

复方紫草油联合加味过敏煎治疗对特应性皮炎模型小鼠的干预作用与机制研究

张历元¹ 李元文² 张丰川² 姜晓媛¹ 胡 博² 肖 飞³

(1 北京中医药大学,北京,100027; 2 北京中医药大学皮肤病研究所,北京,100027; 3 健民集团儿童药物研究院,武汉,430052)

摘要 目的:研究复方紫草油、复方紫草油联合加味过敏煎对特应性皮炎小鼠的治疗作用,探讨中药内外结合在特应性皮炎治疗中的意义。方法:DNCB法诱导造模成功后设立随机平行对照组,采用仅外用紫草油、紫草油+加味过敏煎、仅外用吡美莫司、氧化锌+氯雷他定等不同方案对小鼠特应性皮炎模型进行干预,记录并评价其皮损恢复情况,并用ELISA法检测其血清IL-4、IL-7、IL-17水平。结果:各观察组均能有效改善特应性皮炎小鼠皮损,吡美莫司、复方紫草油+加味过敏煎的整体疗效均显著优于氯雷他定+氧化锌组。复方紫草油+加味过敏煎组的痊愈率逊于吡美莫司组,但二者整体皮损疗效无统计学意义。各观察组间IL-4、IL-17水平差异无统计学意义($P>0.05$),IL-7水平差异有统计学意义($P<0.05$):加味过敏煎联合紫草油组IL-7水平最高,且显著高于紫草油组($P<0.01$)和氯雷他定联合氧化锌组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:复方紫草油可有效改善模型小鼠皮损,降低小鼠血清IL-4,一定程度升高IL-7并抑制IL-17水平,可以用于特应性皮炎的治疗;联合口服加味过敏煎对皮损肥厚苔藓化的改善更为显著,可能与其能更确切地升高IL-7水平有关,口服中药汤剂具有一定临床意义。

关键词 特应性皮炎;白细胞介素;复方紫草油;小鼠;实验;机制

Study on the Intervention Effect and Mechanism of Compound Compound Radix Arnebiae Oil Combined with Jiawei Allergic Decoction on Mice with Atopic Dermatitis

Zhang Liyuan¹, Li Yuanwen², Zhang Fengchuan², Jiang Xiaoyuan¹, Hu Bo², Xiao Fei³

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100027, China; 2 Institute of Dermatology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100027, China; 3 Jianmin Group Children's Pharmaceutical Research Institute, Wuhan 430052, China)

Abstract Objective: To study the therapeutic effect of Compound Radix Arnebiae Oil and Compound Radix Arnebiae Oil combined with flavored allergy decoction on atopic dermatitis mice, and to explore the significance of combination of internal and external Chinese medicine in the treatment of atopic dermatitis. **Methods:** Randomized parallel control group was set up after DNCB method induce to establish model successfully. Different schemes were used to intervene the model of atopic dermatitis in mice, such as only external use of Radix Arnebiae Oil, Radix Arnebiae Oil + flavored allergy decoction, only external use of Pimecrolimus + Flavored allergy decoction, Pimecrolimus, Zinc oxide + Loratadine etc. The recovery of skin lesions was recorded and evaluated. The Serum of IL-4, IL-7 and the level of IL-17 were detected by ELISA. **Results:** Every groups can improve the symptoms of Skin lesions in mice with atopic dermatitis effectively, whole curative effect of Pimecrolimus, Compound Radix Arnebiae Oil + flavored allergy decoction was superior to Loratadine + Zinc oxide group. The cure rate of Compound Radix Arnebiae Oil + flavored allergy decoction was lower than pimecrolimus group. However, the two groups were not significantly different from each other. The level of IL-4 and IL-7 was not statistically significant ($P>0.05$). The Level of IL-7 the difference was statistically significant ($P<0.05$); The level of IL-7 in flavored allergy decoction combined with Radix Arnebiae Oil group was the highest, which was significantly higher than that of Radix Arnebiae Oil group and Loratadine combined with Zinc oxide group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Compound Radix Arnebiae Oil can effectively improve the skin lesions of model mice, which reduces mice serum IL-4, and in a certain extent IL-7 was increased and the level of IL-17 was inhibited, which can be used in the treatment of atopic dermatitis. Radix Arnebiae Oil combined with flavored allergy decoction by oral administration can improve the lichenization of skin lesions more significantly, which may be related to the more exact increase of IL-7 level. Traditional chinese medicine decoction by oral administration has a certain significance in clinic.

Key Words Atopic dermatitis; Interleukin; Compound Radix Arnebiae Oil; Mice; Experiment Mechanism

中图分类号: R242; R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.011

基金项目: 北京中医药大学横向科研项目(HX201706)——复方紫草油治疗慢性湿疹(血虚风燥证)的临床及动物实验研究

作者简介: 张历元(1993.06—),女,博士研究生在读,研究方向: 皮肤性病, E-mail: 1152322679@qq.com

通信作者: 肖飞(1977.11—),男,本科,高级工程师,研究方向: 新药临床研究和产品二次开发研究, E-mail: xfsrxbyws@163.com

特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 是近年皮肤科的研究热点之一。现代医学认为,本病病理学特征除免疫失衡外,还有皮肤屏障功能受损,提倡在抗炎抗过敏之外利用局部药物增强保湿并控制微生态平衡,促进皮肤屏障恢复。中医理论认为,内伤未必显诸外,而显诸外者则必有内因。因此治疗宜内外结合,以外用药直接施于病所的同时用内服药调节整体气机。临床观察发现加味过敏煎及复方紫草油均能有效地减轻 AD 局部炎性反应,控制皮损进展。中成药复方紫草油配伍精当,使用便捷,施用于皮损创面有很好的促愈效果,而加味过敏煎为李元文教授经验处方,既往在多种过敏性、自身免疫性疾病中均取得理想效果。本研究通过建立 AD 小鼠模型,观察不同治疗方案对皮损的改善能力,以及对血清炎症反应因子的影响,探讨复方紫草油用于 AD 的疗效,及联用加味过敏煎的临床意义,初步探究中药治疗 AD 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级 Balb/c 小鼠,60 只,6~8 周雄性,重约(20 ± 2)g,统一购买于北京维通利华动物有限公司(许可证号:SCXK(京)2016-0006)。饲养于北京中医药大学东方医院实验室。

1.1.2 药物 造模用药:硫化钠,(福晨化学,批号:20180327),配制为浓度 8% 的脱毛液备用。2,4-二硝基氯苯(Dinitrochloro-benzo, DNCB, 天津光复精细化工研究所),丙酮(北京化工厂,批号:20150810),分别配成浓度为溶液一(浓度 7% 的 2,4-二硝基氯苯丙酮溶液),溶液二(浓度 0.3% 的 2,4-二硝基氯苯丙酮溶液)备用。

干预用药:制备加味过敏煎浓缩液,具体药味如下:柴胡 10 g、乌梅 10 g、白术 10 g、茯苓 20 g、白芍 15 g、赤芍 15 g、川芎 10 g、归尾 10 g、防风 10 g、荆芥 10 g、徐长卿 10 g、威灵仙 10 g、丝瓜络 10 g、冬瓜皮 15 g、白鲜皮 15 g、鸡血藤 15 g、合欢皮 15 g、桂枝 6 g、陈皮 10 g、法半夏 9 g、青蒿 10 g、苦参 5 g,统一制为浓缩剂(承担单位:北京中医药大学东方医院制剂室),饮片总用量 2 500 g,得药液 1 800 mL,平均每毫升含生药量约 1.4 g。

稀释氯雷他定糖浆溶液,制备方法:选用氯雷他定糖浆(0.1% 浓度),以蒸馏水均匀溶解,稀释至 0.01%。

复方紫草油(健民集团叶开泰国药(随州)有限公司,国药准字 Z20044385)、爱宁达吡美莫司乳膏(1%, Novartis Pharma Produktions GmbH, 德国,批准

文号:H20130274,注册证号:H20170004)、氧化锌软膏(15%,上海运佳黄浦制药有限公司,国药准字 H31021231)。

麻醉用药:3% 戊巴比妥钠。

酶联免疫吸附试验试剂盒:

Mouse IL-4 ELISA Kit, Elabscience, E-EL-M0043c, 批号:AK201810081415。

Mouse IL-7 ELISA Kit, Elabscience, E-EL-M0723c, 批号:AK201810081442。

Mouse IL-17 ELISA Kit, Elabscience, E-EL-0047C, 批号:AK201901011。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将动物适应性喂养 1 周后,依次编号并随机分组。空白组常规饲养,不进行造模;各观察组小鼠按既定方法开始造模。造模方案参考既往相关文献并略加调整^[1-3],具体步骤如下:首先进行小鼠腹部脱毛处理,于每只小鼠腹部选取面积约 1 cm × 1 cm 大小范围剃毛,并用移液器取溶液 50 μ L,涂抹于局部致敏;隔日再次涂抹等量溶液一以加强致敏效果。1 周后,于每只小鼠背部选取面积约 2 cm × 2 cm 大小靶皮肤,涂抹硫化钠溶液进行脱毛,要求背部脱毛区与腹部致敏区间隔在 2 cm 以上,随后在背部剃毛区域用移液器取溶液二 100 μ L,涂抹于局部激发,每 5 天激发 1 次,连续 8 周。造模成功后按组给予不同干预方案。

1.2.2 给药方法 紫草油组:以移液器取 200 μ L 复方紫草油,轻柔涂布于背部皮损区,2 次/d,疗程 7 d。注意均匀。

紫草油 + 加味过敏煎组:联合应用加味过敏煎及复方紫草油治疗,紫草油用法用量同上。取加味过敏煎浓缩液 0.7 mL,灌胃 2 次/d,疗程 7 d。(根据小鼠用量当为临床用药 12 倍,人体质量 75 kg,每日用加味过敏煎生药量 250 g,鼠重约 25 g,应用生药量 1 g,合加味过敏煎 0.7 mL,即每次 0.35 mL)。

吡美莫司组:于背部皮损区均匀涂抹 1% 吡美莫司乳膏 50 mg,1 次/d,疗程 7 d。

氯雷他定 + 氧化锌组:联合应用氯雷他定及氧化锌软膏治疗,取已稀释的氯雷他定溶液,以 0.4 mL 灌胃,1 次/d,疗程 7 d。(0.1% 氯雷他定糖浆成人用量为 10 mL,根据换算公式,合 0.01% 氯雷他定溶液 0.4 mL)。另于背部皮损区均匀涂抹 15% 氧化锌软膏 50 mg,1 次/d,疗程 7 d。

模型组:造模后常规饲养,以蒸馏水 0.4 mL 灌胃,1 次/d,疗程 7 d。

说明:造模期间 4 只小鼠在激发致敏过程中因免疫反应过于剧烈迅速死亡。用药期间加味过敏煎联合紫草油组 2 只小鼠因灌胃刺破食管致死。最终每组随机选取 8 只小鼠纳入分析。

1.2.3 检测指标与方法

规范记录各种小鼠进行药物干预前后的皮损各项评分。疗程结束后采用摘眼球取血法获取样本血液,于 4 ℃ 静置 1 h 后采用 5 000 r/min 转速离心 5 min 分离得血清,以酶联免疫吸附法(ELISA)测定各组小鼠血清中 IL-4、IL-7、IL-17 水平。

1.2.3.1 皮损疗效评定方法 皮损形态积分的判定采用改良 EASI 法,观察各组皮损用药前后红斑、鳞屑、抓痕、苔藓化。各指标严重度参考 Berth Jones 的六区域六体征 AD 评分法进行打分:0 = 无,1 = 轻,2 = 中,3 = 重,可以根据实际情况记半级分,即 0.5。

1.2.3.2 皮损治愈率评定方法 参照《中药新药临床研究指导原则》的疗效判定方法,以各组用药前后皮损区红斑、鳞屑、抓痕、肥厚苔藓化四项总积分的变化来判断疗效,计算公式(尼莫地平法):[(用药前积分 - 用药后积分)/用药前积分] × 100%。结果 ≥ 90% 即痊愈(皮损基本消退),90% > 结果 ≥ 75% 即显效(皮损大部分消退),75% > 结果 > 50% 即有效(皮损部分消退),结果 ≤ 50% 即无效(皮损消退不明显)。

为保证数据真实性与准确度,由两名数据管理员分别判定并记录,而后由实验主要负责人对数据做出验证,若判定数据偏差较大,应及时查证,并重

新判定。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分析均采用双侧假设检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组皮损改善结果比较 因样本量较小,正态性以 K-S 检验结果为准,治疗前后各组红斑、鳞屑、抓痕、苔藓化评分数据不服从正态分布,故选择 Kruskal-Wallis 法进行非参数检验。结果如表格所示,治疗前各组差异无统计学意义($P > 0.05$);而治疗后各项皮损评价指标均至少在某一组间差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)。

采用 LSD 法进行组间检验,并综合均值结果,可知吡美莫司对皮损红斑疗效出色,加味过敏煎联合紫草油治疗对红斑的改善效果与氯雷他定联合氧化锌治疗相近,优于单纯紫草油治疗。吡美莫司对鳞屑情况的改善具有突出优势($P = 0.037$),同时吡美莫司对抓痕的改善作用最强,优于中药组,但无统计学意义;合用加味过敏煎与单纯使用紫草油对抓痕情况改善能力接近;各观察组中氯雷他定联合氧化锌组对抓痕改善能力最弱,但与模型组比较,差异有统计学意义($P = 0.011$)。肥厚苔藓化方面,吡美莫司治疗显著优于氯雷他定联合氧化锌($P = 0.020$),联合使用加味过敏煎与复方紫草油显著优于氯雷他定联合氧化锌($P = 0.040$),各观察组中氯雷他定联合氧化锌组对苔藓化改善能力最弱,但与模型组比较亦有统计学意义($P = 0.035$)。

表 1 各组小鼠皮损情况变化表($\bar{x} \pm s$,分)

组别	红斑	鳞屑	抓痕	肥厚苔藓化
紫草油组($n = 8$)				
治疗前	1.94 ± 0.32	2.50 ± 0.53	2.50 ± 0.53	2.50 ± 0.53
治疗后	0.56 ± 0.32	0.06 ± 0.18	0.31 ± 0.37	0.94 ± 0.50
加味过敏煎 + 紫草油组($n = 8$)				
治疗前	1.81 ± 0.46	2.38 ± 0.52	2.50 ± 0.53	2.75 ± 0.46
治疗后	0.25 ± 0.38	0.13 ± 0.23	0.31 ± 0.26	0.88 ± 0.23
吡美莫司组($n = 8$)				
治疗前	2.00 ± 0.53	2.38 ± 0.52	2.50 ± 0.53	2.63 ± 0.52
治疗后	0.25 ± 0.53	0	0.13 ± 0.23	0.81 ± 0.26
氯雷他定 + 氧化锌组($n = 8$)				
治疗前	1.81 ± 0.26	2.50 ± 0.53	2.25 ± 0.46	2.50 ± 0.53
治疗后	0.25 ± 0.38	0.25 ± 0.27	0.56 ± 0.32	1.31 ± 0.59
模型组($n = 8$)				
治疗前	2.13 ± 0.58	2.63 ± 0.52	2.63 ± 0.52	2.63 ± 0.52
治疗后	0.88 ± 0.35	0.56 ± 0.42	1.13 ± 0.23	2.13 ± 0.35
P 值				
治疗前	0.497	0.850	0.672	0.840
治疗后	0.008 *	0.006 *	0.000 *	0.000 *

注: * 表示非参数检验结果具有显著统计学意义

表 2 各组小鼠皮损整体疗效评价(只,%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	平均治愈率
紫草油组(<i>n</i> = 8)	1	5	2	0	80.41%
加味过敏煎 + 紫草油组(<i>n</i> = 8)	2	5	1	0	84.43%
吡美莫司组(<i>n</i> = 8)	5	2	1	0	88.21%
氯雷他定 + 氧化锌组(<i>n</i> = 8)	0	3	5	0	74.20%
模型组(<i>n</i> = 8)	0	0	4	4	52.55%

表 3 各组小鼠血清白细胞介素表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4	IL-7	IL-17
紫草油组(<i>n</i> = 8)	64.37 ± 29.30	101.65 ± 21.60	20.74 ± 8.57
加味过敏煎 + 紫草油组(<i>n</i> = 8)	67.98 ± 75.43	229.05 ± 61.79	16.74 ± 4.46
吡美莫司组(<i>n</i> = 8)	73.45 ± 58.78	172.88 ± 73.79	16.44 ± 5.06
氯雷他定 + 氧化锌组(<i>n</i> = 8)	60.30 ± 16.18	113.40 ± 45.84	16.95 ± 8.01
模型组(<i>n</i> = 8)	186.84 ± 149.46	98.42 ± 29.47	29.81 ± 9.47
空白组(<i>n</i> = 8)	57.07 ± 35.87	318.96 ± 168.81	14.81 ± 6.79

各观察组中整体疗效以吡美莫司最优。进一步行 LSD 法组间比较,结果示氯雷他定 + 氧化锌整体疗效最低,但仍显著优于模型组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。加味过敏煎联合紫草油组治愈率显著优于氯雷他定 + 氧化锌组,差异有统计学意义($P = 0.009 < 0.05$)。

综上所述,吡美莫司在控制鳞屑、抓痕方面均有出色表现,优势明显;而复方紫草油组、复方紫草油联合加味过敏煎组在肥厚苔藓化皮损的修复上功效显著;联合加味过敏煎组疗效整体优于单纯外治。从皮损整体评分上看,吡美莫司、复方紫草油联合加味过敏煎的整体疗效均显著优于氯雷他定 + 氧化锌组;复方紫草油联合加味过敏煎组的痊愈率逊于吡美莫司组,但二者整体皮损疗效无统计学意义。

2.2 各组白细胞介素表达水平比较

表 4 IL-7 与 IL-17 相关性分析

相关性分析	Kendall	Spearman
系数	-0.21	-0.294
显著性	0.036	0.042

因实验样本量较小,选择 K-S 检验判断正态性,结果示 IL-4、IL-7、IL-17 均不满足正态分布假设。对 3 组数据进行相关性分析,发现 IL-7 与 IL-17 间存在显著负相关,如上表。与空白组比较,模型小鼠 IL-4、IL-17 水平增高,IL-7 水平降低。使用 Mann-Whitney 法进行非参数检验可知:模型小鼠与正常小鼠的 IL-4、IL7、IL-17 水平均有统计学意义, P 值分别为 0.012、0.003、0.016,差异有统计学意义。整体方差不齐,以 Games-howell 法进行组间比较,结果示各观察组间 IL-4、IL-17 水平差异无统计学意义,

IL-7 水平差异有统计学意义;加味过敏煎联合紫草油组 IL-7 水平最高,且显著高于紫草油组($P = 0.004$)和氯雷他定联合氧化锌组($P = 0.010$),差异有统计学意义。

3 讨论

AD 的剧烈瘙痒使患者生命质量显著下降,西医治疗多选用氯雷他定口服,或加氧化锌软膏或润肤剂外用保护皮损,病情较重者予局部涂抹糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂等办法治疗。导师经验指出,AD 在中医学中属于“浸淫疮”“顽癣”等疾病范畴,初起多因湿热侵袭,而往往受禀赋、环境之影响,易反复发作,缠绵难理。日久则损耗阴分,伤及血脉,邪滞孙络孔窍,肌肤失养,化燥生风。各家对本病多有探讨,病机重点总不出于湿、热、风、虚。以祝氏过敏煎为基础创制的加味过敏煎具有很好的健脾除湿、活血通络功效,加味过敏煎方中柴胡、乌梅、防风取自祝氏原方,有疏肝理脾、敛阴扶正的效用。更加白术、茯苓、陈皮、法夏化湿健脾,培补中焦,体现了慢性皮肤病病必从肝脾论治的思想。加入赤芍、白芍、川芎、归尾、鸡血藤养血活血,乃承古人之训,欲治风者,先治其血。又以荆芥、青蒿疏散表邪,徐长卿、丝瓜络通经祛风,威灵仙、冬瓜皮除湿通络,白鲜皮、苦参燥湿清热止痒,桂枝解肌通脉,合欢皮和血消痈、安神助眠。配伍得当,呼应有致,共奏疏肝健脾,养血息风之功,多年来用于治疗 AD 患者发现具有较好效果。复方紫草油为中成药,其成分为紫草、冰片、忍冬藤、白芷、麻油,可以解毒生肌、消肿止痒,既往在治疗成人以及婴儿湿疹、烧烫伤等疾病上已取得良好效果^[4-5],在控制复发上亦表现出色。

本实验通过设立分组随机对照,探讨 AD 领域中中药与西药内外合治、单纯外治间的疗效差异。研究结果显示吡美莫司在改善 AD 皮损红斑、鳞屑、抓痕等方面拥有显著优势,痊愈率最高;加味过敏煎联合复方紫草油亦能产生满意疗效。从皮损整体评分上看,吡美莫司、加味过敏煎联合复方紫草油的整体疗效均显著优于氯雷他定 + 氧化锌组。复方紫草油对肥厚苔藓化皮损效果确切。既往有研究表明,紫草中包含大量醌类化合物,可有效抑制皮肤成纤维细胞与瘢痕原代成纤维细胞的增殖与迁移,促进二者的凋亡,下调 I 型胶原基因的表达量^[6]。这可能是该方案针对慢性 AD 局部肥厚皮损起效的关键因素之一,而加味过敏煎联合复方紫草油法对肥厚苔藓化改善更为显著,加味过敏煎成分复杂,其起效机制可能与调控外周血相关白细胞介素水平有关。

IL-4 在 AD 发病全程承担着重要生物效应。包括刺激 B 淋巴细胞增殖并生成 IgE,刺激肥大细胞成熟并释放组胺,诱导 B 淋巴细胞和单核细胞表达 MHC-II 类分子,影响树突状细胞产生 TARC/CCL17^[7],减少角质形成细胞中的丝聚合蛋白表达^[8]等,启动或加深 AD 病程。无论在 AD 急性期或慢性期,均可以血清 IL-4 水平作为判断皮损愈合程度的重要指标。IL-17 是 Th17 细胞分泌的的标志性细胞因子。在 AD 皮损中,金黄色葡萄球菌定植可产生葡萄球菌肠毒素 B,通过 IL-17 依赖机制加重病情^[9]。Hayashida 等^[10]指出,AD 患者外周血单核细胞和血清 IL-17 显著减少,而急性皮损中的 IL-17 明显增多。但更多研究者指出 AD 患者外周血清 IL-17 显著上升,如马蕾等发现重度 AD 患者外周血单一核细胞中的 Th17 比例明显高于健康人,同时血浆 IL-17 含量亦升高,IL-17 mRNA 表达水平呈皮损 > 皮损周围组织 > 正常皮肤的特点。黄朝卫等^[11]证实,AD 患者的血清 IL-17、IL-23 水平较高,且 IL-17、IL-23 水平与 SCORAD 评分、瘙痒程度均呈正相关。IL-7 对 Th17 细胞分化过程无明显影响,但可以通过 STAT5 信号通路促进其扩增,并通过 JAK-STAT5 途径维持其存活^[12]。IL-7 功能众多,包括作为免疫调节剂诱导 IFN γ 及 TNF α 分泌,进而抑制 IL-4 及 IL-10 的合成,调节 Th1/Th2 平衡^[13]等。IL-7 和 IL-7R 表达水平是许多自身免疫性疾病,如自身免疫性脑脊髓炎^[14]、多发性硬化^[15]、类风湿性关节炎^[16]、系统性红斑狼疮^[17]、干燥综合征^[18]、哮喘^[19]等疾病进程的关键之一,二者在这些疾病中均呈高表达。

本实验中模型组 IL-4、IL-17 水平比较空白组显

著增高,而 IL-7 水平比较空白组显著降低,各组 IL-4 水平与整体皮损改善情况相符,同时 IL-7 与 IL-17 间存在显著负相关。各治疗方案均能有效降低 IL-4、IL-17 并一定程度升高 IL-7 水平。其中,加味过敏煎联合紫草油治疗对升高 IL-7 水平的作用显著优于单纯紫草油治疗和氯雷他定联合氧化锌治疗,且不弱于吡美莫司。IL-7 可作为免疫调节因子之一,与多种自身免疫性皮肤病相关,IL-7 及其相关通路也许在加味过敏煎治疗有红斑表现的自身免疫性皮肤病的过程中占据重要地位。既往有研究发现 IL-17 蛋白及其 mRNA 的表达升高与瘢痕疙瘩的持续生长联系密切^[20],推测复方紫草油联合加味过敏煎对慢性 AD 肥厚皮损的改善作用可能也与调控 IL-7/IL-17 水平有关。总之,复方紫草油能够有效控制 AD 皮损,而联合加味过敏煎能进一步提升其疗效,且在升高慢性 AD 血清 IL-7 和改善皮损红斑、肥厚苔藓化等方面具有显著优势,其疗效可能与调节 Th2/Th17 平衡有关。口服汤剂能够整体影响机体内部的免疫环境,在 AD 的中医治疗中具有重要意义。

参考文献

- [1] X. F. Qi, D. H. Kim, Y. S. Yoon, et al. Effects of Bambusae caulis in Liquamen on the development of atopic dermatitis-like skin lesions in Hairless mice [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123 (2): 195-200.
- [2] 周爱妍. 健脾化湿法治疗儿童特应性皮炎疗效观察及对小鼠 AQP3 表达的影响 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [3] 温晓文. 培土清心颗粒对特应性皮炎小鼠模型的免疫干预研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [4] 彭枫, 罗世利. 复方紫草油配合护理干预治疗婴幼儿肛周湿疹的疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2013, 3 (16): 46-48.
- [5] 夏纯, 戴明, 游冬阁, 等. 复方紫草油临床应用探讨 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (9): 1895-1896, 1900.
- [6] 罗宏宾. 紫草素对皮肤成纤维细胞增殖、凋亡的调控及抑制增生性瘢痕形成的机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [7] Wirmsberger G, Hebenstreit D, Posselt G, et al. IL-4 induces expression of TARC/CCL17 via two STAT6 binding sites [J]. European Journal of Immunology, 2006, 36 (7): 1882-1891.
- [8] Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 cytokines on the cornified envelope, tight junction proteins, and β -defensins in filaggrin-deficient skin equivalents [J]. J Invest Dermatol, 2016, 136 (3): 631-639.
- [9] Yu J, Oh MH, Park JU, et al. Epicutaneous exposure to staphylococcal superantigen enterotoxin B enhances allergic lung inflammation via an IL-17A dependent mechanism [J/OL]. PLoS One, 2012, 7 (7): e39032.
- [10] Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, et al. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis [J]. J Dermatol Sci, 2011, 61 (3): 180-186.

(下接第 1407 页)

改善哮喘大鼠的 AR,这一作用可能与其对 HMGB1/TLR4 信号通路的调控相关。黄芩苷可能作用于 HMGB1-TLR4 信号通路,影响其信号传导,抑制下游炎症反应递质的释放,阻断炎症反应的级联效应,从而发挥抗哮喘的作用。同时,我们也发现,除黄芩苷高剂量组外,其他药物组均能明显下调 HMGB1 mRNA 的表达量,但与哮喘模型组比较,差异均无统计学意义,这一结果可能因检测的样品量不够大、数据标准差大、结果分布离散所导致。此外,从本实验结果可以发现,黄芩苷高、低剂量组在对哮喘大鼠的指标改善作用方面并无明显差异,我们推断黄芩苷治疗哮喘的作用与剂量可能并无依赖关系,提示以后在做相关研究时,须注意黄芩苷的有效浓度的选择。

参考文献

- [1] 辛文好,宋俊科,何国荣,等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(6):647-653.
- [2] 欧阳军,彭心宇,李锋. 晚期炎症介质-高迁移率族蛋白 B-1[J]. 现代生物医学进展,2010,10(5):968-971.
- [3] Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(26):11942-11947.
- [4] Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(26):11942-11947.
- [5] 李蒨,姜宝珍,刘泽玉,等. HMGB1/TLRs 信号通路在大鼠机械通气肺损伤中的作用[J]. 安徽医科大学学报,2015,50(4):458-462.
- [6] 吴国荣,王发龙,陈文,等. 重组高迁移率族蛋白 B1 对肺上皮细

胞细胞因子释放的影响及其机制[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(5):641-644.

- [7] 崔勇,李世明,金燕,等. 人参皂苷 Rh2 抗小鼠哮喘模型气道炎症反应的作用研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2807-2811.
- [8] 韩超,杨柳,张秋玲,等. 黄芩苷对哮喘大鼠 p38 MAPK 信号通路影响初探[J]. 广州医药,2016,47(4):5-9.
- [9] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1991:122-125.
- [10] 刘金保,钟南山,李树浓,等. Ppd 对豚鼠实验性哮喘气道炎症的作用[J]. 免疫学杂志,2002,18(5):350-352.
- [11] Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur[J]. Allergol Int,2008,57(1):11219.
- [12] 邹璐,孙祝美,郭春荣,等. 中医药防治支气管哮喘气道重塑相关信号通路研究进展[J]. 中华中医药杂志,2018,33(11):5057-5060.
- [13] 陈宝生,莫耀南. 支气管哮喘气道重塑动物模型的制作[J]. 河南科技大学学报:医学版,2004,22(4):316-318.
- [14] 刘中成,张艳芬. 一种大鼠慢性哮喘模型的建立与评价[J]. 药科学报,2010,45(6):718-723.
- [15] 黄丰,童晓云,邓华明,等. 黄芩苷调节哮喘模型小鼠 Th1/Th2 反应机制初探[J]. 中药材,2009,32(9):1407-1410.
- [16] Ma C, Ma Z, Fu Q, et al. Anti-asthmatic effects of baicalin in a mouse model of allergic asthma[J]. Phytoterapy Research, 2014, 28(2):231-237.
- [17] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMGB1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice[J]. Science,1999,285(5425):248-251.
- [18] 乔俊英,宋丽,张艳丽,等. 哮喘小鼠 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路及维生素 D 的作用[J]. 中国现代儿科杂志,2017,19(1):95-103.
- [19] 乔俊英,张艳丽,宋丽,等. 高迁移率族蛋白 B1 和 Toll 样受体 4 与哮喘气道炎症的关系及维生素 D 的作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2017,38(4):529-535.

(2019-04-23 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第 1401 页)

- [11] 黄朝卫,石年. AD 患者 Th17 细胞及其细胞因子水平的变化及其临床意义[J]. 检验医学与临床,2018,15(13):1917-1919.
- [12] Rochman Y, Kashyap M, Robinson GW, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT-5 phosphorylation viakinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2010,107:19455-19460.
- [13] 杨晓敏,董德琼,李昶,等. 白细胞介素 7 和 15 对肺结核患者 Th1/Th2 平衡的调节作用[J]. 中华结核和呼吸杂志,2006,29(6):403-406.
- [14] Liu X, Leung S, Wang C, et al. Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease[J]. Nat Med,2010,16(2):191-197.
- [15] Gregory SG, Schmidt S, Seth P, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain(IL-7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis[J]. Nat Genet,2007,39(9):1083-1091.
- [16] Badot V, Durez P, Van den Eynde BJ, et al. Rheumatoid arthritis

synovial fibroblasts produce a soluble form of the interleukin-7 receptor in response to pro-inflammatory cytokines[J]. J Cell Mol Med, 2011,15(11):2335-2342.

- [17] Badot V, Luijten RK, van Roon JA, et al. Serum soluble interleukin 7 receptor is strongly associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(3):453-456.
- [18] Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary sjögren's syndrome correlates with increased inflammation[J]. Arthritis Rheum,2010,62(4):969-977.
- [19] Sinha S, Singh J, Jindal SK. Association of interleukin 7 receptor (rs1494555 and rs6897932) gene polymorphisms with asthma in a north Indian population[J]. Allergy R hinol (Providence), 2015, 6(3):168-176.
- [20] 祝立丽,李晓东,肖明明,等. IL-17 在瘢痕疙瘩中的表达及临床意义[J]. 中国美容整形外科杂志,2018,29(11):49-51,54.

(2019-03-29 收稿 责任编辑:徐颖)