



双氢青蒿素通过调节Th17/Treg平衡改善银屑病小鼠皮损机制研究

江从军, 周艳梅

引用本文:

江从军,周艳梅. 双氢青蒿素通过调节Th17/Treg平衡改善银屑病小鼠皮损机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(10): 1342-1346,1351.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Th17/Treg失衡与毛细支气管炎发病关系研究

Imbalance of Th17/Treg in the pathogenesis of bronchiolitis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 726-730 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.006>

不同液体限制性复苏对创伤失血性休克病人外周血Th17和Treg细胞比例的影响

Effects of different fluid-restricted resuscitation on the expression of Th17,Treg cells and related cytokines in peripheral blood of patients with traumatic hemorrhagic shock and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2020, 45(3): 291-295 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.003>

儿童急性呼吸窘迫综合征CD4⁺ T细胞亚群格局及其影响研究

Pattern and influence of CD4⁺ T cell subsets in children with acute respiratory distress syndrome

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 521-524 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.024>

黄芪甲苷通过抑制MerTK缓解阿霉素引起的心脏毒性

Study on astragaloside IV alleviating the cardiotoxicity caused by doxorubicin by inhibiting MerTK

蚌埠医学院学报. 2021, 46(6): 717-721 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.06.004>

EGCG对三硝基苯磺酸诱导的结肠炎小鼠肠道炎症和肠屏障功能的保护性作用和机制

Protective effect and mechanism of EGCG on intestinal inflammation and intestinal barrier function in mice induced by trinitrobenzenesulfonic acid

蚌埠医学院学报. 2022, 47(1): 12-17 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.01.003>

双氢青蒿素通过调节 Th17/Treg 平衡 改善银屑病小鼠皮损机制研究

江从军¹, 周艳梅²

[摘要] **目的:** 验证双氢青蒿素 (DHA) 是否能改善咪喹莫特 (IMQ) 诱导的银屑病小鼠皮损, 并探讨其可能的机制。 **方法:** 24 只雌性 BALB/c 小鼠随机分为 4 组: 空白对照组 (Control 组)、模型组 (Model 组)、25 mg/kg DHA 治疗组 (DHA-L 组)、50 mg/kg DHA 治疗组 (DHA-H 组), 每组 6 只。每天观测小鼠皮肤变化并进行 PASI 评分。连续给药 6 d, 取小鼠皮肤进行 HE 染色和 Ki67 免疫组织化学染色; 流式细胞仪检测小鼠脾 Th17 细胞和调节性 T 细胞 (Treg); ELISA 检测小鼠血清白细胞介素 17A (IL-17A) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平。 **结果:** IMQ 成功诱导银屑病小鼠模型, DHA 治疗后小鼠皮损改善, 组织病理学改善, DHA-L 和 DHA-H 组 PASI 评分及 Ki67 阳性细胞数量均低于 Model 组 ($P < 0.05$); Model 组脾 Th17 细胞比例较 Control 组升高 ($P < 0.05$), DHA-L 组和 DHA-H 组均较 Model 组降低 ($P < 0.05$); DHA-L 组和 DHA-H 组脾 Treg 细胞比例较 Model 组升高 ($P < 0.05$); Model 组血清 IL-17A 和 TNF- α 水平均较 Control 组升高 ($P < 0.05$), 与 Model 组相比, 血清 IL-17A 水平在 DHA-L 和 DHA-H 组均降低 ($P < 0.05$), 而血清 TNF- α 水平仅 DHA-H 组降低 ($P < 0.05$)。 **结论:** DHA 可以改善 IMQ 诱导的银屑病小鼠皮损, 其机制可能和调节 Th17/Treg 细胞平衡有关。

[关键词] 银屑病; 双氢青蒿素; 咪喹莫特; Th17 细胞; 调节性 T 细胞

[中图分类号] R 758.63 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.003

Dihydroartemisinin alleviates skin lesions in mouse of psoriasis by regulating Th17/Treg balance

JIANG Cong-jun¹, ZHOU Yan-mei²

(1. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Histology and Embryology, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate whether dihydroartemisinin (DHA) can improve the skin lesions in mouse model of psoriasis induced by imiquimod (IMQ) and to further explore its mechanism. **Methods:** A total of 24 female BALB/c mice were randomly divided into control group, model group, DHA-L group (treated with 25 mg/kg DHA), and DHA-H group (treated with 50 mg/kg DHA), with 6 mice in each group. The skin lesions were observed every day and evaluated by PASI score. After 6 days of continuous DHA therapy, the skin morphology was examined by HE staining and subjected to immunohistochemical staining with Ki67. The Th17 cells and Treg cells in spleen were investigated by flow cytometry, and interleukin-17A (IL-17A) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum were detected by ELISA. **Results:** The psoriatic mouse model was successfully induced by IMQ. After DHA treatment, both the skin lesions and pathological changes were improved, and the PASI score and Ki67 positive cells in the DHA-L and DHA-H groups were lower than those in the model group ($P < 0.05$). The proportion of splenic Th17 cells in the model group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the proportion of Th17 cells in the DHA-L and DHA-H groups were lower than that in the model group ($P < 0.05$). The proportion of splenic Treg cells in the DHA-H group was higher than that in the model group ($P < 0.05$). The levels of IL-17A and TNF- α in the model group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-17A in the DHA-L and DHA-H groups were lower than those in the model group ($P < 0.05$), while the levels of TNF- α were lower only in the DHA-H group ($P < 0.05$). **Conclusions:** DHA can alleviate IMQ-induced skin lesions in mouse of psoriasis, and its mechanism may be related to regulating Th17/Treg cells balance.

[Key words] psoriasis; dihydroartemisinin; imiquimod; Th17 cells; regulatory T cells

[收稿日期] 2022-02-09 [修回日期] 2022-08-30

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学重点项目 (2020byzd146)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 皮肤科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院 基础医学院 组织胚胎学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 江从军 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师。

银屑病是一种常见的慢性皮肤病, 除了累及皮肤外, 合并症的风险也很高, 包括银屑病关节炎、克罗恩病、恶性肿瘤、肥胖症和心血管疾病, 对病人的生活质量造成重大影响^[1]。虽然银屑病的发病机制仍未完全阐明, 但 Th17 细胞已被认为在银屑病免疫炎症中起关键作用^[2]; 相反, 调节性 T 细胞

(regulatory T cell, Treg) 主要负责抑制免疫炎症反应,其数量和功能缺陷也参与银屑病的发病^[3-4]。双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)近年来备受关注,具有强大的药用价值,其对自身免疫性疾病和肿瘤的治疗具有强效作用,且无明显不良反应^[5]。DHA 抑制 MRL/lpr 狼疮小鼠脾细胞中 Toll 样受体 4 信号转导通路的激活和 I 型干扰素和抗 ds-DNA 的产生,以改善狼疮性肾炎的病理损伤^[6]。DHA 通过调节哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径下调 Th17 细胞,上调 Treg 细胞,从而抑制实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的发生^[7]。此外, DHA 衍生物 DC32 通过抑制 IL-6 恢复 Th17/Treg 平衡,从而抑制类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)滑膜炎中的免疫系统失衡和淋巴细胞浸润^[8]。然而, DHA 对银屑病的作用鲜有报道。基于以上研究,我们推测 DHA 对银屑病具有治疗作用,并基于 Th17/Treg 平衡角度初步探讨 DHA 调控银屑病的作用机制,为银屑病提供新的治疗药物。

1 材料与方法

1.1 材料 BALB/c 小鼠(雌性, 18~20 g, 6~8 周龄)购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司;咪喹莫特(imiquimod, IMQ)乳膏(H20030129)购自四川明欣药业有限公司;DHA(71939-50-9)、羧甲基纤维素钠(Sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na)(9004-32-4)购自 MCE 公司, PMA/Ionomycin Mixture(CS1001)、BFA/Monensin Mixture(CS1002)购自联科生物技术有限公司;RPMI1640 培养基购自 Hyclone 公司;流式细胞术所需抗体 PE/Cyanine7 anti-mouse CD3 Antibody(100220)、FITC anti-mouse CD4 Antibody(100406)、APC anti-mouse CD25 Antibody(101910)、PE anti-mouse FOXP3 Antibody(126404)、PE anti-mouse IL-17A Antibody(506904)购于美国 Biolegend 公司;anti-Ki67 Antibody(ab16667)购自 Abcam 公司;小鼠淋巴细胞分离液及 ELISA 试剂盒购自于深圳达科为生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 小鼠分组及药物干预 将 24 只雌性 BALB/c 小鼠随机分为 4 组,每组 6 只:空白对照组(Control 组)、模型组(Model 组)、25 mg/kg DHA 治疗组(DHA-L 组)、50 mg/kg DHA 治疗组(DHA-H 组)。所有小鼠用剃须刀剔除背部毛发(2 cm × 3

cm),然后用脱毛膏进一步去除残余毛发,饲养 1 d 后开始造模, Model 组和 DHA 治疗组每天脱毛区域给予 62.5 mgIMQ 外涂, Control 组给予等量的白凡士林外涂。DHA 溶解于 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中,分别配成终浓度为 2.5 mg/mL 和 5 mg/mL,现配现用,以防沉淀。各组小鼠均灌胃给药,外涂 IMQ 或凡士林前 1 h 给药,每只小鼠灌胃体积为 10 mL · kg⁻¹ · d⁻¹, Control 组和 Model 组灌胃相应体积的 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 6 d。参照银屑病面积严重程度指数(psoriasis area severity index, PASI)对鳞屑、红斑和皮肤厚度进行评分^[9],计算 PASI 累积评分,以反映皮损的严重程度,评分范围为 0~12 分。在连续 6 d DHA 治疗后的第 7 天实验结束时,对所有动物腹腔注射巴比妥麻醉,眼眶采血后脱颈椎处死。

1.2.2 HE 染色观察皮肤病理改变 用眼科剪小心获取小鼠皮肤,制成石蜡切片,常规 HE 染色。使用 Olympus 显微镜观察拍照,测量表皮厚度,并采用银屑病病理(Baker)评分系统进行评分^[10]。

1.2.3 免疫组织化学染色 Ki67 观察表皮增生情况

首先用乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)缓冲液修复皮肤组织石蜡切片,并在 3% 过氧化氢溶液中孵育;切片与一抗 anti-Ki67 Antibody 在 4 °C 的潮湿室中孵育过夜;冲洗后,切片与二抗(HRP-山羊抗兔 IgG)孵育 1 h,然后二氨基联苯胺显色。为了定量分析 Ki67 阳性细胞,每张切片在光学显微镜视野下使用 Olympus 显微镜随机取每个样品的 3 个区域进行拍照,使用 ImagePro Plus 6 软件计数表皮基底层 Ki67 阳性细胞的数量(不计数毛囊中的 Ki67 阳性细胞)。

1.2.4 流式细胞术检测 Th17 细胞和 Treg 细胞比例 采用小鼠淋巴细胞分离液分离获取脾淋巴细胞。取 1 × 10⁶ 个脾淋巴细胞用于 Treg 细胞检测;另取 1 × 10⁶ 个脾淋巴细胞加入 24 孔版中,每孔体积约 1 mL,分别加入 PMA/Ionomycin Mixture 和 BFA/Monensin Mixture 各 4 μL,置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱培养 6 h,用于 Th17 细胞检测。之后进行小鼠脾淋巴细胞染色,按照说明书先加入 PE/Cyanine7 anti-mouse CD3、FITC anti-mouse CD4 和 APC anti-mouse CD25 抗体进行表面染色,固定破膜后加入 PE anti-mouse IL-17A 或 PE anti-mouse FOXP3 抗体进行细胞内染色,上机检测后使用 FlowJo 10 软件分析数据。

1.2.5 ELISA 检测血清细胞因子 小鼠麻醉后摘取眼球取血,室温静置 30 min 后,4 °C、2 000 r/min

离心获取血清。血清 IL-17A 和 TNF- α 通过商品化 ELISA 试剂盒测定。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

2.1 各组小鼠 6 d 后 PASI 评分比较 Control 组小鼠皮肤外观正常, Model 组小鼠出现红斑、鳞屑和皮肤增厚, DHA 治疗后皮损改善 (见图 1); 治疗 6 d 后, DHA-L 和 DHA-H 组的评分均明显低于未用

DHA 的 Model 组 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 各组小鼠 6d 后 PASI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	PASI 评分	F	P	$MS_{组内}$
Model 组	6	8.83 \pm 1.47			
DHA-L 组	6	6.83 \pm 1.47 *	11.45	<0.01	1.761
DHA-H 组	6	5.17 \pm 0.98 **			

q 检验: 与 Model 组比较 * $P < 0.05$; 与 DHA-L 组比较 # $P < 0.05$

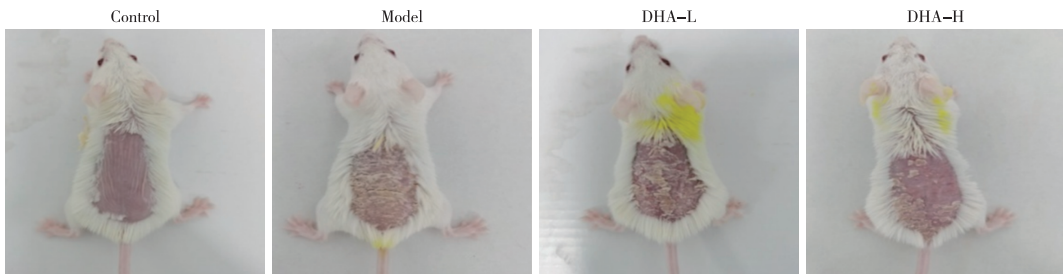


图 1 小鼠皮肤外观

2.2 各组小鼠组织病理学表现及表皮厚度、Baker 评分及表皮 Ki67 阳性细胞数比较 组织病理学分析显示, 与 Control 组相比, Model 组小鼠的表皮增厚、角化过度、表皮突延长、毛细血管扩张和充血以及细胞浸润明显增多。与 Model 组小鼠相比, 接受

DHA 治疗的小鼠皮肤病理逐渐恢复, 表皮厚度和 Baker 评分下降 ($P < 0.05$); 此外, 免疫组织化学染色显示, 与 Model 组小鼠相比, DHA-L 组和 DHA-H 组表皮 Ki67 阳性细胞均减少 ($P < 0.05$) (见图 2、表 2)。

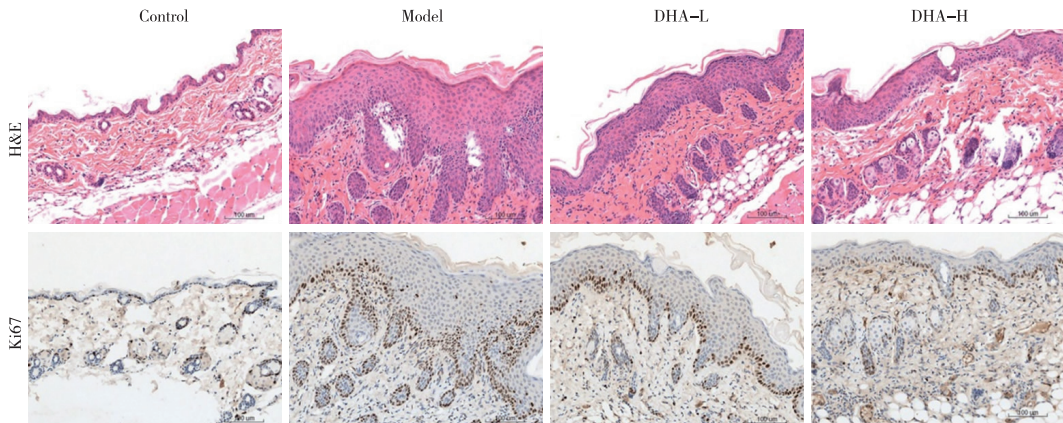


图 2 小鼠皮肤组织 HE 染色及 Ki67 阳性细胞 (免疫组化染色)

表 2 各组小鼠表皮厚度、Baker 评分及表皮 Ki67 阳性细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	表皮厚度/ μm	Baker 评分/分	Ki67 阳性细胞数/个
Control 组	6	20.17 \pm 3.54	0.17 \pm 0.26	40.33 \pm 8.19
Model 组	6	103.17 \pm 10.72 *	6.58 \pm 0.58 *	277.00 \pm 37.17 *
DHA-L 组	6	62.17 \pm 9.49 **	4.50 \pm 0.84 **	182.17 \pm 17.80 **
DHA-H 组	6	50.17 \pm 7.65 **▲	3.83 \pm 0.82 **	158.00 \pm 17.03 **
F	—	102.79	96.61	110.61
P	—	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	69.067	0.444	514.008

q 检验: 与 Control 组比较 * $P < 0.05$; 与 Model 组比较 # $P < 0.05$; 与 DHA-L 组比较 ▲ $P < 0.05$

2.3 各组小鼠脾 Th17 细胞和 Treg 细胞比例比较 与 Control 组相比, Model 组小鼠脾 Th17 细胞比例升高 ($P < 0.05$), DHA 治疗降低了 Th17 细胞比例, DHA-L 和 DHA-H 组均较 Model 组降低 ($P < 0.05$); 与 Model 组相比, DHA-L 组和 DHA-H 组小鼠脾 Treg 细胞比例升高 ($P < 0.05$) (见表 3)。

2.4 各组小鼠血清 IL-17A 和 TNF- α 水平比较 与 Control 组相比, Model 组血清 IL-17A 和 TNF- α 水平均升高 ($P < 0.05$); 与 Model 组相比, DHA-L 组和 DHA-H 组血清 IL-17A 水平均降低 ($P < 0.05$), 而 DHA-H 组血清 TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$) (见

表 4)。

表 3 各组小鼠脾 Th17 细胞和 Treg 细胞比例比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Th17 细胞/%	Treg 细胞/%
Control 组	6	0.67 ± 0.25	5.15 ± 1.62
Model 组	6	1.64 ± 0.60 *	7.02 ± 3.02
DHA-L 组	6	1.24 ± 0.49 **	9.48 ± 0.98 **
DHA-H 组	6	0.91 ± 0.18 **	10.78 ± 2.14 **
F	—	6.07	8.78
P	—	<0.05	<0.01
MS _{组内}	—	0.175	4.321

q 检验:与 Control 组比较 * $P < 0.05$;与 Model 组比较 # $P < 0.05$

表 4 各组小鼠血清 IL-17A 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	IL-17A/(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)
Control 组	6	9.59 ± 1.39	52.76 ± 16.45
Model 组	6	30.89 ± 3.45 *	207.63 ± 36.95 *
DHA-L 组	6	15.34 ± 2.16 **	180.64 ± 23.66 *
DHA-H 组	6	12.87 ± 1.42 **	155.78 ± 21.02 **
F	—	107.50	41.70
P	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	4.978	659.264

q 检验:与 Control 组比较 * $P < 0.05$;与 Model 组比较 # $P < 0.05$

3 讨论

银屑病是一种常见的慢性皮肤病,确切病因仍未完全了解,但有证据表明它是一种自身免疫性疾病^[11]。银屑病的传统治疗主要包括免疫抑制剂,如甲氨蝶呤和环孢素。然而,传统的免疫抑制药物可能会引起各种不良反应,包括肾毒性、肿瘤和感染^[12]。最近,生物治疗包括抑制 IL-17 和其他促炎细胞因子的抗体,已被证明比传统的免疫抑制剂更有效^[13]。不幸的是,它们也比传统药物贵得多,而且也存在较高的感染风险^[14-15]。因此,需要寻求一种有效、安全且廉价的药物来治疗这种慢性皮肤炎症。青蒿素是一种从中草药青蒿中分离出的活性成分,几十年来一直用于治疗疟疾。由于青蒿素的溶解性差和半衰期短,研究人员开发了其具有更好生物利用度的衍生物。DHA 是青蒿素的衍生物,比青蒿素具有更好的生物利用度^[16],在实验动物模型中已证实对脑脊髓炎、甲状腺炎、系统性红斑狼疮等炎症性疾病具有免疫抑制作用^[7,17-18]。尽管 DHA 改善自身免疫性疾病的机制在很大程度上仍然未知,但现有的研究表明其作用机制主要包括抑制氧化应激和 NF- κ B 炎症通路以及通过调控 mTOR 信号转导调节 Th17/Treg 平衡^[7,16,19]。本研究首次证明

DHA 可以通过调节 Th17/Treg 平衡改善 IMQ 诱导的银屑病小鼠皮损。

本研究中,为了确定 DHA 是否会改善银屑病小鼠皮肤炎症,我们建立了 IMQ 诱导的银屑病小鼠模型。未涂抹 IMQ 的对照小鼠皮肤正常,没有任何炎症或病变迹象,而模型组小鼠皮肤表现出与银屑病外观高度相似的红斑、鳞屑和皮肤增厚迹象,皮肤组织病理也与银屑病组织病理学特征相一致,而这些特征在正常对照组小鼠中没有出现。用低剂量或高剂量 DHA 治疗均可减轻皮肤病变的严重程度,减少红斑、鳞屑和皮肤厚度,组织病理角化过度 and 角化不全减少,表皮厚度变薄,与 CHEN 等报道结果一致^[20]。角质形成细胞的增生和分化异常是银屑病的重要病理改变。因为 Ki67 在细胞周期进展的所有活跃阶段都表达,但在静息阶段(G0)不表达,它经常被用作细胞增殖的标志。为了确定 DHA 是否可以改善角质形成细胞的过度增殖,采用免疫组织化学染色的方法检测小鼠表皮 Ki67 蛋白表达水平。结果表明,DHA 治疗可以明显减少小鼠表皮中 Ki67 阳性细胞数,证明 DHA 确实可以通过抑制角质形成细胞的增殖达到治疗银屑病的作用。

已经证实 DHA 可以通过调节 Th17 细胞及其相关细胞因子的产生从而防止 EAE 的发生^[9]。Th17 细胞参与了 IMQ 诱导的银屑病小鼠皮损的形成,为了评估 DHA 治疗是否影响银屑病中的 Th17 细胞,本研究检测了 DHA 治疗前后银屑病小鼠脾 Th17 细胞比例,发现 DHA 治疗能降低银屑病小鼠脾脏中 Th17 细胞的比例。这些发现表明 DHA 确实抑制了银屑病小鼠 Th17 细胞的生成,与 LIU 等的研究结果相一致^[21]。与 Th17 细胞的促炎作用不同,Treg 细胞具有抗炎作用,其数量或功能异常导致不能有效抑制炎症^[22],通过恢复其数量或功能有望发挥抗银屑病的作用,常见的免疫抑制剂甲氨蝶呤已被证明有此作用^[23]。Treg 细胞在 IMQ 诱导的银屑病小鼠模型中同样发挥重要的作用,其可以通过抑制 $\gamma\delta$ T 细胞以及 IL-17A 和 TNF- α 来发挥抗银屑病的作用,去除 Treg 细胞明显加重了银屑病小鼠的症状^[24]。因此,我们探讨了 DHA 是否会通过上调 Treg 细胞来发挥其对银屑病的治疗作用。我们通过流式细胞术分析检测了小鼠脾脏中 Treg 细胞比例,发现 DHA 增加脾脏中 Treg 细胞的比例。研究^[25]发现,DHA 在炎症性肠病小鼠模型中可以通过上调 Treg 细胞发挥抗炎作用。因此,在我们的研究中,DHA 通过

增加 Treg 细胞数量来减轻银屑病皮肤损伤和炎症也很正常。DHA 促进 Treg 细胞生成的确切机制仍有待未来研究确定, 先前的研究表明, DHA 可能通过抑制 mTOR 信号转导诱导 Treg 细胞的表达^[7]; DHA 也有可能通过抑制促炎细胞因子的表达来维持 Treg 细胞的数量, 因为一些促炎细胞因子, 如 IL-6, 会影响 FOXP3 的表达^[8]。本研究没有对其机制做进一步的研究, 这也是笔者未来将要研究的内容。总之, 我们的研究结果首次证明, DHA 不仅可以抑制 Th17 细胞, 也可以通过上调 Treg 细胞的途径, 达到治疗银屑病皮损的目的。

IL-23/Th17 通路是银屑病发病机制的关键轴, IL-17A 是该通路的主要效应物, IL-17A 的过度表达会导致表皮过度增生和强烈的炎症反应, 从而导致银屑病皮疹和全身炎症, 靶向抗 IL-17A 疗法已证明可有效治疗银屑病^[26]。LIU 等^[21]研究发现, DHA 可以降低银屑病小鼠皮肤炎症因子 IL-17A、IL-23 的表达, 也可以降低小鼠脾脏 Th17 细胞的数量, 认为 DHA 可以通过调控 IL-23/TH17 轴减轻银屑病小鼠的皮损。本研究在此基础上, 进一步检测 DHA 治疗后银屑病小鼠血清 IL-17A 的表达, 发现血清中的 IL-17A 也是降低的。TNF- α 也是银屑病发病机制中重要的炎症因子, 针对 TNF- α 的生物制剂在银屑病的治疗中取得了非常好的疗效^[27]。本研究发现, DHA 也可以通过抑制血清中的 TNF- α 的水平来发挥治疗银屑病的作用。

综上所述, 本研究发现 DHA 通过改善银屑病小鼠皮损、抑制表皮增生、抑制促炎细胞因子如 IL-17A 和 TNF- α 的表达, 对银屑病发挥有效的抗炎和治疗作用。本研究还发现 DHA 可以增加 IMQ 诱导的银屑病小鼠脾脏 Treg 细胞的数量, 同时降低银屑病小鼠脾脏 Th17 细胞的数量。本研究为 DHA 治疗银屑病提供了实验依据。

[参 考 文 献]

[1] KAUSHIK SB, LEBWOHL MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1):27.

[2] LI B, HUANG L, LV P, *et al.* The role of Th17 cells in psoriasis[J]. *Immunol Res*, 2020, 68(5):296.

[3] NUSSBAUM L, CHEN YL, OGG GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(1):14.

[4] 江从军, 金慧玲. CD4 + CD25 + CD127^{low}/-调节性 T 细胞在寻常型银屑病发病机制中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(4):541.

[5] DAI X, ZHANG X, CHEN W, *et al.* Dihydroartemisinin: A potential natural anticancer drug[J]. *Int J Biol Sci*. 2021, 17(2):603.

[6] HUANG X, XIE Z, LIU F, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits activation of the toll-like receptor 4 signaling pathway and production of type I interferon in spleen cells from lupus-prone MRL/lpr mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1):266.

[7] ZHAO YG, WANG Y, GUO Z, *et al.* Dihydroartemisinin ameliorates inflammatory disease by its reciprocal effects on Th and regulatory T cell function via modulating the mammalian target of rapamycin pathway[J]. *J Immunol*, 2012, 189(9):4417.

[8] FAN M, LI Y, YAO C, *et al.* Dihydroartemisinin derivative DC32 attenuates collagen-induced arthritis in mice by restoring the Treg/Th17 balance and inhibiting synovitis through down-regulation of IL-6[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65(12):233.

[9] HAN L, SUNJ, LU CJ *et al.* Formula PSORI-CM01 inhibits the inflammatory cytokine and chemokine release in keratinocytes via NF-kappaB expression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44(3):226.

[10] LI Y, ZHANG G, CHEN M, *et al.* Rutaecarpine inhibited imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis via inhibiting the NF-kappaB and TLR7 pathways in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109(1):1876.

[11] FURUE K, ITO T, TSUJI G, *et al.* Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis[J]. *Immunology*, 2018, 154(1):21.

[12] RAJITHA P, BISWAS R, SABITHA M, *et al.* methotrexate in the treatment of psoriasis and rheumatoid arthritis: mechanistic insights, current issues and novel delivery approaches[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(24):3550.

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

[14] NOGUEIRA M, WARREN RB, TORRES T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis-time for a paradigm change[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(4):824.

[15] LEE MP, WU KK, LEE EB, *et al.* Risk for deep fungal infections during IL-17 and IL-23 inhibitor therapy for psoriasis[J]. *Cutis*, 2020, 106(4):199.

[16] MORRIS CA, DUPARC S, BORGHINI-FUHRER I, *et al.* Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration[J]. *Malar J*, 2011, 10(9):263.

[17] LIU HJ, TIAN Q, AI XY, *et al.* Dihydroartemisinin attenuates autoimmune thyroiditis by inhibiting the CXCR3/PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70):115028.

[18] CHEN Y, TAO T, WANG W, *et al.* Dihydroartemisinin attenuated the symptoms of mice model of systemic lupus erythematosus by restoring the Treg/Th17 balance[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(4):626.

- [4] HAN S, ZHANG S, CHEN W, *et al.* Analysis of the status and trends of prostate cancer incidence in China [J]. *Chin Clin Oncol*, 2013, 18(4):330.
- [5] LEWIS BP, BURGE CB, BARTEL DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120(1):15.
- [6] IORIO MV, CROCE CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3):143.
- [7] FEN L, SHAOJUN L, FEIYAN A, *et al.* miR-107 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colon cancer cells by targeting prostate apoptosis response-4 (Par4) [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6):967.
- [8] SONG YQ, MA XH, MA GL, *et al.* MicroRNA-107 promotes proliferation of gastric cancer cells by targeting cyclin dependent kinase 8 [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9(1):164.
- [9] ZHOU C, LI G, ZHOU J, *et al.* MiR-107 activates ATR/Chk1 pathway and suppress cervical cancer invasion by targeting MCL1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111860.
- [10] IMAMURA T, KOMATSU S, ICHIKAWA D, *et al.* Depleted tumor suppressor miR-107 in plasma relates to tumor progression and is a novel therapeutic target in pancreatic cancer [J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 225(4):e120.
- [11] GAO B, HAO S, TIAN W, *et al.* MicroRNA-107 is downregulated and having tumor suppressive effect in breast cancer by negatively regulating brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Gene Med*, 2017, 19(12). doi:10.1002/jgm.2923
- [12] FLETCHER CE, DENG L, ORAFIDIYA F, *et al.* A non-coding RNA balancing act: miR-346-induced DNA damage is limited by the long non-coding RNA NORAD in prostate cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):82.
- [13] YU YZ, LV DJ, WANG C, *et al.* Hsa_circ_0003258 promotes prostate cancer metastasis by complexing with IGF2BP3 and sponging miR-653-5p [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):12.
- [14] URABE F, KOSAKA N, SAWA Y, *et al.* miR-26a regulates extracellular vesicle secretion from prostate cancer cells via targeting SHC4, PFDN4, and CHORDC1 [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18):eaay3051.
- [15] CHEN J, ZHOU X, XIAO Q, *et al.* MiR-107 suppresses cell proliferation and tube formation of Ewing sarcoma cells partly by targeting HIF-1 β [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(1):42.
- [16] SHARMA P, SAININ, SHARMA R. miR-107 functions as a tumor suppressor in human esophageal squamous cell carcinoma and targets Cdc42 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):3116.
- [17] AI H, ZHOU W, WANG Z, *et al.* microRNAs-107 inhibited autophagy, proliferation, and migration of breast cancer cells by targeting HMGB1 [J]. *J Cell Biochem*, 2018. doi:10.1002/jcb.28157.
- [18] CHEN L, LI Z Y, XU S Y, *et al.* Upregulation of miR-107 inhibits glioma angiogenesis and VEGF expression [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(1):113.

(本文编辑 周洋)

(上接第 1346 页)

- [19] LIU X, LU J, LIAO Y, *et al.* Dihydroartemisinin attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117(9):109070.
- [20] CHEN Y, YAN Y, LIU H, *et al.* Dihydroartemisinin ameliorates psoriatic skin inflammation and its relapse by diminishing CD8 (+) T-cell memory in wild-type and humanized mice [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23):10466.
- [21] LIU JM, JIN QX, FUJIMOTO M, *et al.* dihydroartemisinin alleviates imiquimod-induced psoriasis-like skin lesion in mice involving modulation of IL-23/Th17 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(8):704481.
- [22] QU T, MEI C, ZENG Y, *et al.* Correlation analysis of Treg/Th17 cells and related cytokines in patients with psoriasis vulgaris [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(5):700.
- [23] YAN K, XU W, HUANG Y, *et al.* Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 179(4):896.
- [24] CHOI CW, KIM BR, YANG S, *et al.* Regulatory T cells suppress skin inflammation in the imiquimod-induced psoriasis-like mouse model [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 98(3):199.
- [25] YAN SC, WANG YJ, LI YJ, *et al.* Dihydroartemisinin regulates the th/treg balance by inducing activated CD4⁺ T cell apoptosis via heme oxygenase-1 induction in mouse models of inflammatory bowel disease [J]. *Molecules*, 2019, 24(13):2475.
- [26] LY K, SMITH MP, THIBODEAUX Q, *et al.* Anti IL-17 in psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(11):1185.
- [27] GISONDI P, GEAT D, CONTI A, *et al.* TNF-alpha inhibitors biosimilars as first line systemic treatment for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(6):591.

(本文编辑 刘畅)