

蒲公英提取物对皮肤刺激性和抗炎作用评价

张崇琨, 张丽婷, 洪丽玲*

(上海化工院检测有限公司, 上海 200062)

摘要: 通过探索蒲公英提取物对白色家兔的多次皮肤刺激和皮肤模型刺激性实验,评估了蒲公英提取物对皮肤的刺激性,并通过人真皮成纤维细胞评估其抗炎活性,研究了蒲公英提取物作为化妆品、皮肤外用试剂功效添加成分方面的安全性和功效性。家兔的多次皮肤刺激实验和皮肤模型实验表明了蒲公英提取物无刺激性。抗炎实验结果表明:经组胺干预后,使用蒲公英提取物的组别炎症因子IL-6和IL-8均有所降低,证明该提取物具有良好的抗炎作用。蒲公英提取物作为一种有效的天然成分,有较高的皮肤安全性和良好的抗炎作用,因此,可以作为具有抗炎、舒缓、修护等多种功效的有效原料成分应用于化妆品中。

关键词: 蒲公英提取物; 皮肤刺激性; 抗炎活性; 化妆品原料

中图分类号: Q 5-33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5137(2023)03-0379-08

Evaluation of skin irritation and anti-inflammatory effects of dandelion extract

ZHANG Chongkun, ZHANG Liting, HONG Liling*

(Shanghai Institute of Chemical Industry Testing Co., Ltd., Shanghai 200062, China)

Abstract: In this study, the safety and efficacy of dandelion extract as an additive ingredient in skin cosmetics and skin topical reagents was studied by exploring multiple skin irritation tests of dandelion extract on white rabbits and skin model irritation, and evaluating its anti-inflammatory activity through human dermal fibroblasts. Multiple skin irritation tests on rabbits and skin model experiments showed that dandelion extract had no skin irritation. After histamine intervention in human dermal fibroblasts, the inflammatory factors IL-6 and IL-8 in dandelion extract group were reduced, indicating that dandelion extract had good anti-inflammatory properties. The results show that dandelion extract, as an effective natural ingredient, is relatively safe and reliable, and has a good anti-inflammatory effect, which has a great application prospect in cosmetic raw materials.

Key words: dandelion extract; skin irritation; anti-inflammatory activity; cosmetic raw material

收稿日期: 2023-04-03

作者简介: 张崇琨(1985—),男,工程师,主要从事化学品毒性分析、化妆品安全及功效评估方面的研究. E-mail: zck@ghs.cn

* **通信作者:** 洪丽玲(1984—),女,高级工程师,主要从事化学品急性毒性、遗传毒性检测方面的研究. E-mail: hll@ghs.cn

引用格式: 张崇琨,张丽婷,洪丽玲. 蒲公英提取物对皮肤刺激性和抗炎作用评价[J]. 上海师范大学学报(自然科学版),2023,52(3):379-386.

Citation format: ZHANG C K, ZHANG L T, HONG L L. Evaluation of skin irritation and anti-inflammatory effects of dandelion extract [J]. Journal of Shanghai Normal University(Natural Sciences),2023,52(3):379-386.

0 引言

蒲公英提取物作为一种天然植物提取物,富含单宁酸、黄酮类化合物、类黄酮、生物碱等多种抗氧化、抗炎成分,近年来受到了越来越多的关注.蒲公英提取物来源于菊科植物蒲公英、碱地蒲公英或同属数种植物的干燥全草,其主要化学成分为蒲公英黄酮、蒲公英甾醇、胆碱、菊糖、果胶、蒲公英固醇、蒲公英素、蒲公英赛醇和咖啡酸等^[1].其主要功效成分为蒲公英黄酮,因此主要以蒲公英黄酮含量作为其规格的区别.

蒲公英是“天然抗生素”,因其具有清热解毒、消肿散结等作用,一直在中药中使用,《本草纲目》中记载“蒲公英消利炎肿,善于配伍其效更佳”,蒲公英的许多药理作用也逐渐在现代药理研究中被发现.

研究表明,蒲公英提取物中富含多种具有抗氧化和抗炎作用的成分,如黄酮类和类黄酮化合物,这些成分可以抑制炎症因子的生成,并减轻组织受到的炎症损伤^[2].此外,蒲公英提取物可以通过抑制核因子 $\text{KB}(\text{NF-}\kappa\text{B})$ 、环氧合酶2(COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等蛋白的表达,来减轻炎症反应和组织损伤^[3].其中, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 是细胞中的一种信号分子,可以调控细胞凋亡、炎症反应等过程; COX-2 和 iNOS 则是与炎症反应密切相关的酶类.抑制这些蛋白的表达,可以减轻体内炎症反应,促进组织的愈合和修复^[4].

作为一种天然植物提取物,蒲公英提取物在化妆品原料方面也受到了越来越多的关注.除抗炎作用外,已有研究表明,蒲公英提取物中的成分,如单宁酸、黄酮类化合物、类黄酮化合物、生物碱等,能够有效地抑制黑色素的生成.另外,其有效成分还可以促进胶原蛋白的合成,为皮肤提供充足的水分和滋润度^[5].然而,功效宣称的前提应该是确保对皮肤安全无刺激,而对蒲公英提取物的皮肤刺激性和抗炎修复方面的研究仍然欠缺.因此,本文作者拟利用家兔和人工皮肤模型评估蒲公英全草提取物对皮肤的刺激性,并对具有高度代表性的两种常见炎症介质白介素-6(Interleukin-6 , IL-6)和白介素-8(Interleukin-8 , IL-8)的表达进行测定,评估提取物的抗炎性能,以期为蒲公英提取物作为化妆品原料的实际应用提供实验依据.

1 实验部分

1.1 实验试剂和仪器

实验试剂:蒲公英提取物(蒲公英黄酮质量分数为10%)购于陕西新天域生物科技有限公司;人重组表皮皮肤模型EpiSkinTM购于上海斯安肤诺生物科技有限公司;人真皮成纤维细胞购于赛百慷(上海)生物技术股份有限公司;新西兰兔购于上海生旺实验动物养殖有限公司;磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、磷酸二氢钾(KH_2PO_4)、氯化钠(NaCl)、氯化钾(KCl)、十二烷基磺酸钠(SDS)、浓盐酸(质量分数为36.0%~38.0%)和异丙醇均购于国药集团化学试剂有限公司;白介素 $\text{IL-1}\alpha$, IL-6 和 IL-8 的酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒均购于上海江莱生物科技有限公司;盐酸组胺、噻唑蓝(MTT)购于默克-西格玛公司;地塞米松磷酸钠购于上海麦克林生化科技有限公司;Gibco DMEM培养基、胎牛血清和0.25%(质量分数)胰蛋白酶均购于赛默飞世尔公司.

实验仪器:二氧化碳(CO_2)培养箱(HERACELL 150i, Thermo Fisher, 美国);多功能酶标仪(ELX800, Biotek, 美国);倒置显微镜(CKX41, 奥林巴斯, 日本).

1.2 蒲公英提取物对动物皮肤的刺激性测试

选择新西兰兔作为实验动物进行多次皮肤刺激实验.实验前将实验动物背部脊柱两侧被毛剪掉,去

毛范围为3 cm×3 cm,蒲公英提取物涂抹尺寸为2.5 cm×2.5 cm.取受试物约0.5 g,混合200 μL 去离子水搅拌成糊状,涂抹在一侧皮肤上,另一侧涂抹去离子水作为对照,每天涂抹1次,连续涂抹14 d.从第二天开始,每次涂抹前应剪毛,用去离子水清除残留受试物.1 h后观察结果,观察兔皮肤的红斑、焦痂形成、水肿形成,按照《化妆品安全技术规范》(2015)皮肤刺激性测试标准打分,计算每天每只动物的平均积分,判定产品的皮肤刺激强度.

1.3 蒲公英提取物对皮肤模型的刺激性检测

1.3.1 细胞活性的检测(MTT)法

通过MTT法测试蒲公英提取物对细胞相对存活率的影响,评价样品对皮肤模型的刺激性.将10 mg·10 μL^{-1} 待测样品均匀涂抹到组织表面,随后将组织在室温下放置15 min,然后用磷酸盐缓冲液(PBS)彻底冲洗以去除样品,并继续在培养箱中培养42 h.孵育结束,将组织放入预先准备好的含有2 mL 0.3 mg·mL⁻¹ MTT溶液的12孔板中,继续培养3 h,随后使用打孔器取下表皮组织样块,移至含有500 μL 酸性异丙醇(1.8 mL浓盐酸溶于500 mL异丙醇)的离心管中,涡旋震荡混匀,室温避光放置过夜后,转移至96孔板,并使用酶标仪在570 nm波长下读取光密度(OD)值,并分析测试结果,评估蒲公英提取物对皮肤模型的刺激性.参考经济合作与发展组织(OECD)重建皮肤模型体外刺激性检测标准(OECD TG439),判断样品是否具有皮肤刺激性,若细胞相对存活率 $\leq 50\%$,为有刺激性;反之,为无刺激性^[6-7].

1.3.2 IL-1 α 的检测

将购买的Episkin™皮肤模型在CO₂培养箱中培养24 h后,转入到12孔板,分别取10 mg蒲公英提取物待测样品,采用10 μL PBS作为阴性对照,10 μL 5%(质量分数)的SDS作为阳性对照,均匀涂抹到组织表面.每个样品3个复孔,室温下计时放置15 min,然后用PBS彻底冲洗以去除样品,使用棉签将每个表皮组织轻轻吸干后,将组织逐个移入加有维持培养基的孔板中.继续在培养箱中培养42 h后,吸取细胞培养液的上清液,利用ELISA法,使用酶标仪在450 nm波长下读取OD值并分析测试样品中IL-1 α 含量,比较样品接触细胞模型后白介素IL-1 α 分泌量的差异,进一步评估蒲公英提取物的刺激性^[8-9].不同质量浓度的IL-1 α 标准品测定的标准曲线如图1所示.

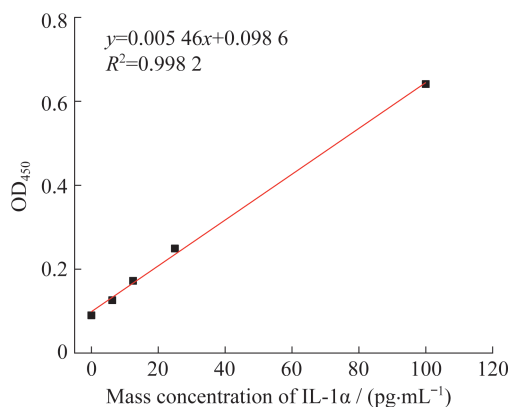


图1 IL-1 α 的标准曲线图

1.4 蒲公英提取物的抗炎性能测试

首先利用MTT法确定测试产品的毒性.取生长良好的人真皮成纤维细胞,用0.25%胰酶消化制成10⁴个·mL⁻¹的细胞悬液,接种于96孔细胞培养板中,在CO₂培养箱中培养24 h,随后用培养基配制成不同梯度质量浓度的受试物(组氨酸、地塞米松;0.050,0.010和0.005 mg·mL⁻¹蒲公英提取物)加入到96孔板,继续孵育24 h,孵育结束后,使用MTT法检测细胞活性,选择细胞活性大于90%的受试物质量浓度

作为检测抗炎抑制实验的质量浓度.

质量浓度确定后,将 10^4 个 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 细胞悬液接种于 96 孔细胞培养板中培养 24 h,设置不同质量浓度的测试组别与细胞共培养,设置分组如下:1) 组胺诱导组: $0.001\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组胺处理组;2) 抗组胺对照组: $0.005\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 地塞米松溶液与 $0.001\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组胺共同孵育组;3) 样品组:蒲公英提取物与 $0.001\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组胺共同孵育.以上每组均设 5 个复孔,继续培养 24 h 后,吸取上清液,使用 ELISA 试剂盒检测成纤维细胞中 IL-6 和 IL-8 的分泌量,评估蒲公英提取物的抗炎性能.不同质量浓度的白介素 IL-6 和 IL-8 标准品测定的标准曲线如图 2 所示.

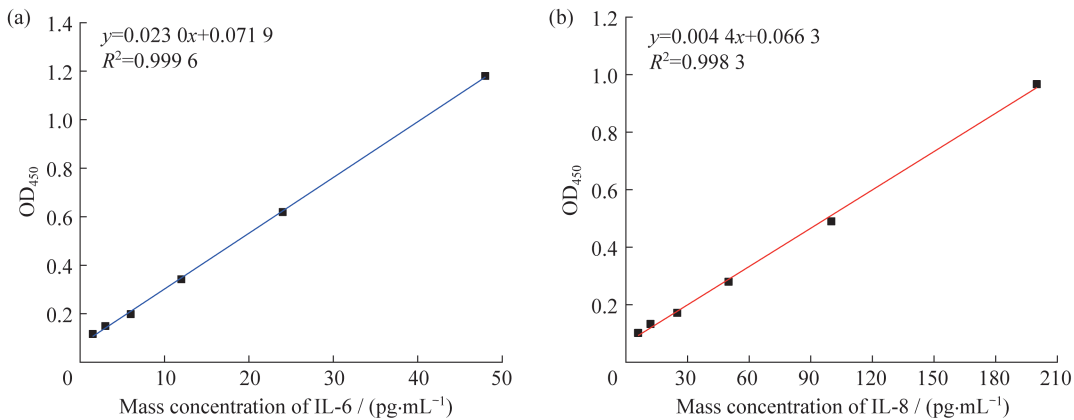


图2 代表性炎症因子(a)IL-6和(b)IL-8的标准曲线图

1.5 数据统计与分析

实验结果的数据统计用 Microsoft Excel 统计软件进行分析处理.多组间采取单因素方差分析,两两比较采用 t 检验, $P\leq 0.05$ 表示有显著性差异.

2 结果与讨论

2.1 多次皮肤刺激实验结果

多次皮肤刺激性实验是化妆品原料和成品安全评估的重要毒理学指标,该实验模拟大量连续的极端条件下,多次使用产品后,对皮肤的累积性刺激作用,可作为植物提取物来源的化妆品原料开发和注册备案前必须提供的评价结果.本实验将受试物蒲公英提取物连续 14 d 涂抹在家兔的皮肤上,采用自身左右对照,按照《化妆品安全技术规范》的皮肤刺激性测试标准评估皮肤刺激强度^[10],按照公式

$$A=\frac{\sum B}{14n},$$

其中, A 表示每天每只动物平均积分, B 表示红斑和水肿积分之和, n 表示受试动物数.

经评估,涂抹蒲公英提取物 14 d 后,与涂抹去离子水的自身皮肤相比,所有实验兔的皮肤均无红斑、焦痂和水肿形成,皮肤刺激指数小于 0.5,表明蒲公英提取物对家兔皮肤无刺激性.

2.2 皮肤模型测试

多数情况下新西兰兔对化学品的皮肤刺激反应较人类更为敏感,但从动物实验结果推测人体对测试品反应的可靠性有限. EpiSkin™ 是一种正常人类角质形成细胞在胶原基质上经过气液培养而成的体外重建人类表皮模型,该模型在组织结构上能够模拟正常人类表皮的分层结构,包含具有屏障功能的角质层,是 OECD TG439 和中国行业标准 SN/T 4577-2016 的标准模型,可用于体外皮肤刺激性测试^[11-12]. 为增加产品安全性判定的可靠性,通过人工体外皮肤模型的测试对蒲公英提取物的皮肤刺激

性作进一步评估,采用OECD建议的MTT法检测表皮组织样块中细胞存活率,并评价受试物的皮肤刺激性.如图3所示,阳性对照组中涂抹SDS后的皮肤模型中细胞存活率为3.51%,涂抹蒲公英提取物的细胞存活率为106.50%,判定为无刺激性.蒲公英提取物组细胞存活率与阴性对照相比无统计学差异($P>0.05$).

此外,当细胞受到化学物质刺激时会分泌白介素IL-1 α ,其作为促炎细胞激动素,能够诱导表皮层角质形成细胞炎症级联反应,刺激皮肤组织产生炎症反应,IL-1 α 分泌量与化学物质刺激性强度有极强的正相关性,因此皮肤模型培养基中的IL-1 α 可以作为皮肤刺激反应的分子标记物,来评估皮肤对化妆品原料的皮肤炎性刺激的反应程度^[13].因此,进一步对皮肤模型经不同刺激后IL-1 α 的表达进行评估.如图3所示,阳性对照组和阴性对照组中涂抹5%(质量分数)SDS和PBS后,皮肤模型中IL-1 α 的表达均值分别为21.05 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和2.31 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,而样品组中涂抹蒲公英提取物后的皮肤模型中未检出IL-1 α ,进一步说明10%(质量分数)蒲公英提取物温和无刺激.

2.3 蒲公英提取物抗炎作用测试

皮肤的真皮成纤维细胞与皮肤炎症和免疫作用密切相关,研究表明成纤维细胞对皮肤自身免疫病的发生至关重要,对许多药物和植物提取物来说,真皮成纤维细胞是研究化合物对皮肤免疫相关细胞因子分泌影响的理想模型^[14].组胺作为炎症诱导因子,可以诱导真皮成纤维细胞处于炎症状态,已有研究表明:组胺可作为速发型过敏反应炎症介质,诱导包括成纤维细胞、皮肤角质细胞在内的多种细胞表达炎症细胞因子和趋化因子;同时,组胺还能够激活多种信号通路,影响细胞的增殖和分化,进一步影响真皮的结构和功能,导致基质的失衡和真皮的改变,使真皮成纤维细胞处于一种慢性炎症状态中^[15].地塞米松磷酸钠是一种合成的、可溶于水的皮质激素类药物,可以抑制白介素、前列腺素等炎症介质的产生,调节炎症反应,可作为研究受试物抗炎效果的参照^[16-17].因此,本实验利用组胺诱导的真皮成纤维细胞炎症模型,选用地塞米松作为抗炎效果的疗效比较组,研究蒲公英提取物的抗炎性能.

在正式测试前,需首先保证所用试剂无毒性,因此采用MTT法研究不同受试物刺激后,人真皮成纤维细胞的细胞活性.以细胞与受试物共孵育24 h后,细胞相对存活率大于90%作为下一步抗炎作用测试的实验试剂质量浓度.如图4所示,经组胺、地塞米松刺激24 h后,细胞存活率分别为97.14%和104.99%;而经0.050 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以及低浓度(0.010, 0.005 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)的蒲公英提取物刺激24 h后的细胞存活率分别为55.69%, 97.12%和96.02%,因此后续抗炎性能的研究选用低浓度蒲公英提取物.

IL-6是一种功能广泛的多效性细胞因子,可调节多种细胞的生长与分化,具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能,并在机体的抗感染免疫反应中起重要作用^[18-19].IL-8在趋化性细胞因子家族中属于CXC亚家族,它对中性粒细胞和T淋巴细胞有趋化性,IL-8的基因易于受到外界刺激而被激活,因此其

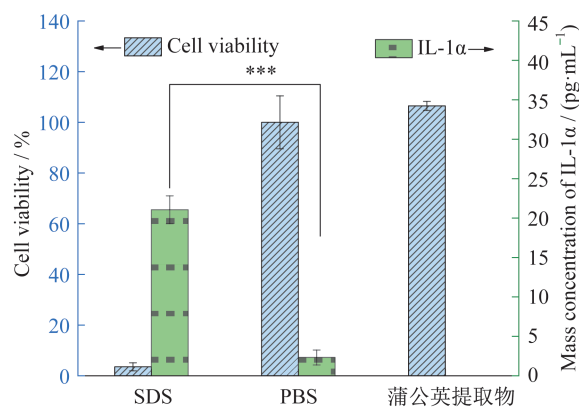


图3 蒲公英提取物对人皮肤模型的刺激性评价
(细胞存活率和IL-1 α 表达,图中***表示极显著性差异, $P<0.001$)

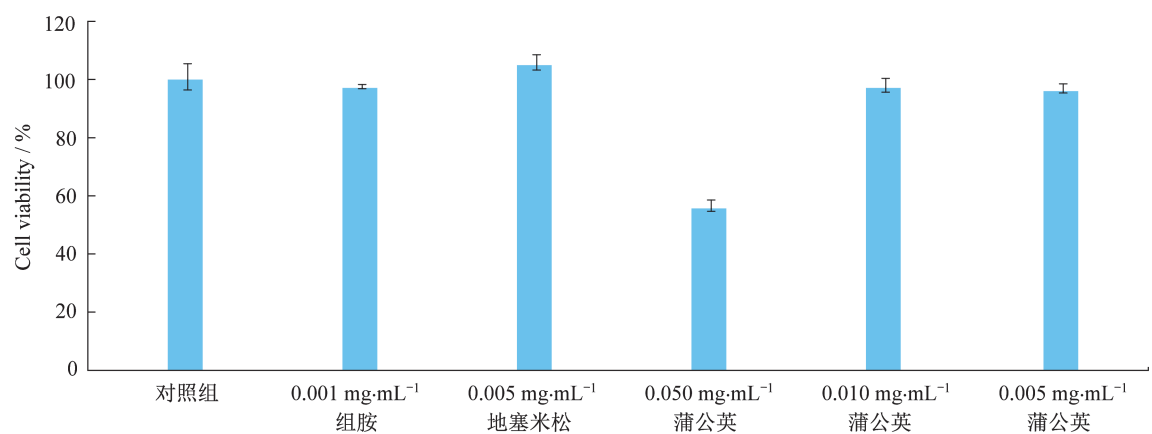


图4 人真皮成纤维细胞经不同受试物刺激24 h后的细胞活性

频繁地参与了各种非特异性炎症的病理发生、发展过程,在炎症和免疫反应中具有广泛的作用^[20].通过对 IL-6 和 IL-8 浓度的检测,能有效地评估系统性炎症反应的程度.基于此,本实验以白介素 IL-6 和 IL-8 的分泌量作为蒲公英提取物抗炎作用的主要评估指标.

如图5所示,空白对照组在未经组胺处理下 IL-6 的分泌为 $12.52\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$.经组胺诱导后 IL-6 的表达显著性升高了 11.70%,达到 $14.17\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($P<0.05$),这表明组胺可以显著性诱导真皮成纤维细胞 IL-6 的分泌.从结果上看,地塞米松孵育培养后的阳性对照组 IL-6 分泌仅为 $7.29\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,相较于组胺诱导组显著性下降了 48.6% ($P<0.05$);同时经 0.010 和 0.005 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的蒲公英提取物培养孵育后,组胺的分泌表达分别为 $10.58\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $11.71\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,分别显著性降低了 33.96% ($P<0.05$) 和 17.38% ($P<0.05$),虽没有达到地塞米松的抗炎疗效,但对比组胺诱导组,都有显著差异,且浓度高的蒲公英提取物对 IL-6 的抑制效果较好.

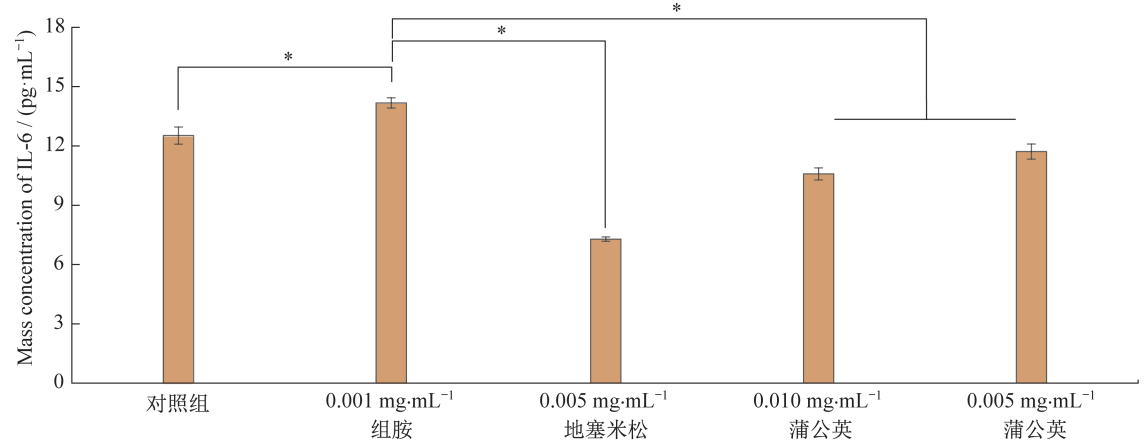


图5 人成纤维细胞经不同受试物诱导刺激后的 IL-6 的表达(*表示有显著性差异, $P<0.05$)

此外,IL-8 的分泌量表现出与 IL-6 相似的趋势,如图6所示.实验结果显示:组胺诱导后 IL-8 的分泌为 $55.46\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,相较于未经组胺诱导的空白组 IL-8 的分泌量 $30.92\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,显著性提高了 44.25% ($P<0.05$),表明组胺可以显著性诱导真皮成纤维细胞 IL-8 水平的分泌.另外,真皮成纤维细胞与地塞米松孵育后,IL-8 的分泌下降($41.60\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$),相较于组胺诱导组显著性下降了 33.32% ($P<0.05$).经 $0.010\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 蒲公英提取物孵育后的 IL-8 的表达下降,达到 $46.67\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,相较于组胺诱导组显著性下降了 18.84% ($P<0.05$),但 $0.005\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 蒲公英提取物孵育后的 IL-8 的表达为 $50.77\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,与组胺

诱导组相比没有显著性.综上所述,0.010 mg·mL⁻¹蒲公英提取物可以显著性降低经组胺诱导成纤维细胞后的IL-8表达,表明蒲公英提取物具有良好的抗炎作用.

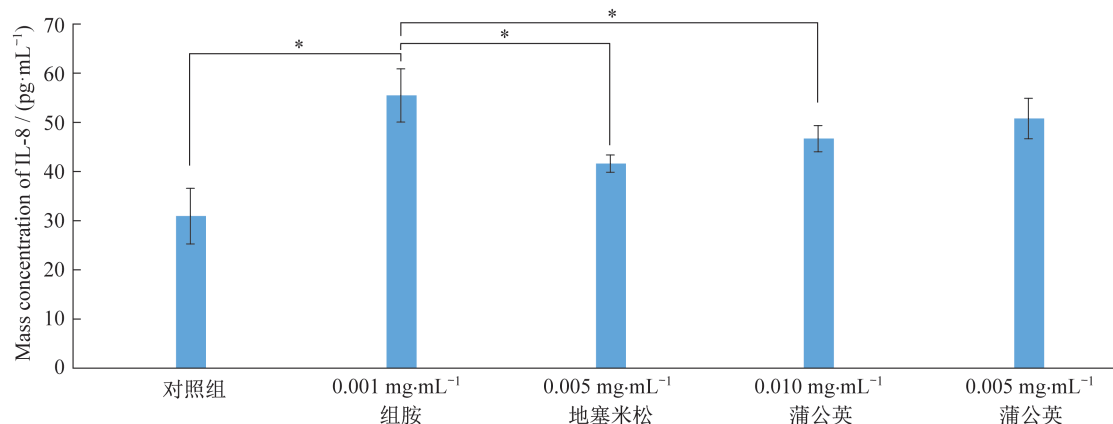


图6 人成纤维细胞经不同受试物诱导刺激后的IL-8表达(*表示有显著性差异, $P<0.05$)

3 结 论

综上所述,本研究通过多次皮肤刺激实验和对人工皮肤模型的刺激性测试,评估了蒲公英提取物的皮肤刺激性.结果表明,该提取物对家兔皮肤无刺激,对皮肤模型细胞活性无影响,且可以显著性降低IL-1 α 的表达,证明该提取物温和无刺激性.此外,通过人真皮成纤维细胞受刺激后,炎症因子的表达评估了蒲公英提取物的抗炎活性,使用蒲公英提取物后,经组胺诱导的人真皮成纤维细胞炎症模型中的IL-6和IL-8表达显著降低.实验结果表明:蒲公英提取物安全无刺激,且具有良好的抗炎性能.因此,可以作为具有抗炎、舒缓、修护等多种功效的有效原料成分应用于化妆品中.

参考文献:

- [1] YANG Y F, LIU T T, LI G X, et al. Flavonoids from the roots of *sophora flavescens* and their potential anti-inflammatory and antiproliferative activities [J]. *Molecules*, 2023, 28(5):2048.
- [2] HOU J L, ZHOU X N, FENG S S, et al. Anti-inflammatory effect of Dandelion different extracts [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 53(3):64-66.
- [3] WU X L, CAI Y Q, ZHAO Y, et al. Effects of extract from *taraxacum monogon* (ETM) on immune modulation in mice [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science)*, 2005, 25(3):163-165.
- [4] RAHMAN S U, HUANG Y Y, ZHU L, et al. Tea polyphenols attenuate liver inflammation by modulating obesity-related genes and down-regulating COX-2 and iNOS expression in high fat-fed dogs [J]. *BMC Veterinary Research*, 2020, 16:234.
- [5] XIE P J, HUANG L X, ZHANG C H, et al. Skin-care effects of dandelion leaf extract and stem extract: antioxidant properties, tyrosinase inhibitory and molecular docking simulations [J]. *Industrial Crops and Products*, 2018, 111: 238-246.
- [6] LI N, LIU Y F, QIU J, et al. *In vitro* skin irritation assessment becomes a reality in China using a reconstructed human

- epidermis test method (RhE) [J]. *Toxicology in Vitro*, 2017,41:159–167.
- [7] LIU Z, LIU J P, XU G F, et al. Establishment of reconstituted human engineered skin model for evaluating cosmetic skin corrosion/irritation [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2009,38(4):468–471.
- [8] ZHOU H M, SLOMINSKI R M, SEYMOUR L J, et al. Ex vivo culture of mouse skin activates an interleukin 1 alpha-dependent inflammatory response [J]. *Experimental Dermatology*, 2020,29(1):102–106.
- [9] YANG W Z, PAN X W, GAN H F. Effect of xianfang huoming decoction combined with western medicine on serum inflammatory factors in patients with severe acne [J]. *Acta Medicinae Sinica*, 2020,33(2):36–39.
- [10] FAN S L, WU J M, ZHANG L P. Observation of the antibacterial effect and skin irritation of a plant antibacterial lotion [J]. *Chinese Journal of Disinfection*, 2020,37(3):179–180,183.
- [11] MA D, ZHAO X J, FU P B, et al. Skin irritation evaluation of chemicals based on three-dimensional human epidermis models [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2014,43(1):149–151.
- [12] ZENG C, YANG T, XIAO Y. The application and new progress of alternative model for testing skin irritation [J]. *Medical Information*, 2011,24(6):2483–2484.
- [13] CAVALLI G, COLAFRANCESCO S, EMMI G, et al. Interleukin 1 α : a comprehensive review on the role of IL-1 α in the pathogenesis and treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2021,20(3):102763.
- [14] LI X. P75NTR overexpressed epidermal stem cell conditioned medium promotes wound healing by inhibiting the expression of Sortilin in fibroblasts [D]. Jinan:Shandong University, 2019.
- [15] MAHMOUDI S, MANCINI E, XU L, et al. Heterogeneity in old fibroblasts is linked to variability in reprogramming and wound healing [J]. *Nature*, 2019,574:553–558.
- [16] ŚWIERCZEK A, JUSKO W J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of dexamethasone anti-inflammatory and immunomodulatory effects in LPS-challenged rats: a model for cytokine release syndrome [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2023,384(3):455–472.
- [17] CHU A J, CHENG X F, ZHAO H D, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of taraxasterol on lipopolysaccharide-induced mastitis in rats [J]. *Journal of Southeast University (Medical Science Edition)*, 2019,38(2):303–308.
- [18] HUNTER C A, JONES S A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease [J]. *Nature Immunology*, 2015,16:448–457.
- [19] ZHANG G R, ZHANG Y Q, YU Z M, et al. Effects of astragalus polysaccharide on inflammatory factors and growth factors in mice with radioactive dermatitis [J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2022,50(5):29–33.
- [20] BAKOUNY Z, CHOUEIRI T K. IL-8 and cancer prognosis on immunotherapy [J]. *Nature Medicine*, 2020,26:650–651.

(责任编辑:郁慧)