

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.17.004

丹参凝胶治疗对特应性皮炎小鼠模型皮肤屏障功能、表皮增生以及免疫功能的影响*

郭玉冰¹ 王 潇^{2Δ} 王 芯³ 李 星³ 李颖慧⁴

(1 西安交通大学第一附属医院皮肤性病科 陕西 西安 710089; 2 西安交通大学附属红会医院皮肤科 陕西 西安 710000;

3 西安交通大学第二附属医院皮肤性病科 陕西 西安 710049; 4 西京医院皮肤科 陕西 西安 710032)

摘要 目的: 研究丹参凝胶治疗对特应性皮炎小鼠模型皮肤屏障功能、表皮增生以及免疫功能的影响。**方法:** 30 只 C57BL/6 小鼠被随机分为 Control 组、AD 组和 SG 组, 每组 10 只。AD 组和 SG 组背部涂抹对二硝基氟苯建立特应性皮炎小鼠模型, SG 小鼠在模型建立成功后涂抹丹参凝胶治疗 3 周, Control 组和 AD 组涂抹凡士林作为对照。3 周后, 测量所有小鼠经皮水分丢失量 (TEWL)、皮肤厚度、脾脏指数、胸腺指数, 血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4, 脾脏树突状细胞、Th1 和 Th2 细胞比例。**结果:** 丹参凝胶治疗 3 周后, AD 组和 SG 组小鼠 TEWL、皮肤厚度、脾脏指数、胸腺指数, 血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量, 以及脾脏 Th2 细胞比例均显著高于对照组正常小鼠 ($P<0.05$), 而脾脏树突状细胞、Th1 细胞和 Th1/Th2 细胞比例均显著低于对照组正常小鼠 ($P<0.05$); 与 AD 组小鼠相比, SG 组小鼠 TEWL、皮肤厚度、脾脏指数、胸腺指数, 血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量, 以及脾脏 Th2 细胞比例均显著降低 ($P<0.05$), 而脾脏树突状细胞、Th1 细胞和 Th1/Th2 细胞比例均显著升高 ($P<0.05$)。**结论:** 丹参凝胶具有保护特应性皮炎样小鼠皮肤屏障功能和抑制表皮增生的功能, 并且可以影响特应性皮炎样小鼠脾脏树突状细胞和辅助性 T 细胞比例。

关键词: 丹参凝胶; 特发性皮炎; 皮肤屏障; 表皮增生; 免疫功能

中图分类号: R-33; R751 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)17-3220-05

Effects of Salvia Gel Treatment on Skin Barrier Function, Epidermal Hyperplasia and Immune Function in Atopic Dermatitis-like Mouse Model*

GUO Yu-bing¹, WANG Xiao^{2Δ}, WANG Xin³, LI Xing³, LI Ying-hui⁴

(1 Department of Dermatology and Venereal Diseases, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China; 2 Department of Dermatology, The Red Cross Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Department of Dermatology and Venereal Diseases, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710049, China; 4 Department of Dermatology, Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of Salvia gel treatment on skin barrier function, epidermal hyperplasia and immune function in atopic dermatitis mouse model. **Methods:** Thirty C57BL/6 mice were randomly divided into Control group, AD group and SG group, 10 mice in each group. AD group and SG group were smeared with p-dinitrofluorobenzene on the back to establish atopic dermatitis mouse model, SG mice were smeared with Salvia gel for 3 weeks after the model was successfully established, and the control group and AD group were smeared with vaseline as a control. After 3 weeks, the transepidermal water loss (TEWL), skin thickness, spleen index, thymus index, serum IgE, IFN- γ and IL-4, spleen dendritic cells, Th1 and Th2 cell ratios were measured in all mice. **Results:** After 3 weeks of Danshen gel treatment, the TEWL, skin thickness, spleen index, thymus index, serum IgE, IFN- γ and IL-4 contents, and the proportion of spleen Th2 cells in AD group and SG group were significantly higher than those in the control group mice ($P<0.05$), while the proportions of dendritic cells, Th1 cells and Th1/Th2 cells in the spleen were significantly lower than those of normal mice in the control group ($P<0.05$); compared with the AD group mice, the SG group mice TEWL, skin thickness, spleen index, thymus index, serum IgE, IFN- γ and IL-4 levels, and the proportion of spleen Th2 cells were significantly decreased ($P<0.05$), while spleen dendritic cells, Th1 cells and Th1/Th2 The proportion of cells was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** Salvia gel can protect the skin barrier function of atopic dermatitis-like mice and inhibit epidermal hyperplasia, and can affect the ratio of dendritic cells and helper T cells in the spleen of atopic dermatitis-like mice.

Key words: Salvia gel; Idiopathic dermatitis; Skin barrier; Epidermal hyperplasia; Immune function

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

Article ID: 1673-6273(2022)17-3220-05

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2021JM-572)

作者简介: 郭玉冰 (1985-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 瘙痒性皮肤病、银屑病、皮肤病理、皮肤美容等,

电话: 18706785976, E-mail: guoyubing0089@163.com

Δ 通讯作者: 王潇 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 红斑鳞屑性皮肤病、过敏性皮肤病及损容性皮肤病的激光美容治疗,

电话: 13709246032, E-mail: guoyubing0089@163.com

(收稿日期: 2022-03-08 接受日期: 2022-03-28)

前言

特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病,临床上主要表现为反复发作的慢性湿疹样皮疹,并伴有显著的皮肤干燥和瘙痒^[1,2]。通常特应性皮炎并不单独存在,患者常常合并支气管哮喘、过敏性鼻炎等其他特应性疾病,所以特应性皮炎被认为是一种系统性疾病^[3,4]。遗憾的是,目前尚无治愈特应性皮炎的治疗方案,患者生活质量受到严重影响,但若患者接受有效且规范的治疗,能够显著缓解临床症状,减少疾病复发。目前,临床上主要通过糖皮质激素、免疫抑制类药物和抗组胺类药物药物治疗特应性皮炎,然而此类药物治疗具有明显的依赖性,停药后极易复发,并且会引起患者皮肤不可逆转的改变^[5-8]。

中医中药具有悠久的皮炎治疗历史,丹参是具有活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈之功效的中药,目前主要被用于治疗胸痹心痛,脘腹胁痛,症瘕积聚,热痹疼痛,心烦不眠,月经不调,痛经经闭,疮疡肿痛^[9,10]。近年来,随着科学技术的不断进步,丹参的许多生物活性被发现,其中就包括免疫调节、抗炎以及机体循环改善等^[11-13]。另外,该药物也被发现对皮炎具有一定的治疗效果^[14],但临床应用多以全身用药为主,局部使用鲜有报道。本研究将丹参制成凝胶状物质,探讨丹参凝胶局部涂抹对特应性皮炎小鼠模型皮肤屏障功能、表皮增生以及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 实验动物与分组

选取雄性 C57BL/6 小鼠(SPF 级,6-8 周龄,18-21 g)作为研究对象,所有小鼠均购买自上海灵畅生物科技有限公司,动物生产许可证号:SCXK(沪)2021-0026。30 只雄性 C57BL/6 小鼠被随机分为 3 组,即 Control 组、AD 组和 SG 组,每组 10 只。

1.2 特应性皮炎样小鼠模型建立与治疗

所有小鼠剔除背部皮毛,AD 组和 SG 组通过背部涂抹 0.5%对二硝基氟苯建立特应性皮炎小鼠模型,具体参考吴百威等人^[15]的研究,待背部出现红斑、渗出和脱屑时表示模型制作成功。特应性皮炎小鼠模型建立成功后,使用丹参凝胶每日涂抹在 SG 组小鼠背部(共治疗 3 周),Control 组和 AD 组每日涂抹凡士林作为对照。

1.3 观察指标

1.3.1 经皮水分丢失量和皮肤厚度 经丹参凝胶治疗 3 周后,随机选取背部 3 处皮肤,使用经皮水分丢失量测定仪(北京新

月中科科技有限公司)测量经皮水分丢失量(transdermal water loss, TEWL)。此外,使用千分尺随机选取 3 处背部皮肤测量皮肤厚度。

1.3.2 血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量测量 经丹参凝胶治疗 3 周后,通过摘取眼球取血,离心以分离血清,使用小鼠免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) elisa 试剂盒 (YXL20508-48T, 成都远诺天成科技有限公司)、小鼠 γ 干扰素 (Interferon γ , IFN- γ) ELISA 试剂盒 (QS42918-96T, 北京奇松生物科技有限公司) 和小鼠白介素 4 (Interleukin 4, IL-4) ELISA 试剂盒 (QS42901-96T, 北京奇松生物科技有限公司) 分别检测小鼠血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量。

1.3.3 脾脏指数和胸腺指数 经丹参凝胶治疗 3 周后,通过颈椎脱臼安乐死所有小鼠,称取小鼠重量,然后分离小鼠脾脏和胸腺,去除脾脏和胸腺上残留的液体后,称取小鼠脾脏和胸腺重量。脾脏指数 = 脾脏重量 (mg) / 小鼠体重 (g), 胸腺指数 = 胸腺重量 (mg) / 小鼠体重 (g)。

1.3.4 脾脏树突状细胞、Th1 和 Th2 细胞比例 经丹参凝胶治疗 3 周后,通过颈椎脱臼安乐死所有小鼠,称取小鼠重量,然后分离小鼠脾脏,将各组小鼠脾脏制备成单细胞悬液,裂解红细胞后,将单细胞悬液分成两份,一份加入 CD80-PE 抗体、CD86-TITC 抗体和 CD11-APC 抗体避光孵育半小时,通过流式细胞仪分析树突状细胞比例;一份加入 CD4-PE 抗体、IL-4-TITC 抗体和 INF- γ -APC 抗体避光孵育半小时,通过流式细胞仪分析辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 亚型。

1.4 统计学分析方法

研究数据以 (均值 $\pm$ 标准差) 计量资料, SPSS20.0 软件进行统计学分析, 单因素方差分析比较多组间差异, 学生 t 检验比较两组间差异。 $P < 0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组小鼠皮肤一般表现比较

对照组正常小鼠皮肤光滑,没有任何异常表现;AD 组小鼠皮肤粗糙,有红斑,可见渗出和鳞屑;经丹参凝胶治疗后的 DS 组小鼠皮肤渗出症状明显减轻,并且红斑面积和鳞屑明显减少。

2.2 三组小鼠皮肤 TEWL 和皮肤厚度比较

与对照组正常小鼠相比,AD 组和 SG 组小鼠 TEWL 和皮肤厚度均显著升高 ($P < 0.05$);而与 AD 模型组小鼠相比,经丹参凝胶治疗 3 周的 SG 组小鼠 TEWL 和皮肤厚度均显著降低 ($P < 0.05$)。具体如表 1 所示。

表 1 三组小鼠皮肤 TEWL 和皮肤厚度对比

Table 1 Comparison of skin TEWL and skin thickness of three groups of mice

Groups	n	TEWL (g/m ² /h)	Skin thickness (mm)
Control group	10	4.83 $\pm$ 0.23	0.31 $\pm$ 0.02
AD group	10	32.52 $\pm$ 4.35*	1.23 $\pm$ 0.12*
SG group	10	18.33 $\pm$ 0.96**	0.89 $\pm$ 0.10**
F		25.098	11.239
P		<0.001	<0.001

Note: Compared with Control group, * $P < 0.05$; compared with AD group, ** $P < 0.05$.

2.3 三组小鼠血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量比较

所有小鼠在丹参凝胶治疗三周后通过眼球取血,并测量血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量,结果显示:AD 组和 SG 组小鼠血清

IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量均显著高于对照组正常小鼠($P<0.05$),而经丹参凝胶治疗 3 周的 SG 组小鼠血清 IgE、IFN- γ 和 IL-4 含量均显著低于 AD 组小鼠。具体如表 2 所示。

表 2 三组血清 IgE、IFN- γ 和 IgE 对比
Table 2 Comparison of serum IgE, IFN- γ and IgE among three groups

Groups	n	IgE (ng/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)
Control group	10	17.56 $\pm$ 1.62	28.36 $\pm$ 5.36	84.69 $\pm$ 7.62
AD group	10	132.35 $\pm$ 10.89*	58.32 $\pm$ 5.69*	120.39 $\pm$ 15.32*
SG group	10	56.38 $\pm$ 3.18*#	41.33 $\pm$ 3.95*#	96.39 $\pm$ 8.99*#
F		16.328	12.159	16.081
P		<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$; compared with AD group, # $P<0.05$.

2.4 三组小鼠免疫器官指数比较

丹参凝胶治疗三周后,安乐死所有小鼠,获取小鼠脾脏和胸腺,计算脏器指数,结果如下:AD 组和 SG 组小鼠脾脏重量、脾脏指数、胸腺重量和胸腺指数均显著低于对照组正常小鼠

($P<0.05$),而经丹参凝胶治疗 3 周后的 SG 组小鼠脾脏重量、脾脏指数、胸腺重量和胸腺指数均显著高于 AD 组小鼠($P<0.05$)。具体如表 3 所示。

表 3 三组小鼠脾脏和胸腺指数对比
Table 3 Comparison of spleen and thymus indices in three groups of mice

Groups	n	Spleen weight (mg)	Spleen index (mg/g)	Thymus weight (mg)	Thymus index (mg/g)
Control group	10	125.18 $\pm$ 28.62	4.63 $\pm$ 1.25	88.92 $\pm$ 26.12	3.23 $\pm$ 1.54
AD group	10	62.29 $\pm$ 17.18*	2.32 $\pm$ 0.68*	25.65 $\pm$ 6.12*	1.06 $\pm$ 0.32*
SG group	10	90.32 $\pm$ 9.52*#	3.16 $\pm$ 0.21*#	50.23 $\pm$ 6.98*#	1.85 $\pm$ 0.29*#
F		16.382	13.268	22.625	18.642
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$; compared with AD group, # $P<0.05$.

2.5 三组小鼠脾脏免疫细胞分型比较

丹参凝胶治疗三周后,安乐死所有小鼠,获取小鼠脾细胞,经流式细胞检测免疫细胞分型比例,结果显示:AD 组和 SG 组小鼠树突状细胞、Th1 细胞和 Th1/Th2 细胞比例均显著低于对照组正常小鼠($P<0.05$),而 Th2 细胞比例显著高于对照组正常

小鼠($P<0.05$);而经丹参凝胶治疗 3 周后的 SG 组小鼠树突状细胞、Th1 细胞和 Th1/Th2 细胞比例均显著高于 AD 组小鼠($P<0.05$),而 Th2 细胞比例显著低于 AD 组小鼠($P<0.05$)。具体如表 4 所示。

表 4 三组小鼠脾脏树突状细胞、Th1 和 Th2 细胞比例对比
Table 4 Comparison of the proportions of dendritic cells, Th1 and Th2 cells in the spleen of three groups of mice

Groups	n	DC (%)	Th1 (%)	Th2 (%)	Th1/Th2
Control group	10	45.36 $\pm$ 7.21	0.58 $\pm$ 0.08	0.57 $\pm$ 0.07	1.02 $\pm$ 0.10
AD group	10	28.32 $\pm$ 5.43*	0.31 $\pm$ 0.06*#	0.72 $\pm$ 0.11*#	0.41 $\pm$ 0.03*
SG group	10	34.26 $\pm$ 8.11*#	0.38 $\pm$ 0.07*#	0.69 $\pm$ 0.08*#	0.55 $\pm$ 0.15*#
F		15.326	18.027	16.381	19.237
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$; compared with AD group, # $P<0.05$.

3 讨论

达特应性皮炎又被称作特应性湿疹、异位性皮炎或遗传过敏性皮炎,是一种慢性、复发性、炎症疾病,临床上以皮肤干燥、剧烈瘙痒和湿疹样皮疹为特点,目前其病因尚不明确,也无法

被治愈,临床上主要通过外用药物治疗,必要时口服药物或物理治疗以缓解症状,最终达到暂时痊愈的效果。流行病学研究发现^[16,17],特应性皮炎在全球范围内都是皮肤科最常见的疾病之一,并且随着工业化和城市化进程的不断深入,特应性皮炎在全球范围内的发病趋势呈现逐年升高的趋势,发展中国家的

患病率明显增加。此外,研究还发现^[18-20],特应性皮炎具有明显的家族遗传特征:如果父母一方患有特应性皮炎,则子女患病率约为 59%;如果父母双方均患有特应性皮炎,则子女患病率可以高达 81%。目前,临床上主要通过使用激素、免疫制剂等药物缓解特应性皮炎症状,虽然短期有效果,但副作用较大,并且在停药后就会复发。中医药治疗皮炎具有悠久的历史,从中医角度来看,特应性皮炎分两种,一种是血虚风燥型,即比较稳定的状态,发作起来会很痒;另一种是风湿蕴肤型的,是急性发作。已报道的文献表明,龙胆泻肝汤、当归补血汤、四物消风散以及健脾润肤汤等中药复方等被证明对特应性皮炎具有显著的临床治疗效果^[21-23]。

本研究使用丹参凝胶局部涂抹对特应性皮炎小鼠进行治疗,研究发现:经丹参凝胶局部涂抹治疗 3 周后的特应性皮炎小鼠 TEWL 和皮肤厚度均显著降低,表明丹参凝胶具有保护特应性皮炎样小鼠皮肤屏障功能和抑制表皮增生的功能,这一研究结果与郑娟^[24]等人的研究结果一致,其结果表明:丹参酮 II A 纳米结构脂质载体凝胶剂具有治疗银屑病的功效,本文研究也发现:经丹参凝胶局部涂抹治疗 3 周后的特应性皮炎小鼠血清 IgE 含量显著降低,而脾脏和胸腺指数均显著升高,这表明丹参凝胶局部涂抹治疗可显著降低特应性皮炎小鼠机体炎症,调节其免疫功能。另外,已有研究显示:约 50~80%的特应性皮炎患者伴有 IgE 水平升高,IgE 被认为是特应性皮炎的标志性抗体,在疾病的发生发展过程中被认为发挥重要作用,临床上也通过检测 IgE 评估特应性皮炎治疗效果^[25,26]。相关研究显示:脾脏和胸腺是哺乳动物外周免疫系统抗体产生的主要器官,并且脾脏是淋巴细胞接受抗原刺激后发生免疫应答,以及补体合成等抗原抗体反应的重要场所,并且是哺乳动物最大的抗体生产器官^[27],因此结合该内容和本研究结果分析可知:丹参凝胶局部涂抹对特应性皮炎小鼠具有一定的治疗效果,并且参与调节特应性皮炎小鼠免疫功能。

此外,本研究还发现,经丹参凝胶局部涂抹治疗 3 周后的特应性皮炎小鼠血清 IFN- γ 、IL-4 含量以及脾 Th2 细胞比例显著降低,而脾树突状细胞、Th1 细胞和 Th1/Th2 细胞比例显著增高,这一结果与吴百威等人^[15]的研究结果一致,该研究结果发现:甘草酸治疗可显著降低降低特应性皮炎小鼠血清 IFN- γ 、IL-4 含量,但其并未进一步分析脾脏免疫细胞分型。结合 Song HY 等^[28]相关研究进一步分析可知:树突状细胞是机体功能最强的专职抗原递呈细胞,它能高效地摄取、加工处理和递呈抗原,未成熟 DC 具有较强的迁移能力,成熟 DC 能有效激活初始 T 细胞,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。而 Th1 主要分泌 IL-2、TNF- α 和 IFN- γ 以介导细胞免疫反应为主,而 Th2 主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10 以介导体液免疫反应为主^[29,30]。因此,丹参凝胶抑制特应性皮炎小鼠外周炎症可能与调控脾脏树突状细胞和 Th1/Th2 细胞比例有关。然而,本研究存在不足之处--关于丹参凝胶治疗特应性皮炎的具体分子机制尚需进一步研究。

综上所述,丹参凝胶局部涂抹可保护特应性皮炎小鼠皮肤屏障功能,抑制表皮增生,其机制可能与通过调控脾脏树突状细胞和 Th1/Th2 细胞比例抑制特应性皮炎小鼠体内炎症有关。

本研究结论为丹参凝胶在特应性皮炎的临床治疗机制提供了动物实验基础,有利于为该疾病治疗和预防提供思路。

参考文献(References)

- [1] Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2867
- [2] Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, et al. The infectious complications of atopic dermatitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126(1): 3-12
- [3] Borok J, Matiz C, Goldenberg A, et al. Contact Dermatitis in Atopic Dermatitis Children-Past, Present, and Future [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(1): 86-98
- [4] Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(2): 239-250
- [5] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(10): 590-598
- [6] De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies [J]. *Acta Derm Venereol*, 2021, 101(2): adv00402
- [7] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(1): 155-172
- [8] Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options[J]. *Drugs Aging*, 2020, 37(3): 149-160
- [9] 丁凡, 王拥军, 张岩. 丹参活性成分的药理作用和临床应用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 659-662
- [10] 刘婷, 郭洁, 李红毅, 等. 国医大师禚国维应用酸敛法治疗小儿特应性皮炎经验[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(01): 2-4
- [11] Shin J, Kim OK, Kim S, et al. Immunomodulatory Effect of a Salvia plebeia R. Aqueous Extract in Forced Swimming Exercise-induced Mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2260
- [12] Zhao K, Li B, He D, et al. Chemical characteristic and bioactivity of hemicellulose-based polysaccharides isolated from Salvia miltiorrhiza [J]. *Int J Biol Macromol*. 2020, 165(Pt B): 2475-2483
- [13] Yang GS, Zheng B, Qin Y, et al. Salvia miltiorrhiza-derived miRNAs suppress vascular remodeling through regulating OTUD7B/KLF4/NMHC IIA axis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7787-7811
- [14] Jeon WJ, Lee JH, Lee JE, et al. Salvianolic Acid A Suppresses DNCB-Induced Atopic Dermatitis-Like Symptoms in BALB/c Mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021: 7902592
- [15] 吴百威, 羊小华, 占润之. 甘草酸对特应性皮炎小鼠皮肤屏障功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1324-1327
- [16] Skevaki C, Ngocho JS, Amour C, et al. Epidemiology and management of asthma and atopic dermatitis in Sub-Saharan Africa [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6): 1378-1386
- [17] Cork MJ, Danby SG, Ogg GS. Atopic dermatitis epidemiology and unmet need in the United Kingdom [J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 31(8): 801-809
- [18] Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety

- and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO1 and SOLO2[J]. *J Dermatolog Treat*, 2020, 31(6): 606-614
- [19] Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *Acta Derm Venereol*. 2020, 100(12): adv00163
- [20] Kumar R, Seibold MA, Burchard EG. Atopic dermatitis, race, and genetics[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 108-110
- [21] Zhang R, Zhang H, Shao S, et al. Compound traditional Chinese medicine dermatitis ointment ameliorates inflammatory responses and dysregulation of itch-related molecules in atopic dermatitis [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 3
- [22] Zhang X, Shi YM, Li XM, et al. Analysis of animal model of atopic dermatitis based on characteristics of clinical symptoms traditional Chinese and Western medicine [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2021, 46(4): 762-766
- [23] Sum CH, Ching J, Zhang H, et al. Integrated Chinese and western medicine interventions for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 101
- [24] 郑娟. 丹参酮 II A 纳米结构脂质载体凝胶剂的制备及其抗银屑病药效的初步研究[D]. 成都中医药大学, 2017
- [25] Badloe FMS, De Vriese S, Coolens K, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis[J]. *Clin Transl Allergy*, 2020, 10: 34
- [26] Pellefigues C. IgE Autoreactivity in Atopic Dermatitis: Paving the Road for Autoimmune Diseases?[J]. *Antibodies*, 2020, 9(3): 47
- [27] Fan H, Zhang S, Li N, et al. Stable expression ratios of five pyroptosis-inducing cytokines in the spleen and thymus of mice showed potential immune regulation at the organ level [J]. *Lupus*, 2020, 29(3): 290-302
- [28] Song HY, Han JM, Byun EH, et al. Bombyx batryticatus Protein-Rich Extract Induces Maturation of Dendritic Cells and Th1 Polarization: A Potential Immunological Adjuvant for Cancer Vaccine [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 476
- [29] Furue M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5382
- [30] Ren S, Gao Y, Wang L, et al. Sacran polysaccharide improves atopic dermatitis through inhibiting Th2 type immune response [J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120205

(上接第 3219 页)

- [23] 杨召川. miR-448-5p 通过调控 Six1 抑制 TGF- β 1 诱导支气管上皮细胞 EMT 间充质转化的研究[D]. 山东大学, 2020
- [24] Kyung SY, Kim DY, Yoon JY, et al. Sulforaphane attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2018, 19(1): 13
- [25] Chen D, Qiu YB, Gao ZQ, et al. Sodium Propionate Attenuates the Lipopolysaccharide-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition via the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(24): 6554-6563
- [26] 董洪亮, 刘乃国, 苗双, 等. 1,25-(OH)₂D₃ 对肺纤维化大鼠中 PI3K、AKT、mTOR 表达的影响及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(19): 1-6
- [27] 罗馨. MicroRNA-199a-3p 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 HELF 细胞表型转化的作用及机制[D]. 南昌大学, 2020
- [28] 赵跃恒, 常姍, 史瑞玲, 等. 麦门冬汤对间质性肺炎小鼠 II 型肺泡上皮细胞自噬及肺水清除的作用机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(02): 116-123
- [29] 马梓茗. 丹贝益肺汤对肺纤维化大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控研究[D]. 黑龙江省中医药科学院, 2019
- [30] Han B, Chu C, Su X, et al. N6-methyladenosine-dependent primary microRNA-126 processing activated PI3K-AKT-mTOR pathway drove the development of pulmonary fibrosis induced by nanoscale carbon black particles in rats[J]. *Nanotoxicology*, 2020, 14(1): 1-20
- [31] He J, Peng H, Wang M, et al. Isoliquiritigenin inhibits TGF- β 1-induced fibrogenesis through activating autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in MRC-5 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(8): 810-820
- [32] Hu X, Xu Q, Wan H, et al. PI3K-Akt-mTOR/PFKFB3 pathway mediated lung fibroblast aerobic glycolysis and collagen synthesis in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(6): 801-811