

五味子提取物对小鼠银屑病样皮损的抑制作用及机制研究

太美灵¹, 谷洪涛^{2,3}, 杜志云^{2,3*}, 张蓝月^{2,3}, 唐丹丹^{2,3}, 陈俊松^{2,3}

1. 无限极(中国)有限公司, 广东 广州 510080

2. 广东工业大学 生物医药学院, 广东 广州 510006

3. 广东省植物资源生物炼制重点实验室, 广东 广州 528437

摘要: **目的** 探讨五味子提取物对小鼠银屑病样皮损的抑制作用及机制。**方法** 使用咪喹莫特乳剂建立小鼠银屑病背部皮损模型, 将小鼠分为对照组、模型组、他克莫司 5 mg/kg 组以及五味子提取物 0.05、0.25 mg/kg 组, 并于造模后在小鼠背部皮肤涂抹相应药物。取小鼠背部皮肤组织, 分析皮损症状, 对其进行苏木精-伊红(HE)染色, 并观察测定表皮厚度。免疫组织化学测定淋巴细胞表面分子(CD-8)、环氧化酶-2(COX-2)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)的表达情况。建立 3D 皮肤模型, 使用双氧水造模后, 噻唑蓝(MTT)检测五味子提取物抗氧化修复活性、酶联免疫吸附法检测皮肤模型组织中超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的酶活力和炎症因子白细胞介素-6(IL-6)的含量。**结果** 五味子提取物可以缓解由咪喹莫特乳剂诱导的小鼠银屑病皮肤损伤、红斑、炎症, 改善其皮损处组织细胞情况, 降低银屑病模型小鼠表皮厚度($P < 0.05$); 五味子提取物可以下调银屑病模型小鼠皮肤组织中 COX-2、ERK、p-ERK、CD-8 的表达($P < 0.05$ 、 0.01); 3D 皮肤模型检测结果显示, 五味子提取物可以减缓双氧水对 3D 皮肤细胞的氧化损伤作用, 降低皮肤组织细胞中 IL-6 的表达, 同时可以提高 SOD 和 CAT 酶的活性($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 五味子提取物对小鼠银屑病样皮损具有一定抑制作用, 可能与通过免疫调节来抑制 CD-8、COX-2、ERK、p-ERK 的表达和缓解氧化应激损伤有关。

关键词: 五味子提取物; 银屑病; 环氧化酶-2; 细胞外调节蛋白激酶; 磷酸化细胞外调节蛋白激酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)03-0505-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.003

Inhibitory effect and mechanism of *Schisandra Chinensis Fructus* extract on psoriasis - like lesions in mice

TAI Mei-ling¹, GU Hong-tao^{2,3}, DU Zhi-yun^{2,3}, ZHANG Lan-yue^{2,3}, TANG Dan-dan^{2,3}, CHEN Jun-song^{2,3}

1. Infinitus (China) Company Ltd., Guangzhou 510080, China

2. School of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China

3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Plant Resources Biorefinery, Guangzhou 528437, China

Abstract: **Objective** To investigate the inhibitory effect and mechanism of *Schisandra Chinensis Fructus* extract on psoriasis-like skin lesions in mice. **Methods** Mice were divided into control group, model group, tacrolimus 5 mg/kg group, and *Schisandra Chinensis Fructus* extract 0.05 and 0.25 mg/kg groups. After modeling, the mice were smeared with the corresponding drug on the skin of the back of the mice. The skin tissue of the back of mice was collected, the symptoms of skin lesions were analyzed, and the skin thickness was observed and measured by hematoxylin-eosin (HE) staining. The expressions of CD-8, COX-2, ERK, and p-ERK were determined by immunohistochemistry. The 3D skin model was established, and the antioxidant repair activity of *Schisandra Chinensis Fructus* extract was detected by thiazole blue (MTT), and the enzyme activity of SOD, CAT, and the content of inflammatory factor IL-6 in the skin model tissues were detected by enzymelinked immunosorbent assay (ELISA). **Results** *Schisandra Chinensis Fructus* extract can relieve the skin injury, erythema and inflammation induced by imiquimod emulsion, improve the tissue and cell condition of the lesions, and reduce the epidermal thickness of psoriasis model mice ($P < 0.05$). The extract of *Schisandra Chinensis Fructus* extract could down-

收稿日期: 2022-10-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22178070)

作者简介: 太美灵, 女, 主要研究方向为生命科学, 皮肤科学技术以及化妆品技术。E-mail: Sunny.tai@infinitus-int.com

*通信作者: 杜志云, 男, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为天然药物化学。E-mail: zhiyundu@gdut.edu.cn

regulate the expressions of COX-2, ERK, p-ERK, and CD-8 in the skin tissue of psoriasis model mice ($P < 0.05, 0.01$). 3D skin model test results showed that *Schisandra Chinensis Fructus* extract can slow down the oxidative damage of hydrogen peroxide on 3D skin cells, reduce the expression of IL-6 in skin tissue cells, and increase the activities of SOD and CAT enzymes ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** The extract of *Schisandra Chinensis Fructus* extract showed certain inhibitory effect on psoriasis lesions in mice, which may be related to the inhibition of CD-8, COX-2, ERK, and p-ERK expression and the relief of oxidative stress injury through immune regulation.

Key word: *Schisandra Chinensis Fructus* extract; psoriasis; COX-2; ERK; p-ERK

银屑病是皮肤科常见的慢性炎症性皮肤病, 症状多为红斑、点状出血、皮损、白色鳞屑等^[1]。银屑病的发病原因包括免疫细胞介导的炎症因子如白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 浸润^[2], 皮肤角质化形成细胞过度增殖和微血管生相关细胞因子缺氧诱导因子- α (HIF- α)、环氧化酶-2 (COX-2) 的过度表达, 但其具体的发病机制尚不明确。

由于银屑病易反复且需要长期性治疗, 市面上大部分药物长期使用会对机体中的肝、肾功能造成严重损坏, 而天然产物在治疗慢性疾病发方面具有较好的持续性。五味子是木兰科植物五味子科 (*Schisandracea*) 的干燥成熟果实, 五味子乙醇提取物是原药材经过粉碎研磨成粉后, 用 75% 超声反复提取后旋蒸而得, 有效部位成分主要为木脂素、多糖、有机酸等, 其活性成分可对人体进行免疫调节, 改善脾脏、胸腺免疫器官功能^[3-4], 同时具有抗细菌、抗肿瘤、调脂、保肝、抗炎的作用^[5]。有研究报道五味子提取物能增强机体中一部分抗氧化酶的活性, 活化免疫细胞, 抗氧化, 对治疗皮肤炎症方面有药理活性^[6-7]。此外, 源于五味子提取物的一种木脂素 GM2 已经被报道对能够通过缓解皮肤炎症而抑制银屑病^[8]; 进一步研究表明, 通过对心肌梗死小鼠注射五味子乙素发现该五味子提取物可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路及其亚通路细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 的磷酸化来抑制核因子- κ B (NF- κ B), 进而减缓炎症因子分泌和浸润^[9-10]。目前有关五味子提取物对银屑病治疗的研究和从抗氧化角度分析其机理的报道较少, 因此本研究通过利用咪喹莫特建立小鼠银屑病样皮肤损伤模型^[11]和 3D 皮肤模型抗氧化损伤实验, 研究五味子提取物对银屑病的抑制作用和机制。

1 材料与方法

1.1 动物

30 只 7 周龄雌性 BALB/c 小鼠购自广东省医学实验动物中心 (生产许可证号 SCXK/20160002), 体质量 (20 ± 2) g。动物的饲养及动物实验均在广

东工业大学工学四号馆 515 动物实验房进行。本研究经广东工业大学实验动物伦理委员会审批, 动物实验伦理批号 2021-0561-06。

1.2 药物及试剂

五味子 (广东城铭药材有限公司, 批号 162635); 5% 咪喹莫特乳膏 (四川明欣药业有限责任公司, 批号 19030440); 0.1% 他克莫司软膏 (四川明欣药业有限责任公司, 批号 165896); 超氧化物歧化酶 (SOD) 检测试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司, 货号 MI001998); 过氧化氢酶 (CAT) 检测试剂盒 (上海信裕生物科技有限公司, 货号 XYC418MU); IL-6 检测试剂盒 (上海信裕生物工程有限公司, 货号 XY-E20012); 苏木精-伊红 (HE) 染色液 (武汉卡诺斯科技有限公司, 货号 SJ1074)。

1.3 仪器

Epikutis 皮肤模型 (上海斯安肤诺生物科技有限公司); 高速冷冻离心机 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司); 酶标仪 (上海闪谱生物科技有限公司); 徕卡 RM2245 半自动型轮转切片机 (上海涵飞医疗器械有限公司); JBM-B 包埋机 (上海寰熙医疗器械有限公司); YD-335III 切片机 (金华市益迪医疗设备有限公司); IX73 奥林巴斯研究级倒置荧光显微镜 [成贯仪器 (上海) 有限公司]。

2 方法

2.1 五味子提取物的制备^[12]

取干燥的五味子成熟果实 4 kg, 经 70 °C 烘干后研成粉末。取粉末用 75% 乙醇在超声波清洗器中提取, 反复多次。将液体浸出用旋转蒸发器浓缩, 定容至 76.5 mL, 提取液过 0.22 μ m 滤膜除菌, 得到五味子提取物溶液质量浓度为 15.5 g/mL。五味子提取物成分主要为木脂素类、多糖以及有机酸类, 提取物收率为 26.6%。

2.2 分组、模型复制及给药方法^[13]

取健康雌性 BALB/c 小鼠 30 只, 每组 6 只。实验前 2 d 将小鼠背部剃毛 2 cm $\times$ 4 cm, 2% 硫化钠脱毛后给药, 参照文献报道方法^[8]中五味子提取物、咪喹莫特、他克莫司的给药情况, 将小鼠分为对照

组：每日涂抹 62.5 mg 凡士林于小鼠背部皮肤；模型组：每日涂抹 62.5 mg 咪喹莫特乳膏于小鼠背部皮肤；他克莫司组：于造模后 4 h 涂抹 100 mg 的 5 mg/kg 他克莫司软膏；五味子提取物低、高剂量组：分别于造模后 4 h 涂抹 0.05、0.25 mg/kg 五味子提取物溶液，周期为 7 d。

2.3 小鼠背部皮损表观症状分析与银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 评分

对小鼠背部银屑病样表观症状进行拍摄，并对比分析其银屑病症状变化。从小鼠进行造模及药物处理的第 1 天开始，每天根据 PASI 评分标准对小鼠背部皮肤进行 3 项评分：肥厚评分、红斑评分、鳞屑评分，评分采取 5 分制 (0：无症状；1：轻度；2：中度；3：重度；4：极度严重)，最终结果将上述 3 部分评分相加，得到 PASI 总分^[14]。

2.4 HE 染色

取出处理好的小鼠背部皮肤组织切片，进行酒精脱水，二甲苯透明，石蜡包埋切片，HE 染色，光学显微镜 ($\times 200$) 下浏览切片并截取该组织病理图，用 Image-Pro Plus 6.0 软件，每张切片选取 5 处测量表皮厚度 (mm)，统计其均值以反映小鼠银屑病样背部表皮病症严重程度的变化。

2.5 免疫组织化学检测

将各组小鼠背部组织切片进行脱水、透明、石蜡包埋、切片。脱蜡复水、抗原修复、灭活过氧化物酶、山羊血清封闭。加入一抗，4 ℃ 封闭过夜。取出一抗，加入二抗、DAB 显色、苏木精复染、封片。置于显微镜下拍照。拍照图片用软件 Image-Pro Plus 6.0 计算对应的平均吸光度 (A) 值来确定 CD-8、COX-2、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、磷酸化 ERK (p-ERK) 表达量。

2.6 3D 皮肤模型构建与造模给药处理

参照文献方法^[15]从人体组织中分离纯化角质形成细胞，传代培养备用。将所得角质形成细胞接种于培养室中，加入 TU 培养液 (以 MCDB153 粉末培养基为主成分配制) 培养 2 d；将培养基切换为适用于表皮细胞生长的 TA 培养液 (以 MCDB153 粉末培养基为主成分配制)，在气液面培养 7 d 后取出模型用于五味子提取物的抗氧化活性检测实验。利用抗双氧水损伤实验原理，进行分组设置：对照组无处理；双氧水损伤组：加入 100 μ L 800 μ mol/mL 双氧水溶液；五味子提取物组：加入 100 μ L 1 mg/mL (参考前期相关五味子提取物的细胞毒性研究^[16])

五味子提取物及 100 μ L 800 μ mol/mL 的双氧水混合溶液。

2.7 MTT 检测

收集 3D 皮肤模型细胞，接种于培养板上孵育 24 h，每孔加入 10 μ L MTT 溶液，培养 4 h，加入含 MTT 的培养液。终止培养，吸去培养液，加入二甲亚砜，置摇床上低速振荡 10 min。用酶标仪测量各孔 A 值。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.8 ELISA 检测 SOD、CAT、IL-6 含量

采集 3D 皮肤模型细胞，匀浆裂解细胞，离心取上清液，取待测酶液，采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定 SOD、CAT 酶活力和 IL-6 浓度，操作方法严格按照说明书进行。

2.9 统计学分析

所有数据采用 Graphpad Prism 9 分析软件进行分析，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，各组间比较采用 One-way ANOVA 方差分析，两两比较采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 小鼠银屑病样背部皮损表观情况

除对照组之外，其余各组小鼠皮肤均在第 2 天出现明显损伤情况，在第 4~7 天，各组小鼠背部皮肤健康状况严重下滑，出现程度不同的红斑、皮损、银屑、出血、表皮皮肤隆增厚等症状，且第 7 天尤为严重。对照组小鼠背部表皮光滑无损伤、银屑，皮质完好，表皮层较薄；与对照组比较，模型组小鼠背部皮损严重，出现大面积红色红斑和白色细屑，皮肤粗糙增厚；与模型组比较，他克莫司组小鼠背部皮损情况有所改善，红斑面积相对减少，白色银屑减少，表皮肿胀程度降低；而五味子提取物组小鼠皮肤红斑减少、炎症减轻、白色银屑减少，且五味子提取物 0.25 mg/kg 组效果相对明显。见图 1、2。

3.2 表皮组织情况及平均厚度

对照组表皮完整，棘层细胞增生，组织形态正常，可见较多毛囊及皮脂腺；与对照组比较，模型组小鼠皮肤组织中角质层过度角化，可见多个脓肿灶，表皮层重度增厚 ($P < 0.01$)，炎性细胞浸润；与模型组比较，他克莫司组角质层过度角化，见少量脓肿灶，表皮层中度增厚 ($P < 0.05$)，较多炎性细胞浸润，病变情况有所改善；五味子提取物 0.05 mg/kg 组角质层过度角化，表皮层重度增厚 ($P < 0.05$)，局部表皮层坏死，真皮层可见较多炎性细胞

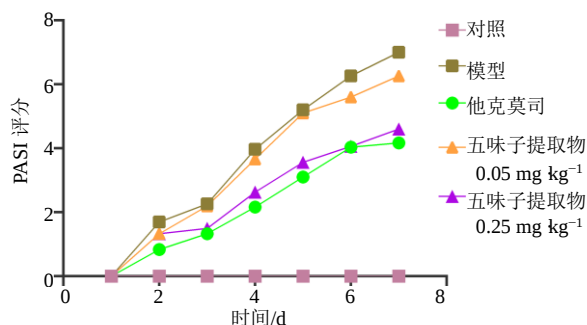


图 1 五味子提取物对小鼠银屑病皮损严重程度 PASI 综合评分的影响

Fig. 1 Effect of PASI comprehensive score of the severity of psoriasis in mice induced by *Schisandra Chinensis Fructus* extract

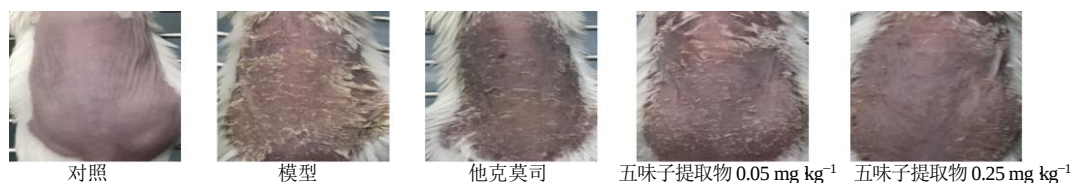
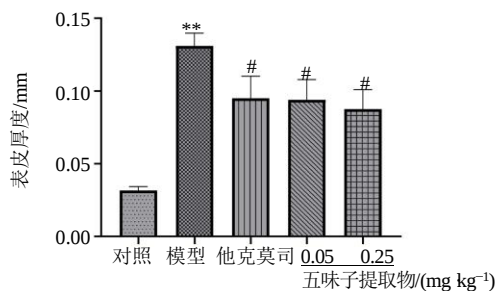
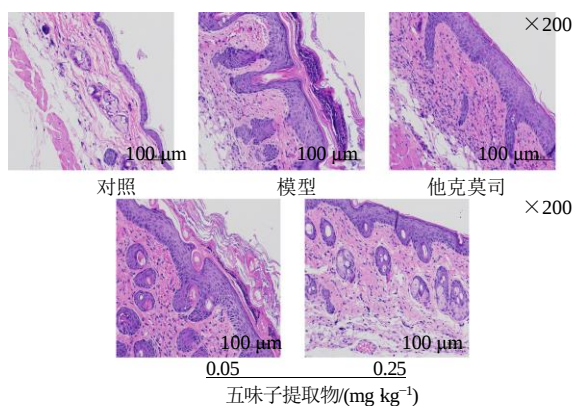


图 2 五味子提取物对小鼠银屑病样背部皮损抑制作用 (给药第 7 天)

Fig. 2 Inhibitory effect of *Schisandra Chinensis Fructus* extract extract on psoriatic back skin lesions in mice (Day 7 of administration)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

图 3 小鼠银屑病样背部表皮组织 HE 染色情况及厚度结果 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 3 HE staining results of epidermal tissue and thickness of psoriatic back in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

浸润, 较模型组病变轻度改善, 但表皮组织病理情况较他克莫司组差; 五味子提取物 0.25 mg/kg 组角质层结构紧密, 表皮层中度增厚 ($P < 0.05$), 可见少量炎性细胞浸润, 且表皮组织病理情况与他克莫司组接近, 见图 3。

3.3 免疫组织化学检测结果

结果显示, 与对照组比较, 模型组 CD-8、COX-2、ERK、p-ERK 的 A 值显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01); 与模型组比较, 五味子提取物 0.05、0.25 mg/kg 组 CD8、COX-2、ERK、p-ERK 的 A 值显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01)。可知五味子提取物对小鼠银屑病样背部皮肤组织中 CD-8、COX-2、ERK、p-ERK 的表达

具有抑制作用, 其中五味子提取物 0.25 mg/kg 组抑制作用相对显著, 且效果与他克莫司相近, 见图 4。

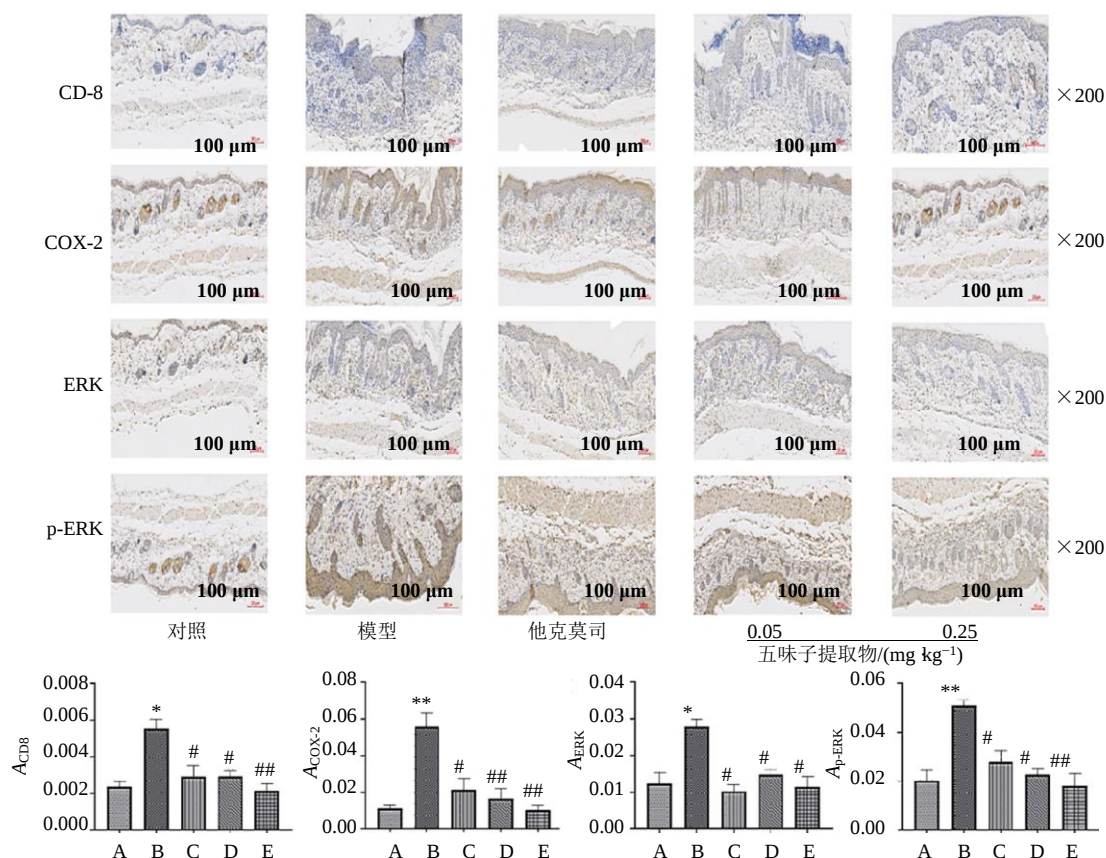
3.4 五味子提取物对细胞存活率、SOD 酶、CAT 酶活力、IL-6 浓度的影响

结果显示, 与双氧水损伤组比较, 五味子提取物 1 mg/mL 组细胞存活率为 (90.84 ± 0.21) %, 较双氧水损伤组的 (44.15 ± 0.42) % 显著升高 ($P < 0.01$)。与双氧水损伤组比较, 五味子提取物 1 mg/mL 组 SOD、CAT 酶活力显著升高, IL-6 浓度显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 见图 5。

4 讨论

银屑病是目前最受人们关注的自身免疫性疾病之一, 但发病机制尚未明确, 主要涉及以下 3 个过程: 皮肤炎症反应、角质化过度和表皮增生^[17]。绝大多数银屑病患者饱受其发病期长, 反复发作的折磨, 本研究通过发掘天然产物五味子提取物并验证其对银屑病的抑制作用, 为银屑病患者提供一个新的治疗方向, 对其新药的开发具有一定意义。

银屑病的皮损表现多为出现白色银屑、点状出血、表皮肿胀等皮损现象^[18], 由本研究结果可知, 五味子提取物能够缓解由咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损症状, 减小鼠银屑病样背部表皮厚度。人体中的 COX-2 能够参与银屑病的表皮角质形成



A-对照组 B-模型组 C-他克莫司组 D-五味子提取物 0.05 mg kg⁻¹组 E-五味子提取物 0.25 mg kg⁻¹组

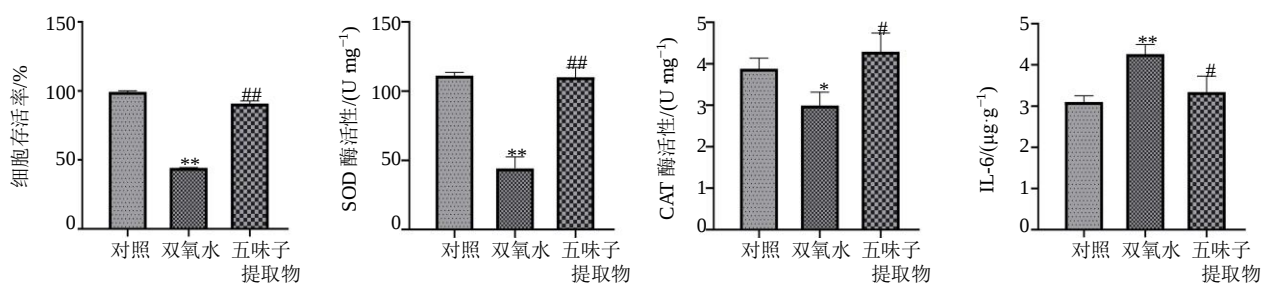
与对照组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01; 与模型组比较: #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01

A-control B-model C-tacrolimus D-*Schisandra chinensis* extract 0.05 mg kg⁻¹ E- *Schisandra chinensis* extract 0.25 mg kg⁻¹

P* < 0.05 *P* < 0.01 vs control group; #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01 vs model group

图 4 五味子提取物对小鼠银屑病样背部皮肤组织中 CD-8、COX-2、ERK、p-ERK 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)

Fig. 4 Effects of *Schisandra Chinensis Fructus* extract on expression levels of CD-8, COX-2, ERK, and p-ERK in psoriatic back skin of mice ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)



与对照组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01; 与模型组比较: #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01

P* < 0.05 *P* < 0.01 vs control group; #*P* < 0.05 ##*P* < 0.01 vs model group

图 5 五味子提取物对细胞存活率、酶活力、抗炎因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)

Fig. 5 Comparison of cell survival rate, enzyme activity, and anti-inflammatory factor detection results by MMT ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)

细胞的过度增殖和真皮浅皮层中微血管生成, 其表达与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的亚通路 P38 信号通路中的内皮生长因子 (VEGF) 呈正相关^[19]。CD8 是免疫系统调节中 CD8⁺T 淋巴细胞表面分子,

在银屑病中的表达高于正常皮肤^[20]。COX-2 是与微血管生成相关的细胞因子, 在银屑病皮损中基因和蛋白表达均高于正常皮肤^[21]。ERK、p-ERK 与细胞增殖、分化相关, 且在银屑病中表达量均高于正常

皮肤^[22-23], 此外, 银屑病皮损中 p-ERK1/2 主要表达于角质形成细胞的胞核中, 而在非皮损区及正常人表皮中则主要表达于胞浆中, 而 p-ERK 的核转移可以调控下游分子的表达, ERK 与 p-ERK 的高表达在银屑病中起到促进微血管生成和角质增生的作用^[24]。本研究显示, 五味子提取物能够抑制银屑病皮肤组织中 CD8 的表达, 可知五味子提取物可通过对小鼠免疫系统的调节来抑制银屑病; 并能够抑制皮肤组织中 COX-2、ERK、P-ERK 的表达。

银屑病角质细胞表达整合素 ($\alpha\beta6$) 和整合素 ($\alpha\beta8$) 可激活转化生长因子- β (TGF- β), TGF- β 信号可通过调控银屑病患者皮损内转录因子 (CD8⁺TRM) 的上调转录因子 (Runx3) 和转录因子 (Hobit-Blimp-1), 促进 CD8⁺TRM 的分化形成及生存, 且持续分泌 IL-6^[25], 在寻常型银屑病的复发中发挥重要作用。在保护皮肤抗氧化能力方面, 五味子提取物能够提升细胞内 SOD 水平, 同时抑制脂质过氧化反应, 减少乳酸脱氢酶、丙二醛、活性氧的释放^[26-27], 并可直接清除自由基, 发挥抗氧化作用。能够直接清除生物体内的多种自由基, 对氧自由基的清除作用最为显著^[28]。

氧化应激被认为是参与银屑病形成的因素之一^[28-29], 氧化应激可导致多个信号通路如 NF- κ B 和 MAPK 激活, 促炎因子分泌, 免疫细胞浸润, 以及通过脂质过氧化作用改变血管通透性^[29]。抗氧化酶 SOD 和 CAT 的活性与银屑病的发病机制具有相关性, 研究显示银屑病患者皮肤皮损处的抗氧化酶 SOD 和 CAT 活性远小于正常人群^[30-33]。本研究显示, 五味子提取物能增强机体中抗氧化酶 SOD、CAT 的活性, 对保护皮肤组织的抗氧化能力具有一定作用, 并可以降低炎症因子 IL-6 表达。

综上所述, 五味子提取物的抗银屑病作用可能与细胞因子 CD-8、COX-2、ERK、p-ERK 及其所属的 MAPK 通路有关, 通过免疫调节抑制上述因子的表达来调控角质化细胞增殖分化、真皮浅层微血管生成、炎症因子浸润, 并且通过其出色的抗氧化活性协同缓解银屑病症状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Asha K, Singal A, Sharma S B, *et al.* Dyslipidaemia & oxidative stress in patients of psoriasis: Emerging cardiovascular risk factors [J]. *Indian J Med Res*, 2017, 146(6): 708-713.

[2] Rodríguez-Cerdeira C, Cordeiro-Rodríguez M, Carnero-Gregorio M, *et al.* Biomarkers of inflammation in obesity-psoriatic patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 7353420.

[3] Li Z, He X, Liu F, *et al.* A review of polysaccharides from *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*: Properties, functions and applications [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 184: 178-190.

[4] Mai N T, Dona V V, Lan H T T, *et al.* Chemical constituents from *Schisandra sphenanthera* and their cytotoxic activity [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(20): 3360-3369.

[5] Xu G, Lv X, Feng Y, *et al.* Study on the effect of active components of *Schisandra chinensis* on liver injury and its mechanisms in mice based on network pharmacology [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174442.

[6] Lee H J, Jo S, Ryu J, *et al.* Effects of *Schisandra chinensis* Turcz. fruit on contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2135-1239.

[7] Kopustinskiene D M, Bernatoniene J. Antioxidant effects of *Schisandra chinensis* fruits and their active constituents [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(4): 620.

[8] Kim N, Lee S, Kang J, *et al.* Gomisins M2 alleviates psoriasis-like skin inflammation by inhibiting inflammatory signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 859.

[9] Zhang W, Sun Z, Meng F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1903-1911.

[10] 曲中原, 罗龙坦, 张文君, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和网络药理学方法探讨五味子藤茎保肝的潜在药效物质及作用机制 [J]. *中草药*, 2022, 53(8): 2407-2416.

[11] Wang M X, Zhao J X, Meng Y J, *et al.* Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits the secretion of cytokines by dendritic cells via the TLR7/8 pathway in an imiquimod-induced psoriasis mouse model and *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 90-104.

[12] Hwang E T, Joo Y E, Kim K R, *et al.* Biomineralized separation, concentration, and evaluation of the effectiveness of *Schisandra chinensis* fruit extract [J]. *Food Chem*, 2021, 360: 130063.

[13] Guo J, Qi C, Liu Y, *et al.* Terrestrosin D ameliorates skin lesions in an imiquimod-induced psoriasis-like murine model by inhibiting the interaction between substance P and dendritic cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153864.

[14] 徐嘉智, 王思宇, 黎建春, 等. 洋金花提取物治疗咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的机制研究 [J]. *中药*

- 新药与临床药理, 2020, 31(7): 749-754.
- [15] 马丹, 赵晓娟, 付溥博, 等. 3D 人工皮肤模型用于化学品皮肤刺激性实验的评估 [J]. 卫生研究, 2014, 43(1): 149-151.
- [16] 太美灵, 江岭, 李宛钊, 等. 3D 皮肤模型法评价五味子油对 H_2O_2 诱导的 HaCaT 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 广东工业大学报, 2023, 40(1): 130-136.
- [17] 于冠宇, 孙立. 银屑病发病机制相关信号通路的研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(4): 439-442.
- [18] 郑佳媛, 陈显侠, 骆志成. 银屑病瘙痒发病机制的研究现状 [J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 529-534.
- [19] Guo H, Li M, Liu H. Selenium-rich yeast peptide fraction ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by inhibiting inflammation via MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2112.
- [20] 孙秀文. 银屑病患者 CD8+T 细胞的表型鉴定及其作用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [21] 苏江维, 鞠小玲, 汪洁, 等. HIF-1 α 与 COX-2 在银屑病皮损中的表达及相关性研究 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(23): 4208-4213.
- [22] 曾嘉琪, 孙乐栋. MAPK 信号通路在银屑病发病机制中的研究进展 [J]. 心理月刊, 2019, 14(10): 234-236.
- [23] Xu F, Xu J, Xiong X, et al. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation [J]. *Redox Report*, 2019, 24(1): 70-74.
- [24] Furue K, Ito T, Tanaka Y, et al. The EGFR-ERK/JNK-CCL20 pathway in scratched keratinocytes may underpin koebnerization in psoriasis patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 434. 23.
- [25] 李园园, 毛鹤, 曹毅, 等. 寻常型银屑病复发机制的研究进展 [J]. 浙江医学, 2022, 44(6): 671-674. 24.
- [26] 张明晓, 黄国英, 白羽琦, 等. 南、北五味子的化学成分及其保肝作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1017-1025.
- [27] Han Y, Yang H, Li L, et al. Schisanhenol improves learning and memory in scopolamine-treated mice by reducing acetylcholinesterase activity and attenuating oxidative damage through SIRT1-PGC-1 α -Tau signaling pathway [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(2): 110-118.
- [28] Huang S, Zhang D, Li Y, et al. *Schisandra sphenanthera*: A comprehensive review of its botany, phytochemistry, pharmacology, and clinical applications [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(7): 1577-1622.
- [29] Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50(6): 585-595.
- [30] Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6206.
- [31] Cannavò S P, Riso G, Casciaro M, et al. Oxidative stress involvement in psoriasis: A systematic review [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(8): 829-840.
- [32] Skutnik-Radziszewska A, Maciejczyk M, Fejfer K, et al. Salivary antioxidants and oxidative stress in psoriatic patients: Can salivary total oxidant status and oxidative status index be a plaque psoriasis biomarker? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9086024.
- [33] Xin Y, Yang Y, Yu K, et al. Filtration of active components with antioxidant activity based on the differing antioxidant abilities of *Schisandrae Sphenantherae Fructus* and *Schisandrae Chinensis Fructus* through UPLC/MS coupling with network pharmacology [J]. *Evi Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5547976.

[责任编辑 高源]