

基于 MAPK/NF- κ B 信号通路调控 IL-23/Th17 轴探讨十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠炎症的影响

王佳佳¹, 何治宏², 王建锋³, 汪长中⁴, 许冉¹, 桂浩宇¹, 杨心茹¹, 丁宁¹,
吴敏^{3*}, 常艳^{5*}

[1. 安徽中医药大学第一临床医学院, 安徽 合肥 230031; 2. 北京中医药大学东方医院皮肤科, 北京 100078;
3. 安徽中医药大学第一附属医院皮肤科, 安徽 合肥 230031; 4. 安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽
合肥 230012; 5. 抗炎免疫药物教育部重点实验室 (安徽医科大学), 安徽 合肥 230032]

摘要: **目的** 探讨十二味泽漆冲剂对咪喹莫特(IMQ)诱导的银屑病样小鼠炎症的改善作用。**方法** 30只C57BL/6J小鼠随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤组(1 mg/kg)及十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组(9.75、19.5、29.25 g/kg), 除对照组外, 其余各组采用5% IMQ乳膏背部涂抹诱导银屑病模型, 同时灌胃给予相应药物干预7 d。每天观察并记录小鼠皮损变化, 分别于造模第3、5、7天进行银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)评分, HE染色观察组织病理学变化并进行Baker评分, ELISA法检测皮损组织IL-17A、IL-23、TNF- α 、IL-10水平, Western blot法检测皮损组织p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK1/2、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 蛋白表达, RT-qPCR法检测皮损组织ROR γ t、Foxp3、IL-17A、IL-22 mRNA表达。**结果** 干预7 d后, 与模型组比较, 十二味泽漆冲剂各剂量组PASI评分、Baker评分降低($P<0.05$, $P<0.01$), 表皮增生、角化不全、真皮炎性细胞浸润程度减轻, 皮损组织IL-23、IL-17A、TNF- α 水平降低($P<0.01$), IL-10水平升高($P<0.01$), ROR γ t、IL-17A、IL-22 mRNA表达降低($P<0.01$); 中、高剂量组p-p38 MAPK/p38 MAPK蛋白表达比值降低($P<0.01$), I κ B α 蛋白表达、Foxp3 mRNA表达升高($P<0.05$, $P<0.01$); 高剂量组ERK1/2蛋白表达、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65蛋白表达比值降低($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 十二味泽漆冲剂可能通过抑制MAPK/NF- κ B信号通路活化, 调控IL-23/Th17免疫轴, 恢复Th17/Treg平衡, 从而改善银屑病炎症反应。

关键词: 十二味泽漆冲剂; 银屑病; 炎症反应; Th17/Treg细胞免疫平衡; MAPK/NF- κ B信号通路; IL-23/Th17轴

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)09-2910-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.09.009

Effects of Shierwei Zeqi Decoction on inflammation in psoriatic mice based on the regulation of IL-23/Th17 axis via MAPK/NF- κ B signaling pathway

WANG Jia-jia¹, HE Zhi-hong², WANG Jian-feng³, WANG Chang-zhong⁴, XU Ran¹,
GUI Hao-yu¹, YANG Xin-ru¹, DING Ning¹, WU Min^{3*}, CHANG Yan^{5*}

[1. The First Clinical Medical College, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 2. Department of Dermatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 4. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 5. Ministry of Education Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immunological Pharmacology (Anhui Medical University), Hefei 230032, China]

收稿日期: 2025-11-17

基金项目: 抗炎免疫药物教育部重点实验室(安徽医科大学)开放基金资助项目(KFJJ-2024-03); 安徽省高等学校自然科学研究重点项目(2024AH051042); 安徽省中医药传承创新科研项目(2024ZYXH007)

作者简介: 王佳佳(1998—), 女, 硕士在读, 从事中医药防治皮肤病性病研究。E-mail: wangjj_0311@163.com

***通信作者:** 吴敏(1980—), 女, 博士, 主任医师, 从事中医药防治皮肤病性病研究。E-mail: ahzywm@163.com

常艳(1981—), 女, 博士, 教授, 从事抗炎免疫药理学研究。E-mail: yychang@ahmu.edu.cn

ABSTRACT: AIM To investigate the ameliorative effects of Shierwei Zeqi Decoction (SZD) on imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like inflammation in mice. **METHODS** Thirty C57BL/6J mice were randomly divided into a control group, a model group, a methotrexate group (1 mg/kg), and low-, medium-, and high-dose SZD groups (9.75, 19.5, and 29.25 g/kg, respectively). Except for the control group, psoriasis models were induced in all groups by daily topical application of 5% IMQ cream to the shaved back. Concurrently, the corresponding drugs were administered *via* intragastric gavage for 7 days. Skin lesions were observed and recorded daily. Psoriasis area and severity index (PASI) scores were evaluated on days 3, 5, and 7. Hematoxylin and eosin (HE) staining was performed to observe histopathological changes and calculate Baker scores. The levels of IL-17A, IL-23, TNF- α , and IL-10 in skin lesions were detected by ELISA. The protein expressions of p38 MAPK, p-p38 MAPK, ERK1/2, NF- κ B p65, p-NF- κ B p65, and I κ B α were assessed by Western blot. The mRNA expressions of *ROR γ t*, *Foxp3*, *IL-17A*, and *IL-22* were determined by RT-qPCR. **RESULTS** After 7 days of intervention, compared with the model group, PASI scores and Baker scores were significantly decreased in all SZD-treated groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Furthermore, epidermal hyperplasia, parakeratosis, and dermal inflammatory cell infiltration were alleviated. The levels of IL-23, IL-17A, and TNF- α in skin lesions were significantly reduced ($P < 0.01$), while IL-10 levels were significantly increased ($P < 0.01$). The mRNA expressions of *ROR γ t*, *IL-17A*, and *IL-22* were also significantly downregulated ($P < 0.01$). In the medium- and high-dose groups, the ratio of p-p38 MAPK/p38 MAPK protein expression was significantly decreased ($P < 0.01$), whereas the protein expression of I κ B α and the mRNA expression of *Foxp3* were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In the high-dose group, the protein expression of ERK1/2 and the ratio of p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 protein expression were significantly reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **CONCLUSION** SZD can ameliorate psoriatic inflammation by inhibiting the activation of the MAPK/NF- κ B signaling pathway, regulating the IL-23/Th17 immune axis, and restoring the Th17/Treg balance.

KEY WORDS: Shierwei Zeqi Decoction; psoriasis; inflammatory responses; Th17/Treg immune balance; MAPK/NF- κ B signaling pathway; IL-23/Th17 axis

银屑病是一种慢性、免疫介导的常见炎症性皮肤病，其发病机制复杂，涉及遗传、环境、免疫系统异常之间的多重交互作用，目前普遍认为，白介素 23 (interleukin 23, IL-23) /辅助性 T 细胞 17 (helper T cells 17, Th17) 炎症轴是驱动本病发生发展的核心通路^[1-2]。因此，当前银屑病的生物制剂治疗策略大多聚焦于 IL-23/Th17 轴，虽然疗效显著，但价格昂贵，并且部分患者存在应答不足、停药后复发等问题^[3]。中医药凭借整体观念、辨证论治的思维，在改善银屑病症状、减少复发方面展现出多靶点调节的独特优势^[4]。

十二味泽漆冲剂为安徽中医药大学第一附属医院临床应用的中药复方，可有效改善银屑病样皮损，并显示出对 IL-23/Th17 轴的调节能力^[5-7]。网络药理学研究发现，丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等信号通路可能是十二味泽漆冲剂治疗银屑病的关键潜在靶点^[8]，MAPK/核因子- κ B (nuclear factor, NF- κ B) 信号通路被证实为本病炎症网络中的关键上游调控枢纽，

不仅可通过调控先天免疫及 Th17 细胞来分化调节免疫应答^[9-11]，其活化还可直接启动 IL-23 p19 亚基等关键因子的转录，从而在源头增强 Th17 轴激活信号^[12-13]。因此，本研究探讨十二味泽漆冲剂是否通过调控 MAPK/NF- κ B 信号来影响 IL-23/Th17 轴，以期揭示其潜在作用机制。

1 材料

1.1 动物 30 只 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠，6~8 周龄，体质量 (20 $\pm$ 2) g，购自杭州子源实验动物科技有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (浙) 2024-0004]，饲养于安徽医科大学科技产业部实验动物中心 [实验动物使用证号 SYXK (皖) 2024-011]，温度 20~26 $^{\circ}$ C，相对湿度 40%~70%，12 h/12 h 昼夜明暗交替，自由进食饮水。动物实验经安徽中医药大学第一附属医院实验动物伦理委员会批准 (批准号 AZYFY-2024-3003)。

1.2 药物与试剂 十二味泽漆冲剂 (由泽漆、白花蛇舌草、大青叶、板蓝根、土茯苓、鸡血藤、半枝莲、黄芩、龙胆草、贯众、莪术、五味子组成)

由安徽中医药大学第一附属医院药剂科提供并负责质量控制,批号 20230505;5%咪喹莫特软膏(3 g,国药准字 H20030129,批号 24094002)购自四川明欣药业有限责任公司;甲氨蝶呤片(2.5 mg,国药准字 H31020644,批号 20230924)购自上海上药信谊药厂有限公司。IL-17A、IL-23、IL-10、TNF- α ELISA 检测试剂盒(北京志超伟业生物技术有限公司,货号 ZC-137502、ZC-137510、ZC-137493、ZC-138183);p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK1/2、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65、I κ B α 抗体(美国 Affinity 公司,货号 AF6456、AF4001、AF0155、AF5006、AF2006、AF5002);GAPDH 抗体(成都正能生物技术有限公司,货号 200306-7E4);反转录试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,货号 AG11717);Triton X-100(北京索莱宝科技有限公司,货号 T8200);BSA(美国 Sigma-Aldrich 公司,货号 V900933)。

1.3 仪器 垂直电泳槽、转印槽、电泳仪(美国 Bio-Rad 公司,型号 Mini Protean Tetra、Mini Trans Blot、PowerpacBasic);化学发光仪(北京六一生物科技有限公司,型号 WD-9423C);NanoDrop 微量分光光度计[屹谱仪器制造(上海)有限公司,型号 DS-500];PCR 仪(西安天隆科技有限公司,型号 Genesy);实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司,型号 QuantStudio 7 Flex);脱水机、包埋机、冻台、组织摊片机(武汉俊杰电子有限公司,型号 JT-12S、JB-L7、JB-L5、JK-6);病理切片机(上海徕卡仪器有限公司,型号 RM2016/RM2235);荧光显微镜、成像系统(日本 Nikon 公司,型号 E100/CX23、DS-U3);低温冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号 H1650R);酶标仪(美国 Perkin Elmer 公司,型号 Enspire);超低温冰箱(海尔集团公司,型号 DW-86L388J)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 30 只小鼠适应性饲养 1 周后,按体质量随机分为对照组、模型组、甲氨蝶呤组及十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组,每组 5 只。实验开始前,采用电动剃毛器与脱毛膏(薇婷)彻底清除小鼠背部约 2 cm $\times$ 3 cm 区域的毛发,确认脱毛区皮肤无红肿、破溃等情况后进行造模,对照组每天涂抹凡士林软膏,其余各组每天涂抹 5%咪喹莫特软膏(62.5 mg/只)以诱导银屑病模型,连续 7 d。涂抹后 6 h 灌胃给药,剂量依据人和动物体表面积等效剂量换算系数结合课题组前

期研究结果^[7],对照组和模型组给予生理盐水,甲氨蝶呤组给予 1 mg/kg 药液,十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组分别给予 9.75、19.5、29.25 g/kg 药液,体积均为 10 mL/kg,每天 1 次,连续 7 d。

2.2 小鼠背部皮损 PASI 评分 参考银屑病面积与严重程度指数(psoriasis area and severity index, PASI)^[14]评估皮损红斑、鳞屑、浸润程度,标准见表 1。

表 1 PASI 评分标准
Tab. 1 PASI scoring criteria

指标	评分/分	特征
红斑	0	无
	1	淡红色
	2	红色
	3	深红色
	4	红色极深
鳞屑	0	无
	1	部分皮损表面覆有鳞屑,细微鳞屑为主
	2	大多数皮损表面覆有鳞屑,鳞屑成片
	3	几乎全部皮损覆有鳞屑,鳞屑较厚成层
	4	全部皮损表面均覆有鳞屑,鳞屑很厚成层
浸润	0	无
	1	皮损轻微高于正常皮肤
	2	皮损易触及,边缘圆形或斜坡形
	3	皮损隆起,边缘清晰
	4	皮损高度肥厚,隆起极明显

2.3 组织标本采集 末次给药 24 h 后,小鼠腹腔注射 1%戊巴比妥钠溶液麻醉,迅速剥离背部皮损区域皮肤组织,预冷 PBS 冲洗干净,取约 0.5 cm $\times$ 0.5 cm,置于 4%多聚甲醛中固定,用于组织病理学分析;其余组织立即投入液氮中速冻,随后转移至-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存,用于 Western blot、RT-qPCR 检测。

2.4 组织病理 Baker 评分 小鼠背部皮损组织经 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋后制备切片,进行苏木精-伊红(HE)染色。在光学显微镜下观察,并依据表 2 中的 Baker 评分标准^[15]进行半定量评价,它针对角质层、表皮层、真皮层的典型病理特征,各指标得分的总和越高,病理变化越严重。

2.5 ELISA 法检测小鼠背部皮损组织 IL-17A、IL-23、TNF- α 、IL-10 水平 取皮损组织约 50 mg,加入 9 倍量预冷生理盐水,冰浴匀浆,4 $^{\circ}$ C、3 000 $\times$ g 离心 15 min,收集上清,按照 ELISA 试剂盒说明书检测 IL-17A、IL-23、TNF- α 、IL-10 水平,通过标准品光密度(OD)来绘制标准曲线,计算实际浓度,稀释倍数校正后结果以 pg/mg 组织表示。

表 2 Baker 评分标准
Tab. 2 Baker scoring criteria

区域	评分/分	病变
角质层	2.0	Munro 小脓肿
	0.5	过度角化
	1.0	角化不全
表皮层	1.0	颗粒层变薄或消失
	1.0	棘层肥厚
	0.5/1.0/2.0	表皮突延长、起伏(轻、中、重度)
真皮层	0.5/1.0/2.0	单核及多核细胞浸润(轻、中、重度)
	0.5	乳突上顶
	0.5	毛细血管扩张

2.6 Western blot 法检测背部皮损组织 p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK1/2、NF-κB p65、p-NF-κB p65、IκBα 蛋白表达 取皮损组织约 50 mg，加入 RIPA 裂解液，冰上匀浆，放置 10 min，4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min 后收集上清，采用 BCA 法测定蛋白浓度，经 SDS-PAGE 电泳后转至 PVDF 膜，5% BSA 封闭 2 h，加入稀释一抗（1：1 000），4 ℃ 孵育过夜，TBST 快速洗膜 3 次，加入 HRP 标记二抗（1：5 000），室温孵育 1 h，TBST 充分洗涤，滴加 ECL 发光液后反应 1 min，在化学发光仪上显影，采用 ImageJ 软件分析条带灰度值。

2.7 RT-qPCR 法检测背部皮损组织 *RORγt*、*Foxp3*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达 取皮损组织约 50 mg，液氮研磨后采用 TRIzol 法提取总 RNA，并逆转录为 cDNA，条件为 42 ℃ 2 min，37 ℃ 15 min，85 ℃ 5 s，再进行 PCR 扩增反应，条件为 95 ℃ 预变性 2 min，95 ℃ 变性 5 s，60 ℃ 退火 30 s，40 个循环。以 *GAPDH* 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法分析目的基因相对表达，引物序列见表 3。

表 3 引物序列
Tab. 3 Primer sequences

基因	引物序列(5'→3')	片段长度/bp
<i>RORγt</i>	正向 CAGAGACACCACGGACATC	105
	反向 CCCAGATGACTTGTCCCCAC	
<i>Foxp3</i>	正向 AAGAATGCCATCCGCCACAAC	86
	反向 TCATCTACGGTCCACACTGCTC	
<i>IL-17A</i>	正向 TCAGACTACCTCAACCGTTCCAC	126
	反向 CTTTCCTCCGCATTGACACAG	
<i>IL-22</i>	正向 TCCAGCAGCCATACATCGTC	106
	反向 CCTCGGAACAGTTTCTCCCC	
<i>GAPDH</i>	正向 AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	95
	反向 GGGTGCTGTGATGGCAACA	

2.8 统计学分析 通过 SPSS 26.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，若数据满足正态性及方差齐性，组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-*t* 检验；若不满足正态性或方差齐性，组间比较采用非参数检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

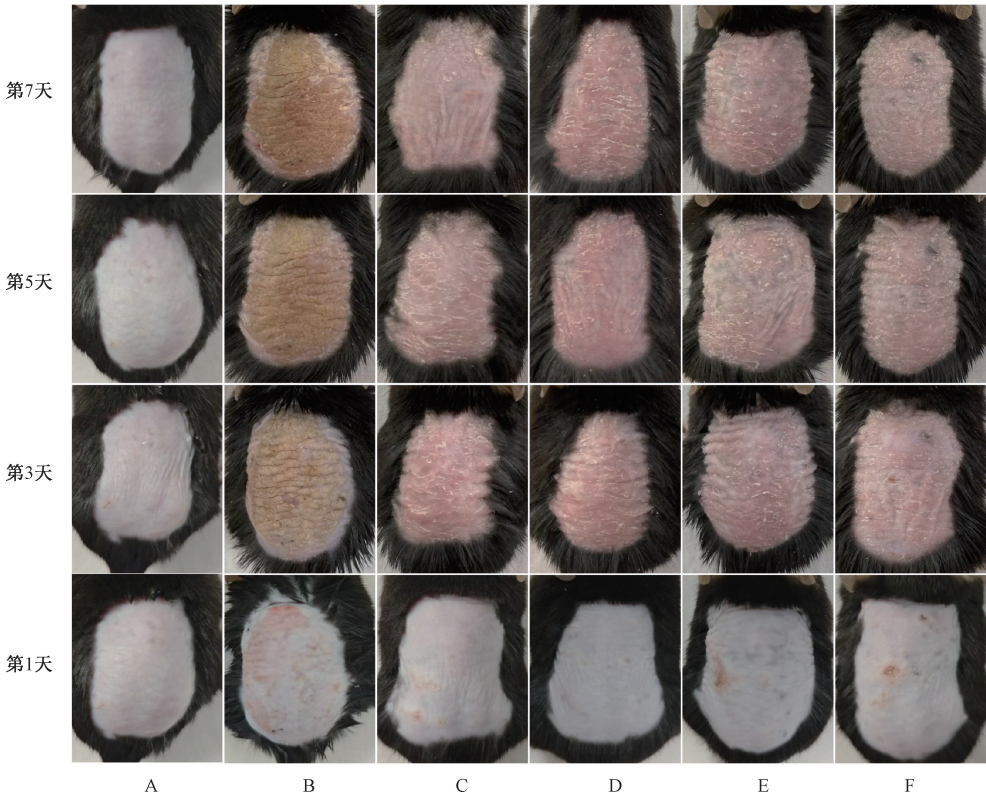
3.1 十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠背部皮损严重程度的影响 如图 1 所示，对照组小鼠皮肤薄而光滑，呈均匀淡粉色；模型组小鼠皮肤出现典型的银屑病样特征，表现为红斑、层状鳞屑覆盖、斑块状突起及皮肤增厚；甲氨蝶呤组小鼠皮损组织中红斑、鳞屑及皮肤增厚均得到缓解；十二味泽漆冲剂各剂量组对小鼠皮损的改善效果呈剂量依赖性，并且高剂量组斑块状突起不明显，鳞屑薄而细小，改善效果最接近甲氨蝶呤组，中、低剂量组则表现为淡红色斑、少量鳞屑。PASI 评分结果与上述情况一致，即模型组在造模第 3、5、7 天时均高于对照组（*P*<0.01）；与模型组比较，甲氨蝶呤组和十二味泽漆冲剂各剂量组在造模第 5、7 天时均降低（*P*<0.05，*P*<0.01），见表 4。

表 4 各组小鼠 PASI 评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ，*n*=5）
Tab. 4 Comparison of PASI score in mice of each group (score, $\bar{x}\pm s$, *n*=5)

组别	造模第 3 天	造模第 5 天	造模第 7 天
对照组	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	2.80±0.45 ^{##}	5.40±0.55 ^{##}	6.80±1.30 ^{##}
甲氨蝶呤组	1.80±1.64	2.60±1.52 ^{**}	3.20±0.45 ^{**}
十二味泽漆冲剂低剂量组	2.40±1.34	4.20±1.30 [*]	5.40±0.55 [*]
十二味泽漆冲剂中剂量组	1.80±1.64	3.20±0.45 ^{**}	4.80±1.30 ^{**}
十二味泽漆冲剂高剂量组	1.80±1.64	3.00±0.00 ^{**}	4.00±1.22 ^{**}

注：与对照组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

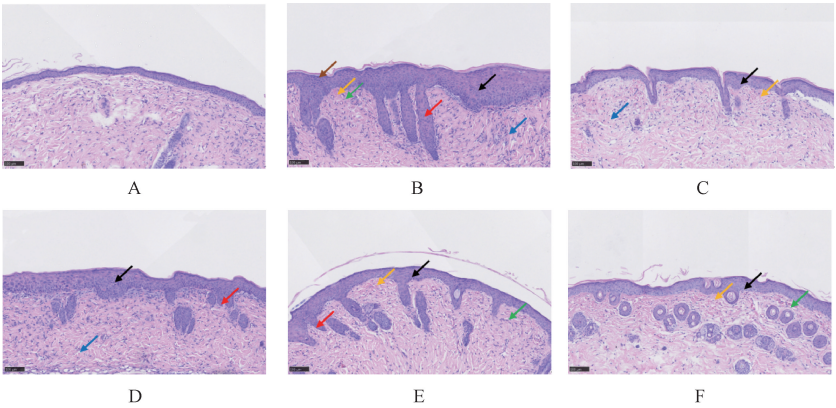
3.2 十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠背部皮损组织病理变化的影响 如图 2 所示，对照组小鼠皮肤结构完整，角质层、表皮层厚度均匀，真皮层无炎性细胞浸润；模型组小鼠呈现典型的银屑病样病理变化，表现为角质层角化过度伴角化不全、表皮层不规则增厚及皮突延长，真皮层可见毛细血管扩张与大量以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润；十二味泽漆冲剂各剂量组及甲氨蝶呤组均能不同程度地改善小鼠上述病理变化，表现为表皮增生减轻、炎性细胞浸润减少。如表 5 所示，与对照组比较，模型组小鼠 Baker 评分升高（*P*<0.01）；与模型组比较，十二味泽漆冲剂各剂量组及甲氨蝶呤组 Baker 评分均降低（*P*<0.01）。



注：A 为对照组，B 为模型组，C 为甲氨蝶呤组，D~F 分别为十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组。

图 1 各组小鼠背部皮损情况比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Fig. 1 Comparison of dorsal skin lesion in mice of each group ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)



注：A 为对照组，B 为模型组，C 为甲氨蝶呤组，D~F 分别为十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组。黑色箭头表示表皮增厚，棕色箭头表示角化过度伴角化不全，红色箭头表示表皮突延长，黄色箭头表示轻微出血，绿色箭头表示毛细血管扩张，蓝色箭头表示淋巴细胞浸润。

图 2 各组小鼠皮损组织 HE 染色 ($\times 20$)

Fig. 2 HE staining of skin lesion tissue in mice of each group ($\times 20$)

表 5 各组小鼠 Baker 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Tab. 5 Comparison of Baker score in mice of each group (score, $\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	角质层	表皮层	真皮层	Baker 评分
对照组	0. 00±0. 00	0. 10±0. 22	0. 00±0. 00	0. 10±0. 22
模型组	1. 60±0. 22 ^{##}	2. 10±0. 42 ^{##}	1. 40±0. 42 ^{##}	5. 10±0. 74 ^{##}
甲氨蝶呤组	0. 70±0. 27 ^{**}	0. 90±0. 42 ^{**}	0. 40±0. 22 ^{**}	2. 10±0. 55 ^{**}
十二味泽漆冲剂低剂量组	1. 30±0. 27	1. 20±0. 27 ^{**}	0. 70±0. 27 ^{**}	3. 20±0. 27 ^{**}
十二味泽漆冲剂中剂量组	1. 00±0. 50 ^{**}	1. 00±0. 50 ^{**}	0. 60±0. 22 ^{**}	2. 70±0. 76 ^{**}
十二味泽漆冲剂高剂量组	0. 90±0. 42 ^{**}	0. 80±0. 27 ^{**}	0. 30±0. 27 ^{**}	2. 00±0. 35 ^{**}

注：与对照组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{**} $P<0.01$ 。

3.3 十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠皮损组织 IL-23、IL-17A、TNF-α、IL-10 水平的影响 如表 6 所示,与对照组比较,模型组小鼠皮损组织 IL-17A、IL-23、TNF-α 水平均升高 ($P<0.01$),IL-10 水平

降低 ($P<0.01$);与模型组比较,十二味泽漆冲剂各剂量组和甲氨蝶呤组小鼠皮损组织 IL-17A、IL-23、TNF-α 水平均降低 ($P<0.01$),IL-10 水平均升高 ($P<0.01$)。

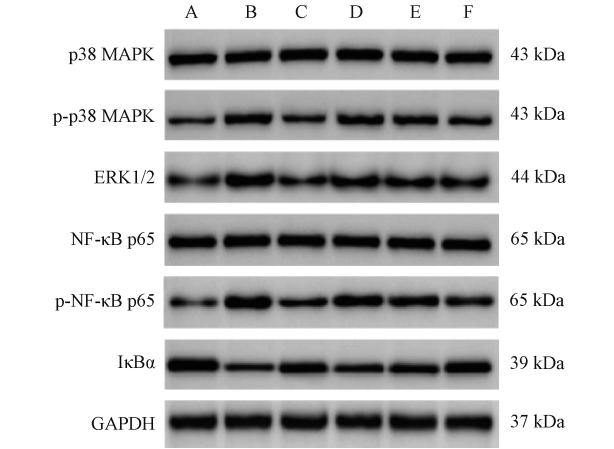
表 6 各组小鼠皮损组织 IL-23、IL-17A、TNF-α、IL-10 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)
Tab. 6 Comparison of IL-23, IL-17A, TNF-α and IL-10 levels in skin lesion tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	IL-23	IL-17A	TNF-α	IL-10
对照组	126.17±4.71	22.87±2.34	289.71±11.17	6 256.73±25.72
模型组	612.05±3.30 ^{##}	131.75±2.13 ^{##}	1 383.19±10.97 ^{##}	1 315.03±40.44 ^{##}
甲氨蝶呤组	198.08±3.15 ^{**}	50.36±1.45 ^{**}	480.35±5.80 ^{**}	4 418.64±93.17 ^{**}
十二味泽漆冲剂低剂量组	426.52±2.71 ^{**}	98.64±2.13 ^{**}	1 024.84±14.14 ^{**}	2 220.95±51.84 ^{**}
十二味泽漆冲剂中剂量组	359.84±7.90 ^{**}	83.65±0.81 ^{**}	841.35±8.91 ^{**}	3 057.32±63.74 ^{**}
十二味泽漆冲剂高剂量组	272.44±8.73 ^{**}	64.75±1.05 ^{**}	666.39±27.27 ^{**}	3 948.66±50.01 ^{**}

注:与对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

3.4 十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠皮损组织 MAPK/NF-κB 信号通路相关蛋白表达的影响 如图 3、表 7 所示,与对照组比较,模型组小鼠皮损组织 ERK1/2 蛋白表达及 p-p38 MAPK/p38 MAPK、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比值均升高 ($P<0.01$),IκBα 蛋白表达降低 ($P<0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组和十二味泽漆冲剂中、高剂量组小鼠皮损组织 p-p38 MAPK/p38 MAPK 蛋白表达比值均降低 ($P<0.01$),IκBα 蛋白表达均升高 ($P<0.01$),甲氨蝶呤组和十二味泽漆冲剂高剂量组 ERK1/2 蛋白表达和 p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比值均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

3.5 十二味泽漆冲剂对银屑病小鼠皮损组织 *RORγt*、*Foxp3*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达的影响 如表 8 所示,与对照组比较,模型组小鼠皮损组织 *RORγt*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达均升高 ($P<0.01$),*Foxp3* mRNA 表达降低 ($P<0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组和十二味泽漆冲剂各剂量组 *RORγt*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达均降低 ($P<0.01$),甲氨蝶呤组和十二味泽漆冲剂中、高剂量组 *Foxp3* mRNA 表达



注: A 组为对照组, B 组为模型组, C 组为甲氨蝶呤组, D~F 分别为十二味泽漆冲剂低、中、高剂量组。

图 3 各组小鼠皮损组织 p38 MAPK、p-p38 MAPK、ERK1/2、NF-κB p65、p-NF-κB p65、IκBα 蛋白条带

Fig. 3 Protein bands of p38 MAPK, p-p38 MAPK, ERK1/2, NF-κB p65, p-NF-κB p65 and IκBα in skin lesion tissue of mice in each group

均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 7 各组小鼠皮损组织 ERK1/2、IκBα 蛋白表达和 p38 MAPK/p-p38 MAPK、p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比值比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)
Tab. 7 Comparison of ERK1/2, IκBα protein expressions and p38 MAPK/p-p38 MAPK, p-NF-κB p65/NF-κB p65 protein expression ratios in skin lesion tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	p-p38 MAPK/p38 MAPK	p-NF-κB p65/NF-κB p65	ERK1/2/GAPDH	IκBα/GAPDH
对照组	1.02±0.12	1.00±0.06	1.00±0.23	1.00±0.07
模型组	3.45±0.52 ^{##}	3.36±0.56 ^{##}	3.35±0.60 ^{##}	0.36±0.03 ^{##}
甲氨蝶呤组	1.42±0.24 ^{**}	1.91±0.02 ^{**}	1.63±0.31 ^{**}	0.80±0.01 ^{**}
十二味泽漆冲剂低剂量组	2.78±0.26	3.05±0.52	2.74±0.52	0.46±0.04
十二味泽漆冲剂中剂量组	2.12±0.30 ^{**}	2.45±0.53	2.51±0.48	0.72±0.05 ^{**}
十二味泽漆冲剂高剂量组	1.71±0.29 ^{**}	1.51±0.12 ^{**}	1.86±0.31 [*]	0.89±0.04 ^{**}

注:与对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

表 8 各组小鼠皮损组织 *RORγt*、*Foxp3*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Tab. 8 Comparison of *RORγt*, *Foxp3*, *IL-17A* and *IL-22* mRNA expressions in skin lesion tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	<i>RORγt</i>	<i>Foxp3</i>	<i>IL-17A</i>	<i>IL-22</i>
对照组	1.00±0.03	1.00±0.05	1.00±0.08	1.00±0.03
模型组	3.40±0.17 ^{##}	0.50±0.01 ^{##}	4.58±0.20 ^{##}	3.71±0.12 ^{##}
甲氨蝶呤组	1.63±0.05 ^{**}	0.68±0.07 ^{**}	1.31±0.04 ^{**}	1.53±0.07 ^{**}
十二味泽漆冲剂低剂量组	2.68±0.22 ^{**}	0.58±0.03	2.53±0.03 ^{**}	2.96±0.22 ^{**}
十二味泽漆冲剂中剂量组	2.39±0.08 ^{**}	0.62±0.02 [*]	2.07±0.08 ^{**}	2.35±0.06 ^{**}
十二味泽漆冲剂高剂量组	2.04±0.32 ^{**}	0.82±0.04 ^{**}	1.59±0.20 ^{**}	1.78±0.10 ^{**}

注：与对照组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

4 讨论

银屑病是一种复杂的免疫炎症性皮肤病，其发生发展与多条信号通路的交叉对话及级联放大效应密切相关，其中 MAPK/NF-κB 信号通路是连接先天性与适应性免疫应答、促进 IL-23/Th17 轴活化的核心枢纽^[1]，不仅广泛参与免疫调节，更直接调控角质形成细胞异常增殖、分化及病理性血管新生等关键过程^[10]。在 MAPK 家族中，p38 MAPK 与 ERK1/2 是银屑病进程中研究较深入的 2 个亚型^[16-17]，前者在皮损中呈显著磷酸化与核定位，过度激活会破坏表皮稳态并驱动基因异常转录^[18]；后者作为经典途径，在细胞增殖、分化、凋亡调控中发挥核心作用^[19]，两者通过促进 IκBα 降解来协同激活 NF-κB 通路^[9,20]。NF-κB 作为银屑病炎症启动的关键转录因子^[21]，激活后可启动 IL-1β、IL-17A、TNF-α 等炎症因子转录，并通过与 TLR4 通路交互来放大炎症级联反应^[22-23]。此外，p38 MAPK 活化还可刺激血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）合成并促进血管新生^[24]，而 IL-17A、TNF-α 等又可通过 TRAF6/IKK、TAK1 等节点反馈来强化 MAPK/NF-κB 通路活性，形成致病性正反馈循环^[6,18]。

近年来，Th17 细胞与调节性 T 细胞（Treg）平衡在银屑病发病中的作用备受关注。Th17 细胞促进炎症反应，而 Treg 细胞发挥抑炎功能，两者在功能上相互拮抗，平衡紊乱时可造成机体免疫稳态失衡，已成为治疗银屑病药物的重要干预靶点^[25]。中医将银屑病归属于“白疔”范畴，认为本病核心病机为血热瘀滞^[26]，治宜清热凉血、活血化瘀，十二味泽漆冲剂据此立法，临床疗效显著^[27]。方中以泽漆为君，清热解毒、利水消肿，配伍白花蛇舌草、大青叶凉血解毒；臣以板蓝根、土茯苓助君解毒利湿，鸡血藤、半枝莲养血化瘀，调和气血；佐以黄芩、龙胆草清泻实火，贯众、莪术破血散瘀，五味子固涩宁心，全方共奏清热凉

血、活血散瘀功效。现代药理研究表明，泽漆中槲皮素、木犀草素等活性成分可通过 MAPK 通路来影响细胞增殖，并调节 NF-κB 信号而发挥抗炎作用^[28-29]；泽漆提取物泽漆醇可降低 TNF-α、IL-6 等炎症因子，抑制 NF-κB p65、p38 MAPK、ERK1/2 的磷酸化^[30]；板蓝根活性成分芥子酸可调控 NF-κB/p38 MAPK 信号通路，平衡炎症反应^[31]；半枝莲碱 B 可抑制 ERK、p38 MAPK 的磷酸化，抑制细胞增殖^[32]，提示该方可能通过多种活性成分协同作用于 MAPK/NF-κB 通路，调控 IL-23/p19 亚基转录与释放，从而抑制 Th17 细胞分化及效应因子 IL-17A、IL-22 产生。本研究结果显示，十二味泽漆冲剂中、高剂量组均可抑制 p-p38 MAPK/p38 MAPK 蛋白表达比值，提升 IκBα 蛋白表达，促进 *Foxp3* mRNA 表达；高剂量组可抑制 p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白表达比值及 ERK1/2 蛋白表达；各剂量组均能下调 *RORγt*、*IL-17A*、*IL-22* mRNA 表达。另外，在细胞因子层面，促炎因子水平降低，抗炎因子 IL-10 水平上调。

综上所述，十二味泽漆冲剂可能通过抑制 MAPK/NF-κB 信号通路活化，调控 IL-23/Th17 轴，并在转录水平上促进 Th17/Treg 平衡的恢复，从而减轻小鼠银屑病样炎症。但本研究仅从部分蛋白磷酸化水平、转录层面初步阐述该方部分机制，后续将开展细胞实验，采用流式细胞术分离淋巴细胞，进一步明确它对 Th17、Treg 细胞比例及功能的调控效应，以期为阐明其作用机制提供更翔实的依据。

参考文献：

[1] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1475.

[2] Tang H, Jin X, Li Y, *et al.* A large-scale screen for coding variants predisposing to psoriasis[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1): 45-50.

[3] Francis L, Capon F, Smith C H, *et al.* Inflammatory memory in psoriasis: from remission to recurrence[J]. *J Allergy Clin*

Immunol, 2024, 154(1): 42-50.

[4] 李勃男, 赵 晶, 原凡惠, 等. 中医药治疗银屑病的机制研究与临床应用进展[J]. 黑龙江中医药, 2024, 53(3): 353-354.

[5] 刘涛峰, 张虹亚, 刘小平, 等. 复方泽漆冲剂对不同证型寻常性银屑病患者 IL-23/Th 17 细胞轴的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(5): 442-444.

[6] 吴 敏, 刘涛峰, 刘小平, 等. 复方泽漆冲剂通过抑制 NLRP3 炎症小体活化改善咪喹莫特诱导银屑病样小鼠的作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(11): 1551-1558.

[7] 吴 敏, 王久香, 刘涛峰, 等. 复方泽漆冲剂含药血清调控 PI3K/Akt/NF- κ B 通路 with NLRP3 炎症小体缓解银屑病细胞模型损伤作用机制研究[J]. 药物评价研究, 2024, 47(5): 1051-1062.

[8] Wu M, Dong T, Zhang T, *et al.* Study on the mechanism of compound zeqi granule in treating psoriasis vulgaris based on network pharmacology and experimental verification[J]. *Nat Prod Commun*, 2024, 19(11): 1-17.

[9] Guo Q, Jin Y, Chen X, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2024, 9(1): 53.

[10] 牛凡琪, 李炳男, 何世烨, 等. 桃红四物汤调控 MAPK/NF- κ B 信号通路治疗大鼠银屑病的作用机理[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2025, 39(1): 17-29.

[11] 张梦欣, 高铭淑, 周宇航, 等. 基于 MAPK/NF- κ B 通路研究丹参白芷消方联合甲氨蝶呤治疗银屑病的作用机制[J]. 中草药, 2025, 56(12): 4316-4326.

[12] Mise-Okata S, Kuroda E, Niikura J, *et al.* A proximal kappaB site in the IL-23 p19 promoter is responsible for RelA- and c-rel-dependent transcription[J]. *J Immunol*, 2007, 179(10): 6596-6603.

[13] Liu W, Ouyang X, Yang J, *et al.* AP-1 activated by toll-like receptors regulates expression of IL-23 p19[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(36): 24006-24016.

[14] Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, *et al.* Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2012, 345: e6712.

[15] 杨玉洁, 毕 洋, 唐 斌, 等. 固本祛湿化瘀方调控角质形成细胞内质网应激治疗银屑病的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(5): 2157-2163.

[16] Mavropoulos A, Rigopoulou E I, Liaskos C, *et al.* The role of p38 MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 569751.

[17] 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.

[18] Funding A T, Johansen C, Kragballe K, *et al.* Mitogen- and stress-activated protein kinase 2 and cyclic AMP response element binding protein are activated in lesional psoriatic epidermis[J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(8): 2012-2019.

[19] Mavropoulos A, Orfanidou T, Liaskos C, *et al.* p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) -mediated autoimmunity: lessons to learn from ANCA vasculitis and pemphigus vulgaris[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(5): 580-590.

[20] 邹 悦, 萧 闵, 孟宇豪, 等. 基于 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨淫羊藿多糖对运动性疲劳小鼠的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 20-28.

[21] Shin M J, Kim H S, Lee P, *et al.* Mechanistic investigation of WWOX function in NF- κ B-induced skin inflammation in psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 167.

[22] 廖怡静, 刘炎杰, 卢 月, 等. 基于 P38/Erk/NF- κ B 信号通路探讨扶正和肤止痒方对银屑病炎症微环境的改善作用[J]. 中成药, 2025, 47(8): 2550-2558.

[23] 胡锦源, 闫小宁, 李江徽, 等. 黄芪甲苷 IV 通过调节 T 细胞免疫机制干预银屑病的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(11): 946-952.

[24] 熊佳玫, 涂罕灯, 戴 品, 等. 消银汤联合走罐疗法对气滞血瘀型银屑病患者 p38MAPK/Th17 信号通路相关细胞因子的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 185-189.

[25] 问雅琦, 郭士洋, 王建青, 等. 养心银屑方调控 Th17/Treg 细胞平衡介导 TGF- β /Smad 抗银屑病的作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(6): 39-45.

[26] 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.

[27] 王佳佳, 何治宏, 刘涛峰, 等. 十二味泽漆冲剂联合毫火针治疗血热型银屑病 20 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2025, 44(5): 40-44.

[28] 赵珍珠, 梁旭博, 王 妍, 等. 泽漆二萜类成分生物活性及其合成路径研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3045-3052.

[29] 丁 健, 程 刚, 薛 倩, 等. 泽漆现代药理作用及临床应用研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(14): 2588-2594.

[30] 丁 薇, 汪文来, 何湛湛, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨苓桂术甘汤对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的抗炎保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 14-21.

[31] 张 蒙, 王建东, 孙红祥. 中药抗病毒作用及其机制研究进展[J]. 宁夏农林科技, 2025, 66(8): 1-7; 111.

[32] 郝晓杉, 冯盼盼, 张云云, 等. 半枝莲碱 B 抑制胶质瘤 U251 细胞增殖并诱导 DNA 损伤与调亡的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(6): 1001-1007.