

• 实验研究 •

白头翁皂苷 B₄ 对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病的治疗作用及其机制研究李洁朗^{1,2}, 苑仁祎坤^{1,2}, 王琴琴^{1,2}, 奉建芳^{1,2}, 高红伟^{1,2*}, 杨世林^{1,2}

1. 广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530020

2. 广西优势中成药与民族药开发工程技术中心, 广西 南宁 530020

摘要:目的 考察白头翁皂苷 B₄ 对咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠的炎症及免疫相关指标的影响, 探讨其对小鼠银屑病的治疗作用及其机制。方法 将 56 只 BALB/c 小鼠随机分成对照组, 模型组, 阿维 A 胶囊组 (6 mg/kg), 白头翁皂苷 B₄ 低、中、高剂量 (5、10、20 mg/kg) 组, 白头翁皂苷 B₄ 乳膏组 (20 mg/kg), 每组各 8 只。通过局部涂抹 5% 咪喹莫特乳膏诱导小鼠银屑病模型, 各组小鼠口服或涂抹相应药物, 14 d 后通过银屑病皮损面积及严重程度评分 (PASI) 评价小鼠皮损程度; HE 染色观察皮肤组织病理学形态; 血常规检测血液中免疫细胞的变化; 酶联免疫吸附试剂 (ELISA) 检测小鼠皮肤中白细胞介素 (IL)-6、IL-12、IL-17、IL-1 β 的水平。结果 与模型组相比, 阿维 A 胶囊组, 白头翁皂苷 B₄ 5、10、20 mg/kg 组, 白头翁皂苷 B₄ 乳膏组小鼠皮损组织棘层厚度减小, 真皮层炎症细胞浸润减少, PASI 评分、血液中的免疫细胞及皮肤组织中 IL-6、IL-12、IL-17、IL-1 β 的表达水平均显著降低。结论 白头翁皂苷 B₄ 对 5% 咪喹莫特诱导小鼠银屑病皮损具有明显的治疗作用, 其机制可能是通过抑制 IL-6、IL-12、IL-17、IL-1 β 等细胞因子表达发挥治疗作用。

关键词: 白头翁皂苷 B₄; 银屑病; 咪喹莫特; 作用机制; 免疫; 白细胞介素

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1169-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.001

Therapeutic effect and mechanism of anemoside B₄ on imiquimote-induced psoriasis in miceLI Ji-lang^{1,2}, YUAN Ren-yikun^{1,2}, WANG Qin-qin^{1,2}, FENG Jian-fang^{1,2}, GAO Hong-wei^{1,2}, YANG Shi-lin^{1,2}

1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530020, China

2. Guangxi Engineering Technology Research Center for Choice Chinese Patent Drug and Ethnic Drug Development, Nanning 530020, China

Abstract: Objective To investigate the effects of anemoside B₄ on inflammation and immune-related indexes in imiquimote-induced mouse psoriasis model mice, and to explore its therapeutic effect and mechanism. **Methods** A total of 56 BALB/c mice were randomly divided into control group, model group, Avirin Capsule group (6 mg/kg), anemoside B₄ low-dose, medium-dose and high-dose groups (5, 10, 20 mg/kg), Anemoside B₄ Cream group (20 mg/kg), with 8 mice in each group. The psoriasis model of mice was induced by topical application of 5% imiquimod cream, and the psoriasis degree of mice was evaluated by psoriasis area and severity score (PASI) 14 days later. The histopathological morphology of skin was observed by HE staining. Blood routine tests to detect changes in immune cells in the blood. The levels of IL-6, IL-12, IL-17, and IL-1 β in mice skin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with model group, the thickness of spinous layer of skin lesion tissue of mice in avitra capsule group, anemoside B₄ 5, 10, 20 mg/kg groups and Anemoside B₄ Cream group decreased, and inflammatory cell infiltration in dermis decreased. PASI score, the expression levels of IL-6, IL-12, IL-17, and IL-1 β in blood immune cells and skin tissue were significantly decreased. **Conclusion** Anemoside B₄ has obvious therapeutic effect on 5% imiquimod-induced psoriasis in mice, and its therapeutic mechanisms may be through by inhibiting the expression of cytokines such as IL-6, IL-12,

收稿日期: 2022-03-31

基金项目: 广西创新驱动发展项目 (桂科 AA19254024); 广西科技计划项目 (桂科 AB20025002)

作者简介: 李洁朗, 男, 硕士, 主要研究方向为中药抗炎活性研究。E-mail: m15607710136@163.com

*通信作者: 高红伟, 副研究员, 博士, 主要研究方向为中药抗炎活性及抗肿瘤活性研究。E-mail: gaohongwei06@126.com

IL-17, IL-1 β and other cytokines.

Key word: anemoside B₄; psoriasis; imiquimod; mechanism; immune; interleukin

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性皮肤病,影响着全球 2%~3%的人口^[1],其主要特征为红斑、鳞屑、皮肤增厚,易反复发作,严重影响患者生活质量。银屑病的发病机制可能与 T 细胞亚群功能障碍,及由此产生的细胞因子白细胞介素(IL)-12、IL-17 等异常释放有关^[2]。IL-17 的释放使角质形成细胞中的中性粒细胞增多,中性粒细胞可分泌多种促炎因子^[3],这些因子的产生会促进银屑病的发展,因此抗炎成为治疗银屑病的一种方法^[4]。目前对轻度局部性银屑病患者可使用局部治疗,对中、重度患者,则使用光疗或全身药物,如甲氨蝶呤、维 A 酸等^[5]。近年来,生物制剂发展迅速,对银屑病的治疗有巨大帮助,但是生物制剂价格昂贵,并且有可能会产生不必要的副作用^[6]。因此安全、有效、稳定、经济已成为治疗银屑病的核心问题。

白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel 为毛茛科白头翁属植物,味苦,性寒,归胃、大肠经,具有清热解毒、凉血止痢的功效,主治热毒血痢、阴痒带下^[7]。现代药理学研究表明,白头翁具有抗肿瘤、抗血吸虫病、抗菌、抗炎镇痛等作用^[8-9]。本课题组前期研究发现,白头翁中白头翁皂苷含量较高,系五环三萜类成分,其中白头翁皂苷 B₄ 具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节等作用^[10],但白头翁皂苷 B₄ 对银屑病的治疗作用尚不明确。因此,为进一步研究白头翁皂苷 B₄ 对银屑病的治疗作用及机制,本实验以 5%咪喹莫特诱导小鼠银屑病为模型,对白头翁皂苷 B₄ 治疗银屑病小鼠皮损的作用及机制进行研究。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

SPF 级 BALB/c 雄性小鼠,体质量 18~22 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2021-0006,实验动物均饲养于 SPF 级环境中,温度 18~24 ℃、湿度 40%~50%,实验期间动物自由进食、饮水,昼夜节律正常。

1.2 试剂

白头翁皂苷 B₄ (课题组分离得到,质量分数>98%); 5%咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,规格:5 g:0.25 g/支,批号 40210904); 阿维 A 胶囊(重庆华邦制药有限公司,规格:10 mg,批

号 210220017); 注射用生理盐水(四川科伦药业股份有限公司,批号 H21082605); IL-6、IL-1 β 、IL-12 ELISA 测定试剂盒(赛默飞世尔科技公司,批号分别为 269392-006、261332-012、245054-001)、IL-17 ELISA 测定试剂盒(酶免生物科技有限公司,批号 202112)。

1.3 仪器

BC-5000vet Mindray 血常规检测仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); ME204E 1/10000 精密天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); 5425R 低温高速离心机(Eppendorf 公司); BX-60 病理图像分析仪(日本 OLYMPUS 公司); KZ-III-F 高速低温组织研磨机(武汉赛维尔生物科技有限公司); Synergy H1 酶标仪(BioTek Instrumentes)。

1.4 白头翁皂苷 B₄ 乳膏的制备

取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、蓖麻油,共置于干燥烧杯中,于水浴中加热至 80 ℃,搅拌其至完全融化,为油相;另取甘油、白头翁皂苷 B₄ 和蒸馏水置于另一烧杯中,于水浴上加热至 80 ℃,边搅拌边加入三乙醇胺,使白头翁皂苷 B₄ 完全溶解,为水相;在不断搅拌下将油相以细流加入到水相中,并不断顺向搅拌至室温,即得。

2 方法

2.1 银屑病模型建立及分组

将 56 只 BALB/c 小鼠背部 2.5 cm×3 cm 区域的毛发用电动剃毛器剃去,用温和型脱毛膏脱去毳毛。随机分成对照组、阿维 A 胶囊组,模型组,白头翁皂苷 B₄ 低、中、高剂量组和白头翁皂苷 B₄ 乳膏组,每组 8 只。除对照组外,其余各组在剃毛部位给予 5%咪喹莫特乳膏 62.5 mg/d,1 次/d,连续给药 14 d,建立银屑病样皮损模型,出现皮肤增厚、红斑和鳞片状银屑即为造模成功。

2.2 动物给药

在第 3 天造模开始同时给药,根据参考文献方法^[11]及前期实验结果得到白头翁皂苷 B₄ 各组的给药剂量,阿维 A 胶囊组(6 mg/kg)和白头翁皂苷 B₄ 低、中、高组(5、10、20 mg/kg) ig 给药,1 次/d,连续给药 12 d。白头翁皂苷 B₄ 乳膏组涂抹 20 mg/kg 白头翁皂苷 B₄ 乳膏在皮损处,1 次/d,连续给药 12 d。每天记录体质量,统计小鼠体质量变化。

2.3 银屑病皮损面积及严重程度指数 (PASI)

拍照记录小鼠皮损变化,并参照 PASI 评分标准^[12]对小鼠皮损处红斑、鳞屑、皮肤增厚程度评分。0 分:无症状;1 分:轻度;2 分:中度;3 分:重度;4 分:极其严重,3 项总和即为 PASI 总分。

2.4 血液分析

于最后 1 d 摘眼球取血,采用血常规检测仪检测血液中白细胞 (WBC)、中性粒细胞 (Neu) 和淋巴细胞 (Lym) 水平。

2.5 脾脏系数比较

小鼠采血结束后,脱颈椎处死,迅速分离脾脏,称质量,即为脾脏湿质量,计算脾脏系数。

脾脏系数 = 脾脏湿质量/体质量

2.6 组织病理学观察

小鼠采血结束后,脱颈椎处死,分离皮损处皮肤,去除皮下脂肪,取一部分用 4% 多聚甲醛固定,包埋,切片,伊红-苏木精 (HE) 染色,光镜下观察皮肤组织病理学改变。

2.7 皮肤组织 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 水平的测定

精密称取皮肤组织 100 mg,加冰生理盐水 0.9 mL,使用组织研磨机匀浆,4 °C、3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,检测皮肤组织中 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 的水平,具体操作按试剂盒说明书进行。

2.8 统计学处理

数据采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计学分析,通过单因素方差分析进行组间比较。

3 结果

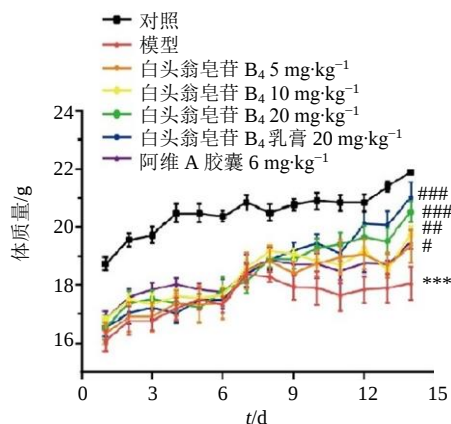
3.1 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠体质量的影响

如图 1 所示,与对照组相比,模型组小鼠体质量均明显下降 ($P < 0.001$)。与模型组相比,白头翁皂苷 B₄ 给药组和阿维 A 胶囊组能够改善小鼠由于银屑病引起的体质量下降,且白头翁皂苷 B₄ 乳膏组效果最好 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001)。

3.2 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠皮损的影响

如图 2 所示,对照组小鼠皮肤光滑,无银屑病样病变,模型组小鼠皮肤增厚隆起,出现红斑,鳞屑成层的银屑病典型特征,阿维 A 胶囊组与白头翁皂苷 B₄ 5、10、20 mg/kg 组及乳膏组小鼠皮肤增厚、损伤明显改善,红斑消退,鳞屑脱落。

模型组小鼠重度皮损, PASI 评分均值达到 6 分,白头翁皂苷 B₄ 各剂量组,白头翁皂苷 B₄ 乳膏组和阿维 A 胶囊组小鼠的皮损程度显著改善 ($P <$



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group

图 1 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 1 Effect of Anemoside B₄ on body weight in BALB/c mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)



图 2 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠皮损的影响

Fig. 2 Effect of anemoside B₄ on lesions in BALB/c mice

0.05、0.001), 见图 3。

3.3 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠脾脏系数与免疫细胞的影响

与对照组相比,模型组脾脏指数明显增加 ($P < 0.001$),并且血液中的 WBC、Neu、Lym 均明显升高 ($P < 0.001$);与模型组相比,白头翁皂苷 B₄ 5、10、20 mg/kg 剂量组,乳膏组和阿维 A 胶囊组脾脏系数显著降低 ($P < 0.01$ 、0.001),血液中 WBC、Neu、Lym 显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001),见图 4。

3.4 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠皮肤组织 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 水平的影响

如图 5 所示,与对照组比较,模型组小鼠的皮

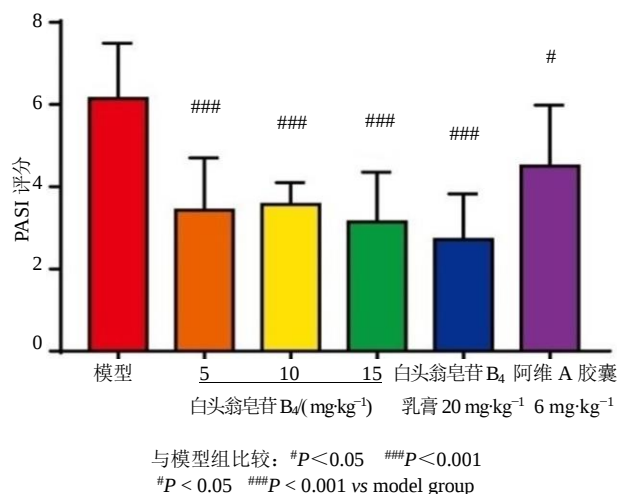


图 3 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠 PASI 评分的影响
Fig. 3 Effect of anemoside B₄ on PASI score in BALB/c mice

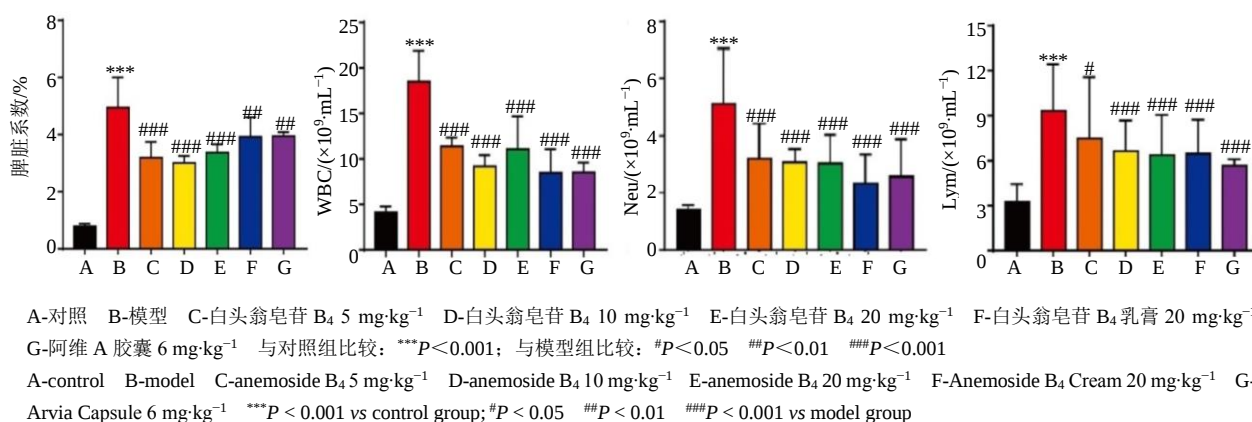


图 4 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠脾脏系数与免疫细胞的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

Fig. 4 Effects of anemoside B₄ on spleen coefficient and immune cells of BALB/c mice ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

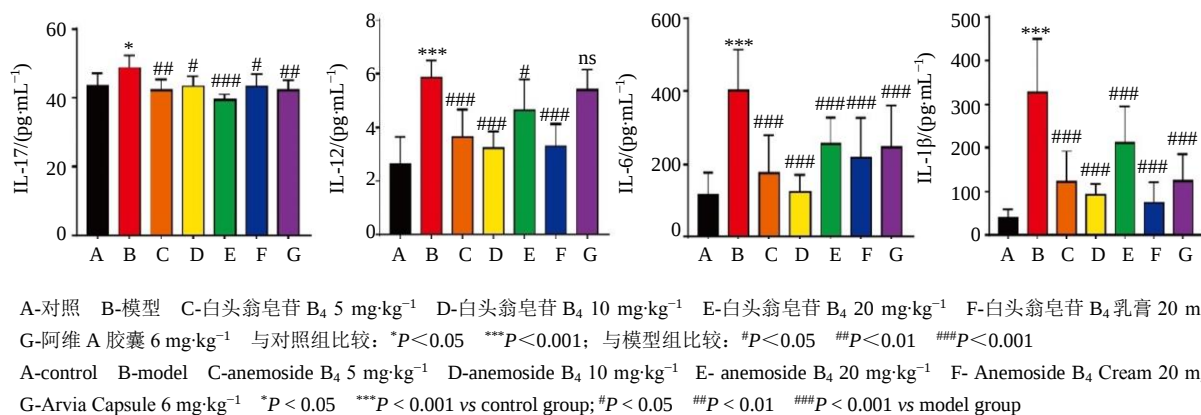


图 5 白头翁皂苷 B₄ 对皮肤组织 IL-17、IL-12、IL-6、IL-1β 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

Fig. 5 Effects of anemoside B₄ on IL-17, IL-12, IL-6, and IL-1β levels in skin tissue ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

4 讨论

银屑病作为一种慢性炎症皮肤疾病,在银屑病样皮损中 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1β 等细胞因子的释放增加^[13],其病程长,反复发作,使患者身体状

况和精神状况饱受折磨^[14]。目前,生物制剂是治疗银屑病最有效的药物,但其长期使用会产生不良反应^[15],所以寻找一种安全有效的抗银屑病药物迫在眉睫,中药具有靶点多,成分广,不良反应小的特

3.5 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠皮肤病理改变的影响

如图 6 所示, BALB/c 小鼠皮肤组织 HE 染色结果可见, 5%咪喹莫特诱导小鼠银屑病模型组与对照组比较, 皮肤组织具有炎症细胞浸润、棘层肥厚、颗粒层变薄或消失、角质层过度角化或角化不全、真皮层毛细血管扩张, 而白头翁皂苷 B₄ 各剂量组、乳膏组和阿维 A 胶囊组能够明显改善小鼠银屑病皮肤损伤。

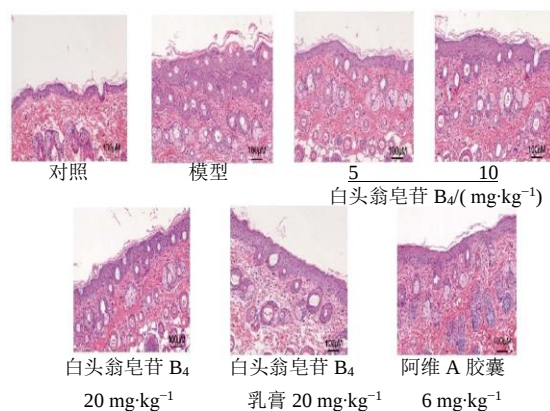


图 6 白头翁皂苷 B₄ 对 BALB/c 小鼠皮肤病理改变的影响
Fig. 6 Effects of anemoside B₄ on skin pathological changes in BALB/c mice

点, 在防治银屑病方面具有一定优势。白头翁皂苷 B₄ 在免疫调节和抗炎方面有着良好的作用, 而对于银屑病的治疗作用及可能的机制尚未阐明。

脾脏是重要的免疫器官, 脾脏系数一定程度上反映脾脏中免疫细胞的情况。IL-12 在免疫应答和免疫平衡中起着重要的作用^[16], 在银屑病发生时树突状细胞通过分泌 IL-12 作用于 T 细胞, 使其分化为 Th1、Th17 等辅助性 T 细胞, 进而使 IL-17 等细胞因子分泌增多^[17]。有研究表明, 在银屑病发生时, IL-12 和 IL-17 水平显著升高, 经药物治疗后, 其表达水平显著降低^[18-19]。另外, 在银屑病皮损组织中 IL-1 β 和 IL-6 也有着高表达, 它们由免疫细胞和角质形成细胞产生^[20], IL-6 参与银屑病发病过程机制在于其会促进 Th17 细胞分泌, 抑制 Treg 细胞产生, 从而使 Th17 与 Treg 细胞的比例失衡^[21]; IL-1 β 在银屑病发病过程中表达上调, 增加角质形成细胞中的趋化因子分泌, 使炎症加重^[22], 还有研究表明, IL-1 β 可导致银屑病的复发^[23]。在银屑病的病程中, IL-17 作为炎症递质促进 IL-6 和 IL-1 β 产生, 引发严重的炎症反应, IL-6 与 IL-1 β 又促进 IL-17 的生成, 使得病情愈发加重^[24]。与正常皮肤组织相比, 银屑病患者皮损中 IL-6 与 IL-1 β 水平显著升高, 与银屑病严重程度呈正相关^[25]。因此, 这些细胞因子在银屑病的发病机制中至关重要。

本实验以 5%咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型所产生的皮损状态、组织病理学变化与人类银屑病相似^[26], 是国内外公认的研究银屑病的动物模型, 本研究发现, 白头翁皂苷 B₄ 能够明显改善小鼠由银屑病造成的体质量下降, 减轻小鼠的皮损症状和

PASI 评分, 减轻皮肤组织的受损情况, 如棘层增厚、真皮层炎症细胞浸润、毛细血管扩张、角化不全等, 降低了脾脏系数及血液中免疫细胞的数量。结果表明, 白头翁皂苷 B₄ 对 5%咪喹莫特诱导的小鼠银屑病模型具有较好的治疗作用。在本实验中, 白头翁皂苷 B₄ 组改善皮损情况、逆转咪喹莫特导致的体质量下降这一副作用均优于阿维 A 胶囊组。由此可见, 阿维 A 胶囊具有一定药效, 但副作用较大。而白头翁皂苷 B₄ 组中涂抹乳膏与 ig 给药相比, 涂抹乳膏效果更好, 说明透皮给药相较于口服给药, 治疗银屑病的效果更佳, 可根据这一结果进行进一步探究。白头翁皂苷 B₄ 还能够显著减少皮肤组织中 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 分泌, 这表明白头翁皂苷 B₄ 可以通过抑制皮肤组织中 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 的释放来发挥改善银屑病皮损症状的作用。

综上所述, 白头翁皂苷 B₄ 对 5%咪喹莫特诱导的小鼠银屑病皮损具有治疗作用, 其可能的机制是通过抑制皮肤组织中 IL-12、IL-17、IL-6、IL-1 β 的释放发挥治疗作用, 本研究为白头翁皂苷 B₄ 后续开发成为抗银屑病中药奠定了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Müller A, Dickmanns A, Resch C, et al. The CDK4/6-EZH2 pathway is a potential therapeutic target for psoriasis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5765-5781.
- [2] Nussbaum L, Chen Y, Ogg G S. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(1): 14-24.
- [3] 李欣, 刘拥军, 刘广洋. IL-17 信号通路及其在银屑病中的作用 [J]. *中国医药生物技术*, 2021, 16(6): 546-552.
- [4] 宋颖, 朱世文, 王晓馨. 不同剂量雷公藤多苷对寻常型银屑病样小鼠血清炎症因子的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(10): 1934-1938.
- [5] 夏立君, 张彦波. 祛风地黄汤对银屑病模型小鼠皮损的改善作用 [J]. *中国药业*, 2021, 30(24): 59-64.
- [6] Chen H, Liu H, Tang B, et al. The Protective effects of 18 β -glycyrrhetic acid on imiquimod-induced psoriasis in mice via suppression of mTOR/STAT3 signaling [J]. *J Immunol Res*, 2020: 1980456.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 108.
- [8] 郭文霞, 陈桔英. 白头翁药理作用研究进展 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(13): 6-8.
- [9] 官紫伟, 陈兰英, 罗颖颖, 等. 基于糖酵解机制的白头翁皂苷多成分协同抑制人肺癌 NCI-H460 细胞增殖作用研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5289-5297.

- [10] 袁进, 张丽峰, 高红伟, 等. 白头翁皂苷 B₄ 药理作用研究进展 [J/OL]. 中成药, 2021: 1-5. [(2021-06-09)] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210608.1653.002.html>.
- [11] 鲍秋羽, 席建元. 银屑平丸联合阿维 A 胶囊对银屑病样小鼠模型的疗效及 IL-17、IL-23 的影响 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(4): 26-30.
- [12] Niu X L, Huang Y, Gao Y L, *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*, 2019, 132(6): 690-698.
- [13] Hawkes J E, Yan B Y, Chan T C, *et al.* Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis [J]. *J Immunol*, 2018, 201(6): 1605-1513.
- [14] 舒心, 涂晓娟, 陈旻, 等. 银屑病的发病机制及靶向治疗研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28(1): 23-27.
- [15] Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2297.
- [16] 张弛, 张学军. IL-12 与银屑病 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2009, 25(5): 369-371.
- [17] Harden J L, Krueger J G, Bowcock A M. The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 66-73.
- [18] 吴然, 朱建欣, 贾敏, 等. 消疣汤对寻常型银屑病患者血清 IL-12、IL-23 水平的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2016, 41(12): 1440-1443.
- [19] Cai Y, Shen X, Ding C, *et al.* Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation [J]. *Immunity*, 2011, 35(4): 596-610.
- [20] 柏青松, 王姗姗, 杨素清. 中医药对银屑病相关细胞作用机制的研究进展 [J]. 现代中医临床, 2021, 28(4): 71-76.
- [21] 王文明, 晋红中. 白介素-6 在银屑病中的研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(2): 284-288.
- [22] Cai Y, Xue F, Quan C, *et al.* A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(1): 146-156.
- [23] Naik S, Larsen S B, Gomez N C, *et al.* Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage [J]. *Nature*, 2017, 550(7677): 475-480.
- [24] 徐文静, 席建元. 银屑平丸对 BALB/c 小鼠银屑病样模型血清中 IL-6 与 IL-21 表达的影响 [J]. 中医药导报, 2018, 24(22): 17-20.
- [25] 李青雯, 刘守刚, 林静霞, 等. 靛玉红对角质形成细胞中促炎细胞因子表达水平的影响 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28(3): 182-185.
- [26] 彭玲玲, 延祝, 夏育民. 银屑病的动物模型与细胞模型研究进展 [J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(3): 204-206.

[责任编辑 高源]