[文章编号] 1003－4684(2026)04-0084-07

伸筋草提取物改善小鼠银屑病样皮损的作用机制

王峣姿，余曹悦，雷　雨，肖倩妮，张文乐，汪越男，尤祥宇
（湖北工业大学生命科学与健康工程学院，湖北 武汉 430068）

[摘　要] 旨在探讨伸筋草提取物(LCE)对咪喹莫特(IMQ)诱导小鼠银屑病样皮损的改善作用及分子机制。采用 IMQ 建立小鼠银屑病模型，设置对照组、模型组、甲氨蝶呤组及 LCE 低、中、高剂量组，以银屑病面积与严重度指数(PASI)评分评价皮损程度，检测脾脏指数；苏木素-伊红染色(HE)观察皮肤组织病理变化；实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测皮损组织 *p65*、*IκBα*、*p38*、*IL-17*、*IL-23*、*IL-6* mRNA 表达；采用蛋白免疫印迹法(western blot)检测皮损组织 p-p65、p65、p-IκBα、IκBα、p-p38、p38 蛋白表达。结果显示：与模型组比较，LCE 可显著改善红斑、鳞屑及浸润，降低 PASI 评分和脾脏指数($P<0.05$)；减轻表皮增厚与炎症细胞浸润；显著下调 p65、IκBα、p38 及炎症因子 mRNA 水平($P<0.05$、0.01、0.001)，并降低 p-p65/p65、p-IκBα/IκBα、p-p38/p38 蛋白比值($P<0.05$、0.01)，且呈剂量依赖性。结论：伸筋草提取物可有效改善 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮损，其机制可能与抑制 NF-κB 和 p38 MAPK 信号通路、降低炎症因子表达有关。

[关键词] 伸筋草提取物；银屑病；咪喹莫特；NF-κB；p38 MAPK；炎症因子；信号通路
[中图分类号] R285.5；R758.63　　[文献标识码] A

银屑病是免疫介导的炎症性皮肤病。异常激活的免疫细胞会大量分泌 IL-1β、IL-23、IFN-γ 等炎症因子，诱发持续炎症[1]，因此抑制炎症反应是银屑病的核心治疗思路。IL-23/Th17 轴是银屑病关键信号轴，IL-17、IL-23 可激活 NF-κB 与 MAPK 通路，介导炎症并推动银屑病发展[2]。IL-17 可上调 IL-6 表达，IL-23 可诱导炎症因子分泌，加重皮损炎症。

静息状态下，NF-κB p50-p65 与 IκBα 结合。受炎症刺激后，IκBα 发生磷酸化并降解，p65 入核启动炎症因子表达，促进角质形成细胞增殖。p38 MAPK 通路活化后，会诱导 IL-1β 等炎性因子释放，参与角质形成细胞增殖、分化与凋亡过程[3]。

咪喹莫特(IMQ)作为一种 Toll 样受体 TLR7/8 激动剂[4]，能增强先天和适应性免疫系统。研究表明，局部涂抹 IMQ 乳膏于实验动物皮肤上，可增强炎性小体活化，诱导出与人类斑块型银屑病相似的皮损。因此，IMQ 常被应用于银屑病动物模型的构建。

伸筋草(*Lycopodium clavatum*)为石松科石松属植物石松(*Lycopodium japonicum* Thunb.)的干燥全草，又名过山龙、金腰带等。传统医学认为，伸筋草具有利尿、舒筋活血、祛风散寒的功效。现代研究发现，伸筋草含有生物碱、三萜类化合物和类黄酮等活性有效成分[5]，由于伸筋草具有良好的抗炎和镇痛作用，在临床上主要用于风湿性关节炎、膀胱炎及皮肤烧伤治疗与创面恢复。口服伸筋草生物碱可调控小鼠 Th1、Th2、Th17 细胞分化，上调 Th1 型免疫反应、下调 IL-6 水平，促进小鼠肝、脾细胞凋亡，从而降低暴露于克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)的小鼠的发病率[6]；此外，伸筋草中三萜类化合物能抑制 RAW 264.7 细胞中诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的表达、减少一氧化氮(NO)的产生，下调 IL-1β 等炎症细胞因子分泌[7]，显示出其治疗炎症性肠病(IBD)的潜力。这些研究表明，伸筋草中有效成分具有降低体内炎症细胞因子水平及调节 Th 细胞分化的能力。银屑病作为典型的免疫介导性慢性炎症性皮肤病，其发病机制核心与机体免疫紊乱、炎症级联反应过度激活密切相关，其中 NF-κB、MAPK 信号通路的异常活化能驱动角质形成细胞过度增殖。现有大量研究证实，生物碱、三萜类活性成分可通过靶向抑制 NF-κB、MAPK 信号通路的激活，有效下调机体 IL-6、IL-1β 等多种炎症因子表达，纠正 Th1/Th2、Th17 免疫失衡，从而阻断皮肤慢性炎症进展。而伸筋草活性成分恰好具备抑制多种炎症细

[收稿日期] 2025－01－23
[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81703409)
[第一作者] 王峣姿(2000－)，女，湖南郴州人，湖北工业大学硕士研究生，研究方向为中药药理学。
[通信作者] 尤祥宇(1983－)，男，福建南安人，湖北工业大学副教授，研究方向为中药药理学。

胞因子释放的双重免疫调节与抗炎作用，与银屑病发病的核心病理机制高度契合。综上，基于上述研究提示的伸筋草对免疫系统具有调节、平衡作用，可合理推测伸筋草提取物（*Lycopodium clavatum* Extract，LCE）对银屑病具有干预治疗作用。

本研究以 IMQ 为诱导剂，构建小鼠银屑病样皮损模型，考察伸筋草提取物（LCE）对银屑病的治疗作用，探讨 LCE 通过调控 NF-κB 和 MAPK 信号通路治疗银屑病的作用机制。

1　材料

1.1　实验动物

无特定病原体（SPF）级雌性 KM 小鼠，6～8 周龄，体质量 35～45 g，共 36 只，购自湖北省实验动物研究中心，许可证号：SCXK（鄂）2020-0018，饲养于武汉赛维尔生物科技有限公司 SPF 级动物房（动物实验伦理审查编号：赛维尔动（福）第 102 号）。

1.2　仪器

RM2017 病理切片机（徕卡仪器有限公司）；H1850R 台式高速冷冻离心机（湖南湘仪仪器开发有限公司）；组织研磨仪（武汉赛维尔生物科技有限公司）；Epoach 酶标检测仪（Bio Tek 公司）；TY-80B 脱色摇床（上海梅香仪器有限公司）；垂直电泳仪（北京六一生物科技有限公司）；BOX F3 型智能化学发光成像系统（Syngene 公司）；基因扩增仪（北京通世华港设备有限公司）；CFX96 型荧光定量 PCR 仪（Bio-Rad 公司）。

1.3　试剂

伸筋草原药材购自康美药业股份有限公司（批号：220702921）；5%咪喹莫特乳膏（批号：40230902）购自四川明欣药业有限责任公司；无水乙醇（批号：20240806）购自国药集团股份有限公司；RNA 提取试剂盒（批号：1AL21801）购自北京擎科生物科技股份有限公司；逆转录试剂盒、qPCR 反应预混液、RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒、聚偏二氟乙烯（PVDF）膜、p-p65、p65、p-p38、p38、IκBα、β-actin 一抗（批号：MPC2407044、MPC2409001、CR2311046、CR2403003-1、CR2407056、AC240102038、AC240102074、AC240102163、AC240102163、AC240102161、AC230702004）、辣根过氧化氢标记的羊抗兔二抗（批号：AC2405126755）均购自武汉赛维尔生物科技有限公司；p-IκBα（批号：266419）购自上海玉博生物科技有限公司；特超敏增强型化学发光（ECL）试剂盒（批号：Z902240822）购自上海碧云天生物科技有限公司。

2　方法

2.1　LCE 的提取

伸筋草原药材为石松科石松属草本植物石松的带根全草。将伸筋草原药材置于 60℃烘箱内干燥 24 h，粉碎后过 400 目筛，准确称取 20 g 粉末置于圆底烧瓶中，按照料液比 1∶10（*m*/*V*）加入 200 mL 75%乙醇溶液，在 50℃超声条件下提取 3 次，每次 40 min。提取结束后，合并提取液，真空抽滤，将滤液浓缩，然后将浓缩液置于 70℃烘箱烘干，最终将提取物研磨成粉备用。

2.2　动物分组、造模及药物干预

小鼠适应性饲养一周后，用电动剃须刀在小鼠背部刮出约 3 cm×4 cm 的区域，使用脱毛膏脱去表面毳毛，再以温水洗净背部残留的脱毛膏，备用。随机分成对照组（control 组）、模型组（model 组）、甲氨蝶呤组（MTX 组）、伸筋草低剂量组（LCE-L 组）、伸筋草中剂量组（LCE-M 组）、伸筋草高剂量组（LCE-H 组），每组 6 只。参考 Vanderfits 等[8]银屑病小鼠模型方法，除 control 组涂抹 62.5 mg 凡士林外，model 组、MTX 组、LCE-L 组、LCE-M 组、LCE-H 组均涂抹 5% IMQ 乳膏 62.5 mg。每日上午涂抹乳膏，下午灌胃给药。LCE-L 组（12.5 mg/kg），LCE-M 组（25 mg/kg），LCE-H 组（50 mg/kg），MTX 组灌胃甲氨蝶呤溶液 1 mg/kg（生理盐水配制），control 组和 model 组灌胃等量生理盐水，按上述剂量给小鼠每日灌胃一次，每次 0.2 mL，共持续 7 d。实验第 8 天，采用颈椎脱臼法处死各组小鼠，称量小鼠体质量，解剖，剪取背部皮损组织及脾脏，置于 4%多聚甲醛溶液中固定保存。

2.3　小鼠银屑病样皮损情况及 PASI 评分

每日造模前，使用相机对小鼠背部皮损部位拍照，观察并记录小鼠背部红斑、鳞屑、浸润的情况。根据银屑病面积与严重指数标准（PASI 评分），对小鼠皮肤红斑、鳞屑、浸润情况做 5 级评估：0 分，无明显症状；1 分，轻度；2 分，中度；3 分，重度；4 分，极重度。计算 PASI 得分（红斑评分＋鳞屑评分＋浸润评分），观察小鼠皮损程度的动态变化情况。

2.4　脾脏指数

实验第 8 天，脱颈椎处死小鼠后，称量小鼠体质量，将小鼠解剖并取出脾脏，观察其形态变化，并记录脾脏质量，计算各组小鼠脾脏指数：

$$\text{脾脏指数} = \text{脾脏质量(mg)} / \text{体质量(g)}$$

2.5　HE 染色观察皮肤组织病理变化

剪取各组小鼠造模区域皮肤，面积约 0.5 cm×0.5 cm，用 4%多聚甲醛固定皮肤组织，经脱水、二

甲苯清洗等处理后，包埋于液态石蜡中；冷冻后切成 4 μm 厚度的薄片，后续经脱蜡、染色、脱水、透化、封片等操作。切片置于光学显微镜下，调整显微倍数至 200，观察皮肤组织病理学改变并拍照。

2.6 荧光定量 PCR 检测

按各试剂盒说明书，分别提取各组小鼠皮肤总 RNA，并将其逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板，qPCR 检测各组小鼠皮肤中目的基因表达情况。本研究所用引物均由北京擎科生物科技有限公司合成，序列信息如图表 1 所示。以 β-actin 作为内参，用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 相对定量法分析目的基因表达量。

表 1 qPCR 引物序列

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
p65	AGGCTTCTGGGCCTTATGTG	TGCTTCTCTCGCCAGGAATAC
p38	TGACCCTTATGACCAGTCCTTT	GTCAGGCTCTTCCACTCATCTAT
IκBα	TGAAGGACGAGGAGTACGAGC	TTCGTGGATGATTGCCAAGTG
IL-17	TTTAACTCCCTTGGCGCAAAA	CTTTCCCTCCGCATTGACAC
IL-23	ATGCTGGATTGCAGAGCAGTA	ACGGGGCACATTATTTTTAGTCT
IL-6	TAGTCCTTCCTACCCCAATTTCC	TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC
β-actin	GTGAGGCCATGCGAATGCTG	CAAAGAGCGGCCAAGGTGTC

2.7 蛋白免疫印迹实验

分别称取各组小鼠皮肤组织 100 mg，剪碎后加入 RIPA 裂解液，使用组织研磨仪提取皮肤总蛋白，将提取液置于 4℃冰箱静置 30 min，使皮肤组织裂解完全；10000 r/min 离心 10 min，吸取上清液，BCA 法对待测试蛋白作浓度定量分析；经 SDS-PAGE 凝胶电泳，分离出目的蛋白后，将凝胶与 PVDF 膜充分接触，进而转移目的蛋白；使用 5%脱脂牛奶或 BSA 封闭，室温下约 1 h，洗膜液洗涤膜 3 次，每次 10 min；将膜放入抗体孵育盒，加入稀释的一抗，4℃孵育过夜；次日，洗膜 3 次，每次 10 min；室温下，二抗孵育 1 h，再次清洗膜 3 次，每次 10 min；配制 ECL 显影液，利用智能化学发光成像系统拍摄图像；最后使用 Image J 软件，对蛋白条带进行灰度值定量，计算出目的蛋白与内参灰度值的比值，以此作为目的蛋白的相对表达量。

2.8 数据处理

采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析，实验数据以“平均值±标准差”表示。采用单因素方差分析，比较多组实验数据的显著性。

3 结果

3.1 各组小鼠银屑病样皮损状态及 PASI 评分

如图 1 所示，control 组小鼠背部皮肤富有光泽，柔软且富有弹性；而 Model 组自第 2 天开始逐渐出现红斑、鳞屑、炎症浸润的症状，至第 5—6 天时，银屑病样皮肤病变最严重。图 2 展示了各组小鼠的红斑、鳞屑、浸润以及 PASI 评分。由图 2 可知，与 control 组相比，model 组小鼠 PASI 评分显著升高，并且在第 5—6 天达到峰值。综合图 1、图 2 结果发现，与 Model 组相比，MTX 组和 LCE 各剂量组经药物干预后，各组小鼠的皮损状态明显改善，具体表现在小鼠背部皮肤红斑区域变小、颜色变浅、鳞屑和浸润较少。这充分说明，口服 LCE 能缓解小鼠银屑病样皮肤病变，降低 PASI 评分。其中，LCE-H 组小鼠各项皮损特征最少，治疗效果显著优于 MTX 组、LCE-L 组和 LCE-M 组，提示 LCE 干预效果存在明显剂量依赖性。

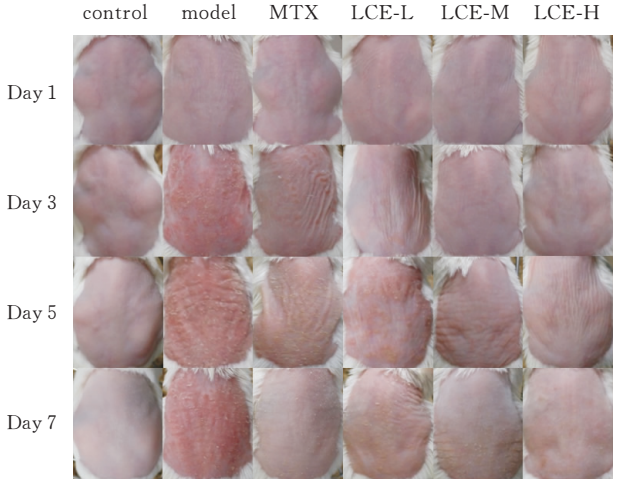
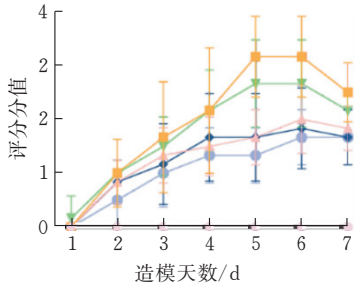
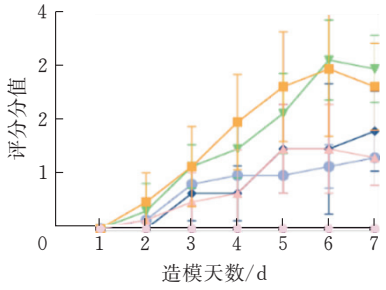


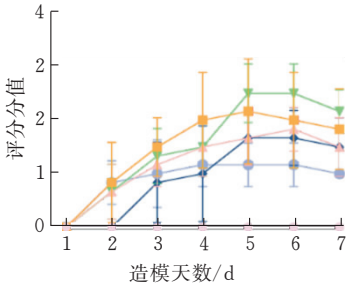
图 1 各组小鼠背部皮损动态变化($n=6$)



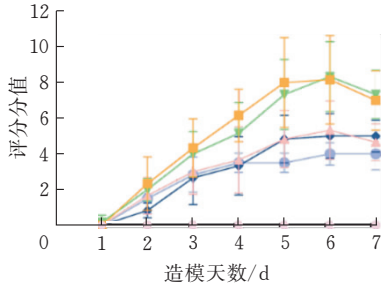
(a) 红斑评分



(b)鳞屑评分



(c)浸润评分



(d)PASI 总评分(银屑病面积与严重度指数)

图 2　LCE 对银屑病小鼠皮损 PASI 评分的影响

3.2　小鼠脾脏指数变化

脾脏指数可用于评估受试药物对小鼠免疫系统的影响。由图 3 可知，model 组小鼠脾脏指数较 control 组显著升高($P<0.0001$)，说明小鼠免疫系统对 IMQ 产生强烈应答，同时也表明 IMQ 对 model 组小鼠脾脏有刺激作用。与 model 组进行比较，MTX 组与 LCE 各剂量组小鼠脾脏指数都有所下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，其中 MTX 组和 LCE-H 组小鼠的脾脏指数降低程度最为明显，但 LCE-L 组和 LCE-M 组效果无显著性差异($P>0.05$)，说明口服高剂量 LCE 可以显著下调 IMQ 对小鼠脾脏的刺激作用。

3.3　皮肤组织病理学变化

各组小鼠皮损处 HE 染色结果如图 4 所示。control 组小鼠表皮较薄，形态结构完整且无异常，胶原纤维排列整齐，平滑有序；而 model 组小鼠表皮角化过度、角化不全，真皮层炎症细胞大量浸润，胶原纤维排列紊乱，在真皮层内可见淋巴细胞、浆细胞、中性粒细胞等炎症细胞大量浸润。经药物干预后，MTX 组及 LCE-H 组小鼠皮肤角质层增厚现象

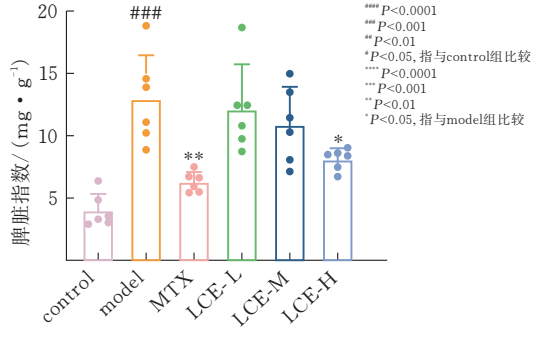


图 3　各组 IMQ 诱导银屑病模型小鼠脾脏指数比较($n=6$)

明显改善，炎症细胞浸润减少，毛囊恢复较好；LCE-L 和 LCE-M 组小鼠皮肤角质层增厚等现象相对 model 组小鼠有所减轻，但整体改善效果不如 MTX 组和 LCE-H 组小鼠。

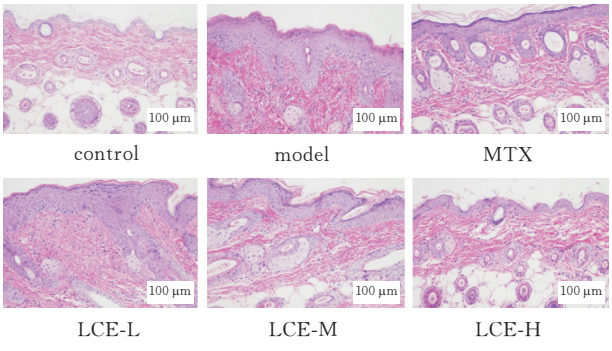


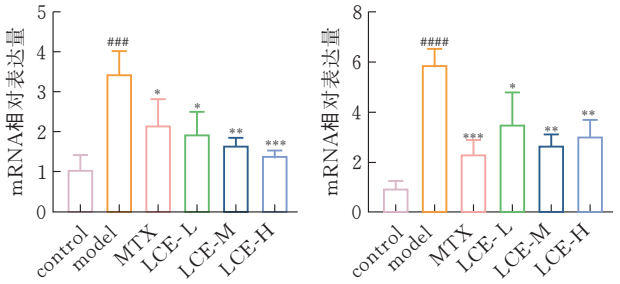
图 4　LCE 对银屑病小鼠皮肤组织病理性变化的影响

3.4　LCE 对银屑病小鼠皮损处 mRNA 水平的影响

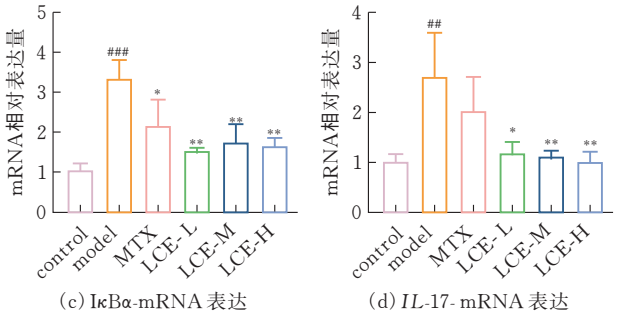
图 5a—f 展示了各组小鼠银屑病样皮损组织中各目的基因的 mRNA 表达水平。与 control 组相比，model 组小鼠皮损处 p38 信号通路关键因子 *p*38、NF-κB 信号通路关键因子 *p*65、*IκBα*、以及炎症细胞因子 *IL*-17、*IL*-23、*IL*-6 的 mRNA 表达水平显著升高($P<0.01$、0.001、0.0001)；在口服 MTX 或 LCE 后，与 model 组相比，MTX 组小鼠皮损处 *p*38、*p*65、*IκBα*、*IL*-23 的基因表达明显降低($P<0.05$、$P<0.01$、$P<0.001$)，但 *IL*-17、*IL*-6 的 mRNA 水平无显著性差异($P>0.05$)；LCE-L、LCE-M 组小鼠皮损处 *p*38、*p*65、*IκBα*、*IL*-17、*IL*-23 的 mRNA 水平明显降低($P<0.05$、$P<0.01$、$P<0.001$)，*IL*-6 mRNA 同样无显著差异($P>0.05$)，LCE-H 组小鼠皮损处 *p*38、*p*65、*IκBα*、*IL*-17、*IL*-23、*IL*-6 的 mRNA 水平明显降低($P<0.05$、$P<0.01$、$P<0.001$)；进一步比较发现，与 MTX 组相比，LCE-H 组与 LCE-L 组、LCE-M 组 *p*38、*p*65、*IκBα*、*IL*-17、*IL*-23、*IL*-6 mRNA 表达水平无显著差异($P>0.05$)。

3.5　LCE 对银屑病小鼠皮损处蛋白水平的影响

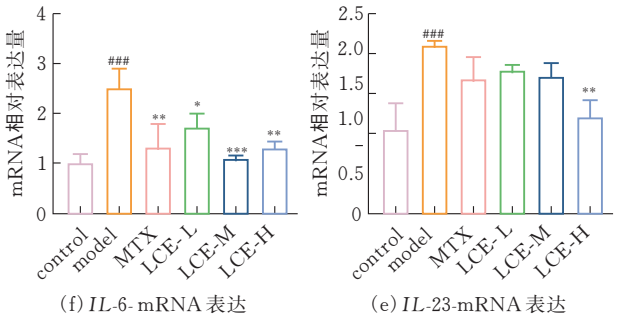
为了进一步研究 LCE 调控 NF-κB 和 p38 信号



(a) *p*38-mRNA 表达 (b) *p*65- mRNA 表达



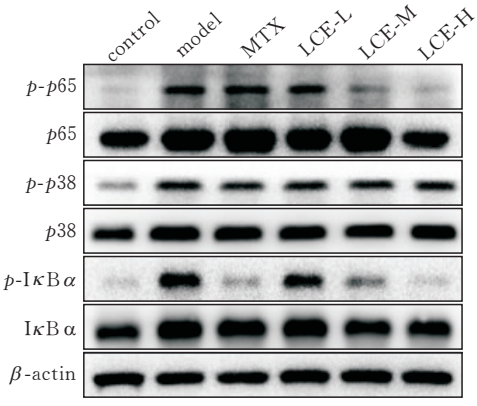
(c) IκBα-mRNA 表达 (d) *IL*-17- mRNA 表达



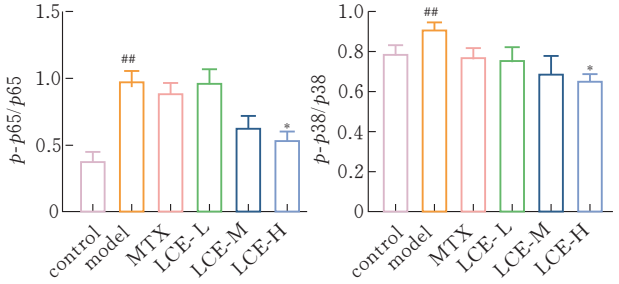
(f) *IL*-6- mRNA 表达 (e) *IL*-23-mRNA 表达

图 5 伸筋草提取物对银屑病模型小鼠皮损组织基因 mRNA 表达的影响

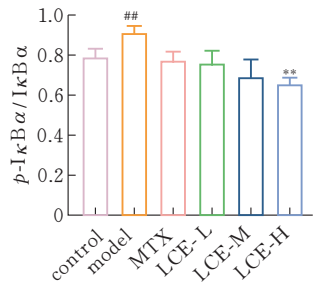
通路的机制，本研究采用 Western blot 法检测小鼠背部皮肤 p-p65、p65、p-IκBα、IκBα、p-p38 和 p38 的蛋白表达水平。由图 6 可知，与 control 组相比，model 组 p-p65/p65、p-IκBα/IκBα 和 p-p38/p38 蛋白表达水平显著增加（$P<0.01$），表明 NF-κB 和 p38 信号通路处于高度激活状态；与 model 组相比，MTX、LCE-L、LCE-M 组小鼠蛋白表达水平无显著差异（$P>0.05$），LCE-H 组小鼠表皮中 p-p65/p65、p-IκBα/IκBα 和 p-p38/p38 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$、$P<0.01$）。



(a) LCE对NF-κB和p-38信号通路相关蛋白表达的影响



(b) p-p65/p-65蛋白相对表达量 (c) p-p-38/p-38蛋白相对表达量



(d) p-IκBα/ IκBα蛋白相对表达量

图 6 NF-κB 与 p38 MAPK 信号通路相关蛋白相对表达量

4 讨论与结论

治疗银屑病的药物主要有各种生物制剂，如英夫利昔单抗和阿达木单抗（靶向 TNF-α）、乌司奴单抗（靶向 IL-12/23）、司库奇尤单抗（靶向 IL-17A）等，小分子靶向药托法替尼（JAK 抑制剂）等，免疫抑制剂环孢菌素 A[9] 等，但这些药物均存在一定弊端，常伴随不良反应的发生。例如，阿达木单抗治疗银屑病患者上呼吸道感染的概率为 4.8%，使用托法替尼治疗银屑病的患者诱发带状疱疹的概率为 1.5%～3.4%，使用环孢菌素 A 治疗银屑病的患者诱发头疼的概率为 5.6%。而乌司奴单抗、司库奇尤单抗等新型生物制剂虽然非常有效、耐受性良好，但也并不是所有患者均能收益：乌司奴单抗治疗银屑病可能导致患者出现全身性过敏反应（概率为 0.8%）；司库奇尤单抗可能诱发银屑病患者出现皮肤瘙痒（概率为 0.88%）和上呼吸道感染（概率为 1.75%）等不良反应[10]。因此，探索治疗银屑病的新药仍然有其现实意义。近年来，传统中药治疗银屑病的有效性已得到验证，如丹参、红花、土大黄等单味中药，以及清热凉血方、莪仙化斑汤等中药复方[11]，上述药物均可靶向银屑病相关分子靶点。中药的作用模式广泛，成分多样，靶点复杂，因此，在治疗银屑病方面具有优势。

银屑病进展伴随着免疫失调，并协同表皮细胞异常增殖、分化及免疫细胞浸润。IL-17 在介导炎症反应、抗病毒以及调节自身免疫性疾病过程中，可正反馈放大炎症刺激信号；IL-23 能够诱导和维持

Th17、Th22 细胞分化[12]，IL-22 是 Th22 细胞的代表性细胞因子，对维持皮肤完整性至关重要，然而它也能介导表皮细胞异常增殖，进而诱导或加重银屑病。现有研究证实，抑制 IL-17 和 IL-23 表达可有效干预银屑病进展。本研究结果显示，口服 LCE 能显著改善银屑病模型小鼠中红斑、鳞屑、炎症浸润等银屑病样皮损，明显减轻银屑病小鼠表皮异常增殖，并且疗效与剂量呈现一定依赖关系。进一步研究显示，口服 LCE 可能通过降低小鼠皮损处 IL-17、IL-23 *mRNA* 水平，抑制银屑病的进展。这一研究结果与张妍妍[13]等利用 LCE 治疗类风湿性关节炎大鼠发现 LCE 能显著降低大鼠脾脏淋巴细胞 *IL*-17 等炎症细胞因子表达一致。朱杰等[14]研究 LCE 经皮给药对小鼠的抗炎镇痛作用时，发现 LCE 能降低小鼠体内 *IL*-6 的表达水平。本研究也得到了类似结论，即口服 LCE 能降低银屑病小鼠皮损处 *IL*-6 *mRNA* 水平。*IL*-6 能通过促进中性粒细胞增殖，刺激巨噬细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和细胞间粘附分子-1(ICAM-1)表达增加，发挥炎症特性。综上，LCE 可通过降低 *IL*-17、*IL*-23、*IL*-6 的 mRNA 表达水平，有效改善银屑病小鼠皮损处免疫环境。甲氨蝶呤(MTX)是临床治疗自身免疫性炎症、类风湿关节炎等炎症性疾病的一线阳性对照药物。但该药存在明显的应用短板，而高剂量 LCE 相较于 MTX 展现出独特的疗效优势与开发价值，证实 LCE 具备更优异的抗炎药效潜能。

NF-κB 信号通路能通过影响角质形成细胞增殖、免疫细胞的增殖及分化，促进炎症细胞因子、趋化因子分泌[3]，从而参与银屑病进展。有文献报道，药物 H-151、瑞香素均可通过阻断 p65 磷酸化抑制 NF-κB 信号通路[15-16]，从而抑制角质形成细胞增殖，并抑制炎症反应，发挥对银屑病模型的治疗作用。此外，银屑病样皮损组织中 MAPK 信号通路活跃，表皮角质形成细胞高表达增殖标志物蛋白 p-p38。p38 抑制剂可显著降低银屑病小鼠角质形成细胞增殖及炎症因子表达[17]。研究表明，部分药物可以同时抑制银屑病进程中的多个相关信号通路，例如小檗碱可通过调节 p38/NF-κB 通路，抑制银屑病小鼠角质形成细胞中 NLRP3 炎性小体活化和细胞焦亡，降低 p-p38/p38 蛋白表达水平来抑制银屑病进展[18]。本文进一步探究了口服 LCE 对银屑病小鼠的治疗作用，发现口服 LCE 能下调小鼠皮损处 p38、p65、IκBα mRNA 水平，及下调皮损组织 p65 及磷酸化 p-p65、IκBα 及磷酸化 p-IκBα、p38 及磷酸化 p-p38 蛋白表达量。上述结果表明，LCE 可通过下调 NF-κB 和 MAPK 信号通路中关键角色 p65、IκBα、p38 的 mRNA、蛋白质表达水平，及降低 p65、IκBα、p38 的磷酸化水平，从多个维度整体抑制银屑病小鼠皮损处的 NF-κB 和 MAPK 两条信号通路，减少角质形成细胞异常增殖，协同抑制炎症反应，从而达到治疗银屑病的作用。

综上，LCE 能有效改善银屑病小鼠症状，其机制可能与 NF-κB 和 p38MAPK 信号通路被抑制，继而影响角质形成细胞增殖和炎症因子及相关蛋白表达有关。但本研究仍存在一定的局限性：首先，仅开展动物实验，未结合体外细胞实验进一步验证 LCE 对银屑病角质形成细胞的直接调控作用；其次，采用的是伸筋草总提取物，未对其生物碱、三萜类等关键活性成分进行分离、纯化与单体筛选，无法明确发挥药效的核心单体成分，难以阐明单一成分的作用靶点与药理效应。针对上述不足，后续可开展体外细胞实验，进一步验证 LCE 对细胞增殖、炎症活化的调控作用，完善分子机制验证体系；同时采用色谱分离、纯化技术筛选 LCE 中的关键活性单体，明确有效成分的物质基础，为其临床转化及精准用药提供更全面、可靠的实验依据。

[参 考 文 献]

[1] Scher J U, Ogdie A, Merola J F, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(3): 153-166.

[2] Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside [J]. Front Immunol, 2020, 11: 594735.

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

[4] Sun X, Cao S, Mao C, et al. Post-translational modifications of p65: state of the art [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1417502.

[5] Cuadrado A, Nebreda A R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling [J]. Biochem J, 2010, 429(3): 403-417.

[6] Alsabbagh M M. Imiquimod-induced psoriasis model: induction protocols, model characterization and factors adversely affecting the model [J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(4): 729-733.

[7] Giang V H, Thuy L T, HANH T T H, et al. Cytotoxic and nitric oxide inhibitory activities of triterpenoids from Lycopodium clavatum L [J]. Nat Prod Res, 2022, 36(24): 6232-6239.

[8] Falkowski-Temporini G J, Lopes C R, Massini P F, et al. Increased of the hepatocytes and splenocytes apoptosis accompanies clinical improvement and higher

survival in mice infected with Trypanosoma cruzi and treated with highly diluted Lycopodium clavatum [J]. Microb Pathog, 2017, 110: 107-116.
[9] Jo A, Een Kim C, Lee M. Serratane triterpenoids isolated from Lycopodium clavatum by bioactivity-guided fractionation attenuate the production of inflammatory mediators [J]. Bioorg Chem, 2020, 96: 103632.
[10] Van Der Fits L, Mourits S, Voerman J S, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis [J]. J Immunol, 2009, 182(9): 5836-5845.
[11] Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20) :7488.
[12] 张博, 黄贺, 张耀华, 等. 司库奇尤单抗治疗银屑病在我国的真实世界研究进展 [J]. 中国食品药品监管. 2024, 10: 94-101.
[13] 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: 225-232.
[14] Chen L, Deshpande M, Grisotto M, et al. Skin expression of IL-23 drives the development of psoriasis and psoriatic arthritis in mice [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8259.
[15] 张妍妍, 毕悦, 姜海. 伸筋草总生物碱对类风湿关节炎大鼠脾脏淋巴细胞增殖及 IL-17A、TGF-β 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志. 2021, 30: 3426-3430.
[16] 朱杰, 于立芹, 张华南, 等. 伸筋草经皮给药对小鼠抗炎镇痛作用及机制研究 [J]. 中医药导报. 2021, 27: 40-44.
[17] Pan Y, You Y, Sun L, et al. The STING antagonist H-151 ameliorates psoriasis via suppression of STING/NF-κB-mediated inflammation [J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(24): 4907-4922.
[18] Gao J, Chen F, Fang H, et al. Daphnetin inhibits proliferation and inflammatory response in human HaCaT keratinocytes and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesion in mice [J]. Biol Res, 2020, 53(1): 48.
[19] Bai D, Cheng X, Li Q, et al. Eupatilin inhibits keratinocyte proliferation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice via the p38 MAPK/NF-κB signaling pathway [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(2): 133-139.
[20] Chen W F, Ge L Z, Zhang C. The molecular mechanism of berberine affecting psoriasis skin inflammation by regulating keratinocyte pyroptosis via the p38 MAPK/NF-κB pathway [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2024, 398(11): 3843-3859.

Effect And Mechanism of Lycopodium Clavatum Extract in Ameliorating Psoriatic Lesions of Mice

WANG Yaozi, YU Caoyue, LEI Yu, XIAO Qianni, ZHANG Wenle, WANG Yuenan, YOU Xiangyu
(*School of Life Science and Health Engineering, Hubei Univ. of Tech., Wuhan* 430068, *China*)

Abstract: The study aimed to investigate the therapeutic effects and underlying mechanisms of Lycopodium clavatum extract (LCE) on imiquimod (IMQ)-induced psoriasiform mouse models. IMQ-induced psoriasiform mice models were constructed. Psoriasis Area and Severity Index (PASI score) was used to evaluate the erythema, scaling, and infiltration of dorsal lesions in mice of each group after LCE intervention. The changes of spleen index of mice were recorded. Haematoxylin-eosin (HE) staining was used to examine the histological changes of skin lesions. Quantitative real-time PCR (RT-qPCR) was used to determine the levels of *p65*, *IκB α*, *p38*, *IL-17*, *IL-23 and IL-6* mRNA in skin lesion. Western Blot (WB) was used to determine the levels of phosphorylated p65 (p-p65), p65, phosphorylated IκBα (p-IκBα), IκBα, phosphorylated p38 (p-p38) and p38 proteins in skin lesions. The experimental results demonstrated that LCE intervention could effectively improve erythema, scaling, and inflammatory infiltration, reduce PASI scores, and decrease the spleen indexes of psoriasiform mice ($P<0.05$). LCE significantly reduced the mRNA expression levels of p65, IκBα, p38, IL-17, IL-23, and IL-6 in skin lesion ($P<0.05$, 0.01, 0.001), as well as the protein expression levels of p p65/p65, p-IκBα/IκBα and p-p38/p38 in skin lesion ($P<0.05$, 0.01). The research indicated that LCE could effectively alleviates psoriasiform skin lesions of mice in a dose dependent manner, and its protective effect might be related to the inhibition of nuclear factor-κB (NF-κB) and mitogen activated protein kinase (MAPK) signalling pathways.

Keywords: *Lycopodium clavatum extract*; *psoriasis*; *immune factor*; *nuclear factor-κB*; *mitogen-activated protein kinase*; *signalling pathway*

[责任编校: 张 众]