

引用格式:

刘晓英, 韩萍, 太美灵, 朱溶滔, 杜志云. 孩儿参多糖对小鼠特异性皮炎的修复作用[J]. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2023, 49(3): 366–370.

LIU X Y, HAN P, TAI M L, ZHU R T, DU Z Y. Improvement effects of *Pseudostellaria heterophylla*(Miq.) Pax. polysaccharide on atopic dermatitis mice[J]. Journal of Hunan Agricultural University (Natural Sciences), 2023, 49(3): 366–370.

投稿网址: <http://xb.hunau.edu.cn>



## 孩儿参多糖对小鼠特异性皮炎的修复作用

刘晓英<sup>1</sup>, 韩萍<sup>3</sup>, 太美灵<sup>1</sup>, 朱溶滔<sup>2</sup>, 杜志云<sup>2\*</sup>

(1.无限极(中国)有限公司, 广东 江门 529000; 2.广东工业大学生物医药学院, 广东 广州 510006; 3.佛山市康促爱伦生物技术有限公司, 广东 佛山 528200)

**摘 要:** 采用脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞 RAW264.7 模型检测孩儿参多糖调控 NO 水平; 构建 2,4-二硝基氟苯诱导的小鼠特异性皮炎模型, 检测小鼠的皮损情况、组织病理变化及皮肤组织中丝聚蛋白(FLG)、紧密连接蛋白(CLDN1)、白介素-4(IL-4)、白介素-13(IL-13)和干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )的含量, 探讨孩儿参多糖对小鼠特异性皮炎的改善作用及调控机制。结果显示: 制备的孩儿参多糖可显著抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞分泌 NO; 外用给予孩儿参多糖处理后, 特异性皮炎小鼠的皮损症状明显改善, 经皮失水率降低, 表皮增生现象减轻, FLG 和 CLDN1 含量增加, 炎症因子 IL-4、IL-13 和 INF- $\gamma$  的表达水平降低。可见, 孩儿参多糖可改善皮肤屏障和降低炎症因子分泌, 发挥修复小鼠特异性皮炎的作用。

**关 键 词:** 小鼠; 特异性皮炎; 孩儿参多糖; 免疫调控; 皮肤屏障; 炎症因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-1032(2023)03-0366-05

## Improvement effects of *Pseudostellaria heterophylla*(Miq.) Pax. polysaccharide on atopic dermatitis mice

LIU Xiaoying<sup>1</sup>, HAN Ping<sup>3</sup>, TAI Meiling<sup>1</sup>, ZHU Rongtao<sup>2</sup>, DU Zhiyun<sup>2\*</sup>

(1.Infinity(China) Company Ltd, Jiangmen, Guangdong 529000, China; 2.School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 3. Allan Conney Biotechnology Company Ltd, Foshan, Guangdong 528200, China)

**Abstract:** In this study, with an aim to understand the improvement effect and regulatory mechanism of *Pseudostellaria heterophylla*(Miq.) Pax. polysaccharides on atopic dermatitis mice, the NO levels regulated by *P. heterophylla* polysaccharides was detected using a macrophage RAW264.7 model induced by LPS, and the atopic dermatitis model in mice was constructed by 2,4-dinitrofluorobenzene and the skin lesions, pathological changes were collected and the content of filaggrin(FLG), claudin-1(CLDN1), interleukin-4(IL-4), interleukin-13(IL-13) and interferon- $\gamma$ (INF- $\gamma$ ) in skin tissue was measured using ELISA method. According to the results, *P. heterophylla* polysaccharide prepared in this study could significantly inhibit NO secretion in RAW264.7 cells induced by LPS. Under external treatment with *P. heterophylla* polysaccharide, the DNFB-induced atopic dermatitis skin symptoms of mice was alleviated, both the rate of transdermal water loss and the thickness of the epidermal layer were reduced, meanwhile, the contents of FLG and CLDN1 proteins were increased and the inflammatory factors IL-4, IL-13 and INF- $\gamma$  were inhibited. It could be concluded that *P. heterophylla* polysaccharides could improve the skin barrier and reduce the secretion of inflammatory cytokines, playing a significant role in repairing atopic dermatitis in mice.

收稿日期: 2021-11-29

修回日期: 2023-06-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(21272043)

作者简介: 刘晓英(1977—), 女, 广东广州人, 硕士, 主要从事活性物护肤应用研究, [Cindy.Liu@infinity-int.com](mailto:Cindy.Liu@infinity-int.com); \*通信作者, 杜志云, 博士, 教授, 主要从事药食同源物活性成分调控机制研究, [892008284@qq.com](mailto:892008284@qq.com)

**Keywords:** mice; atopic dermatitis; *Pseudostellaria heterophylla*(Miq.) Pax. polysaccharide; immune modulation; skin barrier; inflammatory cytokines

特异性皮炎(AD)是一种多发于儿童人群的具有遗传倾向的皮肤疾病,伴有剧烈的瘙痒和反复发作的特征,严重影响病人和家属的生活质量。研究<sup>[1]</sup>发现,外因导致的皮肤屏障功能破坏会引起淋巴细胞的免疫反应,诱导AD的产生或加重。AD发病过程中, Th2型细胞因子白介素-4(IL-4)和白介素-13(IL-13)显著升高<sup>[2]</sup>; AD慢性皮损以Th1型细胞因子反应为主,常伴有高水平的干扰素- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )产生<sup>[3]</sup>。皮肤屏障相关的丝聚蛋白(FLG)和紧密连接蛋白(CLDN1)在AD发病过程中的表达明显减少,并且IL-4和IL-13参与调控FLG的表达,皮肤屏障调控与细胞因子相互影响,增加了AD治疗的难度<sup>[4]</sup>。临床上长期使用激素类药物治疗AD,具有一定的副作用,开发具有修复皮肤屏障且能抑制皮肤炎症的活性物是治疗AD的新策略。植物多糖是传统的保湿活性物。研究<sup>[5-6]</sup>发现,植物多糖可有效减缓2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的AD小鼠的症状,显示天然活性多糖具有改善AD的功效。

孩儿参(*Pseudostellaria heterophylla*(Miq.) Pax)为石竹科孩儿参属植物,又名太子参,具有生津润肺、益气健脾的功效。现代药学研究发现,孩儿参含有多糖类、挥发油类、皂苷类、环肽类、甾醇类和氨基酸等活性成分<sup>[7]</sup>。多糖是孩儿参的主要活性成分之一,具有抗氧化、降血糖、增强免疫等药理活性<sup>[7-8]</sup>,可修复因环磷酰胺引起的肠道黏膜损伤<sup>[9]</sup>,可用于治疗糖尿病足<sup>[10]</sup>,显示孩儿参多糖在皮肤和黏膜的修复方面具有潜在的治疗效果。基于此,笔者通过 DNFB 诱导建立小鼠 AD 模型,研究孩儿参多糖对小鼠 AD 的改善作用,旨在为孩儿参在临床皮肤科用药和日常护理产品中的应用等方面提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 供试材料

40 只 6~8 周龄的 SPF 级 Balb/c 雌性小鼠购自广东医学院实验动物中心。动物生产许可证为 SCXX(粤)2018-002。按照常规方式进行饲养。

孩儿参购自北京同仁堂药店; 2,4-二硝基氟苯

(DNFB)购自无锡市展望化工试剂有限公司; 丝聚蛋白(FLG)、紧密连接蛋白(CLDN1)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)和干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )试剂盒均购自江苏酶标生物科技有限公司。

### 1.2 孩儿参多糖的制备及其抑制小鼠 RAW264.7 细胞活性与 NO 分泌的测试

参照文献<sup>[11]</sup>的方法,提取、制备孩儿参粗多糖,并测得样品中粗多糖质量分数为27.89%。参照文献<sup>[12]</sup>的方法,设置添加0、5、25、125、250、500、1000  $\mu\text{g/mL}$ 的孩儿参多糖的7种处理,采用MTT法检测孩儿参多糖对小鼠巨噬细胞RAW264.7活性的抑制作用;设置添加0(模型组)、2、10、50、250、500  $\mu\text{g/mL}$ 的孩儿参多糖和1  $\mu\text{g/mL}$ 的LPS的6种处理及两者都不加空白组,检测孩儿参多糖对LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW264.7分泌NO的抑制作用。

### 1.3 试验设计

将40只供试小鼠随机均分为5组,分别为空白组、模型组、阳性组、低剂量和高剂量孩儿参多糖组,每组8只。多糖的剂量参照细胞试验的结果设置。参照文献<sup>[13-15]</sup>的方法,用脱毛膏对小鼠的背部进行脱毛,背部显露部位大小为2 cm $\times$ 2 cm;用体积比为3:1的丙酮橄榄油溶液配制DNFB试剂,于第1、4天在空白组小鼠的脱毛处涂抹体积比为3:1的丙酮橄榄油100  $\mu\text{L}$ ,其他组则在脱毛处涂抹0.5% DNFB溶液100  $\mu\text{L}$ ,分别进行致敏和加强致敏处理;于第7、10、13天在空白组小鼠的脱毛处涂抹体积比为3:1的丙酮橄榄油100  $\mu\text{L}$ ,其他组则在脱毛处涂抹0.2% DNFB溶液100  $\mu\text{L}$ 进行激发;同时,在第5~14天,每天早晚2次进行涂抹给药,空白组和模型组涂抹体积比为3:1的丙酮橄榄油100  $\mu\text{L}$ ,阳性组涂抹0.5%的泼尼松龙乳膏100  $\mu\text{L}$ ,低剂量、高剂量孩儿参多糖组分别涂抹100、500  $\mu\text{g/mL}$ 的孩儿参多糖100  $\mu\text{L}$ ,涂抹给药持续10 d。

### 1.4 小鼠经皮失水率检测和皮损评估及组织病理观察

采用皮肤水分流失(TEWL)测试仪(TM300,德国

CK), 于致敏前和最后 1 次涂药后 2 h 分别检测小鼠背部皮肤的经皮失水率。参照文献[16]的方法, 于试验结束后, 对小鼠的皮损进行评分, 根据皮肤的红斑、表皮脱落、鳞屑、水肿等症状的无、轻、中、重 4 个等级, 分别评分为 0、1、2、3, 最后进行汇总, 评分越高, 表明皮肤的皮损程度越严重。试验结束后, 参照文献[17]的方法, 取小鼠背部受损皮肤组织进行 HE 染色, 运用 CKX53 电子显微镜(奥林巴斯)进行拍照和组织病理分析。

### 1.5 细胞因子检测

参照文献[6]的方法, 采用 BCA 法测定小鼠皮损组织的蛋白含量; 按照 ELISA 试剂盒说明书检测小鼠皮损组织中 FLG、CLDN1、IL-4、IL-13、INF- $\gamma$  的含量。

### 1.6 数据统计与分析

图片运用 Image-ProPlus6.0 进行分析; 试验数据运用 SPSS 19.0 进行单因素方差分析, 选用 Dunnett-t 法进行组间差异显著性分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 孩儿参多糖对 RAW264.7 细胞活性及 NO 分泌的影响

从表 1 可知, 经 5、25、125、250、500  $\mu\text{g/mL}$  的孩儿参多糖处理后, RAW264.7 细胞活性均保持在 97% 以上, 故后续试验选用 0~500  $\mu\text{g/mL}$  的孩儿参多糖。

表 1 孩儿参多糖处理的 RAW264.7 细胞的活性

Table 1 The cell viability of RAW264.7 treated with *Pseudostellaria heterophylla* polysaccharides

孩儿参多糖添加量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	细胞活性/%
0	100.00 $\pm$ 0.10
5	100.05 $\pm$ 0.18
25	100.02 $\pm$ 0.70
125	98.75 $\pm$ 1.13
250	98.51 $\pm$ 1.64
500	97.73 $\pm$ 1.77
1000	88.64 $\pm$ 2.66

从表 2 可知, 与空白组相比, 模型组的 NO 含量极显著( $P<0.01$ )升高; 与模型组相比, 孩儿参多糖处理可显著( $P<0.05$ )或极显著( $P<0.01$ )降低 LPS 诱导的巨噬细胞 NO 的表达, 同时随着孩儿参多糖添加量的增加, 抑制效果增强, 说明孩儿参多糖可抑制 NO 的产生, 缓解细胞的炎症反应。

表 2 孩儿参多糖处理的 RAW264.7 细胞的 NO 含量

Table 2 NO content in RAW264.7 cells treated with *Pseudostellaria heterophylla* polysaccharides

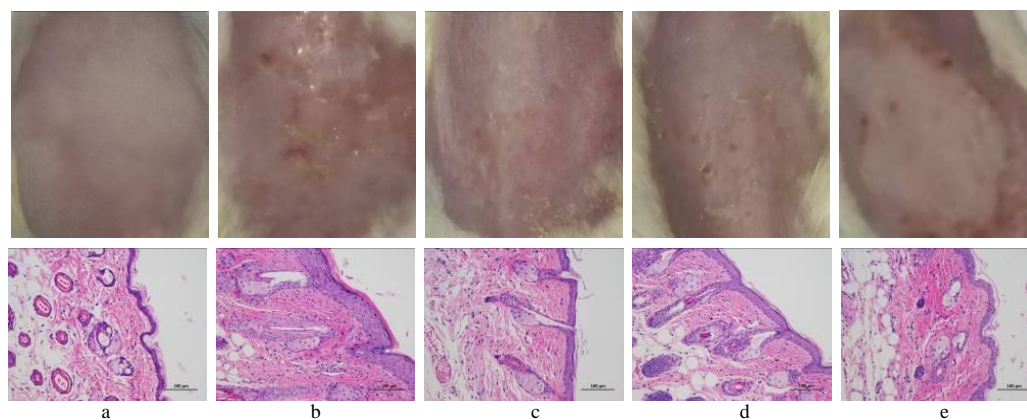
LPS 添加量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	孩儿参多糖添加量/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	NO 含量/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
0	0	14.07 $\pm$ 1.21
1	0	(41.39 $\pm$ 2.27)##
1	2	(35.81 $\pm$ 1.25)*
1	10	(31.93 $\pm$ 1.25)**
1	50	(29.58 $\pm$ 1.44)**
1	250	(26.24 $\pm$ 1.09)**
1	500	(24.26 $\pm$ 1.26)**

“##”示与空白组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ ); “\*”“\*\*”“\*\*\*”示

与模型组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ )。

### 2.2 孩儿参多糖对 AD 小鼠皮损和皮肤经皮失水率的影响

从图 1 可知, 空白组小鼠背部皮肤正常; 模型



a 空白组; b 模型组; c 阳性组; d 低剂量孩儿参多糖组; e 高剂量孩儿参多糖组。

图 1 小鼠皮肤的皮损情况和 HE 染色病理结果

Fig.1 Skin lesions and HE staining pathology of mice

组小鼠的皮肤有结痂、脱屑和红斑；阳性组和高、低剂量孩儿参多糖组小鼠的皮肤损伤均有改善，皮肤的红斑减少，仅有少量的脱屑和结痂。HE 染色结果显示，模型组表皮角化过度及角化不全，棘层肥厚，整个表皮变厚；相对于模型组，高、低剂量孩儿参多糖组和阳性组的表皮角化过度的现象减轻了。

从表 3 可知，与空白组相比，模型组的皮损评分和经皮失水率均极显著( $P<0.01$ )升高；与模型组相比，阳性组和高、低剂量孩儿参多糖组的皮损评

表 3 小鼠皮肤皮损评分和经皮失水率

Table 3 Skin lesion score and skin water loss rate of mice		
组别	皮损评分	经皮失水率/%
空白组	0.00	8.76±1.24
模型组	(9.50±0.71)##	(56.04±2.95)##
阳性组	(5.33±0.75)**	(34.63±3.94)**
低剂量孩儿参多糖组	(5.50±0.96)**	(25.15±6.50)**
高剂量孩儿参多糖组	(4.83±0.69)**	(22.28±6.31)**

“##”示与空白组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ )；“\*\*”示与模型组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

表 4 小鼠皮损组织中的调控因子含量

Table 4 Contents of regulatory factors in mice skin lesions					
分组	IL-4	IL-13	INF- $\gamma$	CLDN1	FLG
空白组	553.41±26.43	125.40±20.42	51.75±0.83	349.75±35.48	10.15±0.58
模型组	(649.22±7.88)##	146.10±2.11	(73.00±0.71)##	(220.20±26.23)##	(5.71±0.59)##
阳性组	(548.95±16.23)**	(114.72±5.72)*	(59.50±2.69)**	(349.38±50.52)**	(8.18±0.47)**
高剂量孩儿参多糖组	(495.67±38.51)**	(119.54±11.26)*	(58.01±1.58)**	(453.37±19.61)**	(8.16±0.27)**

“##”示与空白组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ )；“\*”“\*\*”示与模型组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ )。

3 结论与讨论

DNFB 诱导构建的小鼠 AD 模型,症状与人 AD 相似,常用于 AD 潜在的药物的筛选<sup>[17]</sup>。本研究,用 DNFB 进行造模,小鼠背部皮肤出现红斑、渗出、结痂等典型症状,表明 AD 模型构建成功。

本研究中,孩儿参多糖对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞产生 NO 的抑制作用明显,初步从细胞水平证实了孩儿参多糖具有一定的抗炎功效,这与刘文娟<sup>[18]</sup>研究得出的当归多糖可抑制 LPS 诱导巨噬细胞激活的结果类似。植物多糖具有较好的吸水性和高保湿特性。本研究中,孩儿参多糖用量为 100、500  $\mu\text{g/mL}$  时均可修复 AD 小鼠皮损的情况,显著降低皮肤经皮失水率,有效减轻表皮增生的现象,显著促进皮肤屏障相关蛋白 FLG 和 CLDN1 的

分泌。AD 是一种高度异质性疾病,病因复杂,会呈现皮肤屏障功能障碍和免疫反应失调的症状<sup>[5]</sup>。已有的研究和本研究的结果均表明,AD 屏障损伤和免疫失调相互影响。FLG 是皮肤屏障中一种重要的表皮结构蛋白,FLG 表达的减少可改变角质形成细胞的结构,影响表皮的脂质分泌,导致皮肤炎症的增加<sup>[19]</sup>。Th2 型免疫细胞因子及其他 T 细胞亚群的细胞因子可降低 FLG 在角质层蛋白的表达。IL-4 和 IL-13 通过激活介导 STAT 6 和 STAT 3 通路<sup>[20]</sup>,干扰 OVOL 1 信号通路,进而下调 FLG 的表达而损害皮肤屏障的完整性<sup>[21]</sup>。跨膜蛋白 CLDN1 是表皮紧密连接的主要组成部分,CLDN1 的降低对 AD 表皮屏障功能的影响呈剂量依赖性。同样,CLDN1 与细胞因子相互影响,CLDN1 的降低导致 IL-1 $\beta$  的升高,同时 IL-33 通过 ERK/STAT 3 途径下调角

2.3 孩儿参多糖对 AD 小鼠皮损组织调控因子的影响

从表 4 可知,与空白组相比,模型组中细胞因子 IL-4 和 INF- $\gamma$  的表达极显著( $P<0.01$ )增加;与模型组相比,高剂量孩儿参多糖组和阳性组小鼠皮肤中 IL-4( $P<0.01$ )、IL-13( $P<0.05$ )和 INF- $\gamma$ ( $P<0.01$ )的表达水平均显著或极显著降低,推测孩儿参多糖可能参与调控 Th2/Th1 细胞因子的分泌。从表 4 还可知,与空白组相比,模型组小鼠的 FLG 和 CLDN1 的表达水平均极显著( $P<0.01$ )降低;与模型组相比,阳性组和高剂量孩儿参多糖组的小鼠皮肤中 FLG 和 CLDN1 的表达水平均极显著( $P<0.01$ )增加,推测孩儿参多糖可能有修复皮肤屏障的功效。

质形成细胞 CLDN1 的表达<sup>[22-23]</sup>。

AD 免疫调控的主要表现是 Th1/Th2 失衡及相应的细胞因子的表达异常,慢性皮损中 IFN- $\gamma$  等 Th1 型细胞因子和急性皮损中 IL-4、IL-13 等 Th2 型细胞因子呈优势表达<sup>[2]</sup>。从本研究炎症因子的检测结果发现,孩儿参多糖可显著抑制 IL-4、IL-13、INF- $\gamma$  的表达。可见,孩儿参多糖参与了调控 AD 引起的 Th1/Th2 的失衡。

#### 参考文献:

- [1] EYERICH K, NOVAK N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm[J]. Allergy, 2013, 68(8): 974-982.
- [2] MOSMANN T R, COFFMAN R L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties[J]. Annual Review of Immunology, 1989, 7: 145-173.
- [3] 孔羽薇,姚志荣. 特应性皮炎相关细胞因子的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(2): 148-152.
- [4] KIM B E, LEUNG D Y M. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2018, 10(3): 207-215.
- [5] TIAN T, CHANG H, HE K, et al. Fucoidan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis[J]. International Immunopharmacology, 2019, 75: 105823.
- [6] 陈振辉,李霞,韩立,等. 芦荟提取物对特应性皮炎小鼠模型IgE、IL-17及NF- $\kappa$ B通路的影响[J]. 中国皮肤性病杂志, 2019, 33(6): 644-650.
- [7] 滕力庆,周涛,王晓,等. 太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2021, 23(1): 73-79.
- [8] FANG Z H, DUAN X C, ZHAO J D, et al. Novel polysaccharide H-1-2 from *Pseudostellaria heterophylla* alleviates type 2 diabetes mellitus[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 49(3): 1037-1047.
- [9] 严胜泽,马玉芳,廖吕燕,等. 太子参多糖对环磷酰胺所致肠道黏膜损伤小鼠SIgA、IL-2、IL-6含量的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2015, 42(5): 1187-1192.
- [10] 王林莉,庞文生,胡娟. 太子参多糖治疗大鼠糖尿病足溃疡研究[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(3): 13-17.
- [11] 梁婷婷,周英,林冰,等. 太子参多糖的水提醇沉工艺研究[J]. 山地农业生物学报, 2013, 32(1): 79-82.
- [12] LU X G, MIN L, WEI J L, et al. Heliangin inhibited lipopolysaccharide-induced inflammation through signaling NF- $\kappa$ B pathway on LPS-induced RAW 264.7 cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 88: 102-108.
- [13] JIN H L, HE R, OYOSHI M, et al. Animal models of atopic dermatitis[J]. The Journal of Investigative Dermatology, 2009, 129(1): 31-40.
- [14] MOTOYAMA K, TANIDA Y, SAKAI A, et al. Anti-allergic effects of novel sulfated polysaccharide sacran on mouse model of 2, 4-Dinitro-1-fluorobenzene-induced atopic dermatitis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 108: 112-118.
- [15] XIONG X, HUANG C Q, WANG F Q, et al. Qingxue jiedu formulation ameliorated DNFB-induced atopic dermatitis by inhibiting STAT3/MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 270: 113773.
- [16] 赵辨. 湿疹面积及严重程度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.
- [17] HAN N R, MOON P D, KIM H M, et al. Cordycepin ameliorates skin inflammation in a DNFB-challenged murine model of atopic dermatitis[J]. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 2018, 40(5): 401-407.
- [18] 刘文娟. 当归多糖的结构及其抑制LPS诱导巨噬细胞激活的作用机制研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022.
- [19] KIM Y, LIM K M. Skin barrier dysfunction and filaggrin[J]. Archives of Pharmacal Research, 2021, 44(1): 36-48.
- [20] JUNTILLA I S. Tuning the cytokine responses: an update on interleukin(IL)-4 and IL-13 receptor complexes[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 888.
- [21] DEBIŃSKA A. New treatments for atopic dermatitis targeting skin barrier repair via the regulation of FLG expression[J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(11): 2506.
- [22] BERGMANN S, VON BUENAU B, VIDAL-Y-SY S, et al. Claudin-1 decrease impacts epidermal barrier function in atopic dermatitis lesions dose-dependently[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 2024.
- [23] RYU W I, LEE H, BAE H C, et al. IL-33 down-regulates CLDN1 expression through the ERK/STAT3 pathway in keratinocytes[J]. Journal of Dermatological Science, 2018, 90(3): 313-322.

责任编辑: 邹慧玲

英文编辑: 柳 正