

复方紫草油联合氯雷他定治疗轻、中度特应性皮炎的临床观察

张历元¹ 李元文¹ 林欢儿² 涂绍忠² 彭 静² 刘永军² 卜开来² 肖 飞³

(1 北京中医药大学,北京,100078; 2 北京中医药大学深圳医院,深圳,518172; 3 健民集团儿童药物研究院,武汉,430052)

摘要 目的:观察复方紫草油联合氯雷他定治疗轻、中度特应性皮炎的临床疗效。方法:选取2018年4月至2019年3月北京中医药大学东方医院及北京中医药大学深圳医院皮肤科门诊收治的轻、中度特应性皮炎患者77例作为研究对象,按随机数字表分为观察组($n=39$)与对照组($n=38$)。观察组给予氯雷他定联合复方紫草油治疗,对照组给予氯雷他定联合吡美莫司治疗,观察并记录患者所属中医证型、皮损面积及局部红斑、丘疹、表皮剥脱、结痂、鳞屑、肥厚苔藓化、瘙痒程度,计算治疗有效率,记录不良反应发生情况。结果:观察组皮损面积、瘙痒、表皮剥脱、肥厚苔藓化改善疗效与吡美莫司联组相当($P>0.05$),但对红斑、脱屑改善程度有限,总体有效率(75.8%)低于吡美莫司组(93.3%)。观察组起效较慢,疗效稳定,不良反应发生率和复发率分别为2.56%、6.06%;吡美莫司组起效快,不良反应发生率和复发率分别为15.79%、6.67%,心火脾虚型皮损使用吡美莫司更易出现不良反应。结论:复方紫草油联合氯雷他定可以有效改善轻、中度特应性皮炎患者的皮损状况,对心火脾虚型皮损有显著的安全性优势。

关键词 特应性皮炎;复方紫草油;氯雷他定;疗效观察;临床应用;多中心;随机对照

Clinical Efficacy of Compound Oleum Lithospermi Combined with Loratadine in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis

Zhang Liyuan¹, Li Yuanwen¹, Lin Huaner², Tu Shaozhong², Peng Jing², Liu Yongjun², Bu Kailai², Xiao Fei³

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2 Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518172, China; 3 Jianmin Group Children's Pharmaceutical Research Institute, Wuhan 430052, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effects of compound oleum lithospermi combined with loratadine in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis (AD). **Methods:** The effect of different therapy was evaluated through a randomized, open, parallel-group trial. The observation group was treated with oleum lithospermi combined with loratadine, and the control group was given pimecrolimus combined with loratadine. The TCM syndrome types, skin lesion area and the level of erythema, papule, skin peeling, leakage or scabby, scales, hypertrophy and moss of patients were observed and recorded, and the effective rate and the incidence of adverse reactions were calculated. The clinical efficacy of drugs was comprehensively evaluated. **Results:** The therapeutic effect of compound oleum lithospermi combined with loratadine was close to pimecrolimus combined with loratadine on relieving AD skin lesions area, itching, skin peeling and hypertrophy ($P>0.05$), but it had limited effects on improving erythema and skin peeling. The overall efficiency was 75.8%, which was less than 93.3% of pimecrolimus group. But compound oleum lithospermi group had slow action with stable efficacy. The incidence of adverse reactions was 2.56% and recurrence rate was 6.06%. The pimecrolimus group had quick action, and had a 15.79% of incidence of adverse reactions and 6.67% of recurrence rate. It is easy to have adverse reactions in the application of pimecrolimus for patients with skin damage of heart-fire hyperactivity and spleen deficiency. **Conclusion:** Compound oleum lithospermi combined with loratadine can reduce skin lesion of mild and moderate level, and has significant security advantage on patients with TCM syndrome types of heart-fire hyperactivity and spleen deficiency.

Key Words Atopic dermatitis; Compound oleum lithospermi; Loratadine; Curative effect observation; Clinical application; Multi-center; Randomized control

中图分类号:R275.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.033

特应性皮炎 (Atopic Dermatitis, AD) 是一种难治性皮肤病,表现为皮肤干燥、反复发作的剧烈瘙痒,可造成生命质量严重下降。本病具有较强的体质易感性和遗传倾向,患者常合并食物过敏、哮喘、过敏

性鼻炎等过敏性疾病,可能迁延不愈直至成人期,被称为“特应性进程”,但具体遗传模式尚不明^[1]。学界已达成共识:AD患者具有Th1/Th2免疫失衡,初次发病年龄早,约90%的患者在5岁前起病^[2]。针

基金项目:北京中医药大学横向科研项目(HX201706)

作者简介:张历元(1993.06—),女,博士研究生在读,研究方向:皮肤性病学,E-mail:1152322679@qq.com

通信作者:肖飞(1977.11—),男,本科,高级工程师,研究方向:新药临床研究和产品二次开发研究,E-mail:xfsrxbyws@163.com

对全球 100 多个国家超过 200 万儿童的比较跟踪调查^[3-4]显示,AD 已经影响了 15%~30% 的儿童及 2%~10% 的成人。皮损初起时可见寻常过敏性皮炎的水肿性皮损,但很快转为以剧烈瘙痒、干燥、易感染(以金黄色葡萄球菌占主要优势)为主的特征性皮损,常对称发生于四肢屈侧。成人期患者皮损呈慢性湿疹皮损表现,多为局限性干燥损害,皮肤浸润肥厚,呈苔藓样变,摩擦刺激后可有渗出及结痂,亦可有痒疹样表现。目前临床治疗以氯雷他定联合糖皮质激素为多见,但由于本病病情缠绵,需长期、反复用药,患者群体尤其患儿家属对不含激素、不良反应较小、使用方便、价格合理的制剂具有迫切的需求。1%吡美莫司是针对轻、中度 AD 的专用药物,其消炎止痒能力确切。该药已经 FDA 批准用于 2 岁以上儿童及成人的轻、中度 AD 治疗。相比糖皮质激素而言,其不良反应较少,因其能够促进胶原蛋白合成,不会造成局部皮肤萎缩,适用于 AD 的早期缓解和长期控制。但该药不能施于黏膜部位以及伴急性病毒感染的部位,且往往出现一过性烧灼、刺痒感等不良反应。此外,因吡美莫司存在引发皮肤癌的潜在风险,免疫功能低下或不全的患者被呼吁谨慎使用该药^[5]。

复方紫草油是国家批准的中成药,由紫草、白芷、忍冬藤、冰片组成,共行凉血化瘀、生肌燥湿、祛风通络之义,因其具有良好的消炎、杀菌、止痒、促愈效果,尤适用于轻度感染的急性创面,安全性高,既往多用于烧烫伤、婴儿肛周湿疹等疾病的治疗。从中医学角度分析,AD 急性期多见心火脾虚证,慢性期多见血虚风燥证,均与本药方义相合。根据临床经验判断,采用复方紫草油治疗轻、中度 AD 为可行之举。本试验针对轻、中度 AD,在氯雷他定片治疗的基础上,选用吡美莫司与复方紫草油进行比较,从皮损形态、面积、瘙痒程度与安全性等方面分析二者的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2019 年 3 月北京中医药大学东方医院及北京中医药大学深圳医院皮肤科门诊轻、中度 AD 患者 77 例,其中男 34 例,女 43 例,按随机数字表为顺序分为观察组($n=39$)与对照组($n=38$)。2 组患者性别、年龄、病程组间分布大致相同,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参考 AD 的 williams 诊断标准,

即具有皮肤瘙痒史,同时具备以下 3 条以上标准者:1)屈侧皮肤受累史,包括肘窝、膝窝、踝前或围绕颈周;2)个人哮喘或过敏性鼻炎史(或 1 级亲属 4 岁以下儿童发生 AD 史);3)全身皮肤干燥史;4)肢体屈侧可见湿疹;5)2 岁前发病。

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	性别(例)		平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	证型(例)	
	男	女		心火脾虚	血虚风燥
观察组($n=39$)	20	19	12.09 $\pm$ 5.98	15	24
对照组($n=38$)	14	24	13.84 $\pm$ 10.97	11	27
χ^2/t 值	1.628		-0.873	0.412	
P 值	0.202		0.385	0.521	

1.2.2 中医证候诊断 参考 2017 年国家药品监督管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则》中“四弯风”的中医诊断标准。1)心火脾虚证:主症:皮肤潮红,瘙痒剧烈,糜烂渗出;次症:常伴腹胀,便秘或溏,瘙痒遇风、湿加重。舌淡苔薄腻,脉浮、滑、数。2)血虚风燥证:主症:瘙痒缠绵,皮肤干燥粗糙,呈苔藓样变;次症:精神疲倦,口干不欲饮,皮损伴抓痕,血痂,色素沉着。舌淡苔白,舌质干燥,脉弦细。具备主症兼次症中 1 项以上者,参照舌脉可辨为本证。

1.3 纳入标准 1)符合 AD 诊断标准。2)年龄 2 岁以上;男女均可。3)知情同意,能坚持治疗,按规定用药,定期复诊或接受电话跟踪调查者。

1.4 排除标准 1)靶皮损面积超过体表面积 10%(以本人单手手掌面积相当于 1%体表面积计算)。2)皮损伴有严重感染或合并银屑病、过敏性皮炎等其他以瘙痒、鳞屑为主要表现的皮肤疾病。3)妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女。4)患有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者。5)患有慢性消耗性疾病如糖尿病、恶性肿瘤者。6)近 1 个月内服用过类固醇激素,近 1 周内使用过抗组胺药物或外用皮质类固醇制剂者。7)有同类药物过敏史、高敏体质者。8)在近 1 个月内参加其他临床试验者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中,受试者依从性差、不配合治疗与随访而影响结果判定者。2)试验期间病情急剧恶化,不能排除其病情变化与试验无关因而终止用药者。3)其他各种原因导致疗程未结束时即失访或退出治疗者。

1.6 治疗方法

1.6.1 试验药物 1)氯雷他定片(开瑞坦,上海先灵葆雅制药有限公司,国药准字 H10970410):口服,1 次/d;成人及 12 岁以上儿童服 1 片;体质量>30 kg 的 2~12 岁儿童服 1 片,体质量 $\leq$ 30 kg 的

2~12 岁儿童服 0.5 片。2) 复方紫草油(国药准字健民集团,国药准字 Z20044385):取适当药量,在皮损部位轻轻按摩 10 圈,以不黏腻为度,第 1~4 周每日早晚各涂药 1 次。3) 1% 吡美莫司乳膏(爱宁达, MEDA Manufacturing, France, 注册证号 H20170004):取适当药量,在皮损部位轻轻按摩 10 圈,以不黏腻为度,第 1~4 周每日早晚各涂药 1 次。

1.6.2 试验过程 生成随机数字表,将患者依数字表顺序分入观察组与对照组,分别予药物 1) + 2) 治疗和 1) + 3) 治疗,疗程共 4 周,每 2 周访视 1 次。未满疗程痊愈者可停药统计疗效。停药后 1 个月随访观察复发情况。

1.6.3 试验期间基础要求 治疗期间避免使用任何洗涤剂,均不使用任何其他皮质类固醇激素、钙调磷酸酶抑制剂、抗组胺类药物,忌酒、辛辣刺激及羊肉、海鲜等食品。

1.7 观察指标 建立统一的临床观察病历,填写 CRF 量表。在研究开始、访视和结束时进行靶皮损部位拍照。每次访视时采用 SCORAD 评分标准,以 0~3 四度法对皮损面积(A)、严重度(B)进行症状分级评分。向患者提供线性视觉模拟标尺,解释瘙痒评分规则,详细询问其感觉,以获取尽量符合真实情况的瘙痒指数(C)。SCORAD 总分计算公式: $A/5 + 7B/2 + C$ 。如有不良反应发生,按照以下标准进行评价:轻度:反应轻微,无需处理可继续进行试验;中度:反应较明显,但做处理后可继续试验;重度:反应剧烈,因不良反应终止试验。

1.8 疗效判定标准 治愈率 = $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。临床痊愈:皮损全部消退,症状减少,积分值减少 $\geq 90\%$;显效:皮损大部分消退,症状明显减轻, $90\% > \text{积分值减少} \geq 75\%$;有效:皮损部分消退,症状有所改善, $75\% > \text{积分值减少} \geq 50\%$;无效:皮损消退不明显,症状未见减轻或反见恶化,积分值减少不足 50%。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对 t 检验;计数资料用百分比/率(%)表示,采用 χ^2 检验,组间比较采用卡方检验,置信度采用 95%。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后各观察指标比较

治疗过程中,观察组脱落 6 例,完成 33 例;对照组脱落 8 例,完成 30 例。未滿观察期而因病情痊愈自行停药者,不作为脱落病例。若发生病例脱落时,

研究者以家访、电话等方式与受试者取得联系,准确记录最后一次用药时间,并了解其退出的原因,如实记录在病例报告表中。保留所有脱落病例的观察资料,试验结束时统一进行数据分析。脱落后的病例数据不纳入符合方案,但在安全性分析时仍纳入讨论。

2.1.1 靶皮损面积改善情况 观察组、对照组治疗前后靶皮损面积比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),说明靶皮损面积在 2 种治疗方案干预下均可显著缩小。治疗后 2 组间靶皮损面积比较,差异无统计学意义($Z = -1.527; P = 0.127$),说明复方紫草油在缩小靶皮损面积方面与吡美莫司效果近似。见表 2。

2.1.2 瘙痒程度评分 2 组患者治疗前瘙痒程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组瘙痒程度积分虽低于对照组,但差异无统计学意义($Z = -0.754, P = 0.451$)。提示复方紫草油与吡美莫司的止痒效果相当。见表 2。

表 2 2 组患者靶皮损占全身皮肤面积及瘙痒程度评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	靶皮损占全身皮肤面积(%)	瘙痒程度(分)
观察组($n = 33$)		
治疗前	3.03 ± 2.08	2.03 ± 0.47
治疗后	2.33 ± 2.34	0.77 ± 0.56
对照组($n = 30$)		
治疗前	2.73 ± 2.26	1.90 ± 0.55
治疗后	1.63 ± 1.79	0.87 ± 0.57

2.1.3 靶皮损 SCORAD 分值 在治疗前观察组 SCORAD 评分高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗中及治疗结束后 2 组皮损 SCORAD 分值比较,差异均有统计学意义($Z = 11.569, P = 0.001; Z = 5.237, P = 0.022$),提示对照组疗效显著优于观察组,说明复方紫草油联合氯雷他定能够有效降低整体皮损 SCORAD 评分,但其疗效低于吡美莫司联合氯雷他定。见表 3。观察结果同时提示,吡美莫司起效较迅速,后续疗效较前略有降低;而复方紫草油起效缓慢,对皮损改善能力较稳定。见图 2。

表 3 2 组患者治疗前后靶皮损 SCORAD 分值比较($\bar{x} \pm s$, 分)

时间	观察组	对照组
治疗前	27.98 ± 8.97	25.66 ± 9.23
治疗中(2 周)	$17.22 \pm 6.27^*$	11.74 ± 5.12
治疗后	$9.39 \pm 5.46^*$	6.09 ± 4.86

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

表 4 2 组患者治疗前后皮损严重程度分项比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	红斑	水肿/丘疹	表皮剥脱	鳞屑	苔藓化
观察组($n = 33$)					
治疗前	2. 03 $\pm$ 0. 64	1. 73 $\pm$ 0. 80	0. 42 $\pm$ 0. 75	1. 24 $\pm$ 1. 00	1. 12 $\pm$ 0. 82
治疗后	1. 00 $\pm$ 0. 79 *	0. 39 $\pm$ 0. 61	0	0. 42 $\pm$ 0. 56 *	0. 45 $\pm$ 0. 56
对照组($n = 30$)					
治疗前	1. 93 $\pm$ 0. 78	1. 60 $\pm$ 0. 81	0. 13 $\pm$ 0. 43	1. 40 $\pm$ 0. 93	0. 83 $\pm$ 0. 70
治疗后	0. 60 $\pm$ 0. 72	0. 20 $\pm$ 0. 41	0	0. 10 $\pm$ 0. 31	0. 50 $\pm$ 0. 63

注:与对照组比较, * $P < 0. 05$

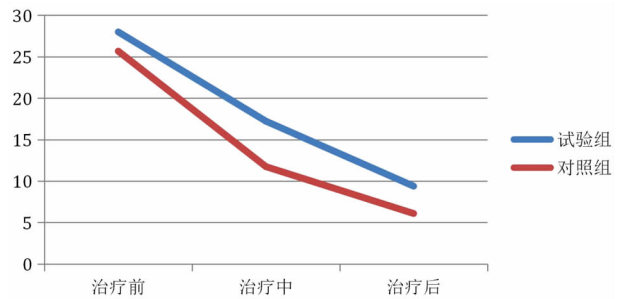


图 1 2 组患者靶皮损 SCORAD 分值改善进度

2. 1. 4 皮损严重程度分项评分 SCORAD 评分关系到皮损面积、严重程度、瘙痒情况,皮损严重程度由红斑、水肿/丘疹、表皮剥脱、渗出结痂、鳞屑、苔藓化分值共同组成,本试验中患者基本无渗出。治疗前,2 组皮损严重程度分项评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0. 05$);治疗后 2 组表皮剥脱与苔藓化均有很好的改善效果,但差异均无统计学意义(均 $P > 0. 05$);对照组红斑、鳞屑评分低于观察组,差异有统计学意义($Z = - 2. 060, P = 0. 039$; $Z = - 2. 676, P = 0. 007$),也是造成皮损严重程度产生明显改变的原因。见表 4。

2. 1. 5 总体疗效评价 根据治疗前后 SCORAD 评分计算药物有效率。对照组痊愈率及总有效率均高于观察组,差异有统计学意义($P < 0. 05$)。见表 5。

表 5 2 组患者临床总疗效比较

组别	痊愈 (例)	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	有效率 (%)
观察组($n = 33$)	2	10	15	6	75. 8
对照组($n = 30$)	8	7	13	2	93. 3

2. 2 不良反应及复发率评价

2. 2. 1 观察组 39 例患者中,失访 1 例,因症状控制不佳脱落 4 例,因不良反应事件脱落 1 例(2. 56%),此患者属心火脾虚证,用药后皮肤丘疹、瘙痒加剧,考虑对药物成分过敏,故终止试验。

2. 2. 2 对照组 38 例患者中,失访 3 例,因依从性原因脱落 3 例,不良反应事件 6 例(15. 79%)。不良反应事件 6 例中,2 例心火脾虚证患者因用药后

局部皮温升高,红肿加剧,终止试验(脱落);另外 4 例中度不良反应,为用药后局部灼热感、瘙痒一过性加剧等,通过冰敷、改用冷藏药膏、加强保湿后得到一定程度缓解。

表 6 2 组患者不良反应比较

组别	观察组($n = 39$)	对照组($n = 38$)
脱落	心火脾虚	1
	血虚风燥	5
		3
不良反应	心火脾虚	1(脱落 1)
	血虚风燥	0
		2(脱落 0)

治疗结束 1 个月后进行随访,了解患者在原靶皮损处的复发情况。观察组患者复发 2 例(6. 06%),对照组复发 2 例(6. 67%)。2 组比较,观察组具有较低的不良反应发生率与复发率。吡美莫司虽整体疗效好,但发生不良反应的概率高,尤其心火脾虚型 AD 皮损,使用吡美莫司更易出现不良反应,而复方紫草油在安全性上优势显著。

3 讨论

复方紫草油以紫草为君药,其主要有效成分紫草素具有明确的抗炎、抑制瘢痕、双向调节细胞增殖等作用^[6]。通常认为紫草对抑制角质增生疗效显著,亦有实验证实紫草素具有抑制表皮增生的作用^[7],可以抑制 IL-17A 诱导的人皮肤角质形成细胞增殖,并抑制趋化因子募集白细胞^[8]。而试验发现复方紫草油对表皮剥脱与苔藓化均有很好的恢复作用,针对鳞屑改善能力较弱。该矛盾一方面可能源于油剂造成的局部水油失衡,一方面可能与紫草素的浓度有关,较高浓度(3 $\mu\text{g/mL}$)的紫草素能抑制角质形成细胞增殖,而低浓度(1 $\mu\text{g/mL}$)只能抑制成纤维细胞增殖^[9]。此外,也可能与方中配伍的白芷燥湿生新有关:白芷能促进人皮肤角质形成细胞增殖,通过下调 cyclin D1 表达以加快细胞周期进程,同时下调 Caspase-3 表达从而抑制细胞凋亡,加快上皮化进程;此外还可影响人皮肤成纤维细胞,上调 I、III 型胶原 mRNA 表达水平,多管齐下,促进创面的愈合^[10]。

复方中药制剂因成分复杂、作用靶点多样、有效物质浓度较低等特征,往往有适应证广泛、不易出现耐药等优点,但有时也导致疗效相对缓慢。本次临床试验结果显示:吡美莫司联合氯雷他定能快速控制皮损红斑及鳞屑方面具有优势,总体疗效好,痊愈率高,但用于心火脾虚型皮损易出现不良反应;而复方紫草油联合氯雷他定法起效较缓慢,但在控制轻、中度AD的皮损面积、瘙痒程度以及改善丘疹、表皮剥脱、苔藓化等方面均有确切疗效,在安全性方面显著优于吡美莫司。临床对于心火脾虚型AD可考虑联合应用复方紫草油法,以取得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] 王晓钰,于曦,王燕,等. MicroRNAs: 过敏性疾病的潜在新靶点[J]. 中国药理学通报,2016,32(5):616-619.
- [2] 檀贤. 儿童期特应性皮炎中医证型分布研究及与皮肤屏障相关性分析[D]. 武汉:湖北中医药大学,2013.
- [3] Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Asher MI: Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC
- [6] 冯杜金. 慢性肾脏病患者血清 CYFR21-1 的检测及临床意义[J]. 浙江医学,2016,38(20):1695-1696.
- [7] 国家食品药品管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:45-47.
- [8] Gao JR, Qin XJ, Jiang H, et al. Screening and functional analysis of differentially expressed genes in chronic glomerulonephritis by whole genome microarray[J]. Gene,2016,589(1):72-80.
- [9] Piyaphanee N, Ananboontarick C, Supavekin S, et al. Renal outcome and risk factors for end-stage renal disease in pediatric rapidly progressive glomerulonephritis[J]. Pediatr Int,2017,59(3):334-341.
- [10] 邓菲,张萍,冯静,等. 来氟米特对慢性肾小球肾炎大鼠炎症介质和免疫功能的影响[J]. 四川大学学报:医学版,2016,47(2):217-221.
- [11] Matsukura H, Sakakibara M, Sakamoto I, et al. Proteinuria rebound in IgA nephropathy associated with obesity-related glomerulopathy[J]. CEN Case Rep,2016,5(2):131-136.
- [12] 王志伟. 尿蛋白/肌酐、24h 尿蛋白及肾功能指标检测在慢性肾病诊断中的临床价值[J]. 中国处方药,2016,14(3):110-111.
- [13] 瓜超君,马淑梅. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂对原发性高血压患者血尿酸水平的影响[J]. 实用药物与临床,2017,20(7):793-796.

- Phase Three[J]. J Allergy Clin Immunol,2009,124(6):1251-1258.
- [4] Seite S, Bieber T. Barrier function and microbetic dysbiosis in atopic dermatitis[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol,2015,8:479-483.
- [5] 白文永. 他克莫司与吡美莫司治疗特应性皮炎的系统评价[D]. 济南:山东大学,2009.
- [6] 李蒙蒙,闫言,王宝玺. 紫草素促进皮肤伤口愈合机制研究进展[J]. 中医药学报,2018,46(2):124-128.
- [7] 刘依璐,杨晓红,马丽俐,等. 紫草素抑制表皮生长因子促 HaCaT 细胞增殖的机制[J]. 中华中医药杂志,2017,32(11):5129-5131.
- [8] 解欣然,张蕾,刘欣,等. 紫草素对 IL-17 诱导角质形成细胞增殖及趋化因子表达的影响[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):946-949.
- [9] Chen F, Yan X, Ying D, et al. Investigating the potential of Shikonin as a novel hypertrophic scar treatment[J]. Journal of Biomedical Science,2015,22:70.
- [10] 白晓智. 白芷活性提取物对成纤维细胞生物学特性的影响[A]. 中华医学会、中华医学会烧伤外科学分会. 中华医学会烧伤外科学分会2012年学术年会论文汇编[C]. 中华医学会、中华医学会烧伤外科学分会,2012:1.

(2019-03-29 收稿 责任编辑:芮莉莉)

(上接第1510页)

- [14] Kimura S, Sekiya-Soga Y, Kato Y, et al. Effect of the angiotensin II receptor antagonist (ARB), Irbesartan, on urinary markers in hypertensive patients[J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi,2016,58(2):104-113.
- [15] 黄继义,林鹰,逯富华,等. 肾小管上皮细胞线粒体氧化损伤在肾间质纤维化中的病理学机制研究[J]. 北方药学,2016,13(1):103-105.
- [16] 颜帆,杨亦彬. 慢性缺氧与糖尿病肾脏疾病的关系[J]. 贵州医药,2016,40(1):97-99.
- [17] 张琳琪,朱建光,汪青,等. 益肾化瘀方对肾间质纤维化大鼠肾组织基质金属蛋白酶1及其抑制剂表达的影响[J]. 中医杂志,2016,57(15):1332-1336.
- [18] 解冰,江利萍,王军,等. 基质金属蛋白酶-9、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 测定在慢性肾衰竭患者中的变化[J]. 转化医学(连续型电子期刊),2017,4(2):37-38.
- [19] 王晶晶,蒋媛,储奕,等. 雷公藤多苷抑制二肽肽酶 I 活性及其调节机制的研究[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(4):537-541.
- [20] 谢镇林,周全安. 吗替麦考酚酯多靶点免疫抑制联合雷公藤多苷对难治性肾病综合征肾功能的改善作用[J]. 中国医学创新,2016,13(35):117-120.

(2018-05-23 收稿 责任编辑:杨觉雄)