

陈尔净,刘晓伟,卢丹,等. 小鼠痤疮模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 117-121.
Chen EJ, Liu XW, Lu D, et al. Progress in the use of mouse models of acne [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 117-121.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.020

小鼠痤疮模型研究进展

陈尔净¹, 刘晓伟¹, 卢 丹¹, 黄敏敏¹, 叶陈庚¹, 黄学嵘¹, 陈永欣^{2*}, 周艳平²

(1.广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 南宁 530200; 2.广西中医药大学基础医学院生理学教研室, 南宁 530200)

【摘要】 根据不同的实验目的选择合适的小鼠痤疮模型对于研究痤疮的发病机制或评估抗痤疮药物的疗效具有重要意义。依据造模的原理将小鼠痤疮模型归纳为丙酸杆菌、化学物质刺激、雄激素三类。以小鼠痤疮模型分类为切入点, 对其建模方法、适用范围及优缺点进行综述, 以利于在痤疮的研究中选择适合的小鼠痤疮模型。

【关键词】 痤疮; 小鼠; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0117-05

Progress in the use of mouse models of acne

CHEN Erjing¹, LIU Xiaowei¹, LU Dan¹, HUANG Minmin¹, YE Chengeng¹, HUANG Xuerong¹,
CHEN Yongxin^{2*}, ZHOU Yanping²

(1. Science New School of Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, 530200, China.
2. Department of Physiology, Basic Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200)

【Abstract】 The choice of an appropriate mouse model of acne according to the experimental purpose is very important for the study of the pathogenesis of acne or the evaluation of the efficacy of anti-acne drugs. According to the principle of modeling, mouse models of acne were classified into three categories; *Propionibacterium* acne, chemical acne, and androgen-induced acne. Taking the classification of mouse acne models as its starting point, this paper summarizes the modeling method, the scope of their applications, and their advantages and disadvantages, to facilitate the selection of a suitable mouse model for acne research.

【Keywords】 acne; mouse; animal model

痤疮(acne)是一种由毛囊皮脂腺异常引起的慢性炎症性疾病, 青少年对其应答率为 80%^[1-2]。严重的痤疮与社交障碍、生活质量下降、抑郁和自尊心下降有关^[3]。痤疮是一种常见的疾病, 其发病机制具有多因素、多态性的特点。目前, 大部分研究认为痤疮的发病与角化细胞增生、神经肽 P 物质(substance P, SP)表达异常、雄激素水平升高、皮脂腺功能亢进、丙酸杆菌(*propionibacterium acnes*, P. acnes)菌群异常诱导机体免疫反应和局部炎症的发生有关^[4]。有研究表明, 痤疮患者皮脂成分变化主要包括白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、CD3⁺和 CD4⁺ T 细胞水平升高, 早期亚临床痤疮病灶(微球蛋白), 脂肪酸比例升高^[5-8]。小鼠痤疮模型是目前研究痤疮发病机制、临床抗痤疮药物的主要痤疮模型之一, 与其他的动物相比, 小鼠具有易饲养、实验成本低、容易获得等优点。本文旨在通过对近几年

【基金项目】 广西中医药大学 2018 年广西一流学科建设项目重点课题项目(2018XK021); 广西中医药大学校级科研项目青年基金项目(2017QN007); 2018 年自治区级大学生创新创业训练计划立项项目(201813643028)。

【作者简介】 陈尔净(1996—), 男, 本科生, 研究方向: 中医药防治痤疮研究。E-mail: a649019338@qq.com

【通信作者】 陈永欣(1988—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治痤疮研究。E-mail: 965643897@qq.com

国内外的小鼠痤疮模型的建模方法、适用范围及优缺点进行简要归纳,以利于在痤疮发病机制、抗痤疮药物等相关研究中选择适合的小鼠模型。

1 P.acnes 诱导模型

1.1 小鼠炎性痤疮模型

P.acnes 是革兰阳性厌氧菌,是痤疮的主要病原菌。小鼠耳廓皮内注射 P.acnes 菌悬液造成小鼠耳部感染,可模拟 P.acnes 菌群异常而引起的痤疮外部表现及炎性反应,但痤疮丙酸杆菌灭活后则无类似反应^[9]。小鼠体内有低浓度的甘油三酯(triglyceride, TG),TG 可被 P.acnes 脂肪酶分裂成甘油和脂肪酸,从而促进 P.acnes 生长^[10]。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)蛋白家族的模式识别受体已被鉴定为 P.acnes 应答受体,TLR2 在 P.acnes 感染的角质形成细胞、单核细胞和巨噬细胞中的表达升高。TLR 激活促进了促炎细胞因子、趋化因子、前列腺素和白三烯的产生^[11-12]。P.acnes 通过依赖于 TLR2 的途径诱导单核细胞因子的产生,还通过 TLR2 诱导白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)P40 启动子活性的激活,诱导原代人单核细胞产生 IL-12 和白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)。此外 P.acnes 还可通过生成多种酶类物质分泌大量活性产物,导致毛囊壁被破坏引起炎症反应^[13]。因此,小鼠耳内注射 P.acnes 的模型可代表毛囊破裂后的肉芽肿型痤疮炎症。

用 PBS 缓冲液配置浓度为 6×10^7 cfu/ μ L 的 P.acnes 菌悬液,并皮内注射到 8 周龄的雄性 ICR 小鼠的右耳,以诱导小鼠急性耳水肿,建立小鼠炎性痤疮模型^[14]。该模型表现可见小鼠的耳部肿胀、发红和红斑,镜下病理表现为巨噬细胞、CD45⁺ 白细胞和 Ly6G⁺ 中性粒细胞等浸润性炎症细胞的数量显著增加^[15]。该模型可导致小鼠耳内局部细菌定植和炎症,这与人类痤疮病变相似,且因其简单方便、造模成功率高,常用于 P.acnes 导致痤疮的机制及抗 P.acnes 药物研究。然而小鼠鼠耳较小,建模过程容易贯穿鼠耳,这影响了对模型的表面观察及鼠耳厚度检测。另外有研究表明,小鼠耳朵炎症反应引起的继发性改变是有限的,在小鼠背侧注射 P.acnes 更容易观察炎症性痤疮的初始过程^[16]。

1.2 小鼠人造皮脂痤疮模型

小鼠人造皮脂痤疮模型是通过联合应用 P.acnes 接种和局部应用与人皮脂成分极为相似的人造皮脂建立的小鼠痤疮模型。人体皮肤的所有部位,除了手掌和足底部位外,都含有皮脂腺,并被皮

脂膜覆盖,且该皮脂膜主要由角鲨烯、蜡单酯、TG 和脂肪酸组成。提前 24 h 剃除注射部位的鼠毛。实验当天,通过混合脂肪酸、TG、25% 蜡单酯和角鲨烯制备人造皮脂,再向 8 周龄的 CD-1 雌性小鼠背部皮内注射约 50 μ L 浓度为 1×10^7 cfu/ μ L 的 P.acnes 的菌液,注射后立即在小鼠注射部位涂抹 20 μ L 新鲜人造皮脂,并每天重新涂抹,持续 7 d^[17-18]。人造皮脂可促进皮内注射 P.acnes 的痤疮模型持续存在 1 周。此外,角鲨烯也大量存在于人皮脂中,且人类面部和背部的皮脂浓度最高,但不存在于小鼠皮脂中,并且角鲨烯在支持痤疮生长中的作用尚不清楚^[19]。人造皮脂与 P.acnes 的联合应用可促进痤疮病理学的再现性和显著性,但皮脂本身对皮肤病理学没有影响^[18]。然而,人造皮脂的不稳定性及价格较贵,限制其在实验中的应用。

1.3 生物工程人化痤疮微环境模型

生物工程人化痤疮微环境模型(bioengineering a humanized acne microenvironment model)是将真皮细胞捕获系统(dermis-based cell-trapped system, DBCTS)作为支架与组织腔结合使用,利用 P.acnes 诱导小鼠发生免疫反应的小鼠痤疮模型。

利用 DBCTS 捕获人皮脂细胞,并将捕获的人皮脂细胞插入组织腔用以模拟皮脂腺。将含有人皮脂细胞的无菌组织腔皮下植入 ICR 小鼠腹部皮肤 7 d 后,以确保在皮下环境中完全被小鼠组织包裹;再将 20 mL 浓度为 10^7 cfu/mL 的 P.acnes 菌悬液注射到组织腔中诱导宿主免疫反应,用于模拟体内细菌感染^[20-22]。人皮脂细胞包裹的 DBCTS 在小鼠体内创造了一种人化痤疮微环境模型,含有细胞释放的蛋白质的组织间充质液可用于研究 P.acnes、人皮脂细胞和小鼠免疫细胞之间的相互作用^[23]。最重要的是,该模型可突破小鼠不能产生抗胸腺依赖性抗原的抗体的局限,用于筛选新的抗痤疮药物和疫苗^[20]。然而人皮脂细胞的捕获、组织腔植入等因素使造模重复性低、造模较慢,故其造模方法仍需加以改进。

2 化学药物刺激诱导模型

2.1 二甲苯诱导模型

二甲苯(xylene)是一种致敏剂和芳香刺激剂,在研究抗痤疮药物的抗炎作用中被广泛应用。二甲苯的伤害作用主要是由瞬时受体电位香草酸亚型(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)受体激活介导的,但 TRPV1 不参与炎症诱导作用,而是由 SP 通过激活血管内皮细胞上的速激肽 NK1 受体

诱导血浆蛋白外渗,而降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)则诱发血管舒张,并增强 SP 在神经支配区的促炎作用。此外,皮肤中的有机溶剂产生的活性氧和/或羰基物质(carbonyl species)通过激活辣椒素敏感神经末梢膜上的 TRPV1 通道参与炎症反应^[24]。

将 0.03 mL 二甲苯注射入成年雄性 BALB/C 小鼠右耳前后叶,以诱导小鼠急性耳水肿,建立小鼠炎症性痤疮模型^[25]。由于炎症反应激活引起的小鼠耳水肿使鼠耳重显著增加,特征是疼痛、发热、发红和肿胀^[26-27]。在组织病理学上,可检测到严重的血管扩张、皮肤水肿的改变和炎症细胞的浸润、血浆蛋白外渗。二甲苯诱导小鼠炎症性痤疮模型建模快、重复性高,但只能反映急性炎症早期阶段的水肿化,因此该模型常通过评价血管通透性以研究抗痤疮药物在体内的抗炎作用。

2.2 巴豆油诱导模型

巴豆油中含有佛波酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA)。TPA 通过激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),包括 P38 有丝分裂原激活蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),以及生成白细胞介素、角蛋白细胞衍生趋化因子等介质,激活诱导磷脂酶 A2 酶促作用而发生炎症,从而形成花生四烯酸代谢产物,如缓激肽、白三烯、前列腺素、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)等促炎因子水平升高,以模拟痤疮炎症^[28-30]。

通过在瑞士种雄性小鼠右耳涂抹 20 μ L 5%巴豆油,以诱导小鼠急性水肿,建立小鼠炎症性痤疮模型;通过每隔 24 h 在小鼠右耳涂抹 20 μ L 5%巴豆油诱导水肿,持续时间为 9 d,以诱导小鼠慢性水肿,建立小鼠炎症性痤疮模型^[31]。组织学检测可见中性粒细胞和多形核白细胞的浸润、组胺和血清素的释放以及血管通透性随着水肿的形成而增加。巴豆油单次应用可提供抗痤疮药物在急性炎症过程中抗水肿活性的数据,而巴豆油多次应用可用于评估抗痤疮药物慢性炎症过程中的抗水肿活性,但巴豆油具有毒性,建模过程中应注意防护。

2.3 角叉菜胶诱导模型

角叉菜胶(carrageenan, CG)是一种强化学物质,用于刺激释放炎症和促炎介质(包括前列腺素、白三烯、组胺、血清素、缓激肽和 TNF- α)。炎症的初始阶段(0~1 h)是由组胺、5-羟色胺和缓激肽释

放引起的^[32]。CG 注射到后爪中可诱导进行性水肿在 3 h 内炎症指数达到峰值,注射后 3 h,被炎症级联的一些抑制分子调节,炎症在 24~72 h 内消退^[33]。CG 引起的急性炎症反应以液体和血浆蛋白渗出为特征^[34]。小鼠足跖皮下注射 CG 后,由于前驱炎症因子释放在爪子组织的作用,小鼠足趾出现水肿、痛觉过敏和红肿。通过将 30 μ L 浓度为 1%的 CG 注射 KM 种小鼠足底,以诱导小鼠足肿胀,建立小鼠炎症性痤疮模型^[35]。该模型具有高度的重复性,常用于研究与炎症性痤疮相关的吞噬细胞浸润和自由基产生过量以及如 TNF- α 、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶等炎症介质释放的炎症阶段^[36]。

2.4 2,4-二硝基氯苯诱导模型

2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)是一种环己酰亚胺苯, DNCB 可通过产生过敏原特异性抗体的 I 型超敏反应诱导体液免疫反应^[46]。小鼠皮肤暴露于 DNCB 可由皮肤固有免疫的激活引起致敏阶段,以模拟痤疮炎症中固有免疫引起的炎症反应^[38]。

在实验前 24 h,剃除 5 周或 6 周龄的 BALB/C 种雌性小鼠的背毛。在第 0 天和第 4 天,用无菌涂药器将 100 μ L 1% DNCB 涂抹在小鼠剃毛区域,以建立小鼠痤疮模型。实验阶段,用涂药器将 100 μ L 0.2% DNCB 涂抹至小鼠剃毛区域,每周两次,持续 3 周,以维持该模型^[39]。此外,也可将 1% DNCB 涂抹于小鼠耳部建立小鼠痤疮模型^[40]。在小鼠背侧皮肤上反复应用涂抹 DNCB 后,可出现红疹、结痂和免疫器官水肿,血清 CD4⁺和 CD8⁺值升高,胸腺指数、脾指数有明显升高^[41-42]。DNCB 致敏通常被用作诱导细胞介导免疫的方法,该模型常用以研究抗痤疮药物对痤疮中的免疫性炎症反应的干预作用。

3 雄激素诱导模型

雄激素(androgen)是所有调节皮脂分泌的激素中最重要,可刺激皮脂的产生和痤疮的形成。皮肤中的雄激素的局部过量分泌和/或雄激素受体的高表达,通过过氧化物酶体增殖物激活受体-C 受体来调节表皮生长和脂肪细胞分化,而导致皮脂细胞和角质形成细胞的增值/分化,促使痤疮形成。皮脂的雄激素依赖性分泌由睾酮(testosterone, T)、二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)等雄激素介导。T 主要通过局部转化为 DHT 通过 1 型 5 α -还原酶影响皮脂腺^[43]。小鼠雄激素代谢酶活性升高,可使 DHT

增多,导致皮脂腺增生^[44]。

对 SPF 级 KM 种雄性小鼠隔日肌肉注射丙酸睾酮 0.1 mL,造模时间持续 14 d,建立小鼠痤疮模型^[45]。结果显示,小鼠血清睾酮、精囊腺指数、前列腺指数均明显升高。该模型常用于评价抗痤疮药物对雄激素分泌调控效应。此外,还可以将人面部全厚皮肤移植到成年雄性 CD-1 裸鼠上。移植 4 周后,通过植入充满 T 或 DHT 的导管给裸鼠注射雄激素,建立人皮脂腺的小鼠痤疮模型。在人面部全厚皮肤移植到成年雄性裸鼠前至少阉割 1 周,以进一步控制影响皮肤移植的内分泌环境。该模型可以研究雄激素导致痤疮的机制,也可用于研究抗痤疮药物对雄激素水平异常造成痤疮的疗效^[46]。

4 结语

目前,小鼠痤疮模型的造模方式多由家兔、大鼠等痤疮动物模型改进而来,虽然从痤疮临床病症特点吻合度与症状模拟特点观察而言,小鼠模型相对不具优势,但小鼠模型在 *P.acnes* 定植与炎症方面优于家兔。而具有重复性好、造模快、成本低、易获得性更高的小鼠痤疮模型在大规模抗痤疮药物筛选中比大鼠痤疮模型更具优势。不同的小鼠痤疮模型具有不同的研究用途,因痤疮发病机制的复杂性,并没有一种小鼠痤疮模型能够完全模拟人类痤疮的临床表现和病理、生化变化。小鼠痤疮模型难以模拟痤疮的黑头粉刺症状,而家兔模型、墨西哥无毛犬模型则可模拟,因此痤疮模型的联合应用有利于提高痤疮研究的可信度。利用生物工程的方法使小鼠痤疮模型能够从多方面反映痤疮的表现的急性/慢性小鼠痤疮模型是其研究方向。炎症是痤疮模型的核心,对痤疮炎症因子抑制剂的靶向研究是痤疮治疗的新方向,而建立一个完善的炎性痤疮小鼠模型对于研究痤疮的防治具有重大意义。此外,不同的小鼠品种表现出反映人类痤疮早期炎症反应的变化能力不同,HR-1 小鼠更适合于建立炎性痤疮小鼠模型^[16]。完善小鼠痤疮模型将推动痤疮发病机制和抗痤疮药物的研究,此必对人类攻克痤疮难题具有重要意义。

参考文献:

[1] Roman CJ, Cifu AS, Stein SL. Management of acne vulgaris [J]. JAMA, 2016, 316(13): 1402-1403.

[2] Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study [J]. J Invest

Dermatol, 2011, 131(2): 363-370.

[3] Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment [J]. Exp Dermatol, 2009, 18(10): 821-832.

[4] Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 858176.

[5] Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(5): 527-532.

[6] Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation [J]. J Invest Dermatol, 2003, 121(1): 20-27.

[7] Dreno B, Gollnick HP, Kang S, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(4): 3-11.

[8] Selway JL, Kurczab T, Kealey T, et al. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne [J]. BMC Dermatol, 2013, 13(1): 10.

[9] Huang WC, Tsai TH, Huang CJ, et al. Inhibitory effects of wild bitter melon leaf extract on *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation in mice and cytokine production *in vitro* [J]. Food Funct, 2015, 6(8): 2550-2560.

[10] Akaza N, Akamatsu H, Numata S, et al. Fatty acid compositions of triglycerides and free fatty acids in sebum depend on amount of triglycerides, and do not differ in presence or absence of acne vulgaris [J]. J Dermatol, 2014, 41(12): 1069-1076.

[11] Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses [J]. J Immunol, 2002, 169(3): 1535-1541.

[12] 蔡丽敏,周展超. 痤疮炎症与天然免疫识别机制的研究进展 [J]. 国际皮肤性病杂志, 2008, 34(1): 51-53.

[13] Gambero M, Teixeira D, Butin L, et al. *Propionibacterium acnes* induces an adjuvant effect in B-1 cells and affects their phagocyte differentiation via a TLR2-mediated mechanism [J]. Immunobiology, 2016, 221(9): 1001-1011.

[14] Huang WC, Tsai TH, Chuang LT, et al. Anti-bacterial and anti-inflammatory properties of capric acid against *Propionibacterium acnes*: a comparative study with lauric acid [J]. J Dermatol Sci, 2014, 73(3): 232-240.

[15] Tsai TH, Huang WC, Lien TJ, et al. Clove extract and eugenol suppress inflammatory responses elicited by *Propionibacterium acnes* *in vitro* and *in vivo* [J]. Food Agric Immunol, 2017, 28(5): 916-931.

[16] Jang YH, Lee KC, Lee SJ, et al. HR-1 Mice: A new inflammatory acne mouse model [J]. Ann Dermatol, 2015, 27(3): 257-264.

[17] Wertz PW. Human synthetic sebum formulation and stability under conditions of use and storage [J]. Int J Cosmet Sci, 2009, 31(1): 21-25.

[18] Kolar SL, Tsai CM, Torres J, et al. *Propionibacterium acnes*-induced immunopathology correlates with health and disease association [J]. JCI Insight, 2019, 4(5): e124687.

[19] Pappas A, Johnsen S, Liu JC, et al. Sebum analysis of

- individuals with and without acne [J]. *Dermatoendocrinol*, 2009, 1(3): 157–161.
- [20] Nakatsuji T, Shi Y, Zhu W, et al. Bioengineering a humanized acne microenvironment model: proteomics analysis of host responses to *Propionibacterium acnes* infection *in vivo* [J]. *Proteomics*, 2008, 8(16): 3406–3415.
- [21] Shi Y, Elmets CA, Smith JW, et al. Quantitative proteomes and *in vivo* secretomes of progressive and regressive UV-induced fibrosarcoma tumor cells: Mimicking tumor microenvironment using a dermis-based cell-trapped system linked to tissue chamber [J]. *Proteomics*, 2007, 7(24): 4589–4600.
- [22] Kristian SA, Lauth X, Victor N, et al. Alanylation of teichoic acids protects *Staphylococcus aureus* against Toll-like receptor 2-dependent host defense in a mouse tissue cage infection model [J]. *J Infect Dis*, 2003, 188(3): 414–423.
- [23] Zouboulis CC, Seltmann H, Orfanos CE, et al. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95) 1 [J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 113(6): 1011–1020.
- [24] Sándor K, Helyes Z, Elekes K, et al. Involvement of capsaicin-sensitive afferents and the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Receptor in xylene-induced nocifensive behaviour and inflammation in the mouse [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 451(3): 204–207.
- [25] Shakiba Dastgerdi A, Rafieian-Kopaei M, Jivad N, et al. Effects of the hydro-alcoholic extract of clove (*Dianthus deltoides*) on inflammation and pain response using the xylene test and hot plate test in mice [J]. *J Babol U Med Sci*, 2015, 17(7): 58–65.
- [26] Richardson JD, Vasko MR. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(3): 839–845.
- [27] 谷捷, 李鑫, 余黄合, 等. 二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(5): 32–35.
- [28] Kim DW, Hwang HS, Kim DS, et al. Enhancement of anti-inflammatory activity of PEP-1-FK506 binding protein by silk fibroin peptide [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2012, 22(4): 494–500.
- [29] Matesanz N, Jewhurst V, Trimble ER, et al. Linoleic acid increases monocyte chemotaxis and adhesion to human aortic endothelial cells through protein kinase C-and cyclooxygenase-2-dependent mechanisms [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(6): 685–690.
- [30] Garg R, Ramchandani AG, Maru GB. Curcumin decreases 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced protein kinase C translocation to modulate downstream targets in mouse skin [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6): 1249–1257.
- [31] Oliveira-Tintino CDM, Pessoa RT, Fernandes MNM, et al. Anti-inflammatory and anti-edematogenic action of the *Croton campestris* A. St.-Hil (Euphorbiaceae) essential oil and the compound β -caryophyllene in *in vivo* models [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 82–95.
- [32] Di Rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine [J]. *J Pathol*, 1971, 104(1): 15–29.
- [33] Molina C, Herrero JF. The influence of the time course of inflammation and spinalization on the antinociceptive activity of the α_2 -adrenoceptor agonist medetomidine [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 532(1–2): 50–60.
- [34] Matsumoto K, Obara S, Kuroda Y, et al. Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(12): 889–891.
- [35] Zhang D, Li J, Sun S, et al. The inhibitory effect of saPLI γ , a snake sourced PLA $_2$ inhibitor on carrageenan-induced inflammation in mice [J]. *Toxicon*, 2018, 151: 89–95.
- [36] Huang MH, Wang BS, Chiu CS, et al. Antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of *Xanthii Fructus* extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 545–552.
- [37] Zhang EY, Chen AY, Zhu BT. Mechanism of dinitrochlorobenzene-induced dermatitis in mice: role of specific antibodies in pathogenesis [J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7703.
- [38] Kim YJ, Choi MJ, Bak DH, et al. Topical administration of EGF suppresses immune response and protects skin barrier in DNCB-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11895.
- [39] Jin W, Huang W, Chen L, et al. Topical application of JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib exhibits significant anti-inflammatory responses in DNCB-induced atopic dermatitis model mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): E3973.
- [40] Peng G, Mu Z, Cui L, et al. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in an atopic dermatitis murine model induced by 2, 4-dinitrochlorobenzene [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 154–163.
- [41] Heo JH, Heo Y, Lee HJ, et al. Topical anti-inflammatory and anti-oxidative effects of porcine placenta extracts on 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced contact dermatitis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 331.
- [42] 牛犇, 王爱霞, 梁宁, 等. 艾蒿黄酮对实验性痤疮干预作用的初步观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(17): 192–198.
- [43] Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(4): 363–392.
- [44] Annibali G, Agostini D, Calcabrini C, et al. Effects of sex hormones on inflammatory response in male and female vascular endothelial cells [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(9): 861–869.
- [45] 庞来祥, 侯秀芳, 李冰, 等. 痘美乐颗粒治疗痤疮的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(4): 316–317.
- [46] Petersen MJ, Zone JJ, Krueger GG. Development of a nude mouse model to study human sebaceous gland physiology and pathophysiology [J]. *J Clin Invest*, 1984, 74(4): 1358–1365.