

狼毒抑菌膏对小鼠慢性湿疹的干预作用

刘赛, 郎娜, 赵晋宁, 范晓迪, 董小霞, 付建华*

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

[摘要] 目的:观察狼毒抑菌膏对2,4-二硝基氯苯(DNCB)诱导小鼠湿疹的影响。方法:采用ICR小鼠40只,随机分为4组,每组10只,分别为正常组,模型组,尤卓尔组($0.09\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),狼毒抑菌膏组($0.09\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),除正常组外,其他各组小鼠耳廓及背部涂抹DNCB诱导建立慢性湿疹模型,24 h后经耳廓及背部给予相应药物,每日2次,连续10 d。实验结束后检测小鼠耳廓厚度与质量,进行耳变应评分,计算小鼠的脾脏指数,观察小鼠耳组织病理学变化,采用多因子检测技术测定白细胞介素-1 β (IL-1 β),人肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-4(IL-4)等血清炎症因子的变化。结果:与正常组比较,模型组小鼠右耳厚度及重量、耳肿胀度、耳廓变应评分、脾脏指数和血清中IL-2与IL-4水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),并出现明显的湿疹样病理改变。与模型组比较,狼毒抑菌膏可有效减轻模型组小鼠的耳廓肿胀程度、降低模型组耳廓变应评分和脾脏指数、同时明显降低血清IL-2与IL-4水平($P<0.05$, $P<0.01$),改善耳部组织病理形态。结论:狼毒抑菌膏通过一定程度的抗炎作用达到慢性湿疹的治疗效果。

[关键词] 狼毒抑菌膏; 小鼠; 慢性湿疹; 炎症因子

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0036-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201708

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200628.1334.004.html>

[网络出版日期] 2020-6-28 17:56

Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix Bacteriostasis Ointment on Chronic Eczema in Mice

LIU Sai, LANG Na, ZHAO Jin-ning, FAN Xiao-di, DONG Xiao-xia, FU Jian-hua*

(Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the anti-inflammatory effect and its mechanism of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment in eczema mice induced by 2, 4-dinitrochlorobenzene (DNCB). **Method:** A total of 40 ICR adult mice were randomly divided into control group, model group, hydrocortisone Butyrate cream group ($0.09\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment group ($0.09\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$), with 10 mice in each group. Except for the normal group, other groups were given DNCB to induce the chronic eczema model. Twenty-four hours after DNCB stimulation, they were given the corresponding drugs through auricle and back, twice a day for 10 days. After drug intervention, efforts were made to measure the change of thickness and weight of the middle ear, assess the allergic effect, and calculate the spleen index of the mice. Optical microscope was used to observe the pathological changes in ear tissues of mice. And the levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4) in mice were determined by multiplex immunoassay. **Result:** Compared with control group, the thickness and weight of right ears, score of allergic effect, spleen index and the levels of IL-2 and IL-4 in serum showed significant increases in model group ($P<0.05$, $P<0.01$). The histopathology injuries of ear

[收稿日期] 20200527(026)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721003-009-022)

[第一作者] 刘赛, 硕士, 技师, 从事中药药理研究, Tel: 010-62835637, E-mail: liusaixixi@163.com

[通信作者] *付建华, 博士, 研究员, 从事心血管药理研究, Tel: 010-62879814, E-mail: jianhuauffcn@263.net

were aggravated. Compared with model control group, Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment could reduce ear thickness and score of allergic effect, regulate the spleen index, decrease the inflammation factor in serum such as IL-2 and IL-4 ($P<0.05$, $P<0.01$), and improve ear histopathology injuries. **Conclusion:** Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment may have a good effect on eczema.

[Key words] Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment; mice; chronic eczema; inflammatory cytokines

湿疹是一种发病机制复杂的迟发型变态反应性疾病^[1],慢性湿疹多因急性或亚急性湿疹反复发作演变而成^[2]。主要表现为丘疹、瘙痒、糜烂、渗液等症状,全球范围内成人的发病率为10%^[3],儿童则可达15%~30%^[4],且有逐年递增趋势,严重影响患者的生活质量和身心健康。作为一种常见的慢性且高复发性皮肤病^[5],湿疹被认为是由遗传、免疫和皮肤屏障功能障碍等共同作用的多因素复杂疾病^[6-7]。临床上治疗湿疹常外用糖皮质激素、润肤剂、内服抗组胺药以及钙调磷酸酶抑制剂^[8],虽然疗效快,但停药后易复发,糖皮质激素长期使用存有潜在的副作用^[9]。狼毒抑菌膏含狼毒、白鲜皮、地肤子及蛇床子等多种中药成分,具有抗炎、抑菌、止痒等功效,但却无糖皮质激素类不良反应。有研究显示狼毒抑菌膏对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌及白色念珠菌有抑制作用^[10],但是对于湿疹干预的相关研究尚未见报道。本研究通过建立小鼠湿疹模型,评价狼毒抑菌膏对湿疹的治疗作用及其机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 ICR小鼠,SPF级,雌雄共40只,体质量18~22 g,北京斯贝福生物科技有限公司,合格证号SCXK(京)2014-0006,动物实验部分经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会批准(编号2019XLC014-2)。

1.2 试剂 狼毒抑菌膏(江西永祥药业有限公司,批号171001),2,4-二硝基氯苯(DNCB,山东西亚化学股份有限公司,批号w5656),苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号G1140),丙酮(分析纯,北京化工厂,批号20111118),尤卓尔(天津金耀药业有限公司,批号16080342),MHSTCMAG-70K试剂盒(德国默克公司,批号3067930)。

1.3 仪器 FlexMAP 3DIEC型FLEXMAP 3D(美国Luminex Corporation公司),Bio-Plex Pro II型自动洗板机(美国Bio-Rad公司),IKA mini G型离心机(德国艾卡公司),HL-YLS-25A型打耳器(北京合

力科创公司),CKX41型倒置显微镜(日本奥林巴斯公司),AR2130型电子天平(美国奥豪斯公司),千分尺(中国三量量具有限公司)。

2 方法

2.1 模型的制备及处理 将各组小鼠于实验前一天背部使用脱毛膏脱毛,面积约为2 cm×2 cm。除正常组外,其余各组小鼠于实验当天用7% DNCB的丙酮溶液100 μL外涂于背部脱毛处致敏^[11],致敏5 d后开始外涂0.5% DNCB溶液5 μL于小鼠右耳内外侧进行激发,同时左耳外涂丙酮,每隔3 d激发1次,共激发4次。正常组小鼠背部及右耳均以同量及同种方式涂抹丙酮溶液进行对照,若小鼠出现皮肤干燥、粗糙、增厚,小鼠躁动不安等行为即为造模成功^[12]。

2.2 实验分组及给药方法 ICR小鼠40只,随机分为4个组,10只/组,分别是正常组、模型组、尤卓尔组、及狼毒抑菌膏组。各组于激发当天开始给药,正常组及模型组予以蒸馏水涂抹背部已脱毛皮肤及右耳内外侧;尤卓尔组相同位置涂抹0.09 g·kg⁻¹剂量的尤卓尔;药物组按照0.09 g·kg⁻¹的药物剂量均匀涂抹狼毒抑菌膏,每日2次,连续10 d;若给药当天需进行DNCB激发,则给药时间与激发时间间隔2 h。

2.3 观察指标

2.3.1 耳廓厚度及质量变化 末次激发24 h后取材,用千分卡尺测量右耳中部厚度,计算激发前后右耳厚度差。用直径0.6 cm的金属打孔器在耳中部打孔,电子天平称取每个组织块质量,并计算左右耳质量差,同时将右耳放入4%多聚甲醛固定。

2.3.3 耳廓变应评分 每次激发24 h后从水肿、红斑、抓痕几个方面进行小鼠右耳评分^[13],见表1,取每组的平均值。

2.3.4 脾脏指数测定 小鼠称重后快速处死,摘取小鼠的脾脏并称质量(mg),计算脾脏指数,公式如下。脾脏指数=脾质量(mg)/体质量(g)×10×1 000。

2.3.5 HE染色观察耳廓皮肤组织的病理变化 小鼠右耳标本经多聚甲醛固定后,石蜡包埋固定后切

表1 小鼠的耳变应评分标准^[13]

Table 1 Standard of allergic effect in mice

评分项目	反应强度	分值
红斑	无红斑	0
	轻微红斑	1
	中度红斑无痂皮	2
	中重度红斑伴轻微痂皮	3
	重度红斑伴重度痂皮	4
水肿	无水肿	0
	轻度水肿	1
	中度水肿	2
	重度水肿	3
抓痕	无	0
	有	1

为5 μm厚切片,以HE染色,在实验光学显微镜下观察耳廓皮肤组织的病理变化。

2.3.6 生化指标检测 小鼠摘眼球取血1 mL,室温静置1 h,1 500 r·min⁻¹离心20 min,取出血清置于微量离心管内,-80 °C冰箱保存备用。采用多因子检测试剂盒测定血清中IL-1β,IL-2,IL-4和TNF-α值,步骤按各相关试剂盒说明书进行^[14]。

2.4 统计学处理 所有数据结果均采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两样本 χ^2 检验,t检验以及单因素方差分析,组间差异用q检验,且P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对慢性湿疹小鼠耳厚度和耳重量的影响 于末次激发24 h后分别测小鼠右耳质量及耳厚度。与正常组比较,致敏各组的右耳厚度均有不同程度的肿胀(P<0.05),其他组无显著性差异;与模型组比较,尤卓尔组及狼毒抑菌膏组耳肿胀程度均明显降低(P<0.05)。见表2。

3.2 对慢性湿疹小鼠耳变应评分的影响 湿疹模

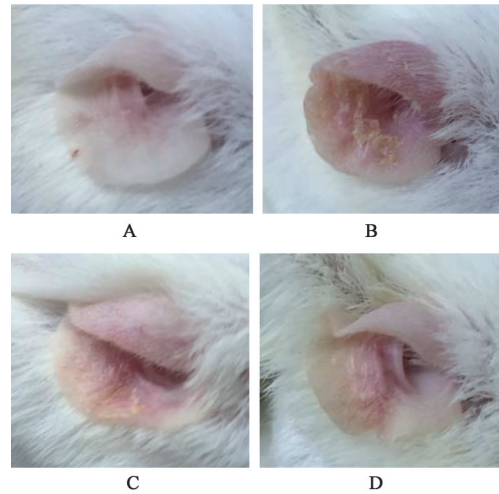
表2 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠耳重量和厚度的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 2 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on ear weight and thickness among each group of chronic eczema mice($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	耳质量差/mg	耳厚度差/mm
正常	-	2.01±0.09	0.10±0.04
模型	-	8.31±4.98 ¹⁾	0.39±0.07 ¹⁾
尤卓尔	0.09	2.53±0.99 ²⁾	0.14±0.03 ²⁾
狼毒抑菌膏	0.09	2.74±1.26 ²⁾	0.13±0.04 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾P<0.05;与模型组比较²⁾P<0.05。

型组4次激发后,右耳出现明显红肿、结痂,经过狼毒抑菌膏处理后症状得到明显的改善。见图1。与正常组比较,从首次激发后各组耳变应评分均有不同程度的上升,而模型组的耳变应评分从首次激发到末次显著升高(P<0.01);与模型组比较,狼毒抑菌膏组与尤卓尔组均能明显降低慢性湿疹小鼠右耳肿胀程度(P<0.05)。见表3。



A. 正常组;B. 模型组;C. 尤卓尔组;D. 狼毒抑菌膏组(图2同)

图1 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠耳变应的影响

Fig. 1 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on ear in mice with chronic eczema

表3 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠耳变应评分的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 3 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on curve of ear allege in mice with chronic eczema ($\bar{x} \pm s$, n=10) 分

组别	剂量/g·kg ⁻¹	第1次评分	第2次评分	第3次评分	第4次评分
正常	-	0.10±0.31	0.10±0.31	0	0
模型	-	1.60±0.70 ¹⁾	1.65±0.67 ¹⁾	2.50±0.53 ¹⁾	2.60±0.52 ¹⁾
尤卓尔	0.09	0.60±0.84 ²⁾	1.11±0.89 ²⁾	1.61±0.86 ²⁾	1.94±0.56 ²⁾
狼毒抑菌膏	0.09	0.33±0.71 ²⁾	0.50±0.70 ²⁾	0.57±0.73 ²⁾	1.14±0.85 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾P<0.01;与模型组比较²⁾P<0.05(表5同)。

3.3 对慢性湿疹小鼠脾脏指数的影响 与正常组比较,模型组脾脏指数显著升高($P<0.01$);与模型组比较,狼毒抑菌膏组和尤卓尔组均可明显降低湿疹模型小鼠的脾脏指数($P<0.05, P<0.01$)。见表4。

表4 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠脾脏指数的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)
Table 4 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on Spleen index in mice with chronic eczema($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	脾脏指数
正常	-	27.32±6.78
模型	-	46.57±15.36 ¹⁾
尤卓尔	0.09	32.33±6.57 ²⁾
狼毒抑菌膏	0.09	26.80±5.37 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ 。

3.4 对慢性湿疹小鼠耳廓组织病理学变化的影响 小鼠耳廓组织HE染色结果发现,与正常组比较,DNCB刺激后引起模型组小鼠耳组织厚度增加和水肿明显,表皮棘层增厚,间质水肿,真皮中血管增生、充血,大量炎症细胞浸润。与模型组比较,尤卓尔组和狼毒抑菌膏组均能有效减轻炎症细胞浸润及血管充血现象,有效改善耳切片病理改变。见图2。

3.5 对慢性湿疹小鼠血清炎症因子的影响 与正常组比较,模型组小鼠血清炎症因子IL-2与IL-4水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,狼毒抑菌膏和尤卓尔组血清IL-4和IL-2水平明显降低($P<0.05$)。见表5。

表5 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠血清IL-1 β , TNF- α , IL-2和IL-4水平的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 5 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on serum levels of IL-1 β , TNF- α , IL-2 and IL-4 in mice with chronic eczema($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-1 β	TNF- α	IL-2	IL-4
正常	-	0.78±0.78	7.23±4.50	0.64±0.48	0.015±0.01
模型	-	1.13±0.60	6.93±2.19	3.28±2.49 ¹⁾	0.035±0.01 ¹⁾
尤卓尔	0.09	1.27±0.99	7.41±3.61	1.82±1.55 ²⁾	0.016±0.01 ²⁾
狼毒抑菌膏	0.09	0.79±0.60	7.85±4.28	1.77±1.59 ²⁾	0.017±0.01 ²⁾

狼毒抑菌膏能明显改善小鼠右耳组织肿胀度及皮肤的炎性浸润,降低湿疹模型小鼠的脾脏指数。脾脏指数是反映脾脏免疫功能的重要指标,直接反映机体的免疫功能状态^[15]。狼毒抑菌膏组与尤卓尔组各项结果并无显著性差异,对慢性湿疹治疗效果相当。

慢性的免疫炎症损伤是慢性湿疹的重要发病机制之一^[16],本研究通过检测了血清中炎症因子如IL-1 β , TNF- α , IL-2及IL-4的水平,4次激发后发现,

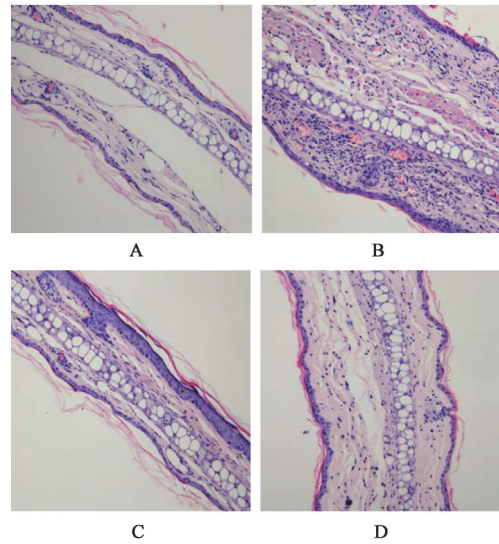


图2 狼毒抑菌膏对慢性湿疹小鼠耳廓组织病理学影响(HE,×200)
Fig. 2 Effect of Euphorbiae Ebarcteolatae Radix bacteriostasis ointment on ear histopathology in mice with chronic eczema (HE,×200)

4 讨论

慢性湿疹的发病机制涉及炎症、遗传、环境等多个方面的因素,目前治疗效果不明显,因此其发病机制还在持续研究中。本研究经DNCB诱导构建小鼠慢性湿疹模型,造模后模型组耳廓皮肤组织红肿,结痂,表面粗糙,表明造模成功。具体表现在4次激发后,与正常组比较,模型组小鼠耳廓厚度与质量均有明显增加,耳廓变应评分和脾脏指数升高,湿疹样病理改变明显。与模型组比较后发现,

相对于正常组,模型组小鼠IL-2与IL-4水平显著升高,狼毒抑菌膏给药后可显著降低血清IL-2与IL-4水平。说明慢性湿疹与IL-2与IL-4炎症因子的表达量密切相关,但本湿疹模型中尚未观察到不同组之间IL-1 β 和TNF- α 水平有明显变化。以往研究发现IL-4炎症因子的表达量与湿疹的严重程度呈正相关^[17],且对于T细胞,B细胞、肥大细胞等均有免疫调节作用^[18]。IL-2可刺激T淋巴细胞,B淋巴细胞和NK细胞的生长、分化和增殖,加强T细胞杀伤

力^[19],从而导致湿疹加重。推测慢性湿疹小鼠IL-2, IL-4水平变化可能与Th2/Th1的免疫失衡有关,正常情况下Th1细胞和Th2细胞处于一种动态平衡状态。但在诸多复杂因素刺激下,Th1/Th2细胞亚群会失去平衡,引起免疫调节机制紊乱^[20],所产生的炎症因子会对靶器官造成一定损害,从而导致相关疾病的发生^[21],如诱发湿疹。Th1, Th2细胞亚群也可通过分泌不同的细胞因子相互调节而介导疾病。

值得注意的是, IL-2由Th1细胞分泌, IL-4由Th2细胞分泌,狼毒抑菌膏既可以降低血清中IL-2水平又可显著抑制IL-4水平升高,提示狼毒抑菌膏治疗慢性湿疹的作用机制可能先抑制Th1型炎症反应,Th1型细胞因子IL-2水平下降反馈性调节并激活Th2型炎症反应,引起Th2型细胞因子IL-4水平变化,从而恢复Th1/Th2细胞因子的动态平衡。

狼毒抑菌膏主药狼毒、白鲜皮、地肤子及蛇床子等。研究发现狼毒有抑菌、抗肿瘤、调节免疫系统的作用,外敷可用于治疗皮肤病^[10]。白鲜皮在古代《药性论》中记载:可用于湿疹、热毒风、疥癣、赤烂等症状^[11]。现代医学发现其有抑制致敏T淋巴细胞释放细胞因子及以后的炎症过程^[21],具有抗炎与抗变态反应、抗菌、止痒等作用^[22]。地肤子在《本草原始》中记载:“去皮肤中积热,除皮肤外湿痒,清热利湿,祛风止痒。”可用于治疗湿疹、皮肤瘙痒等^[23],具有抗炎、抗病原微生物、及抗过敏活性^[24]。蛇床子可清热燥湿、祛风止痒,同时具有抗肿瘤和免疫调节等作用^[25],常用于疥癣湿疮。诸药合用有燥湿止痒,润肤之效。

综上所述,狼毒抑菌膏对湿疹具有一定的疗效,可以有效缓解右耳组织肿胀度,减少炎症细胞浸润,改善炎症与水肿症状,并可明显抑制免疫器官指数增加,可能与狼毒、白鲜皮、地肤子及蛇床子等有效成分的抗炎、抑菌、止痒等作用密不可分。其作用机制可能主要通过调节Th1/Th2细胞为特征的免疫应答,调节炎症因子水平而发挥作用。如调节血清中IL-2与IL-4水平,进而维持Th1/Th2细胞因子的动态平衡,但其具体机制还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 王小勇,陶承军,应航宇,等.自制止痒湿疹合剂治疗慢性湿疹疗效及对血清IL-1、IL-2、IL-6水平的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(4):

221-224.

- [2] 蒋祖玲,汤倩倩,黄安,等.慢性湿疹的药物外治治疗研究进展[J].医学综述,2018,4(20):4103-4107.
- [3] BROWN S J. Molecular mechanisms in atopic eczema: insights gained from genetic studies[J]. J Pathol, 2017, 241(2):140-145.
- [4] 李晓瑞,朱丽红,李萍.婴儿湿疹相关因素的研究现状及进展[J].新疆医学,2016,46(12):1565-1568.
- [5] PARK S J, LEE Y H, LEE K H, et al. Effect of eriodictyol on the development of atopic dermatitis-like lesions in ICR mice[J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(8):1375-1379.
- [6] 田硕,白明,苗明三.基于临床病症特点的湿疹动物模型分析[J].中国中医杂志,2018,43(4):853-856.
- [7] HON K L, LEONG K F, LEUNG T N H, et al. Dismissing the fallacies of childhood eczema management: case scenarios and an overview of best practices [J]. Drugs Context, 2018, doi: 10.7573/dic.212547.
- [8] 朱聪聪,潘会君,朱全刚. Th2相关炎症因子在湿疹发病中的作用机制[J].药学实践杂志,2019,37(1):9-13.
- [9] 万姜维,刘锋.中医药治疗糖皮质激素副作用研究进展[J].河南中医,2016,36(5):914-917.
- [10] 夏青,徐柯心,张文婷,等.中药狼毒化学成分与药理作用概述[J].环球中医药,2017,10(8):1027-1032.
- [11] 裴小平,杨斌,陈文静,等.白鲜皮提取液对湿疹模型小鼠血清IL-10、IL-17和IL-22含量的影响[J].皮肤性病诊疗学杂志,2017,24(3):168-172.
- [12] PENG M L, DAI S P, WANG S F, et al. Study on the anti-inflammatory effects of Dihuo paste [J]. Chin J Hosp Pharm, 2012, 2(15):1217-1219.
- [13] 范慧婕,王英焱,陈嘉莹,等.海洋深层水对慢性湿疹小鼠的作用及其机制[J].暨南大学学报,2017,38(2):114-120.
- [14] FAN X, WANG J, HOU J, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. J Transl Med, 2015, doi: 10.1186/s12967-015-0450-z.
- [15] 朱卉雯,田静,李忻红,等.健脾养血祛风方对脾虚证慢性湿疹小鼠模型干预的实验研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(3):235-238.
- [16] XIANG N, LI X M, ZHANG M J, et al. Total glucosides of paeony can reduce the hepatotoxicity caused by Methotrexate and Leflunomide combination treatment of active rheumatoid arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1):802-807.
- [17] SONG H S, JUNG S E, KIM Y C, et al. Nipple eczema,

- an indicative manifestation of atopic dermatitis, a clinical, histological, and immunohistochemical study [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(4): 284-288.
- [18] 李君蕊, 赵宝春, 辛桂荣. 抗炎因子与感染的关系研究进展[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2008, 11(2): 268-270.
- [19] SILVESTRE M C, REIS V M S D. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases [J]. *An Bras Dermatol*, 2018, 93(6): 829-835.
- [20] 刘欢, 曹雯, 韩清娟, 等. (E)-苯乙基-3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)丙烯酸酯对小鼠皮炎湿疹的治疗作用初步研究[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(4): 299-304.
- [21] BERKER M, FRANK L J, GEBNER A L, et al. Allergies -A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm [J]. *Clin Immunol*, 2017, 174: 73-83.
- [22] 张明发, 沈雅琴. 白鲜皮药理作用的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2012, 9(2): 95-98.
- [23] 闫梦茹, 张文博, 罗国平, 等. 地肤子抑菌活性成分筛选[J]. *化学与生物工程*, 2019, 36(2): 28-31.
- [24] 蒋剑平, 沈小青, 范海珠. 地肤子化学成分及药理活性研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(12): 2704-2706.
- [25] 贾丽娜, 康学智, 张栩. 蛇床子素现代药理研究进展[J]. *西北中医药*, 2018, 31(4): 141-145.
- [责任编辑 周冰冰]