【简报】

凉血潜阳药物对寻常性银屑病血热证患者程序性死亡蛋白-1及其配体影响

徐　蓉[1]，缪　晓[2]，李　欣[1]，陈　洁[1]，张亚南[1]，李　斌[1]*
（1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科，上海 200437；2. 上海中医药大学，上海 201203）

摘要：目的 探讨凉血潜阳药物对寻常性银屑病血热证患者皮损程序性死亡蛋白（PD）-1 及其配体的影响。**方法** 收集上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院寻常性银屑病患者资料，分别选取血热证患者（血热证组）、血热证接受凉血潜阳药物治疗痊愈及显效患者（愈显组）、血热证接受凉血潜阳药物治疗无效患者（无效组）和非血热证患者（非血热证组）各 6 例，另选取健康对照受试者（健康对照组，6 例）进行比较，采用实时聚合酶链反应（PCR）测定皮损处 PD-1、程序性死亡蛋白配体 -1（PD-L1）、程序性死亡蛋白配体 -2（PD-L2）的 mRNA 表达量，蛋白质印迹法测定皮损处 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 蛋白的表达。**结果** PCR 结果显示，与健康对照组比较，血热证组（下调为 0.150）、无效组（下调为 0.121）和非血热证组（下调为 0.047）PD-1 mRNA 表达均降低，而愈显组 PD-1 mRNA 表达上调为 1.459，差异均具有统计学意义（$P < 0.01$）；与健康对照组比较，血热证组（下调为 0.039）、无效组（下调为 0.144）、非血热证组（下调为 0.046）PD-L2 mRNA 表达均显著降低，愈显组 PD-L2 mRNA 表达上调为 1.075（$P < 0.01$）。蛋白质印迹法检测 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 蛋白表达结果显示，与健康对照组比较，愈显组 PD-1 蛋白表达升高，无效组和非血热证组 PD-1 蛋白表达下降；无效组和非血热证组 PD-L1 蛋白表达升高；血热证组和无效组 PD-L2 蛋白表达下降，愈显组 PD-L2 表达升高，差异均具有统计学意义（$P < 0.01$）。**结论** 凉血潜阳药物可能通过上调寻常性银屑病血热证患者皮损中 PD-1 mRNA 及蛋白、PD-L2 mRNA 及蛋白的表达而发挥作用。

关键词：银屑病；血热；程序性死亡蛋白（PD）-1；凉血潜阳
中图分类号：R758.63；R932　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2018）04-0247-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.006

Effect of cooling blood and restrain Yang herbs against PD-1 and its ligand in the patients with blood-heat type psoriasis vulgaris

XU Rong[1], MIAO Xiao[2], LI Xin[1], CHEN Jie[1], ZHANG Ya-nan[1], LI Bin[1]*
(*1. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: ***Objective*** To define the effect of cooling blood and restrain Yang herbs on lesions of PD-1 and its ligands in the psoriasis vulgaris patients with blood-heat syndrome. ***Methods*** Hospital patients' data with psoriasis vulgaris in Shanghai university of traditional Chinese medicine affiliated Yueyang hospital of intrgrated traditional Chinese medicine and western medicine were selected and divided into 4 groups, such as the blood-heat syndrome group (blood-heat syndrome patients, n=6); the cured group (blood-heat syndrome patients using cooling blood and restrain Yang herbs showed effective or completely cured, n=6); the ineffective group (blood-heat syndrome patients receiving cooling blood and restrain Yang

收稿日期：2017-12-08；**修回日期**：2018-02-20
作者简介：徐　蓉，副主任医师，研究方向：中医药防治皮肤病。
通信作者：李　斌，主任医师，博士生导师，国家二级教授，研究方向：中医药防治皮肤病。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（编号：81273764，81673977，81473682）；国家自然基金青年项目（编号：81302971）；上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目（编号：ZY3-CCCX-3-3033，ZY3-CCCX-1-1008）。

herbs showed no cured, n=6) and the non blood-heat syndrome group (non-blood heat syndrome patients, n=6). The other selected healthy control subjects as control group (n=6). The mRNA and protein expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 in the lesions measured by Real time-PCR and Western Blot in each group were compared. ***Results*** PCR results showed that, compared with control group, the PD-1 mRNA expression in blood-heat syndrome group was down-regulated for 0.150, in ineffective group was down-regulated for 0.121, in non blood-heat syndrome group was down-regulated for 0.047, in cured group was up-regulated for 1.459, the differences were statistically significant (P<0.01). The PD-L2 mRNA expression in blood-heat syndrome group was down-regulated for 0.039, in ineffective group was down regulated for 0.144, in non blood-heat syndrome group was down-regulated for 0.046, in cured group was up-regulated for 1.075, the differences were statistically significant (P<0.01). The Western Blot results showed that, compared with control group, the protein expression of PD-1 was remarkably up-regulated in cured group, in both ineffective group and non blood-heat syndrome group were decreased; the protein expression of PD-L1 in ineffective group and non blood-heat syndrome group were increased; the protein expression of PD-L2 in ineffective group and blood-heat syndrome group were decreased, the protein expression of PD-L2 in cured group was increased, the differences were statistically significant (P<0.01). ***Conclusion*** The cooling blood and restrain Yang herbs may play a role by up-regulating the expression of PD-1 mRNA and PD-L2 mRNA and their protein in the patients of psoriasis vulgris with blood-heat syndrome.

Key words：psoriasis; blood-heat; programmed death-1 (PD-1); cooling blood and restrain Yang

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病，中医临床多从血分论治。本课题组传承沪上夏氏外科经验，经过二十余年的临床实践，认为本病病位在血分、进行期以血热为主，静止期则血热津亏血瘀为主，因此提出“血热阳浮”作为银屑病基本病机，采用凉血潜阳药物治疗寻常性银屑病，临床有效率达83.34%[1]。该法疗效确切，但是作用机制尚不明确。本文通过检测寻常性银屑病患者皮损中程序性死亡蛋白-1(PD-1)及其配体［程序性死亡蛋白配体-1(PD-L1)、程序性死亡蛋白配体-2(PD-L2)］的mRNA和蛋白表达，探讨凉血潜阳药物对寻常性银屑病血热证患者皮损的作用。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集2013年1月至2016年3月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科门诊及病房有完整记录的寻常性银屑病患者资料，包括血热证型的患者（血热证组）、血热证经凉血潜阳药物治疗8周后痊愈及显效（愈显）患者（愈显组）、血热证经凉血潜阳药物治疗8周后无效患者（无效组）及非血热证型患者（非血热证组）各6例，另选取同期我院整形手术门诊的健康志愿者6例（健康对照组）。入选标准：年龄20～70岁，男女不限，西医诊断符合《中国临床皮肤病学》关于银屑病的诊断标准[2]。中医证候诊断符合国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》关于银屑病的诊断标准[3]。排除标准：不符合诊断标准者；妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女；关节型、脓疱型、红皮病型银屑病患者；3个月内接受系统治疗，包括大面积外用强效皮质类固醇、免疫抑制剂患者；合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者或合并精神病患者；未按规定用药，无法判定疗效，或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.2 研究方法

1.2.1 试剂及设备

RNA抽提试剂购于Invitrogen和Ambion公司；SYBR® Premix Ex TaqTMII购于TaKaRa公司（生产批号：RR820A）；反应试剂、PCR板和PCR膜均购于BioRad公司。蛋白质印迹法（Wesrtern Blot）所需抗体抗PD-1/CD279[PA5-2035（生产批号：AB 11152876）和PA5-32543（生产批号：AB 2550009）]购于Thermo Scientific公司；抗PD-L1（生产批号：AB 58810）、抗PD-L2（生产批号：AB 187662）、抗β-actin（生产批号：AB 82262）均购于Abcam公司。

PCR 仪（TC1000- 梯度 RCR 基因扩增仪，赛洛捷克公司生产）；荧光定量 PCR 仪（型号：CFX-96，BIO-RAD 公司生产；型号：ABI 7900HT，ABI 公司生产；型号：LightCycler®480II，罗氏公司生产）；凝胶呈像系统（型号：Tanon 2500，上海天能公司生产）；紫外分光光度计（型号：BioPhotometer，Eppendorf 公司生产）。

Trizol 试剂盒购于 Invitrogen 公司（生产批号：15596026），ABI 试剂盒购于 ABI 公司（生产批号：4472908），BCA 蛋白浓度测定试剂盒购于 Beyotime 公司（生产批号：P0012S）。

1.2.2 标本取材方法

分别取患者皮损组织及健康志愿者的正常皮肤组织，其中血热证组和非血热证组均取材自患者治疗前躯干部位红斑皮损处、无效组取材自患者治疗后躯干部位的红斑皮损处，愈显组取材自患者治疗后躯干部皮损消退后的色素沉着部位。取材操作时，常规消毒，局麻下切取 1.0 cm×0.5 cm 大小皮损组织块。标本移入无菌 Ep 管中，密封后保存于 -80℃冰箱中。

1.2.3 引物合成

所用引物及扩增片段长度由美国 Invitrogen 公司合成，见表 1。

1.2.4 实时聚合酶链反应（PCR）检测

标本取匀浆，按照 Trizol 试剂盒方法与步骤进行，紫外分光分度计测定总 RNA 的浓度，同时琼脂糖凝胶电泳法检测 RNA 纯度。应用 Reverse Transcription System 逆转录试剂盒操作，总体积为 20 μl。实时 PCR 扩增：用 ABI 试剂盒做甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶（GAPDH）、程序性细胞坏死基因（*DCD1*、*CD274* 和 *PDCD1LG2*）的实时 PCR 扩增来测量 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 的 mRNA 表达；荧光定量 PCR 仪进行荧光定量 PCR 反应，反应结束进行数据分析，数据包括扩增曲线、工作曲线、融解曲线与相应 Ct 值等，$2^{-\Delta CT} = 2^{(\text{目标基因 Ct 值} - \text{GAPDH Ct 值})}$，$2^{-\Delta CT}$ 的意义是目标基因与看家基因的比值。

1.2.5 蛋白质印迹法检测 PD-1、PD-L1、PD-L2 蛋白表达

标本取匀浆，按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒方法与步骤测定蛋白浓度，BIORAD 电泳系统电泳，BIORAD 转移系统将蛋白湿法转移至 PVDF 膜。50 g/L 脱脂奶粉室温下封闭 1 h，滴加一抗（抗 PD-1 1 ∶ 1 000、抗 PD-L1 1 ∶ 1 000、抗 PD-L2 1 ∶ 1 000 和抗 β-actin 1 ∶ 1 000），室温摇床下孵育 2 h；TBST 洗膜 4×10 min，加入二抗，室温下摇床孵育 1 h；TBST 洗膜 4×10 min；ECL 发光试剂处理膜，全自动医用胶片冲洗机显影曝光。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 for Windows 软件进行统计。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组计量资料如服从正态分布且方差齐，组间比较采用两组独立样本 *t* 检验，组内比较用配对 *t* 检验，方差不齐，先校正方差，然后进行 *t* 检验；不服从正态分布者，采用非参数检验；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本次研究共纳入寻常性银屑病患者 24 例，健康志愿者 6 例，其中男性 20 例，女性 10 例。健康对照组 6 例，男性 4 例，女性 2 例，年龄 25 ～ 55 岁，平均年龄 39.50 岁；血热证组 6 例，男性 4 例，女

表 1　PCR 引物序列

Table 1　PCR primer sequence

目标基因	正链	反链	引物长度/bp
PDCD1	GTCGTCTGGGCGGTGCTAC	GGAAGTCACGCCCGTTGG	292
CD274	CTACCCCAAGGCCGAAGTC	AAGGCATAATAAGATGGCTCCC	277
PDCD1LG2	AGCGTTCCTGCCAACACCA	AGCACTGTTCACTTCCCTCTTTG	342
GAPDH	GAACATCATCCCTGCATCCACTG	CTGTTGAAGTCACAGGAGACAACC	252

表 2 各组一般资料比较（n = 6）

Table 2 Comparison of baseline data among five groups（n=6）

组别	性别比例(男/女)/例	年龄/岁	病程/月	治疗前 PASI 评分/分
健康对照组	4/2	39.50±11.30	0	0
血热证组	4/2	44.67±13.53	119.67±97.29	20.85±10.33
愈显组	4/2	43.83±15.20	115.33±75.74	22.64±16.88
无效组	4/2	42.50±11.67	120.12±89.77	20.68±12.99
非血热证组	4/2	42.67±15.78	121.33±79.78	22.98±19.49

性 2 例，年龄 26 ～ 62 岁，平均年龄 44.67 岁，平均病程 119.67 个月；愈显组 6 例，男性 4 例，女性 2 例，年龄 23 ～ 67 岁，平均年龄 43.83 岁，平均病程 115.33 个月；无效组 6 例，男性 4 例，女性 2 例，年龄 28 ～ 61 岁，平均年龄 42.50 岁，平均病程 120.12 个月；非血热证组 6 例，男性 4 例，女性 2 例，年龄 25 ～ 65 岁，平均年龄 42.67 岁，平均病程 121.33 个月。各疾病组银屑病患者在性别、年龄、病程及治疗前银屑病面积与严重性指数（PASI）差异均无统计学意义，具有可比性（P > 0.05，表 2）。

2.2 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 mRNA 及蛋白在银屑病患者皮损和健康对照皮肤中的表达

实时 PCR 检测 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 mRNA 表达显示，与健康对照组（设为 1）比较，血热证组（下调为 0.150）、无效组（下调为 0.121）和非血热证组（下调为 0.047）PD-1 mRNA 表达均降低，而经凉血潜阳药物治疗后愈显组 PD-1 mRNA 表达上调至 1.459，各组差异具有统计学意义（P < 0.01）。与健康对照组比较，血热证组（下调为 0.714）、愈显组（下调为 0.997）PD-L1 mRNA 表达均降低，无效组（上调为 1.685）、非血热证组（上调为 1.498）PD-L1 mRNA 表达均升高。与健康对照组比较，血热证组（下调为 0.039）、无效组（下调为 0.144）、非血热证组（下调为 0.046）PD-L2 mRNA 表达均显著降低；愈显组 PD-L2 mRNA 表达上调至 1.075（P < 0.01）。与愈显组比较，血热证组、无效组和非血热证组 PD-1 与 PDL-2 mRNA 表达显著下降，差异均具有统计学意义（P < 0.01，表 3）。

表 3 各组 PD-1、PD-L1、PD-L2 mRNA 的表达（$2^{-\Delta CT}$ 值，n = 6）

Table 3 Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 mRNA in each group (value of $2^{-\Delta CT}$, n=6)

组别	PD-1 mRNA	PD-L1 mRNA	PD-L2 mRNA
健康对照组	$1.000^{\#\#}$	1.000	1.000
血热证组	$0.150^{**\#\#}$	0.714	$0.039^{**\#\#}$
愈显组	1.459^{**}	0.997	1.075
无效组	$0.121^{**\#\#}$	1.685	$0.144^{**\#\#}$
非血热证组	$0.047^{**\#\#}$	1.498	$0.046^{**\#\#}$

与健康对照组比较，$^{**}P$ < 0.01；与愈显组比较，$^{\#\#}P$ < 0.01

vs control group, $^{**}P$ < 0.01; *vs* cured group, $^{\#\#}P$ < 0.01

蛋白质印迹法检测 PD-1、PD-L1 和 PD-L2 蛋白表达显示，与健康对照组比较，愈显组 PD-1 蛋白表达升高，无效组和非血热证组 PD-1 蛋白表达下降；无效组和非血热证组 PD-L1 蛋白表达升高；血热证组和无效组 PD-L2 蛋白表达下降，愈显组 PD-L2 表达升高，差异均具有统计学意义（P < 0.01）。与愈显组比较，血热证组、无效组和非血热证组 PD-1 与 PDL-2 蛋白表达均显著下降，差异均具有统计学意义，无效组和非血热证组 PD-L1 蛋白均升高，差异有统计学意义（P < 0.01，见表 4，图 1）。

3 讨论

PD-1 与系统性红斑狼疮和多发性硬化等自身免疫性疾病具有相关性。部分黑色素瘤患者应用 PD-1 阻断剂治疗后出现银屑病样皮损的报道引起广泛关注。PD-1 是 CD28 家族成员之一，是一种免疫抑制分子，主要在活化的 T 细胞（CD4、CD8）、B 细胞、

表 4　各组 PD-1、PD-L1、PD-L2 蛋白表达（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 4　Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 protein in each group（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	蛋白印迹（灰度值）		
	PD-1/β-actin	PD-L1/β-actin	PD-L2/β-actin
健康对照组	1.38±0.43	0.46±0.26	0.68±0.40$^{\#\#}$
血热证组	1.24±0.31$^{\#\#}$	0.49±0.43	0.12±0.09$^{**\#\#}$
愈显组	2.41±0.38**	0.43±0.26	2.41±0.41**
无效组	0.11±0.09$^{**\#\#}$	1.24±0.51b$^{**\#\#}$	0.11±0.07$^{**\#\#}$
非血热证组	0.10±0.07$^{**\#\#}$	0.91±0.32$^{**\#\#}$	1.00±0.42$^{\#\#}$

与健康对照组比较，$^{**}P<0.01$；与愈显组比较，$^{\#\#}P<0.01$

vs control group, $^{**}P<0.01$; *vs* cured group, $^{\#\#}P<0.01$

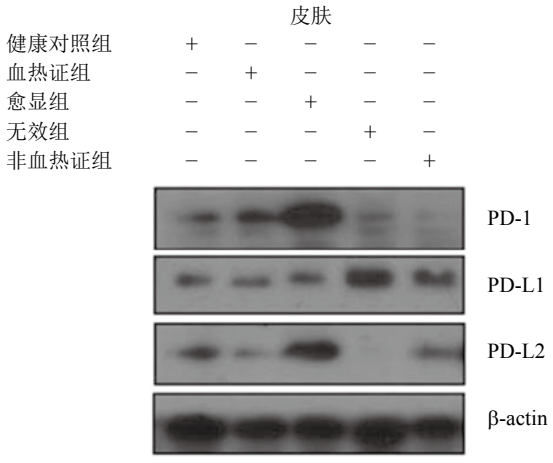


图 1　各组PD-1、PDL-1、PDL-2 蛋白表达（$n=6$）

Figure 1　Expression of PD-1, PDL-1 and PDL-2 protein in each group（$n=6$）

树突细胞、调节 T 细胞及单核细胞中表达。PD-1 可与其配体 PD-L1、PD-L2 结合，并能抑制 T 细胞活化、增殖及细胞因子的分泌，调节 T 细胞反应[4-5]。研究表明，由于 *PD-1* 基因的缺乏，γδT 细胞内白介素（IL）-17A 和 IL-22 表达增加，促进了中性粒细胞进入表皮，引发银屑病炎症反应[6]。PD-L1 是 PD-1 的配体，是 B7 家族的成员之一，又称为 B7-H1，其作用主要是调节和激活 T 细胞[7]。研究表明，B7-H1 通过 PD-1 在淋巴细胞和抗原提呈细胞上结合，PD-L1 表达上调，关闭免疫反应，调节外周组织对炎症的反应。PD-L2 是 PD-1 第二配体，也是 B7 家族的成员之一，又称为 B7-DC，可通过阻断树突状细胞上的 PD-L2 增强 T 细胞的增殖和细胞因子如干扰素（IFN）-γ 和 IL-10 的分泌[8-9]。而皮损处 T 细胞及Ⅰ型细胞因子浸润是导致银屑病发病的中心环节[10]。既往研究显示，PD-1 与配体 PD-L1、PD-L2 结合后可磷酸化免疫受体酪氨酸抑制基序（ITIM）和免疫受体酪氨酸转换基序（ITSM）的酪氨酸残基，通过招募 SHP-1、SHP-2 等磷酸酶，过抑制 T 细胞受体 /CD3 通路，从而抑制 T 细胞增殖及细胞因子产生[11-13]。

夏氏外科运用凉血潜阳药物治疗寻常性银屑病血热证疗效确切，以芩珠凉血方（协定方）为代表，该方以黄芩为君药，珍珠母为臣药，紫草、灵磁石和米仁为佐药，甘草为使药，共奏清热解毒，凉血潜阳之效。既往的研究显示，凉血活血药物可能通过降低 IL-17/IL-23 轴相关细胞因子的蛋白表达和 mRNA 表达，并抑制 Th17 分化转录因子 RORγt mRNA 的表达从而抑制小鼠银屑病样皮损的产生和炎症爆发的强度[14]。研究已证实，清热凉血药物可下调血热证组血清 IFN-γ 水平[15]。

本次研究提示，与健康对照组相比，血热证组和无效组、非血热证组 PD-1 mRNA 表达均降低，无效组及非血热证组 PD-1 蛋白表达下降，愈显组 PD-1 mRNA 及蛋白表达均上调，推测寻常性银屑病患者血热证患者皮损组织中 PD-1 mRNA 表达下降，而非血热证患者皮损中 PD-1 mRNA 及蛋白表达均下降，或许临床可以将 PD-1 蛋白水平作为辨证的客观

指标之一，即临床如果检测患者皮损处蛋白表达发现 PD-1 蛋白表达明显上调的话，那么其中医证型更符合血热证，相比中医辨证的望闻问切，可能更客观一些。愈显组 PD-1 mRNA 及蛋白表达均明显上调，提示凉血潜阳药物可通过上调寻常性银屑病血热证患者皮损中 PD-1 mRNA 及蛋白的表达发挥免疫抑制作用。

与健康对照组相比，血热证组、愈显组 PD-L1 mRNA 表达均降低，无效组、非血热证组 PD-L1 mRNA 及蛋白表达均上调，但差异无统计学意义，提示，经过凉血潜阳药物治疗，并不能显著上调愈显组患者的 PD-L1 mRNA 及蛋白表达，因此该疗法并不能通过上调 PD-L1 mRNA 及蛋白表达发挥抗炎疗效。

与健康对照组相比，血热证组、无效组、非血热证组 PD-L2 mRNA 表达均降低，血热证组、无效组 PD-L2 蛋白表达均降低，愈显组 PD-L2 mRNA 及蛋白表达均上调，提示，经过凉血潜阳药物治疗后，可上调 PD-L2 mRNA 及蛋白的表达，发挥抗炎及抑制 T 细胞增殖的作用。

结合研究结果，笔者发现凉血潜阳药物可以上调部分寻常性银屑病血热证患者的 PD-1、PD-L2 mRNA 及蛋白的表达，但是仍有部分患者该两项指标 mRNA 及蛋白表达无明显变化，且这些患者治疗结果均表现为无效，因此推测凉血潜阳药物可能通过上调寻常性银屑病血热证患者皮损中 PD-1、PD-L2 mRNA 及蛋白的表达来发挥抗炎、抑制的作用。而造成患者对凉血潜阳药物无效的原因是否是因为此类患者存在对凉血潜阳药物敏感性不高？而敏感性不高是否与基因差异有关？为此，本课题下一步将通过扩大样本量，检测患者基因序列来验证。

4 结论

综上所述，凉血潜阳药物可能通过上调寻常性银屑病血热证患者皮损中 PD-1 mRNA 及蛋白、PD-L2 mRNA 及蛋白的表达，发挥抗炎以及抑制表皮细胞过度增殖的作用，从而缓解临床症状。

参考文献：

[1] 向延卫, 范斌, 徐蓉, 等. 芩珠凉血方对银屑病血热证患者血清 IL-17、IL-23及皮损中相关转录因子的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4): 326-329.
[2] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 第一版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2011: 1011-1017.
[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 276-277.
[4] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(1): 9-18.
[5] 曹佳彬, 魏敬双. PD-1抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(6): 856-860.
[6] Imai Y, Ayithan N, Wu X, *et al*. Cutting edge: PD-1 regulates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis through inhibition of IL-17A expression by innate γδ-low T Cells[J]. J Immunol, 2015, 195(2): 421-425.
[7] Chinai JM, Janakiram M, Chen F, *et al*. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway[J]. Trends in Pharmacol Sci, 2015, 36(9): 587-595.
[8] 董燕, 王涛, 于晓方. PD-1 相关免疫调节应用的研究进展[J]. 生命的化学, 2015(6): 709-714.
[9] Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, *et al*. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production[J]. J Immunol, 2003, 170(3): 1257-1266.
[10] Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis[J]. Clin Dermatol, 2007, 25(6): 574-580.
[11] Riley J. PD-1 signaling in primary T cells[J]. Immunol Rev, 2009, 229(1): 114-125.
[12] Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, *et al*. Autoantibodies against cardiac troponin Ⅰ are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice[J]. Nat Med, 2003, 9(12): 1477-1483.
[13] Zhou Q, Munger ME, Highfill SL, *et al*. Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2010, 116(14): 2484-2493.
[14] 赵京霞, 底婷婷, 王燕, 等. 凉血活血中药对咪喹莫特诱导小鼠银屑病样皮损模型 IL-23/IL-17 炎症轴的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(2): 89-94.
[15] 李斌, 王婕, 范斌, 等. 中医“血分论治”对寻常性银屑病患者外周血单个核细胞IFN-γ/IL-4表达影响的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(11): 5-6.

（责任编辑：雷 玲）