

熊果酸对变应性接触性皮炎模型大鼠的改善作用及机制^Δ

杨 阳*,张 莹,刘 甜,彭蕾蕾,潘 芸[#](武汉市第六医院皮肤科,武汉 430015)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)20-2537-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.09



摘要 **目的** 探讨熊果酸对变应性接触性皮炎(ACD)大鼠皮肤炎症的改善作用,并基于Notch1/毛状分裂增强子1(Hes1)信号通路探索其作用机制。**方法** 采用2,4-二硝基氯苯涂抹的方法建立ACD模型。将建模成功的40只大鼠随机分为模型组(MC组)、熊果酸低剂量组(UA-L组,50 mg/kg)、熊果酸高剂量组(UA-H组,100 mg/kg)和熊果酸高剂量+Notch1激活剂组(UA-H+Jagged1组,100 mg/kg熊果酸+50 ng/kg Jagged1),每组10只;另选10只仅脱毛的正常大鼠作为正常对照组。各药物组大鼠灌胃相应剂量熊果酸或(和)腹腔注射相应剂量Jagged1,每天1次,持续14 d。末次给药后24 h,对各组大鼠进行皮肤炎症状态观察和皮炎评分,采用酶联免疫吸附测定法测定血清及皮肤组织中白细胞介素6(IL-6)、IL-17、IL-10水平,苏木精-伊红染色法观察其皮肤组织病理形态,免疫组化法和免疫印迹法检测其皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达情况。**结果** 与MC组比较,UA-L组和UA-H组大鼠皮炎评分均显著降低,皮肤组织炎症细胞浸润等病理损伤均有不同程度减轻,血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平均显著降低,IL-10水平均显著升高,Notch1、Hes1蛋白的表达均显著下调($P<0.05$),且UA-H组上述指标的改善更明显($P<0.05$);Jagged1可显著减弱高剂量熊果酸对上述指标的改善作用($P<0.05$)。**结论** 熊果酸可能通过抑制Notch1/Hes1信号通路来减弱促炎性细胞因子表达并增强抗炎细胞因子表达,进而改善ACD大鼠的皮炎症状。
关键词 熊果酸;变应性接触性皮炎;Notch1/Hes1信号通路

Improvement effect and mechanism of ursolic acid on allergic contact dermatitis model rats

YANG Yang, ZHANG Ying, LIU Tian, PENG Leilei, PAN Yun(Dept. of Dermatology, Wuhan Sixth Hospital, Wuhan 430015, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the ameliorative effect of ursolic acid on skin inflammation in rats with allergic contact dermatitis (ACD), and explore its mechanism of action based on the Notch1/hairy and enhancer of split 1 (Hes1) signaling pathway. **METHODS** The ACD model was established by skin application of 2, 4-dinitrochlorobenzene. Forty successfully modeled rats were randomly divided into model control group (MC group), ursolic acid low-dose group (UA-L group, 50 mg/kg), ursolic acid high-dose group (UA-H group, 100 mg/kg), and ursolic acid high-dose+Notch1 activator group (UA-H+Jagged1 group, 100 mg/kg ursolic acid+50 ng/kg Jagged1), with 10 rats in each group. Another 10 rats with only hair shedding were selected as the normal control group. Rats in the administration groups were given the corresponding dose of ursolic acid intragastrically or/and Jagged1 by intraperitoneal injection once a day for 14 consecutive days. Twenty-four hours after the last treatment, the skin inflammation status and dermatitis scores of rats in each group were detected. The levels of interleukin-6 (IL-6), IL-17 and IL-10 in serum and skin tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Hematoxylin-eosin staining was used to detect the pathological morphology of the skin tissue. Immunohistochemical staining and immunoblotting assay were used to detect the protein expressions of Notch1 and Hes1 in skin tissues. **RESULTS** Compared with the MC group, both the UA-L group and UA-H group exhibited significantly lower dermatitis scores, along with varying degrees of reduction in histopathological skin damage such as inflammatory cell infiltration. Additionally, the levels of IL-6 and IL-17 in serum and skin tissues were markedly decreased, while the levels of IL-10 were significantly increased in both groups; protein expressions of Notch1 and Hes1 were decreased significantly ($P<0.05$), and the improvements in the aforementioned indicators were more significant in the UA-H group ($P<0.05$). Jagged1 could significantly weaken the improvement effects of UA-H on the above indicators ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Ursolic acid may attenuate the expression of pro-inflammatory cytokines and enhance the expression of anti-inflammatory factors by blocking Notch1/Hes1 signaling pathway, thereby improving dermatitis symptoms in ACD rats.
KEYWORDS ursolic acid; allergic contact dermatitis; Notch1/Hes1 signaling pathway

变应性接触性皮炎(allergic contact dermatitis, ACD)是一种常见的炎症性皮肤病。研究指出,T淋巴

细胞异常激活导致的免疫炎症反应是诱发ACD的主要机制,白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-10等炎症因子在此过程中发挥了关键的调控作用,故抗炎是临床治疗ACD的有效方法^[1]。熊果酸是一种天然三萜羧酸化合物,具有抗炎活性,可通过减少活性氧、促炎性细胞因子生成来抑制免疫炎症^[2]。已有研究报道,熊果酸能够通过改善炎症反应和氧化应激来减轻特应性皮炎小鼠

^Δ基金项目 武汉市中医药科研项目(No.WZ22C11)
*第一作者 主治医师,硕士。研究方向:过敏性皮肤病、痤疮、面部年轻化及色素性疾病。E-mail: yjsv6pu@163.com
[#]通信作者 主治医师,硕士。研究方向:湿疹、荨麻疹、中重度痤疮、瘢痕、天疱疮等。E-mail: y5ee32d0@163.com

的皮炎症状^[3]。但该成分在ACD领域的研究有限,分子机制也未阐明。Notch1/毛状分裂增强子1(hairy and enhancer of split 1, Hes1)信号通路能够促进活性氧及炎症因子的产生;阻断该通路可调控T淋巴细胞的活化及分化,减轻机体免疫炎症反应,从而改善银屑病小鼠的皮肤炎症^[4];上调该通路则可加重接触性皮炎的相关症状^[5]。此外,有研究证实,熊果酸可通过抑制该通路来改善糖尿病肾病足细胞的有丝分裂障碍^[6]。由此本课题组推测,熊果酸可能通过调控Notch1/Hes1信号通路来影响ACD的疾病进展。为了验证上述推测,本研究基于Notch1/Hes1信号通路,初步探索熊果酸对ACD大鼠血清、皮肤组织中炎症因子的影响及对皮肤炎症的改善作用,旨在为ACD的临床治疗提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Multiskan FC型酶标仪购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;Mini-PROTEAN型蛋白电泳系统、Chemi-Doc™ XRS型凝胶成像系统、Trans-Blot Turbo全能型蛋白转印系统均购自美国Bio-Rad公司;RM2245型病理切片机、HistoCoreArcadia型石蜡包埋机、DM4000B LED型生物显微镜均购自德国Leica公司。

1.2 主要药品与试剂

熊果酸对照品(批号110742-201622,纯度 $\geq 98\%$)购自南京森贝伽生物科技有限公司;Notch1激动剂Jagged1的对照品(批号188-204,纯度99.39%)购自美国MedChem-Express公司;2,4-二硝基氯苯(DNCB,批号138630)购自上海北诺生物科技有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒、BCA法总蛋白定量试剂盒、高强度RIPA裂解液(批号分别为D006-1-1、A045-4-2、W062-1-1)均购自南京建成生物工程研究所;大鼠IL-6、IL-10酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒,兔抗Notch1、 β -肌动蛋白(β -actin)、Hes1抗体以及辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号分别为ab234570、ab214566、ab27526、ab8227、ab108937、ab6721)均购自英国Abcam公司;大鼠IL-17 ELISA试剂盒(批号JL20879-48T)购自江莱生物科技有限公司;HRP免疫组织化学试剂盒(批号E670018)购自生工生物工程(上海)股份有限公司。

1.3 实验动物

雄性SD大鼠,SPF级,体重210~235 g,6~7周龄,由湖北贝恩特生物科技有限公司提供,生产许可证号为SCXK(鄂)2021-0027。所有大鼠均在通风良好的屏障环境(温度23~25℃、相对湿度50%~60%、12 h明暗交替的动物房)内分笼饲养,并自由摄食、饮水。本实验经湖北贝恩特生物科技有限公司动物伦理委员会批准(批准号BNT-2022-1169)。

2 方法

2.1 造模

按相关文献方法^[7]建立ACD大鼠模型:SD大鼠适应性喂养1周后,在背部选择2处脱毛区域,分别为靠近

头部的2 cm \times 3 cm区域及靠近尾部的4 cm \times 4 cm区域。首先,在靠近头部的脱毛区域(致敏区)单次涂抹含7%DNCB的丙酮溶液进行致敏,2周后在靠近尾部的脱毛区域(激发区)单次涂抹含0.1%DNCB的丙酮溶液进行激发。当大鼠背部激发区皮肤出现丘疹、明显肿胀及红斑,并伴有烦躁不安和搔抓行为时,表明ACD大鼠模型构建成功。

2.2 分组与给药

将建模成功的40只大鼠随机分为模型组(MC组)、熊果酸低剂量组(UA-L组)、熊果酸高剂量组(UA-H组)和熊果酸高剂量+Notch1激动剂组(UA-H+Jagged1组),每组10只。另选10只背部仅有2处脱毛区域的正常大鼠作为正常对照组(NC组)。UA-L组和UA-H组大鼠分别按50、100 mg/kg的剂量灌胃熊果酸药液(溶剂为生理盐水)^[8],同时按10 mL/kg的量腹腔注射生理盐水;UA-H+Jagged1组大鼠按50 ng/kg的剂量腹腔注射Jagged1药液(溶剂为生理盐水)2 h后^[9],再按100 mg/kg的剂量灌胃熊果酸药液;MC组和NC组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水。各组大鼠每天干预1次,连续14 d。

2.3 大鼠皮炎评分

末次给药后24 h,观察各组大鼠的皮肤炎症状态,并采用双盲法对其背部皮肤进行皮炎评分。该评分涉及4个项目,分别为红斑/出血、干燥/结痂、水肿、溃烂/表皮脱落;每个项目根据严重程度分为严重、中度、轻度、无症状4个等级,分别记3、2、1、0分;各项评分的总和即为皮炎评分^[10]。

2.4 大鼠标本采集

皮炎评分结束后,以乙醚吸入麻醉各组大鼠,断尾采血。血样于4℃下以448 \times g离心15 min,取上清液(血清),于-80℃下保存,备用。然后,剪下大鼠靠近尾部脱毛区域的皮肤组织,精密称取0.4 g,加入生理盐水研磨,于4℃下1 000 \times g离心20 min,吸取上清液,即得皮肤组织样品液,于-80℃下保存,备用;另取该区域皮肤组织约0.4 g,于液氮中冻存,备用;取该区域剩余皮肤组织,固定在10%甲醛溶液中,备用。

2.5 大鼠血清及皮肤组织中炎症因子水平的检测

取“2.4”项下各组大鼠的血清及皮肤组织样品液适量,按ELISA试剂盒说明书操作,以酶标仪检测其中IL-6、IL-17、IL-10水平。

2.6 大鼠皮肤组织病理形态学观察

取“2.4”项下在10%甲醛溶液中固定的各组大鼠皮肤组织,以乙醇梯度脱水、石蜡包埋后连续切片;切片经二甲苯脱蜡、乙醇梯度水化、清洗后进行HE染色,使用生物显微镜观察各组大鼠皮肤组织的病理形态。

2.7 大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达的检测

2.7.1 免疫组化法

取“2.6”项下各组大鼠的皮肤组织切片,经脱蜡、水化后以5%牛血清白蛋白封闭,分别加入Notch1、Hes1一抗(稀释比例均为1:100),4℃孵育过夜;洗片后,以

HRP免疫组织化学试剂盒孵育相应二抗(稀释比例为1:1 000),37℃孵育30 min;再以3,3'-二氨基联苯胺(DAB)染色,在生物显微镜下观察各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白的阳性表达(呈棕色)情况,使用Image J软件定量分析两者的吸光度,并按下式计算其相对阳性表达量:相对阳性表达量=实验组蛋白吸光度/NC组蛋白吸光度。

2.7.2 免疫印迹法

取“2.4”项下各组大鼠冻存的皮肤组织,加入RIPA裂解液,研磨,于4℃下以1 000×g离心20 min,提取总蛋白;以BCA法测定蛋白浓度,再用沸水浴进行变性处理。取变性蛋白适量,经电泳分离、转膜后,以3%牛血清白蛋白封闭;分别加入Notch1、Hes1、 β -actin一抗(稀释比例分别为1:1 000、1:1 000、1:5 000),4℃孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例为1:10 000),室温孵育1 h;洗膜后,以化学发光试剂显色、成像。使用Image J软件对蛋白条带的灰度值进行分析,以目的蛋白与内参蛋白(β -actin)的灰度比值作为目的蛋白的表达量。

2.8 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 各组大鼠皮炎评分比较

NC组、MC组、UA-L组、UA-H组和UA-H+Jagged1组大鼠的皮炎评分分别为0、(6.30±0.60)、(4.50±0.40)、(2.80±0.20)、(6.10±0.50)分($n=10$)。与NC组比较,MC组大鼠激发区皮肤出现丘疹、明显肿胀及红斑,并伴有烦躁不安和搔抓行为,皮炎评分显著升高($P<0.05$);与MC组比较,UA-L组和UA-H组大鼠上述症状均有不同程度减轻,皮炎评分均显著降低($P<0.05$);与UA-L组比较,UA-H组大鼠皮炎评分显著降低($P<0.05$);与UA-H组比较,UA-H+Jagged1组大鼠上述症状明显加重,皮炎评分显著升高($P<0.05$)。结果见图1。

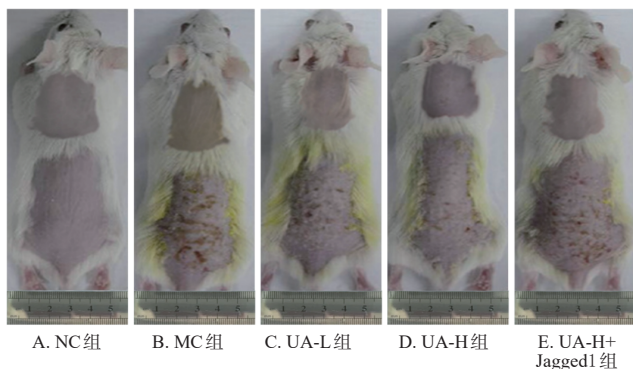
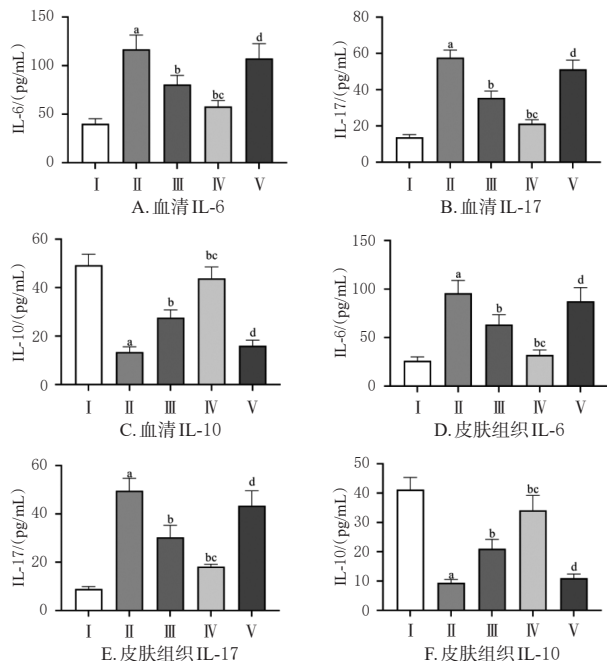


图1 各组大鼠皮肤状态的观察图

3.2 各组大鼠血清及皮肤组织中炎症因子水平比较

与NC组比较,MC组大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平均显著升高,IL-10水平均显著降低($P<$

0.05);与MC组比较,UA-L组和UA-H组大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平均显著降低,IL-10水平均显著升高($P<0.05$);与UA-L组比较,UA-H组大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平均显著降低,IL-10水平显著升高($P<0.05$);与UA-H组比较,UA-H+Jagged1组大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平均显著升高,IL-10水平均显著降低($P<0.05$)。结果见图2。



I: NC组; II: MC组; III: UA-L组; IV: UA-H组; V: UA-H+Jagged1组; a: 与NC组比较, $P<0.05$; b: 与MC组比较, $P<0.05$; c: 与UA-L组比较, $P<0.05$; d: 与UA-H组比较, $P<0.05$ 。

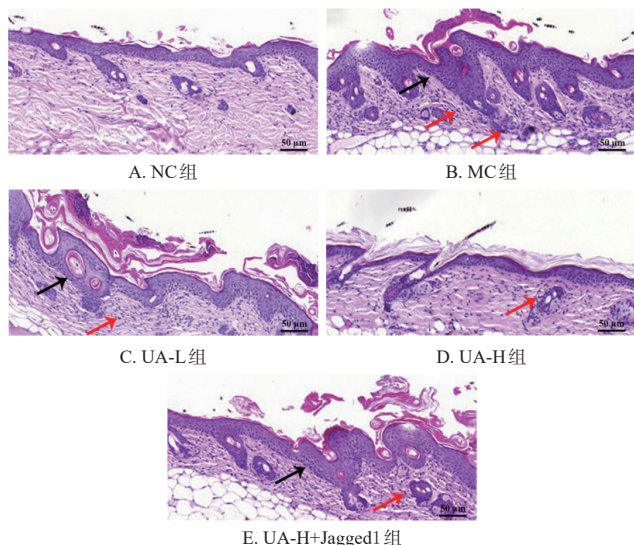
图2 各组大鼠血清及皮肤组织中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.3 各组大鼠皮肤组织病理形态比较

NC组大鼠皮肤组织形态正常,无病理损伤;MC组大鼠皮肤组织存在严重病理损伤,表现为表皮结痂坏死、真皮层损伤严重,并可见大量炎症细胞浸润并累及皮下组织;与MC组比较,UA-L组和UA-H组大鼠皮肤组织病理损伤均有不同程度减轻,且UA-H组大鼠皮肤组织病理损伤的改善更明显;与UA-H组比较,UA-H+Jagged1组大鼠皮肤组织病理损伤加重。结果见图3。

3.4 各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达比较

与NC组比较,MC组大鼠皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达均显著上调($P<0.05$);与MC组比较,UA-L组和UA-H组大鼠皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达均显著下调($P<0.05$);与UA-L组比较,UA-H组大鼠皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达均显著下调($P<0.05$);与UA-H组比较,UA-H+Jagged1组大鼠皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达均显著上调($P<0.05$)。免疫组化法结果见图4和图5,免疫印迹法结果见图6和图7。



黑色箭头:表皮;红色箭头:炎症细胞。

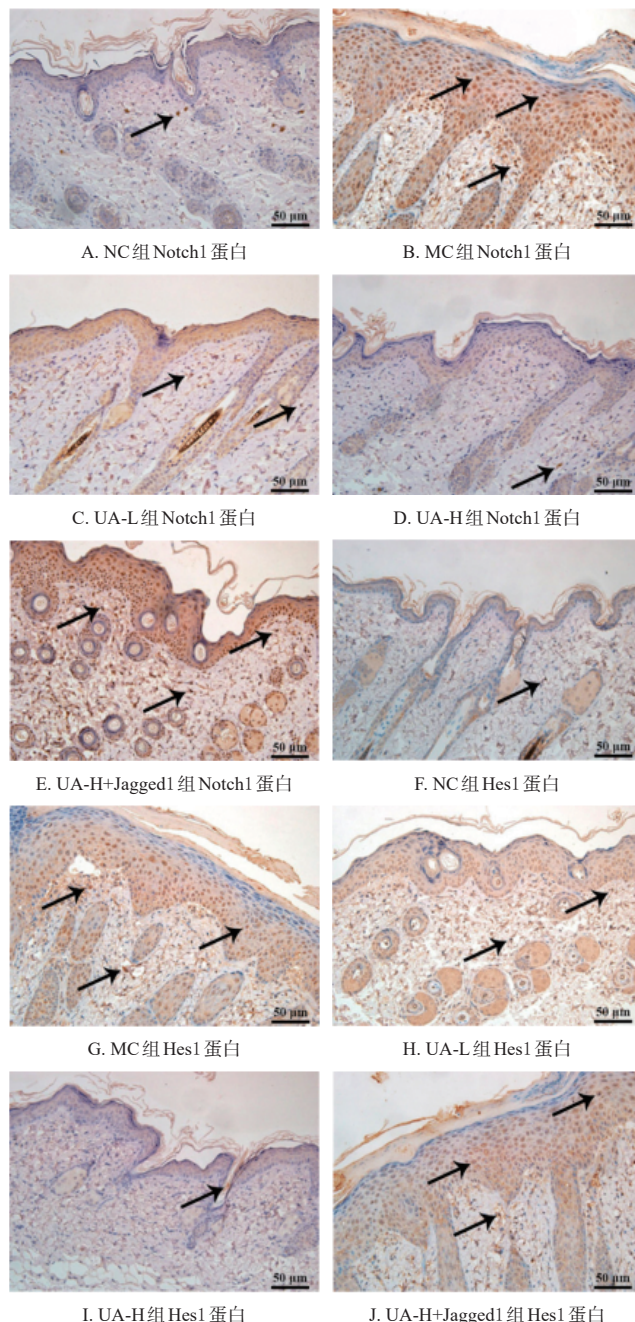
图3 各组大鼠皮肤组织病理形态学观察的显微图(HE染色)

4 讨论

ACD是皮肤科常见病、多发病。当机体反复接触过敏原时,炎症部位会释放促炎性细胞因子(如IL-6、IL-17),同时抗炎细胞因子IL-10分泌会减少,从而引发ACD^[11-12]。本研究结果显示,与NC组比较,MC组大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17大量产生,而IL-10水平显著降低;大鼠激发区皮肤出现丘疹、明显肿胀及红斑,并伴有烦躁不安和搔抓行为,皮炎评分显著升高;皮肤表皮出现结痂坏死、真皮层损伤严重、大量炎症细胞浸润并累及皮下组织。这表明ACD大鼠模型构建成功。

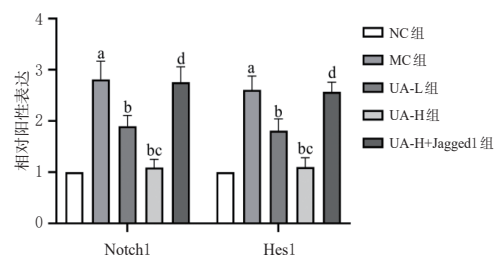
本研究采用灌胃方式给予熊果酸,是基于疾病全身性免疫病理特征的科学考量。虽然,熊果酸存在水溶性差、口服生物利用度低的不足,但通过制剂技术(如使用增溶剂,或将其制备成纳米乳、脂质体等剂型)可显著改善其胃肠吸收特性。ACD本质上是由T淋巴细胞介导的全身免疫异常,局部用药难以全面调控系统性免疫失衡,而灌胃给药可使药物经吸收后系统性地作用于免疫细胞,从源头抑制促炎性细胞因子释放,实现对皮肤炎症的有效控制^[13];此外,灌胃给药具有剂量准确、操作简便、对动物损伤小等优势,可避免局部给药时因动物舔舐、皮肤吸收不均所造成的误差。这种给药方式适用于ACD模型的药效学评价,可与临床实际应用需求相衔接,从而为后续相关口服制剂的开发提供可靠数据。

T淋巴细胞亚群功能失衡引发的细胞因子分泌紊乱可引发严重的免疫炎症反应。这种免疫炎症反应是造成皮肤炎症损伤,最终导致ACD发生的主要作用机制,而抑制炎症则可有效改善ACD的相关症状^[14]。熊果酸提取自连钱草、越橘、熊果树等植物,可通过抑制免疫炎症反应来改善类风湿关节炎相关症状^[15]。本研究以高、低剂量熊果酸干预ACD大鼠,结果显示,熊果酸可显著降低模型大鼠血清及皮肤组织中IL-6、IL-17水平,显著



黑色箭头:阳性表达。

图4 各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达的免疫组化图



a: 与NC组比较, $P < 0.05$; b: 与MC组比较, $P < 0.05$; c: 与UA-L组比较, $P < 0.05$; d: 与UA-H组比较, $P < 0.05$ 。

图5 各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达的免疫组化法结果比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

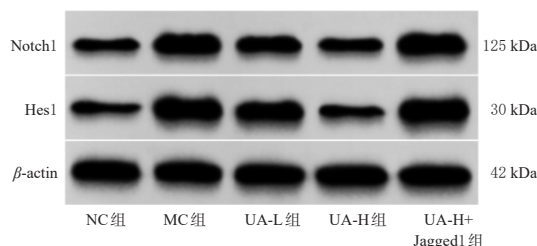
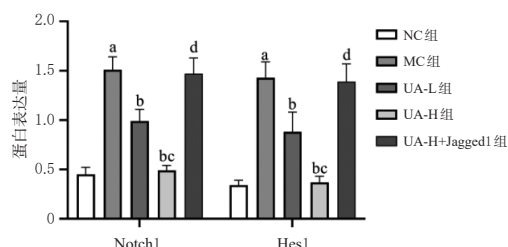


图6 各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达的电泳图



a: 与NC组比较, $P < 0.05$; b: 与MC组比较, $P < 0.05$; c: 与UA-L组比较, $P < 0.05$; d: 与UA-H组比较, $P < 0.05$ 。

图7 各组大鼠皮肤组织中Notch1和Hes1蛋白表达的免疫印迹法结果比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

升高IL-10水平,减轻其皮肤组织病理损伤并降低皮炎评分,且高剂量熊果酸的作用更明显,提示该成分可通过减轻炎症来改善ACD大鼠的皮炎症状,具有一定的开发利用价值。

Notch1/Hes1是机体调控T淋巴细胞亚群功能及免疫炎症的重要信号通路,抑制其激活可减轻免疫炎症,从而改善银屑病小鼠的皮肤症状^[4]。本研究结果显示,高、低剂量熊果酸能显著下调ACD大鼠皮肤组织中Notch1、Hes1蛋白的表达,且高剂量熊果酸的作用更明显;此外,Notch1激活剂Jagged1能显著减弱高剂量熊果酸对ACD大鼠炎症反应的改善作用,提示熊果酸改善ACD大鼠的炎症反应可能是通过抑制Notch1/Hes1信号通路来实现的。

本研究存在以下不足:仅检测了3种炎症因子(IL-6、IL-17、IL-10),未覆盖Th2及T细胞通路;Jagged1未能完全逆转熊果酸的改善作用,且缺乏单独的Jagged1组和Notch1抑制剂组;未深入探究熊果酸对T细胞异常激活及Notch1/Hes1信号通路的影响;未对熊果酸最佳剂量、作用优势及毒性、屏障功能进行评估。后续将开展mRNA测序,验证Jagged1独立作用及Notch1作用机制;聚焦T细胞与Notch1/Hes1信号通路,筛选最佳剂量;结合多组学(如脂质组学+转录组学)技术分析屏障-免疫相互作用,并补充毒理学评估。

综上所述,熊果酸可能通过抑制Notch1/Hes1信号通路来减弱促炎性细胞因子表达并增强抗炎细胞因子表达,从而改善ACD大鼠的皮炎症状。

参考文献

[1] SONG B C, CHEN Q, LI Y Q, et al. Functional roles of exosomes in allergic contact dermatitis[J]. J Microbiol

Biotechnol, 2022, 32(12): 1506-1514.

- [2] 史颖颖,冯金梅,黄丽霞,等.熊果酸对脂多糖诱导的人髓系白血病单核细胞来源巨噬细胞炎症因子的调节作用[J].中国临床药理学杂志,2021,37(13):1663-1667.
- [3] WANG Z H, ZHANG H R, QI C H, et al. Ursolic acid ameliorates DNCB-induced atopic dermatitis-like symptoms in mice by regulating TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110079.
- [4] LIN Y W, LI X X, FU F H, et al. Notch1/Hes1-PTEN/Akt/IL-17A feedback loop regulates Th17 cell differentiation in mouse psoriasis-like skin inflammation[J]. Mol Med Rep, 2022, 26(1): 223.
- [5] 汪一晗,邢凤玲,傅宏阳,等.发物对接触性皮炎模型大鼠的影响[J].浙江中医药大学学报,2021,45(3):222-228.
- [6] MEI H, JING T, LIU H, et al. Ursolic acid alleviates mitotic catastrophe in podocyte by inhibiting autophagic p62 accumulation in diabetic nephropathy[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(9): 3317-3333.
- [7] 何文凤,张乙,梅沉成,等.复方苦参止痒霜对变应性接触性皮炎大鼠Th1/Th2平衡与嗜酸性粒细胞趋化因子的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3534-3537.
- [8] 杨雪华,马文新,谭亚洲,等.熊果酸对变应性鼻炎大鼠Th1/Th2平衡等功能的影响[J].西北药学杂志,2023,38(2):80-85.
- [9] 赵连春,牛丽霞,陈芳,等. Notch1/ROR- γ t通路在自身免疫性甲状腺炎发病过程中的作用研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(3):492-498.
- [10] JO S Y, KIM M H, LEE H, et al. Ameliorative and synergic effects of derma-H, a new herbal formula, on allergic contact dermatitis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1019.
- [11] WANG H C, LI H T, LI Z X, et al. Crisaborole combined with vitamin D demonstrates superior therapeutic efficacy over either monotherapy in mice with allergic contact dermatitis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20092.
- [12] RIBEIRO W R, QUEIROZ A G, MENDES E, et al. Preventive oral supplementation with *Bifidobacterium longum* 51A alleviates oxazolone-induced allergic contact dermatitis-like skin inflammation in mice[J]. Benef Microbes, 2021, 12(2): 199-209.
- [13] 夏旋,许乐思,武洋,等.四土汤对DNCB诱导的特异性皮炎样小鼠皮损及IL-33/GATA3信号通路的影响[J].中华中医药杂志,2025,40(5):2284-2291.
- [14] DING Y Y, MA T Y, ZHANG Y H, et al. Rosmarinic acid ameliorates skin inflammation and pruritus in allergic contact dermatitis by inhibiting mast cell-mediated MRGPRX2/PLC γ 1 signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 110003.
- [15] 朱尉东,叶香兰,张宇轩,等.熊果酸治疗类风湿关节炎的作用机制探讨[J].风湿病与关节炎,2022,11(10):53-55,63.

(收稿日期:2025-06-09 修回日期:2025-10-07)

(编辑:邹丽娟)