

免疫因素在银屑病发病机制中的研究进展

李华润^{1,2}, 温炬², 秦思², 马静², 郑荣昌², 李婷², 冯洁莹², 袁绍萍^{1,2}, 郑晓欢^{1,2}, 黄锦萍², 周玉婵²

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东 广州 510280;

2. 广东省第二人民医院皮肤性病科, 广东 广州 510317

【摘要】 银屑病是一种常见并易复发的慢性炎症性皮肤病, 以青壮年为多, 对患者的身体健康及精神影响甚大。目前, 大量证据支持银屑病的发生是多因素共同作用的结果, 包括免疫因素、遗传因素、感染因素、环境因素等。其中, 免疫因素在银屑病发病机制中起重要作用, 尤其是淋巴T细胞的核心作用, 本文通过分别综述其主要涉及的免疫细胞、免疫分子、免疫相关通路在银屑病发病机制中的作用及研究进展, 阐明其临床意义, 对银屑病的靶点治疗探索新思路, 进而为临床的实践提供进一步的指导。

【关键词】 银屑病; 免疫因素; 发病机制; 研究进展; 靶点治疗; 新思路

【中图分类号】 R758.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)19-2561-05

Research progress of immune factors in the pathogenesis of psoriasis. LI Hua-run^{1,2}, WEN Ju², QIN Si², MA Jing², ZHENG Rong-chang², LI Ting², FENG Jie-ying², YUAN Shao-ping^{1,2}, ZHENG Xiao-huan^{1,2}, HUANG Jin-ping², ZHOU Yu-chan². 1. The Second Clinical Medical School (Zhujiang Hospital), Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, CHINA; 2. Department of Dermatology & STD, Guangdong No.2 Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease which is common and easy to relapse. It happens mostly in young adults and has a great impact on the physical health and mental health of patients. At present, plenty of evidence supports that the occurrence of psoriasis is the result of multiple factors, including immune factors, genetic factors, infectious factors, environmental factors. Among them, immune factors especially T-lymphocyte play an important role in the pathogenesis of psoriasis. Through separately reviewing the role of immune cells, immune molecules and immune related pathways in the pathogenesis of psoriasis and their research progress, this thesis clarifies their clinical significance, explores new ideas for the targeted therapy of psoriasis, and provides further guidance for clinical practice.

【Key words】 Psoriasis; Immune factors; Pathogenesis; Research progress; Targeted therapy; New ideas

银屑病是一种难以根治的慢性炎症性增生性疾病, 病理上以角质形成细胞过度增殖、异常分化为特点, 临床表现为红斑、鳞屑, 常伴有全身症状, 是一种终身疾病^[1]。全球有2.0%~3.0%的人患有银屑病。常见的临床表现是慢性斑块状银屑病(85.1%), 其次是滴状银屑病(2.9%)、红皮病型银屑病(1.7%)和脓疱型银屑病(1.0%)^[2]。银屑病由先天性免疫系统和适应性免疫系统介导, 它在皮肤上的特征包括真皮和表皮的炎症变化, 具有异常的角质细胞分化和增殖^[3]。目前认为银屑病患者的角质形成细胞相应变化是受免疫系统的刺激, 尤其是局灶性皮损的T淋巴细胞^[4]。

1 先天性免疫与银屑病

先天性免疫通常由机体的屏障结构、吞噬细胞、正常组织以及体液中的抗菌物质共同体现, 受遗传因素控制, 具有相对稳定性, 又称非特异性免疫。

已知先天免疫反应的关键机制是通过模式识别

受体(pattern recognition receptor, PRR)感知入侵微生物的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和产生杀死病原体的因子。Cathelicidin、 β -防御素(HBD)、重组人S100钙结合蛋白S100A7及S100A15等抗菌肽AMPs不仅具有抗菌活性, 还具有趋化作用, 可影响包括树突状细胞(DC)和T淋巴细胞在内的适应性免疫细胞功能^[5]。先天性淋巴细胞(congenital lymphocyte, ILCs)是一类缺乏特异性抗原受体或T、B细胞标记物的异质性免疫细胞。其中ILC3表达转录因子ROR γ t, 并在IL-1 β (白细胞介素, IL)及IL-23刺激下上调IL-17和IL-22, 参与银屑病的发病^[5]。

1.1 Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)与银屑病 TLR为先天性免疫和适应性免疫反应的桥梁, 刺激DC将初始T细胞分化为辅助细胞Th1、Th2、Th17、Th22和调节性Treg细胞。目前可知银屑病患者的

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20181011)

通讯作者: 温炬, 主任医师, 博士生导师, E-mail: wenju3139@163.com

TLR1/2 及外周血淋巴细胞内 TLR3/7/8/9 的表达均上调。效应 T 细胞上的 TLR 可以直接调节适应性免疫反应,扮演着信号传递分子的角色来刺激 T 细胞增殖和细胞因子的产生。免疫细胞的许多趋化因子是通过激活免疫细胞中的 TLR 产生的^[6],从而促进免疫细胞对皮肤的趋化作用。ZABLOTNA 等^[7]发现在点滴型银屑病患者中 TLR4 的表达高于斑块类型,转化生长因子 α (TGF- α)可上调银屑病角质形成细胞的 TLR5 和 TLR9。ZABLOTNA 等^[7]表明 TLR 2/3/4 引导的信号通路通过核因子受体 B (NF- κ B) 诱导银屑病角质形成细胞表达肿瘤坏死因子 TNF- α 和 IL-8。TLR9 的激活可促进 IL-12 诱导 T 细胞产生 IFN- γ 及自然杀伤细胞(NK 细胞)产生 IFN- γ , 促进 TH1 分化从而介导炎症反应,因此阻断 TLR9 的激活是治疗寻常型银屑病的潜在靶点^[7]。TLR2/6 和 TLR1/2 在单核细胞和角质形成细胞上的连接促进趋化因子 CXCL16 分泌,银屑病患者 CXCL16 能有效诱导中性粒细胞迁移,增强 IL-8 的趋化作用等^[8]。

1.2 AMPs: β -防御素(HBD)、Cathelicidin、S100 蛋白、核糖核酸酶 RNAase7 及其他抗菌肽 AMPs 是由角质形成细胞、皮脂腺细胞和外分泌腺细胞产生的一类多肽。HBD 是表达于免疫细胞上的促炎因子,其大量释放会增加银屑病的风险。其中 TNF- α 和 IL-17 可上调 HBD-2。对银屑病患者的角质形成细胞的作用中,HBD-3 唯一受胰岛素样生长因子(IGF-1)、转化生长因子(TGF- α)和微生物刺激物(如肽聚糖)等分子调节^[9]。在银屑病患者中, β -防御素、S100 蛋白、RNAase7、Cathelicidin、中性粒细胞明胶酶等表达增加。Cathelicidin、HBD 和 S100 蛋白三者银屑病发病过程中起着重要作用,这些 AMPs 已被证实通过激活先天性免疫和适应性免疫来调节银屑病患者的免疫反应^[10]。S100 A8、S100 A9 在银屑病中呈现明显的上调,S100 A8 和 S100 A9 均被报道为银屑病的触发因素^[11],银屑病与 S100B 蛋白之间存在潜在联系,患者血清和皮肤中该蛋白的表达水平明显高于对照组,这种联系有助于探讨银屑病的复杂发病机制^[12]。在银屑病中,AMPs 还参与激活和调节适应性免疫反应,由角质形成细胞分泌的 RNAase7 对 Th2 细胞相关的细胞因子的产生具有免疫调节作用^[9]。

2 适应性免疫与银屑病

适应性免疫又称特异性免疫,由后天获得,具有特异性,主要涉及多种免疫细胞如 T、B 淋巴细胞,巨噬细胞等,以及多种免疫相关分子。

2.1 免疫细胞与银屑病

2.1.1 T 淋巴细胞与银屑病

2.1.1.1 Th1、Th2、Th17 细胞及其细胞因子与银屑病 银屑病是一种以 Th1-Th17 和 Th2 炎症轴不平

衡为特征的疾病,其中涉及多种细胞因子(如 IL、TNF、干扰素 IFN 等)。Th1 和 Th17 是银屑病 CD4⁺ T 细胞最重要的亚型^[13],在银屑病中,Th1/Th17 细胞增加,Th2/Treg 细胞相对减少^[14]。FU 等^[15]报道 Th1 和 Th2 的平衡与银屑病的发生有关。Runt 相关转录因子 3 (RUNX3) 影响 Th1/Th2 的平衡,通过与转录因子 GATA3 相互作用和衰减,增强 Th1 细胞,减少 Th2 细胞。因此分析,RUNX3 可能会促进银屑病的发展和发生^[15]。IL-23/Th17 免疫轴是银屑病炎症的一个关键驱动因素,被认为是银屑病发病机制的核心。IL-23 对 Th17 细胞具有调节作用,其分泌的 IL-17 和 TNF 介导先天和适应性免疫细胞的免疫效应^[16]。Th17 细胞及其有效的细胞因子 IL-17A 在银屑病异常免疫反应的发病机制中起重要作用^[13]。IL-17A、IL-17C、IL-17E 和 IL-17F 在皮肤中具有类似的促炎功能,并在银屑病皮肤表现中发挥致病作用^[16]。银屑病皮损中 IL-17A 在促进皮肤炎症中的作用比 IL-17C 更为重要^[17]。IL-17A 诱导急性血清淀粉样蛋白 A (A-SAA) 表达,A-SAA 可诱导 HBD-2 和趋化因子 CCL20 的合成,而 HBD-2 和 CCL20 均为趋化因子受体 CCR6 的配体,参与 Th17 淋巴细胞的转运^[18]。IL-17 还刺激多种促炎因子生产和具有免疫调节功能,包括 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-1、IL-10 和 CCL20 的产生,而 IL-8 又促进中性粒细胞的合成和活化^[19]。现知 ITIM 结构域(TIGIT)是免疫球蛋白超家族的一种共抑制受体,通过直接抑制 T 细胞活化或通过分泌 IL-10 间接影响 Th1 和 Th17 介导的免疫应答^[20]。目前已知,TNF- α 抑制剂下调 Th1 及 Th17 的细胞因子的表达,增强了 Th2 的细胞因子的表达,可减轻银屑病患者 Th1-Th17 与 Th2 轴之间的病理失衡^[21],Th1、Th17 和 Th22 细胞的转录因子的表达以及效应细胞因子在接受 anti-TNF- α 疗法后下调,因此 anti-TNF- α 疗法可能会间接破坏 Th1-Th17-Th22 通路,从而下调银屑病的发生^[22]。

2.1.1.2 Th22 细胞与银屑病 Th22 细胞是新的 CD4⁺ T 细胞亚群,可产生 IL-22 及 TNF- α 。银屑病患者的 Th22 细胞上调,Th22 细胞的扩张受转录因子芳香烃受体(AHR)的调控,AHR 的激活可上调 IL-22。Th22 细胞促进角质形成细胞的增殖和迁移^[15],抑制角质形成细胞终末分化,诱导银屑病样表皮改变。其中 IL-22 与 IL-17、IL-1 α 、TNF- α 协同作用,维持银屑病炎症级联。Th22 细胞还表达皮肤归巢受体 CCR4 和 CCR10,在皮肤稳态和病理中发挥重要作用^[23]。以 Th22 细胞作为突破点,或许可以找到治疗银屑病的潜在靶点。

2.1.1.3 调节性 T(Treg)细胞与银屑病 Treg 细胞是具有免疫抑制作用的 T 细胞亚群,分 CD4⁺、CD25⁺、Foxp3⁺ 三类。趋化蛋白 Chemerin 可能通过其

受体 ChemR23 调控 CD4⁺T 淋巴细胞,使其偏向 Th9 细胞分化,导致 Th9/Treg 失衡,炎性分子分泌增加,进而导致银屑病患者免疫调节功能发生紊乱^[24]。Treg 细胞能够抑制其他淋巴细胞的功能,从而抑制免疫反应、炎症和组织破坏,对免疫平衡至关重要^[25]。MA 等^[26]报道 Notch1 信号通路可通过调节自噬来控制 Treg 细胞的存活和抑制活性,其中 Notch1 信号传导是 Treg 极化和功能的负调节因子,Notch1 或自噬的干扰均可抑制活化 Treg 细胞的抑制活性并导致免疫过度活跃,而非核的 Notch1 是 Treg 细胞功能的正调节因子^[26]。研究表明,在银屑病患者中,AMPK 磷酸化显著降低,而 mTOR 水平相应升高,表明抑制 AMPK 磷酸化和激活 mTOR 信号可减弱 Treg 细胞的免疫抑制^[27]。

2.1.2 B 淋巴细胞与银屑病 银屑病患者中,B 淋巴细胞通过促炎作用、产生抗体、激活 T 细胞和细胞因子合成参与发病过程。其中 B、T 淋巴细胞衰减器(B, T lymphocyte attenuator, BTLA)是一种表达于 B、T 淋巴细胞及其他免疫细胞上的共抑制分子,是限制炎症反应的关键因子。BTLA 增加了 Treg 细胞的表达,对 Th17 和 Th1 细胞免疫反应具有负调控作用。BTLA 表达通过拮抗 IL-7 信号抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的炎症反应和稳态。银屑病患者 BTLA 水平低、IL-7 水平高,且病情严重程度与 IL-7 呈正相关,说明这些变量在银屑病发病过程中起着一定的作用^[28]。银屑病可能由缺乏 B 淋巴细胞引起,所以对于揭示 B 淋巴细胞的疾病特异性贡献以及靶向特定 B 淋巴细胞亚型的治疗潜力是必要的^[29]。

2.1.3 树突状细胞(DC)与银屑病 DC 是一种抗原呈递细胞,也是银屑病发病的触发因子。DC 分泌的细胞因子促使 Th1、Th17 上调,银屑病炎症关键致病因子 TNF- α 和 IL-23 主要由成熟的树突状细胞分泌。作为树突状细胞的一个亚群,PASPARAKIS 等^[30]推测朗格汉斯细胞在银屑病中具有抗炎作用^[30]。银屑病中 DC 也与受损的 T 细胞紧密联系,可能通过某些趋化因子-趋化因子受体相互作用,如 CCL20/CCR6 系统,这可能解释了在银屑病皮肤中致病 T 细胞的持续活化。因此,针对银屑病 DC/T 细胞簇形成的趋化因子系统可能是未来一种新的治疗模式^[31]。

2.1.4 巨噬细胞与银屑病 在银屑病中,巨噬细胞在组织应激和炎症反应中获得不同的表型,巨噬细胞大致分为 M1 和 M2 两个亚群。巨噬细胞的促炎活性至关重要。M1 表型产生促炎细胞因子,包括 IL-1b、TNF- α 、IL-6 和 IL-23;而 M2 表型呈抗炎性质,如 M2 巨噬细胞产生抗炎的 IL-10 并减弱 Th1 的活化。其中 IL-23 通过 STAT 3-ROR γ T 依赖性途径诱导巨噬细胞 IL-17A、IL-17F 和 IL-22、IFN- γ 的表达^[32]。补体 32 反应基因(RGC-32)对 M2 巨噬细胞极化和吞

噬活性具有重要作用,它抑制 M1 巨噬细胞的发育;RGC-32 表达减少和 M2 巨噬细胞极化与银屑病的炎性微环境有关。巨噬细胞来源的 TNF- α 可能参与诱导系统性炎症,这种炎症与银屑病和共病有关。而 TNF- α 负调控 STAT6 依赖的 M2 基因表达, TNF 受体信号转导对 M1 基因的表达至关重要。由于 RGC-32 抑制 M1 和 M2 巨噬细胞极化,因此降低 RGC32 在银屑病中的表达可以增强银屑病中促炎微环境^[33]。

2.1.5 自然杀伤细胞(NK 细胞)与银屑病 已知银屑病患者外周血 NK 细胞明显减少,可能是由于 NK 细胞被募集到发炎的皮肤^[30]。银屑病患者 NK 细胞存在于炎症部位,可作为免疫调节因子发挥作用,具有杀死未成熟 DC 和促进 DC 成熟的能力, NK 细胞的这些调节活性可能会影响银屑病随后产生的适应性免疫应答。NK 细胞产生的细胞因子在促进 Th1 分化、抑制 Th17 分化方面起着作用。NK 细胞也能杀伤过度激活的巨噬细胞和 T 细胞,这意味着 NK 细胞通过溶解这些潜在的破坏性免疫细胞,在银屑病中控制免疫反应中发挥着重要作用^[34]。

2.2 免疫分子与银屑病

2.2.1 MHC/HLA 与银屑病 银屑病易感性最强的遗传危险因素是主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子人白细胞抗原(HLA-Cw*0602),其中 MHC I 类分子能将蛋白抗原降解为多肽片段,与 I 类分子结合后表达在细胞表面呈递给 CD8⁺T 细胞。此外,基因 Erp1 及 Erp2 编码的氨基肽酶参与 MHC I 类分子表达肽的处理, Erp1 变异与 HLA-Cw*0602 相互作用,增加了患银屑病的风险^[35]。已知 HLA-Cw*0602 携带 50% 的银屑病风险,依赖于 HLA I 类限制性 CD8 抗原 T 细胞介导的对黑素细胞的自身免疫反应。在银屑病中,HLA-Cw*0602 促进了 T 细胞介导的皮肤特异性自身免疫反应^[36]。

2.2.2 MicroRNAs 与银屑病 MicroRNAs (miRs) 是由大约 22 个核苷酸组成的内源性小非编码 RNA 分子,通过促进靶 mRNA 降解或翻译抑制在转录后水平负调控基因表达。发现 miR-203、miR-31 和 miR-138,在银屑病患者角质形成细胞和淋巴细胞中存在异常调控。miR-210 在银屑病 CD4⁺T 细胞和皮损中表达上调,通过促进 Th17 和 Th1 细胞的分化,抑制 Th2 细胞分化,在体内促进银屑病的免疫失衡^[37]。而 MicroRNA-181b 通过靶向 TLR4 负调控人表皮角质形成细胞在银屑病中的增殖,miR-203、miR-125 b、miR-99a 和 miR-424 调节银屑病角质形成细胞的增殖和分化。此外,上调 miR-21 可抑制银屑病患者 T 细胞凋亡。抑制 miR-138 可诱导 Th1 相关细胞因子的表达,而抑制 Th2 相关细胞因子的表达,这些结果表明 miR-138 的抑制通过增加 RUNX3 的表达导致 Th1/Th2 的偏离,为银屑

病提供了一个潜在的治疗靶点^[38]。

2.3 免疫相关通路和银屑病

2.3.1 Notch 信号通路与银屑病 Notch 信号的产生是通过相邻细胞的 Notch 配体与受体相互作用, Notch 蛋白经过三次剪切, 由胞内段(The intracellular domain of notch, ICN)释放入胞质, 并进入细胞核与转录因子 CSL 结合, 形成 NICD/CSL 转录激活复合物, 从而激活 HES、HEY、HERP 等碱性-螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, BHLH) 转录抑制因子家族的靶基因, 发挥生物学作用。Notch 信号通路可能在 T 细胞的分化, 如 Th17 或 Treg 细胞的初始阶段发挥决定性的作用, 影响 Th17 细胞分化和功能。在寻常型银屑病, Notch1 对 Th17 细胞失活的抑制作用是明确的, 并导致 Th17/Treg 及其特异性转录因子 ROR γ t/Foxp3 的不平衡比例的逆转, 因此这为 Notch 信号传导的潜在治疗靶点提供了新的思路^[26]。

2.3.2 JAK/STAT 信号通路与银屑病 JAK-STAT 信号通路使得细胞外的化学信号跨越细胞膜并将信息传送到细胞核内 DNA 上的基因启动子上, 最终引起细胞中 DNA 转录与活性水平发生改变; 它主要由三个成分组成, 即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK 和转录因子 STAT。JAK/STAT 信号通路在银屑病发病机制中发挥重要作用, 近年来 JAK/STAT 抑制剂在银屑病治疗中显示出良好的效果。在银屑病皮肤中 STAT1 表达增加, STAT1 活性增加, 通过检测 STAT1 磷酸化水平升高, 提示 STAT1 在银屑病发病机制中发挥作用。STAT2 通过调控趋化因子 CXCL11 和 CCL5, 特异性地招募 Th1 细胞到炎症部位, 将产生干扰素 IFN- γ 的免疫细胞吸引到皮肤上, 从而在银屑病的发病机制中发挥作用^[39]。STAT3 在银屑病的发生发展和发病机制中起着重要作用, 激活 JAK 激酶在银屑病的发病作用, JAK/STAT3 依赖的细胞因子 IL-23 是银屑病的基本介质, 它能刺激 Th17 细胞产生 IL-17^[35], 其中 Th1 的免疫反应依赖于 STAT4, 大多数 IL-12 刺激的反应也是如此。STAT4 也参与 IL-23 刺激的记忆 T 辅助细胞产生 IL-17^[40]。

2.3.3 NF- κ B 通路与银屑病 NF- κ B 是细胞中重要的转录调节因子, 通过刺激因子(病毒、肿瘤坏死因子、B 细胞活化因子等)的活化进而诱导多种基因的表达, 产生多种细胞因子参与银屑病的炎症反应。研究表明, NF- κ B1 过度表达加重了银屑病, NF- κ Bp105/p50 在银屑病表达上调, 提示两者均在银屑病起着重要作用^[41]。在银屑病病变中发现, IFN-g 和 TNF- α 可能启动 NF- κ B 途径^[30]。NF- κ B 活性受 CARD14 调节, CARD14 是一种参与 IL-36 γ 、CXCL8、CCL20 活化的“信号体”复合物蛋白, 其基因表现出与银屑病的不同等位基因变异相关^[42]。

3 展望

银屑病是先天性免疫系统和适应性免疫系统介导的皮肤病, 本文分别通过免疫细胞(T/B 淋巴细胞、DC、巨噬细胞、NK 细胞)、免疫分子(TLR、AMPs、MHC、MicroRNAs 及相关细胞因子)、免疫相关通路(Notch 信号通路、JAK/STAT 信号通路、NF- κ B 通路等)来综述免疫因素在银屑病发病机制的作用, 旨在探索有效的靶点治疗, 寻求新的思路。银屑病的发病机制比较复杂, 近年来随着在免疫因素方面研究的深入, 更多的靶点能够为疾病的治疗提供新的机会, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] LØNNBERG AS, SKOV L, SKYTTE A, et al. Smoking and risk for psoriasis: a population based twin study [J]. *Int J Dermatol*, 2016, 55(2): e72-e78.
- [2] MOHD AFFANDI A, KHAN I, NGAH SAAYA N. Epidemiology and clinical features of adult patients with psoriasis in malaysia: 10-year review from the malaysian psoriasis registry (2007—2016) [J]. *Dermatol Res Pract*, 2018, 2018: 4371471.
- [3] BÜCHAU AS, GALLO RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis [J]. *Clin Dermatol*, 2007, 25(6): 616-624.
- [4] ERDEN A, BATU ED, SEYHOĞLU E, et al. Increased psoriasis frequency in patients with familial Mediterranean fever [J]. *Ups J Med Sci*, 2018, 123(1): 1-61.
- [5] CHIRICOZZI A, ROMANELLI P, VOLPE E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E179.
- [6] KIM HJ, KIM SH, JE JH, et al. Increased expression of Toll-like receptors 3, 7, 8 and 9 in peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(6): 485-487.
- [7] ZABLOTNA M, SOBJANEK M, PURZYCKA-BOHDAN D, et al. The significance of Toll-like receptor (TLR) 2 and 9 gene polymorphisms in psoriasis [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34(1): 85-86.
- [8] STEFFEN S, ABRAHAM S, HERBIG M, et al. Toll-like receptor-mediated upregulation of CXCL16 in psoriasis orchestrates neutrophil activation [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(2): 344-354.
- [9] PATRA V, MAYER G, GRUBER-WACKERNAGEL A, et al. Unique profile of antimicrobial peptide expression in polymorphic light eruption lesions compared to healthy skin, atopic dermatitis, and psoriasis [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018, 34(2): 137-144.
- [10] OZLU E, KARADAG AS, OZKANLI S, et al. The investigation of antimicrobial peptides expression and its related interaction with methotrexate treatment in patients with psoriasis vulgaris [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017, 36(4): 321-326.
- [11] BIERKARRE H, HARDER J, CUTHBERT R, et al. Differential expression of antimicrobial peptides in psoriasis and psoriatic arthritis as a novel contributory mechanism for skin and joint disease heterogeneity [J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(3): 188-196.
- [12] SALEM S, EL-KHATEEB EA, HARVY M, et al. Study of serum levels and skin expression of S100B protein in psoriasis [J]. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(3): 323-328.
- [13] Ma L, Xue H, Qi R, et al. Effect of γ -secretase inhibitor on Th17 cell differentiation and function of mouse psoriasis-like skin inflammation [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 59.

- [14] PRIYADARSSINI M, DIVYA PD, INDHUMATHI S, et al. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis [J]. *Br J Biomed Sci*, 2016, 73(4): 174-179.
- [15] FU D, YU W, LI M, et al. MicroRNA-138 regulates the balance of Th1/Th2 via targeting RUNX3 in psoriasis [J]. *Immunol Lett*, 2015, 166(1): 55-62.
- [16] BREMBILLA NC, SENRA L, BOEHNCKE W. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and Beyond [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1682.
- [17] BLAUVELT A, CHIRICOZZI A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55(3): 379-390.
- [18] COUDERC E, MOREL F, LEVILLAIN P, et al. Interleukin-17A-induced production of acute serum amyloid A by keratinocytes contributes to psoriasis pathogenesis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e181486.
- [19] SCHÖN MP, ERPENBECK L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1323.
- [20] WANG FF, WANG Y, WANG L, et al. TIGIT expression levels on CD4+ T cells are correlated with disease severity in patients with psoriasis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, 43(6): 675-682.
- [21] CAMPANATI A, ORCIANI M, LAZZARINI R, et al. TNF- α inhibitors reduce the pathological Th1-Th17/Th2 imbalance in cutaneous mesenchymal stem cells of psoriasis patients [J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(4): 319-324.
- [22] LUAN L, HAN S, WANG H, et al. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 278-284.
- [23] LUAN L, DING Y, HAN S, et al. An increased proportion of circulating Th22 and Tc22 cells in psoriasis [J]. *Cell Immunol*, 2014, 290(2): 196-200.
- [24] 王媛, 张鼎伟, 霍佳, 等. Chemerin/chemR23对银屑病患者外周血Th9/Treg细胞平衡的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(2): 144-149.
- [25] ZHANG L, LI Y, YANG X, et al. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg cells in paediatric psoriasis patients [J]. *Scand J Immunol*, 2016, 83(3): 174-180.
- [26] MA L, XUE H, GAO T, et al. Notch1 signaling regulates the Th17/Treg immune imbalance in patients with psoriasis vulgaris [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 3069510-3069521.
- [27] YAN K, XU W, HUANG Y, et al. Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(4): 896-905.
- [28] YOUSSEF RM, EL-RAMLY AZ, HUSSIEN MF, et al. Expression of B and T lymphocyte attenuator, retinoid-related orphan receptor gamma-isoform-t and interleukin 7 in psoriasis vulgaris [J]. *Australas J Dermatol*, 2019, 60(2): e132-e137.
- [29] THOMAS J, KÜPPER M, BATRA R, et al. Is the humoral immunity dispensable for the pathogenesis of psoriasis? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019, 33(1): 115-122.
- [30] LIN Y, ZHAO P, SHEN C, et al. Identification of cell types, tissues and pathways affected by risk loci in psoriasis [J]. *Molecular Genetics and Genomics*, 2016, 291(2): 1005-1012.
- [31] KIM TG, KIM SH, LEE MG. The origin of skin dendritic cell network and its role in psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): E42.
- [32] HOU Y, ZHU L, TIAN H, et al. IL-23-induced macrophage polarization and its pathological roles in mice with imiquimod-induced psoriasis [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(12): 1027-1038.
- [33] KIM HJ, JANG J, LEE EH, et al. Decreased expression of response gene to complement 32 in psoriasis and its association with reduced M2 macrophage polarization [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(2): 166-168.
- [34] DUNPHY SE, SWEENEY CM, KELLY G, et al. Natural killer cells from psoriasis vulgaris patients have reduced levels of cytotoxicity associated degranulation and cytokine production [J]. *Clin Immunol*, 2017, 177: 43-49.
- [35] CALAUTTI E, AVALLE L, POLI V. Psoriasis: a STAT3-centric view [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 171.
- [36] PRINZ JC. Human leukocyte antigen-class I alleles and the autoreactive T cell response in psoriasis pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 954.
- [37] WU R, ZENG J, YUAN J, et al. MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2551-2568.
- [38] FU D, YU W, LI M, et al. MicroRNA-138 regulates the balance of Th1/Th2 via targeting RUNX3 in psoriasis [J]. *Immunol Lett*, 2015, 166(1): 55-62.
- [39] JOHANSEN C, RITTIG AH, MOSE M, et al. STAT2 is involved in the pathogenesis of psoriasis by promoting CXCL11 and CCL5 production by keratinocytes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e176994.
- [40] GLOSSON-BYERS NL, SEHRA S, KAPLAN MH. STAT4 is required for IL-23 responsiveness in Th17 memory cells and NKT cells [J]. *JAKSTAT*, 2014, 3(3): e955393.
- [41] ZHOU F, ZHU Z, GAO J, et al. NFKB1 mediates Th1/Th17 activation in the pathogenesis of psoriasis [J]. *Cell Immunol*, 2018, 331: 16-21.
- [42] ALBANESI C, MADONNA S, GISONDI P, et al. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1549.

(收稿日期:2019-08-02)