

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.24.016

祛风地黄汤对银屑病模型小鼠皮损的改善作用*

夏立君, 张彦波

(河北省衡水市中医医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨祛风地黄汤对银屑病模型小鼠皮损的改善作用。方法 将60只BALB/c小鼠随机分为空白对照组(等体积0.9%氯化钠溶液)、模型组(等体积0.9%氯化钠溶液)、甲氨蝶呤组(1 mg/kg),以及祛风地黄汤低、中、高剂量组(8.76, 17.55, 35.10 g/kg),各10只。通过局部涂抹咪喹莫特以复制银屑病小鼠模型。建模成功后,各组小鼠灌胃相应药物或等体积0.9%氯化钠溶液。以银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评估小鼠皮损情况;以苏木素-伊红(HE)染色观察小鼠皮肤组织病理形态学;以酶联免疫吸附法检测小鼠血清中肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素6(IL-6)水平;以免疫组织化学法检测小鼠皮损组织中增殖细胞核抗原(PCNA)及CD3⁺的表达水平;以Western blot法检测小鼠皮损组织中叉头样转录因子3(Foxp3)及孤独核受体(ROR γ t)蛋白的表达水平。结果 与模型组比较,甲氨蝶呤组和祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠皮损组织表皮层厚度均显著减小,真皮层炎性细胞浸润程度均显著减轻;小鼠PASI评分和IL-17, IL-6水平,皮损组织PCNA, CD3⁺表达水平及ROR γ t蛋白表达水平均显著降低;IL-10, TNF- β 及Foxp3蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。结论 祛风地黄汤对模型小鼠银屑病皮损的改善作用明显,其机制可能与辅助性T细胞17/调节性T细胞失衡有关。

关键词:祛风地黄汤;银屑病;咪喹莫特;小鼠;辅助性T细胞17/调节性T细胞失衡;作用机制

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)24-0059-06

Effect of Qufeng Dihuang Decoction on Skin Lesions in Psoriasis Model Mice

XIA Lijun, ZHANG Yanbo

(Hengshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the effect of Qufeng Dihuang Decoction on skin lesions in psoriasis model mice. **Methods** A total of 60 BALB/c mice were randomly divided into blank control group (equal volume of 0.9% Sodium Chloride Solution), model group (equal volume of 0.9% Sodium Chloride Solution), methotrexate group (1 mg/kg) and Qufeng Dihuang Decoction low-, medium- and high-dose groups (8.76, 17.55, 35.10 g/kg), 10 rats in each group. Local application of imiquimod was used to replicate the psoriasis mice model. After successful modeling, mice in each group were gavaged with corresponding drugs or equal volume of 0.9% Sodium Chloride Solution. The skin lesions of mice were evaluated by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), the pathomorphology of skin tissue was observed by the hematoxylin-eosin (HE) staining, the levels of serum tumor necrosis factor- β (TNF- β), interleukin-10 (IL-10), interleukin-17 (IL-17) and interleukin-6 (IL-6) were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the expression levels of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and CD3⁺ in the tissue of skin lesions were detected by immunohistochemistry, the expression levels of forkhead like transcription factor 3 (Foxp3) and retinoic receptor-related orphan receptor gamma-t (ROR γ t) protein in the tissue of skin lesions were detected by Western blot. **Results** Compared with those in the model group, the thickness of epidermal layer and the degree of inflammatory cell infiltration of dermis were significantly reduced in methotrexate group and Qufeng Dihuang Decoction low-, medium- and high-dose groups, the PASI score and the levels of IL-17 and IL-6 decreased significantly, the expression level of PCNA, CD3⁺ and ROR γ t protein in skin lesions decreased significantly, and the levels of IL-10 and TNF- β , the expression level of Foxp3 protein increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Qufeng Dihuang Decoction can significantly improve psoriasis-like lesions in model mice, and its mechanism may be related to the imbalance of Th17/Treg cells. **Key words:** Qufeng Dihuang Decoction; psoriasis; imiquimod; mice model; imbalance of Th17/Treg cells; mechanism

银屑病是以红斑、鳞屑、浸润为主要特征的常见慢性炎性皮肤病,发病率高,病程长,且呈周期性反复发作,严重影响患者的生活质量^[1]。现代医学对于该病尚无特效治疗方法,西医内服、外用药及物理疗法均有一定不良反应,且停药后易复发,远期疗效较差^[2]。中药复方治疗本病副作用小,且能有效降低复发率,缩短病程^[3]。祛风地黄汤对治疗寻常型银屑病疗效良好,但其作用机

制的研究尚未见报道^[4]。银屑病发病机制涉及遗传、环境、内分泌、免疫异常等多种因素,其中辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)平衡失调引起的免疫功能异常为重要原因^[5]。本研究中以咪喹莫特复制银屑病小鼠模型,以祛风地黄汤灌胃,观察对小鼠皮损的改善作用,并探讨其通过调节Th17/Treg细胞免疫平衡而发挥作用的可能机制。现报道如下。

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2018550]。

第一作者:夏立君,女,硕士,主治医师,研究方向为中医治疗皮肤病,(电子信箱)frenchsunshine@163.com。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器:EG1160型石蜡包埋机、2135型组织切片机(德国 Leica 公司);CX23型光学显微镜(日本 Olympus 公司);GENion Plus型功能酶标仪(瑞士 Tecan 公司);Mirofuge 20 R型低温高速离心机(美国 Thermo Fisher 公司);165-8001型凝胶电泳仪、1652100型电转仪(美国 Bio-Rad 公司)。

药品、试剂、饮片:甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂,批号为026160674,规格为每片2.5 mg);咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,批号为190706,规格为每支3 g;凡士林(济宁百川化工有限公司,批号为200124);肿瘤坏死因子- β (TNF- β)、白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素6(IL-6)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(深圳达科为生物技术有限公司,批号分别为20191023, 20190921, 20190915, 20191018);增殖细胞核抗原(PCNA)及CD₃⁺抗体试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号分别为AE90282Ra, AE99106Ra);一抗孤独核受体 γ t(ROR γ t), Foxp3(美国 CST 公司,批号分别为185632, 185921)。生地(批号为200302)、熟地(批号为200219)、白蒺藜(批号为200206)、知母(批号为200118)、黄柏(批号为200311)、独活(批号为200210)、枸杞子(批号为2003008)、菟丝子(批号为2001250)、川牛膝(批号为200207)饮片均购自衡水市医药药材有限公司。

动物:SPF级BALB/c小鼠60只,雌性,6周龄,体重18~22 g,购于河北中旭检验检测技术有限公司,动物实验合格证号SYXK(冀)2020-009。饲养于SPF级实验动物房中。经医院实验动物伦理委员会批准,并遵守实验动物饲养和使用原则。

1.2 方法

复制模型与分组给药:将60只小鼠随机分为空白对照组(等体积0.9%氯化钠溶液)、模型组(等体积0.9%氯化钠溶液)、甲氨蝶呤组(1 mg/kg),以及祛风地黄汤低、中、高剂量组(8.76, 17.55, 35.10 g/kg),各10只。小鼠背部剃毛,形成约2 cm×2 cm大小的裸露区域,空白对照组小鼠每日定时涂抹等量凡士林42 mg;其余各组小鼠涂抹5%咪喹莫特乳膏42 mg,每日1次,连续8 d,以复制银屑病小鼠模型。涂抹1 h后,各组小鼠灌胃相应药物或等体积0.9%氯化钠溶液(0.1 mL/10 g),连续8 d。

银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI):每日观察并拍照记录各组小鼠的皮损变化,参照PASI评分标准^[6]对模型小鼠皮损处红斑、鳞屑及浸润增厚程度进行评分,无为0分,轻度为1分,中度为2分,重度为3分,极重度为4分,统计3项积分总和。

组织病理学观察:于小鼠眼球取血,并处死,取部分背部皮肤组织,以多聚甲醛溶液固定,脱水,石蜡包埋,作5 μ m切片,苏木素-伊红(HE)染色,中性树胶封片,光学显微镜下观察皮损组织病理形态并拍照。

血清TNF- β , IL-10, IL-17, IL-6水平测定:于小鼠眼球取血,离心,分离血清,按试剂盒说明书操作。样品孔加入待检血清10 μ L,稀释液40 μ L,抗体100 μ L,于37℃恒温箱中孵育1 h,洗涤液洗板5次,加入底物液100 μ L,37℃孵育15 min,显色,各孔加入终止液50 μ L,酶标仪检测吸光度(OD)值。以标准物的浓度为横坐标、OD值为纵坐标,绘制标准曲线,根据样品OD值,由标准曲线查出相应浓度,求相应含量。

PCNA和CD₃阳性表达测定:采用免疫组织化学法。取小鼠背部皮损组织于4%甲醛溶液中固定24 h,经乙醇脱水,二甲苯透明,作5 μ m石蜡切片。切片经脱蜡,透明,脱水后,以过氧化氢孵育20 min,抗原热修复,BSA封闭20 min,一抗4℃条件下过夜,二抗37℃条件下孵育20 min, SABC 37℃条件下孵育20 min, DAB显色后封片,光学显微镜下观察拍照,每例标本随机选取5个视野计数PCNA和CD₃的阳性细胞表达数。

ROR γ t和Foxp3蛋白表达测定:采用Western blot法。取小鼠背部皮损组织,匀浆后加入RIPA裂解液提取总蛋白,以BCA法测定蛋白含量。取10 μ L蛋白样品上样,转膜,室温封闭2 h,加入一抗(1:1 000),4℃孵育过夜,回收一抗,TBST清洗3次,加入二抗(1:5 000),室温孵育2 h,回收二抗,TBST清洗3次,以显色剂显影。Image J软件将条带灰度值数字化,目的条带与内参条带灰度比值为各目的蛋白相对表达量。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

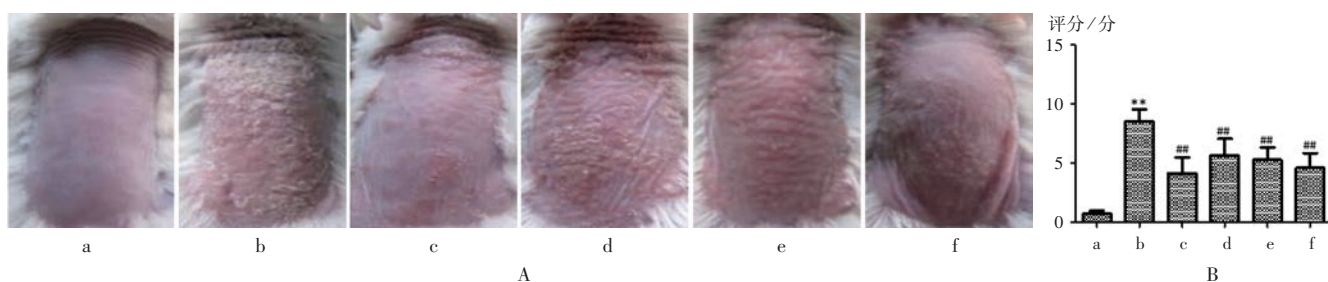
2 结果

2.1 小鼠皮损情况

空白对照组小鼠皮肤平坦光滑,无红斑、鳞屑及增厚改变。模型组小鼠皮肤褶皱,皮损处可见明显鳞屑、红斑、皮肤增厚隆起的银屑样改变。甲氨蝶呤组及祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠的皮损症状明显减轻,红斑逐渐消退,鳞屑脱落,皮肤增厚减退,皮损症状改善情况随着祛风地黄汤给药剂量的增大而更加明显。与空白对照组比较,模型组小鼠PASI评分显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组及祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠PASI评分均显著降低($P < 0.01$)。详见图1。

2.2 小鼠皮损组织病理学

空白对照组小鼠皮肤组织的表皮层薄,细胞浸润少。模型组小鼠表皮细胞层明显增厚,真皮层可见大量



a. 空白对照组 b. 模型组 c. 甲氨蝶呤组 d. 祛风地黄汤低剂量组 e. 祛风地黄汤中剂量组 f. 祛风地黄汤高剂量组
A. 皮损图片 B. 统计数据

注:与空白对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。下图、下表同。

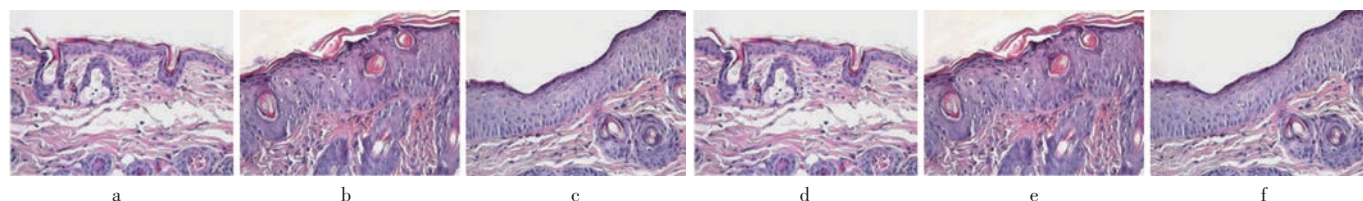
图1 各组小鼠背部皮损变化及 PASI 评分

a. blank control group b. model group c. methotrexate group d. Qufeng Dihuang Decoction low-dose group
e. Qufeng Dihuang Decoction medium-dose group f. Qufeng Dihuang Decoction high-dose group

A. Skin lesion pictures B. Statistical data

Note: Compared with those in the blank control group, ** $P < 0.01$; compared with those in the model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, as well as the following figures and tables.

Fig. 1 Changes of back skin lesions and PASI score of mice in each group



a. 空白对照组 b. 模型组 c. 甲氨蝶呤组 d. 祛风地黄汤低剂量组 e. 祛风地黄汤中剂量组 f. 祛风地黄汤高剂量组

图2 各组小鼠皮损组织病理学观察(HE, ×200)

a. blank control group b. model group c. methotrexate group d. Qufeng Dihuang Decoction low-dose group e. Qufeng Dihuang Decoction medium-dose group f. Qufeng Dihuang Decoction high-dose group

Fig. 2 Histopathological observation of skin lesions of mice in each group (HE, ×200)

炎性细胞浸润,皮损组织呈银屑病样改变。甲氨蝶呤组及祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠皮损表皮层较模型组平整,增厚减小,真皮层炎性细胞浸润明显减少。详见图2。

2.3 小鼠血清炎性因子水平

与空白对照组比较,模型组小鼠血清中 TNF- β 和 IL-10 水平均显著降低,IL-17 和 IL-6 水平均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组及祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠血清中 TNF- β 和 IL-10 水平均显著升高,IL-17 和 IL-6 水平均显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。详见表1。

表1 各组小鼠血清中 TNF- β , IL-10, IL-17, IL-6 水平比较
($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 10$)

Tab. 1 Comparison of serum TNF- β , IL-10, IL-17 and IL-6 levels in each group ($\bar{X} \pm s$, ng/mL, $n = 10$)

组别	剂量(mg/kg)	TNF- β	IL-10	IL-17	IL-6
空白对照组		150.76 $\pm$ 16.08	48.16 $\pm$ 8.02	15.65 $\pm$ 5.29	25.42 $\pm$ 5.86
模型组		84.89 $\pm$ 10.71**	21.39 $\pm$ 6.51**	38.43 $\pm$ 4.14**	51.75 $\pm$ 7.09**
甲氨蝶呤组		127.38 $\pm$ 19.52##	39.57 $\pm$ 6.84##	22.95 $\pm$ 5.17##	32.47 $\pm$ 7.26##
祛风地黄汤低剂量组	8.76	103.52 $\pm$ 20.44#	29.59 $\pm$ 5.42##	31.56 $\pm$ 6.43#	43.82 $\pm$ 8.60#
祛风地黄汤中剂量组	17.55	108.76 $\pm$ 18.50##	32.62 $\pm$ 7.93##	27.17 $\pm$ 4.06##	39.25 $\pm$ 7.14##
祛风地黄汤高剂量组	35.10	115.40 $\pm$ 17.95##	36.31 $\pm$ 5.78##	24.35 $\pm$ 4.26##	35.43 $\pm$ 5.49##

0.05, $P < 0.01$)。详见表1。

2.4 小鼠皮损组织 PCNA 表达水平

空白对照组小鼠表皮层较薄,基底层可见 PCNA 阳性表达细胞,呈线性分布。与空白对照组比较,模型组小鼠皮损组织的表皮着色细胞层数显著增加,阳性细胞广泛分布于表皮层,阳性细胞数显著增多($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组及祛风地黄汤低、中、高剂量组小鼠皮损组织的表皮着色细胞层数较模型组显著减少,阳性细胞多分布于基底层,阳性细胞数显著减少($P < 0.01$)。详见图3。

2.5 小鼠皮损组织 CD3⁺表达水平

空白对照组小鼠皮肤的真皮层可见少量 CD3⁺细胞零星分布。与空白对照组比较,模型组小鼠皮肤的真皮层 CD3⁺表达水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组及祛风地黄汤中、高剂量组小鼠皮肤的真皮层 CD3⁺表达水平显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。详见图4。

2.6 小鼠皮损组织 ROR γ t 和 Foxp3 蛋白表达水平

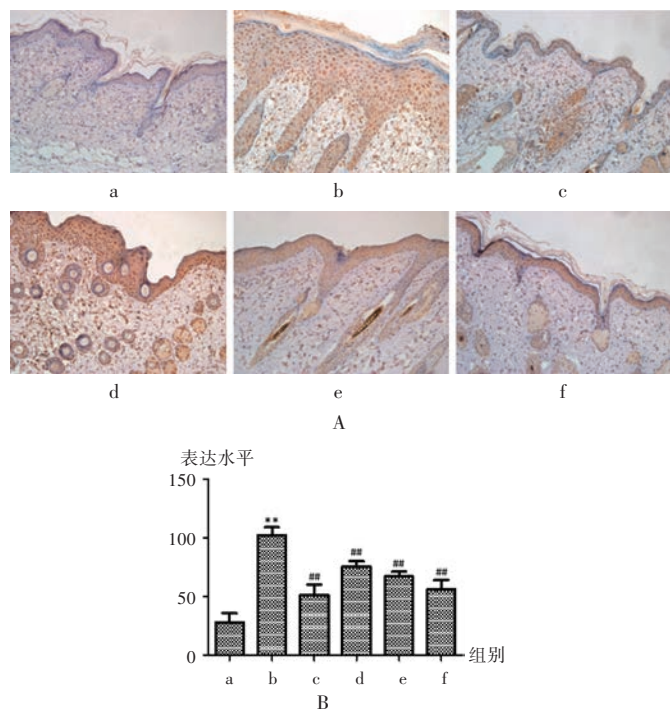
与空白对照组比较,模型组小鼠皮损组织中 ROR γ t 蛋白表达水平显著升高, Foxp3 蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,甲氨蝶呤组及祛风地黄汤

低、中、高剂量组小鼠皮损组织中 ROR γ t 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.01$), Foxp3 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.01$)。详见图 5。

3 讨论

银屑病在全球的发病率为 2% ~ 3%, 且有逐年上

升趋势^[7]。该病多以对症治疗控制复发为主, 如用卡泊三醇、维 A 酸、糖皮质激素类等外用软膏, 内服抗生素、免疫抑制剂等内用药, 以及光化学疗法、水疗法等物理疗法进行治疗^[8]。银屑病需长期治疗, 而各种疗法都有一定程度的不良反应, 且停药后易复发, 远期疗效较差^[2]。



a. 空白对照组 b. 模型组 c. 甲氨蝶呤组 d. 祛风地黄汤低剂量组 e. 祛风地黄汤中剂量组 f. 祛风地黄汤高剂量组

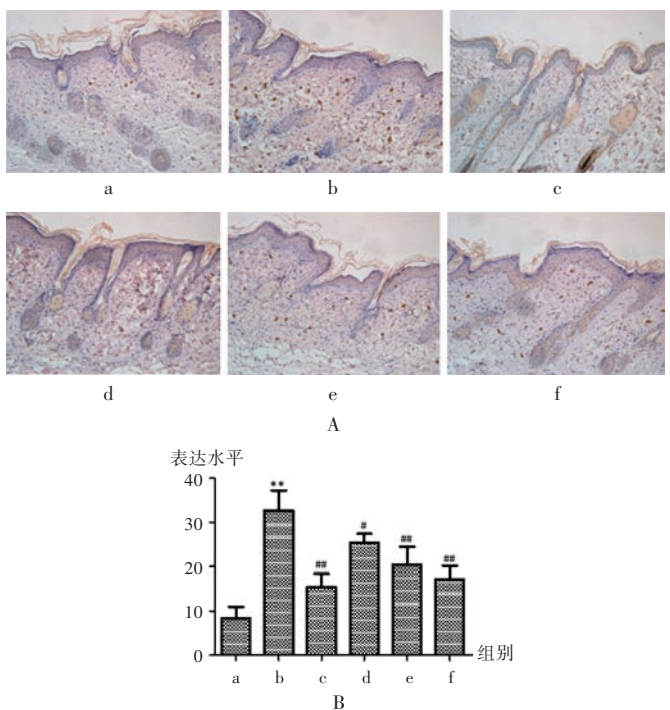
A. PCNA 表达 B. 统计数据

图 3 各组小鼠皮损组织中 PCNA 的表达 (HE, $\times 200$)

a. blank control group b. model group c. methotrexate group d. Qufeng Dihuang Decoction low-dose group e. Qufeng Dihuang Decoction medium-dose group f. Qufeng Dihuang Decoction high-dose group

A. Expression of PCNA B. Statistical data

Fig. 3 Expression of PCNA in skin lesions of mice in each group (HE, $\times 200$)



a. 空白对照组 b. 模型组 c. 甲氨蝶呤组 d. 祛风地黄汤低剂量组 e. 祛风地黄汤中剂量组 f. 祛风地黄汤高剂量组

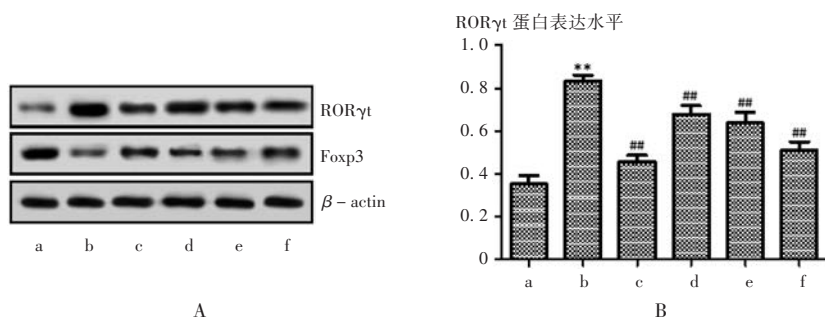
A. CD3⁺ 表达 B. 统计数据

图 4 各组小鼠皮损组织中 CD3⁺ 的表达 (HE, $\times 200$)

a. blank control group b. model group c. methotrexate group d. Qufeng Dihuang Decoction low-dose group e. Qufeng Dihuang Decoction medium-dose group f. Qufeng Dihuang Decoction high-dose group

A. Expression of CD3⁺ B. Statistical data

Fig. 4 Expression of CD3⁺ in skin lesions of mice in each group (HE, $\times 200$)



a. 空白对照组 b. 模型组 c. 甲氨蝶呤组 d. 祛风地黄汤低剂量组 e. 祛风地黄汤中剂量组 f. 祛风地黄汤高剂量组

A. 电泳图 B, C. 统计数据

图 5 小鼠皮损组织中 ROR γ t 和 Foxp3 的蛋白表达

a. blank control group b. model group c. methotrexate group d. Qufeng Dihuang Decoction low-dose group e. Qufeng Dihuang Decoction medium-dose group f. Qufeng Dihuang Decoction high-dose group

A. Electrophoretic chart B, C. Statistical data

Fig. 5 Expression of ROR γ t and Foxp3 protein in skin lesions of mice

中药复方治疗本病能有效降低复发率,缩短病程,其具体机制亟待进一步探究^[3]。银屑病发病机制复杂,其中免疫细胞的分化异常是关键^[9],而 Th17 及 Treg 免疫功能失调是近年来的研究热点。Th17 和 Treg 细胞均属 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群,二者关系密切,功能上相互制约,在正常机体中保持动态平衡状态^[10]。银屑病患者外周血及皮损区存在 Th17 型细胞因子的过度活化,同时 Treg 细胞的活性及功能受到抑制^[11]。Th17 所分泌的 IL-17 和 IL-6 等促炎因子能放大炎症反应,促进银屑病局部皮损的炎症浸润^[12]。Treg 能通过表达 IL-10、TNF- β 等抑炎细胞因子发挥免疫调节功能,抑制 T 细胞的增殖分化,减轻过度免疫及炎症反应^[13]。ROR γ t 和 Foxp3 为 Th17 和 Treg 细胞分化的特异性转录因子,其表达能直接反映 Th17 与 Treg 细胞的功能与活性^[14]。ROR γ t 的过度表达可诱导炎症产生,Foxp3 是 Treg 细胞发挥免疫调节功能的重要蛋白,二者比例的失调与 Th17/Treg 细胞失衡密切相关。当 ROR γ t 表达水平持续上升、Foxp3 表达水平不断下降时,最终导致 Treg / Th17 细胞免疫失衡,使皮肤炎症进一步加重,成为皮损反复迁延的关键环节^[15]。

传统中医将银屑病归属为“白疔”范畴,将其病因病机多论述为营血不足、化燥生风、外风侵袭、肌肤失养而发,认为风邪贯穿于该病的整个病程^[16]。初起时外感风邪与寒、热、燥、湿之邪夹杂,蕴结肌肤而致病,或因阴血不足、生风化燥、皮肤失养而发;随着病情的进展,气血运行不畅,致经络闭阻、气血瘀滞、血瘀生风而使病情加重,迁延不愈^[17]。因此,“治风”在银屑病的治疗中极为重要。风邪侵扰为其外因,气血亏虚为其内因,故治疗当遵循“治风先治血”的原则,以滋阴养血为治本,以祛风通络为治标,使气血充足,血行通畅,则“血行风自灭”。祛风地黄汤出自《医宗金鉴》,主治鹅掌风及诸疮燥裂,有祛风止痒、养血润燥之功效。其组方中,生地清热凉血,熟地滋阴补血,两药相伍共奏滋阴养血之功效,为君药;枸杞子、菟丝子滋补肝肾、养益肾精,知母、黄柏滋阴降火、润燥,共为臣药;白蒺藜、独活祛风除湿、活络止痒,为佐药;川牛膝祛风利湿、通经活血,又能引经,为使药。全方补益肝肾、滋阴养血以治本,祛风以治标,共奏滋阴养血、祛风止痒功效。

咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型所产生的皮损形态、组织病理学变化及免疫细胞因子表达等均与人类银屑病极相似,是国内外公认的银屑病研究动物模型^[18]。本研究结果显示,祛风地黄汤能明显改善小鼠的皮损症状及 PASI 评分,减轻皮损组织表皮层增厚及真皮层炎症细胞浸润程度,角质细胞异常增殖与活化是引起银屑病表皮增厚的主要原因,PCNA 是反映皮损组织细胞增

殖活跃程度的指标^[19]。免疫组化结果可见,经祛风地黄汤治疗后,小鼠皮损组织中 PCNA 的阳性细胞数较模型组显著减少,多分布于基底层,提示祛风地黄汤能抑制银屑病模型小鼠表皮细胞的增殖分化。真皮层 T 淋巴细胞浸润及其免疫功能异常是银屑病的重要特征^[20],祛风地黄汤各剂量组小鼠真皮层 CD3⁺T 阳性细胞数较模型组显著减少,表明祛风地黄汤能抑制 T 细胞过度增殖,减轻真皮层 T 细胞浸润,从而改善皮肤免疫反应,缓解小鼠皮损症状。ELISA 及 Western blot 试验结果显示,祛风地黄汤能有效降低模型小鼠血清中 IL-17 和 IL-6 水平,升高 TNF- β 和 IL-10 水平,同时下调小鼠皮损组织中 ROR γ t 蛋白的表达,上调 Foxp3 蛋白的表达,提示祛风地黄汤可能通过降低 Th17 细胞因子和 ROR γ t 的表达,同时恢复 Treg 细胞活性及其功能蛋白 Foxp3 的表达,从而抑制 T 细胞向 Th17 型细胞分化,纠正 Th17/Treg 细胞免疫失衡,发挥对模型小鼠皮损的改善作用。

综上所述,祛风地黄汤对模型小鼠银屑病样皮损具有明显的改善作用,其机制可能与调节 Th17/Treg 免疫失衡有关。

参考文献

- [1] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.
- [2] RØNHOLT K, IVERSEN L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): 2297.
- [3] 刘欢第, 王 燕, 李 萍, 等. 中医药治疗银屑病临床研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11(9): 89-90.
- [4] 袁 锐. 祛风地黄汤加减治疗寻常型银屑病(血虚风燥证)的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [5] LAI R, XIAN DH, XIONG X, et al. Proanthocyanidins: novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells[J]. Redox Rep, 2018, 23(1): 130-135.
- [6] NIU XL, HUANG Y, GAO YL, et al. Interleukin-18 exacerbates skin inflammation and affects microabscesses and scale formation in a mouse model of imiquimod-induced psoriasis[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(6): 690-698.
- [7] TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. Epidemiology[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(3): 377-390.
- [8] WOO YR, CHO DH, PARK HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): 2684.
- [9] CHIRICOZZI A, ROMANELLI P, VOLPE E, et al. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 179.
- [10] FASCHING P, STRADNER M, GRANINGER W, et al. Therapeutic Potential of Targeting the Th17/Treg Axis in Autoimmune Disorders[J]. Molecules, 2017, 22(1): 134.