

· 临床论著 ·

基于网络药理学探讨银屑 I 号治疗银屑病的作用机制

杭怡宁¹ 钟欣欣¹ 黎锦添¹ 吴清¹ 黄树宏¹ 谢玉彬¹ 李秋恠¹ 查旭山²

摘要 目的 应用网络药理学研究方法预测银屑 I 号药物成分的作用靶点,并与银屑病相关靶点进行映射,拓扑出银屑 I 号成分—靶点—疾病网络并进行富集分析,探讨银屑 I 号治疗银屑病可能的作用机制。
方法 应用中药系统药理学(TCMSP)数据库和分析平台及文献检索挖掘出银屑 I 号药物所对应的成分,通过中药成分靶点(HIT)数据库及 Swiss 靶点预测数据库检索出成分对应的靶点。在疾病靶点数据库(TTD),Drugbank(DBD)数据库及 DisGeNet 数据库中获取银屑病对应的靶点。使用 Cytoscape 构建银屑 I 号成分—靶点—疾病网络及核心网络,应用 ClueGo 对靶点进行 GO-BP 富集分析及 KEGG 通路分析。
结果 筛选出银屑 I 号成分—靶点—疾病网络中共 42 个相关靶点及 59 个相应化合物,共得出 12 条主要信号通路,其中血管内皮生长因子(VEGF)信号通路及皮质类固醇反应信号通路在网络中具有串话作用。
结论 银屑 I 号通过直接或间接作用靶点调控多条信号通路,改善银屑病炎症浸润、角质形成细胞异常分化及异常新生血管生成等病理因素,从而发挥银屑病的治疗作用。

关键词 网络药理学;银屑 I 号;靶点;作用机制;通路分析

Analysis of Mechanism of Psoriasis I Based on Network Pharmacology HANG Yi-ning¹, ZHONG Xin-xin¹, LAI KAM Tim¹, WU Qing¹, HUANG Shu-hong¹, XIE Yu-bin¹, LI Qiu-yi¹, and CHA Xu-shan² 1 First Clinical Medicine College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 2 Department of Dermatology, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405)

ABSTRACT Objective To predict the targets of active components of Psoriasis I (P I) by the network pharmacology, to map related targets of psoriasis and analyze key nodes of interaction topologically, thus comprehensively exploring possible pharmacological mechanism of P I for treating psoriasis. **Methods** The chemical ingredients of P I were collected from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP) and Analysis Platform and literature retrieval. Ingredients corresponding targets were obtained from Herbal Ingredients' Targets (HIT) Database and Swiss Target Prediction Database (Swiss). Significant genes associated with psoriasis were retrieved from Therapeutic Target Database (TTD), Drugbank Database (DBD), and DisGeNet Database. The components-targets-psoriasis networks and core networks were constructed using Cytoscape. According to ClueGo, GO-BP enrichment analysis and KEGG pathway analysis of the targets were performed. **Results** Totally 59 correspondent components, 42 associated targets, and 12 main signal pathways were obtained. Of them, vascular endothelial growth factor (VEGF) signal pathway, and signal pathways response to corticosteroid were considered as bridge signal pathways with cross-talk functions. **Conclusion** P I comprehensively improved pathological factors of psoriasis including inflammatory infiltration, abnormal differentiation of keratinocytes, and abnormal angiogenesis by regulating multiple signaling pathways directly or indirectly, thus playing therapeutic roles in treating psoriasis.

KEYWORDS network pharmacology; Psoriasis I; target; mechanism; analysis of signal pathways

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81573980);广东省科技厅项目(No. 2017A020215058)

作者单位:1. 广州中医药大学第一临床医学院(广州 510405); 2. 广州中医药大学第一附属医院皮肤科(广州 510405)

通讯作者:查旭山, Tel: 13926439380, E-mail: chaxushan@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20190710. 112

银屑病是一种由免疫介导的慢性炎症性皮肤病,是皮肤科临床中的常见病、多发病,目前发病原因尚缺乏定论^[1],因具有一定损容性,常对患者身心造成较大负担^[2]。中医学根据皮损形态将其命名为“松皮癣”、“干癣”、“蛇虱”、“白壳疮”等,现规范称“白疔”^[3]。银屑 I 号是国医大师禚国维教授治疗银屑病的一条经验方,在多年的临床实践中已证实其对银屑病,尤其是血热型银屑病患者效果显著,但其针对银屑病的作用机制及靶点尚不明确。由于中药复方具有成分复杂、作用环节多、难以量化等特点,围绕复方的研究常具有一定困难。本研究采用网络药理学的研究思路,从宏观角度对复方药物组成和疾病进行靶点通路分析,试图在前期研究的基础上从一个新的角度探讨银屑 I 号治疗银屑病可能的作用机制,并为后续研究提供思路。

资料与方法

1 银屑 I 号的药物组成及对应成分的筛选 银屑 I 号由 13 味中药组成,分别为土茯苓、板蓝根、大青叶、当归、白花蛇舌草、川芎、车前草、地肤子、半边莲、蜂房、泽泻、白鲜皮及甘草。为获取蜂房对应成分化合物信息,在 PubMed 中以“Nidus Vespae”为关键词进行检索,共获得有效文献 2 篇^[4,5],其余 12 味中药应用中药系统药理学(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP)数据库和分析平台^[6]依次录入,获得相应成分化合物信息后参考文献方法依次以生物利用度(OB) > 30%,药物相似性(DL) > 0.18,药物对小肠上皮细胞的通透性(Caco2) > -0.4,血脑屏障(BBB) > -0.3 为条件进行筛选^[7,8],得出各药对应有效成分化合物信息。

2 银屑 I 号成分—靶点分析 应用中药成分靶点(Herbal Ingredients' Targets, HIT)数据库^[9]及 Swiss 靶点预测数据库^[10]进行验证靶点和预测靶点的垂钧:在 HIT 数据库中直接录入银屑 I 号各药对应的化合物成分以获取目前已获实验验证的作用靶点,对于其他目前尚未得到实验验证的成分,首先在有机小分子生物活性数据库(PubChem)^[11]中获取化合物相对应的 SMILES 号,并依次录入 Swiss 靶点预测数据库,得出预测靶点,而后将此两类靶点进行汇总整理。

3 银屑病疾病—靶点分析 应用疾病靶点数据库(Therapeutic Target Database, TTD)^[12]、Drugbank 数据库(DBD)^[13]及 DisGeNet 数据库^[14]进行疾病—靶点的检索:3 个数据库均以“psoriasis”为关键词进行检索获得相应疾病靶点,在 TTD 中剔除状态

异常的药物及其所对应的靶点;在 DisGeNet 数据库检索后以疾病特异性指数(disease specificity index, DSI)高低进行排序并得出中位数,舍弃 DSI 低于中位数的与银屑病相关性较低靶点,而后将以上 3 个数据库来源的靶点进行汇总整理。

4 银屑 I 号药物—靶点—疾病网络及核心网络的构建 在构建药物—靶点—疾病网络前使用 UniProt 数据库,种属选择“Homo sapiens”,对上述两步所有获得的靶点名称进行标准化,得出单一的 UniProt ID 及通用基因名。将获得的两组靶点数据分别录入 Excel 软件进行合并,得出药物和疾病所对应的共同靶点,并将筛选后得出的银屑 I 号药物对应化合物进行编号,标记为 YX-01,02,03……。使用 Cytoscape^[15]进行药物—靶点—疾病的构建,其中将“药物”设置为圆形“○”,“靶点”设置为菱形“◇”,设置节点自由度(degree)越高越趋近于蓝绿色。将所有节点自由度进行排序计算,选取自由度大于平均值的靶点获取药物—靶点—疾病核心网络,在核心网络图中设置节点大小与自由度相关。

5 靶点通路分析 应用 Cytoscape 软件中 ClueGo 插件、集合 GO-BP 和 KEGG 数据库对靶点进行通路分析,在 ClueGo 界面将物种选定为“Homo”,依次录入成分与疾病对应的共有靶点,同时勾选 KEGG 分析为本次生物过程,默认 $\kappa:0.4$,设定 $P \leq 0.05$ 为筛选条件绘制靶点通路富集分析网络,设置圆圈越大反映富集程度越高,颜色越接近反映生物功能越相似。

结果

1 药物对应成分的筛选结果 经文献检索共获得蜂房生物活性成分 16 个,其余 12 味药物经 TCMSP 数据库共检索到活性成分 1 175 个,根据 OB、DL、Caco2、BBB 参数依次进行筛选得到生物活性成分 127 个,即最终获得银屑 I 号有效对应成分共 143 个。

2 银屑 I 号成分—靶点及银屑病疾病—靶点垂钧 经过 HIT 数据库及 Swiss 靶点预测数据库筛选,143 个有效成分最终共获得 407 个验证靶点及 1 080 个预测靶点。应用 TTD、DBD 及 DisGeNet 数据库进行综合检索,剔除 TTD 中状态异常及 DisGeNet 数据库中 DSI < 0.535 (DSI 中位数)的靶点,最终共得到银屑病疾病靶点 394 个。

3 银屑 I 号成分—靶点—疾病网络的构建(图 1,2,表 1) 将所有成分—靶点及疾病—靶点名称标准化后使用 Excel 软件进行合并,最终获得 42 个相关靶点及 59 个对应化合物,使用 Cytoscape 构建银

屑 I 号成分—靶点—疾病网络图,见图 1。根据网络分析得出 degree 范围在 1 ~ 17 之间,平均值为 3.59,以节点 degree 在 3.59 ~ 17 作为核心网络的筛选条件得出核心网络图,其中核心成分 18 个,对应编号见表 1,核心靶点 15 个,分别为前列腺素 G/H 合成酶 1 (prostaglandin G/H synthase1, PTGS1),前列腺素 G/H 合成酶 2 (prostaglandin G/H synthase2, PTGS2),凋亡调节因子 Bcl-2 (BCL2),花生四烯酸 5-脂加氧酶 (arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5),花生四烯酸 15-脂加氧酶 B (arachidonate 15-lipoxygenase B, ALOX15B),花生四烯酸 12-脂加氧酶 (arachidonate 12-lipoxygenase, ALOX12),ATP 结合盒亚家族 G 成员 2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2),羟甾醇受体 LXR α (oxysterols receptor LXR- α , 简称 NR1H3),血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, 简称 FLT1),表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR),表皮生长因子受体 3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, ERBB3),血管内皮生长因子受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor 3, 简称 FLT4),血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, 简称 KDR),组织蛋白酶 L2 (cathepsin L2, 简称 CTSV) 以及肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, 简称 TNF),见图 2。

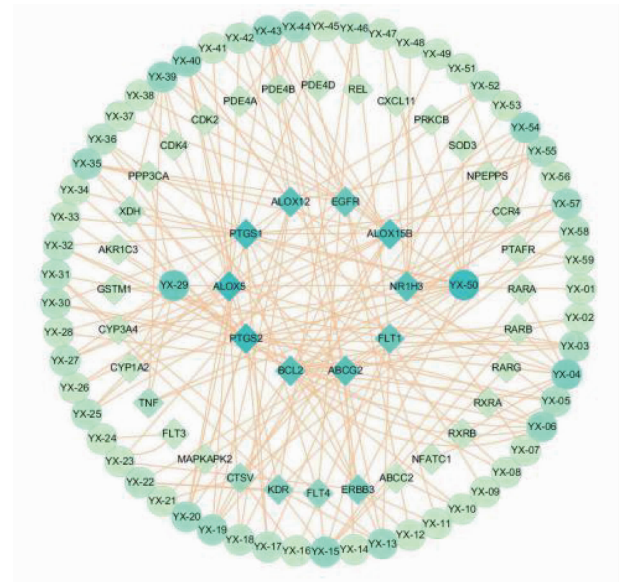


图 1 银屑 I 号成分—靶点—疾病网络图

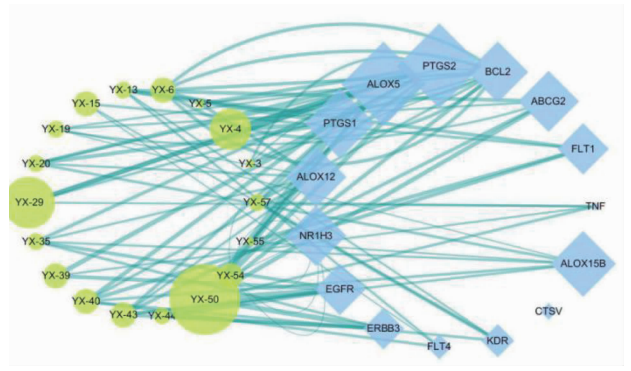


图 2 银屑 I 号成分—靶点—疾病核心网络

4 网络的靶点通路分析(图 3,表 2) 经 Clue-Go、集合 Go-BP 分析与 KEGG 数据库进行靶点通路分析后得出靶点通路富集分析网络图如图 3,反映出银屑 I 号作用于银屑病主要的通路共 12 条,其中具有串话作用的通路为血管内皮生长因子代谢通路及皮质类固醇反应信号通路。12 条作用通路对应的基因信息见表 2。

讨 论

银屑 I 号是国医大师禩国维教授治疗寻常型银屑病的经验方,尤其对皮损散发全身、色红、鳞屑明显、

瘙痒灼热、舌质红苔黄的血热型患者最为适合。方中土茯苓、板蓝根、大青叶、白花蛇舌草、半边莲清热解毒,当归活血祛瘀,蜂房、川芎行气祛风止痛,泽泻、车前草利湿,地肤子、白鲜皮祛风止痒,甘草解毒调和诸药,符合中医中“治风先治血,血行风自灭”的思想。网络药理学是在系统生物学和多向药理学快速发展的基础上提出的药物设计新策略,这一概念由 Hopkins AL 于 2007 年首先提出^[16],并于 2008 年提出将以往新药研发的“疾病—单靶点—单药物”模式转换

表 1 银屑 I 号成分—靶点—疾病核心网络对应成分编号表

编号	成分	编号	成分	编号	成分
YX-03	刺槐素 <i>acacetin</i>	YX-04	赤杨酮 <i>alnusone</i>	YX-43	芳香膜菊素 <i>odoratin</i>
YX-57	汉黄芩素 <i>wogonin</i>	YX-05	黄芩素 <i>baicalein</i>	YX-44	川芎嗪 <i>perlolyrine</i>
YX-54	豆甾醇 <i>stigmasterol</i>	YX-29	山奈酚 <i>kaempferol</i>	YX-50	槲皮素 <i>quercetin</i>
YX-13	甘草宁 H <i>gancaonin H</i>	YX-39	木犀草素 <i>luteolin</i>	YX-55	维斯体素 <i>vestitol</i>
YX-15	光果甘草素 <i>glabrene</i>	YX-40	美迪紫檀素 <i>medicarpin</i>	YX-06	β -谷甾醇 <i>beta-sitosterol</i>
YX-19	鳞叶甘草素 B <i>glepidotin B</i>	YX-20	鳞叶甘草素 C <i>glyasperin C</i>	YX-35	甘草异黄酮 A <i>licoisoflavone A</i>

表 2 银屑 I 号靶点通路相关信息

编号	名称	相关基因	P 值
1	胆汁分泌信号通路	ABCC2 ABCG2 CYP3A4 RXRA ABCC2 AKR1C3 ALOX12 ALOX5 BCL2 CDK2 CDK4	2.36×10^{-5}
2	乙型肝炎信号通路	TNF CYP1A2 EGFR ERBB3 FLT1 FLT3 KDR PTGS2 NFATC1 NR1H3 PDE4D PPP3CA PRKCB XDH PTGS1 PTAFR MAPKAPK2 RXRA CTSV	1.07×10^{-6}
3	细胞色素 P450 代谢信号通路	AKR1C3 CYP1A2 CYP3A4 EGFR GSTM1 PTGS2	7.15×10^{-4}
4	小细胞肺癌信号通路	BCL2 CDK2 CDK4 EGFR NFATC1 PRKCB PTGS2 RAR RXRA RXRB TNF	9.86×10^{-10}
5	血管内皮生长因子信号通路	BCL2 CDK4 ERBB3 KDR MAPKAPK2 NFATC1 NR1H3 PPP3CA PRKCB PTGS2 RARA RXRA RXRB TNF	2.67×10^{-7}
6	脂多糖细胞反应信号通路	ABCC2 CDK4 CXCL11 NR1H3 PDE4A PDE4B PDE4D PRKCB PTAFR RARA TNF XDH	6.26×10^{-9}
7	血管内皮生长因子刺激细胞反应信号通路	FLT1 FLT3 FLT4 KDR MAPKAPK2 XDH	1.07×10^{-9}
8	解毒通路	ABCC2 GSTM1 PTGS1 PTGS2 SOD3 TNF	1.75×10^{-7}
9	内皮发育信号通路	ALOX12 BCL2 KDR PDE4D TNF XDH	7.74×10^{-6}
10	腺上皮细胞分化信号通路	RARA RARB RARG RXRA	5.81×10^{-6}
11	二十醛代谢过程信号通路	AKR1C3 ALOX12 ALOX15B ALOX5 CDK4 CYP1A2 EGFR MAPKAPK2 NR1H3 PRKCB PTAFR PTGS1 TNF PTGS2 XDH	2.98×10^{-10}
12	皮质类固醇反应信号通路	ABCC2 AKR1C3 BCL2 CTSV CYP1A2 CYP3A4 EGFR FLT3 PTAFR PTGS2 TNF XDH	4.03×10^{-10}

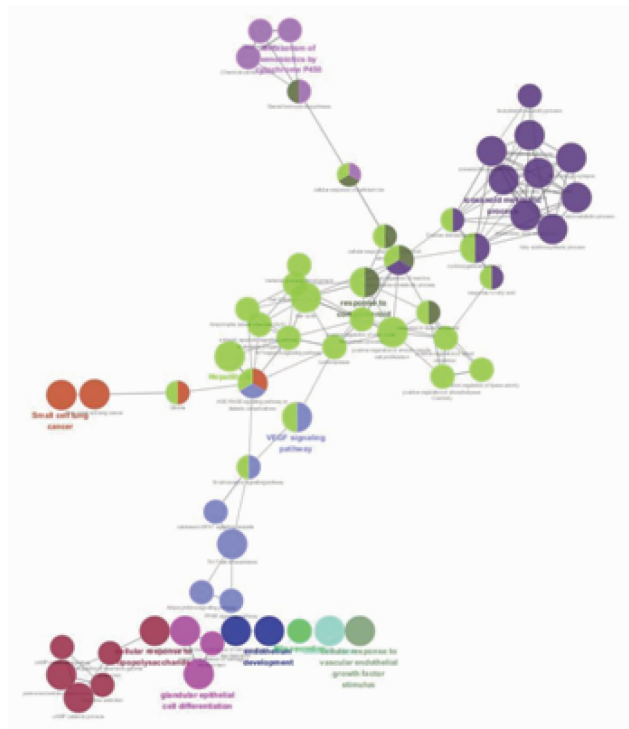


图 3 银屑 I 号靶点通路富集分析网络图

为“疾病—多靶点—多药物”的模式^[17],而这种思路恰与中医学中的“整体观”不谋而合。因此,将网络药理学方法引入银屑 I 号的研究可为复方作用于银屑病的机制提供一定研究思路。

目前较为公认的银屑病组织病理学特征主要包括

三大方面:真表皮的炎性浸润、角质形成细胞的异常分化、真皮血管及毛细血管祥迂曲增加。本研究经过药物—靶点和疾病—靶点的筛选后共得到银屑 I 号作用于银屑病的 18 个核心成分化合物,对应 15 个核心靶点。研究表明,PTGS1 作为一种促血管生成基因参与了银屑病异常血管生成过程^[18],而 FLT1、KDR、FLT4 作为 VEGF 的受体直接参与了银屑病异常新生血管的生成,最新研究表明血清 FLT4 水平还可作为一种生物标志物反映银屑病的进展情况^[19],PTGS2、TNF 与银屑病局部皮肤炎症反应密切相关^[20],BCL2、NR1H3、EGFR、ERBB3、ABCG2 与银屑病角质形成细胞异常的增殖、分化、凋亡有关^[21-23],有研究证实 EGFR 可作为一种控制皮肤炎症反应的调节剂参与银屑病炎症反应,在活动性银屑病皮损中,与其内源性配体均存在过表达^[24]。ALOX5、ALOX12、ALOX15B 均参与花生四烯酸的代谢过程(leukotriene, LTs),与炎症反应关系密切^[25]。CTSV 作为参与脱屑过程的蛋白酶之一,直接影响皮损脱屑程度及皮肤屏障功能^[26]。

对关键节点 KEGG 的富集分析进一步提示了银屑 I 号可通过多条通路对银屑病进行干预,涉及增殖、分化、代谢、炎症、免疫、肿瘤等多个方面。其中血管内皮生长因子信号通路及皮质类固醇反应信号通路在网络中具有串话作用。已证实的 VEGF 家族有 6 个亚型:VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 及胎盘生长

因子(placenta growth factor, PLGF)。其中 VEGF-A 在细胞内能促进单核细胞活化和趋化,控制内皮细胞分化,增加血管通透性^[27],促进内皮细胞分裂、增殖,促进新生血管形成,在生理性和病理性血管生成过程中起关键作用^[28]。在皮肤中,VEGF-A 主要由角质形成细胞分泌。国内外学者研究发现银屑病皮损处 VEGF 表达明显增加^[29,30],银屑病患者皮损处和周围正常皮肤都有高水平的 VEGF-A 表达,其水平与疾病活动度相关。VEGF 还可通过增加血管通透性对炎症细胞、内皮细胞有化学趋化作用,加重银屑病皮损处的炎症反应,促进银屑病的病理过程。皮质类固醇家族中的糖皮质激素是西医治疗银屑病的指南用药之一^[31],在健康皮肤中具有局部下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,通过表达和调节糖皮质激素抑制角质形成细胞的异常增殖及炎症反应^[32]。由此推测,银屑 I 号在治疗银屑病过程中可能是通过参与皮质类固醇反应信号通路从而发挥类糖皮质激素的作用。

本课题组前期已通过临床观察及实验验证了银屑 I 号治疗寻常型银屑病的安全性及有效性,证实其可能是通过调控 NF- κ B 及 STAT 信号网络从而发挥抑制角质细胞异常增殖、抗炎等作用^[33-36]。此次针对银屑 I 号的网络药理学分析只考虑到药物—成分—疾病靶点之间的相互作用,而未考虑药物相互作用之间的强度差别及药物用量、炮制、煎煮方法所带来的影响,这也是目前网络药理学研究中中药复方本身存在的一个缺陷,因此得出的结果必须通过进一步实验加以验证。根据本次研究的结果课题组推测,银屑 I 号对于银屑病的调控并不是单方面的,而是针对多个靶点、通过参与多条与炎症、代谢、异常新生血管等信号通路直接或间接对银屑病三大病理因素进行综合治理,这为课题组下一步的研究提供了新的思路和方向:是否可以将 VEGF 信号作为中心环节,探讨其如何发挥桥梁作用调控上下游炎症因子及信号通路,从而起到治疗作用。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 赵辨主编. 中国临床皮肤病学[M]. 北京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1016-1017.
- [2] 林少健, 肖红丽, 付双杏, 等. 凉血疏肝方对银屑病患者心理状态的影响[J]. 四川中医, 2013, (4): 114-115.
- [3] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017年版)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 85-89.
- [4] Guan X, Zhou Y, Liang X, et al. Effects of com-

- pounds found in *Nidus Vespae* on the growth and cariogenic virulence factors of *Streptococcus mutans* [J]. Microbiol Res, 2012, 167(2): 61-68.
- [5] He JB, Yan YM, Ma XJ, et al. Sesquiterpenoids and diarylheptanoids from *Nidus Vespae* and their inhibitory effects on nitric oxide production[J]. Chemistry Biodiversity, 2011, 8(12): 2270-2276.
- [6] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.
- [7] Li J, Peng Z, Li Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Sci Reports, 2015, 5: 15290.
- [8] Wang S, Wang H, Lu Y. Tianfoshen Oral Liquid: a CFDA approved clinical traditional Chinese medicine, normalizes major cellular pathways disordered during colorectal carcinogenesis[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14549.
- [9] Ye H, Ye L, Kang H, et al. HIT: Linking herbal active ingredients to targets[J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(Database): D1055-D1059.
- [10] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. Swiss target prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(Web1): 32-38.
- [11] Wang YL, Bryant SH, Cheng T, et al. Pubchem bioassay: 2017 update [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): 955-963.
- [12] Li YH, Yu CY, Li XX, et al. Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46(D1): D1121-D1127.
- [13] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 46(D1): D1074-D1082.
- [14] Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D833-D839.
- [15] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [16] Hopkins AL. Network pharmacology [J]. Nature Biotechnol, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [17] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. Nature Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.
- [18] Niu X, Chang WJ, Liu R, et al. Expression of pro-

- angiogenic genes in mesenchymal stem cells derived from dermis of patients with psoriasis [J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(5): e280 – e288.
- [19] Hong X, Jiang S, Marmolejo N, et al. Serum vascular endothelial growth factor receptor 3 as a potential biomarker in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2018, 27(9): 1053 – 1057.
- [20] Li YL, Du ZY, Li PH, et al. Aromatic-turmerone ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64(9): 319 – 325.
- [21] Ding W, Cao Y, Xing F, et al. A preliminary study of the effect of semaphorin 3A and acitretin on the proliferation, migration, and apoptosis of HaCaT cells [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 64(3): 250.
- [22] Soodgupta D, Kaul D, Kanwar AJ, et al. Modulation of LXR- α and the effector genes by ascorbic acid and statins in psoriatic keratinocytes [J]. *Molecul Cellul Biochemistry*, 2014, 397(1–2): 1 – 6.
- [23] Zhao S, Chen C, Liu S, et al. CD147 promotes MTX resistance by immune cells through up-regulating ABCG2 expression and function [J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(3): 182 – 189.
- [24] Wang SJ, Zhang ZL, Peng H, et al. Recent advances on the roles of epidermal growth factor receptor in psoriasis [J]. *Am J Translat Res*, 2019, 11(2): 520 – 528.
- [25] Schneider I, Bucar F. Lipoyxygenase inhibitors from natural plant sources. Part 2: medicinal plants with inhibitory activity on arachidonate 12-lipoyxygenase, 15-lipoyxygenase and leukotriene receptor antagonists [J]. *Phytotherapy Res*, 2005, 19(4): 263 – 272.
- [26] de Koning HD, van den Bogaard EH, Bergboer JG, et al. Expression profile of cornified envelope structural proteins and keratinocyte differentiation-regulating proteins during skin barrier repair [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(6): 1245 – 1254.
- [27] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581 – 611.
- [28] Dvorak HF, Nagy JA, Feng D, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis [J]. *Curr Topics Microbiol Immunol*, 1999, 237(1–3): 97.
- [29] Brown LF, Olbricht SM, Berse B, et al. Overexpression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) and its endothelial cell receptors in delayed hypersensitivity skin reactions [J]. *J Immunol*, 1995, 154(6): 2801.
- [30] 张宪旗, 冯捷, 马慧群, 等. 银屑病患者角质形成细胞 VEGF 表达的研究 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18(4): 193 – 195.
- [31] Kleyn EC, Morsman E, Griffin L, et al. Review of international psoriasis guidelines for the treatment of psoriasis: recommendations for topical corticosteroid treatments [J]. *J Dermatolog Treat*, 2019, 30(4): 311 – 319.
- [32] 张艺丹, 张海萍. 皮肤源性糖皮质激素合成障碍参与银屑病的发病 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2018, 11(5): 38.
- [33] 查旭山, 曲善忠, 齐庆, 等. 中药银屑 1 号方治疗寻常型银屑病临床观察 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, (5): 10 – 12.
- [34] 孙文, 陈雨佳, 邓婉莹, 等. 银屑 I 号对咪喹莫特诱导小鼠银屑病模型核转录因子- κ B 的调控作用及机制 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(1): 79 – 81.
- [35] Sun W, Gao Y, Yu X, et al. Psoriasis I reduces psoriasis-like skin inflammation by inhibiting the VDR-mediated nuclear NF- κ B and STAT signalling pathways [J]. *Molec Med Reports*, 2018, 18(3): 2733 – 2743.
- [36] 查旭山, 曲善忠, 齐庆, 等. 中药复方银屑 1 号对角质形成细胞增殖影响的相关研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(8): 1647 – 1649.

(收稿: 2018 – 10 – 11 在线: 2019 – 08 – 28)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶