

· 综述 ·

中医药调控 microRNA 治疗银屑病的研究进展

安月鹏, 杨素清, 张晴, 刘畅*

(黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 银屑病在临床中的发病率不断攀升,因其皮损泛发,瘙痒、干燥显著,给患者带来了极大的心理压力,严重影响患者的生存质量。西医学对于银屑病机制的研究不断深入,从终端角质形成细胞的病理表现差异,到相关因子和细胞的表达紊乱,再到T淋巴细胞及其亚群的免疫失衡,或是遗传学基因支配的转录异常,形成了复杂而庞大的机制网络体系并产生了诸多学说。近年来随着非编码基因研究的不断延伸,微小核糖核酸(microRNA)参与修饰的多通路效应,干预银屑病的发生发展机制,影响角质细胞的增殖、凋亡、分化等多个方面,对于microRNA的研究可以良好地整合遗传学和免疫学的内容,完善银屑病微观通路中的关键环节,是银屑病病机学中的关键“拼图”,亦成为现代银屑病研究的热点和难点。同时,发挥传统中医药的辨治优势,将具有清热、凉血、解毒、祛瘀等作用的中药复方制剂或丹皮酚、雷公藤多苷、紫草素、姜黄素、赤芍总苷、靛玉红等有效药味单体进行microRNA靶点的探索,并以microRNA作为银屑病基于血分证候辨证分型的依据,可以有机结合银屑病中医学辨证理论与西医学微观指标,更好地挖掘中医中药的治疗特色,指导临床的分型和治疗。现阶段中医学对于microRNA方面的干预性研究仍十分有限,主要围绕microRNA-155、microRNA-210、microRNA-21、microRNA-203、microRNA-320、microRNA-124、microRNA-330、microRNA-146a、microRNA-15a-5p等几个靶点,该文总结了以中药复方和单体通过干预microRNA治疗、辨证银屑病的相关成果,以期对银屑病的中西医研究和基于microRNA数据库的建立提供参考和借鉴。

[关键词] 中医药; 微小核糖核酸(microRNA); 银屑病; 机制; 分型

[中图分类号] R242; R285.5; R2-031; R758.63; R246.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0206-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221196

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220318.1730.008.html>

[网络出版日期] 2022-03-21 10:54

Traditional Chinese Medicine Treatment of Psoriasis by Regulating microRNA: A Review

AN Yue-peng, YANG Su-qing, ZHANG Qing, LIU Chang*

(The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] The incidence of psoriasis which is characterized by dryness, scaling and itching of the skin has been on the rise. It can have a profound psychological impact on patients' quality of life. Accumulating research has been conducted on the mechanisms of psoriasis in western medicine, from the difference of pathological manifestations of terminal keratinocytes, the disorder of expression of related factors and cells, to the immune imbalance of T lymphocytes and their subsets, or the abnormal transcription dominated by genetic genes. As a result, a complex and huge mechanism network has formed and many hypotheses have emerged. In recent years, with the in-depth research on non-coding genes, it has been clarified that microRNA-modified

[收稿日期] 2021-09-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81904201, 81973846); 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705301); 黑龙江省博士后资助经费项目(LBH-Z20198); 黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划项目(UNPYSC2020229)

[第一作者] 安月鹏, 博士, 在站博士后, 主治医师, 从事中医药防治疑难性皮肤病的研究工作, Tel: 0451-87961270, E-mail: anyuepeng_021@163.com

[通信作者] * 刘畅, 硕士, 副主任医师, 从事中医药防治疑难性皮肤病的研究工作, Tel: 0451-82111401-8753, E-mail: vip_liuchang@163.com

multi-pathway effect interferes with the occurrence and development of psoriasis and affects the proliferation, apoptosis, and differentiation of keratinocytes. The research on microRNA involves both genetics and immunology, which can help improve the key links in the micro pathway of psoriasis. Thus, it is a key part in the pathogenesis of psoriasis and has also become the hotspot and difficulty of modern research on psoriasis. At the same time, we should give full play to the advantages of traditional Chinese medicine (TCM) in syndrome differentiation and treatment. To be specific, microRNA targets of compound Chinese medicine preparations with the functions of clearing heat, cooling blood, detoxifying and removing blood stasis or effective medicinal monomers such as paeonol, tripterygium glycosides, shikonin, curcumin, total glucosides of paeony and indirubin should be explored, and microRNA can be used as the basis for blood syndrome differentiation of psoriasis. Thereby, the syndrome differentiation theory of TCM and micro indicators of western medicine are integrated, to make full use of characteristics of TCM and guide the clinical syndrome differentiation and treatment. At present, the intervention on microRNA in TCM is rarely studied, and available studies mainly focus on several targets such as microRNA-155, microRNA-210, microRNA-21, microRNA-203, microRNA-320, microRNA-124, microRNA-330, microRNA-146a, and microRNA-15a-5p. This paper summarizes the research on compound Chinese medicine prescriptions and monomers in the treatment and syndrome differentiation of psoriasis through the intervention of microRNA, which is expected to provide a reference for the research on psoriasis in TCM and western medicine and the establishment of microRNA-based database.

[Keywords] traditional Chinese medicine; microRNA; psoriasis; mechanism; classification

银屑病是一种机制复杂的皮肤疾病^[1],目前其具体发病原因仍不十分清楚,涉及基因遗传、免疫介导、病菌感染、内分泌紊乱、神经精神因素、药物诱发、生活习性、环境影响等多种因素^[2-3],亦可由以上多种致病因素合而为病。现阶段多数学者认为,银屑病属于一种免疫性皮肤疾病,其发病与T淋巴细胞及其亚群的失衡密切相关,通过T淋巴细胞间各种效应炎症因子的促进、表达、分泌、或是抑制、拮抗等相互作用,导致皮肤终端角质形成细胞发生异常的增殖或凋亡,从而发生银屑病的红斑、鳞屑的特征性皮损表现^[4]。然而,所有生命活动的初始在于基因的调控,机体中各个细胞、因子、组织蛋白的合成和分泌均由基因所决定,随着生命科学的不断推动,越来越多的证据显示,遗传学与银屑病的发病、进展、治疗均有直接的关联^[5],如有研究表明,同卵双胞胎中,有一人患有银屑病疾病,另一人同样患有该病的概率非常高^[6],因此又有学者提出,银屑病是一种由多基因支配的遗传紊乱性皮肤疾病^[7]。基于此,科学家们通过不断对银屑病相关遗传证据的探索,先后发现了银屑病易感基因1(PSORS1)位于6p21.3主要组织相容性复合体(MHC)基因座中决定易感性^[8]、PSORS1的等位基因人类白细胞抗原(HLA)-Cw6基因与银屑病的早期发病相关^[9],以及通过全基因组关联分析(GWAS)发现银屑病诸多基因位点的功能多聚集在

决定免疫通路的表达方面^[10],这样有机的将“基因-免疫”相互整合在一起,因此可以推断,银屑病是一种由多基因决定的免疫失衡性皮肤疾病。

近年来,表观遗传学飞速发展,表观遗传学与传统遗传学相辅相成,脱氧核糖核酸(DNA)甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码核糖核酸(ncRNA)调控等成为银屑病病机探索的热点和难点^[11-12],这种非基因序列改变导致疾病发生的机制在一定程度上决定着疾病的发展和走向,在多种疾病的基因转录后水平中发挥重要的调节作用,因此可以看出,银屑病除多基因位点决定外,还受诸多非编码基因的调控^[13]。非编码基因的重要成员之一即是微小核糖核酸(microRNA),microRNA在银屑病中参与细胞的增殖、分化、凋亡等多个生物过程^[14],且不同的microRNA及其靶基因可以通过不同的信号通路、不同的T淋巴细胞亚群、不同的细胞因子参与银屑病的发生发展。同时,中医药在银屑病的治疗中发挥着重要的作用和优势,其多通路、多靶点的机制研究不断深入,尤其在影响microRNA微观机制方面亦有不同程度的涉猎,基于microRNA层面上系统研究中医药的作用途径,有助于发现有效中药复方、药味或活性成分,深化中医学辨治银屑病的理论,促进中西医二者在基因水平上的有机结合。因此,本文将银屑病相关microRNA的研究进行综述,同时总结现有中医药

通过干预 microRNA 辨治银屑病的相关进展。

1 microRNA 的发现和功能

microRNA 是一类内源性、短序列、非编码的单链小分子 RNA, 一般由 18~25 个核苷酸组成^[15]。1993 年国外学者在秀丽新小杆线虫中发现了第一种 microRNA, 是长为 22 个核苷酸的 lin-4 基因, 其用来调节线虫的发育^[16]; 2000 年 Ruvkun 实验室发现了第 2 种 microRNA 为 let-7, 其对线虫幼虫胚胎细胞的发育具有时序性调控作用^[17]; 随后, 一系列 microRNA 分子被相继发现, 其广泛存在于人类、植物、绿藻、病毒等多种微生物中, 2002 年 microRNA 的发现被 *Science* 杂志评为十大科技突破之首^[18]; 2007 年 SONKOLY 等^[19]首次提出了 microRNA 与银屑病具有相关性, 从而预示着银屑病表观遗传学研究时代的到来。

研究表明, 同一个 microRNA 可以有多个甚至数百个不同的靶基因, 而多个 microRNA 也可以共同调控同一个基因^[20], 因此形成了 microRNA 调控的复杂网络体系。据推测, microRNA 调节着人类 1/3 的基因表达, 因此可以产生广泛的干预作用^[21]。microRNA 作用于靶基因主要通过切断靶基因的使核糖核酸(mRNA)分子、抑制靶基因的翻译、结合抑制靶基因等多种形式实现, 从而发挥对细胞分化、凋亡、增殖、代谢、体内平衡、信号传导、自身免疫、炎症反应、肿瘤干预等诸多生理、病理过程^[22]。迄今为止, 现已发现 28 000 多种 microRNA 分子, 其中已经证实的与银屑病相关的分子超过 250 余种^[23]。银屑病相关 microRNA 分子的异常表达与细胞信号通路、细胞因子传导等密切相关, 通过相互调节及正负反馈表达产生一系列的机制免疫反应, 决定了银屑病疾病的导向和转归, 因此, 对于银屑病相关 microRNA 的研究意义重大, 同时发现中医药干预 microRNA 的途径, 将中医学“同病异治”和“异病同治”理念与 microRNA 的“一调多基因”和“多控一基因”的靶向功能相互结合, 体现出中西医二者相互融通的可行性。

2 microRNA 与银屑病的诊治

2.1 microRNA-155

microRNA-155 位于人类 21 号染色体上 Bic 基因的第 3 个外显子内, 其在银屑病皮损中表达显著上调。microRNA-155 的启动子有 3 个核转录因子- κ B(NF- κ B)结合点, 通过结合启动子再经过肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)的诱导, 可以激活 microRNA-155 的产生, 并靶向调控 TNF- α ^[24]。同时, 细胞因子信号抑制物-1

(SOCS1)是 microRNA-155 最主要的靶基因之一, SOCS 的启动子含有信号转导及转录激活蛋白(STAT)结合靶点, 可以抑制 STAT 与受体的相互结合, 并能够与底物络氨酸蛋白激酶(JAK)结合, 通过抑制 JAK 不能进一步诱导 STAT 的磷酸化水平, 干预免疫经典通路 JAK/STAT 及其下游白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6、IFN- γ 等细胞因子来发挥免疫效应, 并可以间接调控辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)的平衡来发挥免疫调控作用^[25]。亦有研究表明, microRNA-155 的另一个靶基因是张力蛋白同源基因(PTEN), PTEN 是一种抑癌基因, 可以负调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路, 抑制细胞的生长或增殖, 而银屑病皮损中 PTEN 的降低, 活化了 PI3K/Akt 通路, 以致角质形成细胞的过度增殖或凋亡异常即与此密切相关^[26]。

杨素清课题组研究具有解毒祛瘀功效的中药复方制剂蜈蚣败毒饮(蜈蚣、紫草、土茯苓、鬼箭羽、乌梢蛇、甘草)数十年, 发现其可以靶向下调银屑病模型鼠皮损组织中 microRNA-155 的水平, 从而调控其下游 SOCS1-JAK2/STAT3 通路而发挥治疗银屑病的作用, 并且采用流式细胞法对外周血中 Th17 细胞进行了检测, 发现其可以降低 Th17 细胞的水平, 并与银屑病皮损的严重程度具有相关性, 体现中医学从“毒”“瘀”辨治银屑病的优势^[27-28]。段紫钰等^[29]基于银屑病的皮损炎症反应特点, 突出中医药清热凉血、活血化瘀、通络的辨治特色, 以转基因小鼠为模型, 发现自拟中药凉血消银颗粒(紫草、赤芍、白花蛇舌草、生地黄、槐花、丹参、水牛角、白茅根、鸡血藤、牡丹皮、熟地黄)可以显著降低小鼠血清中 TNF- α 、microRNA-155 的表达, 上调 SOCS1, 并降低 IL-1、IL-6、IL-23 的水平, 通过抑制 microRNA-155/SOCS1 轴的活化来减轻银屑病的炎症反应。张丽雯^[30]系统研究了丹皮酚成分对于 microRNA-155 的干预作用, 丹皮酚为中药牡丹、芍药干燥根皮和徐长卿的根或全草中分离出的活性物质, 具有抗过敏、抗炎、抗微生物感染等多重功效, 其以咪喹莫特诱导的银屑病小鼠为模型, 发现丹皮酚参与的治疗组中, 可以明显降低小鼠皮损中 microRNA-155、STAT3、IL-17、IL-23、IFN- γ 的水平, 升高 SOCS1 的水平, 认为可以通过针对于靶标 microRNA-155 的治疗缓解银屑病的皮损症状。雷公藤多苷有“中草药激素”之称, 为雷公藤根中提取精制的一种脂溶性混合物, 具有抗炎、免疫调节或免疫抑制、抗肿瘤等多种作用, 被广泛应用于银屑

病、红斑狼疮、脉管炎、白塞病、顽固性皮炎或湿疹等诸多皮肤疾病当中,亦作为公认的中医对照药物参与诸多疾病的实验/试验研究中,张丽雯^[30]以雷公藤多苷作为对照药物研究其对于microRNA-155调控SOCS1/STAT3的作用,发现雷公藤多苷具有和丹皮酚相似的机制靶点。王丹等^[31]对于竹黄颗粒在治疗寻常型银屑病的microRNA-155/SOCS1轴调控Th17细胞因子方面进行了系统研究,以真实银屑病患者为研究对象,发现具有清热解毒、活血凉血、益气养阴作用的竹黄颗粒(竹叶、黄连、栀子、黄柏、水牛角、石膏、漏芦、麦冬、党参、山药、三七)可以降低患者的银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI),抑制外周血中microRNA-155、IL-17 mRNA的表达,上调SOCS1,下调Th17细胞比例及血浆中维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)、IL-17的水平,且各指标的改善与PASI评分具有相关性,该方由竹黄汤化裁而来,体现出银屑病“血热毒滞”的病机理论。可以看出,目前中医药针对于microRNA-155分子方面的研究较多,以其来发现银屑病辨治的微观机制,通过总结发现,与microRNA-155分子有治疗作用关系的中药复方多为清热、解毒、祛瘀功效的方剂,突显中医学“热”“毒”“瘀”等理论体系,有“实者泻之”之义,而单体的研究以抗炎、免疫调节方面为主。

2.2 microRNA-210 microRNA-210是一种缺氧诱导性microRNA,缺氧诱导因子1 α (HIF1 α)可以显著上调microRNA-210在机体组织中的表达,从而参与多种细胞的活力、增殖或凋亡^[32]。人叉头框蛋白P3(FoxP3)是microRNA-210的潜在靶基因之一,具有直接的调控作用,在发生银屑病时,随着microRNA-210表达的升高,FoxP3的表达会显著降低,而FoxP3作为CD4⁺CD25⁺Treg细胞的主要转录因子,在维持Treg细胞分化及抑制功能中发挥重要作用,Treg细胞表达的降低会进一步造成Th17/Treg细胞的失衡,表现出Th17细胞的优势,进而使Treg细胞的相关因子IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)降低,Th17细胞的相关因子ROR γ t、IL-17升高^[33],同时,FoxP3的抑制可以导致Th1细胞的异常活化,分泌更多的IFN- γ ,促进银屑病的发生、发展^[34]。另外,microRNA-210的另一个靶基因人类Runt相关转录因子3(RUNX3)在银屑病患者皮损中亦呈现出异常表达,可能与其参与人永生角质形成细胞(HaCaT细胞)的增殖和凋亡相关^[35]。

中日友好医院及北京市丰台中西结合医院课题组应用中药制剂清热凉血方(蛇莓、白英、土茯

苓、白花蛇舌草、生地黄、牡丹皮、赤芍、紫草)通过干预microRNA-210途径治疗银屑病样小鼠模型,研究结果表明,清热凉血方可以通过抑制microRNA-210,上调FoxP3,下调ROR γ t,改善Th17/Treg细胞失衡中IL-17A、IL-10等因子的水平而发挥治疗银屑病的作用,同时其采用了microRNA-210激动剂(AgomiR-210)进行干预性研究,发现AgomiR-210可以上调小鼠脾脏中microRNA-210的mRNA水平,从而拮抗中药清热凉血方的作用,干预性的验证了通路的可行性与方剂的有效性,将中医学清热解毒、凉血活血的理论治法与microRNA的微观机制相互结合^[36-37]。梁育^[38]发现在银屑病患者外周血浆中存在microRNA-210的特异性的差异性表达,在应用中药竹黄颗粒进行治疗后,患者的microRNA-210显著下降,与PASI积分呈现正相关性,且患者治疗前后的IL-17、IL-23、IFN- γ 等细胞因子均有显著改善。可以看出,针对于microRNA-210的中医药研究亦以清解与活血为主要的药物组分。

2.3 microRNA-21 microRNA-21是银屑病中上调表达最多的microRNA之一,其定位于人类17q23.2染色体上,具有高度的保守性,在细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移、代谢、炎症、免疫等过程中均具有重要的调节作用。人信号转导分子7(SMAD7)作为microRNA-21的重要负向靶基因之一,在银屑病发生时,其对于TGF- β ₁信号通路的拮抗作用减弱,致使在患者血清和皮肤中TGF- β 的表达增加,促进皮肤的炎症反应^[39]。同时,microRNA-21可以下调角质形成细胞(KC)中金属蛋白酶抑制剂-3(TIMP-3)的分泌,TIMP-3对TNF的转化酶具有抑制作用,TNF的升高可以进一步激活STAT3引起相应的T细胞间反应^[40]。另外,microRNA-21还可以抑制程序性细胞死亡因子4(PDCD4)的表达,从而增加血液中表皮生长因子(EGF)的分泌水平,发挥对HaCaT细胞的促增殖作用,导致银屑病皮损的不断增厚^[41]。

杨晓红等^[42]应用中药制剂清热凉血方治疗血热型银屑病患者,通过与交替外用糖皮质激素和钙泊三醇软膏的对照组比较中发现,中药制剂可以显著降低患者外周血中microRNA-21的分泌水平,且与血热证患者的PASI评分呈正相关,同时提出了microRNA-21可能与银屑病的中医证候具有关联性的结论。刘依璐等^[43]从多个角度研究了紫草素对于HaCaT细胞的作用,充分发挥中药紫草提取物的

抗炎、抗肿瘤、改善创面愈合等功效,并通过引入 microRNA-21 模拟剂和抑制剂进行多重验证分析,结果显示,紫草素可以明显抑制 EGF 对于 HaCaT 细胞的增殖激活作用,其抑制源头可能与 microRNA-21 相关,同时 microRNA-21 在经抑制剂作用后表现出与紫草素相似的结果,在经模拟剂刺激后得出与紫草素相反的结论。可以看出,清热凉血方中亦含有紫草的组分,这就提示中药紫草的单味药可能与 microRNA-21 的机制靶点具有密切关联。

2.4 microRNA-203 microRNA-203 是皮肤及 KC 细胞相关的特异性 microRNA,其在银屑病患者皮肤组织中显著上调,通过抑制细胞增殖潜能,诱导细胞周期退出,促进表皮的分化^[44]。microRNA-203 的主要靶基因为 SOCS,以 SOCS3 和 SOCS6 为主,其可以负向调控 SOCS 的因子亚群,尤其通过直接结合 SOCS3 的 3'UTR 促使 SOCS3mRNA 的降解,从而抑制 SOCS3 的表达,使之对于下游 STAT 信号通路抑制的减弱和持续性激活,活化 JAK/STAT 通路,从而释放 IL-17、血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子,导致银屑病炎性细胞的浸润、皮损组织中斑块的形成和血管生成异常,加重银屑病的皮损状态^[45-46]。基于以上原因,针对于 STAT3 抑制剂及其上游激活剂的靶向药物可以为银屑病提供潜在的治疗策略。同时,microRNA-203 还可以调控其他的靶基因生存素(survivin)和 p63,前者与银屑病 KC 细胞的异常增殖和分化相关,并参与真皮乳头层毛细血管的增生和扩张,后者在维持表皮干细胞和表皮分层中发挥一定的作用,亦可以控制 KC 细胞的增殖和分化,尤其在银屑病的早期阶段发挥作用^[47]。microRNA-203 通过上调 survivin 和 p63 的表达水平,可以促进 KC 细胞的增殖,抑制 KC 细胞的凋亡。

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物根茎中提取出的一种化合物,具有良好的抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤等功效特性,现已在银屑病、白癜风等皮肤疾病中得到广泛的应用^[48]。张抒等^[49]应用姜黄素对 VEGF 诱导下的 microRNA-203 的表达及 HaCaT 细胞的增殖情况进行了研究,结果表明,姜黄素除可以直接显著下调细胞内的 microRNA-203 水平外,还能够明显抑制由 VEGF 刺激干预下 HaCaT 细胞中 microRNA-203 的表达,并且抑制的程度与姜黄素的浓度具有量效依赖关系,以 $2\ 500\ \mu\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 姜黄素抑制细胞增殖作用最为明显。这也提示,具有活血、破血、通经等作用的中草药可

能参与诸多血管因素相关性皮肤疾病,通过微观 microRNA-203 途径调控作用,发挥疾病干预疗效。

2.5 microRNA-320 microRNA-320 的合成途径不同于常规的 microRNA,其合成途径更为简单,其不仅能够抑制正常细胞周期 G₁/S 的转化,还可以抑制多种肿瘤细胞的增殖和侵袭,拮抗血管生成,抑制上皮-间质的转换等多种生物学功效^[50]。近年来,越来越多的研究表明,microRNA-320 在银屑病发病过程中显著低于健康对照的皮肤组织,其靶基因主要包括 survivin、Ras p21 蛋白活化子 1(RASA1)、Akt3 等多个,其中 survivin 作为一种负性调控因子,在银屑病发展过程中,microRNA-320 的抑制会引起 survivin 的高表达,从而作用于细胞的 G₂/M 周期,促进细胞的有丝分裂作用,并能够通过抑制细胞凋亡途径的终末效应蛋白胱天蛋白酶(Caspase)-3 和 Caspase-7,抑制细胞的凋亡,引起银屑病皮损 KC 细胞的过度增生和分化^[51]。同时,microRNA-320 可以通过负向调节靶基因 RASA1,诱导 G₀/G₁ 期阻滞和凋亡,抑制 HaCaT 细胞的活力,参与角质细胞的恶性进化^[52]。另外,有学者发现^[53],Akt3 在银屑病皮损中高表达与 microRNA-320 的抑制具有直接相关性,Akt3 可增加 STAT3/应激活化蛋白激酶(SAPK)/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路的磷酸化水平,促进 KC 细胞的增殖。

赤芍总苷具有广泛的生物学效应和药理活性,是一类单萜苷类化合物的总称,具有抗肿瘤、抗凝、抗氧化、调节免疫等多种功效,且其抗肿瘤效果最为显著,主要通过阻滞肿瘤细胞的增殖周期,激活机体的免疫系统而实现,而银屑病被称为“不死的癌症”,其干预银屑病的机制与肿瘤细胞具有相似之处。陈怡等^[54]应用赤芍总苷对 HaCaT 细胞的增殖、凋亡、细胞周期进行了研究,同时观察了其 microRNA-320 和 RASA1 表达的相关性,结果表明,赤芍总苷可以通过干预 microRNA-320 的表达,进而促进 RASA1 的表达,降低 HaCaT 细胞的活性,促进 HaCaT 细胞的凋亡,调整 HaCaT 细胞的周期,从而改善银屑病的皮损增殖状态。所以,对于肿瘤疾病有效制剂及中药单体的研究,可以为银屑病机制的探索提供良好的思路和借鉴,发挥中医学异病同治的特色理念,从 microRNA 的西医学角度更好的进行解释,促进中西医二者的有效结合。

2.6 microRNA-124 目前对于 microRNA-124 的研究相对较少,已知 microRNA-124 在人类和哺乳动物的中枢神经系统中高度表达,具有促进神经元

发育、分化、成熟、修复等作用,其对于 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路具有诱导激活作用,而 Wnt/ β -catenin 通路和银屑病具有密切的关系,其相关因子 Wnt5a 和 Frizzled-5(Fzd5)在银屑病皮损中过表达,胞浆内的 β -catenin 表达增加可以导致表皮干细胞的过度增殖,同时该通路对表皮 KC 细胞的增殖分化具有直接的调控作用^[55-56]。同时, microRNA-124 可以靶向结合成纤维细胞生长因子 2(FGFR2),银屑病中 microRNA-124 的降低使游离 FGFR2 增高,可以进一步激活 PI3K/Akt 和细胞外信号调节激酶(ERK)通路,促使 TNF- α 、IL-17A、角蛋白(Keratin)6、Keratin16、基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-9 的分泌,影响角质形成细胞的分化^[57]。肖月园^[58]在研究中药竹黄颗粒对于银屑病的干预机制时,即选择了对于 microRNA-124 途径的探索,其结果显示,竹黄颗粒的作用机制即使针对于 FGFR2 靶点而进行,其改善了人 KC 细胞的增殖、迁移和炎症微环境,发现 microRNA-124/FGFR2 轴可能是银屑病治疗的关键通路。

2.7 microRNA-330 microRNA-330 与银屑病的相关研究有限,其在银屑病患者的病变组织中表达特异性下调, microRNA-330 可以抑制由 IL-22 诱导的 HaCaT 细胞和人肾小管上皮细胞(HKC 细胞)的过度增殖,其途径可能通过靶向作用于 Wnt/ β -catenin 通路的关键蛋白 CTNNB1 而实现^[59]。同时,该通路激活后, β -catenin 的下游靶点同样受到 microRNA-330 的影响,可以进一步抑制 G₁/S-特异性周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)和 AXIN 抑制蛋白 2(AXIN2)的表达,共同影响细胞的增殖^[60]。湖南中医药大学附属第二医院课题组^[61-63]从 IL-22/miR-330 的调控通路角度,系统研究了中药竹黄颗粒对于银屑病角质形成细胞的调控机制,结果表明了竹黄颗粒可以通过抑制 IL-22 的表达和 CTNNB1 蛋白的增加,促进 microRNA-330 的表达,从而抑制 KC 细胞的增殖和细胞中 Cyclin D₁ 蛋白的升高,发现竹黄颗粒通过 microRNA-330/CTNNB1/Cyclin D₁ 的通路途径发挥治疗银屑病的作用,该实验以角质细胞和 microRNA-330 为中心,分别对其上游 IL-22 因子,及其下游 Cyclin D₁ 蛋白均进行了验证。

2.8 microRNA-146a microRNA-146a 基因位于 5q34 上,在银屑病的患者的皮损中, microRNA-146a 显著上调,参与细胞的增生、免疫、炎症、肿瘤等多种生物学过程,其靶基因主要为 TNF 受体相关因子-6(TRAF-6)和 IL-1 受体相关激酶(IRAKI),通过

抑制上述两个靶基因和“IRAKI-自身反应性 T 细胞-细胞因子”的通路作用,可以激活 TNF- α 信号通路,从而促进银屑病炎症反应的发生^[64]。同时, microRNA-146a 亦可以参与 IL-17 相关炎症因子的调节,从而通过 TNF- α 信号通路发挥调控作用^[65]。另外, microRNA-146a 的直接靶基因还包括 fermitin 家族同源蛋白 1(FERMT1),研究发现, FERMT1 的过表达与 KC 细胞的过度增殖密切相关,而抑制 FERMT1 表达和过表达的 microRNA-146a 可以抑制细胞的增殖,促进细胞的凋亡,并增加细胞的放射敏感性,可以为银屑病的治疗提供新的靶点和思路^[66]。

竹黄颗粒在针对于 microRNA-155^[31]/microRNA-210^[38]/microRNA-124^[58]/microRNA-330^[61-63]研究的基础之上,课题组同时对其干预 microRNA-146a 的机制环节进行了探索,结果发现,竹黄颗粒在治疗血热型银屑病患者中,血清中 microRNA-146a 的表达水平与 PASI 指数呈正相关,可以将 microRNA-146a 的水平反映疾病的严重程度和临床治疗效果的生物学指标之一^[67]。对于中药竹黄颗粒,课题组做了大量的关于 microRNA 水平的研究,针对于不同的微小核糖核酸途径,均表现出一定的干预作用,亦体现了中药复方制剂作用的多靶点、多途径、多通道优势,竹黄颗粒可以上调 microRNA-124、microRNA-330,下调 microRNA-155、microRNA-210、microRNA-146a,亦体现出中药作用的双向调节作用,因此,充分挖掘中医药的靶位,对疾病机制的网络构建和治疗方法的优化具有重要的意义。

2.9 microRNA-15a-5p 及其他 microRNA-15a-5p 在肿瘤及炎症疾病中均发挥重要的作用,其可以显著抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭和生长,在肿瘤疾病中呈现出低表达状态,但是在炎症疾病中, microRNA-15a-5p 的含量要显著高于健康者,因此可以将 microRNA-15a-5p 的高低来区分肿瘤性疾病和炎症性疾病,作为一种生物学标记指导临床的诊断^[68]。microRNA-15a-5p 是高度同源的 microRNA-15 在 5' 端的臂表达的亚型。研究表明,程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)是其主要靶基因^[69], microRNA-15a-5p 与 PD-L1 的 3D-L1 端相互结合,银屑病发生过程中,类似炎症发病过程,从而发生 microRNA-15a-5p 的过表达,竞争性的引起 PD-L1 的降低,导致 PD-L1 对 T 淋巴细胞的抑制功能减弱,引发 CD4⁺T 细胞向 Th1 和 Th17 细胞方向的分化,引起一系列 IFN- γ 、TNF、IL 等细胞因子的释放,终端导致银屑病

患者 KC 细胞的死亡紊乱^[70]。值得注意的是,在针对 PD-L1 靶点治疗银屑病时应注意,PD-L1 在体内存在着一定的平衡状态,应避免系统用药导致 PD-L1 的过度增高,以免引发肿瘤的风险,所以建议在以 PD-L1 为靶点治疗时,应以局部治疗为主^[71]。薛潇春^[72]研究中药有效成分靛玉红对银屑病中 KC 细胞的影响,靛玉红是中药青黛的主要活性成分,具有显著的抗炎作用,且青黛在银屑病系统及外治中均发挥较好的临床疗效,研究结果表明,靛玉红能够通过调节表皮中 KC 细胞 PD-L1 的表达,缓解咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型的病症表现和炎症反应,而这种调节作用主要通路影响 microRNA-15a-5p 的途径来实现。

其他与银屑病相关的 microRNA 还包括 microRNA-31、microRNA-99a、microRNA-125a/b、

microRNA-126、microRNA-136、microRNA-138、microRNA-184、microRNA-197 等,其均通过调节不同的靶基因,在不同的环节和阶段中影响相关的机制通路,从而导致细胞或因子的分泌失衡,引起皮肤 KC 细胞的增殖及凋亡的表达异常,同时,多种 microRNA 分子间可以相互作用和影响,共同决定靶基因的表达,形成了庞大而复杂的 microRNA 网络体系,因此有学者也提出了在机体内存在着一个不平衡的 microRNA 轴,通过这个“调控网络轴”影响银屑病的转归^[73]。中医药在干预 microRNA 方面仍处于起步阶段,现有研究成果有限,待研究和探索的问题众多,应充分开发中医药的理论和治疗优势,将其与新兴的 microRNA 内容相互融合,为治疗银屑病贡献力量。常见与银屑病相关的 microRNA 分子机制及中医药的干预途径见表 1 和表 2。

表 1 银屑病相关 microRNA 及其作用机制

Table 1 Psoriasis related microRNAs and its mechanism

microRNA	表达情况	靶基因	涉及通路	作用机制	参考文献
microRNA-155	上调	TNF- α 、SOCS1、PTEN	JAK/STAT、Th17/Treg、PI3K/Akt	①上调 TNF- α ;②抑制 SOCS,从而激活 JAK/STAT 通路,促进 IL-2、IL-4、IL-6、IFN- γ 等因子的释放,并间接发生 Th17/Treg 向 Th17 方向的漂移;③降低 PTEN,活化 PI3K/Akt 通路,导致角质形成细胞的异常增殖或凋亡	[24-26]
microRNA-210	上调	HIF-1、FoxP3、RUNX3	Th1/Th17/Treg	①抑制 FoxP3,降低 Treg 细胞水平,发生向 Th17 细胞方向的漂移,并活化 Th1 细胞,促进 ROR γ t、IL-17、IFN- γ 的分泌,降低 IL-10、TGF- β 的水平;②通过 RUNX3,干预 HaCaT 细胞	[33-35]
microRNA-21	上调	SMAD7、TIMP-3、PDCD4	TGF- β ₁ 通路	①抑制 SMAD7, TGF- β ₁ 分泌增加;②抑制 TIMP-3,促进 TNF 的分泌,激活 STAT 诱导相关 T 细胞的分化;③抑制 PDCD4,促进 EGF 的分泌及 HaCaT 的增殖	[39-41]
microRNA-203	上调	SOCS3、SOCS6、survivin、p63	JAK/STAT	①抑制 SOCS 表达,活化 JAK/STAT 通路,促进 IL-17、VEGF 因子释放;②促进 survivin 和 p63 表达,影响 KC 细胞	[45-47]
microRNA-320	下调	survivin、RASA1、Akt3	STAT3/SAPK/JNK	①增加 survivin 表达,抑制 Caspase-3、Caspase-7,促进细胞增殖;②负向调节 RASA1,参与 HaCaT 细胞恶性进化;③促进 Akt3,增加 STAT3/SAPK/JNK 通路的磷酸化,促进细胞增殖	[51-53]
microRNA-124	下调	β -catenin、FGFR2	Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、ERK 通路	①激活 Wnt/ β -catenin 通路,导致 KC 细胞异常分化;②上调 FGFR2,激活 PI3K/Akt 和 ERK 通路,促进 TNF- α 、IL-17A、Keratin6、Keratin16、MMP1、MMP9 分泌	[55-57]
microRNA-330	下调	CTNNB1、CyclinD ₁ 、AXIN2	Wnt/ β -catenin	上调 CTNNB1,导致 β -catenin 积聚,激活 Wnt/ β -catenin 通路,引起 HaCaT 细胞和 HKC 细胞过度增殖	[59-60]
microRNA-146a	上调	TRAF6、IRAK1、FERMT1	TNF- α 通路	①抑制 TRAF6、IRAK1,促进 IL-17,激活 TNF- α 通路,释放炎症因子;②上调 FERMT1,促进 KC 细胞增殖	[64-66]
microRNA-15a-5p	上调	PD-L1	Th1/Th17	抑制 PD-L1,激活 Th1/Th17,促进 IFN- γ 、TNF、IL 的分泌	[69-70]

3 microRNA 与银屑病中医分型的关系

银屑病中医学目前被公认以“血分”为核心病机,临床以血热证、血燥证、血瘀证三大证型为主,中医药除了在治疗方面干预相关 microRNA 分子外,研究发现,在不同的血分证型中,相应的 microRNA 分子也会表现出表达方面的不同,所以

有学者提出,依据 microRNA 表达的情况,可以作为银屑病中医学辨证分型的依据,将中医学的证型以 microRNA 分子进行量化分类,进一步促进中医分型的标准化建设^[74]。

杨晓红等^[42]研究发现,microRNA-21 的表达水平与血热证型银屑病患者的 PASI 评分具有相关性,

表 2 中药复方或单体调控 microRNA 治疗银屑病的作用机制

Table 2 Mechanism of microRNAs regulated by traditional Chinese medicine compound or monomer in treatment of psoriasis

名称	药物组成或主要成分	主要功效	目标 microRNA	作用机制	参考文献
蜈蚣败毒饮	蜈蚣、紫草、土茯苓、鬼箭羽、乌梢蛇、甘草	解毒祛瘀	microRNA-155	下调 microRNA-155, 促进 SOCS1 分泌, 抑制 JAK2/STAT3 通路活化, 降低 Th17 细胞的水平	[27-28]
凉血消银颗粒	紫草、赤芍、白花蛇舌草、生地、槐花、丹参、水牛角、化癥, 通络白茅根、鸡血藤、牡丹皮、熟地黄	清热凉血, 活血	microRNA-155	降低 TNF- α 、microRNA-155 表达, 上调 SOCS1, 降低 IL-1、IL-6、IL-23 水平	[29]
丹皮酚	丹皮酚	抗过敏, 抗炎, 抗微生物感染等	microRNA-155	降低 microRNA-155、STAT3、IL-17、IL-23、IFN- γ 水平, 升高 SOCS1 的水平	[30]
雷公藤多苷	雷公藤多苷	抗炎, 免疫调节或免疫抑制, 抗肿瘤等	microRNA-155	下调 microRNA-155, 上调 SOCS1, 下调 STAT3、IL-17、IL-23、IFN- γ	[30]
竹黄颗粒	竹叶、黄连、梔子、黄柏、水牛角、石膏、漏芦、麦冬、凉血, 益气养阴 党参、山药、三七	清热解暑, 活血	microRNA-155/ 210/124/330/146a	①抑制 microRNA-155、IL-17 mRNA 表达, 上调 SOCS1, 下调 Th17、ROR γ t、IL-17 水平; ②抑制 microRNA-210, 降低血浆中 IL-17、IL-23、IFN- γ 表达; ③上调 microRNA-124, 抑制 FGFR2, 改善 KC 细胞环境; ④抑制 IL-22、CTNBN1, 促进 microRNA-330, 抑制 KC 细胞增殖和 CylinD ₁ 分泌; ⑤microRNA-146a: 抑制 microRNA-146a, 降低 PASI 指数	[31, 38, 58, 61-63, 67]
清热凉血方	蛇莓、白英、土茯苓、白花蛇舌草、生地、牡丹皮、赤芍、紫草	清热解暑, 凉血	microRNA-210/21	①microRNA-210: 抑制 microRNA-210, 上调 FoxP3, 下调 ROR γ t, 从而降低 IL-17A, 升高 IL-10, 改善 Th17/Treg 细胞失衡; ②microRNA-21: 抑制血热证 microRNA-21 的表达, 与 PASI 呈正相关	[36-37, 42]
紫草素	紫草素	抗炎, 抗肿瘤, 改善创面愈合等	microRNA-21	抑制 microRNA-21, 降低 EGF 对于 HaCaT 细胞的刺激, 改善异常增殖	[43]
姜黄素	姜黄素	抗炎, 抗菌, 抗氧化, 抗肿瘤等	microRNA-203	抑制 microRNA-203, 抑制由 VEGF 干预的 HaCaT 细胞的过度分化	[49]
赤芍总苷	赤芍总苷	抗肿瘤, 抗凝, 抗氧化, 调节免疫等	microRNA-320	改善 microRNA-320 表达, 促进 RASA1 表达, 恢复 HaCaT 的细胞周期	[54]
靛玉红	靛玉红	抗炎	microRNA-15a-5p	抑制 microRNA-15a-5p, 促进 PD-L1 的表达, 改善 KC 细胞状态	[72]

随着患者病情的改善, 外周血中 microRNA-21 的水平亦有明显改善, 提示 microRNA-21 可能指导血热证银屑病的治疗和预后。李珺莹等^[75]研究表明, 循环血浆中 microRNA 在不同证型寻常型银屑病中存在表达的差异性, 血热证患者 microRNA-146a 和 microRNA-155 的表达显著升高, 血燥证患者 microRNA-326 表达显著减少, 提示 microRNA-326 在银屑病发病的维持期可能发挥一定的机制作用。卢月等^[76]利用 DIANA 数据库对银屑病 3 种证型共

有的差异 microRNA 进行关联分析, 结果显示, 与健康对照者比较, 血热证、血燥证、血瘀证 3 种证型共有的差异 microRNA 是 microRNA-485-3p, 其他差异性的 microRNA, 在血热证中的个数为 2 种、血燥证为 3 种、血瘀证为 18 种, 这些差异的 microRNA 通过调控其相应的靶基因, 从而参与银屑病的发生及中医的分型, 具体见表 3。可以看出, 中医学可以借助 microRNA 这一工具, 将血分证型进行更为科学的划分, 从而更加有利于临床的证候分析和治疗。

表 3 银屑病中医证型分类与 microRNA 的关系

Table 3 Relationship between traditional Chinese medicine syndrome classification of psoriasis and microRNAs

证型	差异 microRNA	参考文献
血热证	microRNA-21、microRNA-146a、microRNA-155、microRNA-485-3p、microRNA-136-5p、microRNA-144-3p	[42, 75-76]
血燥证	microRNA-326、microRNA-485-3p、microRNA-1-3p、microRNA-136-5p、microRNA-144-3p	[75-76]
血瘀证	microRNA-485-3p、microRNA-146a-5p、microRNA-146b-5p、microRNA-148b-3p、microRNA-181d-5p、microRNA-186-5p、microRNA-195-5p、microRNA-21-5p、microRNA-215-5p、microRNA-23a-3p、microRNA-26b-5p、microRNA-296-5p、microRNA-29b-3p、microRNA-32-5p、microRNA-338-3p、microRNA-374a-5p、microRNA-424-5p、microRNA-7-5p、microRNA-98-5p	[76]

4 总结与展望

总之,银屑病领域有关 microRNA 基因调控精细复杂,近年来已发现大量的 microRNA 参与银屑病发病的不同环节,从而产生相应的调控作用,但部分机制尚不十分清楚,仍需要不断探索,这些 microRNA 的发现和其功能的明确,对银屑病疾病的认识、诊断、分型、治疗、预后等多个方面具有重要的意义。在此基础之上,发现更具有针对性的靶向药物,或实现作用于 microRNA 的生物类制剂,有效阻断银屑病的关键环节,最终为银屑病的研究开辟出一条新的道路和方向^[77]。

同时,今后在 microRNA 的研究方面,尤其需要大量的数据支持来完善 microRNA 调控的网络谱系,注重数据库的建设和研究成果的整合,建立起银屑病相关的 microRNA 分子数据库,中药复方及单体治疗靶点的 microRNA 数据库,参考网络药理学研究经验,建立起系统、完善、丰富的 microRNA 分子网络学科,将实验数据成果进行有效的利用,同时借助成果数据库发现新的问题,提供更为广阔的研究思路,为银屑病的研究和探索做出新的、更大的贡献。

[参考文献]

[1] HONMA M, HAYASHI K. Psoriasis: Recent progress in molecular-targeted therapies[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(6):761-777.

[2] ULRICH M. Advances in systemic therapy for psoriasis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010, doi: 10. 1046/j. 1365-2230. 2001. 00835. x.

[3] 黄丹,陈崑. 银屑病相关流行病学调查进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(1):48-52.

[4] ZHAO X, JIAO J, LI X, et al. Immunomodulatory effect of psoriasis-derived dermal mesenchymal stem cells on Th1/Th17 cells[J]. *Eur J Dermatol*, 2021, 31(3):318-325.

[5] CHANDRA A, RAY A, SENAPATI S, et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis[J]. *Mol Immunol*, 2015, 64(2):313-323.

[6] VILLANOVA F, DI MEGLIO P, NESTLE F O. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(Suppl 2): ii104-ii110.

[7] 卢月,黎莉,危建安,等. 免疫相关性基因在银屑病发病机制中的研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(8):938-942.

[8] AKEMI I Y, LAETITIA F, SATOMI L, et al. Inflammatory peeling skin syndrome caused by homozygous genomic deletion in the PSORS 1 region

encompassing the CDSN gene [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(1):60-63.

[9] INDHUMATHI S, RAJAPPA M, CHANDRASHEKAR L, et al. The HLA-C*06 allele as a possible genetic predisposing factor to psoriasis in South Indian Tamils[J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(3):193-199.

[10] DAND N, MUCHA S, TSOI L C, et al. Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signaling [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(21):4301-4313.

[11] TROWBRIDGE R M, PITTELKOW M R. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014, 13(2):111-118.

[12] SOLTANZADEH-YAMCHI M, SHAHBAZI M, ASLANI S, et al. MicroRNA signature of regulatory T cells in health and autoimmunity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100:316-323.

[13] AHN R, GUPTA R, LAI K, et al. Network analysis of psoriasis reveals biological pathways and roles for coding and long non-coding RNAs [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(1):841.

[14] 黄聪,钟伟龙,沈长兵,等. 非编码 RNA 在银屑病发病过程中的机制[J]. *福建医科大学学报*, 2021, 55(1):86-90.

[15] KOZOMARA A, BIRGAOANU M, GRIFFITHS-JONES S. miRBase: from microRNA sequences to function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1):D155-D162.

[16] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.

[17] REINHART B J, SLACK F J, BASSON M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2000, 403(6772):901-906.

[18] 江舸,金由辛. 微 RNA--Science 杂志 2002 年十大科技突破第一名[J]. *生命的化学*, 2003, 23(1):1-3.

[19] SONKOLY E, WEI T, JANSON P C, et al. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis?[J]. *PLoS One*, 2007, 2(7):e610.

[20] DALMAY T. Mechanism of miRNA-mediated repression of mRNA translation [J]. *Essays Biochem*, 2013, 54:29-38.

[21] 刘洋,史丙俊,刁庆春. 长链非编码 RNA 在皮肤病中的研究进展[J]. *临床皮肤科杂志*, 2017, 46(5):371-374.

[22] GHINI F, RUBOLINO C, CLIMENT M, et al. Endogenous transcripts control miRNA levels and activity in mammalian cells by target-directed miRNA

- degradation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):3119.
- [23] HAWKES J E, NGUYEN G H, FUJITA M, et al. MicroRNAs in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(2):365-371.
- [24] ŠAHMATOVA L, TANKOV S, PRANS E, et al. MicroRNA-155 is dysregulated in the skin of patients with vitiligo and inhibits melanogenesis-associated genes in melanocytes and keratinocytes[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(6):742-747.
- [25] YAO R, MA Y L, LIANG W, et al. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cell function by targeting SOCS1[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46082.
- [26] XU L, LENG H, SHI X, et al. MiR-155 promotes cell proliferation and inhibits apoptosis by PTEN signaling pathway in the psoriasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:524-530.
- [27] 安月鹏, 杨素清, 周妍妍. 基于 miR-155 调控 SOCS1-JAK2/STAT3 通路研究蜈蚣败毒饮治疗银屑病模型鼠的机制[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2021, 35(4):405-412.
- [28] 杨素清, 安月鹏. 蜈蚣败毒饮对银屑病转基因模型小鼠外周血中 Th17 细胞表达影响的研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病杂志*, 2017, 16(6):481-484.
- [29] 段紫钰, 李建国, 陈静, 等. 凉血消银颗粒剂对银屑病转基因小鼠模型 miR-155/SOCS1 轴的影响[J]. *天津医药*, 2020, 48(11):1045-1049.
- [30] 张丽雯. 丹皮酚干预 microRNA-155 调控 SOCS1-STAT3 治疗银屑病的动物学机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [31] 王丹, 刘钦玲, 郑明明, 等. 竹黄颗粒治疗寻常型银屑病的疗效及对 miRNA155-SOCS1 轴调控 Th17 细胞因子的干预作用[J]. *江西中医药大学学报*, 2020, 32(4):57-61.
- [32] 翟寒月. MicroRNA-210 在寻常型银屑病皮损中的表达及其对角质形成细胞的影响[D]. 长沙:中南大学, 2013.
- [33] LORENZEN J M, VOLKMANN I, FIEDLER J, et al. Urinary miR-210 as a mediator of acute T-cell mediated rejection in renal allograft recipients[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(10):2221-2227.
- [34] 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.
- [35] LEE J H, PYON J K, KIM D W, et al. Expression of RUNX3 in skin cancers[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(7):769-774.
- [36] 李锴, 押丽静, 王磊, 等. 清热凉血方对 IMQ 诱导银屑病小鼠模型 IL-17A、IL-10 的影响及 miR-210 激动剂的干预作用[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019, 33(8):885-889.
- [37] 李锴, 押丽静, 王磊, 等. 清热凉血方对咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型 Th17/Treg 细胞失衡的影响及 miR-210 激动剂的干预作用[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(11):910-917.
- [38] 梁育. 寻常型银屑病外周循环血 miRNA 的差异表达及竹黄颗粒的临床干预作用[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2015.
- [39] HEMIDA A S, HAMMAM M A, SALMAN A T A, et al. Smad7 in psoriasis vulgaris patients: A clinical and immunohistochemical study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(12):3395-3402.
- [40] HE M, WANG C, SUN J H, et al. Roscovitine attenuates intimal hyperplasia via inhibiting NF- κ B and STAT3 activation induced by TNF- α in vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 137:51-60.
- [41] DORRELLO N V, PESCHIAROLI A, GUARDAVACCARO D, et al. S6K1- and betaTRCP-mediated degradation of PDCD4 promotes protein translation and cell growth [J]. *Science*, 2006, 314(5798):467-471.
- [42] 杨晓红, 孙丹, 曾武城, 等. 清热凉血方治疗血热证银屑病的临床观察及对外周血 miR-21 表达的调控研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6):2299-2301.
- [43] 刘依璐, 杨晓红, 马丽俐, 等. 紫草素抑制表皮生长因子促 HaCaT 细胞增殖的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11):5129-5131.
- [44] WANG M J, XU Y Y, HUANG R Y, et al. Role of an imbalanced miRNAs axis in pathogenesis of psoriasis: Novel perspective based on review of the literature[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):5498-5507.
- [45] XU Y, JI Y, LAN X, et al. miR-203 contributes to IL-17-induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):8989-8996.
- [46] CALAUTTI E, AVALLE L, POLI V. Psoriasis: A STAT3-centric view [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):171.
- [47] 许功军, 蔡绥勃. miR-203 及其下游靶基因 p63、生存素在银屑病皮损中的表达[J]. *中华皮肤科杂志*, 2015, 48(4):237-239.
- [48] 辛桐, 李德芳, 郑秋生. 姜黄素对氢醌诱导的白癜风小鼠模型的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(14):5-7.
- [49] 张抒, 王梦蕾, 郑益志. 姜黄素对 VEGF 诱导下 HaCaT 细胞增殖及 miR-203 表达的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2020, 30(9):713-715, 720.
- [50] WU Y Y, CHEN Y L, JAO Y C, et al. miR-320 regulates tumor angiogenesis driven by vascular endothelial cells in oral cancer by silencing neuropilin 1

- [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(1): 247-260.
- [51] 卫艳萍, 张如幸, 史四季, 等. miR-320及下游靶基因 *survivin* 在银屑病皮损中的表达[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(4): 225-228.
- [52] 王慧琴, 唐承波, 唐红, 等. miR-21及其靶蛋白 *RASA1* 在寻常型银屑病患者皮肤组织中的表达及意义[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(7): 1141-1143, 1180.
- [53] LI Y, DOWBENKO D, LASKY L A. Akt/PKB phosphorylation of p21Cip/WAF1 enhances protein stability of p21Cip/WAF1 and promotes cell survival [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11352-11361.
- [54] 陈怡, 朱颜俊, 树瑜. TPG对HaCaT细胞增殖、凋亡、细胞周期及miR-320/*RASA1*表达的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(9): 1246-1250.
- [55] MAKEYEV E V, ZHANG J, CARRASCO M A, et al. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing [J]. *Mol Cell*, 2007, 27(3): 435-448.
- [56] TAKI M, KAMATA N, YOKOYAMA K, et al. Down-regulation of Wnt-4 and up-regulation of Wnt-5a expression by epithelial-mesenchymal transition in human squamous carcinoma cells [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(7): 593-597.
- [57] KATO H, KATO M. FGFR2-related pathogenesis and FGFR2-targeted therapeutics (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(3): 307-311.
- [58] 肖月园. miR-124靶向结合FGFR2抑制角质形成细胞增殖介导竹黄颗粒治疗银屑病的机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [59] SHEN H, ZENG B J, WANG C, et al. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNBN1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 803-811.
- [60] WOODS M, PANT R, MALLYA S M. Cyclin D₁ and cyclin D-dependent kinases enhance oral keratinocyte proliferation but do not block keratinocyte differentiation [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(6): 1471-1475.
- [61] 沈慧, 刘文, 姚小磊, 等. 竹黄颗粒介导IL-22/miR-330调控角质形成细胞增殖的机制研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(7): 708-714.
- [62] 李婧娇. miR-330通路对IL-22诱导下角质形成细胞作用及竹黄颗粒对该通路的干预[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [63] 刘文. 竹黄颗粒介导IL-22/miR-330调控银屑病角质形成细胞增殖的作用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [64] WOO Y R, CHO D H, PARK H J. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2684.
- [65] SRIVASTAVA A, NIKAMO P, LOHCHAROENKAL W, et al. MicroRNA-146a suppresses IL-17-mediated skin inflammation and is genetically associated with psoriasis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(2): 550-561.
- [66] 戚秀荣, 张弓, 张树平, 等. 微RNA-147a通过靶向调控FERMT1对胃癌细胞增殖、凋亡以及放疗敏感性的研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(6): 691-697.
- [67] 梁育, 王丹, 许斌. microRNA-146a与寻常型银屑病(血热型)严重性指数的相关性研究及竹黄颗粒的临床干预作用[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9): 3385-3387.
- [68] WANG H, ZHANG P, CHEN W, et al. Evidence for serum miR-15a and miR-16 levels as biomarkers that distinguish sepsis from systemic inflammatory response syndrome in human subjects [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(8): 1423-1428.
- [69] KAO S C, CHENG Y Y, WILLIAMS M, et al. Tumor suppressor microRNAs contribute to the regulation of PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9): 1421-1433.
- [70] 华圣元, 陈洁, 李斌, 等. 银屑病与PD-1相关性研究进展[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32(5): 588-591.
- [71] KYTHREOTOU A, SIDDIQUE A, MAURI F A, et al. Pd-L1 [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(3): 189-194.
- [72] 薛潇春. PD-L1在角质形成细胞中的功能、调控及靛玉红干预研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [73] 苏芳, 刘玮, 丁英洁. 银屑病相关microRNA的研究进展[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2020, 19(5): 494-497.
- [74] 宋晓娟. 基于microRNA的银屑病血分论治生物学基础研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [75] 李珺莹, 聂振华, 李隽, 等. 循环miRNA与寻常型银屑病不同中医证候的相关性研究[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2020, 19(6): 505-508.
- [76] 卢月, 亓壹, 陈曲波, 等. 寻常型银屑病三种中医证型外周血单核细胞基因芯片与miRNA芯片关联分析[J]. *中医药导报*, 2021, 27(6): 142-145.
- [77] 叶瑞贤, 薛如君, 梁景耀, 等. microRNA在炎症性皮肤病中作用的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(2): 178-182.

[责任编辑 王鑫]