

甘草酸铵调控 IL-33/ST2 通路对特应性皮炎小鼠肥大细胞活化的影响

黄 娇¹, 罗杰伟², 韩 丽¹, 杨 莉¹, 魏 莹^{3*}

1. 川北医学院附属医院 药剂科, 四川 南充 637000

2. 川北医学院 基础医学院, 四川 南充 637800

3. 川北医学院 药学院, 四川 南充 637800

摘要: 目的 研究甘草酸铵对特应性皮炎(AD)小鼠 IL-33/ST2 通路及肥大细胞的活化情况的影响。方法 72 只 ICR 小鼠(雌雄各半)随机均分为对照组、模型组及甘草酸铵低、中、高剂量(25、50、100 mg/kg)和泼尼松龙(阳性药, 60 mg/kg)组。除对照组外,以丙酮-DNCB 为致敏源构建 AD 小鼠模型,建模后各组 ip 相应药物,对照组和模型组 ip 生理盐水。记录小鼠夜间搔抓次数;甲苯胺蓝患处皮肤组织染色法观察肥大细胞活化情况;ELISA 法检测白细胞介素(IL)-33 和 ST2 血清学水平;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)和 Weston blotting 法检测皮肤组织中的 IL-33 和 ST2 mRNA 和蛋白水平。**结果** 与对照组比较,模型组小鼠的搔抓次数显著增多($P < 0.05$),肥大细胞密度显著升高($P < 0.05$),IL-33 和 ST2 的血清学水平、皮肤组织的转录水平和蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组和甘草酸铵低、中、高剂量组的搔抓次数和肥大细胞密度分别显著减少和降低($P < 0.05$),IL-33、ST2 的血清学水平、皮肤组织 mRNA 和蛋白表达均显著降低($P < 0.05$)。**结论** 甘草酸铵能够明显抑制 AD 模型小鼠 IL-33 和 ST2 的血清学水平、皮肤组织中的转录水平和蛋白表达,降低了肥大细胞的活化程度,从而减轻 AD 的瘙痒症状。

关键词: 甘草酸铵;特应性皮炎;瘙痒;肥大细胞;IL-33/ST2 通路

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2181-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.006

Effect of ammonium glycyrrhizinate regulation of IL-33 /ST2 pathway on mast cell activation in atopic dermatitis mice

HUANG Jiao¹, LUO Weijie², HAN Li¹, YANG Li¹, WEI Ying³

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

2. School of Basic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637800, China

3. School of Pharmacy, North Sichuan Medical College, Nanchong 637800, China

Abstract: Objective To investigate the effect of ammonium glycyrrhizinate on the IL-33 /ST2 pathway and the activation of mast cells in atopic dermatitis (AD) mice. **Methods** Totally 72 ICR mice (male and female) were randomly divided into control group, model group, ammonium glycyrrhizinate low, medium, high dose (25, 50, and 100 mg/kg) group, and bonisonone (positive drug, 60 mg/kg) group. In addition to control group, acetone-DNCB was used as the sensitization source to construct the AD mouse model. After the modeling, normal saline was ip into the abdomen of control and the model group. The corresponding drugs were ip to mice of each group. The number of scratches were count at night. The activation of mast cells in the skin tissue was observed by skin tissuetoluidine stained. The serum levels of IL-33 and ST2 were detected by ELISA; the mRNA and protein levels of IL-33 and ST2 in skin tissue were detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) and Weston blotting. **Results** Compared with control group, the scratching times of mice in model group increased significantly ($P < 0.05$), mast cell density increased significantly ($P < 0.05$), serum, transcription and protein expression levels of IL-33 and ST2 were significantly increased in the model group ($P < 0.05$). Compared with model group, scratching times and mast cell density were significantly reduced in the bonisonone group and the ammonium glycyrrhizinate low, medium and high groups, respectively ($P < 0.05$). The serological level,

收稿日期:2020-02-18

基金项目:南充市市校战略合作科技项目(18SXHZ0133)

第一作者:黄 娇(1990—),女,研究方向为临床药学。E-mail:dmaum03@163.com

*通信作者:魏 莹(1987—),女,研究方向为药物分析。Tel:13990794873

mRNA and protein expression of IL-33 and ST2 were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** Ammonium glycyrrhizinate can significantly inhibit the transcription level and protein expression of IL-33 and ST2 in serum and tissues of AD model mice, reduce the activation degree of mast cells, and thus relieve the itch symptoms of AD.

Key words: ammonium glycyrrhetate; itch; atopic dermatitis; mast cells; IL-33/ST2

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种复杂的慢性炎症性皮肤病,病征为湿疹性皮炎、顽固性皮肤瘙痒和皮肤干燥。患者容易经常搔抓患部,致使皮肤增厚,出现苔藓样变,常伴有I型超敏反应。AD在人群中的平均患病率为1%~3%,全世界儿童中有10%~20%的患有AD^[1]。AD患病机制尚不清楚,有研究提出AD是因皮肤受损导致病原微生物入侵和异常的免疫应答反应2个因素相互影响造成的,而免疫异常又是其重要原因。目前治疗AD无特效药,大多采用对症治疗,使用抗组胺药物配合糖皮质激素及免疫抑制剂局部用药,需要药物长期辅助治疗而缺乏安全性和有效性^[2]。复方甘草酸苷因疗效显著、患者依从性好被广泛应用于皮肤病的治疗。临床上常见甘草酸苷与氯雷他定等其他药物配合使用治疗AD^[3]。甘草酸单铵盐是复方甘草酸苷的主要有效成分^[4]。临床上对甘草酸苷片剂和注射剂的研究常见于疗效和不良反应分析^[5],而对甘草酸苷治疗AD的通路研究则较少。白细胞介素-33(IL-33)又名警报素,在皮肤等屏障组织中高表达,是参与皮肤组织免疫异常的重要细胞因子,其受体ST2在Th2细胞、肥大细胞上表达^[6]。而IL-33/ST2也是AD发展过程中肥大细胞活化的重要通路。

本研究以ICR小鼠为对象制备AD模型,ip甘草酸铵的水溶液,通过观察小鼠搔抓频率、患处皮肤组织甲苯胺蓝染色,对IL-33/ST2进行检测,探讨甘草酸铵对AD小鼠肥大细胞活化及IL-33/ST2通路的影响。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级成年ICR小鼠72只(雌雄各半),体质量为 (28 ± 2) g,购自湖北省实验动物研究中心,实验动物生产许可证号SCXK(鄂)2015-0018。动物购买后于鼠房正常笼养以备实验。

1.2 药品及主要试剂

甘草酸铵(批号DG0008,质量分数 $\geq 98\%$,成都德思特生物技术有限公司);醋酸泼尼松龙注射液(批号180206,5 mL:0.125 g,华中药业股份有限公司);甲苯胺蓝染液(批号G3670,北京索莱宝科技

有限公司);大鼠ST2 ELISA检测试剂盒、大鼠IL-33 ELISA检测试剂盒、兔抗IL-33单克隆抗体、兔抗ST2多克隆抗体、兔抗GAPDH多克隆抗体、HRP标记的羊抗兔IgG二抗(货号ab255716、ab236714、ab207737、ab228543、ab9485、ab7090,英国Abcam公司);ECL显色试剂盒(批号C506668,生工生物工程股份有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药

参照黄继英等^[7]研究配制药剂及设置剂量,将ICR小鼠随机分为对照组、模型组、泼尼松龙(阳性药,给予醋酸泼尼松龙注射液60 mg/kg)及甘草酸铵低、中、高(25、50、100 mg/kg)剂量组,每组14只。动物造模成功后开始药物处理,ip给药1次。甘草酸铵药液的配制:取甘草酸铵70 g,打成面粉样的粉末,用生理盐水溶解成所需浓度,作为供试药液。对照组和模型组ip等量生理盐水。

2.2 动物建模

动物建模参考莫俊奎等^[8]的丙酮-DNCB致敏方法,首先将所有ICR小鼠都剔除背部毛发(面积约4 cm²)。除对照组外,需对每个组进行致敏处理,第1天采用200 μ L 1% DNCB[丙酮-橄榄油(3:1)]涂抹小鼠背部1次,4 d后(即第5天开始)开始改用200 μ L 0.2% DNCB,每周3次,持续3周。

2.3 小鼠搔抓行为随机观察

实验在夜间进行,样本采集前药物处理24 h时,将小鼠放入行为观察箱,铺设软垫,设置舒适环境温度,使用红灯照明。随后使用Smart 2.0系统摄录小鼠晚上30 min内的行为。依据录像回放统计夜间小鼠搔抓次数,1次搔抓现象为小鼠四肢对患处单次或连续搔抓,出现搔抓现象的间隔不少于1 s。

2.4 样本采集

采用心脏采血法:小鼠尾iv 3%戊巴比妥钠(35 mg/kg)进行麻醉,将小鼠用大头针固定在蜡盘上,用剪刀沿体中线剪开,暴露出心脏,用1 mL注射器刺入小鼠右心耳,吸取血液约0.8 mL后转入1.5 mL离心管,低温离心机4 $^{\circ}$ C、2 000 r/min离心20 min后取上清放冰箱-20 $^{\circ}$ C保存,用于ELISA检

测。然后剪下小鼠背侧患处皮肤,部分用于石蜡切片,部分用于实时荧光定量PCR(qRT-PCR)和Weston blotting检测。

2.5 甲苯胺蓝染色测定皮肤肥大细胞密度

参考许静等^[9]方法测定皮肤肥大细胞活化水平。用于石蜡切片的皮肤组织用曲别针反贴固定在硬质塑料卡上,防止组织固定时卷曲。经10%福尔马林固定后,进行石蜡包埋和常规切片,甲苯胺蓝染色法对小鼠皮肤组织石蜡切片进行染色,观察各组小鼠患处皮肤组织中肥大细胞数量变化。使用ImageJ 1.48软件在放大倍率200×下进行肥大细胞计数。

2.6 ELISA试剂盒检验血清中IL-33、ST2表达水平

将ELISA试剂盒和血清样本从冰箱中取出室温复温20 min,严格参照说明书检测IL-33、ST2表达水平。

2.7 qRT-PCR检测皮肤组织中IL-33、ST2 mRNA表达量

使用总RNA提取试剂盒从小鼠皮肤组织中提取mRNA,测定RNA含量、纯度符合要求。使用反转录试剂盒合成cDNA。以GADPH作为内参基因,根据 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 算法进行各组mRNA表达量检测。引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成,引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')y
IL-33	正向序列:CTGAACAACTGGCAGAGAAA 反向序列:CAGAGCAGGAGACGACAC
ST2	正向序列:CCTCCCTGAGTACATACAATGACC 反向序列:GTAGTAGCACCTGGTCTTGCTCTT
GADPH	正向序列:ATCACCGAAGCATCTACTAC 反向序列:AACCTCAATCCAGAACACTT

2.8 Western blotting检测皮肤组织中IL-33和ST2蛋白表达量

将小鼠患处的皮肤组织放在冰上研磨获得总蛋白匀浆,然后加入蛋白裂解液。将蛋白匀浆放于冰上1 h,除去核酸。再在4℃下使用高速离心机离心15 min,用BCA试剂盒测试总蛋白的含量和纯度,符合要求。然后进行10% SDS-PAGE凝胶电泳。电泳结束后将目的条带切除,冰浴中用电转仪将目的蛋白转移到PVDF膜上。用5% BSA进行封闭,与一抗、二抗孵育。目的条带ECL显色后,用凝

胶成像仪曝光拍照后分析各组蛋白表达情况。

2.9 统计学处理

使用SPSS 21.0软件进行统计分析,检测结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示数据,用方差分析进行检验,两两比较采用LSD法,经 t 检验后各组雌雄数据无显著差异。

3 结果

3.1 各组小鼠搔抓行为次数

与对照组比较,模型组小鼠的搔抓次数显著增多($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组的搔抓次数均显著减少($P < 0.05$);且甘草酸铵作用呈剂量相关性,高剂量组作用好于泼尼松龙。见表2。

表2 各组小鼠夜间搔抓情况($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	搔抓次数
对照	—	39.75±13.01
模型	—	254.15±20.32*
泼尼松龙	60	135.34±21.42#
甘草酸铵	25	189.34±19.33#
	50	163.71±15.72#
	100	112.65±44.53#

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

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

3.2 各组小鼠患部皮肤组织肥大细胞密度

与对照组比较,模型组肥大细胞密度显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组及甘草酸铵各剂量组肥大细胞密度显著降低($P < 0.05$);且甘草酸铵作用呈剂量相关性。结果见图1和表3。

3.3 各组小鼠血清中IL-33、ST2水平

与对照组比较,模型组血清中IL-33和ST2水平均显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组血清中IL-33、ST2水平均显著降低($P < 0.05$);且甘草酸铵作用呈剂量相关性。见表4。

3.4 各组小鼠皮肤组织中IL-33和ST2 mRNA水平

与对照组比较,模型组皮肤组织中IL-33和ST2 mRNA水平显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组皮肤组织中IL-33和ST2 mRNA水平均显著降低($P < 0.05$);且甘草酸铵作用呈剂量相关性。见表5。

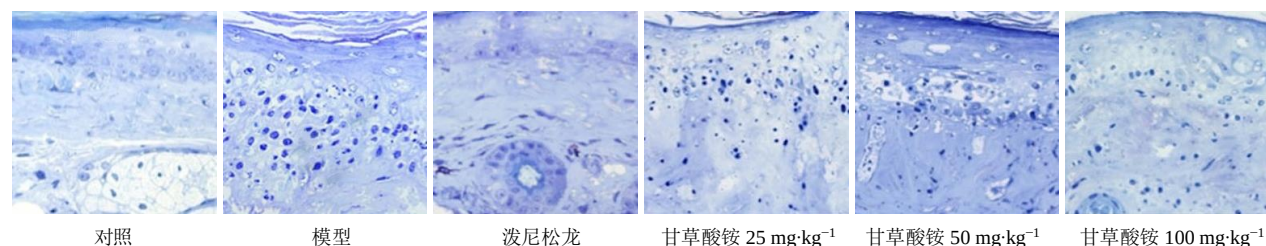
图1 各组小鼠皮肤组织肥大细胞改变情况($\times 40$)Fig. 1 Changes of mast cells in skin tissue of mice in each group ($\times 40$)表3 各组小鼠皮肤组织中肥大细胞密度($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Mast cell density in skin tissue of mice in each

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肥大细胞密度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)
对照	—	1.32±0.22
模型	—	13.14±1.36*
泼尼松龙	60	2.53±0.82 [#]
甘草酸铵	25	6.24±1.13 [#]
	50	4.65±1.09 [#]
	100	2.32±0.68 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group表4 各组小鼠IL-33及ST2血清学比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 4 Serological comparison of IL-33 and ST2 in each

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-33/(pg·mL ⁻¹)	ST2/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	7.01±1.02	52.45±14.19
模型	—	19.22±4.12*	190.75±12.28*
泼尼松龙	60	12.45±1.13 [#]	146.95±14.69 [#]
甘草酸铵	25	14.58±2.15 [#]	167.31±11.47 [#]
	50	12.32±2.08 [#]	152.96±16.37 [#]
	100	11.21±2.08 [#]	139.87±12.49 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

3.5 各组小鼠皮肤组织中IL-33和ST2蛋白水平

与对照组比较,模型组皮肤组织中IL-33和ST2显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组皮肤组织中IL-33和ST2均显著降低($P < 0.05$);且甘草酸铵作用呈剂量相关性,高剂量组作用好于泼尼松龙。见图2和表6。

4 讨论

肥大细胞是I型变态反应性炎症的主要启动细胞。在正常情况下,骨髓产生的未成熟肥大细胞在外周富集,少量成熟肥大细胞在皮肤黏膜屏障前沿充当免疫哨兵的作用。发生变态反应时,肥大细胞

表5 各组小鼠ST2、IL-33 mRNA表达量比较($\bar{x} \pm s, n=12$)

Table 5 Comparison of ST2 and IL-33 mRNA expression

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-33/GADPH	ST2/GADPH
对照	—	0.43±0.04	0.12±0.19
模型	—	2.22±0.23*	1.75±0.08*
泼尼松龙	60	1.45±0.13 [#]	0.95±0.09 [#]
甘草酸铵	25	1.58±0.05 [#]	1.31±0.07 [#]
	50	1.32±0.08 [#]	0.96±0.07 [#]
	100	1.21±0.08 [#]	0.87±0.09 [#]

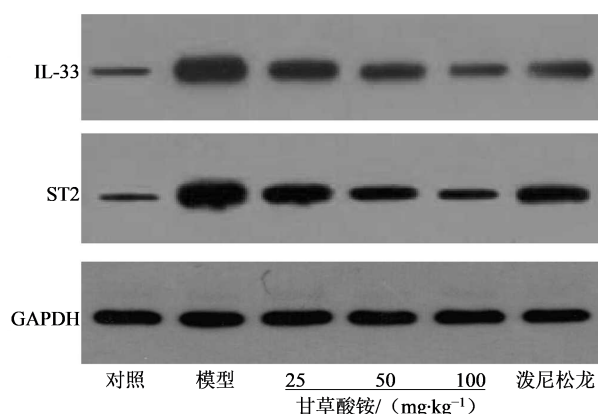
与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

图2 各组小鼠IL-33、ST2蛋白表达结果

Fig. 2 Expression of IL-33 and ST2 protein in mice of each group

向外周组织过度浸润加剧、放大炎症反应。有研究表明AD患者外周血中肥大细胞的数量增多^[10]。Damsgaard等^[11]发现AD患者皮损部位的肥大细胞多于正常部位,且AD患者正常皮肤部位的肥大细胞也会多于正常人。IL-33是Schmitz等^[12]2005年发现的白细胞介素家族成员,qRT-PCR结果表明,IL-33在小鼠的皮肤有高表达。虽然人类和小鼠的IL-33分子在氨基酸序列上只有50%的相似性,但在空间结构上有非常高的相似性^[13]。其受体为1989年Tominaga等^[14]发现的ST2。ST2主要分为受体型和膜型。关于受体型ST2,Suzukawa等^[15]发现

表6 各组小鼠IL-33、ST2蛋白表达量比较($\bar{x} \pm s, n=12$)
Table 6 Comparison of IL-33 and ST2 protein expression
in each group ($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IL-33/ GAPDH	ST2/GAPDH
对照	—	0.26±0.04	0.59±0.08
模型	—	2.46±0.29 [*]	1.97±0.16 [*]
泼尼松龙	60	1.09±0.12 [#]	1.12±0.22 [#]
甘草酸铵	25	1.41±0.09 [#]	1.36±0.14 [#]
	50	1.06±0.12 [#]	1.03±0.16 [#]
	100	0.99±0.21 [#]	0.86±0.05 [#]

与对照组比较:^{*} $P < 0.05$;与模型组比较:[#] $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

其在Th2细胞和肥大细胞表面有高表达,其中ST2受体激活与肥大细胞活化密切相关。目前对于膜型ST2的研究较为困难,仅限于变态反应和自身免疫相关细胞的研究。在I型变态反应过程中,IL-33通过与其受体ST2结合发挥作用:一方面IL-33通过激活NF- κ B和MAPK介导的Th2细胞免疫,作为关键通路激活肥大细胞上ST2受体,诱导肥大细胞活化;另一方面,IL-33作为转录抑制因子存在于细胞核内,调控炎症因子转录。

本研究显示,模型组的搔抓次数、皮肤组织肥大细胞密度,IL-33和ST2在血清学、转录、蛋白表达水平上均高于对照组,说明建模成功。Rukwied等^[16]发现在AD患者中,肥大细胞脱颗粒引起瘙痒。又有研究指出神经会与其紧邻的肥大细胞存在相互作用,介导AD的瘙痒过程^[17]。因此可以推测瘙痒程度与肥大细胞活化程度呈正相关。泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组小鼠的搔抓情况要明显好于模型组,其中高剂量组止痒效果好于低、中剂量组和泼尼松龙组。从组织学结果可以看出,模型组由AD病症引起肥大细胞的活化严重,泼尼松龙组对肥大细胞活化的抑制效果与甘草酸铵低、中剂量组相似,高剂量组对肥大细胞活化的抑制效果好于泼尼松龙组。血清学检验能够排除定植在细胞中作为转录因子的IL-33和膜型ST2的干扰。泼尼松龙组和甘草酸铵各剂量组IL-33和ST2的血清学水平低于模型组,降低水平与剂量呈正相关。结果提示,甘草酸铵与泼尼松龙是通过抑制IL-33/ST2通路来降低肥大细胞的活化。但有研究表明^[18],皮肤的角质形成层细胞所分泌IL-33会与IL-25、胸腺基质淋巴生成素(TSLP)等相互作用于皮肤固有淋巴细胞,促进Th2型细胞因子的分泌,从而参与AD发

病。因此不排除血清中一部分IL-33可能是用于激活IL-25和TSLP等其他免疫通路。甘草酸铵各剂量组和泼尼松龙组IL-33、ST2的mRNA和蛋白检测结果与血清学检测结果类似,说明甘草酸铵降低肥大细胞活化程度与IL-33/ST2的表达降低有关。

泼尼松龙是一种糖皮质激素类药物,有抑制IL合成与释放的作用^[19]。甘草酸铵体内水解为甘草酸和甘草次酸等,一方面甘草酸和甘草次酸与甾体激素代谢酶有一定亲和力,因此能够抑制糖皮质激素的降解速度,延长糖皮质激素在体内的代谢周期;另一方面甘草酸和甘草次酸能与糖皮质激素受体竞争性结合发挥类糖皮质激素作用,由于其激动作用弱于糖皮质激素类药物,因此可以减轻糖皮质激素类药物的不良反应^[20-21]。甘草酸铵对AD有良好的治疗效果,且引发不良反应的可能性要好于泼尼松龙等糖皮质激素类药物。

甘草酸铵能够明显抑制AD模型小鼠IL-33和ST2在血清和组织中的转录水平和蛋白表达,降低了肥大细胞的活化程度,从而减轻AD的瘙痒症状。

参考文献

- [1] Leung D Y M. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation [J]. Allergol Int, 2013, 62(2): 151-161.
- [2] 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.
- [3] 郑义辉. 复方甘草酸苷片联合氯雷他定分散片治疗特应性皮炎的疗效分析 [J]. 当代医学, 2014, 20(17): 126-127.
- [4] 王冬梅. HPLC法测定注射用复方甘草酸苷中甘草酸单苷的含量 [J]. 实用医药杂志, 2010, 27(10): 908-909.
- [5] 李洪英,李汉高,丁传华,等. 复方甘草酸苷致低血钾与横纹肌溶解1例并文献分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(2): 112-116.
- [6] 曹梦远,徐永妮,叶伟,等. IL-33/ST2信号通路在疾病中作用的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2013, 41(6): 71-75.
- [7] 黄继英,韩冰,张顺财,等. 甘草酸铵通过抑制HMGB1的表达减轻ConA诱导的免疫性肝损伤 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2012, 21(3): 264-267.
- [8] 莫俊奎,周继昌,刘小立,等. DNCB致敏诱导BALB/c小鼠特应性皮炎模型的建立 [J]. 中国热带医学, 2013, 13(12): 1439-1442.
- [9] 许静,梁再赋,傅炜昕,等. P物质在应激活小鼠皮肤肥大细胞中的作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2007, 16(2): 227-232.
- [10] Mikhail G R, Miller-milinska A. Mast cell population in

- human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 1964, 43: 249-254.
- [11] Damsgaard T E, Olesen A B, Sørensen F B, et al. Mast cells and atopic dermatitis. Stereological quantification of mast cells in atopic dermatitis and normal human skin [J]. *Arch Dermatol Res*, 1997, 289(5): 256-260.
- [12] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23(5): 479-490.
- [13] 向志光, 张连峰. IL-33 及其受体 ST2 的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(9): 59-62.
- [14] Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor [J]. *FEBS Lett*, 1989, 258(2): 301-304.
- [15] Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor [J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 5981-5989.
- [16] Rukwied R, Lischetzki G, McGlone F, et al. Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study [J]. *Br J Dermatol*, 2000, 142(6): 1114-1120.
- [17] 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.
- [18] Salimi M, Barlow J L, Saunders S P, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2939-2950.
- [19] 郭嘉隆, 毕黎琦. 糖皮质激素的药理学特点及临床作用 [J]. *中国社区医师*, 2006, 22(5): 16-17.
- [20] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(1): 33-35.
- [21] Kao T C, Wu C H, Yen G C. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetinic acid recover glucocorticoid resistance via PI₃K-induced AP1, CRE and NFAT activation [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 295-302.