

基于血清代谢组学的白鲜皮酒炙增效抗银屑病作用机制

邓戈宇¹, 王 宇², 卢 芳², 孙慧娟¹, 黄 琳¹, 贺文杰¹, 高 蕊¹, 张萌萌¹, 刘树民^{2*}

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 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** 基于血清代谢组学探讨白鲜皮酒炙前后对银屑病的作用, 揭示酒炙白鲜皮的增效机制。 **方法** 采用背部涂抹咪喹莫特乳膏的方法建立银屑病模型, 小鼠随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤 (1 mg/kg) 组及白鲜皮高、中、低剂量 (5.2、2.6、1.3 g/kg) 组和酒炙白鲜皮高、中、低剂量 (5.2、2.6、1.3 g/kg) 组, 每组 8 只, 造模同时给药 7 d。采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察皮损组织的病理变化; ELISA 检测血清中白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、IL-23、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平; Western blotting 和 qRT-PCR 检测皮损组织中 TNF- α 、IL-17、IL-23、IL-22、IL-1 β 蛋白和 mRNA 的表达水平; 采用超高效液相色谱法-串联四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS) 检测小鼠血清中非靶向代谢物, 筛选潜在生物标志物, 并结合 HMDB 数据库和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 数据库分析潜在的代谢通路。 **结果** 生品白鲜皮和酒炙白鲜皮均能缓解咪喹莫特诱导的银屑病小鼠症状, 改善皮损组织病理损伤, 减轻皮损组织炎症因子的蛋白和 mRNA 表达水平 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与生品白鲜皮相比, 酒炙白鲜皮对银屑病小鼠的改善作用更为显著。酒炙白鲜皮组筛选出 32 个差异代谢物, 主要与花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢等通路有关; 白鲜皮组筛选出 24 个差异代谢物, 主要与花生四烯酸代谢、视黄醇代谢和鞘脂代谢等通路有关。甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢为白鲜皮酒炙后抗银屑病增效的通路。 **结论** 白鲜皮经酒炙后, 可能通过抑制炎症反应, 干预甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢通路, 发挥更强的改善银屑病的作用。

关键词: 白鲜皮; 酒炙; 炎症; 血清代谢组学; 银屑病; 甘油磷脂代谢; 苯丙氨酸代谢通路; 白鲜碱; 黄柏酮; 梣酮

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)17-6252-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.015

Mechanism of enhanced efficacy of wine-processed *Dictamni Cortex* against psoriasis based on serum metabolomics

DENG Geyu¹, WANG Yu², LU Fang², SUN Huijuan¹, HUANG Lin¹, HE Wenjie¹, GAO Rui¹, ZHANG Mengmeng¹, LIU Shumin²

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Research Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To explore the effects of Baixianpi (*Dictamni Cortex*) before and after wine processing on psoriasis based on serum metabolomics, and reveal the enhanced efficacy mechanism of wine-processed *Dictamni Cortex*. **Methods** A psoriasis model was established by topically applying imiquimod cream to the back of mice. The mice were randomly divided into control group, model group, methotrexate (1 mg/kg) group, *Dictamni Cortex* high-, medium-, low-dose (5.2, 2.6, 1.3 g/kg) groups and wine-processed *Dictamni Cortex* high-, medium-, low-dose (5.2, 2.6, 1.3 g/kg) groups, with eight mice in each group. The mice were administered drugs by gavage while modeling for 7 d. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes in skin lesion tissues. The levels of interleukin-17 (IL-17), IL-23 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were detected by ELISA. Western blotting and qRT-PCR were used to detect the protein and mRNA expression levels of TNF- α , IL-17, IL-23, IL-22 and IL-1 β in skin lesion tissues. Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) was used

收稿日期: 2025-04-10

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

作者简介: 邓戈宇, 博士研究生, 从事中药药性理论及药物功效研究。Tel: 18532325667 E-mail: m18532325667@163.com

*通信作者: 刘树民, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论及药物功效研究。Tel: 13945133028 E-mail: keji-liu@163.com

to detect non-targeted metabolites in serum of mice, potential biomarkers were screened, and potential metabolic pathways were analyzed by combining HMDB database and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) database. **Results** Both raw and wine-processed *Dictamni Cortex* could alleviate the symptoms of psoriasis mice induced by imiquimod, improve pathological damage to skin lesions, and reduce protein and mRNA expression levels of inflammatory factors in skin lesions ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). Compared with raw *Dictamni Cortex*, wine-processed *Dictamni Cortex* had a more significant improvement effect on psoriasis mice. A total of 32 differential metabolites were screened from wine-processed *Dictamni Cortex* group, mainly related to pathways such as arachidonic acid metabolism, retinol metabolism, glycerophospholipid metabolism and phenylalanine metabolism; A total of 24 differential metabolites were screened from *Dictamni Cortex* group, mainly related to pathways such as arachidonic acid metabolism, retinol metabolism and sphingolipid metabolism. Glycerophospholipid metabolism and phenylalanine metabolism were pathways that enhance the anti-psoriasis effect of wine-processed *Dictamni Cortex*. **Conclusion** After wine-processed, *Dictamni Cortex* may play a stronger role in improving psoriasis by inhibiting inflammatory response and interfering with glycerophospholipid metabolism and phenylalanine metabolism pathways.

Key words: *Dictamni Cortex*; wine processing; inflammation; serum metabolomics; psoriasis; glycerophospholipid metabolism; phenylalanine metabolism; dictamnine; obacunone; fraxinellone

白鲜皮 *Dictamni Cortex* 为芸香科植物白鲜 *Dictamnus dasycarpus* Turcz. 的干燥根皮, 始载于《神农本草经》, 其味苦, 性寒, 归脾、胃、膀胱经, 具有清热燥湿、祛风解毒的功效, 用于治疗湿热疮毒、湿疹、风疹、黄疸尿赤等^[1]。白鲜皮中含有柠檬苦素、生物碱、黄酮及苯丙素类成分, 具有抗炎、抗菌、杀虫、抗癌、神经保护等多种药理作用, 具有广泛的药用价值^[2-3]。然而单摄入白鲜皮导致的临床肝损伤病例已有 60 余例, 其中包含 3 例致死病例^[4], 含有白鲜皮的痔血胶囊致肝损伤问题尤为突出, 研究发现白鲜皮可能为痔血胶囊肝毒性的主要药物因素^[5], 然而通过酒炙可以显著降低白鲜皮肝毒性^[6], 但对于酒炙后的白鲜皮增效的科学内涵尚不清楚。

银屑病是一种由环境、遗传、免疫等多种因素相互作用而产生的全身炎症性皮肤病, 其特征为增厚的红色斑块和银色板状鳞屑, 主要出现在头皮、躯干和伸肌表面^[7-8]。目前, 西医治疗银屑病的诸多手段虽疗效明确, 但长期应用可出现耐药情况, 停药后病情复发率较高^[9]。而中医药具有成分多、靶点全、途径广的作用特点, 其在治疗银屑病方面起到重要作用^[10]。《医学入门》记载: “癣皆血分燥热, 以致风毒克于皮肤”, 而白鲜皮经黄酒炮制后, 其走窜搜风之力显著增强, 但其增强药效的途径尚不清楚, 因此探索其炮制增效的机制尤为重要。代谢组学借助现代分析与生物信息学, 可对机体内源性代谢物的变化进行综合分析, 阐明内源代谢物的变化规律, 这与中医药的整体观不谋而合, 且能够快速、准确地获得潜在生物标志物与代谢途径, 有助于深入理解中药的药性理论^[11]。本研究基于血清代谢组

学, 通过分析内源性代谢产物的变化, 探究白鲜皮炮制前后对银屑病小鼠的治疗作用以及炮制增效的潜在作用机制, 为临床治疗银屑病与中药炮制机制的解析提供理论依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 BALB/c 小鼠, 体质量 18~20 g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 动物生产许可证号 SCXK (辽) 2020-0001。小鼠于温度 (22±2) °C、相对湿度 (50±10) %、12 h/12 h 光/暗周期的环境中适应性饲养 7 d, 自由进食饮水。动物实验经黑龙江中医药大学动物委员会批准 (批准号 2023062501)。

1.2 药材

白鲜皮饮片 (批号 Y057-23-05-001, 产地为辽宁) 购自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。采用课题组前期确立的酒炙白鲜皮饮片最佳工艺进行炮制, 即黄酒用量为 12%、闷润时间为 2.5 h、炒制温度为 125 °C、炒制时间为 18 min^[6]。

1.3 药品与试剂

甲氨蝶呤 (批号 197240101, 国药准字 H31020644) 购自上海上药信谊药厂有限公司; 咪喹莫特乳膏 (批号 24044002, 国药准字 H20030129) 购自四川明欣药业有限责任公司; 甲醇 (批号 50101)、乙腈 (批号 50102) 购自德国 Dikma 公司; 对照品白鲜碱 (批号 A24IB223596, 质量分数≥98%)、黄柏酮 (批号 J14IB220286, 质量分数≥

98%)、栲酮(批号 J08HB180945, 质量分数 $\geq$ 98%)购自上海源叶生物科技有限公司; 小鼠白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23) ELISA 试剂盒(批号 JM-02301M1)、小鼠 IL-17 ELISA 试剂盒(批号 JM-02453M1)、小鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒(批号 JM-02415M1)购自江苏晶美生物有限公司; IL-1 β 抗体(批号 26048-1-AP)、TNF- α 抗体(批号 26405-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司; IL-23 抗体(批号 WL01655)、IL-17 抗体(批号 WL02981)、IL-22 抗体(批号 WL04441)购自沈阳万类生物科技有限公司; Omni-ECL 超灵敏化学发光检测试剂盒(批号 SQ201)购自上海雅酶生物医药科技有限公司; PCR 去基因组与逆转录预混液(批号 MR05101M)、通用型快速抗体染料法定量 PCR 预混液(批号 M910701S)购自莫纳生物科技有限公司; PCR 引物由黑龙江箭速基因科技有限公司合成; 4%多聚甲醛组织固定液(批号 P0099)购自上海碧云天生物技术有限公司; 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液(批号 BA4025)购自珠海贝索生物技术有限公司。

1.4 仪器

Waters XEVO G2-XS 型 Q-TOF 液质联用仪、Waters 2695 型高效液相色谱仪、Quantstudio3 型实时荧光定量仪器(美国 Waters 公司); KQ250DEP 型超声振荡器(昆山市超声仪器有限公司); ChemiScope 5300 型化学发光成像系统(上海勤翔科学仪器); M2000Pro 型酶标分析仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Eclipse Ci-L 型光学显微镜(日本 Nikon 公司); Donatello 型脱水机(意大利 DIAPATH 公司); JB-P5 型包埋机(武汉俊杰电子有限公司); RM2016 型病理切片机(上海徠卡仪器有限公司); KD-P 型组织摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司)。

2 方法

2.1 白鲜皮炮制前后含量测定

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称定白鲜碱、黄柏酮、栲酮对照品, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇分别配制成 100、230、110 μ g/mL 的对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密称取酒炙白鲜皮和生品白鲜皮粉末(过 4 号筛) 1 g, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 加热回流 1 h, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失质量, 摇

匀, 滤过, 取续滤液, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即得。

2.1.3 色谱条件^[12] 采用 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为甲醇-水(60:40), 洗脱时间 25 min; 检测波长 236 nm; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 进样量 10 μ L。

2.2 动物分组、造模、给药及取材

72 只小鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤(1 mg/kg)组及白鲜皮高、中、低剂量(5.2、2.6、1.3 g/kg, 分别相当于临床等效剂量的 4、2、1 倍)组和酒炙白鲜皮高、中、低剂量(5.2、2.6、1.3 g/kg)组, 每组 8 只。除对照组外, 其余小鼠每天局部(剃毛区域)涂抹 62.5 mg 的 5%咪喹莫特乳膏建立银屑病小鼠模型, 1 次/d, 连续 7 d^[13]。造模同时, 各给药组 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 1 次/d, 连续给药 7 d。末次给药 24 h 后采集血液, 处死小鼠, 采集小鼠背部皮损组织。

2.3 HE 染色观察皮损组织的病理变化

取各组小鼠皮损组织, 于 4%多聚甲醛中固定, 经脱水、包埋、石蜡切片、烤片、脱蜡、HE 染色、中性树胶封片后, 于显微镜下观察各组小鼠皮损组织病理学变化。

2.4 ELISA 检测血清中炎症因子水平

各组小鼠采血, 离心后收集上层血清, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 IL-17、IL-23、TNF- α 水平。

2.5 Western blotting 检测皮损组织炎症相关蛋白表达

取各组小鼠皮损组织, 加入裂解液提取总蛋白, 用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5%脱脂牛奶, 摇床封闭 1 h; 分别加入 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-22、IL-23 抗体, 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜; TBST 洗膜, 加入二抗, 摇床孵育 1 h; TBST 洗膜, 加入 ECL 化学发光试剂, 于化学发光仪中采集图像。以 GAPDH 为内参, 使用 Image J 软件分析条带灰度值, 计算目的蛋白的相对表达量。

2.6 qRT-PCR 检测皮损组织炎症相关基因表达

取各组小鼠皮损组织, 用 Trizol 法提取总 RNA, 逆转录得到 cDNA, 使用实时荧光定量仪进行 PCR 扩增。将 GAPDH 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算基因的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	上游引物序列 (5'-3')	下游引物序列 (5'-3')	产物长度/bp
<i>GAPDH</i>	CAACTCCCTCAAGATTGTCAGCAA	GGCATGGACTGTGGTCATGA	156
<i>TNF-α</i>	GTGATCGGTCCCAACAAGGA	CTCCGCTTGGTGGTTTGCTA	144
<i>IL-1β</i>	CCTATGTCTTGCCCGTGGAG	CACACACTAGCAGGTCGTCA	116
<i>IL-17</i>	CCATGTGCCTGATGCTGTTG	GTTATTGGCCTCGGCGTTTG	104
<i>IL-22</i>	ATACATCGTCAACCGCACCT	TTGGCTTTGACTCCTCGGAA	108
<i>IL-23</i>	CAAAGGATCCGCCAAGGTCT	GGCCCAGTAGGGAGGTATGA	121

2.7 代谢组学研究

2.7.1 血清样品的制备 从 -80°C 冰箱取出分装后的血清,放置 4°C 冰箱解冻,取 $100\text{ }\mu\text{L}$ 血清至标记好标签的 1.5 mL 离心管中,加入 $300\text{ }\mu\text{L}$ 蛋白质沉淀剂(甲醇-乙腈 $2:1$),涡旋 1 min , 4°C 冰水浴超声 30 min , -20°C 冷却 30 min 。 $13\text{ }000\text{ r/min}$ 离心 10 min ,取上层清液 $150\text{ }\mu\text{L}$ 至一次性进样管内,进行代谢组学分析。质量控制(quality control, QC)样品由每个样品上清液混合组成。

2.7.2 UPLC-Q-TOF-MS 条件

(1) 色谱条件^[14]: Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱($100\text{ mm}\times 2.1\text{ mm}$, $1.7\text{ }\mu\text{m}$),柱温 40°C ;流动相 A 为 0.1% 甲酸水溶液(A)-含 0.1% 甲酸的乙腈溶液(B),梯度洗脱, $0\sim 0.5\text{ min}$, $99\%\sim 80\%\text{ A}$; $0.5\sim 2.5\text{ min}$, $80\%\sim 40\%\text{ A}$; $2.5\sim 4\text{ min}$, $40\%\sim 34\%\text{ A}$; $4\sim 5\text{ min}$, $34\%\sim 20\%\text{ A}$; $5\sim 7.5\text{ min}$, $20\%\sim 14\%\text{ A}$; $7.5\sim 8\text{ min}$, $14\%\sim 1\%\text{ A}$; $8\sim 9\text{ min}$, $1\%\text{ A}$ 。进样量 $2\text{ }\mu\text{L}$;体积流量 0.4 mL/min 。

(2) 质谱条件^[14]: 电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI),分别在正、负离子模式下检测,正离子毛细管喷雾电压 2 KV ,负离子毛细管喷雾电压 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 $1\text{ }000\text{ L/h}$;锥孔气体积流量 50 L/h ;碰撞能 $15\sim 45\text{ V}$ 。

2.7.3 数据处理 数据收集完成后,将血清代谢组学的所有原始数据导入 Progenesis QI (Waters Corporation) 软件,自动完成数据处理,如峰值提取、峰对准和归一化。然后将标准化的 LC-MS 数据矩阵导入 EZinfo 2.0 软件,进行多元统计分析,包括主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交偏最小二乘-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)。以变量重要性投影(variable importance in projection, VIP)值 >1 且 $P<0.05$ 作为筛选条件,寻找潜在的生物标志物,通过 HMDB 数据库(<https://hmdb.ca/>)、京

都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库(<https://www.kegg.jp/>)和 Metabo Analyst 数据库(<http://www.MetaboAnalyst.ca/>)等对代谢通路进行富集分析,根据这些关键代谢通路中所涉及的差异代谢物,筛选出给药后治疗银屑病的关键生物标志物,并对其质谱峰面积(相对含量)进行统计分析。

2.8 统计学分析

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两组间比较采用独立样本 t 检验。

3 结果

3.1 白鲜皮酒炙前后主要成分含量变化

混合对照品溶液、生品白鲜皮样品溶液和酒炙白鲜皮样品溶液的 HPLC 图见图 1。根据白鲜碱 $y=147\text{ }624x+888.14$ ($R^2=0.999\text{ }9$),黄柏酮 $y=$

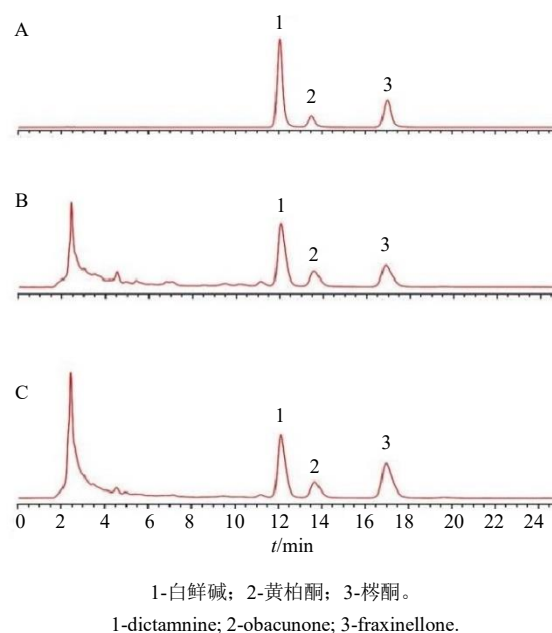


图 1 混合对照品溶液 (A)、生品白鲜皮样品溶液 (B)、酒炙白鲜皮样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference solution (A), raw *Dictamni Cortex* sample solution (B) and wine-processed *Dictamni Cortex* sample solution (C)

$4\,419x - 16\,404$ ($R^2=0.999\,6$), 栲酮 $y=21\,509x - 17\,093$ ($R^2=0.999\,6$), 计算得到生品白鲜皮中白鲜碱、黄柏酮、栲酮质量分数分别为 0.40、4.08、1.33 mg/g, 酒炙白鲜皮中白鲜碱、黄柏酮、栲酮质量分数分别为 0.43、4.51、2.32 mg/g。

3.2 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织病理变化的影响

如图 2 所示, 对照组小鼠皮肤组织结构完整清

晰, 形态正常, 未见明显的病理变化; 模型组小鼠表皮显著增厚, 并且大量炎细胞浸润, 出现以核圆形深染的淋巴细胞为主等银屑病的特征性病理改变; 甲氨蝶呤组表皮增厚但炎细胞数量大幅减少; 酒炙白鲜皮和白鲜皮组随着给药剂量的增加, 表皮厚度逐渐降低, 炎细胞数量逐渐减少, 且酒炙白鲜皮组治疗效果优于白鲜皮组。此外, 酒炙白鲜皮高剂量组治疗效果优于甲氨蝶呤组。

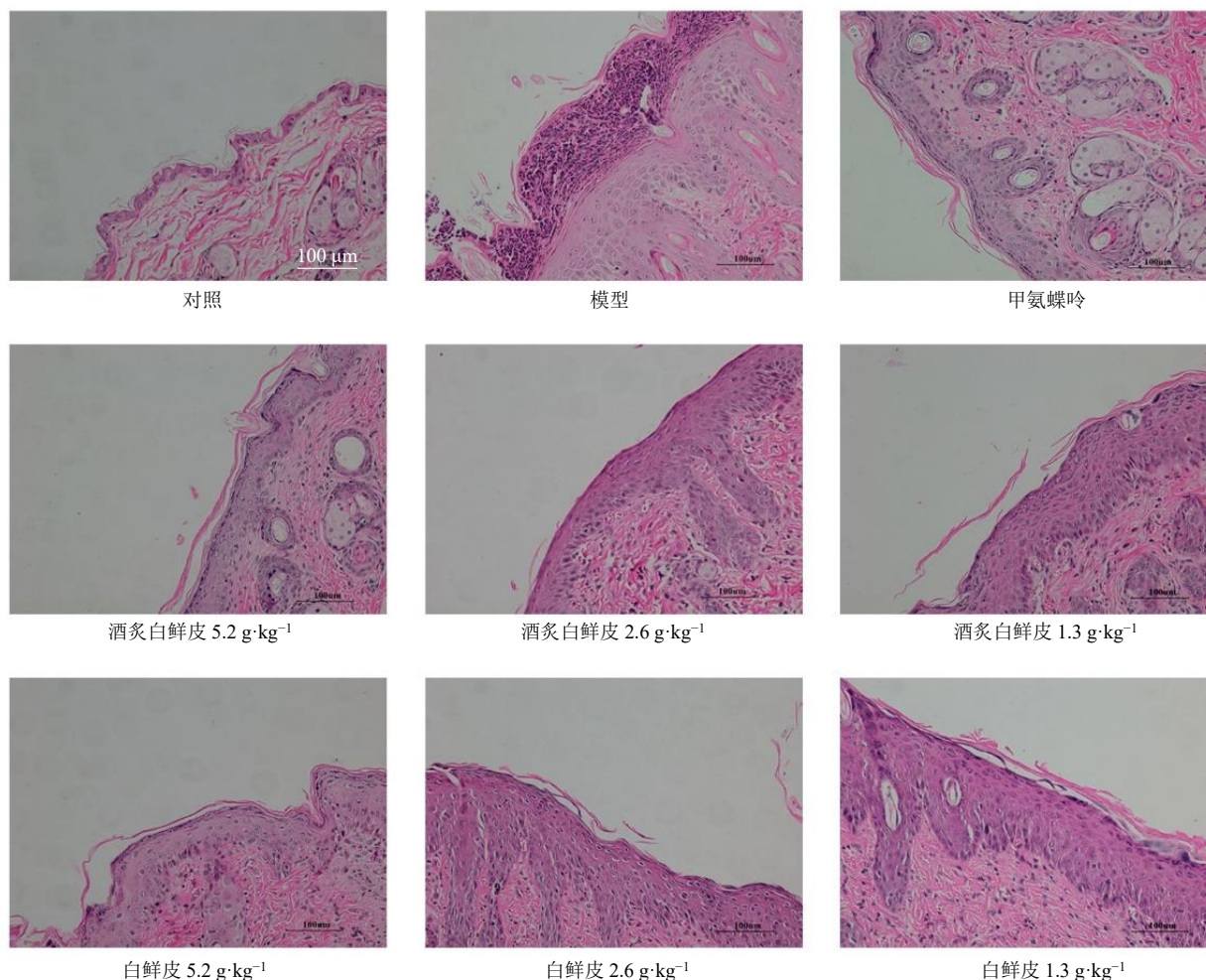


图 2 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织病理变化的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 2 Effects of *Dictamni Cortex* before and after wine processing on histopathological changes of skin lesions in psoriasis mice (HE, $\times 200$)

3.3 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠血清中炎症因子水平的影响

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 IL-17、TNF- α 、IL-23 水平显著升高 ($P<0.001$); 与模型组比较, 酒炙白鲜皮和白鲜皮组小鼠血清中 IL-17、TNF- α 、IL-23 水平均显著降低 ($P<0.01$ 、 0.001), 呈剂量相关性, 且相同剂量下酒炙白鲜皮

组效果优于白鲜皮组 ($P<0.05$ 、 0.001)。

3.4 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织炎症相关蛋白表达的影响

如图 3 和表 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠皮损组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-22、IL-23 的蛋白表达水平显著升高 ($P<0.001$); 与模型组比较, 酒炙白鲜皮和白鲜皮组 TNF- α 、IL-22、IL-23、

表 2 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠血清中炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of *Dictamni Cortex* before and after wine processing on levels of inflammatory factors in serum of psoriasis mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-23/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	139.34±4.42	141.90±4.49	157.84±2.00
模型	—	216.46±1.56 ^{###}	216.46±10.27 ^{###}	223.38±9.40 ^{###}
甲氨蝶呤	0.001	162.49±0.88 ^{***}	165.64±1.16 ^{***}	167.39±1.09 ^{***}
白鲜皮	5.2	167.02±4.69 ^{***}	166.94±4.10 ^{***}	183.29±2.82 ^{***}
	2.6	183.14±0.48 ^{***}	209.05±5.22 ^{***}	195.46±1.21 ^{***}
	1.3	200.74±6.47 ^{**}	236.34±5.78 ^{***}	203.85±3.08 ^{***}
酒炙白鲜皮	5.2	149.84±8.22 ^{***△△△}	145.46±4.36 ^{***△△△}	155.01±5.49 ^{***△△△}
	2.6	175.55±3.23 ^{***△}	170.91±2.21 ^{***△△△}	179.27±5.12 ^{***△△△}
	1.3	191.91±4.75 ^{***△}	217.49±2.30 ^{***△△△}	197.80±1.74 ^{***}

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$; 与白鲜皮相同剂量组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ ^{△△△} $P < 0.001$, 下表同。

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ ^{△△△} $P < 0.001$ vs same dose group of *Dictamni Cortex*, same as below tables.

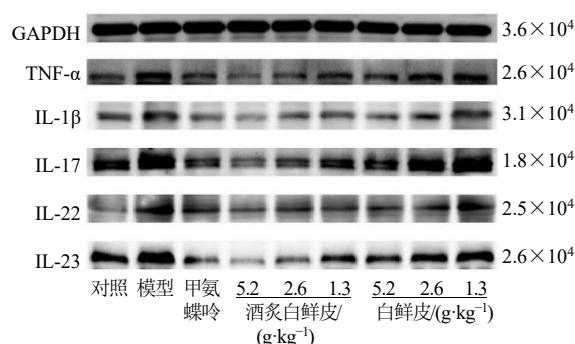


图 3 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织炎症相关蛋白表达的影响

Fig. 3 Effects of *Dictamni Cortex* before and after wine processing on expressions of inflammation-related proteins in skin lesions of psoriasis mice

IL-17、IL-1β 的蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 呈剂量相关性, 且相同剂量下酒炙白鲜皮组效果优于白鲜皮组 ($P < 0.001$)。

表 3 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织炎症相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Effects of *Dictamni Cortex* before and after wine processing on expressions of inflammation-related proteins in skin lesions of psoriasis mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TNF-α/GAPDH	IL-1β/GAPDH	IL-17/GAPDH	IL-22/GAPDH	IL-23/GAPDH
对照	—	1.00±0.02	1.00±0.03	1.00±0.02	1.00±0.04	1.00±0.02
模型	—	1.65±0.09 ^{###}	1.52±0.03 ^{###}	1.22±0.02 ^{###}	1.74±0.07 ^{###}	1.34±0.08 ^{###}
甲氨蝶呤	0.001	1.07±0.02 ^{***}	0.82±0.03 ^{***}	0.76±0.03 ^{***}	1.44±0.05 ^{***}	0.56±0.02 ^{***}
白鲜皮	5.2	0.98±0.06 ^{***}	0.79±0.02 ^{***}	0.99±0.03 ^{***}	1.33±0.04 ^{***}	0.80±0.03 ^{***}
	2.6	1.38±0.03 ^{***}	1.00±0.05 ^{***}	1.27±0.03	1.36±0.04 ^{***}	1.04±0.03 ^{***}
	1.3	1.50±0.03 ^{**}	1.68±0.10 ^{***}	1.42±0.05 ^{***}	1.64±0.07 [*]	1.15±0.05 ^{***}
酒炙白鲜皮	5.2	0.72±0.03 ^{***△△△}	0.55±0.03 ^{***△△△}	0.49±0.03 ^{***△△△}	0.94±0.04 ^{***△△△}	0.28±0.01 ^{***△△△}
	2.6	0.95±0.03 ^{***△△△}	0.81±0.04 ^{***△△△}	0.66±0.09 ^{***△△△}	1.29±0.03 ^{***}	0.47±0.02 ^{***△△△}
	1.3	1.28±0.06 ^{***△△△}	0.98±0.03 ^{***△△△}	0.91±0.03 ^{***△△△}	1.36±0.05 ^{***△△△}	0.79±0.03 ^{***△△△}

3.5 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织炎症相关基因表达的影响

如表 4 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠皮损组织中 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-17*、*IL-22*、*IL-23* 的 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$), 与模型组比较, 酒炙白鲜皮和白鲜皮组 *TNF-α*、*IL-1β*、*IL-17*、*IL-22*、*IL-23* 的 mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 呈剂量相关性, 且相同剂量下酒炙白鲜皮组效果优于白鲜皮组 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

3.6 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠血清代谢组学的影响

3.6.1 PCA 和 OPLS-DA 药效学结果显示, 白鲜皮高剂量组和酒炙白鲜皮高剂量组治疗效果更为明显, 因此选择对照组、模型组、白鲜皮高剂量组和酒炙白鲜皮高剂量组进行血清代谢组学研究。PCA、OPLS-DA 结果如图 4、5 所示, 对照组和模型组组内聚类良好, 组间明显分离, 给药组与模型

表 4 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠皮损组织炎症相关基因表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 4 Effects of *Dictamnii Cortex* before and after wine processing on expressions of inflammation-related genes in skin lesions of psoriasis mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	mRNA 相对表达量				
		<i>TNF-α</i>	<i>IL-1β</i>	<i>IL-17</i>	<i>IL-22</i>	<i>IL-23</i>
对照	—	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型	—	1.94±0.06 ^{###}	1.79±0.07 ^{###}	1.84±0.03 ^{###}	1.73±0.06 ^{###}	1.50±0.08 ^{###}
甲氨蝶呤	0.001	1.32±0.05 ^{***}	1.50±0.05 ^{***}	1.34±0.07 ^{***}	1.25±0.03 ^{***}	1.26±0.14 ^{***}
白鲜皮	5.2	1.70±0.09 ^{**}	1.36±0.04 ^{**}	1.49±0.07 ^{***}	1.39±0.02 ^{***}	1.24±0.03 ^{***}
	2.6	1.81±0.08 [*]	1.61±0.01 ^{**}	1.69±0.05 ^{**}	1.56±0.04 ^{**}	1.28±0.03 ^{**}
	1.3	1.71±0.09 ^{**}	1.68±0.10 [*]	1.76±0.04 [*]	1.66±0.05 [*]	1.36±0.05 [*]
酒炙白鲜皮	5.2	1.18±0.06 ^{***△△△}	1.18±0.06 ^{***△△}	1.17±0.01 ^{***△△△}	1.13±0.01 ^{***△△△}	1.05±0.11 ^{***△△}
	2.6	1.30±0.05 ^{***△△△}	1.37±0.01 ^{***△△△}	1.29±0.07 ^{***△△△}	1.33±0.04 ^{***△△△}	1.15±0.07 ^{***△}
	1.3	1.56±0.06 ^{***△}	1.48±0.07 ^{***△△△}	1.69±0.03 ^{**}	1.54±0.05 ^{***△△△}	1.23±0.04 ^{***△}

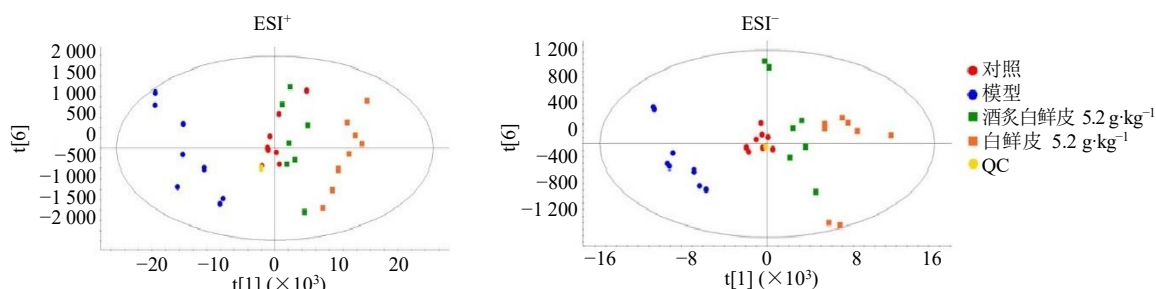
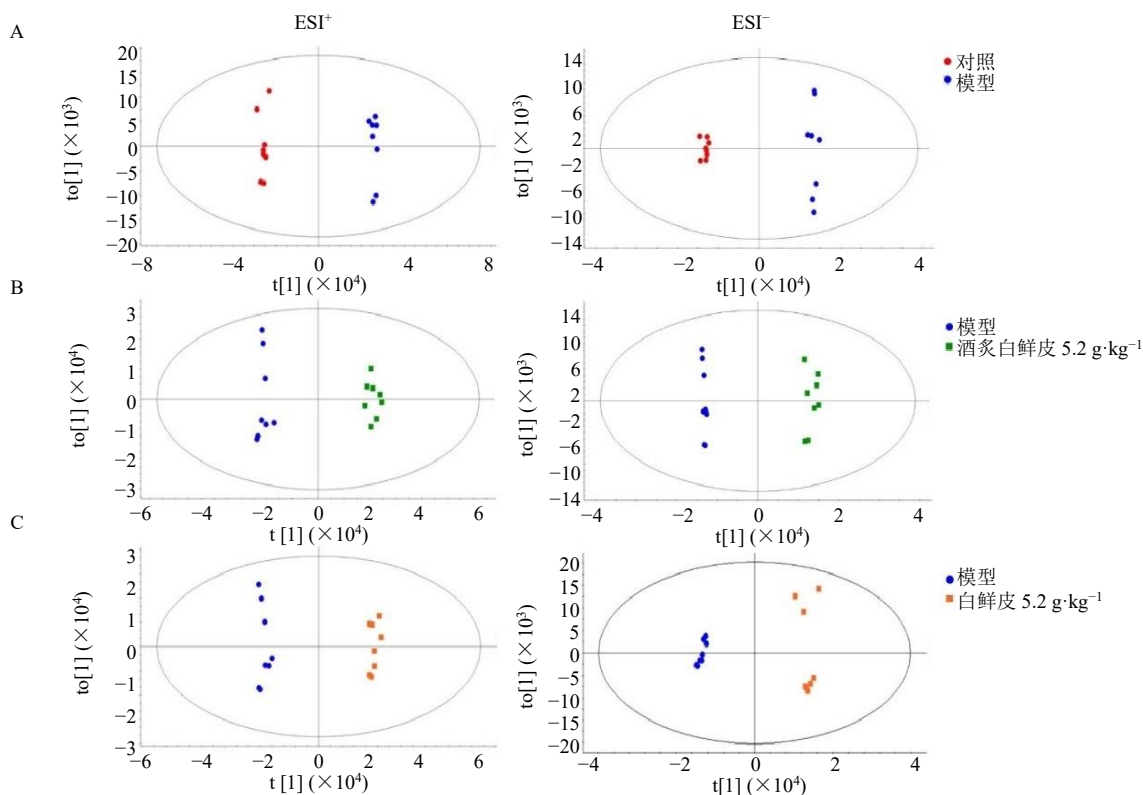


图 4 正、负离子模式下各组 PCA 图

Fig. 4 PCA diagrams of each group in positive and negative ion modes



A-对照组和模型组的 OPLS-DA 得分图; B-模型组与酒炙白鲜皮高剂量组的 OPLS-DA 得分图; C-模型组与白鲜皮高剂量组的 OPLS-DA 得分图。
A-OPLS-DA score diagram of control group and model group; B-OPLS-DA score diagram of model group and *Dictamnii Cortex* processed with wine high-dose group; C-OPLS-DA score diagram of model group and *Dictamnii Cortex* high-dose group.

图 5 正、负离子模式下各组 OPLS-DA 得分图

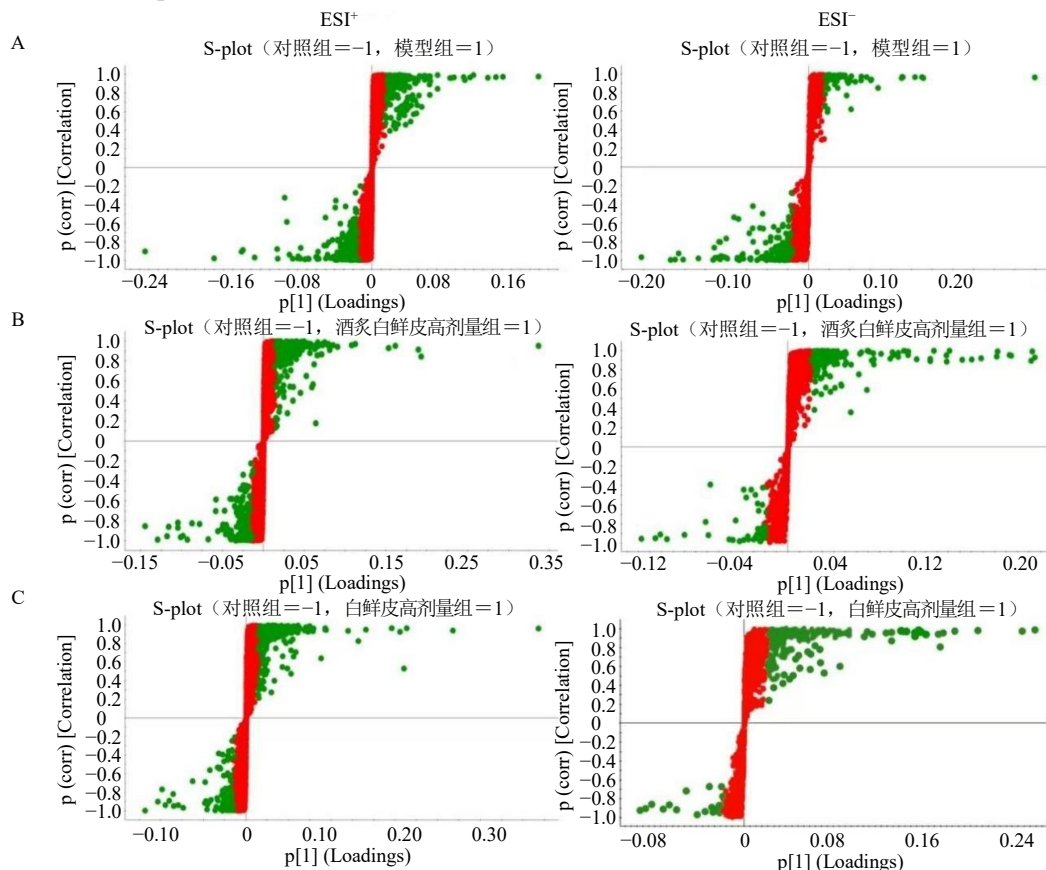
Fig. 5 OPLS-DA score diagrams of each group in positive and negative ion modes

组分离明显, 表明白鲜皮炮制前后均对银屑病小鼠有积极的治疗作用, 其中酒炙白鲜皮更接近对照组, 说明酒炙白鲜皮治疗效果优于白鲜皮。

3.6.2 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠血清代谢物的调节作用

将 S-plots 图 (图 6) 中预测的潜在差

异代谢物进行进一步筛选, 在 HMDB 数据库中比对相关化合物的相对分子质量, 结果见表 5, 在正、负离子模式下共鉴定出酒炙白鲜皮可以显著回调 32 个差异代谢物, 而白鲜皮可以显著回调 24 个差异代谢物。



A-对照组和模型组的 S-plot 图; B-模型组和酒炙白鲜皮高剂量组的 S-plot 图; C-模型组和白鲜皮高剂量组的 S-plot 图; 红色圆点代表 VIP<1, 绿色圆点代表 VIP>1, 圆点距离“0”越远的差异离子对本实验贡献越大。
A-S-plot diagram of control group and model group; B-S-plot diagram of model group and *Dictamnini Cortex* processed with wine high-dose group; C-S-plot diagram of model group and *Dictamnini Cortex* high-dose group; Red dots represent VIP < 1, while green dots represent VIP > 1. The farther a dot is from “0”, the greater the contribution of corresponding ion to this experiment.

图 6 正、负离子模式下各组 S-plot 图

Fig. 6 S-plots of each group in positive and negative ion modes

表 5 潜在血清标志物

Table 5 Potential serum markers

序号	离子模式	代谢物	t_R /min	m/z	分子式	模型组 vs 对照组	模型组 vs 酒炙白鲜皮高剂量组	模型组 vs 白鲜皮高剂量组
1	正离子	胞苷三磷酸	2.19	505.97	$C_9H_{16}N_3O_{14}P_3$	↑	↓	↓
2	正离子	甘油磷酸胆碱	4.67	240.10	$C_8H_{20}NO_6P$	↑	↓	↓
3	正离子	苯丙酮酸	1.21	165.05	$C_9H_8O_3$	↑	↓	↓
4	正离子	二氢鞘氨醇	8.87	284.30	$C_{18}H_{39}NO_2$	↑	↓	↓
5	正离子	吡啶	1.42	118.06	C_8H_7N	↑	↓	—
6	正离子	香草二醇	1.90	185.08	$C_9H_{12}O_4$	↑	↓	↓
7	正离子	磷酸胆碱	1.48	185.08	$C_5H_{15}NO_4P^+$	↑	↓	—
8	正离子	前列腺素 J2	2.93	317.21	$C_{20}H_{30}O_4$	↓	↑	↑
9	正离子	视黄酰基-β-葡萄糖苷酸	2.84	477.24	$C_{26}H_{36}O_8$	↓	↑	↑
10	正离子	色氨酸醇	4.90	184.07	$C_{10}H_{11}NO$	↓	↑	↑

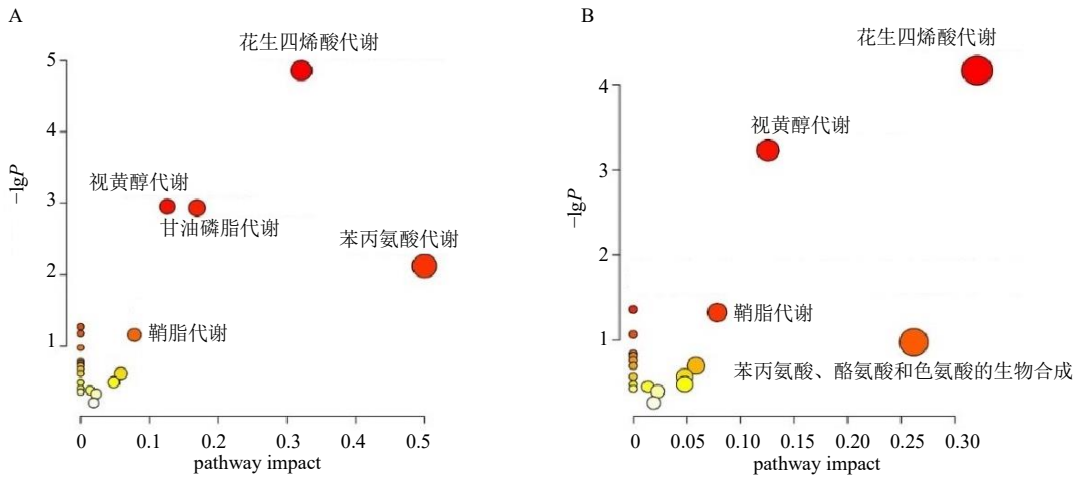
表 5 (续)

序号	离子模式	代谢物	<i>t_R</i> /min	<i>m/z</i>	分子式	模型组 vs 对照组	模型组 vs 酒炙白鲜皮高剂量组	模型组 vs 白鲜皮高剂量组
11	正离子	3-甲基二氧吲哚	1.42	146.05	C ₉ H ₉ NO ₂	↑	↓	—
12	正离子	15-羟基-11,12-环氧二十碳三烯酸	2.85	319.22	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	↑	↓	↓
13	正离子	15-deoxy-d-12,14-PGJ2	3.35	299.20	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	↓	↑	↑
14	正离子	11-顺式视黄醇	6.59	269.22	C ₂₀ H ₃₀ O	↓	↑	↑
15	正离子	4-羟基视黄酸	4.06	317.21	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	↓	↑	↑
16	正离子	4-oxo-视黄酸	2.46	315.19	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	↓	↑	↑
17	正离子	β-丙氨酸辅酶 A	1.49	821.16	C ₂₄ H ₄₁ N ₈ O ₁₇ P ₃ S	↑	↓	↓
18	正离子	PC[22 : 6(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)/18 : 2(9Z,12Z)]	8.70	830.57	C ₄₈ H ₈₀ NO ₈ P	↓	↑	—
19	正离子	15-酮基二十碳四烯酸	4.89	496.33	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	↑	↓	—
20	正离子	LysoPC(16 : 0/0 : 0)	4.89	496.33	C ₂₄ H ₅₀ NO ₇ P	↓	↑	—
21	正离子	LysoPC[16 : 1(9Z)/0 : 0]	3.93	494.32	C ₂₄ H ₄₈ NO ₇ P	↓	↑	—
22	正离子	苯乙胺	1.42	144.07	C ₈ H ₁₁ N	↑	↓	—
23	正离子	4-氧代视黄醇	3.07	301.21	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	↓	↑	↑
24	正离子	聚异戊二烯醇	0.65	104.11	C ₅ H ₁₀ O	↓	↑	↑
25	负离子	牛磺胆酸	2.57	514.28	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	↑	↓	↓
26	负离子	α-酮戊二酸	0.99	191.09	C ₅ H ₆ O ₅	↑	↓	↓
27	负离子	尿酸	5.15	506.33	C ₅ H ₄ N ₄ O ₃	↑	↓	↓
28	负离子	葡萄糖鞘氨醇	5.16	506.33	C ₂₄ H ₄₇ NO ₇	↑	↓	↓
29	负离子	花生四烯酸	6.61	303.23	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	↑	↓	↓
30	负离子	赫泊西林 B ₃	2.46	335.22	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	↓	↑	↑
31	负离子	12-羟基过氧化二十碳四烯酸	3.08	335.22	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	↑	↓	↓
32	负离子	12-酮基二十碳四烯酸	3.67	317.21	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	↑	↓	↓

“↑”表示显著上调;“↓”表示显著下调;“—”表示无显著性。
“↑” indicates significantly up-regulated; “↓” indicates significantly down-regulated; “—” indicates no significant.

3.6.3 代谢途径分析 如图 7 所示,酒炙白鲜皮主要通过花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、甘油磷脂、苯丙氨酸代谢通路发挥治疗作用,白鲜皮主要通过花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、鞘脂代谢

通路发挥治疗作用。可见花生四烯酸代谢与视黄醇代谢为白鲜皮酒炙前后共有通路,而甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢是白鲜皮酒炙后的差异性显著通路。



A-酒炙白鲜皮对银屑病小鼠代谢通路的影响; B-白鲜皮对银屑病小鼠代谢通路的影响。
A-effect of *Dictamnini Cortex* processed with wine on metabolic pathways in mice with psoriasis; B-effect of *Dictamnini Cortex* on metabolic pathways in mice with psoriasis.

图 7 白鲜皮酒炙前后对银屑病小鼠代谢通路的影响
Fig. 7 Effects of *Dictamnini Cortex* before and after wine processing on metabolic pathways in psoriasis mice

4 讨论

中药炮制是中医临床用药的一大特色,是我国独有的制药技术,可以改变中药的药性、功效、毒性等内涵属性^[15]。酒炙是中药炮制常用的方法之一,酒炙可以缓解药物“寒性”,黄酒具有通血脉、厚肠胃、润皮肤、养脾气、扶肝、除风下气的功用^[16],可减轻不良反应并增强药效^[17]。《药性论》记载:“白鲜皮主治一切热毒风,恶风,风疮、疥癣赤烂,眉发脱脆,皮肤急,壮热恶寒。”而《汤液本草》言:“病在头面及皮肤者,须用酒炒之,借酒力以上腾也。”白鲜皮经过酒炙后,可借黄酒之性增强其祛风走窜之力,善达于皮肤末梢。此外,银屑病主要由于血分有热,风、寒、湿、热客邪于腠理,郁而化热,毒热闭塞经络,导致肌肤气血运行不畅。因此,酒炙白鲜皮治疗银屑病直切病机,对银屑病起到积极的治疗作用。本研究采用咪喹莫特乳膏诱导银屑病模型,发现造模后小鼠皮损表皮显著增厚,并出现明显角化过度或角化不全、炎性细胞浸润等银屑病的特征性病理改变,提示本研究动物模型建立成功。经不同剂量的白鲜皮和酒炙白鲜皮治疗后,小鼠表皮增厚程度减少,角化过度或角化不全及棘层肥厚程度降低,其中酒炙白鲜皮的药效优于白鲜皮,说明酒炙白鲜皮对银屑病有良好的治疗作用。

目前,银屑病的发病机制还在不断探索,研究发现 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-22、IL-23 等炎症因子与银屑病发病密切相关。炎症因子诱发炎症产生,表皮增生, Th17 和 Th22 细胞活化, T 细胞亚群迁移至银屑病皮损处,活化的 Th1 细胞释放 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和 TNF- α , Th17 细胞分泌 IL-17, 随后刺激角质形成细胞增殖和分化受损。角质形成细胞继而进一步释放抗菌肽和趋化因子,招募免疫细胞聚集,使银屑病疾病持续恶化^[18-19]。

“热”毒多有侵袭特征,风毒客于腠理,营卫郁滞,郁而化热进而加重毒热,经络闭塞,更进一步阻碍肌肤气血运行的病机动态演变与现代银屑病炎症发病机制高度趋同。本研究发现,白鲜皮酒炙前后均能显著降低银屑病小鼠血清中 IL-17、TNF- α 、IL-23 水平和皮损组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-22、IL-23 蛋白和 mRNA 表达水平,治疗效果呈剂量相关性。与白鲜皮高剂量组相比,酒炙白鲜皮高剂量组对银屑病小鼠炎症的抑制作用更佳。白鲜皮经过酒炙后白鲜碱、黄柏酮、鞣酮的含量升高。已有研

究证实,白鲜碱具有良好的抗炎作用,在治疗特异性皮炎时可减少 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和 IL-8 的释放^[20],此外,白鲜碱还可抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体的激活和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 表达,进而发挥抗炎作用^[21]。黄柏酮通过抑制诱导型一氧化氮合酶来减少一氧化氮的产生,进而降低神经炎症水平^[22]。鞣酮能够显著抑制特异性皮炎小鼠病变皮肤中 IL-4、IL-31 的水平,增强抗炎因子 IL-10 的表达,抑制 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) / 信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) / STAT6 信号通路的激活,抑制炎症信号转导且效果优于白鲜碱和黄柏酮^[23]。炮制后白鲜皮中的鞣酮含量增加,这可能是白鲜皮酒炙增效抗银屑病作用的主要基础物质之一。

基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的代谢组学方法为解析中药的药性理论以及对疾病的作用机制提供了研究思路。本研究通过对银屑病小鼠血清差异代谢物进行检测,发现酒炙白鲜皮高剂量组回调 32 个差异代谢物,主要与花生四烯酸代谢、视黄醇代谢、甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢等通路有关;白鲜皮高剂量组回调 24 个差异代谢物,主要与花生四烯酸代谢、视黄醇代谢和鞘脂代谢等通路有关。花生四烯酸代谢途径的产物可以促进白细胞趋化、聚集、黏附、释放氧自由基及溶酶体酶,增加血管通透性,加重炎症反应^[24]。花生四烯酸的积累导致炎症信号的放大,而酒炙白鲜皮显著降低小鼠皮损组织中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17、IL-22、IL-23 蛋白和 mRNA 表达水平,且效果优于白鲜皮。血浆中视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4) 水平与视黄醇呈正相关,通过识别视黄醇 STRA6 的信号受体和转运蛋白 (signaling receptor and transporter of retinol STRA6, STRA6) 发挥作用,当 STRA6 缺乏时可导致角质形成细胞内视黄醇缺乏,从而影响角质细胞的增殖^[25]。病理学结果显示,白鲜皮酒炙前后显著抑制银屑病小鼠皮肤角质细胞增殖和炎性细胞浸润。因此,白鲜皮酒炙前后可以显著回调花生四烯酸代谢和视黄醇代谢发挥抗银屑病作用。此外,酒炙白鲜皮还可以调控甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢通路发挥作用。LPC 来自磷

脂酰胆碱, LPC 可以增加趋化因子的产生, 以吸引炎症细胞并增加炎症因子如 IL-1 β 、IL-8、IFN- γ 、IL-6 和 IL-5 等的释放, 还能诱导细胞分裂和氧化应激, 在银屑病中起到关键作用^[26]。与白鲜皮比较, 酒炙白鲜皮可以显著回调磷脂酰胆碱, 影响甘油磷脂代谢进而减轻炎症因子的释放。研究发现, 丙氨酸代谢与银屑病发病密切相关^[27]。病理条件下, 苯丙氨酸向酪氨酸的转化受到抑制, 继而与酮戊二酸发生反应, 产生苯丙酮酸, 造成苯丙酮酸在体内的累积^[28], 导致巨噬细胞向促炎表型极化, 激活 NLRP3 炎性小体^[29]。NLRP3 的激活会导致 IL-1 β 释放增加^[30], 而酒炙白鲜皮可以显著降低银屑病小鼠皮肤中 IL-1 β 表达且较白鲜皮更为显著。因此, 与白鲜皮相比, 酒炙白鲜皮显著回调苯丙酮酸, 影响苯丙氨酸代谢发挥抗炎作用进而发挥增效作用。

综上, 白鲜皮酒炙前后均对银屑病有积极治疗作用, 而酒炙白鲜皮治疗效果优于白鲜皮, 其作用机制可能与影响甘油磷脂代谢和苯丙氨酸代谢有关。本研究为中药炮制机制的深入解析提供了新策略, 并为临床治疗银屑病提供中医药思路, 未来还需结合靶向代谢组学进一步研究酒炙白鲜皮增效减毒的具体机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 163.
- [2] 沃佳美雪, 徐晓敏, 贾素霞, 等. 整合 16S rRNA 测序技术和代谢组学探究白鲜皮对斑马鱼幼鱼的肝毒性机制 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 177-190.
- [3] 张萌萌, 孙慧娟, 高蕊, 等. 基于血清代谢组学的白鲜皮治疗银屑病作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(5): 1073-1090.
- [4] Lee W J, Kim H W, Lee H Y, *et al.* Systematic review on herb-induced liver injury in Korea [J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 84: 47-54.
- [5] 范琼尹, 赵保胜, 张晶璇, 等. 痔血胶囊肝毒性药物因素分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 150-157.
- [6] 刘树民, 卢芳, 王宇, 等. 一种减毒的酒炙白鲜皮饮片炮制方法: 中国, CN 118903278A [P]. 2024-11-08.
- [7] Puig L, Costanzo A, Muñoz-Eliás E J, *et al.* The biological basis of disease recurrence in psoriasis: A historical perspective and current models [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(5): 773-781.
- [8] 程月爱, 程晓婷, 刘芳. 冰黄肤乐软膏联合卡泊三醇软膏治疗寻常型银屑病的临床研究 [J]. 现代药物与临

床, 2024, 39(4): 985-989.

- [9] Armstrong A W, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review [J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [10] Su Y, Qin W, Wu L, *et al.* A review of Chinese medicine for the treatment of psoriasis: Principles, methods and analysis [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 138.
- [11] 刘慧敏, 张悦, 王佳艺, 等. 代谢组学前沿技术进展及在中药现代研究中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 969-977.
- [12] 邓戈宇, 蒋鑫, 孙慧娟, 等. 酒制白鲜皮饮片炮制工艺及其急性毒性实验研究 [J]. 中药材, 2025, 48(4): 872-878.
- [13] 徐瑶, 孙雪淞, 薛宇, 等. 基于 LTB4/BLT1/NF- κ B 探讨柏丹消银洗发液对银屑病抗炎机制的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 194-197.
- [14] 张萌萌, 孙慧娟, 高蕊, 等. 基于血清代谢组学的白鲜皮治疗银屑病作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(5): 1073-1090.
- [15] 杨冰, 祝丹丹, 于欣茗, 等. 新世纪 20 年: 守正创新背景下创新炮制技术探索与实践 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 357-365.
- [16] 戴冰, 黄雍, 张嘉妮, 等. 中药炮制辅料黄酒的现代研究概况 [J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 114-116.
- [17] 白亚亚, 张桥, 程鸿俊, 等. 酒制对“寒性”中药影响的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5773-5785.
- [18] Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7488.
- [19] Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, *et al.* Current concepts of psoriasis immunopathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11574.
- [20] Huang Y H, Zhao C R, Zheng G D, *et al.* Dictamnine ameliorates DNFB-induced atopic dermatitis like skin lesions in mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting autophagy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(1): 175-186.
- [21] 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.
- [22] Gao P, Wang L, Zhao L, *et al.* Rapid identification, isolation, and evaluation on anti-neuroinflammatory activity of limonoids derivatives from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 200: 114079.
- [23] 杨姐姐, 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.
- [24] 何祚雯, 王贝, 陈琛, 等. 花生四烯酸细胞色素 P450 表氧化酶代谢物 EETs 的内源性心血管保护作用 [J]. 生理学报, 2021, 73(4): 617-630.
- [25] 王海朦. 小鼠银屑病模型中视黄醇结合蛋白 4 及相关因子的作用研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [26] Liu P P, Zhu W, Chen C, *et al.* The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases [J]. *Life Sci*, 2020, 247: 117443.
- [27] Kang H, Li X, Zhou Q, *et al.* Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on gas chromatography-mass spectrometry serum metabolomics [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(3): 713-722.
- [28] 李露, 付王威, 吴睿婷, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的黑灵芝多糖对大鼠急性肠道炎症作用机制研究 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(6): 310-317.
- [29] Lv D M, Cao X L, Zhong L, *et al.* Targeting phenylpyruvate restrains excessive NLRP3 inflammasome activation and pathological inflammation in diabetic wound healing [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101129.
- [30] 邹曲, 欧阳瑶, 邹林林, 等. 桑色素抑制 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞焦亡的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(10): 2052-2057.

[责任编辑 李亚楠]