

本文引用: 赵雅情, 杨 柳, 沈乐乐, 席建元, 蒋宁兰. 银屑平丸通过调控 JAK1/STAT3 信号通路调节巨噬细胞极化对银屑病样小鼠皮损的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(4): 680–687.

银屑平丸通过调控 JAK1/STAT3 信号通路调节巨噬细胞极化对银屑病样小鼠皮损的影响

赵雅情¹, 杨 柳¹, 沈乐乐², 席建元^{2*}, 蒋宁兰^{2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

〔摘要〕目的 探讨银屑平丸通过 Janus 激酶 1/信号转导及转录激活因子 3(JAK1/STAT3)信号通路对银屑病样小鼠巨噬细胞极化的影响及其机制。方法 采用咪喹莫特诱导建立银屑病样小鼠模型。小鼠随机分为空白组, 模型组, 阿维 A 组, 银屑平丸低、中、高剂量组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组, 每组 8 只。观察皮损并计算银屑病面积及严重程度指数(PASI)评分; HE 染色观察病理变化; 免疫荧光染色检测分化簇(CD)86、CD206 表达; Western blot 检测 JAK1、p-JAK1、STAT3、p-STAT3 蛋白表达; ELISA 检测血清白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 IL-10 水平。结果 与空白组比较, 模型组 PASI 评分升高($P<0.01$); 皮肤组织呈典型银屑病样病理改变, 如角化过度、角化不全及炎症细胞浸润; 皮损中 CD86 表达升高($P<0.01$); 血清 IL-6、TNF- α 水平升高, IL-10 水平降低($P<0.01$); p-JAK1/JAK1、p-STAT3/STAT3 比值升高($P<0.01$)。与模型组比较, 阿维 A 组、低剂量组、中剂量组、高剂量组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 PASI 评分降低($P<0.05$, $P<0.01$); 皮肤组织角化过度、角化不全及炎症细胞浸润减轻; CD206 阳性细胞比例升高($P<0.01$); p-JAK1/JAK1、p-STAT3/STAT3 比值, IL-6、TNF- α 水平均降低($P<0.01$); 阿维 A 组、中剂量组、高剂量组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 IL-10 水平升高, CD86 阳性细胞比例降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论 银屑平丸可能通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路活化, 促进巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化, 从而调节炎症反应, 减轻银屑病样皮损。

〔关键词〕银屑病; 银屑平丸; 巨噬细胞极化; JAK1/STAT3 通路; 炎症水平

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.04.004

Yinxieping Pill alleviates skin lesions in psoriasis-like mice by modulating macrophage polarization through the JAK1/STAT3 signaling pathway

ZHAO Yaqing¹, YANG Liu¹, SHEN Lele², XI Jianyuan^{2*}, JIANG Ninglan^{2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

〔Abstract〕Objective To investigate the effects and underlying mechanisms of Yinxieping Pill on macrophage polarization in psoriasis-like mice via the Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK1/STAT3) signaling pathway. Methods A psoriasis-like mouse model was induced using imiquimod. Mice were randomly assigned to seven groups ($n=8$ each): blank control group, model group, Alitretin group, low-, medium-, and high-dose Yinxieping Pill groups, and JAK1 inhibitor Upadacitinib group. Skin lesions were evaluated, and the psoriasis area and severity index (PASI) scores were calculated. Histopathological changes were assessed by HE staining. Immunofluorescence staining was used to determine CD86 and CD206

〔收稿日期〕2025-10-06

〔基金项目〕2024 年度湖南省中医药管理局科研课题一般项目(B2024054); 湖南中医药大学“一方”研究生创新项目(2023YF07)。

〔通信作者〕* 蒋宁兰, 女, 主治医师, 硕士, E-mail: 196406850@qq.com; 席建元, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: xijianyuan2010@126.com。

expressions. Protein levels of JAK1, p-JAK1, STAT3, and p-STAT3 were measured by Western blot. Serum levels of interleukin IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and IL-10 were quantified using ELISA. **Results** Compared with the blank control group, the model group exhibited significantly increased PASI scores ($P<0.01$), typical psoriasis-like histopathological features including hyperkeratosis, parakeratosis, and inflammatory cell infiltration, elevated CD86 expression in skin lesions ($P<0.01$), increased serum IL-6 and TNF- α levels, decreased IL-10 levels ($P<0.01$), and elevated p-JAK1/JAK1 and p-STAT3/STAT3 ratios ($P<0.01$). Compared with the model group, the PASI scores decreased in the Acitretin group, low-dose group, medium-dose group, high-dose group, and JAK1 inhibitor Upadacitinib group ($P<0.05$, $P<0.01$); hyperkeratosis, parakeratosis, and inflammatory cell infiltration in skin tissues were alleviated; the proportion of CD206-positive cells increased in all treatment groups ($P<0.01$), while the ratios of p-JAK1/JAK1 and p-STAT3/STAT3, as well as the levels of IL-6 and TNF- α decreased ($P<0.01$); the levels of IL-10 increased and the proportion of CD86-positive cells reduced in the Acitretin group, medium-dose group, high-dose group, and JAK1 inhibitor Upadacitinib group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Yinxieping Pill may alleviate psoriasis-like skin lesions by inhibiting JAK1/STAT3 signaling pathway activation, promoting macrophage polarization from the pro-inflammatory M1 phenotype to the anti-inflammatory M2 phenotype, thereby regulating the inflammatory response.

[**Keywords**] psoriasis; Yinxieping Pill; macrophage polarization; JAK1/STAT3 pathway; inflammation levels

银屑病是一种由免疫介导的慢性复发性炎症性皮肤病,临床主要表现为界限清晰的红斑、丘疹或斑块,表面覆以银白色鳞屑,目前全球银屑病患病率为2%~3%^[1]。银屑病的发病机制较为复杂,目前普遍认为免疫微环境紊乱是其核心环节,其发展与免疫调节功能异常密切相关,主要涉及巨噬细胞、真皮树突状细胞、T细胞及中性粒细胞等免疫细胞浸润及其分泌细胞因子的相互作用^[2]。M1型巨噬细胞可分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6等促炎性细胞因子,驱动炎症反应;M2型巨噬细胞分泌IL-10等抗炎因子。在银屑病的炎症微环境中,上述巨噬细胞极化失衡被认为与疾病的发生发展密切相关^[3]。

现有西医治疗手段虽具有确切疗效,但长期使用可能导致不良反应或病情反跳。近年来,多项研究发现,多种中药活性成分可通过抑制Janus激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路发挥抗银屑病样炎症作用^[4]。如小檗碱与莪术醇均可阻断角质形成细胞JAK1/STAT3激活,降低IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,从而减轻银屑病样炎症^[5-6];丹参酮IIA及其衍生物可干预核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路,促进巨噬细胞向M2表型转化,从而改善皮肤炎症^[7]。JAK1/STAT3通路是银屑病炎症放大的关键节点,其过度激活可促进角质形成细胞增殖、诱导促炎性细胞因子释放

并推动巨噬细胞向M1型极化^[8]。同时,M1/M2极化失衡亦与皮损持续存在相关^[9]。因此,调节M1/M2极化平衡并抑制JAK1/STAT3信号通路活化,可能成为缓解银屑病样炎症的有效策略。

银屑平丸是由《医宗金鉴·外科心法要诀》所载犀角地黄汤化裁而成,具有凉血解毒、活血化瘀、养阴清热功效。已有研究表明,其能够干预Notch信号通路,降低血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平,具有较强的抗炎及免疫调节作用^[10-12]。然而,银屑平丸是否通过调控JAK1/STAT3信号通路影响巨噬细胞极化以发挥抗银屑病作用,目前尚缺乏明确的研究证据。

本研究以咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型,探讨银屑平丸是否通过调控JAK1/STAT3信号通路影响巨噬细胞极化状态,从而改善银屑病样皮肤炎症,以期为其防治银屑病的作用机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

56只健康6周龄雄性BALB/c小鼠,体质量18~22 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物质量合格证号:430727241103069715,饲养于22~25℃、55%±5%湿度的环境,自由饮水及进食。本实验经湖南中医药大学动物实验中心动物实验伦理委员会审查,伦理合格证号:HNUCM21-2410-09。

1.2 主要药物

银屑平丸(湖南中医药大学第一附属医院自制

药,规格:60 g/瓶,批号:20230421);阿维 A 胶囊(重庆华邦制药股份有限公司,规格:10 mg/粒,国药准字 H20233806,批号:230320017);5%咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,规格:3 g/支,国药准字 H20030129);白凡士林(南昌白云药业有限公司,规格:500 g/瓶,批号:20230321);JAK1 抑制剂乌帕替尼(Upadacitinib)(美国安必奇生物科技有限公司,规格:10 mg,货号:A165008)。

1.3 主要试剂

STAT3、p-STAT3、JAK1、p-JAK1 一抗(美国 Proteintech 公司,批号:00143630、3k59164、10034543、3m59833);GAPDH 抗体(艾博唯生物科技有限公司,货号:AB0037);HRP 标记山羊抗兔 IgG(赛维尔生物科技有限公司,货号:G1213);IL-6、IL-10、TNF- α (上海茁彩生物科技有限公司,货号:ZC-37988W、ZC-37962W、ZC-39024W);Cy3 荧光染料、Alexa Fluor 488 荧光染色试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,货号:BA1031、BA1127);DAPI(上海碧云天生物技术有限公司,货号:C1006)。

1.4 主要仪器

全景切片扫描仪、扫描浏览软件(匈牙利 3DHi-tech 公司,型号:PANNORAMIC DESK、CaseViewer 2.4);酶标仪(美国 Molecular Devices 公司,型号:Spectra-Max Plus384);恒温水浴锅、高速组织研磨仪(上海净信实业发展有限公司,型号:HH-6、KZ-II);自动洗板机(深圳市普康电子有限公司,型号:PW-480);纯水机(四川水思源环境科技有限公司,型号:SSY-II);高速冷冻微量离心机、掌上离心机(美国 Thermo Scientific 公司,型号:CF1524R、S1010E);电磁炉(浙江苏泊尔股份有限公司,型号:C22-IH69E5);垂直电泳仪、转印电泳仪(武汉赛维尔生物科技有限公司,型号:SVE-2、SVT-2);钟摆摇床(上海碧云天生物技术有限公司,型号:E6673);精密 pH 计(上海仪电科学仪器股份有限公司,型号:PHS-3C)。

1.5 分组及造模

实验动物随机分为 7 组:空白组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、阿维 A 组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组,每组 8 只。参照文献方法建立银屑病样小鼠模型^[13]。将小鼠颈背部 2 cm $\times$ 3 cm 区域毛发剃除后,取 5%咪喹莫特乳膏 35 mg 均匀涂抹

于脱毛区域皮肤,每天 1 次,连续 7 d。若小鼠涂抹部位皮肤出现红斑、鳞屑等银屑样病变,即视为模型构建成功。空白组小鼠每日外涂等量凡士林乳膏^[14]。

1.6 干预方法

在外用造模的同时进行灌胃给药。依据银屑平丸临床推荐剂量 0.75 g/kg,按人鼠体质量换算办法^[15]计算获得中剂量为 23.4 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,低剂量为临床等效剂量的 0.5 倍(11.7 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),高剂量为 2 倍临床等效剂量(46.8 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)。按照阿维 A 临床推荐剂量换算,小鼠阿维 A 组的临床等效剂量为 6 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹。空白组及模型组小鼠灌胃 0.9%氯化钠溶液 0.1 mL/10 g;阿维 A 组灌胃阿维 A 药液 0.2 mL/10 g;银屑平丸组灌胃相应剂量药液 0.2 mL/10 g;JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组在灌胃银屑平丸高剂量药液的同时腹腔注射 JAK1 选择性抑制剂 Upadacitinib(10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹,0.2 mL $\cdot$ d⁻¹/10 g)。各组小鼠每日灌胃 1 次,连续给药 7 d。

1.7 动物取材

末次给药 1 h 后,各组小鼠经腹腔注射戊巴比妥钠(80 mg/kg)麻醉,眼球取血后离心,取上清液立即于-80℃保存。继而处死小鼠,在无菌条件下采集造模区域皮肤组织,一部分置于 4%多聚甲醛中固定,另一部分于-80℃冷冻保存,用于后续实验分析。

1.8 观察指标

1.8.1 银屑病变面积与严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)评分检测 造模期间,于第 3、5、7 天观察各组小鼠皮损变化,并依据 PASI 进行评分^[16]。分别评估背部皮肤红斑、鳞屑及表皮增厚程度,每项按 0~4 分标准评分(0=无明显改变,1=轻度,2=中度,3=明显,4=最严重),总分为 0~12 分,分值越高表示皮损越严重。由两名实验者独立评分,取平均值用于统计分析。

1.8.2 HE 染色观察皮损组织病理学变化 取经 4%多聚甲醛固定 24 h 的皮损组织,依次经 70%、80%、90%、95%及无水乙醇脱水(每级 1 h),经二甲苯透明后进行石蜡包埋。包埋组织切片厚度为 4 μ m,置于 60℃烘箱烘片 1 h。按常规方法进行 HE 染色。苏木精染色 5 min,自来水冲洗 1 min,1%盐酸乙醇分化 5~10 s,碱水返蓝 30 s,伊红染色 2 min,

经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后树胶封片。每组随机选取 3 只小鼠皮损组织进行石蜡切片观察,每只小鼠取 3 个视野进行评价,在光学显微镜下观察各组小鼠皮损的表皮增生、角化及炎症细胞浸润等病理学变化,并采集典型视野图像进行记录与分析。

1.8.3 免疫荧光染色检测巨噬细胞极化与定量分析

组织切片经脱蜡、抗原热修复后,置于 4%过氧化氢溶液中孵育 20 min,并以 5%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)封闭 1 h。加入 CD206 特异性一抗(1:100),4 ℃孵育 12~16 h。PBS 洗涤后加入荧光标记(488)羊抗小鼠 IgG 二抗,室温避光孵育 1 h。随后加入 CD86 特异性一抗,4 ℃孵育 12~16 h,再加入 Cy3 荧光染料(Cyanine 3 dye, Cy3)标记的羊抗兔 IgG,37 ℃避光孵育 1 h。封片后于荧光显微镜下采集图像。选取每组 3 只小鼠,每只小鼠 3~5 个视野进行分析。图像在相同显微镜条件下采集,使用 ImageJ 软件提取 CD206(绿色)和 CD86(红色)通道,选择真皮乳头层及炎症浸润区域的固定面积(region of interest, ROI),扣除背景后测定积分光密度和平均荧光强度,并以阳性细胞百分比表示表达水平。

1.8.4 Western blot 检测皮损组织 JAK1、p-JAK1、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平 取小鼠皮损组织 50~100 mg,加入含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,冰上匀浆 30 min 后以 13 000×g、4 ℃离心 15 min,取上清液。采用 BCA 法测定蛋白浓度,取 50 μg 总蛋白与 5×SDS 上样缓冲液混合,于 100 ℃金属浴变性 5 min。经 10% SDS-PAGE 分离后,使用半干转膜法将蛋白转移至 PVDF 膜,转膜时间 1 h。转膜后以 5%脱脂奶粉-TBST (含 0.1% Tween-20)于室温封闭 1 h。加入 STAT3、JAK1、p-JAK1、p-STAT3 一抗(稀释比例均为 1:1 000),于 4 ℃过夜孵育。次日回收一抗后以 TBST 洗膜 5 次(每次 5 min)。加入二抗(稀释比例为 1:5 000),室温孵育 1 h。随后以 TBST 洗膜 5 次,加入化学发光液显色。每组随机选取 3 只小鼠皮损组织进行实验。所有样本均进行 3 次独立重复实验。蛋白条带均使用 ImageJ 1.53 进行灰度分析。

1.8.5 ELISA 检测血清 IL-6、IL-10、TNF-α 水平 每组随机取 3 只麻醉后小鼠,眼眶采血 0.5~1 mL,以

1 000×g、4 ℃离心 15 min,分离血清。根据试剂盒说明书操作,检测血清 IL-6、IL-10、TNF-α 水平。

1.9 统计学方法

通过 SPSS 27.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。计量数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。数据经检验符合正态分布且组间方差齐。组间差异采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 银屑平丸对银屑病样小鼠皮损及 PASI 评分的影响

与空白组比较,模型组第 3、5、7 天 PASI 评分均升高($P < 0.01$),提示银屑病样小鼠模型构建成功。与模型组比较,低剂量组第 5、7 天 PASI 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),中剂量组、高剂量组、阿维 A 组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组第 3、5、7 天 PASI 评分均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。详见表 1、图 1。

表 1 各组小鼠第 3、5、7 天 PASI 评分比较($n=8$, $\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of PASI scores on days 3, 5, and 7 in each group of mice ($n=8$, $\bar{x} \pm s$, points)

组别	第 3 天	第 5 天	第 7 天
空白组	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
模型组	3.500±0.534 ^{##}	6.375±0.744 ^{##}	9.375±0.517 ^{##}
低剂量组	3.125±0.640	5.375±0.517*	8.375±0.517**
中剂量组	2.875±0.353*	5.250±0.707**	8.125±0.640**
高剂量组	2.625±0.517*	5.125±0.640**	7.625±0.744**
阿维 A 组	2.500±0.755**	5.000±0.755**	7.250±0.707**
JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组	2.375±0.517**	4.875±0.640**	7.125±0.640**

注:与空白组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.2 银屑平丸对银屑病样小鼠皮肤病理的影响

空白组小鼠皮肤组织表皮结构完整,真皮层可见毛囊、皮脂腺等附属器官散在分布,未见坏死及炎症细胞浸润等异常。模型组皮肤组织呈典型银屑病样病理特征,表皮厚薄不均,多处可见痂层形成及坏死细胞碎片,伴角化过度 and 角化不全;表皮可见少量坏死细胞及粒细胞,部分棘细胞包绕角质形成;真皮层附属器散在分布,可见少量坏死细胞碎片,并伴较多淋巴细胞及粒细胞浸润;皮下组织位于真皮下方,主要由疏松结缔组织、脂肪组织及肌层构成。与模型

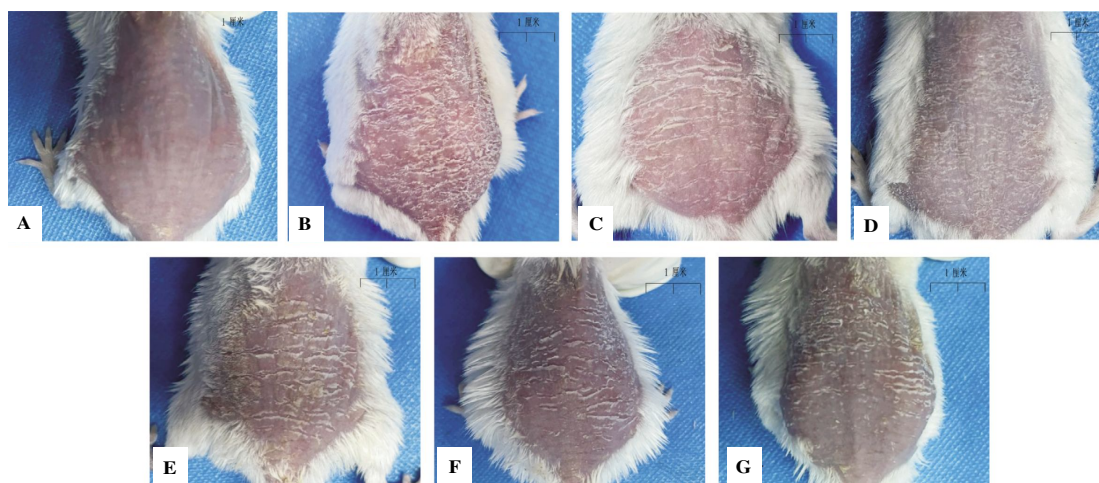


图 1 各组小鼠第 7 天背部皮肤对比图

Fig.1 Comparison of dorsal skin on day 7 in each group of mice

注: A.空白组; B.模型组; C.低剂量组; D.中剂量组; E.高剂量组; F.阿维 A 组; G.JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组。

组相比,阿维 A 组、银屑平丸各剂量组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组的角化过度、角化不全程度显著缓解,乳头层水肿及出血程度明显减轻,坏死细胞碎片减少,炎症细胞浸润显著降低,部分视野未见明显浸润。详见图 2。

2.3 银屑平丸对银屑病样小鼠巨噬细胞极化状态的影响

与空白组比较,模型组 CD86 阳性细胞比例升高($P<0.01$)。与模型组比较,中剂量组、高剂量组、阿维 A 组、JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 CD86 阳性细胞比例降低($P<0.05$, $P<0.01$);低、中、高剂量组及阿维 A 组、JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 CD206

阳性细胞比例升高($P<0.01$)。详见图 3、表 2。

2.4 银屑平丸对银屑病样小鼠 JAK1/STAT3 信号通路的影响

与空白组比较,模型组 p-JAK1/JAK1 及 p-STAT3/STAT3 比值均升高($P<0.01$)。与模型组比较,银屑平丸各剂量组、阿维 A 组、JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 p-JAK1/JAK1 及 p-STAT3/STAT3 比值降低 ($P<0.01$)。详见图 4、表 3。

2.5 银屑平丸对银屑病样小鼠血清炎症因子的影响

与空白组比较,模型组 IL-6 及 TNF- α 水平均升高,IL-10 水平降低($P<0.01$)。与模型组比较,银屑平丸各剂量组、阿维 A 组、JAK1 抑制剂 Upadaci-

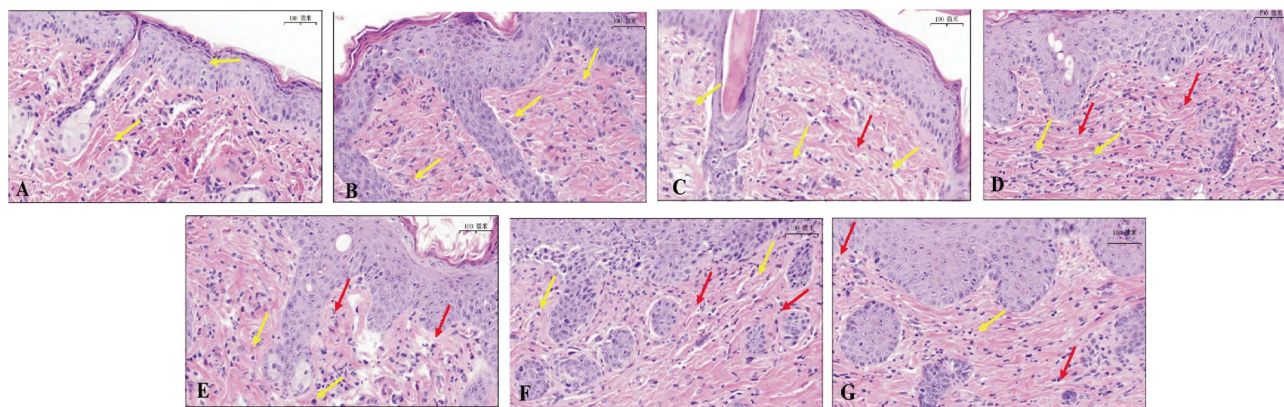


图 2 各组小鼠皮肤组织形态 HE 染色图($\times 400$)

Fig.2 HE staining images of skin tissue morphology in each group of mice ($\times 400$)

注: A.空白组; B.模型组; C.低剂量组; D.中剂量组; E.高剂量组; F.阿维 A 组; G.JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组。红色箭头表示坏死细胞碎片,黄色箭头表示炎症细胞浸润,比例尺=100 μm 。

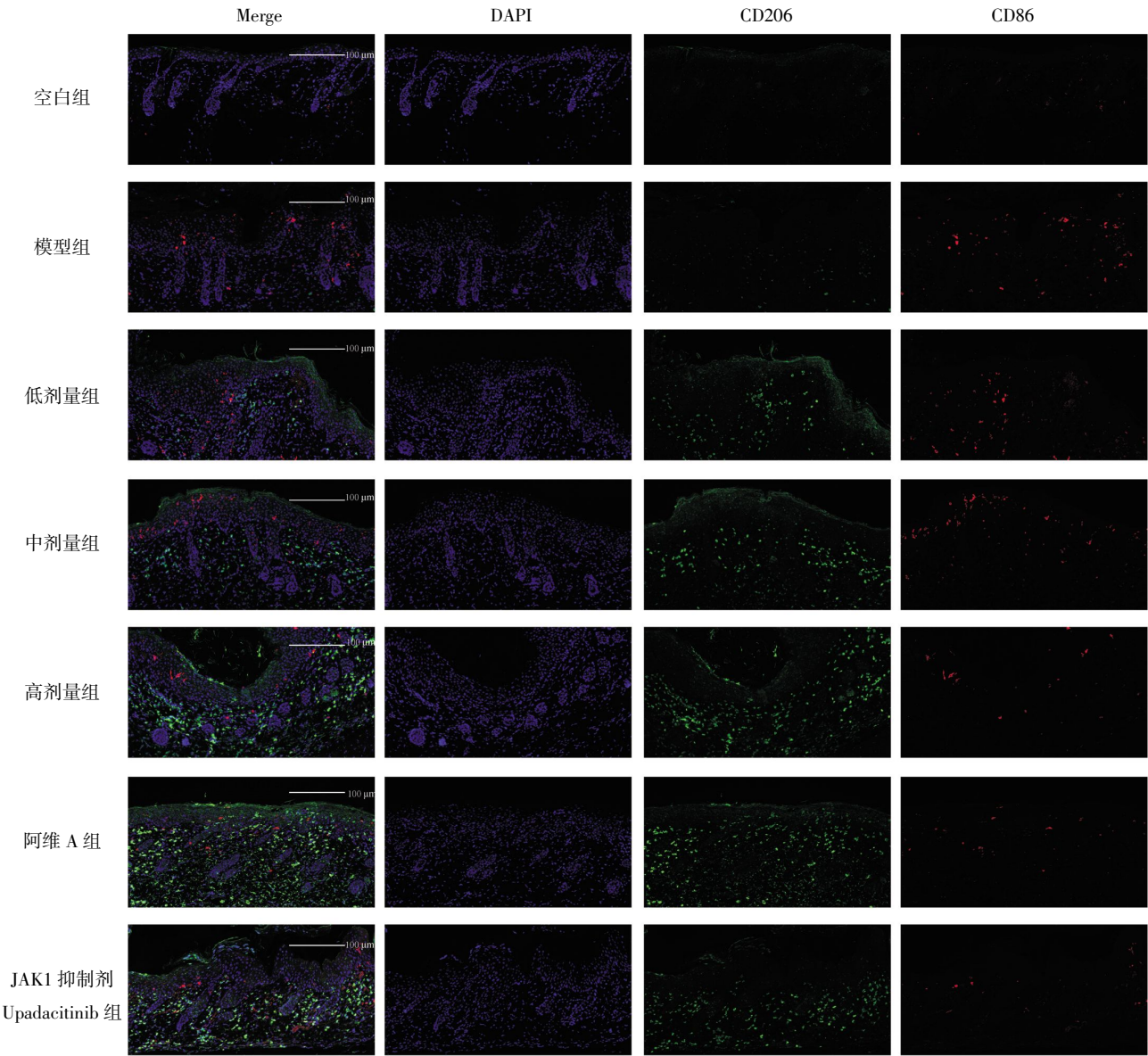


图 3 各组小鼠皮肤组织免疫荧光染色图(×200)

Fig.3 Immunofluorescence staining images of skin tissue in each group of mice (×200)

注:CD86(红),CD206(绿),DAPI(蓝);比例尺=100 μm。

表 2 各组小鼠 CD86、CD206 阳性细胞比例比较

($n=3, \bar{x} \pm s, \%$)

Table 2 Comparison of CD86 and CD206 positive cell ratios in each group of mice ($n=3, \bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD86 阳性细胞比例/%	CD206 阳性细胞比例/%
空白组	0.63±0.30	0.12±0.09
模型组	4.60±0.30 ^{##}	0.08±0.02
低剂量组	3.39±0.64	4.91±0.10**
中剂量组	2.84±0.49*	5.65±0.32**
高剂量组	2.24±0.44**	9.10±0.72**
阿维 A 组	1.92±1.17**	20.95±0.61**
JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组	1.78±0.20**	21.15±0.79**

注:与空白组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

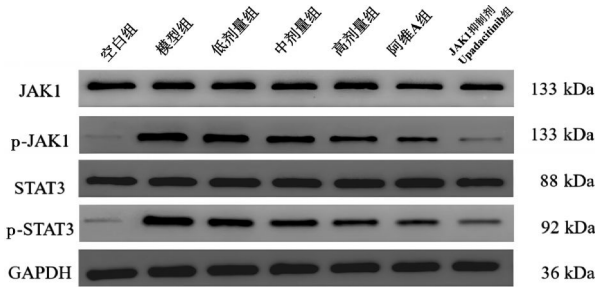


图 4 各组 JAK1/STAT3 通路蛋白条带图($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig.4 Protein bands of JAK1/STAT3 pathway in each group of mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

tinib 组 IL-6 及 TNF- α 水平降低($P<0.01$);中剂量组、高剂量组、阿维 A 组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 IL-10 水平升高($P<0.05, P<0.01$)。详见表4。

表 3 各组小鼠 JAK1/STAT3 信号通路相关蛋白表达水平比较($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of JAK1/STAT3 signaling pathway-related protein expression levels in each group of mice ($n=3, \bar{x} \pm s$)

组别	p-JAK1/JAK1	p-STAT3/STAT3
空白组	0.269±0.042	0.274±0.052
模型组	1.164±0.104 ^{##}	1.161±0.103 ^{##}
低剂量组	0.886±0.080**	0.903±0.087**
中剂量组	0.804±0.070**	0.796±0.077**
高剂量组	0.530±0.005**	0.540±0.010**
阿维 A 组	0.476±0.059**	0.491±0.059**
JAK1 抑制剂		
Upadacitinib 组	0.400±0.008**	0.423±0.014**

注:与空白组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,** $P<0.01$ 。

表 4 各组小鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 表达水平比较($n=3, \bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

Table 4 Comparison of serum IL-6, TNF- α , and IL-10 expression levels in each group of mice ($n=3, \bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	IL-6	TNF- α	IL-10
空白组	29.413±0.560	129.620±3.586	183.834±6.090
模型组	42.067±1.117 ^{##}	187.884±0.642 ^{##}	126.493±7.568 ^{##}
低剂量组	34.043±1.113**	162.430±2.067**	131.800±3.112
中剂量组	32.157±0.463**	149.804±7.389**	142.482±5.747*
高剂量组	32.050±0.646**	138.274±3.904**	154.651±0.969**
阿维 A 组	28.836±0.179**	131.299±5.083**	148.707±10.082**
JAK1 抑制剂			
Upadacitinib 组	28.663±0.304**	130.430±0.554**	156.210±2.052**

注:与空白组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3 讨论

中医学将银屑病归属于“松皮癣”“白疔”等范畴,国医大师禡国维提出“从血分立法”治疗银屑病,临床常以犀角地黄汤加减,取其凉血解毒、透热转气之法^[17]。席建元教授在继承上述治疗理念的基础上创制银屑平丸,用于银屑病的临床治疗。该方临床应用已有数十年,疗效确切,然其组方复杂,其作用通路与分子机制仍需进一步阐明^[18]。银屑平丸由生地黄、白花蛇舌草、半枝莲、大青叶、赤芍、牡丹皮、丹参、紫草、女贞子、墨旱莲、山药、白鲜皮、甘草等药物组成,方中生地黄为君,滋阴凉血;赤芍、牡丹皮为臣,清热散瘀;白花蛇舌草、半枝莲等为佐药,清热解毒;甘草为使,调和诸药。本研究观察到银屑平丸对 JAK1/STAT3 通路及巨噬细胞 M1/M2 极化

具有一定调控作用,与传统方药“凉血解毒、调节免疫”的治法内涵相互印证。

本研究采用外用咪喹莫特乳膏建立银屑病样小鼠模型,并参考《中国银屑病诊疗指南(2023 版)》中的推荐用药,将阿维 A 胶囊作为系统治疗药物阳性对照^[19]。结果显示,模型组巨噬细胞 M1 型标志物 CD86 表达显著升高,而 M2 型标志物 CD206 变化不明显。同时,模型组小鼠血清 IL-6、TNF- α 水平升高,而 IL-10 水平降低,表明银屑病模型构建成功。药物干预后,中剂量组、高剂量组、阿维 A 组及 JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组 CD86、TNF- α 、IL-6 水平降低,CD206 表达上调,同时在一定程度上调节 IL-10 水平。上述结果表明,药物干预后巨噬细胞 M1 型相关指标下降、M2 型相关指标升高,提示其巨噬细胞极化状态得到改善。

基于上述研究结果,进一步从免疫微环境角度探讨银屑平丸的作用机制。当巨噬细胞受到微环境刺激或细胞因子调控时,可分化为 M1 型或 M2 型。M1 型巨噬细胞诱导炎症因子上调,形成强烈炎症反应;M2 型巨噬细胞则发挥抗炎作用,减轻组织炎症损伤^[20]。巨噬细胞作为固有的免疫细胞,在银屑病的发病机制中起重要作用。银屑病皮损及其周围组织的持续炎症可导致巨噬细胞极化失衡,从而诱发强烈的炎症反应^[21-22]。调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡有助于改善银屑病病理过程,可能成为该病防治的重要靶点^[23]。本研究进一步探讨了银屑平丸促进巨噬细胞由 M1 表型向 M2 表型极化的可能机制。结果显示,与模型组比较,低、中、高剂量组及阿维 A 组、JAK1 抑制剂 Upadacitinib 组均能显著降低 p-JAK1/JAK1 及 p-STAT3/STAT3 比值,提示 JAK1/STAT3 信号通路可能参与巨噬细胞极化调控。已有研究表明,JAK1/STAT3 信号通路在多种炎症刺激下被激活^[24],可诱导 M1 型巨噬细胞极化并促进促炎性细胞因子表达,从而加剧炎症反应^[25]。结合本研究结果,银屑平丸可能通过抑制 JAK1/STAT3 信号通路活化,减少促炎性细胞因子生成并促进抗炎因子表达,从而影响巨噬细胞极化状态。其作用表现为 M1 型相关指标下降及 M2 型相关指标升高,进而发挥抗炎作用。然而,本研究仅采用 JAK1 选择性抑制剂 Upadacitinib 进行干预,未设置 JAK1/STAT3 通路激活剂组及体外巨噬细胞实验,尚不能充分阐明其对该信号通路的直接调控机制。后续研究拟进一步引入

JAK1/STAT3 通路激活剂(如 IL-6、Oncostatin M)及 RAW264.7 或 BMDM 细胞模型,通过外源性刺激验证其对该信号通路的直接调控作用。

综上所述,银屑平丸可能通过抑制银屑病相关 M1 型巨噬细胞极化并促进 M2 型极化发挥抗炎作用,其机制可能与调控 JAK1/STAT3 信号通路密切相关。

参考文献

- [1] VIČIĆ M, KAŠTELAN M, BRAJAC I, et al. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11574.
- [2] LOWES M A, SUÁREZ-FARIÑAS M, KRUEGER J G. Immunology of psoriasis[J]. *Annual Review of Immunology*, 2014, 32: 227–255.
- [3] COIMBRA S, FIGUEIREDO A, CASTRO E, et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis[J]. *International Journal of Dermatology*, 2012, 51(4): 389–395.
- [4] FURTUNESCU A R, GEORGESCU S R, TAMPA M, et al. Inhibition of the JAK–STAT pathway in the treatment of psoriasis: A review of the literature[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(9): 4681.
- [5] SUN S N, ZHANG X J, XU M R, et al. Berberine downregulates CDC6 and inhibits proliferation via targeting JAK–STAT3 signaling in keratinocytes[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10: 274.
- [6] LV M F, SHAO J Y, JIANG F, et al. Curcumin may alleviate psoriasis-like inflammation by inhibiting keratinocyte proliferation and inflammatory gene expression via JAK1/STAT3 signaling[J]. *Aging*, 2021, 13(14): 18392–18403.
- [7] GAO S, WANG Y L, LI D, et al. Tanshinone II A alleviates inflammatory response and directs macrophage polarization in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 264–275.
- [8] SANO S, CHAN K S, CARBAJAL S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model[J]. *Nature Medicine*, 2005, 11(1): 43–49.
- [9] WANG H L, PETERS T, KESS D, et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(8): 2105–2114.
- [10] 彭礼真, 席建元, 祁林. 银屑平丸对银屑病样小鼠模型皮损中 Notch1 和 Jagged1 的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(10): 1546–1550.
- [11] 沈乐乐, 李森, 彭子怡, 等. 基于 Notch 信号通路探讨银屑平丸含药血清对 TNF- α 诱导的人表皮角质形成细胞相关蛋白及炎症因子的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(9): 1171–1178.
- [12] 鲍秋羽, 席建元, 刘梨. 基于 Notch 信号通路探讨银屑平丸对银屑病模型小鼠皮损及血清炎症因子的调节作用[J]. *陕西中医*, 2021, 42(8): 999–1004.
- [13] VAN DER FITS L, MOURITS S, VOERMAN J S A, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 182(9): 5836–5845.
- [14] 杨婧宇, 张倩, 陈思, 等. 基于肠道菌群探讨 GS-9620 改善 IMQ 诱导的小鼠银屑病样炎症的研究[J]. *中国实验动物学报*, 2025, 33(7): 1021–1031.
- [15] 孙敬方. *动物实验方法学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 116–125.
- [16] 李倾, 屠佳妮, 胡佳, 等. 咪喹莫特诱导银屑病动物模型的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2025, 33(8): 1222–1234.
- [17] 张文娟, 胡冯菊, 黎莉, 等. 凉血解毒透邪法调节皮肤常驻记忆性 T 细胞缓解寻常型银屑病复发的作用及机制研究[J]. *新中医*, 2025, 57(2): 166–175.
- [18] 李雨庭, 李诗畅, 牛雯颖, 等. 方剂药理研究的方法与思路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(21): 229–234.
- [19] 史玉玲. 《中国银屑病诊疗指南(2023 版)》解读[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(5): 631–633.
- [20] PÉREZ S, RIUS-PÉREZ S. Macrophage polarization and reprogramming in acute inflammation: A redox perspective[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(7): 1394.
- [21] 徐宁, 赵有祺, 徐灵芝. 内质网应激对免疫细胞分泌细胞因子调节作用的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(1): 157–164.
- [22] AGEVA T, RIZVANOV A, MUKHAMEDSHINA Y. NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways as crucial regulators of neuroinflammation and astrocyte modulation in spinal cord injury[J]. *Cells*, 2024, 13(7): 581.
- [23] 邱桂荣, 李晓健, 严张仁, 等. 短链脂肪酸与免疫细胞治疗寻常性银屑病研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(10): 1162–1167.
- [24] FURUE K, ITO T, TSUJI G, et al. Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis[J]. *Giornale Italiano Di Dermatologia e Venereologia*, 2019, 154(4): 418–424.
- [25] QIN H W, HOLDBROOKS A T, LIU Y D, et al. SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 189(7): 3439–3448.