

苦参碱治疗皮肤病的药理作用研究进展

赵一骋¹, 杨素清^{2*}, 周佳静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 皮肤科, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 烟台市中医医院 皮肤科, 山东 烟台 264000

摘要: 皮肤病可引起不同程度的瘙痒、疼痛, 影响美观, 还严重影响患者的生活质量。苦参碱是苦参中提取的生物碱, 具有多种药理作用, 可通过调节免疫反应、减轻炎症损伤、增强细胞自噬、促进细胞凋亡、镇痛止痒、抗皮肤纤维化等多途径、多靶点对多种皮肤病发挥治疗作用。总结了苦参碱治疗皮肤疾病的药理作用研究进展, 为苦参碱的临床应用提供参考。

关键词: 苦参碱; 皮肤病; 免疫反应; 炎症损伤; 细胞自噬; 细胞凋亡; 镇痛止痒; 皮肤纤维化

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)09-2437-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.040

Research progress on pharmacological effects of matrine in treatment of skin diseases

ZHAO Yicheng¹, YANG Suqing², ZHOU Jiajing³

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

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

3. Department of Dermatology, Yantai Traditional Chinese Medicine Hospital, Yantai 264000, China

Abstract: Skin diseases can cause varying degrees of itching, pain, affect aesthetics, and seriously affect the quality of life of patients. Matrine is an alkaloid from *Sophorae Flavescentis Radix*, which has various pharmacological effects. Matrine can treat various skin diseases through multiple pathways and targets, such as regulating immune response, reducing inflammatory damage, enhancing cell autophagy, promoting cell apoptosis, relieving pain and itching, and resisting skin fibrosis. This article summarizes the pharmacological research progress of matrine in treatment of skin diseases, providing reference for the clinical application of matrine.

Key words: matrine; skin disease; immune response; inflammatory damage; cell autophagy; cell apoptosis; relieving pain and itching; skin fibrosis

皮肤病是发生于皮肤黏膜和附属器官的病变, 与感染、内分泌、免疫功能、物理刺激、化学刺激、遗传、代谢等因素有关^[1]。皮肤病可引起不同程度的瘙痒、疼痛、麻木感、感觉遗传, 可伴有发热、乏力、畏寒、关节疼痛、食欲降低等全身症状, 影响患者的美观, 还严重影响患者的生活质量^[2]。皮肤病的预后与疾病类型、程度、个人体质等各种因素有关, 易反复发作^[3]。苦参碱是苦参中提取的生物碱, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗过敏、抗肿

瘤、抗纤维化、抗心律失常、免疫调节等多种药理作用, 用于肝炎、肿瘤、心血管疾病的的治疗^[4]。苦参碱在湿疹、特应性皮炎、银屑病、牛皮癣等皮肤疾病治疗中广泛应用^[5]。苦参碱可通过调节免疫反应、减轻炎症损伤、增强细胞自噬、促进细胞凋亡、镇痛止痒、抗皮肤纤维化等多途径、多靶点对多种皮肤病发挥治疗作用。本文总结了苦参碱治疗皮肤疾病的药理作用研究进展, 为苦参碱的临床应用提供参考。

收稿日期: 2024-06-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973846)

作者简介: 赵一骋 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗疑难皮肤病。E-mail: ycz8765@163.com

*通信作者: 杨素清 (1964—), 女, 哈尔滨人, 主任医师, 硕士, 研究方向中医药治疗疑难皮肤病。E-mail: ysq_6410@163.com

1 调节免疫反应

1.1 调节 Th1/Th2 平衡

Th1/Th2 失衡引起的免疫紊乱是湿疹发作的主要病理机制,多种免疫细胞和介质通过调节相关的免疫反应造成局部免疫损伤^[6]。Zhang 等^[7]使用苦参碱治疗皮肤湿疹豚鼠,40 mg/kg 苦参碱可显著缓解湿疹症状,上调 γ -干扰素 (*IFN- γ*) 基因和下调人转化生长因子- β (*TGF- β*) 基因的分泌,通过调节 Th1/Th2 的平衡,发挥免疫调节作用,以防治湿疹。Huang 等^[8]使用苦参碱干预特异性皮炎小鼠,30 mg/kg 苦参碱可减轻小鼠耳部皮肤角化过度 and 炎症细胞浸润,降低血清热休克蛋白 (HSP) 90、Th2 炎性细胞因子白细胞介素 (IL) -4、IL-5、胸腺激活调节趋化因子 (TARC)、IL-6 的水平,抑制 Th1/Th2 的免疫失衡,抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路激活,抑制 CD4⁺向 Th2 分化,促进 Th1 分化,证实苦参碱可通过调节 Th1/Th2 平衡减轻炎症反应,以减轻特异性皮炎的炎症反应。

1.2 抑制巨噬细胞白细胞分化抗原 (CD)13、CD91 的表达

CD13 能影响免疫细胞增殖和分化,参与银屑病表皮角化异常和炎症反应;CD91 能促使巨噬细胞、T 淋巴细胞活化,诱导多种炎症因子分泌^[9]。刘太华等^[10]使用苦参碱干预巨噬细胞,12~200 mg/L 苦参碱能抑制巨噬细胞 CD13、CD91 表达,200 mg/L 时效果最强,还能显著抑制巨噬细胞抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平,发挥抗银屑病作用。

2 减轻炎症反应

2.1 抑制 IL-17 信号通路

IL-17 与 IL-17R 结合,可作用于核因子- κ B (NF- κ B) 信号转导通路,产生大量炎性细胞因子和趋化因子,诱导炎症反应和组织损伤,参与炎症性皮肤病的发生和发展^[11]。Shen 等^[12]使用含有苦参碱的黏性微针用于干预 IL-17 处理的 HaCaT 细胞湿疹细胞模型和治疗湿疹大鼠,0.5 mg/mL 含有苦参碱的黏性微针可抑制 HaCaT 细胞中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 的表达,20 mg/kg 含有苦参碱的黏性微针可显著减轻大鼠局部皮肤红斑、水肿、渗出、苔藓样合并皮肤溃疡等病理改变,同时显著降低大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平和胶原纤维的沉积,结果证实苦参碱可通过抑制 IL-17 信号通路以减轻炎症反应。孙创斌等^[13]使用苦参碱治疗普萘洛尔建立的银屑病样皮损豚鼠,50、100 mg/kg 苦参碱减轻皮

肤红肿、白色鳞屑、点状出血等症状,提高病变部位的皮肤厚度,降低角化过度、炎症细胞浸润、毛细血管扩张、棘层肥厚等病理学改变,降低血清中 IL-6、IL-8、IL-17 水平,结果证实苦参碱可通过抑制 IL-17 的表达以减轻炎症反应。孙创斌等^[14]使用苦参碱干预皮肤角质形成细胞 HaCaT 细胞,100 μ g/mL 苦参碱可抑制细胞中 IL-17R 基因和蛋白的表达,抑制 p-p38 MAPK 的磷酸化,进而降低炎症因子 IL-6、MIP-3 α 、IL-8 的分泌,结果证实苦参碱可通过抑制 IL-17R 的表达以发挥抗炎作用,在防治皮肤炎症性疾病中发挥重要作用。

2.2 抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的激活

MAPK 信号通路参与特异性皮炎的发生、发展,可激活 NF- κ B 信号通路,介导多种炎症因子和趋化因子的分泌,破坏皮肤屏障功能,加重皮肤炎症损伤^[15]。吴波等^[16]使用苦参碱用于特异性皮炎角质形成细胞 HaCaT,0.1、0.2 mmol/L 苦参碱可显著降低细胞液中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TARC、巨噬细胞衍生趋化因子 (MDC)、调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES) 水平,增强划痕愈合率,结果显示苦参碱可通过抑制 MAPK 信号通路的激活以减轻特异性皮炎的炎症反应。

2.3 抑制 Th17 细胞的分泌

Th17 细胞参与特异性皮炎、银屑病、接触性皮炎等多种免疫性疾病的发生,通过激活 IL-17RA、IL-21R、IL-22R1 等受体发挥促炎症反应作用^[17]。周艳等^[18]使用苦参碱干预 Th17 诱导的角质形成细胞 HaCaT,结果表明 10、100 μ g/mL 苦参碱可降低 IL-17RA、IL-21R、IL-22R1 基因和蛋白的表达,表明苦参碱可以通过靶向作用于 Th17 细胞发挥抗炎作用。

2.4 阻止树突状细胞激活

树突状细胞在炎症性皮肤病变的发生、发展中发挥重要作用,活化的角质形成细胞可促使树突状细胞激活,释放出多种炎症因子,加重皮肤炎症损伤^[19]。Li 等^[20]使用苦参碱治疗咪喹莫特诱导的银屑病样皮肤病变小鼠,12.5、25、50 mg/kg 苦参碱可显著降低皮肤红斑、脱屑和增厚、表皮棘皮病、角化过度 and 真皮炎症浸润等病理学改变,抑制小鼠背侧皮肤组织中炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-12、IL-23 和 MyD88 蛋白的 mRNA 的表达,表明苦参碱可通过阻止树突状细胞激活以减轻炎症反应。

2.5 下调基质金属蛋白酶 (MMP) -1 的表达

MMP-1 是细胞外基质破坏的启动因子,能促使多种胶原蛋白降解,MAPK、细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基端激酶(JNK)等激活可促使 AP-1 活化,进而促进 MMP-1 的表达^[21]。Jung 等^[22]使用苦参碱干预人真皮成纤维细胞,100 nmol/L 苦参碱可显著抑制细胞中 MMP-1 的分泌,抑制 AP-1 的活化,结果证实苦参碱可通过抑制 AP-1 转录活性以促使 MMP-1 下调,对治疗炎症性皮肤病有益。

2.6 抑制单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 的表达

MCP-1 通过与单核细胞、T 淋巴细胞上的受体结合,促使炎症细胞向皮肤炎症部位聚集,加重皮肤局部炎症性病变^[23]。蒲江等^[24]使用苦参碱干预 P 物质诱导的真皮成纤维细胞、角质形成细胞,P 物质可促进上述 2 种细胞 MCP 表达,而 10、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 苦参碱可抑制 2 种细胞生长,降低细胞清液中 MCP-1 水平,降低 P 物质刺激作用,提示苦参碱可通过抑制 MCP-1 的表达以减轻炎症反应。

2.7 抑制 IL-2 的表达

IL-2 参与器官排斥反应,能促进 CD4、CD8 的活化,诱导多种细胞因子的分泌,刺激移植体发挥排斥反应^[25]。田峦鸢等^[26]使用苦参碱治疗背-背皮肤移植小鼠,20 mg/kg 苦参碱可延长移植皮的存活时间,降低血清中 IL-2 的水平,提示苦参碱可通过抑制 IL-2 的表达以调节免疫反应,降低排斥反应。

2.8 抑制 P 物质的活性

P 物质可通过与内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞等细胞上 NK-1R 受体结合,促进多种炎症细胞、免疫细胞激活,介导多种炎症因子的分泌,引发皮肤炎症性病变^[27]。Liu 等^[28]使用苦参碱干预人皮肤角质形成细胞 HaCaT,200、400、600、800、1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 苦参碱能剂量相关性降低细胞中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、MCP-1、IFN- γ 蛋白的水平,降低成纤维细胞、HaCaT 细胞的活力,抑制 NK-1R 的表达,以抑制 P 物质引起的皮肤炎症性病变。

2.9 阻断肥大细胞组胺的释放

慢性自身免疫性荨麻疹通过肺抗原途径促进肥大细胞脱颗粒释放组胺、炎症性递质,造成一系列症状^[29]。吕纯鹏等^[30]使用苦参碱干预抗 Fc ϵ RI 抗体阳性的慢性自身免疫性荨麻疹肥大细胞,500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 苦参碱可显著降低脱颗粒水平,降低组胺的释放量,结果表明苦参碱可通过阻断肥大细胞组胺的释放发挥抗炎反应,可用于慢性荨麻疹的治疗。

3 增强细胞自噬

3.1 下调磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路在调节自噬中起关键作用,自噬可诱导细胞自我保护机制,促进细胞存活,调节细胞周期蛋白的分泌,参与银屑病的发生、发展^[31]。Jiang 等^[32]使用苦参碱干预 HaCaT 细胞和银屑病样小鼠,0.2、0.4、0.8、1.6 ng/mL 苦参碱以时间和剂量相关性抑制 HaCaT 细胞增殖,将细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,提高 p21、LC3II/I、Beclin 1 的表达,降低细胞周期蛋白 D1、p62 蛋白的表达,通过下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路以增强细胞自噬,发挥防治牛皮癣作用。

3.2 激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1) /AMPK 信号通路

SIRT1/AMPK 的激活可抑制 mTOR 的表达,增强白癜风黑素细胞保护性自噬,防治过度氧化应激反应引起的细胞损伤^[33]。叶峻宏等^[34]使用苦参碱治疗氢醌乳膏建立的白癜风小鼠,60、120 mg/kg 苦参碱可改善小鼠毛发的脱色情况,降低黑色素毛囊比例和基底层黑素细胞数量,提高皮肤谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD 含量,降低 MDA 的含量,提高 LC3II/LC3I 的水平,降低 P62 蛋白的表达,结果表明苦参碱可通过激活 SIRT1/AMPK 自噬通路以增强细胞自噬,发挥抗白癜风作用。

4 促进细胞凋亡

4.1 调节细胞凋亡相关蛋白的分泌

银屑病存在多种细胞凋亡基因异常,造成角质形成细胞增殖、凋亡失衡,导致角化过度^[35]。牟宽厚等^[36]使用苦参碱干预人永生化角质形成细胞 HaCaT,10 mg/mL 苦参碱可降低 HaCaT 细胞增殖,上调 Bax、Fas、FasL 表达,下调 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 表达,以促进 HaCaT 细胞凋亡,防治点滴状银屑病。吴芳妮等^[37]使用苦参碱联合 IFN- α 干预人皮肤淋巴瘤细胞系 HH,0.2、0.4、0.8、1.6 mg/mL 苦参碱呈浓度相关性降低细胞增殖速率和生长速度,促进 Caspase-3、Caspase-8、Bax、Fas 基因表达,表明苦参碱可通过调控凋亡基因表达以促进肿瘤细胞凋亡。何杏兰等^[38]使用苦参碱联合西达本胺干预皮肤 T 细胞淋巴瘤 Hut78、HH 细胞,0.6 g/L 苦参碱可抑制 Hut78、HH 细胞增殖,促进细胞凋亡,联合使用效果优于单药,显著降低细胞中 Bcl-2、p-Bad、p65、E-cadherin 蛋白表达,促进 Caspase-3

蛋白表达,提示苦参碱可通过调控凋亡蛋白表达以促进肿瘤细胞凋亡。王苗苗等^[39]使用苦参碱干预小鼠成纤维细胞 L929, 0.25、0.5、0.75、1.0 g/L 苦参碱能显著抑制 L929 细胞增殖,降低真核细胞翻译起始因子 4E (eIF4E)、eIF4E-BP1 磷酸化,促进 Caspase-3 表达,提示苦参碱可通过促进 Caspase-3 表达促进成纤维细胞凋亡,用于增生性瘢痕治疗。

4.2 抑制表皮生长因子 (EGF) 的表达

EGF 可强效促进银屑病皮损处角质形成细胞的过度增殖,通过激活多种途径阻止角质形成细胞的凋亡^[40]。丁薇等^[41]使用苦参碱干预人角质形成细胞 HaCaT, 5、10、20、40 ng/mL 苦参碱能呈剂量相关性降低细胞增殖和 EGF 表达,显著促进细胞凋亡,继而抑制 EGF 刺激 *Bcl-2*、*NF-κB* 基因表达,提示苦参碱可通过抑制 EGF 表达以促进细胞凋亡,发挥抗银屑病作用。

4.3 抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活

人皮肤鳞状细胞癌病变部位在皮肤鳞状上皮组织,PI3K/Akt 信号通路参与其发生、发展,抑制 PI3K/Akt 信号通路可阻止恶性细胞分泌^[42]。方晓琳等^[43]使用苦参碱干预人皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞,10、20、40、80 nmol/L 苦参碱可显著抑制 A431 细胞增殖,降低细胞中 IL-1α、TNF-α 水平,下调 Akt 蛋白、*Bcl-2* 基因表达,上调 *Bax* 基因表达,提示苦参碱可抑制 PI3K/Akt 信号通路激活,调控凋亡相关因子表达,促进人皮肤鳞状细胞癌细胞凋亡。

5 镇痛止痒

5.1 抑制突触前 N 型钙通道

红斑狼疮、苔藓样糠疹、牛皮癣和特应性皮炎等皮肤病变可引起不同程度瘙痒,背根神经节神经元中的 N 型通道对细胞信号传导至关重要,可引起疼痛过敏和明显瘙痒感^[44]。Geng 等^[45]使用苦参碱治疗组胺、氯喹和化合物 48/80 诱导的特应性皮炎急性瘙痒小鼠,3、6、15、30 mg/kg 苦参碱以剂量相关性降低间隙瘙痒症状和划痕数、抓挠行为,不影响背根神经节神经元活性,皮下注射和腹腔注射的止痒效果相似,100 μmol/L 苦参碱可抑制背根神经节神经元的钙离子失活,抑制 N 型钙离子通道,降低自发兴奋性突触后电流频率,结果证实苦参碱可通过抑制突触前 N 型钙通道以发挥止痒作用。

5.2 调控瞬时感受器电位香草酸受体 1 (TRPV1) 的表达

TRPV1 是炎症状态下热痛觉过敏发生的重要

分子,可调节 IL-31 的分泌,在特应性皮炎皮肤中呈高表达,可加重疼痛和瘙痒^[46]。Zhang 等^[47]使用苦参碱治疗致敏剂建立的过敏接触性皮炎小鼠,20、40、80 mg/kg 苦参碱可显著降低小鼠的抓挠、擦拭次数,降低皮褶厚度,与地塞米松可发挥相似的作用,结果证实苦参碱可通过调控 TRPV1 以调节 IL-31 的表达,显著降低疼痛和瘙痒程度。

6 抗皮肤纤维化

6.1 拮抗血小板衍生生长因子 BB (PDGF-BB) 的活性

PDGF-BB 能诱导成纤维细胞生长,参与增生性瘢痕、硬皮症等皮肤纤维化疾病的发生、发展^[48]。伍严安等^[49]使用苦参碱干预小鼠皮肤成纤维细胞,50~250 μg/mL 苦参碱能浓度相关性抑制细胞增殖,撤药后抑制作用消失,还能显著抑制 PDGF-BB 诱导的成纤维细胞的增殖,结果证实苦参碱具有拮抗 PDGF-BB 活性延缓皮肤纤维化进程。费燕等^[50]使用苦参碱干预人增生性瘢痕成纤维细胞,0.5~2.0 ng/mL 苦参碱将成纤维细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,显著降低细胞中增殖细胞核抗原表达,可见苦参碱通过显著抑制成纤维细胞增殖以防治增生性瘢痕。

6.2 促进 MMP-9 的表达

MMP-9 可降解机体细胞外基质,促进肉芽组织清除和瘢痕消退,在创面愈合过程中抑制增生性瘢痕形成^[51]。陈小婷等^[52]使用苦参碱干预人增生性瘢痕成纤维细胞 HSFb, 2.5、5、10 mmol/L 苦参碱可显著降低 HSFb 细胞数量,使细胞间隙增宽,提高 MMP-9 表达,发挥抑制瘢痕作用。吕建华等^[53]使用苦参碱微乳治疗兔耳增生性瘢痕,32~800 ng/mL 苦参碱微乳可抑制兔耳创伤部位增生性瘢痕的形成,发挥抗瘢痕纤维化作用。

7 结语

皮肤病是影响人类身心健康的常见病和多发病之一,在临床的发病人呈上升趋势,增加了个人和社会的经济负担^[54]。苦参碱可通过调节免疫反应,减轻炎症损伤,增强细胞自噬,促进细胞凋亡,镇痛止痒,抗皮肤纤维化等多途径多靶点对多种皮肤病发挥治疗作用。目前苦参碱用于皮肤病的研究以细胞和动物研究为主,缺乏系统性和深入的评价,在人体的疗效尚未明了。苦参碱目前广泛用于广谱低毒杀虫剂,尚未形成以其为主要成分的药物,广大研究团队还需加大对苦参碱的研究,争取尽早研制出苦参碱相关药物,为下一步人体试验奠

定基础。总之，苦参碱在皮肤病的治疗具有广阔的前景，值得临床深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵越, 赖维. 2013 年皮肤科学新进展: 第 71 届美国皮肤病学会年会精粹 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2013, 12(6): 380-381.
- [2] 陈祖辉, 莫海霞, 洗俊芳, 等. 广州某社区老年人皮肤病现状及其影响因素 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2015, 12(1): 73-76.
- [3] 王国江. 皮肤病三阶、类别诊治理论 [J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(9): 665-666.
- [4] 张晓丹, 李显庆, 刘琳. 苦参碱药理及制剂研究新进展 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(11): 2011-2013.
- [5] Huang J, Xu H. Matrine: Bioactivities and structural modifications [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(28): 3365-3378.
- [6] Su C, Yang T, Wu Z, et al. Differentiation of T-helper cells in distinct phases of atopic dermatitis involves Th1/Th2 and Th17/Treg [J]. *Eur J Inflamm*, 2017, 15(1): 46-52.
- [7] Zhang L, Lin S, Zheng Y, et al. Matrine regulates Th1/Th2 balance to treat eczema by upregulating interferon- γ [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(6): 3378-3386.
- [8] Huang P, Hu F, Yang Z B, et al. Matrine regulates Th1/Th2 inflammatory responses by inhibiting the Hsp90/NF - κ B signaling axis to alleviate atopic dermatitis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(5): 501-510.
- [9] Teunissen M B M, Møller L B P, Løvendorf M B, et al. In-depth proteomic map of innate lymphoid cells from healthy human skin and blood [J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(2): 316-330.
- [10] 刘太华, 刘德芳, 王骏, 等. 苦参碱、氧化苦参碱和槐定碱对巨噬细胞 RAW264.7 表达 CD91、CD13 和分泌 TNF- α 的抑制作用 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(4): 399-403.
- [11] Bernardini N, Skroza N, Tolino E, et al. IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: State of art [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4): 406-411.
- [12] Shen J L, Wang J R, Wu M, et al. Matrine-loaded self-adhesive swelling microneedle for inflammation regulation to improve eczema treatment [J]. *Mar Life Sci Tech*, 2024, 7(22): 1-12.
- [13] 孙创斌, 胡晋红, 朱全刚, 等. 苦参碱对普萘洛尔所致豚鼠银屑病样皮损的实验研究 [J]. 解放军药学报, 2009, 25(6): 476-478.
- [14] 孙创斌, 胡晋红, 朱全刚, 等. 苦参碱对皮肤角质形成细胞 IL-17R、p-p38 MAPK 和炎症因子的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(7): 506-509.
- [15] Miodovnik M, Koren R, Ziv E, et al. The inflammatory response of keratinocytes and its modulation by vitamin D: The role of MAPK signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(5): 2175-2183.
- [16] 吴波, 朱卓农, 郑丽娟, 等. 苦参碱对特异性皮炎炎症、氧化应激和伤口愈合的影响 [J]. 天津医药, 2024, 52(6): 566-571.
- [17] Weaver C T, Elson C O, Fouser L A, et al. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin [J]. *Annu Rev Pathol-Mech*, 2013, 8(1): 477-512.
- [18] 周艳, 牟宽厚, 韩丹, 等. 苦参碱可抑制 Th17 所诱导的角质形成细胞 IL-17RA、IL-21R 及 IL-22R1 的表达 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(5): 695-699.
- [19] Saadeh D, Kurban M, Abbas O. Update on the role of plasmacytoid dendritic cells in inflammatory/autoimmune skin diseases [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(6): 415-421.
- [20] Li N F, Zhao J X, Di T T, et al. Matrine alleviates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in BALB/c mice via dendritic cell regulation [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(11): 5232-5240.
- [21] Ozkanli S, Karadag A S, Ozlu E, et al. A comparative study of MMP-1, MMP-2, and TNF- α expression in different acne vulgaris lesions [J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(12): 1402-1407.
- [22] Jung E, Lee J, Huh S, et al. Matrine inhibits PMA - induced MMP - 1 expression in human dermal fibroblasts [J]. *Biofactors*, 2008, 33(2): 121-128.
- [23] Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, et al. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: Atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis [J]. *Postep Derm Alergol*, 2014, 31(2): 84-91.
- [24] 蒲江, 孙小萌, 杨帝顺, 等. 苦参碱对 P 物质诱导角质形成细胞和真皮成纤维细胞趋化蛋白-1 表达的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2010, 9(4): 201-205.
- [25] Von-Bonin A, Rausch A, Mengel A, et al. Inhibition of the IL-2-inducible tyrosine kinase (Itk) activity: A new concept for the therapy of inflammatory skin diseases [J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(1): 41-47.
- [26] 田峦鸾, 张丽娜, 刘朝霞. 苦参碱抗皮肤移植排斥反应的实验研究 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(8): 550-553.
- [27] O'Connor T M, O'Connell J, O'Brien D I, et al. The role of substance P in inflammatory disease [J]. *J Cell Physiol*, 2004, 201(2): 167-180.
- [28] Liu J Y, Hu J H, Zhu Q G, et al. Effect of matrine on the

- expression of substance P receptor and inflammatory cytokines production in human skin keratinocytes and fibroblasts [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(6): 816-823.
- [29] Thangam E B, Jemima E A, Singh H, *et al*. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(12): 1873.
- [30] 吕纯鹏, 康尔恂. 苦参碱注射液对抗 FcεRI 抗体阳性 CAU 病人血清致肥大细胞脱颗粒作用 [J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(3): 280-282.
- [31] Roy T, Boateng S T, Uddin M B, *et al*. The PI3K-Akt-mTOR and associated signaling pathways as molecular drivers of immune-mediated inflammatory skin diseases: Update on therapeutic strategy using natural and synthetic compounds [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1671.
- [32] Jiang W W, Wang Y M, Wang X Y, *et al*. Role and mechanism of matrine alone and combined with acitretin for HaCaT cells and psoriasis-like murine models [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(17): 2079-2088.
- [33] Li X, Lee Y J, Jin F, *et al*. Sirt1 negatively regulates FcεRI-mediated mast cell activation through AMPK-and PTP1B-dependent processes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6444.
- [34] 叶峻宏, 韩宪伟, 吕雯, 等. 苦参碱调控 Sirt1/AMPK 自噬通路减少白癜风小鼠黑素细胞丢失的机制研究 [J]. 中药材, 2022, 45(11): 2749-2754.
- [35] Reefman E, Limburg P C, Kallenberg C G M, *et al*. Apoptosis in human skin: Role in pathogenesis of various diseases and relevance for therapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1051: 52-63.
- [36] 牟宽厚, 周艳, 韩丹, 等. 苦参碱对 HaCaT 细胞 Bcl-2/Bax 和 Fas/FasL 的调控 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(7): 387-389.
- [37] 吴芳妮, 谷晓广, 张芊, 等. IFN-α 联合苦参碱对人皮肤淋巴瘤细胞系 HH 的影响及其分子机制 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(2): 118-122.
- [38] 何杏兰, 王艺萌, 王冠钰, 等. 西达本胺联合苦参碱对皮肤 T 细胞淋巴瘤细胞系增殖、凋亡的影响及可能的凋亡机制 [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 121-127.
- [39] 王苗苗, 于业军, 刘晓萍, 等. 苦参碱对小鼠成纤维细胞 L929 的作用及其机制 [J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(5): 416-418.
- [40] Pastore S, Mascia F, Mariani V, *et al*. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation [J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(6): 1365-1374.
- [41] 丁薇, 曹毅. 苦参碱和氧化苦参碱对 HaCaT 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4338-4341.
- [42] Teng Y, Fan Y, Ma J, *et al*. The PI3K/Akt pathway: Emerging roles in skin homeostasis and a group of non-malignant skin disorders [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1219.
- [43] 方晓琳, 李海舰, 赵秋婵, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨苦参碱对人皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞的作用研究 [J]. 广东药学院学报, 2020, 36(4): 504-508.
- [44] Antunes F T T, De Souza A H, Figueira J, *et al*. Targeting N-type calcium channels in young-onset of some neurological diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10(2): 1090765.
- [45] Geng X, Shi H, Ye F, *et al*. Matrine inhibits itching by lowering the activity of calcium channel [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11328.
- [46] Bagood M D, Isseroff R R. TRPV1: Role in skin and skin diseases and potential target for improving wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6135.
- [47] Zhang Z, Song A, Zhu T, *et al*. Exploring antipruritic and analgesic effects of matrine by allergic contact dermatitis mouse model through behavioral analysis [J]. *J Pharm Biomed Sci*, 2017, 7(4): 77-81.
- [48] Cho J S, Fang T C, Reynolds T L, *et al*. PDGF-BB promotes type I IFN-dependent vascular alterations and monocyte recruitment in a model of dermal fibrosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162758.
- [49] 伍严安, 高春芳, 王皓, 等. 苦参碱抑制血小板衍生生长因子诱导的小鼠皮肤成纤维细胞增殖 [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(8): 724-726.
- [50] 费燕, 潘俊. 苦参碱对人增生性瘢痕成纤维细胞增殖的影响 [J]. 中国美容医学, 2013, 22(12): 1291-1293.
- [51] Marzano A V, Cugno M, Trevisan V, *et al*. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162(1): 100-107.
- [52] 陈小婷, 欧斌贤, 唐屈, 等. 苦参碱对体外培养人增生性瘢痕成纤维细胞 MMP-1、MMP-9 表达的影响 [J]. 广西医学, 2014, 36(5): 624-626.
- [53] 吕建华, 魏红, 张振, 等. 苦参碱微乳经皮给药在鼠体内分布及对兔耳增生性瘢痕预防作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 572-575.
- [54] Sawada Y, Saito-Sasaki N, Mashima E, *et al*. Daily lifestyle and inflammatory skin diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5204.

[责任编辑 解学星]