

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.006

川芎白芷对过敏性皮炎模型的血流变及炎性因子表达影响的实验研究*

毛应岚¹ 刘克舜¹ 姜 维² 胡 娜² 于娇妍² 张 琰² 郑 瑾^{3Δ}

(1 陕西中医药大学 陕西 咸阳 712000; 2 空军军医大学第二附属医院药剂科 陕西 西安 710038;

3 空军军医大学第二附属医院中医科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:从皮下血流变和炎性因子表达的角度,研究川芎白芷对过敏性皮炎组织的干预作用。**方法:**将 60 只雄性纯白豚鼠随机分为正常组、模型组、白芷组、川芎组、川芎白芷合用组和阳性药组。除正常组外,其余各实验组均使用 2,4-二硝基氯苯法建立变应性接触性皮炎模型。建模成功后每组按设计分别在致炎各处涂抹各组药物,末次给药 4 h 后使用激光多普勒血流成像系统检测各组豚鼠患侧耳血流变化,取各实验组豚鼠耳组织,制备 HE 染色的病理切片,并使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测耳组织中炎症指标因子 IL-1 β 、TNF- α 、LTB4、LTD4、PGE2 和 PGD2 的水平。**结果:**与正常组比,致敏模型组的耳枝干与末端血管血流急剧增加,各给药组与模型组比较耳血管血流变明显降低,其中川芎白芷合用对炎症组织枝干血管血流影响最显著;模型的相关炎性因子水平均显著升高,各给药组炎症因子指标显著下降,LTB4、LTD4、PGD2、PGE2 水平下降。川芎组与白芷组相比,抑制白三烯指标 LTB4、LTD4 的作用更显著,白芷在 IL-1 β 、IL-8 作用较明显,川芎白芷合用组的作用优于川芎和白芷单用组。**结论:**川芎白芷对急性皮炎模型有治疗作用,可抑制组织中炎症反应,减少前列腺素类及白三烯类物质的释放,改善炎症引起的血流变反应。川芎白芷对皮下急性炎症的作用机制有差别,在抑制白三烯类和白介素类炎症介质过程中有协同配伍效果。

关键词:川芎;白芷;过敏性皮炎;血流变;炎症因子

中图分类号:R751;R243;R927 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1829-05

Experimental Study on the Effect of Ligusticum Chuanxiong and Angelica on Hemorheology and Expression of Inflammatory Factors in Allergic Dermatitis Model*

MAO Ying-lan¹, LIU Ke-shun¹, JIANG Wei², HU Na², YU Jiao-yan², ZHANG Yan², ZHENG Jin^{3Δ}

(1 Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, 712000, China; 2 Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China; 3 Department of Traditional Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To study the intervention effect of Angelica Ligusticum chuanxiong on the tissues of allergic dermatitis from the perspective of subcutaneous blood rheology and inflammatory factor expression. **Methods:** 60 male pure white guinea pigs were randomly divided into control group, model group, Angelica dahurica group, Ligusticum chuanxiong group, Angelica combined Ligusticum chuanxiong group and positive drug group. Except for the normal group, the allergic contact subcutaneous inflammation model was established by 2,4-dinitrochlorobenzene method in all experimental groups except the normal group. After successful modeling, each group was designed to smear each group of drugs at inflammation sites. Four hours after the last administration, the blood flow changes in the affected ear of guinea pigs in each group were detected by laser Doppler flow imaging system. The ear tissues of guinea pigs in each experimental group were taken and pathological sections stained with HE were prepared. The inflammatory indicators IL-1 β , TNF- α , LTB4, LTD4, PGE in ear tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Compared with the normal group, the blood flow of the ear branch trunk and terminal vessels of the sensitized model group increased sharply, and the blood flow of the ear vessels of each administration group was significantly lower than that of the model group. in which the combination of Ligusticum Chuanxiong and Angelica dahurica had the most significant effect on the blood flow of inflamed tissue branches and trunks; the level of related inflammatory factors in the model is significantly increased, the inflammatory factor indexes of each administration group are significantly decreased, and the levels of LTB4, LTD4, PGD2, and PGE2 are decreased. Compared with the Angelica group, the Ligusticum chuanxiong group had more significant effects on inhibiting the leukotriene indicators LTB4 and LTD4, and the Angelica had more obvious effects on IL-1 β and IL-8. The combined use of Ligusticum chuanxiong and Angelica group had better

* 基金项目:陕西省重点研发计划一般项目(2019SF-279);空军军医大学军事医学"珠峰工程";陕西省中医药管理局中医药项目(15JC017)

作者简介:毛应岚(1993-),女,在读研究生,研究方向:肿瘤内科疾病的基础与临床研究

Δ 通讯作者:郑瑾(1973-),女,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:内科疾病的中西医结合治疗,E-mail: zjddln@163.com

(收稿日期:2020-09-21 接受日期:2020-10-16)

effects than the chuanxiong and Angelica single-use group. **Conclusions:** Ligusticum chuanxiong Angelica has a therapeutic effect on the acute subcutaneous inflammation model. It can inhibit the inflammation in the tissue, reduce the release of prostaglandins and leukotrienes, and improve the hemorheological response caused by inflammation. The mechanism of action of Chuanxiong Angelica on acute subcutaneous inflammation is different, and it has a synergistic effect in inhibiting inflammatory mediators of leukotrienes and interleukins.

Key words: Ligusticum chuanxiong; Angelica Dahurica; Allergic dermatitis; Hemorheology; Inflammatory factors

Chinese Library Classification(CLC): R751; R243; R927 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1829-05

前言

过敏性皮炎是皮肤科的常见病,日常接触的花粉、日光、食物、药物、寄生虫均有可能成为致敏原,由于致敏机制较为复杂,涉及变态反应、炎症反应等多种病变过程,主要引起表皮屏障功能受损,伴有剧烈瘙痒、皮疹,出现水泡,甚至糜烂渗出^[1-3]。变应性接触性皮炎(Allergic contact dermatitis, ACD)是过敏性皮炎中较为常见的一种,主要由 T 辅助细胞(T help cell, Th)介导的迟发性变态反应,该机制在过敏性皮炎发病过程中起着重要作用。由于 ACD 病变组织可释放大量炎症因子,如白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α),以及白细胞三烯 B4 (Leukotrienes B4, LTb4)、白细胞三烯 D4(Leukotriene D4, LTD4)、前列腺素 E2 (PGE2)和前列腺素 D2(PGD2)等具有强烈舒血管作用,可加速周围组织血流变,同时引起血管渗出,加重组织水肿瘙痒溃烂,并延缓病变组织愈合,因此除了常规抗过敏抗炎治疗,抑制病变部位的微血管舒张和渗出,也是有效缓解皮下组织变态反应的重要手段^[4-6]。

中医学理论认为过敏性皮炎属于“湿疮”、“浸淫疮”等范畴,多因机体先天禀赋或因病出现皮肤腠理不密,使毒邪侵入皮肤,蕴郁化热,郁热与气血相搏而发病。中药里的川芎、白芷是治疗疮疡肿毒的常用配伍,川芎其性温燥,善于行走,具有活血行气、祛风通络的功效^[7];川芎有效部位有明显的抗炎、降低血浆黏度、延长凝血酶原时间和抗血小板聚集作用^[8]。白芷可解表散寒、祛风止痛止痒、燥湿消肿排脓,白芷香豆素有降血压、抗凝血、抗微生物、抗氧化、抗病毒等多种药理活性^[9,10],可用于风湿瘙痒、疮疡肿毒等症^[11],两药配伍后的主要活性成分具有抗过敏、抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理作用^[12-14]。本实验采用经典的豚鼠耳组织皮肤 2,4 二硝基氯苯(DNCB)致敏模型^[15-17]考察外用白芷川芎前后外耳血流量变化及病变组织中相关炎症因子,从干预血流变和炎症因子角度探讨白芷川芎对过敏性皮炎的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

旋转蒸发器(爱信 RE1001),电子天平(赛多利斯),酶标仪(帝肯 Infinite M200 Pro),激光多普勒成像系统(摩尔 MOORLD12-HIR),超纯水机(Milli-Q AdvantageA10)。

1.2 药品与试剂

川芎、白芷药材提取物,实验室自制,川芎(康超健康,批号:190201)、白芷(康美药业,批号:181004311),各 100 g,川芎

白芷各 50 g,分别通过 75%乙醇回流提取,旋转蒸发器 55℃减压浓缩至 1 g 生药/mL,4℃冷藏备用。阳性对照药卤米松乳膏(奥能,批号:6200436),2,4 二硝基氯苯(DNCB)(成都艾科,批号:201903101),IL-1 β 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1906261),TNF- α 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1906283),PGE2 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1907602),PGD2 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1907153),LTb4 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1907061),LTD4 酶联免疫试剂盒(西唐生物,批号:1907081)。

1.3 实验动物

清洁级健康雄性 SD 豚鼠 60 只,重量为 250 $\pm$ 20 g,饲养条件:室温(25 $\pm$ 2)℃,自由进食饮水。实验动物购自空军军医大学实验动物中心,动物合格证号:医动字第 08-005 号,动物许可证号:SCXK(军)2019-007。

1.4 方法

1.4.1 豚鼠急性皮下炎症模型制作与分组 将 60 只 SD 豚鼠,随机分组:正常组 A,模型组 B,阳性组 C、川芎组 D、白芷组 E、川芎白芷合用组 F,每组 10 只,各组实验动物分别于颈背至耳缘处剃去毛,正常组于而后涂抹生理盐水 100 μ L,其余各组用 5% 2,4 二硝基氯苯(DNCB)溶液 25 μ L,在后颈至耳缘处局部外涂致敏,2 周后,用 0.1% DNCB 溶液 100 μ L 右耳内侧局部外涂激发,每周 1 次,共 4 次。第 4 次激发后 72 h,各给药组(除正常与模型组)均在造模 1 h 后均匀涂抹药物,提取物给药剂量根据人用剂量和体表面积换算为豚鼠阳性药(0.3 mg $\cdot$ kg⁻¹)、川芎组(10 g $\cdot$ kg⁻¹)、白芷组(10 g $\cdot$ kg⁻¹)、川芎白芷合用组(10 g $\cdot$ kg⁻¹),每 8 h 给药一次,连续给药三次。

1.4.2 激光多普勒测定耳组织血流 各组豚鼠末次给药 4 h 后腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉,激光多普勒法扫描各组豚鼠耳组织血流变。

1.4.3 豚鼠耳组织病理学和细胞因子的测定 处死各组豚鼠,取病变部位耳组织,制作 HE 染色病理切片,观察病理学变化。

另取病变耳组织约 0.2 g,称重后加 2 mL 生理盐水研磨,4℃转速 4000 r/min 离心 15 min,分离匀浆上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书所示操作步骤,测定耳组织中 IL-1 β 、TNF- α 、LTb4、LTD4、PGE2、PGD2 水平。

1.4.4 数据分析 数据统计采用 SPSS 19.0 软件分析,各组数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 表示组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 豚鼠耳激光多普勒测定血流变结果

多普勒结果图示由蓝到红依次为血流变强度递增,在激光多普勒扫描结果中可见,各组豚鼠耳廓清晰,空白组 A 耳组织血管血流变可检测度极低,仅血管汇集出有较显著流变响应,其余各实验组豚鼠耳缘均可见显著血管强流变响应,与空白组 A 相比,模型组 B 耳廓血管扩张最严重,血流变急剧增加;与模型组相比,各给药组足部血流变均有明显降低,川芎、

白芷及其合用组影响血流变作用显著,其中川芎组 D 有调节整体血流变的趋势,可降低支干血管汇集之间区域的血流变,而白芷偏重于降低末梢微血管的扩张,对汇集处血管作用较弱,川芎白芷合用组 E 对耳廓整体血流变效果更明显,且与阳性药组作用效果有显著差别,结果见图 1。

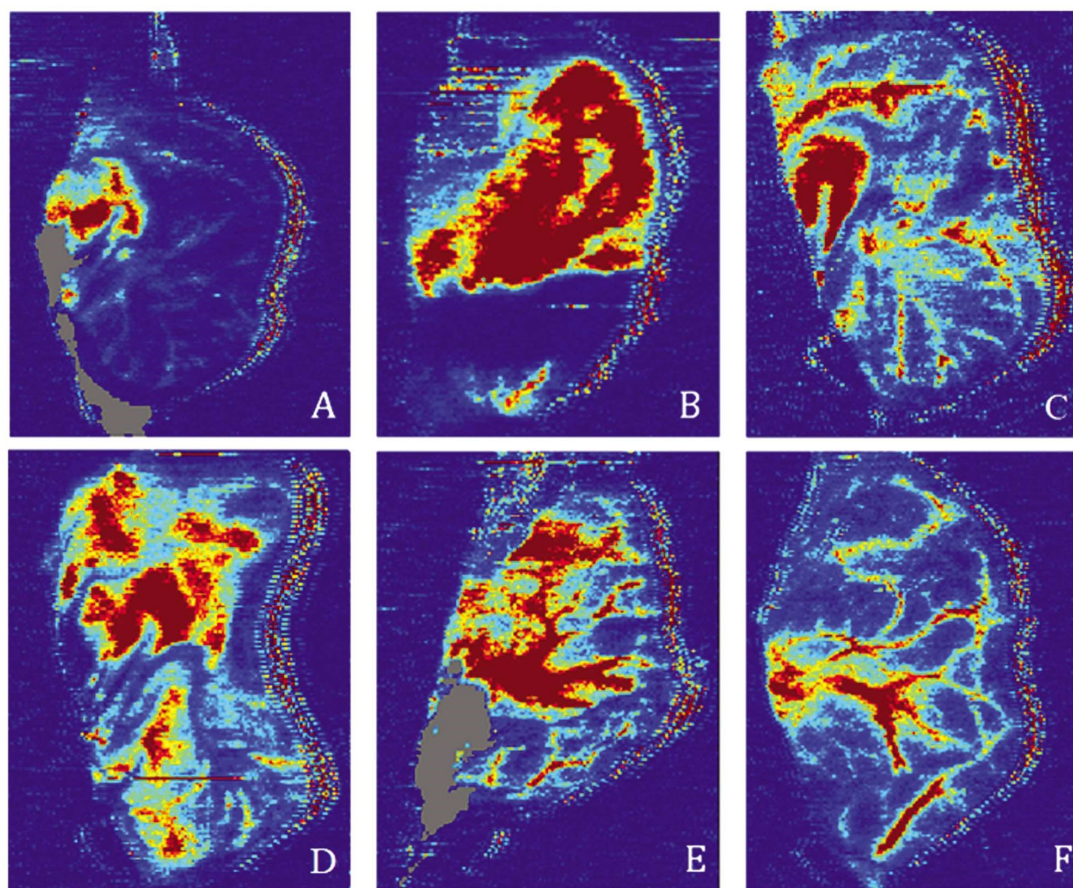


图 1 实验组耳组织血流变

Fig.1 Blood rheology of guinea pig ears in each experiment

A 正常组, B 模型组, C 阳性组, D 川芎组, E 白芷组, F 川芎白芷合用组

A control group; B model group; C Positive group; D Angelica group; E Ligusticum group; F Combination group

2.2 耳组织 HE 染色结果

显微镜下可见空白对照组(A)耳组织表皮结构完整,无水肿和炎性细胞聚集,模型组豚鼠耳组织(B)较空白组血管周围出现明显的炎性细胞聚集反应(黑色箭头处),真皮结缔组织水肿,间隙增加,耳结蹄组织结构破坏较严重(黑色箭头处);川芎白芷单用组(D和E)较模型组有部分水肿反应,较模型组显著减少,组织结构有连续性;阳性对照组(C)耳组织结构基本完整,水肿反应轻微,组织结构连续,川芎白芷合用组 F 耳组织整体结构基本完整(黑色箭头处),较其他给药组炎性反应最轻,见图 2。

2.3 豚鼠耳组织中 IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、PGD2、LTB4 和 LTD4 的水平

与空白组相比,模型组耳组织中的 IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、PGD2、LTB4 和 LTD4 水平显著升高($P<0.05$),白芷组、川芎组、川芎白芷合用组较空白组 IL-1 β 、TNF- α 水平也显著升高

($P<0.05$),但较模型组显著降低($P<0.05$),白芷组和川芎白芷合用组较川芎组 IL-1 β 、TNF- α 水平降低更显著;与模型对照组比较,川芎组、川芎白芷合用组及阳性组均可不同程度降低豚鼠炎性组织中 PGE2、PGD2 量,但白芷组 PGD2 水平与模型组相比无显著性差异,白芷组对 PGD2 不显著;白芷组及川芎白芷合用组与模型组相比 LTB4 水平显著降低($P<0.05$);白芷组、川芎组、川芎白芷合用组较模型组 LTD4 水平显著降低($P<0.05$),给药组间无显著差异。

3 讨论

《中医外科学》中指出“湿疮”、“浸淫疮”是外科疾病中最常见的一大类病证,是各种致病因素侵袭人体后引起的过敏性皮肤病的总称^[18],发病期多伴有剧烈的皮肤瘙痒、红肿疼痛或皮癣为特征^[19,20]。《素问病机气宜保命集》疮疡论--第二十六^[21]：“论曰,疮疡者,火之属,须分内外以治其本。内经曰,膏粱之变,

足生大丁,其原在里,发于表也,受持如虚。言内结而发诸外,未知从何道而出,皆是虚而出也。"过敏性皮炎多为毒邪侵入皮肤,蕴郁化热,或风热湿毒相聚而成,即脏腑郁热,风湿所侵,肺

气亏虚,结聚于腠理,以致血行不畅,经络不舒,皮肤瘙痒肿痛^[22]。因此选用具有祛风止痒、燥湿透疹功效的药物进行对症治疗。

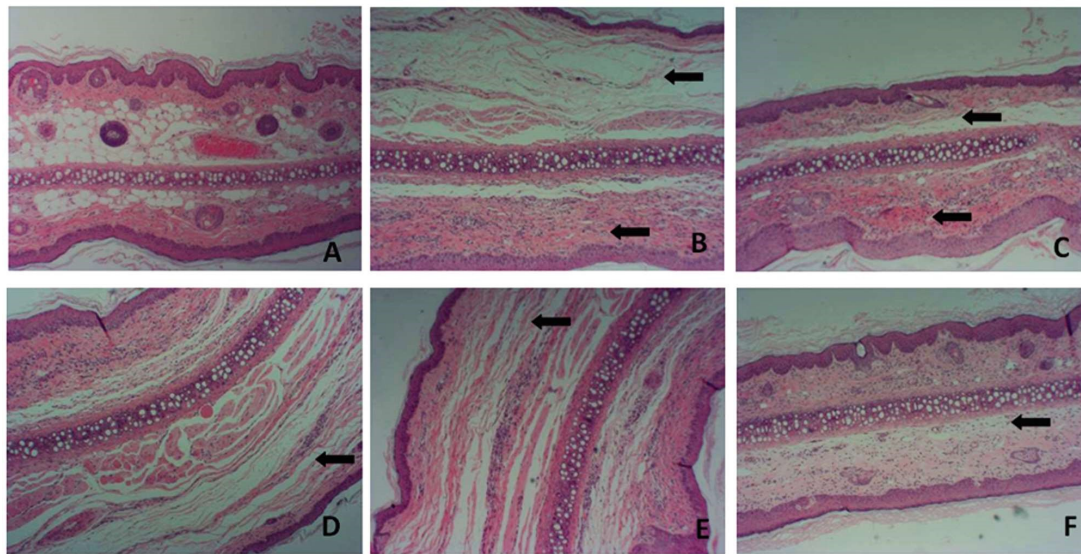


图2 实验组耳组织病理切片(HE, × 40)

Fig.2 Pathological sections of guinea pig ears in each experiment

A 正常组, B 模型组, C 阳性组, D 川芎组, E 白芷组, F 川芎白芷合用组

A control group; B model group; C Positive group; D Angelica group; E Ligusticum group; F Combination group

表1 豚鼠耳组织中 IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、PGD2、LTB4 和 LTD4 的水平($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 1 The levels of IL-1 β , TNF- α , PGE2, PGD2, LTB4 and LTD4 in guinea pig ear tissues ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Groups	IL-1 β (ng·g ⁻¹)	TNF- α (ng·g ⁻¹)	PGE2 (ng·g ⁻¹)	PGD2 (ng·g ⁻¹)	LTB4 (ng·g ⁻¹)	LTD4 (ng·g ⁻¹)
Control Group	0.45 $\pm$ 0.09	3.34 $\pm$ 0.77	9.32 $\pm$ 1.94	4.64 $\pm$ 0.41	3.98 $\pm$ 0.66	0.14 $\pm$ 0.02
Model Group	3.63 $\pm$ 0.83	11.16 $\pm$ 2.66	28.26 $\pm$ 4.01	13.73 $\pm$ 2.06	13.07 $\pm$ 2.74	2.61 $\pm$ 0.44
Positive Group	1.39 $\pm$ 0.39*	5.03 $\pm$ 1.26*	22.09 $\pm$ 3.99*	10.09 $\pm$ 1.74*	5.66 $\pm$ 1.55*	0.52 $\pm$ 0.08*
Angelica Group	1.92 $\pm$ 0.35*	6.30 $\pm$ 1.85*	18.39 $\pm$ 2.55*	13.61 $\pm$ 3.66 ^Δ	10.02 $\pm$ 1.16 ^{Δ*}	0.92 $\pm$ 0.11*
Ligusticum Group	2.36 $\pm$ 0.6*	7.51 $\pm$ 2.66*	22.60 $\pm$ 1.59 ^{Δ*}	10.97 $\pm$ 2.74*	8.91 $\pm$ 2.34*	0.96 $\pm$ 0.17*
Combination Group	1.98 $\pm$ 0.47*	6.82 $\pm$ 0.41*	16.18 $\pm$ 3.96*	9.66 $\pm$ 1.81*	7.8 $\pm$ 1.01*	0.88 $\pm$ 0.23*

Note: Compare with the model group, * $P < 0.05$; Compare with the Combination group, ^Δ $P < 0.05$.

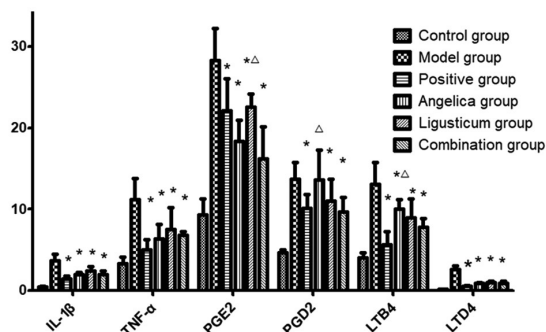


图3 豚鼠耳组织中 IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、PGD2、LTB4 和 LTD4 的水平

Fig.3 The levels of IL-1 β , TNF- α , PGE2, PGD2, LTB4 and LTD4 in guinea pig ear tissues

川芎具有活血行气、祛风通络的功效,现代药理研究发现川芎含有酚酸类、生物碱^[1]、挥发油、多糖类等有效成分,有研

究表明川芎中3种具有抗炎药效的成分为洋川芎内酯A、Z-藁本内酯和新蛇床内酯,通过不同的靶点阻碍炎症的信号传递,影响下游蛋白的表达,从而发挥抗炎作用^[23-25];白芷可解表散寒、祛风止痛止痒、燥湿消肿排脓,现代药理学表明白芷含有挥发油类、香豆素类、木脂素、生物碱、多糖、甾醇类等化学成分,具有解热镇痛^[26,27]、抗氧化、美白^[28]、抗菌、抗炎、舒张血管、降血糖^[29]等药理作用,两药配伍,更好地发挥了其祛风止痒、解热镇痛抗炎的效果,药效作用显著增强,临床上川芎和白芷用于治疗风疹瘙痒、疮疡肿痛等症。现代药理研究表明,川芎和白芷有解热、镇痛、抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗过敏、影响免疫功能的作用^[30-32],很大程度上丰富了临床用药范围,但其在抗血管通透性增加、抗组织水肿和调节微循环血流变的作用机制尚不明确。

现代医学认为湿疮的基本病理特征为过敏性皮炎反应,即表皮组织的迟发型变态反应。在致敏反应过程中,无论是在速

发反应还是迟发反应阶段,白三烯的数量都显著增加,LTB4 和 LTD4 是最为常见的白三烯产物,LTB4 是强效的炎症介质,由肥大细胞或嗜碱性粒细胞激活后合成,作用于周围组织细胞而参与变态反应,还能吸引中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞聚集在炎症区,同时产生更多的 LTB4,继而导致炎症加剧^[17];LTD4 水平升高也能导致毛细血管或微静脉血管通透性增加,整体组织充血、肿胀、黏膜增厚,使炎症进展^[18]。同时,变态反应发生的皮损组织释放大量的炎症因子,包括白介素类和前列腺素类等,这些炎症因子在炎症反应中发挥着加剧炎症反应的重要作用^[33,34]。通过理化因素及生物因素对表皮的刺激,可直接导致角质形成细胞活化,使其产生白介素 IL-1 β 等炎症因子,诱导血管内皮细胞表达粘附分子,促进循环中炎症细胞穿过血管壁、并在趋化因子的作用下浸润于局部组织,直接或间接释放更多炎症因子如 TNF- α ,导致局部皮肤炎症的形成与发展^[35,36],再进一步产生 PGD2、PGE2 等细胞因子,具有增加血管通透性、维持血管张力及免疫调节等功能^[39]。

DNCB 致敏的特点是模拟人类免疫致敏过程,由 DNCB 诱导细胞性免疫应答,导致发生接触性皮炎,产生局部炎症病变,造成皮肤的损伤。本实验以川芎白芷提取物为研究对象,建立 2.4 二硝基氯苯(DNCB)致敏的豚鼠耳急性皮下炎症模型,利用激光多普勒原理,测量模型豚鼠耳部血流量变化,结果显示:川芎组、白芷组和川芎白芷合用组的豚鼠耳组织血流变都产生不同程度的抑制,抑制其毛细血管扩张,促进其恢复正常,其中川芎较偏重作用于微血管与支杆血管汇集之间区域的血流变,对耳枝干血流变影响明显,而白芷次之,有调节整体血流变的趋势,川芎白芷合用后效果最明显,提示川芎白芷对炎症组织血管扩张和渗出具有抑制效果,有深入研究的价值。

通过检测炎症相关因子 IL-1 β 、TNF- α 、LTB4、LTD4、PGE2、PGD2 的含量变化来考察川芎和白芷的抗炎、调节血流变的作用。本实验结果表明,模型的相关炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、LTB4、LTD4、PGE2、PGD2 水平均显著升高。与模型组比较,实验考察组中前列腺素类指标 PGD2、PGE2 水平均有下降,但作用效果不突出。川芎组与白芷组相比,川芎对白细胞三烯指标 LTB4、LTD4 的作用更显著,白芷在 IL-1 β 、IL-8 作用较明显,川芎白芷合用的效果优于川芎和白芷单用组,结果提示川芎白芷对皮下急性炎症的作用机制有差别,在抑制白细胞三烯类和白介素类炎症介质过程中有协同配伍效果,作用机制尚需深入研究。

参考文献(References)

- [1] Darji K, Fisch S, Adjei Boakye E, et al. Characterization of children with recurrent eczema herpeticum and response to treatment with interferon-gamma[J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(6): 686
- [2] Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 119(6): 548-552
- [3] Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis[J]. *Clin Dermatol*, 2015, 33(3): 281-288
- [4] Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis[J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2001, 108(5): 839-846
- [5] Gober MD, Gaspari AA. Allergic contact dermatitis [J]. *Current directions in autoimmunity*, 2008, 10: 1-26
- [6] Martin SF, Pichler WJ. Drug hypersensitivity. Chemical-induced contact hypersensitivity in the mouse model [M]. Karger, Basel, 2007, 34-46
- [7] 刘颖姝. 川芎功效及临床用药思维的文献研究 [D]. 北京中医药大学, 2010
- [8] 李文, 李丽, 是元艳, 等. 川芎有效部位的药理作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, (06): 29-31
- [9] 郭小红, 冷静, 刘霞, 等. 白芷研究进展及地上部分资源开发展望[J]. *中医药导报*, 2018, 24(18): 54-57
- [10] 庄俊嵘, 徐德生, 刘力, 等. 白芷的功效与临床应用[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(06): 82-83
- [11] 赵亮, 曹红. 白芷有效成分提取工艺的优化及其中药材质量研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(14): 2759-2766+2774
- [12] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(31): 159-162+166
- [13] 刘双利, 姜程曦, 赵岩, 等. 川芎化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(10): 2146-2152
- [14] 李铁雯, 韩忠明, 李岳桦, 等. 川芎的中药学研究 [J]. *特产研究*, 2011, 33(02): 68-70
- [15] BAER RL, ROSENTHAL SA, SIMS CF. The allergic eczema-like reaction and the primary irritant reaction; a histologic comparison of their evolution in the acanthotic skin of guinea pigs [J]. *AMA Arch Derm*, 1957, 76(5): 549-560
- [16] Hammerschmidt E E, Korting G W. The effect of antisthen and methylthiouracil on experimental skin reactions in the guinea pig[J]. *Arch Dermatol Syph*, 1951, 192(2): 77
- [17] Grkurov K G, Fedorova TN, Fedorov SM. Effect of antioxidants on the course of eczema and allergic contact dermatitis [J]. *sov Mled*, 1990, (10): 113
- [18] 李曰庆, 何清湖. 中医外科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012
- [19] Kvam MS, Alfonso JH, Berents TL, et al. Work-related hand eczema [J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2019, 139(4)
- [20] Mowad CM, Anderson B, Scheinman P, et al. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation [J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016, 74(6): 1029-1040
- [21] 金·刘素素. 素问玄机原病式 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007
- [22] 李孜怡, 李怀军, 赵晶, 等. 中医药治疗急性湿疹的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(08): 1592-1596
- [23] 孙存霞, 吴国林. 川芎中的化学成分抗炎活性及其质量控制的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2015, 36(07): 58-60
- [24] 马宁宁, 范姗姗, 李欣, 等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(18): 140-146
- [25] 辛国, 李鑫, 黄晓巍. 川芎化学成分及药理作用 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(11): 1323-1325
- [26] Emi Okuyama, Tetsuyahasegawa, Takamitsu Matsushita, et al. Analgesic components of saposhnikovia Root (*Saposhnikovia divaricata*) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(2): 154
- [27] 崔秋兵, 张艺, 兰莎. 白芷镇痛作用物质基础研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(12): 102-104
- [28] 任星宇, 罗敏, 邓才富, 等. 白芷挥发油提取方法及药理作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(29): 4167-4170 (下转第 1858 页)

- ing hormone levels associated with antimüllerian hormone in post-menarchal daughters of women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2019, 111(2): 381-388
- [17] Le MT, Le VNS, Le DD, et al. Exploration of the role of anti-Müllerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(4): 579-585
- [18] 邵樟芳. 活血补肾调经汤联合米非司酮治疗围绝经期功能性子宫出血 42 例[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(4): 625-626
- [19] 谢蓬蓬, 傅艳红, 陶莉莉. 补肾调经汤辅助治疗多囊卵巢综合征不孕症的疗效及机制探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 340-343
- [20] 秦爱华, 林燕, 邓佳妮. 补肾调经汤联合温和灸法对辅助生殖子宫内膜薄的临床观察[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3364-3368
- [21] 薛海燕, 焦婵媛, 姚军. 肉苁蓉总苷药理作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(4): 486-488
- [22] 连彩艳, 王晓艳, 张书琦, 等. 基于网络药理学的菟丝子主要活性成分作用机制研究[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1278-1287
- [23] 王登, 周珺, 张锦, 等. 开心散和当归芍药散对高脂饲料喂养的慢性应激大鼠糖脂代谢的影响及 HPA 轴相关机制[J]. 中药材, 2015, 38(9): 1919-1924
- [24] Ahmed S, Zhan C, Yang Y, et al. The Transcript Profile of a Traditional Chinese Medicine, *Atractylodes lancea*, Revealing Its Sesquiterpenoid Biosynthesis of the Major Active Components[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151975
- [25] 陈鹏典, 杨卓欣, 刘芳, 等. 针药结合治疗多囊卵巢综合征促排卵的临床研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(35): 3987-3990
- [26] Qin W, Zhao K, Yang H. Effect of acupoint catgut embedding therapy combined with Chinese medicine for nourishing the kidneys and promoting blood circulation and improving blood glucose and lipid levels as well as the pregnancy rate in obese PCOS patients with infertility[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 2909-2914
- [27] 张连娣, 张兵, 姜晓琳, 等. 膈下逐瘀汤联合穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征不孕症的临床疗效观察 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(5): 375-379, 383
- [28] Qin W, Zhao K, Yang H. Effect of acupoint catgut embedding therapy combined with Chinese medicine for nourishing the kidneys and promoting blood circulation and improving blood glucose and lipid levels as well as the pregnancy rate in obese PCOS patients with infertility[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 2909-2914
- [29] 陈丹娜, 黄建业. 雷火灸配合穴位埋线治疗肥胖型和非肥胖型多囊卵巢综合征的临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(1): 26-29
- [30] Wu X, Mo Q, He T, et al. Acupoint catgut embedding for the treatment of obesity in adults: A systematic review protocol [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(8): e14610
- (上接第 1833 页)
- [29] 练有扬, 杨娜, 赵雨晴, 等. 白芷的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 科学技术创新, 2019, (03): 36-37
- [30] 于柳, 王哲, 武志强, 等. 药对荆芥-川芎的现代研究现状[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(05): 150-155
- [31] 赵春苗, 李亮亮. 白芷总香豆素对疮疡模型的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(01): 61-64
- [32] 窦红霞, 高玉兰. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2009, 26(02): 15-17
- [33] Liu W, Chen JL, Liu H, et al. Effects of meglumine cyclic adenyate pretreatment on systemic inflammatory response syndrome induced by lipopolysaccharide in rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017, 37(3): 332-336
- [34] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis[J]. Pathol Biol (Paris), 2012, 2(60): 74-79
- [35] 杨玲. 慢性皮炎中 GR α 、NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的表达 [D]. 第三军医大学, 2006
- [36] 付曼妮, 解翠林, 石嫻, 等. 他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床疗效及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2127-2130
- [37] 肖沙, 陈德宇, 杨西群. 白三烯及抗白三烯药物与皮肤病相关性的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2010, 32(02): 19-22
- [38] 张鑫雨, 申聪香, 文忠, 等. 变应性鼻炎患者主要鼻部症状与体内组胺及白三烯 D4 含量的相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(13): 1025-1028
- [39] Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease[J]. FASEBJ, 1998, 12: 1063-1073