

• 综述 •

中药调控核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路治疗银屑病的研究进展

刘闯¹, 张鑫妍¹, 安月鹏^{2,3}, 杨素清^{2,3*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学 第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 银屑病是一种慢性自身免疫性皮肤病, 其核心是免疫反应失调和角质形成细胞增殖异常。核因子- κ B (NF- κ B) 在银屑病中是一种关键的调节信号通路, 通过抑制 NF- κ B 信号途径或下游转录因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 或白细胞介素-17 (IL-17) /白细胞介素-23 (IL-23) 成为未来银屑病治疗的一个新方向。中药针对 NF- κ B 信号通路在银屑病治疗中具有疗效确切、手段多样、不良反应小等优势。总结了中药调控丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /NF- κ B、NF- κ B/信号传导和转录激活因子 3 (STAT3)、Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- κ B 信号通路治疗银屑病的研究进展, 以期为中药治疗银屑病提供更新策略。

关键词: 中药; 银屑病; 核因子- κ B; 丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B 信号通路; 核因子- κ B/信号传导和转录激活因子 3 信号通路; Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路

中图分类号: R986 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)07-1906-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.039

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of psoriasis by regulating NF- κ B signaling pathway

LIU Chuang¹, ZHANG Xinyan¹, AN Yuepeng^{2,3}, YANG Suqing^{2,3}

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Psoriasis is a chronic autoimmune skin disease, characterized by immune dysfunction and abnormal proliferation of keratinocytes at its core. NF- κ B is a key regulatory signaling pathway in psoriasis, and inhibiting the NF- κ B signaling pathway or downstream transcription factors such as TNF- α or IL-17/IL-23 has become a new direction for future psoriasis treatment. Traditional Chinese medicine targeting the NF- κ B signaling pathway has the advantages of definite therapeutic effect, diverse methods, and minimal adverse reactions in treatment of psoriasis. This article summarizes the research progress on traditional Chinese medicine in treatment of psoriasis by regulating MAPK/NF- κ B, NF- κ B/STAT3, and TLR4/NF- κ B signaling pathways, with the aim of providing updated strategies for the treatment of psoriasis with traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine; psoriasis; NF- κ B; MAPK/NF- κ B signaling pathway; NF- κ B/STAT3 signaling pathway; TLR4/NF- κ B signaling pathway

银屑病是一种慢性易反复发作的炎症性皮肤病, 其主要特征表现为角质形成细胞过度增殖和异常分化、鳞状斑块、红斑和免疫细胞浸润真皮^[1]。流行病学研究表明, 全球银屑病发病率为 2%~3%,

并存在明显的地区差异。我国银屑病的发病率和患病率相对较低, 但鉴于庞大的人口基数, 受影响个体的绝对数量仍然较大, 不容忽视^[2-3]。因此, 银屑病构成了一个普遍且代价高昂的全球健康挑战, 给

收稿日期: 2024-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973846)

作者简介: 刘闯, 硕士研究生, 从事中医药防治难性皮肤病的研究。E-mail: liuchaung9811@163.com

*通信作者: 杨素清, 教授, 主任医师, 博士, 博士生导师, 从事中医药防治难性皮肤病的研究。E-mail: ysq_6410@163.com

个人、医疗系统和社会带来了巨大负担^[4]。核因子- κ B (NF- κ B) 在银屑病致病机制中是一种关键的调节信号通路,可协调免疫、炎症反应^[5]。白细胞介素(IL)-36 γ 通过髓样分化因子 88/白介素-1 受体相关激酶-1/IL-1 受体相关激酶-2/肿瘤坏死因子受体相关因子 6(MyD88/IRAK1/IRAK2/TRAF6)平台通过激活细胞内 NF- κ B 信号通路,从而促进角质形成细胞中 IL-36 α 、CC 趋化因子配体 2 (CCL2) 和 IL-17C 表达,诱导炎症反应^[6-7]。此外,在银屑病皮损中 NF- κ B 的表达水平显著升高。NF- κ B 的激活可刺激促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,进而促进炎症反应,有助于角质细胞的异常增殖,形成银屑病皮损^[8]。因此,现代研究发现通过抑制 NF- κ B 信号途径或下游转录因子 TNF- α 或 IL-17/IL-23 成为未来银屑病治疗的一个新方向^[9]。

近年来,中药针对 NF- κ B 信号通路治疗银屑病具有疗效确切、手段多样、不良反应小等优势,受到大多数患者的青睐^[10]。研究表明,中药有效成分(如升麻素、芹菜素、射干苷等)通过调节 NF- κ B 相关信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- κ B、NF- κ B/信号传导和转录激活因子 3 (STAT3)、Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 等,有效抑制皮损炎症反应和角质形成细胞异常增殖,并调节免疫反应,减少促炎细胞因子释放,从而缓解银屑病的症状。这些具有治疗潜力的中药根据其化学结构分为黄酮类、生物碱类、酚类等,通过分析中药成分的结构-活性关系,显现出其对免疫介导性银屑病的治疗潜力^[11-13]。本文总结了中药调控 MAPK/NF- κ B、NF- κ B/STAT3、TLR4/NF- κ B 信号通路治疗银屑病的研究进展,以期对中药治疗银屑病提供更新策略,同时拓宽中药在生物医学中的应用。

1 调控 MAPK/NF- κ B 信号通路

MAPK/NF- κ B 是一种经典调节炎症反应的细胞信号转导通路,NF- κ B 作为 p38 MAPK 下游蛋白的核转录因子,正常情况下,与 I κ B 结合,并在细胞质中处于活性状态。一旦 I κ B 被其他蛋白质磷酸化,NF- κ B 会从 I κ B 中分离,转移到细胞核中,从而调节众多基因的表达^[14-15]。研究发现,p38 MAPK 抑制剂可改善茴香霉素诱导的银屑病小鼠鳞屑性红斑和皮损厚度,降低炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-23A 和 IL-17A 表达水平^[16]。在银屑病患者中,p38 MAPK、细胞外信号调节激酶(ERK) 1/2 和 c-Jun 氨基端激酶(JNK)的信号表达显著增强^[17]。此外,

活化的 MAPK/NF- κ B 信号通路可上调促炎细胞因子和趋化因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-17 的表达,上述炎症因子是银屑病发病的关键介质^[18],故靶向调节 MAPK 和 NF- κ B 信号通路成为银屑病治疗的新方向。

体外研究表明,从骨碎补、枳实、枳壳、化橘红中提取的黄酮类化合物柚皮苷可降低脂多糖(LPS)刺激的体外人永生角质形成细胞(HaCaT)细胞中炎症因子(如 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α)的表达,并下调 NF- κ B、p38 MAPK 磷酸化,抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路激活,减轻炎症反应,抑制角质形成细胞异常增殖^[19]。萜类化合物白芍总苷具有抗炎、镇痛和免疫调节作用,同样可下调促炎细胞因子 IL-22 和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,并抑制 NF- κ B p65 核转位和 p38 MAPK 表达^[20]。广泛存在于黄花蒿中的青蒿素的主要代谢产物双氢青蒿素能降低咪喹莫特(IMQ)诱导银屑病样小鼠模型中细胞因子 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和趋化因子 CXCL-1 表达,并显著下调 NF- κ B (p65)、p-p38、p-EKR 含量,有效改善小鼠红斑和皮损厚度^[21]。

体内外研究表明通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路激活能够对银屑病起到有效的治疗作用。Liu 等^[11]使用升麻素对 IMQ 诱导银屑病小鼠和 TNF- α 刺激 HaCaT 细胞模型进行干预,结果发现,升麻素可明显抑制 I κ B、p65 NF- κ B、JNK、ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化,下调促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-17A 和 IL-22)蛋白和 mRNA 表达水平,降低活性氧(ROS)含量和银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分,提示升麻素可能通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路激活减轻炎症和氧化应激反应,从而有效改善银屑病皮损。Xiong 等^[22]通过体内外实验发现,甘草酸明显降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,降低 I κ B、p65 NF- κ B、ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化,抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路,从而有效改善银屑病皮损。Liu 等^[23]采用 IMQ 诱导小鼠和 TNF- α 刺激 HaCaT 细胞建立银屑病样模型,使用梓醇干预,结果显示,梓醇可降低炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-22 和 IL-17A 表达,减轻炎症反应,降低 PASI 评分;还可下调 p-I κ B、p-p65、p-JNK、p-ERK 和 p-p38 的表达和角质形成细胞中的 ROS 活性,上调皮损中 I κ B 的含量,进而抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路激活,提高抗炎和抗氧化应激反应。广泛存在于菊形科植物艾叶中黄酮类化合物

异泽兰黄素可通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路激活降低血清中 TNF- α 、IL-6、IL-23 和 IL-17 的表达水平和 PASI 评分,抑制炎症反应和角质形成细胞异常增殖^[24]。Li 等^[25]构建体内外银屑病模型,探究异黄酮治疗银屑病的作用,结果发现,异黄酮通过降低 IkB α 、p38、ERK 和 JNK 的磷酸化水平抑制 NF- κ B、MAPK 信号通路激活,从而发挥抗炎反应和减轻皮损厚度作用。Xiong 等^[26]研究发现,色胺酮可降低 IkB、NF- κ B (p65)、JNK、ERK1/2 磷酸化和炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-17A) 的表达,提高 HO-1 蛋白含量,抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路,激活 Nrf2 信号,抑制炎症反应,并改善氧化反应。从肉桂中提取的有效成分 2,4-二甲氧基-6-甲基苯-1,3-二醇能有效降低 IL-23、IL-6、IL-24 和 IL-8 含量,抑制 JNK、ERK、p38 和 p-p65 磷酸化,抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路,阻止炎症反应和角质形成细胞异常增殖,减轻皮损厚度^[27]。此外,杜鹃花素还可降低促炎介质如环氧化酶-2 (COX-2)、ICAM-1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)、CCL17 的表达,抑制 ERK1/2、p38、NF- κ B 磷酸化,发挥抗炎作用^[28]。

2 调控 NF- κ B/STAT3 信号通路

NF- κ B/STAT3 信号通路之间存在靶基因重叠、基因启动竞争或合作等多种紧密联系^[29]。研究表明,STAT3 的激活对 Th17 细胞的分化和功能至关重要,在未分化的 T 细胞中,IL-6 可通过激活 STAT3 信号通路来诱导 IL-21 产生,进而形成 IL-21/STAT3 的分泌循环,该循环增强转录因子维甲酸相关核孤儿受体 (ROR- γ t) 和 IL-23 的表达,促进 T 细胞向 Th17 细胞分化,最终导致 IL-17 产生;此外,IL-21 水平与银屑病的严重程度相关,并可通过 STAT3 诱导角质形成细胞异常增殖^[30]。同时 Th17 细胞产生的 IL-17 等炎症因子可进一步激活 NF- κ B 通路,表明 NF- κ B 可促进 STAT3 激活,NF- κ B 表达与 STAT3 水平呈正相关^[31-32],从而导致 NF- κ B 和 STAT3 之间形成一个“STAT3-Th17-NF- κ B”的正反馈回路。此外,Zhou 等^[33]通过体内外研究发现,激活 STAT 蛋白抑制因子 3 (PIAS3) 可通过抑制 STAT3/NF- κ B 信号通路激活并降低下游炎症因子表达,从而有效改善银屑病皮损。因此,通过调节 NF- κ B/STAT3 信号通路可有效减轻银屑病皮损中炎症反应。

Xu 等^[34]研究发现,红景天苷可通过激活沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 抑制 MAPK、NF- κ B 和 STAT3

信号通路,下调促炎症因子 IL-17、IL-22、IL-23、TNF- α 和 VEGF 表达水平,进而抑制炎症反应、血管生成和角质形成细胞异常增殖,控制银屑病的发生、发展。

体外研究表明,5 种芸香科植物的乙醇提取物中花椒乙醇提取物效果最优,能够显著降低 ROS 生成和促炎症介质 CCL20、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 表达,并提高血清超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH) 活性,抑制 p38 蛋白、NF- κ B、STAT3 磷酸化,有效改善皮损中炎症反应,减少角质形成细胞异常增殖^[35]。黄芩苷作为从黄芩根提取的黄酮类化合物同样能抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路的激活,降低炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-22、IL-1 β 、IL-4 和 IL-6 的表达,抑制体外角质形成细胞模型中炎症反应^[36]。同时,体内研究发现,在 IMQ 诱导的银屑病小鼠模型中,外周血清中促炎细胞因子 (TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-8、IL-17、IL-23) 表达水平显著增加,皮损中 p-NF- κ B 和 p-STAT3 的含量明显上升,而经过石榴皮多糖干预后,这一情况受到逆转^[37]。

体内外研究也可证明抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路能治疗银屑病。Zhang 等^[38]使用大蒜素对银屑病样模型进行干预,结果发现,大蒜素能降低炎症因子 (IL-17A/F、IL-22、IL-12、IL-20) 和趋化因子 (CXCL2、CXCL5、CCL20) 的表达,并下调 p-ERK1/2、p-P38、p-JNK、p-STAT3 和 p-P65 的蛋白含量,上述研究表明大蒜素可抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路激活,减少炎症反应。Meng 等^[12]研究发现,芹菜素可降低 PASI 评分和 IL-6、TNF- α 等炎症因子表达,并下调 p-ERK1/2、p-STAT3、p-NF- κ B 磷酸化,抑制 Th17 细胞分化和角质形成细胞过度增殖,从而有效改善银屑病样病变。Wang 等^[39]使用金雀异黄素对体内外实验进行干预,结果发现金雀异黄素能够抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路,显著降低银屑病皮损中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CCL2、IL-17、IL-23 的表达,减轻皮损厚度,从而减轻角质形成细胞的增殖和炎症反应。此外,广泛存在于香紫苏中的二萜类化合物香紫苏醇不仅可下调银屑病皮损中炎症因子 IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 和 IL-1 β 水平,降低 PASI 评分,还可抑制 p65、p-STAT3、STAT3、NF- κ B 表达,减轻炎症反应^[40]。

3 调控 TLR4/NF- κ B 信号通路

NF- κ B 的激活可以由 TLR4 信号触发,以响应微生物产物和内源性危险信号。TLR4 激活诱导 NF-

κB 介导的促炎细胞因子和趋化因子的产生,加剧银屑病的炎症^[41]。研究发现,在银屑病皮损中 TLR4 的表达被上调了 4 倍以上,同时 MyD88 的表达也显著增加。此外,IL-36γ 与 TLR4 还具有协同激活作用,从而促进角质细胞中脂质运载蛋白 2(LCN2) mRNA 表达的增加,招募中性粒细胞加重炎症反应,导致角质形成细胞异常增殖^[42]。TLR4 与含 Toll 白细胞介素-1 受体域衔接蛋白(TIRAP)结合募集 MyD88,并进一步激活 NF-κB 信号通路和诱导 IκB 磷酸化,导致促炎细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 的释放,进而介导炎症反应^[43-44]。Shao 等^[45]研究发现,银屑病角质形成细胞模型中产生炎症因子 IL-36γ 诱导 TLR4 表达。同时内源性中性粒细胞衍生的 TLR4 配体与 IL-36 协同作用,通过 MyD88 和 NF-κB 激活发出信号,进一步诱导 LCN2 和 IL-36γ 的产生。这种正反馈循环进一步促进炎症反应,诱导银屑病皮损产生。此外, Li 等^[46]研究发现,通过抑

制 miR-155 降低了 TLR4/NF-κB 途径中多个下游信号分子如 TNF-α 和 IL-6 的表达水平,上述促炎细胞因子在银屑病发病机制中起着关键作用。

Li 等^[13]以 M5 刺激的 HaCaT 细胞为研究对象,探究射干苷治疗银屑病的作用机制,结果发现射干苷可上调 IκBα 的表达,下调 IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-1β、TLR4、MyD-88、p65、和 p-IκBα 的表达水平,从而抑制 TLR4/NF-κB 信号通路,有效改善角质形成细胞异常增殖。同时 Wu 等^[47]研究也发现,薯蓣皂苷元能够减少炎症因子(TNF-α、IL-6、IL-8、IL-23、IL-17、IL-10)的表达,抑制 NF-κB p65 的核转位,并下调 TLR4、Myd88 蛋白表达,表明薯蓣皂苷元能够通过抑制 TLR4/Myd88/NF-κB 通路减少下游促炎症细胞因子的表达,发挥抗炎功能进而改善银屑病样皮损。

中药治疗银屑病的研究模型和作用机制情况见表 1。

表 1 中药治疗银屑病的研究模型和作用机制
Table 1 Research model and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of psoriasis

中药	主要来源	体内实验模型	体外实验模型	信号通路	作用机制	参考文献
柚皮苷	骨碎补、枳实、枳壳、化橘红		LPS 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓IL-1β、IL-6、IL-17、TNF-α、NF-κB、p38MAPK	19
白芍总苷	白芍		KGF 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓IL-22、VEGF、NF-κB p65、p38 MAPK	20
双氢青蒿素	黄花蒿	MQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠		MAPK/NF-κB	↓IL-1β、IL-18、IL-6、CXCL-1、NF-κB (p65)、p-p38、p-EKR	21
升麻素	升麻	IMQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓p65、NF-κB、JNK、ERK、p38 MAPK、TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-17A、IL-22	11
甘草酸	甘草	IMQ 诱导雌性 BALB/c 小鼠	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓ICAM-1、IκB、p65 NF-κB、ERK、p38 MAPK	22
梓醇	地黄	IMQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓IL-6、TNF-α、IL-1β、IL-22、IL-17A、p-IκB、p-p65、p-JNK、p-ERK、p-p38、ROS	23
异泽兰黄素	艾叶	IMQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠	LPS 刺激的 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓TNF-a、IL-6、IL-23、IL-17、p38MAPK、NF-κB p65	24
异黄酮	大豆	IMQ 诱导雌性 BALB/c 小鼠	IMQ 刺激 THP-1 细胞、BMDM 细胞	MAPK/NF-κB	↓IκBα、p38、ERK、JNK	25
色胺酮	青黛	IMQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓IκB、NF-κB (p65)、JNK、ERK1/2、IL-1β、IL-6、IL-17A; ↑HO-1	26
2,4-二甲氧肉桂基-6-甲基苯-1,3-二醇	肉桂	IMQ 诱导雌性 BALB/c 小鼠	IMQ 刺激 THP-1 细胞、BMDM 细胞	MAPK/NF-κB	↓IL-23、IL-6、IL-24、IL-8、JNK、ERK、p38、p-p65	27
杜鹃花素	杜鹃花	TNCB 诱导 C57BL/6 小鼠	TNF-α、IFN-γ 刺激 HaCaT 细胞	MAPK/NF-κB	↓COX-2、ICAM-1、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、IFN-γ、CCL17、ERK1/2、p38、NF-κB	28

表 1 (续)

中药	主要来源	体内实验模型	体外实验模型	信号通路	作用机制	参考文献
红景天苷	红景天			MAPK/NF-κB	↓SIRT1、IL-17、IL-22、IL-23、TNF-α、VEGF	34
花椒乙醇提取物	花椒		LPS刺激 HaCaT细胞	NF-κB/STAT3	↓ROS、CCL20、IL-6、TNF-α、IFN-γ、p38 蛋白、NF-κB、STAT3; ↑SOD、GSH	35
黄芩苷	黄芩		TNF-α刺激 HaCaT细胞	NF-κB/STAT3	↓TNF-α、IFN-γ、IL-22、IL-1β、IL-4、IL-6	36
石榴皮多糖	石榴皮	IMQ 诱导 BALB/c 小鼠		NF-κB/STAT3	↓TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-8、IL-17、IL-23、p-NF-κB、p-STAT3	37
大蒜素	大蒜	IMQ 雄、雌性 BALB/c 小鼠	IL-17A 刺激 HaCaT 细胞	NF-κB/STAT3	↓IL-17A/F、IL-22、IL-12、IL-20、CXCL2、CXCL5、CCL20、p-ERK1/2、p-P38、p-JNK、p-STAT3、p-P65	38
芹菜素	水果、蔬菜、芦荟、虎杖	IMQ 诱导雄性 C57BL/6J 小鼠	IMQ 诱导 HaCaT 细胞	NF-κB/STAT3	↓IL-6、TNF-α、p-ERK1/2、p-STAT3、p-NF-κB	12
金雀异黄素	豆科植物、齿状植物	IMQ 诱导雄性 BALB/c 小鼠	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	NF-κB/STAT3	↓IL-1β、IL-6、TNF-α、CCL2、IL-17、IL-23、IκBα、STAT3	39
香紫苏醇	香紫苏	IMQ 诱导雄性 BALB/C 小鼠	LPS 刺激 HaCaT 细胞	NF-κB/STAT3	↓IL-6、IL-12、IL-23、TNF-α、IL-1β、p65、p-STAT3、STAT3、NF-κB	40
射干苷	射干		M5 刺激 HaCaT 细胞	TLR4/NF-κB	↓IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-1β、TLR4、MyD-88、p65、p-IκBα; ↑IκBα	13
薯蓣皂苷元	黄山药、紫黄姜	IMQ 诱导雄性 BALB/C 小鼠	LPS/IL-22 刺激 HaCaT 细胞	TLR4/NF-κB	↓TNF-α、IL-6、IL-8、IL-23、IL-17、IL-10、NF-κB p65、TLR4、Myd88	47

“↑”表示上调,“↓”表示下调。

“↑”indicate up-regulate, “↓”indicate down -regulate.

4 结语与展望

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性皮肤病,其发病机制涉及多种细胞因子、信号通路和免疫细胞的异常活化。近年来,专家学者通过分子生物学、免疫学和遗传学等多学科手段深入探究了银屑病的病因和发病机制,为疾病的诊断和治疗提供了更深层次的理解。特别是中药通过调节 NF-κB、STAT3、MAPK、TLR4 信号通路及其各通路之间的串扰作用,进行多途径、多靶点的干预,从而发挥抗炎、抗氧化、抗角质形成细胞异常增殖和促进皮肤屏障恢复等多重作用,可有效降低炎症反应、改善皮损。与传统药物相比,中药常具有更好的安全性和耐受性,且不易产生耐药性和不良反应。同时中药中有效成分的化学结构还可进行修饰,设计出新的化合物,使之具有更强的生物活性和更优的药动学性质。因此,在未来的银屑病综合治疗策略中,中药的角色愈发重要,值得进一步的研究和探索。

目前中药调控 NF-κB 通路治疗银屑病仍存在一些不足,对此提出以下观点和建议:

首先,中药虽然可通过调节 NF-κB 及其相关信号通路治疗银屑病,但对于其具体的作用机制仍有待深入探究。未来的研究可利用高通量筛选技术识别新的具有调节 NF-κB 通路活性的中药。结合生物学、细胞生物学(如 CRISPR 基因编辑、单细胞测序),进行生物信息学分析,鉴定关键的分子靶点和作用机制,以揭示中药在抑制炎症反应和角质形成细胞过度增殖中的精确作用。进一步探究不同中药对 NF-κB 通路的精准调节机制,寻找更具靶向性的治疗策略,为其临床应用提供可靠的理论基础。

其次,中药调控 NF-κB 和相关信号通路治疗银屑病中的有效性和安全性尚缺乏系统验证。应开展多样化、大规模的随机对照临床试验,不仅统计临床症状和体征,还需评估中药组和对照组的生物标志物和临床指标变化,如炎症因子、细胞因子、皮肤组织学等。以确定最佳治疗剂量、给药途径和治疗时机。开展构效关系研究,通过化学修饰手段优化具有潜在疗效的中药成分结构,增强其对 NF-κB 相关通路调控效能,同时降低潜在的不良反

最后, 中药成分的生物利用度是限制其银屑病在临床应用的一大挑战。在未来研究中, 可利用新型的药物输送系统, 如纳米粒子、脂质体、胶束等, 将中药成分包裹或载体化, 以提高其在体内的稳定性和靶向性; 深入研究中药在体内代谢途径, 设计针对性的代谢抑制剂或代谢稳定剂, 延长其在体内的半衰期, 从而提高其生物利用度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315.
- [2] 李慧贤, 胡丽, 郑焱, 等. 基于全球疾病负担(GBD)大数据的中国银屑病流行病学负担分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(4): 386-392.
- [3] Michalek I M, Loring B, John S M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-212.
- [4] Buja A, Miatton A, Cozzolino C, et al. The global, regional, and national burden of seborrheic dermatitis: Results and insights from the Global Burden of Disease 2019 Study [J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(5): 1143-1149.
- [5] Guo J, Zhang H, Lin W, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 437.
- [6] Madonna S, Girolomoni G, Dinarello C A, et al. The significance of IL-36 hyperactivation and IL-36R targeting in psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3318.
- [7] Zhou X, Chen Y, Cui L, et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 81.
- [8] Yalamarthi S S, Puppala E R, Abubakar M, et al. Perillyl alcohol inhibits keratinocyte proliferation and attenuates imiquimod-induced psoriasis like skin-inflammation by modulating NF- κ B and STAT3 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108436.
- [9] Goldminz A M, Au S C, Kim N, et al. NF- κ B: An essential transcription factor in psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 69(2): 89-94.
- [10] 王晓瑾, 张建英, 张守亮, 等. 中医药防治银屑病的机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (21): 243-253.
- [11] Liu A, Zhao W, Zhang B, et al. Cimifugin ameliorates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting oxidative stress and inflammation via NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20200471.
- [12] Meng X, Zheng S, Yin Z, et al. Apigenin ameliorates imiquimod-induced psoriasis in C57BL/6J mice by inactivating STAT3 and NF- κ B [J]. *Food Sci Hum Well*, 2024, 13(1): 211-224.
- [13] Li J, Yan W, Ren F, et al. Tectorigenin inhibits inflammation in keratinocytes by inhibition of NLRP3 inflammasome regulated by the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Allergol Immunopathol*, 2023, 51(2): 82-89.
- [14] Arafa E S A, Refaey M S, Abd El-Ghafar O A M, et al. The promising therapeutic potentials of ginsenosides mediated through p38 MAPK signaling inhibition [J]. *Heliyon*, 2021, 7(11): e08354.
- [15] Wang A, Wei J, Lu C, et al. Genistein suppresses psoriasis-related inflammation through a STAT3-NF- κ B-dependent mechanism in keratinocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 270-278.
- [16] Jiang M, Fang H, Shao S, et al. Keratinocyte exosomes activate neutrophils and enhance skin inflammation in psoriasis [J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13241-13253.
- [17] Su C C, Su T R, Lai J C, et al. Elevated transglutaminase - 2 expression in the epidermis of psoriatic skin and its role in the skin lesion development [J]. *J Dermatol*, 2017, 44(6): 699-702.
- [18] 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.
- [19] 王梅, 孟娜娜, 温以杰, 等. 柚皮苷通过 P38 MAPK/NF- κ B 通路抑制脂多糖致 HaCaT 细胞炎症反应 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1081-1086.
- [20] Pang W, Qi X, Cao C, et al. Inhibitory effects of TGP on KGF-induced hyperproliferation of HaCaT cells via suppression of the p38 MAPK/NF- κ B p65 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2207-2215.
- [21] 魏强, 金权鑫, 金琳博, 等. 双氢青蒿素通过抑制角质形成细胞的增殖和促炎因子的产生改善小鼠银屑病样皮肤炎症 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(5): 543-548.
- [22] Xiong H, Xu Y, Tan G, et al. Glycyrrhizin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice and inhibits TNF- α -induced ICAM-1 expression via NF- κ B/MAPK in HaCaT cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1335-1346.
- [23] Liu A, Zhang B, Zhao W, et al. Catalpol ameliorates psoriasis-like phenotypes via SIRT1 mediated suppression of NF- κ B and MAPKs signaling pathways [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 183-195.
- [24] Bai D, Cheng X, Li Q, et al. Eupatilin inhibits keratinocyte proliferation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice via the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,

- 2023, 45(2): 133-139.
- [25] Li K, Hu W, Yang Y, *et al.* Anti-inflammation of hydrogenated isoflavones in LPS-stimulated RAW264. 7 cells via inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Mol Immunol*, 2023, 153: 126-134.
- [26] Xiong Y, Wang J, Wang S, *et al.* Tryptanthrin ameliorates imiquimod-induced psoriasis in mice by suppressing inflammation and oxidative stress via NF- κ B/MAPK/Nrf2 pathways [J]. *J Nat Med*, 2023, 77(1): 188-201.
- [27] Chuang S Y, Chen C Y, Yang S C, *et al.* 2, 4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol, a benzenoid from *Antrodia cinnamomea*, Mitigates Psoriasiform inflammation by suppressing MAPK/NF- κ B phosphorylation and GDAP1L1/Drp1 translocation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664425.
- [28] Jeon Y J, Kim B H, Kim S, *et al.* Rhododendrin ameliorates skin inflammation through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K/Akt signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 7-14.
- [29] Grivennikov S I, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF- κ B collaboration and crosstalk in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 11-19.
- [30] Calautti E, Avalle L, Poli V. Psoriasis: A STAT3-centric view [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 171.
- [31] Martincuks A, Andryka K, Küster A, *et al.* Nuclear translocation of STAT3 and NF- κ B are independent of each other but NF- κ B supports expression and activation of STAT3 [J]. *Cell Signal*, 2017, 32: 36-47.
- [32] Queiro R, Coto P, González-Lara L, *et al.* Genetic variants of the NF- κ B pathway: unraveling the genetic architecture of psoriatic disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13004.
- [33] Zhou J, Bian H, Wu N. Protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) attenuates psoriasis and associated inflammation [J]. *J Dermatol*, 2023, 50(10): 1262-1271.
- [34] 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.
- [35] Mengsa H, Kun X, Pei L I N, *et al.* Five Rutaceae family ethanol extracts alleviate H₂O₂ and LPS-induced inflammation via NF- κ B and JAK-STAT3 pathway in HaCaT cells [J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(12): 937-947.
- [36] Wang Z, Cai Q, Jiang Z, *et al.* Prognostic role of microRNA-21 in gastric cancer: A meta-analysis [J]. *Med Sci Monitor*, 2014, 20(21): 1668-1674.
- [37] Chen H, Wang C, Tang B, *et al.* *P. granatum* peel polysaccharides ameliorate imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice via suppression of NF- κ B and STAT3 pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 806844.
- [38] Zhang L, Ma X H, Shi R, *et al.* Allicin ameliorates IMQ-induced psoriasis-like skin inflammation via disturbing the interaction of keratinocytes with IL-17A [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 180(5): 628-646.
- [39] Wang A, Wei J, Lu C, *et al.* Genistein suppresses psoriasis-related inflammation through a STAT3-NF- κ B-dependent mechanism in keratinocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 270-278.
- [40] Yalamarthi S S, Puppala E R, Abubakar M, *et al.* Perillyl alcohol inhibits keratinocyte proliferation and attenuates imiquimod-induced psoriasis like skin-inflammation by modulating NF- κ B and STAT3 signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108436.
- [41] Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-324.
- [42] O'Neill L A J, Golenbock D, Bowie A G. The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 453-460.
- [43] Mohyuddin S G, Qamar A, Hu C, *et al.* Effect of chitosan on blood profile, inflammatory cytokines by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway in intestine of heat stressed mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20608.
- [44] Chen C Y, Kao C L, Liu C M. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2729.
- [45] Shao S, Fang H, Dang E, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 746.
- [46] Li J, Liu Y, Cao Y, *et al.* Inhibition of miR-155 attenuates CD14⁺ monocyte-mediated inflammatory response and oxidative stress in psoriasis through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15: 193-201.
- [47] Wu S, Zhao M, Sun Y, *et al.* The potential of diosgenin in treating psoriasis: Studies from HaCaT keratinocytes and imiquimod-induced murine model [J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117115.

【责任编辑 解学星】