

• 论 著 •

复方莪术油乳膏对 IMQ 诱导小鼠银屑病疗效观察及其
对 ICAM-1 和 NO 的影响*

钱 英¹,代 义¹,喻慧琳²,格汝娜姆²,赵婷婷^{3△}

(1. 遵义医科大学附属医院,贵州 遵义 563000;2. 重庆医科大学,重庆 400016;
3. 重庆医科大学实验教学管理中心,重庆 400016)

[摘 要] 目的 观察复方莪术油乳膏对咪喹莫特乳膏(IMQ)诱导小鼠银屑病皮损的治疗作用及其对细胞间黏附因子-1(ICAM-1)和一氧化氮(NO)的影响。方法 将 44 只 BALB/c 小鼠随机分为空白对照组、IMQ 模型组、乳膏基质对照组、5%莪术油组和 10%莪术油组,除 IMQ 模型组 12 只外,其余每组 8 只。除空白对照组涂抹凡士林外,其他 4 组连续 14 d 涂抹 62.5 mg 5% IMQ,诱导小鼠银屑病皮损模型,于第 7 天分别给予凡士林、乳膏基质、5%和 10%莪术油乳膏治疗。根据银屑病面积、严重程度指数评分和皮肤厚度评估皮损炎症严重程度,通过苏木精-伊红染色分析银屑病小鼠皮损组织学变化,观察脾脏形态并计算脾指数。通过酶联免疫吸附试验测定第 8、11 天 IMQ 模型组小鼠,以及第 15 天各组小鼠血清 ICAM-1、NO 水平。结果 复方莪术油乳膏明显降低 IMQ 诱导的银屑病样小鼠表皮增厚、炎性细胞浸润,并减轻 IMQ 诱导的小鼠脾脏肿大,明显抑制血清 ICAM-1 水平,诱导 NO 释放,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 复方莪术油乳膏可能通过抑制 ICAM-1 介导的炎性细胞黏附,同时,上调 NO 水平促进表皮屏障修复,改善 IMQ 诱导的小鼠银屑病皮损。

[关键词] 银屑病; 复方莪术油乳膏; 细胞间黏附因子-1; 一氧化氮

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.003 中图法分类号:R758.63;R986

文章编号:1009-5519(2023)02-0192-07 文献标识码:A

Effects of compound zedoary turmeric oil cream on IMQ-induced psoriasis in mice
and its influence on ICAM-1 and NO*

QIAN Ying¹,DAI Yi¹,YU Huilin²,GE Runamu²,ZHAO Tingting^{3△}

(1. The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,Zunyi,Guizhou 563000,China;
2. Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China;3. Experimental
Teaching Management Center,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Objective To investigate the therapeutic effect of compound zedoary turmeric oil (ZTO) cream on psoriasis skin lesions,induced by imiquimod cream (IMQ) in mice and its effects on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and nitric oxide (NO). Methods A total of 44 BALB/c mice were randomly divided into the blank control group,the IMQ model group,the cream matrix control group,the 5% ZTO group and the 10% ZTO group,with 8 mice in each group except for 12 mice in the IMQ model group. In addition to applying vaseline in the blank control group,62.5 mg 5% IMQ was applied in other four groups for 14 d to induce psoriasis lesions in mice. On the 7th day,vaseline,cream matrix,5% and 10% ZTO were applied respectively for treatment. Psoriasis area and severity index scores and skin thickness were used to evaluate the severity of inflammation in psoriasis mice. Hematoxylin-eosin staining was used to analyze the histological changes of skin lesions in psoriasis mice,and spleen morphology was observed and spleen index was calculated. Serum ICAM-1 and NO levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in the IMQ model group on the 8th day and 11th day,and in each group on the 15th day. Results Compound ZTO cream significantly reduced IMQ-induced epidermal thickening and inflammatory cell infiltration in psoriasis mice,alleviated IMQ-induced spleen enlargement in mice,significantly inhibited serum ICAM-1 level and induced NO release,with

* 基金项目:贵州省遵义市科技局科学计划课题(遵市科合 HZ 字〔2019〕66 号);重庆医科大学大学生科学研究与创新实验项目(SRIEP202104)。

作者简介:钱英(1988—),硕士研究生,主管药师,主要从事医院药学新药研发工作。 △ 通信作者,E-mail:812860207@qq.com。

statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Compound ZTO cream may improve IMQ-induced psoriatic lesions in mice by inhibiting ICAM-1-mediated inflammatory cell adhesion and promote epidermal barrier repair by up-regulating NO level to improve IMQ-induced psoriasis in mice.

[Key words] Psoriasis; Compound zedoary turmeric oil cream; Intercellular adhesion molecule-1; Nitric oxide

银屑病是一种慢性炎症性疾病,临床表现为红色斑块、鳞屑和瘙痒。在银屑病皮损部位角质形成细胞与树突状细胞、免疫细胞等串扰,形成炎症的恶性循环。而白细胞介素-23(IL-23)/IL-17 炎症轴在驱动银屑病的发生、发展中发挥着重要作用。内、外源性刺激(如遗传因素和皮肤屏障破坏等)均会诱导浆细胞样树突状细胞等释放 IL-23,激活辅助性 T 淋巴细胞 17 分泌 IL-17 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性细胞因子,进而促进角质细胞过度增殖并分泌其他炎症介质^[1]。其中细胞间黏附因子-1(ICAM-1)参与了 T 淋巴细胞的激活、迁移、黏附和再激活,介导斑块的形成和维持^[2]。ICAM-1 以可溶性 ICAM-1(sICAM-1)在血清中被检测到。sICAM-1 不仅在一定程度上反映表皮中 ICAM-1 表达水平,且与病情严重程度及活动度密切相关^[3-4]。此外,银屑病中的内源性一氧化氮(NO)在角质形成细胞的增殖、分化及炎症调节中发挥着复杂的双相作用。低水平 NO 诱导角质形成细胞增殖,加重炎症;高水平 NO 诱导角质形成细胞分化,有助于表皮屏障恢复^[5]。因此,促进 NO 释放可能是减轻银屑病炎症及修复皮肤屏障的新方向。

网络药理学分析表明,莪术油可作用于合成 NO 的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS),且含有莪术醇、 β -榄香烯和吉马酮等多种成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化和抗菌等生物活性^[6-7]。其中 β -榄香烯及相关衍生物可能通过激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/eNOS 信号通路诱导 NO 释放,改善内皮功能障碍^[8-9]。以 β -榄香烯为母体化合物引入咪唑烷 NO 供体基团开发出的 β -榄香烯杂合体,显示出了显著的抗肿瘤活性^[10]。莪术油可能是作用于银屑病的潜在 NO 供体,从而达到治疗银屑病的作用。

据文献报道,莪术油外用治疗银屑病具有较好的疗效,且不良反应较小,适合银屑病稳定期患者长期维持用药,以预防皮损复发,但其降低银屑病炎症并抑制表皮增厚的作用机制尚不明确^[11-12]。本研究通过建立咪喹莫特乳膏(IMQ)诱导的小鼠银屑病皮损模型,初步探讨了莪术油对银屑病稳定期小鼠血清 ICAM-1、NO 水平的调节作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 BALB/c 小鼠 44 只(雄性、体重

18~25 g),由重庆医科大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SYXK(渝)2018-0003],严格按实验动物 3R 原则给予实验动物人道主义关怀。莪术油购于江西省吉水县健民天然香料油厂,IMQ 购于四川明欣药业有限责任公司,凡士林购于联合利华(中国)有限公司,乳膏基质为遵义医科大学附属医院自制,ICAM-1、NO 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒均购于江苏酶免实业有限公司,光学显微镜购自宁波舜宇仪器有限公司,KD-BM 组织包埋机购自浙江省金华市科迪仪器设备有限公司,Leica RM2255(徕卡)组织切片机购自徕卡显微系统(上海)贸易有限公司,MULTISKAN GO 酶标仪购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,均由重庆医科大学创新实验室提供。

1.2 方法

1.2.1 动物造模、分组和给药 适应性饲养小鼠 1 周后刮除背部绒毛,形成大小 2 cm×3 cm 暴露区域。将 44 只 BALB/c 小鼠随机打上 1~44 号耳标,采用计算机 Excel 表格函数生成 44 个随机不重复整数。按照空白对照组、IMQ 模型组、乳膏基质对照组、5% 莪术油组和 10% 莪术油组的顺序依次完成随机分组,IMQ 模型组 12 只,其余每组 8 只。随机适应性饲养 3 d 后除空白对照组涂抹凡士林外,其余 4 组连续 14 d 每天于小鼠背部裸露皮肤涂抹 5% IMQ 62.5 mg,于第 7 天开始分别给予凡士林、乳膏基质、5% 莪术油、10% 莪术油进行治疗,用量均为 12.5 mg/cm²。

1.2.2 皮损严重程度评估及取材 根据银屑病面积和严重程度指数(PASI),于第 2、4、6、8、12、14 天进行评分,皮损红斑、鳞屑、浸润增厚程度均为 0~4 分,三者评分相加即为总评分。具体评分标准:无皮损计 0 分,轻度皮损计 1 分,中度皮损计 2 分,重度皮损计 3 分,极重度皮损计 4 分。给药第 8、11 天随机抽取 2 只 IMQ 模型组小鼠处死,余下实验动物于第 15 天全部处死。眼球取血,2 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液备用。同时,迅速剥离小鼠背部裸露皮肤组织,游标卡尺测量皮肤厚度,每只小鼠取 3 个表皮位置进行测量,取平均值,然后置于 4% 多聚甲醛中固定备用。剥离小鼠脾脏组织,观察脾脏长度并称重,计算脾指数(脾脏重量/体重)。评估莪术油抗银屑病活性实验设计见图 1。

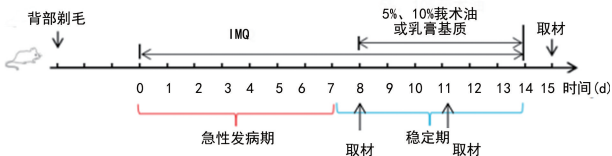


图 1 评估莪术油抗银屑病活性实验设计

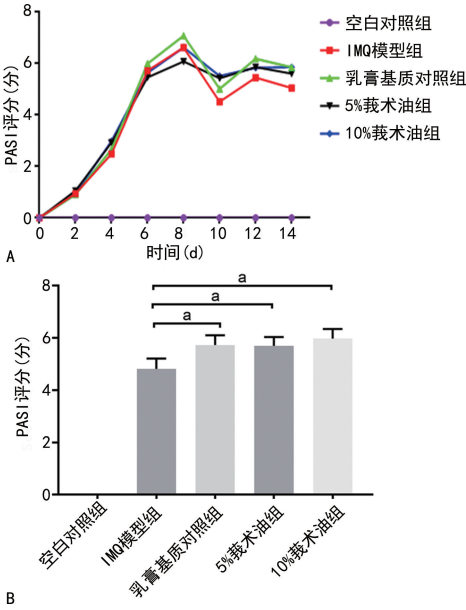
1.2.3 苏木精-伊红(HE)染色及组织病理观察 皮肤组织用 4%多聚甲醛固定,经脱水后包埋在石蜡中。使用 HE 染色对 5 μm 石蜡切片进行染色。在光学显微镜下评估银屑病的组织病理学特征,包括过度角化、颗粒层变薄或消失、棘层肥厚、表皮波浪状起伏并向真皮下延伸,以及皮脂腺增多、炎性细胞浸润等。

1.2.4 ELISA 检测血清 ICAM-1、NO 表达 使用 ELISA 法对各组小鼠血清 ICAM-1、NO 水平进行定量分析,具体操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 应用 Graphpad prism 5 软件绘图,应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠不同时间点 PASI 评分比较 各组小鼠第 0~8 天均逐渐出现红斑、浸润、鳞屑等。IMQ 模型组小鼠第 8~14 天 PASI 评分出现下降,但仍明显高于空白对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。乳膏基质对照组、5%莪术油组、10%莪术油组小鼠 PASI 评分均高于 IMQ 模型组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

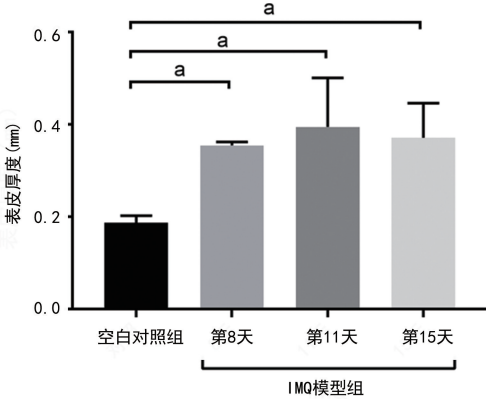


注:A.不同时间点 PASI 总分;B.治疗后 PASI 总分;^a $P < 0.05$ 。

图 2 各组小鼠不同时间点 PASI 评分比较

2.2 各组小鼠不同时间点表皮厚度比较 IMQ 模型组小鼠不同时间点表皮厚度均明显高于空白对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。IMQ 模型

组、乳膏基质对照组、5%莪术油组、10%莪术油组小鼠表皮厚度均明显高于空白对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 IMQ 模型组比较,5%莪术油组小鼠表皮厚度明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与乳膏基质对照组比较,5%莪术油组、10%莪术油组小鼠表皮厚度均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、图 4。



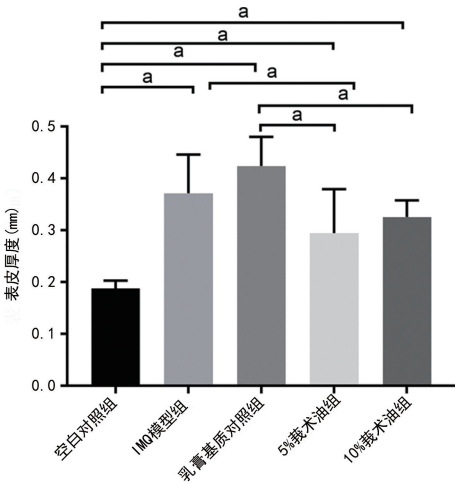
注:^a $P < 0.05$ 。

图 3 IMQ 模型组与空白对照组小鼠不同时间点表皮厚度比较

表 1 各组小鼠表皮厚度比较($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	n	表皮厚度
空白对照组	8	0.19 $\pm$ 0.02
IMQ 模型组	12	0.37 $\pm$ 0.07 ^a
乳膏基质对照组	8	0.42 $\pm$ 0.06 ^a
5%莪术油组	8	0.29 $\pm$ 0.08 ^{abc}
10%莪术油组	8	0.33 $\pm$ 0.03 ^{ac}

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与 IMQ 模型组比较,^b $P < 0.05$;与乳膏基质对照组比较,^c $P < 0.05$ 。



注:^a $P < 0.05$ 。

图 4 各组小鼠表皮厚度比较

2.3 各组小鼠皮肤组织病理学特征比较 与空白对照组比较,IMQ 模型组、乳膏基质对照组、5%莪术油

组、10%莪术油组小鼠均出现不同程度表皮增厚、角化过度、角化不全、颗粒层变薄、棘层肥厚、表皮突呈

杵状向真皮下延伸等。此外,皮脂腺增多,出现 Mun-ro 微脓肿和大量炎性细胞浸润。见图 5。

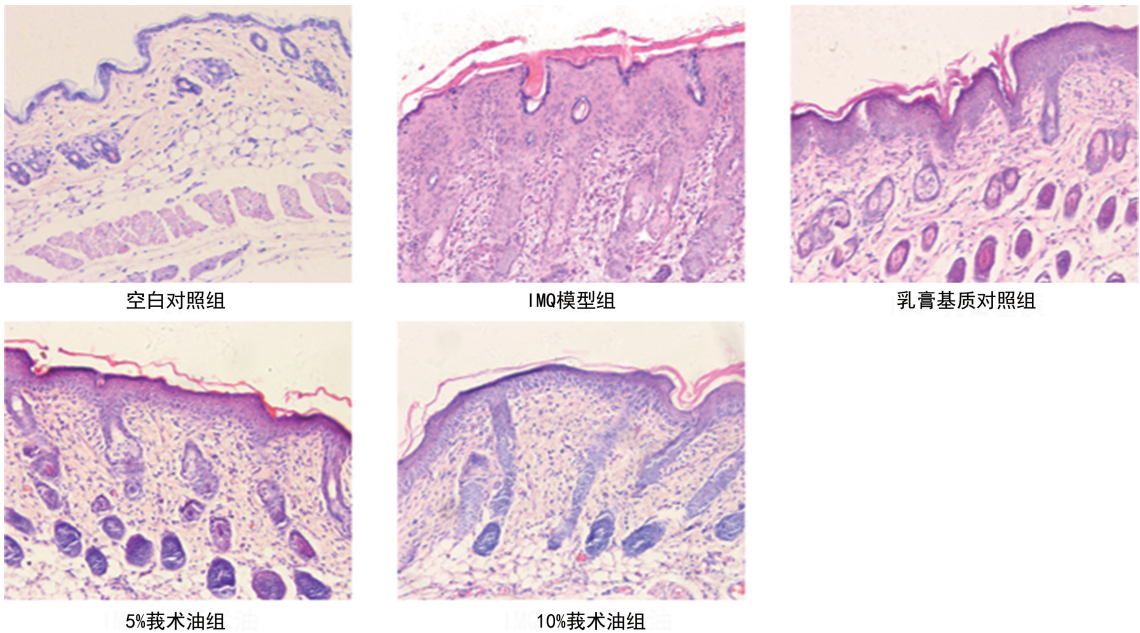


图 5 各组小鼠皮肤组织病理学特征比较(HE 染色,200×)

2.4 各组小鼠脾肿大情况比较 与空白对照组比较,IMQ 模型组小鼠脾脏大小和重量均明显增加,且脾指数也增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 IMQ 模型组、乳膏基质对照组比较,5%莪术油组、10%莪术油组小鼠脾脏大小和重量均明显降低,且脾指数也降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2,图 6、7。

表 2 各组小鼠脾肿大情况比较($\bar{x}\pm s, \times 10^{-3}$)		
组别	n	脾指数
空白对照组	8	3.22±0.44
IMQ 模型组	8	10.13±1.75 ^a
乳膏基质对照组	12	8.96±1.18 ^a
5%莪术油组	8	6.45±1.11 ^{abc}
10%莪术油组	8	7.27±1.25 ^{abc}

注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与 IMQ 模型组比较,^b $P<0.05$;与乳膏基质对照组比较,^c $P<0.05$ 。

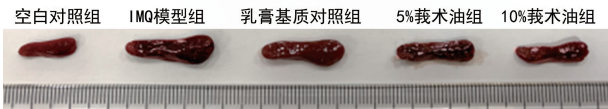
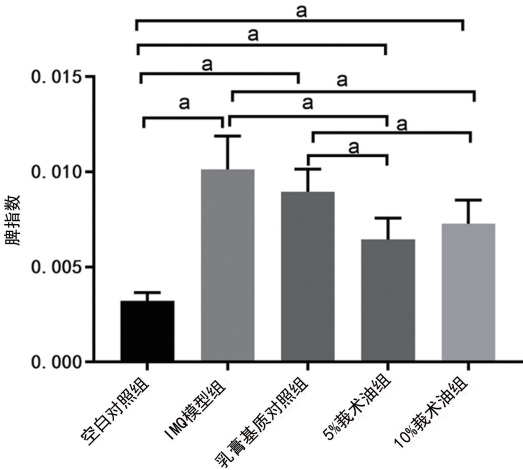


图 6 各组小鼠脾脏大小比较

2.5 各组小鼠不同时间点血清 ICAM-1、NO 水平比较 IMQ 模型组小鼠第 0、8、11、15 天血清 ICAM-1、NO 水平见表 3、图 8。IMQ 模型组小鼠血清 ICAM-1、NO 水平与空白对照组比较,差异均无统计

学意义($P>0.05$);与空白对照组、乳膏基质对照组比较,5%莪术油组、10%莪术油组小鼠血清 ICAM-1 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 IMQ 模型组比较,10%莪术油组小鼠血清 ICAM-1 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与空白对照组比较,乳膏基质对照组和 5%莪术油组小鼠血清 NO 水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 IMQ 模型组比较,5%莪术油组小鼠血清 NO 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4、图 9。



注:^a $P<0.05$ 。

图 7 各组小鼠脾指数比较

表 3 IMQ 模型组小鼠不同时间点血清 ICAM-1、NO 水平($\bar{x}\pm s$)				
项目	第 0 天	第 8 天	第 11 天	第 15 天
ICAM-1(ng/mL)	76.51±0.87	77.27±0.80	72.77±1.48	77.35±5.52
NO(μmol/L)	5.13±0.91	5.05±0.75	6.49±0.22	5.70±0.14

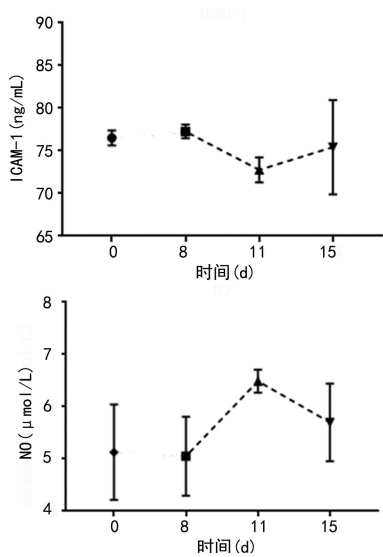
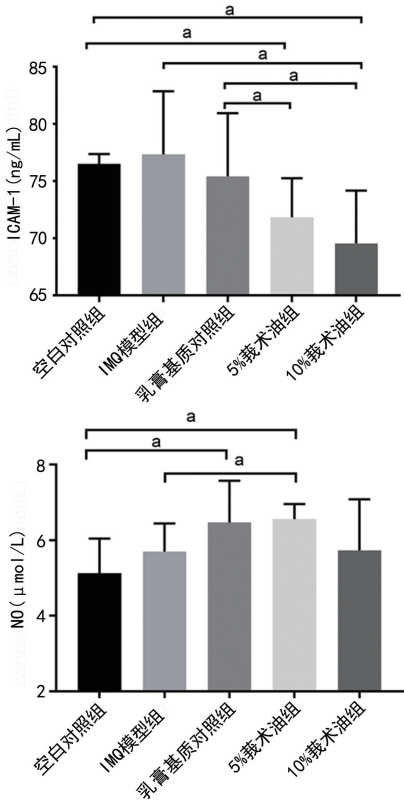


图 8 IMQ 模型组不同时间点血清 ICAM-1、NO 水平

表 4 各组小鼠血清 ICAM-1、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ICAM-1(ng/mL)	NO(μmol/L)
空白对照组	8	76.51±0.87	5.13±0.91
IMQ 模型组	8	77.35±5.52	5.70±0.14
乳膏基质对照组	12	75.42±5.54	6.47±1.11 ^a
5% 莪术油组	8	71.84±3.41 ^{ac}	6.56±0.40 ^{ab}
10% 莪术油组	8	69.56±4.62 ^{abc}	5.73±1.36

注：与空白对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与 IMQ 模型组比较，^b $P < 0.05$ ；与乳膏基质对照组比较，^c $P < 0.05$ 。



注：^a $P < 0.05$ 。

图 9 各组小鼠血清 ICAM-1、NO 水平比较

3 讨 论

银屑病是一种慢性炎症疾病，分为急性发病期、稳定期和消退期。IMQ 诱导的银屑病小鼠模型可模拟与人类相似的银屑病病程。在银屑病急性发病期 IMQ 激活 Toll 样受体 7/8，通过 IL-23/IL-17 炎症轴激活下游炎症级联反应，并招募中性粒细胞和树突状细胞等免疫细胞迁移至表皮^[1]。而在银屑病稳定期，尽管局部炎性细胞因子，如 IL-22 和 TNF- α 短暂增加后降低，但表皮中浸润的免疫细胞与持续激活的转录激活因子 1(STAT1)、STAT3，以及腺苷受体共同维持了稳定期银屑病局部皮损^[13-14]。此外，IMQ 诱导的小鼠银屑病复发模型表明，即使肉眼观察皮损消退，小鼠局部皮肤仍保留银屑病的病理改变，病灶中浸润的记忆 CD8⁺ T 淋巴细胞容易再次被 IMQ 激活而复发银屑病^[15]。

目前，银屑病无法治愈，银屑病患者需接受持续治疗，以防止复发。急性模型不适合长期治疗药物的研究。因此，本研究连续 7 d 涂抹 IMQ 诱导小鼠急性发病期银屑病皮损，再通过维持剂量 IMQ 模拟慢性炎症稳定期，即第 8~14 天，以更好地模拟慢性银屑病患者体内的长期炎症状态^[16]。本研究结果显示，IMQ 持续作用 7 d 诱发小鼠背部皮肤的红斑、鳞屑和浸润，第 8~14 天 IMQ 模型组小鼠银屑病皮损消退，但仍表现出严重的表皮组织病理学改变，以及脾指数的明显增加。涂抹 5%、10% 莪术油乳膏治疗后可明显减少小鼠表皮厚度、减轻炎性细胞浸润和脾脏肿大，而乳膏基质对照组小鼠 PASI 评分仍高于 IMQ 模型组，可能是因为乳膏基质对皮肤存在较轻微的刺激。因此，推测 PASI 评分在 IMQ 诱导的银屑病稳定期小鼠模型中可能存在不准确，尤其是当稳定期 IMQ 模型组的肉眼造模效果下降时治疗药物对皮肤的不良反应可能会干扰对药物疗效的评估。

本研究结果显示，涂抹 5%、10% 莪术油乳膏治疗后小鼠血清 ICAM-1 水平明显低于空白对照组和 IMQ 模型组，提示莪术油可能具有较强抑制银屑病病灶内免疫细胞黏附的作用。而 5% 莪术油组小鼠血清 NO 水平明显高于空白对照组和 IMQ 模型组，可能与莪术油作用于 iNOs、eNOs 有关。另外，乳膏基质成分中常见的成分为石蜡，可激活多环芳烃芳香烃受体，诱导 NO 释放。表明莪术油乳膏可能上调 NO 水平抑制角质细胞增殖并促进其分化，逆转低水平 NO 引发的炎症反应。

急性期和缓解期银屑病患者血清中均可检测到显著升高的 sICAM-1^[17]。在受到 γ 干扰素和 TNF- α 等炎性细胞因子刺激后角质细胞及真皮层中微血管内皮细胞上的膜型 ICAM-1 会脱落释放 sICAM-1^[18]。病

灶中增高的基质金属蛋白酶-9 切割 ICAM-1 胞外域也会促进内皮细胞释放 sICAM-1^[19]。鉴于 sICAM-1 常被认为是动态观测银屑病疗效及预后的炎症标志物,抑制其释放可能是一种有效的抗银屑病策略^[20]。本研究结果显示,莪术油明显降低了血清 ICAM-1 水平,发挥了抗炎作用。此外,莪术油可能作为一种停用依法珠单抗(阻断淋巴细胞功能相关抗原-1 α 亚基 CD11a 与配体 ICAM-1 结合)后的过渡性治疗药物,持续靶向 ICAM-1 以阻止 T 淋巴细胞和树突状细胞流入皮肤,进而延长缓解期,增强生物制剂的疗效。

银屑病局部皮损中核因子 κ B、Janus 激酶/信号转导子与转录激活子等炎症通路诱导 iNOs 表达^[21-22],但过表达精氨酸酶 1 与其竞争底物 L-精氨酸,最终导致 iNOs 活性降低,产生较低水平的 NO,刺激角质形成细胞过度增殖,并增加血管通透性,促进炎症介质渗出^[23]。另外,银屑病局部病灶中缺氧、高氧化应激、精氨酸酶活跃的微环境诱导 eNOs 解偶联,产生超氧化物而不是 NO,同样会导致 NO 的生物利用度降低^[24-26]。而较高水平 NO 则可抑制角质形成增殖并促进其正常的分化和凋亡,诱导角化包膜及丝聚蛋白表达,有助于表皮屏障稳态恢复^[5]。高水平 NO 还显著抑制角质细胞产生 ICAM-1^[27]。此外,临床使用局部 NO 供体显著改善了银屑病皮损的红斑、脱屑等^[28]。结合 iNOs、eNOs 对表皮渗透屏障潜在的正向调节作用^[29-30],本研究假设莪术油可能通过调控 iNOs、eNOs 上调血清 NO 水平,进而抑制角质形成细胞增殖并促进其分化。

综上所述,本研究证明了复方莪术油乳膏对 IMQ 诱导的银屑病稳定期小鼠的治疗作用。复方莪术油乳膏不仅下调血清 ICAM-1 水平,阻止免疫细胞迁移,而且诱导高水平 NO 抑制角质细胞增殖,最终降低银屑病体内炎症水平和表皮厚度。

参考文献

[1] VAN DER FITS L,MOURITS S,VOERMAN J S,et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. J Immunol,2009,182(9):5836-5845.

[2] MITSUI A,TADA Y,SHIBATA S,et al. Deficiency of both L-selectin and ICAM-1 exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation through increased infiltration of antigen presenting cells[J]. Clin Immunol,2015,157(1):43-55.

[3] BORSKÁ L,FIALA Z,KREJSEK J,et al. Se-

lected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha,sE-selectin,sP-selectin,sICAM-1 and IL-8[J]. Physiol Res,2006,55(6):699-706.

[4] DOWLATSHAHI E A,VAN DER VOORT E A,ARENDS L R,et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: A systematic review and meta-analysis[J]. Br J Dermatol,2013,169(2):266-282.

[5] KRISCHEL V,BRUCH-GERHARZ D,SUSCHEK C,et al. Biphasic effect of exogenous nitric oxide on proliferation and differentiation in skin derived keratinocytes but not fibroblasts [J]. J Invest Dermatol,1998,111(2):286-291.

[6] YANG Z,WANG Z,LI J,et al. Network pharmacology-based dissection of the underlying mechanisms of dyspnoea induced by zedoary turmeric oil[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2022,130(5):606-617.

[7] QIAN Y,SHANBO M,SHAOJIE H,et al. Integrating bioinformatics with pharmacological evaluation for illustrating the action mechanism of herbal formula Jiao'e mixture in suppressing lung carcinoma [J]. J Ethnopharmacol,2021,281:114513.

[8] LIU M,CHEN X,MA J,et al. β -Elemene attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via restoring NO levels and alleviating oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother,2017,95:1789-1798.

[9] AHMAD K A,ZE H,CHEN J,et al. The protective effects of a novel synthetic β -elemene derivative on human umbilical vein endothelial cells against oxidative stress-induced injury: Involvement of antioxidation and PI3k/Akt/eNOS/NO signaling pathways [J]. Biomed Pharmacother,2018,106:1734-1741.

[10] CHEN J,WANG T,XU S,et al. Discovery of novel antitumor nitric oxide-donating β -elemene hybrids through inhibiting the PI3K/Akt pathway[J]. Eur J Med Chem,2017,135:414-423.

[11] 田应彪,陈泽慧,袁勤,等. 复方莪术油乳膏治疗银屑病样动物模型作用研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(3):57-59.

[12] 李文静,刘军,包亚男,等. 莪术油乳膏外用对大

- 鼠的长期毒性实验研究[J]. 中国当代医药, 2021, 28(24): 8-11.
- [13] SAH S K, PARK K H, YUN C O, et al. Effects of human mesenchymal stem cells transduced with superoxide dismutase on imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(5): 233-248.
- [14] JABEEN M, BOISGARD A S, DANOY A, et al. Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 789.
- [15] CHEN Y, YAN Y, LIU H, et al. Dihydroartemisinin ameliorates psoriatic skin inflammation and its relapse by diminishing CD8(+) T-cell memory in wild-type and humanized mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10466-10482.
- [16] TERHORST D, CHELBI R, WOHN C, et al. Dynamics and transcriptomics of skin dendritic cells and macrophages in an imiquimod-Induced, biphasic mouse model of psoriasis[J]. *J Immunol*, 2015, 195(10): 4953-4961.
- [17] GANGEMI S, MERENDINO R A, GUARNERI F, et al. Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis; Preliminary considerations[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003, 17(1): 42-46.
- [18] BUDNIK A, TREFZER U, PARLOW F, et al. Human epidermal keratinocytes are a source of soluble ICAM-1 molecules[J]. *Exp Dermatol*, 1992, 1(1): 27-30.
- [19] MANTHE R L, MURO S. ICAM-1-targeted nanocarriers attenuate endothelial release of soluble ICAM-1, an inflammatory regulator[J]. *Bioeng Transl Med*, 2017, 2(1): 109-119.
- [20] GURYANOVA S, UDZHUKHU V, KUBYLINSKY A. Pathogenetic therapy of psoriasis by muramyl peptide[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1275.
- [21] KLEINERT H, PAUTZ A, LINKER K, et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500(1/2/3): 255-266.
- [22] 邹俊, 杜逸亭. 表没食子儿茶素没食子酸酯抑制 MAPK/NF- κ B 通路减轻脂多糖诱导的 RAW 264.7 细胞炎症反应[J]. *遵义医科大学学报*, 2022, 45(3): 310-316.
- [23] BRUCH-GERHARZ D, SCHNORR O, SUSCHEK C, et al. Arginase 1 overexpression in psoriasis: Limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(1): 203-211.
- [24] KIM J H, BUGAJ L J, OH Y J, et al. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107(4): 1249-1257.
- [25] GIELIS J F, LIN J Y, WINGLER K, et al. Pathogenetic role of eNOS uncoupling in cardiopulmonary disorders[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(7): 765-776.
- [26] JANASZAK-JASIECKA A, SIEKIERZYCKA A, PLOSKA A, et al. Endothelial dysfunction driven by hypoxia: The influence of oxygen deficiency on NO bioavailability[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 982.
- [27] GIUSTIZIERI M L, ALBANESI C, SCARPONI C, et al. Nitric oxide donors suppress chemokine production by keratinocytes in vitro and in vivo[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(4): 1409-1418.
- [28] ABEYAKIRTHI S, MOWBRAY M, BREDENKAMP N, et al. Arginase is overactive in psoriatic skin[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(1): 193-196.
- [29] DANG E, MAN G, ZHANG J, et al. Inducible nitric oxide synthase is required for epidermal permeability barrier homeostasis in mice[J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(10): 1027-1032.
- [30] SUTTER C H, RAINWATER H M, SUTTER T R. Contributions of nitric oxide to AHR-ligand-mediated keratinocyte differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5680.

(收稿日期: 2022-08-29 修回日期: 2022-10-19)