

甘草、红景天及黄芪粗提取物对 UVB 诱导小鼠皮肤慢性光损伤的保护作用*

赵敏^{1,2} 边芳³ 田卓华⁴ 肖辉^{1,2} 潘之² 杨桂兰^{*,2}

(1. 兰州大学第二医院, 兰州 730000; 2. 兰州军区兰州总医院皮肤科, 兰州 730050;
3. 甘肃省肿瘤医院, 兰州 730050; 4. 西安急救中心, 西安 710000)

摘要:目的 研究甘草、红景天和黄芪三种粗提取物对皮肤慢性光损伤的保护作用。方法 甘草、红景天和黄芪三种粗提取物局部外用用于小鼠背部皮肤后给予 UVB 辐射, 每天 1 次, 连续 30 天, 分别采用 TUNEL、ELISA 和免疫印迹检测小鼠背部皮肤组织的细胞凋亡指数、TNF- α 含量和 caspase-8 蛋白水平。结果 与空白对照组相比, UVB 照射组(单纯给予 UVB 照射)小鼠皮肤中的细胞凋亡指数、TNF- α 含量及 caspase-8 水平均显著增高($P < 0.05$); 不同浓度甘草等粗提取物处理后可下调 TNF- α 、caspase-8 表达水平及细胞凋亡指数($P < 0.05$), 尤以甘草组明显。结论 UVB 慢性辐射可诱导皮肤光老化, 而甘草、红景天和黄芪三种粗提取物可缓解紫外线引起的皮肤慢性光损伤, 其作用机制与抑制炎症因子 TNF- α 释放、caspase-8 表达和细胞凋亡有关。

关键词:甘草; 红景天; 黄芪; 中波紫外线; 细胞凋亡; TNF- α ; caspase-8

中图分类号: R751; R282.71 文献标识码: A doi:10.16507/j.issn.1006-6055.2015.03.017

Protection Effect of Glycyrrhiza, Rhodiola Crenulata, Radix Astragali Extracts on Chronic Photic Injury Induced by UVB in Mouse Skin*

ZHAO Min^{1,2} BIAN Fang³ TIAN Zhuohua⁴ XIAO Hui^{1,2} PAN Zhi² YANG Guilan^{*,2}

(1. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000; 2. Department of Dermatology, Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730050; 3. Gansu Province Tumor Hospital, Lanzhou 730050; 4. Xi'an Medical Emergency Center, Xi'an 710000)

Abstract: **Objective** To study the protection effect of extracts from three Chinese traditional medicines (Glycyrrhiza, Rhodiola Crenulata, Radix Astragali) on chronic skin photodamage. **Methods** Water solution of three medicine extracts were used on the shaving area of mice, then UVB was irradiated per day. After 30 days, skin tissue apoptotic index, TNF- α content and caspase-8 protein level were measured by using TUNEL, ELISA and western blot. **Results** Compared to the control group, apoptotic index, TNF- α and caspase-8 content of UVB irradiation group (UVB irradiation given alone) were significantly higher ($P < 0.05$); Glycyrrhiza, Rhodiola Crenulata, Radix Astragali extracts can reduce TNF- α , caspase-8 expression and apoptotic index ($P < 0.05$), especially Glycyrrhiza significantly. **Conclusion** UVB radiation can induce chronic skin photoaging, and extract of Glycyrrhiza, Rhodiola Crenulata, Radix Astragali can relieve chronic photic injury induced by UVB, the mechanism are associated with inhibition of TNF- α release, caspase-8 expression, and apoptosis.

Key words: Glycyrrhiza; Rhodiola Crenulata; Radix Astragali; UVB; apoptosis; TNF- α ; caspase-8

1 引言

慢性紫外线辐射会导致皮肤损伤、光老化甚至皮肤肿瘤等疾病, 其中 UVB (中波紫外线, 波长 290 ~ 320 nm) 是导致皮肤损伤的主要原因之一^[1]。UVB 引起皮肤光老化的主要机制有氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、胶原蛋白和弹性蛋白的分解等^[2]。目前研究开发具有紫外线防护功能的药物和化妆品

已成为防止紫外线损伤、预防光线性皮肤病的研究重点。然而, 化学合成药物引起的不良反应较多, 人们便把研发目标逐渐投向了天然产物。文献证实大量天然产物, 如姜黄素、木犀草素、白藜芦醇、黑豆中的花青素、大豆中的异黄酮、人参皂苷等通过各种途径抗光老化, 其中白藜芦醇、花青素、异黄酮可通过抑制紫外线诱导的细胞凋亡起到抗光老化作用^[2-4]。本课题组前期研究表明, 甘草、红景天和黄芪三种水提取物可通过提高 UVB 诱导的 BALB/c 小鼠皮肤中的热休克蛋白 HSP27 表达及 SOD 活力, 降低丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 含量等来预防 UVB 诱导

2014-10-25 收稿, 2015-01-27 接受

* 甘肃省自然科学基金 (1308RJZA233) 资助

** 通讯作者, E-mail: drgly2006@126.com; Tel: 0931-8994199

的光老化^[5,6]。但目前关于甘草等粗提取物对 UVB 诱导细胞凋亡的影响仍不明确。为进一步探讨甘草等粗提取物对紫外线诱导的慢性光损伤的保护作用机制,我们研究了甘草等粗提取物对 UVB 诱导的慢性光老化小鼠皮肤组织中的细胞凋亡、TNF- α 含量和 caspase-8 表达的影响,以为阐明甘草等中草药在防治光化性疾病中的应用奠定基础,并为揭示甘草等中草药在光化性疾病中的合理治疗提供理论基础和实验依据。

2 材料和方法

2.1 实验材料

SH 4B 型紫外线光疗仪(上海希格玛高技术有限公司),Mini-PROTEAN Tetra MP4 电泳槽(Bio-Rad 公司),Trans-Blot SD 湿法转印槽(Bio-Rad 公司),273-BR-07207 分光光度计(Bio-Rad 公司),X 光片冲洗仪 ZC-C2(德国),切片机(德国 LEICA 公司),酶标仪(英国 Labsystems dragon),离心机(上海安亭科学仪器厂),OLYMPUS BX-51 显微镜(日本 OLYMPUS 公司),37℃ 恒温箱(上海医用恒温设备厂),TNF- α ELISA 试剂盒(美国 RD 有限公司),TUNEL 试剂盒(Promega 公司),caspase-8 抗体(bio-world 公司);兰州黄河中药材市场采购甘草、红景天和黄芪各 3000 g,经兰州军区总医院药材科鉴定(符合中华人民共和国药典规定)并协助提取制成相应药物的粗提取物。自兰州大学动物实验中心购买体重(18 $\pm$ 0.5)g 的雌性 BALB/c 小鼠 90 只。

2.2 方法

2.2.1 实验分组

采用随机数字法将 90 只小鼠随机分为 9 组(每组 10 只),分别为空白对照组(未给予任何处理)、UVB 照射组(单纯给予 UVB 照射)、UVB 照射 + 蒸馏水组、UVB 照射 + 5% 甘草粗提取物水溶液组、UVB 照射 + 10% 甘草粗提取物水溶液组、UVB 照射 + 5% 红景天粗提取物水溶液组、UVB 照射 + 10% 红景天粗提取物水溶液组、UVB 照射 + 5% 黄芪粗提取物水溶液组、UVB 照射 + 10% 黄芪粗提取物水溶液组。

2.2.2 UVB 照射

上述各组在实验开始前一天背部剃毛(贯穿于整个实验过程中),范围约为 2 cm $\times$ 3 cm 大小;除空白对照组外,其余各组在剃毛部位外用上述相应药物 0.5 ml,20 min 后给予 500 mJ/cm² UVB 辐射,每

天 1 次,连续 30 天。实验结束后,颈椎脱臼法处死小鼠,并取其背部皮肤组织。

2.2.3 样品处理

免疫印迹法:取小鼠照射部位皮肤,眼科剪剪碎后称取 50 mg 标本置入研钵中研磨,操作过程中不断加入液氮,待组织研磨至粉末状加入蛋白裂解液 RIPA 1 ml 继续研磨,提取总蛋白,-80℃ 保存;BCA 法测定蛋白含量;

ELISA 法:称取 50 mg 标本,眼科剪剪碎后直接放入手工玻璃匀浆器中,加入 0.86% 生理盐水 0.9 ml,在冰浴中反复研磨至匀浆后移入 1.5 ml 冻存管中,以 3000 r/min 离心,共 15 min,吸取上清,分装,-70℃ 保存;

TUNEL 法:取小鼠皮肤组织切成小块,4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋及切片。

2.2.4 检测皮肤中的 caspase-8 水平、TNF- α 含量和细胞凋亡指数

依次采用免疫印迹检测法测定 caspase-8 水平、ELISA 法测定 TNF- α 含量和 TUNEL 法测定皮肤细胞凋亡指数,严格按照试剂盒说明书进行操作。

2.2.5 图像及数据处理

免疫印迹结果采用 Gene Tools 进行灰度值分析,caspase-8 相对表达量以目的蛋白条带与内参 GAPDH 蛋白条带的灰度值之比表示;根据样品 OD 值,计算出其 TNF- α 的浓度;皮肤组织角质层、基底膜及真皮浅层细胞核中有蓝绿色颗粒者为阳性细胞,即凋亡细胞。每组随机抽取 5 张切片,每张切片计数 10 个视野的阳性细胞数(高倍镜 $\times$ 400),计算出每 100 个细胞中的 TUNEL 阳性细胞数作为该组的凋亡指数。

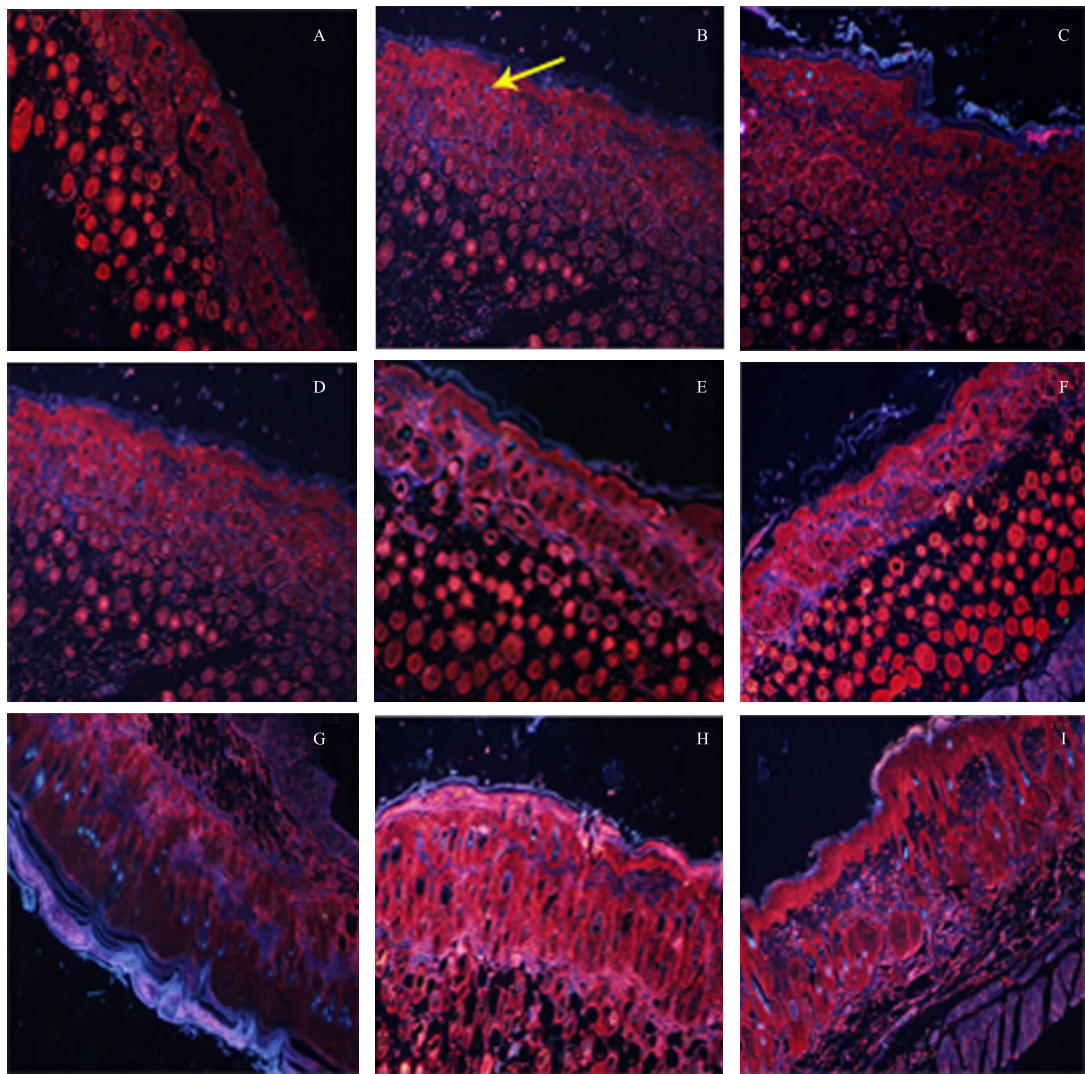
2.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件对上述数据进行单因素方差分析,组间比较用 LSD 法,数据采用($\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

3 结果

3.1 三种中药粗提取物对小鼠皮肤细胞凋亡指数的影响

TUNEL 法检测皮肤细胞凋亡(如图 1 所示);UVB 照射组及 UVB + 蒸馏水组表皮中大部分细胞发生凋亡,凋亡指数分别是空白对照组的 8.78 及 8.67 倍,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);UVB 照射组与 UVB + 蒸馏水组相比,无统计学差异($P >$



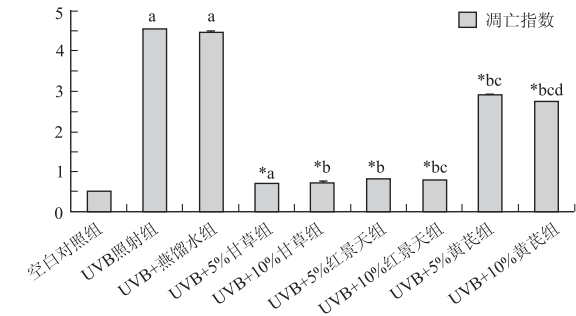
细胞凋亡结果显示:大量凋亡细胞出现在角质层,呈蓝绿色荧光(如箭头所示),真皮层仅有少量凋亡细胞;A:空白对照组 B: UVB 照射组 C: UVB + 蒸馏水组 D: UVB + 5% 甘草组 E: UVB + 10% 甘草组 F: UVB + 5% 红景天组 G: UVB + 10% 红景天组 H: UVB + 5% 黄芪组 I: UVB + 10% 黄芪组(10×10)。

图1 TUNEL 法检测细胞凋亡染色

0.05);与UVB照射组相比,局部外用甘草、红景天和黄芪粗提取物水溶液均可使小鼠皮肤细胞凋亡指数明显降低,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),尤以甘草组降低显著,红景天组次之;不同浓度的药物组内相比,均有统计学差异($P < 0.05$)。结果如图2所示。

3.2 三种中药粗提取物对小鼠皮肤 TNF-α 表达的影响

与空白对照组相比,UVB照射组和UVB+蒸馏水组中TNF-α表达水平明显增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);UVB照射组与UVB+蒸馏水组相比,无统计学差异($P > 0.05$);与UVB照射组相比,甘草、红景天和黄芪粗提取物水溶液外用均可使小

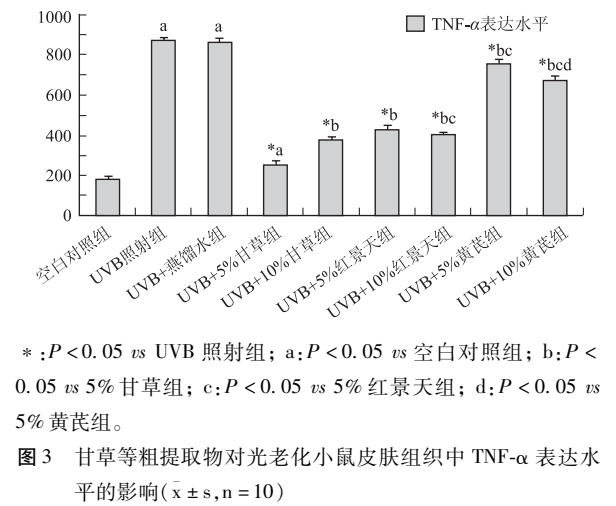


* : $P < 0.05$ vs UVB 照射组; a: $P < 0.05$ vs 空白对照组; b: $P < 0.05$ vs 5% 甘草组; c: $P < 0.05$ vs 5% 红景天组; d: $P < 0.05$ vs 5% 黄芪组。

图2 甘草等粗提取物对光老化小鼠皮肤细胞凋亡指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

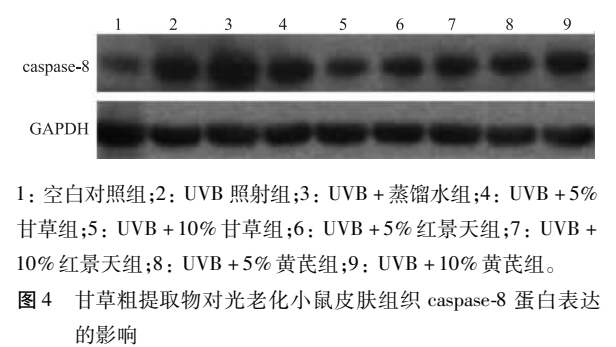
鼠组织中TNF-α表达水平显著降低,差异具有统计

学意义(均 $P < 0.05$),尤以甘草组降低明显,红景天组次之;不同浓度的药物甘草、红景天、黄芪组内相比,具有统计学差异($P < 0.05$)。结果如图 3 所示。



3.3 三种中药粗提取物对小鼠皮肤 caspase-8 表达水平的影响

与空白对照组相比,UVB 照射组中 caspase-8 蛋白表达水平显著增高,差异具有明显统计学意义($P < 0.01$);UVB 照射组与 UVB 照射 + 蒸馏水组相比,无明显统计学差异($P > 0.05$);与 UVB 照射组相比,甘草、红景天、黄芪粗提取物水溶液外用均可使小鼠皮肤组织中 caspase-8 表达水平下降,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),尤以甘草组最为明显;不同浓度的甘草、黄芪组内相比具有统计学意义($P < 0.05$),而红景天组内相比无统计学意义($P > 0.05$),见图 4 和图 5。



4 结论

近年来大气中臭氧层破坏加剧,辐射到地面的紫外线 (ultraviolet, UV) 增多,对皮肤产生多种危害,其中中波紫外线的能量可被角质形成细胞中的蛋白质和 DNA 吸收,DNA 中的胞嘧啶和胸腺嘧啶会形成嘧啶二聚体,如不能被及时清除,容易引起角质形

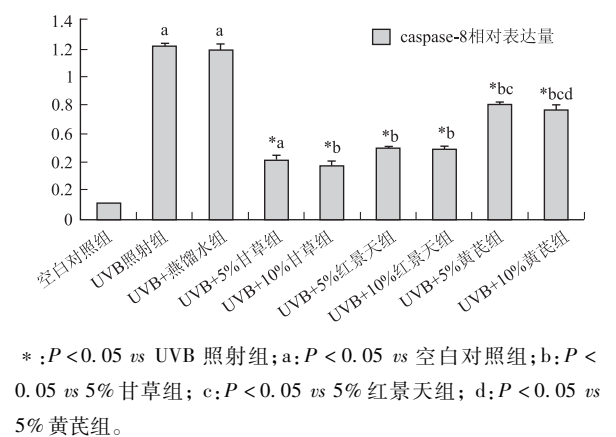


图 5 甘草等粗提取物对光老化小鼠皮肤组织 caspase-8 蛋白相对表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

成细胞凋亡、增殖能力减弱、氧化应激、DNA 损伤或产生皮肤癌^[7]。

甘草的主要成分甘草酸和甘草黄酮类可通过抑制前列腺素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症介质释放,调节皮肤变态反应和炎症反应;其成分甘草次酸也是一种抗氧化剂,可通过抑制活性氧产生和激活 p53,调控 bcl-2 和聚 ADP 核糖聚合酶蛋白裂解,对抗紫外线诱导的细胞氧化应激反应,防止阳光照射引起皮肤衰老和皮肤癌^[8]。红景天素有“高原人参”和“雪山仙草”之称,其主要的药理活性成分是红景天苷,具有抗缺氧、抗疲劳、延缓衰老、抑制 UVB 光损伤和抗癌等多方面作用。现代药理学研究发现,黄芪根含有大量具有抗自由基和抗氧化作用的黄芪甙、黄酮类化合物、皂苷等物质,其中黄芪总黄酮是一种良好的抗氧化剂,可清除多种自由基,从而发挥对紫外线损伤的防护作用。

细胞凋亡是指由基因控制的细胞自主的有序的死亡。紫外线照射导致角质形成细胞线粒体产生氧自由基、损伤内膜、破坏跨膜电位及呼吸链 I 等超微结构,最终引起细胞凋亡、坏死^[9]。早在 1983 年, Miyachi 等^[10]发现紫外线可诱导角质形成细胞发生凋亡,当时称为表皮内日晒伤细胞 (sunburn cell)。然而,至今紫外线诱导皮肤角质形成细胞凋亡的通路尚不清楚,其中 Caspase、p53、bcl-2、Fas、Apaf-1 和 C-myc 等基因对皮肤细胞凋亡具有重要作用^[11];本实验 TUNEL 法结果同先前研究一致,BALB/c 小鼠接受 UVB 辐射后,皮肤细胞凋亡指数明显升高,而甘草等处理组细胞凋亡指数显著下降,提示甘草、红景天和黄芪三种粗提取物可通过抗皮肤细胞凋亡机制缓解 UVB 辐射的损伤从而预防慢性光损伤。其中甘草抗凋亡机理可能与甘草中甘草酸、甘草黄

酮成分相关,因甘草酸可通过抑制 p38 依赖性线粒体通路,降低活性氧、细胞色素 C、NF- κ B、半胱天冬酶-3 水平等途径抑制细胞的凋亡,而甘草黄酮可阻断半胱天冬酶-3 激活抗凋亡^[12];红景天甙抑制细胞凋亡,可能与降低 caspase-8、caspase-3 活性有关^[13];但黄芪抗凋亡机制尚不清楚,需进一步研究。

1975 年,Carwell 首次报道在卡介苗感染鼠血清中存在着肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[14]。TNF- α 的生物学效应较多,可诱导炎症反应,在炎症反应中具有中枢调节作用,与 UVB 辐射引起的炎症反应密切相关;同时 TNF- α 还是细胞凋亡的诱导因子^[15],其诱导细胞凋亡需要线粒体 DNA (mtDNA) 的参与。角质形成细胞在 UVB 辐射后可释放 TNF- α 、IL-18、IL-6 等多种促炎症因子,而 TNF- α 又可导致多种细胞因子的释放,进而引起细胞凋亡^[16],但照射后立即加入 TNF- α 抗体可明显减少 DNA 碎片和凋亡细胞的产生^[17],因此 TNF- α 在紫外线照射引起的皮肤损伤、炎症反应、尤其是细胞凋亡方面起重要作用。BALB/c 小鼠接受 UVB 辐射后,ELISA 法检测 TNF- α 表达水平显著增高,而甘草等处理组 UVB 辐射后 TNF- α 表达水平明显下降,说明甘草、红景天和黄芪三种粗提取物对角质形成细胞的光保护作用可通过抑制 UVB 诱导的炎症细胞因子 TNF- α ,调节皮肤炎症和免疫反应;除抑制 TNF- α ,甘草中甘草酸和甘草黄酮类成分还可通过抑制前列腺素、组胺等炎症介质、NF- κ B、IL-6 等炎症细胞因子,抑制细胞炎症反应^[12];同时,我们推测甘草、红景天和黄芪三种粗提取物可能干预 TNF- α 分泌,起到抗皮肤凋亡的作用。

Caspase 是指半胱氨酸蛋白酶家族,目前被公认是细胞凋亡的中心环节,现有 14 种 caspase 因子被证实,其中 caspase-8 是启动 caspase 级联反应的重要代表^[18]。细胞内外信号如 FasL 或 Fas 抗体均可激活 caspase, caspase-8 通过与 Fas 相关死亡结构域蛋白 FADD 结合而活化,并将凋亡信号传递到下游的 caspase 因子,进而引起细胞凋亡^[19]。而 TNF- α 也可通过两条不同途径 (cIAP1/2 和 c-FLIP) 激活 caspase-8 诱导细胞凋亡^[20]。史飞等^[13]通过检测经 UVA/UVB 照射的体外培养人皮肤成纤维细胞中的 caspase-3 和 caspase-8 活性,发现中草药红景天甙可通过抑制 caspase-3 和 caspase-8 活性减轻 UVA/UVB 对成纤维细胞的辐射损伤,机制可能与影响 TNFR 及 DR3 受体的结合方式相关;同上述研究结

果一致,我们发现红景天提取物能抑制 UVB 辐射诱导的 caspase-8,同时验证了甘草、黄芪提取物对 caspase-8 活性的抑制作用,因此我们推测甘草、红景天和黄芪三种粗提取物可能通过直接抑制 caspase-8 活性,或是通过抑制 TNF- α 分泌间接干预 caspase-8 活性,缓解紫外线诱导的皮肤细胞损伤。

本研究结果进一步证实甘草、红景天和黄芪粗提取物对皮肤有光保护作用,其机制之一可能是通过抑制 caspase-8 活性、降低 TNF- α 含量和抑制皮肤细胞凋亡,具体机制有待进一步研究。本研究结果可对天然防晒剂的开发和应用提供理论依据和实验基础。

参考文献

- [1] 甄雅贤. UVA 在日光诱导皮肤生物学变化中的重要作用[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(5): 371-375.
- [2] 路婷婷, 陈亚泽, 卢涛, 等. 紫外线的皮肤损伤机制及具有紫外线防护作用的天然产物的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 28(12): 1655-1659.
- [3] FISCHER F, ZUFFEREY E, BOURGEOIS J M, et al. UV-ABC screens of luteolin derivatives compared to edelweiss extract[J]. Journal of photochemistry and photobiology B: Biology, 2011, 103(1): 8-15.
- [4] 陈雪芳, 刘忠鑫, 陈炳荣, 等. 白藜芦醇对紫外线诱导人晶状体上皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(6): 1073-1075.
- [5] 边芳, 杨桂兰, 杜华, 等. 传统中药提取物对小鼠光老化皮肤中 SOD 活力与 MDA 含量的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2011, 32(5): 324-326.
- [6] 田卓华, 杨桂兰, 杜华, 等. 甘草等提取物对 UVB 诱导小鼠皮肤 HSP27 基因表达的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2010, (3): 164-166.
- [7] 任发亮, 黄丹, 陈旭, 等. 西罗莫司诱导自噬对 UVB 辐照下 HaCaT 细胞增殖和凋亡的初步影响. 临床皮肤科杂志 2013; 42(6): 335-338.
- [8] VERATTI E, ROSSI T, GIUDUCE S, et al. 18beta-glycyrrhetic acid and glabridin prevent oxidative DNA fragmentation in UVB-irradiated human keratinocyte cultures[J]. Anticancer research, 2011, 31(6): 2209-2215.
- [9] YOON J H, LIM T G, LEE K M, et al. Tangeretin reduces ultraviolet B (UVB)-induced cyclooxygenase-2 expression in mouse epidermal cells by blocking mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation and reactive oxygen species (ROS) generation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2011, 59(1): 222-228.
- [10] MIYACHI Y, HORIO T, IMAMURA S. Sunburn cell formation is prevented by scavenging oxygen intermediates[J]. Clinical and Experimental Dermatology, 1983, 8(3): 305-310.
- [11] 卞彩云, 蒋献. 紫外线辐射诱导角质形成细胞凋亡的机制[J]. 国际皮肤性病杂志, 2006, 32(6): 374-376.

(下转第 331 页)

- 4766724096c2#content.
- [10] РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК. ФАНО и "Сколково" объявили о начале Отбора инновационных проектов [N/OL]. Москва: Российская Академия наук, 2014 – 08 – 11. <http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=8bf20b5a-a337-42a6-b3cb-07a152dce982#content>
- [11] РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК. Правительство России утвердил о правилах проверки научных организаций [N/OL]. Москва: Российская Академия наук, 2013 – 11 – 07. <http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=85113f9b-609a-4cf7-8b34-84b36699edbd#content>.
- [12] ПРОЕКТ МИНОБРНАУКИ. "1000 научных лабораторий" [EB/OL]. Москва: 2012-12-20. http://www.akvobr.ru/proekt_minobrnauki_1000_nauchnih_laboratorii.html.
- [13] ДЕЖИНА И Г, ПОНОМАРЕВ А К. 1000 лабораторий: новые принципы организации научной работы в России [J/OL]. Экономический портал. <http://institutiones.com/general/2181-1000-laboratorij.html>.
- [14] ГУЗИКОВА Л А, ИВАЩЕНКО Л И. Макроэкономическое стимулирование инноваций в России [J]. Известия тульского государственного университета. Экономические и юридические науки, 2014(3-1):284-291.
- [15] Interfax. В России сформирован перечень приоритетных научных задач [N/OL]. Москва: Interfax, 2014-02-08. <http://www.interfax.ru/russia/356807>.
- [16] МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ. Прогноз научно-технологического развития РФ на период до 2030 года [R]. Москва: Министерство образования и науки РФ, 2013.

(上接第 299 页)

- [12] 张明发, 沈雅琴, 张艳霞. 甘草及其有效成分的皮肤药理和临床应用 [J]. 药物评级研究杂志, 2013, 36(2):146-156.
- [13] 史飞, 李铀, 李建标, 等. 红景天甙对 UVA/UVB 辐射的成纤维细胞中 caspase-3 和 caspase-8 活性的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2011, 27(12):832-834.
- [14] CARSWELL E, OLD L J, KASSEL R, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1975, 72(9):3666-3670.
- [15] 惠海英, 张美芳, 吴娜, 等. 青蒿素对中波紫外线照射小鼠 IL-10, TNF- α 表达的影响 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(19):6058-6059.
- [16] VALLADARES A, ALVAREZ A M, VENTURA J J, et al. p38 mitogen-activated protein kinase mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in rat fetal brown adipocytes [J]. Endocrinology, 2000, 141(12):4383-4395.
- [17] SCHWARZ A, BHARDWAJ R, ARAGANE Y, et al. Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor- α in the formation of sunburn cells [J]. The Journal of Investigative Dermatology, 1995, 104(6):922-927.
- [18] 王玉, 孙黎光, 夏春辉. Caspase 介导的 Fas 凋亡途径 [J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(36):3439-3442.
- [19] JOSEPH EK, LEVINE JD. Caspase signalling in neuropathic and inflammatory pain in the rat [J]. The European journal of Neuroscience, 2004, 20(11):2896-2902.
- [20] WANG Lai, DU Fenghe, WANG Xiaodong, TNF- α induces two distinct caspase-8 activation pathways [J]. Cell, 2008, 133(4):693-703.

作者简介

赵 敏 (1988-), 女, 硕士在读, 医生, 主要研究方向: 中草药对皮肤保护机制;

杨桂兰 (1964-), 女, 博士后, 副主任医师, 主要研究方向: 中草药对皮肤保护机制、银屑病发病机制。