

芹菜素对痤疮模型大鼠JAK2/STAT3通路、炎症反应及凋亡的影响

赵东利* 李竹茜

(青岛市城阳区人民医院皮肤科, 青岛 266109)

摘要 该文旨在探究芹菜素对痤疮模型大鼠Janus激酶2(JAK2)/转录激活因子3(STAT3)信号通路、炎症反应及凋亡的影响。将60只大鼠随机分为空白对照组、模型组、低剂量(L)-芹菜素组、高剂量(H)-芹菜素组和H-芹菜素+JAK2激活剂Coumermycin A1组, 每组12只。除空白对照组外, 其余组大鼠均采用痤疮丙酸杆菌构建痤疮模型。酶联免疫吸附实验(ELISA)检测大鼠血清中白介素-1 β (IL-1 β)、IL-8、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达情况; 苏木素伊红(HE)染色观察右耳皮肤组织变化; TUNEL染色观察右耳皮肤组织细胞凋亡; qRT-PCR检测凋亡调控基因B淋巴细胞瘤-2(*Bcl-2*)和胱天蛋白酶3(*Caspase-3*)的mRNA表达情况; Western blot检测*Bcl-2*、*Caspase-3*、裂解的胱天蛋白酶3(Cleaved *Caspase-3*)及JAK2/STAT3通路相关蛋白表达情况。结果显示, 与空白对照组比较, 模型组大鼠右耳厚度增加、皮肤肿胀、细胞凋亡增加, 血清中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高, *Caspase-3* mRNA表达水平及Cleaved *Caspase-3*/Caspase-3水平升高, *Bcl-2* mRNA和蛋白表达水平降低, p-JAK2/JAK2和p-STAT3/STAT3值升高($P<0.05$); 与模型组比较, L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠右耳厚度变薄、皮肤肿胀减轻、细胞凋亡减少, 血清中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低, *Caspase-3* mRNA表达水平及Cleaved *Caspase-3*/Caspase-3水平降低, *Bcl-2* mRNA和蛋白表达水平升高, p-JAK2/JAK2和p-STAT3/STAT3值降低($P<0.05$), 且H-芹菜素组变化优于L-芹菜素组($P<0.05$); 与H-芹菜素组比较, H-芹菜素+Coumermycin A1组大鼠p-JAK2/JAK2和p-STAT3/STAT3值升高, 右耳皮肤痤疮症状和炎症反应加重。总之, 芹菜素可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制痤疮模型大鼠炎症反应。

关键词 芹菜素; 痤疮模型大鼠; 炎症反应; JAK2/STAT3信号通路

Effect of Apigenin on the JAK2/STAT3 Signaling Pathway, Inflammatory Response and Apoptosis of Acne Model Rats

ZHAO Dongli*, LI Zhuqian

(Department of Dermatology, People's Hospital of Chengyang District, Qingdao 266109, China)

Abstract This study aims to discuss the effect of apigenin on the JAK2 (Janus kinase 2)/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) signaling pathway, inflammatory response and apoptosis of acne model rats. Sixty rats were randomly assigned into blank control group, model group, low-dose (L)-apigenin group, high-dose (H)-apigenin group, and H-apigenin+JAK2 activator group, each with 12 rats. Except for the blank control group, all other groups were used to construct acne models with *Propionibacterium acnes*. ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) was used to detect IL-1 β (interleukin-1 β), IL-8, IL-6, and TNF- α (tumor necrosis factor- α)

收稿日期: 2025-05-07

接受日期: 2025-06-24

*通信作者。Tel: 13730984990, E-mail: zh3182@sina.com

Received: May 7, 2025

Accepted: June 24, 2025

*Corresponding author. Tel: +86-13730984990, E-mail: zh3182@sina.com

in rat serum. HE (hematoxylin-eosin) staining was used to observe changes in the skin tissue of the right ear. TUNEL staining was used to observe apoptosis of skin tissue cells in the right ear. qRT-PCR was used to measure the mRNA expression of apoptosis regulatory genes *Bcl-2* (B-cell lymphoma-2) and *Caspase-3*. Western blot was used to measure the expressions of *Bcl-2*, *Caspase-3*, Cleaved *Caspase-3*, and proteins related to the JAK2/STAT3 pathway. The results showed that compared with the blank control group, the model group showed an increase in right ear thickness, skin swelling, and cell apoptosis; the serum IL-8, IL-1 β , IL-6, and TNF- α increased, the *Caspase-3* mRNA and Cleaved *Caspase-3*/Caspase-3 increased, the *Bcl-2* mRNA and protein decreased, and the p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3 ratios also increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the right ear thickness of rats in the L-apigenin group and the H-apigenin group became thinner, skin swelling was alleviated, apoptosis was reduced; the serum IL-8, IL-1 β , IL-6, and TNF- α reduced, the *Caspase-3* mRNA and Cleaved *Caspase-3*/Caspase-3 decreased, the *Bcl-2* mRNA and protein increased, and the p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3 ratios also decreased ($P<0.05$), and the changes in the H-apigenin group were better than those in the L-apigenin group ($P<0.05$). Compared with the H-apigenin group, the H-apigenin+Coumermycin A1 group showed an increase in p-JAK2/JAK2 and p-STAT3/STAT3 ratios in rats, and aggravated symptoms of acne and inflammatory reactions in the right ear skin. In conclusion, apigenin may inhibit the inflammatory response in acne model rats by suppressing JAK2/STAT3 signaling pathway.

Keywords apigenin; acne model rats; inflammatory response; JAK2/STAT3 signaling pathway

痤疮是世界上最常见的慢性炎症性疾病之一,其特征是丘疹、脓疱、粉刺和结节。尽管痤疮常出现于青春期,但仍然可能会影响各个年龄段人群^[1]。痤疮的发病机制归因于四个关键因素:皮脂过多、痤疮丙酸杆菌的过度增殖、毛囊皮脂腺的角化过度 and 炎症,皮脂分泌过多是由于雄激素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)活性增加而引起的^[2]。痤疮患者有丰富的局部和口服治疗选择:包括外用维甲酸、壬二酸、过氧化苯甲酰及其组合;对于顽固或更严重的痤疮,可以考虑口服药物,包括口服抗生素、异维A酸或激素治疗^[3]。芹菜素是一种属于类黄酮的天然化合物,蒿科植物是芹菜素的主要来源。芹菜素可能减轻特应性皮炎、瘙痒、牛皮癣和皮肤癌等疾病的皮肤炎症,具有抗凋亡、抗炎和抗血糖效应^[4]。已有研究表明,芹菜素分别显著抑制小鼠巨噬细胞和大鼠嗜碱性细胞白血病细胞的炎症和过敏反应,其可作为免疫相关疾病的潜在预防和治疗剂。芹菜素还可用于改善皮肤的物理和化学屏障功能,并缓解牛皮癣、痤疮和特应性皮炎^[5]。Janus激酶(Janus kinase, JAK)信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路是一种高度保守的信号转导通路,调节与各种疾病发展相关的多种细胞机制^[6]。多转录组学分析和实验验证表明皮肤屏障功能障碍通过激活角质形成细胞中STAT3介导的细胞因子信号

通路诱导玫瑰痤疮加重^[7]。而靶向JAK2/STAT3信号通路可有效抑制IGF-1诱导的人皮脂腺细胞脂肪生成和炎症,从而减缓痤疮发展^[8]。STAT3信号通路的激活能够诱导巨噬细胞向M2型极化,进而调节痤疮病灶内的过度炎症反应,加速皮损修复进程^[9]。已有研究表明芹菜素能作用于JAK/STAT3通路^[10],但芹菜素能否通过JAK/STAT3通路影响痤疮进展还需进一步分析。因此,本研究通过痤疮丙酸杆菌建立痤疮模型大鼠,探究芹菜素对痤疮大鼠炎症反应的影响及其对JAK2/STAT3信号通路的调节作用。

1 材料与方法

1.1 材料

动物:成年雄性Sprague Dawley大鼠(200 $\pm$ 20)g购于安徽医科大学,生产许可证号为SCXK(皖)2022-001,饲养于湿度40%~65%、温度(19~23)℃和12 h明暗循环的环境中。本研究经青岛市城阳区人民医院动物医学伦理委员会批准,批号:202403248。

主要试剂:痤疮丙酸杆菌冻干粉(货号: SJ03172)购自上海士锋生物科技有限公司;芹菜素(目录号: HY-N1201, 纯度: 99.22%)、JAK2激活剂Coumermycin A1(目录号: HY-N7452, 纯度: 99.86%)购自MCE公司;TUNEL凋亡检测试剂盒(绿色荧光, 货号: PF000006)购自武汉三鹰生物技术有限公司;大鼠白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) ELISA

试剂盒(货号: PI328)、IL-1 β ELISA试剂盒(货号: PI303)、苏木素伊红(hematoxylin eosin, HE)染色试剂盒(货号: C0105)、大鼠IL-10 ELISA试剂盒(货号: PI525)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA试剂盒(货号: PT516)、RIPA裂解液(货号: P0013B)购自上海碧云天生物技术有限公司; 逆转录试剂盒(货号: RK02002)、2 $\times$ SYBR荧光定量PCR试剂盒(货号: RK02001)购自北京百迈客生物科技有限公司; 超敏化学发光试剂盒购自山东思科捷生物技术有限公司; B淋巴细胞瘤-2(B lymphoblastoma-2, Bcl-2, 货号: ab194583)、JAK2(货号: ab170718)、p-JAK2(货号: ab32101)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH, 货号: ab181603)、STAT3(货号: ab109085)、p-STAT3兔单抗(货号: ab32143)和HRP羊抗兔IgG二抗(货号: ab205718)均购自Abcam公司; 裂解的胱天蛋白酶3(Cleaved Caspase-3, 货号: 9661)、胱天蛋白酶3(Caspase-3, 货号: 9662)兔单抗购自美国CST公司。

1.2 方法

1.2.1 痤疮丙酸杆菌培养及大鼠造模 于菌株内加500 μ L菌株复溶培养基, 溶解混匀后接种于脑心浸液培养基中, 在37 $^{\circ}$ C厌氧条件下生长。活的痤疮丙酸杆菌悬浮液保存在-80 $^{\circ}$ C的甘油中。通过平板计数法测量菌落形成单位(colony-forming unit, CFU)。从60只大鼠中随机选择12只大鼠, 作为空白对照组, 其余48只大鼠参考文献[11]均由痤疮丙酸杆菌诱导大鼠皮肤痤疮: 在大鼠右耳外轮廓皮内注射40 μ L含有 5.0×10^8 CFU活痤疮丙酸杆菌的PBS。空白对照组(Blank control组)大鼠右耳皮内注射40 μ L PBS。所有大鼠在注射后正常饮食和进水。

1.2.2 大鼠分组饲养 注射痤疮丙酸杆菌后第3天, 可观察到大鼠右耳耳廓增厚、脓肿现象后, 开始进行给药处理。将造模大鼠随机分为四组: 模型组(Model组)、低剂量(L)-芹菜素组(L-apigenin组)、高剂量(H)-芹菜素组(H-apigenin组)和H-芹菜素+JAK2激活剂组(H-apigenin+Coumermycin A1组), 每组12只。L-芹菜素组、H-芹菜素组大鼠分别灌胃给药20 mg/kg和50 mg/kg芹菜素(溶于4% DMSO中)^[12]; H-芹菜素+Coumermycin A1组大鼠灌胃50 mg/kg芹菜素, 同时腹腔注射100 μ g/kg JAK2激活剂Coumermycin A1(溶于4% DMSO)^[13], 其余组大鼠灌胃和注射等量DMSO。治疗7天后, 使用游标卡尺测量大鼠右耳厚

度, 重复3次, 计算其平均值。随后戊巴比妥钠麻醉大鼠, 眼眶采血取样后安乐死, 取右耳组织进行后续实验。

1.2.3 ELISA检测血清中炎症因子 取各组大鼠眼眶血, 于4 $^{\circ}$ C条件下以3 000 r/min离心15 min, 取上清液, 按照试剂盒说明书处理上清, 用酶标仪检测450 nm处的吸光度(D)值, 并通过标准曲线计算样本中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的浓度。

1.2.4 大鼠皮肤组织HE染色 用4%的多聚甲醛室温固定大鼠右耳皮肤组织6 h, 包埋在石蜡中, 制成4 μ m厚切片。使用HE染色试剂盒对切片进行苏木素和伊红染色, 并在光学显微镜下拍摄图像用于组织病理学分析。

1.2.5 大鼠皮肤组织TUNEL染色 将大鼠右耳皮肤组织的石蜡切片用二甲苯浸泡以脱掉石蜡, 经不同浓度梯度的乙醇漂洗水化后, 滴加100 μ L稀释好的Proteinase K溶液, 室温孵育20 min, PBS清洗, 加入50 μ L TUNEL反应混合液, 盖玻片覆盖, 37 $^{\circ}$ C避光孵育2 h, 去掉反应液, 清洗, DAPI染液避光室温复染10 min。PBS清洗, 脱水完成后, 50 μ L抗荧光淬灭封片液封片, 显微镜观察、分析。

1.2.6 qRT-PCR检测Bcl-2和Caspase-3的mRNA表达情况 使用TRIzol试剂从大鼠右耳皮肤组织中提取总RNA。使用试剂盒进行逆转录。在实时荧光定量PCR系统上, 使用荧光定量PCR试剂盒进行定量qRT-PCR。以GAPDH作为内源对照, 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算Bcl-2、Caspase-3 mRNA相对表达量。引物由金开瑞生物公司合成, 序列如下: GAPDH, 上游引物: 5'-TGA AGG GTG GAG CCA AAA G-3', 下游引物: 5'-AGT CTT CTG GGT GGC AGT GAT-3'; Bcl-2, 上游引物: 5'-TCG TCG CTA CCG TCG TGA C-3', 下游引物: 5'-TCC CAG CCT CCG TTA TCC T-3'; Caspase-3, 上游引物: 5'-GGA GAA ATT CAA AGG ACG GG-3', 下游引物: 5'-GCA TGG ACA CAA TAC ACG GG-3'。

1.2.7 Western blot检测大鼠皮肤中JAK2/STAT3通路的蛋白表达情况 将大鼠右耳皮肤组织置于冷却的磷酸盐缓冲溶液中, 研磨均匀, 加入冰冷的裂解液以裂解组织1 h, 在4 $^{\circ}$ C下以13 000 r/min离心15 min。通过10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质, 随后将其转移到硝酸纤维素膜上。在室温下, 用TBST中的5%脱脂奶粉封闭膜上的非特异性结合位点1 h, 然后将膜与Bcl-2(1:1 000)、Cleaved Caspase-3(1:500)、Caspase-3(1:5 000)、JAK2(1:5 000)、

STAT3(1:1 000)、p-JAK2(1:2 000)、p-STAT3(1:1 000)、GAPDH一抗(1:2 500)在4 °C下孵育过夜,再与二抗(1:5 000)室温孵育1 h。化学发光试剂盒处理后使用ImageJ软件进行定量分析。

1.3 统计学分析

所有数据均采用SPSS 25.0进行分析,以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间数据比较采用单因素方差分析, Tukey检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

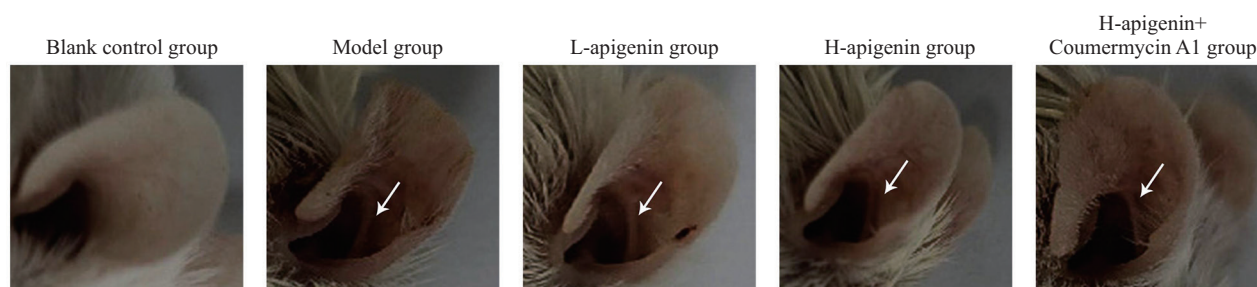
2.1 各组大鼠右耳厚度测定

与空白对照组相比,模型组大鼠右耳厚度增加,

耳廓毛细血管扩张、红肿明显($P < 0.05$);与模型组相比, L-芹菜素组大鼠右耳厚度变薄,耳廓毛细血管扩张、红肿减轻($P < 0.05$);与L-芹菜素组相比, H-芹菜素组大鼠右耳厚度变薄,耳廓毛细血管扩张、红肿减轻($P < 0.05$);与H-芹菜素组相比, H-芹菜素+Coumestrol A1组大鼠右耳厚度增加($P < 0.05$);见图1和图2。

2.2 各组大鼠血清炎症因子的水平

与空白对照组比较,模型组大鼠血清中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P < 0.05$);与模型组比较, L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠血清中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低($P < 0.05$), H-芹菜素组低于L-芹菜素组($P < 0.05$);与H-芹菜素组比较, H-芹

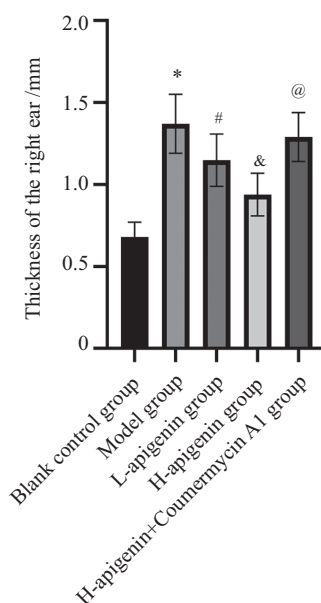


白色箭头: 皮损部位。

White arrow: lesion site.

图1 大鼠右耳皮肤外观

Fig.1 Appearance of the skin of the right ear of rat



$n=12$, $\bar{x} \pm s$; * $P < 0.05$, 与空白对照组相比; # $P < 0.05$, 与模型组相比; & $P < 0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P < 0.05$, 与H-芹菜素组相比。

$n=12$, $\bar{x} \pm s$; * $P < 0.05$ compared with the blank control group; # $P < 0.05$ compared with the model group; & $P < 0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P < 0.05$ compared with the H-apigenin group.

图2 各组大鼠右耳厚度

Fig.2 The thickness of the right ear of rats in each group

芹菜素+Coumermycin A1组大鼠血清中IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P<0.05$); 见图3。

2.3 各组大鼠右耳皮肤组织病理变化

空白对照组大鼠右耳未见肿胀; 模型组大鼠可见右耳组织出现明显肿胀、坏死, 炎性细胞浸润; L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠右耳病变减轻, H-芹菜素组优于L-芹菜素组; H-芹菜素+Coumermycin A1组大鼠右耳组织较H-芹菜素组肿胀加重; 见图4。

2.4 各组大鼠右耳皮肤组织细胞凋亡

与空白对照组相比, 模型组大鼠右耳组织TUNEL阳性细胞百分比升高($P<0.05$); 与模型组相比, L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠右耳组织TUNEL染色阳性细胞百分比降低($P<0.05$), 且H-芹菜素组低于L-芹菜素组($P<0.05$); H-芹菜素+Coumermycin A1组大鼠右耳组织比H-芹菜素组右耳组织TUNEL

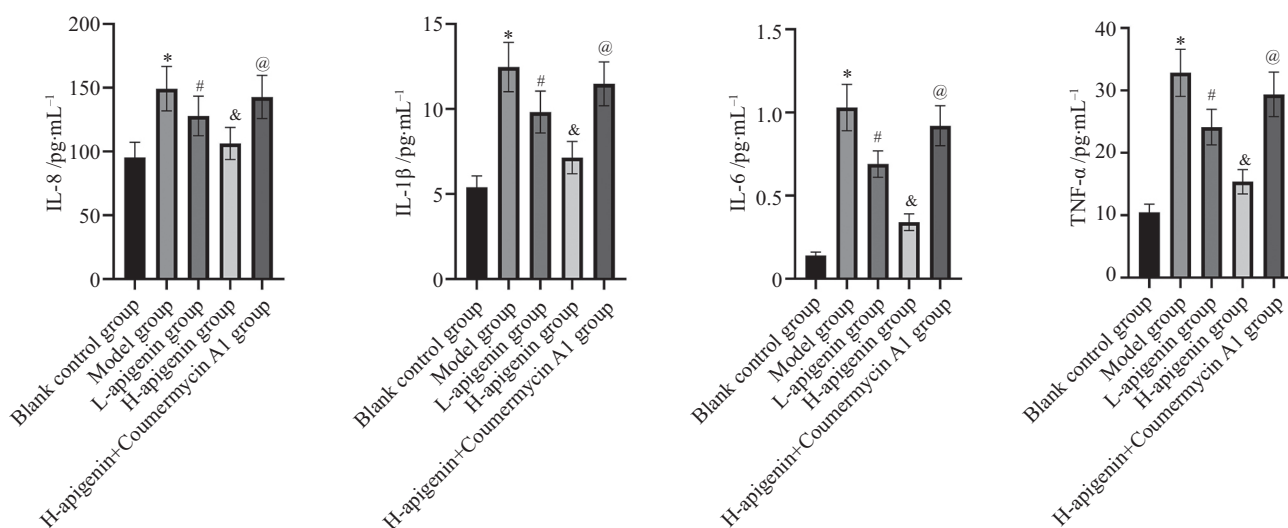
阳性细胞百分比升高($P<0.05$); 见图5。

2.5 各组大鼠皮肤中Bcl-2和Caspase-3的mRNA表达

与空白对照组比较, 模型组大鼠皮肤Caspase-3 mRNA表达水平及Cleaved Caspase-3/Caspase-3水平升高、Bcl-2 mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$); 与模型组比较, L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠皮肤Caspase-3 mRNA表达水平及Cleaved Caspase-3/Caspase-3水平降低、Bcl-2 mRNA和蛋白表达水平升高($P<0.05$), H-芹菜素组变化幅度大于L-芹菜素组($P<0.05$); 与H-芹菜素组比较, H-芹菜素+Coumermycin A1组大鼠皮肤Caspase-3 mRNA表达及Cleaved Caspase-3/Caspase-3升高、Bcl-2 mRNA和蛋白表达水平降低($P<0.05$); 见图6和图7。

2.6 各组大鼠皮肤中JAK2/STAT3通路的蛋白表达

与空白对照组比较, 模型组大鼠皮肤中p-

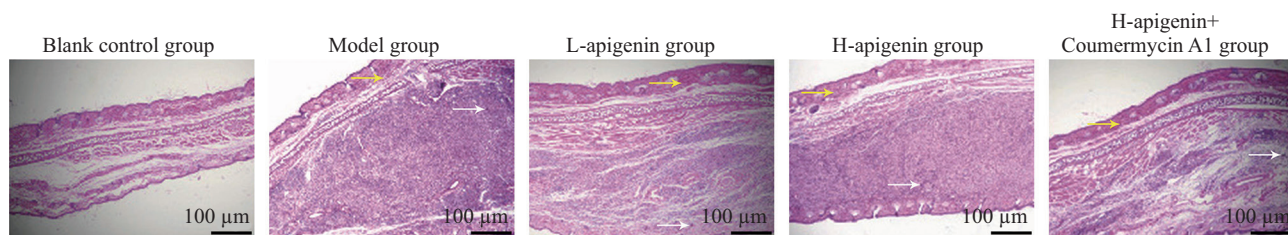


$n=12$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$, 与空白对照组相比; # $P<0.05$, 与模型组相比; & $P<0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P<0.05$, 与H-芹菜素组相比。

$n=12$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$ compared with the blank control group; # $P<0.05$ compared with the model group; & $P<0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P<0.05$ compared with the H-apigenin group.

图3 各组大鼠血清炎症因子的水平比较

Fig.3 Comparison of serum inflammatory factors in each group of rats



白色箭头: 炎性细胞; 黄色箭头: 肿胀。

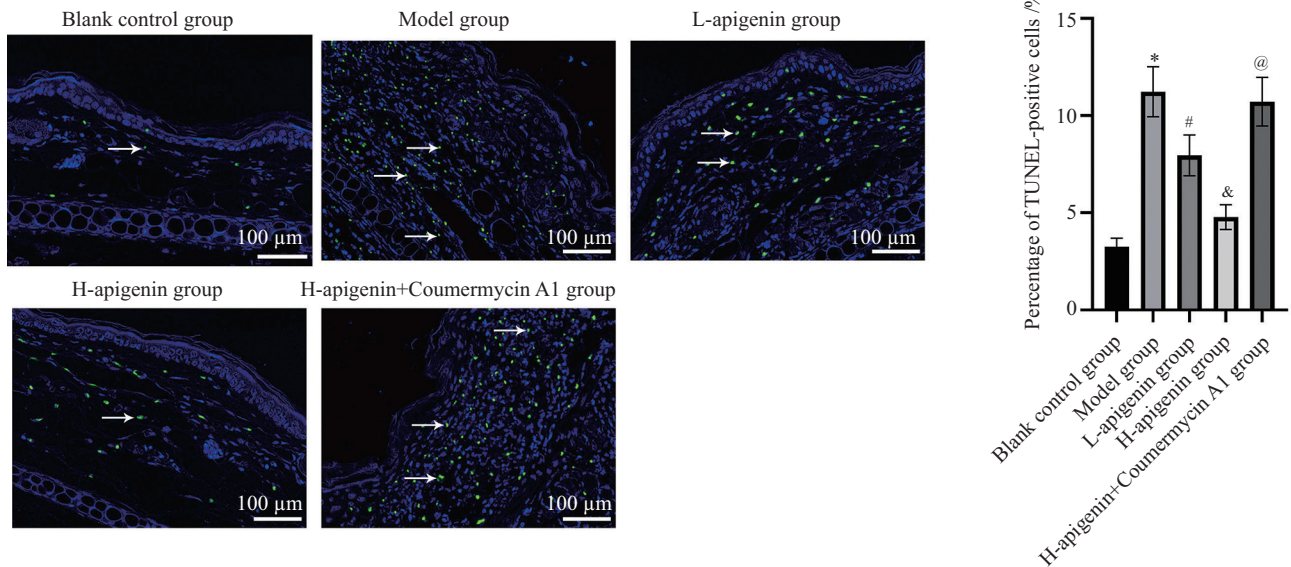
White arrow: inflammatory cells; yellow arrow: swelling.

图4 大鼠右耳皮肤组织HE染色

Fig.4 HE staining of skin tissue of the right ear of rat

JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值升高($P<0.05$); 与模型组比较, L-芹菜素组和H-芹菜素组大鼠皮肤中p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值降低($P<0.05$), H-芹菜

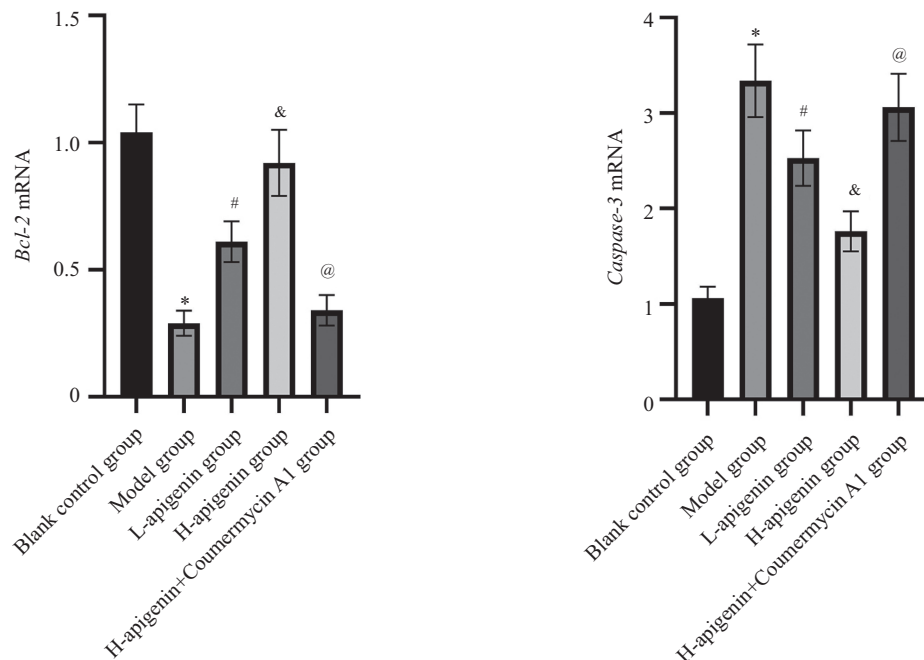
素组变化幅度大于L-芹菜素组($P<0.05$); 与H-芹菜素组比较, H-芹菜素+Coumestrol A1组大鼠皮肤中p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3值升高($P<0.05$); 见图8。



$n=6, \bar{x} \pm s$; 白色箭头: 凋亡细胞; * $P<0.05$, 与空白对照组相比; # $P<0.05$, 与模型组相比; & $P<0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P<0.05$, 与H-芹菜素组相比。
 $n=6, \bar{x} \pm s$; white arrow: apoptotic cells; * $P<0.05$ compared with the blank control group; # $P<0.05$ compared with the model group; & $P<0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P<0.05$ compared with the H-apigenin group.

图5 各组大鼠TUNEL阳性细胞百分比比较

Fig.5 Comparison of percentages of TUNEL-positive cells in each group of rats

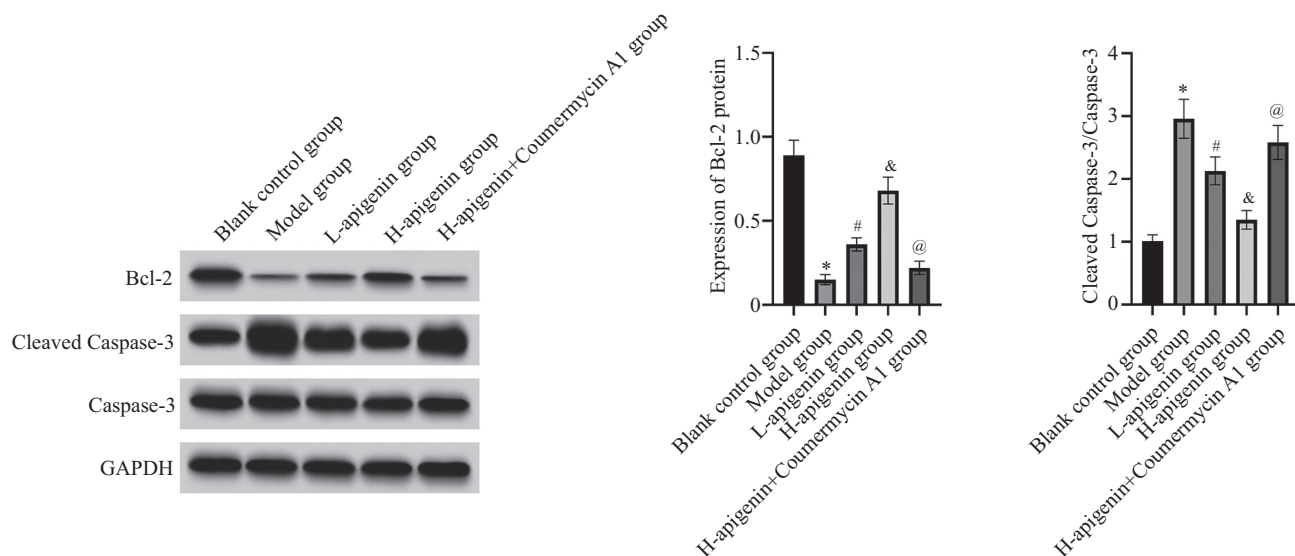


$n=6, \bar{x} \pm s$; * $P<0.05$, 与空白对照组相比; # $P<0.05$, 与模型组相比; & $P<0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P<0.05$, 与H-芹菜素组相比。

$n=6, \bar{x} \pm s$; * $P<0.05$ compared with the blank control group; # $P<0.05$ compared with the model group; & $P<0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P<0.05$ compared with the H-apigenin group.

图6 各组大鼠Bcl-2和Caspase-3的mRNA表达比较

Fig.6 Comparison of mRNA expressions of Bcl-2 and Caspase-3 in each group of rats

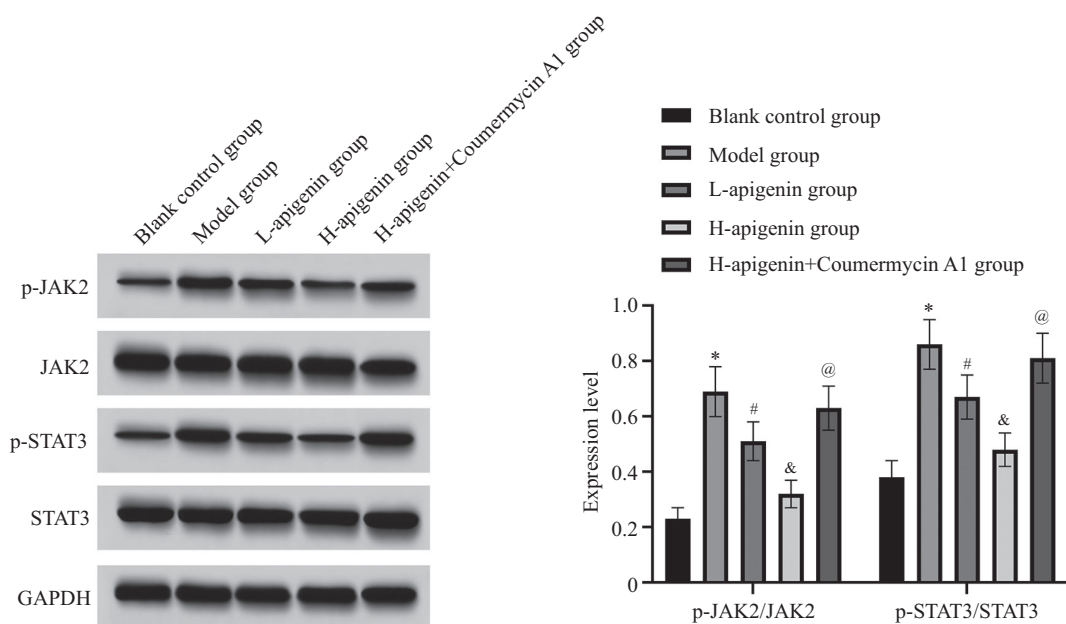


$n=6$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$, 与空白对照组相比; # $P<0.05$, 与模型组相比; @ $P<0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P<0.05$, 与H-芹菜素组相比。

$n=6$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$ compared with the blank control group; # $P<0.05$ compared with the model group; @ $P<0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P<0.05$ compared with the H-apigenin group.

图7 各组大鼠Bcl-2、Cleaved Caspase-3、Caspase-3的蛋白表达比较

Fig.7 Comparison of protein expressions of Bcl-2, Cleaved Caspase-3 and Caspase-3 in each group of rats



$n=6$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$, 与空白对照组相比; # $P<0.05$, 与模型组相比; @ $P<0.05$, 与L-芹菜素组相比; @ $P<0.05$, 与H-芹菜素组相比。

$n=6$, $\bar{x}\pm s$; * $P<0.05$ compared with the blank control group; # $P<0.05$ compared with the model group; @ $P<0.05$ compared with the L-apigenin group; @ $P<0.05$ compared with the H-apigenin group.

图8 各组大鼠p-JAK2和p-STAT3蛋白表达比较

Fig.8 Comparison of p-JAK2 and p-STAT3 protein expressions in rats in each group

3 讨论

痤疮最初形成微小粉刺,常出现在青少年的前额上,表现为黑头或白头粉刺,发展成炎性红色丘疹或脓疱,可并发萎缩性或增生性疤痕,可发展成难治性囊肿、结节和皮下瘻管,最常见于面部、颈部、

胸部和上背部^[14]。雄激素刺激皮脂细胞增殖,促进细胞内脂质液滴和甘油三酸酯的形成,并诱导角化过度^[15]; IGF-1下调核转录因子叉头盒蛋白O1(fork head box protein O1, FoxO1)的表达,最终促进脂肪生成和雄激素受体转导;毛囊皮脂腺是一种动态的

皮肤附件结构,除了产生皮脂外,还与激素和免疫途径相互作用,皮脂分泌过多和浓度改变都通过扰乱毛囊屏障功能并诱导粉刺形成、痤疮丙酸杆菌过度生长和炎症来引起痤疮^[16]。

已有临床前研究支持芹菜素对紫外线引起的皮肤损伤、白癜风、皮炎、伤口、皮肤老化和某些类型的皮肤癌具有有益作用,其能够通过抑制促炎细胞因子和细胞内炎症介质来抑制炎症,并发挥抗氧化特性^[17]。研究表明,芹菜素在小鼠单核巨噬细胞白血病细胞、人永生角质形成细胞和5%咪喹莫特乳膏诱导的银屑病小鼠模型中表现出抗炎、抗增殖和抗银屑病的潜力^[18]。芹菜素调节磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白信号通路减轻慢性湿疹大鼠炎症反应^[19]。本研究中,痤疮模型大鼠右耳厚度增加、皮肤肿胀,血清中炎症因子水平升高;芹菜素处理可减轻大鼠上述症状,且呈剂量依赖性;提示芹菜素可抑制痤疮模型大鼠的炎症反应,与前人研究结果^[18-19]一致,提示芹菜素能通过抑制炎症改善痤疮。抗凋亡因子Bcl-2和效应子Caspase-3是关键的细胞凋亡相关蛋白,能参与多种细胞凋亡过程^[20]。而皮脂细胞凋亡和皮脂抑制是治疗痤疮的主要预期药理作用^[21]。本研究检测了痤疮模型大鼠右耳皮肤组织的凋亡状况,发现了芹菜素能够抑制大鼠右耳皮肤组织的细胞凋亡,提示了芹菜素能通过调节细胞凋亡抑制痤疮进展。

JAK-STAT通路能够快速转导信号从细胞膜到细胞核,其失调与炎症和自身免疫性疾病有关,许多细胞因子充当与细胞内JAK相关的细胞因子受体的配体,且涉及STAT蛋白的激活,STAT蛋白易位到细胞核,从而诱导炎症和癌症关键介质的表达^[22]。已有研究表明,本维莫德通过抑制p-JAK1和p-JAK2的表达抑制STAT3的激活,从而抑制微染色体维持蛋白6介导的角质形成细胞增殖^[23];靶向抑制JAK2/STAT3信号通路可抑制IL-8、IL-6、TNF- α 分泌,进而有效减轻IGF-1诱导的人皮脂腺细胞炎症^[8],且芹菜素可能通过JAK/STAT通路发挥抗炎和抗氧化应激作用,进而保护血脑屏障结构的完整性^[24]。JAK2/STAT3通路蛋白表达的检测结果显示,芹菜素干预可抑制痤疮模型大鼠皮肤中p-JAK2和p-STAT3蛋白的表达,且高剂量优于低剂量;而JAK2激活剂Coumermycin A1处理能够抑制芹菜素对痤疮模型大鼠炎症反应及细

胞凋亡的作用;提示芹菜素可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制痤疮模型大鼠的炎症反应。

综上所述,芹菜素可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路抑制痤疮模型大鼠的炎症反应。本研究为芹菜素能够治疗痤疮丙酸杆菌引起的痤疮提供部分依据,但痤疮发展的分子机制还需要进行深入研究。

参考文献 (References)

- [1] KUTLU Ö, KARADAĞ A S, WOLLINA U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment [J]. *An Bras Dermatol*, 2023, 98(1): 75-83.
- [2] BALDWIN H, TAN J. Effects of diet on acne and its response to treatment [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(1): 55-65.
- [3] MOHSIN N, HERNANDEZ L E, MARTIN M R, et al. Acne treatment review and future perspectives [J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(9): e15719.
- [4] YOON J H, KIM M Y, CHO J Y. Apigenin: a therapeutic agent for treatment of skin inflammatory diseases and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1498.
- [5] PARK C H, MIN S Y, YU H W, et al. Effects of apigenin on RBL-2H3, RAW264.7, and HaCaT cells: anti-allergic, anti-inflammatory, and skin-protective activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4620.
- [6] 刘阳. BMSCs调控JAK2/STAT3途径对肝硬化动物模型Th17/Treg失衡的影响及其机制[J]. *免疫学杂志*(LIU Y. BMSCs regulates JAK2/STAT3 pathway to affect the Th17/Treg imbalance in cirrhotic rats [J]. *Immunological Journal*), 2023, 39(7): 578-85.
- [7] WANG Y, WANG B, HUANG Y, et al. Multi-transcriptomic analysis and experimental validation implicate a central role of STAT3 in skin barrier dysfunction induced aggravation of rosacea [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15(1): 2141-56.
- [8] CAI C, LIU S, LIU Y, et al. Paeoniflorin mitigates insulin-like growth factor 1-induced lipogenesis and inflammation in human sebocytes by inhibiting the PI3K/Akt/FoxO1 and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2024, 14(1): 56.
- [9] 夏婷婷. PB-MSCs通过IL-10/STAT3信号途径诱导巨噬细胞M2极化治疗痤疮的体内实验研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [10] LIU T, GAO H, ZHANG Y, et al. Apigenin ameliorates hyperuricemia and renal injury through regulation of uric acid metabolism and JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1442-60.
- [11] FANG F, XIE Z, QUAN J, et al. Baicalin suppresses Propionibacterium acnes-induced skin inflammation by downregulating the NF- κ B/MAPK signaling pathway and inhibiting activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(12): e9949.
- [12] MA X, LIN Y, LIU Y, et al. Effects of apigenin treatment on random skin flap survival in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 625733.
- [13] SHAN Y, WANG L, SUN J, et al. Exercise preconditioning attenuates cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis, Th17/Treg imbalance, and inflammation in rats by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(6): e3030.

- [14] KUROKAWA I, NAKASE K. Recent advances in understanding and managing acne [J]. *F1000Res*, 2020, 9: 792.
- [15] DEL ROSSO J Q, KIRCIK L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management [J]. *J Dermatolog Treat*, 2024, 35(1): 2296855.
- [16] CRUZ S, VECEREK N, ELBULUK N. Targeting inflammation in acne: current treatments and future prospects [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2023, 24(5): 681-94.
- [17] MAJMA SANAYE P, MOJAVERI M R, AHMADIAN R, et al. Apigenin and its dermatological applications: a comprehensive review [J]. *Phytochemistry*, 2022, 203(1): 113390.
- [18] SINGH V K, SAHOO D, AGRAHARI K, et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-psoriatic potential of apigenin in RAW 264.7 cells, HaCaT cells and psoriasis like dermatitis in BALB/c mice [J]. *Life Sci*, 2023, 328(1): 121909.
- [19] 王杰, 段妍, 李睿亚. 芹菜素调节PI3K/Akt/mTOR信号通路对慢性湿疹大鼠炎症反应的影响[J]. *热带医学杂志*(WANG J, DUAN Y, LI R Y. Influence of apigenin on inflammatory response in rats with chronic eczema by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Journal of Tropical Medicine*), 2023, 23(10): 1358-63, 501.
- [20] CHEN J, ZHOU Z, WU N, et al. Chlorogenic acid attenuates deoxyribose-induced apoptosis and pyroptosis in human keratinocytes via activating Nrf2/HO-1 and inhibiting MAPK/NF- κ B/NLRP3 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116003.
- [21] MELNIK B C. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment [J]. *Cells*, 2023, 12(22): 2600.
- [22] 黄健, 石丹丹, 杨芳英. PRSS3通过FGFR2激活JAK2/STAT3信号通路调节PD-L1表达促进非小细胞肺癌免疫逃逸[J]. *免疫学杂志*(HUANG J, SHI D D, YANG F Y. PRSS3 promotes immune escape of non-small cell lung cancer by activating JAK2/STAT3 signaling pathway and upregulating PD-L1 expression via FGFR2 [J]. *Immunological Journal*), 2024, 40(7): 575-80.
- [23] CAI Z, ZENG Y, SHI X, et al. Benvitimod inhibits MCM6-mediated proliferation of keratinocytes by regulating the JAK/STAT3 pathway [J]. *J Dermatol Sci*, 2023, 109(2): 71-9.
- [24] WANG X, YU Z, DONG F, et al. Clarifying the mechanism of apigenin against blood-brain barrier disruption in ischemic stroke using systems pharmacology [J]. *Mol Divers*, 2024, 28(2): 609-30.