

药, 2019, 41(4): 927-929.

[66] 齐 越, 贾 冬, 张 筠, 等. 癫痫清颗粒对海人藻酸致痫大鼠海马内氧化应激及 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(26): 40-44.

[67] 张 韧, 程为平, 庞 博. 石甘散对戊四氮致痫大鼠海马组织 MDA、GSH-Px、SOD 含量影响的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(4): 454-457.

[68] 庞 博, 张 韧, 张 奇, 等. 石甘散对戊四氮致痫大鼠氧化应激反应及 Nrf2、HO-1 因子影响的研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(10): 1722-1725; 1729.

[69] 赵 畅, 任鲜卉, 申玉勤, 等. 痫愈益智汤对癫痫大鼠行为和海马脂质过氧化的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2012, 28(3): 259-262.

[70] 徐薇薇, 赵 颖, 王苏妹, 等. 基于 Nrf2/Keap1 通路探讨柴贝止痫汤对海人酸致痫大鼠的神经保护作用机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(9): 1169-1175.

[71] 王小娣, 赵东鹰. 定痫汤加味辅助治疗癫痫全面性发作的疗效及对脑电图间期放电、氧化应激的影响[J]. 新中医, 2023, 55(1): 76-79.

[72] 余广兰, 魏 俊. 乌灵胶囊对卒中后癫痫病人炎症因子及氧化应激水平的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 413-416.

[73] 杨 成. 复方丹参滴丸联合卡马西平对癫痫患者氧化应激及炎症因子的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(23): 158-160.

中药通过调控 Notch 信号通路干预银屑病作用机制的研究进展

董宵汗¹, 薛凯元¹, 俞鹏飞¹, 张译丹¹, 安月鹏², 杨素清^{2*}

(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)

摘要: 银屑病是以红斑、丘疹、鳞屑为典型表现的慢性炎症性疾病, 其发病机制十分复杂, 涉及多种细胞因子介导的数条信号通路。Notch 信号通路作为包膜间信号传输的中心, 与银屑病的发病高度相关, 其机制可能与调控角质形成细胞的生命周期、促进真皮微血管的形成有关。目前, 通过抑制 Notch 信号通路干预细胞的生物制剂取得了较好的疗效, 但仍有不良事件发生。中药对银屑病的理论认识较系统, 治疗效果良好, 基于现代药理学与分子生物学发现许多单体与复方能通过 Notch 信号通路抑制表皮细胞过度增殖, 降低炎症因子水平, 从而控制银屑病皮损的进展。本文总结并归纳国内外关于中药调控 Notch 信号通路的最新研究, 以期对相关干预及临床新药开发提供更多理论依据。

关键词: 中药; 银屑病; Notch 信号通路; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)07-2291-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.024

银屑病是自身免疫失调介导的慢性、炎症性疾病, 常侵犯四肢、头皮、关节等处, 表现为点滴状或块状红斑、丘疹、鳞屑伴有瘙痒^[1]。本病有明显的家族内遗传倾向, 并且与多种外界刺激因素, 如寒冷、咽喉炎症等相关, 在东亚地区的患病率有持续上升的趋势, 其中我国新增患者数量较多^[2], 主要表现为通过白细胞介素-36 (interleukin-36, IL-36) 等细胞因子介导的 T 细胞免疫损伤, 故研究免疫失调与银屑病发病机制的关系十分关键^[3]。其中, Notch 信号通路举足轻重, 银屑病患者皮肤的角质形成细胞通过该通路逐级信号转导激活相邻细胞, 造成已有皮损迅速扩大, 可能是导致银屑病同形反应的潜在因素^[4]。目前, 银

屑病的治疗手段以免疫抑制剂、生物制剂为主, 但存在疗效不稳定、价格昂贵、不良反应多的问题, 甚至有干预后病情反而加重的报道^[5], 故寻求安全稳定、价格低廉的相关药物十分迫切^[6]。中药可通过不同信号通路干预银屑病, 如 Notch 信号通路、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路、Janus 酪氨酸蛋白激酶/信号转导、转录激活因子信号通路等^[7], 近年来关于其调控 Notch 信号通路的研究成果颇丰, 与西医结合时可发挥高效、安全、多位点、差异化的优势。本文总结中药调控 Notch 信号通路干预银屑病作用机制的研究进展, 以期为进一步相关干预提供参考。

收稿日期: 2025-05-10

基金项目: 国家自然科学基金 (81904201, 81973846); 黑龙江省自然科学基金 (LH2019H108)

作者简介: 董宵汗 (2000—), 男 (满族), 硕士生, 研究方向为中医药防治疑难性皮肤病。Tel: 17735135905, E-mail: 798438806@qq.com

* 通信作者: 杨素清 (1964—), 女, 博士, 教授, 研究方向为中医药防治疑难性皮肤病。Tel: 13942949155, E-mail: ysq_6410@163.com

1 Notch 信号通路

Notch 信号通路的主要作用是调节细胞生命周期，介导相邻细胞通过膜接触实现的免疫应答^[8]，涉及细胞分泌、复制、分化、凋亡等多个生理过程。Notch 信号通路主要由 Notch 蛋白、转录因子结合蛋白及靶基因 *Hes1*、*Hes5*、*Hey* 组成。Notch 蛋白可分为 2 类，一类是存在于相邻细胞膜上的受体蛋白（Delta/Serrate/Lag，DSL），共有 5 种，分别为 Delta-like1、Delta-like3、Delta-like4、锯齿蛋白-1（Jagged-1）、锯齿蛋白-2（Jagged-2）；另一类是存在于靶细胞膜上的配体蛋白，共有 4 种，分别为 Notch1、Notch2、Notch3、Notch4。当配体蛋白与受体蛋白在细胞外结合后，受体蛋白的胞外部分与跨膜部分在 S2、S3 位点分别受到金属蛋白酶和 γ 分泌酶剪切，具有核定位信号的胞质区（Notch intracellular domain，NICD）释放到细胞质内，并转移至细胞核中与转录因子结合蛋白、靶基因结合成转录复合物开启靶基因的表达。因此，以 Notch 信号通路为靶点可从细胞生物学角度对银屑病等多种疾病的机制进行研究，涉及免疫激活、角质细胞增殖、微血管形成等多个微观世界的生命活动，为银屑病的干预与新药研发提供新思路。

2 Notch 信号通路在银屑病病理机制中的作用

2.1 微血管生成 银屑病发生与微血管生成关系密切，其皮损前期表现为红色丘疹，在皮肤镜视野下呈现红色背景合并袢状血管增生^[9]，伴弥散状分布的白色鳞屑是本病典型病理改变。多功能血管生成抑制物（multifunctional angiogenic repressor，miR-342-5p）是内皮细胞中 Notch 通路的下游分子，被认为具有血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）类似作用，通过内皮-间质转化调控血管的建构、分化与成熟，且与传统血管生成途径 VEGF 通路存在交集，此外 VEGF 可以促进的内皮细胞中 Akt 磷酸化，通过干预 PI3K/Akt 信号通路调控血管生成^[10]。血清淀粉蛋白 A 是组织淀粉样蛋白 A 的前体物质，具有 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）类似的性质，可作为许多免疫调节异常疾病（如银屑病）的血液生化标志物，还能参与新生血管的发生。研究指出，银屑病患者血清淀粉蛋白 A 水平显著高于正常人，体外研究表明，激活该因子能升高血管内皮细胞中 Notch1、NICD、Jagged1、VEGF 水平^[11]，提示 Notch1/Jagged1/NICD 信号通路可能通过调控内皮细胞干预 VEGF 通路，介导银屑病皮损处的微血管形成^[12]。

2.2 角质形成细胞过度增殖和异常分化 Notch 信号通路在银屑病皮损的形成中起到关键调控作用，通路异常会导致角质形成细胞生命周期紊乱并产生分化错误，宏观表现为覆盖层层白色鳞屑的肥厚皮损。同时，Notch 信号通路在细胞命运决定、增殖、分化、免疫细胞发育和功能中起决定性作用，因此其信号转导异常可能加重罹患银屑病的风险^[13]。Ota 等^[14]研究发现，在银屑病患者皮肤中，Notch1、Notch2、Notch4 蛋白主要位于基底上层，Notch3 广泛分布在表皮、基底上层、基底层；与正常表皮相比，银

屑病患者表皮中 Notch1、Notch2、Notch3 亚型的蛋白和 mRNA 表达降低。肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）是一种与银屑病免疫炎症反应密切相关的细胞因子，不仅能促进真皮组织中 CD4⁺T 淋巴细胞的浸润，还能促进角质形成细胞的增殖^[15]。Notch 信号通路激活后下游 *Hes1*、*Hey* 靶基因开始表达，导致角质形成细胞内炎症因子大量合成，进而通过 NF- κ B 信号通路促进 TNF- α 的产生，共同促进银屑病炎症环境的形成^[16]；TNF- α 还可通过 NF- κ B 信号通路促进 Jagged-1 表达，增加其在细胞膜上数量，通过与邻近细胞表面 Notch 受体结合继续激活相邻细胞，形成 TNF- α /Jagged-1 正反馈循环^[17]，加重银屑病。

综上所述，Notch 信号途径及其下游信号通路的失调可诱导角质形成细胞的过度增殖与异常分化、促进微血管形成，两者共同作用导致银屑病皮损产生，它们在银屑病的发生发展中十分重要。因此，深入研究 Notch 信号通路的作用机制为今后研发更多高效抗银屑病药物提供重要依据。

Notch 信号通路在银屑病病理机制中的作用见图 1。

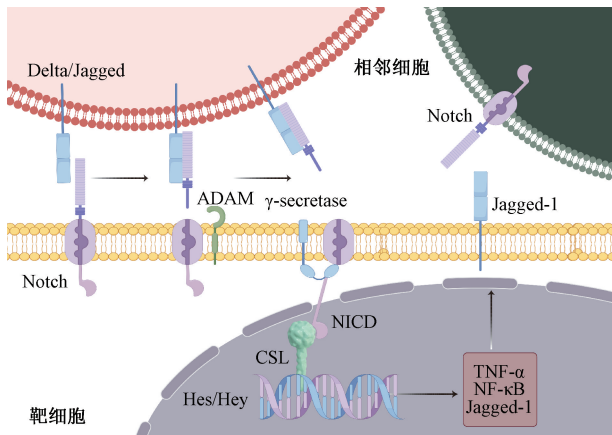


图 1 Notch 通路在银屑病病理机制中的作用

3 中药干预 Notch 信号通路干预银屑病

中医对银屑病的认识由来已久，古称“白疔”，首载于《诸病源候论》，其后《证治准绳》等书中均可见本病的记载^[18]，认为其发病不外乎内外两因，外有风湿邪气客于腠理，内有血气相搏。现代医家在古人认知基础上推陈出新，提出从“血分论治”的思路，将银屑病分为血热、血燥、血瘀、血虚^[19]，此外段彦娟等^[20-24]分别从肺、肝、心、脾胃、肾五脏角度论治银屑病；韩盈盈等^[25]在紫草素联合当归饮子银屑病的研究中发现，中性粒细胞等免疫细胞、TNF- α 等炎症因子水平升高，从现代角度解释了中医从血分论治银屑病的理论基础。中药干预银屑病具有起效迅速、手段多样、不良反应少的特点，可通过靶向调控 Notch 信号通路发挥独特的优势。

3.1 中药单体

3.1.1 蒎类 重楼皂苷是从百合科植物重楼中提取的三萜类化合物，具有抗氧化、抗肿瘤、抗血管生成等作用。高梓琪等^[26]通过体内外研究发现，重楼皂苷 I 可以干扰粒体基质中的乙酰化酶的生产，升高超氧化物歧化酶活性，

避免 HaCaT 细胞凋亡，抑制表皮过度增厚。Notch 信号通路是调节细胞分化、增殖的重要通路，在角质形成细胞中 Notch 信号通路失调会导致其生命周期紊乱，导致银屑病；若其部分缺失，则会引起促进细胞凋亡蛋白（BCL-2-associated X protein, Bax）表达升高，抗细胞凋亡蛋白-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）表达降低，增强皮肤鳞状细胞癌的易感性，提示 Notch 信号通路在银屑病与皮肤鳞状细胞癌的形成中起到重要作用。杨春华等^[27]发现，随着重楼皂苷Ⅶ注射剂量的增加，Notch1、Hes-1 蛋白表达升高，证明它通过提高 Bax/Bcl-2 比值，调控角质形成细胞回归正常生命周期干预银屑病，并促进角质形成细胞细胞凋亡避免癌变。

白芍总苷是从芍药科植物芍药中提取的苷类化合物，具有免疫调节、抗炎等作用。张明爽等^[28]研究发现，在 TNF- α 刺激的 HaCaT 细胞模型中，白芍总苷能降低 IL-6、IL-8、IL-10、干扰素- γ （interferon- γ , IFN- γ ）水平，并呈剂量依赖性，使局部炎症得到控制。Yuan 等^[29]发现，Hes1、VEGF、Notch1、Jagged-1 表达降低，Hes 是 Notch 信号通路下游重要的靶基因，其与 Hey 基因协同作用控制 VEGF、IFN- γ 等银屑病相关细胞因子水平，提示它通过抑制靶基因 Hes 转录、降低下游细胞因子产生而阻断 Notch 信号通路，避免 VEGF 积累导致微小血管形成、IFN- γ 升高导致 Th1 细胞激活与角质形成细胞过度增殖，纠正银屑病皮损过度增生的趋势。

白桦脂酸是从酸枣仁中提取的的五环三萜类化合物，具有抗缺氧损伤、增强免疫应答作用。刘翠华^[30]研究发现，白桦脂酸可以抑制银屑病样小鼠皮损处 IL-17A、IL-6、TNF- α mRNA 表达，同时通过阻断 NF- κ B 与 Notch 信号通路，调节 Tre/Th17 轴平衡，恢复促炎因子和抗炎因子的平衡，从而避免银屑病皮损的产生。

3.1.2 酚类 姜黄素是从姜黄中提取的二酮类化合物，具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化作用。Notch1 蛋白是 Notch 通路在细胞膜上的重要受体，通过与相邻细胞的 Delta 蛋白配体结合启动相应蛋白质剪切程序，开启下游调控细胞周期蛋白的表达。曹毅等^[31]通过体外细胞实验发现，姜黄素对 HaCaT 细胞增殖有抑制作用，并呈剂量依赖性。Know 等^[32]发现，随着姜黄素浓度升高，Notch1 表达呈下降趋势，提示它可能通过抑制 Notch1 与受体结合、阻断信号传递来调控下游 Bak/Bax 蛋白，从而实现对细胞凋亡的控制。

阿魏酸是从阿魏中提取的多酚类化合物，具有抗血小板聚集、镇痛、抗氧化等作用。Lo 等^[33]研究发现，经阿魏酸处理的小鼠表皮厚度减少，皮损组织中 IL-17A 与其受体水平降低。IL-17 是 Th17 细胞的主要效应因子，也是 Notch 信号通路的上游启动子，其水平升高可导致刺激巨噬细胞、中性粒细胞活化，并促进炎症细胞因子过度释放来放大炎症反应，使上皮细胞与成纤维细胞加速增殖，提示它可通过破坏 IL-17A 与其受体间的氢键阻止两者结合，避免 Th17 细胞中 Notch 信号通路激活，从而减轻皮损局部炎

症反应并抑制皮损增厚。

白藜芦醇是从虎杖中提取的非黄酮类多酚化合物，具有抗氧化、抗炎作用。Jagged-1 是 Notch 通路的关键蛋白，其过度表达可促进皮损局部 CD4⁺T 淋巴细胞的趋化并升高 TNF- α 等细胞因子水平。Luo 等^[34]研究发现，HT-29 细胞炎症模型中炎症因子 IL-6、TNF- α 水平降低，提示它可通过抑制 Notch/Jagged-1 信号通路，进而干预银屑病。

3.1.3 黄酮类 黄芩苷是从黄芩干燥根部提取的黄酮类化合物，具有抗菌、抗炎、抗高血压、抗变态反应作用。王建峰等^[35]研究发现，黄芩苷处理角质形成细胞后，Notch1、Hes1 蛋白表达升高，Jagged-1 蛋白表达降低，角质形成细胞的活性受到抑制，揭示它干预银屑病的作用机制可能与抑制 Notch 信号通路，减少角质形成细胞的异常增殖有关。

土茯苓总黄酮是从土茯苓中分离提纯提取的活性成分，包括落新妇苷、槲皮素等，具有抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等作用。王秀菊等^[36]通过体内外研究发现，土茯苓总黄酮可抑制 RAW264.7 细胞变态反应，降低该细胞释放的炎症因子水平；与模型组比较，土茯苓总黄酮灌胃组小鼠血清 IL-17、Notch1、Jagged-1、Hes-1、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 水平降低，提示它通过抑制 Notch/Jagged-1/IL-17 信号通路改善银屑病病理损伤，减轻炎症反应。

3.1.4 多元醇类 D-松醇是从松节油中提取的单环萜醇类化合物，具有抗氧化、抗糖尿病等作用。马敬等^[37]研究发现，D-松醇能干扰 Notch1/Hes1 信号通路而导致大鼠血清 IFN- γ 、TNF- α 水平降低，下游活化的 Th1 细胞数量减少，进而影响 Th1/Th2 平衡，提示它通过干扰 Notch1/Hes1/Th 信号通路来抑制银屑病相关炎症细胞因子的释放。

3.1.5 其他 积雪草总苷是积雪草主要成分之一，具有抗炎、抗氧化、抗紫外线损伤的作用。洪梦洒^[38]研究发现，积雪草总苷溶液能降低炎症因子 IFN- γ 、IL-6、TNF- α 、NF- κ B p65 水平，其中前三者是 Notch 通路下游关键的靶基因能激活 Th1、Th2 等免疫细胞产生炎症反应；NF- κ B p65 是 NF- κ B 通路与 Notch 通路发生串扰的主要靶点，其过度表达能增加胞膜上 Notch 蛋白的数量，使 Notch 信号通路过度激活，导致下游炎症相关基因表达升高，形成恶性循环，提示它通过抑制 IFN- γ 等炎症因子产生来缓解银屑病局部炎症。

刘丽娟等^[39]发现，乌梅可提高土茯苓有效成分落新妇苷的溶出。再进一步探究土茯苓-乌梅药对对落新妇苷、奎宁酸、延胡索酸等干预银屑病的协同作用，经动物实验发现，小鼠皮损组织 Notch1、Hes1 蛋白表达降低，并抑制下游 IL-6、IL-12、IL-23 等炎症因子水平，提示它可能通过抑制 Notch1/Hes1/IL 信号通路实现其抗银屑病损害的增效作用。

综上所述，多种中药单体可以干预 Notch 通路对银屑病产生干预作用，其中关于萜类化合物的研究最多，重楼皂苷、白芍总苷等通过抑制 Notch 通路的多个靶点而减轻炎症反应，改善角质形成细胞异常增殖；白桦脂酸通过干

预 NF- κ B 通路 与 Notch 通路的交互，调节 Treg/Th17 轴平衡，抑制银屑病的加重。但 Notch 信号通路的作用机制十分复杂，涉及诸多信号靶点与细胞受体，且激活路径复杂繁多难以完全阻断，这是当前研究的难点。因此，深入探

索银屑病发展机制，挖掘不同中药单体、不同用药剂量干预银屑病的潜力势在必行，有助于将实验室成果转化为有效的临床干预手段。

中药有效成分基于 Notch 信号通路抗银屑病的研究见表 1。

表 1 中药有效成分基于 Notch 信号通路抗银屑病的研究

分类	有效成分	实验模型及用药剂量	作用机制	文献
萜类	重楼皂苷	咪喹莫特诱导的 BALB/c 小鼠 (0.5、1、2 mg/kg 腹腔注射)	调整 Bax/Bcl-2 比值,调控细胞生命周期	[26-27]
	白芍总苷	TNF- α 刺激的 HaCaT 细胞 (0.01、0.1、1、10 μ mol/L)	降低 IL-6、IFN- γ 、VEGF 等炎症因子水平,抑制炎症	[28-29]
	白桦脂酸	咪喹莫特诱导的雄性 BALB/c 小鼠 (25、50 mg/kg 灌胃)	调节 Treg/Th17 轴平衡,恢复促炎因子和抗炎因子平衡	[30]
酚类	姜黄素	MTT 刺激的 HaCaT 细胞 (0.1、1、10 μ mol/L)	降低 Notch1 表达,抑制 HaCaT 细胞增殖,调控 Bak、Bax 蛋白表达,控制细胞凋亡	[32-33]
	阿魏酸	咪喹莫特诱导的雌性 BALB/c 小鼠 (10、50、100 mg/kg 灌胃)	抑制 IL-17 与受体结合阻断 Th17 细胞介导的免疫反应	[33]
	白藜芦醇	脂多糖/Jagged-1 刺激的 HT-29 细胞 (50、100 μ mol/L)	降低 IL-6、TNF- α 表达,抑制 Notch/Jagged-1 信号通路	[34]
黄酮类	黄芩苷	角质形成细胞 (200 μ g/mL)	升高 Notch1、Hes1 蛋白表达,降低 Jagged-1 蛋白表达,抑制角质形成细胞的活	[35]
	土茯苓总黄酮	咪喹莫特诱导的小鼠 (300、500 mg/kg 灌胃)	抑制细胞变态反应,减少炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 的分泌	[36]
多元醇类	D-松醇	咪喹莫特诱导的 SPF 级 SD 大鼠 (50、100、150 mg/kg 灌胃)	抑制 Notch1/Hes1 信号通路,调控 Th1/Th2 平衡,抑制银屑病相关炎症细胞因子释放	[37]
其他类	积雪草总苷	脂多糖 刺激 HaCaT 细胞 (1、5、25 μ g/mL)	降低 NF- κ B p65 水平,避免激活 Th1、Th2 细胞产生炎症反应	[38]
	落新妇苷、奎宁酸、延胡索酸	咪喹莫特诱导的小鼠 (0.78、1.95、2.73 g/kg 灌胃)	降低 Notch1、Hes1 蛋白表达,抑制 IL-6、IL-12、IL-23 等炎症因子的释放	[39]

3.2 中药复方

3.2.1 蜈蚣败毒饮 蜈蚣败毒饮是基于“伏毒于内，瘀阻经络”理论创立治疗银屑病的效验名方，其组成为蜈蚣、紫草、甘草、土茯苓、鬼箭羽、乌梢蛇，具有清热解毒、化瘀通络的功效。袁锐等^[40]研究发现，蜈蚣败毒饮可降低皮损处 Notch1、Notch2、Jagged-1、Hes1 mRNA 和蛋白表达，表明它通过抑制 Notch 信号通路避免表皮细胞过度增生，同时改善局部组织炎症浸润情况，控制银屑病皮损的进展。

3.2.2 银屑平丸 银屑平丸由紫草、丹参、生地、赤芍、麸炒山药、女贞子、墨旱莲、半枝莲、大青叶、甘草、白花蛇舌草组成，具有活血化瘀、凉血滋阴的功效。沈乐乐等^[41]研究发现，银屑平丸能减少角质形成细胞膜上 Notch1 蛋白及配体 Jagged-1 蛋白的数量，干预 Notch 信号通路，并对下游关键基因 P21、P63 起抑制作用，最终减少 TNF- α 、细胞内皮蛋白表达，达到抑制细胞异常增殖的作用。

3.2.3 加味凉血消风散 加味凉血消风散由水牛角、生地黄、牡丹皮、白僵蚕、女贞子、墨旱莲、龙骨、合欢皮、炙甘草组成，具有清热凉血解毒、养阴止痒的功效。Li^[42]、郝平生等^[43]研究发现，寻常型银屑病患者口服加味凉血消风散后，血液中白细胞 Notch1、Hes-1 等蛋白表达降低，外周组织 TNF- α 、IL-8 等炎症因子水平降低，提示它可能通过干预 Notch 信号通路，调整相邻角质形成细胞的信号交

互，抑制皮损增厚、脱屑，限制银屑病的发展。

3.2.4 泻肝凉血解毒汤 泻肝凉血解毒汤由水牛角、熟地黄、赤芍、牡丹皮、菝葜、柴胡、槐花、栀子、香附、炙甘草组成，含有胆甾醇、E-2-戊烯醛、氧化芍药苷、丹皮酚、白藜芦醇、柴胡皂苷、槐花多糖等活性成分。Shi 等^[44]发现，泻肝凉血解毒汤能有效改善咪喹莫特诱导的银屑病小鼠的皮损症状，降低 PASI 评分；同时通过调控 Notch/Jagged//TNF- α 信号转导系统，抑制 Notch 进一步激活 Jagged，避免 Jagged 磷酸化并调节各种靶蛋白，进而降低 TNF- α 、IL-17 等炎症因子水平，表明它可通过干预 Notch 信号通路抑制银屑病的加重。

综上所述，中药复方干预银屑病的原则是清热、凉血、逐瘀、解毒。古今医家普遍认为，本病的致病因素主要包括“毒、风、瘀、火”，最终都会对人体的血分造成损伤，因此，其辨证组方重点在于对“血”的论治。随着对组方研究逐渐深入，中药复方作用于 Notch 信号通路的靶点与机制会更加全面，为发现更多、更有效的中药组合提供了依据。

中药复方基于 Notch 信号通路抗银屑病的研究见表 2。

4 结语与展望

近年来，银屑病合并抑郁症、焦虑症患者的数量呈持续上升的趋势^[45]，呈现病程较长、易于复发的特点，可能与 Notch 信号通路等多条细胞通路的持续激活有关，它们所

表 2 中药复方基于 Notch 信号通路抗银屑病的研究

中药复方	实验模型及用药剂量	作用机制	文献
蜈蚣败毒饮	咪喹莫特诱导的 BALB/c 小鼠 (30、60、120 g/kg 灌胃)	降低 Notch1、Notch2、Jagged-1、Hes1 mRNA、蛋白表达,抑制表皮细胞过度增生	[40]
银屑平丸	TNF-α 诱导的人表皮角质形成细胞 (5%、10%、20% 银屑平丸含药血清)	减少 Notch1、Jagged-1 蛋白数量,并对下游关键基因 <i>P21</i> 、 <i>P63</i> 起到抑制作用	[41]
加味凉血消风散	银屑病患者 (18 g/d)	降低 β-actin、Notch1、Hes-1 等信号相关因子水平,调整相邻角质形成细胞间信号交互	[42-43]
泻肝凉血解毒汤	咪喹莫特诱导的 7~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 (10.85、21.7、43.4 g/kg 灌胃)	调控 Notch/Jagged//TNF-α 信号转导系统,抑制 Jagged 磷酸化并调节各种靶蛋白	[44]

参与的免疫损伤、表皮增生、炎症反应既是银屑病发生的病理基础，又是银屑病加重的关键因素。中药调控 Notch 信号通路主要通过 3 个途径，一是降低 *Notch1*、*Notch3*、*Notch4* mRNA 表达，并阻止其在内质网上进行的 S1 位点修饰，导致跨膜部分无法暴露，从而降低细胞膜 Notch 受体蛋白的数量避免相邻细胞的激活；二是调控下游 *Hes* 基因的转录影响 Bax/Bcl-2 比值，干预下游信号通路；三是阻断 TNF-α/NF-κB/Notch 正向循环机制。综上所述，通过调控 Notch 信号通路能调控角质形成细胞的增殖与分化，使其回归正常的生命周期，并通过抑制 TNF-α、IL 等炎症因子水平控制皮损处的炎症进展，从而达到改善银屑病的目的。

虽然 Notch 信号通路的靶点干预银屑病有着巨大的潜力与前景，但对其安全性和有效性方面的担忧依然存在，并且 TNF-α 抑制剂导致的风险也没有完全避免，故寻找安全可靠、疗效稳定、不良反应少的干预手段十分必要。中医药在银屑病干预中表现出可靠性高、个体化方案、不良反应少的优势，但目前相关研究仍存在问题，如对 Notch 信号通路的信号转导过程尚不完全明确，其下游数个家族亚型之间的相互作用与激活方式还需深入研究；Notch 信号通路与银屑病其他通路（如 MAPK、JAK/STAT 信号通路等）的协同作用的研究不够完整，缺乏系统性；中药干预 Notch 信号通路以提取物为主，对复方的研究缺乏方中有效成分协同作用的探讨，研究方式以体外细胞培养与模型动物实验为主，缺乏临床实验指导。今后，应借助人工智能与网络药理学大量筛选具有调控 Notch 通路潜力的中药单体与中药复方，模拟其对该通路不同靶点的干预作用，并进行随机临床观察及双盲实验，深入探究中医药防治银屑病的机制。

参考文献：

[1] Lee W H, Lee S, Kim J, *et al.* Measurement of psoriasis-affected area with artificial neural network[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 88(3): 731-732.

[2] 张红霞, 王丽新. 银屑病流行病学及危险因素研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(7): 670-672.

[3] Capon F. The genetic basis of psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2526.

[4] Guo J, Zhang H Y, Lin W R, *et al.* Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 437.

[5] Vyas R, Al-Yafeai Z, Sondhi M, *et al.* Novel psoriasis agents associated cardiotoxicity: analysis of FAERS[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 148(Suppl_1): A16751.

[6] 黄 丹, 陈 崑. 银屑病相关流行病学调查进展[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(1): 48-52.

[7] 曹 爽, 周妍妍, 闫景东. 中医药调控银屑病相关信号通路研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 243-250.

[8] Shang Y L, Smith S, Hu X Y. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(3): 159-174.

[9] 石国傲, 陈锐明, 吉 祥, 等. 周鹏治疗血瘀型寻常型银屑病经验及皮肤镜征象分析[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(8): 2109-2115.

[10] Yan X C, Cao J, Liang L, *et al.* miR-342-5p is a Notch downstream molecule and regulates multiple angiogenic pathways including Notch, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor β signaling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e003042.

[11] Rooney P, Connolly M, Gao W, *et al.* Notch-1 mediates endothelial cell activation and invasion in psoriasis[J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(2): 113-118.

[12] Yu N. 023 Circulating serum amyloid A levels correlate with the severity of generalized pustular psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7): S3.

[13] Skarmoutsou E, Trovato C, Granata M, *et al.* Biological therapy induces expression changes in Notch pathway in psoriasis[J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(10): 863-873.

[14] Ota T, Takekoshi S, Takagi T, *et al.* Notch signaling may be involved in the abnormal differentiation of epidermal keratinocytes in psoriasis[J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2014, 47(4): 175-183.

[15] Chokshi A, Beckler M D, Laloo A, *et al.* Paradoxical tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitor-induced psoriasis: A systematic review of pathogenesis, clinical presentation, and treatment[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e42791.

[16] Di Persio S, Starace D, Capponi C, *et al.* TNF-α inhibits GDNF levels in Sertoli cells, through a NF-κB-dependent, HES1-dependent mechanism[J]. *Andrology*, 2021, 9(3): 956-964.

[17] Yvon E S, Vigouroux S, Rousseau R F, *et al.* Overexpression of the Notch ligand, Jagged-1, induces alloantigen-specific human regulatory T cells[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3815-3821.

[18] 宝小双, 韩首章. 中医对银屑病病名的认识及中药辨治思

路[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(2): 44-46.

[19] 姚丹霓, 卢传坚. 银屑病中医古代病名及病因病机探析[J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2152-2154.

[20] 段彦娟, 朱霄霄, 翟晓翔. 从肺论治银屑病的理论基础及临床应用[J]. 天津中医药, 2020, 37(9): 1023-1026.

[21] 余沐原, 罗 亚, 闫玉红, 等. 卢传坚从脾虚湿瘀论治岭南地区银屑病思路探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(9): 2342-2347.

[22] 宋凯艳, 郑伟伟, 李少华, 等. 基于“治肝三十法”从肝论治银屑病的思路探析[J]. 四川中医, 2023, 41(6): 48-51.

[23] 叶晟桢, 凌桂华, 韩冰莹, 等. 四川文氏皮外科流派辨治寻常型银屑病特色[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4207-4210.

[24] 许孟月, 姚文汇, 左永杰, 等. 刘红霞教授基于“阴证学说”治疗难治性银屑病的经验[J]. 中国医药导报, 2024, 21(1): 141-144; 154.

[25] 韩盈盈, 徐 曦, 王景乐, 等. 紫草素联合当归饮子方调控 IL-23/IL-17 轴对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型的保护作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(10): 1137-1143; 1171.

[26] 高梓琪, 王冬雪, 武思敏, 等. 重楼皂苷 I 对紫外损伤的人永生化角质形成细胞 (HaCaT) 的保护作用研究[J]. 云南农业大学学报 (自然科学), 2023, 38(4): 621-626.

[27] 杨春华, 时 洁, 唐 凤, 等. 重楼皂苷Ⅶ对人皮肤鳞状细胞癌裸鼠移植瘤生长的影响及作用机制[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(2): 107-112.

[28] 张明爽, 李建军, 彭友华, 等. 白芍总苷对经肿瘤坏死因子- α 诱导的 HaCaT 细胞细胞因子分泌的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(5): 285-287.

[29] Yuan R, Shi W L, Xin Q Q, *et al.* Tetramethylpyrazine and paeoniflorin inhibit oxidized LDL-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells *via* VEGF and Notch pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3082507.

[30] 刘翠华. 白桦脂酸对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型的治疗作用及其免疫调节机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[31] 曹 毅, 王 莉, 杨晓红, 等. 姜黄素对 HaCaT 增殖的抑制作用及对 Notch-1, Bax 和 Bak 表达的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25(7): 506-508.

[32] Kwon P K, Kim S W, De R, *et al.* Isoprocucumenol supports keratinocyte growth and survival through epidermal growth factor receptor activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12579.

[33] Lo H Y, Li C C, Cheng H M, *et al.* Ferulic acid altered IL-17A/IL-17RA interaction and protected against imiquimod-induced psoriasis-like skin injury in mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129: 365-375.

[34] Luo Y H, Yu X Y, Zhao P Z, *et al.* Effects of resveratrol on tight junction proteins and Notch1 pathway in HT-29 cells inflammation model induced by lipopolysaccharide[J]. *Inflammation*, 2022, 45(6): 2449-2464.

[35] 王建锋, 张虹亚, 刘涛峰, 等. 黄芩苷通过激活 Notch 信号通路抑制银屑病角质形成细胞的活力[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(5): 441-446.

[36] 王秀菊, 周丽娟, 王康民, 等. 基于 IL-17/Notch 轴土茯苓总黄酮对银屑病小鼠皮肤瘙痒缓解及炎症反应抑制的作用机制研究[J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 794-800.

[37] 马 敬, 冯世军, 刘 远, 等. D-松醇调节 Notch1/Hes1 信号通路对银屑病皮损大鼠 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 375-380.

[38] 洪梦洒. 积雪草对 HaCaT 细胞及咪喹莫特诱导的银屑病小鼠的作用及机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2021.

[39] 刘丽娟, 吴亚运, 赵 亚, 等. 土茯苓、乌梅及其配伍对银屑病样模型小鼠皮损组织炎症因子及 Notch 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1880-1887.

[40] 袁 锐, 王 瑶, 张 晴, 等. 基于 Notch/Hes1 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究蜈蚣败毒饮对银屑病小鼠的治疗作用及机制[J]. 中药材, 2023, 46(7): 1766-1771.

[41] 沈乐乐, 李 淼, 彭子怡, 等. 基于 Notch 信号通路探讨银屑病平丸含药血清对 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.

[42] Li M, Hu X, Hao P S. Research “recover from illness defense complex” helper T cell immune mechanisms based on the “Fuxie” theory clearing away heat evil thoroughly nourishing kidney treatment of recurrent blood-heat syndrome psoriasis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20): e20161.

[43] 郝平生, 周 倩, 张 婧, 等. 加味凉血消风散调控寻常型银屑病 (血热证) 治疗前后外周血白细胞 Notch 通路中 Notch1、Hes-1 表达的初探[J]. 成都中医药大学学报, 2015, 38(2): 16-20.

[44] Shi J C, Wu P, Li Y M, *et al.* Xiegan-Liangxue-Jiedu Decoction alleviated psoriasis and depressionlike behavior in a mouse model; Role of the AC-cAMP-PKA-CREB signaling pathway[J]. *Pharmacogn Mag*, 2024, 20(1): 89-100.

[45] Peterson H, Korouri E, Kingston P, *et al.* 41176 psoriasis and mental health comorbidities: A multinational analysis using the global healthcare study on psoriasis (GHSP) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(3): AB214.