

青黛治疗银屑病作用机制的网络药理学分析

谭定英, 陈嘉意, 陈平平, 刘慧玲(广州中医药大学医学信息工程学院, 广东 广州 510006)

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨青黛治疗银屑病的药效物质基础及其作用机制。**方法** 通过检索中药系统药理学分析平台(TCMSP)、中药综合数据库(TCMID)及中国天然产物化学成分库, 筛选青黛的活性成分及作用靶点。利用 TTD、GeneCards、DisGeNET 等疾病基因数据库获得银屑病的疾病相关靶点。利用 Venny 2.0 软件获得青黛活性成分靶点与银屑病疾病靶点的交集即共同靶点, 作为青黛治疗银屑病的潜在作用靶点。将活性成分和潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件构建“青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络。将共同靶点录入 STRING 平台构建靶点间的蛋白相互作用(PPI)网络。运用 Metascape 数据库对潜在作用靶点基因进行基因本体(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 共获得青黛有效活性成分 9 个, 包括 β -谷甾醇、靛玉红、异牡荆素等, 作用于 JUN、PTGS2、CASP3、RELA、MAPK14 等 32 个共同靶点(潜在作用靶点), 这些靶点主要富集在 PI3K-Akt、IL-17、Th17 细胞分化、TNF、VEGF 等银屑病相关通路。**结论** 青黛可能通过调控细胞凋亡与增殖、抑制炎症反应、调控血管生成等多个方面发挥治疗银屑病的作用。

关键词: 网络药理学; 青黛; 银屑病; 作用机制; 细胞凋亡; 细胞增殖; 炎症反应; 血管生成

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)06-0776-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.06.005

Study on the Mechanism of Indigo naturalis Treating Psoriasis Based on Network Pharmacology

TAN Dingying, CHEN Jiayi, CHEN Pingping, LIU Huiling (School of Medical Information Engineering of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the pharmacodynamic basis and mechanism of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis based on network pharmacology. **Methods** Active components and action targets of Indigo naturalis were selected from systematic TCM pharmacology database and analysis platform(TCMSP), Traditional Chinese Medicines Integrated Database (TCMID), and Chemical composition database of natural products in China. The TTD, GeneCards and DisGeNet database were searched to obtain psoriasis related targets. Venny 2.0 software was used to obtain the intersection of active components' targets of Indigo naturalis and psoriasis disease targets, namely common targets, as potential targets of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis. The "Indigo naturalis-active ingredients-potential targets" network was constructed by Cytoscape 3.8.0 software, and PPI network was constructed using STRING database. The gene ontology(GO) function analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were carried out by searching through Metascape databases. **Results** Nine active components of Indigo naturalis were obtained, which included beta-sitosterol, indirubin, Isovitexin, etc. These active components mainly act on 32 key targets such as JUN, PTGS2, CASP3, RELA, MAPK14, and so on, which enriched in multiple psoriasis related signaling pathways, such as PI3K-Akt, IL-17, Th17 cell differentiation, TNF, VEGF signaling pathways, etc. **Conclusion** Indigo naturalis may play a role in the treatment of psoriasis by regulating cell apoptosis and proliferation, inhibiting inflammatory response, regulating angiogenesis and other related aspects.

Keywords: Network pharmacology; Indigo naturalis; psoriasis; active mechanism; apoptosis; cell proliferation; inflammatory response; angiogenesis

收稿日期: 2020-10-12

作者简介: 谭定英, 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 计算机应用。Email: tandy@gzucm.edu.cn。通信作者: 刘慧玲, 硕士, 讲师, 研究方向: 计算机应用。Email: bluering@gzucm.edu.cn。

银屑病又名牛皮癣、白疤,以皮肤丘疹、红斑和鳞屑为典型临床表现,是一种由多种免疫细胞、细胞因子和趋化因子介导参与的慢性炎症性疾病。银屑病的发病机理尚未明确,普遍认为与遗传、过敏、感染、精神和免疫紊乱等因素相关,因其顽固难治,缺乏特异性治疗方法,是当今皮肤病的防治难题之一^[1]。中药青黛是由马蓝、蓼蓝或菘蓝的叶或茎叶经加工制得的干燥颗粒物,具有清热解毒、凉血消斑、泻火定惊的功效。其成分复杂,具有抗炎、调节免疫等多重药理作用^[2],青黛及其制剂常用于银屑病的治疗。Cheng 等^[3]在一项针对亚洲轻中度斑块型银屑病患者的临床试验中,证明了局部使用青黛软膏可改善银屑病皮损。药理实验也表明,青黛可减轻银屑病小鼠的严重程度^[4],复方青黛胶囊可抑制角质形成细胞的过度增殖^[5]。但其活性成分及潜在的药理作用机制尚不清楚。故本研究拟通过网络药理学方法筛选青黛的活性成分及作用靶点,探讨其治疗银屑病的多成分-多靶点-多通路的药理学作用机制,以期为其进一步的临床应用提供参考。

1 方法

1.1 青黛化学成分的搜集 以“青黛”为关键词,检索中药系统药理学分析平台(TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)、中药综合数据库(TCMID, <http://119.3.41.228:8000/tcmid/>)、中国天然产物化学成分库(<http://pharmdata.ncmi.cn/cnpc/>)等数据库,以及查阅《中华人民共和国药典》(2015 年版),搜集青黛中的化学成分。通过 PubChem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取化学成分的分子结构,保存为 Canonical SMILES 格式。

1.2 活性成分筛选及其靶点预测 通过 ADME[机体对外源化合物的吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)及排泄(Excretion)过程]评估中药化学成分对人体的影响和风险。口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)、类药性(Drug-likeness, DL)、肠上皮通透性(Caco-2)是药物筛选常用的药物动力学参数,故以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $Caco-2 \geq 0.4$ 作为筛选条件,结合相关文献报道及药典,筛选出青黛的活性成分。然后对这些活性成分在 TCMSP 数据库中进行靶点预测,确定靶点名称及 Uniprot ID 号,并进行校正、去重。

1.3 银屑病疾病靶点的获取 利用 TTD(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET(<http://www.disgenet.org/>)等常用疾病

基因数据库,以“Psoriasis”为关键词进行检索,去除重复靶点,获得银屑病的疾病相关靶点。利用 Venny 2.0 软件获得青黛活性成分靶点与银屑病疾病靶点的交集即共同靶点,作为青黛治疗银屑病的潜在作用靶点。

1.4 构建“青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络 将上述得到的活性成分和潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件(<http://www.cytoscape.org>)中,构建“青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络。其中不同类型节点(Node)分别代表青黛、活性成分以及对银屑病的潜在作用靶点,边(Edge)展现了三者之间的关系。通过“Network Analyzer”插件对网络进行拓扑结构分析,节点的大小反映度值(Degree)的大小。

1.5 构建蛋白质相互作用(PPI)网络 将共同靶点录入 STRING 平台(<https://string-db.org/>),设置物种为“Homo sapiens(智人)”,蛋白相互作用阈值设定为“Medium confidence”(> 0.400),构建靶点间的蛋白相互作用(Protein protein interaction, PPI)网络。将 PPI 网络关系导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化数据分析,筛选大于介数中心性(Betweenness centrality, BC)及度值(Degree)平均值的节点,并利用 Cytohubba 插件获取 Hub 蛋白,即青黛治疗银屑病的关键靶点。

1.6 GO 功能富集及 KEGG 通路富集分析 运用 R 语言编程和 Metascape(<https://metascape.org/gp/index.html>)数据库对青黛治疗银屑病的潜在作用靶点(共同靶点)基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析。GO 分析包括生物过程(Biological process, BP)、分子功能(Molecular function, MF)和细胞组成(Cellular component, CC)。设定阈值 $P < 0.01$,并对富集结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 青黛的活性成分及其靶点 结果见表 1。共检索得到青黛化学成分 33 个,根据 OB、DL、Caco-2 等药动学参数条件,结合文献报道筛选并去重后,共获得青黛有效活性成分 9 个。通过 TCMSP 数据库对 9 个活性成分进行靶点预测,校正、去重后共得到 100 个高匹配度的蛋白靶点。

2.2 “青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络 通过 GeneCards、DisGeNET 等 3 个数据库平台筛选、校对、去重后获得银屑病疾病靶点共 3 729 个,通过韦

表 1 青黛有效活性成分信息表

Table 1 Information table of active ingredients of Indigo naturalis

MOL ID	化合物名称【中文名】	OB/%	DL	Caco-2	靶点数/个
MOL011105	Indican【靛苷】	34.90	0.23	0.66	4
MOL011332	10h-indolo[3,2-b]quinoline【10h 吲哚[3,2-b]喹啉】	54.57	0.22	1.52	4
MOL011335	Isoindigo【异靛蓝】	94.30	0.26	0.79	3
MOL001781	Indigo【靛蓝】	38.20	0.26	0.83	7
MOL001810	6-(3-oxoindolin-2-ylidene)indolo[2,1-b]quinazolin-12-one【6-(3-氧代吲哚-2-亚甲基)吲哚[2,1-b]喹唑啉-12-酮】	45.28	0.89	1.19	5
MOL002309	Indirubin【靛玉红】	48.59	0.26	0.55	33
MOL000358	β -sitosterol【 β -谷甾醇】	36.91	0.75	1.32	38
MOL002322	Isovitexin【异牡荆素】	31.29	0.72	1.24	6
MOL001808	Bisindigotin【靛蓝二聚体】	41.66	0.39	0.90	0

恩分析得到青黛活性成分与银屑病的共同靶点 32 个，即青黛治疗银屑病的潜在作用靶点。将活性成分和潜在作用靶点导入 Cytoscape 3.8.0 软件中，构建得到“青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络，见图 1。网络拓扑分析显示，该网络由 42 个节点、118 条边构成，平均 Degree 值为 2.81，图中圆形节点代表活性成分，菱形节点代表潜在作用靶点，节点越大，表示 Degree 值越大。在网络中度值较高的节点为网络的核心节点，如活性成分(Degree 值)：

靛玉红(Degree=19)、 β -谷甾醇(Degree=15)、6-(3-氧代吲哚-2-亚甲基)吲哚[2,1-b]喹唑啉-12-酮(Degree=6)、异牡荆素(Degree=5)、靛蓝(Degree=4)，这些成分可能为青黛发挥药效的主要活性成分；如靶点(Degree 值)：PTGS2(Degree=8)、PTGS1(Degree=6)、ESR1(Degree=2)、NOS2(Degree=2)、PDE3A(Degree=2)，这些靶点可能为青黛治疗银屑病的核心作用靶点。

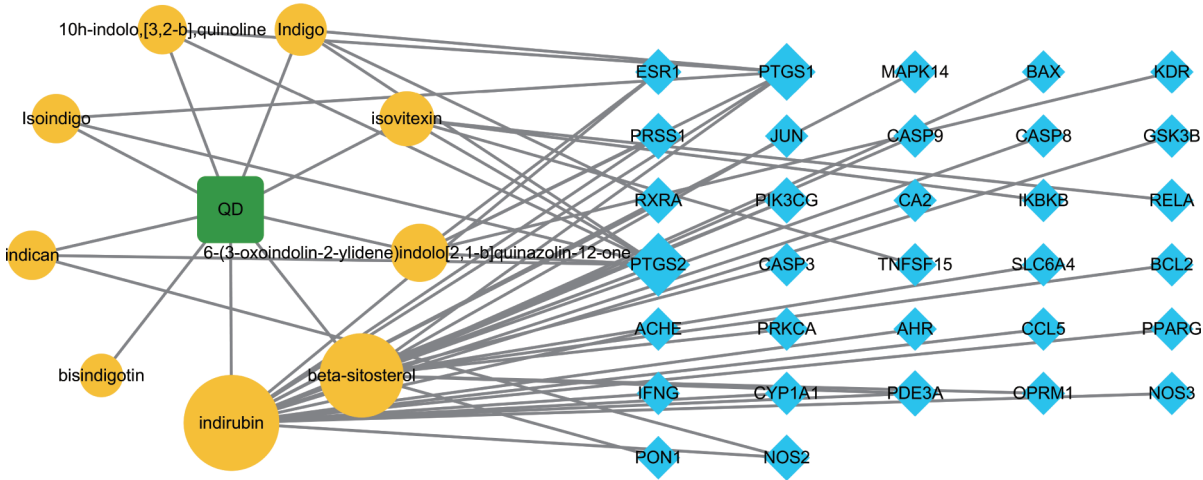


图 1 “青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络
Figure 1 "Indigo naturalis-active ingredients-potential targets" network

2.3 青黛治疗银屑病的潜在作用靶点 PPI 网络分析

将共同靶点通过 STRING 平台构建 PPI 网络，将所得 PPI 信息导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化分析，结果见图 2。该 PPI 网络共包含有 32 个节点，142 条边即相互作用关系，平均 Degree 值为 8.88，局部聚类系数为 0.542，节点越大，表明靶点 Degree 值越大。对关键靶点的蛋白关系分析表明，Degree 值排前 10 位的依次为 AP-1 转录因子(JUN, Degree=20)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2, Degree=

19)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase-3, CASP3, Degree=19)、v-rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物(禽)(RELA, NF- κ B-p65, Degree=17)、丝裂原激活蛋白激酶 14(MAPK14, Degree=16)、内皮型一氧化氮合酶(NOS3, Degree=14)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG, Degree=14)、诱导型一氧化氮合酶(NOS2, Degree=13)、雌激素受体 1(Estrogen receptor 1, ESR1, Degree=13)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8(Caspase-8, CASP8, Degree=12),

推测上述靶点可能是青黛发挥银屑病治疗作用的关键靶点。

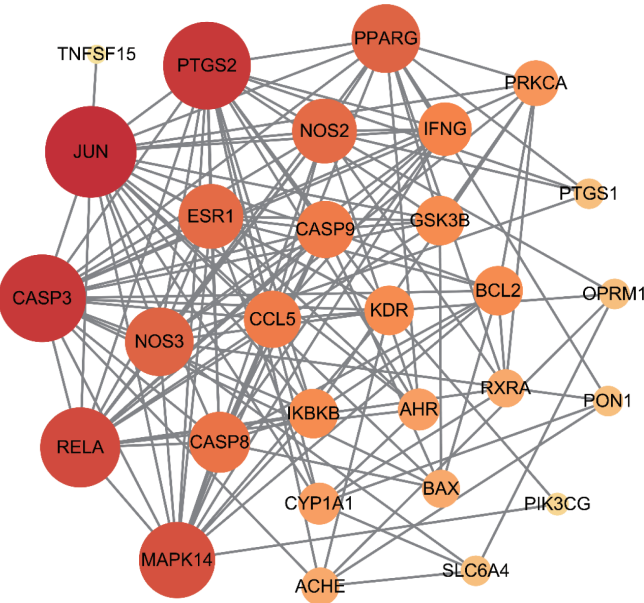


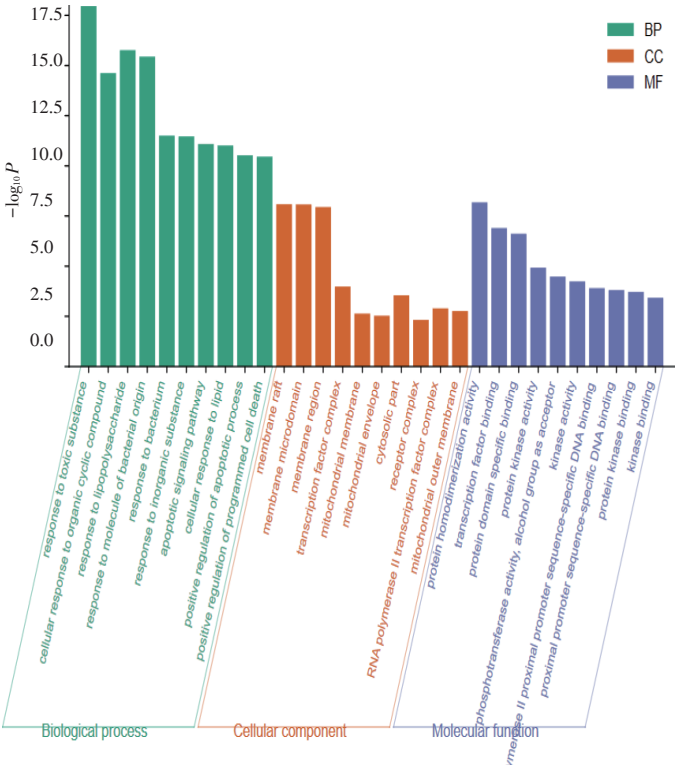
图2 青黛治疗银屑病的潜在作用靶点蛋白相互作用(PPI)网络
Figure 2 Protein-protein interaction networks of potential target of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis

2.4 青黛治疗银屑病的 GO 功能富集分析 对青黛治疗银屑病的潜在作用靶点基因进行 GO 功能富集分析, 共获得 715 个条目, 其中分子功能(MF)59 个、细胞组成(CC)14 个、生物过程(BP)642 个。根据所得条目的显著性进行排列, 对 BP、CC、MF 分析中排序前 10 位的条目进行展示, 见图 3。在 MF 中, 蛋白质同源二聚体活性、转录因子结合、蛋白质结构域特异性结合、蛋白激酶活性、醇基为受体的磷酸转移酶活性富集排名靠前; 在 CC 中, 膜筏、膜微区、膜区、转录因子复合体、线粒体膜富集排名靠前; 在 BP 中, 有毒物质应答、有机环状化合物以及无机物的反应、对脂多糖的反应、细菌源性分子的反应、对细菌的反应调节富集排名靠前。结果表明, 青黛可通过多个生物过程发挥治疗银屑病的作用。

表 2 青黛治疗银屑病的 KEGG 通路信息(前 20 条)

Table 2 KEGG pathway information of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis(top20)

KEGG ID	KEGG 通路	通路中文名称	富集因子	$-\log_{10}P$	靶点数/个
hsa05200	Pathways in cancer	癌症通路	2.68E+01	1.66E+01	14
hsa05145	Toxoplasmosis	弓形虫病	6.68E+01	1.57E+01	10
hsa05164	Influenza A	甲型流感	4.36E+01	1.38E+01	10
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	PI3K-Akt 信号通路	2.21E+01	1.09E+01	10
hsa04657	IL-17 signaling pathway	IL-17 信号通路	7.31E+01	1.45E+01	9
hsa05161	Hepatitis B	乙型肝炎	4.72E+01	1.27E+01	9



注: BP: 生物过程; CC: 细胞组成; MF: 分子功能

图3 青黛治疗银屑病的 GO 功能富集分析

Figure 3 GO enrichment analysis of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis

2.5 青黛治疗银屑病的 KEGG 通路富集分析 对青黛治疗银屑病的潜在作用靶点基因进行 KEGG 通路富集分析, 共获得 51 条通路, 具有显著性意义($P < 0.01$)的条目 37 条, 按 P 值大小排列, 前 20 条通路信息见表 2, 构建通路-靶点网络见图 4。结果表明, 青黛治疗银屑病的潜在作用靶点富集通路其主要涉及癌症、炎症、凋亡等疾病发生机制, 其中 PI3K-Akt、IL-17、Th17 细胞分化、TNF、VEGF 等多条通路与银屑病的发病机制相关; 靶点蛋白聚集最多的通路是癌症通路, 而 RELA、JUN 分别参与了 19、17 条显著通路富集, 提示青黛能通过多种疾病通路、信号通路及代谢通路对银屑病发挥治疗作用。

(续表 2)

KEGG ID	KEGG 通路	通路中文名称	富集因子	$-\log_{10}P$	靶点数/个
hsa05152	Tuberculosis	结核	3.80E+01	1.19E+01	9
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路	6.10E+01	1.22E+01	8
hsa05142	Chagas disease(American trypanosomiasis)	美洲锥虫病	5.92E+01	1.21E+01	8
hsa04668	TNF signaling pathway	TNF 信号通路	5.59E+01	1.19E+01	8
hsa04210	Apoptosis	细胞凋亡	4.38E+01	1.11E+01	8
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	剪切力与动脉粥样硬化	4.25E+01	1.10E+01	8
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)	非酒精性脂肪肝病(NAFLD)	4.05E+01	1.08E+01	8
hsa05222	Small cell psoriasis	小细胞银屑病	6.29E+01	1.08E+01	7
hsa04659	Th17 cell differentiation	Th17 细胞分化	4.94E+01	1.01E+01	7
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	神经营养蛋白信号通路	4.44E+01	9.75E+00	7
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	NOD 样受体信号通路	3.11E+01	8.66E+00	7
hsa05168	Herpes simplex infection	单纯疱疹感染	2.86E+01	8.40E+00	7
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	EB 病毒感染	2.63E+01	8.15E+00	7
hsa04370	VEGF signaling pathway	VEGF 信号通路	7.68E+01	9.85E+00	6

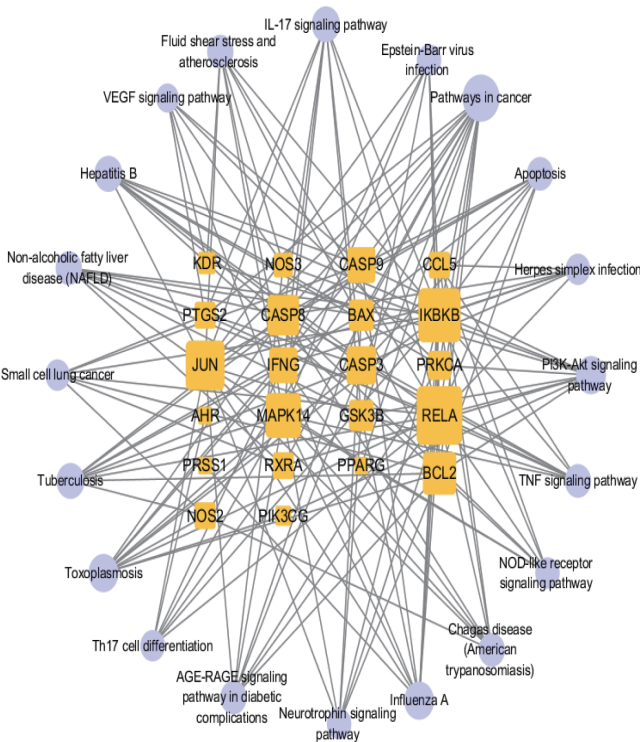


图 4 青黛治疗银屑病的 KEGG 通路-靶点网络
 Figure 4 KEGG pathway-Target network of Indigo naturalis in the treatment of psoriasis

3 讨论

本研究应用网络药理学方法，筛选出青黛的 9 种有效成分及青黛治疗银屑病的潜在作用靶点 32 个。在“青黛-活性成分-潜在作用靶点”网络中，Degree 值排名靠前的活性成分包括 β-谷甾醇、靛玉红、异牡荆素、靛苷等，这些成分协同作用于多个靶点发挥作用，可能是青黛治疗银屑病的主要药效物质基础。β-谷甾醇具有增强 T 细胞活性、调节细胞增殖

与凋亡、抗氧化和维持细胞活性、促进血管新生的作用^[6-7]。异牡荆素具有较好的抗炎、抗氧化作用^[8]。靛玉红被认为是青黛抗 IL-17 的主要活性成分之一^[9]。有研究证明，靛玉红可通过抑制产生 IL-17A 的 γδT 细胞介导的炎症反应^[10]，介导小鼠银屑病样皮损的调节因子 CD274 表达^[6]，调节咪喹莫特诱发银屑病样炎症中 IL-17A 的表达^[11]，从而改善小鼠银屑病样皮损程度。此外，靛玉红还可通过减少炎症细胞浸润和炎症细胞因子的表达^[12]，调节 T17 细胞的迁移和分泌^[13]，抑制细胞增殖和诱导细胞分化，从而对银屑病发挥治疗作用^[14]。

通过青黛治疗银屑病的潜在作用靶点 PPI 网络分析，得到关键靶点包括 JUN、PTGS2、CASP3、RELA、MAPK14、NOS3、PPARG、NOS2、ESR1、CASP8；通过 KEGG 通路-靶点网络分析，RELA、IKBKB、JUN、MAPK14、BCL2、CASP8 的度值较高，提示青黛可能是通过作用于上述靶点发挥治疗银屑病的作用。综合 GO 功能和 KEGG 通路富集分析发现，青黛对银屑病的治疗作用是一个复杂的过程，主要表现在以下几方面：

(1)调控细胞的凋亡与增殖。银屑病的发病机制与角质形成细胞(Keratino-cytes, KC)增殖过度有关，KC 凋亡在调控银屑病表皮形态发生过程中起重要作用，其稳态抑制是银屑病发病机制之一^[15]。本研究发现，青黛的有效成分参与调控多个凋亡因子(如 CASP3、CASP8、BCL2 等)，同时涉及细胞凋亡等多条相关信号通路。PI3K-Akt 信号通路是抑制细胞凋亡的主要通路，该通路的活化可以促进 Caspase 磷酸化，抑制细胞凋亡。研究^[16]表明，PI3K-Akt 信号通

路与抑制人永生化角质形成细胞(HaCaT)增殖有关,通过调控该通路诱导细胞凋亡,可以改善咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损。而血管内皮生长因子(VEGF)信号通路在 HaCaT 细胞中可通过 ERK1/2 途径介导自分泌过程,促进细胞增殖和抑制细胞凋亡^[17]。CASP3 是细胞凋亡的中枢调节因子,在银屑病皮损中,CASP3 呈高表达,能缩短 KC 的生存期,在加快细胞凋亡速度的同时促进细胞增殖,从而维持银屑病皮肤的过度增生状态^[18]。CASP8 是重要的凋亡蛋白,可以抑制凋亡级联反应的发生,CASP8 介导的酶促反应^[19]、CASP8 与 Fas 相关死亡结构域蛋白(FADD)的结合等均会影响 KC 的增殖和凋亡^[20]。c-JUN 参与调控细胞的增殖、凋亡过程^[21],银屑病表皮中 KC 的过度增殖、分化异常与 c-JUN 异常表达有关^[22]。NOS2 为银屑病遗传易感位点之一^[23],在 KC 中,NOS2 启动子活性的下游具有抑制作用^[24]。青黛可能是通过调控上述凋亡蛋白、转录因子等,抑制 KC 的过度增殖,诱导细胞凋亡,使 KC 的增殖与凋亡恢复动态平衡,从而改善银屑病皮损状态。

(2)调节炎症反应。银屑病是一种慢性炎症性疾病,炎症反应是造成皮损的主要机制,多种炎症因子参与银屑病的发展过程^[25]。RELA 属于 NF- κ B 家族之一,RELA 的磷酸化可促进炎症反应^[26]。同时,RELA 能抑制 NF- κ B 调控的炎症反应,NF- κ B 的激活对银屑病发病机制中的应激反应和 KC 增殖分化起着重要作用^[27]。PTGS2/COX-2 与银屑病局部皮肤炎症反应密切相关^[28]。MAPK14 也是抗银屑病的主要作用位点之一^[29],其参与细胞的增殖、分化、转录调控等多种过程,在细胞外刺激(如促炎细胞因子或物理应激)诱发的细胞反应级联中起着重要作用。KEGG 通路富集分析显示,关键靶点主要涉及 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、TNF 信号通路等。IL-17 通路在自身免疫性和炎症性疾病中起关键作用,在应激条件下,IL-23 等炎症因子大量增加,刺激真皮中的 $\gamma\delta$ T 细胞分泌大量的 IL-17A、IL-17F 作用于 KC,进一步将炎症反应级联放大。抗 IL-17 单克隆抗体对银屑病的治疗作用表明了 TNF- α /IL-23/IL-17 通路在银屑病发病机制中的重要性^[30]。银屑病皮损中存在大量 Th17 细胞^[31],分化成熟的 Th17 细胞可以分泌多种细胞因子,包括 IL-17、IL-23、IL-6、TGF- β 等,并进一步诱导 KC 增殖及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和趋化因子的产生,扩大炎症反应,进而影响银屑病的发生发展。肿瘤坏死因子(TNF)信号通路是治疗自身免疫性疾病的重要靶点,TNF 促进炎症发生、细胞增殖

和分化等效应对银屑病的发生起着重要作用。抗 TNF 的药物如 Etanercept、Infliximab、Adalimumab 已成功应用于银屑病的治疗^[32],这些 TNF 阻断剂能够在多种水平上干扰炎症过程,是抑制炎症所致损伤和恢复受影响组织的重要治疗手段。可见,青黛可对炎症等相关生物学过程产生影响,并推测其可能是通过 IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、TNF 信号通路等产生抗炎作用,从而降低银屑病患者机体的炎症反应,从而改善皮损。

(3)调控血管生成。VEGF 在银屑病患者皮损中和血清中均明显高于正常人^[33]。VEGF 介导的信号通路可通过旁分泌途径促进新生血管增生,促使血管壁渗透性增强^[33],大量包括 T 细胞等在内的免疫活性细胞渗出到血管外,刺激 KC 增殖和细胞因子分泌,从而影响银屑病皮损部位血管的异常发展。因而,VEGF 信号通路在银屑病发生和演变过程中起重要作用。

综上所述,青黛可能通过 β -谷甾醇、靛玉红、异牡荆素等活性成分,作用于 CASP3、CASP8、MAPK14、JUN、PTGS2、RELA 等相关靶点,调节 PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、TNF 信号通路、VEGF 信号通路等多条银屑病相关通路,通过调控细胞凋亡与增殖,抑制炎症反应,调控血管生成等多个方面以发挥治疗银屑病的作用。青黛对银屑病的作用机制体现了中药多成分、多靶点、多通路的特点,本研究可为后续进一步的实验研究和临床应用提供参考。

参考文献:

- [1] 杨和荣,蒋亚辉,邓勇.复方青黛胶囊联合紫外线照射治疗老年银屑病的临床研究[J].老年医学与保健,2019,25(5):644-647.
- [2] 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.
- [3] CHENG H, WU Y, WANG Q, et al. Clinical efficacy and IL-17 targeting mechanism of Indigo naturalis as a topical agent in moderate psoriasis[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2017, 17(1): 439.
- [4] XIE X J, DI T T, WANG Y, et al. Indirubin attenuates mouse psoriasis-like skin lesion in a CD274-dependent manner: an achievement of RNA sequencing[J]. Bioscience Reports, 2018, 38(6): e30341238.
- [5] 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杂志,2019,18(6):652-654.
- [6] THIELE J J, EKANAYAKE-MUDIYANSELAGE S. Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2007, 28(5):

- 646-667.
- [7] BIN SAYEED M S, AMEEN S S. Beta-Sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer[J]. *Nutrition and Cancer*, 2015, 67(8): 1-7.
 - [8] VONGLORKHAM S, 乔倩, 庞小红, 等. 基于PI3K/Akt信号通路研究异牡荊素对大鼠肝星状细胞的凋亡诱导作用及其机制[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(2): 182-187.
 - [9] LEE C, WANG C, HU H, et al. Indole alkaloids indigodoles A - C from aerial parts of *Strobilanthes cusia* in the traditional Chinese medicine *Qingdai* have anti- IL- 17 properties[J]. *Phytochemistry (Oxford)*, 2019, 162: 39-46.
 - [10] XIE X, DI T, WANG Y, et al. Indirubin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice by inhibiting inflammatory responses mediated by IL- 17A-producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Molecular Immunology*, 2018, 101: 386-395.
 - [11] SEKHON S, KOO J. Indirubin: a novel topical agent in the treatment of psoriasis[J]. *British Journal of Dermatology*, 2018, 178(1): 21-28.
 - [12] HSIEH W, LIN Y, TSAI C, et al. Indirubin, an acting component of indigo naturalis, inhibits EGFR activation and EGF-induced CDC25B gene expression in epidermal keratinocytes[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2012, 67(2): 140-146.
 - [13] LIN Y, CHANG C, CHANG Y, et al. Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using indigo naturalis[J]. *Archives of Dermatology*, 2008, 144(11): 1457-1464.
 - [14] MIYOSHI K, TAKAISHI M, DIGIOVANNI J, et al. Attenuation of psoriasis-like skin lesion in a mouse model by topical treatment with indirubin and its derivative E804[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2012, 66(1): 70-72.
 - [15] GU S, WU Q, ZHAO X, et al. Association of CASP3 polymorphism with hematologic toxicity in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Science*, 2012, 103(8): 1451-1459.
 - [16] GAO J, GUO J, NONG Y, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid induces human HaCaT keratinocytes apoptosis through ROS-mediated PI3K-Akt signaling pathway and ameliorates IMQ-induced psoriasis-like skin lesions in mice[J]. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 2020, 21(1): 1-41.
 - [17] 杨晓红, 满孝勇, 蔡绥勃, 等. VEGF在HaCaT细胞中的自分泌作用[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2009, 38(4): 338-342.
 - [18] BEBARS S M M, AL-SHARAKY D R, GABER M A, et al. Immunohistochemical expression of Caspase- 3 in psoriasis[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2017, 11(7): 1-5.
 - [19] JIA H, ZHANG K, LU W, et al. LncRNA MEG3 influences the proliferation and apoptosis of psoriasis epidermal cells by targeting miR-21/caspase-8[J]. *BMC Molecular And Cell Biology*, 2019, 20(1): 46-52.
 - [20] SHINDO R, YAMAZAKI S, OHMURAYA M, et al. Short form FLICE- inhibitory protein promotes TNF α - induced necroptosis in fibroblasts derived from CFLARs transgenic mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 480(1): 23-28.
 - [21] SZABOWSKI A, MAAS-SZABOWSKI N, ANDRECHT S, et al. c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin[J]. *Cell (Cambridge)*, 2000, 103(5): 745-755.
 - [22] MEHIC D, BAKIRI L, GHANNADAN M, et al. Fos and Jun proteins are specifically expressed during differentiation of human keratinocytes[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005, 124(1): 212-220.
 - [23] SUKHOV A, ADAMOPOULOS I E, MAVERAKIS E. Interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: a comprehensive review[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2016, 51(1): 1-13.
 - [24] SUR R, HECK D E, MARIANO T M, et al. UVB light suppresses nitric oxide production by murine keratinocytes and macrophages[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2002, 64(10): 1469-1481.
 - [25] BONIFATI C, AMEGLIO F. Cytokines in psoriasis[J]. *International Journal of Dermatology*, 2010, 38(4): 241-251.
 - [26] CHEN L Y, PAN W W, CHEN M, et al. Synergistic induction of inflammation by bacterial products lipopolysaccharide and fMLP: an important microbial pathogenic mechanism[J]. *Journal of Immunology*, 2009, 182(4): 2518-2524.
 - [27] LAURENT R, LINDA V, GUY H, et al. Ser276 Phosphorylation of NF-kB p65 by MSK1 controls SCF expression in inflammation[J]. *Plos One*, 2009, 4(2): e4393.
 - [28] 王强, 刘敏莹, 韩隆胤, 等. 基于网络药理学探讨断藤益母汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(24): 150-158.
 - [29] 王冬梅. 治疗银屑病的中药网络药理学信息系统及临床有效方药探索研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
 - [30] CHANG S H, DONG C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL- 17 and IL- 17F regulates inflammatory responses[J]. *Cell Research*, 2007, 17(5): 435-440.
 - [31] CIOFANI M, MADAR A, GALAN C, et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification[J]. *Cell (Cambridge)*, 2012, 151(2): 289-303.
 - [32] HAUWERMEIREN F V, VANDENBROUCKE R E, LIBERT C. Treatment of TNF mediated diseases by selective inhibition of soluble TNF or TNFR1[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2011, 22(5-6): 311-319.
 - [33] KIM H J, KIM T. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor-II in human keratinocytes, differential involvement of mitogen-activated protein kinases and feedback inhibition of protein kinase C[J]. *British Journal of Dermatology*, 2005, 152(3): 418-425.
 - [34] MARINA M E, ROMAN I I, CONSTANTIN A M, et al. VEGF involvement in psoriasis[J]. *Clujul Medical*, 2015, 88(3): 247-252.

(编辑: 邹元平)