

【 实验研究 】

基于血清代谢组学的白鲜皮治疗银屑病作用机制研究

张萌萌, 孙慧娟, 高 蕊, 邓戈宇, 张振东, 黄 琳, 刘树民, 卢 芳*

黑龙江中医药大学 中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: **目的** 应用血清代谢组学技术探讨白鲜皮水提取物 (DDAE) 治疗银屑病的潜在机制。**方法** 将 50 只大鼠随机分为对照组、模型组、克银丸 (阳性药, $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组和 DDAE 高、低剂量 (2.7 、 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组, 采用 5% 盐酸普萘洛尔乳膏剂外涂构建大鼠银屑病模型, 每天 ig 给药 1 次, 连续 14 d。苏木精-伊红 (HE) 染色观察大鼠皮肤组织病理变化并进行 Baker 评分; 免疫组化法检测大鼠皮肤组织增殖细胞核抗原 (PCNA) 和细胞角蛋白 (CK-17) 表达水平; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测大鼠皮损组织中的炎症因子白细胞介素 (*IL*)- 1β 、*IL-17A*、*IL-22*、*IL-23A* 和肿瘤坏死因子 (*TNF*)- α mRNA 表达水平; 同时对大鼠血清进行代谢组学分析, 筛选差异代谢物并进行通路富集分析。**结果** 与对照组比较, 模型组皮肤组织出现角质层增生, 表皮增厚, 角化不全或角化过度等现象; 克银丸组和 DDAE 高、低剂量组皮肤组织有少量的角质层增生, 表皮轻度变薄, 较模型组病理变化明显减轻。与对照组比较, 模型组的 Baker 病理评分升高 ($P < 0.001$), PCNA、CK-17 蛋白和 *IL-1\beta*、*IL-17A*、*IL-22*、*IL-23A* 和 *TNF-\alpha* mRNA 表达明显升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 克银丸组和 DDAE 高、低剂量组的 Baker 病理评分显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), PCNA、CK-17 蛋白和 *IL-1\beta*、*IL-17A*、*IL-22*、*IL-23A* 和 *TNF-\alpha* mRNA 表达明显下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。通过血清代谢组学发现, 对照组与模型组血清中存在 35 个差异代谢物, 主要与 4 条代谢通路有关, 模型组与 DDAE 高剂量组血清中存在 77 个差异代谢物, 主要与 5 条代谢通路有关, 其中共同的代谢通路为花生四烯酸代谢通路、乙醛酸和二羧酸代谢通路, 涉及主要代谢物有花生四烯酸和乙醛酸。**结论** 白鲜皮对银屑病具有治疗作用, 可能通过调节花生四烯酸代谢、乙醛酸和二羧酸代谢来抑制银屑病的发生。

关键词: 白鲜皮; 银屑病; 炎症; 代谢组学; 花生四烯酸代谢; 乙醛酸和二羧酸代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)05-1073-18

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.05.001

Research on mechanisms of therapeutic effects of *Dictamnus dasycarpus* on psoriasis based on serum metabolomics

ZHANG Mengmeng, SUN Huijuan, GAO Rui, DENG Geyu, ZHANG Zhendong, HUANG Lin, LIU Shumin, LU Fang

Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To explore the potential mechanism of aqueous extract from *Dictamnus dasycarpus* (DDAE) in the treatment of psoriasis by using serum metabolomics technology. **Methods** Fifty rats were randomly divided into control group, model group, Kegyin Pill (positive drug, $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, and DDAE high and low dose (2.7 , $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) groups. A psoriasis model was established by applying 5% propranolol hydrochloride cream externally. The rats were administered ig once a day for 14 d. HE staining was used to observe the pathological changes of rat skin tissue and perform Baker scoring. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and cytokeratin (CK-17) in rat skin tissue. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression levels of inflammatory factors interleukin (*IL*)- 1β , *IL-17A*, *IL-22*, *IL-23A* and tumor necrosis factor (*TNF*)- α in rat skin lesions. Meanwhile, serum metabolomics analysis was conducted on the rats to screen for differential metabolites and perform pathway enrichment analysis. **Results** Compared with the control group, the model

收稿日期: 2024-09-24

基金项目: 国家重点研发计划——中医药现代化 (2022YFC3502100, 2022YFC3502102, 2022YFC3502102-04)

作者简介: 张萌萌 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药性理论及药物功效。E-mail: zhangmm202312@163.com

*通信作者: 卢 芳 (1979—), 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药药性理论及药物功效。E-mail: lufang_1004@163.com

group showed hyperkeratosis, epidermal thickening, parakeratosis or hyperkeratosis in the skin tissue; Kegyin Pill group and DDAE high and low dose groups had a small amount of hyperkeratosis and mild epidermal thinning in the skin tissue, with significantly reduced pathological changes compared to the model group. Compared with the control group, the Baker pathological score of the model group increased ($P < 0.001$), and the expression of PCNA, CK-17 protein and *IL-1 β* , *IL-17A*, *IL-22*, *IL-23A* and *TNF- α* mRNA significantly increased ($P < 0.001$). Compared with the model group, the Baker pathological scores of the Kegyin Pill group and the high and low dose DDAE groups significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001), and the expression of PCNA, CK-17 protein and *IL-1 β* , *IL-17A*, *IL-22*, *IL-23A* and *TNF- α* mRNA significantly decreased ($P < 0.05$, 0.01 , 0.001). Through serum metabolomics, it was found that there were 35 differential metabolites in the serum of the control group and the model group, mainly related to four metabolic pathways; there were 77 differential metabolites in the serum of the model group and the high dose DDAE group, mainly related to five metabolic pathways. The common metabolic pathways were arachidonic acid metabolism and glyoxylic acid and dicarboxylic acid metabolism, involving the main metabolites arachidonic acid and glyoxylic acid. **Conclusion** DDAE has a therapeutic effect on psoriasis and may inhibit the occurrence of psoriasis by regulating arachidonic acid metabolism and glyoxylic acid and dicarboxylic acid metabolism.

Key words: *Dictamnus dasycarpus* Turcz.; psoriasis; inflammation; metabolomics; arachidonic acid metabolism; glyoxylic acid and dicarboxylic acid metabolism

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病，中医学中称它为“白疔”^[1]。临床常见症状为红斑、丘疹并伴有白色鳞屑，具有反复性、不容易治愈的特征^[2]。随着现代生活节奏不断加快，银屑病的发病率也随之增加，在全球的发病率为 2%，我国的发病率也逐年增加^[3-4]，给患者带来严重的心理阴影，影响其生活质量。有研究表明，银屑病的发病机制不明确，通常认为是由自身免疫等多因素引起的，免疫系统中的 T 细胞在银屑病中起着重要作用，其引起持续的炎症并致使角质形成细胞增殖难以控制和分化功能失衡^[5-6]。

白鲜皮为芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz. 的干燥根皮，一般在春、秋二季采挖根部，除去泥沙和粗皮，剥取根皮，干燥^[7]。白鲜皮作为一种药用历史悠久的药材，《神农本草经》《本草经集注》《新修本草》等古代名家医药书籍均有记载；《中国药典》2020 年版一部记载白鲜皮主入脾经、胃经以及膀胱经，具有苦、寒性味^[8]，主要功效为清热燥湿、祛风解毒；临床常用于治疗皮肤炎症、湿疹、风疹、风湿、妇科炎症等疾病，是祛风解毒之药^[9]。现代药理学研究发现，白鲜皮具有明显的抗炎、杀虫和免疫抑制作用^[10-11]。此外，白鲜皮与牡丹皮、桑白皮和地骨皮等配伍后在临床中可用于银屑病等皮肤病的治疗^[12]。但是白鲜皮对于银屑病的治疗作用机制十分不明确，因此，本研究从药效学与血清代谢组学出发，探讨白鲜皮对银屑病的治疗作用机制，以期能为其治疗银屑病的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠，雌雄各半，体质量 180~200 g，由辽宁长生生物技术股份有限公司提供，实验动物生产许可证号 SCXK（辽）2020-0001，实验期间在常规条件下饲养。动物实验在黑龙江中医药大学完成，动物使用许可证号 SYXK（黑）2018-007，实验经由黑龙江中医药大学实验动物伦理动物委员会批准，批号 2023062501。

1.2 药品及主要试剂

白鲜皮（河北全泰药业有限公司）经黑龙江中医药大学药学院药用植物教研室南洋副教授鉴定为芸香科植物白鲜 *D. dasycarpus* Turcz. 的干燥根皮。盐酸普萘洛尔（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号 B23111105）；克银丸（北京同仁堂股份有限公司，批号 21030051）；细胞角蛋白 17（CK17）抗体、增殖细胞核抗原（PCNA）抗体（武汉塞维尔生物科技有限公司，批号 GB15363-50、GB12010-50）；PCR 引物合成（黑龙江箭速基因科技有限公司）；RNAiso Plus、RNase-free water（哈尔滨宝士得生物科技有限公司，批号 AM61709A、AM91570A）；4%多聚甲醛组织固定液（哈尔滨盛泽生物科技有限公司，批号 BL539A），甲醇和乙腈均为质谱级。

1.3 主要仪器

ACQUITY 超高效液相色谱仪与 Q-TOF 质谱仪（美国 Waters 公司）；CHT210R 高速冷冻离心机（湖南湘仪实验室仪器开发有限公司）；

Quantstudio3 实时荧光定量 PCR 仪（沃特世科技有限公司）；KQ-700DE 数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；Eclipse Ci-L 正置光学显微镜（日本 Nikon 公司）；SY-5000 旋转蒸发仪、SHZ-III 循环水真空泵（上海亚荣生化仪器厂）；DZTW 电热套（北京市永光明医疗仪器有限公司）；LC-18N-50C 真空冷冻干燥机（上海力辰邦西仪器科技有限公司）。

2 方法

2.1 白鲜皮水提物（DDAE）的提取

称取白鲜皮药材 300 g，加蒸馏水 2 400 mL，浸泡 30 min，加热提取 30 min 后，药液移出滤过，再加 2 400 mL 蒸馏水，提取 30 min，滤过，合并 2 次药液。用旋转蒸发仪将药液浓缩，浓缩后用冻干机进行冻干成粉末。粉末中白鲜碱质量分数为 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、黄柏酮质量分数为 $4.08 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 、梣酮质量分数为 $1.32 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.2 动物分组、造模及给药

大鼠适应性饲养 1 周后，先用 5% 盐酸普萘洛尔乳膏剂外涂构建大鼠银屑病模型^[13]，本课题组前期动物模型实验分别将雌、雄大鼠背部涂抹高、低剂量（每 4 平方厘米 2.7、1.2 g）5% 盐酸普萘洛尔乳膏剂，造模周期分为 1 周、2 周和恢复期 1 个月，最终选取造模 1 周、剂量为每 4 平方厘米 2.7 g 制备银屑病模型^[14]。SD 大鼠随机分为 5 组，分别为对照组、模型组、克银丸（阳性药， $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）组和 DDAE 高、低剂量（2.7、 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）组，每组 10 只，雌雄各半。对照组外涂空白乳膏剂，其他组造模成功后，对照组和模型组 ig 给予 0.9% 氯化钠溶液，给药组 ig 给药，每天 1 次，连续 14 d。

2.3 样本收集

ip 3% 的戊巴比妥钠（ $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）麻醉大鼠，腹主动脉取血， $4\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min，取上清用于代谢组学检测，再取大鼠皮肤用于药效学检测，置 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

2.4 苏木精-伊红（HE）检测及 Baker 评分

用 4% 的多聚甲醛溶液将各组大鼠造模区域皮肤进行固定、石蜡包埋处理后，制成切片，HE 染色后，显微镜下观察各组大鼠皮肤的病理变化，在每个样本切片中随机选取 5 个视野，用 Baker 法进行评分^[15]。评分标准见表 1。

2.5 免疫组化检测

将大鼠皮肤组织进行石蜡切片，脱蜡、水化后，

用磷酸盐缓冲液（PBS）洗涤、 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜，在室温条件下，分别加入一抗、二抗（10、30 min）孵育后，洗涤，显色后封片，镜下观察 PCNA 和 CK-17 的表达，应用 Image J 软件计算 PCNA、CK-17 阳性表达的平均吸光度（A）值。

表 1 大鼠 Baker 病理评分标准

Table 1 Standard of Baker's pathological score in rats

项目		评分
角质层	Munro 微脓肿	2.0
	角化不全	轻度 0.5，中度 1.0，重度 1.5
	角化过度	0.5
表皮层	表皮突延长	轻度 0.5，中度 1.0，重度 1.5
	棘层肥厚	1.0
	颗粒层变薄或消失	1.0
真皮层	炎症细胞浸润	轻度 0.5，中度 1.0，重度 1.5
	乳突上伸杵状变	1.0
	毛细血管扩张	0.5

2.6 实时荧光定量 PCR（qRT-PCR）检测^[16]

按照试剂盒说明书的操作步骤提取各组大鼠皮肤中的总 RNA，再将 RNA 逆转录得到 cDNA，以 GAPDH 作为内参，在实时荧光定量仪上进行扩增，用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法算出目的基因的相对表达水平。引物序列见表 2。

表 2 引物序列信息

Table 2 Primer sequence information

基因	引物序列(5'→3')
白细胞介素 (IL)-1 β	F: CCTATGTCTTGCCCGTGGAG
	R: CACACACTAGCAGGTCGTCA
IL-17A	F: CCATGTGCCTGATGCTGTTG
	R: GTTATTGGCCTCGGCGTTTG
IL-22	F: ATACATCGTCAACCGCACCT
	R: TTGGCTTTGACTCCTCGGAA
IL-23	F: CAAAGGATCCGCCAAGGTCT
	R: GGCCCAGTAGGGAGGTATGA
肿瘤坏死因子 (TNF)- α	F: GTGATCGGTCCCAACAAGGA
	R: CTCCGCTTGGTGGTTTGCTA
GAPDH	F: CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA
	R: GGCATGGACTGTGGTCATGA

2.7 代谢组学检测

2.7.1 样品预处理 将冻存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱的对照组、模型组、DDAE 高剂量组的血清样本于室温条件下解冻后，在 1.5 mL 的 EP 管中加入 100 μL 的血清和 300 μL 的甲醇-乙腈（2:1），涡旋混匀 1 min 后，冰水浴条件下超声 10 min，放置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$

冰箱内 30 min 后, 4 °C、13 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液过 0.22 μm 滤膜后用于质谱检测。QC 是由所有样本提取液等体积混合而成, 用于质量控制。

2.7.2 色谱条件^[17] 色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 进样量 2 μL, 柱温 40 °C; 流动相为 0.1% 甲酸 (A) - 乙腈 (B) 溶液, 梯度洗脱 (0~0.5 min, 99%~80% A; 0.5~2.5 min, 80%~40% A; 2.5~4.0 min, 40%~34% A; 4.0~5.0 min, 34%~20% A; 5.0~7.5 min, 20%~14% A; 7.5~8.0 min, 14%~1% A; 8.0~9.0 min, 1% A), 体积流量 0.4 mL·min⁻¹。

2.7.3 质谱条件^[17] 电喷雾离子源 (ESI), 采用正、负离子模式检测, 毛细管喷雾电压分别为 2.0、1.5 kV; 正离子锥孔电压 60 V, 负离子锥孔电压 70 V; 离子源温度 120 °C; 脱溶剂气温度 500 °C; 脱溶剂气体积流量 1 000 L·h⁻¹; 锥孔气体积流量 50 L·h⁻¹; 碰撞能 15~45 V。

2.7.4 差异代谢物筛选及通路分析 结合化合物一级碎片和二级碎片的离子理论质量数和相对保留时间, 联合 Progenesis QI 3.0 软件和 EZ info 3.0 软件进行代谢数据分析, 对数据进行中心化 (mean center scaling, Ctr) 换算处理, 通过 Omicstudio.cn 数据平台进行正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-

DA)。设置 VIP>1 且 $P<0.05$, 筛选不同组别间的差异代谢物, 将筛选出的差异代谢物导入 MetaboAnalyst 6.0 数据库 (<https://www.Metaboanalyst.ca/>) 进行代谢通路分析。

2.8 数据分析

数据均采用 SPSS 26.0 统计软件进行分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 DDAE 对大鼠皮肤组织病理及 Baker 评分的影响

对照组大鼠皮肤表皮层结构完整, 角质层无明显异常, 真皮层胶原纤维含量丰富, 未见明显的炎症。与对照组比较, 模型组的皮肤组织可见范围较大的角质层增生, 大量角化不全及角化过度, 表皮增厚, 棘层松解, 上皮细胞排列疏松; 与模型组比较, 克银丸组和 DDAE 高、低剂量组的皮肤组织有少量的角质层增生, 偶见棘层细胞变性, 表皮轻度变薄, 较模型组有所改善, 其中 DDAE 高剂量组更为明显。见图 1。与对照组比较, 模型组的 Baker 病理评分显著升高 ($P<0.001$); 与模型组比较, 克银丸组和 DDAE 高、低剂量组的评分显著下降 ($P<0.05$ 、0.01、0.001), 且 DDAE 高剂量组下降明显。见图 2。

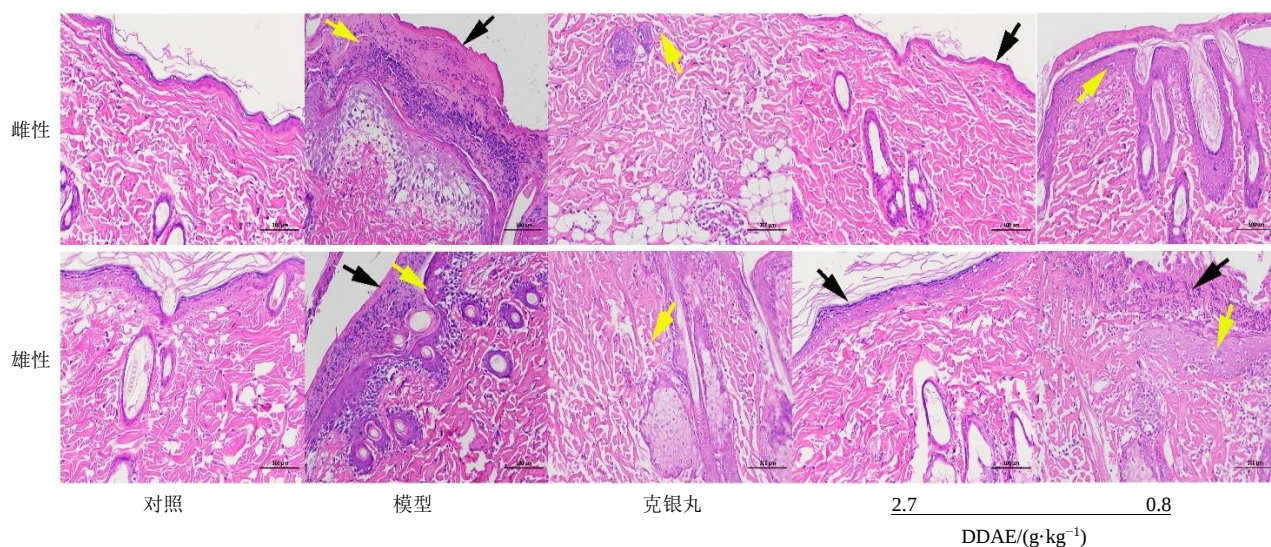


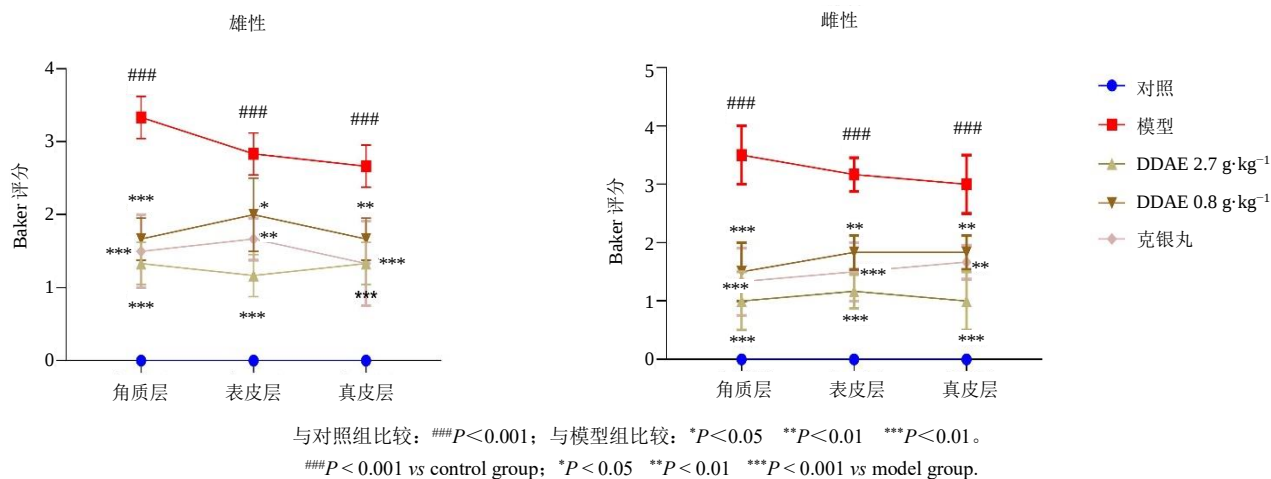
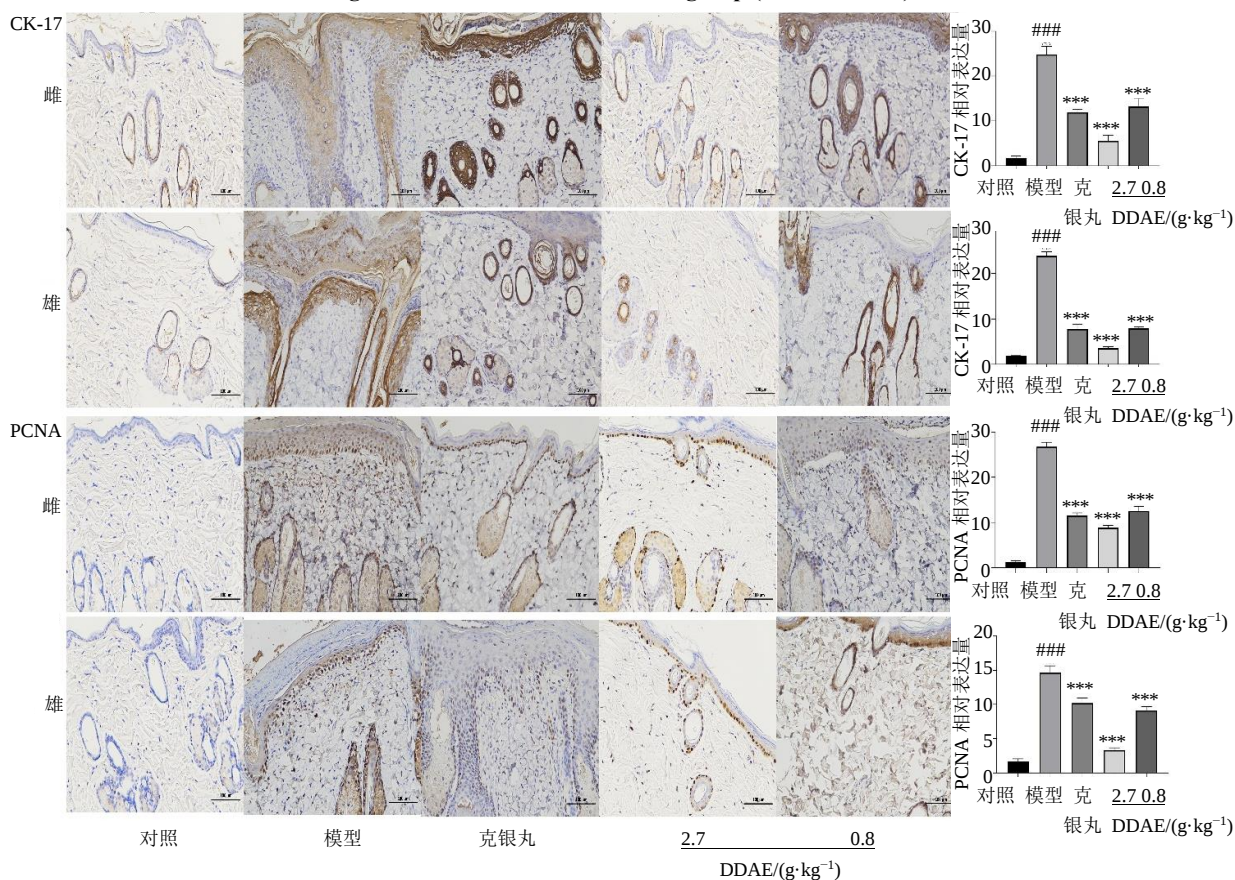
图 1 各组大鼠皮肤病理表现 (×200)

Fig. 1 Pathological manifestations of skin in rats in each group (×200)

3.2 DDAE 对大鼠皮损组织 PCNA、CK-17 表达的影响

与对照组比较, 模型组 PCNA 和 CK-17 表达

显著升高 ($P<0.001$); 与模型组相比, 克银丸组和 DDAE 低、高剂量组大鼠皮损组织中的 PCNA、CK-17 表达显著下降 ($P<0.001$)。见图 3。

图 2 各组大鼠 Baker 评分 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 2 Baker score of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)图 3 皮损组织 PCNA、CK-17 表达 ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)Fig. 3 Expression of CK-17 and PCNA in skin lesion tissue ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

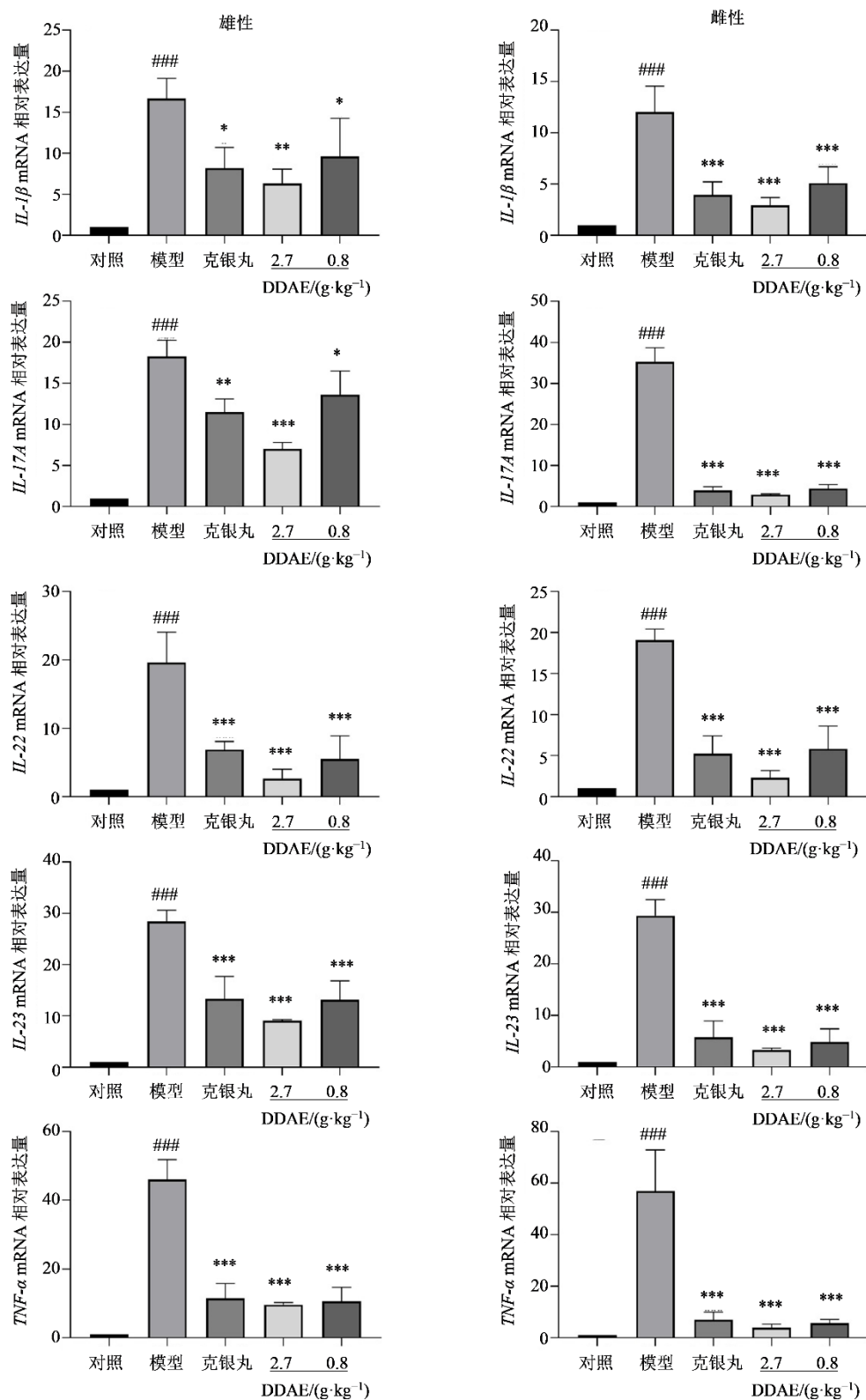
3.3 DDAE 对大鼠皮损组织中炎症因子表达水平的影响

与对照组相比, 模型组的 $IL-1\beta$ 、 $IL-17A$ 、 $IL-22$ 、 $IL-23A$ 和 $TNF-\alpha$ mRNA 表达明显升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 克银丸组和 DDAE 高、低剂量的上

述基因表达显著下降 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 其中 DDAE 高剂量较为明显。见图 4。

3.4 DDAE 对大鼠血清代谢组学的影响

3.4.1 大鼠血清代谢产物多元统计分析 如图 5、6 所示, 各组大鼠血清样本的基峰离子 (BPI) 色谱



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 4 各组大鼠皮损组织中炎症因子 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 mRNA expression of inflammatory factors in skin lesions of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

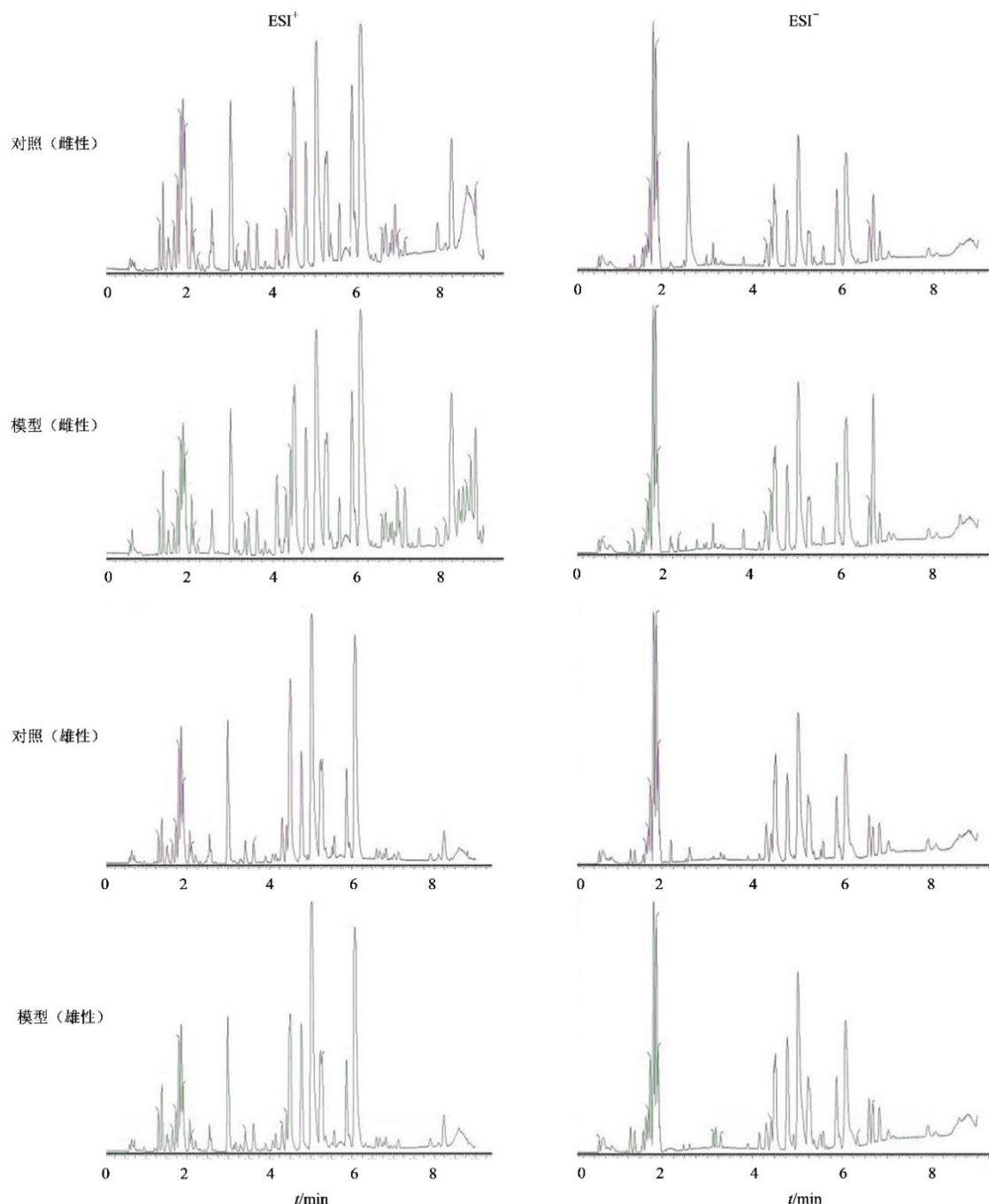


图 5 对照组与模型组 BPI 色谱图

Fig. 5 BPI chromatograms of control and model groups

图在正、负离子模式下趋势较相似,说明数据有较好的重复性;各组中部分离子的信号强度有明显的升高或降低,表示不同组别间血清代谢物浓度存在差异。采用 OPLS-DA 对对照组、模型组和 DDAE 组进行进一步分析,经过 200 次置换检验后,对照组与模型组在正离子模式下 $R^2_X=0.955$ 、 $Q^2=0.967$,在负离子模式下 $R^2_X=0.944$ 、 $Q^2=0.908$;模型组与 DDAE 组在正离子模式下 $R^2_X=0.990$ 、 $Q^2=$

0.918,负离子模式下 $R^2_X=0.870$ 、 $Q^2=0.776$,表明模型可靠性、准确性较好。见图 7。

3.4.2 大鼠血清代谢潜在生物标志物筛选 将对照组和模型组进行血清差异代谢物分析,在 QI 和 EZ info 中分析,以 $VIP>1$ 、 $P<0.05$ 为条件进行筛选,见图 8,2 组共筛选 35 个潜在差异代谢物,有 18 个差异代谢物上调,17 个下调,见表 3。

对模型组与 DDAE 组进行血清差异代谢物分

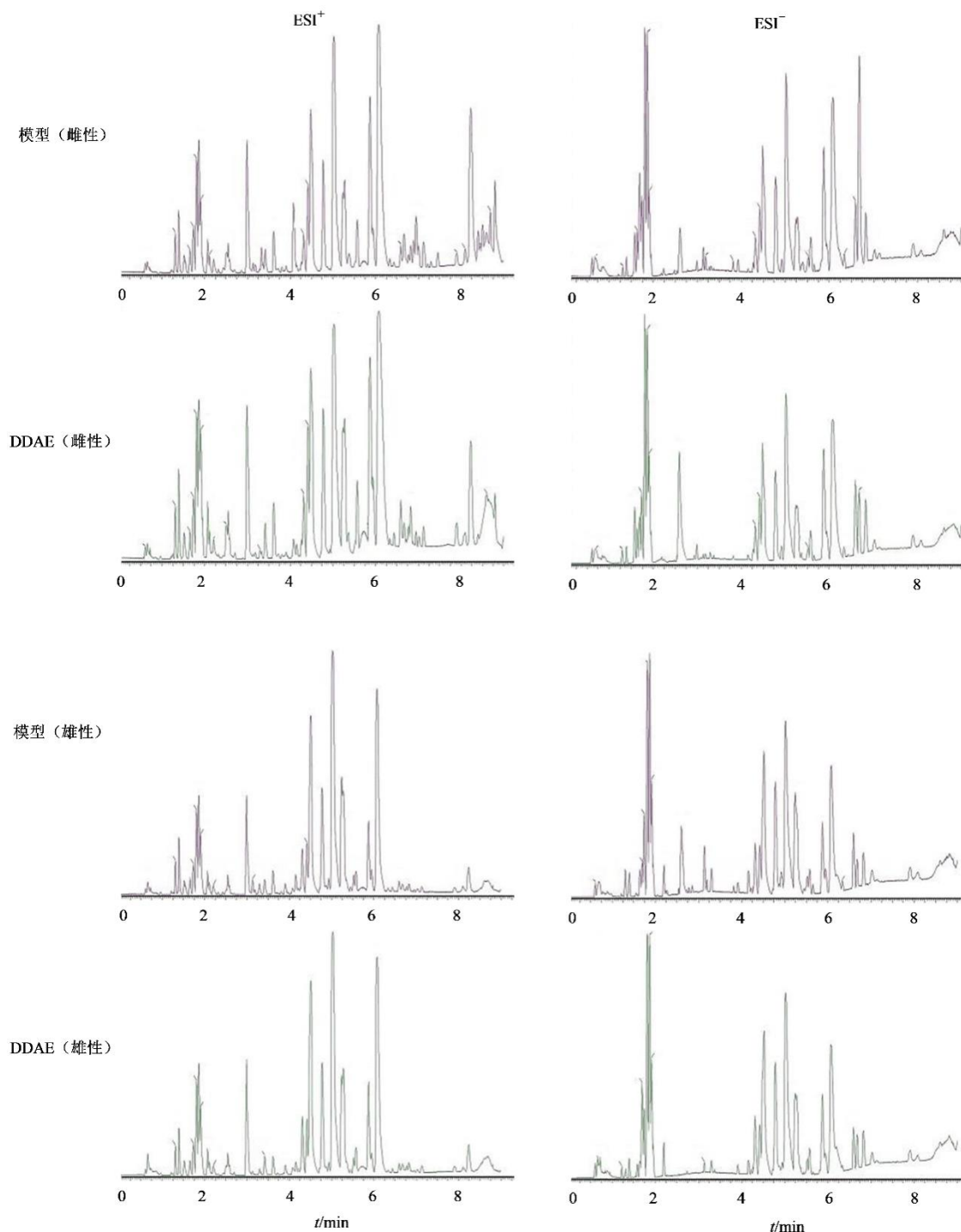


图 6 模型组与给药组 BPI 色谱图

Fig. 6 BPI chromatograms of model group and administered group

析,共筛选出 77 个相关的潜在差异代谢物,见图 9,其中 48 个差异代谢物上调,29 个下调,见表 4。
3.4.3 DDAE 对银屑病样大鼠血清代谢通路的影响
 利用 MetaboAnalyst 6.0 数据库进行血清差异代谢物代谢通路分析,其中对照与模型组相关的是花生四烯酸、乙醛酸和二羧酸代谢、色氨酸代谢、初级胆

汁酸的生物合成 4 条代谢通路。将模型组与 DDAE 组的血清差异代谢物输入进行代谢通路分析,发现 DDAE 治疗银屑病有关的代谢通路有花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、核黄素代谢以及半胱氨酸和蛋氨酸代谢 5 条代谢通路,见图 10。将对照组与模型组、模型组与 DDAE

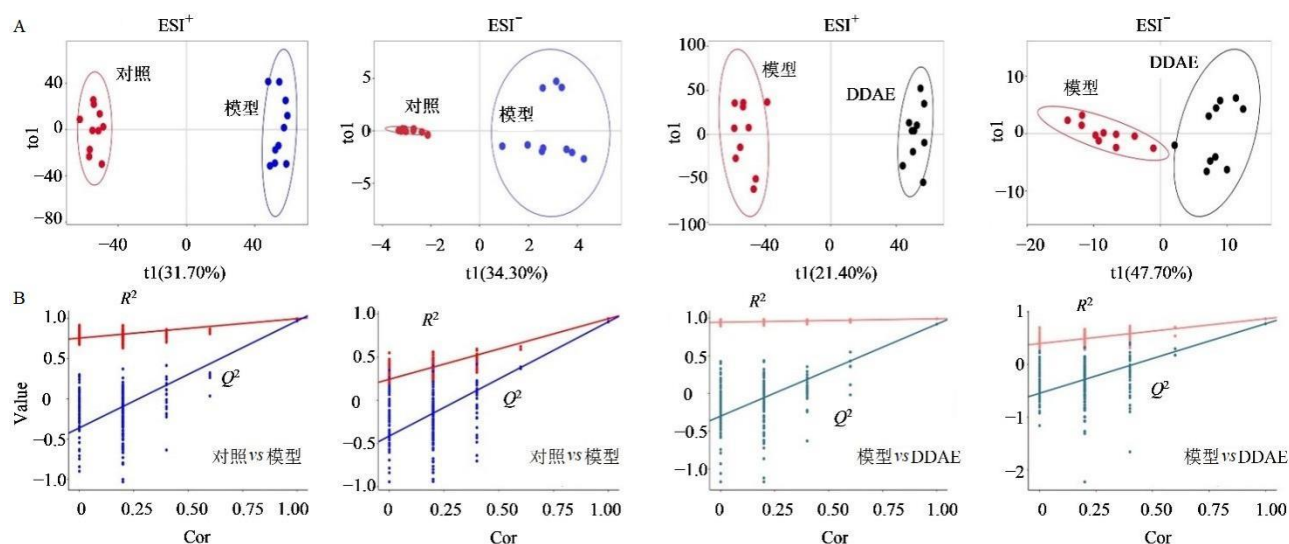


图 7 各组大鼠血清样本 OPLS-DA 得分(A)与置换检验得分(B)

Fig. 7 OPLS-DA scores (A) and replacement test scores (B) of serum samples of rats in each group

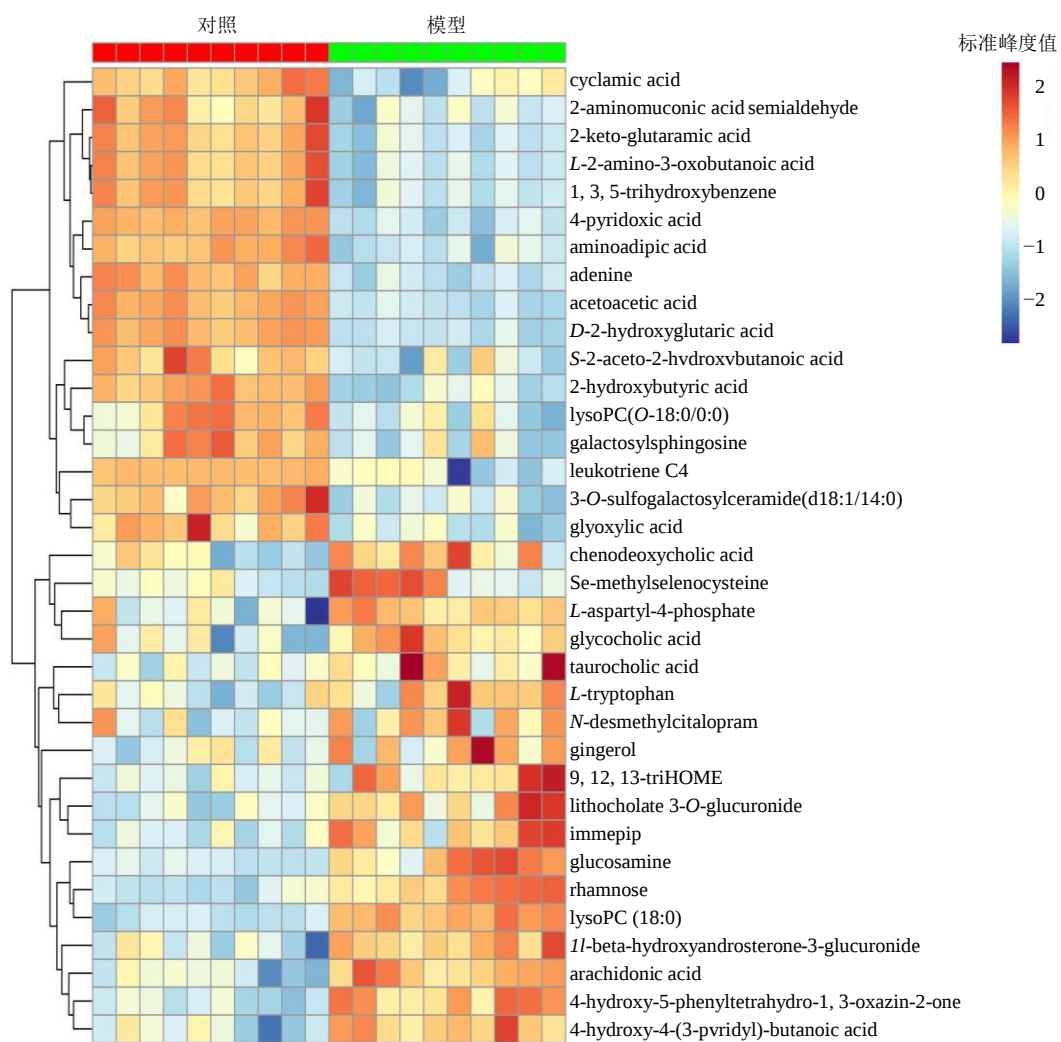


图 8 对照组与模型组血清差异代谢物热图

Fig. 8 Heat map of serum differential metabolites between control and model groups

表 3 对照组与模型组血清差异代谢物
Table 3 Serum differential metabolites between control and model groups

序号	HMDB	化学名称	中文名称	m/z	tr/ min	分子式	离子 模式	模型vs 对照	二级碎片m/z
1	0000849	rhamnose	鼠李糖	165.076 7	2.88	C ₆ H ₁₂ O ₅	正	↑###	77、91、115
2	0060389	4-hydroxy-5-phenyltetrahy dro-1,3-oxazin-2-one	4-羟基-5-苯基四氢- 1,3-恶嗪-2-酮	387.158 4	6.59	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	正	↑##	117、129、131
3	0001514	glucosamine	氨基葡萄糖	359.161 6	6.82	C ₆ H ₁₃ NO ₅	正	↑###	67、91、105
4	0001119	4-hydroxy-4-(3-pyridyl)- butanoic acid	4-羟基-4-(3-吡啶基)- 丁酸	363.157 7	6.82	C ₉ H ₁₁ NO ₃	正	↑	77、79、105
5	0002513	lithocholate 3-O- glucuronide	石胆酸3-O- 葡萄糖醛酸苷	570.356 1	5.06	C ₃₀ H ₄₈ O ₉	正	↑##	91、115、141
6	0253436	immepip	—	331.256 3	7.31	C ₉ H ₁₅ N ₃	正	↑##	83、97、107
7	0000060	acetoacetic acid	乙酰乙酸	120.066 0	1.30	C ₄ H ₆ O ₃	正	↓	102、103、120
8	0000606	D-2-hydroxyglutaric acid	D-2-羟基戊二酸	166.071 7	1.30	C ₅ H ₈ O ₅	正	↓	91、103、120
9	0000017	4-pyridoxic acid	4-吡哆酸	184.059 3	4.78	C ₈ H ₉ NO ₄	正	↓	184
10	0000034	adenine	腺嘌呤	136.061 0	1.20	C ₅ H ₅ N ₅	正	↓	107、119、136
11	0000510	aminoadipic acid	氨基己二酸	184.059 7	5.02	C ₆ H ₁₁ NO ₄	正	↓###	166、184
12	0006454	L-2-amino-3- oxobutanoic acid	L-2-氨基-3-氧代丁酸	118.050 3	1.39	C ₄ H ₇ NO ₃	正	↓	117、118
13	0001552	2-keto-glutaramic acid	2-酮基-戊酰胺酸	146.045 4	1.39	C ₅ H ₇ NO ₄	正	↓	89、130、146
14	0000008	2-hydroxybutyric acid	2-羟基丁酸	122.081 6	1.52	C ₄ H ₈ O ₃	正	↓	103、105、107
15	0013675	1,3,5-trihydroxybenzene	1, 3, 5-三羟基苯	144.065 9	1.40	C ₆ H ₆ O ₃	正	↓	127、143
16	0012312	3-O-sulfogalactosy- lceramide (d18:1/14:0)	3-O-硫酸半乳糖基鞘 氨醇(d18:1/14:0)	752.504 2	5.62	C ₃₈ H ₇₃ NO ₁₁ S	正	↓	91、115、128
17	0001280	2-aminomuconic acid semialdehyde	2-氨基-2-酮己二酸半醛	159.077 0	1.39	C ₆ H ₇ NO ₃	正	↓#	140、142、143
18	0000119	glyoxylic acid	乙醛酸	149.009 4	5.30	C ₂ H ₂ O ₃	正	↓#	105、121
19	0001198	leukotriene C4	白三烯C4	1 251.627 1	8.93	C ₃₀ H ₄₇ N ₃ O ₉ S	正	↓###	101、113、119
20	0006900	S-2-aceto-2- hydroxybutanoic acid	S-2-乙酰-2-羟基丁酸	164.092 6	2.32	C ₆ H ₁₀ O ₄	正	↓	105、122
21	0011149	lysoPC (O-18:0/0:0)	—	510.386 2	1.94	C ₂₆ H ₅₆ NO ₆ P	正	↓	509
22	0000648	galactosylsphingosine	半乳糖基鞘氨醇	444.334 2	1.90	C ₂₄ H ₄₇ NO ₇	正	↓	396、444
23	0010384	lysoPC (18:0)	—	568.366 2	6.07	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	负	↑##	283、508、568
24	0001043	arachidonic acid	花生四烯酸	303.235 7	6.82	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	负	↑#	259、303
25	0010351	11-beta-hydroxyandrost- rone-3-glucuronide	11-β-羟基雄酮-3- 葡萄糖醛酸苷	481.237 2	5.90	C ₂₅ H ₃₈ O ₉	负	↑	433、481
26	0012250	L-aspartyl-4-phosphate	L-天冬氨酰-4-磷酸	212.002 8	1.63	C ₄ H ₈ NO ₇ P	负	↑	79、163、357
27	0004708	9, 12, 13-TriHOME	—	329.249 8	7.31	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	负	↑##	285、329
28	0000138	glycocholic acid	甘氨胆酸	464.317 7	6.33	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	负	↑	303、403、464
29	0000518	chenodeoxycholic acid	鹅去氧胆酸	437.291 9	3.81	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	负	↑##	279、303、378
30	0000929	L-tryptophan	L-色氨酸	203.083 0	1.39	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	负	↑	116、142、159
31	0000036	taurocholic acid	牛磺胆酸	514.286 2	2.53	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	负	↑##	514
32	0005783	gingerol	姜辣素	293.176 8	3.31	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	负	↑#	236、293
33	0004113	Se-methylselenocysteine	硒-甲基硒代半胱氨酸	227.990 5	2.59	C ₄ H ₉ NO ₂ Se	负	↑###	63、146、227
34	0014021	N-desmethylnicotinamide	N-去甲基烟酰胺	619.290 8	5.22	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O	负	↑	619
35	0031340	cyclamic acid	环己氨磺酸	357.101 7	2.27	C ₆ H ₁₃ NO ₃ S	负	↓	79、132、21

与对照组比较: #P<0.05 ##P<0.01 ###P<0.001。

#P<0.05 ##P<0.01 ###P<0.001 vs control group.

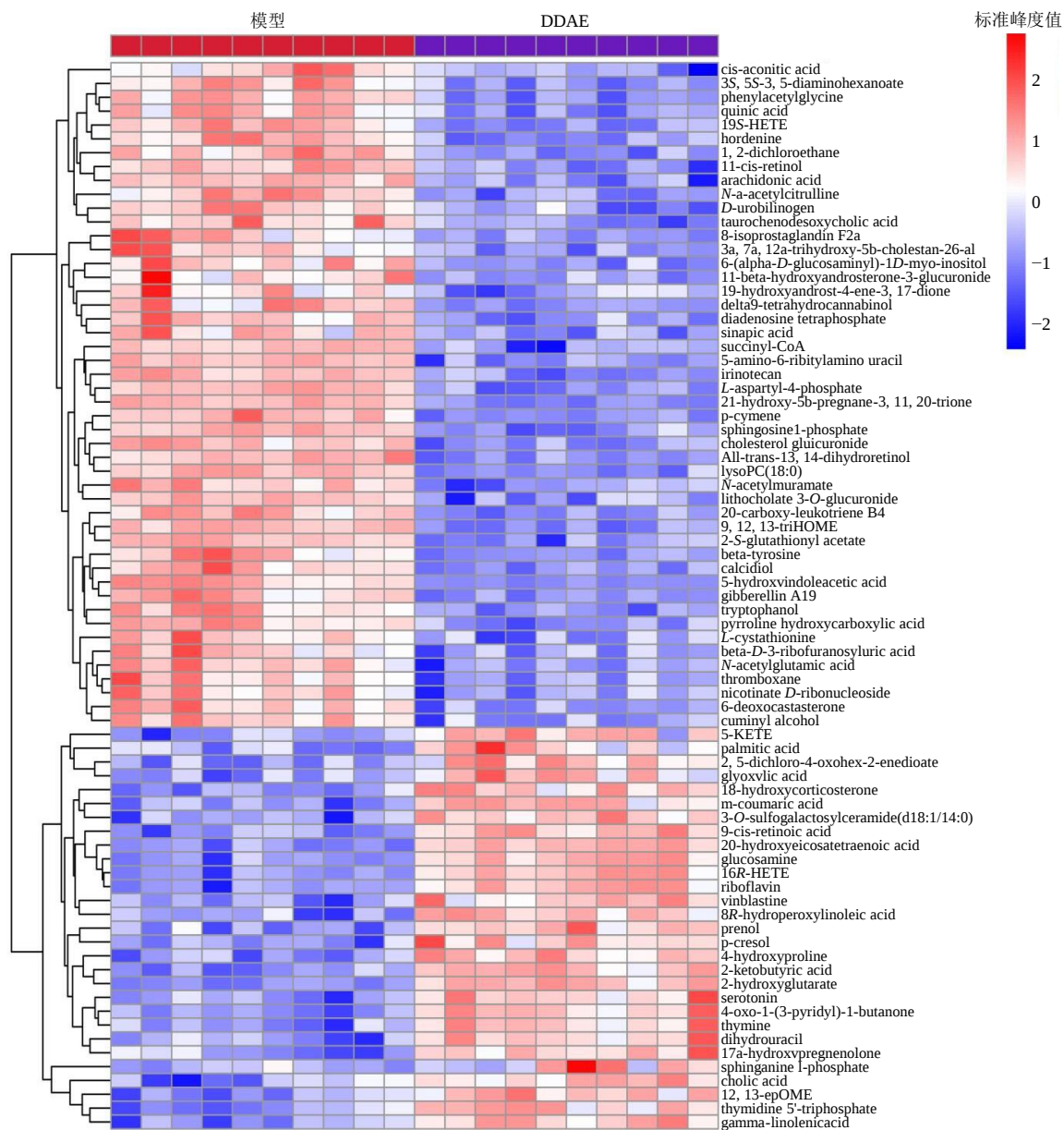


图 9 模型组与 DDAE 组血清差异代谢物热图

Fig. 9 Heatmap of serum differential metabolites between the model group and DDAE group

表 4 模型组与 DDAE 组差异代谢物

Table 4 Differential metabolites between model and DDAE group

序号	HMDB	化学名称	中文名称	m/z	tr/ min	分子式	离子 DDAE 模式 vs模型	二级碎片
1	0000220	palmitic acid	棕榈酸	274.262 6	2.99	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	正 ↑	70、88、102
2	0060363	2, 5-dichloro-4-oxohex-2-enedioate	2, 5-二氯-4-氧代己-2-烯二酸	226.938 3	0.61	C ₆ H ₄ Cl ₂ O ₅	正 ↑	90、226
3	0000119	glyoxylic acid	乙醛酸	149.009 5	5.30	C ₂ H ₂ O ₃	正 ↑*	105、112、121
4	0001713	m-coumaric acid	间香豆酸	165.040 3	1.20	C ₉ H ₈ O ₃	正 ↑	77、95、119
5	0012312	3-O-sulfogalactosylceramide (d18:1/14:0)	3-O-磺基半乳糖神经酰胺 (d18:1/14:0)	752.504 6	5.62	C ₃₈ H ₇₃ NO ₁₁ S	正 ↑	91、266、339

表 4 (续)

序号	HMDB	化学名称	中文名称	m/z	tr/ min	分子式	离子模 式	DDAE vs模型	二级碎片
6	0002369	9-cis-retinoic acid	9-顺式-视黄酸	301.205 5	4.43	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	正	↑**	115、128、135
7	0005998	20-hydroxyeicosatetraenoic acid	20-羟基二十碳四烯酸	303.221 7	5.05	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	正	↑*	60、71、86
8	0001514	glucosamine	葡萄糖	359.144 1	5.05	C ₆ H ₁₃ NO ₅	正	↑**	91、105、117
9	0004680	16R-HETE	16R-血栓素E	343.216 4	5.06	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	正	↑**	91、105、117
10	0000244	riboflavin	核黄素	377.155 2	5.05	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	正	↑**	91、117、131
11	0014710	vinblastine	长春碱	811.421 5	1.77	C ₄₆ H ₅₈ N ₄ O ₉	正	↑	86、117、143
12	0030124	prenol	异戊烯醇	104.092 5	0.64	C ₅ H ₁₀ O	正	↑	86、104
13	0001858	p-cresol	对甲酚	91.040 6	3.61	C ₇ H ₈ O	正	↑*	77、91
14	0000725	4-hydroxyproline	4-羟基脯氨酸	132.062 1	0.69	C ₅ H ₉ NO ₃	正	↓	70、118、132
15	0000005	2-ketobutyric acid	2-酮丁酸	120.066 0	1.31	C ₄ H ₆ O ₃	正	↑	103、104、120
16	0059655	2-hydroxyglutarate	2-羟基戊二酸	166.071 8	1.30	C ₅ H ₈ O ₅	正	↑	77、103、104
17	0000259	serotonin	血清素	159.077 1	1.39	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	正	↑	91、115、117
18	0062406	4-oxo-1-(3-pyridyl)-1-butanone	4-氧代-1-(3-吡啶基)-1-丁酮	146.045 5	1.39	C ₉ H ₉ NO ₂	正	↑	89、117、146
19	0000262	thymine	胸腺嘧啶	144.066 0	1.40	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	正	↑	117、118、143
20	0000076	dihydrouracil	二氢尿嘧啶	115.039 6	1.39	C ₄ H ₆ N ₂ O ₂	正	↑	89、115、118
21	0000363	17α-hydroxypregnenolone	17α-羟基孕烯醇酮	333.232 4	2.99	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	正	↑	70、88、102
22	0001383	sphinganine 1-phosphate	鞘氨醇-1-磷酸	382.264 0	4.02	C ₁₈ H ₄₀ NO ₅ P	正	↑**	207、266、284
23	0001342	thymidine-5'-triphosphate	—	500.012 6	5.62	C ₁₀ H ₁₇ N ₂ O ₁₄ P ₃	正	↑	80、89、117
24	0003073	gamma-linolenic acid	γ-亚麻酸	279.221 0	4.61	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	正	↑**	67、193、235
25	0012115	3S,5S-3,5-diamino hexanoate	3S,5S-3,5-二氨基己酸	293.217 6	6.59	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	正	↓**	131、145、173
26	0000821	phenylacetyl glycine	苯乙酰甘氨酸	387.158 7	6.59	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	正	↓	77、170、215
27	0003072	quinic acid	奎宁酸	385.162 1	6.59	C ₇ H ₁₂ O ₆	正	↓**	91、105、117
28	0011136	19S-HETE	19S-血栓素E	303.223 7	6.18	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	正	↓	60、71、86
29	0004366	hordenine	—	331.256 8	7.31	C ₁₀ H ₁₅ NO	正	↓*	77、91、121
30	0006216	11-cis-retinol	11-顺式-视黄醇	287.228 2	6.82	C ₂₀ H ₃₀ O	正	↓	79、81、93
31	0001043	arachidonic acid	花生四烯酸	305.239 2	6.82	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	正	↓*	163、177、191
32	0000856	N-a-acetylcitrulline	N-乙酰瓜氨酸	218.125 2	1.25	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₄	正	↓**	115、117、130
33	0005083	8-isoprostaglandin F2α	8-异前列腺素F2α	377.212 4	6.91	C ₂₀ H ₃₄ O ₅	正	↓**	55、69、83
34	0003533	3α,7α,12α-trihydroxy-5β-cholestan-26-al	3α, 7α, 12α-三羟基-5β-胆甾烷-26-醛	457.348 5	7.41	C ₂₇ H ₄₆ O ₄	正	↓	59、71、413
35	0011668	6-(alpha-D-glucosaminy)-1D-myo-inositol	6-(α-D-葡萄糖胺基)-1D-肌醇	359.181 7	6.98	C ₁₂ H ₂₃ NO ₁₀	正	↓*	91、105、119
36	0010351	11-beta-hydroxyandrosterone-3-glucuronide	11β-羟基雄甾酮-3-葡萄糖苷	965.661 6	7.77	C ₂₅ H ₃₈ O ₉	正	↓*	77、91、107
37	0001211	diadenosine tetraphosphate	二腺苷四磷酸	854.070 2	6.52	C ₂₀ H ₂₈ N ₁₀ O ₁₉ P ₄	正	↓	835、854
38	0001022	succinyl-CoA	琥珀酰辅酶A	885.174 5	8.94	C ₂₅ H ₄₀ N ₇ O ₁₉ P ₃ S	正	↓*	59、101、119
39	0011106	5-amino-6-ribitylamino uracil	5-氨基-6-核糖胺基尿嘧啶	277.132 2	2.88	C ₉ H ₁₆ N ₄ O ₆	正	↓	121、128、133
40	0014900	irinotecan	—	1 173.561 1	8.94	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₆	正	↓	59、115、117
41	0005805	p-cymene	—	269.218 1	6.81	C ₁₀ H ₁₄	正	↓	67、93、121
42	0010330	cholesterol glucuronide	胆固醇葡萄糖苷	580.440 6	8.77	C ₃₃ H ₅₄ O ₇	正	↓	184、185
43	0011618	all-trans-13, 14-dihydroretinol	全反式-13, 14-二氢视黄醇	311.229 2	6.59	C ₂₀ H ₃₂ O	正	↓	93、105、107

表 4 (续)

序号	HMDB	化学名称	中文名称	m/z	tr/ min	分子式	离子 模式	DDAE vs模型	二级碎片
44	0060493	N-acetylmuramate	N-乙酰胞壁酸盐	311.155 6	6.04	C ₁₁ H ₁₉ NO ₈	正	↓	184、185
45	0002513	lithocholate 3-O-glucuronide	3-O-葡萄糖苷鹅去氧胆酸	570.380 0	6.87	C ₃₀ H ₄₈ O ₉	正	↓*	57、71、83
46	0006059	20-carboxy-leukotriene B ₄	20-羧基白三烯B ₄	389.194 1	7.79	C ₂₀ H ₃₀ O ₆	正	↓***	93、122、129
47	0004708	9, 12, 13-triHOME	—	331.257 3	6.96	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	正	↓	72、99、157
48	0062198	2-S-glutathionyl acetate	2-S-谷胱甘肽乙酸酯	383.108 6	0.65	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₈ S	正	↓*	58、118、203
49	0003831	beta-tyrosine	β-酪氨酸	363.176 5	7.38	C ₉ H ₁₁ NO ₃	正	↓***	95
50	0003550	caldiol	骨化二醇	401.337 4	8.74	C ₂₇ H ₄₄ O ₂	正	↓*	59、117、123
51	0000763	5-hydroxyindoleacetic acid	5-羟吲哚乙酸	383.160 0	6.59	C ₁₀ H ₉ NO ₃	正	↓***	91、115、128
52	0036896	gibberellin A19	赤霉素A19	385.177 2	6.97	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	正	↓**	59、119、128
53	0003447	tryptophanol	色氨酸醇	162.098 2	0.66	C ₁₀ H ₁₁ NO	正	↓***	58、84、118
54	0001369	pyrroline hydroxycarboxylic acid	吡咯啉羟基羧酸	130.050 7	2.42	C ₅ H ₇ NO ₃	正	↓**	103、117、128
55	0000099	L-cystathionine	L-胱硫醚	240.088 6	5.87	C ₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	正	↓	87、89、177
56	0029920	beta-D-3-ribofuranosyluric acid	β-D-3-核糖呋喃糖基尿酸	301.067 7	7.16	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₇	正	↓	123、153
57	0001138	N-acetylglutamic acid	N-乙酰谷氨酸	207.113 4	8.99	C ₇ H ₁₁ NO ₅	正	↓	113、117、133
58	0003208	thromboxane	血栓素	593.604 0	8.82	C ₂₀ H ₄₀ O	正	↓	256、282、327
59	0006809	nicotinate D-ribonucleoside	烟酸-D-核糖核苷	279.084 6	8.99	C ₁₁ H ₁₄ NO ₆ ⁺	正	↓	87、201、279
60	0033984	6-deoxocasterone	6-去氧卡斯塔甾酮	468.419 1	6.91	C ₂₈ H ₅₀ O ₄	正	↓	111、128、165
61	0031817	cuminyl alcohol	—	151.109 7	8.99	C ₁₀ H ₁₄ O	正	↓	89、109、135
62	0000319	18-hydroxycorticosterone	18-羟基皮质酮	407.220 9	5.62	C ₂₁ H ₃₀ O ₅	负	↑*	207、353、407
63	0004706	8R-hydroperoxylinoleic acid	8R-氢过氧化亚油酸	311.222 9	4.43	C ₁₈ H ₃₂ O ₄	负	↑*	253、293、311
64	0000619	cholic acid	胆酸	453.286 5	2.85	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	负	↑**	303、405、407
65	0004702	12, 13-EpOME	12, 13-环氧二十碳三烯酸	295.228 3	4.62	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	负	↑	195、233、277
66	0000072	cis-aconitic acid	顺式柠檬酸	172.991 2	1.58	C ₆ H ₆ O ₆	负	↓**	159、172
67	0029571	1, 2-dichloroethane	1, 2-二氯乙烷	96.958 9	0.69	C ₂ H ₄ Cl ₂	负	↓*	95、96
68	0004158	D-urobilinogen	D-尿胆素原	1 179.651 1	4.41	C ₃₃ H ₄₂ N ₄ O ₆	负	↓	552
69	0000951	taurochenodesoxycholic acid	牛磺鹅去氧胆酸	498.2904	2.93	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	负	↓**	79、271、498
70	0003955	19-hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione	19-羟基雄甾-4-烯-3, 17-二酮	347.1736	5.37	C ₁₉ H ₂₆ O ₃	负	↓	285、301
71	0041865	delta 9-tetrahydrocannabinol	Δ9-四氢大麻酚	627.411 9	1.73	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	负	↓**	546、564、600
72	0032616	sinapic acid	芥子酸	447.136 0	3.37	C ₁₁ H ₁₂ O ₅	负	↓	431、447
73	0012250	L-aspartyl-4-phosphate	L-天冬氨酸-4-磷酸盐	212.002 8	1.63	C ₄ H ₈ NO ₇ P	负	↓	79、132、212
74	0006756	21-hydroxy-5b-pregnane-3, 11, 20-trione	21-羟基-5β-孕烷-3, 11, 20-三酮	391.212 7	2.71	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	负	↓*	72、85、99
75	0000277	sphingosine 1-phosphate	鞘氨醇-1-磷酸	378.242 8	3.82	C ₁₈ H ₃₈ NO ₅ P	负	↓	78、152、279
76	0010384	lysoPC(18:0)	—	568.365 8	5.87	C ₂₆ H ₅₄ NO ₇ P	负	↓	283、508、568
77	0010217	5-KETE	5-酮-二十碳三烯酸	317.213 2	4.43	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	负	↑*	177、191、317

与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001。

P*<0.05 *P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group.

组的差异代谢物通路取交集,发现共有的代谢通路是花生四烯酸代谢、乙醛酸和二羧酸代谢。

4 讨论

近年来,银屑病的发病率在全球呈上升趋势,

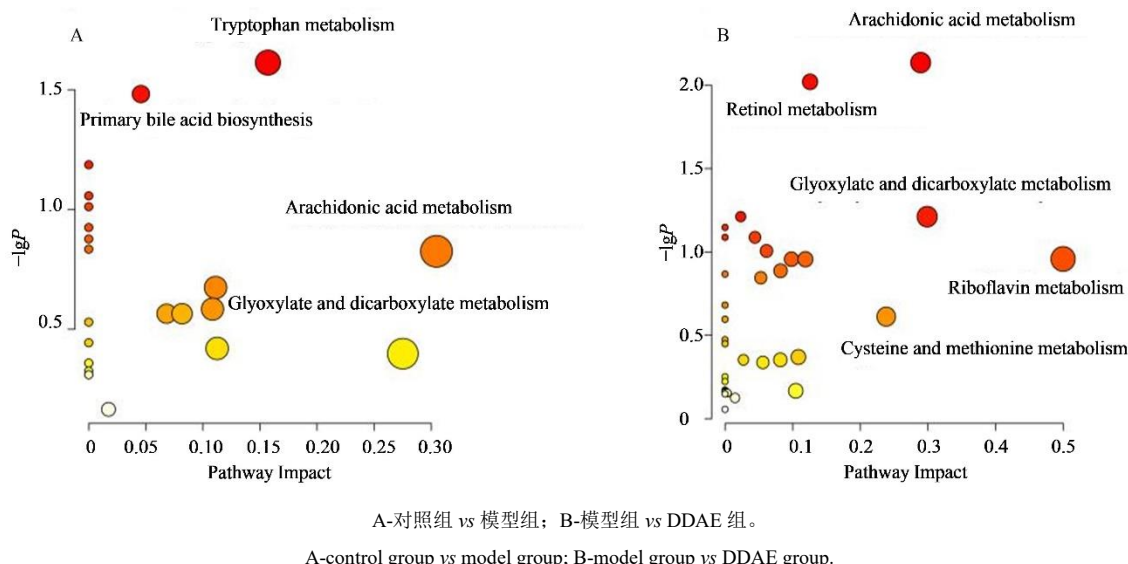


图 10 代谢通路分析图
Fig. 10 Metabolic pathway analysis diagram

一般多与遗传因素、环境因素等有关^[18], 由于其具有易复发、且不容易治愈的特点, 使其发病机制不明确, 当前临床研究中没有药物能够彻底治愈, 近年来中药治疗银屑病优势突出^[19]。而 DDAE 具有清热燥湿、祛风解毒的功效, 临床上多用于治疗皮肤炎症、湿疹、风疹等症历史悠久^[20]。

DDAE 在现代临床研究具有抗炎、抗癌、抗过敏及保肝等药理作用, 而本课题组发现 DDAE 主要有效成分为白鲜碱、黄柏酮和桉酮 3 类, 均具有抗炎的作用^[21-22], 其抗炎作用可能是抑制银屑病发生的关键。本研究用 5% 盐酸普萘洛尔乳膏剂造银屑病大鼠 1 周、2 周和设立恢复期 1 个月模型, 通过比较各组 Baker 评分变化、HE 染色观察皮肤组织病理学形态、免疫组化法检测 PCNA 和 CK-17 表达水平、血清及皮肤中炎症因子表达来检验在不同时间和剂量下盐酸普萘洛尔致雌雄大鼠银屑病样模型的差异性, 结果表明造模 1 周 (剂量为每 4 平方厘米 2.7 g) 雌性大鼠模型效果好^[14]; 从药效学角度验证 DDAE 治疗银屑病的药理作用, 研究发现 DDAE 可以有效地降低银屑病样大鼠皮肤的病理损伤程度、PCNA 和 CK-17 的表达, 同时也显著降低大鼠皮肤中的 *IL-1β*、*IL-17A*、*IL-22*、*IL-23A* 和 *TNF-α* 基因表达。白鲜碱可抑制 *TNF-α* 和 *IL-1β* 的表达含量^[23], 桉酮可降低与花生四烯酸代谢通路相关的环氧合酶-2 (COX-2) 的表达, 从而减少前列腺素的产生, 来抑制炎症的发展^[24]。黄柏酮可通过

TNF 等信号通路, 调节炎症的表达, 从而降低炎症的发生^[25]。基于 LC-MS/MS 的代谢组学作为广泛使用的代谢研究方法, 可用于代谢产物的定量及血清样本中已知和未知的化合物的鉴定^[26]。本实验采用血清代谢组学技术来研究血清中代谢物的变化, 从而探讨 DDAE 治疗银屑病的作用机制。通过 OPLS-DA 分析后筛选差异代谢物并进行通路富集, 发现 DDAE 通过花生四烯酸代谢和乙醛酸和二羧酸代谢对银屑病进行调控治疗。

花生四烯酸以一种重要的脂肪酸形式存在人体中, 也是细胞膜脂的主要成分。它通过环氧合酶 (COX)、脂氧合酶 (LOX) 和细胞色素 P450 酶 (CYP) 这 3 种代谢酶途径导致多种炎症因子产生^[27-28]。COX 是一种氧化还原酶, 以 COX-1 和 COX-2 2 种酶为主, 会产生前列腺素类化合物, 包括前列腺素 (PGs) 和血栓素 (TXs), 其中 COX-2 可诱导促炎细胞因子和生长因子, 同时也是前列腺素的主要来源^[29-30]。前列腺素内过氧化物合酶 (PTGS1) 会产生过量的前列腺素和血栓素, 会引起炎症疾病发生^[31]。COX 抑制剂可抑制 *IL-6*、*TNF-α*、干扰素 (IFN)- α 和 IFN- β 等炎症因子的表达^[32]。LOX 主要有 4 种酶, 包括 5-脂氧合酶 (5-LOX)、8-脂氧合酶 (8-LOX)、12-脂氧合酶 (12-LOX) 和 15-脂氧合酶 (15-LOX) 1 型和 2 型^[33]。LOX 途径产生不同的白三烯 (LT)、脂氧素 (LX) 和羟基二十碳四烯酸 (HETE), 会引起炎症、过敏反应、支

气管收缩和血管收缩等^[34]；还可通过刺激 TNF- α 等炎症因子的产生，与多种炎症发生反应，促进白细胞游走，致使多数器官功能衰竭^[35]。CYP450 酶作为花生四烯酸代谢主要途径之一，在调节炎症方面发挥着重要的作用，其中氧二十碳三烯酸（EETs）抗炎作用明显，在各个系统具有保护作用^[36-37]。EETs 可以抑制血管重构，调控血管稳态失衡，减轻血管内皮细胞的损伤，降低促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平^[38-39]。本研究银屑病大鼠模型中花生四烯酸代谢物表达明显，花生四烯酸代谢物中的白三烯有所表达。白三烯是由花生四烯酸 5-氧化酶的催化转为为 5-羟基花生四烯酸进一步转化形成的，它属于较强的炎症介质，在体内广泛存在，能促进淋巴细胞、巨噬细胞释放炎症细胞因子^[40-41]。白三烯分为白三烯 A₄、白三烯 B₄ 和白三烯 C₄^[42]，内源性白三烯可使白三烯 A₄ 水解酶的催化生成白三烯 B₄^[43]，白三烯 B₄ 是明显的促炎脂质介质，由花生四烯酸从细胞膜中经过胞质磷脂酶 A 的作用释放出来^[44-45]，白三烯 C₄ 在花生四烯酸通路中参与免疫调节和炎症反应^[46]。研究表明，银屑病的发病机制多与免疫系统 T 细胞有关，而花生四烯酸所产生的生物活性脂质介质会诱发银屑病中 T 细胞的炎症因子^[47]。

乙醛酸和二羧酸代谢与体内的氧化反应有关，其代谢紊乱会间接影响三羧酸循环异常^[48]。乙醛酸和二羧酸代谢与三羧酸循环都是参与机体能量代谢的必要环节，而乙醛酸和二羧酸代谢作为三羧酸循环的支路，其循环中间代谢物有柠檬酸、琥珀酸、延胡索酸等，对免疫细胞有激活、促炎和抗炎的作用^[49-50]。其中柠檬酸循环是糖类、脂类、氨基酸的最终代谢通路，经过乙醛酸和二羧酸代谢影响后，致使其循环中代谢产物异常^[51]。本实验中大鼠经过银屑病造模后乙醛酸水平出现了明显的降低，这表示银屑病样大鼠模型可能也存在类似的情况，并且在经过 DDAE 治疗后，乙醛酸水平得到回调。

本实验运用药效学和血清代谢组学技术对白鲜皮治疗银屑病的潜在机制进行探究，结果表明 DDAE 中有效成分可能通过调节花生四烯酸代谢通路及乙醛酸和二羧酸代谢通路来抑制银屑病的发展。可为今后研究其机制提供理论支撑，并为临床应用建立基础。

参考文献

- [1] 俞鹏飞, 薛凯元, 林立, 等. 单味中药调控 PI3K/Akt 信号通路对银屑病的治疗作用研究进展 [J]. 山东医药, 2024, 64(11): 111-114.
Yu P F, Xue K Y, Lin L, et al. Research progress on the therapeutic effect of single Chinese medicine on psoriasis by regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Shandong Med J, 2024, 64(11): 111-114.
- [2] 赵曼霖, 王红梅, 赵志恒, 等. 玄府理论在银屑病中的应用进展 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(3): 200-204.
Zhao M L, Wang H M, Zhao Z H, et al. Progress in the application of Xuanfu Theory in psoriasis [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(3): 200-204.
- [3] Parisi R, Iskandar I Y K, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study [J]. BMJ, 2020, 369: m1590.
- [4] Liu L, Cai X C, Sun X Y, et al. Global prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in the past two decades: Current evidence [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2022, 36(11): 1969-1979.
- [5] Uppala R, Tsoi L C, Harms P W, et al. "Autoinflammatory psoriasis" -genetics and biology of pustular psoriasis [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 307-317.
- [6] Schön M P, Wilsmann-Theis D. Current developments and perspectives in psoriasis [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2023, 21(4): 363-372.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [8] 张明发, 沈雅琴. 白鲜皮药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(2): 95-99.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on pharmacology of *Dictamnii Cortex* [J]. Anti Infect Pharm, 2012, 9(2): 95-99.
- [9] 陈佳骏, 杨妞妞. 白鲜皮及其活性成分抗炎止痒机制研究进展 [J]. 江西中医药, 2020, 51(5): 77-80.
Chen J J, Yang N N. Research progress on the mechanism of anti-inflammatory and anti-itching of Bai Xian Pi and its active ingredients [J]. Chiang-hsi Chung I Yao, 2020, 51(5): 77-80.
- [10] Qin Y, Quan H F, Zhou X R, et al. The traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Dictamnus dasycarpus*: A review [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12): 1571-1591.

- [11] 周晓鹰, 陈洁, 金柳, 等. 白鲜皮的药理作用及抗炎活性成分研究进展 [J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018, 30(1): 82-86.
Zhou X Y, Chen J, Jin L, et al. Pharmacologic action and anti-inflammation compounds of root of *Dictamnus dasycarpus* Turcz [J]. J Changzhou Univ Nat Sci Ed, 2018, 30(1): 82-86.
- [12] 张莉莉, 温志歌, 于同月, 等. 白鲜皮的临床应用及其用量探讨 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 252-255.
Zhang L L, Wen Z G, Yu T Y, et al. On the clinical application and dosage of dense fruit pittany root-bark [J]. Jilin J Chin Med, 2021, 41(2): 252-255.
- [13] 胡辉莹, 胡银霞, 刘昌顺, 等. 润燥止痒胶囊对银屑病样皮损大鼠肠道菌群和炎症反应的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(5): 574-577.
Hu H Y, Hu Y X, Liu C S, et al. Effects of Runzao Zhiyang Capsule on gut microbiota and inflammatory response in rats with psoriatic lesions [J]. Chin J Clin Anat, 2020, 38(5): 574-577.
- [14] 张萌萌, 刘树民, 孙慧娟, 等. 盐酸普萘洛尔致银屑病样大鼠模型的剂量、时间及性别探讨 [J]. 海南医学院学报, 2025, 31(5): 36-44, 57.
Zhang M M, Liu S M, Sun H J, et al. Exploration of dose, time and sex in a psoriasis-like rat model caused by propranolol hydrochloride [J]. J Hainan Med Univ, 2025, 31(5): 36-44, 57.
- [15] 熊杨, 陈艳, 魏东, 等. 苦参凝胶对银屑病大鼠皮肤损伤组织病理学及 IL-6、PAR-2 水平的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(1): 72-76.
Xiong Y, Chen Y, Wei D, et al. Effects of *Sophora flavescens* gel on histopathology, IL-6 and PAR-2 levels in psoriatic rats [J]. Chin J Clin Anat, 2023, 41(1): 72-76.
- [16] Dundas J, Ling M. Reference genes for measuring mRNA expression [J]. Theory Biosci, 2012, 131(4): 215-223.
- [17] 赵婧冰, 宗云, 潘海霞, 等. 基于血清代谢组学探究桂仙合剂治疗绝经综合征潮热大鼠的机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(2): 169-176, 184.
Zhao J B, Zong Y, Pan H X, et al. Mechanism of Gui Xian Decoction in the treatment of menopausal syndrome with vasomotor symptoms in rats based on serum metabolomics [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2025, 34(2): 169-176, 184.
- [18] Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk factors for the development of psoriasis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4347.
- [19] 姜昊, 马文珂, 时沙沙, 等. 基于数据挖掘的清热解毒方治疗银屑病用药规律及其作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 850-861.
Jiang H, Ma W K, Shi S S, et al. Study on medication pattern and its mechanism of action of heat-clearing and detoxification formula for psoriasis based on data mining [J]. Drug Eva Res, 2024, 47(4): 850-861.
- [20] 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 等. 白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 799-805.
Liu X Y, Chen L L, Sun P, et al. Research progress in chemical composition, pharmacological effects, toxicology of *Dictamni cortex* and predictive analysis of its quality markers [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(8): 799-805.
- [21] 高丽娜, 李睿超, 周长征, 等. 白鲜皮化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14): 3723-3737.
Gao L N, Li R C, Zhou C Z, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of *Dictamni Cortex*: A review [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(14): 3723-3737.
- [22] 杨妞妞, 邵海峰, 邓嘉林, 等. 白鲜皮主要药效成分白鲜碱、黄柏酮、梣酮的抗皮炎作用比较及机制研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(12): 1636-1642, 1649.
Yang N N, Shao H F, Deng J L, et al. Comparison and mechanism study on the anti-dermatitis effects of the main pharmacodynamic components of *Cortex Dictamni* including obacunone, dictamnine, and fraxinellone [J]. J Nanjing Med Univ Nat Sci, 2023, 43(12): 1636-1642, 1649.
- [23] Lin C, Hsieh Y T, Chan L Y, et al. Dictamnine delivered by PLGA nanocarriers ameliorated inflammation in an oxazolone-induced dermatitis mouse model [J]. J Control Release, 2021, 329: 731-742.
- [24] 陈禹竹, 徐晓敏, 刘树民, 等. 白鲜皮及其有效成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(2): 409-418.
Chen Y Z, Xu X M, Liu S M, et al. Research progress on pharmacological effects of *Cortex Dictamni* and its active ingredients [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(2): 409-418.
- [25] 石芸, 徐华, 徐长丽, 等. 液质联用技术联合网络药理学探讨白鲜皮治疗湿疹的作用机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 2053-2063.
Shi Y, Xu H, Xu C L, et al. Mechanism of *Cortex Dictamni* in the treatment of eczema by LC-MS combined with

- network pharmacology [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2022, 24(5): 2053-2063.
- [26] Lin C, Jiang T, Changyong E, et al. LncRNA CRNDE promotes hepatoma cell proliferation by regulating the metabolic reprogramming of M2 macrophages via ERK pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 193.
- [27] Wang T Q, Fu X J, Chen Q F, et al. Arachidonic acid metabolism and kidney inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3683.
- [28] Sonnweber T, Pizzini A, Nairz M, et al. Arachidonic acid metabolites in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3285.
- [29] Kursun O, Karatas H, Bariskaner H, et al. Arachidonic acid metabolites in neurologic disorders [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(2): 150-159.
- [30] Zhou Y, Khan H, Xiao J B, et al. Effects of arachidonic acid metabolites on cardiovascular health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12029.
- [31] Ampomah P B, Cai B S, Sukka S R, et al. Macrophages use apoptotic cell-derived methionine and DNMT3A during efferocytosis to promote tissue resolution [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4): 444-457.
- [32] 任越, 姚美村, 霍晓乾, 等. 抗新型冠状病毒方剂基于花生四烯酸代谢通路防治“细胞因子风暴”的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(6): 1225-1231.
- Ren Y, Yao M C, Huo X Q, et al. Study on treatment of “cytokine storm” by anti-2019-nCoV prescriptions based on arachidonic acid metabolic pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(6): 1225-1231.
- [33] Luo Y C, Jin M L, Lou L J, et al. Role of arachidonic acid lipoxygenase pathway in asthma [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2022, 158: 106609.
- [34] Orafai A, Mousavian M, Orafai H, et al. An overview of lipoxygenase inhibitors with approach of *in vivo* studies [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, 148: 106411.
- [35] Yu C M, Wang Y, Ren S C, et al. Caffeic acid modulates activation of neutrophils and attenuates sepsis-induced organ injury by inhibiting 5-LOX/LTB₄ pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125: 111143.
- [36] Isse F A, El-Sherbeni A A, El-Kadi A O S. The multifaceted role of cytochrome P450-derived arachidonic acid metabolites in diabetes and diabetic cardiomyopathy [J]. *Drug Metab Rev*, 2022, 54(2): 141-160.
- [37] Long C P, Zhou Q, Xu M, et al. Sini Decoction alleviates inflammation injury after myocardial infarction through regulating arachidonic acid metabolism [J]. *CHM*, 2025, 17(1): 148-155.
- [38] ElKhatib M A W, Isse F A, El-Kadi A O S. Effect of inflammation on cytochrome P450-mediated arachidonic acid metabolism and the consequences on cardiac hypertrophy [J]. *Drug Metab Rev*, 2023, 55(1/2): 50-74.
- [39] Hye Khan M A, Stavniichuk A, Sattar M A, et al. Epoxyeicosatrienoic acid analog EET-a blunts development of lupus nephritis in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 512.
- [40] Wang B, Wu L J, Chen J, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: Mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 94.
- [41] Doğan K, Bolat S, Öksüz C, et al. Leukotriene metabolism and proinflammatory cytokines in *Crimean Congo* hemorrhagic fever [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28199.
- [42] 黄家欣, 田稷, 倪维, 等. 白三烯类成分在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(29): 31-36.
- Huang J X, Tian J, Ni W, et al. Research progress of leukotrienes associated with the atherosclerosis [J]. *China Med Her*, 2019, 16(29): 31-36.
- [43] 李旨珺, 马彦辉, 侯习习, 等. 靶向 5-脂氧合酶的衰老相关疾病药物研究进展 [J]. *生理学报*, 2023, 75(6): 864-876.
- Li Z J, Ma Y H, Hou X X, et al. Research progress in drugs targeting 5-lipoxygenase for age-related diseases [J]. *Acta Physiol Sin*, 2023, 75(6): 864-876.
- [44] Tsukayama I, Kawakami Y, Tamenobu A, et al. Malabaricone C derived from nutmeg inhibits arachidonate 5-lipoxygenase activity and ameliorates psoriasis-like skin inflammation in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193: 1-8.
- [45] Nakamura M, Shimizu T. Recent advances in function and structure of two leukotriene B₄ receptors: BLT1 and BLT2 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115178.
- [46] Poto R, Gambardella A R, Marone G, et al. Basophils from allergy to cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1056838.
- [47] Morin S, Tremblay A, Dumais E, et al. Eicosapentaenoic acid influences the lipid profile of an *in vitro* psoriatic skin model produced with T cells [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1413.
- [48] 王玲, 孙娥, 侯健, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 代谢组学研究炙淫羊藿温肾助阳的炮制机制 [J]. *药学报*,

- 2021, 56(10): 2849-2857.
- Wang L, Sun E, Hou J, et al. The processing mechanism of *Epimedium* fried with suet oil to warm kidney and enhance yang based on UPLC-Q-TOF-MS metabonomics [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(10): 2849-2857.
- [49] 魏玉玲, 赵慧亮, 田俊生, 等. 基于核磁代谢组学的酒炙韭菜子温肾助阳作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 116-121.
- Wei Y L, Zhao H L, Tian J S, et al. Mechanism of wine-processed *Allii Tuberosi Semen* on Wenshen (温肾) and Zhuyang (助阳) based on 1h-nmr metabonomics [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(3): 116-121.
- [50] 冯金龙, 罗培, 袁业现, 等. 三羧酸循环中间产物调控炎症和免疫的研究进展 [J]. 生命科学, 2022, 34(5): 532-542.
- Feng J L, Luo P, Yuan Y X, et al. Research progress on the role of TCA cycle intermediate metabolites in inflammation and immunity [J]. Chin Bull Life Sci, 2022, 34(5): 532-542.
- [51] 于静波, 韩越, 谢新, 等. 脾胃湿热证大鼠模型的尿液代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 166-173.
- Yu J B, Han Y, Xie X, et al. Metabolomic analysis of urine in rat model with spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(10): 166-173.

[责任编辑 兰新新]