

中图分类号: R965; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0033-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.009



土大黄对银屑病模型小鼠焦虑样行为学的影响*

热比姑丽·伊斯拉木^{1,2}, 尤力都孜·买买提^{1,2}, 巴合沙拉·马乃甫^{1,2}, 玉素甫江·艾力^{1,2}, 高莉^{1,2},
开丽比努尔·阿布拉提³

(1. 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区方剂学实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学维吾尔医学院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨土大黄对银屑病模型小鼠焦虑样行为学的影响。方法 多次刺激复制焦虑小鼠模型, 成功后用咪喹莫特乳膏涂抹小鼠背部脱毛区, 以复制焦虑复合银屑病小鼠模型。将90只建模成功小鼠分为模型组(等体积生理盐水)、甲氨蝶呤组(1.3 mg/kg)、阿瑞匹坦组(5 mg/kg)及土大黄低、中、高剂量组(1, 2, 4 g/kg), 各15只。各组小鼠灌胃相应药物或生理盐水, 每天1次, 连续15 d; 另取15只小鼠设为正常对照组, 无刺激, 背部脱毛区涂抹凡士林, 灌胃等体积生理盐水。取小鼠脑、心脏、肝脏、肾上腺、脾脏、胸腺, 称定质量, 并计算脏器系数; 进行行为学实验; 观察小鼠背部皮肤病理形态学, 并进行评分。结果 与模型组比较, 阿瑞匹坦组、土大黄高剂量组小鼠肝脏系数及土大黄中剂量组小鼠肾脏系数均显著降低($P < 0.05$); 土大黄各剂量组小鼠的中央区运动距离均显著延长, 中央区/边缘区平均速率均显著提升, 进入中央区次数均显著增加, 潜伏期均显著延长($P < 0.05$); 甲氨蝶呤组、阿瑞匹坦组及土大黄中、高剂量组小鼠新异臂、起始臂停留时间百分比均显著升高, 其他臂停留时间百分比均显著降低($P < 0.05$); 土大黄各剂量组小鼠真皮层及Baker评分, 土大黄中、高剂量组小鼠表皮层评分, 以及土大黄低、高剂量组小鼠角质层评分均显著降低($P < 0.05$)。与模型组比较, 各给药组小鼠背部皮肤棘层增厚、角化不全及角化过度程度均减轻, 未见明显表皮突延长及真皮乳头上移, 且皮下炎性细胞浸润减少。结论 土大黄不仅能缓解银屑病模型小鼠皮肤角质层、表皮层、真皮层损伤, 同时能改善其焦虑、认知能力受损状态。

关键词: 土大黄; 银屑病; 焦虑样行为; 行为学改变; Baker评分; 组织病理学

Effects of Rumicis Obtusifolii Radix on Anxiety - Like Behavior of Model Mice with Psoriasis

Rabigul · ISLAM^{1,2}, Yultuz · MAMAT^{1,2}, Bahisara · MANAP^{1,2}, Yusupjan · ALI^{1,2}, GAO Li^{1,2}, Kalbinur · ABLAT³

(1. Institute of Xinjiang Traditional Uyghur Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Laboratory of Traditional Uyghur Medicine Prescription of Xinjiang, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 3. College of Traditional Uyghur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Rumicis Obtusifolii Radix on the anxiety - like behavior of model mice with psoriasis. **Methods** Model mice with anxiety were replicated by multiple stimulation, and imiquimod cream preparation was applied to the depilated area on the back of mice to replicate the model mice with anxiety and psoriasis. A total of 90 model mice were divided into the model group (equal volume of physiological saline), the methotrexate group (1.3 mg/kg), the aprepitant group (5 mg/kg), the Rumicis Obtusifolii Radix low-, medium- and high-dose groups (1, 2, 4 g/kg), with 15 mice in each group. The mice in each group were given corresponding drugs or physiological saline by gavage once a day for 15 d. Another 15 mice without stimulation were selected as the normal control group, vaseline was applied to the depilated area on the back, and an equal volume of physiological saline was given by gavage. The brain, heart, liver, adrenal gland, spleen and thymus of mice were weighed, and the organ coefficients were calculated. The behavioral test was conducted. The skin pathological morphology on the back of mice was observed and scored. **Results** Compared with those in the model group, the liver coefficient in the aprepitant group and Rumicis Obtusifolii Radix high-dose group and the kidney coefficient in the Rumicis Obtusifolii Radix medium-dose group significantly decreased ($P < 0.05$); the movement distance in the central area, average rate in the central and edge area, frequency of entry into the central area in the each dose group of Rumicis Obtusifolii Radix significantly increased, and the incubation period significantly prolonged ($P < 0.05$). Compared with those in the model group, the percentage of residence time at the novel arm and start arm in the methotrexate group, aprepitant group, the Rumicis Obtusifolii Radix medium- and high-dose groups significantly increased, while the percentage of residence time at other arm significantly decreased ($P < 0.05$); the stratum dermis score and Baker score in the each dose group of Rumicis Obtusifolii Radix, the stratum epidermis score in the Rumicis Obtusifolii Radix medium- and high-dose groups, and the stratum corneum score in the Rumicis Obtusifolii Radix low- and high-dose groups significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with those in the model group, the stratum spinosum thickening, parakeratosis and hyperkeratosis of the back skin in the methotrexate group, the aprepitant group and the each dose group of Rumicis Obtusifolii Radix improved, there was no obvious extension of epidermal protrusion and upward movement of dermal papillae, and the

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金[2021D01A158]。

第一作者: 热比姑丽·伊斯拉木, 女, 维吾尔族, 博士, 研究员, 研究方向为中药药理毒理学, (电子信箱)rabiya272@126.com。

infiltration of subcutaneous inflammatory cells improved. **Conclusion** Rumicis Obtusifolii Radix can relieve the injuries of stratum corneum, stratum epidermis, stratum dermis of mice with psoriasis, and improve their anxiety and cognitive impairment.

Key words: Rumicis Obtusifolii Radix; psoriasis; anxiety-like behavior; behavioral change; Baker score; histopathology

银屑病又名牛皮癣,属免疫介导的慢性炎症性皮肤病,以角质形成细胞过度增殖和异常分化及炎性细胞浸润为主要特征^[1-3],也是被列为全球主要健康问题的少数非传染性疾病之一。银屑病患者多伴有不同程度的外表皮肤损害,易产生焦虑、抑郁等消极情绪,因其病程长且易复发,加之社会歧视、外界猜疑等因素影响,进一步加重病耻感,严重影响患者的日常生活和工作^[4-6]。本课题组前期研究表明,土大黄对模型小鼠的银屑病症状有改善作用^[7-11];同时,银屑病模型小鼠伴有行为学变化,如自发活动能力降低,产生焦虑样行为,认知能力受损等^[12]。基于此,本研究中探讨了土大黄对银屑病模型小鼠焦虑样行为学的影响。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器:EL-5.2K型电子天平(常州市天之平仪器设备有限公司,精度为0.5g);BS110S型电子天平(北京赛多利斯天平有限公司,精度为0.1mg);YLS-37B(3TB)型全自动小鼠跳台记录仪(济南益延科技发展有限公司);LDZM-80KCS-II型立式压力蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂);KQ-3200DV型数码超声波清洗机(北京市永光明医疗仪器有限公司);DNP-9272型恒温箱、DHG型恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);JK-6型烤片机、JB-L5型包埋机、JT-12型脱水机(武汉俊杰电子有限公司);HistoCore BIOCUT型切片机、APERIO VERSA 8型扫描仪(德国Leica公司);Nikon E200型生物显微镜(日本Nikon公司)。

试剂:甲氨蝶呤片(上海信宜药厂有限公司,批号为036201001);阿瑞匹坦胶囊(齐鲁制药有限公司,批号为1A0012E54);咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,批号为39201201);4%多聚甲醛通用性组织固定液(北京兰杰柯科技有限公司,批号为LOT71041800);二甲苯、无水乙醇(天津市富宇精细化工有限公司,批号分别为10023418,10092680);苏木素(H)染液(福州迈新生物技术开发有限公司,批号为CTS-1097);伊红(E)染液、中性树胶(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为ZLI-9613,ZLI-9555)。土大黄根(天津市富宇精细化工有限公司,批号为180501),经中国科学院新疆理化技术研究所鲁春芳副研究员鉴定为正品。

动物:SPF级Balb/c小鼠,6~7周龄,雌性,体质量18~22g,购于新疆医科大学动物实验中心,实验动物生产许可证号SCXK(新)2018-0003。实验在新疆维吾

尔自治区维吾尔医药研究所药物安全性评价中心SPF级动物房进行,实验动物使用许可证号SYXK(新)2021-0004。本研究经新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所伦理委员会批准(批件号nGLP-2021-006),实验设计及实施过程严格遵循3R原则。SPF大小鼠生长繁殖饲料(批号为21013113)、SPF压缩垫料(批号为20129623)均购于北京科澳协力饲料有限公司。

1.2 方法

1.2.1 建模、分组与给药

取小鼠90只,以夹尾尖(3min,距尾根1cm)、摇晃、昼夜照明刺激、24h禁食、24h禁饮、混笼(两笼混为一笼引起拥挤、两笼各抓2只混笼)、60V电压电击足底(2次,每次5s,间隔10s)刺激小鼠,每天定时给予1种刺激,每种刺激累计最多3次且非连续出现,持续刺激10d,以复制焦虑小鼠模型;成功后,于焦虑模型小鼠背部脱毛(2cm×2cm),涂以5%咪喹莫特乳膏(60mg/d),每天1次,连续6d,以复制焦虑复合银屑病模型小鼠^[12-15]。将90只模型小鼠分为模型组(等体积生理盐水)、甲氨蝶呤组(1.3mg/kg)、阿瑞匹坦组(5mg/kg)及土大黄低、中、高剂量组(1,2,4g/kg),各15只。各组小鼠灌胃相应药物或生理盐水(每10g体质量0.2mL),每天1次,连续15d;给药期间,隔日涂抹咪喹莫特乳膏及混合刺激1次,以保持模型稳定性。另取15只小鼠作为正常对照组,无刺激,背部脱毛区涂抹凡士林,灌胃等体积生理盐水。

1.2.2 体质量及脏器系数测定与计算

称定小鼠给药前及给药6,11,16d时的体质量。末次给药2h后,取小鼠脑、心脏、肝脏、肾上腺、脾脏、胸腺,称定质量,并计算各脏器系数。

1.2.3 行为学指标考察

旷场实验^[6,16-23]:给药第14天及第15天,将小鼠置中央区中心点,记录其5min内在测试箱内(中央区 and 边缘区)的运动距离、停留时间、潜伏期,以及中央区进入次数,并计算各区域平均速率、中央区 and 边缘区运动距离及停留时间的比值。

Y型迷宫实验^[19-21,23-24]:1)训练。用隔板挡住新异臂,于起始臂放入小鼠,使其在起始臂和其他臂中自由活动10min。2)检测。训练结束4h后抽开新异臂隔板,于起始臂放入小鼠,使其在3个臂中自由活动5min。记录小鼠在各个臂的停留时间和穿梭次数。统计并分析小鼠在Y型迷宫中3个臂的停留时间及进出次数的百分比。

1.2.4 病理学观察

末次给药2 h后,取小鼠背部皮肤组织标本,多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,HE染色。显微镜下观察小鼠背部皮肤组织病理学变化,包括表皮(角质层、颗粒层、棘层、基底层),真皮(乳头层、网状层),皮下组织、皮肤附属器及皮肤的血管、淋巴管、神经等。按Baker评分标准(见表1)对各皮肤组织进行评分,并进行统计与分析^[25-26]。

表1 银屑病皮肤病理评分(Baker评分)标准

Tab.1 Criteria of skin pathology score of psoriasis (Baker score)

区域	病变	评分(分)
角质层	Munro小脓肿	2.0
	过度角化	0.5
	角化不全	1.0
表皮层	颗粒层变薄或消失	1.0
	棘层肥厚	1.0
	表皮突延长、起伏(轻、中、重度)	0.5/1.0/2.0
真皮层	单核及多核细胞浸润(轻、中、重度)	0.5/1.0/2.0
	乳突上顶	0.5
	毛细血管扩张	0.5

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组间比较行One - Way ANOVA检验,若方差齐,则行LSD检验;若方差不齐,则行Dunnett T₃检验。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量

与正常对照组比较,模型组小鼠建模初期出现短暂的活动兴奋,且给药第6天时小鼠体质量显著减小($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组小鼠出现短暂的活动减少,且甲氨蝶呤组和阿瑞匹坦组小鼠体质量显著减小($P < 0.05$),随着实验周期的延长,其影响逐渐缩小,实验期间未见明显毒性反应。详见表2。

2.2 脏器系数

与正常对照组比较,模型组小鼠肾脏系数及脾脏

表2 各组小鼠体质量比较($\bar{X} \pm s, g, n = 10$)

Tab.2 Comparison of body mass in each group ($\bar{X} \pm s, g, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	给药前	给药第6天	给药第11天	给药第16天
正常对照组		19.53 ± 1.91	20.51 ± 2.08	20.77 ± 1.85	21.10 ± 1.63
模型组		19.42 ± 2.35	18.16 ± 1.87 ^{##}	19.57 ± 1.86	20.10 ± 1.67
甲氨蝶呤组	0.0013	19.62 ± 1.92	16.64 ± 1.69 [#]	16.97 ± 2.39 ^{##}	19.51 ± 1.86
阿瑞匹坦组	0.005	19.17 ± 1.32	15.58 ± 1.25 ^{##}	17.38 ± 1.36 ^{##}	18.49 ± 1.18 [#]
土大黄低剂量组	1	20.62 ± 1.09	17.86 ± 0.99	18.86 ± 0.89	19.76 ± 1.47
土大黄中剂量组	2	19.59 ± 1.85	17.11 ± 1.53	18.25 ± 1.63	19.51 ± 1.98
土大黄高剂量组	4	20.28 ± 1.68	18.04 ± 1.40	19.24 ± 1.32	19.41 ± 1.18

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。下表同。

Note:Compared with those in the normal control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$. Compared with those in the model group,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ (for Tab.2 - 6).

系数均显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,阿瑞匹坦组、土大黄高剂量组小鼠肝脏系数及土大黄中剂量组小鼠肾脏系数均显著降低($P < 0.05$)。详见表3。

2.3 行为学

旷场实验:与正常对照组比较,模型组小鼠各数值均有显著变化($P < 0.05$)。与模型组比较,土大黄各剂量组小鼠的中央区运动距离均显著延长、中央区/边缘区平均速率均显著提升、进入中央区次数均显著增加、潜伏期均显著延长($P < 0.05$)。结果见表4。

迷宫实验:与正常对照组比较,模型组小鼠新异臂、起始臂停留时间百分比显著降低,其他臂停留时间百分比显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组、阿瑞匹坦组及土大黄中、高剂量组小鼠新异臂、起始臂停留时间百分比均显著升高,其他臂停留时间百分比均显著降低($P < 0.05$)。详见表5。

2.4 组织病理学

病理形态学:正常对照组小鼠背部皮肤表皮层较薄,层次清晰,未见明显异常;真皮内无炎性细胞浸润,皮脂腺、毛囊结构清晰。与正常对照组比较,模型组小鼠背部皮肤表皮层明显增厚,伴角化不全及角化过度,棘层肥厚,角质层内可见Munro小脓肿,部分区域表皮

表3 各组小鼠脏器系数比较($\bar{X} \pm s, mg/g, n = 10$)

Tab.3 Comparison of organ coefficients in each group ($\bar{X} \pm s, mg/g, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	脑系数	心脏系数	肝脏系数	肾脏系数	肾上腺系数	脾脏系数	胸腺系数
正常对照组		0.0216 ± 0.0014	0.0063 ± 0.0006	0.0507 ± 0.0032	0.0127 ± 0.0007	0.0010 ± 0.0016	0.0033 ± 0.0004	0.0016 ± 0.0003
模型组		0.0212 ± 0.0019	0.0066 ± 0.0007	0.0525 ± 0.0027	0.0136 ± 0.0006 [*]	0.0006 ± 0.0002	0.0095 ± 0.0027 ^{##}	0.0015 ± 0.0004
甲氨蝶呤组	0.0013	0.0218 ± 0.0022	0.0070 ± 0.0006	0.0556 ± 0.0052	0.0144 ± 0.0011	0.0006 ± 0.0001	0.0109 ± 0.0045	0.0026 ± 0.0037
阿瑞匹坦组	0.005	0.0231 ± 0.0016 [#]	0.0066 ± 0.0011	0.0539 ± 0.0041	0.0135 ± 0.0009	0.0006 ± 0.0001	0.0073 ± 0.0012	0.0021 ± 0.0013
土大黄低剂量组	1	0.0221 ± 0.0013	0.0067 ± 0.0007	0.0538 ± 0.0028	0.0129 ± 0.0010	0.0006 ± 0.0001	0.0073 ± 0.0010	0.0018 ± 0.0003
土大黄中剂量组	2	0.0214 ± 0.0022	0.0063 ± 0.0008	0.0493 ± 0.0044	0.0126 ± 0.0011 [#]	0.0006 ± 0.0001	0.0063 ± 0.0010	0.0014 ± 0.0003
土大黄高剂量组	3	0.0227 ± 0.0014	0.0067 ± 0.0009	0.0456 ± 0.0140 [#]	0.0139 ± 0.0009	0.0005 ± 0.0001	0.0062 ± 0.0011	0.0017 ± 0.0006

表4 各组小鼠旷场实验结果比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)
Tab. 4 Results of open field test in each group ($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	总区域			中央区				
		总运动距离(mm)	平均速率(mm/s)	停留时间(s)	运动距离(mm)	平均速率(mm/s)	停留时间(s)	进入次数	潜伏期(s)
正常对照组		11 954.73 ± 8 507.33	51.95 ± 30.18	25.81 ± 20.82	16.19 ± 14.67	20.87 ± 19.28	122.86 ± 134.57	52.00 ± 82.37	0.38 ± 0.56
模型组		8 545.78 ± 3 521.28**	38.54 ± 40.67**	47.13 ± 31.68**	7.29 ± 7.06**	8.35 ± 8.18**	64.18 ± 76.74**	133.66 ± 136.26**	0.18 ± 0.42**
甲氨蝶呤组	0.001 3	9 426.97 ± 2 653.54	32.06 ± 8.60	48.03 ± 32.53	17.41 ± 7.78**	19.30 ± 9.27**	69.11 ± 12.58	23.40 ± 19.56**	0.53 ± 0.39**
阿瑞匹坦组	0.005	15 470.40 ± 8 910.08	53.60 ± 29.39	30.45 ± 22.70	16.03 ± 12.41**	18.00 ± 9.27**	90.05 ± 35.29	23.03 ± 19.83**	0.26 ± 0.37**
土大黄低剂量组	1	10 575.89 ± 2 566.91	37.48 ± 7.14	26.92 ± 19.10	16.16 ± 8.80**	19.53 ± 9.93**	70.03 ± 20.93	27.68 ± 34.28**	0.43 ± 0.56**
土大黄中剂量组	2	9 519.89 ± 2 166.61	34.86 ± 5.74	36.96 ± 16.73	16.39 ± 8.65**	20.59 ± 9.38**	84.03 ± 25.65	13.43 ± 17.84**	0.50 ± 0.56**
土大黄高剂量组	3	10 323.07 ± 3 737.49	36.45 ± 11.63	39.36 ± 17.97	17.24 ± 8.98**	19.00 ± 6.64**	77.91 ± 15.40	10.45 ± 11.78**	0.59 ± 0.56**

组别	剂量(g/kg)	边缘区			中央区/边缘区		
		运动距离(mm)	平均速率(mm/s)	停留时间(s)	潜伏期(s)	停留时间	运动距离
正常对照组		209.63 ± 73.94	57.40 ± 27.12	130.48 ± 28.13	17.13 ± 15.38	0.930 ± 1.069	0.080 ± 0.062
模型组		250.42 ± 58.48'	39.76 ± 23.85'	127.12 ± 36.52	33.62 ± 22.82'	0.453 ± 0.395**	0.031 ± 0.029**
甲氨蝶呤组	0.001 3	257.34 ± 7.53	67.50 ± 18.80**	111.47 ± 6.98	33.88 ± 23.07	0.618 ± 0.090	0.068 ± 0.032
阿瑞匹坦组	0.005	252.64 ± 17.94	74.81 ± 20.21**	136.22 ± 31.90	21.63 ± 16.29	0.667 ± 0.204	0.065 ± 0.055
土大黄低剂量组	1	247.24 ± 20.40	71.88 ± 25.23**	118.77 ± 7.52	18.62 ± 13.28	0.591 ± 0.177	0.065 ± 0.037
土大黄中剂量组	2	239.13 ± 30.54	67.87 ± 21.54**	112.28 ± 7.29	25.54 ± 12.42	0.756 ± 0.268	0.068 ± 0.035
土大黄高剂量组	3	247.29 ± 14.42	62.56 ± 19.89**	114.50 ± 11.53	27.27 ± 12.64	0.682 ± 0.122	0.070 ± 0.037

表5 各组小鼠迷宫实验结果比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 10$)
Tab. 5 Results of maze test in each group ($\bar{X} \pm s, \%, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	停留时间百分比			进入次数百分比		
		新异臂	起始臂	其他臂	新异臂	起始臂	其他臂
正常对照组		17.12 ± 10.98	14.58 ± 8.82	68.29 ± 16.91	32.62 ± 11.81	29.50 ± 6.74	41.99 ± 5.88
模型组		8.61 ± 6.23**	5.24 ± 4.24**	86.14 ± 9.41**	28.50 ± 5.11	25.87 ± 15.05	41.51 ± 12.37
甲氨蝶呤组	0.001 3	25.99 ± 8.90**	25.74 ± 8.31**	48.26 ± 9.92**	30.57 ± 5.34	32.91 ± 51.19	36.52 ± 4.23
阿瑞匹坦组	0.005	21.79 ± 7.98**	31.00 ± 9.72**	47.21 ± 14.68**	34.36 ± 6.04#	31.30 ± 5.62	34.34 ± 6.42
土大黄低剂量组	1	19.34 ± 8.30#	9.34 ± 5.80#	71.32 ± 11.17**	32.26 ± 4.26	31.26 ± 6.00	36.48 ± 6.15
土大黄中剂量组	2	31.52 ± 10.51**	18.69 ± 9.35**	49.79 ± 15.87**	37.29 ± 4.69**	29.65 ± 5.01	33.06 ± 5.98
土大黄高剂量组	3	39.55 ± 11.04**	21.58 ± 6.17**	38.87 ± 12.89**	38.11 ± 4.26**	30.41 ± 6.21	31.47 ± 6.39

突延长,真皮乳头上移伴毛细血管增生及扩张,皮下组织内较多淋巴细胞浸润。与模型组比较,各给药组小鼠背部皮肤棘层增厚、角化不全及角化过度程度均减轻,未见明显表皮突延长及真皮乳头上移,皮下炎性细胞浸润减少。详见图1。

Baker评分:与正常对照组比较,模型组小鼠皮肤角质层、表皮层、真皮层各层评分及其总评分均显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,土大黄各剂量组小鼠真皮层评分及总评分均显著降低,土大黄中、高剂量组小鼠表皮层评分均显著降低,土大黄低、高剂量组小鼠角质层评分均显著降低($P < 0.05$);甲氨蝶呤组小鼠真皮层及总评分均显著降低($P < 0.05$),阿瑞匹坦组小鼠角质层、真皮层及总评分均显著降低($P < 0.01$)。详见表6。

3 讨论

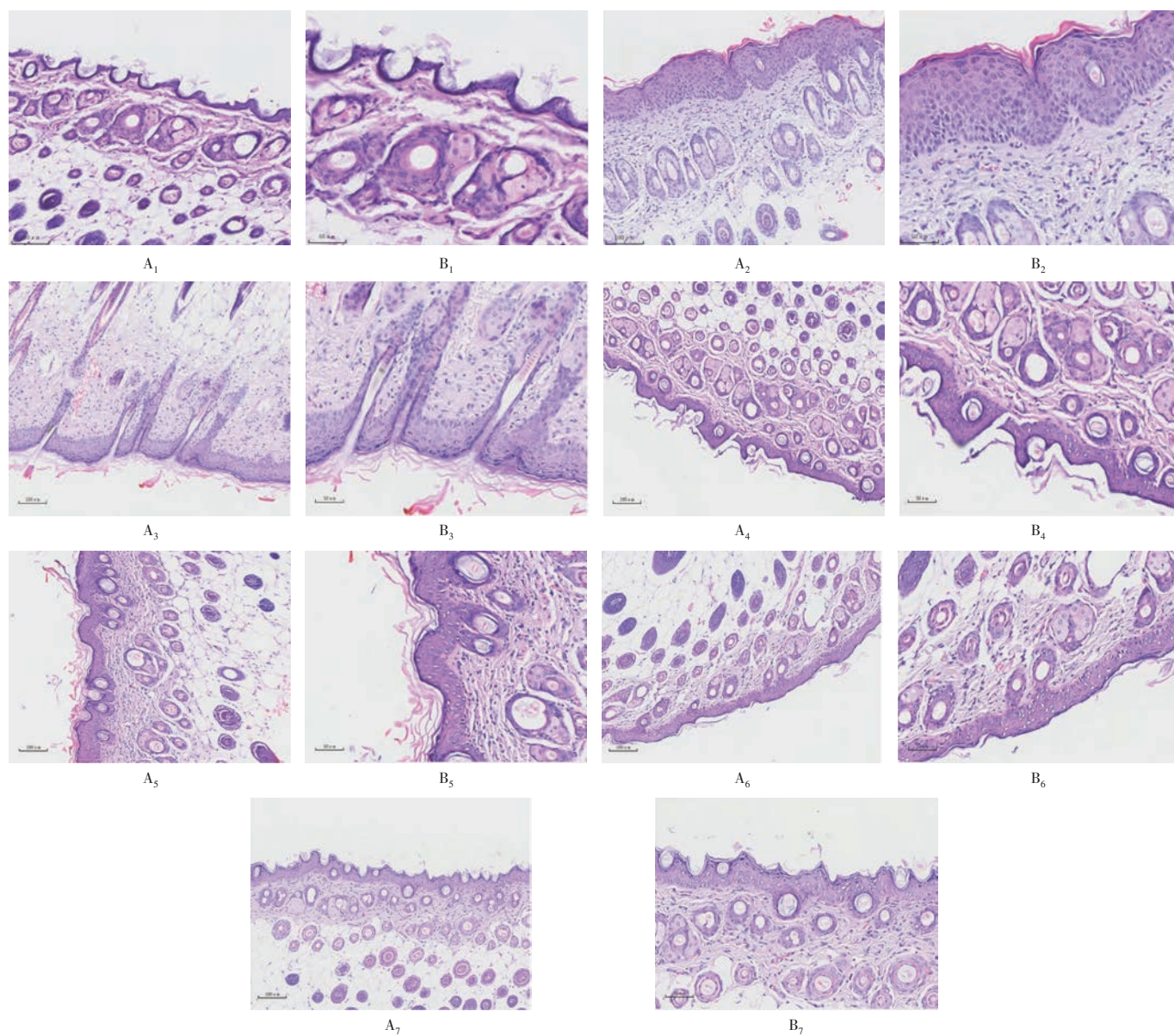
银屑病的发展、转归及预后与个体心理健康状态

表6 各组小鼠皮肤组织评分比较($\bar{X} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	角质层	表皮层	真皮层	Baker评分
正常对照组		0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.47	0.10 ± 0.32	0.25 ± 0.79
模型组		2.10 ± 0.97**	2.20 ± 0.95**	1.55 ± 0.64**	5.85 ± 1.99**
甲氨蝶呤组	0.001 3	1.06 ± 0.53	1.17 ± 0.56	0.39 ± 0.42**	2.61 ± 1.27**
阿瑞匹坦组	0.005	0.40 ± 0.66**	1.05 ± 1.12	0.30 ± 0.35**	1.75 ± 1.65**
土大黄低剂量组	1	0.50 ± 0.41**	1.00 ± 0.47	0.30 ± 0.35**	1.80 ± 0.82**
土大黄中剂量组	2	1.10 ± 0.99	0.75 ± 0.54#	0.30 ± 0.35**	2.15 ± 1.60**
土大黄高剂量组	3	0.27 ± 0.47**	0.91 ± 0.49#	0.14 ± 0.32**	1.32 ± 1.12**

密切相关。银屑病会诱发焦虑抑郁情绪,后者又会加重前者病情,形成恶性循环,及时消除焦虑抑郁情绪能有效提高临床疗效和改善预后。

一般状况及脏器系数测定结果表明,给予慢性刺激、涂抹咪喹莫特可影响小鼠的活动及食欲,从而影响



A₁ - A₇. HE, × 100 B₁ - B₇. HE, × 200

A₁, B₁. 正常对照组 A₂, B₂. 模型组 A₃, B₃. 甲氨蝶呤组 A₄, B₄. 阿瑞匹坦组 A₅, B₅. 土大黄低剂量组 A₆, B₆. 土大黄中剂量组
A₇, B₇. 土大黄高剂量组

图1 小鼠背部皮肤组织病理学

A₁ - A₇. (HE, × 100) B₁ - B₇. (HE, × 200)

A₁, B₁. Normal control group A₂, B₂. Model group A₃, B₃. Methotrexate group A₄, B₄. Aprepitant group A₅, B₅. Rumicis Obtusifolii Radix low - dose group A₆, B₆. Rumicis Obtusifolii Radix medium - dose group A₇, B₇. Rumicis Obtusifolii Radix high - dose group

Fig. 1 Pathology of skin tissue on the back of mice

体质量,但随着时间的推移,小鼠适应了外部和内部刺激,体质量逐渐恢复正常;但甲氨蝶呤、阿瑞匹坦对小鼠的体质量影响相对更大,其原因可能是体内产生蓄积或排泄缓慢等。同时,小鼠脏器系数均受到一定影响,其中肾脏、脾脏系数波动较大,同文献[13, 15, 27 - 28]的报道一致。2 g / kg 剂量下土大黄可降低小鼠肾脏系数,各药物(除甲氨蝶呤外)均有降低脾脏系数的作用。

行为学实验结果表明,模型组小鼠各区域总运动

距离、平均速率降低,停留时间增加;中央区与边缘区停留时间和运动距离各自比值均有所降低。提示模型小鼠自发活动能力降低并出现焦虑样表现,如主要在边缘区域活动,而在中央区活动减少,这与文献[6, 13 - 15, 20 - 22]的报道相似;经药物干预后,上述指标均有好转。模型组新异臂、起始臂停留时间百分比降低,其他臂停留时间百分比升高;新异臂、起始臂进入次数百分比呈下降趋势,与文献[20 - 21]的报道相似。

提示银屑病可能损伤小鼠的认知能力。而经药物干预后,上述指标均有好转。

组织病理学实验结果表明,各给药组小鼠的背部皮肤棘层增厚、角化不全及角化过度程度均有减轻,未见明显表皮突延长及真皮乳头上移,且皮下炎性细胞浸润减少。

综上所述,土大黄不仅能缓解银屑病样模型小鼠皮肤角质层、表皮层、真皮层损伤,同时能改善其焦虑、认知能力受损状态。同时也提示临床医师,在银屑病药物干预中,须考虑情志因素、自然环境因素等,从而缩短治疗周期,提高疗效。

参考文献

- [1] ITO T, TAKAHASHI H, KAWADA A, et al. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research [J]. *J Dermatol*, 2018, 45(3): 293 - 301.
- [2] BOEHNCKE WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: causes and consequences [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 579.
- [3] 韩乌日罕, 郭果香, 丽丽, 等. 白藜芦醇对银屑病细胞生长的影响及其作用机制的探讨 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(9): 41 - 48.
- [4] TORRES T, FILIPE P, MENEZES BRANDÃO F, et al. Epidemiology of Psoriasis in Portugal: A Population - Based Study [J]. *Acta Med Port*, 2023, 36(9): 541 - 549.
- [5] WANG Y, LI P, ZHANG L, et al. Stress aggravates and prolongs Imiquimod - induced psoriasis - like epidermal hyperplasia and IL - 1 β / IL - 23p40 production [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 267 - 281.
- [6] 郭简宁, 李萍, 赵京霞, 等. 绿原酸对银屑病样模型小鼠皮损组织炎症抑制作用及神经递质 SP / NK1R 表达的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24): 3008 - 3014.
- [7] 热比姑丽·伊斯拉木, 曼尔旦·尼亚孜, 尤力都孜·买买提, 等. 土大黄不同提取物对银屑病小鼠模型的作用 [J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(1): 47 - 51.
- [8] 艾西木江·热甫开提, 尤力都孜·买买提, 阿不都热衣木·肉孜, 等. 土大黄根提取物对实验性银屑病小鼠组织器官形态学的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(9): 41 - 47.
- [9] 艾西木江·热甫开提, 麦合素提·卡迪尔, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 等. 土大黄根提取物对实验性银屑病小鼠支配器官形态学的影响 [J]. *中国药业*, 2017, 26(11): 4 - 8.
- [10] 热比姑丽·伊斯拉木, 艾西木江·热甫开提, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 等. 土大黄对银屑病小鼠皮肤组织生长转化因子 - β_1 及神经纤维蛋白 - 1 表达的影响 [J]. *中国药业*, 2020, 29(3): 79 - 82.
- [11] 巴合沙拉·马乃甫, 尤力都孜·买买提, 玉素甫江·艾力, 等. 土大黄根提取物对银屑病模型小鼠血清代谢组学指标的影响 [J]. *中国药业*, 2023, 32(5): 40 - 46.
- [12] 热比姑丽·伊斯拉木, 开丽比努尔·阿布莱提, 阿布都帕塔
- 尔·阿布迪热扎克, 等. 银屑病小鼠行为学、血液及皮肤组织病理学指标检测与分析 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(2): 39 - 47.
- [13] NGUYEN LTH, CHOI MJ, SHIN HM, et al. Coptisine Alleviates Imiquimod - Induced Psoriasis - like Skin Lesions and Anxiety - like Behavior in Mice [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1412.
- [14] ZHOU L, WU Z, LI Y, et al. Brief Maternal Separation Promotes Resilience to Anxiety - like and Depressive - like Behaviors in Female C57BL / 6J Offspring with Imiquimod - Induced Psoriasis [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1250.
- [15] 李宁飞. 基于 SP / NK - 1R 轴研究清肝凉血解毒方对银屑病的干预作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [16] 姜宁, 姚彩虹, 叶帆, 等. 大小鼠焦虑行为实验方法概述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(5): 698 - 704.
- [17] 张睿, 张竞丹, 舒瑶, 等. CD44 基因敲除对小鼠行为能力的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(11): 75 - 85.
- [18] 刘正荣, 王燕, 赵京霞, 等. 清肝凉血解毒方和凉血活血方对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠行为学及神经肽 Y 表达影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(5): 33 - 37.
- [19] 蔡思琪, 李沅衡, 黎嘉, 等. 鼠类行为学实验方法研究进展 [J]. *医学综述*, 2018, 24(5): 916 - 919.
- [20] 王迪霖, 郎韞哲, 袁见, 等. 调心补肾方改善 Presenilin1 / 2 条件性双基因敲除小鼠记忆障碍的机制研究 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2019, 21(9): 1827 - 1834.
- [21] 邹广菁, 苏靖之, 张玉洁, 等. 丰富环境对青春期高脂饮食小鼠认知行为和海马三磷酸腺苷结合盒转运子 A7 表达的影响 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2020, 45(8): 892 - 900.
- [22] 何磊, 陈军, 陈丽莉, 等. 银屑病小鼠焦虑样行为学检测与分析 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2019, 18(4): 313 - 315.
- [23] 李祥磊, 孙秀萍. C57BL / 6J、BALB / c、ICR 品系小鼠学习记忆能力的行为学差异 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(8): 63 - 69.
- [24] 姜宁, 张亦文, 黄红, 等. 大小鼠学习记忆行为实验方法分类概述 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(6): 839 - 845.
- [25] 廖海泉, 杨斌. 雷公藤多苷对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(3): 288 - 291.
- [26] 孙丹, 闫小宁, 耿蒙利, 等. 银屑平片对咪喹莫特诱导银屑病样模型小鼠 IL - 17、IL - 23、PPAR γ 表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(4): 64 - 68.
- [27] 秦社剑, 闫巧, 杭凌宇, 等. 芍药甘草汤自组装纳米粒的分离、表征及抗小鼠银屑病的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(8): 2116 - 2125.
- [28] 陈小凤, 许凤丽, 熊霞, 等. 真皮干细胞 SKPs 对银屑病样小鼠模型治疗作用分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2023, 37(2): 139 - 146.

(收稿日期: 2023 - 05 - 06; 修回日期: 2023 - 11 - 06)