

可预重组胶原蛋白修复敷料对于银屑病样皮损治疗的机制的研究

杨猛¹ 秦延溯² 邓泽昊² 甘林权¹ 李凤¹ 廖奇峰³ (通讯作者)

1 广西医科大学第三附属医院皮肤科, 广西南宁, 530031;

2 广西医科大学, 广西南宁, 530021;

3 上海馨香悦医疗美容门诊部, 上海, 200041;

摘要: 目的: 探讨可预重组胶原蛋白修复敷料对于银屑病样皮损的治疗机制, 以及为可预重组胶原蛋白修复敷料治疗银屑病的治疗机制提供理论依据。方法: 将 6 周龄的 BALB/c 雄性小鼠 24 只, 随机分为四组, 每组各 6 只, 除空白对照组外均应用 5%咪喹莫特乳膏 (imiquimod, IMQ) 诱导银屑病样皮损小鼠模型, 经过不同的处理之后通过采取银屑病皮损面积和疾病严重程度 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分评估不同治疗组小鼠皮损严重程度, 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色观察皮肤病理学变化, MASSON 染色观察小鼠皮肤纤维化程度, 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测组织 TNF- α 、IL-23 和 IL-17A 表达水平, qPCR 检测 Nrf2、keap1、NF- κ B, ROS 检测氧化应激, 并且进行抗氧化酶 SOD 检测, 综合对比评估各组小鼠的治疗效果。结果: 结果显示, 与 IMQ 组相比, 可预重组胶原蛋白修复敷料可以显著减轻小鼠银屑病样皮损, 降低 PASI 评分。同时通过 HE 染色和 MASSON 染色观察到可预重组胶原蛋白修复敷料可以减轻小鼠皮肤病理学变化及小鼠皮肤纤维化程度, ELISA 检测可以观察到可预重组胶原蛋白修复敷料减少皮损处促炎细胞因子水平, RT-PCR 检测分析结果显示可预重组胶原蛋白修复敷料可能通过调节 Nrf2, keap1, NF- κ B 的 mRNA 表达水平发挥作用。结论: 可预重组胶原蛋白修复敷料对银屑病具有良好的辅助治疗作用, 其作用机制与抑制 TNF- α , IL-23 和 IL-17A 等促炎细胞因子水平及调节 Nrf2, keap1, NF- κ B 的表达水平有关, 可以有效改善 BALB/c 小鼠银屑病样皮肤炎症及皮肤纤维化。

关键词: 重组胶原蛋白; 银屑病; 细胞因子; HE 染色; MASSON 染色

DOI: 10.69979/3029-2808.25.11.094

银屑病是一种常见的慢性丘疹鳞屑性皮肤病^[1], 其典型临床表现为鳞屑性红斑或丘疹, 并且可合并多种并发症, 如心血管疾病、代谢性疾病、精神疾病和关节病变等, 严重降低患者的生活质量^[2,3]。银屑病的病因与发病机制目前尚未完全阐明。大量研究表明^[4,5,6], 其病因可由遗传、免疫、感染及环境因素共同组成。

目前, 银屑病的治疗途径众多^[7,8], 但由于银屑病具有持续性和易复发性^[9], 存在临床治疗周期长、常规治疗难以治愈银屑病且治疗方式存在不良反应的问题^[10]。因此, 研发既安全又有效的新型药物和制定新的治疗方案, 对于银屑病的临床治疗具有至关重要的作用。

重组胶原蛋白具有促进组织修复、降低炎症反应的作用^[11], 同时可提高超氧化物歧化酶活性^[12], 对改善银屑病患者的皮肤损伤具有一定的积极作用, 该治疗方法所引起的不良反应较少且程度轻微。目前尚无可预重组胶原蛋白修复敷料对于银屑病治疗机制的研究, 因此我们开展相关研究, 探讨重组胶原蛋白敷料对于银屑病的

治疗机制。

1 材料和方法

1.1 试剂和实验仪器

表 1 试剂与耗材

试剂	厂家或公司
重组 Anti-Actin 抗体[EPR16769]	abcam
RNA Easy Fast 动物组织/细胞总 RNA 提取试剂盒 (DP451)	天根
Quant cDNA 第一链合成试剂盒(KR103)	天根
ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix	Vazyme
EasySep™ Human Pan-ILC Enrichment Kit	Stemcell Technologies
重组 Anti-Glucose Transporter GLUT1 抗体 [EPR3915]	abcam
(TNF- α)ELISA 科研试剂盒 α)ELISA 科研试剂盒	酶免
(IL-17A)ELISA 科研试剂盒 β -TG)ELISA 科研试剂盒	酶免
(IL-23)ELISA 科研试剂盒	abcam
MASSON 染色	/
HE 染色	/
活性氧检测试剂盒	碧云天

总 SOD 活性检测试剂盒	碧云天
5%咪喹莫特乳膏	有时力
本维莫德乳膏 1%	欣比克
0.5-10μL 透明吸头, 灭菌, 袋装 1000 Tips/包, 20 包/箱	爱思进
20-200μL 透明吸头, 灭菌, 袋装 1000 Tips/包, 21 包/箱	爱思进
100-1000μL 透明吸头, 灭菌, 袋装 1000 Tips/包, 22 包/箱	爱思进

续表 1

试剂	厂家或公司
离心管	赛维尔
超敏 ECL 化学发光试剂盒	新赛美
5x 蛋白上样缓冲液 (含 DTT) 10ml/支 1	索莱宝
蛋白电泳凝胶试剂盒	达科为
增强型 RIPA 裂解液	BOSTER
无血清细胞冻存液	新赛美
蛋白酶磷酸酶抑制剂混合物 (通用型, 50X) 各 2ml	BEYOTIME
通用型抗体稀释液 500ml/瓶	新赛美
无水乙醇 AR/分析纯	赛维尔
光明 芦荟乳胶手套 小号 (S) 25 双/盒, 20 盒/箱	赛维尔
可预重组胶原蛋白修复敷料	陕西巨子生物技术有限公司

表 2 主要仪器

仪器	厂家	货号
4℃ 电冰箱	中国美菱公司	/
-20℃ 电冰箱	中国美的公司	BCD-272W
台式低温高速离心机	湘仪集团	TGL-16M
全自动化学发光图像分析系统	Tanon-5200	/
小型垂直电泳槽	上海天能科技有限公司	VE-180B
转移电泳槽	上海天能科技有限公司	VE-186
显微镜	明美	/
全自动立式高压灭菌锅	上海博讯实业有限公司	YXQ-S-50A
-80℃ 电冰箱	中国美菱公司	DW-HL668
普通 PCR 仪	BIOER	TC-96CG/H/
实时荧光定量 PCR 仪	杭州博日科技有限公司	FQD-96A
台式低温高速离心机	湘仪集团	TGL-16K
超净工作台	AIRTECH	SW-CJ-2FD
酶标仪	BioTek	ELX808

续表 2

仪器	厂家	货号
电泳仪电源	上海六一	DYY-10
脱色摇床	海门市其林贝尔仪器制造有限	TS-2
多功能水平电泳槽	上海天能科技有限公司	HE-120
电热恒温水浴锅	上海一恒科学仪器有限公司	HWS-2
分析天平	舜宇恒平仪器	FA2004
掌上离心机	SCILOGEX	D1008E
新型金属浴	ThermoQ	CHB-T2
微波炉	美的	MI-L21

漩涡混匀器	SCILOGEX	MX-F
微孔板恒温振荡器	奥盛	MB100
常温离心机	SCILOGEX	DM041
小型空气恒温摇床	上海五相	THZ-03
电动吸引器	鱼跃	7A-23D
超纯水系统	灿诗	/
生物安全柜	FUXIA	BSC-13

1.2 银屑病小鼠模型建立及给药

选用 6 周龄, 体重约 18~20g 的 BALB/c 雄性小鼠 (来自广西医科大学实验动物中心), 所有动物实验程序均通过广西医科大学实验动物伦理会批准。所有小鼠于动物房适应性饲养 7 天后, 麻醉后脱毛, 默认按照体重随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组 (药物本维莫德)、试验组 (药物本维莫德+可预 R); 脱毛第二天, 除空白对照组外, 其余组别小鼠在裸露背部每日涂抹 5% 咪喹莫特乳膏 62.5mg/只, 给药当天记为第 0 天, 连续 7d 给药, 制造银屑病样皮损模型; 阳性对照组外用涂抹阳性药物 (本维莫德乳膏), 2 次/天/只; 试验组外用涂抹阳性药物 (本维莫德乳膏)+可预重组胶原蛋白修复敷料 (可预 R) 2 次/天/只, 连续治疗 7 天。

1.3 小鼠银屑病样皮损面积和 PASI 评分

通过观察银屑病面积和严重程度指数 (PASI) 评分来评估小鼠皮损严重情况, 同时针对小鼠模型的差异对临床 PASI 评分进行了调整, 即整体评分中未将受影响的皮肤面积纳入考量^[13]。对皮损处红斑、鳞屑和增厚的状况分别按 0 至 4 分给予评分, PASI 评分标准: 无=0 分; 轻度=1 分; 中度=2 分; 重度=3 分; 极重度=4 分。

1.4 HE 染色

第 7 天处死小鼠, 取小鼠背部皮肤组织, 福尔马林溶液固定, 并使用石蜡包埋、切片, 按标准程序用苏木精和伊红染色, 然后用光镜观察组织结构变化, 进行病理变化分析。

1.5 MASSON 染色

为评估小鼠皮损皮肤纤维化状况, 先将石蜡切片脱蜡至水, 随后依次用自来水和蒸馏水冲洗; 用 Regaud 氏或 Weigert 苏木精液染核 5-10 分钟, 充分清洗, 染色过度时用盐酸和酒精区分后再用蒸馏水冲洗; 用 Masson 丽春红酸性复红液处理 5-10 分钟, 以 2% 冰醋酸水溶液浸泡, 再用 1% 磷钼酸水溶液分化 3-5 分钟, 不洗涤直接用苯胺蓝或浅绿色溶液染色 5 分钟, 接着用 0.2% 冰醋酸水溶液浸泡; 最后经 95% 酒精、无水酒精处理, 用透明二甲苯透明后以中性胶封片。用光镜观察组织结构变化和胶原纤维分布。

1.6 ELISA 法测定皮肤组织中细胞因子含量

在空白孔加标准品与标本通用稀释液，其余相应孔中加标本或不同浓度标准品（100 μ L/孔），用封板胶纸封住反应孔，于 37℃ 恒温箱中避光孵育 90 分钟，之后洗板 5 次；接着在空白孔加生物素化抗体稀释液，其余孔加入生物素化抗体工作液（100 μ L/孔），用新封板胶纸封住反应孔，在 37℃ 恒温箱内避光孵育 60 分钟，再洗板 5 次；随后空白孔加酶结合物稀释液，其余孔加入酶结合物工作液（100 μ L/孔），用新封板胶纸封住反应孔，置于 37℃ 恒温箱中避光孵育 30 分钟，又洗板 5 次；然后加入显色底物（TMB）100 μ L/孔，在 37℃ 恒温箱中避光孵育 15 分钟；最后加入反应终止液 100 μ L/孔，混匀后即刻（3 分钟内）测量 OD450 值，检测皮肤组织匀浆中 TNF- α 、IL-23 和 IL-17A 的表达水平。

1.7 qPCR 检测

为检测 Nrf2、keap1、NF- κ B 的表达水平，先取适量组织与 700 μ L TRIzol Reagent 裂解液充分吹打混匀，提取总 RNA。接着用广州赛维尔生物科技有限公司的 SureScript-First-strand-cDNA-synthesis-kit 试剂盒进行 mRNA 逆转录，取出各成分室温融化、短暂离心后置于冰上，依次加入 Total RNA 14 μ L（ $<5 \mu$ g）、SureScript RTase Mix(20 \times)1 μ L、SureScript RT Reaction Buffer(5 \times)4 μ L、Primer 1 μ L，再短暂离心，于普通 PCR 仪按 25℃ 5 min、50℃ 15 min、85℃ 5 s、4℃ 的条件逆转录。

逆转录产物 cDNA 用 0.08 ml ddH₂O (RNase/DNase free) 稀释 5-20 倍，按 cDNA 3 μ L、5 \times BlazeTaq qPCR Mix 5 μ L、PCR forward primer (2 μ M) 1 μ L、PCR reverse primer (2 μ M) 1 μ L，加 ddH₂O 至 20 μ L 配置反应体系。反应液短暂离心后，在 CFX96 实时荧光定量 PCR 仪进行 40 个循环反应（预变性 95℃ 1 min、变性 95℃ 20s、退火 55℃ 20s、延伸 72℃ 30s），采集荧光、制作扩增与溶解曲线，读取 Ct 值并用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因的相对表达量。

1.8 ROS 和抗氧化酶 SOD 试剂盒检测

在空白孔加入标准品与标本通用稀释液，其余对应孔加入标本或不同浓度标准品（每孔 100 μ L），用封板胶纸封好反应孔，置于 37℃ 恒温箱避光孵育 90 分钟，之后洗板 5 次；接着，空白孔加生物素化抗体稀释液，其余孔加生物素化抗体工作液（每孔 100 μ L），用新封板胶纸封孔，37℃ 恒温箱避光孵育 60 分钟，再洗板 5 次；随后，空白孔加酶结合物稀释液，其余孔加酶结合物工作液（每孔 100 μ L），用新封板胶纸封孔，37℃ 恒温箱避光孵育 30 分钟，又洗板 5 次；之后，每孔加入 100 μ L 显色底物（TMB），37℃ 恒温箱避光孵育 15 分钟；

最后，每孔加入 100 μ L 反应终止液，混匀后 3 分钟内即刻测量 OD450 值。

1.9 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差（Mean \pm SD）描述，两组比较采用 t 检验。符合正态分布的变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关分析法进行检验，若不符合正态分布，则使用 Spearman 相关分析法。P $<$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 可预重组胶原蛋白修复敷料对小鼠银屑病样皮损的影响及 PASI 评分

如图 1 所示，空白对照组所有小鼠背部皮肤在整个实验期间均无改变；而模型组小鼠的背部皮肤出现红斑、褶皱且红斑颜色逐渐加深，皮肤出现鳞屑样改变且局部增厚，而阳性对照组（药物本维莫德）以及试验组（药物本维莫德+可预 R）对 IMQ 诱导的红斑、鳞屑和增厚等银屑病样皮损症状均具有缓解作用（图 1）。PASI 评分结果显示，模型组小鼠的总分评分较空白对照组显著增高（P $<$ 0.001）；而阳性对照组以及试验组的评分与模型组小鼠相比均呈现不同程度的降低（P $<$ 0.001）（表 3）。

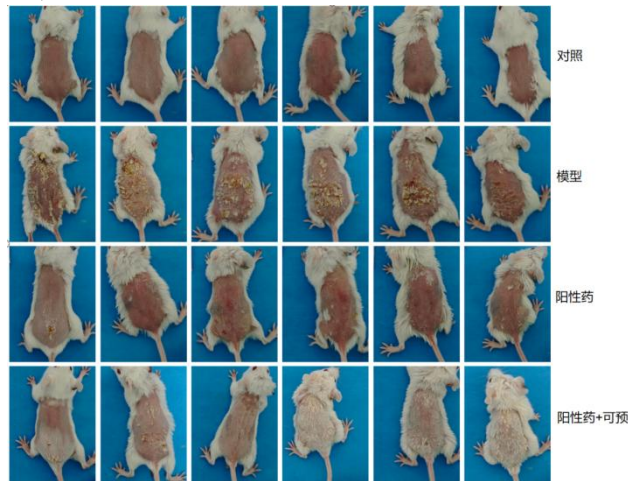


图 1 动物取材前银屑病模型及对应治疗大体图

表 3 小鼠 PASI 评分

PASI	1	2	3	4	5	6
空白对照组	0	0	0	0	0	0
模型组	6	7	5	6	8	4
阳性对照组	2	1	4	4	4	3
试验组	1	2	2	3	2	2

2.2 可预重组胶原蛋白修复敷料对细胞因子表达的影响

通过 ELISA 检测 TNF- α ，IL-23 和 IL-17A 的蛋白

水平,发现 TNF- α , IL-23 和 IL-17A 的蛋白水平均是模型组比空白对照组升高 ($P<0.05$),阳性对照组比模型组降低 ($P<0.05$),试验组比模型组降低 ($P<0.05$) (图 2A)。SOD 的结果也证明了模型组比空白对照组降低 ($P<0.05$),阳性对照组比模型组升高 ($P<0.05$),试验组比模型组升高 ($P<0.05$) (图 2B);

2.3 可预重组胶原蛋白修复敷料对基因表达水平的影响

RT-PCR 检测 Nrf2, keap1, NF- κ B 的 mRNA 表达水平,结果发现 Nrf2, keap1 的 mRNA 表达水平模型组比空白对照组降低 ($P<0.05$),阳性对照组比模型组升高 ($P<0.05$),试验组比模型组升高 ($P<0.05$),NF- κ B 的 mRNA 表达水平是模型组比空白对照组升高 ($P<0.05$),阳性对照组比模型组降低 ($P<0.05$),试验组比模型组降低 ($P<0.05$) (图 2C);

2.4 可预重组胶原蛋白修复敷料对小鼠氧化应激的影响

对小鼠组织进行 ROS 检测氧化应激,发现同样是模型组比空白对照组升高 ($P<0.05$),阳性对照组比模型组降低 ($P<0.05$),试验组比模型组降低 ($P<0.05$) (图 2D)。

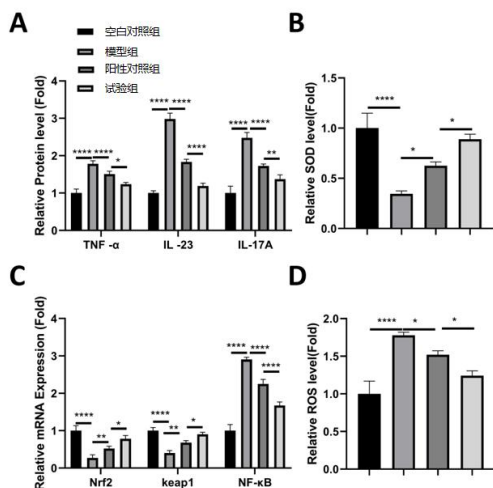


图 2 检测动物水平 TH1/TH17 细胞的变化及关键靶点表达水平 (A, 小鼠细胞因子的表达水平) (B, 小鼠 SOD 水平) (C, 小鼠基因的表达式) (D, 小鼠 ROS 水平)

2.5 可预重组胶原蛋白修复敷料对银屑病小鼠皮肤组织病理学改变的影响

小鼠背部皮肤组织 HE 染色结果显示 (图 2),空白对照组表皮结构完整清晰,表皮层较薄,细胞排列较为整齐紧密,未见明显病理变化。与空白对照组相比,模

型组角质层过度角化、表皮层棘层肥厚,表皮突延长、起伏,真皮层单核及多核细胞浸润,乳突上顶。与模型组相比,阳性对照组表现出组织损伤程度减轻,细胞形态及排列有所改善,细胞核异常情况可能有所缓解。试验组细胞排列致密且更为趋近正常,细胞核形态与大小一致;相对阳性对照组有所改善 (图 3)。

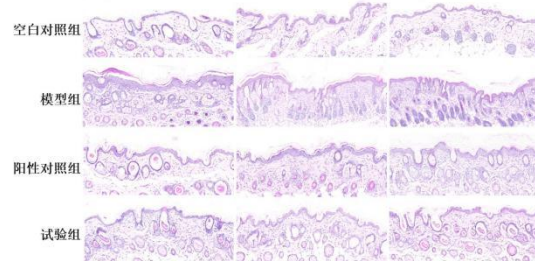


图 3 HE 染色结果对比 (倍数 40)

2.6 可预重组胶原蛋白修复敷料对小鼠组织结构变化和胶原纤维分布的影响

经 MASSON 染色处理后进行观察分析,如图 4 所示,空白对照组中,组织结构完整,胶原纤维呈蓝色,均匀分布于细胞外基质,细胞核形态规则且染色清晰,未见病理性胶原增生或聚集。模型组胶原纤维异常增生并形成致密沉积区域,表现为蓝色染色面积显著增加且厚度增大,提示细胞外基质过度累积。阳性对照组中,胶原沉积程度较模型组减轻,蓝色区域面积减少且分布更为均匀,细胞核排列规则性改善。试验组干预后,胶原纤维沉积进一步减少,染色区域面积接近空白对照组水平,组织结构重塑显著,细胞核形态及分布恢复正常,表明试验组干预有效促进了组织修复。胶原蛋白面积如图 5 所示,其中 Control 代表空白对照组,Model 代表模型组,Model+阳性药代表阳性对照组,Model+阳性药+可预 R 代表试验组。

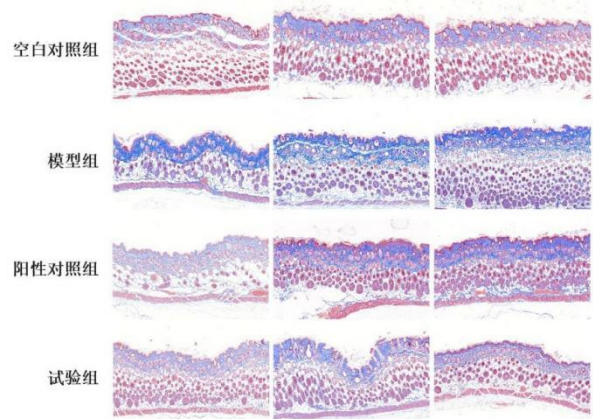


图 4 MASSON 染色结果 (倍镜数 40)

Control Model+ 阳性药
Model Model+ 阳性药+ 可预R

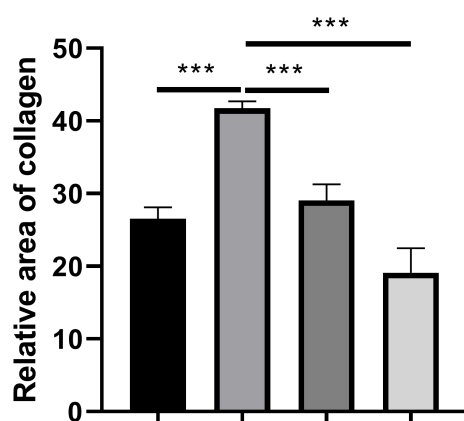


图 5 胶原蛋白相对面积

3 讨论

目前,银屑病作为慢性、反复发作且系统性的难治疾病,其发病机制尚未能完全阐明。但根据以往的实验研究发现,某些细胞因子在银屑病的发病机理中发挥着十分关键的作用,特别是位于发生病变部位的外周血里,可以检测到 IL-23 及 Th17 类细胞因子的高水平表达^[14,15]。而这一现象,可以由 IL-23/IL-17 轴学说来进行解释。该学说指出,当 IL-17/IL-23 通路被激活时,树突状细胞(DCs)、淋巴细胞、巨噬细胞和角质形成细胞(KCs)会被进一步活化并分泌大量的炎性细胞因子,其中就含有 IL-23、IL-17、TNF- α 等细胞因子。因而这些细胞因子和免疫细胞在病变部位之中相互促进,形成正反馈循环,从而放大了炎症免疫反应,加剧组织的损伤^[16-20]。本研究正通过这一机制,构建小鼠模型来探究治疗机理。利用 5% 的咪喹莫特涂抹小鼠裸露背部,可以激活 TLR7/TLR8 来促进免疫和炎症反应。角质形成细胞的异常增生及其正常分化过程的受阻,是咪喹莫特作用于树突状细胞后引发的结果。这一过程中,咪喹莫特首先激活树突状细胞,促使其分泌包括 TNF- α 、IL-6、IL-17 和 IL-1 β 等在内的多种细胞因子,进而导致了上述的细胞行为变化^[21]。在本研究中,通过 ELISA 检测模型组的 TNF- α 、IL-23 和 IL-17A 的蛋白水平比空白对照组高,可以进一步表明咪喹莫特能诱导小鼠银屑病的模型构建,符合既往的研究结果^[22]。与此同时,针对上述机制,本次实验研究也表明,可预重组胶原蛋白修复敷料可以通过抑制 TNF- α 、IL-23 和 IL-17A 细胞因子的表达水平,从而减轻显著减轻小鼠银屑病的免疫炎症反应,减轻组织的损伤破坏。

SOD 是一种广泛存在于生物体内的抗氧化酶,具备高效清除体内超氧阴离子自由基的能力。根据研究结果

显示, SOD 在改善银屑病症状方面扮演了关键角色^[23],这进一步表明了氧化应激在银屑病病理过程中的重要性。SOD 通过清除羟自由基、过氧化氢以及过氧化物等有害的自由基,从而保护细胞膜遭受破坏。本研究结果发现,在试验组中 SOD 水平有进一步的升高,且在 ROS 检测氧化应激研究中发现氧化应激水平进一步下降。说明可预重组胶原蛋白修复敷料具有提高 SOD 活性的作用,增强机体的抗炎能力,缓解银屑病的症状。

为从病理角度去深入了解可预重组胶原蛋白修复敷料对银屑病治疗的效果,本研究采用 HE 染色和 MASSON 染色观察小鼠背部皮肤组织的病理学变化以及纤维化的程度。研究发现,在模型组中组织结构出现紊乱,细胞排列结构不规则,细胞发育结构异常,同时伴有胶原纤维异常增生,而试验组的病理表现为更明显的组织修复的迹象,胶原纤维沉积进一步减少,染色区域面积接近空白对照组水平,组织结构重塑显著,细胞核形态及分布恢复正常。因此,可预重组胶原蛋白修复敷料在促进银屑病样皮损修复和正常细胞再生方面有着独特的优势。

综上所述,可预重组胶原蛋白修复敷料在银屑病的治疗中可以发挥良好的辅助治疗作用,改善银屑病病症的同时,引起的不良反应较少且轻微,有望在银屑病的实际临床中发挥更大的作用。

参考文献

- [1]Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. The Lancet. 2021 Apr 3; 397(10281): 1301-1315.
- [2]Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. The Journal of the American Medical Association. 2020 May 19; 323(19): 1945-1960.
- [3]Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. American Journal of Clinical Dermatology. 2018 Jun; 19(3): 405-423.
- [4]Tian D, Lai Y. The relapse of psoriasis: mechanisms and mysteries[J]. JID Innovations, 2022, 2(3): 100116.
- [5]Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2018 Dec; 55(3): 379-390.
- [6]Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, M

- assari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Oct 26; 22(21): 11574.
 - [7]Liang Y, Wang Y, Peng A, Li J, Zhang K. Molecular mechanisms and drug therapy of metabolism disorders in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2024; 35(1): 2375580.
 - [8]Ren, J., Chen, X., Wang, Hy. et al. Gentiopicroside ameliorates psoriasis-like skin lesions in mice via regulating the Keap1-Nrf2 pathway and inhibiting keratinocyte activation. *Acta Pharmacologica Sinica* (2025).
 - [9]Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007 Jul 21; 370(9583): 263-271.
 - [10]刘婧雯, 杨梅, 朱蕾. 羧胺三唑通过下调细胞因子和抗菌肽 S100A7 的表达改善实验性银屑病[J]. *药学报*, 2024, 59(11): 3085-3093.
 - [11]张悦, 贾元元, 孙秀丽, 等. 重组胶原蛋白在组织再生中的应用[J]. *中国生物医学工程学报*, 2024, 43(06): 741-750.
 - [12]胡欢, 李云兰, 张蕪, 等. 重组胶原蛋白在生物医药方面的应用[J/OL]. *生物化学与生物物理进展*, 1-27[2025-01-24].
 - [13]Li Y, Zhang G, Chen M, et al. Rutaecarpine inhibited imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis via inhibiting the NF- κ B and TLR7 pathways in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Jan; 109: 1876-1883.
 - [14]Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 May; 130(5): 1373-1383.
 - [15]Tonel G, Conrad C, Laggner U, et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2010 Nov 15; 185(10): 5688-5691.
 - [16]Friedrich M, Krammig S, Henze M, et al. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type 1 immunophenotype. *Archives of Dermatological Research*. 2000; 292(10): 519-521.
 - [17]Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14: 585-600.
 - [18]Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2011, 131: 677-687.
 - [19]Menter A, Krueger GG, Paek SY, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: a narrative review of mechanisms of action in psoriasis and associated comorbidities [J]. *Dermatology and Therapy*, 2021, 11: 385-400.
 - [20]Guo J, Zhang H, Lin W, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023 Nov 27; 8(1): 437.
 - [21]Wagner EF, Schonhaler HB, Guinea-Viniegra J, et al. Psoriasis: what we have learned from mouse models [J]. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010 Dec; 6(12): 704-714.
 - [22]Xiang Y, Wu X, Lu C, et al. An overview of acupuncture for psoriasis vulgaris, 2009-2014 [J]. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017 May; 28(3): 221-228.
 - [23]尉莉, 郜玉玲, 赵旭传. 超氧化物歧化酶与皮肤病[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2007(9): 802-804.
- 南宁市江南区科学研究与技术开发计划课题《广西银屑病专病数据库、随访服务系统建设及药物治疗评价研究》(合同编号: 20240826-10)
- 复杂基质样本生物分析湖南省重点实验室 2023 年第一批开放性招标课题《银屑病专病库建设及治疗药物临床疗效与安全性评价研究》(FZJZ-202304)
- 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题《本维莫德治疗轻中度寻常型银屑病疗效及对外周血细胞因子影响的研究》(合同编号: Z-A20221156)