

乌梅丸对特应性皮炎小鼠的药效作用

陈桂芳<sup>1,2</sup>, 高 娟<sup>1,2</sup>, 杨卫平<sup>3</sup>, 孙 赞<sup>1</sup>, 张 伟<sup>1,2\*</sup>, 王睿睿<sup>1,2\*</sup>

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省民族特色养生理论与健康产品工程实验室, 云南 昆明 650500; 3. 云南省医药公司, 云南 曲靖 655000)

**摘要:** **目的** 探讨乌梅丸对特应性皮炎小鼠的药效作用。**方法** 右旋糖酐致痒实验观察乌梅丸对小鼠瘙痒的抑制作用; 采用 2, 4-二硝基氯苯 (DNCB) 对 BALB/c 小鼠背部皮肤和右耳耳片进行反复刺激, 复制特应性皮炎模型。将小鼠分为正常组, 模型组, 地塞米松组, 乌梅丸高、低剂量组, 观察各组小鼠背部皮肤皮损变化、右耳耳片肿胀度, 计算小鼠脏器系数, HE 染色、甲苯胺蓝染色观察各组小鼠皮肤组织病理变化, 免疫组化法检测小鼠皮损组织 IL-4、IL-5、IL-13 表达, ELISA 法检测小鼠血清总 IgE 表达。**结果** 与模型组比较, 乌梅丸各剂量组小鼠的抓痒发作次数减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 脾脏系数降低 ( $P<0.05$ ), 受损皮肤角化不全, 皮肤表皮、真皮增厚和炎症细胞浸润的情况减轻, 真皮层中肥大细胞募集得到抑制, 受损皮肤中 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 水平降低, 血清 IgE 水平降低 ( $P<0.05$ )。**结论** 乌梅丸可缓解特应性皮炎小鼠症状, 其机制可能是通过减少肥大细胞的浸润, 抑制 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 水平, 降低 IgE 水平, 来发挥干预特应性皮炎作用。

**关键词:** 乌梅丸; 特应性皮炎; 肥大细胞; Th2 细胞因子

**中图分类号:** R285.5                      **文献标志码:** B                      **文章编号:** 1001-1528(2022)12-4004-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.044

特应性皮炎又称特应性湿疹, 是一种慢性、高度瘙痒、炎症性皮肤病, 病程特点是病情恶化和缓解交替出现<sup>[1-3]</sup>, 严重影响患者的生活质量<sup>[4]</sup>, 其病因涉及遗传、环境、皮肤屏障功能障碍、免疫因素等, 其中 Th1/Th2 平衡失调是关键因素<sup>[5-6]</sup>。临床治疗特应性皮炎的药物有局部类固醇及钙调神经磷酸酶抑制剂、全身免疫抑制剂及生物制剂等<sup>[7]</sup>, 但其副作用大, 有效性和经济性受限制。

中医药治疗皮肤病历史悠久, 中医认为特应性皮炎核心病机为脾肺气虚、心火亢盛, 病性属本虚标实<sup>[8-9]</sup>。乌梅丸出自《伤寒论》, 由乌梅、干姜、黄连、黄柏、细辛、附子、蜀椒、当归、桂枝、人参组成, 全方集酸苦甘辛于一体, 寒热并用、攻补兼施, 既调和肝脾, 又调和寒热虚实<sup>[10]</sup>, 其与特应性皮炎的病机相吻合。

本研究采用半抗原 2, 4-二硝基氯苯 (DNCB) 反复刺激诱导特应性皮炎小鼠模型, 观察乌梅丸对模型小鼠皮损特征, 皮肤病理变化, 皮肤组织中肥大细胞浸润、Th2 型细胞因子水平 (IL-4、IL-5、IL-13)、血清 IgE 水平等指标的影响, 探究乌梅丸对特应性皮炎小鼠的药效作用, 并初

步探讨其干预特应性皮炎的作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康昆明种小鼠 30 只 [ 体质量 (20±2) g, 雌雄各半 ]、SPF 级雌性 BALB/c 小鼠 36 只 [ 6~8 周龄, 体质量 (20±2) g ], 均购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2016-0002、SCXK (湘) 2019-0004。小鼠于无特定病原体、空气流动、温度 (23±2)℃、相对湿度 (55±5)%、12 h/12 h 明暗交替的洁净动物室内, 食用标准饲料, 自由饮水进食, 适应性饲养 1 周。本实验经云南中医药大学实验动物伦理审查委员会审查通过 (编号 R-0620160015), 符合国家实验动物福利相关规定。

1.2 试剂与药物 乌梅丸 (批号 1804106) 购于云南腾药制药股份有限公司。醋酸地塞米松 (批号 170512) 购于浙江仙琚制药股份有限公司; ELISA 试剂盒 (批号 A27591234) 购于杭州联科生物技术股份有限公司; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na, 批号 50116) 购于天津市光复科技发展有限公司; 0.9% 生理盐水 (批号 C190072209) 购于

收稿日期: 2021-07-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81660737, 81760741, 81760775); 云南省科技厅中医联合专项 [ 2017FF117 (-003), 2017FF117 (-025), 2018FF001 (-050), 2019FF002 (-051) ]

作者简介: 陈桂芳 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药、民族药、天然产物活性及机制研究。E-mail: 1920576985@qq.com

\* 通信作者: 张 伟 (1985—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药、民族药、天然产物活性及机制研究。Tel: 18788425700, E-mail: zy05041117@126.com

王睿睿 (1980—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事抗真菌感染免疫研究。Tel: 15987106228, E-mail: wangruiyucm@126.com

昆明南疆制药有限公司；IL-4、IL-5、IL-13 抗体购于北京博奥森生物技术有限公司；2，4-二硝基氯苯（批号 Z0016B5）购于成都贝斯特试剂有限公司；右旋糖酐 Dextran T-40（批号 17-0270-01）购于北京博奥拓达科技有限公司。其余有机试剂购于云南杨林化工有限公司。

1.3 仪器 SpectraMax Plus384 型酶标仪购于美谷分子仪器（上海）有限公司；Forma 902 型-80℃超低温冰箱购于美国 Thermo 公司；5810R 型低温高速离心机购于德国 Eppendorf 公司；AR224CN 型电子分析天平购于奥豪斯仪器（上海）有限公司；Axio Lab A 型显微镜+病理图片分析系购于德国卡尔蔡司公司；Metr-ISO 型游标卡尺购于上海美耐特实业（集团）有限公司。

2 方法

2.1 乌梅丸混悬液制备 称取乌梅丸 3 g，放入研钵中，加入 5 mL 0.5% CMC-Na 溶液，按顺时针方向研磨，将溶液研磨至不会堵塞灌胃针即可，转移溶液至 10 mL 量瓶中，定容，摇匀，即得。

2.2 右旋糖酐诱发小鼠瘙痒症状 参考文献 [11] 报道，将昆明小鼠随机分为正常组，模型组，地塞米松组，乌梅丸高、低剂量组，每组 6 只。正常组和模型组小鼠灌胃给予 0.5% CMC-Na 溶液，地塞米松组小鼠灌胃给予 2 mg/kg 醋酸地塞米松，乌梅丸高、低剂量组小鼠分别灌胃给予 6、3 g/kg 乌梅丸混悬液，连续 3 d，每天 2 次，第 7 次灌胃给药后 30 min，除正常组外，其余各组小鼠于左足皮下注射 50 μL 0.5 mg/mL 右旋糖酐溶液（生理盐水配制），正常组小鼠皮下注射等体积生理盐水。记录小鼠皮下注射右旋糖酐后 15 min 内瘙痒发作次数。

2.3 DNCB 诱导特应性皮炎模型建立与给药 参考文献 [12] 报道，将 BALB/c 小鼠背部皮肤进行除毛和脱毛处理，使皮肤表面光滑，暴露面积约为 2 cm×2 cm。将小鼠随机分为正常组，模型组，地塞米松组（2 mg/kg），乌梅丸高、中、低剂量组（6、3、1.5 g/kg），每组 6 只，半抗原 2，4-二硝基氯苯（DNCB）诱导特应性皮炎样表型。实验第 1、3 天，除正常组外，其余各组小鼠后背、右耳耳片分别均匀涂抹 1% DNCB 溶液 [基质溶液（丙酮-橄榄油 3：1 混合）配制] 100、80 μL 进行致敏；实验第 8~28 天，使用 0.3% DNCB 溶液进行激发，激发体积为后背 100 μL、右耳耳片 80 μL，每周 3 次，共 9 次，正常组小鼠涂抹等体积基质溶液。各组小鼠分别灌胃给予相应药物进行干预，每天 1 次，连续 28 d；正常组和模型组灌胃给予等体积生理盐水。

2.4 小鼠局部皮肤外观过敏性症状观察评价 实验第 28 天，观察各组小鼠局部皮肤皮损情况，评价小鼠皮肤的过敏性症状。

2.5 检测耳片肿胀厚度和脏器系数 分别于实验第 7、13、17、21、25、29 天，用游标卡尺检测各组小鼠左耳和右耳厚度，计算小鼠耳片肿胀度，公式为肿胀度 = 右耳厚度 - 左耳厚度。末次给药后禁食 12 h，称定体质量，麻醉后

腹主动脉取血，摘取脾脏和胸腺，称量脏器质量并计算脏器系数，公式为脏器系数 = 脏器质量/体质量。

2.6 组织病理学观察 取各组小鼠后背受损皮肤组织，置于 4% 多聚甲醛溶液中固定，经洗涤、脱水、透蜡、包埋、切片后，苏木精和伊红染色，脱水、封片，显微镜下观察并采集图像进行分析。随机选取 6 个视野进行皮肤表皮厚度统计。

2.7 甲苯胺蓝染色观察皮损组织肥大细胞浸润数 取各组小鼠后背受损皮肤组织切片，脱蜡，甲苯胺蓝染色、洗净、晾干、透明、封片，显微镜下观察小鼠皮肤真皮层中肥大细胞的浸润情况并采集图像进行分析。随机选取 6 个视野进行皮肤真皮层中肥大细胞数目统计。

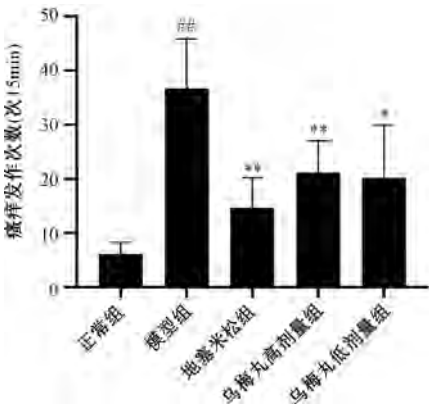
2.8 免疫组化法检测小鼠皮损组织 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 表达 取各组小鼠后背受损皮肤组织切片，脱蜡，抗原修复，封闭，加入一抗（1：100）于 4℃冰箱孵育过夜，洗涤后加二抗，37℃孵育 30 min，洗涤后用 DAB（双花扁豆凝集素）显色，复染细胞核，脱水封片，显微镜镜检并采集图像进行分析。

2.9 ELISA 法检测小鼠外周血总 IgE 水平 各组小鼠血液在 4℃、3 000 r/min 下离心 10 min，分离得血清，严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作，检测小鼠外周血总 IgE 水平。

2.10 统计学分析 通过 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行处理，数据以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 乌梅丸对右旋糖酐诱发小鼠瘙痒症状的影响 正常组小鼠注射生理盐水后 15 min 内有少量的抓痒行为；其余各组小鼠注射右旋糖酐后 15 min 内小现阵发性瘙痒症状，表现为前爪搔耳片、头部，添足，后爪搔躯干，咀嚼身体各部。与正常组比较，模型组小鼠抓痒发作次数增加（*P* < 0.01）；与模型组比较，地塞米松组与乌梅丸各剂量组小鼠抓痒发作次数减少（*P* < 0.05，*P* < 0.01），见图 1。提示乌梅丸具有止痒作用，推测可能有减缓小鼠特应性皮炎症状中瘙痒发作的趋势。



注：与正常组比较，<sup>##</sup>*P* < 0.01；与模型组比较，<sup>\*</sup>*P* < 0.05，<sup>\*\*</sup>*P* < 0.01。

图 1 各组小鼠 15 min 内瘙痒发作次数比较（ $\bar{x} \pm s$ ，*n* = 6）

3.2 乌梅丸对特异性皮炎模型小鼠局部皮肤组织表观形态的影响 正常组小鼠皮肤毛发增生,小鼠整体状态较好;模型组小鼠出现明显的水肿/丘疹、结痂、鳞屑/干燥、苔藓样病变等情况,表明 DNCB 能有效诱导特异性皮炎表

型;地塞米松组与乌梅丸各剂量组小鼠皮炎程度均减轻,说明乌梅丸能有效减轻 DNCB 诱导的 BALB/c 小鼠特异性皮炎样症状,见图 2。

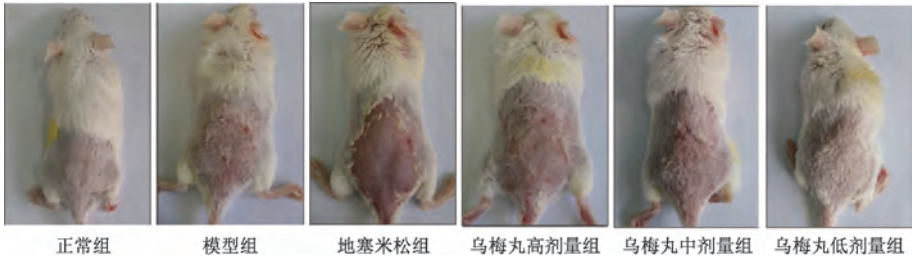
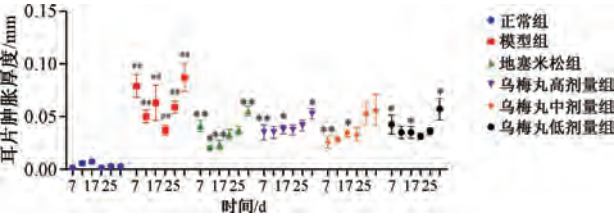


图 2 各组小鼠皮肤特异性皮炎样症状情况

3.3 乌梅丸对特异性皮炎模型小鼠耳片肿胀度的影响 正常组小鼠耳片未出现肿胀、增厚、结痂的情况;与正常组比较,模型组小鼠耳片红肿,肿胀度增加 ( $P<0.01$ );与模型组比较,地塞米松组与乌梅丸各剂量组小鼠耳片肿胀度减轻 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),见图 3。提示乌梅丸对 DNCB 诱导的皮肤增厚有抑制作用。



注:与正常组比较,## $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

图 3 乌梅丸对小鼠耳片肿胀度的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

3.4 乌梅丸对特异性皮炎模型小鼠脾脏和胸腺系数的影响 与正常组比较,模型组小鼠脾脏系数升高 ( $P<0.05$ );与模型组比较,地塞米松组小鼠脾脏系数和胸腺系数降低 ( $P<0.01$ ),乌梅丸中剂量组小鼠脾脏系数降低 ( $P<0.05$ ),见表 1。提示特异性皮炎模型会影响小鼠的 B 淋巴细胞,乌梅丸能减缓 DNCB 所致小鼠脾脏肿大和免疫失调。

表 1 乌梅丸对小鼠脾脏和胸腺系数的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

组别	脾脏系数/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )	胸腺系数/( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ )
正常组	3.707±0.436	1.352±0.265
模型组	4.367±0.202 <sup>#</sup>	1.255±0.092
地塞米松组	2.075±0.154 <sup>**</sup>	0.387±0.225 <sup>**</sup>
乌梅丸高剂量组	3.947±0.201	1.014±0.127
乌梅丸中剂量组	3.661±0.633 <sup>*</sup>	0.895±0.192
乌梅丸低剂量组	3.778±0.563	1.021±0.318

注:与正常组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

3.5 乌梅丸对特异性皮炎模型小鼠皮肤组织病理变化的影响 正常组小鼠皮肤表皮较薄,皮肤毛囊比较丰富,真皮层中皮脂腺较多,没有出现水肿和淋巴细胞浸润的情况;与正常组比较,模型组小鼠皮肤出现结构和功能障碍,皮肤表皮厚度增加 ( $P<0.01$ ),角质层角化过度或角化不全,棘层肥厚,有浆液渗出,真皮层增厚,有大量嗜酸性粒细

胞、淋巴细胞浸润,细胞内水肿和海绵水肿,皮脂腺减少,血管周围炎性反应浸润,内皮细胞肿胀、增多;与模型组比较,地塞米松组小鼠皮肤角化不全改善,真皮层及表皮厚度减少 ( $P<0.01$ ),乌梅丸各剂量组小鼠皮肤表皮厚度减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),皮肤表皮角质层角化不全减轻,嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润减少,皮脂腺和毛囊增加,皮肤炎症状得到缓解,见图 4~5。

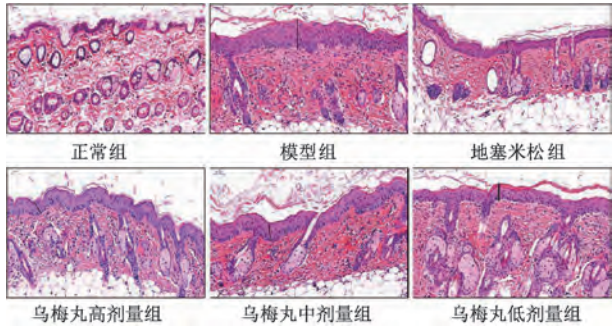
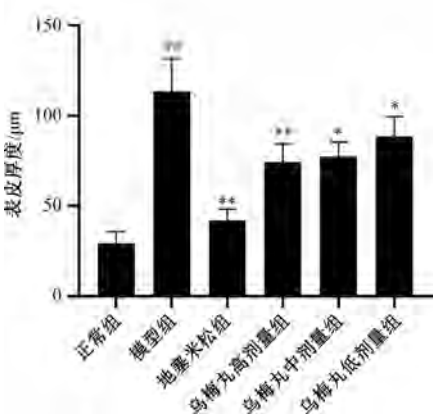


图 4 各组小鼠背部皮损组织病理改变 ( $\times 200$ )



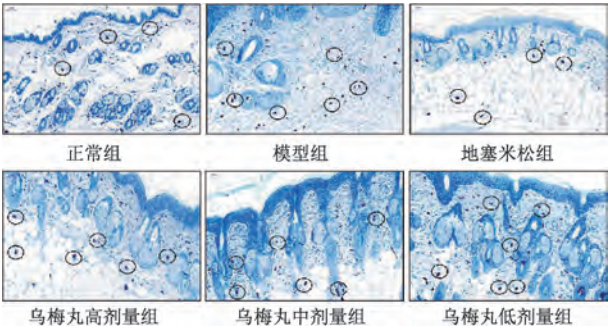
注:与正常组比较,## $P<0.01$ ;与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

图 5 乌梅丸对小鼠皮肤组织表皮厚度的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

3.6 乌梅丸对特异性皮炎模型小鼠皮肤组织中肥大细胞浸润情况的影响 正常组小鼠皮肤组织真皮层中有少量的肥大细胞;与正常组比较,模型组小鼠皮肤组织中肥大细胞数增加 ( $P<0.01$ ),主要集中在真皮层;与模型组比较,



地塞米松组小鼠皮肤组织中肥大细胞数减少 ( $P<0.01$ ), 乌梅丸各剂量组小鼠皮肤真皮层中肥大细胞的浸润情况减轻, 肥大细胞的数量减少 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 见图 6~7。提示乌梅丸可能通过减少受损皮肤中肥大细胞的浸润, 发挥免疫调节作用, 从而减轻小鼠的过敏性症状, 减缓特应性皮炎小鼠病程的发展。



注：圆圈标记内为肥大细胞。  
图 6 各组小鼠皮肤真皮层中肥大细胞浸润情况 (×200)

3.7 乌梅丸对特应性皮炎模型小鼠皮肤组织 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 表达的影响 正常组小鼠皮肤组织 IL-4、IL-5、IL-13 表达较低; 与正常组比较, 模型组小鼠皮

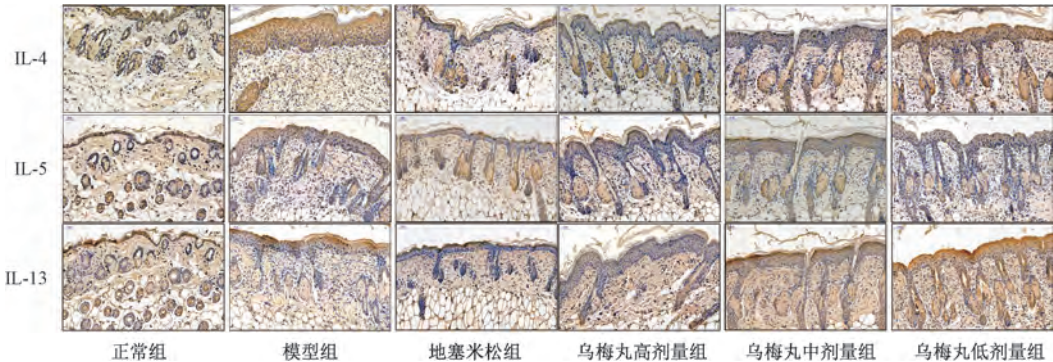
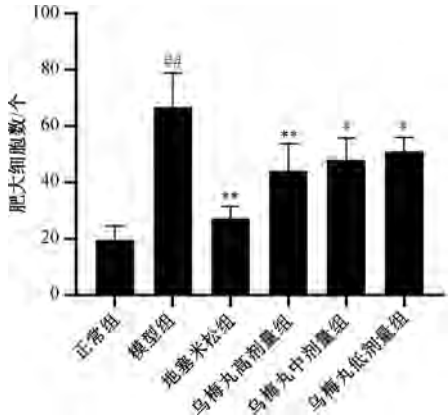


图 8 各组小鼠皮肤组织 IL-4、IL-5、IL-13 免疫组化染色图 (×200)

3.8 乌梅丸对特应性皮炎模型小鼠外周血 IgE 水平的影响 与正常组比较, 模型组小鼠血清 IgE 水平升高 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 地塞米松组与乌梅丸高剂量组小鼠血清 IgE 水平降低 ( $P<0.05$ ), 见图 9。提示乌梅丸能降低特应性皮炎小鼠血清 IgE 水平进而减轻过敏性症状。

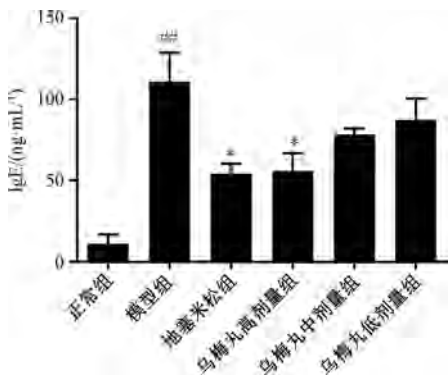
4 讨论

特应性皮炎是一种复杂的全身炎症性疾病, 常发病于儿童, 部分持续到成年, 被认为是最常见的慢性病之一<sup>[6]</sup>。近年来, 特应性皮炎在亚洲地区发病率逐年升高, 严重影响患者及其家庭生活质量<sup>[13-14]</sup>。特应性皮炎发病原因复杂, 免疫异常是关键因素。在特应性皮炎急性期, 主要是 Th2 型细胞免疫应答占优势, 如 IL-4、IL-5、IL-13 等; 慢性期, Th2 向 Th1 转移, 主要是 Th1 型细胞占优势, 如 IFN- $\gamma$ <sup>[15-16]</sup>。特应性皮炎被认为是过敏性 Th2 介导的疾病, 其特征在于大量产生 IgE、肥大细胞, 活化和诱导 IL-4、IL-13、IL-5 等细胞因子水平<sup>[17]</sup>。IL-4 主要作用于 B 淋巴细胞, 调



注：与正常组比较,  $^{##}P<0.01$ ; 与模型组比较,  $^{*}P<0.05$ ,  $^{**}P<0.01$ 。  
图 7 乌梅丸对小鼠皮肤组织中肥大细胞数目的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

肤组织 IL-4、IL-5、IL-13 表达升高, 主要集中在皮肤表皮、皮脂腺、真皮部分区域、毛囊孔周围; 与模型组比较, 地塞米松组与乌梅丸各剂量组小鼠皮肤表皮 IL-4、IL-5、IL-13 表达降低, 见图 8。提示乌梅丸能降低特应性皮炎小鼠皮肤组织中 Th2 型细胞因子水平。



注：与正常组比较,  $^{##}P<0.01$ ; 与模型组比较,  $^{*}P<0.05$ 。  
图 9 乌梅丸对小鼠外周血 IgE 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

节 T 细胞水平, 诱导过敏原特异性 IgE 的产生, 可引起炎症级联反应; IL-5 主要由活化的 Th2 细胞和肥大细胞分泌, 促进 B 细胞分化、增殖和 IgE 合成, 从而促使过敏反应的

发生<sup>[18]</sup>；IL-13 主要由肥大细胞、Th2 细胞等分泌合成，在 B 细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞等表面广泛表达，可刺激 B 细胞增殖及 IgE 的合成，参与机体多种慢性炎症反应<sup>[19]</sup>。肥大细胞与许多过敏性疾病有关，在急性特应性皮炎皮损中，脱颗粒形态的单核细胞比例增多，而在慢性特应性皮炎中，单核细胞数目增多<sup>[20]</sup>。肥大细胞在抗原刺激下，启动分泌过程，IgE 与肥大细胞表面高亲和力受体 FcεRI 结合，诱导肥大细胞脱颗粒且释放细胞因子，包括组胺、IL-4、IL-13 等，增加慢性炎症的病程<sup>[21-22]</sup>。

中医学认为特应性皮炎的病因病机为先天禀赋不耐，外感风湿热邪，及脾虚而诱发的皮肤疾病，有湿热蕴结、血虚风燥、脾虚湿盛 3 种证型<sup>[17,23]</sup>。乌梅丸组方中君药是乌梅，有涩肠止泻的功效；臣药是蜀椒、细辛，温肾暖脾化湿；附子、桂枝、干姜助蜀椒、细辛温肾暖脾，温阳以扶正，散寒以祛邪；黄连、黄柏，清热燥湿；人参、当归为佐药，益气补血<sup>[24]</sup>。《神农本草经》记载，乌梅可去死肌、蚀恶肉；细辛主“百节拘挛，风湿，死肌”。现代药理表明，乌梅可抗过敏；细辛有止痛、局部麻醉之效；花椒外用止痒杀虫；桂枝外用抗炎抑菌、抗过敏；黄连、黄柏对于常见湿疹、痤疮等效果良好<sup>[25-26]</sup>。

本研究表明，乌梅丸作用于特应性皮炎小鼠整体疗效好，可能通过良性调控 Th2 型细胞因子表达，从而减少淋巴细胞的募集、B 细胞产生、肥大细胞活化，减少肥大细胞脱颗粒及炎症因子的释放，调控血清 IgE 表达，发挥良好的缓解特应性皮炎症状的效果。

参考文献：

[ 1 ] Saini S, Pansare M. New insights and treatments in atopic dermatitis [ J ]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66 ( 5 ) : 1021-1033.

[ 2 ] Spergel J M. Immunology and treatment of atopic dermatitis[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2008, 9(4): 233-244.

[ 3 ] Dhingra N, Gulati N, Guttman-Yassky E. Mechanisms of contact sensitization offer insights into the role of barrier defects *vs.* intrinsic immune abnormalities as drivers of atopic dermatitis [ J ]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(10): 2311-2314.

[ 4 ] Na C H, Chung J, Simpson E L. Quality of life and disease impact of atopic dermatitis and psoriasis on children and their families[J]. *Children (Basel)*, 2019, 6(12): 133.

[ 5 ] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66: 8-16.

[ 6 ] Czarnecki T, Krueger J G, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march [ J ]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 ( 6 ) : 1723-1734.

[ 7 ] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组，特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南（2020 版）[ J ]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-82; 88.

[ 8 ] 黄楚君, 朱梓波, 薛素琴, 等. 特应性皮炎心脾相关病因病机理论的古文献探析[ J ]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(5): 466-468.

[ 9 ] 林欢儿, 李孜怡, 彭 静, 等. 中医药治疗特应性皮炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 29-32.

[ 10 ] 丁晓洁, 董正平. 乌梅丸的实验研究进展[ J ]. 中国医药导报, 2017, 14(12): 52-55.

[ 11 ] 梁 强. 银屑胶囊止痒作用实验研究 [ J ]. 广东药学, 2005, 15(2): 78-79.

[ 12 ] Jang S, Ohn J, Kim J W, *et al.* Caffeyol-Pro-His amide relieve DNCB-induced atopic dermatitis-like phenotypes in BALB/c mice[ J ]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8417.

[ 13 ] Tsai T F, Rajagopalan M, Chu C Y, *et al.* Burden of atopic dermatitis in Asia[J]. *J Dermatol*, 2019, 46(10): 825-834.

[ 14 ] 李彩艳, 张玉鑫, 袁慧敏, 等. 麻黄连翘赤小豆汤对特应性皮炎小鼠皮肤组织 PAR-2、TRPA1 表达的影响[ J ]. 世界中医药, 2021, 16(4): 587-591; 596.

[ 15 ] Fiset P O, Leung D Y, Hamid Q. Immunopathology of atopic dermatitis [ J ]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118 ( 1 ) : 287-290.

[ 16 ] Torres T, Ferreira E O, Gonalo M, *et al.* Update on atopic dermatitis[ J ]. *Acta Med Port*, 2019, 32(9): 606-613.

[ 17 ] 林欢儿, 李孜怡, 彭 静, 等. 中医药治疗特应性皮炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 29-32.

[ 18 ] 齐 丽, 王 燕. 白介素 5 与支气管哮喘[ J ]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(24): 1889-1891.

[ 19 ] 唐学武, 王文革. 白介素 13 参与哮喘发病机制的研究进展 [ J ]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(23): 1810-1814.

[ 20 ] 王 珊, 刘玲玲. 肥大细胞在特应性皮炎发病机制中的作用[ J ]. 中国医学文摘 ( 皮肤科学 ), 2016, 33(2): 114-121; 85.

[ 21 ] 高 强, 李 辉, 刘勇庆, 等. 免疫细胞在特应性皮炎中作用研究进展[ J ]. 武警后勤学院学报 ( 医学版 ), 2014, 23(10): 871-874.

[ 22 ] Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? [ J ]. *Antibodies (Basel)*, 2020, 9(3): 47.

[ 23 ] 王剑锋. 特应性皮炎患者中医证型与临床评价指标的关系 [ J ]. 中国医药指南, 2020, 18(22): 146-148.

[ 24 ] 魏 巍, 董新悦, 唐 瑞, 等. 乌梅丸服药反应机理[ J ]. 河南中医, 2020, 40(9): 1305-1307.

[ 25 ] 张效东. 乌梅丸临证举隅 [ J ]. 山东中医杂志, 2013, 32 ( 8 ) : 592-593.

[ 26 ] 刘 敏, 任存霞. 经方乌梅丸的临证应用[ J ]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(88): 87; 90.