

中医药调控 JAK-STAT 通路治疗银屑病的研究进展

胡 怡¹, 武思仙¹, 刘 栋², 张 宇^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120)

摘要: 银屑病是一种由多基因遗传决定、多环境因素影响的皮肤病, 具有慢性、长期性、免疫性的特点。当前其确切病因及发病机制尚未完全阐明。随着细胞生理学研究不断深入, 发现 JAK-STAT 通路 with 银屑病的发生、发展密切相关。近年来, 多种生物制剂已广泛运用于临床, 并取得了明显疗效, 但因其不良反应以及价格高昂等缺陷, 应用尚存在一定的局限性。作为银屑病治疗的补充疗法和替代药物, 当代中医药的应用研究证明了其治疗银屑病的有效性, 但目前尚未有针对中医药调控 JAK-STAT 通路治疗银屑病的机制的整理。通过检索近几年文献数据资料库发现, 中药单体、中药有效成分、中药复方和针灸对银屑病治疗中 JAK-STAT 通路有明显调节作用。故本文以中医药为着力点, 期待为推进银屑病 JAK-STAT 通路研究和银屑病临床治疗提供新思路、新方案。

关键词: 中医药; 银屑病; JAK/STAT 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(2024)02-0531-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.028

银屑病是一种由多基因遗传决定、多环境因素影响的皮肤病, 具有慢性、长期性、免疫性的特点^[1], 其全球发病率约为 2%~3%, 我国发病率逐年上升^[2]。当前银屑病确切病因及发病机制尚未完全阐明, 主要认为与血管新生、角质形成细胞 (KC) 增殖、角化不全、免疫失调等因素有关^[3]。银屑病在任何年龄段均可发作, 常合并其他系统异常, 对患者的生活质量与身心健康造成严重影响。银屑病暂无完全治愈方法, 近年来多种生物制剂已经广泛运用于临床, 并取得了不错的疗效, 但因其不良反应以及价格高昂等缺陷, 应用尚存在一定的局限性。因此, 探索不同信号通路有利于银屑病的治疗。

作为治疗银屑病的补充疗法, 当代中医药的开拓创新证明了其在治疗银屑病的有效性^[4]。中药单体及其有效成分、中药复方均与银屑病具有分子靶点对应关系^[5]。针灸作为中医特色疗法, 具有调节机体免疫细胞、免疫分子、免疫应答的作用, 对银屑病的治疗起到一定的帮助^[6]。中医在治疗银屑病方面积累了充足的经验, 从中医药中发掘备选疗法对银屑病治疗具有重要意义。

1 JAK-STAT 通路

JAK-STAT 是一条受多种生长因子和细胞因子影响的信号转导通路, 由酪氨酸激酶相关受体、Janus 激酶和转录因子 (STAT) 组成, 参与机体细胞的凋亡、增殖、分化以及免疫调节等众多重要的生物学过程^[7]。其中酪氨酸激酶受体在胞浆近膜区有特定功能区段, 可与 JAK 结合, 当受体与配体结合后, JAK 被激活。Janus 激酶家族是一类非受体

型蛋白酪氨酸激酶, 包括 Janus 激酶 1 (JAK1)、JAK2、JAK3、酪氨酸激酶 2 (TYK2)。在结构上它们有 7 个同源结构域, 分别为 JH1~JH7, 其中 JH1 具有激酶催化功能; JH2 与激酶功能相关, 但不具有直接的催化活性; JH3~JH7 与细胞因子受体有关。STAT 是一类胞浆蛋白, 位于 JAK 下游, 包括 STAT1~STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。各种 STAT 蛋白具有相同的特征性结构, 其中最重要是均具有一个同源区 2 (SH2)。STAT 蛋白可以通过一分子的 SH2 结构域与另一分子连接形成二聚体。同时 SH2 结构域也是多种 STAT 抑制剂的重要靶点^[8]。SOCS、PIAS 是 JAK-STAT 通路中重要的调节因子, SOCS 可阻止 STAT 蛋白活化, PIAS 可结合磷酸化 STAT 蛋白, 阻止其二聚化^[9-10]。JAK 通过磷酸化来分解目标蛋白质上的酪氨酸残基, 从而抑制目标蛋白的活性。当细胞膜上的细胞因子受体接受细胞外配体传递的信号后, 细胞内 JAK 蛋白自磷酸化形成二聚体并磷酸化 STAT 蛋白导致 STAT 蛋白二聚化, 移位到细胞核中, 直接调节基因表达, 从而影响细胞的增殖、分化和凋亡^[11]。许多与皮肤病相关的细胞因子依赖于 JAK-STAT 通路, 包括 IFN- α/β 、IFN- γ 、IL-6、IL-12、IL-22、IL-23 等^[12]。故 JAK/STAT 信号转导通路是许多皮肤病治疗的潜在靶点。

2 JAK-STAT 通路 with 银屑病的关系

人体内细胞因子根据其受体结构及自身特点可分为 I 型和 II 型。I 型细胞因子主要包括 IL-2 家族、IL-6 家族、IL-3 家族、IL-12 家族、造血生长因子家族等; II 型细胞因

收稿日期: 2023-01-26

基金项目: 天津市卫生与健康委员会中医药重点领域项目 (2019002); 天津市卫生与健康委员会中医、中西医结合项目 (2021080)

作者简介: 胡 怡 (1998—), 女, 硕士生, 从事中医药防治皮肤病的临床研究。Tel: 15320191985, E-mail: 714043028@qq.com

* 通信作者: 张 宇 (1973—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合防治皮肤病的临床研究。Tel: 13002288280,

E-mail: niuniuzy7375@aliyun.com

子包括 IFN 家族、IL-10 家族、IL-20 家族^[13-14]。JAK 根据结合受体的不同而发挥不同功能，JAK1、JAK2、TYK2 在体内广泛分布，而 JAK3 仅在造血组织中特异性表达，并被 IL-2 家族的细胞因子激活；JAK1 可被众多细胞因子，特别是 IL-2、IL-6、Ⅱ型细胞因子激活；JAK2 对造血因子（EPO）和激素产生特异性应答；而 TYK2 主要参与Ⅱ型细胞因子反应^[15]。不同 STAT 蛋白能够特定的细胞外信号激活，STAT1 对 IFN 的激活具有特异性，STAT3 优先被 IL-6 家族细胞因子激活，STAT4 被 IL-12 激活，STAT6 由 IL-4 激活，STAT5 由 IL-2 和 IL-3 家族白细胞介素、激素、造血生长因子激活等^[16]。

近年来文献表明，银屑病的发生与 IL-2、IL-6、IL-17、IL-23、TNF-α、IFN-γ 等细胞因子有关^[17-19]。IL-2 与 T 细胞、B 细胞的分化有关，可以促进 KC 增殖，进而使表皮细胞过度增殖与异常分化^[20]。IL-6 调控表皮和真皮细胞的生长和分化，其异常升高将导致 Th17/Treg 平衡失调^[21]；IL-23 可以诱导 KC 增殖，促进新生血管生成，募集中性粒细胞与巨噬细胞^[22]；IFN-γ 能够通过诱导 KC 表达角质蛋白 17，促使 KC 过度增生^[23]。JAK-STAT 通路虽然没有 TNF-α 和 IL-17 的相关受体，但可以通过抑制其上游的 JAK-STAT 依赖细胞因子（即 IL-23）来间接抑制这些细胞因子的产生^[24]。

综上所述，JAK-STAT 通路 with 银屑病的发生、发展密切相关。因此，JAK-STAT 通路或成为银屑病治疗的重要靶点。

3 中医药对银屑病 JAK-STAT 通路的调节

3.1 中药单体、有效成分 多种中药单体或有效成分可通过调节 JAK-STAT 通路参与银屑病的发生发展，主要为苷类、生物碱类，它们通过调节 JAK-STAT 通路而纠正银屑病免疫失调，减轻炎症反应，进而控制病情。

厚朴酚为木脂素类化合物，提取自厚朴，具有抗炎、抗菌、抗过敏等作用^[25]。蔡肇栩等^[26]研究发现，厚朴酚能抑制咪喹莫特诱导银屑病小鼠血清 IL-17、IL-23 水平，从而降低 TNF-α、JAK/STAT（JAK2/STAT3）、NF-κB 等蛋白表达，进而对小鼠银屑病皮损具有良好的改善作用。

麻黄具有抗炎、抗菌、抗过敏等作用，可应用于多种临床疾病的治疗^[27]。麻黄的主要成分为盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、盐酸甲基麻黄碱等生物碱^[28]。李艳等^[29]研究发现，麻黄可降低咪喹莫特诱导银屑病小鼠血清 VEGF、NO、TNF-α、IL-6 水平，抑制 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3 表达，升高 SOCS3 蛋白表达，改善小鼠的银屑病症状。

雷公藤多苷提取自雷公藤，具有抗炎、免疫抑制、调节免疫等作用^[30]。胡幸^[31]研究发现，雷公藤多苷可降低银屑病小鼠血清 TNF-α、IL-17、IL-23 水平及银屑病皮损组织 JAK1、STAT3 蛋白表达，抑制 JAKs-STAT 信号通路的活化，进而改善皮损炎症。

人参皂苷是人参中提取的天然化合物，具有抗炎、调节免疫作用^[32]。王雾等^[22]发现，人参皂苷可降低咪喹莫

特诱导银屑病小鼠血清 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 表达，降低炎症因子 IL-23、IL-17 水平，抑制 JAK1/2STAT3 活化。

氧化苦参碱是提取自苦参、山豆根等的活性生物碱，具有抗病毒、抗炎、免疫调节等作用^[33]。王丹妮等^[34]研究表明，氧化苦参碱可通过降低炎症因子 TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-8 水平，升高 SOCS1 表达来抑制 JAK1、STAT3 表达，阻碍 JAK/STAT 信号通路激活，进而抑制 KC 增殖，调节 T 淋巴细胞活化、平衡，从而达到治疗银屑病的目的。

丹皮酚是牡丹皮、徐长卿的主要有效成分，具有抗炎、抗肿瘤、代谢调节、镇痛等作用^[35]。张丽雯^[36]发现丹皮酚可降低咪喹莫特诱导的银屑病小鼠皮损 microRNA-155、STAT3、IL-17、IL-23、IFN-γ 水平，升高 SOCS1 表达，从而干预 JAK/STAT 及其下游 IL-2、IL-4、IL-6、IFN-γ 等细胞因子来发挥免疫效应。

紫草素为萘醌类化合物，提取自紫草，具有抗菌、抗炎、抗癌等作用^[37]。紫草素能够通过 STAT3 信号通路抑制 IFN-γ 诱导的 IL-17 过度分泌，并阻断 JAK2/STAT3 信号通路，抑制银屑病小鼠模型皮损部位 VEGF 表达，也可抑制树突状细胞分泌细胞因子 IL-23，抑制 Th17 特异性免疫应答，从而发挥治疗银屑病的作用^[38-40]。

此外，吕瑞华等^[41]发现商陆皂苷甲能有效降低银屑病模型小鼠外周血 IL-17、IL-22、IL-6、TNF-α 水平。陈星宇等^[42]实验发现白芍总苷可降低银屑病患者外周血 IL-17、IL-22、IL-23 水平。热比姑丽·伊斯拉木等^[43]研究表明土大黄提取物调节咪喹莫特诱导银屑病小鼠模型 IL-23/IL-17 轴。徐嘉智^[44]、苏阳^[45]等研究发现，洋金花提取物可抑制银屑病小鼠 IL-17、TNF-α、NF-κB 等细胞因子水平，从而降低 IL-23、IL-8、IL-6 水平，还可升高 IL-10 水平。Di 等^[46]研究表明，落新妇苷能抑制咪喹莫特诱导的银屑病小鼠的 Th17 细胞分化，减少 IL-17 释放，削弱 Th17 细胞的 JAK/STAT3 信号转导。中药单体或有效成分对银屑病 JAK-STAT 通路的调节作用见表 1。

3.2 中药复方 楮芍凉血汤、清热利湿饮、蜈蚣败毒饮等可通过 JAK-STAT 通路参与银屑病的发生、发展，其功效主要包括清热、利湿、凉血、解毒、祛风、止痒等。

楮芍凉血汤由楮桃叶、白芍、黄芩、黄连、连翘、金银花、生地黄、细辛、白花蛇舌草、威灵仙组成，具有清热凉血、祛风解毒的功效^[47]。王洋洋等^[48]实验发现，楮芍凉血汤可降低银屑病患者 JAK3、STAT3 基因及蛋白表达，从而阻断 JAK/STAT 信号通路的活性，达到缓解银屑病皮损症状的目的。

复方青黛胶囊由乌梅、建曲、贯众、青黛、白鲜皮、马齿苋、酒五味子、焦山楂、土茯苓、紫草、白芷、丹参、蒲公英、粉草薜组成，具有消斑化痰、清热解毒、祛风止痒的功效。研究表明，复方青黛胶囊可抑制 JAK3 基因表达，降低 IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、IL-17、IL-22、IL-23、IL-1β、IFN-γ 等水平，从而发挥治疗银屑病的作用^[49-51]。

表 1 中药单体或有效成分对银屑病 JAK-STAT 通路的调节

中药单体或有效成分	作用机制	文献
厚朴酚	抑制 IL-17/IL-23 分泌,降低 TNF- α 、JAK2/STAT3、NF- κ B 表达	[26]
麻黄提取物	降低 VEGF、NO、TNF- α 、IL-6 水平,促进 SOCS3 的分泌,抑制 STAT3 磷酸化	[29]
雷公藤多苷	降低 TNF- α 、IL-17、IL-23 水平,抑制 JAK1、STAT3 蛋白表达	[31]
人参皂苷	降低 IL-23、IL-17 水平,抑制 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3 表达	[22]
氧化苦参碱	升高 SOCS1 表达,抑制 JAK1、STAT3 表达,降低 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-8 水平	[34]
丹皮酚	降低 microRNA-155、STAT3、IL-17、IL-23、IFN- γ 水平,升高 SOCS1 表达	[36]
紫草素	降低 IL-17、IL-23、VEGF 水平,阻断 JAK2/STAT3 信号通路	[38-40]
商陆皂苷甲	降低 IL-17、IL-22、IL-6、TNF- α 水平	[41]
白芍总苷	降低 IL-17、IL-22、IL-23 水平	[42]
土大黄提取物	调节 IL-23/IL-17 轴	[43]
洋金花提取物	抑制 IL-17、TNF- α 、NF- κ B 表达,降低 IL-23、IL-8、IL-6 分泌,提高 IL-10 分泌	[44-45]
落新妇苷	抑制 Th7 细胞分化,削弱 JAK/STAT3 信号传导	[46]

清热利湿饮由龙胆、当归、黄芩、土茯苓、柴胡、金银花、山栀、生地黄、牡丹皮、泽泻、车前子、甘草组成,具有清热凉血、解毒利湿、活血祛风之效^[52]。研究表明,清热利湿饮可以减少炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10 等分泌,抑制 JAK1、JAK2、p-STAT3 表达,从而治疗银屑病^[53-54]。

蜈蚣败毒饮由土茯苓、紫草、蜈蚣、乌蛇、甘草、鬼箭羽组成,具有解毒化瘀之效。安月鹏等^[55-56]研究发现,蜈蚣败毒饮可以降低银屑病小鼠模型血清及皮损中 miR-155 水平,升高 SOCS1、Foxp3、IL-10、TGF- β 水平,抑制 JAK2/STAT3 的表达,从而发挥治疗银屑病的作用。

加味凉血消风散由连翘、生地、女贞子、丹皮、白花蛇舌草、水牛角、僵蚕、地骨皮、紫荆皮、桑叶、玄参、炙甘草、旱莲草组成,具有清热凉血解毒、熄风止痒的作用,其能抑制银屑病患者外周血 JAK3、STAT3 基因及蛋白表达,从而阻断 JAK3/STAT3 信号通路活性;同时可以降低抑凋亡基因及蛋白 Bcl-2 表达,升高促凋亡基因及蛋白 p53 表达,诱导细胞凋亡,达到治疗目的^[57]。

健脾解毒汤为刘红霞教授经验方,由藜蘆、连翘、茯苓、土茯苓、黄柏、苦参、炒白术、白花蛇舌草、当归、

丹参、薏苡仁、甘草组成,具有健脾解毒、疏风止痒的功效^[58]。刘朝霞等^[59]研究发现,健脾解毒汤可降低银屑病小鼠皮损组织 STAT3、STAT5 表达,抑制 STAT3、STAT5 磷酸化,干扰细胞因子传导,阻止 KC 的过度增殖分化和炎症反应浸润,从而发挥治疗银屑病的作用。

凉血消银颗粒剂由紫草、赤芍、白花蛇舌草、丹参、槐花、生地、白茅根、水牛角、鸡血藤、丹皮、熟地黄组成,具有清热凉血、活血化瘀的功效。研究表明,凉血消银颗粒剂可以降低银屑病模型小鼠血清 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-23 水平,升高 SOCS1 表达,从而缓解银屑病症状^[60]。

此外,张诚昊等^[61]研究发现,山海棠合剂可降低银屑病患者外周血清 IL-12、IL-23 水平。韩盈盈等^[62]发现,当归饮子可降低喹莫特诱导银屑病样模型小鼠血清 IL-17A、IL-23A、IL-6、IL-1 β 水平。胡辉莹等^[63]表明,润燥止痒胶囊可降低银屑病样皮损大鼠血清 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平,升高 IL-10 水平。郭斐斐等^[64]研究发现,龙胆泻肝汤可降低银屑病模型大鼠血清 IL-17、VEGF 水平。中药复方对银屑病 JAK-STAT 通路的调节作用见表 2。

表 2 中药复方对银屑病 JAK-STAT 通路的调节

中药复方	作用机制	文献
楮芍凉血汤	抑制 JAK3、STAT3 表达,阻断 JAK/STAT 信号通路	[48]
复方青黛胶囊	减少 JAK3 表达,降低 IL-2、IL-6、IL-8、IL-18、IL-17、IL-22、IL-23、IL-1 β 、IFN- γ 水平	[49-51]
清热利湿饮	减少 IL-6、IL-8、IL-10 分泌,抑制 JAK1-2、STAT3 表达	[52-54]
蜈蚣败毒饮	降低 miR-155 水平,升高 SOCS1、Foxp3、IL-10、TGF- β 水平,抑制 JAK2/STAT3 表达	[55-56]
加味凉血消风散	抑制 JAK3、STAT3 表达	[57]
健脾解毒汤	抑制 STAT3、STAT5 表达	[59]
凉血消银颗粒剂	降低 TNF- α 、IL-23、IL-6、IL-1 水平,升高 SOCS1 表达	[60]
山海棠合剂	降低 IL-12、IL-23 水平	[61]
当归饮子	降低 IL-17A、IL-23A、IL-6、IL-1 β 水平	[62]
润燥止痒胶囊	降低 IL-6、TNF- α 、IL-17 水平	[63]
龙胆泻肝汤	降低 IL-17、VEGF 水平	[64]

3.3 中医外治法 体内外实验结果表明,针灸、艾灸、火针、热敏灸可通过 JAK-STAT 通路参与银屑病的发生、发展,其主要具有抗炎、调节免疫的作用。

艾灸能够刺激人体的免疫系统,其温热功效能影响免疫细胞、免疫因子,改善免疫功能^[65]。蒙玉娇等^[66]研究发

现,艾灸可以降低喹唑莫特诱导的银屑病模型小鼠血清 IL-17A 水平,抑制皮损组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达,提示艾灸可降低炎症因子水平,抑制炎症反应,调节免疫功能,进而促进银屑病皮损的改善。

火针具有激发经气、扶正祛瘀、通经活络的作用^[67]。

冯放等^[68]研究发现,火针可降低咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠皮损组织 *IL-17*、*IL-22*、*TNF-α* mRNA 表达,抑制 p-STAT3 表达,进而抑制 STAT3 通路活化,减轻炎性细胞浸润,改善银屑病皮损。

此外,陈楚等^[69]研究发现,热敏灸可降低咪喹莫特诱

导的银屑病模型大鼠外关穴筋膜 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3 蛋白表达。黄梅等^[70]研究发现,针灸可改善寻常型银屑病患者皮损 PASI 评分,降低血清 IL-6、TNF-α 水平。中医外治法对银屑病 JAK-STAT 通路的调节作用见表 3。

表 3 中医外治法对银屑病 JAK-STAT 通路的调节

中医外治法	作用机制	文献
艾灸	抑制 <i>IL-17A</i> 、 <i>TNF-α</i> 、 <i>IL-1β</i> 、 <i>IL-6</i> mRNA 表达	[66]
火针	降低 <i>IL-17</i> 、 <i>IL-22</i> 、 <i>TNF-α</i> mRNA 表达,抑制 p-STAT3 表达	[68]
热敏灸	抑制 JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3 蛋白表达	[69]
针灸	降低 IL-6、TNF-α 水平	[70]

4 结语与展望

银屑病病因与发病机制尚未完全阐明,暂无完全治愈方法,探索不同信号通路有利于银屑病的治疗。JAK-STAT 通路受多种因子影响,是治疗银屑病的新兴途径,通过调节 JAK-STAT 通路各环节成分可改善相关基因表达,进而减轻银屑病症状,当前已有多种治疗银屑病的 JAK 抑制剂正在进行临床试验,如托法替尼、索西替尼、itacitinib adipate 等。中医药治疗银屑病具有作用广、靶点多、不良反应小等独特优势。当前,多种中药单体及有效成分、中药复方及外治疗法被证实对多种细胞因子具有直接或间接影响,可调节 JAK-STAT 通路多个环节。

尽管中医药对 JAK-STAT 通路治疗银屑病已开展广泛研究,但部分机制仍不明确,仍需要深入探索,为中医治疗银屑病提供更多理论支持。同时,中医药防治银屑病仍存在不足之处,如临床研究样本量少;缺少统一的中医诊疗标准;专家验方缺乏大数据分析等^[71]。为此,应提高分析临床样本的能力,对治疗的长期疗效进行进一步研究,将实验研究逐步扩展至临床研究,建立统一的诊疗标准,促使研究成果向临床转化。

参考文献:

[1] Yanovsky R L, Chen H Y, Leslie S, *et al.* The interaction of LILRB2 with HLA-B is associated with psoriasis susceptibility [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(6): 1292-1295.

[2] 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]. 中国皮肤性病学志, 2021, 35(4): 386-392.

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

[4] 吕邵娃,高 健,尚尔雨,等. 银屑病的现代中医治疗方法[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 19-24.

[5] 王宁丽,李建伟,王 刚. 基于网络药理学与分子对接探讨紫草治疗银屑病的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(4): 658-664.

[6] 王 佩,王刘玉. 针灸调节免疫相关的研究进展及思路探讨[J]. 天津中医药, 2020, 37(11): 1316-1320.

[7] Fragoulis G E, Mcinnes I B, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58

(Suppl 1): i43-i54.

[8] Szilveszter K P, Németh T, Mócsai A. Tyrosine kinases in autoimmune and inflammatory skin diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1862.

[9] 彭玉娟,游 晶,李 静,等. JAK/STAT/SOCS 信号通路在 HBV 相关肝脏疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1435-1439.

[10] 张 朋,孙 铮,刘哲宇,等. 胶质瘤中 STAT3 通路及其负调控因子 PIAS3 活化状态和生物学效应的分析[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(8): 719-722; 727.

[11] Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, *et al.* Selective JAKinibs: prospects in inflammatory and autoimmune diseases [J]. *BioDrugs*, 2019, 33(3): 15-32.

[12] Chen M, Dai S M. A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(8): 959-967.

[13] Schwartz D M, Bonelli M, Gadina M, *et al.* Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 25-36.

[14] Villarino A V, Kanno Y, O’ Shea J J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(4): 374-384.

[15] Coricello A, Mesiti F, Lupia A, *et al.* Inside perspective of the synthetic and computational toolbox of JAK inhibitors: recent updates[J]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3321.

[16] O’ Shea J J, Schwartz D M, Villarino A V, *et al.* The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(1): 311-328.

[17] 乔 菊,高祎濛,李 峰,等. 银屑病患者外周血 TNF-α、IL-17A、IL-23、IL-36γ 表达水平及临床意义[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(3): 280-284.

[18] 陈旭娥,谭志建,岳 青,等. 寻常性银屑病皮损及非皮损中 IL-23 (p19/p40) 和 IL-12 (p35/p40) mRNA 的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22(1): 14-16; 18.

[19] Bai F, Zheng W, Dong Y, *et al.* Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 1266-1278.

[20] Raeber M E, Zurbuchen Y, Impellizzieri D, *et al.* The role of cytokines in T-cell memory in health and disease[J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1): 176-193.

[21]

王文明, 晋红中. 白介素-6 在银屑病中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(2): 284-288.

[22]

王 雾, 杨 梅, 蒋梦雅, 等. 人参皂苷 CK 对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的治疗作用[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(1): 31-37.

[23]

Lowes M A, Suárez-Farías M, Krueger J G. Immunology of psoriasis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32(1): 227-255.

[24]

陈小利, 王 萍, 熊建霞, 等. JAK 抑制剂治疗斑块型银屑病的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(7): 807-811.

[25]

张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗结直肠癌和胃癌药理作用及其机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(4): 810-816.

[26]

蔡肇树, 莫斯喻, 祝曙光, 等. 厚朴酚对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(1): 56-58; 68.

[27]

王晓明, 许良葵, 罗佳波. 麻黄-桂枝药对抗炎、镇痛作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(2): 179-184.

[28]

王东海, 汤建华, 杨晓媛, 等. 高效液相色谱法同时测定麻黄-桂枝药对中 7 种成分含量[J]. 中国药业, 2022, 31(5): 89-93.

[29]

李 艳, 张 剑, 杨文信, 等. 基于 STAT3 信号通路探讨麻黄对银屑病小鼠的作用机制[J]. 中药材, 2021, 44(2): 437-442.

[30]

Han B, Ge C Q, Zhang H G, *et al.* Effects of tripterygium glycosides on restenosis following endovascular treatment[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4959-4968.

[31]

胡 幸. 雷公藤多苷对银屑病小鼠皮损炎症的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1347-1349.

[32]

Lee S, Kwon M C, Jang J P, *et al.* The ginsenoside metabolite compound K inhibits growth, migration and stemness of glioblastoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 414-424.

[33]

张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱的药动力学研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1903-1911.

[34]

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]. 中国临床药理学志, 2020, 36(20): 3332-3336.

[35]

杨山景, 李凌军. 丹皮酚药理作用与应用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 237-241.

[36]

张丽雯. 丹皮酚干预 microRNA-155 调控 SOCS1-STAT3 治疗银屑病的动物学机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[37]

张文静, 李 萍, 王 燕, 等. 紫草治疗银屑病临床和实验研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(8): 141-145.

[38]

Liu L L, Wu Y, Cao K, *et al.* Shikonin inhibits IFN- γ -induced K17 over-expression of HaCaT cells by interfering with STAT3 signaling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9202-9207.

[39]

Xu Y Y, Xu X G, Gao X H, *et al.* Shikonin suppresses IL-17-induced VEGF expression *via* blockage of JAK2/STAT3 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 327-333.

[40]

王 燕, 赵京霞, 林 燕, 等. 紫草素对外周血单核细胞来源的树突状细胞表型及功能的影响[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(8): 667-670.

[41]

吕瑞华, 冯飞雪, 冯 昭, 等. 商陆皂苷甲降低银屑病模型小鼠 Th17 细胞相关细胞因子的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(7): 595-600.

[42]

陈星宇, 王小艳, 张洪英, 等. 白芍总苷治疗寻常型银屑病疗效评价及对 Th17/Treg 相关细胞因子的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(10): 583-585.

[43]

热比姑丽·伊斯拉木, 艾西木江·热甫卡提, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 等. 土大黄对银屑病小鼠皮肤组织转化生长因子- β_1 及神经纤维蛋白-1 表达的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(3): 20-24.

[44]

徐嘉智, 王思宇, 黎建春, 等. 洋金花提取物治疗咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 749-754.

[45]

苏 阳, 任文晨, 李珊珊, 等. 基于肠-免疫-皮肤轴探讨洋金花对银屑病小鼠肠道 Th17/Treg 轴的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5): 27-30.

[46]

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.

[47]

贾绍燕, 吴媛媛, 王莒生. 楮芍凉血汤加减治疗银屑病血热证的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2800-2803.

[48]

王洋洋, 李 冀. 楮芍凉血汤加减对银屑病血热证患者 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 3069-3072.

[49]

郑 雯, 李刚刚, 刘清民, 等. 复方青黛胶囊对银屑病微环境下 HaCaT 细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(3): 261-265.

[50]

马 燕, 甄 莉, 白 洁. 复方青黛胶囊对寻常型银屑病患者外周血 Th17 细胞因子及 JAK3 基因表达的影响[J]. 贵州医药, 2019, 43(2): 178-181.

[51]

石光煜, 安月鹏, 周妍妍. 复方青黛胶囊对寻常性银屑病 Th1/Th2 平衡漂移影响的研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(19): 2776-2780.

[52]

张 芳, 孙淑娜, 邹永新, 等. 基于 JAK-STAT3 通路探讨清热利湿饮治疗银屑病的分子机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2389-2395.

[53]

孙淑娜, 刘双腾, 薛 莹, 等. 清热利湿饮通过调控 miR-17-5p 抑制人角质形成细胞 STAT3 通路的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(8): 1798-1801.

[54]

范 玉, 杜锡贤, 张晓杰, 等. 中药清热利湿饮对 HaCaT 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3264-3266.

[55]

安月鹏, 杨素清, 周妍妍. 基于 miR-155 调控 SOCS1-JAK2/STAT3 通路研究蜈蚣败毒饮治疗银屑病模型鼠的机制[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(4): 405-412.

[56]

刘 畅, 杨素清, 安月鹏. 基于 miR-155-SOCS1-JAK2/STAT3 与 Treg 细胞通路的相关性研究蜈蚣败毒饮治疗银屑病的机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 13-18.

[57] 谭红雁, 胡 霞, 谭 雯, 等. 加味凉血消风散对寻常型银屑病患者外周血 JAK3、STAT3、Bcl-2、p53 基因及蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 591-593.

[58] 李鹏英, 丰 靓, 刘红霞. 中药 2 号方联合健脾解毒汤治疗寻常型银屑病脾虚湿盛证的疗效观察及对外周血 T 淋巴细胞的表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2609-2613.

[59] 刘朝霞, 魏建华, 姚尚萍, 等. 调控 JAKS/STATS 通路探讨健脾祛湿法治疗寻常型银屑病的机制[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2020, 19(4): 310-314.

[60] 段紫钰, 李建国, 陈 静, 等. 凉血消银颗粒剂对银屑病转基因小鼠模型 miR-155/SOCS1 轴的影响[J]. 天津医药, 2020, 48(11): 1045-1049.

[61] 张诚昊, 杨恩品, 杨灵敏, 等. 山海棠合剂治疗血热型寻常型银屑病疗效及对 IL-12、IL-23 的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1923-1925.

[62] 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]. 中国皮肤性病学期刊, 2022, 36(10): 1137-1143; 1171.

[63] 胡辉莹, 胡银霞, 刘昌顺, 等. 润燥止痒胶囊对银屑病样皮损大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(5): 574-577.

[64] 郭斐斐, 王思农, 周文丽, 等. 龙胆泻肝汤对银屑病大鼠模型皮损及血清 IL-17、VEGF 的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 122-124; 270-272.

[65] 张利达, 韩 为, 朱才丰, 等. 艾灸督脉调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠自噬水平的研究[J]. 中国针灸, 2019, 39(12): 1313-1319.

[66] 蒙玉娇, 刘 宇, 刘正荣, 等. 艾灸对银屑病小鼠皮损表现和免疫炎性反应的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42(1): 66-72.

[67] 纪 好, 李文彬, 林雨青, 等. 基于“络病理论”探讨火针联合贴棉灸治疗斑块型银屑病[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 143-146.

[68] 冯 放, 王 燕, 赵京霞, 等. 火针对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠皮损及 STAT3 通路的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42(5): 541-548.

[69] 陈 楚, 欧阳厚淦, 齐艳喆, 等. 热敏灸手少阳三焦经可改善银屑病样大鼠模型的皮损病变[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(35): 5602-5606.

[70] 黄 梅, 李伯华. 针灸对寻常型银屑病患者血清 IL-6、TNF- α 水平的影响及安全性分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(3): 113-114.

[71] 曹 爽, 周妍妍, 杨素清, 等. 中医药干预银屑病 Th17/Treg 平衡的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 225-232.

中药渣资源化利用研究进展

高静静¹, 庄新辉^{2#}, 谭雪松³, 苗长林³, 兰天晴⁴, 张 宇³, 孙 悦^{1*}
(1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 武夷学院图书馆, 福建 武夷山 354300; 3. 中国科学院广州能源研究所中国科学院可再生能源重点实验, 广东 广州 510640; 4. 昆明理工大学食品科学与工程学院, 云南 昆明 650500)

摘要:随着中医药产业的发展, 中药使用量的增加, 中药渣的排放和处理对生态环境造成较大影响, 中药渣的资源化利用对中医药产业、生态学、经济、社会的发展都有着重大意义。中药渣含有丰富的有机物质和微量元素, 是较好的低成本生物原料, 可用于制备生物炭、复合材料、电催化剂、生物质能源等一系列高附加值产品, 具有较大的发展潜力。本文采用 Fulink 数字平台对中药渣处理方式学术论文发表情况进行汇总, 从论文数量发展趋势在一定程度上表明中药渣用于动物饲料的制备、生物有机肥是较好的利用方式, 同时综述了中药渣的处理现状和综合利用方式且对比了不同处理方式的优缺点, 探讨了中药渣处理面临的问题并进行展望, 以期对中药渣的高价值利用和可持续发展提供参考。

关键词: 中药渣; 可再生利用; 高值化; 资源化; 生态

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)02-0536-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2024. 02. 029

收稿日期: 2023-02-16
基金项目: 国家自然科学基金 (51976221); 广东省重点领域研发计划项目 (2020B0101070001)
作者简介: 高静静 (1998—), 女, 硕士生, 研究方向为中药分析。Tel: 13343997543, E-mail: Gaojingj13@163.com
#共同第一作者: 庄新辉 (1971—), 男, 硕士, 研究方向为图书情报。Tel: 18950609060, E-mail: 717316828@qq.com
***通信作者:** 孙 悦 (1977—), 女, 教授, 研究方向为中药分析。Tel: 13427545966, E-mail: sunyuesdzb@163.com