



## miR-107靶向肿瘤蛋白D52抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭

徐卫强, 关翰, 陈志军

引用本文:

徐卫强,关翰,陈志军. miR-107靶向肿瘤蛋白D52抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(10): 1347-1351.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.004>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### miR-367通过靶向调控TET2对子宫内膜癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响

Effects of miR-367 on proliferation, migration and invasion of endometrial cancer cells by targeted regulating TET2

蚌埠医学院学报. 2022, 47(5): 580-585 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.005>

#### miR-125b靶向调控HK2表达增强乳腺癌MCF-7细胞放射敏感性的研究

Study on the mechanism of miR-125 b targeting HK2 expression to enhance radiosensitivity of breast cancer MCF-7 cells

蚌埠医学院学报. 2019, 44(9): 1158-1162 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.09.005>

#### 微小RNA-221作用蓬乱蛋白2影响前列腺癌细胞系的侵袭功能研究

MicroRNA-221 expression affects invasion potential of human prostate carcinoma cell lines by regulating disheveled-2

蚌埠医学院学报. 2015, 40(1): 17-22 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.01.006>

#### miR-127对皮肤鳞状细胞癌细胞生物学行为调控作用研究

Study on the regulatory effects of miR-127 on biological behavior of cutaneous squamous cell carcinoma cells

蚌埠医学院学报. 2022, 47(8): 999-1002 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.003>

#### miR-99b-5p通过靶向TRIB1基因调控乳腺癌MCF-7细胞增殖和凋亡的研究

miR-99b-5p regulates the proliferation and apoptosis of breast cancer MCF-7 cells by targeting TRIB1 gene

蚌埠医学院学报. 2022, 47(10): 1331-1335 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.001>

# miR-107 靶向肿瘤蛋白 D52 抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭

徐卫强<sup>1</sup>, 关 翰<sup>2</sup>, 陈志军<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:** 研究 microRNA-107 (miR-107) 对前列腺癌细胞生物学功能的影响和潜在的作用机制。 **方法:** 采用瞬时转染、细胞克隆、细胞划痕、侵袭实验检测 miR-107 组与对照组 (miR-NC 组) 对前列腺癌细胞生物学功能的影响。此外, 通过靶基因预测软件 TargetscanHuman7.2 筛选出肿瘤蛋白 D52 (TPD52) 作为 miR-107 的潜在下游靶基因并采用双荧光素酶报告基因实验进行了特异性结合的验证。同时, 进一步通过蛋白免疫印迹和免疫荧光实验进行靶基因的表达检测。 **结果:** miR-107 组的细胞划痕愈合率、侵袭率、增殖率均低于 miR-NC 组 ( $P < 0.01$ )。miR-107 组对靶基因 TPD52 表达量小于 miR-NC 组 ( $P < 0.01$ )。 **结论:** miR-107 通过靶向 TPD52 抑制前列腺癌的增殖和侵袭。

**[关键词]** 前列腺肿瘤; miR-107; 肿瘤蛋白 D52; 增殖; 侵袭

**[中图分类号]** R 737.25 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.004

## miR-107 suppresses cell proliferation and invasion by targeting tumor protein D52 in prostate cancer

XU Wei-qiang<sup>1</sup>, GUAN Han<sup>2</sup>, CHEN Zhi-jun<sup>2</sup>

(1. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040;

2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects and potential mechanism of miR-107 in prostate cancer. **Methods:** Transient transfection, cell cloning, cell scratching and invasion experiments were used to detect the effects of miR-107 group and control group (miR-NC) on the biological functions of prostate cancer cells. In addition, we selected tumor protein D52 (TPD52) as a potential downstream target gene of miR-107 by TargetscanHuman7.2, and used dual-luciferase reporter assay for verifying the specific binding. Meanwhile, Western blotting and immunofluorescence assays were performed to detect the expression of target gene. **Results:** The healing rate, invasion rate and proliferation rate of cell scratch in miR-107 group were lower than those in miR-NC group ( $P < 0.01$ ). The expression of target gene TPD52 in miR-107 group was less than that in miR-NC group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** miR-107 inhibits the proliferation and invasion of prostate cancer by targeting TPD52.

**[Key words]** prostate neoplasms; miR-107; tumor protein D52; proliferation; invasion

前列腺癌长期以来一直是美国男性最常见的肿瘤之一, 目前是仅次于肺癌的第二大癌症相关死亡类的肿瘤<sup>[1]</sup>。在评估的世界范围内前列腺癌的死亡数与中国的前列腺癌死亡数分别为位列第五位和第十位<sup>[2]</sup>, 亚洲人群中前列腺癌的发病率低于西方人群。但是, 近年来中国的发病率和死亡率迅速增长, 发病率的急剧上升导致每年 25 000 人死亡, 5 年生存率约 54%<sup>[3-4]</sup>。因此, 探究新的肿瘤形成的分子机制对前列腺癌的诊断、治疗及预后是十分迫切的。微小 RNA (microRNA, miR) 是一种非编码基

因, 它是通过靶向信使 RNA 进行转录后的互补修饰进而影响基因的表达水平<sup>[5]</sup>。miR 的表达在人类癌症中广泛失调, 表明了其在癌症的发生、进展和治疗耐药中发挥着潜在的作用<sup>[6]</sup>。已经有研究表明 miR-107 能够促进结肠癌和胃癌细胞增殖并抑制细胞凋亡而发挥着原癌基因的作用<sup>[7-8]</sup>, 然而 miR-107 在宫颈癌、胰腺癌和乳腺癌的形成中却发挥着抑癌基因的角色<sup>[9-11]</sup>。本研究的目的是探讨 miR-107 在前列腺癌中的功能和明确其调控的靶基因, 为前列腺癌的发生和潜在机制提供新的见解。

## 1 材料与方法

**1.1 细胞培养及瞬时转染** 本研究使用 ATCC 细胞库 (Manassas, VA, USA) 的人前列腺癌细胞株 (PC3 和 LNCaP) 进行实验。所有细胞培养在含 10% 胎牛血清和 100 单位/毫升青霉素-链霉素抗生素的 RPMI-1640 培养基中并放置在 37 °C 含 5%

[收稿日期] 2021-05-28 [修回日期] 2022-05-29

[基金项目] 蚌埠医学院科学基金项目 (BYKF18106; BYKF1880), 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2019A0355)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第二附属医院 泌尿外科, 安徽 蚌埠 233040; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 泌尿外科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 徐卫强 (1981-), 男, 副主任医师。

[通信作者] 陈志军, 主任医师. E-mail: 1084243167@qq.com

二氧化碳和 95% 空气的加湿的细胞培养箱中培养。本实验使用成熟的 miR 样本:由 GenePharma 公司(中国·上海)合成 Hsa-miR-107 模拟物(miR-107)和阴性对照(miR-NC),转染过程使用 Lipo2000 和 Opti-MEM 培养基,转染效率通过荧光标记的 siRNA (FAM-siRNA) 检测。

**1.2 细胞克隆实验** 将转染后的前列腺癌细胞(500 个/孔)种植到 6 孔板中,3~4 d 进行细胞换液,在细胞培养 8~12 d 后,观察阳性克隆团块形成(>50 细胞/团块)后甲醇固定 15 min,然后用结晶紫进行染色 20 min 后拍照。

**1.3 划痕及侵袭实验** 转染细胞接种于 6 孔板中。当细胞渐渐融合铺满后,使用 10  $\mu$ L 的枪头和移液枪在标尺定位后进行细胞划痕。然后用 PBS 冲洗 2 次,去除脱落细胞,分别于 0 h、24 h 在倒置显微镜下拍照(40 $\times$ ),划痕后的细胞培养在含 2% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中。细胞迁移(细胞伤口愈合率)是通过计算伤口边缘距离的变化来评估。侵袭实验是使用 Transwell 小室在 24 孔板中进行,在小室的基底膜上层加入均匀的基质胶。将转染后的细胞( $5 \times 10^4$  个/孔)种植于小室上层,24 h 后用棉签轻柔去除上层非侵袭性细胞后,用甲醇固定小室下层侵袭的细胞 15 min,然后用结晶紫染色 20 min。在活细胞工作站高倍显微镜下(200 $\times$ ),记录每个小室中 5 个不同区域视野的侵袭染色后的细胞。

**1.4 生物信息学靶基因预测和双荧光素酶报告基因实验** 用 TargetScan (<http://www.targetscan.org/>)预测 miR-107 的潜在靶基因,最终本研究选择了 TPD52 作为靶基因。在 24 孔板中利用 Lipofectamine 2000 进行前列腺癌细胞 LNCaP 和 PC3 的 miR-107 模拟物及阴性对照片段的转染,共转染含有 TPD52 野生型和突变型的双荧光素酶报告基因质粒,在生长 24 h 细胞融合达到 80% 后获取蛋白质,加入荧光底物,测定荧光素酶的活性。计算相对荧光强度,并比较转染了 miR-107 模拟物及阴性对照组之间的荧光素酶活性变化。

**1.5 蛋白免疫印迹实验** 48 h 后从转染的 LNCaP 和 PC3 细胞中提取蛋白并进行 BCA 蛋白浓度测定。上样缓冲液(5 $\times$ )与蛋白按照 1:4 进行混匀后在沸水浴中 5 min 使蛋白质变性。使用碧云天公司生产的 SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒配置 10% 的分离胶,电泳时的电压设置为 80 V 运行约 30 min 后观察彩色蛋白分子量标志物的条带分离后将电压调增至 110 V。转 PVDF 膜时电流设置为 200 mA 运行 90~

120 min。封闭使用 5% 的脱脂奶粉,摇床 2~3 h。孵育一抗使用的抗体分为:内参-小鼠来源的  $\beta$ -actin(1:1 000, AA128, 碧云天公司),目的-兔来源的 TPD52(1:10 000, EPR14220, Abcam 公司)。孵育二抗使用的抗体有:羊抗小鼠(1:1 000, A0216, 碧云天公司),羊抗兔(1:10 000, BL003A, biosharp 公司)。最后使用 Bio-Rad 公司的曝光仪进行条带发光显影。

**1.6 免疫荧光实验** 细胞转染后使用玻片在六孔板内均匀布孔,使细胞密度在 50%~70% 后按照各试剂厂家说明书进行固定,透膜和封闭。然后轻柔地取出玻片至于载玻片上并进行相应的标记,将目的抗体兔来源的 TPD52(EPR14220, Abcam 公司)按照合适的比例(1:200)进行稀释后均匀地滴加到玻片上,轻柔地放入湿盒,过夜保存。次日,水浴锅 37 $^{\circ}$ C 孵育荧光二抗(羊抗兔-Dylight 594, A23420, Abbkine 公司)30 min,使用比例为 1:200。然后用 Hoechst 33342(C1022, 碧云天公司)室温 10 min,进行细胞核染色标记。最后用活细胞工作站在高倍镜头下(200 $\times$ )进行荧光拍照,每张玻片随机选取 5 个不同的视野。

**1.7 统计学方法** 采用 *t* 检验。

## 2 结果

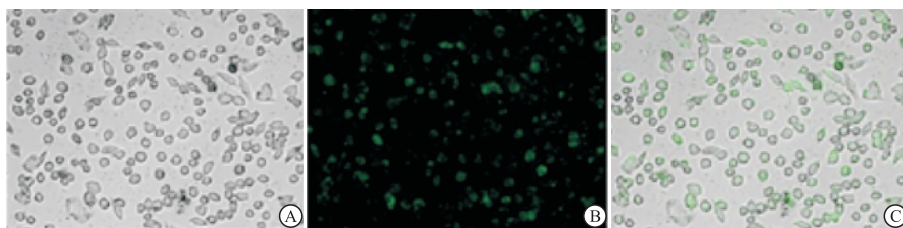
**2.1 miR-107 的转染效率评估及 miR-107 抑制前列腺癌细胞的迁移和侵袭能力** 本研究瞬时转染实验结果显示,通过荧光标记的 siRNA (FAM-siRNA) 检测后显示 miR-107 的转染效率高于 90% (见图 1, 绿色荧光细胞占比 >90%)。划痕与侵袭实验检测 miR-107 组与 miR-NC 组对前列腺癌细胞(LNCaP 和 PC3)的伤口愈合和侵袭能力的影响显示,miR-107 组的伤口愈合率和侵袭细胞数目小于 miR-NC 组( $P < 0.01$ ) (见图 2、3 及表 1)。

**2.2 miR-107 抑制前列腺癌细胞的增殖** 细胞克隆实验显示,miR-107 组前列腺癌细胞的增殖能力小于 miR-NC 组( $P < 0.01$ ) (见表 2、图 4)。

**2.3 miR-107 与 TPD52 特异性结合并抑制 TPD52 的表达** 利用生物信息学分析软件 TargetScan 显示 miR-107 与 TPD52 的结合位点(见图 5),在 TPD52 野生型(WT)组中 miR-107 组的荧光素酶活性明显低于 miR-NC 组( $P < 0.01$ ),而在 TPD52 突变型(MUT)组中 2 组之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );蛋白免疫印迹实验和免疫荧光实验检测结果表明,miR-107 组的 TPD52 表达明显小于 miR-NC



组 ( $P < 0.01$ ) (见表 3 及图 6、7)。



A: 白光; B: FAM荧光; C: 白光+FAM荧光

图1 瞬时转染效率荧光检测结果

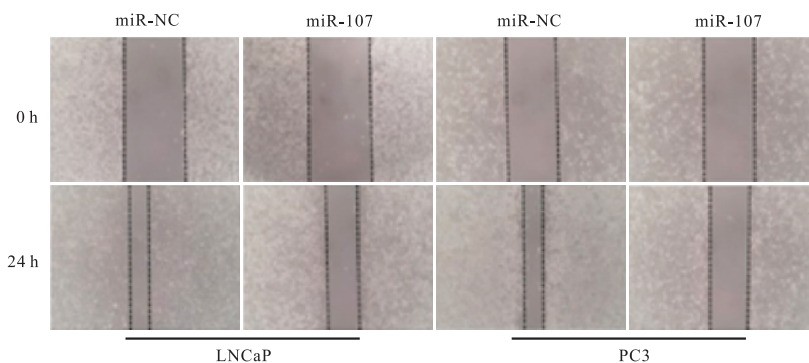


图2 细胞划痕实验结果

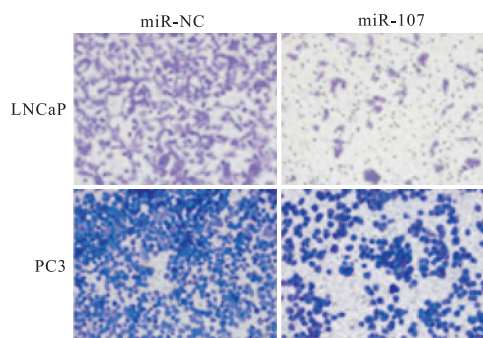


图3 细胞侵袭实验结果

表 1 miR-107 组与 miR-NC 组对前列腺癌细胞的伤口愈合与侵袭能力比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	伤口愈合率/%		侵袭细胞数	
		LNCaP	PC3	LNCaP	PC3
miR-NC 组	3	65.33 ± 4.50	60.33 ± 5.03	363.00 ± 44.71	397.33 ± 20.25
miR-107 组	3	45.66 ± 3.78	40.66 ± 5.13	125.00 ± 27.83	182.66 ± 30.35
t	—	5.79	4.74	7.83	10.19
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 miR-107 组与 miR-NC 组对前列腺癌细胞的增殖能力变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	细胞克隆数	
		LNCaP	PC3
miR-NC 组	3	191.66 ± 16.80	201.00 ± 5.03
miR-107 组	3	109.33 ± 12.22	107.00 ± 13.22
t	—	6.86	7.93
P	—	<0.01	<0.01

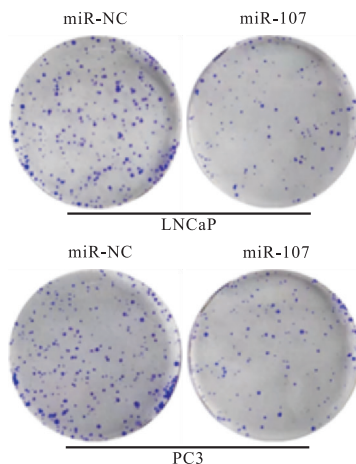


图4 细胞克隆实验结果

### 3 讨论

miR 作为研究热点,其在前列腺癌中的调节机制已经被广泛报道,近年来仍有许多高分文献发表,如 miR-346 和长链非编码 RNA NORAD 可相互作用来平衡调节前列腺癌中的 DNA 损伤和修复,在晚期前列腺癌和转录过度活跃的癌细胞中若 NORAD 显著减少,miR-346 可作为特效治疗剂<sup>[12]</sup>;环状 RNA 0003258 通过与 IGF2BP3 和海绵吸附 miR-653-5p 复合物促进前列腺癌转移<sup>[13]</sup>;miR-26a 通过靶向 SHC4、PFDN4 和 CHORDC1 调控前列腺癌细胞的胞外囊泡分泌<sup>[14]</sup>。以上研究均表明 miR 未来有很大

的潜力成为前列腺癌的治疗新方向。本研究者为探究 miR-107 在前列腺癌细胞中发挥的作用,采用脂质体法瞬时转染 miR-107 模拟物,使其在前列腺癌细胞中高表达,为验证转染效率,转染带 FAM 荧光的 miR-NC,并使用荧光显微镜观察,确保转染效率 >90% 后进行后续实验。通过细胞功能学实验,本研究发现了 miR-107 过表达后可抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭,初步考虑其在前列腺癌中发挥抑癌

功能。此外,因 miRNA 并不直接发挥功能,作用方式为靶向结合下游 mRNA 的 3'UTR 区,通过靶基因预测软件结合参考文献,考虑 TPD52 可能为 miR-107 的靶基因,通过 Western blotting 及荧光素酶报告基因实验,验证 miR-107 直接靶向作用 TPD52 并呈负相关关系,过表达 miR-107 后显著降低了 TPD52 在前列腺癌细胞中的表达。

表3 miR-107 组与 miR-NC 组的荧光素酶活性及 TPD52 表达量变化( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	荧光素酶活性		TPD52 蛋白相对表达量		平均光密度比(TPD52/Hoechst)	
		WT	MUT	LNCaP	PC3	LNCaP	PC3
miR-NC 组	5	0.896 ± 0.085	0.884 ± 0.042	0.482 ± 0.039	0.592 ± 0.031	0.882 ± 0.059	1.543 ± 0.079
miR-107 组	5	0.274 ± 0.050	0.866 ± 0.032	0.302 ± 0.034	0.280 ± 0.031	0.393 ± 0.028	0.462 ± 0.051
t	—	14.00	0.75	7.62	15.52	16.50	25.41
P	—	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

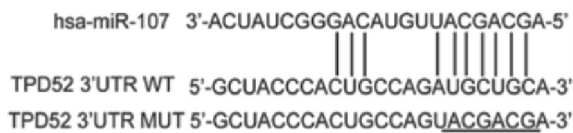


图5 TargetScan靶基因预测软件分析显示 miR-107与TPD52的结合位点

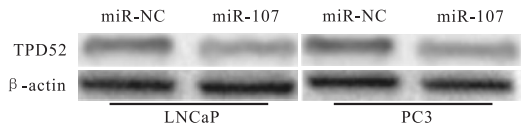


图6 免疫印迹实验结果

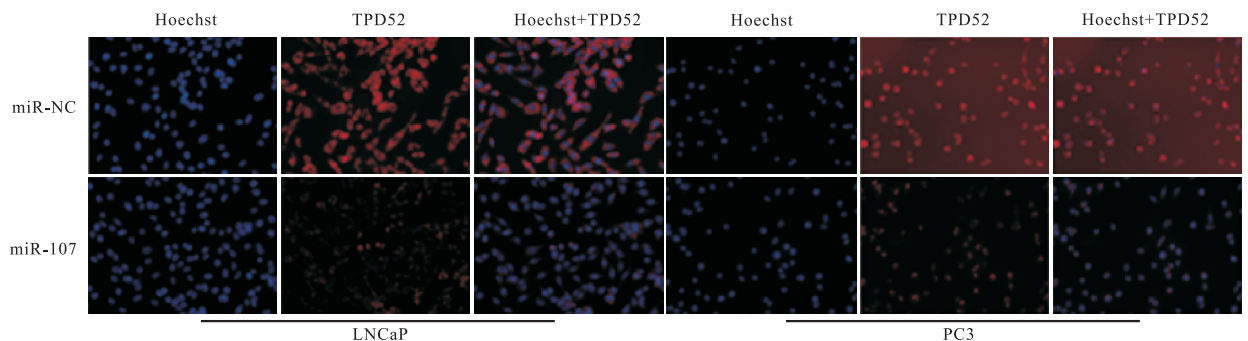


图7 免疫荧光实验结果

在人类许多肿瘤的发生过程中,都涉及 miR-107 的异常表达。如 miR-107 通过靶向 HIF-1 $\beta$  抑制尤文氏肉瘤细胞的增殖<sup>[15]</sup>,miR-107 在人食管鳞癌中靶向 Cdc42 起抑癌作用<sup>[16]</sup>,miR-107 通过靶向 HMGB1 抑制乳腺癌细胞的自噬、增殖和迁移<sup>[17]</sup>,miR-107 抑制胶质瘤的血管生成和 VEGF 表达<sup>[18]</sup>。这些研究均证实了 miR-107 结合不同的靶基因在不同类型肿瘤中发挥着相应的功能。然而,目前还鲜有研究发现 miR-107 直接与 TPD52 结合并抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭。本研究结果则表明了 miR-107 的上调削弱了 TPD52 的表达,从而抑制前列腺癌细胞的增殖和侵袭。

综上所述,本研究表明 miR-107 在前列腺癌中通过靶向 TPD52 抑制细胞的增殖和侵袭。同时,本研究发现的 miR-107 与 TPD52 的负反馈关系,可能成为前列腺癌的新的监测和治疗靶点。此外,进一步利用活体动物实验研究 miR-107 在体内对前列腺癌细胞生长的影响将是必要的,仍需进一步研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7.
- [2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115.

- [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 $\beta$  [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<sup>+</sup> 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)