

氧化苦参碱治疗过敏性皮肤病作用机制的研究进展

韦汝静¹, 蔡川川^{1*}, 李芳谷¹, 叶巧园²

1. 广东医科大学附属医院 皮肤性病科, 广东 湛江 524000

2. 广东医科大学, 广东 湛江 524000

摘要: 过敏性皮肤病具有慢性、复发性特点, 需长期接受药物治疗, 但可引起不同程度不良反应, 且停药后症状易复发。氧化苦参碱是苦参、槐花中主要活性成分, 通过抑制肥大细胞活化、调节淋巴细胞增殖、调节 Th1/Th2 的平衡、调节辅助 T 细胞 17/调节 T 细胞平衡、调节细胞因子信号传导抑制因子 1 的表达、下调瞬时受体电位通道蛋白 A1 和瞬时受体电位通道蛋白 V1 的表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶 B 信号通路激活多途径多靶点防治过敏性皮肤病。综述了氧化苦参碱治疗过敏性皮肤病的作用机制, 为氧化苦参碱的临床使用提供依据。

关键词: 氧化苦参碱; 过敏性皮肤病; 肥大细胞活化; 淋巴细胞增殖; Th1/Th2; 细胞因子信号传导抑制因子 1; 丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶 B 信号通路

中图分类号: R285; R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)04-1072-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.045

Research progress on mechanism of oxymatrine in treatment of allergic skin diseases

WEI Rujing¹, CAI Chuanchuan¹, LI Fanggu¹, YE Qiaoyuan²

1. Department of Dermatology and Venereology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

2. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

Abstract: Allergic skin diseases have chronic and recurrent characteristics, and patients need long-term treatment, but can cause varying degrees of adverse reactions, and symptoms are prone to recurrence after discontinuation of medication. Oxymatrine is the main active ingredient in *Sophorae Flavescentis Radix* and *Sophorae Flos*. Oxymatrine can prevent and treat allergic skin diseases through multiple pathways and targets through inhibiting mast cell activation, regulating lymphocyte proliferation, regulating Th1/Th2 balance, regulating Th17/Treg balance, regulating the expression of cytokine signaling inhibitory factor 1, down-regulating the expression of TRPA1 and TRPV1, and inhibiting the activation of MAPK/Akt signaling pathway. This article reviews the mechanism of action of oxymatrine in treatment of allergic skin diseases, providing a basis for the clinical use of oxymatrine.

Key words: oxymatrine; allergic skin disease; mast cell activation; lymphocyte proliferation; Th1/Th2; cytokine signaling inhibitory factor 1; MAPK/Akt signaling pathway

过敏性皮肤病也称变态反应性皮肤病, 主要包括过敏性皮炎、接触性皮炎等, 是临床常见的皮肤炎症病变, 皮肤反复暴露于同一半抗原引起, 由特异性 T 细胞介导皮肤发生慢性炎症反应^[1]。过敏性皮肤病患者的主要临床表现为反复发作的难治性瘙痒或疼痛, 其中约 25% 的患者因长期难治性瘙痒严重影响生活质量和睡眠质量^[2]。目前临床治疗过

敏性皮肤病以抗组胺药、抗惊厥药、阿片受体拮抗剂、5-羟色胺受体拮抗剂和糖皮质激素为主, 但这些药物作用机制单一, 持续使用会引起不同程度不良反应, 且停药后症状易复发, 无法达到满意的治疗效果^[3]。氧化苦参碱是苦参、槐花中主要活性成分, 具有抗感染、抗病毒、抗纤维化、抗肿瘤、镇静催眠、解热镇痛、免疫调节等多种药理作用, 临

收稿日期: 2023-11-24

基金项目: 广东省普通高校特色创新类项目 (2023KTSCX041)

作者简介: 韦汝静 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为皮肤与性病。E-mail: 14770016382@163.com

*通信作者: 蔡川川 (1979—), 男, 副主任医师, 硕士, 研究方向为皮肤与性病。E-mail: 59162901@qq.com

床上已用于治疗慢性乙型肝炎、丙型肝炎、带状疱疹、肝纤维化、银屑病等疾病,治疗效果明显,相关症状得到有效缓解^[4]。氧化苦参碱可通过抑制肥大细胞活化、调节淋巴细胞增殖、调节辅助 T 细胞 (Th) 1/Th2 的平衡、调节 Th17/调节 T 细胞 (Th17/Treg) 平衡、调节细胞因子信号传导抑制因子 1 (SOCS1) 的表达、下调瞬时受体电位通道蛋白 A1 (TRPA1) 和瞬时受体电位通道蛋白 V1 (TRPV1) 的表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶 B (MAPK/Akt) 信号通路激活多途径多靶点防治过敏性皮肤病。本文综述了氧化苦参碱治疗过敏性皮肤病的作用机制,为氧化苦参碱的临床使用提供依据。

1 抑制肥大细胞活化

肥大细胞是 I 型变态反应性皮肤病的主要靶细胞,可引起皮肤黏膜血管扩张、通透性改变,促使大量炎症介质释放,诱发皮肤炎症反应^[5]。周国茂等^[6]使用氧化苦参碱干预 RBL-2H3 肥大细胞,实验发现 1、0.1、0.01、0.001 mg/mL 氧化苦参碱呈浓度相关性抑制肥大细胞释放组胺、TNF- α 的水平,表明氧化苦参碱可通过抑制肥大细胞活化形成活化脱颗粒,抑制下游炎症反应,发挥治疗 I 型变态反应性皮肤病的作用。韩春雷等^[7]使用氧化苦参碱治疗二硝基氯苯诱发的大鼠变应性接触性皮炎,结果 100 mg/kg 氧化苦参碱可显著降低大鼠皮损标本湿质量和变性细胞数量,显著提高肥大细胞脱颗粒的抑制率,降低大鼠血浆白三烯 C4 的水平,结果显示氧化苦参碱可通过抑制肥大细胞脱颗粒释放炎症介质,显著减轻变应性接触性皮炎的炎症程度。

2 调节淋巴细胞增殖

CD4⁺ T 淋巴细胞参与接触性皮炎的免疫调节进程,可介导强烈的免疫应答反应^[8]。伍斌等^[9]使用氧化苦参碱治疗二硝基氯苯诱导的小鼠接触性皮炎,结果 12.5、25、50、100 mg/kg 氧化苦参碱能呈浓度相关性降低小鼠的耳厚度和脾脏、胸腺质量,显著提高小鼠外周血 CD4⁺ 的水平,结果表明氧化苦参碱可通过调节 T 细胞功能抑制异常免疫应答,降低接触性皮炎的炎症反应。陈明亮等^[10]使用氧化苦参碱治疗二硝基氯苯所致接触性皮炎小鼠,实验发现 12.5、25、50、100 mg/kg 氧化苦参碱能显著提高小鼠的体质量,降低小鼠两耳厚度和脾脏质量,呈剂量相关性降低淋巴细胞数量和增殖,结果表明氧化苦参碱可通过抑制淋巴细胞增殖发挥抗接触

性皮炎的作用。

3 调节 Th1/Th2 的平衡

Th1、Th2 细胞的失衡参与过敏性皮肤病的发生、发展,巨噬细胞来源趋化因子 (MDC)、细胞间黏附因子 (ICAM-1) 可促使炎症细胞向皮肤炎症部位聚集,引发皮肤病变^[11]。多种过敏原能诱发特异性 T 细胞介导的超敏反应,伴有 Th1/Th2 免疫失衡、免疫球蛋白 E (IgE) 过度表达,多种细胞因子参与过敏性接触性皮炎的病理进程^[12]。Gao 等^[13]使用氧化苦参碱干预人角质形成细胞系 HACAT,发现 50、100、150、200、400、800 nmol/L 氧化苦参碱对 HACAT 无细胞毒性,能呈浓度相关性促进 *IL-12p35*、*IL-12p40* 基因的表达,继而提高 γ 干扰素 (IFN- γ) 的水平,抑制 SOCS1 的表达,显著抑制 HACAT 细胞中 *ICAM-1*、*MDC* 基因的表达,结果显示氧化苦参碱可通过调节 Th1/Th2 的平衡抑制角质形成细胞的炎症反应。Shi 等^[14]使用氧化苦参碱治疗二硝基氯苯诱导的小鼠过敏性接触性皮炎,发现 45、90 mg/kg 氧化苦参碱可显著降低小鼠的皮肤炎症评分,减轻小鼠局部皮肤炎症浸润、组织肥大、角质化过度等病理改变,显著降低小鼠血清中 IFN- γ 、白细胞介素 (IL)-4、IgE 的水平,对小鼠血浆肌酐、尿素、钾、钠均无明显改变,结果证实氧化苦参碱可通过降低炎症反应对过敏性接触性皮炎发挥治疗作用。

Th2 型细胞因子可以通过分泌 IL-4、IL-13 等炎症因子刺激 B 淋巴细胞分泌 IgE,间接引起肥大细胞活化,参与特应性皮炎的炎症反应和皮肤瘙痒进程^[15]。孙赞等^[16]使用氧化苦参碱干预二硝基氯苯诱导的特应性皮炎小鼠,发现 25、50、100 mg/kg 氧化苦参碱能提高小鼠的体质量,显著抑制外周血总 IgE、IL-4、IL-13 的表达,减轻皮肤受损、棘层肥厚、角化过度、海绵水肿、血管扩张血肿等病理性改变,降低皮肤炎症细胞、肥大细胞的浸润,提示氧化苦参碱可通过下调 Th2 型细胞因子降低特应性皮炎的炎症反应。

4 调节 Th17/Treg 平衡

Th17/Treg 参与过敏性接触性皮炎的发生、发展,前者可调节 IL-17A、IL-17F 等多种炎症因子的分泌,调节角质形成细胞的免疫反应;后者能拮抗 Th17 细胞的功能,抑制多种炎症因子的分泌, Th17/Treg 的失衡可导致皮肤发生严重和持续炎症反应^[17]。Xu 等^[18]使用氧化苦参碱治疗方酸二丁酯

诱导的小鼠过敏性接触性皮炎,结果显示,20、40、80 mg/kg 氧化苦参碱能显著降低小鼠的抓挠次数,抑制小鼠皮肤褶皱厚度升高,减轻脸颊皮肤表皮角化和炎症细胞浸润,进而抑制皮肤中 *IL-1 β* 、*TNF- α* 基因水平的升高,提高 CD4 T 细胞中 Treg 细胞的百分比,从而降低小鼠血清 IL-17A、*TNF- α* 、IL-22、IFN- γ 的水平,进一步降低小鼠脾脏中 IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-17A 的浓度,结果表明氧化苦参碱可通过调节 Th17/Treg 的平衡降低过敏性接触性皮炎的炎症反应。

5 调节 SOCS1 的表达

SOCS1 可以通过负调节 Janus 激酶 (JAK) /信号转导和转录激活因子 3 (STAT3),阻止 IL-23、IL-17 产生,阻断 T 细胞活化,有效避免过度免疫反应,并预防慢性炎症性疾病的发展^[19]。Han 等^[20]使用氧化苦参碱治疗碳三醇诱导的小鼠特应性皮炎,结果 25、50、100 mg/kg 氧化苦参碱能呈剂量相关性降低小鼠血清 IL-4、IL-6、IL-17 的水平,降低小鼠皮肤增生、水肿、充血、炎症浸润等病理损伤,抑制血清 CD3 阳性表达、JAK-STAT3 通路蛋白表达,结果证实氧化苦参碱可通过上调 SOCS1 的表达,继而阻止 JAK/STAT3 信号通路的激活,阻断 T 淋巴细胞的活化来改善特应性皮炎小鼠的皮肤炎症症状。

6 下调 TRPA1 和 TRPV1 的表达

TRPA1、TRPV1 可促进瘙痒和疼痛感的传递,参与过敏性接触性皮炎的病理进展^[21]。Zhu 等^[22]使用氧化苦参碱干预方酸二丁酯诱导的小鼠过敏性接触性皮炎,结果 200 mg/kg 氧化苦参碱能够显著降低小鼠的抓挠、擦拭行为和脸颊皮肤褶皱厚度,缓解脸颊皮肤的表皮角化和炎症细胞、肥大细胞浸润,且对其他部位皮肤无刺激性,降低白细胞计数,显著降低脸颊皮肤 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*CXCR3*、*CXCL10*、*IL-6*、*IL-10*、*IL-31* mRNA 表达,降低脾脏 *IL-17A* 基因的表达,下调三叉神经节中 *TRPA1*、*TRPV1* mRNA 的表达,结果证实氧化苦参碱可通过下调 *TRPA1*、*TRPV1* 的表达发挥止痒和镇痛作用。

7 抑制 MAPK/Akt 信号通路激活

MAPK/Akt 信号通路是过敏性皮肤病发病的主要信号通路,能促使下游 IFN- γ 、*TNF- α* 、MDC、ICAM-1 等多种炎症因子分泌,参与皮肤的炎症反应^[23]。氧化苦参碱干预人角质形成细胞系 HACAT 的实验发现,氧化苦参碱可通过抑制 MAPK/Akt 通

路的激活减轻特应性皮炎的炎症反应^[13]。

8 结语

过敏性皮肤病的作用机制复杂,通常活化的 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞相互作用,介导皮肤或黏膜发生炎症反应^[24]。过敏原与皮肤接触形成复合物后,可诱导皮肤中的抗原呈递细胞激活,并将过敏原呈递给 T 淋巴细胞,刺激 T 淋巴细胞活化并转化为 Th2 细胞亚群,释放 IL-4、IL-17 等炎症因子,加重皮肤炎症损伤^[25]。氧化苦参碱可通过抑制肥大细胞活化,调节淋巴细胞增殖,调节 Th1/Th2 的平衡,调节 Th17/Treg 平衡,调节细胞因子信号抑制因子 1 的表达,下调 *TRPA1* 和 *TRPV1* 的表达,抑制 MAPK/Akt 信号通路激活,发挥防治过敏性皮肤病的作用。但氧化苦参碱用于过敏性皮肤病的研究以细胞、动物研究为主,缺乏对人体试验的研究,在人体的作用机制还需进一步确认^[26]。同时氧化苦参碱的安全性也存在未知,需进行多中心、多样本、随机对照的临床研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Olusegun O A, Martincigh B S. Allergic contact dermatitis: A significant environmental and occupational skin disease [J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(9): 1082-1091.
- [2] Leung D Y M, Berdyshev E, Goleva E. Cutaneous barrier dysfunction in allergic diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1485-1497.
- [3] Lang D M, Fineman S M, Khan D A, et al. Allergic skin diseases [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 120(6): 580-582.
- [4] Huan D Q, Hop N Q, Son N T. Oxymatrine: A current overview of its health benefits [J]. *Fitoterapia*, 2023, 168: 105565.
- [5] Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, et al. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(5): 294-308.
- [6] 周国茂, 周小勇, 高进, 等. 氧化苦参碱对 RBL-2H3 肥大细胞活化脱颗粒的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2006, 22(11): 903-906.
- [7] 韩春雷, 陈学荣, 马俊江, 等. 氧化苦参碱对大鼠变应性接触性皮炎药效学作用 [J]. *北京医科大学学报*, 1996, 11(1): 59-61.
- [8] Li L, Liu P, Chen C, et al. Advancements in the characterization of tissue resident memory T cells in skin disease [J]. *Clin Immunol*, 2022, 245: 109183.

- [9] 伍斌, 任学群, 谢红付, 等. 氧化苦参碱对小鼠接触性皮炎的抑制作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(4): 643-645.
- [10] 陈明亮, 伍斌, 谢红付, 等. 氧化苦参碱抑制二硝基氟苯所致小鼠接触性皮炎及淋巴细胞增殖 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(24): 3685-3689.
- [11] Matsushima H, Hayashi S, Shimada S. Skin scratching switches immune responses from Th2 to Th1 type in epicutaneously immunized mice [J]. *J Dermatol Sci*, 2003, 32(3): 223-230.
- [12] Kim C H, Park C D, Lee A Y. Administration of poly(I:C) improved dermatophagoides farinae-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice by the regulation of Th1/Th2 balance [J]. *Vaccine*, 2012, 30(14): 2405-2410.
- [13] Gao C J, Ding P J, Yang L L, et al. Oxymatrine sensitizes the HaCaT cells to the IFN- γ pathway and downregulates MDC, ICAM-1, and SOCS1 by activating p38, JNK, and AKT [J]. *Inflammation*, 2018, 41: 606-613.
- [14] Shi H J, Song H B, Gao Q, et al. Combination of oxymatrine and diammonium glycyrrhizinate significantly mitigates mice allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene [J]. *Exp Biol Med*, 2019, 244(13): 1111-1119.
- [15] Leung D Y M. Allergic skin diseases beyond T2 [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 124(1): 1.
- [16] 孙赞, 陈桂芳, 高娟, 等. 氧化苦参碱对特异性皮炎模型小鼠的保护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 10-15.
- [17] Ma L, Xue H B, Guan X H, et al. The imbalance of Th17 cells and CD4(+) CD25(high) Foxp3(+) Treg cells in patients with atopic dermatitis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(8): 1079-1086.
- [18] Xu X Y, Xiao W, Zhang Z, et al. Anti-pruritic and anti-inflammatory effects of oxymatrine in a mouse model of allergic contact dermatitis [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 91(2): 134-141.
- [19] Luo Y, Vermeer M H, de-Haan S, et al. Socs1-knockout in skin-resident CD4 T cells in a protracted contact-allergic reaction results in an autonomous skin inflammation with features of early-stage mycosis fungoides [J]. *Biochem Biophys Res*, 2023, 35: 101535.
- [20] Han X W, Ma T M, Wang Q, et al. The mechanism of oxymatrine on atopic dermatitis in mice based on SOCS1/JAK-STAT3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 13: 1091090.
- [21] Maglie R, de Araujo D S M, Antiga E, et al. The role of TRPA1 in skin physiology and pathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3065.
- [22] Zhu T, Zhou D, Zhang Z, et al. Analgesic and antipruritic effects of oxymatrine sustained-release microgel cream in a mouse model of inflammatory itch and pain [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 141: 105110.
- [23] Xia T, Liang X, Liu C S, et al. Network pharmacology integrated with transcriptomics analysis reveals Ermiao Wan alleviates atopic dermatitis via suppressing MAPK and activating the EGFR/AKT signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 4325-4341.
- [24] Yang G, Seok J K, Kang H C, et al. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2867.
- [25] Terui T. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: overview of the pathophysiology of atopic dermatitis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 110(3): 232-236.
- [26] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱对皮肤疾病的药理作用与临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 790-796.

[责任编辑 解学星]