

[综 述]

中药黄酮类化合物干预银屑病的作用机制研究进展

黄 梅^{1,2}, 肖 娟^{1,2}, 王 飘³, 李正芬¹, 徐 智¹, 李 江^{1,2*}, 余晓玲^{2*}
[1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第三附属医院 (昆明市中医医院药学部), 云南 昆明 650599; 3. 文山州中医医院, 云南 文山 663099]

摘要: 银屑病是一种常见的难治性皮肤病, 临床表现以红斑、鳞屑、表皮增厚为主, 并伴有皮肤瘙痒, 且多数患者需要终身治疗, 严重影响患者的生活质量。近年来, 生物制剂用于银屑病的治疗取得较大突破, 但其价格昂贵且储存运输要求较高, 限制了推广使用。中药黄酮类化合物作为重要的中药活性成分, 具有来源广、安全性高、不良反应少等优点。现代研究表明, 中药黄酮类化合物主要通过调控 JAK/STAT、NF- κ B、MAPK 信号通路发挥抗炎、抗氧化、抑制增殖、抑制血管生成、免疫调节作用, 进而改善银屑病的皮肤损伤, 具有开发为银屑病治疗药物的潜力。本文对中药黄酮类化合物干预银屑病的信号通路、作用机制及相关新型给药系统的研究进行综述, 以期对中药黄酮类化合物临床运用提供参考。

关键词: 中药黄酮类化合物; 银屑病; JAK/STAT 信号通路; NF- κ B 信号通路; MAPK 信号通路; 新型给药系统

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2612-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.020

银屑病是由多种机制相互作用引起的复杂疾病, 影响全球 2%~3% 的人口^[1], 且呈逐年上升的趋势, 发病机制见图 1。常见的致病因素有遗传、环境、肥胖、药物、压力等。临床表现以红斑、鳞屑、表皮增厚并伴有皮肤瘙痒为主。患者常伴有心血管疾病、代谢综合征、抑郁症等并发症, 增加了治疗难度, 大多数患者需要终身治疗, 严重影响患者的生存质量, 增加个人、家庭、社会经济负担。

近年来, 生物制剂用于银屑病的治疗取得较大突破, 但其价格昂贵、储存运输要求高、不良反应多和感染风险高等问题亟待解决。中药黄酮类化合物来源广, 不良反应少, 现代药理研究表明, 其具有治疗银屑病、糖尿病和抗肿瘤等作用^[2]。在银屑病的治疗中, 黄酮类成分主要发挥抗炎、抗增殖、抗氧化、抑制血管生成、免疫调节等作用^[3]。本文分析了近年来国内外相关文献, 从多个方面对中药黄酮类化合物干预银屑病的作用机制进行阐述, 同时初步总结了相关新型给药系统的研究, 以期为进一步推广中药黄酮类化合物临床运用提供参考。

1 信号通路在干预银屑病中的作用

1.1 NF- κ B 信号通路 核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 信号通路在银屑病中起着至关重要的作用, 其主要参与免疫、炎症、细胞增殖、氧化应激等生物学过程。在银屑病中, 受损细胞会释放肿瘤

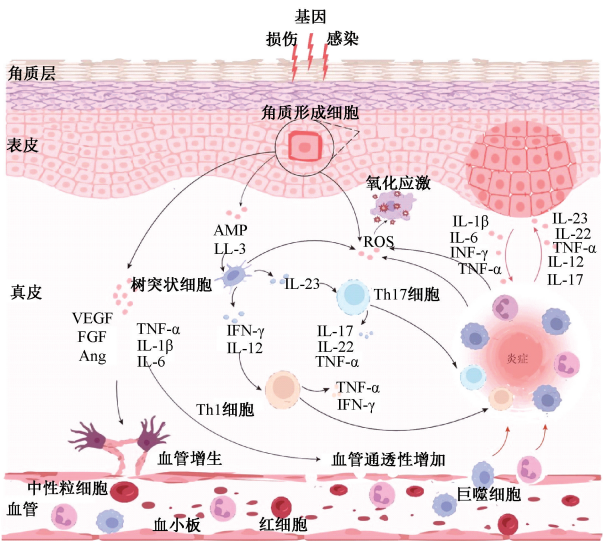


图 1 银屑病发病机制图

坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-6 等炎症因子, 与靶细胞表面受体结合时, 激活 IkB 激酶, 引起其磷酸化或泛素化, 进一步引起 IkB α 蛋白降解释放, 激活 NF- κ B 二聚体 p50、p65, 活化的 NF- κ B 二聚体转移至细胞核, 与 DNA 上的特定序列结合, 相关因子的基因转录增加, 包括炎症因子、趋化因

收稿日期: 2024-12-13
基金项目: 国家自然科学基金 (82360844); 云南省科技厅项目 (202101AZ070001-126, 202101AZ070001-173)
作者简介: 黄 梅 (1997—), 女, 硕士生, 从事中药药效物质基础研究。Tel: 18987152452, E-mail: meihuang_yn@163.com
* 通信作者: 李 江 (1994—), 男 (白族), 硕士, 主管中药师, 从事中药药效物质基础研究。Tel: 15887346940, E-mail: yajiang2017@163.com
余晓玲 (1971—), 女, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础研究。Tel: 15398501651, E-mail: XiaolingYu_TCM@163.com

子、生长因子等。TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子进一步刺激 NF- κ B，产生更多 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6，加剧银屑病皮损^[4]。

1.2 JAT/STAT 信号通路 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子（Janus activated kinase/signal transducer and activator of transcriptions, JAK/STAT）信号通路是银屑病发生发展的关键途径。其中，JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2，其下游蛋白 STAT 由 STAT1~4、STAT5A、STAT5B、STAT6 组成^[5]。银屑病发展中相应细胞因子与其细胞表面同源受体结合，受体发生构象变化，JAK 激酶被激活。活化的 JAK 磷酸化 STAT 蛋白，使得 STAT 蛋白二聚化并转运到细胞核中，正向调节靶基因表达。银屑病皮肤受损时，树突状细胞分泌的 IL-6、IL-12、IL-23 启动炎症反应，促进辅助 T 细胞 1（T-helper cells, Th）Th1、Th17、Th22、 $\gamma\delta$ T 细胞激活，同时 STAT1~3、STAT5 对于树突状细胞的分化具有促进作用，即 JAK/STAT 信号通路参与树突状细胞的发育和成熟，调节银屑病免疫和炎症反应^[6]。JAK/STAT 也参与角质形成细胞过度增殖及炎症因子 IL-6、IL-22、干扰素（interferon, IFN）- γ 、IFN- α 的产生，募集更多免疫细胞，形成炎症环路，加剧银屑病^[7]。

1.3 MAPK 信号通路 促丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase, MAPK）信号通路是一类重要的信号传导通路，MAPKs 家族由 p38 MAPK、细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）、c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）组成。MAPK 信号传导主要通过三级激酶级联反应进行，细胞外信号（如细胞因子、激素、各种细胞应激源等）刺激 MAPKKK 磷酸化并激活 MAPKK，MAPKK 进一步磷酸化并激活 MAPK，将细胞外信号传到细胞内，控制相关蛋白有序的磷酸化和去磷酸化，并参与基因转录、蛋白质合成、控制细胞凋亡、分化以及免疫反应^[8]。MAPK 在银屑病中发挥重要作用，p38 MAPK 可通过 IL-17 影响银屑病的发生发展。p38 MAPK 活化后可升高 IL-23 水平，特异性地促进 IL-17 分泌，而 IL-17A 又能反向激活 p38 MAPK，升高 IL-23、IFN- γ 、TNF- α 、IL-22、IL-6 水平^[9]。银屑病患者皮损部位 JNK 磷酸化水平升高，导致 MAPK 信号通路中的 JNK 被过度激活，所产生的 IL-1 β 、IL-1 α 刺激角质形成细胞生长因子，使角质形成细胞过度增殖，破坏表皮平衡^[10]。

1.4 其他 除 NF- κ B、JAT/STAT、MAPK 信号通路外，还有多条信号通路影响银屑病的进程，包括转化生长因子- β 1/结缔组织生长因子（transforming growth factor- β 1/connective tissue growth factor, TGF- β 1/CTGF）、核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1）、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶标（phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR）等信号通路。在 TGF- β 1/CTGF 信号通路中，生长因子 β 1 主要参与成纤维细胞增生

和血管再生，与其下游调节因子 CTGF 协同促进血管再生，从而抑制 TGF- β 1/CTGF 信号通路，改善银屑病皮损处微血管异常增生^[11]。Nrf2/HO-1 信号通路通过调节氧化应激、血管生成、细胞损伤等过程，在细胞内起着重要的保护作用^[12]。其他相关信号通路在银屑病中也有研究报道。

2 中药黄酮类化合物在干预银屑病中的作用

2.1 调节免疫 银屑病是由先天性和适应性免疫系统介导的皮肤病，其发病的中心环节集中于 T 细胞。尤其是 Th 细胞和调节性 T 细胞（regulatory cell, Treg）比例失衡会导致免疫功能异常。参与免疫调节的 Th 细胞主要有 Th1、Th2、Th17^[13]，它们由 CD4⁺T 细胞分化而来。而 CD4⁺T 细胞的免疫功能异常是银屑病的发病机制之一。

中药黄酮类化合物通过多条信号通路调节免疫，改善银屑病小鼠皮肤症状。苦参酮是从苦参根中分离得到的黄酮类化合物，对免疫反应的抑制作用较强。研究发现，苦参酮可以抑制 JAK/STAT 信号通路活化，减少 CD4⁺T 细胞的分化和整体免疫反应来改善银屑病^[14]。紫杉叶素是一种存在于松科植物中的黄酮类化合物，其通过抑制 Notch1 和 JAK2/STAT3 信号通路活化，减少皮肤损伤和皮肤引流淋巴结中 Th1 和 Th17 细胞的比例来调节免疫反应^[15]。Lv 等^[16]给小鼠腹腔注射木犀草素，发现其可调控免疫细胞中 Th1/Th2 和 Th17/Treg 比值，抑制 Th1、Th17 细胞的生长，促进 Th2、Treg 细胞的生长，逆转银屑病炎症。

2.2 抗炎 银屑病发病过程中，炎症因子 IL-17、IL-6、IL-22、IL-23、IL-17A、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 等水平持续升高^[17]，炎症反应贯穿疾病全过程。银屑病是一种慢性复发性炎症性皮肤病，其皮肤病变的特征是皮损部位存在不同的炎症细胞群，包括 T 淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等，会释放许多炎症介质，如 IL-17、TNF- α 、IL-23 等，在炎症反应中起关键的调节作用，包括促进血管扩张、诱导表皮角质形成细胞增殖、导致体内氧化还原失衡、吸引和激活炎症细胞等，进而导致炎症反应加重。

柚皮苷是柑橘类黄酮糖苷的主要成分之一，具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用^[18]。在脂多糖（lipopolysaccharides, LPS）诱导 HaCaT 细胞炎症反应的实验中发现，柚皮苷能有效抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路活化，降低炎症因子 IL-6、IL-1 β 、IL-17、TNF- α 的转录水平^[19]。漆黄素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的激活，降低炎症因子 IL-1- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 水平^[20]。土茯苓总黄酮的抗炎作用被广泛报道，实验证实，灌胃给予小鼠土茯苓总黄酮后，IL-17/Notch 信号轴被抑制，IFN- γ 、IL-23、TNF- α 水平降低^[21]，从而改善银屑病皮肤炎症。

2.3 抑制增殖 角质形成细胞异常增殖是银屑病的主要特征，角质形成细胞是表皮的主要细胞类型，占表皮细胞的 90%^[22]，其异常的增殖会破坏皮肤结构完整性，不利于皮肤的屏障功能。角质形成细胞会产生炎症因子 IL-6、IL-8、IL-25、IL-36、TNF- α ，进一步加重银屑病炎症^[23]。研究表明，角蛋白（keratin）Ki67、K17、K16、K1、K5、K10、

K14 等是维持角质形成细胞结构主要蛋白^[24]，其表达反映了角质形成细胞的增殖分化状态。因此，降低角蛋白表达也可有效抑制角质形成细胞异常增殖，缓解银屑病症状。

HaCaT 细胞系作为一种自发永生化人上皮细胞系，可以维持完整的表皮生长和分化，与银屑病角质形成细胞异常增殖分化的病理特征十分相似，被广泛应用于银屑病细胞模型^[25]。Bai 等^[26]以 LPS 处理 HaCaT 细胞为模型，对艾蒿中提取的异泽兰黄素抑制 HaCaT 细胞增殖作用进行研究，发现异泽兰黄素可以降低 p38 MAPK、NF-κB p65、NF-κB p50 表达来抑制 HaCaT 细胞增殖。同时体内实验证明，异泽兰黄素还能降低血清 IL-6、TNF-α、IL-17、IL-23 水平，改善皮肤组织病理损伤。芹菜素是来源于可食用植物的黄酮类化合物，可降低 NF-κB p65、IKBα 磷酸化水平，抑制 NF-κB 信号通路的激活，降低细胞增殖角蛋白 Ki-67、K17 表达，从而抑制 HaCaT 细胞的增殖^[27]。也有研究发现，乔松素可调节 HO-1/STAT3 信号通路，降低 TNF-α、IL-6、K16、K17、Ki-67 表达，减少角质形成细胞的活化和增殖^[28]。

2.4 抗氧化 氧化应激是活性氧（reactive oxygen species，ROS）和抗氧化剂之间不平衡的结果，其特征是 ROS 的过度产生。ROS 的本质是一种细胞因子，可诱导炎症因子释放，导致 DNA 修饰和氧化损伤^[29]，加速细胞和组织功能的病理变化。抗氧化剂超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、谷胱甘肽（glutathione，GSH）在氧化应激过程中起着重要调节作用，能降低 ROS 水平^[30]，防御 ROS 导致的脂质和蛋白质损伤，维护皮肤稳态，保护细胞免受氧化损伤。

中药黄酮类化合物具有强大的抗氧化活性。原花青素是自然界中广泛存在的黄酮类化合物，Zhao 等^[31]以 TNF-α 诱导的 HaCaT 细胞进行研究，发现原花青素可抑制 PI3K/

Akt 和 HO-1 信号通路的激活，降低丙二醛（malondialdehyde，MDA）、ROS、IL-17、IL-23 水平，升高 SOD、CAT、GSH 活性，增强细胞抗氧化能力，减轻银屑病皮肤损伤。槲皮素能抑制 NF-κB 信号通路激活，升高咪喹莫特（imiquimod，IMQ）诱导的银屑病小鼠皮肤组织 CAT、SOD、GSH 活性，降低血清 MDA、TNF-α、IL-6、IL-17 水平，通过减轻氧化损伤和炎症反应来保护银屑病小鼠^[32]。也有文献发现，高良姜素可调控 Nrf2/HO-1 信号通路，升高 IMQ 诱导小鼠皮肤组织中谷胱甘肽还原酶（glutathione reductase，GR）、谷胱甘肽硫转移酶（glutathione S-transferase，GST）、SOD、CAT、GSH、维生素 C 活性，改善机体抗氧化应激能力^[33]。

2.5 抑制血管生成 血管增生是银屑病皮损的特征之一，也是关键的发病因素。在银屑病皮肤中，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factors，HIF）、血管生成素（angiogenin，Ang）和血管生成细胞因子 TNF-α、IL-8、IL-17 等富集^[34]，导致银屑病样炎症的发生。其中，VEGF 是血管生成的关键调节因子，在银屑病中过表达会引起真皮上部血管生成异常，渗透性增加，血管扩张和血管功能降低^[35]，加重银屑病的严重程度。

研究发现，皮肤长期给予 VEGF 可导致银屑病样炎症加剧。抗血管生成药物可以改善银屑病患者的皮肤病变，在银屑病的预防和治疗中发挥着关键作用^[36]。马晓惠等^[37]研究证实，以 IMQ 诱导 BALB/c 雄性小鼠为模型，灌胃给予黄芩素 7 d 后，可以阻断 TGF-β1/CTGF 信号通路，抑制 VEGF 表达来抑制血管生成，改善银屑病病变。另也有研究发现，落新妇苷能降低 HaCaT 细胞中 VEGF mRNA 和蛋白表达，抑制血管的生成^[38]。

中药黄酮类化合物干预银屑病作用机制见表 1。

表 1 中药黄酮类化合物干预银屑病作用机制

化合物	模型	剂量	药效结果	信号通路	作用机制	文献
木犀草素	LPS 刺激的 RAW264.7 细胞	25、100、200 μmol/L	抗炎	NF-κB	抑制 NF-κB 的活化,降低 IL-17A、IL-6、TNF-α、IL-23 水平	[39]
	和 IMQ 诱导 BALB/c 雌鼠	40、80 mg/kg				
	LPS 处理 HaCaT 细胞	10 μmol/L	抗炎	—	降低 IL-17、IL-23、TNF-α 水平	[40]
	TNF-α 刺激 HaCaT 细胞	50、100 μmol/L	抑制增殖	NF-κB	抑制细胞 NF-κB p65 核转位,抑制角质形成细胞增殖	[41]
落新妇苷	IMQ 诱导 BALB/c 雄鼠	25、50 mg/kg	调节免疫	JAK3/STAT3	通过 JAK3/STAT3 信号传导抑制 Th17 细胞分化和 IL-17 分泌,降低皮肤组织中 CD4 ⁺ T 和 CD8 ⁺ T 细胞数量以及炎症细胞因子水平	[42]
	INF-γ 诱导 HaCaT 细胞	25、50、100、200 μg/mL	抑制增殖	—	降低细胞 <i>NF-κB p65</i> 、 <i>OPN</i> 、 <i>VEGF</i> mRNA 表达	[43]
	IL-17 和 TNF-α 刺激的 HaCaT 细胞	50 μg/mL	抑制增殖	Nrf2	诱导 Nrf2 核易位,减少 ROS 的产生,降低 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达	[44]
黄芩苷	IMQ 诱导 BALB/c 雌鼠	90、180、360 mg/kg	抗炎、调节免疫	—	降低 TNF-α、IL-17A 水平,抑制 Th1/Th17 细胞分化	[45]
	PBMC 细胞	200 μg/mL	调节免疫	—	抑制 Th1 转录因子 T-bet 水平,减少 Th1 细胞数量,升高 Th2 转录因子 GATA-3 水平,升高 Th2 细胞数量	[46]
	TNF-α 处理的 HaCaT 细胞	6.25、12.5、25 μmol/L	抑制增殖、抗炎	STAT3/NF-κB	抑制 STAT3/NF-κB 信号通路,在体外抑制 HaCaT 细胞增殖,降低 TNF-α、IL-22、IL-1β、IL-4、IL-6 水平	[47]

续表 1

化合物	模型	剂量	药效结果	信号通路	作用机制	文献
飞燕草素	PBMC 细胞	20 μg/mL	调节免疫	—	减少还原性 CD4 ⁺ T 和 Th17 细胞比例	[48]
	FSN/FSN 细胞	0.5、1 mg/cm	抑制增殖	—	抑制 PCNA、K14、闭合蛋白、Claudin-1 表达	[49]
	3DPSE 细胞	10、20 μmol/L	抑制增殖	—	降低增殖蛋白 Ki67、PCNA、iNOS 表达	[50]
山柰酚	IMQ 诱导 BALB/c 雄鼠	50、100 mg/kg	调节免疫	NF-κB	抑制 NF-κB 磷酸化, 增加脾脏和淋巴结中 CD4 ⁺ T 细胞和 Treg 细胞比值	[51]
	IMQ 诱导 BALB/c 雌鼠和 IFN-γ 诱导 HaCaT 细胞	9.01、27.03、81.09 mg/kg 和 10、20、40 μmol/L	抗炎、抗氧化	JAK-STAT	抑制 JAK-STAT 信号分子磷酸化, 降低 IL-23、IL-17A、TNF-α、IL-6、IL-1β 水平; 减少 ROS 的产生, 升高 SOCS1 表达	[52]
芹菜素	LPS 诱导 RAW264.7 细胞	25、50、100 μmol/L	抗炎	—	抑制巨噬细胞中 NF-κB 的活化、一氧化氮产生和炎症因子 IL-6、IL-1β 的分泌	[53]
柚皮苷	UVB 诱导的 NIH-3T3 细胞	60 μmol/L	抗氧化、抗炎	NF-κB	抑制 NF-κB 表达和 PPARγ 活化, 减少 ROS 产生和 DNA 损伤及抗氧化剂消耗; 减低 NIH-3T3 细胞 TNF-α、IL-6、IL-10 水平	[54]
表没食子儿茶素-3-没食子酸酯	IMQ 诱导 BALB/c 雄鼠	150、300 mg/kg	调节免疫、抗炎、抗氧化	—	升高脾脏中免疫细胞 CD4 ⁺ T 细胞百分比, 减少 T 细胞浸润及免疫细胞 CD11c 和树突状细胞比值; 降低 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-23 水平; 升高 SOD、CAT 活性, 降低 MDA 活性	[55]
甘草素	IMQ 诱导 C57BL/6 雌鼠和 TNF-α 诱导的 HaCaT 细胞	1、2 mg/kg 和 5、10、20 μmol/L	抗炎、调节免疫、抑制增殖	NF-κB、AP-1	降低 IL-6、TNF-α、IL-23、IL-17A 水平; 减轻皮肤炎症, 减少皮损皮肤中 Th17 细胞和树突状细胞的积累; 抑制 NF-κBp65 磷酸化, 抑制角质形成细胞增殖, 减轻表皮增生	[56]
射干苷	IMQ 诱导 C57BL/6 雄鼠	10、2.5 mg/kg	调节免疫、抗炎	JAK2/STAT3	JAK2/STAT3 信号通路的异常活化, 呈剂量依赖性降低 Th17 细胞及 Th17/Treg 比例; 降低血清 TNF-α、IL-6、IL-17A 水平, 减轻炎症反应	[57]
汉黄芩素	LPS 诱导的 HaCaT 细胞	40 μmol/L	抗炎	—	降低细胞 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-6</i> 、 <i>NF-κB</i> mRNA 表达	[58]
光甘草定	TNF-α 诱导的 HaCaT 细胞和 IMQ 诱导 BALB/c 小鼠	5、10、20 μmol/L 和 10、30、50 mg/kg	抗炎、抗氧化	—	抑制 <i>IL-6</i> 、 <i>IL-1β</i> 、 <i>IL-17A</i> 、 <i>IL-22</i> 、 <i>IL-23</i> mRNA 表达; 升高 SOD、CAT、GSH 活性, 降低 MDA 水平, 改善氧化状态	[59]
芦丁	M5 诱导 HaCaT 细胞	10 μmol/L	抗炎	AGE-RAG	抑制 AGE-RAGE 信号通路, 抑制 HaCaT 细胞 TNF-α、IL-6 水平	[60]
穗花杉双黄酮	IMQ 诱导 BALBc 雄鼠和 M5 诱导 HaCaT 细胞	25、50 mg/kg 和 20 μg/mL	抗炎、抑制增殖	NF-κB	抑制 NF-κB 信号通路激活, 降低 TNF-α、IL-17A、IL-22、IL-23 水平; 降低细胞 cyclin D1、cyclin E1 表达, 抑制细胞增殖	[61]
橙皮苷	LPS 诱导 HaCaT 细胞和 IMQ 诱导 BALB/c 雄鼠	20、10、5 μg/mL 和 125 ~ 500 mg/kg	抑制增殖	IRS-1/ERK1/2	抑制 IRS-1/ERK1/2 信号通路的活化, 抑制 HaCaT 细胞增殖, 减少表皮厚度	[62]
白杨素	TNF-α 或 IL-17A 诱导 NHEK 细胞	3、10、30 μmol/L	抗炎	NF-κB	抑制 NF-κB 信号通路活化, 降低炎症因子水平	[63]
异甘草素	M5 处理 HaCaT 细胞和 K14/VEGF 诱导的转基因小鼠	0.2、4、8、16 μmol/L 和 1、2 mg/kg	调节免疫、抗炎	NF-κB	抑制 NF-κB 和磷酸化, 抑制 HaCaT 细胞生长; 呈剂量依赖性地减少小鼠耳和背部皮肤中的 CD4 ⁺ T、CD8、VEGF 表达, 降低小鼠血清 IL-17、IL-6、IL-8 水平	[64]
染料木黄酮	IL-17A、TNF-α 或 IL-17A/TNF-α 混合物处理 HaCaTs 和 pKCs 细胞	100 μmol/L	抗炎	MAPK、NF-κB、PI3K	抑制 MAPK、NF-κB、PI3K 活化, 降低 <i>IFN-γ</i> 、 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-12</i> 、 <i>IL-17</i> 、 <i>IL-23</i> mRNA 表达	[65]

3 相关新型给药系统

中药黄酮类化合物在银屑病的治疗中具有极大的潜力, 但其生物利用度低、稳定性和缓释性差等问题普遍存在, 这使得开发应用受到限制。为了克服上述问题, 新型给药系统研究成为关注的热点。如胶束、微乳、水凝胶、脂质体、环糊精等可以提高药物渗透性, 改善生物利用度, 通过控制药物的释放速率和时间来实现缓释给药的目的。

相较于传统制剂, 新型给药系统能改善药物渗透性, 控制药物释放, 增加药物在病变部位的富集量, 进而提高生物利用度。槲皮素透皮渗透性差, 生物利用度较低, 其

制成脂质体凝胶后, 与皮肤角质层中的脂质和角蛋白相互作用, 可改善皮肤的渗透性^[66]。凝胶通过增加制剂黏度和生物粘附性, 从而延长药物在皮肤的滞留时间。Su 等^[67]构建山柰酚水凝胶, 增加了山柰酚在皮肤上的粘附时间, 促进药物渗透到皮肤。微乳是由水相、油相和乳化剂混合后自发形成的透明且热力学稳定的胶体体系, 将落新妇苷制成水包油型微乳后, 亲水亲油平衡值增加, 透皮渗透性得到改善。此外, 实验中使用丙二醇作为助表面活性剂, 进一步降低表面张力, 增加微乳的稳定性^[68]。聚合物胶束和纳米结构脂质载体凝胶递送给药具有较好的缓释作用。水

飞蓟宾聚合物胶束可将药物定位于皮肤中,实现药物持续释放和缓慢渗透,有效维持体内血药浓度^[69]。纳米结构脂质载体凝胶是一种潜在的治疗银屑病药物递送系统。木犀草素制成纳米结构脂质载体凝胶剂后,通过皮肤中的细胞间脂质递送木犀草素,控制药物的释放,实现长效治疗和减少用药频率的目的^[70]。由此可知,槲皮素、山柰酚、落新妇苷、水飞蓟宾、木犀草素可制成微乳、凝胶和聚合物胶束等剂型来改善皮肤渗透性,增加制剂稳定性,控制药物释放速率,以提高中药黄酮类化合物的生物利用度。

4 结语与展望

中药黄酮类化合物对银屑病的治疗有较好的应用前景,主要通过抗炎、抗氧化、抑制细胞增殖、抑制血管生成、调节免疫来发挥抗银屑病的作用。同时,新型给药系统的应用研究正在逐步改善黄酮类化合物的生物利用度,为中药黄酮类化合物相关制剂进入临床应用奠定了的基础。

从研究现状看,落新妇苷、木犀草素、山柰酚等成分研究最多,涉及多个作用机制,如落新妇苷可以通过调节免疫、抗炎、抑制细胞增殖和血管生成来改善小鼠银屑病症状。黄酮类化合物的研究主要集中在黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类和花色素类,而异黄酮类、双黄酮类和其他黄酮类的研究较少。另一方面,机制研究集中在抑制细胞增殖和抗炎上,抑制血管生成方面的研究较为薄弱,抗氧化作用机制日渐成为研究的热点。

目前,在银屑病的基础研究中,动物和细胞实验取得了一定进展,但现有研究仍不够深入。现有研究主要以中药单体作用于基础实验为主,缺乏相对应的临床研究;黄酮类化合物的作用机制尚不完全清楚,信号通路研究多集中于 NF-κB、JAK/STAT、MAPK 和 PI3K/Akt/mTOR,其他信号通路研究相对较少,且具体的作用靶点研究仍有待深入;大多数新制剂存在制备工艺较为复杂,中试及规模化生产中工艺难以重现,制剂的稳定性不佳等问题。

在今后的研究及应用中,应逐步增加黄酮类化合物实际临床病例研究。研究过程侧重于结合现代科技手段,如网络药理学、蛋白质组学和代谢组学等,提倡多作用机制研究,扩大黄酮类化合物作用靶点的识别,深入探讨其药效物质基础和作用机制。新型给药系统的研究应进一步改进和优化制备工艺,建立较为全面的质量控制指标,从而提高制剂的质量与稳定性,以加快中药黄酮类化合物新型给药系统的临床转化进程。

参考文献:

[1] 李慧贤,胡 丽,郑 焱,等. 基于全球疾病负担 (GBD) 大数据的中国银屑病流行病学负担分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(4): 386-392.

[2] Ebrahimi A, Mehrabi M, Miraghaee S S, *et al.* Flavonoid compounds and their synergistic effects: promising approaches for the prevention and treatment of psoriasis with emphasis on keratinocytes—A systematic and mechanistic review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112561.

[3] Zhu M T, Sun Y P, Su Y, *et al.* Luteolin: a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3417-3443.

[4] 苗 森,刘 佳,谈 静,等. 芍药苷抑制 NF-κB 通路减少银屑病 HaCaT 细胞炎症的作用研究[J]. 中医药信息, 2023, 40(3): 47-51.

[5] 胡 怡,武思仙,刘 栋,等. 中医药调控 JAK-STAT 通路治疗银屑病的研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(2): 531-536.

[6] Marzaoli V, Canavan M, Floudas A, *et al.* Monocyte-derived dendritic cell differentiation in inflammatory arthritis is regulated by the JAK/STAT axis *via* NADPH oxidase regulation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1406.

[7] 何 谐. JAK-STAT 信号通路 with 银屑病相关性的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(7): 436-439.

[8] 万 新,曾三武. 单味中药调控 MAPK 信号通路在银屑病中的研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2650-2656.

[9] Jiang Y Y, Wang W M, Zheng X F, *et al.* Immune regulation of TNFAIP3 in psoriasis through its association with Th1 and Th17 cell differentiation and p38 activation[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 5980190.

[10] Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6206.

[11] Zhang J, Li C L, Zheng Y N, *et al.* Inhibition of angiogenesis by arsenic trioxide *via* TSP-1-TGF-β1-CTGF-VEGF functional module in rheumatoid arthritis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73529-73546.

[12] 黎 敏,龚 坚,吴伟伟,等. Nr12/HO-1 通路在银屑病中作用的研究进展[J]. 天津医药, 2024, 52(5): 552-556.

[13] Hu P, Wang M Y, Gao H, *et al.* The role of helper T cells in psoriasis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788940.

[14] Kim B H, Na K M, Oh I, *et al.* Kurarinone regulates immune responses through regulation of the JAK/STAT and TCR-mediated signaling pathways[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(8): 1134-1144.

[15] Yuan X H, Li N, Zhang M M, *et al.* Taxifolin attenuates IMQ-induced murine psoriasis-like dermatitis by regulating T helper cell responses *via* Notch1 and JAK2/STAT3 signal pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109747.

[16] Lv J J, Zhou D M, Wang Y, *et al.* Effects of luteolin on treatment of psoriasis by repressing HSP90[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106070.

[17] Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, *et al.* Psoriasis[J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315.

[18] Alam M A, Subhan N, Rahman M M, *et al.* Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(4): 404-417.

[19] 王 梅,孟娜娜,温以杰,等. 柚皮苷通过 P38 MAPK/NF-κB 通路抑制脂多糖致 HaCaT 细胞炎症反应[J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1081-1086.

[20] Chamcheu J C, Adhami V M, Esnault S, *et al.* Fisetin, a 3, 7, 3', 4'-tetrahydroxyflavone inhibits the PI3K/Akt/mTOR and MAPK pathways and ameliorates psoriasis pathology in 2D and 3D organotypic human inflammatory skin models[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1089.

[21] 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.

[22] Ortiz-Lopez L I, Choudhary V, Bollag W B. Updated perspectives on keratinocytes and psoriasis: keratinocytes are more than innocent bystanders[J]. *Psoriasis (Auckl)*, 2022, 12: 73-87.

[23] Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6791.

[24] NilamberLal Das R, Muruhan S, Nagarajan R P, *et al.* Expression of concern: naringin prevents ultraviolet-B radiation-induced oxidative damage and inflammation through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ in mouse embryonic fibroblast (NIH-3T3) cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(9): e23840.

[25] 王黎明, 蒋小猛, 高悦, 等. rhIL23R-CHR/Fc 融合蛋白通过下调 ENST00000522718 抑制 Act-HaCaT 细胞炎症和增殖[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(6): 734-741.

[26] Bai D H, Cheng X L, Li Q, *et al.* Eupatilin inhibits keratinocyte proliferation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice *via* the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(2): 133-139.

[27] 马楚君, 阮彬家, 鲁人玮, 等. 芹菜素对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的影响及机制[J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(8): 455-461.

[28] Huang K K, Lin M N, Hsu H C, *et al.* Pinocembrin reduces keratinocyte activation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in BALB/c mice through the heme oxygenase-1/signal transducer and activator of transcription 3 pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 7729836.

[29] rouba K J, Hamadeh H K, Amin R P, *et al.* Oxidative stress and its role in skin disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(4): 665-673.

[30] Kadam D P, Suryakar A N, Ankush R D, *et al.* Role of oxidative stress in various stages of psoriasis[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(4): 388-392.

[31] Zhao Y M, Xie Y X, Li X L, *et al.* The protective effect of proanthocyanidins on the psoriasis-like cell models *via* PI3K/AKT and HO-1[J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 200-211.

[32] Chen H M, Lu C J, Liu H Z, *et al.* Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice *via* the NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 110-117.

[33] Sangaraju R, Alavala S, Nalban N, *et al.* Galangin ameliorates Imiquimod-Induced psoriasis-like skin inflammation in BALB/c mice *via* down regulating NF- κ B and activation of Nrf2 signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107754.

[34] Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? [J]. *Drug News Perspect*, 2008, 21(2): 97-105.

[35] Chen Y, Tai Z G, Zhu C C, *et al.* Vascular endothelial growth factor A VEGFA inhibition: an effective treatment strategy for psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 59.

[36] Ren X X, Li J, Zhou X K, *et al.* Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model[J]. *Dermatology*, 2009, 219(3): 232-238.

[37] 马晓惠, 王增强, 程晓蕾, 等. 黄芩素对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损及 TGF- β 1/CTGF 通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2082-2086.

[38] Zhang C H, Xu Q Q, Tan X, *et al.* Astilbin decreases proliferation and improves differentiation in HaCaT keratinocytes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 713-720.

[39] Zhou W, Hu M M, Zang X H, *et al.* Luteolin attenuates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice *via* suppression of inflammation response[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110696.

[40] Wang X P, Yao Y, Li Y X, *et al.* Experimental study on the effect of luteolin on the proliferation, apoptosis and expression of inflammation-related mediators in lipopolysaccharide-induced keratinocytes[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37: 3946320231169175.

[41] Weng Z Y, Patel A B, Vasiadi M, *et al.* Luteolin inhibits human keratinocyte activation and decreases NF- κ B induction that is increased in psoriatic skin[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90739.

[42] Di T T, Ruan Z T, Zhao J X, *et al.* Astilbin inhibits Th17 cell differentiation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in BALB/c mice *via* Jak3/Stat3 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32: 32-38.

[43] 张春红, 杨帆, 杜锡贤, 等. 落新妇苷对永生化人角质形成细胞 HaCaT 增殖、凋亡的影响及机制探讨[J]. 山东医药, 2015, 55(46): 20-22.

[44] Wang W Y T N, Yu H, Wang H, *et al.* Astilbin reduces ROS accumulation and VEGF expression through Nrf2 in psoriasis-like skin disease[J]. *Biol Res*, 2019, 52(1): 49.

[45] Chen Y, Song S S, Wang Y F, *et al.* Potential mechanism of oral baicalin treating psoriasis *via* suppressing Wnt signaling pathway and inhibiting Th17/IL-17 axis by activating PPAR γ [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(10): 3969-3987.

[46] 肖敏, 徐洪来, 吴栋杰, 等. 黄芩苷对泛发性脓疱型银屑病患者机体 Th1/Th2 失衡及 T-bet/GAGA-3 表达的影响[J]. 广西医学, 2021, 43(16): 1972-1976; 1992.

[47] Wu X W, Deng X E, Wang J D, *et al.* Baicalin inhibits cell proliferation and inflammatory cytokines induced by tumor necrosis factor α (TNF- α) in human immortalized keratinocytes (HaCaT) human keratinocytes by inhibiting the STAT3/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*,

2020, 26; e919392.

[48] Tsiogkas S G, Mavropoulos A, S kyvalidas D N, *et al.* Delphinidin diminishes *in vitro* interferon- γ and interleukin-17 producing cells in patients with psoriatic disease[J]. *Immunol Res*, 2022, 70(2): 161-173.

[49] Pal H C, Chamcheu J C, Adhami V M, *et al.* Topical application of delphinidin reduces psoriasiform lesions in the flaky skin mouse model by inducing epidermal differentiation and inhibiting inflammation[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172 (2) : 354-364.

[50] Chamcheu J C, Pal H C, Siddiqui I A, *et al.* Prodifferentiation, anti-inflammatory and antiproliferative effects of delphinidin, a dietary anthocyanidin, in a full-thickness three-dimensional reconstituted human skin model of psoriasis[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2015, 28(4): 177-188.

[51] Liu C, Liu H, Lu C, *et al.* Kaempferol attenuates imiquimod-induced psoriatic skin inflammation in a mouse model[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 198(3): 403-415.

[52] Li Y P, Cui H D, Li S P, *et al.* Kaempferol modulates IFN- γ induced JAK-STAT signaling pathway and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109585.

[53] Singh V K, Sahoo D, Agrahari K, *et al.* Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-psoriatic potential of apigenin in RAW 264. 7 cells, HaCaT cells and psoriasis like dermatitis in BALB/c mice[J]. *Life Sci*, 2023, 328; 121909.

[54] NilamberLal Das R, Muruhan S, N agarajan R P, *et al.* Naringin prevents ultraviolet-B radiation-induced oxidative damage and inflammation through activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ in mouse embryonic fibroblast (NIH-3T3) cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(3): e22263.

[55] Zhang S S, Liu X D, Mei L H, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 334.

[56] Guo D D, Wang Q Q, Li A F, *et al.* Liquiritin targeting Th17 cells differentiation and abnormal proliferation of keratinocytes alleviates psoriasis *via* NF- κ B and AP-1 pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 174-186.

[57] 裴文涛, 侯 静. 射干苷对银屑病小鼠中 Th17/Treg 平衡的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(5): 1460-1466.

[58] 林丽云, 林 钰, 雷海青, 等. 白鲜皮及汉黄芩素治疗银屑病的网络药理学研究及细胞验证[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(6): 1488-1497.

[59] Li P H, Li Y L, Jiang H, *et al.* Glabridin, an isoflavan from licorice root, ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59: 243-251.

[60] Wang M X, Ma X X, Gao C G, *et al.* Rutin attenuates inflammation by downregulating AGE-RAGE signaling pathway in psoriasis: network pharmacology analysis and experimental evidence[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt A): 111033.

[61] An J G, Li Z X, Dong Y Y, *et al.* Amentoflavone protects against psoriasis-like skin lesion through suppression of NF- κ B-mediated inflammation and keratinocyte proliferation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413(1-2): 87-95.

[62] Li X, Xie X R, Zhang L, *et al.* Hesperidin inhibits keratinocyte proliferation and imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis *via* the IRS-1/ERK1/2 pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 219; 311-321.

[63] Li H J, Wu N L, Pu C M, *et al.* Chrysin alleviates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation and reduces the release of CCL20 and antimicrobial peptides[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2932.

[64] Wu Y P, Chen X Z, Ge X J, *et al.* Isoliquiritigenin prevents the progression of psoriasis-like symptoms by inhibiting NF- κ B and proinflammatory cytokines[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(2): 195-206.

[65] Bocheńska K, Moskot M, S molińska-Fijołek E, *et al.* Impact of isoflavone genistein on psoriasis in *in vivo* and *in vitro* investigations[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18297.

[66] Zhang Y Q, Gong S Q, Liu L, *et al.* Cyclodextrin-coordinated liposome-in-gel for transcutaneous quercetin delivery for psoriasis treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15 (34) : 40228-40240.

[67] Su H N, Liu Z C, Zhang Z L, *et al.* Development of a deep eutectic solvent-assisted kaempferol hydrogel: a promising therapeutic approach for psoriasis-like skin inflammation[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(12): 6319-6329.

[68] Ding Y T, Liu L J, Wu Y Y, *et al.* Optimization of the transdermal delivery system in astilbin microemulsion with improved stability and anti-psoriatic activity[J]. *Curr Drug Deliv*, 2023, 20(3): 281-291.

[69] Chavoshy F, Zadeh B S M, Tamaddon A M, *et al.* Delivery and anti-psoriatic effect of silibinin-loaded polymeric micelles: an experimental study in the psoriatic skin model[J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, 17(9): 787-798.

[70] Xu H J, Hu H, Zhao M Y, *et al.* Preparation of luteolin loaded nanostructured lipid carrier based gel and effect on psoriasis of mice[J]. *Drug Deliv Trans Res*, 2024, 14(3): 637-654.