【基础研究】

基于 p38MAPK/NF-κB 信号通路探讨外用应急软膏治疗银屑病的机制研究

杭小涵[1]，李　雪[1]，李　楠[2]，杨碧莲[2]，任雪雯[1]，邓宇童[1]，李元文[2*]
（1. 北京中医药大学第二临床医学院，北京 100027；2. 北京中医药大学东方医院皮肤性病科，北京 100078）

摘要：目的 探究外用应急软膏对咪喹莫特诱导的寻常型银屑病小鼠皮损组织中白介素（interleukin，IL）-17a、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、干扰素（interferon，IFN）-γ 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38MAPK）/ 核因子（nuclear factor，NF）-κB 通路相关蛋白表达水平的影响，并探讨其作用机制。**方法** 选取 30 只 6 ～ 8 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠，随机分为空白组、模型组和外用应急软膏组，每组 10 只。模型组和外用应急软膏组分别用咪喹莫特诱导银屑病小鼠模型，外用应急软膏组在造模同时外涂外用应急软膏治疗，共 7 d。7 d 后取各组小鼠皮损组织，通过酶联免疫吸附试验、免疫印迹法及免疫组化检测相关蛋白表达。**结果** 与模型组相比，外用应急软膏组小鼠皮损组织中 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 炎症因子的表达水平明显降低（$P < 0.05$）；同时可显著降低皮损组织中 p-p38/p38、p-IκBα/IκBα 及 p-p65/甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶蛋白表达比值（$P < 0.05$），且 p-P38MAPK、p-p65 及 p-IκBα 阳性表达水平显著降低（$P < 0.05$）。**结论** 外用应急软膏对咪喹莫特诱导的银屑病小鼠具有治疗作用，可能是通过抑制 p38MAPK/NF-κB 信号通路的表达抑制 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 等相关细胞因子的分泌，从而发挥抗炎作用，改善病情。

关键词：外用应急软膏；银屑病；炎症；p38 丝裂原活化蛋白激酶 / 核因子 -κB 信号通路
中图分类号：R286；R758.63　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）03-0215-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.03.004

Study on the mechanism of Waiyong Yingji ointment in the treatment of psoriasis: based on p38MAPK/NF-κB signaling pathway

HANG Xiaohan[1], LI Xue[1], LI Nan[2], YANG Bilian[2], REN Xuewen[1], DENG Yutong[1], LI Yuanwen[2*]
(*1. The Second Clinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100027, China;*
2. Department of Dermatology, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: ***Objective*** To explore the effect of WaiYong YingJi ointment on interleukin (IL)-17a, tumor necrosis factor (TNF)-α, interferon (IFN)-γ and p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK)/nuclear factor (NF)-κB pathway related protein expression level in the skin lesions of mice with imiquimod-induced psoriasis vulgaris and its mechanism. ***Methods*** Thirty male BALB/c mice aged 6 to 8 weeks were randomly divided into blank group, model group and Waiyong Yingji ointment group, and 10 cases in each group. The model group and Waiyong Yingji ointment group were treated with imiquimod to induce psoriasis, and the Waiyong Yingji ointment group was treated with Waiyong Yingji ointment at the same time as the model for 7 days. Seven days later, the skin tissue of mice in each group was taken, and enzyme-linked immunosorbent assay, western blotting and immunohistochemistry were used to detect the expression of related proteins. ***Results*** Compared with model group, the levels of inflammatory cytokines IL-17a, TNF-α and IFN-γ in Waiyong Yingji

收稿日期：2022-10-27
作者简介：杭小涵，博士研究生，研究方向：中医皮肤病学。
通讯作者：李元文，教授，博士生导师，主任医师，研究方向：中医皮肤病、性病。
基金项目：北京中医药大学东方医院横向科研项目（HX202106）

ointment group were significantly decreased($P<0.05$). The ratios of p-p38/p38, p-IκBα/IκBα and p-p65/glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in skin lesions were significantly decreased($P<0.05$), and the positive expression levels of p-p38MAPK, p-p65 and p-IκBα were significantly decreased($P<0.05$). ***Conclusion*** Waiyong Yingji ointment has therapeutic effect on imiquimote-induced psoriasis mice, which may play an anti-inflammatory role by inhibiting the expression of p38MAPK/NF-κB signaling pathway and the secretion of IL-17a, TNF-α, IFN-γ and other related cytokines, so as to improve psoriasis.

Key words: Waiyong Yingji ointment; psoriasis; inflammation; p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor-κB signaling pathway

寻常型银屑病（psoriasis vulgaris，PV）是一种常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病之一，全球患病率为2%[1]。PV主要临床表现为红斑鳞屑，因其反复发作、病情缠绵，给患者身心带来严重负担。银屑病的发病与遗传、免疫及感染等多种因素相关。研究表明，p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38MAPK）/核因子（nuclear factor，NF）-κB通路在银屑病炎症和表皮异常增生病理过程中起重要作用[2—4]。外用应急软膏由多种中药制成，具有提高机体局部防御能力、抗炎及润泽保护等作用，可应用于瘙痒性、干燥性、感染性皮肤病治疗中[5—6]。临床将外用应急软膏应用于银屑病治疗已取得一定的疗效，且未见明显不良反应，现对其机制进行进一步探究，以期为外用应急软膏治疗银屑病的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性BALB/c小鼠30只，6～8周龄，体质量（18±2）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（京）2019-0010，实验动物使用许可证号：SYXK（京）2019-0030。小鼠饲养于北京中医药大学东方医院动物试验中心，相对湿度45%～55%，室温22～25 ℃，自由进食、水。

1.2 试药与仪器

外用应急软膏（山东威海华洋药业有限公司生产，15 g/支，191101）；5%咪喹莫特乳膏（四川明欣药业有限责任公司生产，0.25 g/袋，39210104）。

酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒：白介素（interleukin，IL）-17a（EK217/2-96，杭州联科生物技术有限公司，A21721252）；肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α（EK282/4-96，杭州联科生物技术有限公司，A28230125）；干扰素（interferon，IFN）-γ（EK280/3-96，杭州联科生物技术有限公司，A28021253）；IκB-α（ab32518，Abcam公司）。p-IκB-α（ab133462，Abcam公司）；p-p65（ab109458，Abcam公司）；p38（ab31828，Abcam公司）；p-p38（ab178867，Abcam公司）；GAPDH（60004-1-1g，Proteintech公司）。

酶标仪（Muliskan MK3，赛默飞世尔科技公司），病理切片机（RM2016，上海徕卡仪器有限公司），光学显微镜（ECLIPSE CI，日本尼康）。

1.3 分组、造模及给药方案

实验动物适应性喂养7 d后进行处理，于试验前24 h使用推毛器及脱毛膏在小鼠背部脱去2 cm×3 cm的毛发。将30只小鼠随机分为空白组、模型组及外用应急软膏组，每组10只。空白组仅背部脱毛处理；模型组和外用应急软膏组小鼠背部均匀涂抹5%咪喹莫特乳膏（一日1次，每次62.5 mg），连续7 d。同时，在造模前、后4 h，外用应急软膏组小鼠背部予外用应急软膏涂抹（一日2次，每次0.9 g），连续7 d。各组小鼠均常规喂养。

各组小鼠隔天进行拍照观察，并记录背部皮肤变化。给药结束后各小鼠经异氟烷麻醉，脱颈处死取小鼠背部皮损组织。液氮速冻后，保存于−80 ℃冰箱待用。

1.4 炎症因子表达测定

采用ELISA法检测各组小鼠皮损中IL-17a、

TNF-α 及 IFN-γ 炎症因子的表达。实验操作严格按照 ELISA 试剂盒说明书步骤，检测小鼠皮损组织中 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 的含量，将试剂盒与待检测的小鼠皮肤组织匀浆上清液平衡至室温，随后稀释标准品和洗涤液，按照试剂盒说明书进行加样、洗涤、孵育、显色、终止，随后使用酶标仪在 450 nm 处测定各样本吸光度，并绘制标准曲线以计算各样本浓度。

1.5 p38MAPK/NF-κB 通路蛋白测定

采用免疫印迹法检测各组小鼠皮损组织中 p38MAPK、p-p38MAPK、p-p65、IκBα 及 p-IκBα 蛋白的表达。裂解皮肤组织提取总蛋白，BCA 法对蛋白进行定量，十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳，转模，5% 脱脂奶粉封闭，1 ∶ 1 000 稀释 p38MAPK、p-p38MAPK、p-p65、IκBα 及 p-IκBα，兔抗鼠一抗后，4 ℃孵育过夜，加入 1 ∶ 1 000 稀释的羊抗兔二抗，37 ℃摇床孵育 2 h，化学发光法显影，曝光，拍照。以 1 ∶ 5 000 甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）为内参标化各样本蛋白电泳条带的灰度数值，使用 Image J 软件处理条带，计算灰度值。

采用免疫组化检测各组小鼠皮损组织中 p-p38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 蛋白表达情况。取小鼠皮损组织固定，脱水，石蜡包埋，抗原修复，阻断内源性过氧化物酶，血清封闭，加一抗、二抗，3,3'-二氨基联苯胺显色，苏木素复染细胞核，脱水封片后显微镜镜检，图像采集分析，Image-pro pus 6.0 进行平均光密度分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件统计数据及分析，根据数据类型选择统计学方法，计量数据以（$\bar{x}\pm s$）或中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用独立样本 t 检验或非参数检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠皮损组织中炎症因子的表达水平

模型组皮损组织中 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 表达水平高于空白组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；外用应急软膏组 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 表达水平低于模型组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

表 1 各组小鼠皮损组织中 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 炎症因子的表达水平（单位：pg/ml）

Table 1 Expression level of IL-17a、TNF-α、IFN-γ inflammatory factors in skin lesions tissue of mice in each group (unit: pg/ml)

分组	IL-17a	TNF-α	IFN-γ
空白组（n=6）	5.75±3.16	2.11±1.40	2.56±1.87
模型组（n=6）	82.36±8.57	22.54±4.60	13.63±3.39
外用应急软膏组（n=6）	48.59±7.53	15.71±5.02	9.53±1.99
t_1/t_2值	−20.537/7.251	−10.404/2.455	−7.000/2.554
P_1/P_2值	0.000/0.000	0.000/0.034	0.000/0.029

注：t_1 值，与空白组比较；t_2 值，与模型组比较。

Note: t_1 value, *vs* blank group; t_2 value, *vs* model group.

2.2 各组小鼠皮损组织中 p38MAPK、p-p38MAPK、p-p65、IκBα 及 p-IκBα 蛋白的表达情况

与空白组比较，模型组 p-p38/p38、p-IκBα/IκBα 及 p-p65/GAPDH 蛋白表达比值增高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；与模型组比较，外用应急软膏组 p-p38/p38、p-IκBα/IκBα 及 p-p65/GAPDH 蛋白表达比值降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见图 1、表 2。

表 2 各组小鼠皮损组织中 p-p38/p38、p-IκBα/IκBα 及 p-p65/GAPDH 蛋白表达比值

Table 2 Expression ratio of p-p38/p38、p-IκBα/IκBα and p-p65/GAPDH protein in skin lesions tissue of mice in each group

分组	p-p38/p38	p-IKB-α/IKB-α	p-p65/GAPDH
空白组（n=6）	0.54±0.09	0.56±0.07	0.43±0.04
模型组（n=6）	0.96±0.03	0.97±0.03	0.88±0.05
外用应急软膏组（n=6）	0.78±0.03	0.81±0.03	0.57±0.03
t_1/t_2值	−8.103/7.877	−9.469/6.788	−12.109/9.184
P_1/P_2值	0.001/0.001	0.001/0.002	0.000/0.001

注：t_1 值，与空白组比较；t_2 值，与模型组比较。

Note: t_1 value, *vs* blank group; t_2 value, *vs* model group.

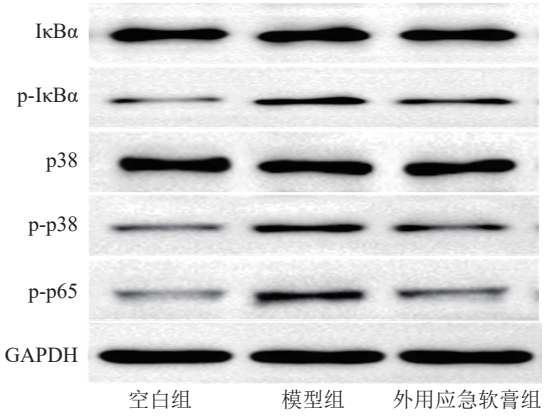


图 1 各组小鼠皮损组织中 p38MAPK、p-p38MAPK、p-p65、IκBα 及 p-IκBα 蛋白表达情况

Figure 1 Expression of p38MAPK, p-p38MAPK、p-p65、IκBα and p-IκBα protein in skin lesions tissue of mice in each group

2.3 各组小鼠皮损组织中 p-p38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 蛋白的分布和表达情况

p-p38MAPK 蛋白阳性表达主要定位于细胞核，p-IκBα 蛋白阳性表达主要定位于细胞浆，p-p65 蛋白阳性表达主要定位于细胞核。与空白组比，模型组 p-p38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 阳性表达水平增高，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；与模型组比，外用应急软膏组 p-p38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 阳性表达水平降低，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见图 2、表 3。

表 3 各组小鼠皮损组织中 p-p38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 蛋白平均光密度（单位：IOD/area）

Table 3 Average optical density of p-p38MAPK、p-IκBα and p-p65 protein in skin lesions tissue of mice in each group (unit: IOD/area)

分组	p-p38MAPK	p-IκBα	p-p65
空白组（n=3）	0.27±0.10	0.23±0.07	0.22±0.06
模型组（n=3）	1.07±0.08	1.13±0.09	0.97±0.09
外用应急软膏组（n=3）	0.62±0.07	0.70±0.04	0.74±0.08
t_1/t_2值	−10.669/7.409	−14.065/8.031	−11.846/3.307
P_1/P_2值	0.000/0.002	0.000/0.001	0.000/0.003

注：t_1 值，与空白组比较；t_2 值，与模型组比较。

Note: t_1 value, *vs* blank group; t_2 value, *vs* model group.

3 讨论

中医称银屑病为“白疕”，多因情绪不畅或饮食失节、素体阳热偏盛，加之外感邪毒，毒热入血而发病，临床辨证多从血论治。导师经验认为，银屑病的发生发展在“血热”的基础上与“毒”“瘀”“虚”密切相关，热邪壅盛产毒，久病入络成瘀，慢性反复发作性疾病本质为虚，故无论口服还是外用，治疗以清热解毒，活血化瘀，调和气血为主要原则[7]。

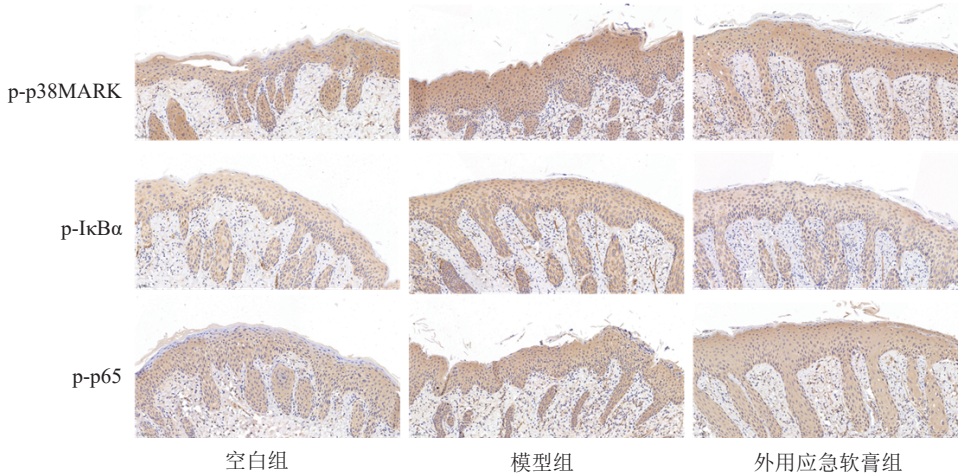


图 2 各组小鼠皮损组织中 p-P38MAPK、p-IκBα 及 p-p65 蛋白的分布情况（×200）

Figure 2 Distribution of p-P38MAPK、p-IκBα and p-p65 protein in skin lesions tissue of mice in each group（×200）

外用应急软膏由黄芩、金银花及丹参等组成，诸药共用，可清血之热毒，化络脉之瘀，补气阴之虚，攻补兼施治疗银屑病。现代药理研究表明，外用应急软膏组成药物中的黄芩苷、黄芩素、丹参素、茯苓多糖及白芍总苷等成分可通过 MAPK、NF-κB、两面神激酶 / 信号传导及转录激活蛋白等信号通路发挥抗炎作用，抑制角质形成细胞增殖和新生血管形成，修复皮肤屏障，调节免疫 [8—11]，从而治疗银屑病。在前期研究中，已验证外用应急软膏治疗银屑病具有较好的临床效果，并对咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型和小鼠阴道上皮模型进行干预，证实外用应急软膏具有抑制炎性反应、抑制增殖的作用。

银屑病病理表现为角化过度或不全、炎性反应、新生血管。现代研究认为，银屑病主要是由辅助性 T 细胞 (helper T cell，Th)1 和 Th17 介导的免疫炎症性疾病，多种细胞因子、信号通路均参与银屑病发生发展 [12]，其中 MAPK/NF-κB 信号通路是关键通路之一，参与银屑病免疫反应、炎性反应等过程 [4]。当皮肤受到创伤、感染等刺激后，表皮树突状细胞、巨噬细胞等抗原呈递细胞 (antigen presenting cell，APC) 被激活，同时分泌 IL、TNF 及 IFN 等促炎因子，促炎因子进一步激活 T 淋巴细胞，并促进其分化成 Th1、Th2 及 Th17 等亚族。Th1 激活会释放 TNF-α 及 IFN-γ 等炎性因子，并与 APC 释放的促炎因子 (如 IL-1β) 共同激活 MAPK，其中 p38MAPK 与炎性反应和细胞增殖分化异常最为相关。研究表明，在银屑病皮损中磷酸化的 p38 被广泛检测到 [12]，同时 p38MAPK 可促进 Th1 分化 [13]。NF-κB 是 MAPK 下游的蛋白，活化的 p38MAPK 可促进 IκBα 磷酸化，NF-κB/IκBα 复合物分裂，进一步激活 NF-κB[14]，释放 IL-1β 及 TNF-α 等因子。IL-1β、TNF-α 等炎性因子的释放又进一步加重炎性反应，并刺激 T 细胞分化和激活 p38MAPK/NF-κB 信号通路，形成炎性环路。此外，p38MAPK 亦参与 APC 释放促炎因子的过程 [13]。IL-6 亦是此过程所释放的重要炎性因子，可促进 Th17 的分化，释放 IL-17a，导致角质形成细胞异常增殖并募集中性粒细胞，扩大炎症反应 [15]。角质形成细胞的异常增殖也会释放 IL-1、TNF-α 及 IL-6 等炎性因子，参与到炎性环路中。同时，IL-17a 还会在 IL-1β、TNF-α 协同作用下激活 p38MAPK 信号通路 [16]。

结合本研究结果发现，模型组小鼠皮损组织中 p38MAPK/NF-κB 信号通路相关蛋白及 IL-17a、TNF-α 及 IFN-γ 炎性因子的表达水平较空白组明显升高；外用应急软膏组小鼠皮损组织中各蛋白和炎性因子的表达水平较模型组呈降低变化，且差异有统计学意义。结果提示，外用应急软膏可能通过抑制 p38MAPK/NF-κB 信号通路的表达抑制相关炎性细胞因子的分泌，发挥抗炎作用，治疗银屑病。

4 结论

综上，外用应急软膏通过发挥清热解毒、活血化瘀、益气养阴的作用，抑制 p38MAPK/NF-κB 信号通路的表达，减少炎性因子的分泌，从而治疗银屑病，临床可进一步应用。未来可从细胞层面进一步探究机制与内在联系，为临床推广提供科学依据。

参考文献：

[1] Gao J, Shen X, Ko R, *et al*. Cognitive process of psoriasis and its comorbidities: from epidemiology to genetics[J]. Front Genet, 2021, 12: 735124.

[2] Mavropoulos A, Rigopoulou EI, Liaskos C, *et al*. The role of p38MAPK in the aetiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 569751.

[3] Goldminz AM, Au SC, Kim N, *et al*. NF-κB: an essential transcription factor in psoriasis[J]. J Dermatol Sci, 2013, 69(2): 89-94.

[4] Guo H, Li M, Liu H. Selenium-rich yeast peptide fraction ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in mice by inhibiting inflammation via MAPK and NF-κB signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2112.

[5] 冯准, 丛培龙. 外用应急软膏[J]. 中药新药与临床药理, 1995, 6(3): 49.

[6] 张玲, 黄冰, 文琼, 等. 外用应急软膏在PICC置管后静脉炎急性期的应用效果[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(12): 1423-1424.

(下转第 251 页)

subacromial shoulder arthroscopy[J]. Arthroscopy, 2001, 17(2): 209-212.
[12] Memon M, Kay J, Gholami A, *et al*. Fluid extravasation in shoulder arthroscopic surgery: a systematic review[J]. Orthop J Sports Med, 2018, 6(5): 2325967118771616.
[13] Lim JK, Ang KC, Wang SC, *et al*. Rhabdomyolysis following shoulder arthroscopy[J]. Arthroscopy, 2006, 22(12): 1366.
[14] Morrison DS, Schaefer RK, Friedman RL. The relationship between subacromial space pressure, blood pressure, and visual clarity during arthroscopic subacromial decompression[J]. Arthroscopy, 1995, 11(5): 557-560.
[15] Yan S, Zhao Y, Zhang H. Efficacy and safety of interscalene block combined with general anesthesia for arthroscopic shoulder surgery: a meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2018, 47: 74-79.
[16] Choi JW, Kim DK, Jeong HJ, *et al*. Risk factors associated with hypotensive bradycardic events during open shoulder surgery in the beach chair position[J]. Korean J Anesthesiol, 2021, 74(1): 38-44.
[17] Papadonikolakis A, Wiesler ER, Olympio MO, *et al*. Avoiding catastrophic complications of stroke and death related to shoulder surgery in the sitting position[J]. Arthroscopy, 2008, 24(4): 481-482.
[18] Matsumoto Y, Hayashi T, Hayakawa Y, *et al*. Carbazochrome sodium sulphonate(AC-17) decreases the accumulation of tissue-type plasminogen activator in culture medium of human umbilical vein endothelial cells[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1995, 6(3): 233-238.
[19] Kuo LT, Chen CL, Yu PA, *et al*. Epinephrine in irrigation fluid for visual clarity in arthroscopic shoulder surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Orthop, 2018, 42(12): 2881-2889.
[20] Gicquel-Schlemmer B, Beller JP, McHalwat A, *et al*. Fatal Takotsubo cardiomyopathy due to epinephrine in shoulder arthroscopy[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2015, 101(8): 981-982.
[21] Cho SH, Yi JW, Kwack YH, *et al*. Ventricular tachycardia during arthroscopic shoulder surgery: a report of two cases[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2010, 130(3): 353-356.
[22] Wong J, El Beheiry H, Rampersaud YR, *et al*. Tranexamic acid reduces perioperative blood loss in adult patients having spinal fusion surgery[J]. Anesth Analg, 2008, 107(5): 1479-1486.

(编辑：刘玲玲)

(上接第219页)

[7] 杭小涵, 李雪, 杨碧莲, 等. 浅述从“毒、瘀、虚”论治寻常型银屑病[J]. 环球中医药, 2022, 15(9): 1586-1588.
[8] 左军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(1): 110-114.
[9] 曾颖, 付桂莉. 黄芩提取物抑制IL-22诱导的人角质形成细胞系HaCaT过度增殖[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(1): 123-129.
[10] 吴先伟, 邓秀娥, 汪舰笛, 等. 白芍总苷对老年中重度斑块状银屑病患者T淋巴细胞亚群及相关细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(4): 310-313.
[11] 汤玉, 王起成, 毛文倩, 等. 丹参在银屑病中的临床应用及机制研究进展[J]. 江西中医药, 2022, 53(7): 69-72.
[12] Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, *et al*. Update on the etiopathogenesis of psoriasis(review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3): 201.
[13] Zheng T, Zhao W, Li H, *et al*. P38α signaling in Langerhans cells promotes the development of IL-17-producing T cells and psoriasiform skin inflammation[J]. Sci Signal, 2018, 11(521): eaao1685.
[14] 顾叶云, 任现志. 黄芪、水蛭有效组分及组分配伍对经脂多糖诱导增殖的大鼠肾小球系膜细胞p38MAPK/NF-κB信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6690-6694.
[15] Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, *et al*. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment[J]. J Dermatol, 2018, 45(3): 264-272.
[16] Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M, *et al*. IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways(ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF-α and IL-1β[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(3): F779-F787.

(编辑：王 佳)