

自拟癣良方对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的治疗作用及机制研究

李金隆¹, 曹德森², 曹 岗¹

[摘要] 目的 观察自拟癣良方对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的治疗作用并探讨其作用机制。方法 BALB/c 小鼠随机分为正常组、模型组及口服外涂组, 每组 10 只。采用背部涂布 5% 咪喹莫特乳膏诱导建立 BALB/c 小鼠银屑病模型, 考察自拟癣良方对银屑病的治疗作用。于咪喹莫特乳膏诱导前, 以及诱导后第 3、7、10 及 12 天, 通过光声成像技术, 观察小鼠皮肤血管分布和迂曲变化, 评价自拟癣良方对血管异常新生的影响。采用苏木素-伊红染色, 评价实验小鼠皮肤局部病理变化。采用酶联免疫吸附试验检测小鼠皮肤组织及血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-17 (IL-17) 及白细胞介素-6 (IL-6) 等细胞因子含量变化。通过流式细胞术, 考察小鼠脾脏中 Treg、Th1、Th17 等细胞因子含量。结果 与模型组相比, 口服外涂组银屑病面积与严重性指数 (PASI) 评分显著下降 ($P < 0.01$), 口服外涂组皮肤中 TNF- α 、IL-17 及 IL-6 含量显著下调 ($P < 0.01$), 口服外涂组 Treg、Th17 及 Th1 细胞比例明显下降 ($P < 0.05$), 口服外涂组小鼠皮肤组织病理学 (Baker 法) 评分明显降低 ($P < 0.05$)。结论 自拟癣良方对银屑病具有良好治疗作用, 可通过免疫抑制作用抑制银屑病皮损。

[关键词] 银屑病; 小鼠; 中药; 光声成像; 免疫抑制

[中图分类号] R758.63

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-9960(2024)03-0219-06

DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2024.03.009

[引用本文] 李金隆, 曹德森, 曹 岗. 自拟癣良方对咪喹莫特诱导小鼠银屑病的治疗作用及机制研究[J]. 军事医学, 2024, 48(3): 219-224.

Therapeutic effects and mechanism of a self-formulated Chinese herbal formula for psoriasis induced by imiquimod in mice

LI Jinglong¹, CAO Desen², CAO Gang^{1*}

(1. College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Medical Equipment Engineering, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

*Corresponding author, Tel: 0571-61768532, E-mail: caogang33@163.com

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic effect of a self-formulated formula for psoriasis on imiquimod induced BALB/c mouse psoriasis model and explore its mechanism of action. **Methods** The BALB/c mice were randomly divided into the normal group, model group, and oral external group (all $n=10$). The BALB/c mouse psoriasis like model was induced by using back application of 5% imiquimod cream to verify the therapeutic effect of the self-formulated formula for psoriasis. Before induction with imiquimod cream, as well as on the 3rd, 7th, 10th, and 12th day after induction, the distribution and tortuous changes of blood vessels in the skin of mice were observed by using photoacoustic imaging technology to evaluate the effect of the formula on abnormal angiogenesis. The local pathological changes in the skin of experimental mice were evaluated by using the Hematoxylin-Eosin staining. The enzyme linked immunosorbent assay was used to detect changes in the content of cytokines such as tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-17 (IL-17), and interleukin-6 (IL-6) in mouse skin tissue and serum. By using the flow cytometry, the levels of cytokines such as Treg, Th1, and Th17 in mouse spleen were investigated. **Results** Compared with the model group, the area and severity index score of psoriasis (PASI) in the oral external group was significantly decreased ($P < 0.01$), and the levels of TNF- α , IL-17, and IL-6 in the skin of the oral external group were significantly down regulated ($P < 0.01$). Compared with the model group, the proportion of Treg, Th17, and Th1 cells in the oral external group was significantly reduced ($P < 0.05$), and the pathological scores of skin tissue (Baker's method) in the oral external group were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** Self-formulated formula for psoriasis has a good therapeutic effect on psoriasis and can suppress psoriasis skin lesions through immunosuppressive effects.

[Key words] psoriasis; mouse; Chinese herbal medicine; photoacoustic-image; immunosuppression

[作者简介] 李金隆, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药学

[作者单位] 1. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2. 解放军总医院医学工程科, 北京 100853

[通信作者] 曹 岗, Tel: 0571-61768532, E-mail: caogang33@163.com

银屑病是一种与环境因素相关的慢性炎症性皮肤病,是最常见的免疫系统疾病^[1],世界患病率达2%^[2],我国目前约有650万例银屑病患者^[3]。银屑病的危害性主要体现在患者形象严重损伤,对患者社交活动及精神状态造成较大影响^[4],同时明显增加罹患心血管疾病、代谢综合征、关节炎等疾病的风险^[5]。

目前,临床常用生物制剂治疗、物理治疗、局部治疗、系统治疗等手段来缓解银屑病皮损^[6],效果明显但容易复发,仅能改善银屑病部分症状。中医药治疗银屑病通过审症求因,强调标本兼治,既治疗银屑病症状,又调节脏腑功能,通过改变机体内环境达到从根本上治疗银屑病目的。

本研究结合现代医学研究及传统中医学研究,针对寻常型银屑病的病因——阴血不足、营卫不和、血瘀挟风,基于清热养阴、活血和营、祛风止痒的治疗思路,建立自拟癣良方。考虑到银屑病发病机制多为免疫细胞刺激角质形成细胞过度增殖,导致皮肤局部出现炎症性皮损、针尖状出血与血管迂曲^[7],本研究采用5%咪喹莫特软膏(imiquimod ointment, IMQ)诱导银屑病样小鼠模型,考察自拟癣良方对银屑病的治疗作用,并结合光声成像技术、酶联免疫吸附试验(ELISA)检测、流式细胞术等方法揭示自拟癣良方治疗银屑病的生物学机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级雌性BALB/c小鼠30只,7~8周龄,体重17~20 g[北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0006]。动物饲养于北京博瑞世安科技有限公司屏障设施[实验动物使用许可证号:SYXK(京)2022-0025]。饲养条件:温度(20~26)℃,湿度40%~70%,明暗交替环境,自由摄食和饮水。

1.1.2 实验药物 自拟癣良方由葛根、川芎、白芷、白芍、丹参、丹皮、牛膝、黄芩、黄柏、甘草、木瓜等药味组成。癣良口服液制备:采用小型热回流提取2次,减压真空浓缩后,进行无菌灌装。生药量33 660 g,出药量43 200 mL,每瓶灌装120 mL,共计360瓶。30%癣良乳膏制备:将60 mL癣良口服液代替同体积水相,以空白乳膏为辅料配置,转移至EP管内,4℃冰箱保存,给药当天从冰箱取出备用。

1.1.3 对照物 采用饮用纯净水为溶媒配制空白乳膏(表1)。配置方法:取白凡士林、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯及液体石蜡加热溶化,保温80℃;另取甘油加入纯化水中,加入十二烷基硫酸钠及羟苯乙

酯加热溶解,保温80℃。搅拌下将水相加入油相,搅拌至冷凝即得空白乳膏。

表1 空白乳膏配方组成

试剂名称	加入体积或质量
白凡士林	20 g
硬脂酸	20 g
液体石蜡	20 g
单硬脂酸甘油酯	14 g
十二烷基硫酸钠	2 g
甘油	20 g
羟苯乙酯	0.2 g
纯化水	94 mL

1.1.4 其他试剂 IMQ(四川明欣药业有限公司,批号:40220606);苏木素染色液(比克曼生物科技有限公司,批号:11003060);伊红染色液(北京索莱宝科技有限公司,批号:G1100);肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、小鼠白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附检测试剂盒(厦门仑昌硕生物科技有限公司,批号:Mar 2023)。

1.1.5 仪器 VICTOR Nivo 多功能酶标仪(美国Perk in Elmer公司);NovoCyte D2060R 流式细胞仪[安捷伦生物(杭州)有限公司];Axio Lab. A1 蔡司金相显微镜(德国Carl Zeiss公司);Citadel 2000 组织脱水机、HistoStar 组织包埋机、Excelsior ES Issue6 自动组织脱水机(赛默飞世尔科技有限公司);HM325切片机[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司];PHY-Ⅲ病理组织漂烘仪(江苏省常州市中威电子仪器有限公司);HS1145生物组织摊烤片一体机(金华市华速科技有限公司);VELOCITY 18R 多功能台式高速冷冻离心机(英国Dynamica公司);P50光栅扫描光声成像系统(德国iThera Medical公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及给药 BALB/c小鼠检疫合格后,随机分为正常组、模型组及模型+口服外涂给药组(口服外涂组),共3组,每组10只。动物分组后组间平均体重差异不超过 ± 2 g。

正常组、模型组及口服外涂组动物实验第3~12天每天经口灌胃给药2次,背部涂布给药3次。给药途径及单次给药剂量见表2。

1.2.2 动物模型制备 小鼠经70%二氧化碳吸入麻醉后,使用推毛器及脱毛膏剔除所有动物背部毛发,利用黑色记号笔在其皮肤表面位置相同处截取面积为2 cm $\times$ 3 cm的矩形区域,在模型组及口服外

涂组动物背部矩形区域均匀涂抹IMQ 54 mg,每天1次,连续涂抹7 d。7 d后,间隔1 d涂抹1次。IMQ涂抹在当天首次涂布空白乳膏或30%癣良乳膏前2 h进行,正常组剔除毛发后不做处理。

1.2.3 标本采集 实验结束后,动物经10%水合氯醛麻醉后,腹腔静脉采血,分离血清于-80℃保存。动物处死后,摘取脾脏。另取小鼠背部造模处皮肤,称重后充分展开,利用千分尺测量各组动物皮肤最厚部位厚度。将皮肤、脾脏分为2份,取一份皮肤组织与脾脏组织分别置于EP管内,-80℃保存,最后剩余皮肤组织充分展开,与剩余脾脏一同放置

于10%甲醛固定。

1.2.4 观察指标及方法

1.2.4.1 小鼠皮肤血管光声成像观察 在IMQ诱导前,以及诱导后第3、7、10及12天,利用光声成像仪对每组3只动物皮肤组织血管进行成像,观察造模处皮肤血管变化。

1.2.4.2 小鼠银屑病面积与严重性指数评分(PASI评分) 在IMQ诱导前,以及诱导后第3、5、7、10及12天,各组动物经70%二氧化碳麻醉后,对动物皮损处拍照并各进行1次PASI评分。具体评分标准见表3^[8]。

表2 剂量设计

组别	n	受试物名称	给予途径	单次给予剂量(mL·kg ⁻¹ /mL/只)
正常组	10	溶媒/空白乳膏	灌胃+背部涂布	20/0.2
模型组	10	溶媒/空白乳膏	灌胃+背部涂布	20/0.2
口服外涂组	10	癣良口服液/30%癣良乳膏	灌胃+背部涂布	20/0.2

表3 PASI评分标准

分值	皮肤厚度	银屑	红斑
0	皮损与正常皮肤平齐	无可见银屑	无红斑可见
1	皮损轻微高于正常皮肤表面	部分皮损表面上覆有银屑,以细微的银屑为主	呈淡红色
2	中等度隆起	大多数皮损表面完全或不完全覆有银屑,银屑呈片状	呈红色
3	皮损肥厚,隆起明显	几乎全部皮损表面覆有银屑,银屑较厚成层	呈深红色
4	皮损高度增厚,隆起极为明显	全部皮损表面均覆有银屑,银屑很厚成层	红色极深

1.2.4.3 小鼠脾脏Th细胞亚群计数 采集样本后,取各组小鼠的脾脏组织,制备成单细胞悬液,按照流式抗体说明书(Biolegend)进行抗体标记操作,抗体标记完成后,流式细胞仪检测Th1、Th2、Th17、Treg细胞比例。

Th1细胞因子标志为CD4⁺、IFN-γ⁺、IL-4⁻,Th2细胞因子标志为CD4⁺、IFN-γ⁻、IL-4⁺,故采用抗CD4-FITC抗体、抗IFN-γ-PE、抗IL-4APC抗体进行表面染色,通过检测CD4、IFN-γ和IL-4分选Th1、Th2细胞。Th17细胞因子标志为CD4⁺、IL-17A⁺、IL-22⁻,故采用抗CD4-FITC抗体、抗IL-17-PE、抗IL-22APC抗体进行表面染色,通过检测CD4、IL-17和IL-22分选Th17细胞。Treg细胞因子标志为CD4⁺、CD25⁺、FoxP3⁺,故采用抗CD4-FITC抗体、抗CD25-PE抗体、抗FoxP3APC抗体进行表面染色,通过检测CD4、CD25和FoxP3分选Treg细胞。

1.2.4.4 小鼠皮肤及血清炎症因子水平检测 采集样本后,取皮肤样本组织匀浆上清液,ELISA试剂盒检测匀浆上清液中TNF-α、IL-17、IL-6含量。

1.2.4.5 小鼠皮肤组织苏木素-伊红染色(HE染色)

及Baker法评分 采集样本后,皮肤组织经10%中性甲醛溶液二次固定后,脱水、透明,制成石蜡切片。脱蜡水化后,采用HE染色,脱水封片后,于LEICA DM3000显微成像系统观察摄像,参考Baker法^[9]进行组织病理学评分(表4)。

表4 Baker法组织病理学评分标准

项目	内容	组织学评分
角质层	Munro小脓肿	1.5
	角化不全	0.5~1.5(轻~重)
	角化过度	0.5
表皮层	表皮突延伸呈棒状	0.5~1.5(轻~重)
	棘层肥厚	1.0
	颗粒层消失	1.0
真皮层	炎性细胞浸润	0.5~1.5(轻~重)
	乳头上伸杆状变	1.0
	毛细血管扩张	0.5

1.3 统计学分析

使用SPSS 21.0软件处理研究数据。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因

素方差分析,两两比较若方差齐则运用LSD检验,若方差不齐则用Dunnett T3检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自拟癣良方对银屑病小鼠皮肤组织的影响

与正常组相比,模型组表皮及真皮层新生毛细血管数量明显增多,真皮层血管明显扩张、迂曲且数量明显增多,其余组间未见明显差异(图1A)。除正常组,各组小鼠PASI评分均升高。与模型组相比,口服外涂组实验第7天开始评分呈下降趋势,第12天实验结束时,评分显著下降(图1B)。与正常组小鼠皮肤相比,模型组小鼠皮肤出现明显银屑病样症状。模型组小鼠背部皮肤厚度增加,颜色呈红色,背部皮肤完全覆盖片状鳞屑。与模型组相比,口服外涂组小鼠背部皮肤厚度相对模型组减小,颜色呈淡红色,背部皮肤少量覆盖细微片状鳞屑(图1C)。小鼠皮肤病理切片Baker法评分结果显示,与模型组对比,口服外涂组评分明显下降(图1D)。HE染色结果显示,与正常组小鼠背部皮肤相比,模型组皮肤表皮层明显增厚,角质层角化不全,角质层单个Munro小脓肿,棘细胞层肥厚伴部分核周间隙轻微增宽,表皮突延伸呈棒状,真皮轻微炎性细胞浸润。口服外涂组小鼠皮肤表皮层明显增厚,棘细胞层肥厚伴部分核周间隙轻微增宽(图1E)。

2.2 自拟癣良方对银屑病小鼠脾脏中免疫细胞的影响

Th1($CD4^+$ 、 $IFN-\gamma^+$ 、 $IL-4^-$)细胞比例见图2A中

Q3区,Th2($CD4^+$ 、 $IFN-\gamma^+$ 、 $IL-4^+$)细胞比例见图2A中Q2区,Th17($CD4^+$ 、 $IL-17A^+$ 、 $IL-22^-$)细胞比例见图2B中Q3区,Treg($CD4^+$ 、 $CD25^+$ 、 $FoxP3^+$)细胞比例见图2C中Q2区。与正常组比较,模型组小鼠脾脏中Th1比例显著升高;与模型组比较,口服外涂组脾脏中Th1比例显著下降(图2D)。与正常组比较,模型组及口服外涂组小鼠脾脏中Th2比例显著下降(图2E)。与正常组比较,模型组小鼠脾脏中Th17比例显著升高;与模型组比较,口服外涂组皮肤组织中Th17比例显著下降(图2F)。与正常组比较,模型组小鼠脾脏中Treg比例显著升高;与模型组比较,口服外涂组皮肤组织中Treg比例显著下降(图2G)。

2.3 自拟癣良方对银屑病小鼠皮肤组织中炎症细胞因子水平的影响

与正常组比较,模型组小鼠皮肤组织中 $TNF-\alpha$ 含量显著升高,与模型组比较,口服外涂组皮肤组织中 $TNF-\alpha$ 含量显著下降(图3A)。与正常组比较,模型组小鼠皮肤组织中IL-17含量显著升高,与模型组比较,口服外涂组皮肤组织中IL-17含量显著下降(图3B)。与正常组比较,模型组小鼠皮肤组织中IL-6含量显著升高,与模型组比较,口服外涂组皮肤组织中IL-6含量显著下降(图3C)。

3 讨论

银屑病典型症状为皮肤上出现红斑,其上覆盖有银白色鳞屑,鳞屑易于刮脱,刮净后淡红发亮的半透明薄膜,刮破薄膜可见小出血点^[10]。银屑病发病机制主要与炎症细胞诱导的表皮角质形成细胞

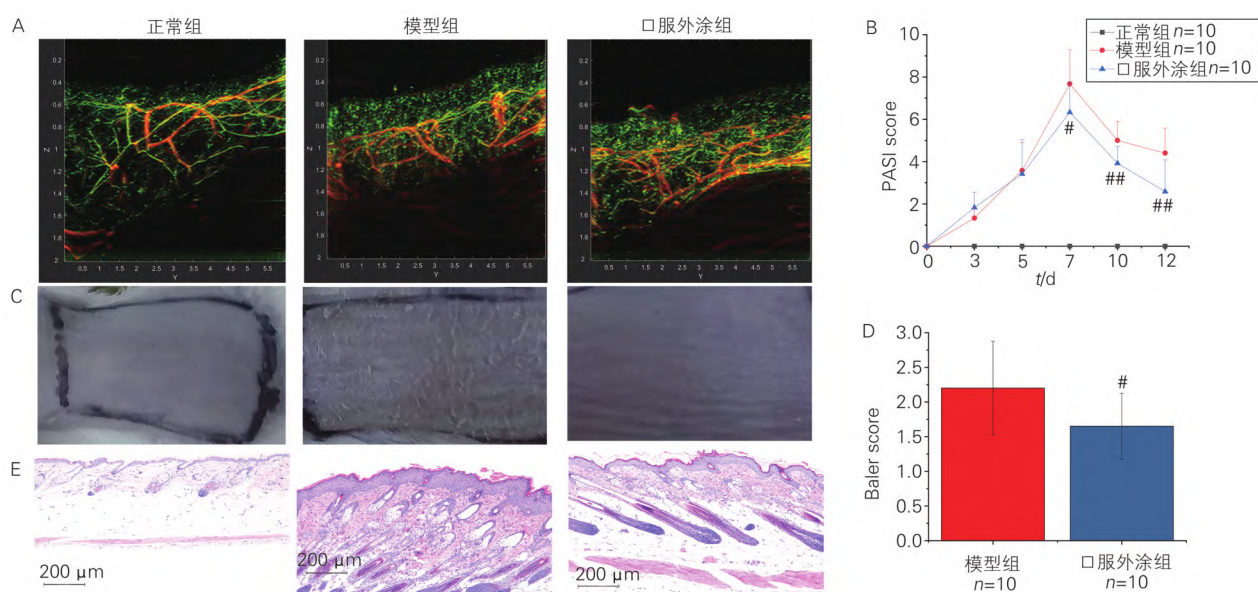


图1 自拟癣良方对小鼠银屑病模型小鼠的治疗作用

A. 各组皮肤血管光声成像变化; B. 各组 PASI 评分变化, $^{\#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$, 与模型组相比; C. 各组皮肤外观变化; D. 模型组和口服外涂组皮肤病理切片 Baker 法评分, $^{\#}P<0.05$, 与模型组相比; E. 各组皮肤病理切片, 标尺=200 μm 。

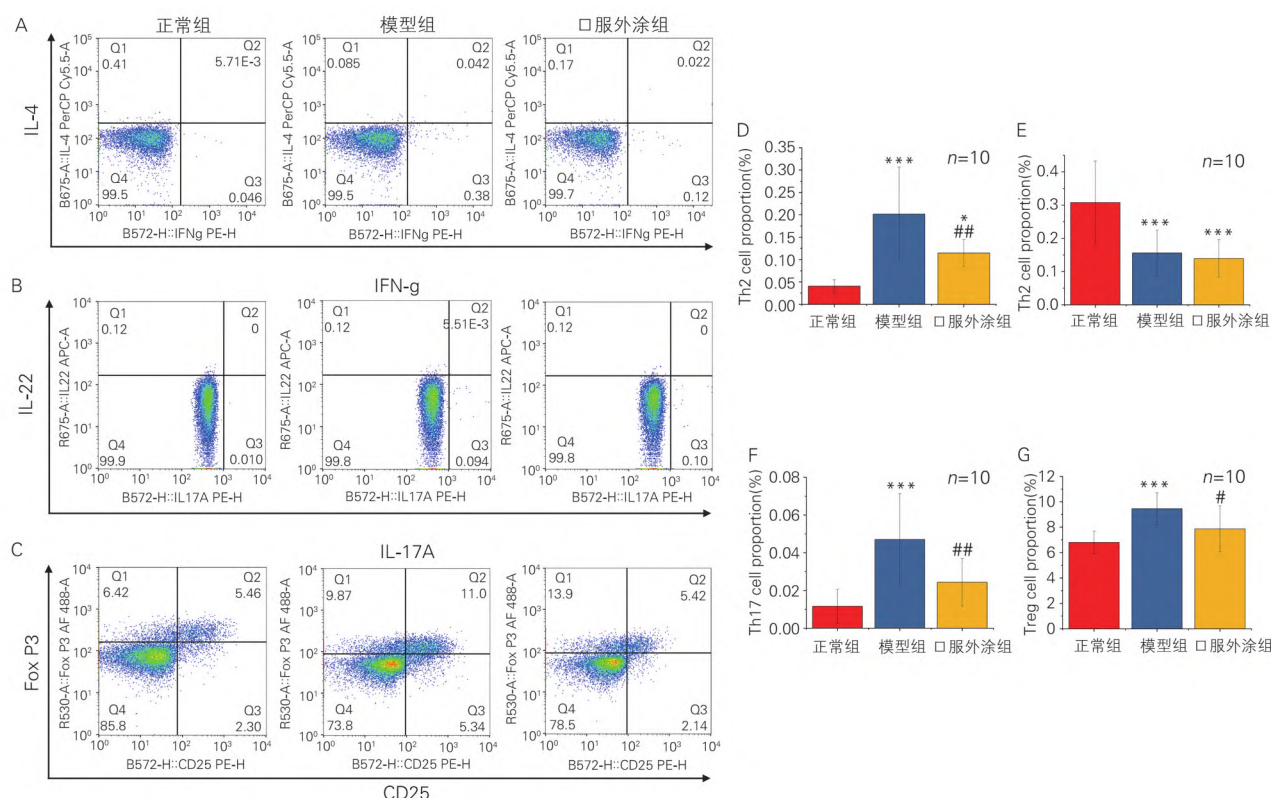


图2 自拟癣良方对小鼠脾脏细胞比例的影响

A. 各组 Th1、Th2 细胞流式图 (Th1: IFN- γ ⁺, IL-4⁻; Th2: IFN- γ ⁻, IL-4⁺); B. 各组 Th17 细胞流式图 (IL-17A⁺, IL-22⁻); C. 各组 Treg 细胞流式图 (CD25⁺, FoxP3⁺); D. 各组 Th1 细胞比例, * P <0.05, *** P <0.001, 与正常组相比, ## P <0.01, 与模型组相比; E. 各组 Th2 细胞比例, *** P <0.001, 与正常组相比; F. 各组 Th17 细胞比例, *** P <0.001, 与正常组相比, ## P <0.01, 与模型组相比; G. 各组 Treg 细胞比例, *** P <0.001, 与正常组相比, * P <0.05, 与模型组相比。

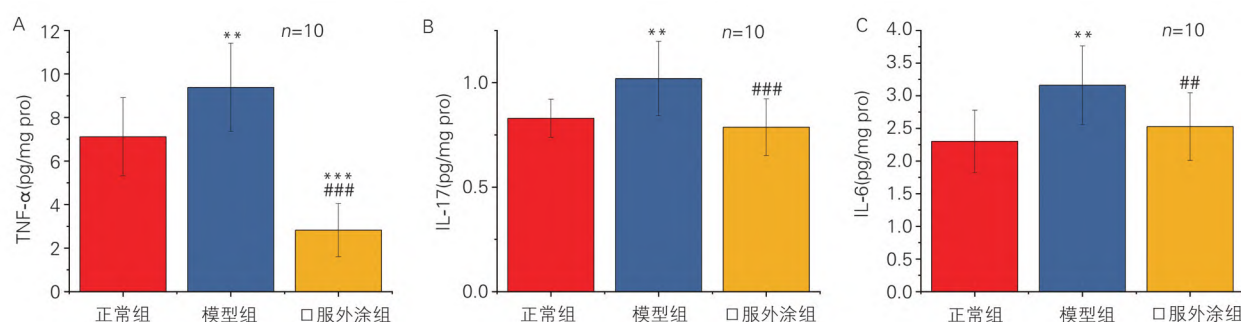


图3 自拟癣良方对银屑病小鼠皮肤组织中炎症细胞因子水平的影响

A. 各组 TNF- α 因子含量, ** P <0.01, *** P <0.001, 与正常组相比, ### P <0.001, 与模型组相比; B. 各组 IL-17 因子含量, ** P <0.01, 与正常组相比, ### P <0.001, 与模型组相比; C. 各组 IL-6 因子含量, ** P <0.01, 与正常组相比, ## P <0.01, 与模型组相比。

过度增殖,且皮损出现针尖状出血、银屑病特有的血管异常迂曲有关^[11]。通过治疗,皮损症状改善往往伴随血管结构正常化^[12]。

中医学对遗传病有独特的认知与治疗方法。银屑病皮损红肿且有干燥鳞屑,属于典型的风燥之邪滞留肌肤。皮损针尖状出血、血管迂曲及慢性炎症,属于血分燥热、阴血不足。中医学认为,遗传病属于先天禀赋不足,而肾为先天之本,补养肾源则补养先天,方可根治银屑病。

本研究以肌肤中有风燥之邪、血分燥热为核

心,辅以补养先天的思路,总结出具有祛风止痒、凉血养阴作用的自拟癣良方。本方以葛根、木瓜、白芷等药味祛除肌肤中之风邪、调和营卫,以川芎、丹参、黄芩等药味凉血解毒、散血分之热,以甘草调和诸药,并采用独特的配伍方式补养肾源,根治银屑病。

本研究分别采用病理学考察与血管光声成像的方式,考察自拟癣良方对皮肤免疫的调节作用,并观察其对血管异常新生的抑制作用。小鼠外观变化与病理变化结果显示,与模型组对比,口服外

涂组小鼠皮肤症状显著改善,提示自拟癣良方对银屑病的治疗作用显著。

银屑病皮肤局部炎症主要是因为Th17细胞分泌IL-17、IL-22等炎症细胞因子诱导皮肤局部趋化因子、促进细胞因子等表达和分泌,促进Th17细胞募集和活化,进一步分泌大量细胞因子,在银屑病皮损中形成持续活化的炎症环路^[13]。IL-17可直接促进血管内皮生长、毛细血管新生^[14]。此外,Th1细胞分泌IFN- γ 与TNF- α 共同参与炎症反应和角质化过程^[15]。流式细胞术及皮肤炎症因子检测结果提示,自拟癣良方可降低脾脏中Treg、Th17、Th1细胞比例、抑制皮肤中TNF- α 生成,表明拟癣良方可通过免疫抑制作用治疗银屑病。

为考察自拟癣良方对小鼠皮肤血管的影响,本研究采用光栅光声成像技术对各组小鼠皮肤进行成像分析。该技术是临床新兴的皮肤病诊断技术,可在无创、无外源性造影剂、非电离环境下检测小鼠皮下血管变化,并生成高分辨率血管网络信息^[16]。尤其,该技术可实时观测真皮层中毛细血管变化,并基于表皮及真皮层血管形态学特征对多种皮肤病进行区分^[17]。血管光声成像结果显示,与正常组对比,各组小鼠皮肤血管明显扩张、迂曲,其余各组间无明显差异,提示自拟癣良方无法抑制真皮血管新生与扩张,其作用机制或与直接抑制血管新生无关。

本研究表明,自拟癣良方可能通过抑制Treg、Th17、Th1细胞生成,降低皮肤中TNF- α 、IL-17等细胞因子水平等免疫调节作用抑制银屑病。本研究基于传统中医药治疗银屑病,养阴清热、祛风散邪的思路,首次从遗传病多为先天禀赋不足,应补养先天的角度,研发出一种有望彻底治愈银屑病的中成药药物,并初步揭示了自拟癣良方治疗银屑病的作用机制,为其进一步开发提供了一定理论基础,有望为中医药治疗银屑病提供新的治疗策略和药物研发思路。然而本研究仍存在诸多不足,需要进一步探索自拟癣良方的主要有效成分、调节脾脏细胞生成与降低皮肤中炎症因子的代谢通路及分子机制。且将于未来的临床研究中,进一步探索自拟癣良方治疗寻常型银屑病的作用机制,为临床提供安全可靠、疗效优异的银屑病治疗药物。

【参考文献】

[1] GRIFFITHS C E M, ARMSTRONG A W, GUDJONSSON J E, et al.

Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.

[2] GRIFFITHS C E M, BARKER J N W N. Psoriasis 1 - pathogenesis and clinical features of psoriasis[J]. Lancet, 2007, 370(9583): 263-271.

[3] 丁晓岚, 王婷琳, 沈佚薇. 中国六省市银屑病流行病学调查[J]. 中国皮肤性病杂志, 2010, 24(7): 598-601.

[4] 徐嵩森. 寻常型银屑病治疗现状评价[J]. 中国卫生产业, 2015, 12(27): 69-71.

[5] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review[J]. J Am Med Assoc, 2020, 323(19): 1945-1960.

[6] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.

[7] BLAUVELT A, CHIRICOZZI A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis[J]. Clin Rev Allerg Immu, 2018, 55(3): 379-390.

[8] LUO D Q, WU H H, ZHAO Y K, et al. Original research: different imiquimod creams resulting in differential effects for imiquimod-induced psoriatic mouse models[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(16): 1733-1738.

[9] BAKER B S, BRENT L, VALDIMARSSON H, et al. Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines[J]? Br J Dermatol, 1992, 126(2): 105-110.

[10] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.

[11] LU Y, YANG Y Q, ZHANG J H, et al. Anti-angiogenic efficacy of PSORI-CM02 and the associated mechanism in psoriasis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 649591.

[12] VÝBOHOVÁ D, ADAMICOVÁ K, MELLOVÁ Y, et al. Microvascular changes in relation to inflammation and epidermal hyperplasia in chronic cutaneous lesions of psoriasis vulgaris[J]. Histol Histopathol, 2017, 32(5): 461-470.

[13] GHORESCHI K, BALATO A, ENERBÄCK C, et al. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10275): 754-766.

[14] LIU R, LAURIDSEN H M, AMEZQUITA R A, et al. IL-17 promotes neutrophil-mediated immunity by activating microvascular pericytes and not endothelium[J]. J Immunol, 2016, 197(6): 2400-2408.

[15] BELPAIRE A, VAN GEEL N, SPEECKAERT R. From IL-17 to IFN- γ in inflammatory skin disorders: is transdifferentiation a potential treatment target[J]? Front Immunol, 2022, 13: 932265.

[16] MALLIDI S, LUKE G P, EMELIANOV S. Photoacoustic imaging in cancer detection, diagnosis, and treatment guidance[J]. Trends Biotechnol, 2011, 29(5): 213-221.

[17] AGUIRRE J, SCHWARZ M, GARZORZ N, et al. Precision assessment of label-free psoriasis biomarkers with ultra-broadband optoacoustic mesoscopy[J]. Nat Biomed Eng, 2017, 1(5): 0068.

(骆媛媛 编辑 2023-12-12 收稿)