

豨莶消白饮调控沉默信息调节因子2同源蛋白1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α 通路对白癫风模型小鼠治疗作用及机制研究

丁小媛 吴明明 王建青[▲]
山西省中医院皮肤科,山西太原 030012

[摘要]目的 探讨豨莶消白饮对白癫风模型小鼠皮肤毛皮脱色情况、炎症程度、沉默信息调节因子2同源蛋白1(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (PGC-1 α)通路蛋白表达的影响。方法 将40只SPF级6周龄C57BL/6健康雄性小鼠随机分为对照组、模型组、阳性药物组和豨莶消白饮组。模型组、阳性药物组和豨莶消白饮组以5%的过氧化氢(H₂O₂)溶液涂擦50d诱导小鼠白癫风模型,豨莶消白饮组于造模21d以147mg/(kg·d)的豨莶消白饮灌胃干预30d,阳性药物组灌胃464mg/(kg·d)白癫风胶囊,观察小鼠皮肤毛皮脱色情况,Masson-Fontana染色观察并计算表皮黑色素表达面积百分率和黑色素分布评分,统计含黑色素毛囊率,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清酪氨酸酶(TYR)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG)表达水平,采用蛋白质免疫印迹(Western blot)检测皮肤组织SIRT1、PGC-1 α 和锰超氧化物歧化酶(MnSOD)蛋白表达水平。结果 H₂O₂溶液诱导的模型组小鼠皮肤表皮内黑色素表达面积百分率和表皮黑色素分布评分、黑色素毛囊率、血清TYR和SOD的含量、皮肤组织MnSOD、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达低于对照组,MDA、8-OHDG表达高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。豨莶消白饮组黑色素表达面积百分率和表皮黑色素分布评分、黑色素毛囊率、血清TYR和SOD的含量、皮肤组织MnSOD、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达高于对照组,MDA、8-OHDG表达低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。豨莶消白饮组和模型组皮肤组织MnSOD蛋白表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 H₂O₂溶液诱导的白癫风小鼠氧化应激增强可能与SIRT1/PGC-1 α 信号转导通路的改变有关,豨莶消白饮能通过调节SIRT1/PGC-1 α 信号通路,增强皮肤组织抗氧化能力,防止白癫风的发生发展。

[关键词]豨莶消白饮;白癫风模型;氧化应激;SIRT1/PGC-1 α 通路

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2024)2(b)-0014-06

Therapeutic effect and mechanism of Xixian Xiaobai Beverage on vitiligo model mice through regulating silent information regulator 1/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α pathway

DING Xiaoyuan WU Mingming WANG Jianqing[▲]

Department of Dermatology, Shanxi Traditional Chinese Medicine Hospital, Shanxi Province, Taiyuan 030012, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Xixian Xiaobai Beverage on skin and fur decolorization, inflammation, and expression of silent information regulator 1 (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) pathway proteins on vitiligo model mice and the underlying mechanism. **Methods** A total of 40 SPF only 6 weeks of health male C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, positive drug group and Xixian Xiaobai Beverage group. Model group, positive drug group and Xixian Xiaobai Beverage group were established by embrocating 5% hydrogen peroxide (H₂O₂) for 50 consecutive days. The Xixian Xiaobai Beverage group were given Xixian Xiaobai Beverage 147 mg/ (kg·d) by gavage on the 21st day of modeling. The positive drug group were given Baidianfeng Capsules 464 mg/ (kg·d) by gavage. The skin and hair decolorization were observed and recorded, Masson-Fontana staining was used to observe and calculate the percentage of melanin expression area and melanin distribution score of the epidermis. The rate of melanin-containing hair follicles was statistically calculated. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of serum tyrosinase (TYR), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHDG). Western blot was used to detect the protein expression levels of SIRT1, PGC-1 α and manganese SOD (MnSOD) in skin tissues. **Results** The percentage of epidermal melanin expression area, epidermal melanin

[▲]通讯作者

distribution score, melanin hair follicle rate, contents of TYR and SOD in serum, expressions of MnSOD, SIRT1 and PGC-1 α in model group induced by H₂O₂ solution were lower than those in control group, while the expressions of MDA and 8-OHdG were higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The percentage of melanin expression area, epidermal melanin distribution score, melanin hair follicle rate, contents of TYR and SOD in serum, expressions of MnSOD, SIRT1 and PGC-1 α in skin tissue in Xixian Xiaobai Beverage group were higher than those in control group, while the expressions of MDA and 8-OHdG were lower than those in model group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference in MnSOD protein expression between Xixian Xiaobai Beverage group and model group ($P>0.05$). **Conclusion** Enhancement of oxidative stress induced by H₂O₂ solution in vitiligo mice may be related to the change of SIRT1/PGC-1 α pathway. Xixian Xiaobai Beverage can enhance the antioxidant capacity of skin tissues and prevent the occurrence and development of vitiligo by regulating the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway.

[Key words] Xixian Xiaobai Beverage; Vitiligo model; Oxidative stress; SIRT1/PGC-1 α pathway

白癜风是一种皮肤疾病,不会导致死亡,但会导致严重的社会心理后果,它的特征是皮肤部分的进行性脱色。白癜风的病因尚不清楚,但氧化应激和自由基的积累被认为是重要的致病机制^[1]。因此,抗氧化治疗成为白癜风防治的关键。沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1(silent information regulator 1, SIRT1)是新近发现的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖性去乙酰化酶,在调节糖脂代谢、抗氧化应激等多方面发挥重要作用^[2]。SIRT1 通过 Akt- 凋亡信号调节激酶 -1 调控丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,下调促凋亡分子,导致白癜风病灶周围角质形成细胞氧化应激降低和凋亡细胞死亡^[3]。SIRT1 激活可以保护病灶周围白癜风角质形成细胞免受损伤,上调 SIRT1 是改善皮肤老化和外观的潜在治疗靶点。现代研究发现,豨莶草含有生物碱,有降压、抗炎、抗菌、抗风湿等功效,常用于治疗皮肤风疹、湿热疮疡、湿毒瘙痒等症,用黄酒拌,反复蒸晒 9 次以上,可用于治疗白癜风^[4]。女贞子、补骨脂、白蒺藜、菟丝子等具有使酪氨酸酶活性增高的作用,因此豨莶消白饮治疗白癜风机理之一可能与调节酪氨酸酶活性有关。本研究观察豨莶消白饮对白癜风模型小鼠皮肤组织黑色素毛囊、黑色素分布及氧化应激水平的影响,并观察豨莶消白饮对白癜风模型小鼠皮肤组织氧化应激的影响是否与调节 SIRT1 及其下游增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的表达有关,为其应用于白癜风提供实验依据。

1 对象与方法

1.1 实验动物

SPF 级 6 周龄 C57BL/6 健康雄性小鼠,体重 18~22 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号:SYXK(京)2022-0052。饲养环境温度(24 \pm 2) $^{\circ}$ C,湿度(55 \pm 5)%,光照 12 h/黑

暗 12 h 下饲养,自由饮水和摄食。本实验获得山西省中医药研究院医学伦理委员会许可(2022-07010),实验过程中按照 3R 原则给予实验动物人道关怀。

1.2 主要仪器与试剂

豨莶消白饮(豨莶草 15 g、白蒺藜 10 g、当归 10 g、白芍 10 g、补骨脂 10 g、枸杞子 10 g、柴胡 10 g、薄荷 6 g、白术 10 g、茯苓 10 g、生姜 6 g、炙甘草 6 g)由山西省中医院提供,经山西省中医院药剂科王世伟主任药师鉴定均为正品。全方药物加水浸泡 30 min 后,先用武火煮沸,再改用文火煎 50 min,收集药液,再按照前法再煎 1 次后收集药液,合并水煎液后分别浓缩至 1.47 g/ml,于 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。白癜风胶囊(生产批号:220252002)由天津宏仁堂药业有限公司提供;酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)测定试剂盒(货号 ZC-38440)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒(货号 ZC-36429)、总超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定试剂盒(货号 ZC-38036)、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)测定试剂盒(货号 ZC-37719)由上海茁彩生物科技有限公司提供;兔抗锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)多克隆抗体(货号 A1340)、兔抗 PGC-1 α 多克隆抗体(货号 A19674)、兔抗 SIRT1 多克隆抗体(货号 A17307)、兔抗 β -actin 多克隆抗体(货号 AC026)、生物素化山羊抗兔 IgG (H+L)(货号 s0001)为美国 abclonal 产品。

SpectraMAX Plus384 酶标仪(美谷分子仪器有限公司);KZ-III-F 高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);JY200C 电泳仪(北京君意东方电泳设备有限公司);5200 化学发光凝胶成像仪(上海天能科技有限公司);JY-SCZ4+ 垂直电泳槽(北京君意东方电泳设备有限公司)。

1.3 实验分组及处理

将小鼠随机分为对照组、模型组、阳性药物组和豨莶消白饮组。除对照组外,其余各组小鼠用脱毛器

脱去背部受试区域毛发,受试区域皮损面积大小为2 cm×2 cm,对照组涂擦蒸馏水,造模动物则涂擦5% H₂O₂溶液,每天2次,每次0.5 ml,平均每日剃毛1次,连续50 d。为预防术后感染,小鼠肌肉注射庆大霉素8 mg/(kg·d),持续3 d。造模21 d后,阳性药物组给与464 mg/(kg·d)白癜风胶囊,豨莶消白饮组给与147 mg/(kg·d)豨莶消白饮,模型组给予等体积生理盐水,连续灌胃30 d。实验期间密切观察小鼠皮肤颜色变化。根据小鼠20 g与人70 kg按照0.002 6:1的比率进行生药换算,小鼠等效剂量为:113×0.002 6=0.293 8 g,既小鼠用药约为0.294 g/20 g体重=147 mg/kg。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 皮毛脱色观察 治疗结束后,肉眼观察白癜风小鼠皮损区复色情况。

1.4.2 表皮黑色素表达面积百分率和黑色素分布评分 腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉小鼠,取造模处皮肤约1 cm×1 cm,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片。取皮肤石蜡包埋切片(5 μm)进行Masson-Fontana染色。采用图像分析系统测定所采集图片内的黑色素表达面积,计算黑色素表达面积百分率=[纤维组织面积/视野面积(像素面积)]×100%。表皮黑色素分布评分:“-”表示无黑色素,“±”表示偶见黑色素,“+”表示30%~50%有黑色素,“++”表示>50%~85%有黑色素,“+++”表示>85%有黑色素。表皮基底细胞及棘层无黑色素,分别计为0、1、2、3和4分。

1.4.3 含黑色素毛囊率统计 小鼠背部皮肤,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片。取皮肤石蜡包埋切片(5 μm)进行Masson-Fontana染色。含黑色素毛囊率(%) :观察20个毛囊,计算其中含黑色素毛囊比例及表皮黑色素分布情况。

1.4.4 血清TYR、MDA、SOD和8-OHdG指标检测 麻醉后采用摘眼球法取血,静置后以3 000 r/min、半径8 cm离心15 min,分离血清,按照试剂盒说明书操作检测血清TYR活性。取部分小鼠背部皮肤,加入9倍的生理盐水研磨制备10%组织匀浆,离心取上清液,使用试剂盒测定皮肤组织中TYR、MDA、SOD和8-OHdG含量。

1.4.5 皮肤组织相关蛋白表达 取小鼠背部皮肤组织,RIPA裂解液(含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂)提取组织总蛋白。将裂解物离心(12 000×g 4℃,15 min,半径8 cm)取上清液,并使用BCA蛋白测定试剂盒测量总蛋白浓度。然后,用5×上样缓冲液在100℃下将蛋白质煮沸10 min变性,采用SDS-PAGE凝胶电泳分离等量蛋白质样品(20 μg),并转移至聚偏二氟乙

膜上。抗原封闭后,将膜与一抗(SIRT1、PGC-1α、MnSOD,1:1 000稀释,β-actin,1:2 000稀释)在4℃下孵育过夜,然后洗涤膜并与二抗在室温下孵育1 h。ECL显影蛋白条带,Image J软件分析条带的灰度值,通过与内参(β-actin)的灰度比,计算目的蛋白的相对表达量。

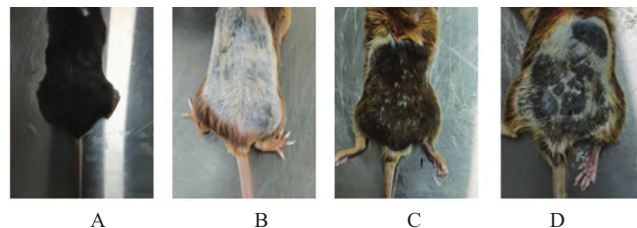
1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行统计学处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用*t*检验,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 豨莶消白饮对白癜风小鼠皮毛脱色的影响

对照组在实验期间未出现皮毛脱色现象。与对照组比较,模型组小鼠皮毛脱色明显,且脱色范围扩大。与模型组比较,豨莶消白饮组小鼠毛发脱色情况明显改善(图1)。



A 对照组 B 模型组 C 阳性药物组 D 豨莶消白饮组。

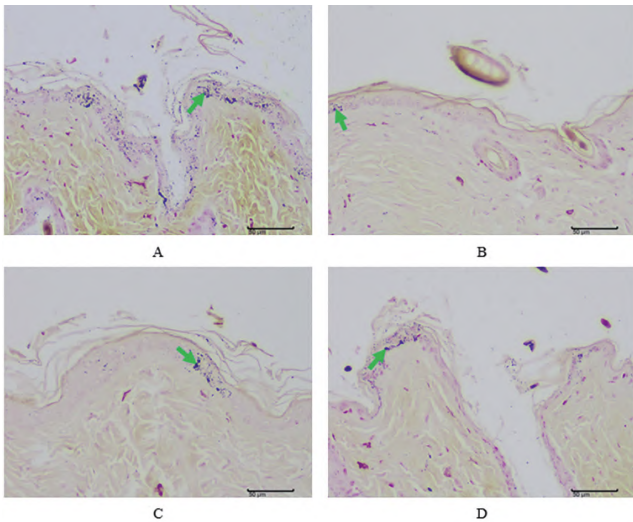
图1 白癜风小鼠皮毛脱色情况

2.2 豨莶消白饮对白癜风小鼠黑色素表达面积百分率和黑色素分布评分的影响

对照组的皮肤组织表皮结构完整清晰,角质层明显,复层扁平上皮层较薄,细胞排列整齐紧密,真皮层内胶原纤维交错排列,较致密,毛囊和皮脂腺等附属器结构完整,表皮大面积区域分布较多的黑色素。模型组皮肤组织表皮结构完整清晰,可见表皮局部区域分布少量黑色素。阳性药物组和豨莶消白饮组局部区域表皮内分布较多的黑色素(图2)。模型组皮肤表皮内黑色素表达面积百分率和表皮黑色素分布评分低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。豨莶消白饮组皮肤表皮内黑色素表达面积百分率和表皮黑色素分布评分高于模型组,差异有统计学意义(*P*<0.05)(表1)。

2.3 豨莶消白饮对白癜风小鼠皮肤组织内含黑色素毛囊率的影响

模型组皮肤组织含黑色素毛囊率低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。豨莶消白饮组皮肤组织含黑色素毛囊率高于模型组,差异有统计学意义(*P*<0.05)(图3、表2)。



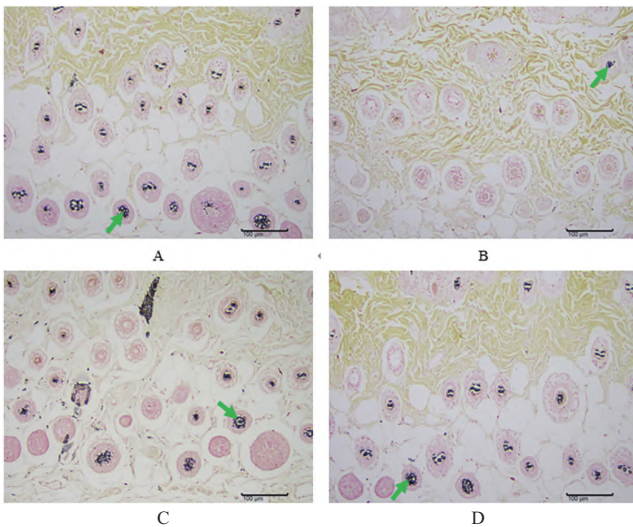
A 对照组 B 模型组 C 阳性药物组 D 豨莶消白饮组。

图 2 白癜风小鼠表皮黑色素表达和分布图(Masson-Fontana, 400×, 黑色素 ↑)

表 1 各组小鼠表皮黑色素表达面积百分率和黑色素分布评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	黑色素表达面积 (%)	黑色素分布评分 (分)
对照组	10	1.08±0.08	3.67±0.58
模型组	10	0.03±0.02 ^a	0.67±0.58 ^a
阳性药物组	10	0.12±0.02 ^b	2.00±0.00 ^b
豨莶消白饮组	10	0.34±0.02 ^b	3.00±0.00 ^b

注 与对照组比较 ^a $P < 0.05$; 与模型组比较 ^b $P < 0.05$ 。



A 对照组 B 模型组 C 阳性药物组 D 豨莶消白饮组。

图 3 白癜风小鼠皮肤组织内含黑色素毛囊分布图(Masson-Fontana, 200×, 含黑色素毛囊 ↑)

表 2 各组小鼠皮肤组织内含黑色素毛囊率的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	黑色素毛囊率 (%)
对照组	10	83.33±10.41
模型组	10	5.00±5.00 ^a
阳性药物组	10	45.00±8.66 ^b
豨莶消白饮组	10	66.67±7.64 ^b

注 与对照组比较 ^a $P < 0.05$; 与模型组比较 ^b $P < 0.05$ 。

2.4 豨莶消白饮对白癜风小鼠血清 TYR、MDA、SOD 和 8-OHdG 水平的影响

模型组小鼠血清 TYR 和 SOD 的含量低于对照组, MDA 和 8-OHdG 含量高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。豨莶消白饮组和阳性对照组小鼠血清 TYR 和 SOD 的含量高于模型组, MDA 和 8-OHdG 含量低于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 3)。

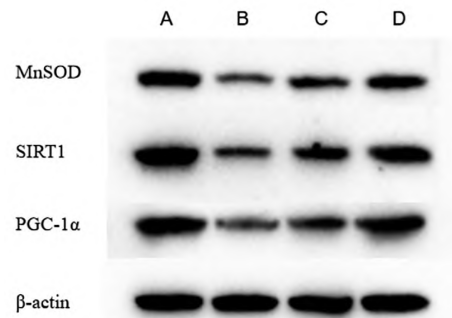
表 3 各组小鼠血清 TYR、MDA、SOD 和 8-OHdG 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TYR ($\mu\text{mol/L}$)	SOD (ng/ml)	MDA (nmol/L)	8-OHdG (ng/ml)
对照组	10	15.06±0.32	1.77±0.04	3.29±0.04	3.03±0.19
模型组	10	7.87±0.63 ^a	1.23±0.04 ^a	4.62±0.07 ^a	5.93±0.27 ^a
阳性药物组	10	10.32±0.49 ^b	1.46±0.02 ^b	4.19±0.09 ^b	4.88±0.17 ^b
豨莶消白饮组	10	12.45±0.50 ^b	1.65±0.03 ^b	3.86±0.09 ^b	4.45±0.17 ^b

注 与对照组比较 ^a $P < 0.05$; 与模型组比较 ^b $P < 0.05$; TYR 酪氨酸酶; SOD 总超氧化物歧化酶; MDA 丙二醛; 8-OHdG 8-羟基脱氧鸟苷。

2.5 豨莶消白饮对白癜风小鼠皮肤组织 SIRT1/PGC-1 α 通路相关蛋白表达的影响

模型组小鼠皮肤组织 MnSOD、SIRT1 和 PGC-1 α 蛋白表达低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。豨莶消白饮治疗组小鼠皮肤组织 PGC-1 α 蛋白和 SIRT1 蛋白表达高于模型组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), MnSOD 蛋白表达无统计学意义($P > 0.05$)(图 4、表 4)。



A 对照组 B 模型组 C 阳性药物组 D 豨莶消白饮组; MnSOD 锰超氧化物歧化酶; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α ; SIRT1 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1。

图 4 小鼠皮肤组织 SIRT1/PGC-1 α 通路相关蛋白条带图

3 讨论

白癜风是一种临床常见的局限性或泛发性皮肤色素脱失性疾病, 属慢性、难治性皮肤病。目前该病的病因及发病机制尚未完全明了, 迫切需要新的有效治疗方法。近年来, 天然产物对多种皮肤病表现出广泛的药理活性, 是抗白癜风药物开发的重要探索方向^[5], 如黄芩苷^[6]、芍药苷^[7]和牡荆素^[8], 对黑素细胞具有保

表 4 各组小鼠皮肤组织 SIRT1/PGC-1 α 通路相关蛋白的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MnSOD	PGC-1 α	SIRT1
对照组	10	0.99 \pm 0.07	1.02 \pm 0.43	1.00 \pm 0.18
模型组	10	0.35 \pm 0.22 ^a	0.18 \pm 0.12 ^a	0.10 \pm 0.08 ^a
阳性药物组	10	0.59 \pm 0.20	0.30 \pm 0.06	0.30 \pm 0.23
豨莶消白饮组	10	0.76 \pm 0.16	0.70 \pm 0.20 ^b	0.61 \pm 0.11 ^b

注 与对照组比较 ^a $P < 0.05$; 与模型组比较 ^b $P < 0.05$; MnSOD: 锰超氧化物歧化酶; PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α ; SIRT1: 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1。

护作用,从而在白癜风治疗中发挥有益作用。豨莶消白饮以祛风和血、调补肝肾为立法,是山西省中医药研究院皮肤科治疗白癜风的常用方剂,经过多年的临床实践表明,此方治疗白癜风有较为理想的临床疗效。为探讨此方剂对白癜风发病机制中相关因素的影响,本研究采用背部区皮肤外涂强氧化剂(5% H₂O₂)化学脱色的方法制备白癜风小鼠模型来研究豨莶消白饮的保护作用,结果显示,豨莶消白饮可通过抑制氧化应激和黑素细胞丢失来减弱强氧化剂诱导的白癜风小鼠毛发脱色。从机制上讲,豨莶消白饮可激活 SIRT1/PGC-1 α 通路,降低氧化应激,从而使黑素细胞免受氧化应激损伤。因此,本研究表明豨莶消白饮是一种潜在的治疗白癜风的药物^[9]。

TYR 作为一种铜结合金属酶,可以催化酪氨酸生成多巴胺和多巴醌,在黑素合成中有着关键作用^[10],可以使黑素细胞产生黑色素,而白癜风基本的病理变化就是黑素细胞减少或消失所以 TYR 是形成黑色素的关键酶^[11],其含量的动态变化能够直接体现机体内黑色素的多少^[12]。本研究结果也提示豨莶消白饮能明显增强酪氨酸酶的活性,可使白癜风模型小鼠血清酪氨酸酶含量升高,这表明对于白癜风的皮损,豨莶消白饮有一定治疗作用。MDA 和 8-OHdG 生物大分子脂质和 DNA 的标志性氧化代谢产物^[13],可以引起细胞的炎症损伤,随着时间变化产生脂质过氧化使细胞出现代谢和功能方面的问题。其含量的多少体现着氧自由基量的高低和对细胞的损伤程度,是衡量机体氧化应激程度的重要参考依据^[14]。SOD 是机体的抗氧化体系之一的酶促防御系统主要抗氧化酶,用来衡量小鼠皮肤清除自由基的能力^[15]。本研究结果表明豨莶消白饮能明显降低白癜风模型小鼠血清 MDA 和 8-OHdG 的含量,这表明豨莶消白饮可以降低小鼠体内的过氧化反应,提高体内的抗氧化水平,以保护皮肤免受自由基所引起的氧化损伤。

PGC-1 α 在抗氧化应激系统中起关键作用的转录因子,能通过诱导抗氧化酶表达、清除活性氧、激活

糖异生、脂肪酸氧化等参与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱、线粒体损伤、抗氧化应激的发生发展过程^[16],而氧化应激导致黑素细胞分子、细胞器功能障碍和黑素细胞死亡,是白癜风进展的重要因素^[17]。SIRT1 对 PGC-1 α 的去乙酰化能显著提高 PGC-1 α 的活性^[18]。与野生型小鼠相比,PGC-1 α 剔除小鼠的过氧化氢酶、SOD1、SOD2 表达水平都降低;氧化应激激活的 PGC-1 α 能够诱导抗氧化酶表达、清除活性氧,提高组织抗氧化能力^[19]。MnSOD 是由 SOD2 基因编码的含锰超氧化物歧化酶,存在于细胞线粒体内,能有效清除人体代谢产生的大量有害活性氧,从而保护细胞免受损伤,是机体对抗自由基的最主要的防御^[20]。

综上所述,白癜风小鼠氧化应激增强可能与 SIRT1/PGC-1 α 信号转导通路的改变有关,豨莶消白饮能通过调节 SIRT1/PGC-1 α 信号通路,增强皮肤组织抗氧化能力。

[参考文献]

- [1]张灵翌.DKK1 通过调控白癜风中 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性促进成纤维细胞的衰老[D].重庆:重庆医科大学,2022.
- [2]Cui Z,Zhao X,Amevor FK *et al*.Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases SIRT1 as a potential mechanism[J].Front Immunol,2022,13:943321.
- [3]Becatti M,Fiorillo C,Barygina V *et al*.SIRT1 regulates MAPK pathways in vitiligo skin: insight into the molecular pathways of cell survival[J].J Cell Mol Med,2014,18(3):514-529.
- [4]孙清廉.豨莶草的药用价值[J].家庭医学,2022(8):52.
- [5]Pang Y,Wu S,He Y *et al*.Plant-Derived Compounds as Promising Therapeutics for Vitiligo [J].Front Pharmacol,2021,12:685116.
- [6]Dogra NK,Kumar S,Kumar D.*Vernonia anthelmintica* (L.) Willd: Anethnomedicinal phytochemical pharmacological and toxicological review[J].J Ethnopharmacol,2020,256:112777.
- [7]HU M,CHEN C,LIU J *et al*.The melanogenic effects and underlying mechanism of paeoniflorin in human melanocytes and vitiligo mice[J].Fitoterapia,2020,140:104416.
- [8]Li XS,Tang XY,Su W,Li X.Vitexin protects melanocytes from oxidative stress via activating MAPK-Nrf2/ARE pathway[J].Immunopharmacol Immunotoxicol,2020,42(6):594-603.
- [9]叶峻宏,韩宪伟,吕雯,等.苦参碱调控 Sirt1/AMPK 自噬通路减少白癜风小鼠黑素细胞丢失的机制研究[J].中药材,2022,45(11):2749-2754.
- [10]章玲玲.外用葛根素治疗白癜风临床观察及其作用机制的初步探讨[D].杭州:浙江中医药大学,2016.

(下转第 24 页)

- [11] Xu Z, Zhao D, Zheng X *et al.* Quercetin exerts bidirectional regulation effects on the efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer therapy: An *in vitro* study [J]. *Environ Toxicol* 2020, 35(11): 1179-1193.
- [12] Shahi TP, Gupta M, Singh S *et al.* Phytochemicals inhibit migration of triple negative breast cancer cells by targeting kinase signaling [J]. *BMC Cancer* 2020, 20(1): 4.
- [13] Peng K, Luo T, Li J *et al.* Ginsenoside Rh2 inhibits breast cancer cell growth via ER β -TNF α pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)* 2022, 54(5): 647-656.
- [14] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. *广东药科大学学报* 2021, 37(1): 148-153.
- [15] Zhu Y, Yao Y, Shi Z *et al.* Synergistic Effect of Bioactive Anticarcinogens from Soybean on Anti-Proliferative Activity in MDA-MB-231 and MCF-7 Human Breast Cancer Cells *In Vitro* [J]. *Molecules* 2018, 23(7): 1557.
- [16] Wang Q, Chen X, Hay N. Akt as a target for cancer therapy: more is not always better (lessons from studies in mice) [J]. *Br J Cancer* 2017, 117(2): 159-163.
- [17] Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context [J]. *Cell* 2017, 170(6): 1062-1078.
- [18] Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C *et al.* Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 136(2): 331-345.
- [19] Ashok C, Ahuja N, Natua S *et al.* E2F1 and epigenetic modifiers orchestrate breast cancer progression by regulating oxygen-dependent ESRP1 expression [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(8): 58.
- [20] Alinejad V, Dolati S, Motallebnezhad M *et al.* The role of IL17B-IL17RB signaling pathway in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother* 2017, 88: 795-803.
- [21] Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O *et al.* The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches [J]. *Cell Oncol(Dordr)* 2020, 43(1): 1-18.
- [22] Kulkoyluoglu-Cotul E, Arca A, Madak-Erdogan Z. Crosstalk between Estrogen Signaling and Breast Cancer Metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab* 2019, 30(1): 25-38.
- [23] Jiang W, Wang X, Zhang C *et al.* Expression and clinical significance of MAPK and EGFR in triple-negative breast cancer [J]. *Oncol Lett* 2020, 19(3): 1842-1848.
- [24] 祝珊珊, 余惟一, 毕丽伟, 等. 槲皮素通过激活 PTEN 抑制 PI3K/AKT 及 JNK 信号通路诱导人乳腺癌细胞凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志* 2022, 38(8): 714-720.

(收稿日期 2023-03-28)

(上接第 18 页)

- [11] 刘晓英, 韩萍, 太美灵, 等. 芍药苷对 UVB 诱导的小鼠色素沉着的改善与调控机制研究 [J]. *湖南农业大学学报(自然科学版)* 2023, 49(4): 479-485.
- [12] 牛祎晨. 丝白祛斑软膏联合超皮秒激光治疗黄褐斑的临床研究及其治疗大鼠模型的实验研究 [D]. 天津: 天津中医药大学 2022.
- [13] 任朝兴, 朱志铭, 顾春阳, 等. 雷公藤甲素抑制 PGC-1 α 诱导的小鼠睾丸和附睾损伤及其分子作用机制 [J]. *生物加工过程* 2021, 19(6): 649-656.
- [14] 吕佳桐. 牡蛎及其酶解产物抗皮肤光老化作用研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学 2021.
- [15] 周丽娜, 辛欢, 杨敏, 等. 丹参酚酸 A 对脑缺血大鼠神经功能及热休克蛋白基因表达的影响 [J]. *陕西中医* 2022, 43(11): 1521-1526.
- [16] 刘兴梅, 金红君, 沈燕, 等. 高糖培养对大鼠肾小管上皮细胞中 SIRT1 和 PGC-1 α 水平及线粒体功能的影响 [J]. *贵州医科大学学报* 2022, 47(9): 1014-1019.
- [17] Xuan Y, Yang Y, Xiang L, Zhang C. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Vitiligo: A Culprit for Melanocyte Death [J]. *Oxid Med Cell Longev* 2022, 2022: 8498472.
- [18] 尹珊珊, 马红, 姜琦, 等. 安石榴苷通过 SIRT1/PGC-1 α / NRF1 通路对实验性结肠炎小鼠肠黏膜损伤的影响及其机制 [J]. *免疫学杂志* 2022, 38(8): 655-664.
- [19] Lin J, Wu PH, Tarr PT *et al.* Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice [J]. *Cell* 2004, 119(1): 121-135.
- [20] 曹启凤, 刘永琴, 杨楠. AECOPD 患者血清 MnSOD、CuZn SOD 变化及其与疾病转归的关系 [J]. *国际检验医学杂志* 2023, 44(16): 1934-1937, 1943.

(收稿日期 2023-06-30)