

· 基础研究 ·

白鲜皮主要药效成分白鲜碱、黄柏酮、栲酮的抗皮炎作用比较及机制研究

杨妞妞^{1,2*}, 邵海峰¹, 邓嘉林¹, 金涵¹, 许陆欢¹, 刘延庆¹¹扬州大学医学院, 江苏 扬州 225009; ²扬州大学附属医院中医科, 江苏 扬州 225012

[摘要] 目的: 比较中药白鲜皮的3种主要活性成分白鲜碱、黄柏酮、栲酮在特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)治疗中的作用并探讨其机制。方法: 利用2,4-二硝基氟苯(2,4-dinitrofluorobenzene, DNFB)构建小鼠皮炎模型, 观察白鲜皮醇提物、白鲜碱、黄柏酮、栲酮、地塞米松对AD小鼠引起的慢性瘙痒的作用; 采用皮损评分评估小鼠皮损严重程度。苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)和甲苯胺蓝染色评估小鼠表皮厚度和肥大细胞数目。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测小鼠皮损组织中白介素(interleukin, IL)-4、IL-31、IL-10水平; Western blot检测Janus激酶(janus kinase, JAK)1、p-JAK1、信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3、p-STAT3、STAT6、p-STAT6的蛋白水平。结果: AD小鼠引起的慢性瘙痒能明显被白鲜皮醇提物抑制。与模型组相比, 白鲜皮的3种主要活性成分中: 白鲜碱和栲酮能明显抑制AD小鼠引起的慢性瘙痒, 改善皮损症状和炎症细胞浸润, 下调IL-4、IL-31水平, 上调IL-10水平, 并抑制JAK1-STAT3/STAT6信号通路, 但黄柏酮组与模型组比较差异无统计学意义。结论: 白鲜碱和栲酮可能是白鲜皮发挥抗皮炎作用的主要活性成分。

[关键词] 白鲜皮; 特应性皮炎; 白鲜碱; 栲酮; 黄柏酮; JAK1-STAT3/STAT6**[中图分类号]** R284**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2023)12-1636-08**doi:** 10.7655/NYDXBNS20231203

Comparison and mechanism study on the anti-dermatitis effects of the main pharmacodynamic components of cortex dictamni including obacunone, dictamnine, and fraxinellone

YANG Niuniu^{1,2*}, SHAO Haifeng¹, DENG Jialin¹, JIN Han¹, XU Luhuan¹, LIU Yanqing¹¹Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009; ²Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225012, China

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of three main active components of cortex dictamni namely obacunone, dictamnine, and fraxinellone, in the treatment of atopic dermatitis (AD) and explore their mechanisms. **Methods:** The AD mouse model was established using 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB), and the effects of ethanol extract of cortex dictamni, obacunone, dictamnine, fraxinellone, and dexamethasone on chronic itch induced by AD in mice were observed. The severity degree of skin lesions in mice was evaluated using a skin lesion scoring system. Hematoxylin-eosin (HE) and toluidine blue staining were used to evaluate epidermal thickness and mast cell count in mice. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of interleukin (IL)-4, IL-31, and IL-10 in mouse skin lesions. Western blot was used to detect the protein levels of Janus kinase (JAK)1, phosphorylated JAK1 (p-JAK1), signal transducer and activator of transcription (STAT)3, p-STAT3, STAT6 and p-STAT6. **Results:** Chronic itch induced by AD in mice was significantly inhibited by the ethanol extract of cortex dictamni. Compared with the model group, two of the three main active components of Cortex dictamni, namely dictamnine and fraxinellone, significantly inhibited the chronic itch induced by AD in mice, improved skin lesion symptoms and inflammatory cell infiltration, downregulated the levels of IL-4 and IL-31, upregulated the levels of IL-10, and inhibited the JAK1-STAT3/STAT6 signaling pathway. However, there was no significant difference between the obacunone group and the model group. **Conclusion:** Dictamnine and fraxinellone may be the main active components of

[基金项目] 中国博士后科学基金第13批特别资助(2020T130562); 国家自然科学基金青年科学基金(81904212); 教育部春晖计划合作科研项目(HZKY20220165)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: nnyang@xzu.edu.cn

cortex dictamninoi exerting anti-dermatitis effect.

[Key words] cortex dictamni; atopic dermatitis; dictamnine; fraxinellone; obacunone; JAK1-STAT3/STAT6

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(12): 1636-1642, 1649]

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种常见的以皮肤屏障功能破坏及持续性瘙痒症状为特征的慢性复发的炎症性皮肤病,影响全球10%~30%的儿童和2%~10%的成人,全球流行率接近2.3亿例,严重影响患者的健康和生活质量,并加重其经济负担^[1]。多项研究表明:Th2细胞介导的免疫、皮肤屏障功能障碍和瘙痒是导致AD“抓一痒一抓”恶性循环的重要因素,白介素(interleukin, IL)-31、IL-4、IL-13、IL-5、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等细胞因子在AD引起的皮肤炎症和瘙痒的病理进展过程中发挥重要作用^[2]。Janus激酶(janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路参与了上述多数细胞炎症因子在AD中的免疫应答,此外,JAK-STAT还参与调节AD表皮屏障功能及瘙痒信号转导^[3-4]。因此JAK信号通路可能是治疗皮炎的重要靶点。

白鲜皮是芸香科植物白鲜的干燥根皮,具有清热祛湿、祛风解毒的作用,在临床上被广泛用于治疗哮喘、风湿、黄疸、冠状动脉粥样硬化以及湿疹、荨麻疹、疥疮等多种疾病^[5]。现代药理学研究表明,白鲜皮提取物具有抗炎、抗过敏、抗癌、抗氧化和保肝等作用^[6-7],但关于其止痒作用的实验室研究却很少,尤其是白鲜皮主要活性成分中哪些能够在皮炎治疗中发挥抗炎止痒作用的研究鲜有报道。白鲜皮的主要成分有生物碱类、柠檬苦素类、香豆素类、甾体类及多糖等,其中,白鲜碱、黄柏酮、栲酮是衡量白鲜皮药物质量的3种主要指标性成分^[8-9]。白鲜碱具有抗炎、抗过敏、抗癌等作用^[10-11];栲酮具有抗炎、抗癌、抗氧化应激、抗纤维化等作用^[12-15];黄柏酮具有抗氧化、抗炎、抗癌、抗高血糖和抗肥胖作用^[16-18]。本研究旨在利用AD小鼠模型比较白鲜皮3种指标性活性成分的抗炎止痒作用,并观察其对炎症因子及JAK1-STAT3/STAT6信号通路的影响,为白鲜皮活性成分在临床的应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

6~8周龄雄性C57BL/6小鼠购买于扬州大学比

较医学中心,动物饲养于SPF级动物实验房中,温度控制在(22±2)℃,12 h光照/黑暗循环,自由饮食。所有动物的饲养及实验程序均按照扬州大学动物护理与使用委员会制定的指南进行,并获得扬州大学医学院伦理委员会批准(编号:YXYLL-2022-52)。

白鲜皮饮片(生药,批号:211102,苏州市天灵中药饮片有限公司),白鲜碱、栲酮、黄柏酮(成都曼斯特生物科技有限公司),2,4-二硝基氟苯(2,4-dinitrofluorobenzene, DNFB)(上海麦克林生化科技股份有限公司),醋酸地塞米松片(dexamethasone, DEX)(0.75 mg/片,批号:2005002,许昌百正药业股份有限公司);小鼠IL-4、IL-10、IL-31酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司);兔抗GAPDH多克隆抗体(杭州贤至生物科技有限公司);兔单克隆抗体JAK1、p-JAK1、STAT3、p-STAT3、STAT6、p-STAT6和山羊抗兔二抗(Abcam公司,美国)。真空旋转蒸发仪(上海靳澜制造公司),恒温干燥箱(上海一恒公司),高清摄像机(型号HF10,佳能公司,日本),冰冻切片机(型号CM1950, Thermo公司,美国),正置光学显微镜(型号BX43, Olympus公司,日本),多功能酶标仪(型号EnSpire, PerkinElmer公司,美国),垂直电泳仪(型号164-5050)、凝胶成像系统(型号ChemiDoc XRS*)(Bio-Rad公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 白鲜皮乙醇提取物的制备

将1 kg白鲜皮药材粉碎,加入10 L的95%乙醇,在热回流提取系统中煮沸提取2次,每次2 h。然后将提取液混合、过滤并使用真空旋转系统蒸发浓缩,将浓缩液在恒温干燥箱烤箱中干燥烘干,共获得67.5 g的白鲜皮乙醇提取物,提取率6.75%。利用UPLC对白鲜皮醇提物主要成分进行鉴定和测定。

1.2.2 建立特应性皮炎小鼠模型

在小鼠颈背部反复应用DNFB诱导AD小鼠模型,造模方法如图1A所示。提前5 d在小鼠腹部剃毛(2 cm×2 cm),暴露腹部皮肤。2 d后给予腹部剃毛部位20 μL 0.5% DNFB溶液(溶于4:1的丙酮、橄榄油混合液),并对小鼠颈背部进行剃毛处理(2 cm×2 cm)。3 d后给予小鼠颈背部剃毛的区域20 μL

0.2% DNFB 溶液刺激。此后每隔 2 d 给予小鼠颈背部同样的刺激进行敏化,持续 2 周。

1.2.3 动物分组与处理

在白鲜皮醇提取物抑制皮炎引起的慢性瘙痒研究中,小鼠随机分为空白对照组、模型组、白鲜皮醇提取物组,每组 6 只。对照组按上述造模方法,采用不含 DNFB 的丙酮/橄榄油混悬液进行刺激,不予药物治疗。模型组和白鲜皮醇提取物组均按上述方法进行模型制备,模型组采用羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)灌胃治疗,白鲜皮醇提取物组给予白鲜皮醇提取物(300 mg/kg,溶于 0.5% CMC-Na 溶液中)灌胃治疗,均每天 1 次。

在白鲜皮活性成分的抗皮炎作用研究中,小鼠随机分为模型组、白鲜碱组、黄柏酮组、鞣酮组、地塞米松组(每组 8 只),均采用上述方法进行 AD 小鼠模型制备。模型组采用 CMC-Na 灌胃治疗,其余组分别给予白鲜碱(10 mg/kg)、黄柏酮(10 mg/kg)、鞣酮(10 mg/kg)、地塞米松(1 mg/kg)灌胃治疗,每天 1 次,持续 14 d。

1.2.4 抓痒次数统计

每天早晨固定时间在安静环境下利用高清摄像机进行小鼠抓痒行为学录制,将小鼠后足抬起抓挠颈背部的行为记作 1 次有效的抓挠。由 1 名不知晓实验分组的研究者统计每 5 min 间隔内小鼠抓痒次数,共统计 30 min。

1.2.5 皮损评分及体重变化评估

每 2 d 对小鼠颈背部的皮肤损害情况进行 1 次评分。以小鼠皮肤损害的特征性症状(红斑、水肿、鳞屑/干燥、剥脱/糜烂、出血)为评分的基础,分为 0 分(无症状)、1 分(轻度症状)、2 分(中度症状)、3 分(重度症状)3 个等级^[19]。每 2 d 称量 1 次小鼠体重,监测造模期间小鼠体重变化。在造模第 14 天采用高分辨率照相机拍摄小鼠颈背部皮损照片。

1.2.6 组织病理学分析

小鼠颈背部造模区域皮肤,4%多聚甲醛溶液中固定过夜,蔗糖梯度脱水,包埋后采用莱卡冰冻切片机切片,厚度 10 μm 。进行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)和甲苯胺蓝染色,观察皮损区域皮肤表皮厚度和肥大细胞数目变化。

1.2.7 ELISA

切取 0.5 cm \times 0.5 cm 大小的皮肤组织,加入 PBS 缓冲液,充分匀浆离心后获得组织蛋白上清液,使用 BCA 蛋白定量试剂盒定量蛋白浓度,采用 ELISA 试剂盒检测 IL-4、IL-31、IL-10 水平。在 450 nm 波长

下检测吸光度并计算炎症因子浓度。

1.2.8 蛋白免疫印迹(Western blot)试验

用含有蛋白酶抑制剂/磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取造模区域皮肤组织蛋白质,BCA 试剂盒测定蛋白浓度。每组加 30 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 电泳和转膜,5%的脱脂奶粉溶液封闭 2 h,加入相应的一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次后,二抗室温孵育 2 h。ECL 显影并成像,使用 Image J 软件对所有条带进行灰度值分析。

1.3 统计学方法

使用 Prism 8 软件用于所有的数据分析和统计图形绘制,数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用非配对 Student's *t* 检验或单因素方差分析(ANOVA)分析组间差异,使用 Dunnett 多重比较检验进行事后分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白鲜皮乙醇提取物对 AD 小鼠慢性瘙痒的影响

与对照组相比,AD 小鼠抓痒次数不断增加,呈现了强烈的搔抓行为,而给予白鲜皮醇提取物干预,能明显抑制特异性皮炎小鼠的抓痒。在造模第 14 天,空白对照组、模型组、白鲜皮醇提取物组的抓痒次数分别为(34.3 \pm 5.7)次、(243.7 \pm 47.5)次、(119.3 \pm 33.0)次,差异有统计学意义(图 1)。

2.2 黄柏酮、白鲜碱、鞣酮对 AD 小鼠引起的慢性瘙痒的影响

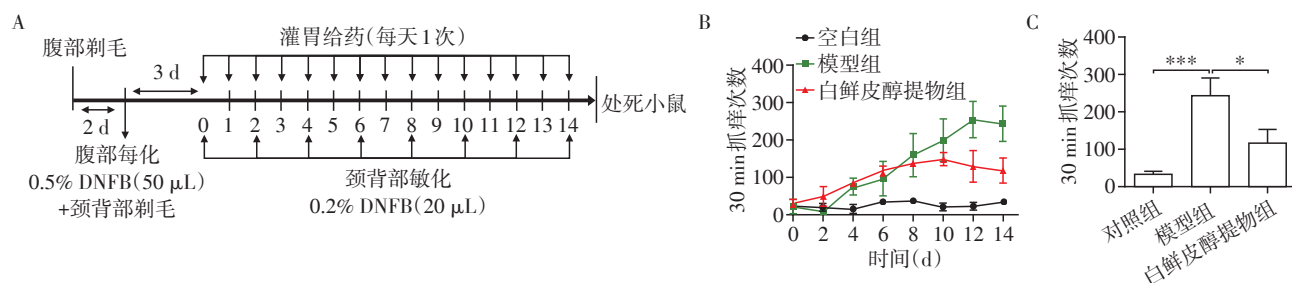
造模第 14 天,白鲜碱组、鞣酮组、地塞米松组都明显抑制了 AD 小鼠的强烈搔抓,但黄柏酮组的抓痒次数仍维持在较高水平,与模型组相比,差异无统计学意义(图 2)。

2.3 黄柏酮、白鲜碱、鞣酮对小鼠 AD 小鼠皮炎症状的影响

造模第 14 天,模型组小鼠的平均皮损评分为(2.60 \pm 0.24)分,黄柏酮组小鼠的平均皮损评分为(2.71 \pm 0.18)分,两组均出现严重的结痂、剥脱、红斑等症状。而白鲜碱组[(1.50 \pm 0.16)分]与鞣酮组[(1.22 \pm 0.22)分]小鼠的皮损评分明显降低,地塞米松组小鼠的皮损评分[(1.62 \pm 0.26)分]也有一定程度的改善(图 3A~C)。此外,模型组、黄柏酮组、地塞米松组小鼠体重增幅略小于白鲜碱和鞣酮组(图 3D~E)。

2.4 黄柏酮、白鲜碱、鞣酮对 AD 小鼠组织病理学变化的影响

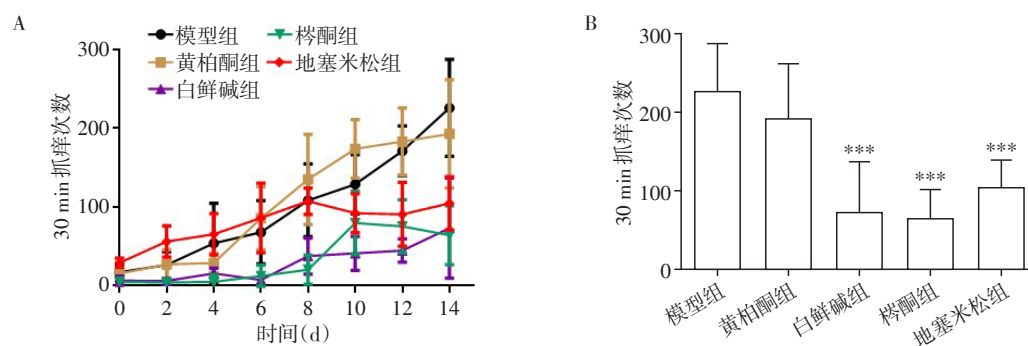
造模第 14 天,模型组小鼠的表皮厚度显著增加



A: DNFB构建特异性皮炎小鼠模型及药物治疗的模式图; B: 各组小鼠抓痒次数随时间变化的趋势图; C: 造模第14天各组小鼠抓痒次数比较。两组比较, $P < 0.05$, $***P < 0.001$ ($n=6$)。

图1 白鲜皮醇提取物对AD小鼠诱导的慢性搔抓行为的影响

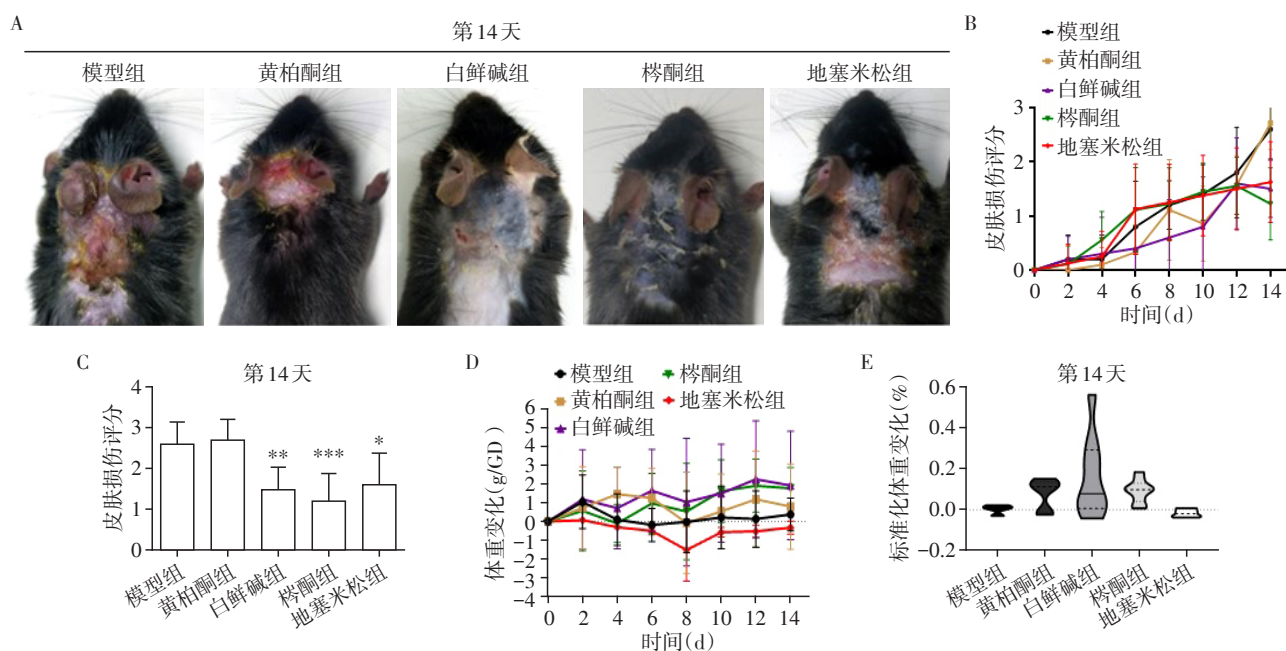
Figure 1 Effects of cortex dictamni ethanol extract on chronic scratching behavior induced by AD in mice



A: 各组小鼠抓痒次数随时间变化趋势图; B: 造模第14天各组小鼠抓痒次数比较。与模型组比较, $***P < 0.001$ ($n=8$)。

图2 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠慢性瘙痒行为的影响

Figure 2 Effects of obacunone, dictamnine, and fraxinellone on chronic itch behavior in AD mice



A: 造模第14天, 各组小鼠颈背部皮损照片; B: 各组小鼠皮损评分随时间变化趋势图; C: 造模第14天各组小鼠皮损评分比较; D: 各组小鼠体重变化(与第0天相比)比较; E: 第14天各组小鼠体重变化比较。与模型组比较, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ ($n=8$)。

图3 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮炎症状及体重变化的影响

Figure 3 Effects of obacunone, dictamnine, and fraxinellone on dermatitis symptoms and body weight changes in AD mice

[(105.30±1.96)μm]。与模型组相比,黄柏酮组小鼠的表皮厚度差异无统计学意义[(98.67±5.52)μm],而白鲜碱组小鼠的表皮厚度减少至(42.75±1.30)μm ($P<0.001, n=4$), 栲酮组小鼠的表皮厚度减少至(68.81±1.67)μm ($P<0.001, n=4$)。地塞米松也抑制了AD小鼠的表皮增厚(图4A、C)。

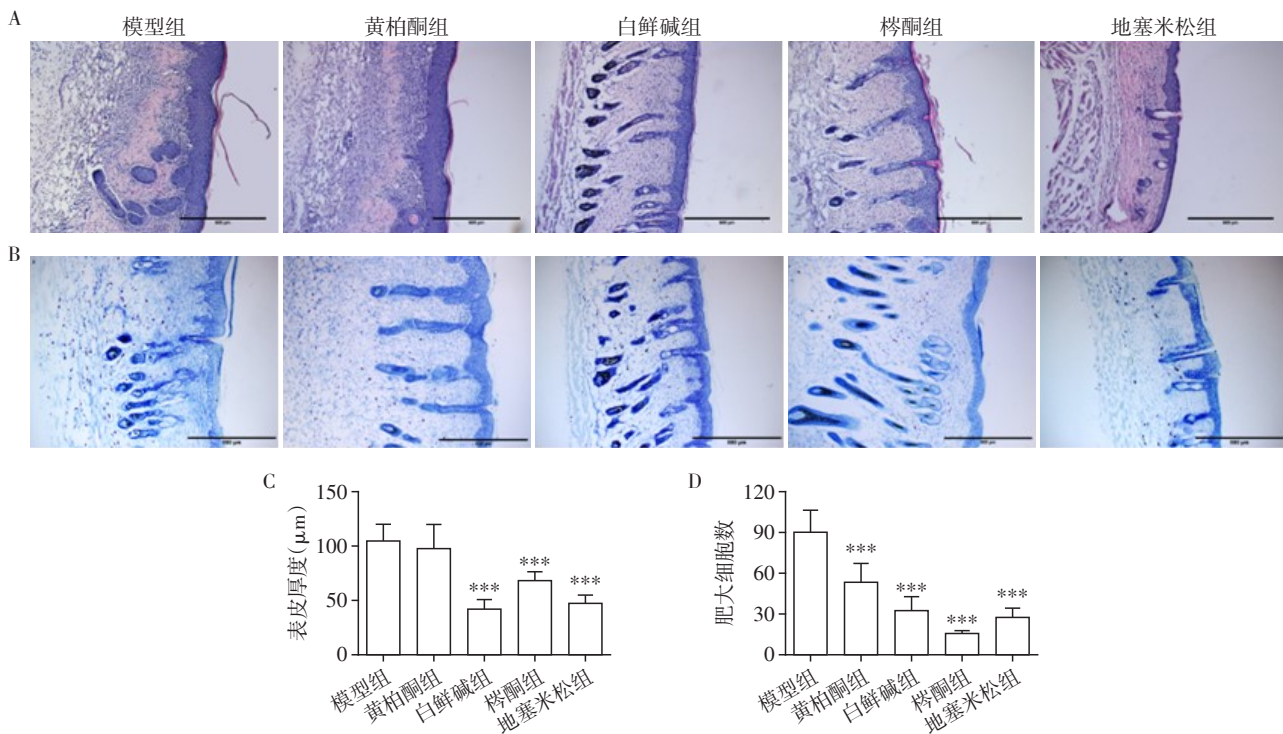
甲苯胺蓝染色结果显示:模型组小鼠的皮肤组织中肥大细胞数量显著增加,而在白鲜碱和栲酮组中肥大细胞数量明显被抑制(图4B、D)。这些结果与之前的行为学和皮损评分一致。

2.5 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮损区域炎症细胞因子表达的影响

与模型组相比,白鲜碱和栲酮治疗显著下调了炎症因子IL-4、IL-31水平,上调了抑炎因子IL-10的水平,而黄柏酮组与模型组比较无统计学差异(图5)。

2.6 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮肤组织中JAK1-STAT3/STAT6信号通路的影响

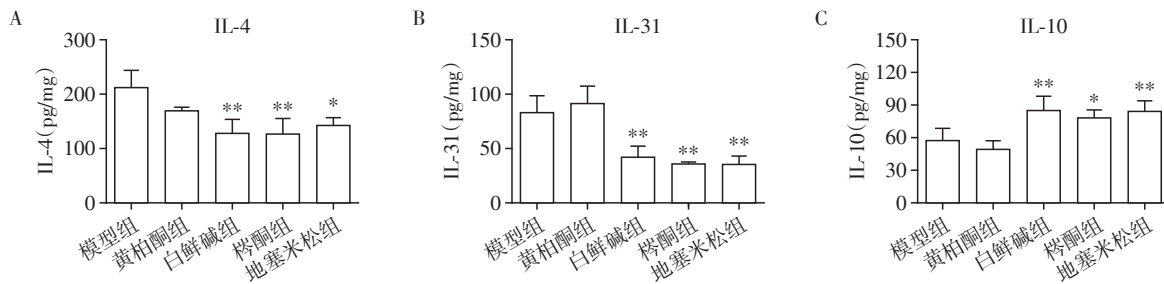
与模型组相比,白鲜碱和栲酮显著抑制了小鼠皮肤组织中JAK1、STAT3、STAT6的总蛋白和磷酸化蛋白水平,差异有统计学意义。黄柏酮组的



A:各组小鼠皮肤组织切片的HE染色代表性图片(×40);B:各组小鼠皮肤切片的甲苯胺蓝染色代表性图片(×40);C:各组小鼠表皮厚度的比较;D:各组小鼠皮肤中浸润的肥大细胞数量。与模型组比较,*** $P < 0.001 (n=4)$ 。

图4 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮损区域组织病理学变化的影响

Figure 4 Effectsof obacunone, dictamnine, and fraxinellone on histopathological changes in the lesional skin of AD mice



A:IL-4表达水平;B:IL-31表达水平;C:IL-10表达水平。与模型组相比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01 (n=8)$ 。

图5 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮损区域皮肤炎症细胞因子表达的影响

Figure 5 Effects of obacunone, dictamnine, and fraxinellone on the expression of inflammatory cytokines in the lesional skin of AD mice

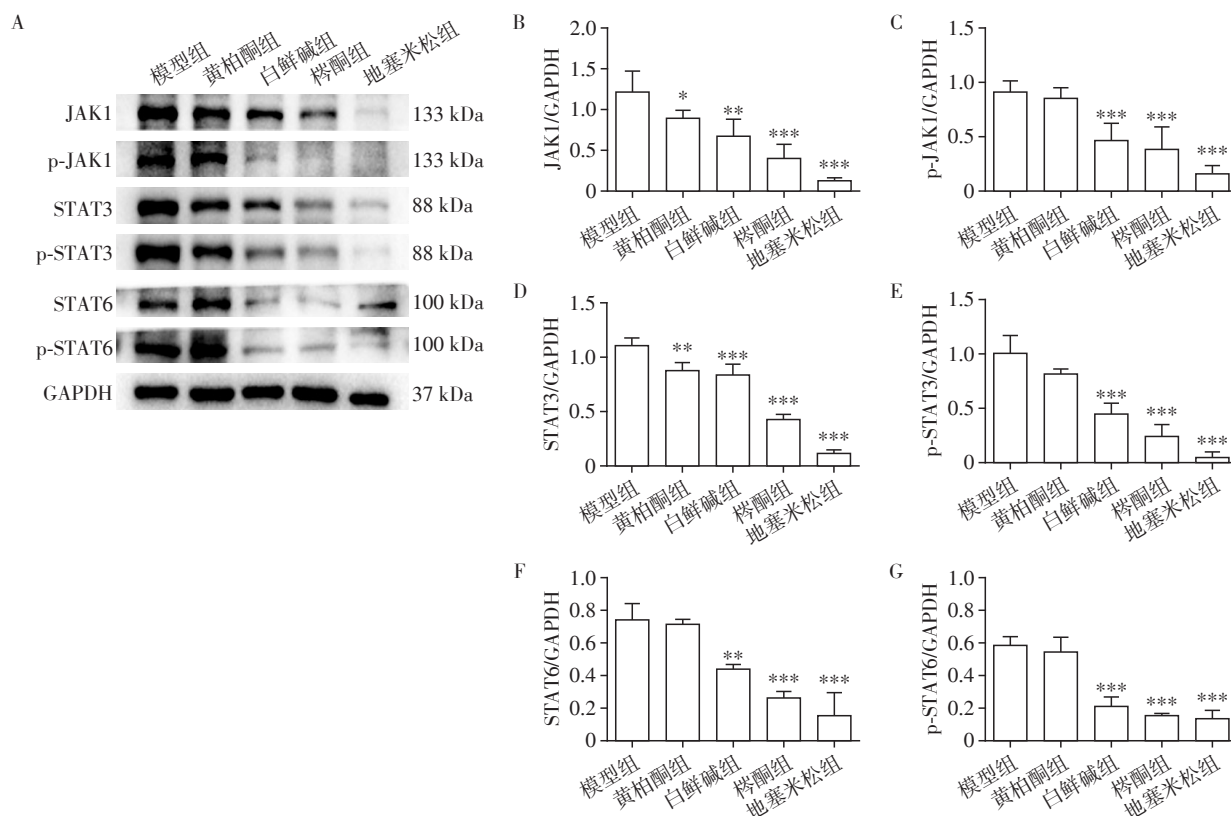
JAK1、STAT3、STAT6的磷酸化蛋白水平与模型组差异无统计学意义(图6)。

3 讨论

瘙痒和炎症浸润的皮肤损伤是皮炎的主要症状,恶性的“瘙痒-抓挠”循环是AD发病机制中的关键因素之一。反复地抓挠可以激活上皮细胞、免疫细胞、神经元等促进或加重瘙痒及炎症的发生,甚至导致睡眠障碍,诱发焦虑、抑郁等负面情绪^[20-21]。在DNFB诱导的AD小鼠模型中,小鼠呈现了强烈的搔抓行为,但在给予白鲜皮提取物治疗后明显被抑制。以往对白鲜皮的研究多集中在抗炎作用的探讨^[22-23],本研究首次明确了白鲜皮对皮炎引起的慢性瘙痒的抑制作用。在对白鲜皮的主要指标药效成分——黄柏酮、白鲜碱、栲酮的研究中,本研究发现,对AD小鼠诱导的慢性瘙痒行为,白鲜碱和栲酮都呈现了明显的抑制作用,而黄柏酮组小鼠抓痒次数仍维持在较高水平。在对白鲜碱组和栲酮组的抓痒次数进行比较后发现,两组差异无统计学意

义,这提示白鲜碱和栲酮可能都是白鲜皮发挥止痒作用的重要成分。

在DNFB构建的AD小鼠模型中,随时间进程,频繁地抓挠会破坏皮肤屏障,导致表皮增厚,刺激炎症因子释放,加重“抓-痒-抓”恶性循环,小鼠造模区域会出现明显的干燥、红肿、渗出、结痂等炎症表现^[24]。在给予白鲜碱和栲酮治疗后,小鼠皮损评分明显减低,皮肤炎症症状明显改善。HE和TB染色结果显示,白鲜碱和栲酮治疗显著抑制了AD小鼠的表皮增厚及增多的肥大细胞数目。这表明白鲜碱和栲酮对AD小鼠具有一定的皮肤屏障保护作用。黄柏酮组的肥大细胞数目虽然也有减少,但黄柏酮组在皮损评分、表皮厚度的检测中与模型组没有统计学差异,推测黄柏酮可能在一些炎症免疫应答中也发挥作用,但它在抑制AD小鼠瘙痒中效果并不理想。另外,频繁地抓挠可能会抑制小鼠食欲,影响小鼠的体重。通过对小鼠体重进行监测发现,白鲜碱和栲酮组小鼠体重增幅要略高于DNFB模型组,提示白鲜碱和栲酮可能具有较小的不良反应。



A: JAK1、p-JAK1、STAT3、p-STAT3、STAT6、p-STAT6的代表性蛋白印迹图片;B-G:各组小鼠颈背部皮肤中JAK1、p-JAK1、STAT3、p-STAT3、STAT6、p-STAT6的蛋白表达水平比较。与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=4$)。

图6 黄柏酮、白鲜碱、栲酮对AD小鼠皮损区域皮肤JAK1、STAT3、STAT6蛋白及磷酸化蛋白水平的影响

Figure 6 Effects of obacunone, dictamnine, and fraxinellone on the levels of JAK1, STAT3, STAT6 proteins and phosphorylated proteins in the lesional skin of AD mice

多项研究表明,AD引发的皮肤炎症和皮肤屏障破坏主要由T细胞介导^[21,25]。Th2型细胞因子如IL-4、IL-31可以激活JAK1-STAT3/STAT6信号通路参与表皮屏障、皮肤通透性和皮肤固有免疫缺陷反应。在AD患者病变皮肤和血清中,IL-4、IL-31表达明显上调,在AD炎症和瘙痒中都发挥重要作用。IL-10作为抗炎因子,抑制IL-10会加剧Th2介导的皮炎并引发慢性炎症^[26-27]。本研究结果表明:白鲜碱和栲酮治疗能够显著抑制AD小鼠病变皮肤中IL-4、IL-31的水平,增强抗炎因子IL-10的表达。黄柏酮组对IL-4、IL-31、IL-10的影响与AD小鼠模型组并没有明显差异。白鲜碱和栲酮还能明显抑制JAK1-STAT3/STAT6信号通路的磷酸化激活,抑制炎症信号转导。但是白鲜碱和栲酮对JAK1、STAT3、STAT6的总蛋白水平也有影响,本研究推测,这可能是由于白鲜碱和栲酮对AD的治疗作用不是直接作用于JAK1-STAT3/STAT6信号通路,而是作用于其上游靶点,从而影响JAK1、STAT3、STAT6总蛋白水平和相应蛋白磷酸化水平的变化。虽然黄柏酮也能够降低JAK1和STAT3的总蛋白水平,但对JAK1和STAT3/STAT6的磷酸化蛋白水平并没有明显作用,这与之前的实验结果一致,进一步证明了黄柏酮对AD引起的炎症和瘙痒无明显抑制作用。

本研究首次明确了白鲜皮对AD小鼠的慢性瘙痒的抑制作用。它的3个指标性药效成分中,白鲜碱和栲酮能明显抑制AD小鼠诱导的抓挠行为,改善皮损症状,抑制表皮增厚和肥大细胞数目增多,通过调控JAK1-STAT3/STAT6通路发挥抗皮炎作用,而黄柏酮则无类似作用。虽然白鲜碱和栲酮在AD中的作用机制还有待进一步探索,但本研究结果表明,白鲜碱和栲酮在抗炎止痒的新药开发领域具有十分广阔的研究前景。

[参考文献]

- [1] CHOVIYA R. Atopic dermatitis(eczema)[J]. JAMA, 2023, 329(3):268
- [2] HUMEAU M, BONIFACE K, BODET C. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis[J]. Front Immunol, 2022, 13:801579
- [3] HUANG I H, CHUNG W H, WU P C, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1068260
- [4] LI H, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(3):324-338
- [5] 张莉莉,温志歌,于同月,等.白鲜皮的临床应用及其用量探讨[J].吉林中医药,2021,41(2):252-255
- [6] 高丽娜,李睿超,周长征,等.白鲜皮化学成分及药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2022,47(14):3723-3737
- [7] QIN Y, QUAN H F, ZHOU X R, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of dictamnus dasycarpus: a review [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12):1571-1591
- [8] 刘新月,陈乐乐,孙鹏,等.白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析[J].中国新药杂志,2023,32(8):799-805
- [9] 王玲,赵明波,姜勇,等.白鲜皮质量标准研究(英文)[J].J Chin Pharmac Sci, 2017, 26(4):298-303
- [10] LIU R, ZHANG Y, WANG Y, et al. Anti-inflammatory effect of dictamnine on allergic rhinitis via suppression of the LYN kinase-mediated molecular signaling pathway during mast cell activation [J]. Phytother Res, 2023, 37(9):4236-4250
- [11] YU J, ZHANG L, PENG J, et al. Dictamnine, a novel c-Met inhibitor, suppresses the proliferation of lung cancer cells by downregulating the PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 195: 114864
- [12] XING Y, MI C, WANG Z, et al. Fraxinellone has anticancer activity in vivo by inhibiting programmed cell death-ligand 1 expression by reducing hypoxia-inducible factor-1 α and STAT3[J]. Pharmacol Res, 2018, 135:166-180
- [13] KIM M J, BAE G S, JO I J, et al. Fraxinellone inhibits inflammatory cell infiltration during acute pancreatitis by suppressing inflammasome activation [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69:169-177
- [14] WANG S, BAO J, LI J, et al. Fraxinellone induces hepatotoxicity in zebrafish through oxidative stress and the transporters pathway[J]. Molecules, 2022, 27(9):2647
- [15] ZHENG B, YUAN M, WANG S, et al. Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, 420:115530
- [16] LI J, DENG S H, LI J, et al. Obacunone alleviates ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute lung injury by upregulating Nrf2-dependent antioxidant responses [J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1):29
- [17] LUO X, YUE B, YU Z, et al. Obacunone protects against ulcerative colitis in mice by modulating gut microbiota, attenuating TLR4/NF- κ B signaling cascades, and improving disrupted epithelial barriers [J]. Front Microbiol, 2020, 11:497

(下转第1649页)

- [14] CHEN H, ZHANG J, HE Y, et al. Exploring the role of staphylococcus aureus in inflammatory diseases [J]. *Toxins*, 2022, 14(7):464
- [15] HORN K J, JABERI VIVAR A C, ARENAS V, et al. *Corynebacterium* species inhibit streptococcus pneumoniae colonization and infection of the mouse airway [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:804935
- [16] ASHLEY S L, SJODING M W, POPOVA A P, et al. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen-induced lung injury in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(556):eaau9959
- [17] LAL C V, KANDASAMY J, DOLMA K, et al. Early airway microbial metagenomic and metabolomic signatures are associated with development of severe bronchopulmonary dysplasia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(5):L810-815
- [18] DE STEENHUIJSEN PITERS W A A, BINKOWSKA J, BOGAERT D. Early life microbiota and respiratory tract infections [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2):223-232
- [19] 王会芳,程怀平,吴蝉桐,等. CXCL4与高氧诱导新生小鼠性别差异性肺损伤的相关研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8):1142-1146
- [20] DYLAG A M, HAAK J, YEE M, et al. Pulmonary mechanics and structural lung development after neonatal hyperoxia in mice [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(7):1201-1210
- [21] 王维,朱海艳,郑亚斐,等. 生后早期高氧暴露对卵清蛋白诱导支气管哮喘模型小鼠的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(7):984-991
- [22] CANNAVÒ L, PERRONE S, VIOLA V, et al. Oxidative stress and respiratory diseases in preterm newborns [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12504
- [23] NARAYANAN M, BEARDSMORE C S, OWERS-BRADLEY J, et al. Catch-up alveolarization in ex-preterm children: evidence from (3)He magnetic resonance [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10):1104-1109
- [24] SHASTRI P, MCCARVILLE J, KALMOKOFF M, et al. Sex differences in gut fermentation and immune parameters in rats fed an oligofructose-supplemented diet [J]. *Biol Sex Differ*, 2015, 6:13
- [25] TAM A, FILHO F S L, RA S W, et al. Effects of sex and chronic cigarette smoke exposure on the mouse cecal microbiome [J]. *PloS One*, 2020, 15(4):e0230932
- [26] MJÖSBERG J, RAO A. Lung inflammation originating in the gut [J]. *Science*, 2018, 359(6371):36-37
- [27] STRICKER S, HAIN T, CHAO C M, et al. Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases-current evidence of the gut-lung axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12):6791
- [28] FREY D L, BRIDSON C, DITTRICH S, et al. Changes in microbiome dominance are associated with declining lung function and fluctuating inflammation in people with cystic fibrosis [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:885822
- [收稿日期] 2023-03-30
(本文编辑:唐震)

(上接第1642页)

- [18] ZHOU J, WANG T, WANG H, et al. Obacunone attenuates high glucose-induced oxidative damage in NRK-52E cells by inhibiting the activity of GSK-3 β [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1):226-233
- [19] ORANJE A P, GLAZENBURG E J, WOLKERSTORFER A, et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis; the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(4):645-648
- [20] ALI F, VYAS J, FINLAY A Y. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(12):adv00161
- [21] SCHULER C F, BILLI A C, MAVERAKIS E, et al. Novel insights into atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5):1145-1154
- [22] 丛欢,刘吉成,崔红霞,等. 白鲜皮水提取物对小鼠迟发型变态反应的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2016, 37(30):3741-3742
- [23] CHOI M, YI J K, KIM S Y, et al. Anti-inflammatory effects of a methanol extract of *dictamnus dasycarpus* turcz. root bark on imiquimod-induced psoriasis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):347
- [24] YOSIPOVITCH G, BERGER T, FASSETT M S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(2):239-250
- [25] MENG J, LI Y, FISCHER M J M, et al. Th2 modulation of transient receptor potential channels: an unmet therapeutic intervention for atopic dermatitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:696784
- [26] DUBIN C, DEL DUCA E, GUTTMAN-YASSKY E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(8):835-852
- [27] FAGUNDES B O, DE-SOUSA T R, VICTOR J R. Gamma-delta ($\gamma\delta$) T cell-derived cytokines (IL-4, IL-17, IFN- γ and IL-10) and their possible implications for atopic dermatitis development [J]. *Int J Dermatol*, 2023, 62(4):443-448
- [收稿日期] 2023-08-13
(本文编辑:唐震)