·论著·一次研究·

局部外用蜂胶下调Th2免疫反应对DNFB诱导特应性皮炎小鼠皮损的改善研究

汤　柳[1]，黄　晓[2]，方莎莎[3]

1. 武汉大学人民医院药学部（武汉 430060）
2. 湖北中医药大学中药资源与中药化学湖北省重点实验室（武汉 430065）
3. 湖北省第三人民医院药学部（武汉 430033）

【摘要】**目的** 探讨局部外用蜂胶对特应性皮炎模型小鼠的保护作用及分子机制。**方法** 将32只昆明小鼠随机分为正常对照组、模型组、20%蜂胶外用组及0.05%地塞米松阳性对照组，每组8只。利用2,4-二硝基氟苯（DNFB）建立特应性皮炎小鼠模型，动态观察并记录各组小鼠背部皮损情况及皮损评分。采用激光多普勒血流仪检测小鼠背部皮损区皮肤灌注量；经皮水分丢失（TEWL）仪检测皮损区TEWL值；苏木精-伊红（HE）染色观察皮损组织病理变化并测量表皮厚度，甲苯胺蓝（TB）染色检测肥大细胞数量；ELISA法检测小鼠血清中免疫球蛋白E（IgE）、白细胞介素（IL）-4及IL-13水平。**结果** 与模型组相比，蜂胶外用组小鼠背部皮损干燥、脱屑、红斑等症状显著缓解，皮损评分明显下降（$P<0.05$），皮损区域血流量和TEWL值亦显著降低（$P<0.05$）。HE及TB染色结果显示，蜂胶外用组小鼠表皮增厚显著减轻，皮损部位肥大细胞浸润数量明显减少（$P<0.05$）。ELISA结果证实，蜂胶可显著下调小鼠血清中IgE、IL-4、IL-13的含量（$P<0.05$）。**结论** 外用蜂胶可通过抑制Th2型免疫应答，从而减轻DNFB诱导的特应性皮炎小鼠皮损损伤，并修复皮肤屏障功能。

【关键词】特应性皮炎；蜂胶；局部外用；Th2型免疫应答；皮肤屏障

【中图分类号】R285　　【文献标识码】A

Improvement of skin lesions in DNFB-induced atopic dermatitis mice by downregulating Th2 immune response through topical application of propolis

TANG Liu[1], HUANG Xiao[2], FANG Shasha[3]

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
2. China Hubei Key Laboratory of Resources and Chemistry of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China
3. Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China
Corresponding authors: HUANG Xiao, Email: hxiao0430@hbucm.edu.cn; FANG Shasha, Email: fsssarah@163.com

【Abstract】Objective To explore the protective effect and molecular mechanism of topical propolis on mice with atopic dermatitis. Methods A total of 32 Kunming mice were randomly

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603057
基金项目：湖北省自然科学基金项目（2023AFB239）；中药资源与中药化学湖北省重点实验室开放基金项目（KLRCCM2511）
通信作者：黄　晓，博士，副研究员，Email：hxiao0430@hbucm.edu.cn
方莎莎，硕士，主管药师，Email：fsssarah@163.com

divided into normal control group, model group, 20% topical propolis group and 0.05% dexamethasone positive control group, with 8 mice in each group. The atopic dermatitis mouse model was established using 2, 4-dinitrofluorobenzene (DNFB). The dorsal skin lesions and dermatitis scores of mice in each group were dynamically observed and recorded. Laser Doppler flowmetry was applied to detect skin blood perfusion in dorsal lesional areas, and a transepidermal water loss (TEWL) meter was used to measure TEWL values of lesioned skin. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe histopathological changes and measure epidermal thickness, while toluidine blue (TB) staining was used to quantify mast cell infiltration. Serum levels of immunoglobulin E (IgE), interleukin (IL) -4 and IL-13 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with the model group, the symptoms including dryness, desquamation and erythema of dorsal skin lesions were markedly alleviated, and the lesion scores were significantly decreased in the topical propolis group ($P < 0.05$). The skin blood flow and TEWL values of lesioned areas were also significantly decreased ($P < 0.05$). HE and TB staining results indicated that topical propolis treatment markedly alleviated epidermal hyperplasia and significantly reduced mast cell infiltration in skin lesions($P<0.05$). ELISA results showed that propolis significantly reduced the serum levels of IgE, IL-4 and IL-13 in mice ($P < 0.05$). **Conclusion** Topical application of propolis can alleviate DNFB-induced skin lesions and restore skin barrier function in atopic dermatitis mice by inhibiting T helper 2 (Th2) -mediated immune inflammatory responses.

【Keywords】Atopic dermatitis; Propolis; Topical application; Th2 immune response; Skin barrier

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性、复发性、炎症性皮肤疾病，以剧烈瘙痒和湿疹样皮损为主要临床表现，常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病[1-2]。AD发病机制复杂，Th2免疫炎症过度激活是其核心免疫学特征。白细胞介素（interleukin，IL）-4、IL-5、IL-13等Th2细胞因子可促使促炎因子释放，破坏皮肤屏障并加重炎症反应，进而推动疾病发生发展[3]。目前临床上用于治疗AD的药物主要包括局部外用糖皮质激素、系统性免疫抑制剂及生物制剂，但存在价格昂贵、不良反应大、停药后易复发等问题，疗效有限[4-5]。因此，探索有效改善AD皮损的新策略，已成为亟待解决的科学难题与研究热点。

蜂胶是蜜蜂从植物芽孢或树干上采集的树脂，并混入其上颚腺、蜡腺等分泌物加工而成的固体胶状物。作为我国传统中药，《中国药典》2025年版[6]记载，蜂胶内服可补虚弱、化浊脂、止消渴，外用能解毒消肿、收敛生肌。现代药理研究表明，蜂胶具备抗炎、抗氧化、降血糖、免疫调节、促进伤口愈合等多种药理活性[7-8]。多项临床前研究表明，蜂胶提取物对哮喘、过敏性鼻炎、AD等过敏性疾病具有潜在治疗作用[9]。Cho等[10]借助体外细胞实验、离体人皮肤组织模型及整体动物模型进一步证实，口服蜂胶可靶向抑制人丝裂原活化蛋白激酶4（mitogen-activated protein kinase kinase 4，MKK4）活性，阻断下游p38信号通路磷酸化，从而发挥抗炎、止痒和修复皮肤屏障的作用。但目前尚无蜂胶外用治疗AD的相关研究。基于此，本研究采用2，4-二硝基氟苯（2，4-dinitrofluorobenzene，DNFB）构建AD小鼠模型，系统考察局部应用蜂胶对AD的改善作用，并从抗炎和免疫调节角度探讨其潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

FA1204型精密分析电子天平（上海雷磁计量仪器有限公司）；VAPO SCAN型经皮水分丢失测定仪（日本Asch公司）；Moor FLPI型激光多普勒散斑血流仪（英国Moor Instruments公司）；5810R型冷冻离心机（德国Eppendorf公司）；EON TM型酶标仪（美国Biotek公司）；BX53M型奥林巴斯荧光显微镜（日本Olympus公司）。

1.2 主要药品与试剂

蜂胶粉（成都博瑞特化学技术有限公司，批号：119574，纯度99%）；DNFB（上海麦克林生化科技有限公司，批号：F830061，纯度99%）；

地塞米松（dexamethasone，DEX，上海萨恩试剂有限公司，批号：M17752，纯度98%）；丙酮（上海国药集团，批号：10000418）；橄榄油（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号：O108685，纯度99%）；苏木精-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色试剂盒（批号：BH0001）和甲苯胺蓝（toluidine blue，TB）染色试剂盒（批号：BH006）购自武汉博尔夫生物科技有限公司；免疫球蛋白E（immunoglobulin E，IgE，批号：HY-0245ME21）、IL-4（批号：HY-0165M2）、IL-13（批号：HY-0182M2）ELISA试剂盒均购自福建泉州睿信生物科技有限公司。

1.3 动物

雌性昆明小鼠，6~8周龄，体重18~22 g，购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司，生产许可证号：SCXK（豫）2020-0005。实验前小鼠适应性饲养1周，饲养条件：12 h光照/12 h黑暗交替，室温（25 ± 2）℃，相对湿度（50 ± 10）%，期间所有小鼠均可自由摄食和饮水。本实验小鼠相关实验操作经武汉大学人民医院动物实验中心伦理委员会批准（批准号：WDRM 202301254）。

1.4 方法

1.4.1 AD小鼠造模及给药

待实验小鼠适应性饲养1周后，根据随机数字法将动物分为4组：正常对照组、模型组、蜂胶组及DEX（阳性对照）组，每组8只。采用1% DNFB致敏联合0.5% DNFB激发的方式建立小鼠AD模型：实验前1天，使用电动剃毛器联合6%硫化钠溶液剔除小鼠背部3 cm×3 cm区域毛发，实验第1天于脱毛背部外涂1.0% DNFB溶液（丙酮：橄榄油=3：1）100 μL进行致敏，后续采用0.5% DNFB溶液局部激发，每周2次，连续2周。

各组小鼠均采用经皮给药方式，给药剂量为每只100 μL，每日1次。结合前期预实验及相关文献[11]，蜂胶组经皮涂抹20%蜂胶（溶剂配比为丙二醇：乙醇=3：1），DEX组经皮给予0.05% DEX，该剂量为临床复方醋酸地塞米松乳膏（规格：30 g：22.5 mg）的等效剂量，正常对照组与模型组给予等体积空白溶剂基质。造模与给药期间，密切监测小鼠皮肤皮损状态及一般生理状况，每3 d对背部皮损拍照记录病情变化，定期统计小鼠死亡率，监测其体重、摄食及饮水情况。

1.4.2 临床皮损评分

于造模第12天，0.5% DNFB激发24 h后，肉眼观察并记录各组小鼠背部皮损的炎症表现，同时进行临床皮损评分，评分由2名实验员采用双盲法独立完成。评分体系涵盖红斑、渗出/结痂、干燥/脱屑、剥脱/糜烂4个维度，每个维度按严重程度划分为0~3分（0分无异常；1分轻度；2分中等；3分严重）[12]。临床皮损总评分为各维度评分的累加值，总分区间为0~12分。

1.4.3 皮肤圆片重量与厚度测定

解剖当日，剪取各组小鼠背部皮损区域皮肤，使用8 mm直径打孔器制备面积一致的皮肤圆片，分别精确称质量，并以游标卡尺测定其厚度[13]。

1.4.4 脾脏指数与胸腺指数测定

解剖过程中，小心分离小鼠脾脏及胸腺，去除周围结缔组织后，分别精密称量各脏器湿质量，并按以下公式计算各组小鼠的脾脏指数与胸腺指数[13]：

$$\text{脏器指数}=\frac{\text{脏器湿质量}}{\text{体重}}\times 100$$

1.4.5 经皮水分丢失率检测

于造模第12天测定小鼠背部皮损区域的经皮水分丢失（transepidermal water loss，TEWL）值。检测时将直径为12 mm的圆柱形探头垂直置于小鼠背部脱毛区中央，待读数稳定后（约30 s）记录TEWL值。检测过程在恒温恒湿环境中进行，温度控制在（25 ± 5）℃、相对湿度维持在（55 ± 5）%[13]。

1.4.6 皮肤局部血流灌注量检测

采用激光多普勒散斑血流仪检测各组小鼠背部皮损处血流灌注量。实验中以Moor FLPI-2 measurement V2.0软件采集造模区域原始血流数据，并经由设备配套的MoorFLPI-2 V5.0软件进行数据分析，血流灌注量以灌注单位（perfusion unit，PU）表示[12]。

1.4.7 皮肤组织病理学观察

取每组3只小鼠的皮损部位皮肤组织，立即置于4%多聚甲醛于4 ℃固定24 h，随后经70%、80%、95%、100%梯度乙醇逐级脱水，石蜡包埋，制备厚度为4.5 μm的连续切片。切片分别进行HE染色与TB染色，于光镜下观察并摄片。HE染色用于评估表皮厚度及嗜酸性粒细胞浸润情况，TB染色用于计数肥大细胞。每

张切片随机选取3~5个高倍视野拍照，采用Image J图像分析软件测量表皮厚度并统计肥大细胞数量[13]。

1.4.8 血清相关因子ELISA检测

实验结束后采集各组小鼠静脉血，常温静置1 h后于4 ℃条件下离心（2 054 × g）10 min，取上清，-80 ℃冰箱保存备用。采用ELISA试剂盒测定小鼠血清中IgE、IL-4及IL-13水平，所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。所有实验数据以$\bar{x} \pm s$表示。多组间整体比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），组间两两比较采用LSD-t检验。以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 蜂胶对AD小鼠皮损症状的影响

与正常对照组比较，模型组小鼠出现AD典型皮损表现，可见背部皮肤干燥脱屑、红斑、肿胀等。模型组皮损评分、皮肤组织片厚度及质量均显著升高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。相较于模型组，蜂胶组与DEX组小鼠皮肤干燥、红肿、溃烂等皮损症状明显缓解，皮损评分与皮肤圆片厚度显著下降（$P < 0.05$）；蜂胶组皮肤圆片质量略有降低，但组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。结果见图1。

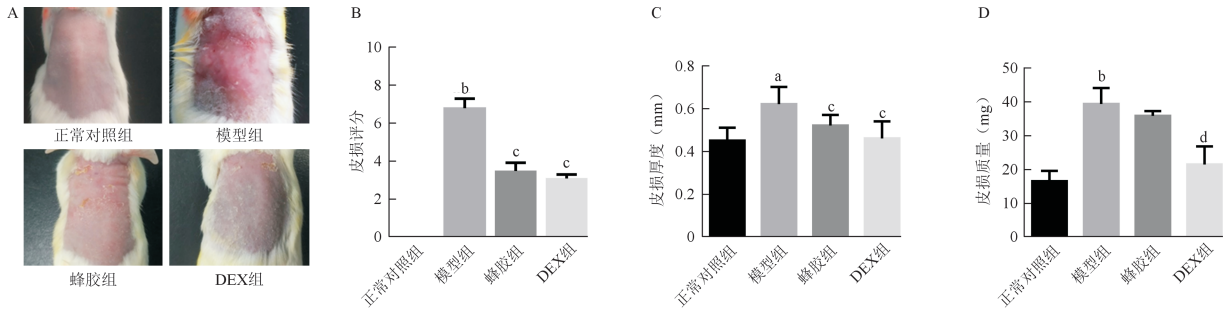

图1 蜂胶对AD小鼠皮损症状的影响（$n = 8$）

Figure 1. Effects of propolis on lesioned skin manifestations in AD mice （n=8）

注：A. 各组小鼠皮损代表性图片；B. 皮损评分；C. 皮肤圆片厚度；D. 皮肤圆片质量；与正常对照组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$；与模型组比较，$^{c}P < 0.05$，$^{d}P < 0.01$。

2.2 蜂胶对AD小鼠皮损组织病理学的影响

与正常对照组比较，模型组小鼠皮损组织呈现表皮显著增厚、角质层角化不全，真皮层肥大细胞数量明显增多（$P < 0.05$）。与模型组比较，蜂胶组及DEX组小鼠表皮厚度明显降低，肥大细胞浸润数量显著下降（$P < 0.05$）。结果见图2。

2.3 蜂胶对AD小鼠皮损皮肤血流及屏障功能的影响

局部毛细血管扩张及通透性增高可增加皮肤血流灌注量，临床常表现为红斑、灼痛及瘙痒等皮损症状。与正常对照组比较，模型组小鼠皮损处皮肤血流灌注量及TEWL值均显著升高（$P < 0.05$）。与模型组比较，蜂胶组小鼠皮损处血流灌注量降至（433.88 ± 43.76）PU，TEWL值降至（25.67 ± 3.16）g/（m^2·h），差异均有统计学意义（$P < 0.05$），提示蜂胶局部外用可有效改善AD小鼠皮损区域的血流异常及皮肤屏障功能障碍。结果见图3。

2.4 蜂胶对AD小鼠脾脏指数与胸腺指数的影响

与正常对照组相比，模型组小鼠脾脏指数与胸腺指数均显著升高（$P < 0.05$）。与模型组相比，蜂胶组小鼠脾脏指数显著降低（$P < 0.05$），胸腺指数虽有下降，但差异无统计学意义。值得注意的是，DEX组小鼠脾脏指数（$P < 0.05$）、脾脏指数（$P < 0.05$）均显著低于正常对照组，表现出明显免疫抑制。结果见图4。

2.5 蜂胶对AD小鼠血清IgE、IL4及IL-13水平影响

与正常对照组比较，模型组小鼠血清中IgE、IL-4及IL-13（$P < 0.01$）含量均不同程度上调，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。局部外用蜂胶或DEX干预后，血清中IgE、IL-4及IL-13水平均显著降低（$P < 0.05$）。结果见图5。

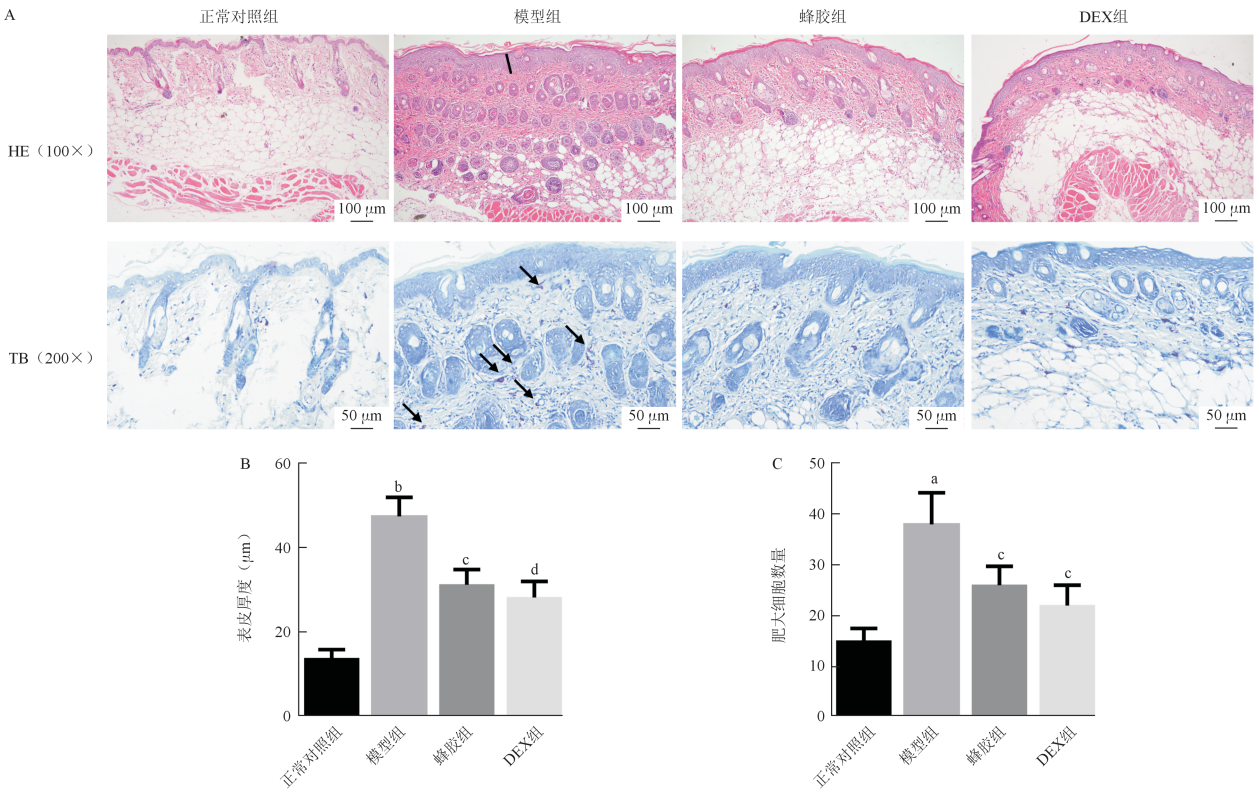

图2 蜂胶对AD小鼠皮损组织病理学的影响（n = 3）

Figure 2. Effects of propolis on the histopathological changes of skin lesions in AD mice （n=3）

注：A. HE染色（100×）与TB染色（200×），横线指示表皮厚度，箭头指示肥大细胞；B. 表皮厚度；C. 肥大细胞数量；与正常对照组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$；与模型组比较，$^{c}P < 0.05$，$^{d}P < 0.01$。

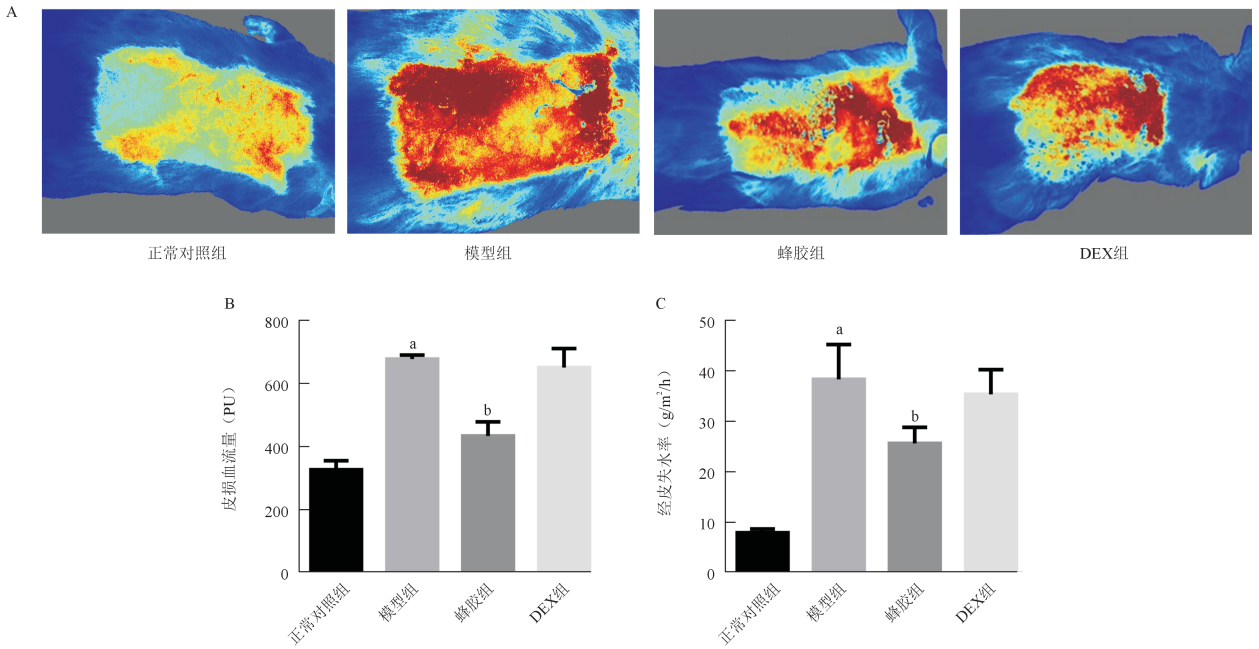

图3 蜂胶对AD小鼠皮损处血流量与TEWL值的影响（n = 8）

Figure 3. Effects of propolis on cutaneous blood flow and TEWL in skin lesions of AD mice （n=8）

注：A. 各组小鼠背部皮损血流图；B. 血流量统计；C. TEWL；与正常对照组比较，$^{a}P < 0.01$；与模型组比较，$^{b}P < 0.05$。

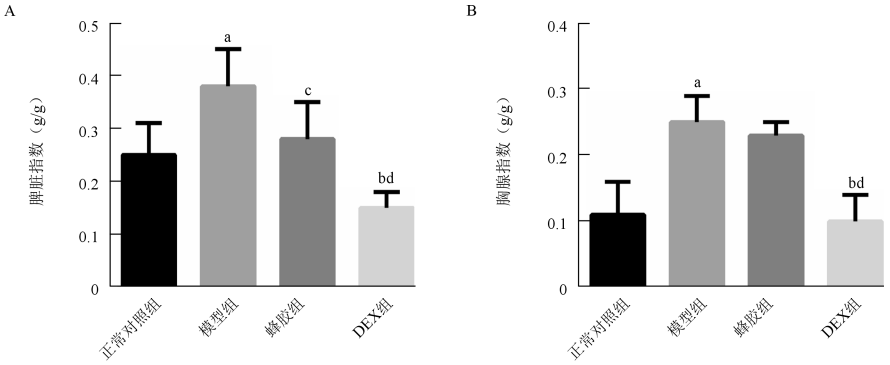

图4 蜂胶对AD小鼠脾脏指数与胸腺指数的影响（n = 8）

Figure 4. Effects of propolis on spleen index and thymus index in AD mice（n=8）

注：A. 脾脏指数；B. 胸腺指数；与正常对照组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$；与模型组比较，$^{c}P < 0.05$，$^{d}P < 0.01$。

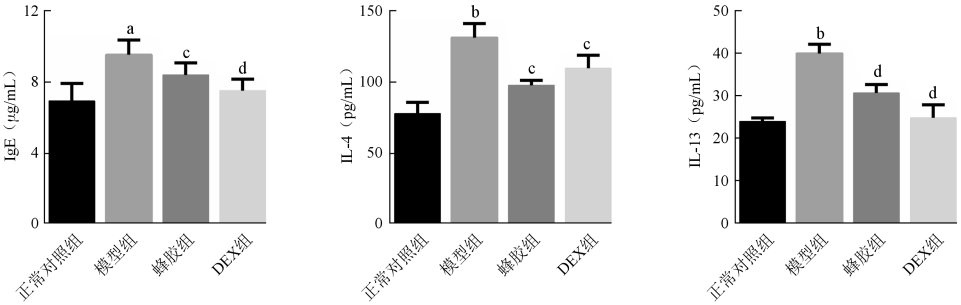

图5 各组小鼠血清中IgE、IL4及IL-13的含量（n = 5）

Figure 5. Serum levels of IgE， IL-4 and IL-13 in mice of each group（n=5）

注：与正常对照组比较，$^{a}P < 0.05$，$^{b}P < 0.01$；与模型组比较，$^{c}P < 0.05$，$^{d}P < 0.01$。

3 讨论

AD发病率逐年上升，是临床常见的难治性慢性炎症性皮肤病之一，疾病负担重。目前AD的临床治疗以控制炎症、缓解瘙痒为核心目标，主流药物包括外用糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂、Janus激酶抑制剂以及靶向生物制剂度普利尤单抗等，这些药物虽能短期缓解症状，但长期使用存在皮肤萎缩、色素异常、全身免疫抑制等不良反应，治疗获益与风险比难以满足临床长期管理需求。中医药遵循辨证论治、标本兼顾的原则，在缓解AD皮损、降低复发率、减轻用药不良反应等方面优势突出，安全性良好。本研究以DNFB诱导AD小鼠为模型，系统评估20%蜂胶外用的疗效，并阐释其抗炎与免疫调节机制，为其临床应用提供实验依据。

本研究采用DNFB诱导造模后，模型组小鼠出现皮肤潮红肿胀、干燥脱屑等典型AD皮损表现，其皮损评分与皮肤厚度均显著高于正常对照组，与AD病理特征一致，提示本实验AD模型构建成功，可用于后续药效评价[14]。局部外用20%蜂胶干预后，小鼠皮损评分、皮肤厚度等指标均显著低于模型组，干燥、红肿、溃烂等皮损症状得到明显缓解。药效结果显示，20%蜂胶外用效果与阳性对照0.05% DEX相当，且未出现糖皮质激素所致的皮肤萎缩、全身性免疫抑制等不良反应，具备良好的用药安全性。

表皮角质形成细胞异常增殖、真皮肥大细胞大量浸润是AD特征性病理表现，可直接导致皮损增厚与炎症加重。本研究采用HE染色评估AD小鼠皮损组织的表皮厚度，并利用TB染色观察真皮层肥大细胞浸润情况[15]。HE与TB染色结果显示，蜂胶干预可明显降低AD小鼠表皮厚度，并减少肥大细胞浸润数量。这表明蜂胶可通过抑制炎症细胞及肥大细胞向病灶部位聚集，减轻局部炎症反应，从而改善表皮异常增生。

皮肤屏障受损是AD的核心病理特征，主要表现为皮肤干燥、TEWL增加及皮肤pH升高等[16]。本研究结果显示，模型组小鼠受损部位的TEWL显著增加（$P < 0.05$），提示皮肤屏障功能受损。给予蜂胶局部外用后，小鼠皮损TEWL与皮肤血流量均得到明显改善，提示蜂胶可有效

修复AD小鼠受损的皮肤屏障。黄酮类化合物是蜂胶的主要活性成分，目前已发现200余种，包括芹菜素、白杨素、山柰酚、槲皮素等[17]。研究表明，此类化合物可通过减少活性氧及促炎因子损伤、上调紧密连接蛋白（闭合蛋白、紧密连接蛋白-1）表达，增强角质层细胞连接，降低TEWL[18-20]。此外，蜂胶的胶状特性可在皮肤表面形成保护膜，进一步减少水分蒸发及外界刺激，协同促进屏障修复。

脾脏作为机体最大的免疫器官，密切参与B细胞分泌IgE及T细胞分化。胸腺则是T细胞成熟的关键场所，其组织肿大常与Th2细胞过度增殖相关[21-22]。本研究发现，经蜂胶干预后，AD小鼠脾脏指数显著下降，胸腺指数下降但差异无统计学意义，这提示蜂胶可通过调控免疫器官功能，纠正AD小鼠全身免疫紊乱。Th2型免疫应答是介导AD皮肤屏障受损及瘙痒症状产生的重要机制，IL-4和IL-13等Th2相关细胞因子可促进B细胞合成并分泌IgE。IgE进一步结合肥大细胞膜表面高亲和力FcεRI受体，激活肥大细胞并诱导脱颗粒，释放大量炎症介质，加重局部炎症反应[23-24]。为此，本研究对各组小鼠体内Th2型免疫应答水平进行了检测。结果表明，蜂胶可显著降低AD小鼠血清IgE、IL-4及IL-13含量。提示蜂胶能够通过下调Th2相关炎症因子表达，抑制过度活化的Th2型免疫反应，进而修复受损皮肤屏障，构建“抗炎-屏障修复”的良性调控环路。

综上，本研究首次证实20%蜂胶外用制剂可有效减轻DNFB诱导的小鼠AD皮损症状，其作用机制主要与抑制Th2细胞介导的免疫炎症反应有关。然而，本研究也存在一些不足之处：首先本实验仅采用单一20%蜂胶浓度，未设置浓度梯度阐明其量效规律；其次，实验仅探讨蜂胶的外用给药方案，未设立口服给药平行对照组。已有研究显示，口服蜂胶可通过调控人丝裂原活化蛋白激酶激酶4/p38信号通路，发挥抗炎、止痒与皮肤屏障修复的作用[10]。后续研究将对比两种给药途径在改善AD方面的差异，并结合脂质体、纳米乳等纳米载药技术研发新型制剂，提升蜂胶的皮肤渗透能力与靶向性，进而推动蜂胶在AD临床治疗中的转化应用。

参考文献

1 王建琴. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)解读[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(5): 359-361. [Wang JQ. Interpretation of Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of atopic dermatitis (2020) [J]. Diagnosis and Therapy Journal of Dermato-Venereology, 2020, 27(5): 359-361.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2020.05.016.

2 Zhou J, Fiedler J, Guttman-Yassky E. Beyond T helper 2 cells: Integrating immune, barrier, microbial, and neuroimmune pathways in atopic dermatitis pathogenesis[J]. J Am Acad Dermatol, 2026, 94(5S): S14-S20. DOI: 10.1016/j.jaad.2026.01.076.

3 Kupschke E, Schenk M. The myeloid switch: immune drivers in atopic dermatitis - roles in pathogenesis and emerging therapeutic targeting[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1608338. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1608338.

4 段震, 王瑞平. 特应性皮炎的药物治疗和共病的新进展[J]. 皮肤病与性病, 2025, 47(3): 147-153. [Duan Z, Wang RP. New advances in drug treatment and comorbidity of atopic dermatitis[J]. Dermatology and Venereology, 2025, 47(3): 147-153.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2025.03.004.

5 Chang HH, Lo YH, Hsu YJ, et al. Zerumbone from *Zingiber zerumbet* (L.) Roscoe ex Sm. ameliorates atopic dermatitis by regulating the MAP kinase/NF-κB, Akt, and STAT pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2026, 366: 121687. DOI: 10.1016/j.jep.2026.121687.

6 中国药典2025年版. 一部[S]. 2025: 385-386.

7 王雨宵, 常相伟, 陈博文, 等. 蜂胶化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国现代中药, 2023, 25(3): 665-685. [Wang YX, Chang XW, Chen BW, et al. Research progress in chemical constituents, pharmacological effects, and clinical application of propolis[J]. Modern Chinese Medicine, 2023, 25(3): 665-685.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20220328001.

8 Zullkiflee N, Taha H, Usman A. Propolis: its role and efficacy in human health and diseases[J]. Molecules, 2022, 27(18): 6120. DOI: 10.3390/molecules27186120.

9 Liew KY, Kamise NI, Ong HM, et al. Anti-allergic properties of propolis: evidence from preclinical and clinical studies[J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 785371. DOI: 10.3389/fphar.2021.785371.

10 Cho YR, Han EJ, Heo E, et al. Propolis suppresses atopic dermatitis through targeting the MKK4 pathway[J]. Biofactors, 2025, 51(1): e2119. DOI: 10.1002/biof.2119.

11 Eghbali Zarch R, Askari M, Boostani H, et al. Effect of propolis extract on clinical parameters and salivary level of matrix metalloproteinase 8 in periodontitis patients: a randomized controlled clinical trial[J]. J Adv Periodontol Implant Dent, 2021, 13(2): 84-89. DOI: 10.34172/japid.2021.013.

12 Tang L, Gao JF, Cao XQ, et al. TRPV1 mediates itch-associated scratching and skin barrier dysfunction in DNFB-induced atopic dermatitis mice[J]. Exp Dermatol, 2022, 31(3): 398-405. DOI: 10.1111/exd.1446.

13 Tang L, Gao JF, Li XL, et al. Molecular mechanisms of luteolin against atopic dermatitis based on network pharmacology and *in vivo* experimental validation[J]. Drug Des Devel Ther. 2022, 16: 4205-4221. DOI: 10.2147/DDDT.S387893.

14 Guo P, Cui H, Wang BK, et al. iNOS deficiency aggravates DNFB-

induced atopic dermatitis in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2026, 181: 116750. DOI: 10.1016/j.intimp.2026.11675.

15 Labrador-Horrillo M, Cenni B, Ferrer Puga M. A new drug target in allergic diseases: bruton tyrosine kinase[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2026, 36(3):170-184. DOI: 10.18176/jiaci.1183.

16 Sakai T. Stratum corneum ceramide abnormalities in atopic dermatitis: pathophysiology and implications for disease management[J]. J Dermatol, 2026, 53(3): 380-387. DOI: 10.1111/1346-8138.70098.

17 Borges NA, Manhães L, de Santana E Santana LD, et al. Propolis as a potential modulator of aryl hydrocarbon receptor signaling in inflammation[J]. Eur Cytokine Netw, 2026, 37(1): 1-11. DOI: 10.32604/ecn.2026.0ECN78096.

18 Zawawi NA, Ahmad H, Madatheri R, et al. Flavonoids as natural anti-inflammatory agents in the atopic dermatitis treatment[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(2): 261. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020261.

19 Park CH, Min SY, Yu HW, et al. Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HaCaT cells: anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4620. DOI: 10.3390/ijms2113462.

20 Beken B, Serttas R, Yazicioglu M, et al. Quercetin improves inflammation, oxidative stress, and impaired wound healing in atopic dermatitis model of human keratinocytes[J]. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol, 2020, 33(2): 69-79. DOI: 10.1089/ped.2019.113.

21 Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity[J]. Immunity, 2023, 56(5): 1152. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.04.004.

22 Frier Ruge I, Rinnov MR, Liljendahl MS, et al. Large thymus size at 2 months is associated with increased risk of atopic dermatitis at age 2[J]. Allergy, 2025, 80(9): 2600-2609. DOI: 10.1111/all.16673.

23 Shankar A, McAlees JW, Lewkowich IP. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(2): 266-276. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.06.01.

24 Charles N, Blank U. IgE-mediated activation of mast cells and basophils in health and disease[J]. Immunol Rev, 2025, 331(1): e70024. DOI:10.1111/imr.70024.

收稿日期：2026 年 03 月 17 日 修回日期：2026 年 06 月 09 日
本文编辑：钟巧妮 冼静怡