA、PGE2、PGD2、COX-2 以及 IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10 的水平。**结果:**与正常组比,炎症模型组的足趾肿胀率、血流变显著增加;各给药组与模型组比较足趾肿胀率明显降低,各给药组对血流变影响差异显著,其中白芷对末梢微循环的作用明显,而冰片对足趾枝干血流变影响更显著,合用后对总体血流变有改善作用;相关细胞因子结果显示,模型组除 SOD 外,其余 HIS、MDA、PGE2、PGD2、COX-2、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10 显著性升高,白芷、冰片及合用组与模型组比较,各项指标因子均有不同程度的改善,其中冰片对 SOD 和 HIS 作用较弱,白芷与合用组可明显降低 PGD2、COX-2、IL-6、IL-1 β 、IL-8 指标($P < 0.05$);白芷、冰片及合用组对 IL-10 无明显作用。**结论:**白芷联合冰片对角叉菜胶诱导的急性炎症有明显的抗炎治疗作用,可显著降低水肿反应,抑制微循环扩张引起的血流变增加,其机制可能与 PGE2、COX-2 以及多种白介素有关。

关键词:白芷;冰片;皮下炎症;血流变;炎症因子

中图分类号:R-33;R751 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4013-06

Study on the Effect of Angelica-Borneol on Hemorheology and Anti-inflammatory on Subcutaneous Inflammatory Model*

HU Na, JIANG Wei, YU Jiao-yan, NIAN Lun, ZHANG Yan[△]

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the anti-skin inflammation effect and mechanism of Angelicae and Borneol from the perspective of blood rheology and inhibition of inflammatory factors. **Methods:** The 60 SD rats were randomly divided into 6 groups: Normal group, Model group, Positive control group, Borneol group and Angelica-Borneol group. In addition to the Normal group, the rest of the group are established using carrageen glue injection of plantar foot skin, Inflammation model modeling success in each group after 1 h in inflammatory place daub each group separately according to the design of drugs, dosage 4 h after Laser Doppler blood flow imaging system were used to detect each group rats toes blood flow changes, and to measure toes swelling degree, modeling, inflammation tissue after 4 h with Elisa method to detect swollen foot organization of SOD HIS PGE2, MDA PGD2 COX-2 and IL - 6, IL-1 β , IL-8 level. **Results:** The toe swelling rate of the inflammatory Model group is increased significantly compared to the Normal group. After exposure to different drugs, the rate decreased sharply. And, there are more clear distinctions of the hemorheology between each group, especially the Angelica group which had a dramatic change in the branches of the toes, and the Borneol group had a more significant amelioration on peripheral microcirculation. The combination of two drug improved hemorheology globally. The evaluation of related cytokines showed that, except SOD, the model group showed significant increment of HIS, MDA, PGE2, PGD2, COX-2, IL-6, IL-1 β , and IL-8 ($P < 0.05$). After treatment, Baizhi, Borneol and the combined group eased these indicators in different degrees compared to the model group. Borneol had a weaker effect on SOD and HIS, and Baizhi and the combined group could significantly reduce PGD2, COX-2, IL-6, IL-1 β , IL-8 ($P < 0.05$); while they all had no obvious effect on IL-10. **Conclusion:** Angelica combined with Borneol has obvious anti-inflammatory effect on acute inflammation. Also, this combination group can decrease the side effects of edema and inhibit the increase of hemorheology caused by the expansion of microcirculation. The mechanism may be related to PGE2, COX-2 and A variety of interleukins.

Key words: Angelica; Borneol; Subcutaneous inflammation; Blood flow; Inflammatory factor

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R751 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4013-06

* 基金项目:空军军医大学军事医学"珠峰工程";陕西省重点研发计划一般项目(2019SF-279)

作者简介:胡娜(1987-),硕士,主管药师,从事中药药理学研究,电话:029-84777648,E-mail:380227743@qq.com

[△] 通讯作者:张琰(1964-),主任药师,从事中药药理与医院药学研究,电话:029-8477764,E-mail:sunny777164@163.com

(收稿日期:2020-04-15 接受日期:2020-05-11)

前言

"痛、疽、疔、疖"是常见的外科皮肤病变,发病因素多为外毒入侵,加上机体抵抗力和清除力的降低,从而导致皮肤疮疡,产生皮下组织炎症,进而会引起肿痛、灼热、化脓等多种症状,临床病理表现和发病机制虽然不尽相同,但均为皮下炎症。当皮下组织发生炎症和过敏反应时,病变组织可释放大量具有强烈舒血管作用的物质 HIS、PGE₂、PGD₂ 和 IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10,加速血流变的同时促使血管内液体渗出,加重水肿并延缓病变组织愈合,因此抑制炎症病变部位的微血管的舒张和渗出,是有效缓解皮下炎性肿胀的重要机制。

白芷和冰片均为皮肤科常用药,白芷主要组分为香豆素类化合物和挥发油成分^[1,2],用于皮肤风湿瘙痒、疮痈肿毒等症^[3];冰片主要为右旋龙脑,用于疮疡肿痛、溃不敛等,具有抗炎镇痛、提高透皮吸收效率等作用^[4]。白芷冰片组方或配伍用于皮肤病的抗炎效果更为显著。本实验考察经典足炎症模型^[5]给药前后足趾炎性肿胀程度、足部血流量变化及病变组织中相关炎症因子,从干预血流变角度探讨白芷配伍冰片对皮下组织的抗炎作用。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

CPA225D 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),Infinite M200 Pro 型酶标仪(上海帝肯贸易有限公司),MOORLD12-HIR 型激光多普勒成像系统(英国摩尔仪器公司),CP225D 电子分析天平(德国 Sartorius 公司),Milli-Q AdvantageA10 超纯水机(美国密理博有限公司),爱信 RE1001(10)旋转蒸发仪,日本小泉 KP-90N 型求积仪,Milli-Q AdvantageA10 超纯水机。

1.2 实验动物

清洁级健康雄性 SD 大鼠 60 只,重量为 200 $\pm$ 20 g,购买于空军军医大学实验动物中心,饲养条件:室温(25 $\pm$ 2)℃,相对湿度为(50 $\pm$ 10%),每日交替 12 h 光照,自由饮水。动物合格证号:医动字第 08-005 号,动物许可证号:SCXK(军)2014-007。

1.3 药品与试剂

药材提取物,实验室自制,白芷饮片(康美药业,批号:181004311)100 g 通过 75%乙醇回流提取,旋转蒸发器 55℃减压浓缩至 1 g 生药 mL,冰片(福建青松,批号:181108),复方醋酸地塞米松乳膏(三九医药,批号:1905003J),角叉菜胶(麦克林,批号 C10207866),大鼠超氧化物歧化酶免疫检测试剂盒 SOD(西唐生物,批号:1906281),大鼠组胺酶免疫检测试剂盒 HIS(西唐生物,批号:1907201),大鼠过氧化氢酶免疫检测试剂盒 CAT(西唐生物,批号:1907062),大鼠前列腺素 E₂(西唐生物,批号:1907602),大鼠前列腺素 D₂(西唐生物,批号:1907153),大鼠环氧化酶-2(西唐生物,批号:1906262),大鼠白介素-1 β (西唐生物,批号:1906261),大鼠白介素-6 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1926071),大鼠白介素-8 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1906283),大鼠白介素-10 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1926283)。

1.4 方法

1.4.1 大鼠皮下炎症模型 将 60 只 SD 大鼠,随机分为正常组,模型组,阳性组,白芷组,冰片组和白芷冰片合用组,每组 10 只。正常组于后肢足跖部皮下注射生理盐水 100 μ L,其余各组注射 1%的角叉菜胶 100 μ L,造模成功标准以与正常组肿胀度比较有显著差异为准。

1.4.2 大鼠足趾肿胀率 求积仪测定大鼠双足跖容积,各给药组(除正常与模型组)均在造模 1 h 后均匀涂抹药物,提取物给药剂量根据人用剂量和体表面积换算为大鼠阳性药组 0.3 g $\cdot$ kg⁻¹、白芷(10 g $\cdot$ kg⁻¹)冰片(0.3 g $\cdot$ kg⁻¹)合用组。给药 4h 后测定大鼠双足跖容积,游标卡尺测量足底厚度,求积仪测量足底面积,估算足部近似容积,并依据公式计算大鼠足趾肿胀率。

肿胀率=(致炎后足容积-致炎前足容积)/致炎前足容积 $\times$ 100%

1.4.3 激光多普勒测定血流变化 各组大鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉,测量造模前,造模后 1 h 后及给药后 4h 后肢足跖血液流动的改变。

1.4.4 相关因子测定 各组大鼠麻醉后取后肢足跖部组织,称重后加 2 mL 生理盐水研磨,4℃ 3000 $\times$ g 离心 15 min,取离心后的匀浆液上清,根据酶联免疫(ELISA)试剂盒说明书步骤,测定组织中 SOD、组胺(HIS)、MDA、PGE₂、PGD₂、COX-2 和 IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-10 含量。

1.4.5 数据分析 数据统计采用 SPSS 19.0 软件分析,计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠足趾肿胀实验结果

与空白组相比,模型组肿胀程度显著,约 2h 时达到峰值,各给药组均有明显抑制肿胀的效果,与模型组相比,其余各给药组足趾肿胀程度明显降低($P<0.05$),2h 时,合用组与阳性药组相比效果更显著,冰片和合用组在 1h 和 2h 肿胀效果较白芷组更明显,结果见表 1,图 1。

2.2 激光多普勒测定血流变化结果

激光多普勒扫描结果由蓝到红依次为血流变强度递增,空白大鼠足血流变可检测度极低,发生炎症反应后,血管扩张,血流变急剧增加,可直接观察到结果。与空白组相比,各实验组足部血流速度明显升高,与模型组相比,可观察其余各给药组足部血流速度明显降低,与阳性药组相比,白芷组对足趾部末梢微血管血流量作用更显著,冰片组偏重于对足血管汇集处血流变的作用,白芷冰片配伍后降低炎症组织血流度的整体效果更明显,结果见图 2。

2.3 相关因子变化结果

2.3.1 白芷冰片对大鼠炎症组织中 SOD、HIS 和 MDA 的影响 与空白相比较,模型组炎症大鼠足组织中 SOD 显著降低,MDA 和 HIS 表达均明显增高,($P<0.05$)。与模型组比较,白芷、冰片、合用各组及阳性组均可不同程度升高炎症组织中 SOD 含量,并降低 HIS、MDA 的水平,($P<0.05$)。其中冰片对 SOD 和组胺的作用较弱。见表 2,图 3。

2.3.2 白芷冰片对大鼠炎症组织中 PGE₂、PGD₂、和 COX-2 水平的影响 与正常对照组比较,模型对照组炎症大鼠足组织

表 1 大鼠足趾肿胀的程度 ($\bar{x} \pm s$, n=10)
Table 1 Degree of toe swelling in rats ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	Degree of swelling(%)			
	0.5h	1h	2h	4h
Control	-	-	-	-
Model	47.24±7.63	58.23±8.54	72.93±13.32	59.67±11.33
Positive control	37.52±5.97	42.26±9.62	42.47±6.65	35.75±5.45
Angelica	43.43±7.54	47.72±3.95*	47.26±7.44*	34.37±3.34*
Borneol	42.54±3.44	42.72±4.25*	43.25±3.48*	33.33±6.87*
Angelica-Borneol	39.29±6.45*	38.92±3.77*	35.12±5.15**	33.22±6.54*

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$, Compared with positive drugs, ** $P < 0.05$.

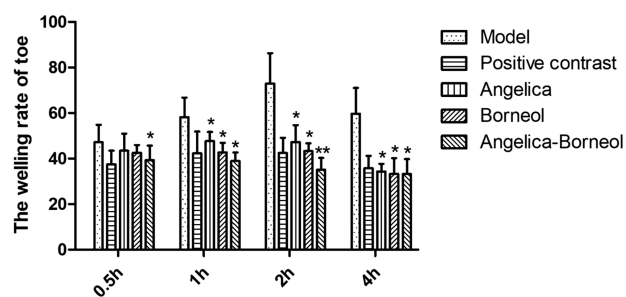


图 1 大鼠足趾肿胀的程度 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Fig. 1 Degree of toe swelling in rats ($\bar{x} \pm s$, n=10)

中 PGE2, PGD2, 和 COX-2 含量均明显升高, ($P < 0.05$)。与模型对照组比较, 各给药组均可不同程度的降低炎症组织中 PGE2, PGD2, 和 COX-2 的表达, 其中白芷和白芷加冰片组对 PGD2 和 COX-2 的作用最显著, 表 3, 图 4。

2.3.3 白芷冰片对 IL-1 β , IL-6, IL-8 和 IL-10 水平的影响 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠炎症组织中 IL-1 β , IL-6, IL-8 含量均明显提高, 与模型对照组比较, 各给药组均可不同程度降低大鼠炎症组织中 IL-1 β , IL-6, IL-8 含量, 其中白芷与合用组作用最明显 ($P < 0.05$), 但白芷、冰片、白芷冰片组对 IL-10 无明显作用, 与模型组相比差异不显著, 表 4, 图 5。

3 讨论

白芷性味辛温, 归肺胃经, 具有解表散寒、祛风止痛、消肿排脓等功效, 源于伞形科植物白芷或杭白芷, 主要含欧前胡素、白当归素等多种香豆素^[6-11], 以及挥发油类。现代研究发现白芷主成分有解热、抗炎、镇痛作用, 可能是外用于皮肤疮疡肿痛的药理学基础。冰片味辛苦性微寒, 功效开窍醒神, 清热止痛, 归心、脾、肺经, 常作为引经药使用, 外用可治疮溃不敛, 水火烫伤

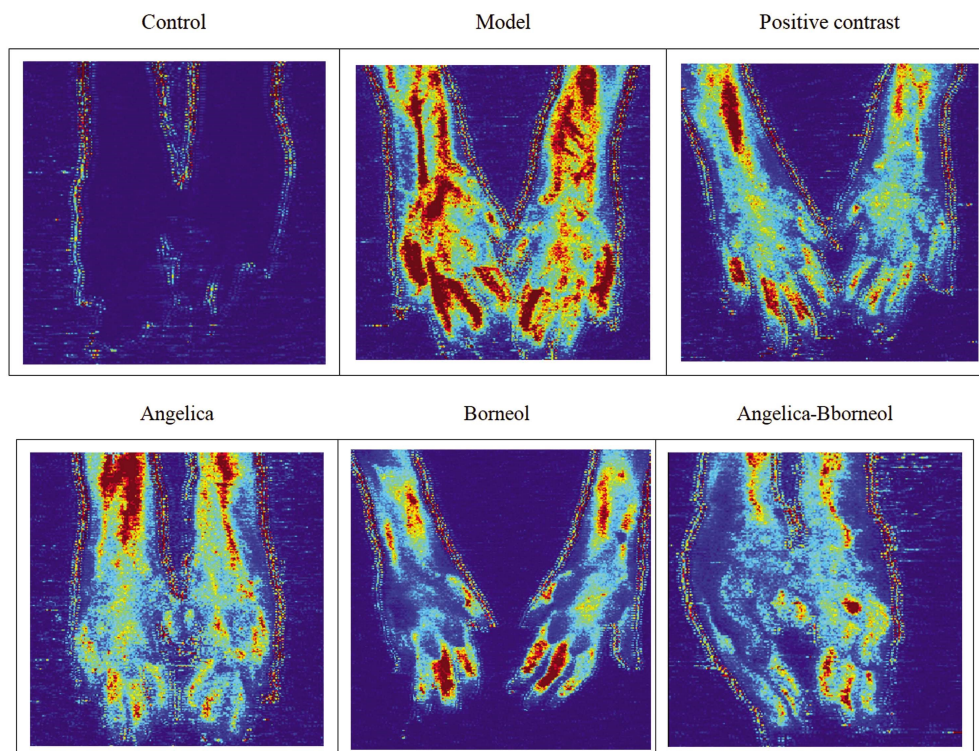


图 2 大鼠足趾血流量的影响

Fig.2 Effects of blood flow in rat toes

表 2 大鼠足趾组织中 SOD、HIS、MDA 的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 2 Levels of SOD, HIS, MDA in rat toe tissues ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	SOD ng·g ⁻¹	HIS ng·g ⁻¹	MDA ng·g ⁻¹
Control	9.48±1.50	584.52±89.65	60.89 ±5.11
Model	3.58±2.69	905.76±77.63	137.08 ±8.33
Positive contrast	7.77±1.47	686.63±72.79	72.24±8.32
Angelica	6.09±2.51*	714.76±150.03*	79.21±5.89*
Borneol	5.05±1.06*	787.41±125.53*	90.82±7.58*
Angelica-Borneol	6.69±1.80*	740.04±118.81*	72.16±6.46*

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$, Compared with positive drugs, ** $P < 0.05$.

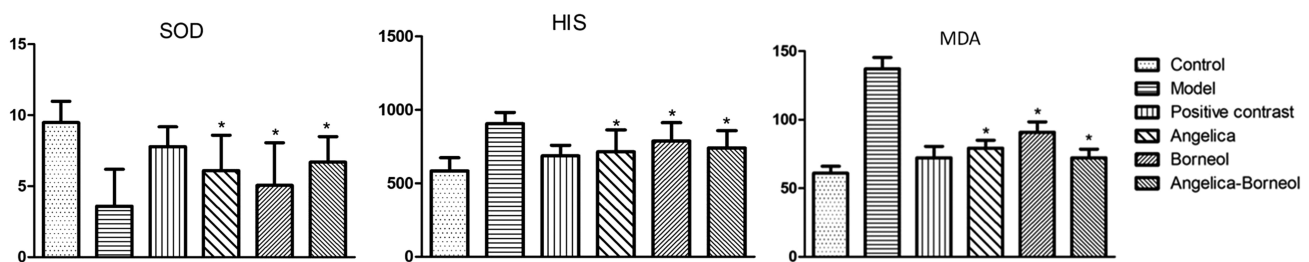


图 3 大鼠足趾组织中 SOD、HIS、MDA 的含量水平

Fig.3 Levels of SOD, HIS and MDA in rat toe tissues

表 3 大鼠足趾组织中 PGE2、PGD2、和 COX-2 的含量($\bar{x} \pm s$, n=10)Table 3 Levels of PGE2, PGD2, and COX-2 in rat toe tissues ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	PGE2 pg·g ⁻¹	PGD2 pg·g ⁻¹	COX-2 pg·g ⁻¹
Control	10675±141	5027±806	68.53±3.07
Model	32391±416	18052±1336	153.02±8.08
Positive contrast	25317±1428	9811±1376	78.98±6.56
Angelica	21080±2923*	9680±853*	122.22±19.27*
Borneol	25899±1816*	14511±942	112.48±17.29*
Angelica-Borneol	18535±2448*	8244±1423**	102.21±17.28*

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$, Compared with positive drugs, ** $P < 0.05$.

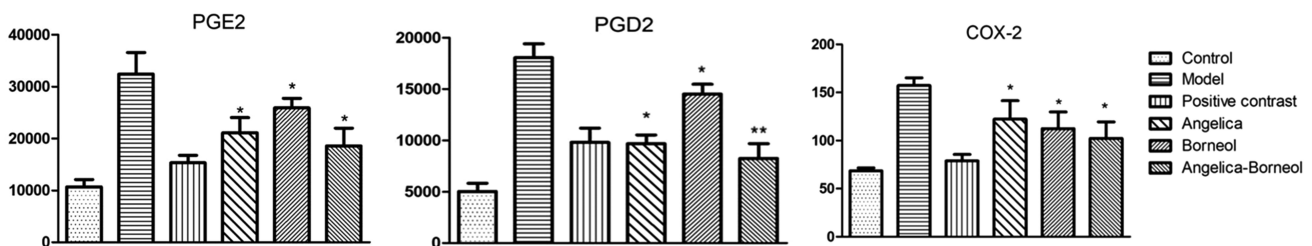


图 4 大鼠足趾组织中 PGE2、PGD2、COX-2 的含量

Fig.4 Levels of PGE2, PGD2 and COX-2 in rat toe tissues

等。冰片中的主要成分为右旋龙脑、 β - 榄香烯等倍半萜类^[12],具有抗炎镇痛、抗菌、抗病毒、以及耐缺氧作用。冰片还可通过提高生物膜屏障通透性,影响药物的透过率的方式提高其他药物的吸收转运效率^[13]。

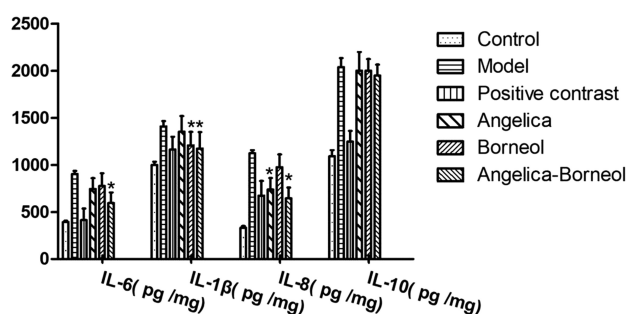
现代研究发现 " 痛、疽、疔、疖 " 的临床症状均为皮下炎症,角叉菜胶致大鼠足趾肿胀模型是常用于评价药物抗炎作用的经典的急性炎症模型,用以研究药物抗皮下炎症的作用。角叉

菜胶时能使注射组织局部产生炎症反应^[14-16],血管扩张、血管通透性升高、渗出增加、出现水肿等一系列类似的急性炎症反应,包括足趾部皮肤肿胀,出现反复抬足、舔足等疼痛的行为学特征。本实验采用激光多普勒血流检测法结合足趾肿胀度的考察方法,在体检测炎症足趾涂抹给药后的血流变化,可以对白芷冰片干预皮下炎症反应进行持续观察和直观评价。实验结果发现,白芷、冰片的单用和合用均可对降低足趾肿胀,对炎症足趾

表 4 大鼠足趾组织中 IL-1 β , IL-6, IL-8 和 IL-10 含量水平($\bar{x}\pm s$, n=10)Table 4 Levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-10 in rat toe tissues ($\bar{x}\pm s$, n=10)

Groups	IL-6 pg/mg	IL-1 β pg/mg	IL-8 pg/mg	IL-10 pg/mg
Control	393.4 $\pm$ 12.9	999.6 $\pm$ 34.7	332.5 $\pm$ 18.3	1093 $\pm$ 64
Model	902.2 $\pm$ 34.5	1409 $\pm$ 56.5	1123.6 $\pm$ 33.5	2039 $\pm$ 96
Positive contrast	413.5 $\pm$ 123	11631 $\pm$ 134	674.3 $\pm$ 156	1247 $\pm$ 114
Angelica	745.3 $\pm$ 114	13521 $\pm$ 167	738.0 $\pm$ 122*	2001 $\pm$ 197
Borneol	775.0 $\pm$ 135*	17061 $\pm$ 143	976.0 $\pm$ 134	2006 $\pm$ 123
Angelica-Borneol	594.8 $\pm$ 113*	12741 $\pm$ 174*	643.8 $\pm$ 115*	1949 $\pm$ 117

Note: Compare with the model group, * $P<0.05$.

图 5 大鼠足趾组织中 IL-1 β , IL-6, IL-8 和 IL-10 含量Fig. 5 Levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-10 in rat toe tissues

血流变产生不同程度的影响,抑制毛细血管扩张,促进其恢复正常,其中冰片对足趾枝干整体血流变影响明显,而白芷对末梢微循环的作用更显著,白芷冰片合用后作用更显著,提示白芷冰片对炎症引起的组织毛细血管扩张具有抑制效果,作用机制需深入研究。

组胺是重要的自体活性物质,当组织受到损伤、发生炎症或过敏反应时,可引起肥大细胞脱颗粒,大量释放组胺而产生生物学效应,在表皮主要表现为瘙痒、血管扩张通透性增加,血管渗出增加而产生的局部水肿等一系列反应。SOD 是作用于超氧阴离子自由基的专一歧化反应催化剂,在治疗因自由基作用而导致的炎症、自身免疫性、心脑血管疾病等都有着显著作用^[16-18]。SOD 酵素可以将氧自由基歧化后生成过氧化氢,过氧化氢仍然是可以产生氧自由基的氧化性的物质,丙二醛(MDA)是组织中不饱和脂肪酸被氧自由基攻击后形成的过氧化物,可作为反映机体细胞或组织受自由基损伤程度的指标性物质。本实验考察了在炎症足趾中 SOD、MDA 和组胺的浓度变化,白芷对升高组织中 SOD,降低 MDA 的含量,对炎症组织有保护作用的更明显。实验组对组胺的释放有抑制效果($P>0.05$)。无统计学差异,结合皮下水肿度分析发现,实验组中冰片和合用组具有更好的对抗组织水肿的作用,说明组胺可能不是冰片抗组织水肿主要位点。

皮下炎症早期引起 PGE2 应答,导致 PGD2、PGF1 α 等一系列具有血管活性的炎性因子合成增加,PGE2 是花生四烯酸代谢途径中 COX-2 介导产生的一种炎性介质,引起血管扩张、通透性升高及渗出等炎症反应^[19-21]。COX-2 是 PGE2 生物合成的限速酶,抑制 COX-2 即可有效抑制 PGE2 的合成,可以减轻

炎症渗出反应^[21]。角叉菜胶诱发炎症后,炎症组织中 COX-2 显著升高,白芷冰片均对模型的 COX-2 生成有显著抑制作用,进而抑制 PGE2 等的生成,而单用冰片对 PGE2 和 PGD2 作用较弱,与阳性药地塞米松相似,提示冰片作用重点可能在抑制 COX-2 的表达,对组织内已有的 COX-2 活性作用不显著。白芷冰片合用后可显著降低炎症组织中 PGE2 和 PGD2,说明白芷冰片对 COX-2 的活性也有显著抑制活性作用。

此外,炎症对机体的损害主要是由炎症反应过程中单核-巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞释放的多种炎性介质如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 等^[27-30],作为机体重要的炎症指标^[22-26],也是免疫宿主反应的快速反应因子,在炎性疼痛中主要介导炎性痛敏,在炎症和自身免疫性疾病中发挥着重要作用。在生理条件下,IL-1 β 的含量非常低,但在疾病状态下,它的含量显著增加并诱导生成 IL-6、IL-8 等更多炎性细胞因子加重炎性反应并使反应扩散。IL-10 是公认的炎症与免疫抑制因子,具有免疫耐受诱导和抑制免疫反应的功能,可抑制单核巨噬细胞促进天然和特异性免疫的功能,虽然可控制炎性反应的扩散,促使炎症消退,在一定范围内是抗炎性细胞因子,但随着浓度增加,也有降低机体肿瘤清除抑制功能的风险。本实验研究发现,角叉菜胶诱发炎症后,炎症组织中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-10 显著升高,白芷冰片均对模型大鼠炎症组织中 IL-1 β 的生成有一定抑制作用,对 IL-6 和 IL-8 作用相对较明显,对 IL-10 作用则远不及阳性对照组显著,说明白芷冰片对皮下炎症的整体进程表现抑制效应,这种炎症抑制作用与 IL-10 关联性不明显,提示其药物作用的安全性较高。

参考文献(References)

- [1] 郭小红,冷静,刘霞,等. 白芷研究进展及地上部分资源开发展望[J]. 中医药导报, 2018, 24(18): 54-57
- [2] Liao ZG, Liang XL, Zhu JY, et al. Correlation between synergistic action of Radix Angelica dahurica extracts on analgesic effects of Corydalis alkaloid and plasma concentration of dl-THP [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129(1): 115-120
- [3] 魏楚蓉. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(4): 447-450
- [4] 肖百全,朱少璇,杨威,等. 角叉菜胶致大鼠足肿胀模型探讨及其机制研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(23): 63-65
- [5] 张富强,聂红,韦艺,等. 白芷的化学与药理研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2002, 18(3): 190-192

- [6] 陈莹,李婷婷.白芷生物学及化学成分研究进展[J].亚热带植物科学, 2012, 41(4): 79-82
- [7] 贺建宇,曹永孝,黄琳红,等.白川降压胶囊对肾性高血压大鼠血压的影响[J].西北药学杂志, 2002, 17(3): 113-114
- [8] 王蕊,刘军,杨大字,等.白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(02): 123-128
- [9] Zhao Ai-hong, Zhang You-bo, Yang Xiu-wei. Simultaneous determination and pharmacokinetics of sixteen *Angelica dahurica* coumarins in vivo by LC-ESI-MS/MS following oral delivery in rats [J]. *Phytomedicine*, 2016, (23): 1029-1036
- [10] 赵亮,曹红.白芷有效成分提取工艺的优化及其中药材质量研究[J].现代生物医学进展, 2011, 11(14): 2759-2766
- [11] 何云珍,陶巧凤.气相色谱法测定冰硼软膏中冰片的含量[J].西北药学杂志, 1999, 14(6): 243-245
- [12] 吕旭满,孙明江,孙凤志.冰片促进药物透过血脑屏障的研究进展[J].中国中药杂志, 2012, 37(07): 878-881
- [13] 张雪,王玲,徐海.薄层扫描法测定元胡止痛片中延胡索乙素的含量[J].第四军医大学学报, 1998, 19(3): 353-354
- [14] Shi YH, Zhu S, Tamura T, et al. Chemical constituents with anti-allergic activity from the root of *Edulis Superba*, a horticultural cultivar of *Paeonia lactiflora*[J]. *Journal of natural medicines*, 2016, 70(2): 234-240
- [15] 马逾英,钟世红,贾敏如,等.川白芷与公白芷的形态组织学对比鉴定[J].时珍国医国药, 2005, 16(9): 833-834
- [16] Liang Xi, Tang Shu-hong, Cai Heng-sen, et al. Diagnostic Value of 3.0MR High Resolution Magnetic Susceptibility Weighted Imaging for Cerebral Diffuse Axonal Injury [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(6): 1112-1115
- [17] Gong Y, Zhu Y, Zhu B, et al. LncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(2): 401-406
- [18] Garonna E, Botham K M, Birdsey G M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 couples cyclo-oxygenase-2 with proangiogenic actions of leptin on human endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18823
- [19] Cipollone F, Cicolini G, Bucci M. Cyclooxygenase and prostaglandin synthases in atherosclerosis: recent insights and future perspectives[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 118(2): 161-180
- [20] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E₂[J]. *The Journal of Immunology*, 2012, 188(1): 21-28
- [21] Murphy JE, Robert C, Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity [J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 114(3): 602-608
- [22] Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(24): 1817-1828
- [23] Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease[J]. *Nature*, 2008, 453(7195): 620-625
- [24] 王彦礼,包旭宏,王怡薇,等.青鹏膏剂对豚鼠瘙痒及湿疹模型的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 233-236
- [25] 肖杰,李小鹏.祛湿止痒颗粒剂对急性湿疹患者外周血白介素-17表达的影响[J].中医药导报, 2016, 22(17): 94-95
- [26] Deng Lie-hua, Li Jing-rong. Expressions of survivin, COX-2, VEGF and their correlations with angiogenesis in condyloma acuminatum [J]. *Chinese journal of dermatology*, 2010, 43(11): 766-769
- [27] Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging treatment options in atopic dermatitis: topical therapies[J]. *Dermatology (Basel)*, 2017, 233: 333-343
- [28] Zemelka-Wiącek M, Majewska-Szczepanik M, Pyrczak W, et al. Complementary methods for contact hypersensitivity (CHS) evaluation in mice[J]. *J Immunol Methods*, 2013, 387: 270-275
- [29] Xin-Yu Baia, Ping Liua, Yee-Wen Chaib. Artesunate attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by down-regulating Th17 cell responses in BALB/c mice [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2020, 874: 173020
- [30] Akram M, Shin I, Kim. A newly synthesized macakurzin C-derivative attenuates acute and chronic skin inflammation: The Nrf2/heme oxygenase signaling as a potential target[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 307: 62-71