

中医药调控 JAK/STAT 经典信号通路辨治银屑病的研究进展

吴咚咚¹, 曹珣^{2,3}, 安月鹏^{1,2*}

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040;
3. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 哈尔滨 150007)

[摘要] 银屑病的发病机制十分复杂,涉及多基因、多细胞、多因子,这些因素通过一系列级联反应将信号进行逐层传递,从而形成了疾病发生的众多生物学通路,对于银屑病相关信号通路的研究已经成为疾病机制探索和药物干预的核心方式。在银屑病相关的所有信号通路中,以 Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路最为经典,JAK/STAT 信号通路在长期的细胞信号传递进化过程中被选择和放大,以其通路的简洁性、稳定性,参与疾病炎症、免疫调控等环节,将 JAK/STAT 信号通路作为切入点和突破口的研究,有助于重新梳理和发现银屑病微观机制下的上、下游相关靶点调控方式,不断延伸银屑病机制的探索和认识。该文整理了具有清、消、补功效作用的中药复方制剂及麻黄、靛玉红、厚朴酚、人参皂苷 CK、紫草素、芍药苷、丹皮酚、雷公藤多苷等中药单体和成分参与下的 JAK/STAT 信号通路靶位的相关研究,并将其成果整合,提炼出不同诱导因子如白细胞介素(IL)-6、IL-21、IL-22、IL-23、 γ 干扰素(IFN- γ)、细胞因子信号转导抑制因子1/3(SOCS1/3)等作用下的 JAK/STAT 信号通路家族亚型,同时,以 JAK/STAT 信号通路为特异性参照手段,探讨了其在银屑病血分型和地域性患者群体中表达的差异,从而为银屑病的机制深入探索和临床靶向诊治提供一定的参考和依据。

[关键词] 中医药; Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK); 信号转导及转录激活因子(STAT); 银屑病; 信号通路

[中图分类号] R242;R285.5;R2-031;R758.63;R246.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)01-0258-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230299

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.2239.016.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 15:54

Syndrome Differentiation and Treatment of Psoriasis by Regulating Classical JAK/STAT Signaling Pathway with Traditional Chinese Medicine: A Review

WU Dongdong¹, CAO Xun^{2,3}, AN Yuepeng^{1,2*}

(1. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;*
2. *Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;*
3. *The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150007, China*)

[Abstract] The pathogenesis of psoriasis is very complex, involving multiple genes, cells, and factors. These factors signal layer by layer through a series of cascade reactions, thus forming many biological pathways of disease occurrence. The study of the psoriasis-related signaling pathway has become the core way of disease mechanism exploration and drug intervention. Among all the signaling pathways related to psoriasis, Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription protein (STAT) signaling pathway is the top classic one. The JAK/STAT signaling pathway has been selected and amplified in the long-term evolution of the transmission of cellular signaling. It participates in inflammation, immune regulation, and other links of diseases because of

[收稿日期] 2022-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81904201,81973846);国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项课题(2018YFC1705301);黑龙江省博士后资助经费项目(LBH-Z20198);黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2020229)

[第一作者] 吴咚咚,博士,主治医师,从事针灸治疗临床相关疾病的研究工作, Tel:0451-82111401-8753, E-mail:522176709@qq.com

[通信作者] *安月鹏,博士,在站博士后,主治医师,从事中医药防治疑难性皮肤病的研究工作, Tel:0451-87961270, E-mail: anyuepeng_021@163.com

its simplicity and stability. Taking the JAK/STAT signaling pathway as the entry point and breakthrough can facilitate the summarization and discovery of the regulation modes of upstream and downstream targets under the micromechanism of psoriasis, and continuously promote the exploration and understanding of the mechanism of psoriasis. This study analyzed the targets of the JAK/STAT signaling pathway with the participation of Chinese medicinal compound preparations with clearing, resolving, and tonifying effects and monomers and main components, such as Ephedrae Herba, indirubin, magnolol, ginsenoside CK, shikonin, paeoniflorin, paeonol, and Tripterygium wilfordii glucosides. The results were integrated into the JAK/STAT signaling pathway family subtypes under the action of different inducers such as interleukin (IL)-6, IL-21, IL-22, IL-23, interferon- γ (IFN- γ), and suppressors of cytokine signaling 1/3 (SOCS1/3) for the first time. Meanwhile, taking JAK/STAT signaling pathway as a specific reference means, this study discussed the differences in expression in the classification of psoriasis based on blood aspect and regional patient groups to provide references for further exploration of the mechanism and clinical targeted diagnosis and treatment of psoriasis.

[Keywords] traditional Chinese medicine; Janus kinase (JAK); signal transducer and activator of transcription factor (STAT); psoriasis; signaling pathway

银屑病的发病机制极其复杂,目前认为其源于多基因调控与修饰,经T淋巴细胞为主的多种免疫细胞调控,在各种因子的刺激、转录和分泌下,最终作用于机体的表皮角质形成细胞(KC),导致其过度增殖或提前凋亡,从而形成银屑病的皮损状态^[1]。在银屑病机制的深入研究过程中,多数学者有机的整合了基因、细胞、因子等之间的关系,摒弃了既往仅针对于某一作用靶点的研究,将银屑病的发病机制通过信号通路的形式表现出来,并以其作为相关药物干预的多靶点目标,以多代点,变静为动,连续性的动态观察疾病的微观机制,在银屑病的研究中发挥了重要的作用^[2]。已发现较为成熟的银屑病信号通路如 Janus 酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路、Notch信号通路、T盒子转录因子(T-bet)/GATA结合蛋白3(GATA3)信号通路等^[3-6],这些通路分别在银屑病相关的细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、细胞平衡、免疫应答、抗炎、基因调控等方面发挥关键性作用^[7],可以说对于主导性信号通路的探索,发现多靶点之间的相互关联,是揭示银屑病机制真相,打开银屑病治疗之门的钥匙。

在诸多通路中以 JAK/STAT 信号通路最为经典,因其信号通路的简洁性,使得细胞外的信号可以通过相对较少的中间环节传递到细胞核中,从而实现细胞对各种信号的快速应答反应,同时其又可以广泛参与诸多细胞信号传导的过程,是多种通路

间交叉串扰的重要节点^[8],可以认为,JAK/STAT 信号通路是免疫性、炎性信号传导的必经之路^[9]。因此,JAK/STAT 信号通路目前广泛应用于肿瘤、消化系统疾病、风湿骨关节病、缺血性疾病、肾病、糖尿病、银屑病、感染等疾病的研究中,且取得了丰富的成果^[10-13]。尤其在银屑病的研究中,随着 JAK/STAT 信号通路及其家族为核心的研究不断深入,不同的诱导因子激活不同的 JAK/STAT 信号通路家族,导致产生不同的下游生物学效应,其在银屑病机制当中串联起的多细胞、多因子的中介作用,为银屑病的诊治提供了重要的证据^[14]。但通过文献研究发现,现有围绕 JAK/STAT 信号通路及银屑病的机制研究仍缺乏系统性、融合性、宏观性,因此本文在进一步总结、梳理 JAK/STAT 信号通路家族与银屑病机制关系的同时,创新性地已将已有中医药干预研究成果契合于 JAK/STAT 信号通路家族之中,使得药物的作用通路、途径靶点更为明晰,并对以 JAK/STAT 信号通路作为银屑病中医学血分辨证依据及地域性群体表达差异的证据进行分析与综述,以为银屑病核心机制的中医药研究提供新的思考。

1 JAK/STAT 信号通路的发现与结构

20世纪90年代在研究干扰素(IFN)时人们首次发现了JAK激酶的存在,2011年首个针对于JAK的抑制剂经研发上市,用于骨髓纤维化疾病的治疗^[15]。JAK/STAT信号通路的结构相对简单,由酪氨酸激酶相关受体、JAK和STAT共3个成分组成。JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3、酪氨酸激酶2(TYK2)共4个亚型,分子量为120~140 kDa,其N端结构为JAK同源区或JH结构域,不具备酪氨酸激酶

活性,可参与JAK激酶与其他相应的信号蛋白受体的结合^[16];其C端存在2个紧密连接的酪氨酸激酶活性结构域,其中最接近C端的是JAK激酶的催化活性区,另一个则没有激活活性,可能是其他信号蛋白的结合位点^[17]。其发挥作用的大致机制为JAK被激活后将磷酸从三磷酸腺苷(ATP)转移到其他酪氨酸残基上,JAK受体酪氨酸磷酸化,使得STAT产生对接的位点,引发信号分子的募集并与磷酸化的酪氨酸结合^[18]。

STAT家族包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6共7个亚型^[19],STAT蛋白具有6个主要功能区,分别为氨基末段结构域(ND)、卷曲螺旋结构域(CCD)、DNA结合域(DBD)、Src同源2区结构域(SH2)、酪氨酸激活域(TKD)、转录激活域(TAD)^[20],分别参与STAT活化、结合调节因子或生长阻滞特异性转录本(GAS)家族、调控STAT与细胞因子结合的特异性、平衡磷酸化水平、关联相应的转录调节等过程^[21]。其发挥作用的大致机制为STAT家族成员被JAK激活后磷酸化,进入细胞核的数分钟至数小时后被脱磷酸化而失去活性,STAT重新被转运回胞浆内等待激活^[22]。同时,STAT还可以通过影响非编码RNA(ncRNA)对基因转录进行间接调控^[23]。

2 典型JAK/STAT信号通路的传导与交联

酪氨酸激酶相关受体虽无激酶的活性,但其胞内段具有JAK结合位点可与白细胞介素(IL)、IFN、表皮生长因子(EGF)等多种细胞因子结合,导致受体发生二聚化,从而促进与之偶联的JAK发生磷酸化,磷酸化(p)-JAK会进一步激活受体本身的酪氨酸磷酸化并开启相应的STAT停泊位点,STAT通过SH2结构域与受体结合,在JAK的作用下实现其磷酸化形成p-STAT,p-STAT以同/异二聚体的形式进入细胞核内与相应的靶基因启动子相互结合,从而调控相应的基因转录及表达,如此,完成连续性的由细胞外到细胞内的信号传递过程^[24]。同时,JAK/STAT信号通路还受到3大类负调节子的调控,其一为细胞因子信号转导抑制因子(SOCS),其可以直接抑制JAK的活性,并在信号传导的同时,通过JAK/STAT信号通路诱导SOCS基因的表达,形成负反馈环路,反过来再抑制信号传导^[25];其二为活化STAT蛋白抑制剂(PIAS),其主要通过直接与磷酸化的二聚体结合,从而阻止与靶基因的结合^[26];其三为蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs),其可使激活的JAK脱磷酸化^[27]。

JAK/STAT信号通路还受到许多其他细胞因子和通路的交互影响,亦能够激活诸多其他的免疫通路,形成多因子、多通路的交互串联,在机体中发生一系列复杂的免疫反应。如JAK/STAT信号通路介导的细胞效应可以用来作用抗病毒和抗增殖剂的IFN,还可以介导一系列涉及促红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等多种细胞因子的相关机制途径^[28]。此外,STAT转录因子家族还可以受到其他激酶的调节,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、MAPK均可持续性激活STAT3^[29]。在通路间的相互作用方面,JAK可以激活MAPK信号通路^[30],PI3K/Akt信号通路^[31]等,从而产生更为广泛的调节作用。

3 JAK/STAT信号通路与银屑病的机制及中医药治疗

3.1 IL-6介导的JAK1/STAT3信号通路

IL-6是多种组织和细胞所表达的一种炎性细胞因子,呈四螺旋结构,可由单核细胞、T淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞等多种细胞合成和分泌,其生物学效应十分复杂,在机体自身免疫、慢性炎症、肿瘤、靶细胞增殖和分化等过程中发挥重要的作用^[32],最新研究表明^[33],IL-6与细胞因子风暴的发生具有密切的关联,可以将其作为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病情严重程度及预后评估的重要生物学标志。IL-6参与的JAK/STAT信号通路家族主要涉及JAK1和STAT3亚型,在靶细胞表面,IL-6会与跨膜IL-6受体(mIL-6R)首先结合,并诱导mIL-6R发生自身构型变化,继而与糖蛋白130(gp130)组成六聚体复合物,促使gp130迅速的发生二聚化作用,激活信号,二聚化的gp130通过磷酸化JAK1,进一步级联诱导STAT3磷酸化形成二聚体,将信号由细胞外转移到细胞内,通过这种级联信号传递激活调控基因转录活性而发挥生物学效应^[34]。在银屑病机制研究中,JAK1/STAT3信号通路的激活可以直接导致炎症诱导的加剧和银屑病KC细胞的过度增生,增加T淋巴细胞在表皮内的聚集,导致银屑病皮损的进一步加重^[35]。同时,IL-6激活JAK1/STAT3信号通路后还能够导致介导IL-21和IL-23的下游调节性T细胞(Treg)抑制能力丧失,引发辅助性T细胞17(Th17)/Treg细胞的失衡^[36]。

张芳等^[37-38]将中药制剂清热利湿饮(龙胆草、黄芩、柴胡、牡丹皮、当归、金银花、土茯苓、泽泻、栀子、生地黄、车前子、甘草)用于银屑病体内动物实验和体外细胞培养的研究中来,分别对IL-6、

IL-17A、JAK1、STAT3等因子进行了基因表达和蛋白电泳的检测,结果发现该中药方剂可以从动物学和细胞学2个角度抑制IL-6的表达及其介导的JAK1/STAT3信号通路的激活,并可以影响下游IL-17A的分泌水平,改善动物模型中银屑病样的炎症反应,清热利湿饮实际为中医经方龙胆泻肝汤的变方,体现出中医从清热利湿的泻实角度治疗银屑病的理论基础。霍春波^[39]以消银解毒颗粒(水牛角、生地黄、牡丹皮、赤芍、忍冬藤、大青叶、紫草、甘草)作用于体外经植物血凝素(PHA)和IL-6共同诱导的人T淋巴细胞瘤细胞(Jurkat),结果发现,经IL-6刺激后Jurkat细胞的增殖能力显著提升,以 $10\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 质量浓度时的增殖作用最为明显,中药方剂及其拆方均能够显著影响JAK1、STAT3、gp130共3个指标的基因及蛋白表达量,该实验较为精确的描绘出IL-6/JAK1/STAT3信号通路从诱导刺激、到受体结合、再到信号激活的整体过程,也体现出中医药凉血解毒法作用的核心机制。在中药单体的研究方面,麻黄首载于《神农本草经》中,以其为主药的麻黄汤、大青龙汤等名方沿用至今,现代药理学研究表明,麻黄具有抗炎、抗过敏、抗细菌、抗病毒等多重效应,同时其在慢性肾炎、重症肌无力、银屑病等疾病中亦发挥优良的功效^[40-41]。李艳等^[42]应用麻黄单味药物的水煎剂灌胃咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型,发现麻黄可以改善银屑病皮损组织病理下的角化过度和炎症浸润,降低银屑病病理评分系统(Baker)和银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)的分值,其机制与降低血清中IL-6的含量,抑制皮损中IL-6、IL-17A、IL-17C mRNA的表达,降低皮损中STAT3、p-STAT3蛋白含量相关。由此可以看出,由IL-6所介导的JAK1/STAT3信号通路在中医药的研究方面以龙胆泻肝汤、犀角地黄汤、麻黄汤的变方或单体主药居多,清热、利湿、凉血、发汗的功效性药物在该诱导通路中发挥着关键的调控作用。

3.2 IL-21介导的JAK1/3/STAT1/3信号通路 IL-21作为一种多功能的细胞因子,主要由滤泡辅助性T细胞(Tfh)、Th17细胞、自然杀伤细胞(NK)产生,其功能涉及促进 CD4^+ T细胞亚群的增殖或凋亡、 CD8^+ T细胞的分化、B淋巴细胞的发育等,在自身免疫性疾病、炎症性疾病、肿瘤、高血压、纤维化等疾病中均发挥重要的调控作用^[43]。IL-21发挥作用的最主要调控通路即为JAK/STAT信号通路,其可以通过和I型细胞因子受体IL-21R的结合,首先诱导JAK1和JAK3发生磷酸化,随后在酪氨酸510

(Y510)的调节下促进STAT1和STAT3的磷酸化,然后STAT3与IFN- γ 激活序列结合,对下游B细胞淋巴瘤(Bcl)基因、B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(Blimp-1)基因等进行调控表达^[44],STAT3的激活亦可作为IL-21的启动子进行应答反馈^[45]。同时,IL-21还可以通过直接刺激 CD4^+ T细胞分化为Th17细胞,也可以阻碍Treg细胞的发育,影响Th17/Treg细胞的平衡状态^[46]。研究表明,在银屑病的发生过程中,皮损中IL-21蛋白的表达水平和mRNA表达水平均明显增加,血清中IL-21的含量在提升的同时,其与银屑病患者的PASI分值呈现显著正相关^[47]。

成都中医药大学附属医院研究团队以凉血养阴、滋补肝肾的中药方剂加味凉血消风散(水牛角、生地黄、牡丹皮、连翘、僵蚕、地骨皮、紫荆皮、冬桑叶、白花蛇舌草、玄参、女贞子、旱莲草、炙甘草)为干预药物,对于血热型银屑病患者外周血中JAK3、STAT3、抑凋亡基因Bcl-2、促凋亡基因p53进行了研究,结果证实了该方剂可以通过下调JAK3/STAT3信号通路,下调抑凋亡基因,上调促凋亡基因,从而诱导细胞凋亡来达到缓解银屑病的目的^[48-50]。王洋洋等^[51]以中药制剂楮芍凉血汤(楮桃叶、白芍、连翘、黄连、金银花、黄芩、生地黄、威灵仙、白花蛇舌草、细辛)对血热证银屑病患者进行了机制研究,结果显示其可以通过调控JAK3/STAT3信号通路,改善银屑病的PASI分值及灼热、瘙痒、心烦等一系列血热症状。底婷婷^[52]、阮智通等^[53]采用赵炳南经验方剂养血解毒汤(土茯苓、生地黄、板蓝根、丹参、当归、麦冬、玄参、鸡血藤、草河车、车前子)对银屑病模型鼠皮损组织中JAK3、p-JAK3、STAT3、p-STAT3的表达及Th17相关因子IL-17A、IL-17C、IL-22、维甲酸受体相关孤儿受体 γT (ROR γT)进行对照研究,发现以凉血养血活血、祛湿解毒的名家验方可以抑制STAT3的磷酸化,减少Th17细胞相关因子的分泌,由此改善模型的银屑病样皮损。在中药单体的研究方面,青黛是治疗银屑病的重要药味,以其为主要成分的复方青黛胶囊、丹青胶囊等在临证治疗血热型银屑病中发挥较好的疗效,其关键分离成分靛玉红在银屑病干预过程中表现出明显的抗炎作用,谢湘江^[54]研究成果发现,靛玉红可以抑制模型体内JAK3/STAT3信号通路的传递功能,抑制IL-17A、IL-22、IL-23 p40等因子的分泌,并可以进一步抑制IL-17A和IL-22所诱导的趋化因子配体20(CCL20)的表达及分泌,通过对体外培养的 $\gamma\delta\text{T}$ 细胞的靶向研究,结果再次证实了体内研究的结论。

可以发现,针对于IL-21介导的JAK/STAT信号通路的研究在中医中药的干预方面大部分集中在凉血的治疗层面,且对于JAK3/STAT3信号通路的研究较多,缺乏对于JAK1/STAT1信号通路的探索,同时,对于该通路上游因子IL-21及其受体的研究仍相对薄弱。

3.3 IL-22/IL-22R1复合物介导的JAK1/STAT3信号通路 IL-22于2000年被首次发现^[55],归属于IL-10家族成员,在银屑病皮损中存在的IL-22主要由Th1细胞、Th17细胞、Th22细胞及皮肤CD4⁺T淋巴细胞所产生,其中Th22所分泌的IL-22占据总量的60%左右,其在固有免疫、炎性调控、细胞增殖及凋亡、组织保护等方面发挥重要的作用,并通过与受体的结合,参与皮肤、肺、肝、胰腺、肠道等组织生理病理的形成^[56]。IL-22的受体属于Ⅱ型细胞因子受体家族,IL-22发挥作用主要是通过与其IL-22R1组成复合物,随后激活JAK途径,因皮肤组织中的角质细胞是IL-22最为主要的效应细胞之一,所以IL-22/IL-22R1结合后在角质形成细胞表面表达,经受体配体结合,在JAK家族的JAK1和TYK2等2个亚基的调控下,磷酸化细胞表面的STAT3,经信号传导后引发角质形成细胞的过度增生^[57]。在银屑病表皮组织中,IL-22的增加还可以通过STAT3和IL-20形成的正反馈环,进一步放大IL-22的活性,导致上皮分化相关蛋白的减少,引发角化过度^[58]。

陈辉秀^[59]应用加味凉血消风散对于寻常型银屑病血热证患者血清中JAK/STAT信号通路的上游诱导因子IL-22、IL-10等进行了检测,发现方药可以抑制相关诱导因子及其家族因子的血清水平,从而推测JAK/STAT信号通路中信号转导蛋白STAT表达的显著下降,以平衡细胞凋亡相关的靶基因,使KC细胞趋于正常水平。张芳^[38]以清热利湿饮作用于银屑病模型,发现其对于IL-22、JAK1、TYK2、p-STAT3、STAT3等参与该通路中诱导、调控、磷酸化、信号终端的多个因子均具有干预作用,整体的模拟出药物通过IL-22/IL-22R1途径的信号传递过程。可以看出,中药方剂加味凉血消风散除了参与JAK3/STAT3信号通路外,还可以参与IL-22介导的JAK1/STAT3信号通路,而清热利湿饮可以同时参与分别由IL-6和IL-22介导的JAK1/STAT3信号通路,说明中药复方制剂的干预作用具有多靶点效应,同一药物通过刺激多种诱导因子可以激活某一通路,亦可以通过激发某一通路的多个家族亚型发挥作用。

3.4 IL-23介导的JAK2/STAT3信号通路 IL-23是2000年被发现的一种促炎细胞因子,其由p19和p40两个亚单位组成,前者为IL-23所特有的亚单位,可由树突状细胞(DCs)、T淋巴细胞、巨噬细胞(M ϕ)、血管内皮细胞(ECs)产生,单独存在时无生物学活性,其需要与p40同时表达在同一种细胞时才能够形成具有生物活性的二聚体^[60]。因此,上述细胞及坏死凋亡的组织细胞中可以释放IL-23,IL-23的p19亚基与IL-23R受体结合,p40亚基与IL-12RB1受体结合,复合物形成后募集细胞表面的JAK2、TYK2,进一步磷酸化STAT3^[61],JAK2/STAT3信号通路被激活后,可以诱导记忆性T淋巴细胞分化为Th17细胞,分泌IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-6、IFN- γ 等细胞因子,这是介导自身免疫性疾病和多种炎症性疾病的发病基础之一^[62]。有研究表明^[63],银屑病皮损中的IL-23 p19亚基和IL-23 p40亚基的mRNA浓度均明显升高。

在中药复方的研究中,靳晓琪^[64]应用养血活血为主要功效的丹参白疔消丸(丹参、乌梢蛇、全蝎、土鳖虫、大黄、蝉蜕、徐长卿、山楂、板蓝根、红花、防风、苦参、黄柏、蜈蚣、甘草)干预银屑病鼠模型,发现其药物提取液能够分别降低外周血中IL-23、IL-17、IL-22、IL-6的浓度及皮损中上述因子的mRNA表达水平,并下调皮损中STAT3的蛋白表达量,分别对该通路的激发因子、STAT3活化及Th17下游分泌的整体过程进行了研究,并进一步提取出该方剂的有效成分为丹酚酸B、丹参酮Ⅱ_A、盐酸小檗碱、升麻素苷、苦参碱、甘草酸铵。在单体的研究方面,广州药科大学研究团队分别对厚朴的抗炎有效成分厚朴酚、和厚朴酚进行研究,发现二者均可以降低IL-23、JAK2、STAT3、IL-17的水平,且降低程度具有药物剂量依赖性^[65-66]。王雾等^[67]研究了人参活性天然化合物人参皂苷CK对于银屑病模型的作用,其抗炎免疫的功效可以通过影响模型中IL-23、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、IL-17来实现,最终降低银屑病皮损中细胞核增殖抗原(PCNA),升高角蛋白1(K1),整体改善皮损PASI指数。同时,治疗银屑病的重要药味紫草的疗效被公认,其活性成分紫草素及其衍生物具有显著的抗炎、抗血管生成、抗增殖的作用,于雅洁^[68]研究发现,紫草素可以逆转JAK2/STAT3信号途径的活化,上调CCAAT增强子结合蛋白 δ (CEBPD)的表达水平,从而抑制人永生化角质形成细胞(HaCaT)的增殖并诱导细胞凋亡。可以发现,针对于IL-23介导的JAK2/STAT3

信号通路的中药干预多为方剂有效成分或单体活性成分的研究,进一步体现出对该通路的探索更加具有针对性及目的性。

3.5 IFN- γ 介导的JAK1/2/STAT1信号通路 IFN- γ 是1973年发现、1980年被正式命名的细胞因子,主要由特异性抗原刺激T淋巴细胞、NK细胞、自然杀伤性T细胞(NKT)分泌,具有调节免疫系统、抗病毒等多重生物学功能,因其可以激活干扰素基因,促使细胞产生干扰素的相关物质而得名^[69]。IFN- γ 结合银屑病皮损区角质形成细胞表面的受体后通过激活TYK2、JAK1、JAK2发挥信号转导作用,激活的JAK2磷酸化STAT1,与细胞内的K17基因启动子结合,启动K17角蛋白在表皮基底层以上部分的高表达^[70],与此同时激活的JAK1/2/STAT1信号途径可以进一步促使Th1细胞的活化,蓄积更多的IFN- γ ^[71]。IFN- γ 亦可以同时诱导一系列炎性因子基因的表达,如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)、IL-1、IL-23等,从而在银屑病病变的炎症级联中发挥重要作用^[72]。

在对加味凉血消风散的研究过程中,陈辉秀^[59]发现其对本条JAK/STAT信号通路家族的诱导因子IFN- γ 及下游影响因子IL-23均具有下调趋势,尤其IFN- γ 的分泌水平与银屑病患者的PASI分值呈现相关性,反映出IFN- γ 对银屑病皮损严重程度的评价意义。综合上述多位学者^[48-50,59]对于加味凉血消风散的研究可以发现,中药复方制剂加味凉血消风散在JAK/STAT信号通路的3个家族亚型中均发挥调节作用,包括IL-21介导的JAK3/STAT3环节、IL-22及IFN- γ 分别介导的JAK/STAT环节,该方剂的配伍体现中医学在血分症治疗中的“入血就恐耗血动血,直须凉血散血”的辨证理念和“治风先治血,血行风自灭”的治疗先机,以凉血为核心,用养阴之妙法,散血热,祛风盛,以其治疗急性进展期银屑病,将中医理论围绕JAK/STAT信号通路家族进行了系统融合,也为同类方剂的微观机制系列研究提供了较好的借鉴和思路。

3.6 SOCS1/3介导的JAK1/2/STAT3信号通路

SOCS家族于1997年被首次发现,是由细胞所分泌能够反馈性抑制细胞因子信号转导的负向调节因子,该家族由8个成员所组成,分别为细胞因子诱导STAT抑制剂(CIS)、SOCS1~SOCS7^[73],其中SOCS1和SOCS3可以通过N-末端激酶抑制区(KIR)直接抑制JAK酪氨酸激酶的活性,尤其对于JAK1和JAK2

具有较高的亲和力,从而竞争性的抑制STAT3与活化受体的结合,因此SOCS被普遍认为是STAT的靶基因^[74]。目前认为SOCS可以通过3种途径进行JAK/STAT信号通路的负反馈调节,其一为结合受体上的磷酸化酪氨酸,SOCS以物理性的方式阻断信号传递;其二为SOCS结合JAK或受体,特异性的阻断JAK活性;其三为SOCS通过C-末端同源区即SOCS盒与延伸蛋白(ELO)B/C复合体相互作用,将SOCS结合的信号通过泛酸化途径降解,从而阻断信号的传递^[75]。此外,有研究表明,SOCS1还能通过对髓样分化因子88(MyD88)非依赖的信号进行调控,抑制JAK/STAT信号通路的活性来调节巨噬细胞的活化,从而诱导机体的固有免疫反应^[76]。

黑龙江中医药大学附属第一医院课题组从“毒”“瘀”的角度辨治银屑病,采用蜈蚣败毒饮(蜈蚣、紫草、土茯苓、鬼箭羽、乌梢蛇、甘草)对银屑病小鼠模型血清、皮损组织中SOCS1、JAK2、STAT3,及其上游微小核糖核酸-155(microRNA-155)和下游Treg细胞主导通路IL-2-叉头框蛋白P3(FoxP3)-IL-10/转化生长因子- β (TGF- β)进行研究,发现该方剂可以调控以microRNA-155介导的SOCS1-JAK2/STAT3信号通路从而影响Treg细胞功能,改善银屑病模型的皮损指数评分^[77-78]。齐潇丽^[79]应用清热凉血方(蛇莓、白英、土茯苓、白花蛇舌草、牡丹皮、生地黄、赤芍、紫草)干预银屑病小鼠,在上调SOCS1、下调STAT3方面显示出较好的干预疗效,尤以中、高剂量组的作用最为明显。基于单味药及药物单体的研究表明,麻黄水煎剂可以提升银屑病模型皮损中SOCS3蛋白含量,抑制下游STAT3的磷酸化^[42]。芍药苷、丹皮酚、雷公藤多苷均可以通过调控SOCS1蛋白水平,抑制JAK1/STAT3途径,从而抑制下游肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 的表达,发挥抗炎、免疫调节的功效^[80]。

同时,亦有其他因子介导JAK/STAT信号通路的学说,如IL-12介导的JAK2途径^[81]、TNF介导的JAK1/STAT3信号通路^[82]、IL-17亦可间接通过JAK/STAT信号通路发挥作用等^[83],上述多种诱导途径在DCs细胞、NK细胞、Th1细胞、Th17细胞、Th22细胞等的共同参与下,完成银屑病机制的免疫应答反应,最终作用于皮肤的角质终端,引发细胞增殖和凋亡的异常。因此,以JAK/STAT信号通路为核心的银屑病机制网络庞大而复杂,多诱导因子、多受体靶点、多激活途径、多家族亚型、多分泌形式,为其通路的精密挖掘提供了相当的难度,但亦为药物

的靶点干预创造了必要的条件,中医药在针对于 JAK/STAT 信号通路的研究方面仍刚刚起步,大部分的方剂及药味的研究较为零星,所以宏观性的基于 JAK/STAT 整体信号通路的探索对发现方药机

制,深化中医理论,促进中西医二者之间的融通将具有十分重要的意义。现整理、总结 JAK/STAT 家族在不同的诱导因子作用下引发银屑病的机制及中医药的干预途径和靶位见表 1 和表 2。

表 1 JAK/STAT 信号通路家族与银屑病的机制关联

Table 1 Mechanism association between JAK/STAT signaling pathway family and psoriasis

诱导因子	JAK/STAT 家族	调节趋势	作用机制	参考文献
IL-6	JAK1/STAT3	正向	①IL-6 与 mL-6R 和 gp130 结合,激活 JAK1/STAT3 信号通路,诱导银屑病炎症、KC 细胞增殖、T 淋巴细胞聚集;②影响 IL-21 和 IL-23 介导的 Treg 细胞抑制能力,引发 Th17/Treg 细胞失衡	[34-36]
IL-21	JAK1/3/STAT1/3	正向	①IL-21 与 IL-21R 结合,诱导 JAK1 和 JAK3 磷酸化,在 Y510 的作用下促进 STAT1 和 STAT3 磷酸化,在 IFN- γ 的参与下调 Bcl、Blimp-1 等基因;②IL-21 刺激 CD4 ⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞,抑制 Treg 细胞,影响 Th17/Treg 细胞平衡	[44-46]
IL-22	JAK1/STAT3	正向	①IL-22 与其受体 IL-22R1 结合,在 JAK1 和 TYK2 的调控下,促使 STAT3 磷酸化,激活信号途径;②IL-22 通过 STAT3、IL-20 形成正反馈环,放大 IL-22 的功能	[57-58]
IL-23	JAK2/STAT3	正向	IL-23 的 p19 亚基与 IL-23R 受体结合,p40 亚基与 IL-12RB1 受体结合,复合物募集 JAK2、TYK2、STAT3,激活 JAK2/STAT3 信号通路,诱导 Th17 细胞分化及分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-6、IFN- γ 等因子	[61-63]
IFN- γ	JAK1/2/STAT1	正向	①IFN- γ 通过 TYK2、JAK1、JAK2 磷酸化 STAT1,启动 K17 基因在皮损区的表达,并促使 Th1 细胞分泌 IFN- γ ;②IFN- γ 诱导 MCP-1、ICAM-1、IP-10、IL-1、IL-23 等因子分泌	[70-72]
SOCS1/3	JAK1/2/STAT3	负向	①SOCS1/3 通过 KIR 物理性、特异性抑制 JAK1/2 酪氨酸激酶活性,抑制 STAT3 与受体的结合;②SOCS 通过 SOCS 盒作用于 ELO B/C,将信号以泛酸化途径降解;③SOCS1 对 MyD88 非依赖的信号进行调控,抑制 JAK/STAT 信号通路	[74-76]

表 2 中药复方或单体调控 JAK/STAT 信号通路治疗银屑病的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine compound or monomer regulating JAK/STAT signaling pathway in treatment of psoriasis

中药复方或单体	药物组成或主要成分	主要功效	JAK/STAT 通路	作用机制	参考文献
清热利湿饮	龙胆草、黄芩、柴胡、牡丹皮、当归、金银花、土茯苓、泽泻、栀子、生地黄、车前子、甘草	清热利湿	①IL-6/JAK1/STAT3; ②IL-22/JAK1/STAT3	①抑制 IL-6,抑制 JAK1/STAT3 信号通路的激活,降低下游 IL-17A 因子的分泌;②降低皮损中 IL-22 及其下游 JAK1、p-STAT3、STAT3 的蛋白含量	[37-38]
消银解毒颗粒	水牛角、生地黄、牡丹皮、芍药、忍冬藤、大青叶、紫草、甘草	凉血解毒	IL-6/JAK1/STAT3	抑制 IL-6 及其与 gp130 的结合,减弱 JAK1/STAT3 信号通路的激活	[39]
麻黄	麻黄水煎剂	抗炎,抗过敏,抗细菌,抗病毒等	①IL-6/STAT3; ②SOCS3/STAT3	①降低 IL-6 的表达及皮损组织中 STAT3 及其磷酸化的蛋白量,抑制下游 IL-17A 和 IL-17C 的分泌,恢复病理微观结构,改善 Baker 和 PASI 分值;②上调皮损中 SOCS3 蛋白量,抑制 STAT3 磷酸化	[42]
加味凉血消风散	水牛角、生地黄、牡丹皮、连翘、僵蚕、地骨皮、紫荆皮、冬桑叶、白花蛇舌草、玄参、女贞子、旱莲草、炙甘草	凉血养阴,滋补肝肾	①JAK3/STAT3/Bcl-2; ②IL-22/JAK/STAT; ③IFN- γ /JAK/STAT	①抑制 JAK3/STAT3 信号通路,下调 Bcl-2,上调 p53;②降低 IL-22 及家族归属因子 IL-10 的血清含量,抑制 JAK/STAT 信号通路,平衡 KC 细胞;③下调 IFN- γ ,影响 JAK/STAT 信号通路,减少 IL-23 的分泌	[48-50, 59]
楮芍凉血汤	楮桃叶、白芍、连翘、黄连、金银花、黄芩、生地黄、威灵仙、白花蛇舌草、细辛	清热凉血,解毒消肿	JAK3/STAT3	抑制 JAK3/STAT3 信号通路,改善 PASI 分值及中医症状评分	[51]
养血解毒汤	土茯苓、生地黄、板蓝根、丹参、当归、麦冬、玄参、鸡血藤、草河车、车前子	凉血养血活血,祛湿解毒	JAK3/STAT3/Th17	抑制 JAK3/STAT3 信号通路的磷酸化水平,减少 Th17 细胞因子 IL-17A、IL-17C、IL-22、ROR γ t 的分泌	[52-53]
靛玉红	靛玉红	抗炎	JAK3/STAT3/Th17	抑制 JAK3/STAT3 信号通路,抑制 Th17 型细胞因子 IL-17A、IL-22、IL-23 p40,降低 CCL20 的表达	[54]
丹参白疔消丸	丹参、乌梢蛇、全蝎、土鳖虫、大黄、蝉蜕、徐长卿、山楂、板蓝根、红花、防风、苦参、黄柏、蜈蚣、甘草(活性成分为丹酚酸 B、丹参酮 II _A 、盐酸小檗碱、升麻素苷、苦参碱、甘草酸铵)	养血活血,清热解毒	IL-23/STAT3	抑制 IL-23,降低 STAT3 活化,减少下游分泌因子 IL-17、IL-22、IL-6 的水平	[64]

续表2

中药复方或单体	药物组成或主要成分	主要功效	JAK/STAT通路	作用机制	参考文献
厚朴酚/和厚朴酚	厚朴酚/和厚朴酚	抗炎	IL-23/JAK2/STAT3	降低IL-23,抑制JAK2/STAT3信号通路,抑制下游因子IL-17的分泌	[65-66]
人参皂苷CK	人参皂苷CK	抗炎,免疫调节	IL-23/JAK2/STAT3	抑制IL-23对JAK2,STAT3的磷酸化,减少IL-17分泌,降低PCNA,升高K1,诱导细胞正常分化,改善PASI指数	[67]
紫草素	紫草素	抗炎,抗血管生成,抗增殖	JAK2/STAT3	逆转JAK2/STAT3信号通路的活化,上调CEBPD蛋白,抑制HaCaT细胞的增殖并诱导其凋亡	[68]
蜈蚣败毒饮	蜈蚣、紫草、土茯苓、鬼箭羽、乌梢蛇、甘草	解毒祛瘀	SOCS1/JAK2/STAT3	通过调控microRNA-155,靶向干预SOCS1-JAK2/STAT3信号通路,影响Treg的主导通路IL-2-FoxP3-IL-10/TGF-β	[77-78]
清热凉血方	蛇莓、白英、土茯苓、白花蛇舌草、牡丹皮、生地黄、赤芍、紫草	清热凉血解毒	SOCS1/STAT3	上调SOCS1,下调STAT3	[79]
芍药苷/丹皮酚/雷公藤多苷	芍药苷/丹皮酚/雷公藤多苷	抗炎,免疫调节	SOCS1/JAK1/STAT3	调控SOCS1蛋白,抑制JAK1/STAT3途径,抑制下游TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ因子的分泌	[80]

4 JAK/STAT信号通路与银屑病辨证分型的关系

中医学根据银屑病的皮损表现、兼伴症状、发病周期等因素,经过漫长的发展和完善过程,化繁为简,形成了基于血分治的银屑病诊疗体系,最终确立了辨血为主,从血论治的中医辨证思路,其分成的血热证、血燥证、血瘀证3个基本证候类型被广大学者所公认。但既往对于银屑病血分3种证型的分类多基于经验医学,在认识上难免产生一定的偏差,缺乏针对性的微观指标进行量化权衡,因此,以分子生物学的角度重新认识银屑病的中医证候形成,为其分型提供强有力的客观证据,同时筛选中医辨证治疗不同证型银屑病的有效作用靶点,将具有极其重要的临床价值。

通过对JAK/STAT信号通路及通路中相关因子和细胞的研究,筛选其在银屑病3种血分证型中的表达差异,无论在某一血分证候的独立研究中还是多种血分证候的对比分析中,已经发现诸多具有参

考价值的结论。在血热证中,IL-22/JAK1/STAT3信号通路显著激活,从而促进下游细胞周期调控因子原癌基因(C-myc)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达,血燥证中该通路激活效果有所减弱,且对下游C-myc的分泌不显著,而在血瘀证中仅对STAT3分子的作用有效^[84]。同时,在3种证型中,p-STAT3/STAT3、p-STAT4/STAT4两种通路家族的表达均增加,且呈现血热证>血燥证≈血瘀证的趋势特点,血热证可间接引发Th1细胞及转录因子T-bet和Th17细胞及转录因子RORγt的表达升高^[85-86]。可以认为,JAK/STAT信号通路家族的异常活跃可能是银屑病血热证形成的物质基础,其所造成的Th细胞异常分化与银屑病皮损形成相关,血热证作为血分证候相互转变的枢机,JAK/STAT信号通路可能与血热证向血瘀证、血燥证方向的转变具有密切的关联。不同血分证候中JAK/STAT信号通路家族、相关因子及细胞的表达差异性见表3。

表3 银屑病血分证型中JAK/STAT信号通路家族及相关因子的表达

Table3 Expression of JAK/STAT signaling pathway family and related factors in psoriasis blood syndrome

银屑病证型	JAK/STAT信号通路家族活跃趋势	相关因子及细胞活跃趋势	参考文献
血热证	IL-22/JAK1/STAT3 ↑ ↑ ↑, pSTAT3/STAT3 ↑ ↑ ↑, pSTAT4/STAT4 ↑ ↑ ↑	C-myc ↑, VEGF ↑ ↑, T-bet ↑ ↑, RORγt ↑ ↑, Th1 ↑ ↑ ↑, Th17 ↑ ↑ ↑	[84-86]
血燥证	IL-22/JAK1/STAT3 ↑ ↑, pSTAT3/STAT3 ↑ ↑, pSTAT4/STAT4 ↑ ↑	VEGF ↑	[84-86]
血瘀证	STAT3 ↑, pSTAT3/STAT3 ↑ ↑, pSTAT4/STAT4 ↑ ↑	T-bet ↑	[84-86]

注: ↑.促进; ↑↑.明显促进; ↑↑↑.显著促进

5 小结与展望

JAK/STAT信号通路除了在上述银屑病的机制、分型中具有参考意义外,新疆石河子大学医学院研究团队还发现了基于不同地域的银屑病患者

群体其通路表达的差异性,他们发现新疆维吾尔族寻常性银屑病患者皮损中以JAK1/STAT1或JAK1/STAT3信号通路激活为主,相关因子如趋化因子CXC配体9(CXCL9)、抑瘤素M(OSM)、细胞周期

素 D1(CCND1)、GATA 转录因子 3(GATA3)等均表现出异常,这就提示不同地域、不同民族的银屑病患者可能存在不同的银屑病易感基因,这些基因在受到相应的激活后,通过调控 JAK/STAT 信号通路参与细胞的生长、增殖、凋亡、转录等各个环节,从而发生银屑病的病理过程,但基于此环节的中医药参与方面,并未对地域性的易感基因及疗效进行研究^[87-90]。此外,在针灸^[91]、火针^[92]等中医外治疗法干预 JAK/STAT 信号通路调控银屑病方面也有相关的研究和涉猎,但基础仍相对薄弱,需要进一步规范、深度、系统的挖掘和探索。

综上所述,JAK/STAT 信号通路在银屑病的发病途径中显示出重要的地位和作为,在中医药的干预下,一些相关的靶点和家族亚型被逐渐阐明,但就目前的研究成果来看,仍存在研究零散孤立、不成系统的现状,诸多研究缺乏对于 JAK/STAT 信号通路的深入认识,尤其在多种诱导因子激活多种家族亚型途径方面,较多成果无法明确归类于 JAK/STAT 信号通路中某一家族信号传递类型上,这种由上游至下游的连续性、级联反应性研究应着重加强。与其说 JAK/STAT 信号通路是银屑病炎性反应发生的证据,不如说普遍存在于细胞内的 JAK/STAT 途径在长期的进化中被炎症信号所选择^[93],因此,对于 JAK/STAT 信号通路的透彻理解及中医、中药的系统研究,在解决银屑病核心病机下的发生、发展、转归、预后等方面均具有重要的意义,希望更多的基于该通路的有效药物、方剂被发现和使用,从而为临床治疗银屑病提供更具有安全性、针对性、有效性的方法及手段。

[参考文献]

- [1] RAVIPATI A, NOLAN S, ALPHONSE M, et al. IL-6R/signal transducer and activator of transcription 3 signaling in keratinocytes rather than in T cells induces psoriasis-like dermatitis in mice [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(4):1126-1135.
- [2] DONGHEE K, HYOJIN K, JINOK B, et al. Lysophosphatidic acid mediates Imiquimod-induced psoriasis-like symptoms by promoting keratinocyte proliferation through LPAR1/ROCK2/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10777.
- [3] CRISPION N, CICCIA F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signaling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(3):668-675.
- [4] LIU A, ZHAO W, ZHANG B X, et al. Cimifugin ameliorates imiquimod-induced psoriasis by inhibiting oxidative stress and inflammation via NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6):BSR20200471.
- [5] KOYCHEVA L K, MIHAYLOVA L V, TODOROVA M N, et al. Leucosceptoside a from devil's claw modulates psoriasis-like inflammation via suppression of PI3K/Akt signaling pathway in keratinocytes [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 7014.
- [6] WANG Y H, CAO Y. miR-145-5p inhibits psoriasis progression by regulation the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9): 10439-10448.
- [7] DING Z Z, LIU J J, QIAN H J, et al. Cinnamaldehyde inhibits psoriasis-like inflammation by suppressing proliferation and inflammatory response of keratinocytes via inhibition of NF- κ B and JNK signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3): 1-9.
- [8] GÜNDÜZ Ö. JAK/STAT pathway modulation: Does it work in dermatology? [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(3):e12903.
- [9] SURBEK M, TSE W, MORIGGL R, et al. A centric view of JAK/STAT5 in intestinal homeostasis, infection, and inflammation [J]. *Cytokine*, 2021, 139(6689):155392.
- [10] 阿丽亚·依拉木,阿布都艾则孜·艾尔肯,古丽娜·卡里曼江,等. 基于 JAK/STAT 通路研究没食子酸抗结肠癌作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(4):91-99.
- [11] 白敏,段永强,杨晓轶,等. 黄芪建中汤对脾胃虚寒型胃溃疡模型大鼠 JAK2/STAT3 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20):32-38.
- [12] ZHOU Q, WEI L, YIN X T, et al. LncRNA ZNF667-AS1 alleviates rheumatoid arthritis by sponging miR-523-3p and inactivating the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Autoimmunity*, 2021, 54(7):406-414.
- [13] 杨凤文,高飞,陈素枝,等. 益气养阴活血通络方抑制 JAK2/STAT3 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠肾组织细胞凋亡 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(11): 89-97.
- [14] GÓMEZ G F, GÓMEZ A P J, MONTILLA L A, et al. A scoping review on use of drugs targeting the JAK/STAT pathway in psoriasis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 754116.
- [15] NORMAN P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(8):1067-1077.

- [16] 刘婉雯,郭美亮,孟琴琴,等. JAK抑制剂在银屑病治疗中的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(10):684-688.
- [17] WU W, SUN X H. Janus kinase 3: The controller and the controlled[J]. Acta Bioch Bioph Sin, 2012, 44(3): 187-196.
- [18] THOMAS S J, SNOWDEN J A, ZEIDLER M P, et al. The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours [J]. Br J Cancer, 2015, 113(3): 365-371.
- [19] ZHOU Y D, JIANG S Y, YU S B, et al. Mining the prognostic significance and immune infiltration of STAT family members in human breast cancer by bioinformatics analysis[J]. Gland Surg, 2022, 11(4): 720-741.
- [20] ARAUJO E D D, ORLOVA A, NEUBAUER H A, et al. Structural implications of STAT3 and STAT5 SH2 domain mutations[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(11): 1757.
- [21] WANG Y H, HUANG M L. Organogenesis and tumorigenesis: Insight from the JAK/STAT pathway in the drosophila eye[J]. Dev Dyn, 2010, 239(10): 2522-2533.
- [22] 杨昕,唐哲,张鹏,等. JAK/STAT信号通路在肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(1): 45-51.
- [23] 马飞,李令兴,李琳,等. 长链非编码RNA RMRP通过JAK2/STAT3信号通路增强胶质瘤细胞对替莫唑胺敏感性的机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(19): 2320-2323.
- [24] O'SHEA J J, HOLLAND S M, STAUDT L M. Jaks and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 368(2): 161-170.
- [25] WANG Y, KONG X Q, WU F, et al. SOCS1/JAK2/STAT3 axis regulates early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via inflammatory responses [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(12): 2453-2464.
- [26] NIU G J, XU J D, YUAN W J, et al. Protein inhibitor of activated STAT (PIAS) negatively regulates the JAK/STAT pathway by inhibiting STAT phosphorylation and translocation[J]. Front Immunol, 2022, 9: 2392.
- [27] PIKE K A, TREMBLAY M L. TC-PTP and PTP1B: Regulating JAK-STAT signaling, controlling lymphoid malignancies[J]. Cytokine, 2016, 82: 52-57.
- [28] MORRIS R, HILTON D J, JARRATT A, et al. Dissecting the molecular control of interleukin 6 signaling using the M1 cell line [J]. Cytokine, 2021, 146: 155624.
- [29] EI-HABR E A, LEVIDOU G, TRIGKA E A, et al. Complex interactions between the components of the PI3K/Akt/mTOR pathway, and with components of MAPK, JAK/STAT and Notch-1 pathways, indicate their involvement in meningioma development [J]. Virchows Arch, 2014, 465(4): 473-485.
- [30] HAFTCHESHMEH S M, ABEDI M, MASHAYEKHI K, et al. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways [J]. Phytother Res, 2022, 36(3): 1216-1230.
- [31] ALMAJALI B, JOHAN M F, ALWAJEEH A S, et al. Gene expression profiling and protein analysis reveal suppression of the C-Myc oncogene and inhibition JAK/STAT and PI3K/Akt/mTOR signaling by thymoquinone in acute myeloid leukemia cells [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(3): 307.
- [32] KANEKO Y, TAKEUCHI T. An update on the pathogenic role of IL-6 in rheumatic diseases [J]. Cytokine, 2021, 146: 155645.
- [33] GONG B, HUANG L L, HE Y Q, et al. A genetic variant in IL-6 lowering its expression is protective for critical patients with COVID-19 [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 112.
- [34] CHOU C C, HUA K T, CHEN M W, et al. Discovery and characterization of a monoclonal antibody targeting a conformational epitope of IL-6/IL-6R α to inhibit IL-6/IL-6R α /gp130 hexameric signaling complex formation [J]. MAbs, 2022, 14(1): 2029675.
- [35] 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 (Albany NY), 2021, 13(14): 18392-18403.
- [36] 葛瑾茹,张玲玲,魏伟. Janus激酶-信号转导与转录激活子信号通路参与银屑病的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3149-3153.
- [37] 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.
- [38] 张芳. 清热利湿法治疗银屑病的临床疗效研究及对角质形成细胞内JAK/STAT3通路表达的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2021.
- [39] 霍春波. 消银解毒颗粒对JurkatT细胞JAK/STAT信号转导通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [40] 卓小玉,陈晶,田明,等. 麻黄的化学成分与药理作用

- 研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(2): 80-83.
- [41] 葛群. 麻黄在肾脏病中的应用研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(4): 125-128.
- [42] 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.
- [43] REN H M, LUKACHER A E, RAHMAN Z S M, et al. New developments implicating IL-21 in autoimmune disease[J]. *J Autoimmun*, 2021, 122: 102689.
- [44] WAN C K, ANDRASKI A B, SPOLSKI R, et al. Opposing roles of STAT1 and STAT3 in IL-21 function in CD4⁺ T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(30): 9394-9399.
- [45] XU Y N, HUANG X Y, LI F Z, et al. IL-21 enhances STAT3/Blimp-1 signaling pathway in B cells and contributes to plasma cell differentiation in newly diagnosed patients with myasthenia gravis [J]. *Immunol Res*, 2021, 69(1): 59-70.
- [46] WANG Y, WANG L L, YANG H Y, et al. Interleukin-21 is associated with the severity of psoriasis vulgaris through promoting CD4⁺ T cells to differentiated into Th17 cells[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3188-3196.
- [47] 范华宇, 龚瑜, 于倩, 等. IL-21 及其受体在银屑病患者外周血和皮损组织中的表达及意义[J]. 同济大学学报: 医学版, 2018, 39(2): 12-16.
- [48] 胡霞, 谭红雁, 谭雯, 等. 加味凉血消风散对寻常型银屑病血热证 JAK3/STAT3 通路 Bcl-2、P53 蛋白水平影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(12): 22-27.
- [49] 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.
- [50] 张亚楠. 基于 JAK/STAT 信号通路关键蛋白 JAK3、STAT3 探讨加味凉血消风散治疗寻常型银屑病血热证细胞凋亡部分机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [51] 王洋洋, 李冀. 栝苈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.
- [52] 底婷婷. 养血解毒方和落新妇苷对银屑病样小鼠及 IL-17⁺ T 细胞异常活化的干预作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [53] 阮智通, 底婷婷, 王燕, 等. 养血解毒汤对咪喹莫特诱导的 STAT3 转基因小鼠银屑病样皮损的干预作用[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(6): 1091-1098.
- [54] 谢湘江. 凉血解毒方及靛玉红对体内外银屑病模型 CCL20 参与的 KC/γδT 活化的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [55] 焦新峰, 鲁翔, 刘正霞. 白介素-22 在慢性代谢性疾病中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(11): 877-880.
- [56] MULCAHY M E, LEECH J M, RENAULD J C, et al. Interleukin-22 regulates antimicrobial peptide expression and keratinocyte differentiation to control staphylococcus aureus colonization of the nasal mucosa [J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(6): 1429-1441.
- [57] SHABGAH A G, NAVASHENQA J G, SHABGAH O G, et al. Interleukin-22 in human inflammatory disease and viral infections [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(12): 1209-1218.
- [58] SABAT R, OUYANG W, WOLK K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1): 21-38.
- [59] 陈辉秀. 基于细胞凋亡 JAK/STAT 通路中关键细胞因子探讨加味凉血消风散治疗寻常型银屑病(血热证)的机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [60] BOUTET M A, NERVIANI A, AFFLITTO G G, et al. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 530.
- [61] TRUONG A D, HOANG C T, HONG Y, et al. Functional analyses of the interaction of chicken interleukin 23 subunit p19 with IL-22 subunit p40 to form the IL-23 complex[J]. *Mol Immunol*, 2017, 92: 54-67.
- [62] SHARMA A, UPADHYAY D K, GUPTA G D, et al. IL-23/Th17 axis: A potential therapeutic target of psoriasis[J]. *Curr Drug Res Rev*, 2022, 14(1): 24-36.
- [63] TENG M W L, BOWMAN E P, MCELWEE J J, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 719-729.
- [64] 靳晓琪. 丹参白芍消丸治疗银屑病的活性与作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [65] 蔡肇栩, 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.
- [66] 钟淇滨, 祝曙光, 陆少君, 等. 和厚朴酚对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的干预作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 626-631.
- [67] 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.
- [68] 于雅洁. 紫草素通过 JAK/STAT3 通路调控 CEBPD 对角质形成细胞增殖和凋亡的影响[D]. 沈阳: 中国医

- 科大学,2019.
- [69] 李靖,董文学,杨美盼,等. IFN- γ 研究进展与临床应用[J]. 卫生职业教育,2019,37(23):157-159.
- [70] WANG X L, SUN Q. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid suppresses IFN- γ -induced K17 expression in HaCaT cells via MAPK pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (20) : 4694-4702.
- [71] BÜRGLER S, GIMENO A, PARENTE-RIBES A, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells express CD38 in response to Th1 cell-derived IFN- γ by a T-bet-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2015, 194(2) : 827-835.
- [72] SUNG Y Y, KIM H K. Illicium verum extract suppresses IFN- γ -induced ICAM-1 expression via blockade of JAK/STAT pathway in HaCaT human keratinocytes [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149 (3) : 626-632.
- [73] 薛翔,刘红梅,邵旦兵,等. JAK/STAT信号通路调节机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(11):2161-2165.
- [74] ELEKOFEHINTI O O, OYEDOKUN V O, LWALOYE O, et al. Momordica charantia silver nanoparticles modulate SOCS/JAK/STAT and PI3K/Akt/PTEN signaling pathways in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Diabetes Metab Disord,2021,20(1):245-260.
- [75] TRENGOVE M C, WARD A C. SOCS proteins in development and disease [J]. Am J Clin Exp Immunol,2013,2(1):1-29.
- [76] WU J H, MA C Q, WANG H X, et al. A MyD88-JAK1-STAT1 complex directly induces SOCS-1 expression in macrophages infected with group a streptococcus [J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12 (3) : 373-383.
- [77] 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.
- [78] 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机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(6):13-18.
- [79] 齐潇丽. 清热凉血方对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型JAKs/STATs通路表达影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [80] 袁伟畅. 芍药苷、丹皮酚通过调控SOCS1对JAKs/STATs通路及炎性因子影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [81] PALLARDY M, BECHARA R, ANTONIOS D, et al. Nickel sulfate regulates IL-12 cytokine family in human dendritic cells impacting T-cell polarization: Novel role for Jak-STAT and NFIL-3 pathways [J]. Toxicol Lett,2017,280(1):S84.
- [82] MI C L, MA J, WANG K S, et al. Amorfrutin a inhibits TNF- α induced JAK/STAT signaling, cell survival and proliferation of human cancer cells [J]. Immunopharm Immunot,2017,39(6):338-347.
- [83] RAYCHAUDHURI S K, ABRIA C, RAYCHAUDHURI S P. Regulatory role of the JAK/STAT kinase signaling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis [J]. Ann Rheum Dis,2017,76(10):e36.
- [84] 张润田,陈曦,李玲玲,等. 寻常型银屑病中医三证型形成与皮肤组织中JAK1/STAT3信号通路关系的研究[J]. 世界中医药,2017,12(7):1702-1705.
- [85] 陈曦,张凯辉,安军艳,等. 寻常型银屑病患者三大基本中医证型外周血Th细胞分化与JAK/STAT信号通路的关系[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5964-5967.
- [86] 陈曦. JAK/STAT信号通路与银屑病辨证分型的关联机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [87] 王慧琴,补娟,赵宗峰,等. 新疆维吾尔族寻常型银屑病中JAK1、STAT3蛋白的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2017,33(2):190-191.
- [88] 孙景英,普雄明,吴卫东. CXCL9和Smad3在新疆维吾尔族寻常性银屑病患者皮损中的表达[J]. 中国皮肤性病学杂志,2015,29(3):242-245.
- [89] 任晶晶. JAK/STAT通路中STAT1、OSM、c-JUN、IRF9蛋白在新疆地区银屑病发病机制中的作用研究[D]. 石河子:石河子大学,2017.
- [90] 马艳青. JAK/STAT信号通路相关基因与新疆维吾尔族银屑病发病关系的研究[D]. 石河子:石河子大学,2014.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] LIONGUE C, TAZNIN T, WARD A C. Signaling via the CytR/JAK/STAT/SOCS pathway: Emergence during evolution [J]. Mol Immunol, 2016, 71: 166-175.

[责任编辑 王鑫]