

槲皮素调节JAK2/STAT3信号通路对荨麻疹大鼠免疫炎症反应的影响

李琼¹ 张沙沙^{2*}

(¹陕西省榆林市中医医院, 皮肤美容科, 榆林 719000; ²陕西省核工业二一五医院, 皮肤科, 咸阳 712000)

摘要 该文旨在探讨槲皮素(Que)对荨麻疹(urticaria)大鼠免疫炎症反应及Janus激酶2/信号转导与转录激活子3(JAK2/STAT3)信号通路的影响。建立荨麻疹大鼠模型, 将所有实验大鼠分为对照组(Control组)、模型组(Urticaria组)、槲皮素低剂量组(Que-L组)、槲皮素高剂量组(Que-H组)、槲皮素高剂量+JAK2/STAT3信号通路激活剂组(Que-H+Colivelin组); 直尺测量大鼠皮肤蓝斑直径; 流式细胞术检测Th1、Th2水平; ELISA法检测血清炎症因子白细胞介素-4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)水平及血清免疫指标IgE水平; 甲苯胺蓝染色法观察皮肤肥大细胞脱颗粒变化; HE染色观察皮肤病理变化; 免疫印迹法检测JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3表达水平。Urticaria组较Control组皮肤细胞结构紊乱, 细胞间隙增宽, 可见大量炎症细胞浸润, 肥大细胞明显增多, 脱颗粒现象加重, 组织水肿明显, 背部皮肤蓝斑直径增大, Th1淋巴细胞比例及IFN- γ 水平降低, Th2淋巴细胞比例, IL-4、IgE水平及p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平升高($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria组皮肤细胞结构依次排列相对整齐, 细胞间隙增宽及炎症细胞浸润依次减轻, 肥大细胞明显减少, 脱颗粒现象减轻, 背部皮肤蓝斑直径依次减小, Th1淋巴细胞比例及IFN- γ 水平升高, Th2淋巴细胞比例, IL-4、IgE水平及p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平降低($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组皮肤细胞结构紊乱加重, 细胞间隙增宽及炎症细胞浸润增多, 肥大细胞明显增多, 脱颗粒现象加重, 组织水肿明显, 背部皮肤蓝斑直径增大, Th1淋巴细胞比例及IFN- γ 水平降低, Th2淋巴细胞比例, IL-4、IgE水平及p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平升高($P<0.05$)。槲皮素可减轻荨麻疹大鼠免疫炎症反应, 其机制与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。

关键词 槲皮素; JAK2/STAT3信号通路; 荨麻疹; 免疫炎症反应

Effect of Quercetin on Immune Inflammatory Response in Urticaria Rats by Regulating the JAK2/STAT3 Signaling Pathway

LI Qiong¹, ZHANG Shasha^{2*}

(¹Department of Skin Beauty, Yulin Traditional Chinese Medicine Hospital, Yulin 719000, China;

²Department of Dermatology, Shaanxi Provincial Nuclear Industry 215 Hospital, Xianyang 712000, China)

Abstract This study aims to investigate the effects of Que (quercetin) on the immune inflammatory response and JAK2/STAT3 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3) signaling pathway in urticaria rats. A urticaria rat model was established and all experimental rats were divided into a Control group, a model group (Urticaria group), low and high-dose quercetin groups (Que-L, Que-H groups), and a high-dose

收稿日期: 2025-03-25 接受日期: 2025-05-13

榆林市科技计划(批准号: CXY-2021-122)资助的课题

*通信作者。Tel: 15769205503, E-mail: 275236174@qq.com

Received: March 25, 2025 Accepted: May 13, 2025

This work was supported by the Yulin Science and Technology Plan (Grant No.CXY-2021-122)

*Corresponding author. Tel: +86-15769205503, E-mail: 275236174@qq.com

quercetin+JAK2/STAT3 signaling pathway activator group (Que-H+Colivelin group); a ruler was used to measure the diameter of the blue spot on the skin of rats; flow cytometry was applied to detect Th1 and Th2 levels; ELISA method was applied to detect serum levels of inflammatory factors such as IL-4 (interleukin-4) and IFN- γ (γ -interferon), and serum immune indicator IgE level; toluidine blue staining method was applied to observe the degranulation changes of skin mast cells; HE staining was applied to observe skin pathological changes; Western blot was applied to detect the expression levels of JAK2, p-JAK2, STAT3, and p-STAT3. The skin cell structure of the Urticaria group was disordered compared to the Control group, with swelling in the intercellular spaces, infiltration of a large number of inflammatory cells, obvious increase in mast cells, aggravation of degranulation, obvious tissue edema, and an increase in the diameter of the blue spot on the back skin, the proportion of Th1 lymphocytes and the level of IFN- γ decreased, the proportion of Th2 lymphocytes, the levels of IL-4, IgE, and the expression of p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 elevated ($P<0.05$); the skin cell structure of the Que-L and Que-H groups was relatively orderly arranged compared to the Urticaria group, and the swelling of intercellular spaces and infiltration of inflammatory cells were reduced in sequence, mast cells were obviously reduced, degranulation was alleviated, and the diameter of the blue spot on the back skin was reduced in sequence, the proportion of Th1 lymphocytes and the level of IFN- γ increased, the proportion of Th2 lymphocytes, the levels of IL-4, IgE, and the expression of p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 reduced ($P<0.05$); compared with the Que-H group, the Que-H+Colivelin group showed more severe disorder in skin cell structure, swelling of intercellular spaces, increased infiltration of inflammatory cells, obvious increase in mast cells, aggravated degranulation, obvious tissue edema, and increased diameter of blue patches on the back skin, the proportion of Th1 lymphocytes and the level of IFN- γ decreased, the proportion of Th2 lymphocytes, the levels of IL-4, IgE, and the expression of p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 increased ($P<0.05$). Quercetin can alleviate the immune inflammatory response in urticaria rats, and its mechanism is related to the inhibition of the JAK2/STAT3 signaling pathway.

Keywords quercetin; JAK2/STAT3 signaling pathway; urticaria; immune inflammatory response

荨麻疹是以瘙痒、风团为主要特征的免疫相关性皮肤病,患者多存在皮肤瘙痒、水肿性红斑等症状,其可发生于任何年龄阶段人群,尤其是儿童,具有高发病率与高复发率^[1]。根据病程可将荨麻疹分为急性荨麻疹(病程 ≤ 6 周)和慢性荨麻疹(病程 > 6 周),其中70%以上为慢性荨麻疹,荨麻疹极易复发,病程长,而且病因不明确,致使临床治疗难度较大^[2]。目前,临床治疗荨麻疹主要使用第2代非镇静抗组胺药物,该类物质尽管可明显改善患者症状,但停药后病情极易反复,且小儿对该药耐受力较差,极易发生不良反应^[3]。为此,寻求安全高效治疗荨麻疹的药物至关重要。槲皮素是具有抗炎、抗过敏、抗自由基、抗菌等生物活性的黄酮醇类化合物,可提高Th1淋巴细胞比例,降低Th2淋巴细胞比例,对系统性红斑狼疮模型小鼠肾脏发挥免疫保护作用^[4]。JAK2/STAT3信号通路作为经典炎症通路,在荨麻疹的发生、进展中具有重要作用。研究证明,荆防合剂可通过抑制JAK2/STAT3信号通路调节脾脏T淋巴细胞亚群的平衡,改善荨麻疹小鼠的症状^[5]。但槲皮素能否通过调

控JAK2/STAT3信号通路调控荨麻疹大鼠免疫炎症反应尚未可知。本研究主要探索槲皮素对荨麻疹大鼠免疫炎症反应及JAK2/STAT3信号通路的影响,以期对荨麻疹治疗提供理论参考。

1 材料与方法

1.1 主要材料

(190 $\pm$ 10) g SPF级SD大鼠购自中国医学科学院医学生物学研究所[生产许可SCXK: (滇) K2022-0002],本研究已获得陕西省榆林市中医医院动物伦理委员会审批(批准号: YAS-H01-202312006);槲皮素(浓度 $\geq 98\%$,货号: P0242)购自广东一方制药有限公司;JAK2/STAT3信号通路激活剂Colivelin(货号: 867021-83-8)购自上海陶术生物科技有限公司;甲苯胺蓝染色液(货号: G3670-100 mL)购自北京索莱宝科技有限公司;HE染色试剂盒(货号: DH0006)购自北京雷根生物技术有限公司;IL-4、IFN- γ ELISA试剂盒(货号: PI615、PI510)购自上海碧云天生物技术有限公司;IgE ELISA试剂盒(货号: ARB12332)购自北京百奥莱博科

技有限公司; JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3(货号: ab108596、ab32101、ab68153、ab267373)抗体均购自英国Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 荨麻疹大鼠模型构建及分组处理 将所有实验大鼠分为Control组、Urticaria组、Que-L、Que-H组、Que-H+Colivelin组, 每组12只; 除对照组外所有大鼠进行荨麻疹大鼠模型构建^[6], 第1天, 除对照组外所有大鼠腹腔注射1 mL含卵白蛋白(1 mg)、氢氧化铝(10 mg)的生理盐水混悬液, 第10天每只大鼠尾静脉注射0.5 mL 1 mg·mL⁻¹的卵白蛋白(ovalbumin, OVA)重复致敏1次, 对照组注射等量生理盐水。同时, 在初次致敏的第6天进行给药处理。Que-L、Que-H组^[7]: 分别灌胃35、70 mg·kg⁻¹·d⁻¹槲皮素(大鼠灌胃剂量根据参考文献中小鼠给药剂量换算而得, 并已通过预实验验证); Que-H+Colivelin组^[8]: 灌胃70 mg·kg⁻¹·d⁻¹槲皮素及腹腔注射1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ Colivelin; Control组、Urticaria组灌胃等量二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO); 连续14天。给药结束1 h后, 各组大鼠再于尾静脉注射鸡卵白蛋白与1%伊文斯蓝生理盐水混合液1 mL(含卵白蛋白1 mg), 若对照组偶有搔抓、无皮损, 造模大鼠出现不同程度的前爪搔抓头部、后爪搔抓躯干、嘴咬全身等, 以及皮肤出现红肿抓痕, 则表示荨麻疹大鼠造模成功。

1.2.2 皮肤蓝斑直径测量 腹腔注射30 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠麻醉大鼠, 观察各组大鼠背部OVA致敏后伊文斯蓝激发造成的皮肤组织病理变化, 直接用直尺测量注射部位皮肤的蓝斑直径。

1.2.3 Th1、Th2淋巴细胞因子表达情况 给药结束1 h后, 各组大鼠腹腔注射卵白蛋白抗原, 30 min后, 腹腔注射30 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠麻醉大鼠并取腹主动脉血, 加入100 U/mL肝素进行抗凝, 加入RPMI-1640培养基重悬细胞并调整细胞浓度至1×10⁶/mL, 使用FITC-CD4荧光圈标记CD4⁺T细胞, 计算Th1及Th2细胞比例。

1.2.4 炎症因子水平检测 给药结束1 h后, 给予各组大鼠卵白蛋白抗原攻击, 30 min后, 腹腔注射30 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠麻醉大鼠并取腹主动脉血, 4 °C、2 000 r/min离心10 min取血清, 参照IL-4、IFN-γ和IgE ELISA试剂盒说明书进行操作, 酶标仪检测各组大鼠于450 nm波长处的吸光度(D)值。

1.2.5 皮肤肥大细胞脱颗粒变化观察 取血结束

后, 各组随机选择6只大鼠腹腔注射100 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠麻醉处死, 取皮肤组织, 冲洗干净后风干, 4%多聚甲醛室温固定24 h, 浸蜡包埋, 切片切5 μm厚切片, 随后二甲苯脱蜡, 梯度(100%、95%、70%)乙醇水化, 甲苯胺蓝室温染色10 min, 再次清洗后, 70%乙醇快速分化、二甲苯透明、中性树脂封片, 显微镜观察各组大鼠皮肤组织肥大细胞形态, 计算肥大细胞总数及脱颗粒细胞数。

1.2.6 皮肤病理变化观察 取1.2.5制备的石蜡切片, 常规脱蜡处理, 梯度乙醇复水(100%乙醇I、II各处理5 min, 95%乙醇、80%乙醇、70%乙醇各处理3 min), 清洗后苏木素室温浸染3~5 min, 分化返蓝, 伊红室温浸染1~2 min, 梯度乙醇脱水(70%乙醇、80%乙醇、95%乙醇、100%乙醇各处理3 s)、二甲苯透明、中性树脂封片, 光学显微镜观察各组大鼠皮肤组织病理学变化。

1.2.7 JAK2/STAT3通路相关蛋白水平检测 将各组剩余6只大鼠腹腔注射100 mg·kg⁻¹戊巴比妥钠处死并取皮肤组织, 研磨并加入预冷的RIPA, 提取总蛋白并检测蛋白浓度, 根据蛋白大小加入蛋白变性液进行变性, 对变性蛋白进行SDS-PAGE电泳分离、湿转PVDF膜并用5%脱脂奶粉室温封闭2 h, 清洗后加入JAK2(1:5 000)、p-JAK2(1:1 000)、STAT3(1:1 000)、p-STAT3(1:1 000)一抗4 °C孵育过夜, 再加入HRP标记二抗(1:2 000)室温孵育1 h, 随后加入ECL室温孵育2 h, 凝胶成像仪收集图像并用JS-1070P仪对各蛋白表达水平进行定量分析。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行分析, 计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较行 t 检验, 多组间比较及进一步两两比较分别行单因素方差分析和SNK- q 检验。当 $P < 0.05$ 时, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察

造模及给药过程中无大鼠死亡。给药结束后, Control组偶有搔抓、无皮损; Urticaria组大鼠搔抓皮损处、舐舔足底、全身啃咬、相互挤蹭, 皮肤红肿、红斑严重; 而Que-L、Que-H组搔抓、红肿、红斑现象较轻; Que-H+Colivelin组相较Que-H组大鼠皮损、搔抓程度加重。

2.2 槲皮素对皮肤蓝斑直径的影响

Control组背部皮肤未见明显蓝斑; Urticaria组较Control组背部皮肤蓝斑直径增大($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria组背部皮肤蓝斑直径依次减小($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组背部皮肤蓝斑直径增大($P<0.05$); 见表1。

2.3 槲皮素对Th1、Th2淋巴细胞的影响

Urticaria组较Control组Th1淋巴细胞比例降低,

Th2淋巴细胞比例升高($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria组Th1淋巴细胞比例升高, Th2淋巴细胞比例降低($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组Th1淋巴细胞比例降低, Th2淋巴细胞比例升高($P<0.05$); 见图1和表2。

2.4 槲皮素对炎症因子水平的影响

Urticaria组较Control组IL-4、IgE水平升高, IFN- γ 水平降低($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria

表1 各组大鼠蓝斑直径比较

Table 1 Comparison of blue spot diameters in each group of rats

组别 Group	蓝斑直径/cm Blue spot diameter /cm
Control	0.00±0.00
Urticaria	1.67±0.13*
Que-L	1.08±0.09 [#]
Que-H	0.52±0.05 ^{#&}
Que-H+Colivelin	0.87±0.07 [@]

* $P<0.05$ vs Control组; [#] $P<0.05$ vs Urticaria组; [&] $P<0.05$ vs Que-L组; [@] $P<0.05$ vs Que-H组。

* $P<0.05$ vs Control group; [#] $P<0.05$ vs Urticaria group; [&] $P<0.05$ vs Que-L group; [@] $P<0.05$ vs Que-H group.

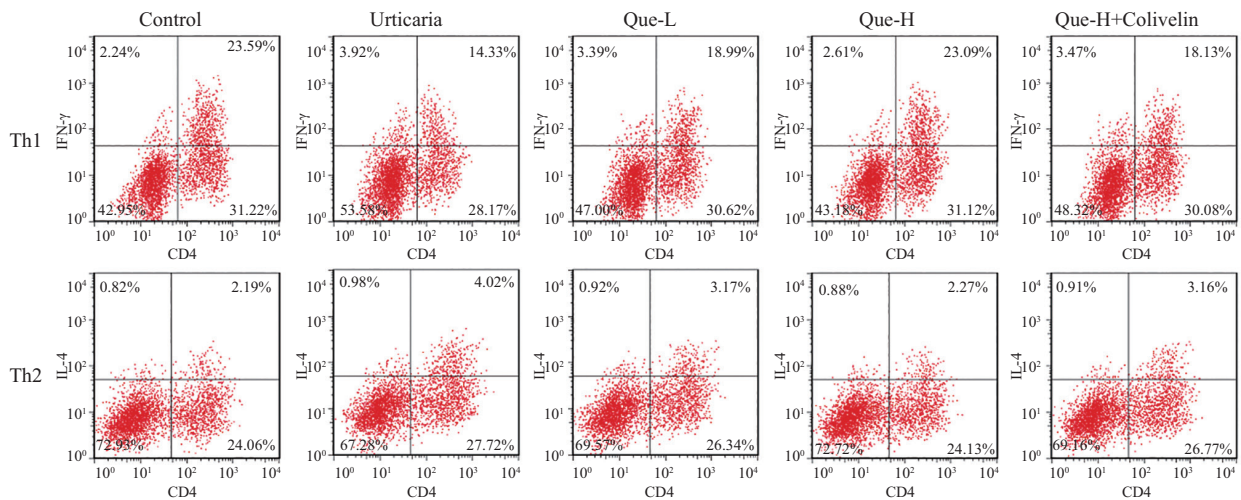


图1 各组大鼠流式细胞图

Fig.1 Flow cytometry images of rats in each group

表2 各组大鼠Th1、Th2淋巴细胞比例比较

Table 2 Comparison of the proportions of Th1 and Th2 lymphocytes in each group of rats

组别 Group	Th1 /%	Th2 /%
Control	23.16±2.51	2.16±0.23
Urticaria	14.85±1.53*	3.95±0.41*
Que-L	18.36±1.92 [#]	3.07±0.32 [#]
Que-H	22.87±2.30 ^{#&}	2.24±0.25 ^{#&}
Que-H+Colivelin	18.14±1.86 [@]	3.03±0.32 [@]

* $P<0.05$ vs Control组; [#] $P<0.05$ vs Urticaria组; [&] $P<0.05$ vs Que-L组; [@] $P<0.05$ vs Que-H组。

* $P<0.05$ vs Control group; [#] $P<0.05$ vs Urticaria group; [&] $P<0.05$ vs Que-L group; [@] $P<0.05$ vs Que-H group.

表3 各组大鼠IL-4、IFN- γ 、IgE水平比较
Table 3 Comparison of IL-4, IFN- γ and IgE levels in each group of rats

组别 Group	IL-4 /pg·mL ⁻¹	IFN- γ /pg·mL ⁻¹	IgE /ng·mL ⁻¹
Control	62.34±3.58	123.48±7.41	11.26±0.83
Urticaria	159.78±8.21*	50.61±3.06*	35.97±1.92*
Que-L	118.52±6.33 [#]	73.86±4.87 [#]	26.32±1.41 [#]
Que-H	81.62±4.57 ^{#&}	98.74±5.75 ^{#&}	17.43±0.85 ^{#&}
Que-H+Colivelin	105.29±5.23 [@]	81.63±5.24 [@]	23.86±1.25 [@]

* $P<0.05$ vs Control组; [#] $P<0.05$ vs Urticaria组; [&] $P<0.05$ vs Que-L组; [@] $P<0.05$ vs Que-H组。
* $P<0.05$ vs Control group; [#] $P<0.05$ vs Urticaria group; [&] $P<0.05$ vs Que-L group; [@] $P<0.05$ vs Que-H group.

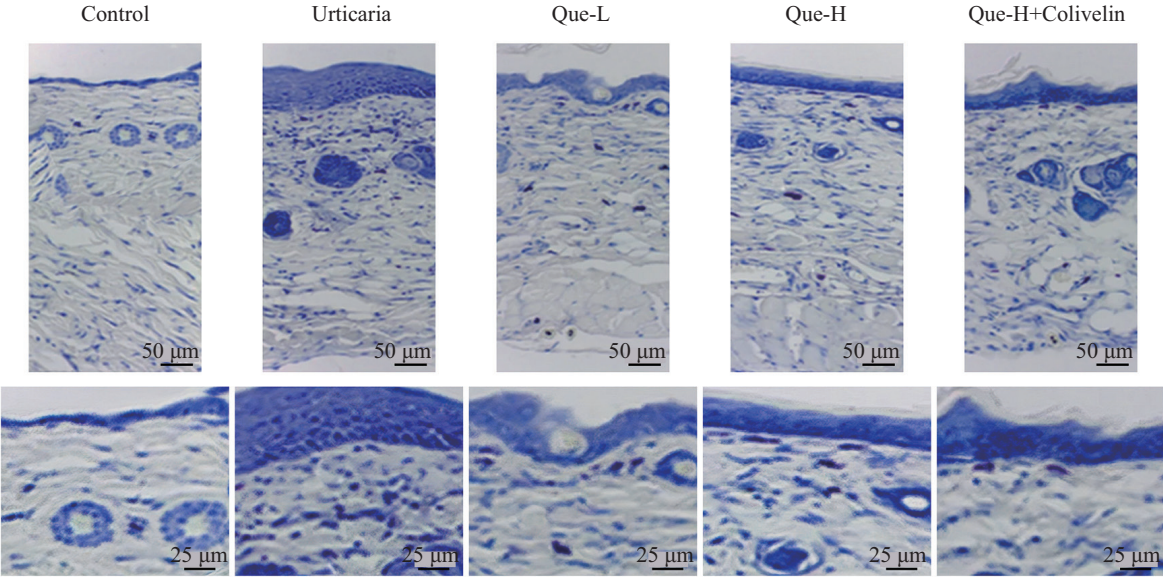


图2 甲苯胺蓝染色观察各组大鼠皮肤肥大细胞脱颗粒变化

Fig.2 Toluidine blue staining was used to observe the degranulation changes of mast cells in the skin of rats in each group

组IL-4、IgE水平降低, IFN- γ 水平升高($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组IL-4、IgE水平升高, IFN- γ 水平降低($P<0.05$); 见表3。

2.5 槲皮素对皮肤肥大细胞脱颗粒变化的影响

Control组有少许肥大细胞, 呈圆形或卵圆形, 胞体小且分布分散, 偶尔见脱颗粒现象; Urticaria组肥大细胞明显增多且结构呈崩解状, 颗粒四周分散, 脱颗粒肥大细胞细胞核呈蓝色, 脱颗粒现象加重, 同时可见组织水肿; Que-L、Que-H组肥大细胞明显减少, 脱颗粒现象减轻; Que-H+Colivelin组肥大细胞明显增多, 脱颗粒现象加重, 组织水肿明显。Urticaria组较Control组肥大细胞脱颗粒比例升高($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria组肥大细胞脱颗粒比例降低($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组肥大细胞脱颗粒比例升高($P<0.05$); 见图2和表4。

2.6 槲皮素对皮肤病理变化的影响

Control组大鼠皮肤细胞结构清晰且排列整齐, 细胞间隙未见炎症细胞浸润; Urticaria组皮肤细胞结构紊乱, 细胞间隙增宽, 可见大量炎症细胞浸润; Que-L、Que-H组皮肤细胞结构相对完整、排列相对整齐, 细胞间隙增宽及炎症细胞浸润依次减轻; Que-H+Colivelin组皮肤细胞结构紊乱加重, 细胞间隙增宽及炎症细胞浸润增多; 见图3。

2.7 槲皮素对JAK2/STAT3信号通路的影响

Urticaria组较Control组p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平升高($P<0.05$); Que-L、Que-H组较Urticaria组p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平降低($P<0.05$); Que-H+Colivelin组较Que-H组p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平升高($P<0.05$); 见图4和图5。

表4 各组大鼠肥大细胞脱颗粒比较
Table 4 Comparison of mast cell degranulation in each group of rats

组别 Group	肥大细胞脱颗粒/% Mast cell degranulation /%
Control	9.26±0.62
Urticaria	44.72±2.11*
Que-L	29.25±1.76 [#]
Que-H	15.61±0.93 ^{#&}
Que-H+Colivelin	27.83±1.45 [@]

* $P<0.05$ vs Control组; [#] $P<0.05$ vs Urticaria组; [&] $P<0.05$ vs Que-L组; [@] $P<0.05$ vs Que-H组。
* $P<0.05$ vs Control group; [#] $P<0.05$ vs Urticaria group; [&] $P<0.05$ vs Que-L group; [@] $P<0.05$ vs Que-H group.

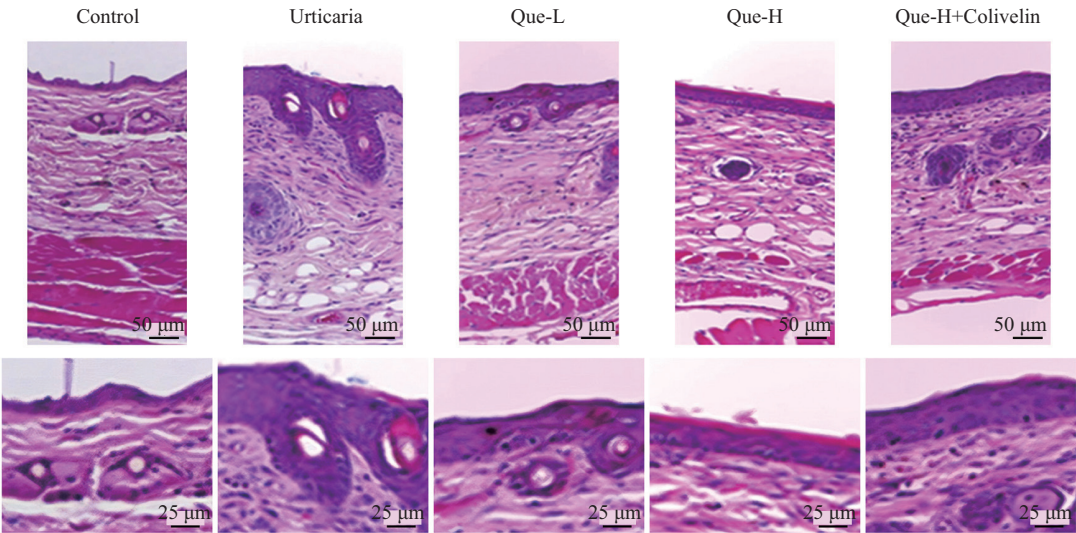
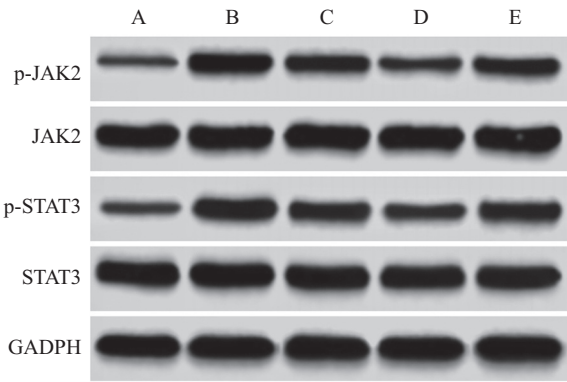


图3 HE染色观察各组大鼠皮肤病理变化
Fig.3 HE staining was used to observe the pathological changes of the skin in each group of rats



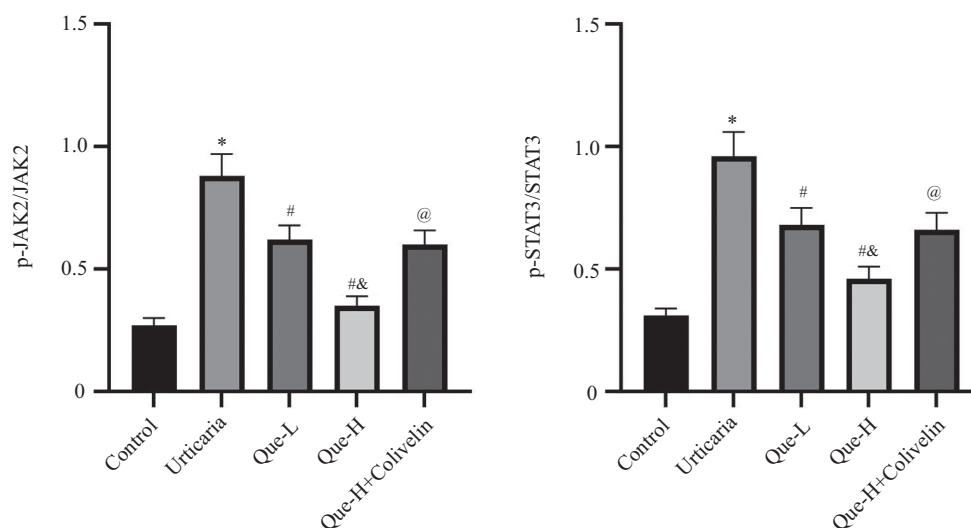
A: Control组; B: Urticaria组; C: Que-L组; D: Que-H组; E: Que-H+Colivelin组。
A: Control group; B: Urticaria group; C: Que-L group; D: Que-H group; E: Que-H+Colivelin group.

图4 Western blot检测p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3蛋白表达水平
Fig.4 Western blot was used to detect the expression levels of p-JAK2, JAK2, p-STAT3 and STAT3

3 讨论

荨麻疹是主要由吸入花粉、昆虫叮咬、药物等因素导致皮肤黏膜小血管扩张或者渗透性增加,进

而引起的以局限性水肿风团、红斑、剧烈瘙痒等症状为主要表现的皮肤病。荨麻疹多病情反复、迁延不愈,若治疗不当,常易影响患者免疫系统功能,甚



* $P < 0.05$ vs Control组; # $P < 0.05$ vs Urticaria组; & $P < 0.05$ vs Que-L组; @ $P < 0.05$ vs Que-H组。

* $P < 0.05$ vs Control group; # $P < 0.05$ vs Urticaria group; & $P < 0.05$ vs Que-L group; @ $P < 0.05$ vs Que-H group.

图5 各组大鼠JAK2/STAT3信号通路蛋白表达比较

Fig.5 Comparison of expression of the JAK2/STAT3 signaling pathway-associated proteins in each group of rats

至危及其生命^[9]。荨麻疹发病机制复杂,目前认为其与肥大细胞活化脱颗粒释放组胺及白细胞介素等炎性因子、免疫功能失调有关^[10]。本研究通过采用OVA联合氢氧化铝作为致敏剂模拟I型超敏反应构建荨麻疹大鼠模型,发现荨麻疹大鼠背部皮肤蓝斑直径增大,通过病理观察发现皮肤细胞结构紊乱,细胞间隙增宽,可见大量炎症细胞浸润,肥大细胞明显增多,脱颗粒现象加重,组织水肿明显。通过对血清及组织相关指标检测,发现Th1淋巴细胞比例降低及IFN- γ 水平降低, Th2淋巴细胞比例升高及IL-4、IgE水平和p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3表达水平显著升高。而槲皮素处理可以逆转上述病理变化及指标变化趋势。因此,推测槲皮素可作为治疗荨麻疹的潜在药物。

已知黄酮类化合物对于增强机体免疫功能具有重要作用,而槲皮素作为黄酮类化合物的代表,在抗炎、抗氧化、免疫调节等方面具有药理活性。研究显示,槲皮素凝胶脂质体可通过抑制炎症及氧化应激反应,改善小鼠的皮肤病理学症状,对皮肤湿疹发挥治疗作用^[11]。槲皮素可以通过促进免疫细胞增殖,升高脾淋巴细胞CD4⁺比例,增强环磷酰胺造成的免疫低下小鼠的免疫功能^[12]。而且已有临床发现,以槲皮素作为主要成分的复方槲皮素乳膏外涂治疗白癜风疗效较好,且不良反应少^[13]。这表明槲皮素对免疫相关的皮肤炎症具有一定的治疗作用,其在

临床上具有广泛的应用前景。

荨麻疹作为常见的免疫相关的皮肤炎症,自身肥大细胞脱颗粒及免疫、炎症反应是其发病的关键机制。肥大细胞作为非特异性免疫细胞在人体免疫炎症反应过程中发挥重要作用。IgE可介导I型超敏反应,是激活肥大细胞的主要物质。IgE可促使肥大细胞分泌大量炎性介质,调节其他免疫细胞,参与自身免疫过程中的炎症、过敏反应,增加血管通透性,导致荨麻疹发生^[14-15]。阻断肥大细胞脱颗粒,降低IgE水平,可改善荨麻疹症状^[16-17]。另外,免疫调节受Th1、Th2淋巴细胞影响,其中Th1主要分泌介导细胞免疫的IFN- γ 、IL-2等, Th2主要分泌介导体液免疫的IL-4、IL-10等。IL-4能促进B细胞合成IgE,在促发过敏反应中起重要作用。IFN- γ 能够抑制IL-4的产生,维持IgE水平的稳定,改善荨麻疹症状^[18-19]。提高患者Th1、Th2细胞百分比,可减轻炎症反应,提高免疫功能^[20]。另外已有研究显示,地氯雷他定干混悬剂联合复甘草酸苷片可通过提高IFN- γ 、IL-2水平,降低IL-6水平,促进Th1细胞免疫应答,抑制IgE分泌,进而稳定肥大细胞,减少组胺释放及减轻过敏反应,达到治疗慢性特发性荨麻疹的目的^[21]。而槲皮素处理可上调Th1细胞比例及IFN- γ 水平,下调Th2细胞比例及IL-4、IgE水平,表明其可发挥免疫调节作用,减轻荨麻疹大鼠免疫炎症反应。

JAK2/STAT3信号通路可以通过调节信号转导

级联,参与机体生长发育、增殖分化及免疫应答产生等过程。JAK可参与多种炎症信号通路反应进程,其中包括慢性皮炎、特异性皮炎等,其抑制剂可被应用于治疗皮肤炎症性疾病。JAK2是JAK家族一员,其可通过刺激细胞质信号级联反应参与多种生物过程。本研究结果显示,槲皮素可抑制JAK2、STAT3磷酸化水平, JAK2激活剂处理荨麻疹大鼠,使JAK2、STAT3磷酸化水平上调,部分逆转了槲皮素对荨麻疹大鼠免疫炎症反应的抑制作用,推测槲皮素可能通过抑制JAK2/STAT3通路改善荨麻疹大鼠免疫炎症反应。另外研究显示,沉默抑瘤素M受体可抑制JAK/STAT3信号通路,抑制炎症因子表达及减少嗜酸性粒细胞数量,改善自身免疫性荨麻疹症状^[22]。红景天苷通过抑制JAK2/STAT3通路,减轻LPS诱导的Raw264.7细胞炎症损伤^[23]。抑制JAK2、STAT3表达,可升高CD4⁺细胞比例和INF- γ 水平,增强免疫功能,减轻炎症反应,改善慢性自发性荨麻疹小鼠症状^[24]。这表明槲皮素可通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制荨麻疹大鼠免疫炎症反应。

综上所述,槲皮素可改善荨麻疹大鼠免疫炎症反应,其机制与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。本研究仍存在不足之处,槲皮素也可能通过调控其他通路从而调控荨麻疹大鼠免疫炎症反应,其对荨麻疹大鼠的作用机制尚不清楚,还需要进一步验证。

参考文献 (References)

- [1] LIU X, CAO Y, WANG W. Burden of and trends in urticaria globally, regionally, and nationally from 1990 to 2019: systematic analysis [J]. *JMIR Public Health Surveill*, 2023, 9(1): e50114-25.
- [2] KAPLAN A, LEBWOHL M, GIMÉNEZ-ARNAU A M, et al. Chronic spontaneous urticaria: focus on pathophysiology to unlock treatment advances [J]. *Allergy*, 2023, 78(2): 389-401.
- [3] GIMÉNEZ-ARNAU A M, MANZANARES N, PODDER I. Recent updates in urticaria [J]. *Med Clin*, 2023, 161(10): 435-44.
- [4] 王蕊, 刘茜, 李丽. 槲皮素对系统性红斑狼疮模型小鼠肾脏的保护作用及对其免疫功能的影响研究 [J]. *临床和实验医学杂志* (WANG R, LIU Q, LI L. Study on the protective effect of Quercetin on the kidneys of systemic lupus erythematosus model mice and its influence on their immune function [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*), 2021, 20(21): 2252-6.
- [5] 李翔子, 王西双, 范建伟, 等. 荆防合剂通过抑制JAK2-STAT3信号通路调节荨麻疹小鼠脾脏T淋巴细胞亚群的平衡 [J]. *中国中药杂志* (LI X Z, WANG X S, FAN J W, et al. Jingfang mixture regulates the balance of T lymphocyte subsets in the spleen of urticaria mice by inhibiting the JAK2-STAT3 signaling pathway [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*), 2022, 47(20): 5473-80.
- [6] 张美恒, 曾进浩, 徐风, 等. 基于IL-23/IL-17炎症轴探讨玉屏风颗粒治疗CU大鼠的效应机制 [J]. *中国实验方剂学杂志* (ZHANG M H, ZENG J H, XU F, et al. To explore the mechanism of effect of Yupingfeng granules in treating CU rats based on the IL-23/IL-17 inflammatory axis [J]. *Chinese Journal of Experimental Formulae*), 2020, 26(9): 36-42.
- [7] LEE H N, SHIN S A, CHOO G S, et al. Anti inflammatory effect of quercetin and galangin in LPS stimulated RAW264.7 macrophages and DNCB induced atopic dermatitis animal models [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 888-98.
- [8] 杜建青, 汪立, 吴忠隐, 等. 基于IL-6/STAT3通路探讨血塞通对血栓闭塞性脉管炎大鼠的保护作用 [J]. *中国老年学杂志* (DU J Q, WANG L, WU Z Y, et al. To explore the protective effect of Xuesaitong on thromboangiitis obliterans rats based on the IL-6/STAT3 pathway [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2023, 43(1): 184-8.
- [9] GIMÉNEZ-ARNAU A M, DEMONTOJOYE L, ASERO R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6): 2195-208.
- [10] WANG H, XU Y, JIN M, et al. SELE downregulation suppresses mast cell accumulation to protect against inflammatory response in chronic idiopathic urticaria [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(2): 83-93.
- [11] LIU C, CHENG X, WU Y, et al. Antioxidant activity of quercetin-containing liposomes-in-gel and its effect on prevention and treatment of cutaneous eczema [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(8): 1184-200.
- [12] 田瑞雪, 孙耀宗, 姚有昊, 等. 槲皮素对免疫低下小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国现代医药杂志* (TIAN R X, SUN Y Z, YAO Y H, et al. The effect of quercetin on the immune function of immunocompromised mice [J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*), 2019, 21(9): 13-6.
- [13] 胡丽敏, 孙绍伟, 王滨, 等. 复方槲皮素乳膏治疗白癜风临床评价 [J]. *中国药业* (HU L M, SUN S W, WANG B, et al. Clinical evaluation of compound Quercetin cream in the treatment of vitiligo [J]. *China Pharmaceutical Industry*), 2017, 26(10): 45-7.
- [14] ASERO R, FERRUCCI S, CASAZZA G, et al. Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment [J]. *Allergy*, 2019, 74(8): 1561-3.
- [15] 孙彬, 刘文珊, 李宏坤, 等. 中药调节慢性荨麻疹免疫机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志* (SUN B, LIU W S, LI H K, et al. Research progress on the regulation of immune mechanism of chronic urticaria by traditional Chinese medicine [J]. *Chinese Journal of Experimental Formulae*), 2019, 25(22): 206-11.
- [16] 翟翊然, 曹丽楠, 李伟栋, 等. 基于MAPK/ERK/JNK信号通路探究染料木黄酮对荨麻疹大鼠的保护作用 [J]. *现代药物与临床* (ZHAI Y R, CAO L N, LI W D, et al. To explore the protective effect of geniflavin on urticaria rats based on the MAPK/ERK/JNK signaling pathway [J]. *Modern Medicine and Clinical Practice*), 2022, 37(3): 458-65.
- [17] METZ M, KOLKHIR P, ALTRICHTER S, et al. Mast cell silencing: a novel therapeutic approach for urticaria and other mast cell-mediated diseases [J]. *Allergy*, 2024, 79(1): 37-51.
- [18] SUN C, LINAG H, ZHAO Y, et al. Jingfang granules improve glucose metabolism disturbance and inflammation in mice with urticaria by up-regulating LKB1/AMPK/SIRT1 axis [J]. *J Ethno-*

- pharmacol, 2023, 302(Pt A): 115913-23.
- [19] 拓晓萍, 赵亚静, 闫小宁. 祛风止痒方治疗儿童慢性荨麻疹的效果及对患儿血清炎症因子、免疫指标水平的影响[J]. 临床医学研究与实践(TUO X P, ZHAO Y J, YAN X N. Effect of Qufeng Zhiyang recipe on chronic urticaria in children and its influences on the levels of serum inflammatory factors and immune indexes [J]. Clinical Medical Research and Practice), 2022, 7(15): 112-4.
- [20] LÓPEZ C, DEPREUX N, BIELSA I, et al. Peripheral blood T-cell modulation by omalizumab in chronic urticaria patients [J]. Front Immunol, 2024, 15(1): 1413233-42.
- [21] 宋俐, 王胜春, 李琳, 等. 综合疗法对慢性特发性荨麻疹患儿细胞炎症因子及免疫指标的影响[J]. 皮肤病与性病(SONG L, WANG S C, LI L, et al. The influence of comprehensive therapy on cellular inflammatory factors and immune indicators in children with chronic idiopathic urticaria [J]. Dermatology and Venereal Diseases), 2021, 43(2): 234-5.
- [22] 陈贵婧, 薄灵芳, 尹晓华, 等. 抑瘤素M受体对慢性自身免疫性荨麻疹发病机制的影响[J]. 基因组学与应用生物学(CHEN G J, BO L F, YIN X H, et al. The influence of tumor suppressant M receptor on the pathogenesis of chronic autoimmune urticaria [J]. Genomics and Applied Biology), 2020, 39(2): 737-45.
- [23] 王慧莲, 展俊平, 苗喜云, 等. 红景天苷通过JAK2/STAT3信号通路调控线粒体影响Raw 264.7细胞炎症[J]. 中药材(WANG H L, ZHAN J P, MIAO X Y, et al. Salidroside regulates mitochondria through the JAK2/STAT3 signaling pathway and affects inflammation in Raw 264.7 cells [J]. Chinese Medicinal Materials), 2022, 45(2): 432-6.
- [24] FENG H, FENG J, ZHANG Z, et al. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signalling pathway [J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(4): 480-9.