

2018, 223: 33-40.

[14] Haidari F, Homayouni F, Helli B, *et al.* Effect of chlorella supplementation on systematic symptoms and serum levels of prostaglandins, inflammatory and oxidative markers in women with primary dysmenorrhea [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 229: 185-189.

[15] 李兰芳, 解丽君, 李国风, 等. 复方消经痛胶囊对缩宫素诱发大鼠痛经模型的镇痛作用 [J]. 中成药, 2009, 31 (3): 363-367.

[16] 杨继军, 孙立虹, 余延芬, 等. 隔物灸对寒湿凝滞型原发性痛经患者内皮素和一氧化氮含量的影响 [J]. 针刺研究, 2008, 33 (6): 409-412.

[17] Sharghi M, Mansurkhani S M, Larky D A, *et al.* An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2019, 23 (1): 51-57.

[18] 陈 洋, 韦国兵, 梁 健, 等. 基于 OPLS 分析的吴茱萸镇痛作用谱-效关系研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (2): 781-786.

[19] Carvalho T T, Mizokami S S, Ferraz C R, *et al.* The granulopoietic cytokine granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces pain: analgesia by rutin [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27 (6): 1285-1296.

[20] Hasanein P, Emamjomeh A, Chenarani N, *et al.* Beneficial effects of rutin in diabetes-induced deficits in acquisition learning, retention memory and pain perception in rats [J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23 (7): 563-574.

[21] Wu P P, Chen Y. Evodiamine ameliorates paclitaxel-induced neuropathic pain by inhibiting inflammation and maintaining mitochondrial anti-oxidant functions [J]. *Hum Cell*, 2019, 32 (3): 251-259.

蛇床子素对特异性皮炎小鼠皮肤屏障及慢性瘙痒的作用

陈姣蓉, 洪小平, 段妍君, 张彦红, 韩永明*
(湖北中医药大学基础医学院解剖组胚教研室, 湖北 武汉 430065)

摘要: **目的** 探讨蛇床子素对特异性皮炎 (AD) 小鼠皮肤屏障及慢性瘙痒的作用。**方法** 采用 6~8 周龄无特定病原级雄性 BALB/c 小鼠, 分为空白组和 AD 组 (模型组, 激动剂组, 蛇床子素低、高剂量组) 分别作刺激处理, 第 7 天空白组不作其他处理, 激动剂组腹腔注射 50 mg/kg p-Akt 激动剂 SC79, 模型组注射蒸馏水, 蛇床子素低、高剂量组分别注射提取物 0.3、0.9 mg, 此后每 48 h 注射 1 次 (第 11、14 天), 最后第 21、28 天分别刺激 1 次以维持皮损持续存在。检测各组小鼠皮损评分、瘙痒程度, RT-qPCR 法检测紧密连接蛋白 mRNA 表达, Western blot 法检测 ZO-3、p-Akt、p-ERK 表达。**结果** 空白组小鼠皮损评分、瘙痒程度、多种紧密连接蛋白 mRNA 表达与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 与模型组比较, 激动剂组, 蛇床子素低、高剂量组皮损评分、瘙痒程度、多种紧密连接蛋白的 mRNA 表达均有统计学差异 ($P<0.05$)。与空白组比较, 模型组小鼠 p-Akt 表达升高 ($P<0.05$)、p-ERK 无显著差异 ($P>0.05$); 与模型组比较, 激动剂组, 蛇床子素低、高剂量组小鼠 p-Akt 表达降低 ($P<0.05$)、p-ERK 无显著差异 ($P>0.05$)。**结论** 蛇床子素可通过介导 PI3K/Akt 通路调控 AD 小鼠模型皮肤中紧密连接蛋白表达来改善皮肤屏障受损, 减轻慢性搔抓次数。

关键词: 蛇床子素; PI3K/Akt 通路; 特异性皮炎; 皮肤屏障; 慢性瘙痒

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)12-3489-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.045

特异性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 为一种伴随严重瘙痒的炎症性皮肤病, 其具有发病机制多、发病率高、病情易反复等特点。目前认为, 遗传、环境、免疫及皮肤屏障的破坏参与了特异性皮炎的发生机制^[1]。临床治疗从改善皮肤屏障和缓解皮肤搔抓次数为主要原则, 但目前尚缺乏安全有效的药物, 多采用保湿制剂或抗生素、激素类药物缓解症状^[2]。随着对中药学研究的深入, 发现许多止痒

方剂在止痒上有重要价值, 其中以蛇床子使用频率最高, 甚至有研究发现蛇床子具有修复皮肤屏障的作用^[3]。中医中提到, 蛇床子内外俱可施治, 以外治尤良, 具有抗炎、抗病毒、抗过敏等多种作用^[4]。蛇床子在心肌梗死^[5]、食管鳞癌^[6]等多种疾病中参与抗炎、抗细胞凋亡作用, 但关于蛇床子在特异性皮炎中是否发挥皮肤屏障保护的作用仍需要更多的研究数据来证实。聚丝蛋白和紧密连接蛋白是

收稿日期: 2021-04-22

基金项目: 湖北省科技计划项目 (2017CFB384)

作者简介: 陈姣蓉 (1982—), 女, 博士, 讲师, 研究方向为肠道疾病及皮肤肿瘤。Tel: 15717105960

* 通信作者: 韩永明 (1970—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为瘟病学及针灸治未病。Tel: 15717105960

皮肤屏障中研究最多的对象，因此本研究通过小鼠实验来确定蛇床子对 AD 小鼠模型皮肤屏障和炎症的改善是否产生积极影响，以期为临床治疗提供新的策略依据。

1 材料

1.1 细胞株 人角质细胞（HaCaT 细胞），由中国医学科学院细胞库提供，在含 10% 胎牛血清 AMEM 培养基中、在 37 ℃、5% CO₂ 的条件下培养。

1.2 动物 无特定病原级的雄性 BALB/c 小鼠，6~8 周龄，体质量 20~30 g，购自湖北奥菲生物科技有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（鄂）2019-0024，动物实验批准号 IACUC20190306，于湖北中医药大学实验动物研究中心完成实验，实验环境为温度（20±2）℃，相对湿度 45%~50%，12 h/12 h 明暗交替，自由摄食饮水。

1.3 试剂与药物 噻唑酮液配制方法为将 80% 丙酮和 20% 橄榄油混合物作为溶剂，与 2% 噻唑酮按一定比例混合，分别配制成 0.5%、0.2% 致敏液，4 ℃ 避光保存。蛇床子素（纯度≥98%，美国 Clontech 公司），在 4 ℃ 冰箱中避光保存。p-Akt 激动剂 SC79（纯度 98%，上海沪震实业有限公司），取 3.65 mg SC79 加入 10% DMSO 溶液和 90% 玉米油 1 mL 配制成 10 mmol/L 溶液。噻唑酮、橄榄油、丙酮（深圳市瑞沃德生命科技有限公司，质量分数>50%）；10% 胎牛血清、PBS 溶液（四川讯麦科技有限公司）；RNA 提取试剂盒（北京庄盟国际生物基因科技有限公司）；TaKaRa 反转录试剂盒、p-Akt 一抗、p-Erk 一抗（日本 TaKaRa 公司）；4% 多聚甲醛（北京索莱宝科技有限公司）；RIPA 蛋白裂解液（上海艾研生物科技有限公司）。

1.4 仪器 实时荧光定量 PCR 仪（德国 Leica 公司）；WJ-3-160T 型 CO₂ 培养箱（上海新诺仪器设备有限公司）；荧光显微镜（美国 ABI 公司）；索尼 A7M3 高清相机（日本 SONY 公司）。

2 方法

2.1 分组与造模 30 只小鼠随机分为空白组、AD 组（模型组，激动剂组，蛇床子素低、高剂量组），每组 6 只，实验前 1 d 剃毛刀除去背部毛发，确定皮损区域面积约为 2 cm×4 cm，适应 3 d。第 4 天，空白组小鼠背部剃毛部位均匀涂抹溶剂 150 μL 致敏，AD 组小鼠均匀涂抹 0.5% 噻唑酮液 150 μL 致敏，每组 2 次。第 5 天，空白组小鼠取溶剂 50、20 μL 分别均匀涂抹于背部和右侧耳部，AD 组小鼠取 0.2% 噻唑酮液 50、20 μL 分别均匀涂抹于背部和右侧耳部，适应 2 d。第 7 天，空白组小鼠不作其他处理，激动剂组小鼠腹腔注射 50 mg/kg p-Akt 激动剂 SC79，模型组小鼠注射蒸馏水 30 mg，蛇床子素低、高剂量组小鼠分别腹腔注射提取物 0.3、0.9 mg，此后每 48 h 注射 1 次（第 11、14 天），最后第 21、28 天分别刺激 1 次（空白组小鼠取溶剂 50、20 μL，AD 组小鼠取 0.2% 噻唑酮液 50、20 μL 均匀涂抹于背部和右侧耳部）以维持皮损持续存在。第 29 天进行背部皮损严重程度评分，测定搔抓次数，采集血清后处死小鼠，留取皮损组织标本并分为 3 份，1 份置于冻存管

中加入一定量的 Trizol，完全浸泡皮肤组织，-80 ℃ 保存，用于 RT-qPCR 检测；另外 2 份常温保存于 10% 甲醛中，用于病理及免疫组化检测。

2.2 皮损评分、搔抓次数测定 肉眼观察并记录小鼠背部及耳部皮损症状，采用皮损严重程度评分进行评价，包括红斑、渗出、脱屑、苔藓样变，0~3 分分别表示无皮疹、轻度皮疹、中度皮疹、重度皮疹。实验结束后，记录每只小鼠 10 min 内对自身耳部及背部的搔抓次数，连续搔抓计为 1 次。

2.3 RT-qPCR 法检测紧密蛋白的 mRNA 表达 组织中加入 1 mL Trizol，吹打混匀后转入 1.5 mL EP 管中，漩涡振荡器充分振荡，室温下放置 5 min 以使细胞充分裂解，加入氯仿 200 μL，剧烈振荡 15 s 使其呈乳糜状，室温下静置 3 min，分层后 4 ℃、12 000 r/min 离心 15 min，吸取最上层清亮液体 400 μL 至 1.5 mL DEPC 处理过的 EP 管中，依次加入异丙醇 400 μL、75% 乙醇 1 mL，4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，反复吹打使沉淀充分溶解，提取各组细胞总 RNA，检测 *Cldn*-1、*Cldn*6、*Cldn*-23、*ZO*-1、*ZO*-2、*ZO*-3、*ZO*-4 mRNA 表达。

采用 Takara 反转录试剂盒将总 RNA 逆转录成 cDNA，以其为模板进行 PCR 扩增，引物序列见表 1，95 ℃ 预变性 15 s，95 ℃ 变性 5 s，60 ℃ 退火延伸 30 s，循环 45 次。以 GAPDH 为内参，按照 2^{-ΔΔCT} 法计算组细胞中紧密连接蛋白 mRNA 表达。

表 1 引物序列

引物	序列
<i>Cldn</i> -1	正向 5'-GGGGACAACATCGTGACCG-3'
	反向 5'-AGGAGTCGAAGACTTTGCACT-3'
<i>Cldn</i> 5	正向 5'-GTCCTGGGAATCTCCTTGGC-3'
	反向 5'-TCTGTGCCGTGACGATGTTG-3'
<i>Cldn</i> 6	正向 5'-ATGGCCTCTACTACTGGGTCTGCAA-3'
	反向 5'-GCCAACAGTGAGTCATACACCTT-3'
<i>Cldn</i> 15	正向 5'-ATGGTAGCCACTTGCCTTCA-3'
	反向 5'-AGTTCGTCCATTTTTTCGGCAG-3'
<i>Cldn</i> -23	正向 5'-ACCAACTGCGTACAAGAGGA-3'
	反向 5'-CAGAGCCGCCAACAGGAAA-3'
<i>JAM</i> -1	正向 5'-TCTCTTCACGTCTATGATCCTGG-3'
	反向 5'-TTTGATGGACTCGTTCTCGGG-3'
<i>JAM</i> -2	正向 5'-GTGCCCACCTTCTGTTATGACTG-3'
	反向 5'-TTCCCTAGCAAACCTTGTCGA-3'
<i>ZO</i> -1	正向 5'-GCCGCTAAGCGCACAGCAA-3'
	反向 5'-TCCCCACTCTGAAAATGAGGA-3'
<i>ZO</i> -2	正向 5'-ATGGGAGCACTACACCGTGA-3'
	反向 5'-TGACCACCTGTCATTTTCTTG-3'
<i>ZO</i> -3	正向 5'-TCGGCATAGCTGTCTCTGGA-3'
	反向 5'-GTTGGCTGTTTTGCTGCAGG-3'
<i>ZO</i> -4	正向 5'-AGTGTGTCACGGGTCATCA-3'
	反向 5'-ATGCTGAAGCCTAAGCCATCT-3'
<i>GAPDH</i>	正向 5'-AACTTTGGCATTTGTGGAAGG-3'
	反向 5'-ACACATTGGGGTAGGAACA-3

2.4 Western blot 检测 PI3K/Akt 通路蛋白表达 组织剪碎,加 RIPA 裂解液充分裂解后置于组织匀浆器中,10 000 r/min离心 5 min,取总蛋白上样,电泳,切胶,转至 PVDF 膜上,选择湿转,TBS-T 在 25 ℃ 下封闭 1 h,加入 p-Akt 一抗、p-ERK 一抗 (1 : 500)、GAPDH 一抗 (1 : 2 000),4 ℃ 摇床过夜,PBST 洗膜,加二抗 (1 : 2 000),4 ℃ 摇床过夜,PBST 洗膜,ECL 发光试剂盒显色、显影,以 GAPDH 为内参蛋白,通过 Image Quant TL 软件分析各条带的灰度值。

2.5 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理,计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,多组间比较采用多因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 小鼠皮损评分、搔抓次数 模型组小鼠皮损评分、搔抓次数高于空白组 (*P*<0.05);与模型组比较,激动剂组,蛇床子素低、高剂量组小鼠皮损评分、搔抓次数均降低 (*P*<0.05),激动剂组小鼠皮损评分、搔抓次数高于蛇床子素低、高剂量组 (*P*<0.05),蛇床子素低剂量组皮损评分、搔抓次数高于蛇床子素高剂量组 (*P*<0.05),见表 2。

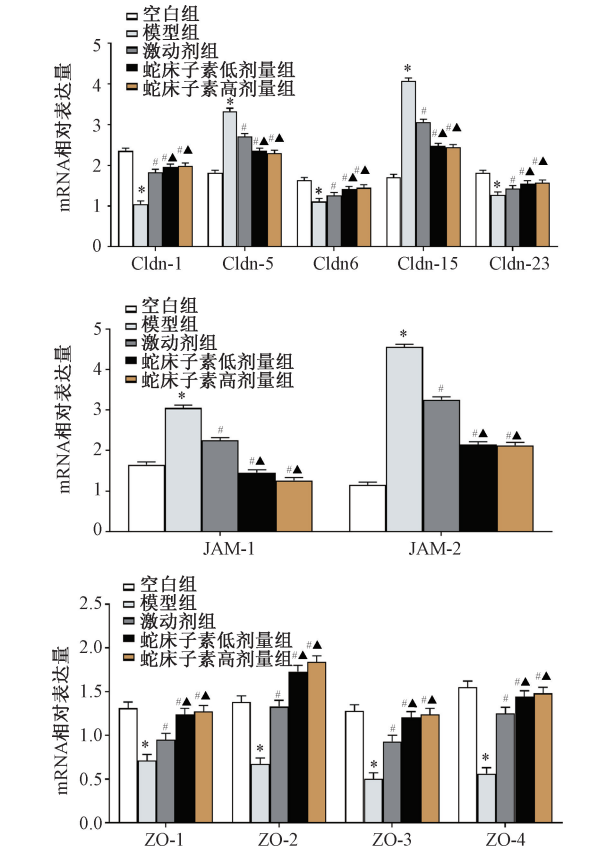
表 2 各组小鼠皮损评分、搔抓次数比较 ($\bar{x}\pm s$, *n* = 6)

组别	皮损评分/分	搔抓次数/次
空白组	3.78±0.89	2.73±1.25
模型组	9.22±1.25*	15.69±1.77*
激动剂组	7.12±1.09#	12.38±1.20#
蛇床子素低剂量组	5.66±1.05#▲	12.03±1.60#▲
蛇床子素高剂量组	4.45±0.92#▲	11.52±1.53#▲

注:与空白组比较,**P*<0.05;与模型组比较,#*P*<0.05;与激动剂组比较,▲*P*<0.05。

3.2 小鼠紧密连接蛋白 mRNA 表达 与空白组比较,模型组小鼠 *Cldn-1*、*Cldn-6*、*Cldn-23*、*ZO-1*、*ZO-2*、*ZO-3*、*ZO-4* mRNA 表达降低 (*P*<0.05),*Cldn-5*、*Cldn-15*、*JAM-1*、*JAM-2* mRNA 表达升高 (*P*<0.05);与模型组比较,激动剂组,蛇床子素低、高剂量组小鼠 *Cldn-1*、*Cldn-6*、*Cldn-23*、*ZO-1*、*ZO-2*、*ZO-3*、*ZO-4* mRNA 表达升高 (*P*<0.05),*Cldn-5*、*Cldn-15*、*JAM-1*、*JAM-2* mRNA 表达降低 (*P*<0.05);蛇床子素低、高剂量组小鼠 *Cldn-1*、*Cldn-6*、*Cldn-23*、*ZO-1*、*ZO-2*、*ZO-3*、*ZO-4* mRNA 表达高于激动剂组,*Cldn-5*、*Cldn-15*、*JAM-1*、*JAM-2* mRNA 表达低于激动剂组 (*P*<0.05),见图 1。

3.3 小鼠 PI3K 相关蛋白表达 与空白组比较,模型组小鼠 p-Akt 蛋白条带信号增强,p-ERK 蛋白条带信号无变化;与模型组比较,激动剂组,蛇床子素低、高剂量组小鼠 p-Akt 蛋白条带信号减弱,见图 2。与空白组比较,模型组小鼠 p-Akt 表达升高 (*P*<0.05),激动剂组,蛇床子素低、高剂量组 p-Akt 表达低于模型组 (*P*<0.05),激动剂组 p-Akt 表达高于蛇床子素低、高剂量组 (*P*<0.05),蛇床子素低剂量组与蛇床子素高剂量组 p-Akt 表达差异无统计学意义 (*P*>0.05),空白组,模型组,激动剂组,蛇床子素低、高



注:与空白组比较,**P*<0.05;与模型组比较,#*P*<0.05;与激动剂组比较,▲*P*<0.05。

图 1 各组小鼠紧密连接蛋白 mRNA 表达 ($\bar{x}\pm s$, *n* = 6)

剂量组 p-ERK 表达差异无统计学意义 (*P*>0.05),见表 3。

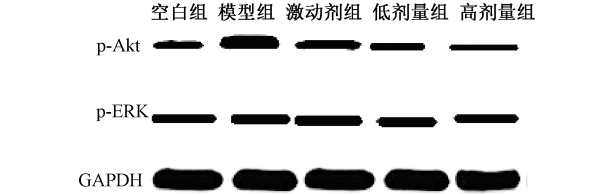


图 2 各组 PI3K 相关蛋白表达

表 3 各组 PI3K 相关蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, *n* = 6)

组别	p-Akt	p-ERK
空白组	1.48±0.32	0.98±0.33
模型组	3.11±0.77*	0.96±0.35
激动剂组	2.74±0.90#	0.98±0.35
蛇床子素低剂量组	2.24±0.51#▲	1.01±0.34
蛇床子素高剂量组	2.12±0.44#▲	1.03±1.32

注:与空白组比较,**P*<0.05;与模型组比较,#*P*<0.05;与激动剂组比较,▲*P*<0.05。

4 讨论

近年,聚丝蛋白和紧密蛋白在皮肤屏障中的作用研究较多,紧密蛋白位于皮肤屏障系统的中心位置,为皮肤屏障系统调节的关键环节,能够对刺激做出非常迅速的反应,其功能或水平的改变均可引起皮肤组织缺水、脱水、pH 值异常及皮肤屏障功能破坏^[7-8]。本研究中表现为皮肤屏障破

坏和瘙痒相关症状，考虑小鼠缺乏紧密连接蛋白（Cldn、JAM、ZO）后，离子和大分子的细胞外渗透而出现皮肤屏障受损^[9]。Cldn-1 可影响角质层水屏障功能，参与大分子紧密连接屏障形成。Su 等^[10]指出，特异性皮炎患者皮肤中紧密连接蛋白 Cldn-1、Cldn-6、Cldn-8、Cldn-19、Cldn-23 下调，显著影响了皮肤紧密连接功能。特异性皮炎病灶皮肤汗腺 Cldn-1 下调，且 Nattkemper 等^[11]证实了 Cldn-1 可预防汗腺渗漏。ZO-3 仅在上皮细胞中表达，参与形成细胞间紧密连接，付莉慧等^[12]发现 ADF 模型小鼠皮肤中 ZO-3 下调且参与细胞间紧密连接蛋白的形成。Akt 信号通路和 ERK 信号通路紧密连接蛋白表达相关，为探索 AD 小鼠模型中参与调节紧密连接蛋白表达的信号通路，取小鼠皮肤样本对 p-Akt 和 p-ERK 表达进行检测，结果 AD 模型小鼠皮肤中 PI3K/Akt 通路中的关键蛋白 p-Akt 上调而 p-ERK 无显著变化，提示 PI3K/Akt 信号通路特异性皮炎发生相关，参与了人角质形成细胞间紧密连接的形成和 AD 皮肤平衡的破坏，这与胡雪勤^[13]的报道结果一致。同时，激动剂组小鼠 p-Akt 的变化趋势与低剂量组、高剂量组一致，p-Akt 激动剂可发挥改善紧密连接的作用。激动剂组小鼠抓痒次数和皮损评分较模型组小鼠得到显著改善，说明 Akt 信号通路参与调节 AD 模型小鼠瘙痒症状。

蛇床子素治疗后小鼠皮损程度和搔抓次数均得到显著改善，该变化随着药物的累积呈渐进式改善，且高剂量组小鼠的改善效果优于低剂量组。蛇床子素作用于小鼠后，其各连接蛋白 mRNA 表达异常下调，其中以 ZO-3 下调最明显；同时，蛇床子素的应用降低了 p-Akt 表达，且这种作用呈剂量依赖。本研究结果证实了蛇床子素对 AD 模型小鼠的皮肤屏障和慢性搔抓次数均有显著影响，其可改善 AD 小鼠皮肤屏障破坏，这与既往报道结果一致^[14-16]。根据 Yao 等^[14]的文献结果，这与蛇床子素介导了多种炎症因子有较大关系。孔亮等^[15]指出，蛇床子素对开放性脑损伤的小鼠具有一定的治疗作用，可能是通过减少炎症细胞浸润和细胞凋亡发挥治疗作用。李晓婷等^[16]报道，蛇床子素可直接作用于而产生抗炎作用。

综上所述，蛇床子素可通过介导 PI3K/Akt 通路调控 AD 小鼠模型皮肤中紧密连接蛋白表达，可改善皮肤屏障受损、减轻慢性搔抓次数，为特异性皮炎治疗提供了更有利的临床依据。

参考文献：

[1] Kim B S, Sun K, Papp K, *et al.* Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-

controlled study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82 (6): 1305-1313.

[2] 胡宇晴, 张建中. 特应性皮炎治疗药物研究进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52 (1): 57-60.

[3] Ashrafizadeh M, Mohammadinejad R, Samarghandian S, *et al.* Anti-tumor effects of osthole on different malignant tissues: a review of molecular mechanisms [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20 (8): 918-931.

[4] 覃小燕, 胡 珍, 张花美, 等. 蛇床子素药理作用及相关机制研究进展 [J]. 天津中医药, 2018, 35 (11): 877-880.

[5] 王 皓, 李素敏, 兰本超, 等. 蛇床子素对冠脉结扎致心肌梗死大鼠的影响 [J]. 中成药, 2019, 41 (4): 911-915.

[6] Zhu X B, Li Z Z, Li T T, *et al.* Osthole inhibits the PI3K/AKT signaling pathway *via* activation of PTEN and induces cell cycle arrest and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 502-509.

[7] 卞亚伟, 刘 盈, 李云珠, 等. 特应性皮炎微生态研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2019, 33 (8): 955-958.

[8] Kang M C, Cho K, Lee J H, *et al.* Effect of resveratrol-enriched rice on skin inflammation and pruritus in the NC/Nga mouse model of atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (6): 1428.

[9] 康 雪. PAR-2 破坏变应性鼻炎上皮屏障功能及紧密连接蛋白表达的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.

[10] Su J, Zhang F, Li X, *et al.* Osthole promotes the suppressive effects of cisplatin on NRF2 expression to prevent drug-resistant cervical cancer progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514 (2): 510-517.

[11] Nattkemper L A, Tey H L, Valdes-Rodriguez R, *et al.* The genetics of chronic itch: gene expression in the skin of patients with atopic dermatitis and psoriasis with severe itch [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138 (6): 1311-1317.

[12] 付莉慧, 杨 敏, 杨兴鑫, 等. 对叶豆浸膏对特异性皮炎小鼠的影响 [J]. 中成药, 2020, 42 (1): 192-194.

[13] 胡雪勤. 蛇床子素调节 Akt/ZO-3 信号通路修复皮肤屏障机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.

[14] Yao Y J, Wang Y M, Kong L, *et al.* Osthole decreases tau protein phosphorylation *via* PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway in Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 16-24.

[15] 孔 亮, 姚瓊珈, 教亚男, 等. 蛇床子素对机械性脑损伤小鼠的抗炎抗凋亡作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31 (7): 999-1004.

[16] 李晓婷, 王璐琼, 辛 敏, 等. 蛇床子素的抗炎作用实验研究 [J]. 医药界, 2020, 10 (8): 36.