



鹿茸干细胞条件培养基通过调控 NF- κ B 通路改善小鼠银屑病样皮损*

任晶¹, 王东旭¹, 李吉萍¹, 汪珍¹, 朱爽¹, 马超¹, 李春义^{1,2**}, 张国坤^{1**}

1. 长春科技学院鹿茸科学与产品技术研究所, 长春 130600; 2. 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118

摘要: 为探究鹿茸干细胞(AnSC)的分泌物, 即 AnSC 条件培养基(AnSC-CM)对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的改善作用及其潜在作用机制。采用咪喹莫特乳膏涂抹构建银屑病小鼠模型, 将 40 只小鼠随机分为模型组、骨髓间充质干细胞条件培养基(BMSC-CM)阳性治疗组、AnSC-CM 治疗组和正常组, 每组 10 只。形态学观察不同组小鼠皮损严重程度, 分析各组小鼠皮损面积和严重程度指数(PASI), 苏木素-伊红(HE)染色观察各组小鼠损伤皮肤的组织病理变化; 免疫组化染色检测 AnSC-CM 对小鼠表皮细胞异常增殖及炎症的影响; Western blotting 检测核转录因子(NF- κ B)通路的激活情况。结果表明: 与正常组相比, 模型组小鼠出现了明显的银屑病样病变, 红斑评分、鳞屑评分、皮损厚评分、总 PASI 评分和表皮厚均极显著增加($P<0.01$); 与模型组相比, AnSC-CM 组和 BMSC-CM 组皮损症状均减轻, 红斑评分、鳞屑评分、皮损厚评分、总 PASI 评分和表皮厚均极显著降低($P<0.01$), 且 AnSC-CM 的效果优于 BMSC-CM。进一步研究发现, AnSC-CM 还抑制了表皮细胞异常增殖, 且 AnSC-CM 组银屑病样皮损组织中 KRT14、PCNA、吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)和 CD163 的表达量均极显著降低($P<0.01$), 且 NF- κ B 信号通路相关蛋白(p65, p-p65, I κ B, p-I κ B)的表达水平均极显著降低($P<0.01$)。AnSC-CM 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 从而抑制炎症的发生, 进而在缓解银屑病中发挥重要作用。

关键词: 鹿茸干细胞分泌物; 条件培养基; 银屑病样皮损; 炎症; NF- κ B 信号通路

中图分类号: S852

文献标志码: A

文章编号: 1007-7448(2024)03-0188-09

引文格式: 任晶, 王东旭, 李吉萍, 等. 鹿茸干细胞条件培养基通过调控 NF- κ B 通路改善小鼠银屑病样皮损[J]. 经济动物学报, 2024, 28(3): 188-196.

DOI: 10.13326/j.jea.2024.1976

Deer Antler Stem Cell-Derived Conditioned Medium Improves Psoriasis-Like Skin Lesions in Mice via Regulating the NF- κ B Pathway*

REN Jing¹, WANG Dongxu¹, LI Jiping¹, WANG Zhen¹, ZHU Shuang¹, MA Chao¹, LI Chunyi^{1,2**}, ZHANG Guokun^{1**}

1. Institute of Antler Science and Product Technology, Changchun Sci-Tech University, Changchun 130600, China; 2. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: The aim of this study was to investigate the effects and underlying mechanism of deer antler stem cell secretions and its conditioned medium (AnSC-CM) on imiquimod-induced psoriasis-like skin lesions in mice. A psoriasis mouse model was created using imiquimod cream. 40 mice were then divided into a model group, a positive treatment group using bone marrow mesenchymal stem

* 基金项目: 吉林省科技发展规划项目(YDZJ202301ZYTS508, 20240602094RC), 国家自然科学基金项目(32300708, U20A20403)

作者简介: 任晶, 女, 助理研究员, 主要从事鹿茸组织学研究。

收稿日期: 2024-07-12

** 通信作者: 李春义, E-mail: lichunyi1959@163.com; 张国坤, E-mail: zhang-guokun@hotmail.com

cell-derived conditioned medium (BMSC-CM), an AnSC-CM treatment group, and a normal control group, 10 mice in each group. The severity of skin lesions was observed morphologically, and the psoriasis area and severity index (PASI) of skin lesions were analyzed in each group of mice. Histopathological changes in the damaged skin in each group of mice were examined using HE staining. Immunohistochemical staining was performed to assess the effects of AnSC-CM on abnormal proliferation and inflammation of mouse epidermal cells. Western blotting was used to detect the activation of the nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) pathway. The results showed that compared with the normal group, the model group mice showed significant psoriasis lesions, and the erythema, scale, skin lesion thickness, total PASI score and epidermal thickness were all extremely significantly increased ($P<0.01$). Compared with model group, the symptoms of skin lesions in both AnSC-CM and BMSC-CM groups were reduced, and the erythema, scale, skin lesion thickness, total PASI score and epidermal thickness were all extremely significantly decreased ($P<0.01$), and the effect of AnSC-CM was better than that of BMSC-CM. Further research found that AnSC-CM also significantly inhibited abnormal proliferation of epidermal cells, and the expression levels of KRT14, PCNA, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), and CD163 in psoriasis-like skin lesions of AnSC-CM group were extremely significantly reduced ($P<0.01$), and the expression levels of NF- κ B signaling pathway related proteins (p65, p-p65, IKB, and p-IKB) were extremely significantly reduced ($P<0.01$). The results of this study showed that AnSC-CM may play a crucial role in alleviating psoriasis by inhibiting the activation of the NF- κ B pathway, thereby inhibiting the occurrence of inflammation.

Key words: antler stem cell secretion; conditioned medium; psoriasis-like skin lesion; inflammation; NF- κ B signaling pathway

银屑病是一种慢性、复发性、丘疹鳞屑性皮肤病,影响全球3%的人口,是临床常见的炎症性、增殖性、全身性以红斑和鳞屑为主要表现的免疫抑制性皮肤病^[1-2]。银屑病的特征是表皮异常增生,在组织学层面,银屑病的特征是角质形成细胞的凋亡延迟和增殖^[3]。银屑病发病机制复杂,易反复,且发病率较高,是皮肤病领域研究的热点和难点疾病之一^[4]。我国银屑病的患病率从1990年的395.4/10万上升至2017年的501.4/10万,上升率26.81%,男性患病率高于女性^[5]。随着医疗技术发展,银屑病的临床诊断和治疗水平显著提升,糖皮质激素、生物制剂等治疗方法使银屑病的治疗时间极大缩短,疗效显著提高,但仍有部分患者应用这些治疗方法疗效欠佳,病情甚至更严重^[6]。长时间使用药物会产生耐药性,导致敏感度降低,甚至产生不良反应,且高昂的价格病患难以承受,因此,需要寻找高安全、低成本的治疗方法。研究发现,银屑病发生和发展主要与核转录因子- κ B (NF- κ B)通路的激活有关;NF- κ B作为一种核转录因子,平时处于静息状态,一旦细胞受到刺激则被激活,从而调控炎症发生等生理活动^[7-8]。

鹿茸是哺乳动物中唯一能够周期性再生的附属器官,每年鹿角(完全钙化的鹿茸)脱落时,会在其顶端留下直径>10 cm的伤口,残桩处干燥的血液在1~2 d内结痂,伤口一周内完全愈合,几乎不留伤疤^[9]。研究发现,其伤口能够快速再生性愈合依赖于鹿茸干细胞(Antler stem cells, AnSCs)的旁分泌作用^[10-11],AnSCs具有胚胎干细胞和成体干细胞双重属性,AnSCs及其旁分泌成分具有修复创伤的功能,在其他物种皮肤创伤中也具有普遍性,能有效促进伤口愈合^[12-14];还有抑制组织器官纤维化等功能^[15-17],这些功能的发挥与其免疫调节(如NF- κ B通路)能力密切相关。

本研究以骨髓间充质干细胞条件培养基(BMSC-CM)为对照,通过观察鹿茸干细胞条件培养基(AnSC-CM)和BMSC-CM对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损面积、严重程度和表皮细胞异常增殖的影响,检测其对NF- κ B通路相关基因蛋白表达的影响,探究AnSC-CM对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的改善作用及其潜在作用机制,以期AnSC-CM在炎症发生中的作用研究提供依据,进而为其在缓解银屑病样皮损中的应用

提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

试验动物:雌性小鼠(BALB/c-nu)40只,7周龄,购自辽宁长生生物技术股份有限公司。试验方案和程序均在长春科技学院实验动物伦理委员会监督下开展(批准号:CKARI202322)。

主要试剂:DMEM基础培养基(Gibco Life Technologies);Lonza UltraCULTURE无血清培养基(Lonza生物科学有限公司);3%戊巴比妥钠(上海西唐生物科技有限公司);凡士林(唐派医疗有限公司);咪喹莫特乳膏(科益药业股份有限公司);4%多聚甲醛(白鲨生物科技有限公司);无水乙醇、二甲苯(国药集团化学试剂北京有限公司);石蜡(恩斯特·徕茨公司);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒、PBS、山羊血清、抗荧光猝灭封片剂、10×电转液(索莱宝科技有限公司);柠檬酸钠抗原修复液、免疫组化试剂盒、DAB显色液(迈新生物技术开发有限公司);DAPI、RIPA裂解液、10×SDS-PAGE电泳液(碧云天生物技术有限公司);IDO抗体(Proteintech, Rabbit 13268-1-AP);PCNA抗体(Proteintech, Mouse McAb 60097-1);CD163抗体(Bioss, Rabbit bs-2527R);荧光二抗 Goat anti-Ms IgG/AF488;反转录试剂盒[宝日医生物技术(北京)有限公司];即用型BCA蛋白定量试剂盒、速溶型蛋白上样冲液(雅酶生物医药科技有限公司);One-Step PAGE Gel Fast Preparation Kit (10%)-BOX(诺唯赞生物科技有限公司);1×TBST(赛维尔生物科技有限公司);NF- κ B p65抗体(CST, Rabbit mAb#8242);p-p65抗体(CST, Rabbit mAb#3033);IKB抗体(CST, Mouse mAb#4814);p-IKB抗体(CST, Rabbit mAb#2859)。

主要仪器:自动组织脱水机(华速科技有限公司);石蜡包埋机、生物组织摊片烤片机(湖北贝诺医疗科技有限公司);石蜡切片机(恩斯特·徕茨公司);电压力锅(美的集团股份有限公司);倒置显微镜(美国英杰生命技术有限公司);M8数字扫描显微成像系统(PreciPoint GmbH);酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司);漩涡振荡仪(欧莱博科学仪器有限公司);冷冻离心机(Sigma-Aldrich)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和条件培养基的收集 所用AnSCs和BMSCs均为鹿茸科学与产品技术研究所实验室冻存细胞,代次均<5代^[18]。细胞于含10%胎牛血清(FBS)的DMEM培养基中进行复苏培养(37℃、5% CO₂)。当细胞长到80%满时,换成Lonza UltraCULTURE无血清培养基,培养48 h后收集上清液体,4℃、1 000 r/min离心10 min,并使用超滤浓缩,截至分子量为3 kDa。将每次培养瓶中收集的条件培养基合并离心,0.22 μ m滤膜过滤,并通过冻干进一步浓缩,最后再水化。使用BCA蛋白定量试剂盒测定每种条件培养基的总蛋白浓度:AnSCs-CM, 60 μ g/ μ L;BMSC-CM, 54 μ g/ μ L,最后调至100 μ g/50 μ L备用,所有样品均-80℃保存备用^[19]。

1.2.2 动物分组 将40只BALB/c-nu雌性小鼠随机分为4组,即模型组、BMSC-CM阳性治疗组、AnSC-CM治疗组和正常组,每组10只小鼠,以3%戊巴比妥钠(80 mg/kg)腹腔注射;麻醉小鼠,脱毛膏脱去背毛。用碘伏和酒精依次消毒后,根据组别进行给药处理。正常组每日在小鼠背部均匀涂抹凡士林,模型组、BMSC-CM组和AnSC-CM组每日在小鼠背部均匀涂抹62.5 mg咪喹莫特乳膏,连续涂抹7 d,每天1次。各组均在分组后当天开始尾静脉给药,BMSC-CM和AnSC-CM组经尾静脉分别注射100 μ g/50 μ L的BMSC-CM和AnSC-CM,正常组与模型组尾静脉注射等体积的生理盐水,各组均连续注射7 d,每天1次。

1.2.3 试验动物饲养管理 小鼠在SPF级动物饲养室中自由采食和饮水,适应性饲养1周后构建银屑病模型。

1.2.4 皮损面积和严重程度指数(PASI)评分 采用PASI评分动态评估各组皮损的严重程度,红斑、鳞屑和皮损厚度。无症状、轻度、中度、重度、极重度依次记为0,1,2,3,4分,以红斑、鳞屑和增厚浸润程度评分和为总分,总分为0~12分^[20]。

1.2.5 样本采集 各组完成PASI评分后,麻醉处死,取小鼠银屑病样皮损组织,分为两部分:一部分置于4%多聚甲醛中固定,用于HE、免疫组化和免疫荧光染色;一部分置于冻存管在液氮中保存,用于Western blotting检测。

1.2.6 HE染色 将固定(多聚甲醛)完成的组织进行流水冲洗,自动组织脱水机梯度酒精脱水,透明,浸蜡;石蜡包埋;切片(厚5 μ m);进行HE染色;显微镜下观察并拍照。

1.2.7 免疫组化 将进行过烤片的切片,放入二甲苯中进行脱蜡处理,梯度酒精复水,随后进行抗原修复(柠檬酸钠抗原修复液),高温修复10 min,取出置于室温;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加免疫组化试剂盒中的试剂1放置10 min;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加试剂2放置10 min;除去表面液体,滴加抗体角蛋白14(KRT14)、增殖细胞核抗原(PCNA)、吡咯胺2,3-双加氧酶(IDO),放入湿盒,4 $^{\circ}$ C过夜;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加试剂3放置10 min;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加试剂4放置10 min;PBS洗涤3 min,重复3次,进行DAB显色;苏木素染核,自来水反蓝;梯度酒精脱水,二甲苯透明;中性树脂封片,显微镜观察并拍照。

1.2.8 免疫荧光 石蜡切片,脱蜡置水后,用柠檬酸钠抗原修复液高温修复10 min后恢复至室温;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加山羊血清原液封闭10 min;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加CD163抗体,4 $^{\circ}$ C孵育过夜;PBS洗涤3 min,重复3次,滴加荧光二抗,室温避光湿盒中孵育1 h;PBS浸洗3 min,重复3次;DAPI避光孵育5 min;PBS浸洗3 min,重复3次;甩干后用抗荧光淬灭封片剂封片;荧光显微镜下观察并拍照。

1.2.9 Western blotting 取各组小鼠银屑病样皮损组织,加入RIPA裂解液,裂解后1.2万r/min离心5 min,吸取上清。将适量蛋白加入Buffer煮好后备用。随后进行配胶、上样、电泳、转膜,封闭过夜,加入一抗(p65, p-p65, I κ B, p-I κ B, GAPDH)室温孵育2 h,清洗后加入二抗(羊抗小鼠IGg-HRP和羊抗兔IGg-HRP)室温孵育1 h,清洗后曝光,曝光条带用Image J-Pro Plus 6.0软件分析,进行3次重复。

1.3 数据处理与统计

在GraphPad Prism 10.0软件中使用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行多重比较和显著性差异分析,结果以“平均值 $\pm$ 标准差”表示。 $P<0.05$ 表示差异显著, $P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损外观形态的影响

由外观形态可知,与模型组相比,AnSC-CM组和BMSC-CM组能减轻小鼠银屑病样皮损症状,且AnSC-CM组的治疗效果优于BMSC-CM组(图1-A)。PASI评分结果显示,与正常组相比,模型组红斑评分(图1-B)、鳞屑评分(图1-C)、皮损厚评分(图1-D)和总PASI评分(图1-E)均极显著增加($P<0.01$),表明造模成功。与模型组相比,AnSC-CM组和BMSC-CM组红斑评分(图1-B)、鳞屑评分(图1-C)、皮损厚评分(图1-D)和总PASI评分(图1-E)均极显著降低($P<0.01$),且AnSC-CM组效果优于BMSC-CM组。

2.2 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织结构的影响

对小鼠银屑病样皮损组织进行HE染色,结果表明模型组的表皮厚度高于正常组,AnSC-CM组与正常组表皮厚度相近(图2-A)。与正常组相比,模型组的表皮厚度极显著增加($P<0.01$);与模型组相比,AnSC-CM组和BMSC-CM组($P<0.01$)均显著抑制了表皮的增厚;与正常组相比,AnSC-CM组的治疗效果优于BMSC-CM组,且AnSC-CM组与正常组无显著性差异(图2-B, $P>0.05$)。

2.3 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损表皮细胞增殖的影响

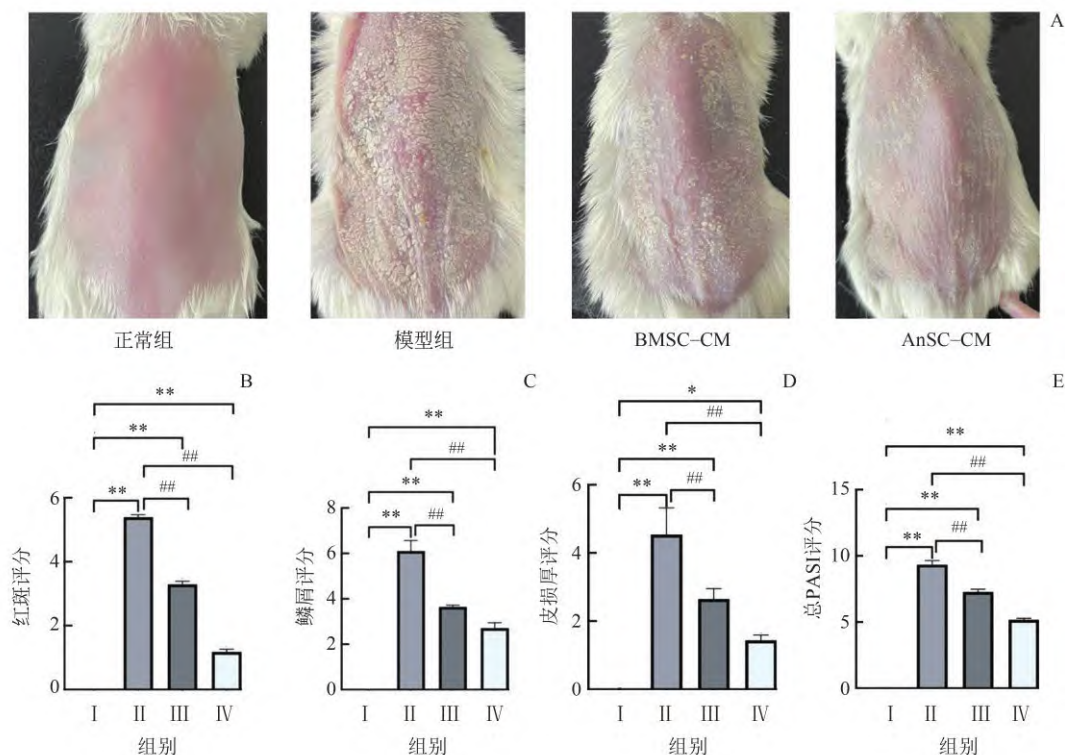
对小鼠银屑病样皮损组织中角质细胞的增殖性标志物KRT14和PCNA进行免疫组化染色,结果表明,模型组大量表达KRT14和PCNA,BMSC-CM组和AnSC-CM组表达量低于模型组,且AnSC-CM组的表达量低于BMSC-CM组(图3-A)。KRT14和PCNA的表达量统计的结果表明,与模型组相比,AnSC-CM组KRT14(图3-B)和PCNA(图3-C)的表达量均极显著降低($P<0.01$),BMSC-CM组KRT14的表达量无显著差异(图3-B, $P>0.05$),PCNA的表达量极显著降低(图3-C, $P<0.01$)。

2.4 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织炎症的影响

IDO免疫组化染色和CD163免疫荧光染色的结果表明,BMSC-CM组和AnSC-CM组IDO和CD163表达量均低于模型组,表达量统计结果表明,与模

型组相比, AnSC-CM 组 IDO(图 4-B)和 CD163(图 4-D)的表达量均极显著降低($P<0.01$), BMSC-CM

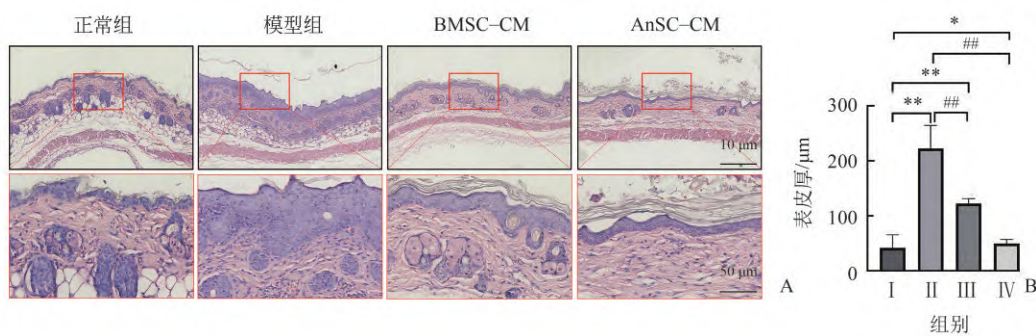
组 CD163 的表达量无显著差异(图 4-D, $P>0.05$), IDO 的表达量极显著降低(图 4-B, $P<0.01$)。



A. 咪喹莫特造模小鼠的背部皮肤表面情况; B. 红斑评分; C. 鳞屑评分; D. 皮损厚评分; E. 总 PASI 评分。I. 正常组; II. 模型组; III. BMSC-CM; IV. AnSC-CM; “*”表示与正常组相比差异显著($P<0.05$); “**”表示与正常组相比差异极显著($P<0.01$); “#”表示与模型组相比差异显著($P<0.05$); “##”表示与模型组相比差异极显著($P<0.01$), 下图同

图1 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损外观形态的影响

Fig.1 Effects of AnSC-CM on appearance of psoriasis-like skin lesions of mice



A. HE 染色; B. 皮肤表皮厚

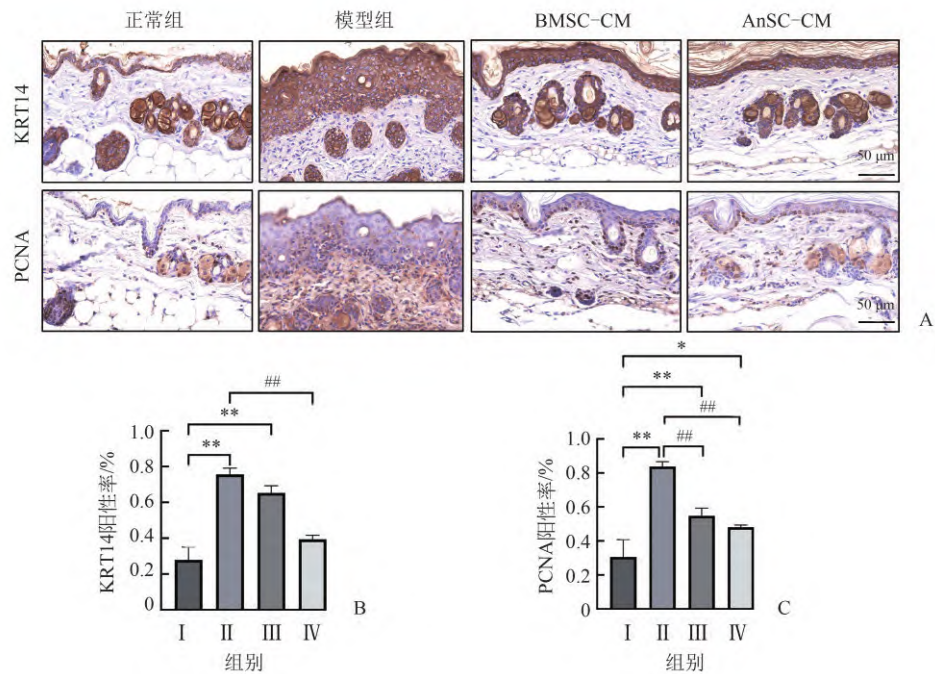
图2 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织结构的影响

Fig. 2 Effects of AnSC-CM on tissue structure of psoriasis-like skin lesions of mice

2.5 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织NF- κ B通路的影响

Western blotting 检测结果表明, 与正常组相比, 模型组 p65, p-p65, IKB, p-IKB 4 种蛋白的相对表达量均极显著升高(图 5, $P<0.01$); 与模

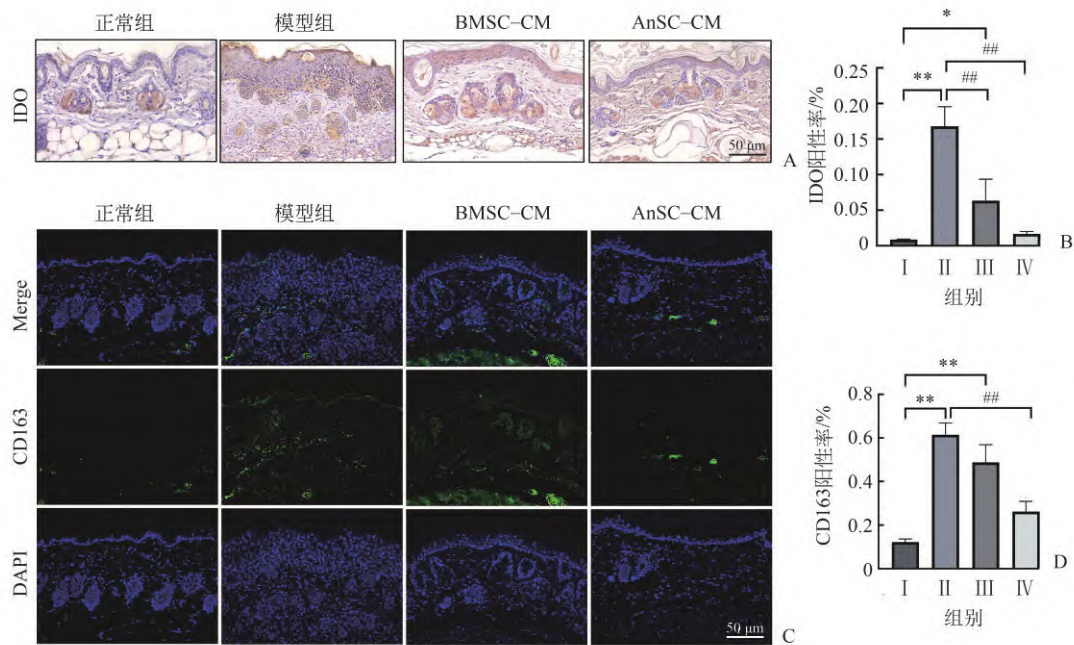
型组相比, AnSC-CM 组 4 种蛋白的相对表达量均极显著降低($P<0.01$), BMSC-CM 组中 IKB 和 p-IKB 蛋白的相对表达量显著降低($P<0.05$), p65 和 p-p65 蛋白的相对表达量无显著差异(图 5, $P>0.05$)。



A. KRT14和PCNA的免疫组化染色;B. KRT14的阳性率;C. PCNA的阳性率

图3 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损表皮细胞增殖的影响

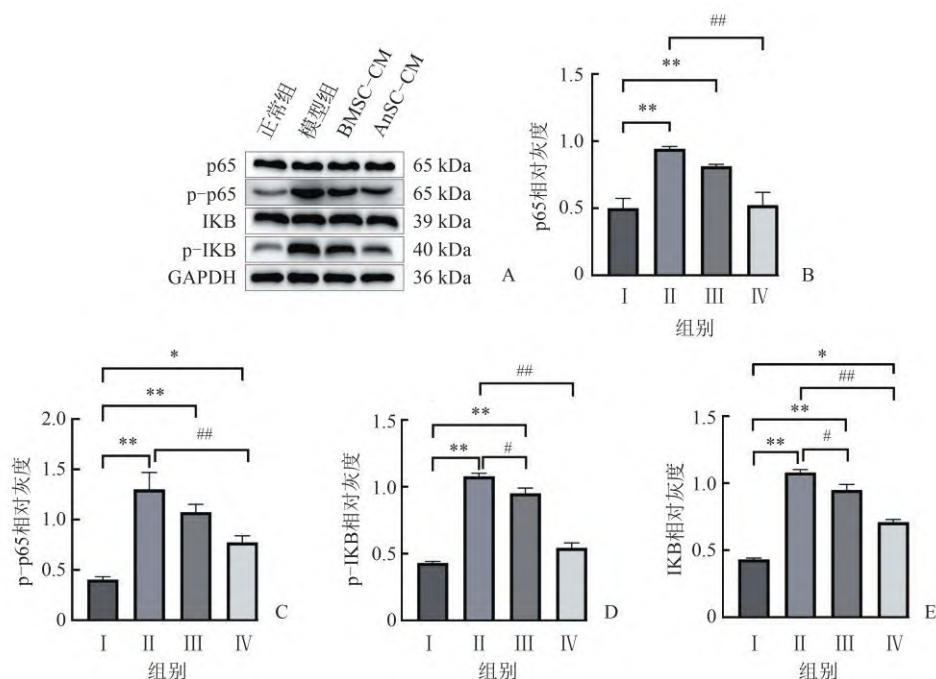
Fig. 3 Effects of AnSC-CM on epidermal cell proliferation of psoriasis-like skin lesions of mice



A. IDO免疫组化染色;B. IDO阳性率;C. CD163免疫荧光染色;D. CD163阳性率

图4 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织炎症的影响

Fig. 4 Effects of AnSC-CM on inflammation of psoriasis-like skin lesion tissues of mice



A. p65, p-p65, IκB, p-IκB 的 Western blotting 蛋白条带; B. p65 蛋白条带的相对灰度; C. p-p65 蛋白条带的相对灰度; D. p-IκB 蛋白条带相对灰度; E. IκB 蛋白条带的相对灰度

图5 AnSC-CM对小鼠银屑病样皮损组织NF-κB信号通路的影响

Fig. 5 Effects of AnSC-CM on NF-κB signaling pathway in psoriasis-like skin lesions of mice

3 讨论

本研究检测了 AnSC-CM 对小鼠银屑病样皮损的影响,发现 AnSC-CM 能够改善咪喹莫特乳膏诱导的小鼠银屑病样皮损,包括红斑、鳞屑和表皮厚等,并改善其炎症细胞浸润。AnSC-CM 可能是通过下调 NF-κB 信号通路相关蛋白的表达来抑制炎症引起的表皮细胞病理性增殖,从而达到减轻小鼠银屑病皮损的效果。

鹿茸是哺乳动物中唯一能够周期性再生的附属器官^[21]。鹿茸的周期性完全再生,是一个依赖干细胞的过程,即 AnSC^[14, 22]。有研究发现,建立大鼠放射性皮肤损伤及机械性皮肤损伤模型,并分别给予 AnSC 及其条件培养基 (AnSC-CM) 治疗,AnSC 和 AnSC-CM 均可抑制胶原纤维沉积和疤痕形成,皮肤的完整性和功能均得到了良好的改善,其机制可能与二者能够抑制炎症因子的表达有关^[14]。通过建立 CCL₄ 诱导的大鼠肝纤维化模型,发现尾静脉注射 AnSC 可抑制转化生长因子-β (TGF-β)、α-平滑肌肌动蛋白 (α-SMA) 和 I 型胶原蛋白 (Collagen-I) 表达,且能抑制炎症的发生,有效缓解肝纤维化^[14]。因此,推测 AnSCs 具有较好的免疫调节和抗炎作用。研究表明,AnSCs

旁分泌物对椎间盘退变具有抗炎和抗凋亡作用,且至少部分作用是通过 NF-κB 信号通路实现的^[23];而诱导银屑病皮损的主要信号通路为 NF-κB 信号通路^[24]。本研究以 AnSC-CM 作为治疗小鼠银屑病皮损的靶向药物,发现与正常组相比,模型组小鼠出现了明显的银屑病病变,红斑、鳞屑和表皮厚增加;AnSC-CM 治疗显著减轻了皮损症状,降低了 PASI 评分;AnSC-CM 还显著抑制了表皮细胞异常增殖,且效果优于 BMSC-CM。

银屑病是一种皮肤病,以多种形式出现,如斑块、弯曲、点滴状、脓疱或红皮病。其特征是常见、慢性和复发^[25-26]。银屑病病变是由真皮或表皮细胞、驻留和浸润免疫细胞以及多种细胞因子之间相互作用引起的^[27]。银屑病发生机制复杂,研究表明,银屑病是在表皮和真皮中由特定的免疫和炎症细胞浸润,这一过程反过来维持皮肤层的炎症程度,促进角质形成细胞的增殖和异常分化,以及皮肤损伤^[28-29]。NF-κB 信号通路是银屑病发病机制中必不可少的炎症通路,在银屑病病变中 NF-κB 信号通路相关蛋白的表达增加^[30],其参与炎症、免疫及细胞增殖等多种复杂生物学过程,被认为是免疫及炎症反应的中心枢纽^[31]。有研究表明,人脐带间充质干细胞通过抑制肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)/NF- κ B/MMP13通路的激活,有效地改善了银屑病皮损^[32]。研究发现,紫草素通过抑制TLR4的表达和NF- κ B的激活,改善咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损^[33]。本研究中,与正常组相比,AnSC-CM组p65蛋白的表达无显著变化,模型组p-p65的表达显著上升,IkB和p65均以磷酸化的形式表达,因此,推测AnSC-CM也是通过

抑制NF- κ B的激活来改善小鼠银屑病样皮损。

综上,AnSC-CM可以有效改善小鼠银屑病样皮损,可能是通过下调NF- κ B信号通路相关蛋白的表达,减轻炎症发生而发挥作用(图6)。本研究为鹿茸的开发提供了新的途径,也为银屑病皮损的治疗提供了新的策略。

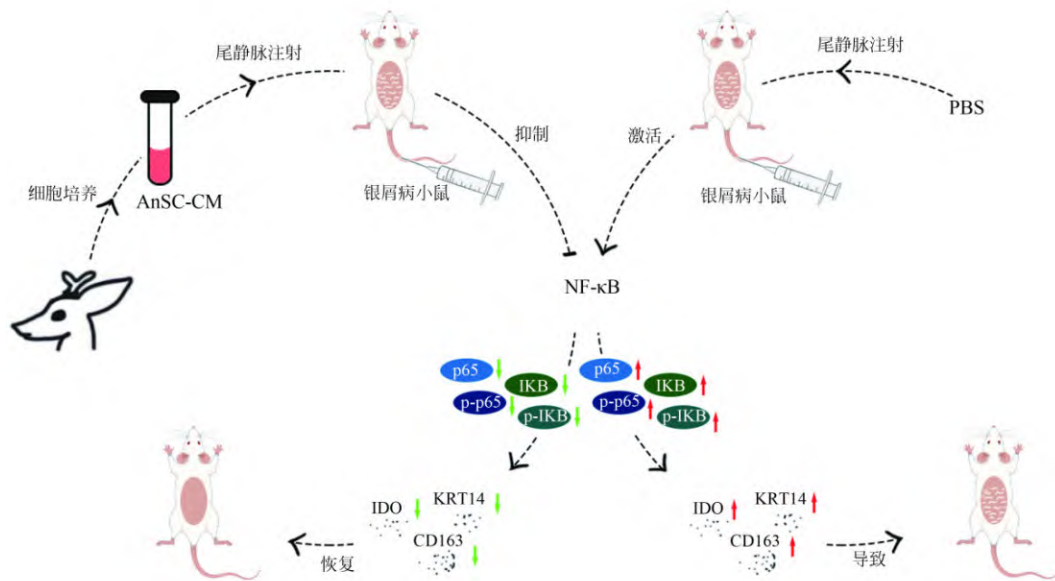


图6 AnSC-CM改善银屑病的机制

Fig. 6 Mechanism of AnSC-CM in ameliorating psoriasis

参考文献:

- [1] Lytvyn Y, Mufti A, Zaaroura H, et al. Efficacy and safety of risankizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice: A 16-week Canadian retrospective multicenter cohort study[J]. JAAD International, 2022, 6: 3-5.
- [2] Grän F, Kerstan A, Serfling E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis[J]. The Yale Journal of Biology and Medicine, 2020, 93(1): 97-110.
- [3] Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20): 7488.
- [4] Hassani F, Koraei A, Yaghoobi R, et al. An evaluating of the relationship between body image, body satisfaction, depression, marital quality, and self-esteem in patients with psoriasis[J]. Psychology, Health & Medicine, 2021, 26(4): 467-477.
- [5] 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]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(4): 386-392.
- [6] 李承. 药物治疗红皮病型银屑病疗效和安全性的系统评价及单个率的Meta分析[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2022.
- [7] Luedde T, Schwabe R F. NF- κ B in the liver: Linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2011, 8(2): 108-118.
- [8] He G B, Karin M. NF- κ B and STAT3-key players in liver inflammation and cancer[J]. Cell Research, 2011, 21(1): 159-168.
- [9] Beekman C, Nichane M, De Clercq S, et al. Evolutionarily conserved role of nucleostemin: Controlling proliferation of stem/progenitor cells during early vertebrate development[J]. Molecular and Cellular Biology, 2006, 26(24): 9291-9301.
- [10] Landete-Castillejos T, Kierdorf H, Gomez S, et al. Antlers-evolution, development, structure, composition, and biomechanics of an outstanding type of bone[J]. Bone, 2019, 128: 115046.
- [11] Qin T, Zhang G K, Zheng Y, et al. A population of stem cells with strong regenerative potential discovered in deer antlers[J]. Science, 2023, 379(6634): 840-847.
- [12] Zhang G K, Wang D X, Ren J, et al. Antler stem cell-derived exosomes promote regenerative wound healing via fibroblast-to-myofibroblast transition inhibition[J]. Journal of Biological Engineering, 2023, 17(1): 67.
- [13] Rong X L, Zhang G K, Yang Y Y, et al. Transplanted antler stem cells stimulated regenerative healing of radiation-induced cutaneous wounds in rats[J]. Cell Transplantation, 2023, 32(1): 1-12.

- 2020, 29: 1–13.
- [14] Rong X L, Chu W H, Zhang H Y, et al. Antler stem cell-conditioned medium stimulates regenerative wound healing in rats[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1): 326.
- [15] Zhang G K, Shi L Y, Li J P, et al. Antler stem cell exosomes alleviate pulmonary fibrosis via inhibiting recruitment of monocyte macrophage, rather than polarization of M2 macrophages in mice[J]. *Cell Death Discovery*, 2023, 9(1): 359.
- [16] Zhang G K, Shi L Y, Li J P, et al. Antler thymosin β 10 reduces liver fibrosis via inhibiting TGF- β 1/SMAD pathway[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 264(1): 130502.
- [17] Rong X L, Yang Y Y, Zhang G K, et al. Antler stem cells as a novel stem cell source for reducing liver fibrosis[J]. *Cell and Tissue Research*, 2020, 379(1): 195–206.
- [18] 王东旭, 任晶, 李吉萍, 等. 鹿茸干细胞来源外泌体调控 NF- κ B 信号通路预防小鼠酒精性肝损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(24): 3824–3830.
- [19] Guo Q Q, Zheng J J, Lin H B, et al. Conditioned media of deer antler stem cells accelerate regeneration of alveolar bone defects in rats[J]. *Cell Proliferation*, 2023, 56(5): e13454.
- [20] 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.
- [21] Li C Y, Chu W H. The regenerating antler blastema: The derivative of stem cells resident in a pedicle stump[J]. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 2016, 21(3): 455–467.
- [22] Li C Y, MacKintosh C G, Martin S K, et al. Identification of key tissue type for antler regeneration through pedicle periosteum deletion[J]. *Cell and Tissue Research*, 2007, 328(1): 65–75.
- [23] 王珂. 鹿茸干细胞对环磷酰胺所致大鼠卵巢早衰功能修复作用的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [24] 刘闯, 张鑫妍, 安月鹏, 等. 中药调控核因子- κ B(NF- κ B) 信号通路治疗银屑病的研究进展[J]. *现代药物与临床*. 2024.
- [25] Zheng Q Y, Liang S J, Xu F, et al. C5a/C5aR1 pathway is critical for the pathogenesis of psoriasis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1866.
- [26] Raharja A, Mahil S K, Barker J N. Psoriasis: A brief overview[J]. *Clinical Medicine*, 2021, 21(3): 170–173.
- [27] Wang L Y, Yu X L, Wu C, et al. RNA sequencing-based longitudinal transcriptomic profiling gives novel insights into the disease mechanism of generalized pustular psoriasis[J]. *BMC Medical Genomics*, 2018, 11(1): 52.
- [28] Bech R, Jalilian B, Agger R, et al. Interleukin 20 regulates dendritic cell migration and expression of co-stimulatory molecules[J]. *Molecular and Cellular Therapies*, 2016, 4: 1.
- [29] Hung C H, Wang C N, Cheng H H, et al. Baicalin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in mice[J]. *Planta Medica*, 2018, 84(15): 1110–1117.
- [30] Lin X R, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants[J]. *Free Radical Research*, 2016, 50(6): 585–595.
- [31] Takahashi H, Ibe M, Nakamura S, et al. Extracellular regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase are activated in psoriatic involved epidermis[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2002, 30(2): 94–99.
- [32] Ren X Y, Zhong W L, Li W T, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviate psoriasis through TNF- α /NF- κ B/MMP13 pathway[J]. *Inflammation*, 2023, 46(3): 987–1001.
- [33] 周明明. 紫草素对咪喹莫特诱导的银屑病小鼠炎症模型中 NF- κ B 信号通路及相关炎症因子的作用研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.