【基础研究】

基于 TWEAK/Fn-14 信号通路探讨半枝莲方治疗银屑病的机制研究

郭江涛[1,2]，任凯旋[1]，夏育民[1*]
（1. 西安交通大学第二附属医院皮肤科，陕西西安 710004；2. 陕西省中医医院皮肤科，陕西西安 710003）

摘要：目的 探讨半枝莲方对咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型皮损组织中肿瘤坏死因子样凋亡诱导物（tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis，TWEAK）、成纤维细胞生长诱导因子（fibroblast growth factor-inducible，Fn）-14 以及脂质运载蛋白（lipocalin，Lcn）-2 表达水平影响，并探讨其作用机制。**方法** 将 21 只 BALB/c 雄性小鼠随机分为对照组、模型组以及半枝莲方干预组，每组 7 只。对照组外涂凡士林及生理盐水灌胃，模型组外涂咪喹莫特及生理盐水灌胃，干预组外涂咪喹莫特及半枝莲方灌胃，连续 7 d。比较各组小鼠银屑病皮损面积和严重程度指数（psoriasis area and severity index，PASI）评分；苏木精 - 伊红染色观察皮损组织病理改变；免疫组织化学法检测皮损组织中 Ki-67、Fn-14 以及 Lcn-2 表达；采用蛋白质印迹法检测皮损组织 Fn-14、Lcn-2 水平；酶联免疫吸附试验测定皮损中 TWEAK 含量；定量聚合酶链反应检测皮损组织 TWEAK、Fn-14 以及 Lcn-2 mRNA 表达。**结果** 与模型组相比，半枝莲方干预组小鼠皮肤红斑、鳞屑严重程度减轻，PASI 评分下降，Ki-67 阳性细胞数减少，同时显著降低皮损组织中 TWEAK、Fn-14 以及 Lcn-2 mRNA 和蛋白表达（$P < 0.05$）。**结论** 半枝莲方能够改善咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样模型皮肤炎症反应，可能是通过抑制 TWEAK/Fn-14 信号通路发挥作用。

关键词：半枝莲方；银屑病；肿瘤坏死因子样凋亡诱导物 / 成纤维细胞生长诱导因子 -14；脂质运载蛋白 -2
中图分类号：R751.05　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)07-0719-007
引用：郭江涛, 任凯旋, 夏育民. 基于TWEAK/Fn-14信号通路探讨半枝莲方治疗银屑病的机制研究[J]. 世界临床药物, 2024, 45(7): 719-725. DOI：10.13683/j.wph.2024.07.004

Study on the mechanism of Banzhilian formula in the treatment of psoriasis based on TWEAK/Fn-14 signaling pathway

GUO Jiangtao[1,2], REN Kaixuan[1], XIA Yumin[1*]
(*1. Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China; 2. Department of Dermatology, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the effects of Banzhilian formula on the expression levels of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), fibroblast growth factor-inducible (Fn)-14, and lipocalin (Lcn)-2 in the psoriatic mouse skin tissue induced by imiquimod, and to investigate the mechanism of action. ***Method*** A total of 21 BALB/c male mice were randomly divided into control group, model group and intervention group, with 7 mice in each group. The control group was given Vaseline and 0.9% sodium chloride injection intragastric administration, the model group was given imiquimod and 0.9% sodium chloride injection intragastric administration, and the intervention group was given imiquimod and Banzhilian formula intragastric administration for 7 consecutive days. The psoriasis area and severity index (PASI) scores in each group were compared. Hematoxylin eosin staining was used to observe the pathological changes of

收稿日期：2024-02-19
作者简介：郭江涛，主治医师，研究方向：中医治疗银屑病。
通信作者：夏育民，主任医师，博士生导师，研究方向：银屑病发病机制。

skin tissue. The expressions of Ki-67, Fn-14 and Lcn-2 in skin lesions were detected by immunohistochemistry. The levels of Fn-14 and Lcn-2 in skin lesions were detected by western blot. TWEAK content in skin lesions was determined by enzyme linked immunosorbent assay. The mRNA expression of TWEAK, Fn-14 and Lcn-2 were detected by quantitative polymerase chain reaction. ***Results*** Compared with the model group, the severity of skin erythema and scales in the intervention group were reduced, PASI score and the number of Ki-67 positive cells were decreased, the mRNA and protein expression of TWEAK, Fn-14, and Lcn-2 in the lesion tissues were significant decreased ($P<0.05$). ***Conclusion*** Banzhilian formula can improve imiquimod-induced skin inflammatory response in mouse psoriasis model, possibly by inhibiting TWEAK/Fn-14 signaling pathway.

Key words: Banzhilian formula; psoriasis; tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis/fibroblast growth factor-inducible-14; lipocalin-2

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性和系统性疾病[1]，影响着全球约 1.25 亿人[2]，严重危害患者身心健康[3]。中医在银屑病的预防和治疗中取得良好疗效。半枝莲方能明显改善银屑病患者临床症状，现已纳入陕西省中医医院皮肤科银屑病诊疗方案，前期研究结果显示，半枝莲方可能通过降低银屑病患者血清中肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）水平，发挥治疗作用[4]。TNF 样凋亡诱导物（TNF-like weak inducer of apoptosis，TWEAK）/成纤维细胞生长诱导因子（fibroblast growth factor-inducible，Fn）-14 参与银屑病的发展[5—8]。研究发现，在咪喹莫特诱导下，经过 Fn-14 敲除的 BALB/c 小鼠较野生型表现出更轻微的局部炎症反应[9]。TWEAK/Fn-14 激活在皮肤炎症的发展中至关重要。故本研究以咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型，分析半枝莲方对 TWEAK/Fn-14 信号通路的影响，探索其治疗银屑病的机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 8 ～ 10 周龄雄性 BALB/c 小鼠 21 只，体质量 18 ～ 22 g，均购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，生产许可证号：SCXK（京）2019-0010，使用许可证号：SYXK（陕）2020-005。小鼠饲养环境为室温 22 ～ 23 ℃，12 h 明暗交换的控制环境，提供饲料和无菌水。

1.2 材料

半枝莲方药物组成：半枝莲 12 g，白鲜皮 20 g，蛇床子 10 g，荆芥 10 g，防风 10 g，蝉蜕 10 g，蕲蘅 10 g，野菊花 10 g 以及蒲公英 10 g。购自陕西省中医医院草药房，依据本医院临床诊疗方案推荐，半枝莲方每天摄入量为 102 g，相当于 1.7 g/kg 中药药材（成人 60 kg）。制备方法：上述诸药加水 500 ml，浸泡 30 min，武火煮沸，文火慢煎 30 min，收集滤液，二煎加水 400 ml 后煮沸，慢煎 20 min，收集滤液，两剂相混，慢煎浓缩至 200 ml，浓度为 0.51 g/ml，备用。

5% 咪喹莫特乳膏（3 g，40210803）购自四川明欣药业有限责任公司，Anti-TWEAK/Fn-14 抗体（ab109365）、Anti-Ki-67 抗体（ab15580）、Anti-脂质运载蛋白（lipocalin，Lcn）-2/NGAL 抗体（ab216462）以及 Anti-甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）抗体（ab8245）均购自 abcam，辣根过氧化物酶偶联羊抗兔 IgG（SA00001-2）购自 proteintech，小鼠 TWEAK 酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（2208281）购自上海西唐生物科技有限公司。

反转仪（MyCycler）购自 BIO-RAD，洗板机

(Elx50)、酶标仪(PowerWaveXS2)购自 BioTek，分光光度计(NANODROP1000)购自 Thermo，显微镜(ECLIPSE E100)购自尼康，切片机(RM2235)购自 LEICA，全自动化学发光 / 荧光图像分析系统(5200)购自 Tanon。

1.2 方法

1.2.1 分组及造模

小鼠适应性饲养 1 周后，剃除背部正中毛发，面积约 2 cm×2 cm，后采用随机数目表法将随机分为对照组、模型组以及半枝莲方干预组，每组 7 只。于小鼠背部裸露皮肤，对照组涂抹凡士林，其余组涂抹 5% 咪喹莫特乳膏，剂量 62.5 mg，一日 1 次。造模同时施加干预因素，半枝莲方干预组予半枝莲方灌胃，其余组予生理盐水灌胃，根据药物浓度及第 4 版《药理实验方法学》[10] 进行人鼠剂量换算，得出给药体积 0.82 ml，一日 1 次。每天处理前拍照，连续干预 7 d。根据银屑病皮损面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index，PASI)评分观察小鼠背部皮损的严重程度。

1.2.2 PASI 评分

每日对所有小鼠皮损面积和严重程度进行评分[11]。D7 对小鼠背部皮损进行分级，评估其肥厚、红斑和鳞屑情况。严重程度按 0 到 4 的等级进行分级，其中 0 表示无表现，4 表示严重表现。

1.2.3 取材

D8 麻醉小鼠后以颈椎脱位法处死。剪取皮损组织，液氮速冻后，保存于 −80 ℃冰箱待用。

1.2.4 苏木精 - 伊红(hematoxylin-eosin，HE)染色

将皮损组织在 4% 多聚甲醛固定液中固定 24 h，脱水后置于液体石蜡中进行包埋，冷却后切成厚度 3 μm 切片，进行染色，封片后使用显微镜进行 Baker 评分[12]。评分标准：①角质层：Munro 微脓疡 2 分，角化不全 1 分，角化过度 0.5 分。②表皮：表皮突延长轻、中及重分别 0.5、1.0 及 1.5 分，棘层肥厚轻、中及重分别 0.5、1.0 及 1.5 分，颗粒层消失 0.5 分。③真皮：炎细胞浸润轻、中及重分别 0.5、1.0 及 1.5 分，真皮乳头毛细血管扩张轻、中及重分别 0.5、1.0 及 1.5 分。

1.2.5 免疫组化法检测 Ki-67、Fn-14、Lcn-2 蛋白表达

取蜡块切片，经烤片、脱蜡、抗原修复、细胞通透及封闭后，一抗孵育过夜。D2 进行复温、二抗孵育、显色、干燥及封片，显微镜观察，Image-Pro6.0 评估。

1.2.6 蛋白质印迹法(western blot，WB)检测 Fn-14、Lcn-2 蛋白表达

提取皮损组织中蛋白，制胶、上样、电泳、剪膜、标记、激活膜、切胶、转膜及封闭后，一抗孵育过夜。D2 洗膜、二抗孵育后，使用全自动化学发光 / 荧光图像分析系统。以 GAPDH 蛋白作为内参对照，分别计算 Fn-14、Lcn-2 蛋白的相对表达量，ImageJ 读取灰度值。

1.2.7 ELISA 检测 TWEAK 蛋白表达

通过清洗、研磨，制备组织匀浆，离心后取上清。加样、孵育、洗板、加一抗孵育、洗板、加酶标抗体孵育、洗板、加底物工作液反应后，添加终止液混匀。在 450 nm 处测吸光度(optical density，OD)值，TWEAK 浓度与 OD 值成正比，通过绘制标准曲线，使用 OD 值计算出标本中 TWEAK 浓度。

1.2.8 定量聚合酶链反应(quantitative polymerase chain reaction，qPCR)检测 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 的表达

筛网研磨组织，经氯仿混匀、离心，异丙醇混匀后再次离心，加无水乙醇溶解、离心，干燥及超纯水溶解后，得到信使 RNA(messenger RNA，mRNA)。反转录互补 DNA(complementary DNA，cDNA)后，构建 qPCR 体系，上机扩增，反应完成后，使用 StepOne Software v2.3 读取数据。引物序列：GAPDH：正向引物：ACCCTTAAGAGGGATGCTGC，反向引物：CCCAATACGGCCAAATCCGT；TWEAK：

正向引物：GGCCTCGAAGAAGTGCTCCTA，反向引物：GCAGCCTTAAGATGAGCCCAG；Fn-14：正向引物：CAATCATGGCTTCGGCTTGG，反向引物：TCACTGGATCAGTGCCACAC；Lcn-2：正向引物：GGAGCGATCAGTTCCGGG，反向引物：ATGCTCCTTGGTATGGTGGC。采用 GraphPad Prism8 进行制图及数据分析。

1.3 统计方法

采用 SPSS26.0 软件进行统计数据分析，根据数据类型选择统计学方法，计量数据以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，均符合正态分布，组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠皮损情况及 PASI 评分

与对照组相比，D7 模型组背部皮肤增厚，出现红斑、鳞屑；与模型组相比，半枝莲方干预组小鼠银屑病样皮损改善，见图 1。与对照组相比，模型组 PASI 评分升高（$P<0.05$）；与模型组相比，半枝莲方干预组 PASI 评分降低（$P<0.05$），见表 1。

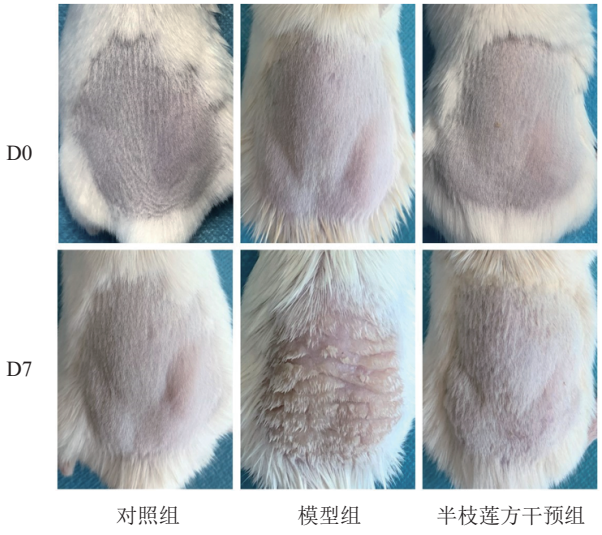


图 1 各组小鼠背部皮损情况

Figure 1 Back lesions of mice in each group

2.2 各组小鼠 Baker 评分及 Ki-67 阳性细胞数比较

对照组角质层基本正常，表皮薄，皮下少有炎症细胞浸润，Ki-67 阳性细胞数正常。与对照组相比，模型组呈明显银屑病样改变，角化过度、角化不全，可见 Munro 微脓疡，棘层肥厚、表皮突延长，真皮乳头毛细血管扩张，大量炎症细胞浸润，Ki-67 阳性细胞数增多。与模型组相比，半枝莲方干预组表皮厚度降低，炎症细胞浸润，Munro 微脓疡减轻，Ki-67 阳性细胞数减少，见图 2。与对照组相比，模型组皮损组织 Baker 评分升高，Ki-67 细胞数增多（$P<0.05$）；与模型组相比，半枝莲方干预组小鼠皮损组织 Baker 评分降低，Ki-67 细胞数减少（$P<0.05$），见表 1。

表 1 各组小鼠皮损组织 PASI、Baker 评分及 Ki-67 阳性细胞数

Table 1 PASI, Baker scores and Ki-67 positive cells were measured in each group

组别	PASI评分/分	Baker评分/分	Ki-67阳性细胞数/个
对照组（$n=7$）	0*	0*	1.14±0.38*
模型组（$n=7$）	8.86±0.69	8.43±0.45	12.29±1.60
半枝莲方干预组（$n=7$）	3.86±0.69*	3.86±0.75*	4.57±0.98*

注：较模型组，*$P<0.05$。

Note: *vs* model group, *$P<0.05$.

2.3 各组小鼠 TWEAK、Fn-14、Lcn-2 蛋白表达

与对照组相比，模型组 Fn-14、Lcn-2 在表皮广泛表达，呈深棕色；与模型组相比，半枝莲方干预组 Fn-14、Lcn-2 表达下降，颜色变浅，见图 3。与对照组相比，模型组 TWEAK 升高（$P<0.05$）；与模型组相比，半枝莲方干预组 TWEAK 降低（$P<0.05$）。与对照组相比，模型组 Fn-14、Lcn-2 表达升高（$P<0.05$）；与模型组相比，半枝莲方干预组小鼠皮损组织中 Fn-14、Lcn-2 表达量下降（$P<0.05$），见表 2，图 4。

2.4 各组 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 mRNA 表达

与对照组相比，模型组 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 mRNA 表达升高（$P<0.05$）；与模型组相比，半枝莲方干预组小鼠皮损组织中 TWEAK、Fn-14、Lcn-2 mRNA 表达量下降（$P<0.05$），见表 3、图 5。

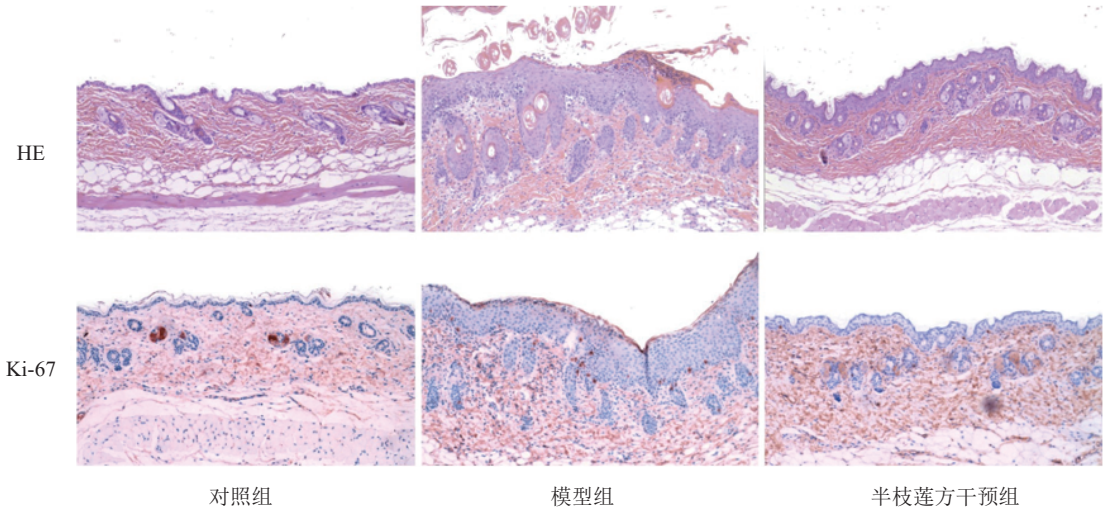


图 2　各组小鼠皮损组织 HE 染色及 Ki-67 阳性细胞（×100）
Figure 2　HE staining and Ki-67 positive cells were found in each group（×100）

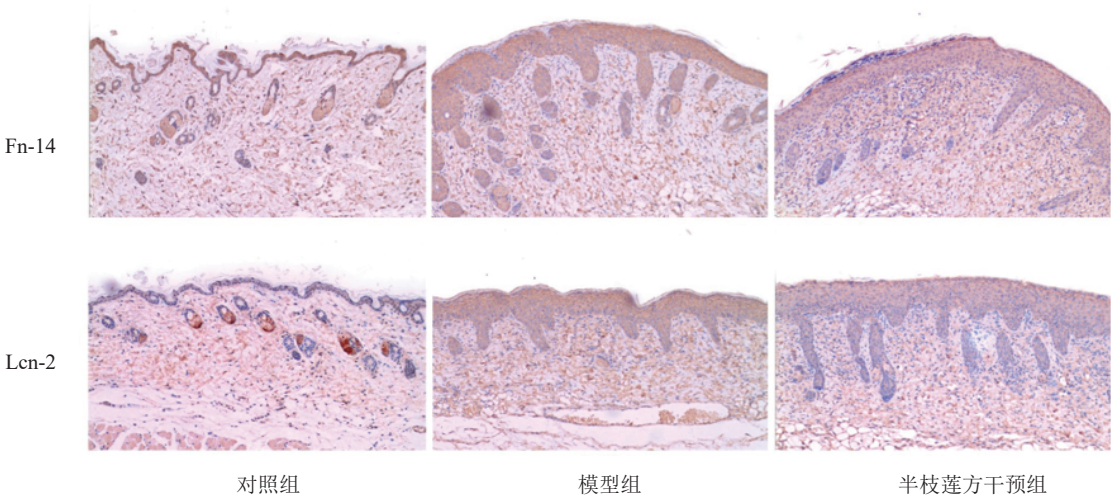


图 3　各组小鼠 Fn-14 和 Lcn-2 蛋白分布情况（×100）
Figure 3　Distribution of Fn-14 and Lcn-2 proteins in each group（×100）

3　讨论

银屑病中医病名“白疕”[13]。半枝莲方能明显改善银屑病患者临床症状，已纳入陕西省中医医院皮肤科银屑病诊疗方案。现代药理研究表明，半枝莲方组成药物中的野黄芩苷、蒙花苷、菊苣酸、黄柏酮及蛇床子素，能通过抑制 TNF-α 的表达发挥抗炎作用[14—18]。TNF-α 由活化的 T 细胞、巨噬细胞和角质形成产生，通过促进 IL-23/17 表达，导致角质形成细胞过度增生和异常分化，从而形成银屑病斑块的基本特征[19]。

TWEAK 在角质形成细胞中与 TNF-α 协同，可明显上调银屑病相关基因 mRNA 的表达，从而促进炎症反应[20]。Fn-14 是 TWEAK 已知的唯一受体，两者持续结合可导致皮肤产生严重炎症浸润和

表 2 各组小鼠 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 蛋白水平比较

Table 2 Comparison of TWEAK, Fn-14 and Lcn-2 protein levels in each group

组别	TWEAK/pg·ml^{-1}	Fn-14/GAPDH	Lcn-2/GAPDH
对照组（n=7）	175.86±59.28*	0.35±0.03*	0.24±0.04*
模型组（n=7）	315.29±69.62	0.96±0.04	0.89±0.06
半枝莲方干预组（n=7）	246.57±13.77*	0.57±0.03*	0.62±0.08*

注：较模型组，*P<0.05。

Note: *vs* model group, *P<0.05.

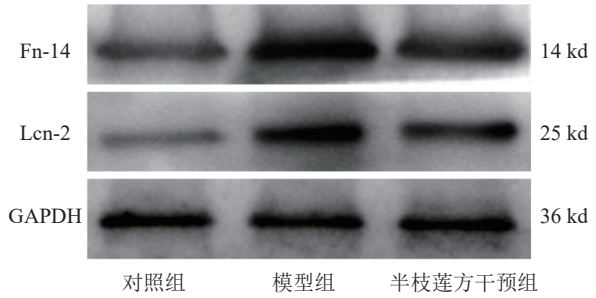
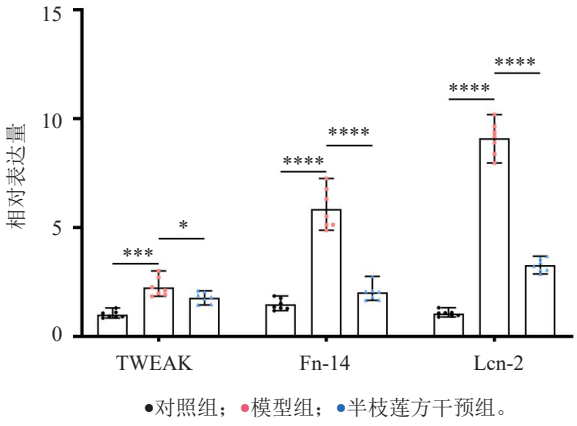


图 4 各组小鼠 Fn-14 和 Lcn-2 蛋白表达

Figure 4 Expressions of Fn-14 and Lcn-2 proteins in each group



注：*P < 0.05，***P < 0.001，****P < 0.0001。

Note: *P < 0.05, ***P < 0.001, ****P < 0.0001.

图 5 各组小鼠 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 mRNA 表达

Figure 5 Expression of TWEAK, Fn-14 and Lcn-2 mRNA in mice of each group

表 3 各组小鼠 TWEAK、Fn-14 及 Lcn-2 mRNA 水平比较

Table 3 Comparison of mRNA levels of TWEAK, Fn-14 and Lcn-2 in each group

组别	TWEAK	Fn-14	Lcn-2
对照组（n=7）	1.01±0.16*	1.46±0.26*	1.05±0.14*
模型组（n=7）	2.26±0.44	5.86±0.92	8.95±1.04
半枝莲方干预组（n=7）	1.78±0.26*	2.01±0.38*	3.27±0.30*

注：较模型组，*P<0.05。

Note: *vs* model group, *P<0.05.

组织损伤[5]。Lcn-2 能明确调节 TWEAK/Fn-14 的 mRNA 及蛋白表达[21]，同时，TNF-α 通过刺激核因子（nuclear factor，NF）-κB 信号通路可显著增加 Lcn-2 的转录水平[22]。在银屑病人群及相关模型中能发现 TWEAK 通路异常激活的线索。TWEAK 可通过 Fn14-TRAF2-TNFR2 信号轴触发 NF-κB 通路诱导角质形成细胞增殖[23]，也可刺激成纤维细胞调节角质形成细胞的分化[24]。笔者前期研究发现，*Fn-14* 基因敲除小鼠较野生型相比，银屑病样模型皮损组织中炎症细胞浸润及促炎因子表达更少[9]。在外用半枝莲方干预银屑病样小鼠模型的研究中发现，Lcn-2 是其发挥治疗作用的核心目标基因[25]。另外，银屑病患者的 Lcn-2 血清水平明显高于健康人群[26]。研究表明，在银屑病样小鼠模型中，沉默 Lcn-2 受体 24p3R、使用 miR-383 靶向结合 Lcn-2 以及应用 DZ2002 促进 Lcn-2 启动子甲基化，可减轻皮损组织炎症反应及角质形成细胞过度增殖[27—29]。

本研究表明，半枝莲方能明显改善咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠背部皮肤红斑、鳞屑及肥厚症状，降低 PASI 评分，组织病理学结果显示，半枝莲方可降低皮损处表皮厚度、抑制角质形成细胞异常增殖，同时下调皮损组织中 TWEAK、Fn-14、Lcn-2 mRNA 及蛋白表达，提示半枝莲方可能通过抑制 TWEAK/Fn-14 信号通路发挥银屑病治疗作用。

4 结论

综上，半枝莲方可抑制 TWEAK/Fn-14 通路的

活化，下调 TWEAK、Fn-14、Lcn-2 的 mRNA 及蛋白表达，缓解皮肤炎症反应，同时抑制角质形成细胞增殖，从而改善银屑病样损伤，为半枝莲方的临床应用和现代药理机制研究提供证据支持。

参考文献：

[1] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(7): 573-625.

[2] Walter K. Psoriasis[J]. J Am Med Assoc, 2022, 327(19): 1936.

[3] Jafferany M, Patel A. Understanding psychocutaneous disease: psychosocial & psychoneuroimmunologic perspectives[J]. Int J Dermatol, 2020, 59(1): 8-15.

[4] 李文彬, 闫小宁, 田庆, 等. 半枝莲方对寻常型银屑病血热证患者血清TNF-α及VEGF的影响[J]. 陕西中医, 2014, 35(9): 1211-1213.

[5] Liu Q, Xiao S, Xia Y. TWEAK/Fn14 activation participates in skin inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 6746870.

[6] Liu W, Zhang D, Luo M, *et al*. TNF-Like weak inducer of apoptosis promotes angiogenesis, thereby exacerbating cutaneous psoriatic disease[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(5): 1356-1360.

[7] Cheng H, Xu M, Liu X, *et al*. TWEAK/Fn-14 activation induces keratinocyte proliferation under psoriatic inflammation[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(1): 32-37.

[8] Sabour Alaoui S, Dessirier V, de Araujo E, *et al*. TWEAK affects keratinocyte G2/M growth arrest and induces apoptosis through the translocation of the AIF protein to the nucleus[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33609.

[9] Peng L, Li Q, Wang H, *et al*. Fn14 deficiency ameliorates psoriasis-like skin disease in a murine model[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(8): 801.

[10] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 71.

[11] Gangwar RS, Gudjonsson JE, Ward NL. Mouse models of psoriasis: a comprehensive review[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(3 Pt B): 884-897.

[12] Shokrian Zeini M, Haddadi NS, Shayan M, *et al*. Losartan ointment attenuates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100: 108160.

[13] 李曰庆. 新世纪全国高等中医药院校规划教材: 中医外科学(供中医药类专业用)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 195.

[14] Wang L, Ma Q. Clinical benefits and pharmacology of scutellarin: a comprehensive review[J]. Pharmacol Ther, 2018, 190: 105-127.

[15] Mottaghipisheh J, Taghrir H, Boveiri Dehsheikh A, *et al*. Linarin, a Glycosylated flavonoid, with potential therapeutic attributes: a comprehensive review[J]. Pharmaceuticals(Basel), 2021, 14(11): 1104.

[16] Li Y, Chen Y, Sun-Waterhouse D. The potential of dandelion in the fight against gastrointestinal diseases: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115272.

[17] Zheng W, Yang S, Chen X. The pharmacological and pharmacokinetic properties of obacunone from citrus fruits: a comprehensive narrative review[J]. Fitoterapia, 2023, 169: 105569.

[18] Zafar S, Sarfraz I, Rasul A, *et al*. Osthole: a multifunctional natural compound with potential anticancer, antioxidant and anti-inflammatory activities[J]. Mini Rev Med Chem, 2021, 21(18): 2747-2763.

[19] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis[J]. Nature, 2007, 445(7130): 866-873.

[20] Gupta RK, Gracias DT, Figueroa DS, *et al*. TWEAK functions with TNF and IL-17 on keratinocytes and is a potential target for psoriasis therapy[J]. Sci Immunol, 2021, 6(65): eabi8823.

[21] Gaudineau B, Fougère M, Guaddachi F, *et al*. Lipocalin 2, the TNF-like receptor TWEAKR and its ligand TWEAK act downstream of NFAT1 to regulate breast cancer cell invasion[J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt19): 4475-4486.

[22] Jung BK, Park Y, Yoon B, *et al*. Reduced secretion of Lcn2(lipocalin 2) from reactive astrocytes through autophagic and proteasomal regulation alleviates inflammatory stress and neuronal damage[J]. Autophagy, 2023, 19(8): 2296-2317.

[23] 任静, 夏育民. TWEAK/Fn-14信号在银屑病发病机制中的作用及潜在诊疗策略[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(2): 212-216.

（下转第 754 页）

7.
[9] 袁成业, 肖建国, 陈林伟, 等. 慢性萎缩性胃炎中医诊治难点分析及对策[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 292-295.
[10] 王峰, 王振东, 张博, 等. 化浊解毒方加减治疗对慢性萎缩性胃炎患者中医症候积分、胃镜黏膜征象积分及细胞因子的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(23): 3046-3049.
[11] Cai Q, Shi P, Yuan Y, *et al*. Inflammation-associated senescence promotes *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(3): 857-880.
[12] 李霞, 张利侠. 奥美拉唑联合克拉霉素治疗慢性胃炎临床疗效及IL-2R、IL-6、TNF-α影响分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(4): 578-579.
[13] 张鹏, 于勇, 万强, 等. 补虚养胃汤加减治疗慢性萎缩性胃炎疗效及对患者胃肠功能的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(1): 66-68.
[14] 陈朝聪, 蔡水苗, 刘海珊. 质子泵抑制剂联合抗生素治疗对Hp阳性慢性萎缩性胃炎患者血清胃泌素SIL-2R CRP水平及免疫功能的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(3): 429-432.
[15] 杜强, 蔡传运, 史海娟. 麦滋林-S配伍胃复春治疗对HP阴性慢性萎缩性胃炎患者EGF、EGFR的影响[J].海南医学, 2021, 32(20): 2644-2647.
[16] Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(2): 93-102.
[17] 乔会侠, 王玥, 陈晓岩, 等. 自拟萎平舒胶囊联合西药对慢性萎缩性胃炎患者血清MTL、sIL-2R及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6): 433-436.
[18] 王春, 陈丽康, 陈梦梦, 等. 自拟调胃汤对慢性萎缩性胃炎患者MTL和SS的影响[J]. 中药材, 2021, 44(11): 2707-2710.
[19] 尹意婷, 鲁月琴, 何月敏. 石斛养胃汤联合奥美拉唑肠溶胶囊对慢性萎缩性胃炎患者炎症因子及氧化应激水平的影响[J]. 新中医, 2022, 54(5): 108-112.
[20] 刘蕊. 补虚养胃汤加减辅治慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(5): 935-937.
[21] 石晓玲, 李文龙. 补虚养胃汤加减联合隔药饼炙对慢性萎缩性胃炎患者临床疗效及炎性因子的影响[J]. 中国医药科学, 2024, 14(5): 7-10.

(编辑：虞 瑛)

(上接第725页)

[24] Peternel S, Manestar-Blažić T, Brajac I, *et al*. Expression of TWEAK in normal human skin, dermatitis and epidermal neoplasms: association with proliferation and differentiation of keratinocytes[J]. J Cutan Pathol, 2011, 38(10): 780-789.
[25] Xing M, Yan X, Guo J, *et al*. Banzhilian formula alleviates psoriasis-like lesions via the Lcn2/MMP-9 axis based on transcriptome analysis[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1055363.
[26] Aizawa N, Ishiuji Y, Tominaga M, *et al*. Relationship between the degrees of itch and serum lipocalin-2 levels in patients with psoriasis[J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 8171373.
[27] Ma J, Chen J, Xue K, *et al*. Lcn-2 mediates skin inflammation in psoriasis through the SREBP2–NLRC4 axis[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(8): 2194-2204.
[28] Wang H, Xu Y, Jin M, *et al*. miR-383 reduces keratinocyte proliferation and induces the apoptosis in psoriasis via disruption of Lcn-2-dependent JAK/STAT pathway activation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107587.
[29] Chen L, Lin Z, Liu Y, *et al*. DZ2002 alleviates psoriasis-like skin lesions via differentially regulating methylation of GATA3 and LCN-2 promoters[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107334.

(编辑：沈佳婕)