基于 JAK1/STAT3 信号通路探讨加味地榆清疙膏对银屑病的作用机制*

王凯利[1]，段行武[1]，陈曦[1]，朱泽兵[2]，吴治民[3]

1. 北京中医药大学东直门医院，北京 100700；2. 湖北省中医院，湖北 武汉 430073；3. 广州中医药大学第三附属医院/广东省中医骨伤研究院，广东 广州 510378

摘要：目的：探讨加味地榆清疙膏对咪喹莫特乳膏（imiquimod cream，IMQ）诱导的银屑病模型小鼠的治疗作用及其机制。方法：将 50 只 BALB/c 小鼠随机分为 5 组：空白组、模型组、加味地榆清疙膏组（加味组）、地榆清疙膏组（地榆组）、卡泊三醇软膏组（卡泊组），每组 10 只。空白组小鼠每日仅涂抹凡士林 50 mg。其余 4 组每日均涂抹 IMQ 50 mg 以造模，6 h 后分别涂抹：模型组涂抹凡士林 50 mg，加味组、地榆组、卡泊组分别涂抹相应药膏 50 mg，连续 7 d。第 7 天进行银屑病皮损面积及严重性指数（psoriasis area and severity index，PASI）评分；干预结束后处死小鼠，取小鼠银屑病皮损进行 HE 染色并观察其病理形态学变化，ELISA 法检测小鼠血清白细胞介素 6（interleukin－6，IL－6）、白细胞介素 22（interleukin－22，IL－22）、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）的表达水平，qPCR 法检测皮损组织中酪氨酸激酶 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）的 mRNA 表达水平，Western blot 法检测皮损组织中 JAK1、p－STAT3/STAT3、Survivin 蛋白的表达水平。结果：HE 染色结果表明，模型组小鼠出现红斑、鳞屑、浸润性皮损及角化不全、角化过度、Munro 微脓肿等银屑病样病理变化；与模型组相比，各治疗组病理表现均有不同程度减轻且 PASI 评分明显降低，其中加味组 PASI 评分低于卡泊组。ELISA 检测结果表明，与空白组相比，模型组 IL－6、IL－22、TNF－α 水平明显升高（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组 IL－6、IL－22、TNF－α 水平明显降低（$P<0.05$）；加味组、地榆组 IL－6 水平明显低于卡泊组（$P<0.05$），加味组 IL－22 水平明显低于地榆组、卡泊组（$P<0.05$）。qPCR 和 Western blot 结果表明，与空白组相比，模型组 JAK1、p－STAT3/STAT3 和 Survivin 蛋白表达水平、*JAK1* mRNA、*STAT3* mRNA 表达水平均明显升高（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组 JAK1、p－STAT3/STAT3 和 Survivin 蛋白表达水平、*JAK1* mRNA、*STAT3* mRNA 表达水平均明显降低（$P<0.05$）；加味组 p－STAT3/STAT3 明显低于地榆组（$P<0.05$），加味组 *JAK1* mRNA 表达水平明显低于卡泊组（$P<0.05$）。结论：加味地榆清疙膏可以减轻银屑病模型小鼠皮损的严重程度并改善其病理表现，整体优于地榆清疙膏，其作用机制可能与降低 IL－6、IL－22、TNF－α 等炎性细胞因子的表达、抑制 JAK1/STAT3 信号通路及凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达有关。

关键词：银屑病；加味地榆清疙膏；炎性细胞因子；JAK1/STAT3 通路；Survivin
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.12.414
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)12－2661－07

Action Mechanism of Modified Diyu Qingbi Ointment in Treating Psoriasis Based on JAK1/STAT3 Signaling Pathway

WANG Kaili[1], DUAN Xingwu[1], CHEN Xi[1], ZHU Zebing[2], WU Zhimin[3]

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100700; 2. Hubei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Wuhan Hubei China 430073; 3. The Third Affiliated Hospital to Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine Orthopedics), Guangzhou Guangdong China 510378

Abstract: Objective: To investigate the therapeutic effects and mechanism of Diyu Qingbi Ointment on imiquimod cream (IMQ)－in-

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（82074436）

duced psoriasis model mice. Methods: Fifty BALB/c mice were randomly divided into five groups: blank group, model group, modified Jiawei Qingbi group (treated with modified Diyu Qingbi Ointment), Diyu group (treated with Diyu Qingbi Ointment), and Calcipotriol ointment group. Each group contained 10 mice. The blank group received daily application of Vaseline ointment, while the remaining groups were subjected to daily 5% IMQ application to induce the model, followed 6 hours later by the corresponding drug intervention, continuously for 7 days. On day 7, psoriasis lesion area and severity index (PASI) scores were recorded; after the intervention, mice were sacrificed, psoriatic lesions were collected for HE staining to observe pathological morphological changes. ELISA was used to detect serum expression levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-22 (IL-22), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). qPCR was used to detect mRNA expression levels of Janus kinase 1 (JAK1) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in lesion tissues; Western blot analysis was used to detect the expression levels of JAK1, p-STAT3/STAT3, and Survivin proteins in psoriatic lesions. Results: HE staining results showed that mice in the model group exhibited erythema, scaling, infiltrative lesions, as well as abnormal keratinization, hyperkeratosis, and Munro microabscesses, indicating psoriasis-like pathological changes. Compared with the model group, the pathological manifestations of each treatment group were alleviated to varying degrees, and PASI scores were significantly reduced, with the modified formula group showing lower PASI scores than the calcipotriol group ($P<0.05$). ELISA results indicated that compared with the blank group, the model group had significantly elevated levels of IL-6, IL-22, and TNF-α ($P<0.05$); compared with the model group, levels of IL-6, IL-22, and TNF-α in each treatment group were significantly reduced ($P<0.05$); IL-6 levels in the modified formula and Sanguisorba officinalis groups were significantly lower than those in the calcipotriol group ($P<0.05$), and IL-22 levels in the modified formula group were significantly lower than those in both the Sanguisorba officinalis and calcipotriol groups ($P<0.05$). qPCR and Western blot results showed that compared with the blank group, the model group had significantly higher protein expression levels of JAK1, p-STAT3/STAT3, and Survivin, as well as elevated mRNA levels of JAK1 and STAT3 ($P<0.05$); compared with the model group, expression levels of JAK1, p-STAT3/STAT3, Survivin proteins, and *JAK1* and *STAT3* mRNA were significantly reduced in the treatment groups ($P<0.05$); p-STAT3/STAT3 in the modified formula group was significantly lower than in the Sanguisorba officinalis group ($P<0.05$), and *JAK1* mRNA expression in the modified formula group was significantly lower than in the calcipotriol group ($P<0.05$). Conclusion: Modified Diyu Qingbi Ointment can reduce the severity of skin lesions in psoriatic model mice and improve their pathological manifestations, performing overall better than Sanguisorba officinalis Qingbi ointment. Its mechanism may be related to reducing the expression of inflammatory cytokines such as IL-6, IL-22, TNF-α, and inhibiting the JAK1/STAT3 signaling pathway as well as the expression of the apoptosis-inhibiting protein Survivin.

Key words: psoriasis; modified Diyu Qingbi Ointment; inflammatory cytokine; JAK1/STAT3 pathway; Survivin

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性皮肤病，世界范围内发病率为 2% ~3%[1]，分寻常型、关节型、脓疱型和红皮病型四型，其中寻常型约占银屑病总人数的 96.5%[2]，表现为覆有鳞屑的红斑或斑块，其损容性特征对患者工作、社交、心理健康等造成较大影响[3]。银屑病发病机制复杂，现代研究认为其主要与遗传、环境共同影响下的免疫紊乱有关[4]。近些年关于银屑病的免疫学机制研究愈加丰富，其中 JAK1/STAT3 信号通路起到重要作用[5]。

外治是银屑病的首选治法，约 80% 的轻中度患者通常采用此法[6]，目前以应用维生素 D3 衍生物（卡泊三醇软膏、他卡西醇软膏等）及糖皮质激素（氢化可的松软膏、糠酸莫米松软膏等）治疗为主[4]。尽管现有的西药外用药短期疗效确切，但长期使用存在刺激性反应、药物耐受、副作用等情况[7-9]。与之相比，中药药膏具有安全有效、价格低廉、副作用小的优点[10-12]，与西药结合使用也可起到减毒增效、减少复发与共病的作用[13]。地榆清疕膏是段行武教授结合 30 余年临床经验所创立的针对寻常型银屑病的外用药膏，临床效果良好[14]。青黛尤善解毒、消斑，其外用制剂在银屑病的治疗中应用广泛[15-16]，为进一步提高临床疗效，在原方中加入青黛，制成加味地榆清疕膏。现对其疗效及作用机制进行初步探究，为进一步的临床应用提供实验基础。

1　材料

1.1　实验动物　SPF 级 BALB/c 雄性小鼠共 50 只，6 ~8 周龄，18 ~21 g，购自北京维通利华公司，许可证号：SYXK（京）2021 - 0055。实验室环境温度（22 ±2）℃，相对湿度（50 ±5）%，自由摄食饮水。本研究由首科灵赋（北京）生物科技有限公司实验动物伦理委员会批准，伦理批号：SKLF - DWLL - 20230205 - 01。

1.2　药物与试剂　加味地榆清疕膏（青黛 20 g，生地榆 20 g，苦参 10 g，莪术 10 g）、地榆清疕膏（生地榆 20 g，苦参 10 g，莪术 10 g）由东直门医院中药房

提供药材，并由东直门医院制剂室制为 O/W 乳膏剂，药物浓度（生药/药膏）为 28%。卡泊三醇软膏（爱尔兰利奥制药有限公司，商品名：达力士，批号：H20160070）。咪喹莫特乳膏（四川明欣药业有限公司，批号：H20030129）。小鼠 IL－6、IL－22、TNF－α 酶联免疫吸附试验试剂盒（Proteintech，货号：KE10007，KE10041，KE10002），JAK1、STAT3、Survivin、GAPDH（Proteintech，货号：66466－1－Ig，10253－2－AP，10508－1－AP，60004－1－1g），p－STAT3（Abcam，货号：Ab267373），Real－time PCR 试剂盒（全式金，货号：AQ131－01），总 RNA 提取试剂盒（上海羽朵，货号：00266），FastKing cDNA 第一链合成试剂盒（北京天根，货号：KR118－02）。

1.3　实验仪器　光学显微镜（Nikon，型号：Eclipse Ci－L），离心机（Eppendorf，型号：Centrifuge 5415R），酶标仪（Thermo，型号：muLISKANMK3），电泳槽（天能，型号：VE－180，VE－586），PCR 仪（BIO－RAD 型号：C1000），实时荧光定量 PCR 仪（ABI 7500）。

2　方法

2.1　分组、造模及给药　采用随机数字表法将小鼠分为 5 组：空白组、模型组、加味组、地榆组、卡泊组，每组 10 只。适应性喂养 3 d 后，用电动剃毛器在小鼠背部剃出 2 cm×3 cm 大小的范围，随后涂抹脱毛膏脱毛。造模、给药方式：空白组每只每天涂抹凡士林 50 mg；其余 4 组每日均涂抹 IMQ 50 mg 以造模，6 h 后分别涂抹：模型组涂抹凡士林 50 mg，加味组、地榆组、卡泊组分别涂抹相应药膏 50 mg。造模当天给药，持续 7 d，第 8 天取材。

2.2　样本制备　使用过量 CO_2 吸入方式处死小鼠并进行心脏取血，血液常温静置 1 h 后离心 10 min（4 000 r·min^{-1}）分离血清，将其置于－80 ℃冰箱备用。取血后立即剪取小鼠背部皮损，大小为 1.0 cm×1.5 cm，固定于 4% 多聚甲醛中，剩余皮损裁剪后分别置于冻存管中，置于－80 ℃冰箱备用。

2.3　小鼠皮损 PASI 评分　每日观察并拍照记录各组小鼠皮损变化，第 7 天对小鼠皮损进行 PASI 评分。IMQ 诱导的银屑病小鼠皮损 PASI 评分参照人的评分标准制定[17]，评估红斑、鳞屑、浸润 3 项，每项从轻到重分为 5 级，分别积 0、1、2、3、4 分，3 项积分相加即为总评分，分数越高，银屑病病情越重。

2.4　小鼠皮肤组织病理　选取固定于 4% 多聚甲醛中 24 h 以上的皮肤标本，终止固定后适当修剪，经脱水、石蜡包埋、切片、烤片、脱蜡、HE 染色、封片后，放置于显微镜下观察。

2.5　ELISA 法检测小鼠血清中 IL－6、IL－22、TNF－α 的表达　将稀释后的标准品依照浓度从高到低的顺序加入标准孔，再将血清样品加入待测孔，37 ℃孵育 1.5 h，洗板；将生物素化抗体稀释后加入酶标孔，每孔 100 μL，37 ℃孵育 1 h，洗板；将 HRP 酶标抗体工作液加入酶标孔，每孔 100 μL，37 ℃孵育 0.5 h，洗板；将显色液加入酶标孔，每孔 100 μL，37 ℃避光孵育 15 min，每孔加入终止液 50 μL。使用酶标仪在 450 nm 波长处检测各孔光密度（OD 值）并绘制标准曲线，计算待测血清中 IL－6、IL－22、TNF－α 的浓度。

2.6　Western blot 法检测小鼠皮肤组织中 JAK1、STAT3/p－STAT3、Survivin 的表达　裂解小鼠皮肤组织提取总蛋白，使用 BCA 法进行蛋白定量，经蛋白变性、电泳、转膜后，将膜置于 5% 脱脂奶粉中封闭；加入 JAK1（1∶1 000）、STAT3（1∶2 000）、p－STAT3（1∶1 000）、Survivin（1∶500）一抗 4 ℃摇床孵育过夜；TBST 洗膜 3 次，每次 10 min，加入二抗，4 ℃摇床孵育 60 min；洗膜后用 ECL 显影，使用 Image J 软件分析灰度值。

2.7　qPCR 法检测小鼠皮肤组织中 *JAK1*、*STAT3* 的 mRNA 表达　提取总 RNA 后将其逆转录为 cDNA，以 cDNA 为模板进行 PCR，条件为：95 ℃ 30 s（变性），55 ℃ 20 s（退火），72 ℃ 20 s（延伸），共 40 个循环。以 GAPDH 为内参，通过 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法将基因表达水平标准化后进行分析，引物序列见表 1。

表 1　引物序列

引物	序列（5′→3′）
Mus GAPDH_FORWARD	GAGCCAAAAGGGTCATCATCT
Mus GAPDH_REVERSE	AGGGGCCATCCACAGTCTTC
Mus STAT3_FORWARD	TGTCGGTTGGAGGTGTGAGGTAG
Mus STAT3_REVERSE	AGTGGGAAAGGAAGGCAGGTTGA
Mus JAK1_FORWARD	GACATCACCCTATACTGCGAAAC
Mus JAK1_REVERSE	GCTACCTCCAAGTCAACCAACA

2.8　统计学方法　统计学分析均在 SPSS 26.0 完成；连续变量先行正态性（*Shapiro－Wilk*）与方差齐性（*Levene*）检验，正态且方差齐者以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，否则以中位数（四分位数间距）［M（Q_{25}，Q_{75}）］表示。本次实验数据均符合正态分布且方差齐，以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组数据间比较使用单因素方差分析（*one－way ANOVA*），组间两两比较使用最小显著差异法（*LSD*）检验。所有假设

检验均选取双侧检验，$\alpha=0.05$。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　各组小鼠皮损表现及 PASI 评分　空白组小鼠皮肤始终光滑，颜色淡粉。模型组小鼠皮肤第 2 天出现散在点状淡红斑，第 3 天出现细碎鳞屑及浸润，并随时间推移不断加重，第 7 天发展为大面积红斑、层状鳞屑、肥厚浸润的典型银屑病样表现。与模型组相比，3 个治疗组皮损症状均明显减轻。

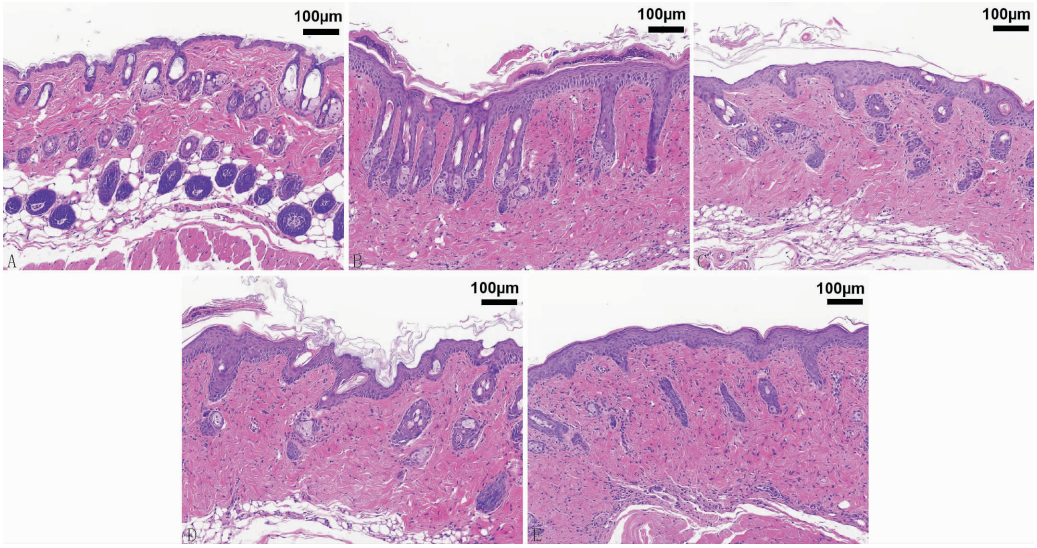
实验第 7 天，与空白组相比，模型组 PASI 评分显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，3 个治疗组 PASI 评分均显著降低（$P<0.05$），其中加味组 PASI 评分显著低于卡泊组（$P<0.05$），见表 2。

表 2　第 7 天各组小鼠皮损 PASI 评分　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	红斑	鳞屑	浸润	PASI 总分
空白组	10	0	0	0	0
模型组	10	3.20±0.42*	3.70±0.48*	3.60±0.52*	10.50±0.53*
加味组	10	2.20±0.42#*	2.50±0.53#	2.10±0.32#	6.80±0.63#*
地榆组	10	2.40±0.52#*	2.70±0.48#	2.10±0.32#	7.20±0.79#
卡泊组	10	3.20±0.42	2.80±0.63#	2.40±0.70	8.40±0.70#
F 值		13.833	9.874	21.349	61.770
P 值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

注：与空白组比，*$P<0.05$；与模型组比，#$P<0.05$；与卡泊组比，^$P<0.05$。

3.2　各组小鼠皮肤组织病理变化　空白组表皮、真皮各层结构清晰、排列有序。与空白组相比，模型组可见大量中性粒细胞核固缩而成的 Munro 微脓肿，表皮层明显增厚，可见角化不全与角化过度，表皮突重度下延，颗粒层细胞明显减少，棘细胞肥厚且伴有轻度水肿，真皮可见增生、扩张、充血的小血管，伴炎性细胞浸润，毛囊及皮脂腺等皮肤附属器减少。与模型组相比，各治疗组表皮角化不全、角化过度、Munro 微脓肿均减少，棘细胞肥厚程度及表皮突下延程度减轻，真皮毛细血管的扩张、充血减少，炎细胞浸润有不同程度的减轻，见图 1。



注：A：空白组；B：模型组；C：加味组；D：地榆组；E：卡泊组。

图 1　各组小鼠皮肤组织病理（×20）

3.3　各组小鼠血清 IL－6、IL－22、TNF－α 表达水平比较　与空白组相比，模型组 IL－6、IL－22、TNF－α 水平显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组 IL－6、IL－22、TNF－α 水平显著降低（$P<0.05$）；加味组、地榆组 IL－6 水平显著低于卡泊组（$P<0.05$），加味组 IL－22 水平显著低于地榆组、卡泊组（$P<0.05$），见表 3。

3.4　各组小鼠皮肤组织 JAK1/STAT3 通路蛋白及 mRNA 表达情况　与空白组相比，模型组 JAK1、p－STAT3/STAT3、*JAK1* mRNA、*STAT3* mRNA 表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组 JAK1、p－STAT3/STAT3、*JAK1* mRNA、*STAT3* mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$）；加味组 p－STAT3/STAT3 显著低于地榆组（$P<0.05$），加味

组 *JAK1* mRNA 表达水平显著低于卡泊组（$P<0.05$），见图 2、表 4、表 5。

表 3　各组小鼠血清 IL－6、IL－22、TNF－α 表达情况　（$\bar{x}\pm s$，ng·L^{-1}）

组别	n	IL－6	IL－22	TNF－α
空白组	8	4.03±0.17	31.74±8.23	1.50±0.41
模型组	8	30.72±3.58*	263.77±54.67*	20.44±4.55*
加味组	8	8.44±2.24#^	71.21±15.29#▲	4.12±0.83#
地榆组	8	10.51±1.92#^	100.22±6.47#	6.97±2.36#
卡泊组	8	16.85±2.29#	125.12±9.17#	4.06±1.15#
F 值		160.550	91.460	79.701
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注：与空白组比，*$P<0.05$；与模型组比，#$P<0.05$；与卡泊组比，^$P<0.05$；与地榆组比，▲$P<0.05$。

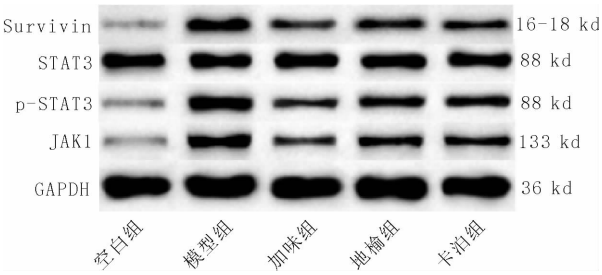


图 2　各组小鼠皮肤组织 JAK1、p－STAT3/STAT3、Survivin 蛋白表达情况（$\bar{x}\pm s$，n=3）

表 4　各组小鼠皮肤组织 JAK1、p－STAT3/STAT3、Survivin 蛋白表达情况　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	JAK1	p－STAT3/STAT3	Survivin
空白组	3	0.45±0.05	0.48±0.05	0.46±0.03
模型组	3	1.03±0.05*	1.07±0.09*	1.02±0.07*
加味组	3	0.78±0.07#	0.68±0.03#▲	0.71±0.06#
地榆组	3	0.82±0.06#	0.81±0.08#	0.76±0.05#
卡泊组	3	0.80±0.02#	0.78±0.07#	0.75±0.06#
F 值		47.285	31.792	40.524
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注：与空白组比，*$P<0.05$；与模型组比，#$P<0.05$；与地榆组比，▲$P<0.05$。

表 5　各组小鼠皮肤组织 *JAK1*、*STAT3* mRNA 表达情况　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	JAK1	STAT3
空白组	3	1.00±0.07	1.05±0.04
模型组	3	2.56±0.03*	3.13±0.17*
加味组	3	1.41±0.04#^	1.57±0.06#
地榆组	3	1.49±0.06#	1.76±0.11#
卡泊组	3	1.66±0.10#	1.81±0.15#
F		247.664	129.692
P		<0.05	<0.05

注：与空白组比，*$P<0.05$；与模型组比，#$P<0.05$；与卡泊组比，^$P<0.05$。

3.5　各组小鼠皮肤组织 Survivin 蛋白表达情况

与空白组相比，模型组 Survivin 表达水平显著升高（$P<0.05$）；与模型组相比，各治疗组 Survivin 表达水平均显著降低（$P<0.05$），见表 4。

4　讨论

银屑病中医病名为“白疕”“白壳疮”“银钱癣”“干癣”等，临床以局部皮肤的炎性红斑、增厚浸润、鳞屑增多为主要表现。近现代医家对银屑病病机的认识集中在“血分有热”，将其大致归为血热、血瘀、血燥三大类，并继续完善和细分，其中“辨血为主、从血论治”成为共识[18]。段行武教授认为银屑病发病基础为素体血分有热，主要病机为血热毒蕴，或因感染风、湿等外邪，或因七情内伤，或因患者嗜食辛辣炙煿动风之品，致使血分热邪郁积不散、气血运行受阻，壅而化火，以致血热毒邪外溢、搏于肌表，毒蕴局部，发为此病，表现为覆有鳞屑的鲜红皮损，刮除鳞屑可见筛状出血点。吴又可《温疫论》言：“邪热久羁，无由以泄，血为热搏，留于经络，败为紫血。”提示热毒蕴结日久则生瘀，症见斑疹暗红、浸润增厚、持久不消。血瘀既是银屑病病程中的病理产物，又可作为致病因素，贯穿本病全过程[19]，影响其转归及预后。基于上述分析，段行武教授以“凉血解毒，通瘀消斑”为核心治则，创立加味地榆清疕膏，应用于寻常型银屑病的临床治疗。

地榆清疕膏由生地榆、苦参、莪术等组成，方中生地榆为君药，味苦性寒、擅泄血中热毒，味兼酸涩能止血敛疮，《药品化义》载其有“解诸热毒痈”之效；苦参味苦性寒，能清热燥湿、杀虫止痒，《药性论》载其“治热毒风、皮肌烦躁生疮”；生地榆、苦参相伍，能缓解银屑病皮损部位之热毒蕴结，减轻其红斑及点状出血症状。莪术味辛、苦，性温，其辛散、温通之性能破血祛瘀消肿、促进皮损局部气血运行。诸药合用，共奏凉血解毒、通瘀消斑之效。加味地榆清疕膏在上述地榆清疕膏基础上加入青黛研制而成。青黛味咸性寒，尤擅解毒消斑，《本经逢原》谓之“泻肝胆，散郁火，治温毒发斑”。青黛治疗银屑病效果明确[20]，与诸药配伍，能增强原方清热解毒消斑之效，进一步改善银屑病皮损症状，加快治疗进程。现代药理学研究表明，青黛有抗炎、调节免疫、抗病毒、镇痛等作用[21]，其主要有效成分靛玉红能抑制表皮角质形成细胞增殖并改善其异常分化，从而发挥治疗银屑病的作用[22]。本研究中，各治疗组银屑病病理表现均有不同程度减轻且 PASI 评分显著降低，其中加味组 PASI 评分低于卡泊组（$P<0.05$），表明加味地榆清疕膏治疗银屑病模型小鼠

确切有效。

银屑病发病机制复杂，目前认为该病的发生与遗传、环境共同影响下的免疫紊乱有关[4]。机体受到刺激后，树突状细胞（DCs）分泌 TNF－α、IL－23 等细胞因子参与到银屑病病程中，IL－23 刺激 $CD4^+$ T 细胞分化为 Th 细胞亚群，产生更多的炎症因子和趋化因子，放大免疫应答[23]，JAK/STAT 信号通路、Notch 信号通路、促丝裂原活化蛋白激酶信号通路等多个信号通路参与其中，逐步形成 T 细胞、巨噬细胞、DCs、KCs、细胞因子交互作用的复杂网络[24]，诱发炎症反应，刺激角质形成细胞并使其增殖、凋亡失调，从而出现角质层增厚、角化不全、局部炎性细胞浸润、小血管扩张等表现，最终导致银屑病皮损形成。

JAK/STAT 信号通路是免疫性、炎性信号在细胞内传导的必经之路[25]，涉及细胞增殖、分化、凋亡、迁移等诸多生理过程，JAK1/STAT3 是其中最为活跃的通路之一。Th17 细胞是介导银屑病发病机制的主要细胞，IL－6、IL－21、IL－22、IL－23 等炎性细胞因子均可通过 STAT3 诱导其分化[26]。有研究显示，Th17 细胞分化水平与 STAT3 的表达量有正相关关系[27]，STAT3 也可参与 DCs 的发育与成熟[28]、促进角质形成细胞过度增殖并募集更多的免疫细胞，从而加重银屑病免疫与炎症反应；IL－22 通过 JAK1/STAT3 通路和 IL－20 形成正向反馈，减少上皮分化相关蛋白，从而加重银屑病皮损的过度角化现象[29]。有研究表明生地榆的有效成分之一没食子酸可以通过抑制 IL－17、STAT3 的表达起到抗银屑病作用[30]；苦参的有效成分之一氧化苦参碱、莪术的有效成分之一姜黄素等均能抑制 JAK1/STAT3 信号通路的表达，从而减少下游 TNF－α、IL－6、IL－8 等炎性细胞因子的分泌，抑制角质形成细胞增殖[31－32]。Survivin 是活化的 STAT3 发挥凋亡抑制作用的下游蛋白之一[33]，能够强有效地促进细胞增殖、抑制细胞凋亡，在健康组织中表达较低，在银屑病皮肤组织中高表达[34－35]。本次实验结果显示，加味地榆清疙膏治疗银屑病小鼠模型 1 周后，小鼠 IL－6、IL－22、TNF－α、JAK1、p－STAT3/STAT3 蛋白及 mRNA、Survivin 表达水平均明显低于模型组，与上述研究相符，说明加味地榆清疙膏对银屑病的治疗有一定作用。

青黛制剂在临床上广泛应用于银屑病的治疗，其疗效已被反复验证。青黛可以通过抑制角质形成细胞中的氧化应激反应、抑制丝裂原活化蛋白激酶的激活和钙动员的调节，缓解银屑病炎症反应[36]，其主要有效成分靛玉红可以抑制 STAT3 的激活，从而缓解 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮损[37]。本次实验结果显示，与地榆组相比，加味组 IL－22、p－STAT3/STAT3 表达水平显著降低，这可能与青黛抗炎、调节免疫的功能有关。

本次实验表明，加味地榆清疙膏可以有效降低银屑病小鼠皮损 PASI 评分并改善其病理表现，整体疗效优于地榆清疙膏，其作用机制可能与降低 IL－6、IL－22、TNF－α 等炎性细胞因子的表达、抑制 JAK1/STAT3 信号通路及凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达有关。

参考文献：

[1] DAMIANI G, BRAGAZZI N L, KARIMKHANI AKSUT C, et al. The global, regional, and national burden of psoriasis: results and insights from the global burden of disease 2019 study[J]. Front Med, 2021, 8: 743180.

[2] CHEN K, WANG G, JIN H Z, et al. Clinic characteristics of psoriasis in China: a nationwide survey in over 12000 patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 46381－46389.

[3] 钱俊英，闫帅，李秀珍，等. 银屑病患者社会疏离的潜在剖面及与焦虑抑郁的关系研究[J]. 护理学杂志，2024，39(21)：89－93.

[4] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南（2023 版）[J]. 中华皮肤科杂志，2023，56(7)：573－625.

[5] LI Y P, LI Z L, NANDAKUMAR K S, et al. Human NCF1 (90H) variant promotes IL－23/IL－17－dependent mannan－induced psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Antioxidants, 2023, 12(7): 1348.

[6] 傅艳霞，陈金. 银屑病的局部治疗研究进展[J]. 现代医药卫生，2017，33(6)：863－865.

[7] PETIT R G, CANO A, ORTIZ A, et al. Psoriasis: from pathogenesis to pharmacological and nano－technological－based therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4983.

[8] 杨依依，赵文. 卤米松联合卡泊三醇治疗寻常型银屑病的研究[J]. 云南医药，2024，45(2)：76－77.

[9] 刘柳，孙晓颖，莫美，等. 中医药临床优势病种探讨：银屑病[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(5)：260－268.

[10] 胡素叶，李领娥，柴旭亚. 中医外治法在治疗寻常型银屑病中的应用简述[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志，2022，21(3)：276－280.

[11] 刘芳，王敏，李和平，等. 青黛膏联合 NB－UVB 治疗寻常型银屑病（血热型）效果及对血清炎症因子和免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊，2022，40(7)：225－228.

[12] 彭孟凡，田硕，刘保松，等. 中西药外治机制和特点分析

[J]. 中医学报,2018,33(12):2323 - 2328.
[13]宋群先,李建伟. 生物制剂时代中西医结合治疗银屑病的思路与探讨[J]. 中医研究,2022,35(6):12 - 17.
[14]李先芝. 自制地榆清疙膏治疗寻常型银屑病的疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
[15]方宜梅,万盈盈,黄瑞音,等. 外用青黛制剂治疗寻常型银屑病的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国医药导刊,2024,26(12):1246 - 1256.
[16]HE E X,LI H L,LI X K,et al. Transdermal delivery of indirubin - loaded microemulsion gel:preparation,characterization and anti - psoriatic activity[J]. Int J Mol Sci,2022,23(7):3798.
[17]MOLNAR P,DEMENY M A,VARKONYI B,et al. The clinically applied PARP inhibitor talazoparib ameliorates imiquimod - induced psoriasis in mice without reducing skin inflammation[J]. Front Pharmacol,2025,16:1519066.
[18]刘怀伟,孙丽蕴. 基于"高粱之变,足生大丁"探讨银屑病合并代谢综合征辨治思路[J]. 陕西中医,2024,45(2):222 - 225.
[19]曾秋菊,褚国维,吴美达,等. 国医大师褚国维从血论治银屑病经验[J]. 中国医药导报,2022,19(20):152 - 156.
[20]王东明,张慧敏,秦万章. 青黛制剂在银屑病治疗中的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019(6):652 - 654.
[21]高凤洋,张大方,李超英. 中药青黛炮制及药理作用的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(1):180 - 183,188.
[22]LIU S G,LUO G P,QU Y B,et al. Indirubin inhibits Wnt/β - catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF - 1[J]. BMC Complement Med Ther,2020,20(1):250.
[23]陈文城,王梦,肖紫丹,等. IL - 23/IL - 17/IL - 36 免疫环路在银屑病发病和治疗中的作用研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2024,38(3):335 - 343.
[24]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.
[25]SURBEK M,TSE W,MORIGGL R,et al. A centric view of JAK/STAT5 in intestinal homeostasis,infection,and inflammation[J]. Cytokine,2021,139:155392.
[26]ARMSTRONG A W,READ C. Pathophysiology,clinical presentation,and treatment of psoriasis:a review[J]. JAMA,2020,323(19):1945 - 1960.
[27]XIAO F,HAN M,RUI K,et al. New insights into follicular helper T cell response and regulation in autoimmune pathogenesis[J]. Cell Mol Immunol,2021,18(6):1610 - 1612.
[28]MARZAIOLI 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.
[29]SABAT R,OUYANG W J,WOLK K. Therapeutic opportunities of the IL - 22 - IL - 22R1 system[J]. Nat Rev Drug Discov,2014,13(1):21 - 38.
[30]TSIOGKAS S G,APOSTOLOPOULOU K,MAVROPOULOS A,et al. Gallic acid diminishes pro - inflammatory interferon - γ - and interleukin - 17 - producing sub - populations in vitro in patients with psoriasis[J]. Immunol Res,2023,71(3):475 - 487.
[31]王丹妮,游晓意. 氧化苦参碱对银屑病样模型豚鼠詹纳斯激酶/信号转导和转录激活因子信号通路的调控作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(20):3332 - 3336.
[32]LV M F,SHAO J Y,JIANG F,et al. Curcumol may alleviate psoriasis - like inflammation by inhibiting keratinocyte proliferation and inflammatory gene expression via JAK1/STAT3 signaling[J]. Aging,2021,13(14):18392 - 18403.
[33]KUO M Y,YANG W T,HO Y J,et al. Hispolon methyl ether,a hispolon analog,suppresses the SRC/STAT3/survivin signaling axis to induce cytotoxicity in human urinary bladder transitional carcinoma cell lines[J]. Int J Mol Sci,2022,24(1):138.
[34]ALTIERI D C. Survivin - the inconvenient IAP[J]. Semin Cell Dev Biol,2015,39:91 - 96.
[35]YANG Z B,CHEN Z P,WANG C,et al. STAT3/SH3PXD2A - AS1/miR - 125b/STAT3 positive feedback loop affects psoriasis pathogenesis via regulating human keratinocyte proliferation[J]. Cytokine,2021,144:155535.
[36]张暇蔚,齐聪,胡雪晴,等. 青黛在银屑病治疗中的应用及研究进展[J]. 河北中医,2023,45(7):1208 - 1213.
[37]XIE X J,DI T T,WANG Y,et al. Indirubin ameliorates imiquimod - induced psoriasis - like skin lesions in mice by inhibiting inflammatory responses mediated by IL - 17A - producing γδ T cells[J]. Mol Immunol,2018,101:386 - 395.

收稿日期:2025 - 06 - 07
作者简介:王凯利(1995 -),女,河南鹤壁人,博士研究生,研究方向:中医药防治皮肤病。
通信作者:段行武(1965 -),男,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治皮肤病。E - mail:xwduan@ sina.com

编辑:李潇