DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.012

黄芪对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损维生素D系统关键酶表达及外周IL-22水平的影响

李妹娟[1],赵泽鑫[1],李红霞[1],罗德苹[1],余平子[1],管连城[1],陈云志[2],杨凡[1]
(1.贵州中医药大学第二附属医院,贵州 贵阳 550002;2.贵州中医药大学,贵州 贵阳 550025)

摘要:目的 观察黄芪对银屑病模型小鼠皮损维生素D系统关键酶(CYP27B1、CYP24A1)表达及1,25$(OH)_2D_3$、白细胞介素(interleukin,IL)-22水平的影响。方法 将造模成功小鼠随机分为模型对照组、维生素D组、甲氨蝶呤组和黄芪低、中、高剂量组,另设正常对照组,持续干预3周。采用皮损严重程度指数(PASI)评分对小鼠皮损进行评分;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin stain,HE)染色观察小鼠皮损组织病理;酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测小鼠血清1,25$(OH)_2D_3$、IL-22水平;Real-Time qPCR及免疫组化分别检测小鼠皮损CYP27B1、CYP24A1 mRNA及蛋白表达。结果 与正常对照组比较,模型对照组皮损改变明显,PASI评分显著升高($P<0.05$),银屑病特征性病理改变,血清1,25$(OH)_2D_3$水平显著降低($P<0.05$),IL-22水平显著升高($P<0.05$),皮损CYP27B1表达显著下调($P<0.05$),CYP24A1表达显著上调($P<0.05$);与模型对照组比较,维生素D组、甲氨蝶呤组和黄芪中、高剂量组PASI评分显著降低($P<0.05$),组织病理改善,1,25$(OH)_2D_3$水平显著升高($P<0.05$),IL-22水平显著降低($P<0.05$),皮损CYP27B1表达显著上调($P<0.05$),CYP24A1表达显著下调($P<0.05$)。结论 黄芪改善银屑病小鼠IL-22水平可能与调节维生素D系统关键酶CYP27B1、CYP24A1表达有关。

关键词:黄芪;银屑病;维生素D;CYP27B1;CYP24A1;IL-22
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0073-08

Effect of Huangqi(Astragali Radix) on Expressions of Key Enzymes in Vitamin D System and Peripheral IL-22 Levels in Psoriasis Like Skin Lesions Induced by Imiquimod in Mice

LI Meijuan[1],ZHAO Zexin[1],LI Hongxia[1],LUO Deping[1],YU Pingzi[1],GUAN Liancheng[1],CHEN Yunzhi[2],YANG Fan[1]
(1.The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine,Guiyang 550002,Guizhou,China;
2.Guizhou University of Traditional Chinese Medicine,Guiyang 550025,Guizhou,China)

Abstract:*Objective* To observe the effects of Huangqi(Astragali Radix) on the expressions of key enzymes in the vitamin D system(CYP27B1,CYP24A1) and the levels of 1,25$(OH)_2D_3$ and IL-22 in the skin lesions of a mouse psoriasis like model induced by imiquimod. *Method* Successfully modeled mice were randomly divided into a model control group,a vitamin D group,a methotrexate group and Huangqi(Astragali Radix) low,medium and high dose groups. A normal control group was also established,and the continuous intervention was given for 3 weeks. The skin lesions were evaluated by psoriasis area and severity index(PASI). Hematoxylin-eosin stain(HE) staining was used to observe the pathological changes of mouse skin lesions. Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) detected the levels of serum 1,25$(OH)_2D_3$ and IL-22 in mice. Real TimeqPCR and immunohistochemistry methods were used to detect the mRNA and protein expressions of CYP27B1 and CYP24A1 in mouse skin lesions,respectively. *Result* Compared with the normal control group,the model group showed significant changes in skin lesions,a significant increase in PASI score($P<0.05$),characteristic pathological changes in psoriasis,a significant decrease in serum 1,25$(OH)_2D_3$ levels($P<0.05$),a significant increase in IL-22 levels($P<0.05$),a significant down-regulation of CYP27B1 expression in skin lesions($P<0.05$),and a significant up-regulation of CYP24A1 expression($P<0.05$). Compared with the model control group,the PASI scores of the Huangqi(Astragali Radix) medium and high dose groups,the vitamin D group and methotrexate group,were significantly reduced($P<0.05$),and the tissue pathology improved. The levels of 1,25$(OH)_2D_3$ were significantly increased($P<0.05$),and the levels of IL-22 were significantly reduced($P<0.05$). The expression of CYP27B1 in skin lesions was significantly up-regulated($P<0.05$),and the expression of CYP24A1 was significantly

基金项目:国家自然科学基金项目(82160833);贵州省科技计划项目(黔科合基础〔2020〕1Y367);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwkj2022-337);贵州中医药大学研究生教育创新计划项目(YCXKYB2023025);贵州中医药大学学术新苗项目(贵科合学术新苗〔2023〕-40号)
作者简介:李妹娟(1991-),女,河南开封人,医师,硕士,研究方向:中西医结合临床及基础。
通讯作者:杨凡(1979-),女,贵州六盘水人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合皮肤性病学基础与临床。E-mail:1322283243@qq.com。

down - regulated($P<0.05$). *Conclusion* Huangqi(Astragali Radix) can improveIL - 22 levels in psoriasis mice, which may be related to regulating the expression of key enzymes CYP27B1 and CYP24A1 in the vitamin D system.

Keywords: Huangqi(Astragali Radix); psoriasis; Vitamin D; CYP27B1; CYP24A1; IL - 22

黄芪为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bge. var. mongholicus(Bge.) Hsiao 或豆科植物膜荚黄芪 A. membranaceus(Fisch.) Bge. 的干燥根,归脾、肺经,具有补气固表、益卫健脾等功用,是常用的经典中草药[1]。现代药理实验显示,其主要有效物质包括黄芪多糖、黄芪甲苷,在心脑血管、免疫、骨代谢等诸多生理系统存在广泛的药理调节影响,中医皮肤科临床已将其制剂广泛运用于治疗银屑病,疗效显著[2-4]。银屑病是常见病、难治病,病情易反复,严重影响患者生活质量,是皮科领域的研究热点疾病[5]。银屑病是一种由免疫细胞介导的累及皮肤、关节的自身免疫性炎症性疾病,T 细胞主要效应因子之一的 IL - 22 与其发病机制密切关联[6]。另外,机体维生素 D 缺乏状态可能对银屑病的发生发展存在促进影响[7]。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)表达于角质形成细胞,维生素 D 与之特异性结合从而对银屑病皮损角质形成细胞分化、增殖状态与局部炎症情况产生干预影响[8-9]。课题组前期发现,黄芪的药理机制涉及针对维生素 D 系统的调控[10]。本次实验运用黄芪干预银屑病模型,观察小鼠外周血清 IL - 22 水平及其皮损维生素 D 系统关键酶 CYP27B、CYP24A 表达的变化。

1 材料与方法

1.1 实验药物

①黄芪 50 g,根据 2020 年版《中华人民共和国药典》进行质量检验,选择质量合格药材使用。②按前述剂量准确称取药材,水煎煮两次,将两次药物煎出液合并,浓缩为每剂药含生药 1.0 g/mL。药物采用纱布过滤,后除菌,置于 4 ℃冰箱中备用。甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司,生产批号:H31020644),5% 咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,生产批号:H20030128),骨化三醇(青岛正大海尔制药有限公司,批号:1702201)。

1.2 动物

6 周龄雌性 balb/c 小鼠 21 只,体质量 16 ~ 18 g,购于长沙市天勤生物技术有限公司,许可证号:SCXK(湘)2014 - 0011。

1.3 试剂

伊红 Y 水溶液(国药集团,批号:71014544);苏木素(Sigma 公司,批号:H9627);1,25 - 二羟基维生素 D_3($DHVD_3$) ELISA 试剂盒(优尔生,批号:CEA467Ge);IL - 22 ELISA 试剂盒(欣博盛,批号:EMC119.48);荧光定量 PCR 试剂(AIDLAB,批号:271830AH);RT 试剂(VAZYME,批号:R101 - 01/02);免疫组化试剂盒(novus,NBP2 - 24449SS);CYP24A1 一抗(三鹰,21582 - 1 - AP);CYP27B 1 一抗(Abcam,Ab206655)。

1.4 仪器

BX53 型生物显微镜(奥林巴斯公司);电热恒温培养箱(日本 ASONE,ICV - 450);RM2016 轮转式切片机(德国 Leica);全自动酶标仪(Thermo scientific, Multiskan MK3);实时荧光定量 PCR 仪(ABI, QuantStudio 6)。

1.5 方法

1.5.1 *动物模型制作与分组* balb/c 小鼠适应性喂养 1 周,小鼠背部中央区域剃去毛发,约 3 cm × 3 cm 面积,正常对照组予乳膏基质均匀涂抹小鼠脱毛区域,1 次/d;模型对照组及其余各给药组予 5% 咪喹莫特乳膏按 50 mg/cm^2 的剂量均匀涂抹于背部脱毛区域,1 次/d;持续 2 周。造模同时灌胃给药,模型对照组予 0.9% 氧化钠溶液灌胃,维生素 D 组灌服骨化三醇 30 ng/kg,黄芪低、中、高剂量组分别黄芪水煎液灌服 2.4、4.8、9.6 g·kg^{-1},均为 1 次/d,持续 2 周。

1.5.2 *皮损严重程度指数(PASI)评分* 日常观察记录皮损变化。采用数码相机拍照,依据 PASI 评分标准,从小鼠皮损处的红斑、表皮脱屑情况及浸润程度 3 个方面对小鼠背部皮肤进行 PASI 评分。评分标准:0 分,无症状;1 分,轻微;2 分,显著;3 分,严重;4 分,非常严重,3 个方面评分总和即为 PASI 总分。

1.5.3 *HE 染色观察小鼠皮损组织病理* 参照《临床技术操作规范病理学分册》要求取材,4% 多聚甲醛常温保存。取各组经 4% 多聚甲醛固定的皮损组织,脱水、浸蜡制成腊块。经切片、烤片、脱蜡、苏木素 - 伊红染色、中性树胶封片。常规 HE 染色后,通过显微镜采集图像。

1.5.4 *ELISA 检测小鼠血清 1,25(OH)$_2$D$_3$、IL - 22 水平* 无痛条件下股动脉取血,静置于分离胶促凝管中 30 min 后,3000 r/min 4 ℃低温离心 10 min,分离收集血清,-80 ℃备存。取各组血清,孔板加样、稀释、加生物素化抗体工作液、孵育、洗涤、加显色底物、避光孵育后加入终止液,置于酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值),根据 OD 值和已知的标准品浓度,通过 Curve Expert 软件绘制标准曲线;得出回归方程,代入 OD 值得出相应孔位样品的指标浓度。全程按照 ELISA 试剂盒说明书检测 1,25(OH)$_2$D$_3$、IL - 22 水平。

1.5.5 *Real - Timeq PCR 检测小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 mRNA 表达* 利用超纯 RNA 提取试剂盒,严格遵照操作说明提取总 RNA,通过超微量光谱仪进行 RNA 纯度检测,得到 D280/D260 于 1.80 ~ 2.00。cDNA 合成:遵照 cDNA 合成试剂盒设置的反应体系,合成 cDNA。Real - Time PCR 扩增:在 cDNA 模版的基础上加入引物进行扩增。扩增条件:预变性:50 ℃,2 min;变性:95 ℃,10 min;退火:95 ℃,30 s;延伸:60 ℃,30 s。循环次数:40 个。引物序列见表 1。每个样品设置 3 个复孔,绘制溶解曲线,以 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 分析样本的相对定量值。

1.5.6 *免疫组化法检测小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 蛋白表达* 无菌操作下取小鼠背部皮损组织,4% 多聚甲醛常温保存。取各组经 4% 多聚甲醛固定的皮损组织,经脱水 - 切片后,先后进行抗原修复、阻断内源性过氧化物酶、血清封闭、加一抗孵育、加酶标二抗孵育、加显色剂后再次脱水、封片,采用免疫组化法检测CYP27B1、CYP24A1蛋白表达情况,按照试剂盒说明

表 1 引物序列

基因名称	上游引物序列	下游引物序列	引物长度/(bp)
CYP27B1	5′- CCTGACCCACTTCCTGTTCC - 3′	5′- CTGAGTGGAGTGCTGTCTGG - 3′	161
CYP24A1	5′- CGGTGGAAACGACAGCAAAC - 3′	5′- CTCGGCGTAAGCCTCATAGA - 3′	190
β - actin	5′- TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG - 3′	5′- TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT - 3′	205

书进行操作。置于显微镜下采集图像,采用 IPP(Image Pro Plus)进行免疫组化 VDR 蛋白表达的测量,分析灰度值。阳性染色为棕黄色颗粒。

1.5.7 统计学分析 各组采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 26.0 对数据行统计分析,组间比较采用单因素方差分析(One - way ANOV - A),当实验数据不符合正态性、方差齐性时,采用秩和检验并进行组间两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对小鼠皮损严重程度指数(PASI)评分的影响

结果显示:与正常对照组比较,模型对照组皮损见基底红斑融合成片,其上附大量鳞屑,浸润程度严重,PASI 评分显著升高($P < 0.05$);与模型对照组比较,各个药物干预组皮损处红斑面积减少、颜色变淡,其上附着的鳞屑明显变薄,浸润程度减轻,其中维生素 D 组、甲氨蝶呤组和黄芪中、高剂量组 PASI 评分显著降低($P < 0.05$)。见插页ⅩⅫ图 1、表 2。

表 2 黄芪对银屑病小鼠皮损严重程度指数(PASI)评分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PASI 评分/(分)
正常对照组	3	0.00 ± 0.00 *
模型对照组	3	12.83 ± 1.06
维生素 D 组	3	4.85 ± 0.41 *
甲氨蝶呤组	3	4.89 ± 0.76 *
黄芪低剂量组	3	11.33 ± 0.65
黄芪中剂量组	3	9.67 ± 2.07 *
黄芪高剂量组	3	5.71 ± 0.89 *

注:* 与模型对照组相比,$P < 0.05$。

2.2 对小鼠皮损组织病理的影响

结果显示:正常对照组小鼠的皮肤结构清晰,未见异常;模型对照组表皮明显增厚,伴有显著的角化过度及角化不全征象,真皮见大量的炎性细胞浸润,血管迂曲扩张。药物干预组皮损角化过度和角化不全的情况得到了明显改善,真皮层炎性细胞的浸润不同程度减轻,少量血管增生改变。见插页ⅩⅫ图 2。

2.3 对小鼠血清 1,25(OH)$_2$D$_3$、IL - 22 水平的影响

结果显示:与正常对照组比较,模型对照组小鼠血清 1,25(OH)$_2$D$_3$ 水平显著降低($P < 0.05$),IL - 22 水平显著升高($P < 0.05$);与模型对照组比较,维生素 D 组、甲氨蝶呤组和黄芪中、高剂量组小鼠血清 1,25(OH)$_2$D$_3$ 水平显著升高($P < 0.05$),IL - 22 水平显著降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 黄芪对银屑病小鼠血清 1,25(OH)$_2$D$_3$、IL - 22 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

单位:pg/mL

组别	n	1,25(OH)$_2$D$_3$	IL - 22
正常对照组	3	315.01 ± 31.00 *	53.05 ± 8.24 *
模型对照组	3	114.29 ± 14.95	224.31 ± 17.33
维生素 D 组	3	253.21 ± 19.63 *	122.03 ± 12.75 *
甲氨蝶呤组	3	229.29 ± 16.56 *	116.49 ± 15.32 *
黄芪低剂量组	3	124.68 ± 12.64	194.01 ± 18.61 *
黄芪中剂量组	3	179.79 ± 17.84 *	163.23 ± 17.67 *
黄芪高剂量组	3	210.60 ± 21.26 *	134.29 ± 13.58 *

注:* 与模型对照组相比,$P < 0.05$。

2.4 对小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 mRNA 表达的影响

结果显示:与正常对照组比较,模型对照组小鼠皮损 CYP27B1 mRNA 表达显著下调($P < 0.05$),CYP24A1 mRNA 表达显著上调($P < 0.05$);与模型对照组比较,维生素 D 组、甲氨蝶呤组和黄芪中、高剂量组小鼠皮损 CYP27B1 mRNA 表达显著上调($P < 0.05$),CYP24A1 mRNA 表达显著下调($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 黄芪对银屑病小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

单位:$2^{-\Delta\Delta ct}$

组别	n	CYP27B1	CYP24A1
正常对照组	3	1.01 ± 0.10 *	1.01 ± 0.16 *
模型对照组	3	0.30 ± 0.04	3.20 ± 0.25
维生素 D 组	3	0.86 ± 0.03 *	1.73 ± 0.22 *
甲氨蝶呤组	3	0.79 ± 0.08 *	1.95 ± 0.16 *
黄芪低剂量组	3	0.37 ± 0.05	2.99 ± 0.21
黄芪中剂量组	3	0.64 ± 0.05 *	2.52 ± 0.15 *
黄芪高剂量组	3	0.73 ± 0.06 *	2.17 ± 0.29 *

注:* 与模型对照组相比,$P < 0.05$。

2.5 对小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 蛋白表达的影响

结果显示:与正常对照组比较,模型对照组小鼠皮损 CYP27B1 蛋白表达显著下调($P < 0.05$),CYP24A1 蛋白表达显著上调($P < 0.05$);与模型对照组比较,维生素 D 组、甲氨蝶呤组和黄芪中、高剂量组小鼠皮损 CYP27B1 蛋白表达显著上调($P < 0.05$),CYP24A1 蛋白表达显著下调($P < 0.05$)。见插页ⅩⅩⅢ图 3、插页ⅩⅩⅣ图 4、表 5。

表 5 黄芪对银屑病小鼠皮损 CYP27B1、CYP24A1 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CYP27B1(光密度灰度值)	CYP24A1(光密度灰度值)
正常对照组	3	1.84 ± 0.23 *	377.29 ± 113.59 *
模型对照组	3	0.51 ± 0.12	1 265.79 ± 403.65
维生素 D 组	3	1.47 ± 0.15 *	408.71 ± 102.40 *
甲氨蝶呤组	3	1.32 ± 0.24 *	426.76 ± 119.93 *
黄芪低剂量组	3	0.74 ± 0.04	706.45 ± 280.79 *
黄芪中剂量组	3	0.82 ± 0.20	533.20 ± 208.32 *
黄芪高剂量组	3	1.44 ± 0.05 *	474.56 ± 133.10 *

注:* 与模型对照组相比,$P < 0.05$。

3 讨论

当前业内普遍认为,IL - 23/TH17 是银屑病发生发展中的关键病理机制,IL - 23、IL - 17 靶向生物制剂如阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普、替拉曲珠单抗等费用高昂,且对部分患者治疗效果有限,少部分患者应用后出现皮损形态湿疹化等矛盾反应的不良反应[11-13]。Th22 和 Th17 同属于 CD_4^+ T 细胞分化的 T 辅助细胞亚群,IL - 22 是 Th22 产生的效应因子[14-15]。IL - 22 是角质形成细胞增生的强诱导剂[16-18],亦可被 IL - 23 诱导 Th17 细胞产生,被视为协同 IL - 23 共同介导银屑病病程进展的重要免疫因子[19],因此 IL - 22 是干预银屑病的重要靶点[20]。

CYP24A1、CYP27B1 表达于皮肤组织角质形成细胞,属于维生素 D 系统关键酶,由 CYP24A1 基因编码表达的 24 - 羟化酶(24 - OHase)对活性维生素 D 产生失活效应;由 CYP27B1 基因编码表达的 1α - 羟化酶(1α - OHase)对无生物活性的维生素 D 产生活化效应[21]。目前,维生素 D 及维生素 D 衍生物属于临床治疗银屑病的一线用药之一[22]。报道发现,大部分银屑病患者处于外周维生素 D 缺乏状态,维生素 D 缺乏与银屑病发生发展之间存在相关性[23],推测维生素 D 缺乏引起的免疫因子紊乱可能与银屑病发生发展病理机制存在潜在关联[24]。β - catenin 是参与调控细胞增殖相关基因的重要转录

因子,维生素 D 对 β - catenin 的转录活性具有显著抑制作用[25]。动物实验显示,维生素 D 通过下调增殖细胞核抗原(Proliferating Cell Nuclear Antigen,PCNA)水平治疗银屑病鳞屑过度增生[26]。维生素 D 系统关键酶参与角质形成细胞的增殖、分化途径,与调节角质层中重要跨膜蛋白紧密连接蛋白(claudin - 1)有关[27]。

黄芪是经典的补气固表中草药,在皮肤科临床实践中其相关研发制剂已被较高频率运用于干预银屑病,疗效显著[28]。黄芪注射液能够抑制银屑病模型小鼠外周血清炎性因子 IL - 22 水平[29]。课题组前期发现,黄芪的药理机制涉及针对维生素 D 系统的调控,黄芪多糖通过调节维生素 D 系统关键酶 CYP24A1、CYP27B1 表达从而改善受损的肾上腺皮质功能,黄芪显著提高骨质疏松症的大鼠模型 CYP27B1、CYP24A1 基因与蛋白表达水平防治骨流失,黄芪对银屑病产生干预作用的机制与维生素 D 系统有关[30]。

本次研究表明,维生素 D、甲氨蝶呤及中、高剂量的黄芪均能够显著降低银屑病小鼠皮损 PASI 评分($P<0.05$),亦在病理组织学方面产生不同程度的改善情况,说明黄芪干预银屑病疗效确切。维生素 D 系统方面,维生素 D、甲氨蝶呤和中、高剂量的黄芪均使银屑病小鼠血清 $1,25(OH)_2D_3$ 水平显著升高($P<0.05$),其皮损 CYP27B1 mRNA 和蛋白表达一致性上调($P<0.05$),CYP24A1 mRNA 和蛋白表达一致性下调($P<0.05$),提示黄芪对银屑病小鼠皮损维生素 D 系统表达具有一定的调节影响,且同时促进维生素 D 活化、降低活性维生素 D 失活从而促使机体活性维生素 D 水平升高。免疫炎症方面,维生素 D、甲氨蝶呤和中、高剂量的黄芪均使银屑病小鼠血清 IL - 22 水平显著降低($P<0.05$),说明黄芪对银屑病小鼠皮损局部及外周循环免疫炎症具有抑制作用。

基于上述认识,黄芪改善银屑病免疫因子紊乱,可能与调节维生素 D 系统有关。然银屑病病理机制复杂,除了免疫系统方面,其他因素也可能与维生素 D 系统产生联系,两者之间影响因素复杂众多,仍有待深入研究和探索。

参考文献

[1] 王超楠,高军,程东岩,等. 黄芪基于经典名方物质基准的质量控制进展[J]. 中华中医药学刊,2022,40(10):44 - 50.
[2] 古豫蕾,刘文礼,徐江雁. 黄芪在早期糖尿病肾脏疾病中的应用探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,30(3):519 - 521.
[3] 谭文超,张艳. 黄芪多糖对乳腺癌细胞抑制作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(3):8 - 12.
[4] 史立宏,李晓民,张秀荣,等. 黄芪对寻常型银屑病患者血浆 TNF - α 及 IFN - γ 的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2007,23(6):525 - 526.
[5] OGAWA E,SATO Y,MINAGAWA A,et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment[J]. The Journal of dermatology,2018,45(3): 264 - 272.
[6] TOKURA Y,MORI T,HINO R. Psoriasis and other Th17 - mediated skin diseases[J]. Journal of UOEH,2010,32(4):317 - 328.
[7] TANGHETTI E A. The role of topical vitamin D modulators in psoriasis therapy[J]. Journal of Drugs in Dermatology,2009,8(9):4 - 8.
[8] 张琳萍. 1,25 - 二羟维生素 D3 对 IgA 肾病大鼠 Treg 细胞的作用研究[D]. 太原:山西医科大学,2014.
[9] 钟雁,闵暘,刘全海. 25 - 羟维生素 D3 - 1α - 羟化酶质粒转染对角质形成细胞增殖分化和凋亡的影响[J]. 中国药科大学学报,2005,36(3):279 - 283.
[10] 杨凡,管连城,柴艺汇,等. 黄芪多糖离体条件下对 H295R 细胞维生素 D 系统相关蛋白表达及睾酮分泌的影响[J]. 中药药理与临床,2020,36(2):132 - 136.
[11] REICH K, GOODERHAM M,D THAÇI,et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate - to - severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double - blind, active - comparator - controlled phase 3 trial[J]. The Lancet,2019,394(10198):576 - 586.
[12] 周颗,于演,吕成志. IL - 17 拮抗剂在银屑病亚型治疗中的研究进展[J]. 皮肤科学通报,2020,37(5):449 - 454.
[13] 邓维,张晓艳. IL - 17 和 IL - 23 拮抗剂治疗银屑病研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2018,34(7):437 - 440.
[14] LOWES M A,SUÁREZ - FARIÑAS M,KRUEGER J G. Immunology of psoriasis[J]. Ann Rev Immunol,2014,32(5): 227 - 255.
[15] 杨雅淋,赵卫卫,李静,等. Th22 细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 湖北医药学院学报,2022,41(6):652 - 658.
[16] EYERICH S,EYERICH K,PENNINO D,et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling[J]. J Clin Invest,2009(12): 3573 - 3585.
[17] 曾颖,付桂莉. 黄芩提取物抑制 IL22 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.
[18] 孙敏,任虹. miR - 410 - 3p 通过靶向 YAP1 调节 IL - 22 诱导的人角质形成细胞增殖和凋亡[J]. 中国免疫性杂志,2024,40(2):261 - 265.
[19] PAPP K,THACI D,REICH K,et al. Tildrakizumab (MK - 3222), an anti - interleukin - 23p19 monoclonal antibody,improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo - controlled trial[J]. Br J Dermatol,2015,173(4): 930 - 939.
[20] 韩丹,王博,王丽娟,等. IL - 22 可诱导角质形成细胞双调蛋白表达促进银屑病发病[J]. 西安交通大学学报:医学版,2019,40(6):981 - 985.
[21] MUSCOGIURI G,ALTIERI B,ANNWEILER C,et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art[J]. Archives of Toxicology,2017,91(1):97 - 107.
[22] 杜佳溪,陈娇,韩伊杨,等. 维生素 D 及其衍生物在银屑病发病机制和治疗中的作用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2020,27(1):49 - 52.
[23] 陈伟,陈雨佳,李文. 基于 T 细胞免疫的维生素 D 对银屑病治疗机制的研究进展[J]. 医学研究生学报,2018,31(6):657 - 661.
[24] GISONDI P,ROSSINI M,CESARE A D,et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis[J]. British Journal of Dermatology,2012,166(3):505 - 510.
[25] 孙本全,郑庆虎,王峰,等. 钙泊三醇诱导的 HaCaT 细胞 Wnt/β - Catenin 信号通路差异表达基因的筛选[J]. 中国皮肤性病学杂志,2013,27(2):111 - 114.
[26] 罗婷婷,韩陈陈,崔东倩,等. 性别对咪喹莫特诱导小鼠银屑病模型建立的影响[J]. 安徽医科大学学报,2020,55(4):634 - 639.
[27] KOFOED K,SKOV L,ZACHARIAE C. New drugs and treatment targets in psoriasis[J]. Acta Dermato - venereologica,2015,95(2): 133 - 139.
[28] 史立宏,李晓民,王琳,等. 黄芪治疗寻常型银屑病的疗效观察及对血浆炎性因子的影响[J]. 中医药临床杂志,2008,20(2):157 - 158.
[29] 何金,赵恒光,任先志,等. 黄芪注射液对 Balb/c 裸鼠银屑病模型的皮损程度及 Caspase - 14、SOCS1、STAT3 水平的影响[J]. 海南医学院学报,2019,25(6):410 - 413.
[30] 李红霞,张莹莹,赵泽鑫,等. 基于维生素 D 系统探讨黄芪治疗银屑病的作用机制[J]. 贵州中医药大学学报,2022,44(1):17 - 21.

黄芪对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损维生素 D 系统关键酶表达及外周 IL－220 水平的影响

（正文见 73－76 页）

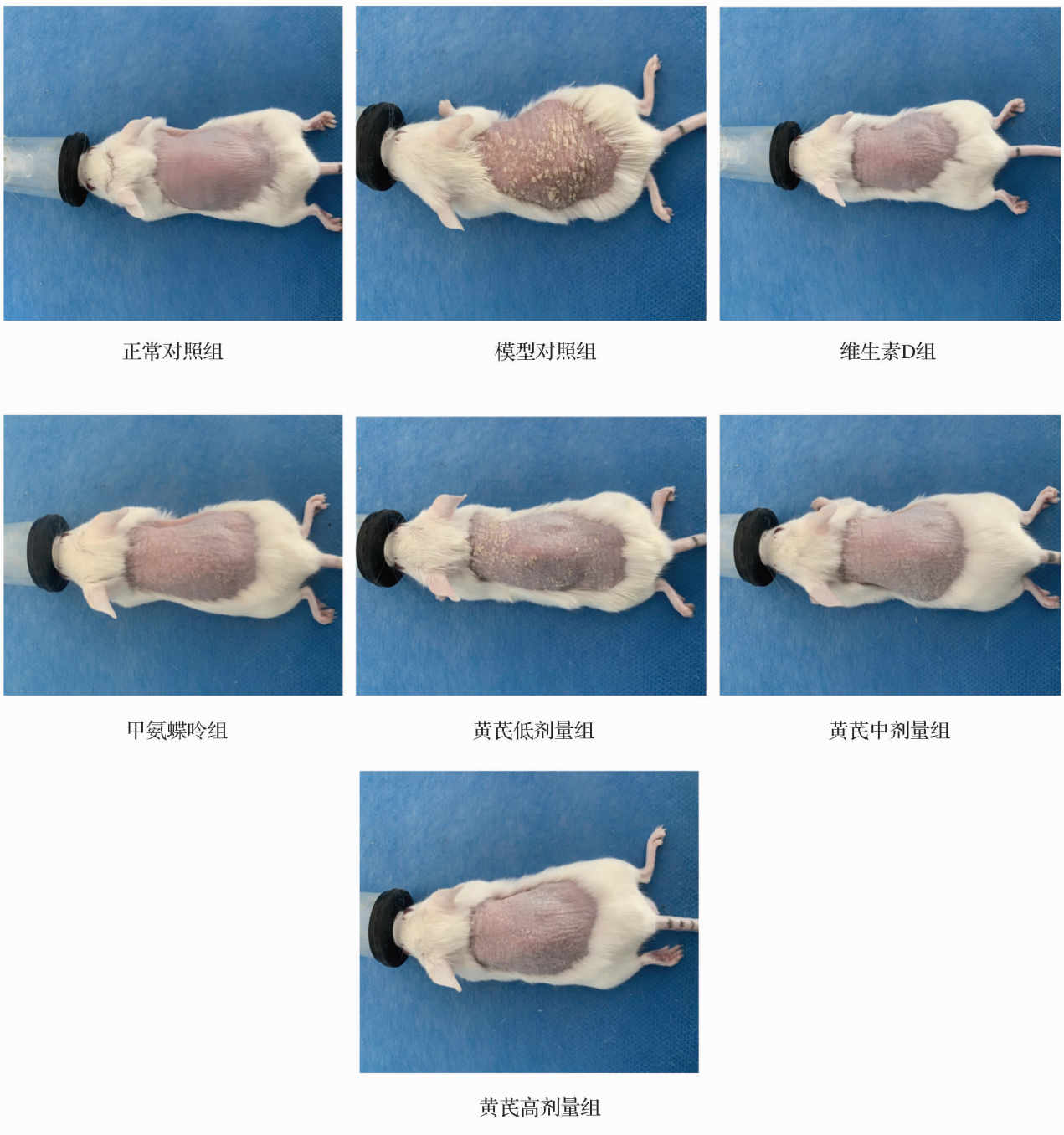


图 1 黄芪对银屑病小鼠皮损的影响

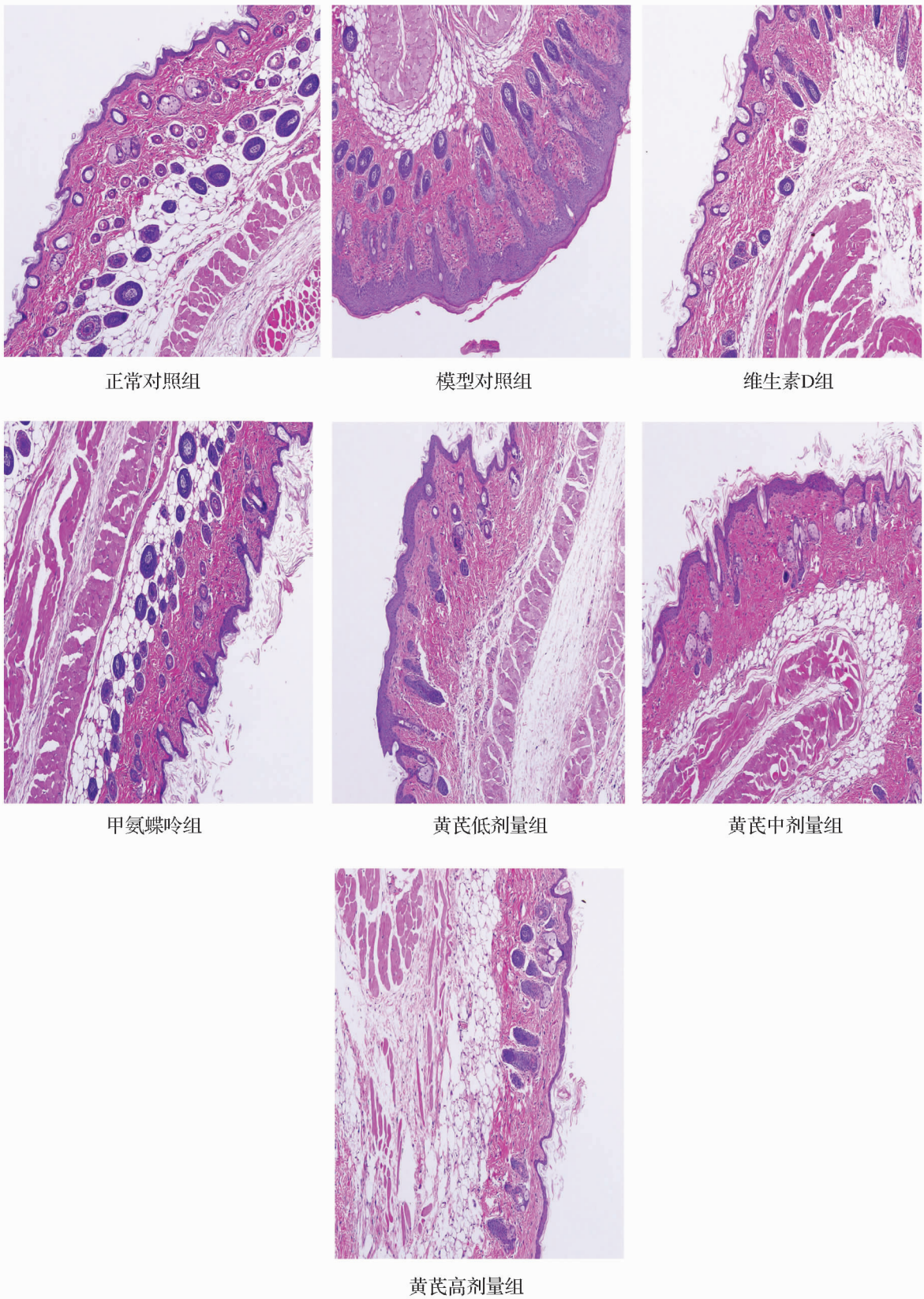


图 2 黄芪对银屑病小鼠皮损组织病理的影响(100 ×)

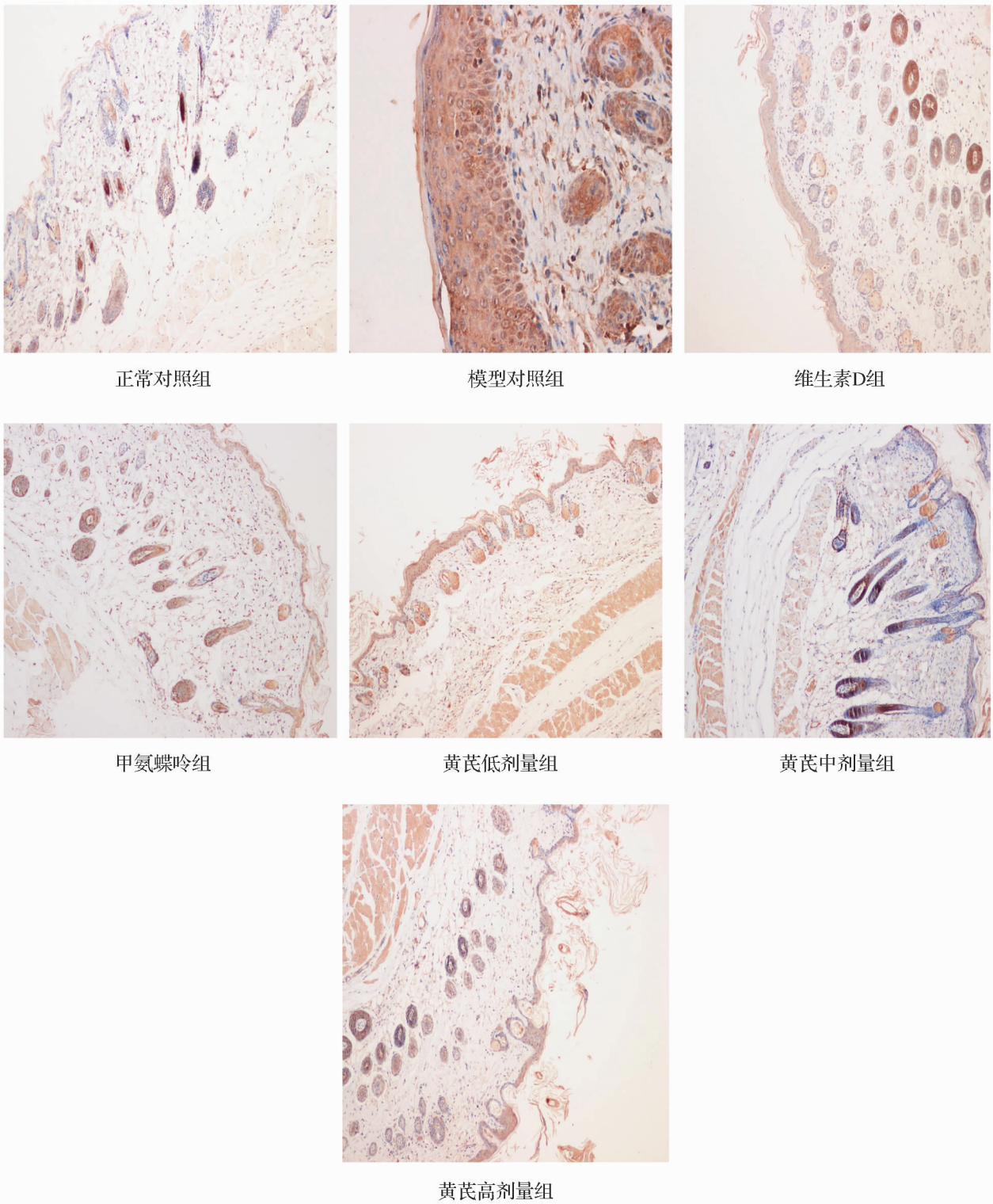


图 4 黄芪对银屑病小鼠 CYP24A1 蛋白表达的影响(100 ×)

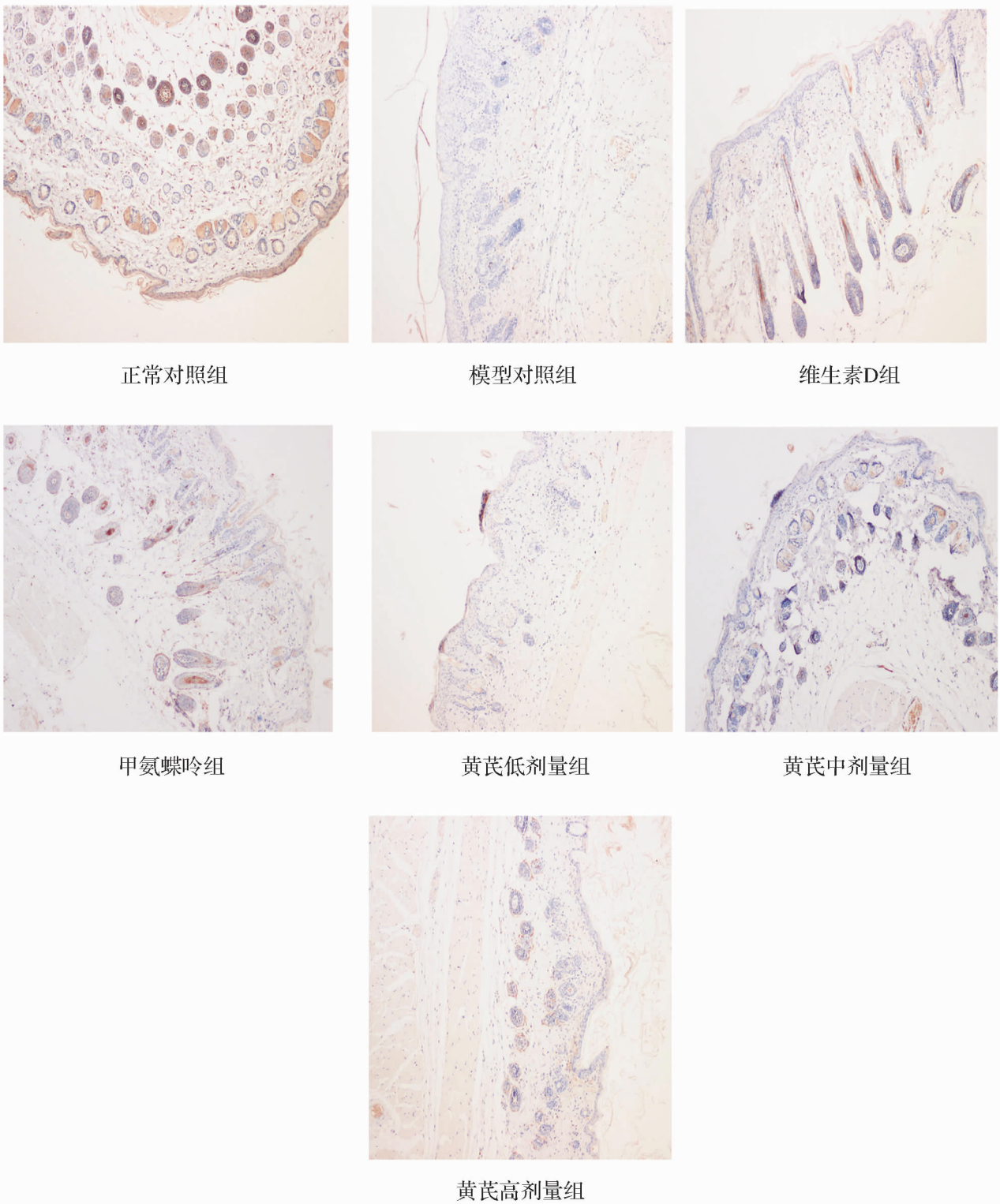


图 3 黄芪对银屑病小鼠 CYP27B1 蛋白表达的影响(100 ×)