

• 实验研究 •

大麻二酚对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病改善作用

孔令阳¹, 吴玮¹, 李琛良¹, 徐姣^{1,2,3*}

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007

3. 黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 探究大麻二酚对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病炎症反应和氧化应激指标的改善作用。**方法** 将 BALB/c 小鼠随机对照组、模型组、他克莫司组、大麻二酚 (50、100、150 mg/kg) 组, 每组 8 只。除对照组小鼠外, 其他组小鼠背部每日均匀涂抹 62.5 mg 的 5% 咪喹莫特诱导银屑病模型, 造模 4 h 后, 他克莫司组小鼠背部均匀涂抹他克莫司乳膏、大麻二酚组均匀涂抹 50、100、150 mg/kg 大麻二酚醇溶液, 对照组、模型组背部均匀涂抹凡士林, 1 次/d, 连续 7 d 每天拍照记录 PASI 评分。末次给药 24 h 后用酶联免疫吸附法检测皮肤组织中白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量; 苏木精-伊红染色 (HE) 皮损组织; 对小鼠脾脏就进行称量, 并计算脾脏指数。检测小鼠的皮肤组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性及谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 含量。**结果** PASI 评分及 HE 染色结果显示, 与模型组比较, 大麻二酚组可显著改善小鼠背部皮肤发红、增厚、皮屑增多等银屑病特征, 小鼠背部皮肤表皮增厚现象明显减轻; 脾脏指数显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。在皮肤组织样本中, 与模型组相比, 大麻二酚组 IL-6、TNF- α 含量均明显降低 ($P < 0.01$ 、 0.001); 大麻二酚组能显著提高银屑病小鼠背部皮肤组织中 SOD 活力和 GSH 含量, 降低 MDA 的含量 ($P < 0.01$ 、 0.001)。**结论** 大麻二酚对咪喹莫特引发的小鼠银屑病样炎症具有显著的抑制作用, 并对炎症细胞的浸润和氧化应激状态等细胞因子的产生具有抑制作用。

关键词: 大麻二酚; 咪喹莫特; 银屑病; 皮肤屏障; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1369-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.001

Ameliorating effect of cannabidiol on imiquimote-induced psoriasis in mice

KONG Lingyang¹, WU Wei¹, LI Chenliang¹, XU Jiao^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Jiamusi Campus, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi 154007, China

3. Key Laboratory of Basic and Applied Research of Beiyao, Ministry of Education, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of cannabidiol on imiquimod-induced psoriatic inflammation and oxidative stress index in mice. **Methods** BALB/c mice were randomly assigned to control group, model group, tacrolimus group, and cannabidiol (50, 100, 150 mg/kg) groups, with 8 mice in each group. In addition to the control group, 62.5 mg of 5% imiquimot-induced psoriasis model was evenly applied on the back of mice in other groups every day. 4 h after modeling, tacrolimus group was evenly applied with Tacrolimus Cream, cannabidiol group was evenly applied with 50, 100, 150 mg/kg cannabidiol alcohol solution, control group and model group were evenly applied with petroleum jelly on the back. PASI score was recorded by taking photos once daily for 7 consecutive days. The contents of IL-6 and TNF- α in skin tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay 24 h after the last administration. HE staining of skin tissue; the spleen of mice was weighed, and the spleen index was calculated. The

收稿日期: 2024-04-03

基金项目: 黑龙江省“头雁”团队项目 (HRB20210610001); 黑龙江省博士后基金面上项目 (LBH-Z21028); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目 (2023yjscx025)

作者简介: 孔令阳, 男, 硕士, 研究方向为中药化学。E-mail: hljkly970219@163.com

*通信作者: 徐姣, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效基础研究。E-mail: XuJiao2023@163.com

activity of SOD and the contents of GSH, and MDA in the skin of mice were detected. **Results** PASI score and HE staining results showed that, compared with model group, cannabidiol group could significantly improve the characteristics of psoriasis such as redness, thickening and increased dander of the back skin of mice, and the epidermal thickening of the back skin of mice was significantly reduced. The spleen index was significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). In skin tissue samples, the contents of IL-6 and TNF- α in cannabidiol group were significantly decreased compared with model group ($P < 0.01, 0.001$). Cannabidiol group could significantly increase SOD activity and GSH content in the skin tissue of psoriasis mice, and decrease MDA content ($P < 0.01, 0.001$). **Conclusion** Cannabidiol significantly inhibited the psoriatic inflammation induced by imiquimod in mice, and inhibited the infiltration of inflammatory cells and the production of cytokines such as oxidative stress state.

Key words: cannabidiol; imiquimod; psoriasis; skin barrier; IL-6; TNF- α ; SOD; GSH

银屑病是一种常见的慢性免疫介导的炎症性皮肤病, 主要发病部位为指甲、头皮和脚趾等, 主要影响皮肤, 具有复杂的遗传结构, 其症状往往是红色或棕红色小点或斑丘疹, 有干燥的鳞屑, 以后逐渐扩展而成棕红色斑块, 边界清楚, 甚至可以互相融合。银白色鳞屑会随着时间的增长逐渐变厚, 搔抓时表皮容易掉落, 会露出红色基底层, 剥去薄膜时, 会出现针尖大小的出血口。银屑病是免疫相关细胞如巨噬细胞、中性粒细胞和 T 细胞等的释放, 促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL-6) 等的增多导致多种组织 (如皮肤组织) 和器官 (如脾脏) 长期损伤的主要机制^[1]。由于发病原理复杂, 病程持久且难以治愈, 并伴随多种并发症, 严重影响患者的健康。因此寻找开发新的、有效的、不良反应较小的抗银屑病药物尤为重要^[2]。

大麻二酚是大麻中含量最高的大麻素之一, 具有广泛的生物活性, 而且是非精神活性衍生物^[3-4], 是所有大麻素中唯一一种对人体无害的物质, 随着对大麻二酚研究的深入, 发现其主要用于缓解免疫和炎症相关的疾病^[4]。因此, 推测大麻二酚可以用于缓解银屑病的症状。目前寻找新的抗氧化活性天然产物, 已成为当下生物学和医学的研究趋势^[5]。因此, 本研究探究了大麻二酚对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病炎症反应的改善作用。

1 材料与方法

1.1 动物与材料

SPF 级别雌性 BALB/c 小鼠, 6~8 周, 体质量 20~25 g, 购于哈尔滨医科大学实验动物学部, 许可证号 SCXK (黑) 2019-001。本实验操作均按照黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会规定进行 (批准号 2022030102)。

大麻二酚油 (质量分数 85%, 批号 80NT-20230311, 哈尔滨智慧工业大麻产业发展有限公司), 咪喹莫特乳膏 (四川明欣药业有限公司, 批号

20220515839177), 他克莫司软膏 (四川明欣药业有限公司, 批号 20240313), 白凡士林 (阿拉丁生化科技股份有限公司); IL-6 检测试剂盒 (货号 H007-1-2), TNF- α 检测试剂盒 (货号 H052-1-2), 超氧化物歧化酶 (SOD) 检测试剂盒 (货号 A001-3)、丙二醛 (MDA) 测定试剂盒 (货号 A003-1)、还原型谷胱甘肽测定试剂盒 (货号 A006-2-1) 均购自南京建成生物科技有限公司, 4%多聚甲醛 (阿拉丁生化科技股份有限公司)。

TP1020 型组织脱水机、AUTOSTAINERXL 型染色机、RM2245 型切片机 (上海徕卡生物系统有限公司), JB-P5 型包埋机、JB-L5 型冻台 (武汉俊杰电子有限公司), 组织摊片机 (上海精学科学仪器有限公司 JK-TBP-3A 型), BIO-RADLS-C50 型蛋白凝胶成像系统, (美国 Bio-Rad 公司), GFL-230 型烤箱 (上海一恒科技有限公司), 载玻片 (Servicebio G6004), 显微镜 (日本 Olympus 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 分组、造模及给药方法 将所有的实验小鼠随机分为对照组、模型组、他克莫司组、大麻二酚 (50、100、150 mg/kg) 组, 每组 8 只。在环境湿度为 (50 ± 15) %、温度为 (23 ± 2) °C、日夜交替的环境中饲养小鼠, 常规饲食和饮水, 无不良因素影响, 待其适应实验室环境后开始进行实验。使用电动剃须刀和脱毛膏在实验小鼠背部进行脱毛处理, 之后开始实验。

小鼠背部每天涂抹 62.5 mg 的 5%咪喹莫特乳膏构建银屑病模型, 4 h 后, 他克莫司组均匀涂抹他克莫司乳膏^[6]; 使用聚乙二醇 400 配制大麻二酚醇溶液, 参考文献报道^[7-8], 大麻二酚 (50、100、150 mg/kg) 组分别涂上 50、100、150 mg/kg 大麻二酚醇溶液。在对照组和模型组的小鼠背部涂抹凡士林作为对照, 1 次/d, 持续 7 d。在实验结束后处死小鼠, 取其背部皮肤组织, 将其固定在 4%的多聚甲醛

溶液中,而剩余的皮肤组织则被储存在 -80°C 的冰箱里,以备后续的实验使用。

1.2.2 皮肤损伤面积和严重程度指数(PASI)评分 在实验周期内记录各组实验小鼠 PASI 评分。PASI 的评估是基于红斑、皮层厚度、鳞屑这 3 个主要指标,0: 无、1: 轻度、2: 中度、3: 重度、4: 非常严重。根据小鼠背部拍摄的照片来判断皮肤损伤的严重性。最后来评估小鼠背部皮肤出现银屑样症状的程度。

1.2.3 苏木精-伊红(HE)染色 小鼠背部皮肤取出浸泡在 4%组织液中固定 24 h 后,放入脱水盒中进行脱水处理。将包埋盒完全置于石蜡里,使用不同熔点的石蜡进行 3 次置换,每次 1 h。用包埋器将已浸泡过的组织包埋起来。将具有不同熔点的蜡块在不同温度的培养箱中融化后,倒进包埋箱,将组织放在未凝蜡中包埋,做好标记。在 -20°C 的低温平台上进行降温,冷却凝固后,将蜡块从封装框架中取下,并对其进行修整。用切片机对蜡块进行切片,使其厚度达到 $4\text{ }\mu\text{m}$ 。将切片置于 35°C 的温水中摊平,取出切片,盖上盖玻片,置于 60°C 烘炉中进行烤片。用脱蜡透明液脱蜡,并在体积分数的酒精内进行水化处理,脱水时间为 4 min。将切片放入染色液中染色 5 min,之后用超纯水冲洗切片,用盐酸乙醇分化和自来水冲洗,之后用温水返蓝 20~40 s 和 80%乙醇脱水。最后用伊红染色,染色时间控制在 30 s~3 min,随后用低体积分数的酒精分化。染色后的切片在不同体积分数的酒精内洗脱,随后用二甲苯透明切片,最后用中性树胶封片。

1.2.4 脾脏指数 在实验第 7 天,采用颈椎脱臼法处死小鼠,用生物解剖剪刀和镊子将小鼠解剖,取出脾脏,并进行拍照、称量,计算脾脏指数。

脾脏指数=脾脏质量/体质量

1.2.5 酶联免疫吸附法(ELISA)测定皮肤组织中的 IL-6、TNF- α 含量 取各组小鼠背部约 0.15 g 的皮肤组织于 -80°C 冰箱中。将小鼠背部皮肤剪碎放入 2 mL 的 EP 管中,并加入 1.3 mL 细胞裂解液,使其充分裂解,以 14 000 r/min, 4°C 离心 20 min,然后收集上清。采用 ELISA 方法对小鼠背部皮肤组织 IL-6 和 TNF- α 的含量进行检测。

1.2.6 皮肤组织 SOD 酶活性测定及谷胱甘肽(GSH)、MDA 含量测定 取 -80°C 冰箱内的小鼠背部皮肤组织适量,冰冷冻融化。取组织 9 倍体积放置在 4°C 的生理盐水于烧杯中,剪碎组织块,重

复 3 次用液氮进行研磨, 4°C 离心机 6 000 r/min 离心 20 min, 上清液作为实验试剂, 按试剂盒说明书进行操作并检测小鼠的皮肤组织中 SOD 活性及 GSH、MDA 含量。

1.3 统计学分析

利用 Graphpad Prism 9 统计软件和 Student-t 检验的方差分析方法进行了统计分析。

2 结果

2.1 大麻二酚对小鼠银屑病皮肤损伤程度的影响

对照组的小鼠背部皮肤保持在健康的正常范围内,鳞屑、红斑和浸润的程度几乎未见异常。而在模型组、他克莫司组及大麻二酚各剂量组中,都观察到了不同程度的鳞屑、红斑和浸润等相关症状,见图 1。PASI 评分显示,对照组小鼠 PASI 评分为 0。随着时间的推移,模型组鳞屑、红斑和皮层厚度 3 个指标的评分都呈现出增加的趋势。而大麻二酚 150 mg/kg 组小鼠在红斑、鳞屑、皮层厚度的 PASI 评分随时间推移呈现逐渐下降的趋势,图 2。

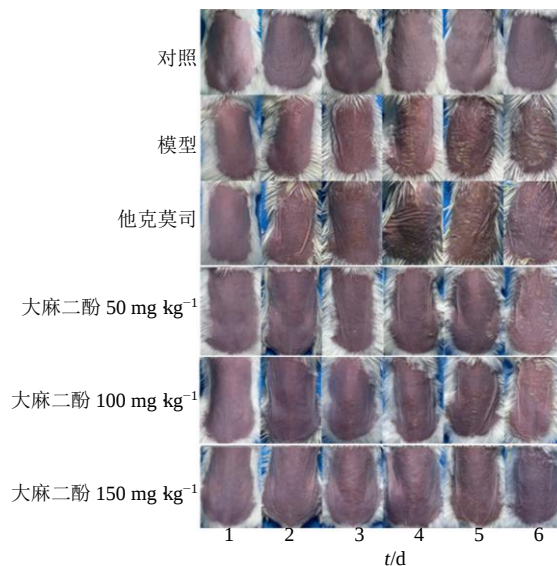


图 1 咪喹莫特诱导小鼠银屑病损伤模型背部皮肤变化图
Fig. 1 Changes in the back skin of psoriasis injury mice model induced by imiquimod

2.2 小鼠皮肤组织 HE 染色

结果显示,大麻二酚 150 mg/kg 组可以显著减少咪喹莫特引起的小鼠皮肤角质层增厚、Munro's 微脓肿病变和炎症细胞浸润,使角质细胞排列更加整齐,而不是完全受损。与大麻二酚 150 mg/kg 组相比,大麻二酚 50 mg/kg 组的小鼠皮肤组织银屑病症状略显严重,但与模型组相比大麻二酚 50 mg/kg 组仍然可以有效地抑制咪喹莫特引起的表皮增厚。

尽管 Munro's 微脓肿病变还会在表皮层出现, 但大麻二酚 50 mg/kg 组仍然可以抑制炎症细胞的浸润, 减轻表皮角质化的程度, 并保持积极的皮肤屏障状

态。从染色后的图像中可以观察到大麻二酚对于治疗银屑病具有明显的效果, 特别是大麻二酚 150 mg/kg 组的治疗效果优于他克莫司, 见图 3。

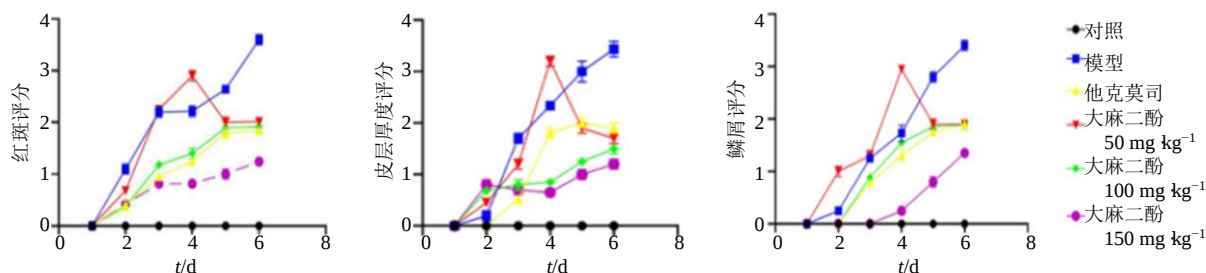


图 2 咪喹莫特诱导小鼠银屑病损伤模型 PASI 评分 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Changes in the PASI score of psoriasis injury mice model induced by imiquimod ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

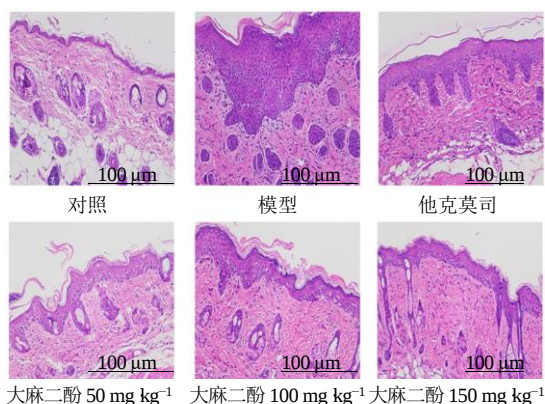


图 3 咪喹莫特诱导银屑病小鼠背部皮肤 HE 染色 ($\times 200$)

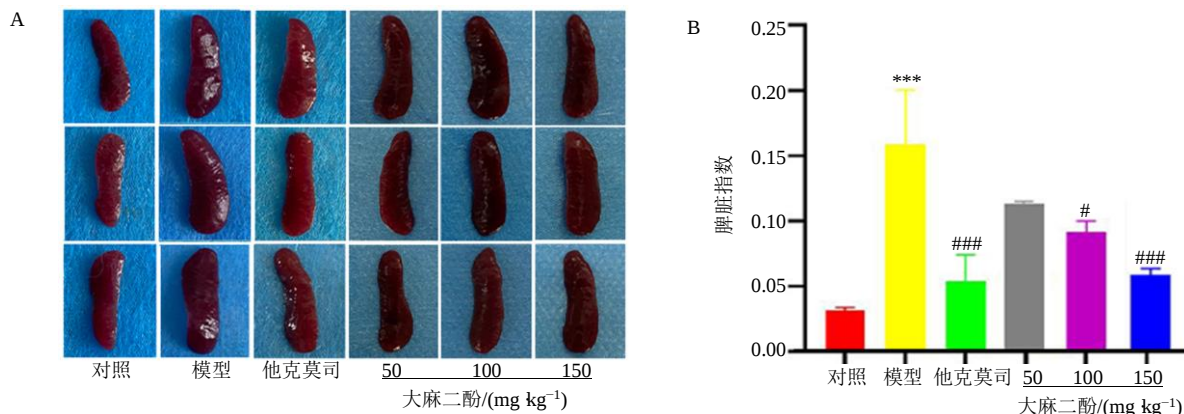
Fig. 3 HE staining of mice dorsal skin psoriasis induced by imiquimod ($\times 200$)

2.3 大麻二酚对银屑病小鼠模型免疫器官的影响

由图 4A 可见, 与对照组相比, 模型组小鼠的脾脏明显增大。由图 4B 可见, 与模型组相比, 他克莫司和大麻二酚 100、150 mg/kg 量组脾脏指数显著减小 ($P < 0.05$ 、0.001)。

2.4 大麻二酚对银屑病小鼠模型皮肤炎症因子的影响

由图 5 可知, 与对照组比较, 模型组皮肤炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 含量明显升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 他克莫司组和大麻二酚各剂量组 $\text{TNF-}\alpha$ 含量均明显降低 ($P < 0.01$ 、0.001)。他克莫司组和大麻二酚 150 mg/kg 组小鼠在皮肤中 IL-6 含量显著性降低 ($P < 0.05$ 、0.01)。这些结果表明大麻二酚在减少银屑病相关炎症因子方面具有一定效果。



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ vs model group.

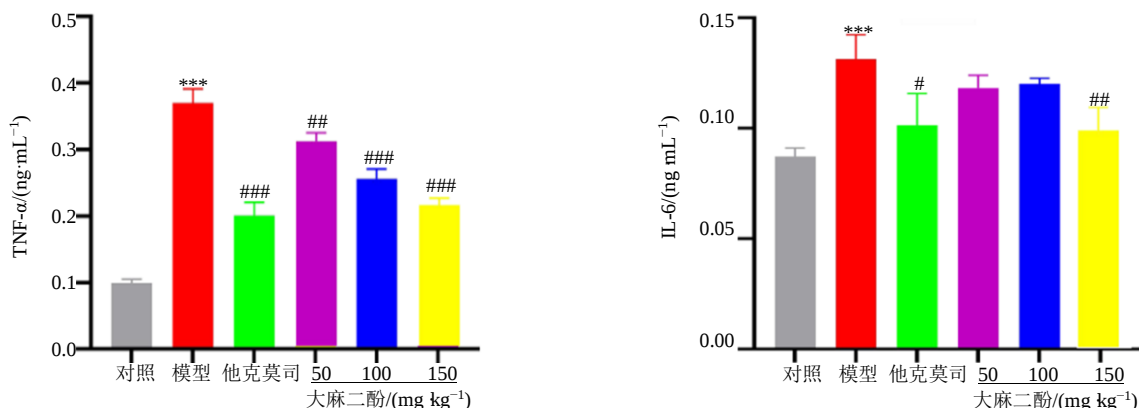
图 4 各组小鼠脾脏 (A) 和脾脏指数 (B) ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Images of spleen (A) and spleen index (B) in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

2.5 大麻二酚对小鼠皮肤组织上清液中 SOD 活力、MDA 和 GSH 含量影响

由图 6 可见, 与对照组比较, 模型组皮肤组织中 SOD 活力和 GSH 含量显著下降, 而 MDA 的含

量则明显上升 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 他克莫司组和大麻二酚 150 mg/kg 组的 SOD 活力和大麻二酚 100、150 mg/kg 组 GSH 含量显著升高; 而大麻二酚各剂量组 MDA 含量显著降低 ($P < 0.001$)。

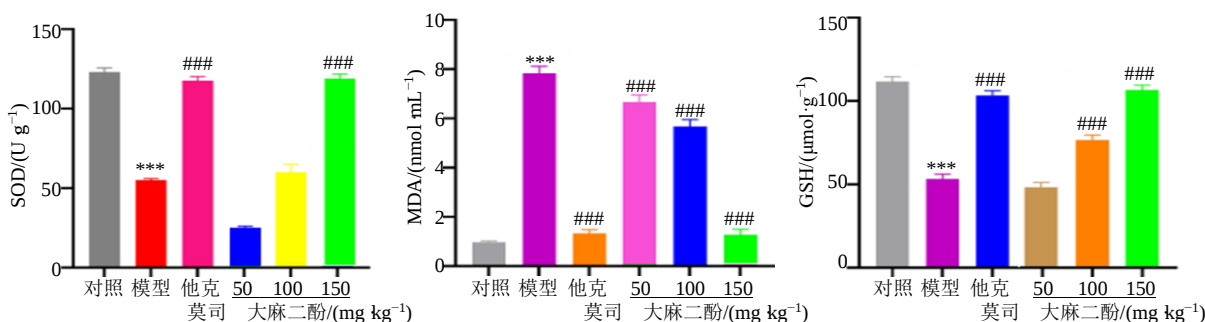


与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.01$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group.

图 5 小鼠背部皮损处 IL-6、TNF- α 因子水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 5 TNF- α and IL-6 levels in the skin lesions on the back of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: ### $P < 0.001$ 。

*** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs model group.

图 6 小鼠背部皮损处 SOD 活力、MDA 和 GSH 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 6 SOD activity, MDA and GSH content in the skin lesions on the back of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3 讨论

银屑病是一种炎症性疾病, 其特点是免疫系统功能异常并且容易再次发作, 治疗困难。银屑病的显著发病特点涵盖了角质形成细胞的不正常增长和分化, 由角质层中性粒细胞的聚集导致的 Munro's 微脓疡, 以及真皮浅层血管附近淋巴细胞的炎症因子渗透^[9]。近期科学研究揭示, 某些基因突变有可能触发免疫系统的异常活跃, 进一步加剧炎症反应, 并可能引发氧化应激反应^[10]。在本研究中, 随着咪喹莫特使用的天数逐渐增多, 模型组小鼠中其背部皮肤出现了如鳞屑、红肿以及浸润性损伤等与银屑

病相关的症状, 为成功构建小鼠银屑病模型提供了科学依据。大麻二酚各剂量组均能明显抑制小鼠背部的鳞屑、红斑等症状, 且 PASI 评分明显降低, 说明大麻二酚对银屑病样症状具有一定的抑制作用。银屑病患者往往都伴随着脾脏损害, 脾脏是机体一种重要的免疫组织, 它含有大量的淋巴细胞, 既是成熟 T 细胞和 B 细胞主要存在的部位, 也是这些细胞在体内进行免疫调节的场所^[11]。因此, 免疫系统的失衡引发的炎症导致脾脏形态的改变, 在某种程度上能够反映出小鼠银屑病感染的严重性。本研究通过对小鼠脾脏的重量测量, 发现银屑病能够对小

鼠的脾脏器官造成损害,而大麻二酚能有效地缓解脾肿大的问题,从而为免疫系统的器官提供了保护。

为了深入了解大麻二酚对银屑病的抑制效果,本研究对小鼠背部皮肤组织进行 HE 染色,以观察其组织病理的变化情况。模型组小鼠背部的角质层明显变厚,这导致了 Munro's 微脓肿的形成和皮肤屏障的严重损伤。通过大麻二酚治疗,小鼠背部的皮肤上述组织病变显著减少,特别是在抑制皮肤角质化和炎症细胞浸润方面表现出色,且大麻二酚 150 mg/kg 组治疗效果特别显著。因此,大麻二酚可以显著缓解银屑病样的症状,为银屑病相关药物的研究和开发提供了新的视角。

银屑病的发病过程中,巨噬细胞和树突状细胞会产生多种炎症介质。当它们受到特定因子的激活时,会释放如 IL-17A、IL-17B、IL-17F、TNF- α 和 IL-6 等炎性细胞因子^[12]。Petrosino 等^[13]通过构建变态反应性接触性皮炎体外模型,结果表明大麻二酚降低了血清中 IL-6、IL-8、TNF- α 水平,进一步证明了大麻二酚具有抗炎作用。本研究结果显示,与模型组相比,大麻二酚 150 mg/kg 组小鼠皮肤组织中 IL-6、TNF- α 含量明显下调。

SOD 被认为是一种能够自然清除体内超氧阴离子自由基的物质。有研究发现抗氧化剂可以调节银屑病病症,说明氧化应激在银屑病中有着重要作用^[14],并通过清除羟自由基、过氧化氢及过氧化物等而保护细胞膜免受损害。MDA 被视为评估银屑病病情和评估药物治疗效果的关键指标^[15]。GSH 具有清除自由基的总用,能减缓脂质过氧化反应^[16-17]。本研究结果显示,大麻二酚能够显著提高咪喹莫特诱导皮肤组织中 SOD 酶的活性和 GSH 含量,同时也能降低 MDA 的含量,进一步抑制体内超氧离子自由基的释放,从而增强机体的抗炎能力,具有缓解银屑病的效果。

综上所述,大麻二酚对咪喹莫特引发的小鼠银屑病样炎症具有显著的抑制作用,并对炎症细胞浸润和氧化应激状态等细胞因子的产生有抑制作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Greb J E, Goldminz A M, Elder J T, et al. Psoriasis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16082.

- [2] 王家悦,陈朝霞,王燕,等. 基于 STAT3-CASP4/5 通路诱导银屑病细胞焦亡基因调控网络的构建及潜在药物预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8142-8152.
- [3] 于晓瑾,刘采艳,杨连荣,等. 工业大麻中大麻二酚的研究进展 [J]. *中成药*, 2021, 43(5): 1275-1279.
- [4] 宁康,董林林,李孟芝,等. 非精神活性药用大麻的应用及开发 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 228-240.
- [5] 张一宁,杨瑾,徐欣宇,等. 大麻二酚抑菌效果及体外抗氧化活性分析 [J]. *生物技术*, 2023, 33(5): 646-650.
- [6] 胡蒙蒙. 木犀草素对小鼠银屑病样病变的缓解作用及免疫调节机制研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2022.
- [7] 唐丹丹. 大麻二酚和大麻籽油对小鼠皮肤光损伤的保护作用及机制研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2022.
- [8] 唐敏,王振宇,郭翀,等. 全谱 CBD 油大鼠灌胃长期毒性试验研究 [J]. *昆明医科大学学报*, 2020, 41(10): 7-14.
- [9] Beek C H, van Reede E C. The nature and frequency of the histological changes found in psoriasis vulgaris [J]. *Arch Dermatol Res*, 1977, 257(3): 255-264.
- [10] Di Meglio P, Villanova F, Nestle F O. Psoriasis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(8): a015354.
- [11] 周艳梅,李徽徽,邹维艳,等. 咪喹莫特诱导的银屑病小鼠脾脏调节性 T 细胞数量增加且血清相关细胞因子水平升高 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(10): 893-897.
- [12] 贾淑青,方锐华. 姜黄素对小鼠寻常型银屑病模型 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的影响 [J]. *皮肤病与性病*, 2017, 39(4): 235-237.
- [13] Petrosino S, Verde R, Vaia M, et al. Anti-inflammatory properties of cannabidiol, a nonpsychotropic cannabinoid, in experimental allergic contact dermatitis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(3): 652-663.
- [14] 尉莉,郜玉玲,赵旭传. 超氧化物歧化酶与皮肤病 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007(9): 802-804.
- [15] 王乖娟,刘卫兵,荆鲁华,等. 银屑病皮损对心得安致豚鼠银屑病样皮损 NO 和 MDA 水平的影响 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2005(3): 38-40.
- [16] Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(7): 891-905.
- [17] Kadam D P, Suryakar A N, Ankush R D, et al. Role of oxidative stress in various stages of psoriasis [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(4): 388-392.

[责任编辑 高源]