

汉黄芩素调控STING/NF- κ B通路对M5诱导的银屑病样HaCaT细胞模型炎症反应的影响

曹欢欢* 剧宁 杨盼盼

(河北省石家庄市中医院皮肤科, 石家庄 050000)

摘要 该文主要探究汉黄芩素(WOG)调控STING/NF- κ B通路对M5诱导的银屑病样HaCaT细胞模型炎症反应的影响。将HaCaT细胞随机分为NC组、五联因子(M5)组、M5+WOG组、M5+STING抑制剂(H-151)组、M5+WOG+STING激动剂(SR-717)组。采用CCK-8、EdU染色法和流式细胞仪分别检测细胞增殖和凋亡情况;免疫荧光法检测细胞屏障功能损伤相关指标;qPCR和ELISA分别检测炎症反应和银屑病特征性因子表达情况;Western blot检测STING/NF- κ B信号通路相关蛋白表达情况。与NC组比较,M5组HaCaT细胞增殖活性,增殖率,*IL-6*、*IL-8*及*TNF- α* mRNA相对表达量,*S100A7*、*S100A8*及*DEFB4*含量,以及p-STING/STING、p-TBK1/TBK1、p-p65/p65值均上调,凋亡率以及ZO-1、Occludin及E-cadherin的阳性率均下调($P<0.05$)。而WOG或STING抑制剂H-151的处理则有效逆转了上述M5诱导的效应($P<0.05$)。值得注意的是,STING激动剂SR-717可部分抵消WOG的保护作用,表明WOG的疗效依赖于对STING/NF- κ B通路的抑制($P<0.05$)。WOG通过抑制STING/NF- κ B信号通路有效抑制M5诱导的银屑病样HaCaT细胞增殖,促进其凋亡,修复屏障功能损伤,并减轻炎症反应。

关键词 汉黄芩素; STING/NF- κ B通路; 银屑病; 炎症反应

The Effect of Wogonin on the Inflammatory Response in an M5-Induced Psoriasiform HaCaT Cell Model by Regulating the STING/NF- κ B Pathway

CAO Huanhuan*, JU Ning, YANG Panpan

(Department of Dermatology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract This article aims to investigate the effect of WOG (wogonin) on the inflammatory response in an M5-induced psoriasiform HaCaT cell model and the role of the STING/NF- κ B pathway in this process. HaCaT cells were randomly divided into the NC group, the M5 (five proinflammatory cytokines) group, the M5+WOG group, the M5+STING inhibitor (H-151) group, and the M5+WOG+STING agonist (SR-717) group. Cell proliferation and apoptosis were detected by CCK-8, EdU staining and flow cytometry, respectively. Immunofluorescence was used to detect indicators related to cell barrier function damage. qPCR and ELISA were respectively used to detect the expression levels of characteristic factors of inflammatory response and psoriasis. Western blot was used to measure the proteins related to the STING/NF- κ B signaling pathway. Compared with the NC group, the proliferation activ-

收稿日期: 2025-08-18 接受日期: 2025-10-21

河北省中医药管理局研究课题(批准号: 2025447)资助的课题

*通信作者. Tel: 18733176830, E-mail: lby4lu@163.com

Received: August 18, 2025

Accepted: October 21, 2025

This work was supported by the Hebei Provincial Research Project Plan of Hebei Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (Grant No.2025447)

*Corresponding author. Tel: +86-18733176830, E-mail: lby4lu@163.com

ity and proliferation rate of HaCaT cells, the relative expression levels of *IL-6*, *IL-8* and *TNF- α* mRNA, the contents of S100A7, S100A8 and DEFB4, the ratios of p-STING/STING, p-TBK1/TBK1 and p-p65/p65 in the M5 group were all significantly increased, while the apoptosis rate, the positive rates of ZO-1, Occludin and E-cadherin were all significantly decreased ($P<0.05$). Treatment with either WOG or the STING inhibitor H-151 effectively reversed the aforementioned effects induced by M5 ($P<0.05$). Notably, the STING agonist SR-717 partially counteracted the protective effects of WOG, indicating that the therapeutic efficacy of WOG was dependent on the inhibition of the STING/NF- κ B pathway ($P<0.05$). WOG effectively suppresses the proliferation of M5-induced psoriasiform HaCaT cells promotes their apoptosis, repairs the damage to the cell barrier function, and alleviates the inflammatory response by inhibiting the STING/NF- κ B signaling pathway.

Keywords wogonin; STING/NF- κ B pathway; psoriasis; inflammatory response

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 约30%患者病情进展至中重度^[1]。目前, 银屑病治疗方案涵盖外用药物、口服西药、生物制剂、光疗以及中医中药疗法等。但传统治疗存在诸多局限, 如维甲酸类药物等虽能缓解症状, 但在治疗中极易出现治疗抵抗。而生物制剂虽然改善了患者预后, 但是极易引起停药复发及给药频率高等问题^[2-3]。因此, 寻找高效、安全且复发率低的治疗方案迫在眉睫。汉黄芩素(wogonin, WOG)是中药黄芩的主要活性成分之一, 具有抗炎及调节免疫等多种药理活性^[4]。已有研究证实, WOG通过抑制NLRP3(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)/Caspase-1/GSDMD(Gasdermin D)介导的细胞焦亡, 减少银屑病角质细胞的过度增殖与减轻炎症反应, 展现出治疗潜力^[5]。然而其具体作用机制仍有待探究。在银屑病发病机制中, 炎症反应占据关键地位, HaCaT细胞是一种人永生角质形成细胞系, 由五联因子(five proinflammatory cytokines, M5, 即IL-1 α 、IL-17A、IL-22、TNF- α 及OSM)诱导的HaCaT细胞模型常被用于银屑病研究^[6]。已知, STING(stimulator of interferon genes)/NF- κ B(nuclear factor-kappa B)信号通路在炎症反应调控中扮演重要角色, 该通路的异常激活是银屑病发病的核心环节, 而STING拮抗剂H-151通过抑制STING/NF- κ B信号通路, 可有效减轻银屑病中的炎症反应和抑制免疫细胞浸润, 从而改善疾病症状^[7]。但当前针对WOG调控STING/NF- κ B通路影响银屑病样HaCaT细胞模型炎症反应的研究较少, 因此, 本研究旨在探究WOG是否能通过调控该通路, 对银屑病样HaCaT细胞模型炎症反应产生影

响, 以期对银屑病治疗开拓新思路, 提供新理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

人永生角质形成细胞系HaCaT(货号: YC-A018)购自广州源井生物科技有限公司; WOG(货号: HY-N0400, 99.92%)、STING抑制剂H-151(货号: HY-112693)、STING激动剂SR-717(货号: HY-131454)均购自美国MCE公司; M5[重组人蛋白IL-17A(货号: 90536)、OSM(货号: 35296)、TNF- α (货号: 16769)、IL-22(货号: 74808)和IL-1 α (货号: 62643)]均购自美国CST公司; CCK-8(货号: C0038)、EdU(货号: C0071S)、Annexin FITC/PI(货号: C1062L)试剂盒均购自上海碧云天生物技术公司; 一抗ZO-1(货号: ab307799)、Occludin(货号: ab216327)、E-cadherin(货号: ab40772)、p-STING(货号: ab318181)、STING(货号: ab288157)、p-TBK1(货号: ab109272)、TBK1(货号: ab40676)、p-p65(货号: ab76302)、p65(货号: ab32536)、 β -Actin(货号: ab8226)均购自英国Abcam公司; qPCR检测(SYBR Green PCR Master Mix)试剂盒(货号: FP207)购自北京天根生物技术有限公司; S100A7(货号: EH1657)、S100A8(货号: EH1933)和DEFB4(货号: EH0837) ELISA试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组 将HaCaT细胞采取常规培养, 待细胞生长至对数期时, 以 1×10^4 /孔的密度接种于96孔板, 并将其分为: NC组(仅加入正常培养基)、M5组(含有终浓度为10 ng/mL^[6]的M5培养基)、

M5+WOG组(加入M5的同时加入终浓度为16 $\mu\text{mol/L}$ ^[5]的WOG)、M5+H-151组(加入M5的同时加入终浓度为10 $\mu\text{mol/L}$ ^[7]的H-151)、M5+WOG+SR-717组(加入M5和16 $\mu\text{mol/L}$ WOG的基础上,加入终浓度为5 $\mu\text{mol/L}$ ^[8]的SR-717)。各组细胞给予相应处理后培养48 h。

1.2.2 CCK-8检测M5诱导的HaCaT细胞增殖活性 将HaCaT细胞接种于96孔板(1×10^4 /孔),并按照上述分组处理48 h后,每孔中补充10 μL CCK-8溶液,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h。使用酶标仪检测各孔吸光度值,以此反映细胞增殖活性。

1.2.3 EdU染色法检测M5诱导的HaCaT细胞增殖率 将HaCaT细胞接种于12孔板(5×10^4 /孔),并按照上述分组处理48 h后,根据EdU试剂盒说明书进行操作。首先,添加EdU工作液37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h;随后室温下对HaCaT细胞进行多聚甲醛固定15 min、0.5% Triton X-100通透20 min、DAPI避光染色30 min等步骤。荧光显微镜下观察并拍照,对EdU阳性细胞数与总细胞数进行计数,计算EdU阳性细胞率,以此反映细胞增殖率。

1.2.4 流式细胞仪检测M5诱导的HaCaT细胞凋亡率 将HaCaT细胞接种于6孔板(1×10^5 /孔),并按照上述分组处理48 h后,使用不含EDTA的胰酶于37 $^{\circ}\text{C}$ 消化细胞1~3 min,收集细胞。按照细胞凋亡检测试剂盒说明书,将细胞重悬后分别添加Annexin V-FITC和PI染色液,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育15 min。使用流式细胞仪分析Annexin V-FITC和PI双染细胞的比例,计算总凋亡率。

1.2.5 免疫荧光法检测M5诱导的HaCaT细胞屏障功能损伤相关指标水平 将HaCaT细胞接种于6孔板(1×10^6 /孔),并按照上述分组处理48 h后,对细胞进行固定、通透后进行封闭。分别添加ZO-1、Occludin及E-cadherin的一抗(均1:200),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日,PBS洗涤后添加相应的荧光二抗(1:5 000),37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育1 h。室温下DAPI复染细胞核,封片后在荧光显微镜下观察并拍照,计算阳性细胞率,以评估细胞屏障功能相关蛋白的表达情况。

1.2.6 qPCR检测M5诱导的HaCaT细胞炎症指标水平 收集按照1.2.1收集的各组HaCaT细胞,提取总RNA,反转录为cDNA,并以其为模板,利用SYBR Green PCR Master Mix在实时荧光定量PCR仪上进行扩增反应获取Ct值。通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 计算炎症因子IL-6、IL-8及TNF- α 的mRNA相对表达量。引物序列如下。

IL-6正向(5'→3'): GTC CAG TTG CCT TCT CCC TGG和IL-6反向(5'→3'): CCC ATG CTA CAT TTG CCG AAG; TNF- α 正向(5'→3'): ATC CTG GGG GAC CCA ATG TA和TNF- α 反向(5'→3'): AAA AGA AGG CAC AGA GGC CA; IL-8正向(5'→3'): CCA CCT CCC GTT TAC ACC AA和IL-8反向(5'→3'): GAG GTA GCT GAT GGT GGT CG; GAPDH正向(5'→3'): GGA TTT GGT CGT ATT GGG CG和GAPDH反向(5'→3'): TCC CGT TCT CAG CCA TGT AG。

1.2.7 ELISA检测M5诱导的HaCaT细胞银屑病特征性因子表达情况 将HaCaT细胞分组处理48 h后,收集细胞上清液。按照ELISA试剂盒依次加入标准品、样本、生物素化抗体、酶结合物等,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育60 min,洗涤3次,室温避光显色30 min后,吸取100 μL ,在酶标仪上读取450 nm波长处的吸光度值,根据标准曲线计算细胞上清液中银屑病特征性因子S100A7、S100A8及DEFB4的含量。

1.2.8 Western blot检测M5诱导的HaCaT细胞中STING/NF- κB 信号通路相关蛋白表达情况 将HaCaT细胞分组处理48 h后,用RIPA裂解液提取细胞总蛋白。取等量蛋白进行SDS-PAGE电泳,将其转至PVDF膜上。5%脱脂奶粉37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭2 h后,加入p-STING、STING、p-TBK1、TBK1、p-p65、p65及 β -Actin的一抗(均1:1 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日,加入相应的二抗(1:5 000)于37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1 h。最后使用凝胶成像系统结合ImageJ软件分析条带灰度值,计算p-STING/STING、p-TBK1/TBK1及p-p65/p65的值,以此反映信号通路相关蛋白的磷酸化水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WOG抑制M5诱导的HaCaT细胞增殖并促进其凋亡

与NC组比较,M5组HaCaT细胞增殖活性和增殖率均上调,凋亡率下调($P < 0.05$,图1、图2和表1)。与M5组比较,M5+WOG组和M5+H-151组HaCaT细胞增殖活性和增殖率均下调,凋亡率上调($P < 0.05$,图1、图2和表1)。图1、图2和表1结果显示:与

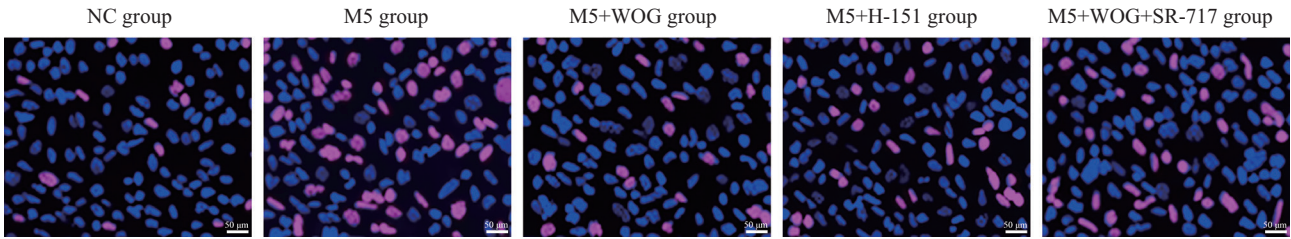


图1 EdU染色法检测HaCaT细胞增殖率

Fig.1 Detection of HaCaT cell proliferation rate by EdU staining

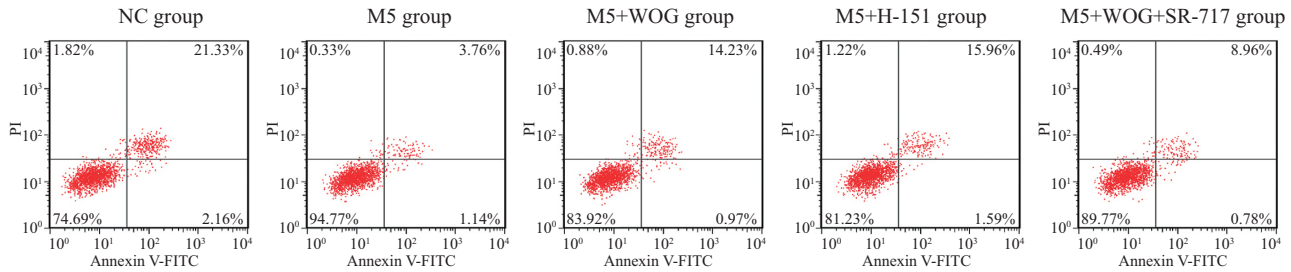


图2 流式细胞仪检测HaCaT细胞凋亡率

Fig.2 Detection of HaCaT cell apoptosis rate by flow cytometry

表1 WOG对M5诱导的HaCaT细胞增殖及凋亡的影响

Table 1 Effects of WOG on the proliferation and apoptosis of M5-induced HaCaT cells

分组 Group	增殖活性/ D_{450} Proliferation activity / D_{450}	增殖率/% Proliferation rate /%	凋亡率/% Apoptosis rate /%
NC group	0.69 ± 0.06	12.45 ± 1.25	24.69 ± 1.26
M5 group	$1.59 \pm 0.12^*$	$48.65 \pm 3.15^*$	$5.64 \pm 0.65^*$
M5+WOG group	$0.88 \pm 0.05^\#$	$20.15 \pm 2.15^\#$	$16.15 \pm 1.62^\#$
M5+H-151 group	$0.85 \pm 0.06^\#$	$21.66 \pm 2.23^\#$	$18.64 \pm 1.54^\#$
M5+WOG+SR-717 group	$1.21 \pm 0.11^\&$	$32.15 \pm 3.02^\&$	$9.62 \pm 0.87^\&$

* $P < 0.05$, 与NC组比较; $^\#P < 0.05$, 与M5组比较; $^\&P < 0.05$, 与M5+WOG组比较。 $\bar{x} \pm s$, $n=6$ 。

* $P < 0.05$ compared with NC group; $^\#P < 0.05$ compared with M5 group; $^\&P < 0.05$ compared with M5+WOG group. $\bar{x} \pm s$, $n=6$ 。

M5+WOG组比较, M5+WOG+SR-717组 HaCaT 细胞增殖活性和增殖率均上调, 凋亡率下调 ($P < 0.05$); M5+H-151组 HaCaT 细胞增殖活性、增殖率以及凋亡率变化无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.2 WOG减轻M5诱导的HaCaT细胞屏障功能损伤

与NC组比较, M5组 HaCaT 细胞 ZO-1、Occludin及 E-cadherin 的阳性率均下调 ($P < 0.05$, 图3和表2)。与M5组比较, M5+WOG组和 M5+H-151组 HaCaT 细胞 ZO-1、Occludin及 E-cadherin 的阳性率均上调 ($P < 0.05$, 图3和表2)。图3和表2结果显示: 与M5+WOG组比较, M5+WOG+SR-717组 HaCaT 细胞 ZO-1、Occludin及 E-cadherin 的阳性率均下调 ($P < 0.05$); M5+H-151组 HaCaT 细胞 ZO-1、Occludin

及 E-cadherin 的阳性率变化无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.3 WOG减轻M5诱导的HaCaT细胞炎症反应

与NC组比较, M5组 HaCaT 细胞中 *IL-6*、*IL-8* 及 *TNF-α* mRNA 相对表达量均上调 ($P < 0.05$, 表3)。与M5组比较, M5+WOG组和 M5+H-151组 HaCaT 细胞中 *IL-6*、*IL-8* 及 *TNF-α* mRNA 相对表达量均下调 ($P < 0.05$, 表3)。表3结果显示: 与M5+WOG组比较, M5+WOG+SR-717组 HaCaT 细胞中 *IL-6*、*IL-8* 及 *TNF-α* mRNA 相对表达量均上调 ($P < 0.05$); M5+H-151组 HaCaT 细胞中 *IL-6*、*IL-8* 及 *TNF-α* mRNA 相对表达量变化无明显差异 ($P > 0.05$)。

2.4 WOG下调M5诱导的HaCaT细胞银屑病特征性因子表达

与NC组比较, M5组 HaCaT 细胞中 S100A7、

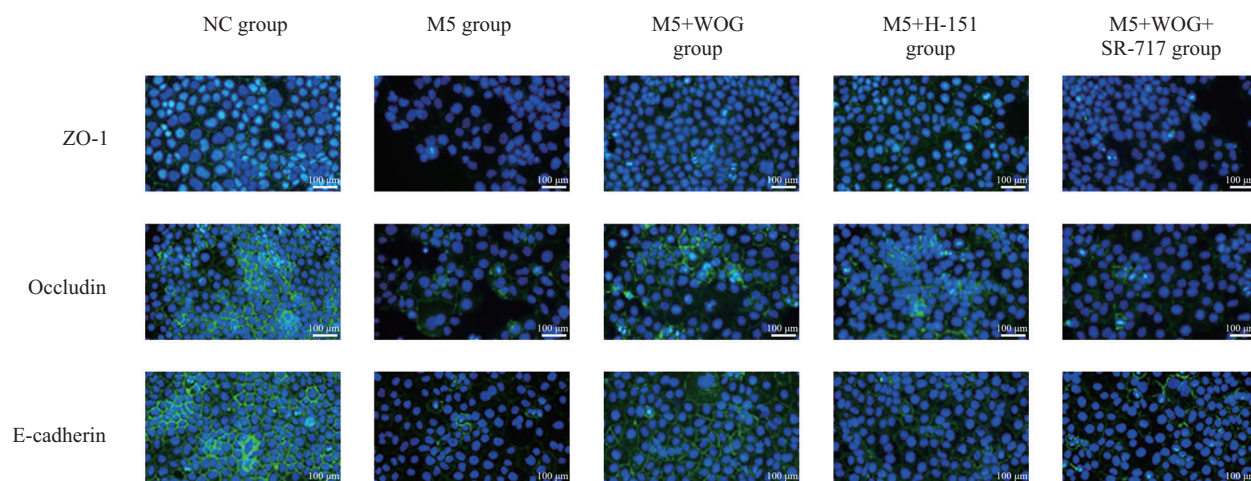


图3 免疫荧光法检测HaCaT细胞ZO-1、Occludin及E-cadherin的阳性率

Fig.3 Detection of the positive rates of ZO-1, Occludin, and E-cadherin in HaCaT cells by immunofluorescence

表2 WOG对M5诱导的HaCaT细胞ZO-1、Occludin及E-cadherin阳性率的影响

Table 2 Effect of WOG on the positive rates of ZO-1, Occludin, and E-cadherin in M5-induced HaCaT cells

分组 Group	ZO-1 /%	Occludin /%	E-cadherin /%
NC group	56.23±5.11	44.32±3.25	66.69±5.12
M5 group	15.62±2.38*	18.66±2.03*	21.87±2.05*
M5+WOG group	33.68±3.15 [#]	34.15±3.65 [#]	40.05±3.87 [#]
M5+H-151 group	35.87±4.02 [#]	32.02±3.54 [#]	37.62±3.01 [#]
M5+WOG+SR-717 group	24.61±2.11 ^{&}	25.31±2.04 ^{&}	29.02±2.15 ^{&}

* $P<0.05$, 与NC组比较; [#] $P<0.05$, 与M5组比较; [&] $P<0.05$, 与M5+WOG组比较。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。* $P<0.05$ compared with NC group; [#] $P<0.05$ compared with M5 group; [&] $P<0.05$ compared with M5+WOG group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。表3 WOG对M5诱导的HaCaT细胞中IL-6、IL-8及TNF- α mRNA相对表达量的影响Table 3 Effect of WOG on the relative mRNA expression levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in M5-induced HaCaT cells

分组 Group	IL-6 mRNA	IL-8 mRNA	TNF- α mRNA
NC group	1.02±0.09	1.04±0.11	1.01±0.09
M5 group	3.87±0.21*	4.69±0.38*	4.15±0.12*
M5+WOG group	1.48±0.11 [#]	1.75±0.14 [#]	1.58±0.14 [#]
M5+H-151 group	1.52±0.13 [#]	1.79±0.16 [#]	1.64±0.16 [#]
M5+WOG+SR-717 group	2.62±0.15 ^{&}	3.02±0.21 ^{&}	2.68±0.19 ^{&}

* $P<0.05$, 与NC组比较; [#] $P<0.05$, 与M5组比较; [&] $P<0.05$, 与M5+WOG组比较。 $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。* $P<0.05$ compared with NC group; [#] $P<0.05$ compared with M5 group; [&] $P<0.05$ compared with M5+WOG group. $\bar{x}\pm s$, $n=6$ 。

S100A8及DEFB4含量均上调($P<0.05$, 表4)。与M5组比较, M5+WOG组和M5+H-151组HaCaT细胞中S100A7、S100A8及DEFB4含量均下调($P<0.05$, 表4)。表4结果显示: 与M5+WOG组比较, M5+WOG+SR-717组HaCaT细胞中S100A7、S100A8及DEFB4含量均上调($P<0.05$); M5+H-151组HaCaT细胞中S100A7、S100A8及DEFB4含量变化

无明显差异($P>0.05$)。

2.5 WOG通过抑制STING/NF- κ B信号通路发挥保护作用

与NC组比较, M5组HaCaT细胞中p-STING/STING、p-TBK1/TBK1、p-p65/p65的值均上调($P<0.05$, 图4和表5)。与M5组比较, M5+WOG组和M5+H-151组HaCaT细胞中p-STING/STING、p-TBK1/TBK1、

表4 WOG对M5诱导的HaCaT细胞中S100A7、S100A8及DEFB4含量的影响			
Table 4 Effects of WOG on the contents of S100A7, S100A8, and DEFB4 in M5-induced HaCaT cells			
分组 Group	S100A7 /pg·mL ⁻¹	S100A8 /pg·mL ⁻¹	DEFB4 /pg·mL ⁻¹
NC group	25.62±2.38	31.69±3.62	22.03±2.65
M5 group	138.64±11.62*	121.36±12.06*	105.62±10.06*
M5+WOG group	51.26±5.62 [#]	61.69±6.35 [#]	42.06±5.12 [#]
M5+H-151 group	54.62±6.08 [#]	64.54±5.69 [#]	40.98±4.37 [#]
M5+WOG+SR-717 group	89.68±6.25 ^{&}	86.34±6.25 ^{&}	72.39±6.51 ^{&}

**P*<0.05, 与NC组比较; [#]*P*<0.05, 与M5组比较; [&]*P*<0.05, 与M5+WOG组比较。x̄±s, *n*=6。
**P*<0.05 compared with NC group; [#]*P*<0.05 compared with M5 group; [&]*P*<0.05 compared with M5+WOG group. x̄±s, *n*=6.

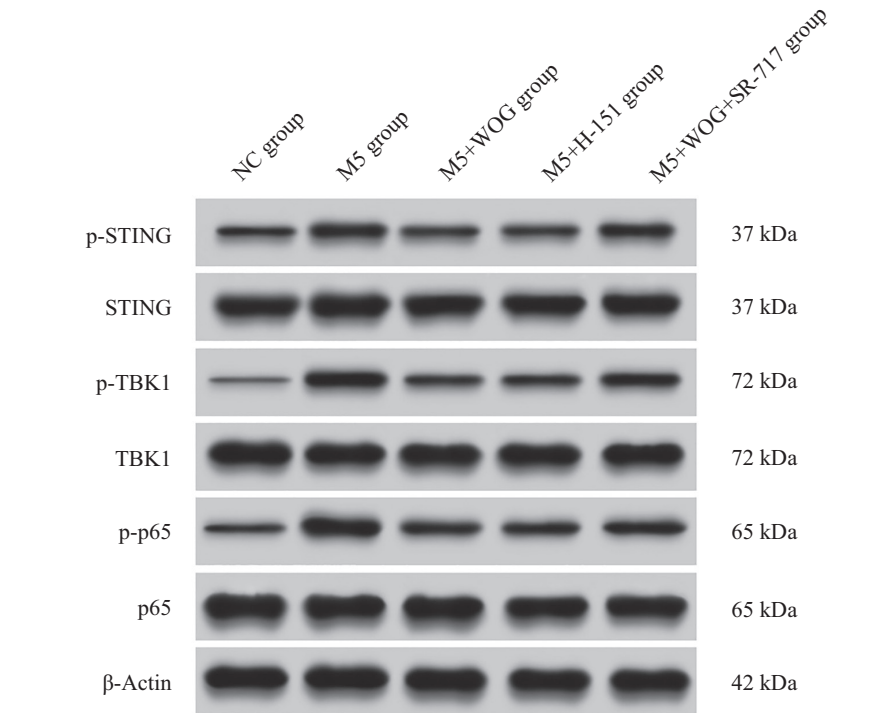


图4 Western blot检测HaCaT细胞中STING/NF-κB信号通路相关蛋白的磷酸化水平

Fig.4 Detection of the phosphorylation levels of proteins related to the STING/NF-κB signaling pathway in HaCaT cells by Western blot

表5 WOG对M5诱导的HaCaT细胞中STING/NF-κB信号通路相关蛋白磷酸化水平的影响			
Table 5 Effect of WOG on the phosphorylation levels of proteins related to the STING/NF-κB signaling pathway in M5-induced HaCaT cells			
分组 Group	p-STING/STING	p-TBK1/TBK1	p-p65/p65
NC group	0.25±0.03	0.18±0.04	0.31±0.04
M5 group	0.69±0.05*	0.72±0.05*	0.88±0.05*
M5+WOG group	0.40±0.03 [#]	0.34±0.05 [#]	0.47±0.05 [#]
M5+H-151 group	0.41±0.06 [#]	0.36±0.04 [#]	0.49±0.05 [#]
M5+WOG+SR-717 group	0.56±0.04 ^{&}	0.54±0.06 ^{&}	0.61±0.05 ^{&}

**P*<0.05, 与NC组比较; [#]*P*<0.05, 与M5组比较; [&]*P*<0.05, 与M5+WOG组比较。x̄±s, *n*=6。
**P*<0.05 compared with NC group; [#]*P*<0.05 compared with M5 group; [&]*P*<0.05 compared with M5+WOG group. x̄±s, *n*=6.

p-p65/p65的值均下调($P<0.05$, 图4和表5)。图4和表5结果显示:与M5+WOG组比较,M5+WOG+SR-717组HaCaT细胞中p-STING/STING、p-TBK1/TBK1、p-p65/p65的值均上调($P<0.05$);M5+H-151组HaCaT细胞中p-STING/STING、p-TBK1/TBK1、p-p65/p65的值变化无明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

银屑病作为一种免疫介导的慢性、复发性、炎症性疾病,累及皮肤、关节并影响多脏器系统^[1-2]。在中国约有半数患者病情可发展至中重度,皮肤损伤及共病严重影响患者的生活质量^[9]。银屑病发病机制复杂,涉及免疫、炎症、遗传及环境等多因素。本研究选用M5(IL-1 α 、IL-17A、IL-22、TNF- α 及OSM)诱导HaCaT细胞,该诱导模型可模拟银屑病炎症微环境,诱导HaCaT细胞产生过度增殖、促炎因子高表达等典型银屑病样表型^[6]。该模型有助于揭示银屑病病理进程的关键调控点,并且为探寻新型药物的靶点提供重要理论依据。

WOG作为一种具有广泛药理活性的天然黄酮类化合物。研究表明,WOG对多种炎症相关疾病有治疗作用。在骨关节炎中,WOG通过靶向LSD1-p65轴抑制NF- κ B信号通路,调控巨噬细胞极化并减轻炎症反应,从而发挥治疗作用^[10];YANG等^[11]研究显示,WOG可通过协同调控PPAR α /NRF2(抗炎抗氧化)和AKT(促炎)信号通路,显著减轻炎症反应与氧化应激反应,从而在多种炎症性疾病中发挥治疗作用。本研究结果显示,经WOG处理的HaCaT细胞增殖活性和增殖率降低,凋亡率升高,表明WOG抑制M5诱导的细胞增殖并促进凋亡。研究显示,在银屑病的病理进程中,细胞增殖与凋亡的失衡往往伴随皮肤屏障功能的破坏;其中,ZO-1、Occludin及E-cadherin是维持细胞屏障完整性的重要功能蛋白,三者表达水平降低提示皮肤屏障功能受损^[12]。本研究结果显示,WOG处理后这些蛋白表达均上调,提示WOG在调节细胞增殖、凋亡的同时,对维持皮肤正常生理功能的细胞屏障也产生积极影响。同时在炎症反应的分析过程中发现,WOG处理后的HaCaT细胞中的炎症因子IL-6、IL-8及TNF- α mRNA相对表达水平降低,且银屑病特征性因子S100A7、S100A8及DEFB4含量减少,表明WOG能通过调控相关因子表达,有效减轻M5诱导的细胞炎症反应。这与既往

研究中WOG抗炎作用一致^[13]。

既往研究显示,STING/NF- κ B信号通路在机体免疫和炎症反应中起关键作用。在机体受到刺激或者病原体感染时,STING被激活后发生磷酸化,招募并激活TBK1(即磷酸化TBK1, p-TBK1),进而使NF- κ B磷酸化,诱导炎症因子和干扰素表达,促进疾病发展^[14-15]。ZHANG等^[16]研究证实,靶向STING/NF- κ B通路可通过抑制异常免疫激活和炎症因子释放,有效缓解银屑病病理进程,是一种潜在的治疗策略。在本研究中,M5诱导后,p-STING/STING、p-TBK1/TBK1及p-p65/p65的值升高,表明M5激活STING/NF- κ B信号通路。而WOG处理后这些比值降低,说明WOG可抑制该信号通路激活。为进一步验证,在WOG处理的同时设置STING激动剂SR-717处理组,结果显示细胞增殖、凋亡、屏障功能及炎症因子等指标变化均被逆转,证实WOG对STING/NF- κ B信号通路的抑制作用是其发挥治疗效果的重要机制。另外STING抑制剂H-151与WOG处理后结果无明显差异,亦从另一角度表明WOG通过抑制STING/NF- κ B信号通路发挥作用。此结果与以往研究中,WOG通过调控NF- κ B相关信号通路活化,有效减少炎症因子释放发挥抗炎作用的机制相一致^[17]。

综上,本研究证实WOG抑制STING/NF- κ B信号通路,有效抑制M5诱导的银屑病样HaCaT细胞增殖,促进凋亡,修复屏障功能损伤,减轻炎症反应,这为银屑病临床治疗提供新思路。但本研究仅在细胞水平进行,缺乏在原代细胞中的研究,并且未深入探究WOG与STING蛋白的直接相互作用,后续将通过原代人角质形成细胞实验和咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型实验,以验证WOG的体内外效果以及揭示WOG与STING蛋白的相互作用机制,进一步完善WOG治疗银屑病的有效性和安全性的方案。

参考文献 (References)

- [1] GUO J, ZHANG H, LIN W, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 437-56.
- [2] 龙可欣, 陈旺青, 毛曼云, 等. 阿维A在咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型糖脂稳态中的作用[J]. 中南大学学报(医学版) (LONG K X, CHEN W Q, MAO M Y, et al. Role of acitretin in glucose and lipid homeostasis in a miquimod-induced psoriasis mouse model [J]. Journal of Central South University, Medical Science), 2025, 50(3): 68-75.

- [3] AL-JANABI A, ALABAS O A, YIU Z Z N, et al. Risk of paradoxical eczema in patients receiving biologics for psoriasis [J]. *JAMA Dermatol*, 2024, 160(1): 71-9.
- [4] 孙梦菲, 欧阳竞锋, 吴春阳, 等. 汉黄芩素减轻LPS诱导BV-2细胞炎症并保护SH-SY5Y细胞的机制[J]. *中国实验方剂学杂志* (SUN M F, OUYANG J F, WU C Y, et al. Mechanism of Wogonin in alleviating LPS-induced inflammation in BV-2 cells and protecting SH-SY5Y cells [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*), 2024, 30(20): 62-9.
- [5] MA J, JI C, SUN Y, et al. Wogonin ameliorates the proliferation, inflammatory response, and pyroptosis in keratinocytes via NOD-like receptor family pyrin domain containing 3/Caspase-1/Gasdermin-D pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(7): e1303.
- [6] LIANG Y, HAN D, ZHANG S, et al. FOSL1 regulates hyperproliferation and NLRP3-mediated inflammation of psoriatic keratinocytes through the NF- κ B signaling via transcriptionally activating TRAF3 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(4): 119689-99.
- [7] PAN Y, YOU Y, SUN L, et al. The STING antagonist H-151 ameliorates psoriasis via suppression of STING/NF- κ B-mediated inflammation [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(24): 4907-22.
- [8] FANG D, DUAN W, ZHAI X, et al. SR-717, a non-nucleotide sting agonist, displayed anti-radiation activity in a IL-6 dependent manner [J]. *FASEB J*, 2025, 39(11): e70644.
- [9] 胡煜, 顾恒, 陈崑. 中国中重度银屑病疾病负担和未满足治疗需求的系统综述[J]. *中华皮肤科杂志* (HU Y, GU H, CHEN K. Disease burden and unmet medical needs in Chinese patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review *Chinese J. Journal of Dermatology*), 2023, 56(10): 965-72.
- [10] CAI Z, LU C, CHEN D, et al. Wogonin modulates macrophage polarization and inflammatory signaling through the LSD1-p65 axis to alleviate osteoarthritis [J]. *Phytomedicine*, 2025, 146(21): 157149-65.
- [11] YANG H, HU Y, CHENG L, et al. Wogonin attenuates inflammation and oxidative stress in acute lung injury via regulating PPAR α , AKT, and NRF2 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(8): 10261-72.
- [12] TIAN T T, CHEN G, SUN K, et al. ChanLingGao alleviates intestinal mucosal barrier damage and suppresses the onset and progression of colorectal cancer in AOM/DSS murine model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113193.
- [13] 段航, 王林华, 邝高艳, 等. 汉黄芩素在骨关节炎中的药理作用及其机制的研究进展[J]. *中成药* (DUAN H, WANG L H, KUANG G Y, et al. *Chinese Traditional Patent Medicine*), 2023, 45(12): 4030-5.
- [14] SONG H, CHEN L, PAN X, et al. Targeting tumor monocyte-intrinsic PD-L1 by rewiring STING signaling and enhancing STING agonist therapy [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 503-18.
- [15] FAN Z, JIA M, ZHOU J, et al. Pharmacological targeting cGAS/STING/NF- κ B axis by tryptanthrin induces microglia polarization toward M2 phenotype and promotes functional recovery in a mouse model of spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(11): 3287-301.
- [16] ZHANG Z, WEI X, HUANG Q, et al. Discovery of STING antagonists targeting cGAS-STING pathway to alleviate IMQ-induced psoriasis-like dermatitis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, 21(15): 107091-105.
- [17] HE X, WANG J, SUN L, et al. Wogonin attenuates inflammation and oxidative stress in lipopolysaccharide-induced mastitis by inhibiting Akt/NF- κ B pathway and activating the Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(6): 989-99.