

MAPK信号通路在银屑病发病机制中的研究进展

曹瑞琪¹, 段妍^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院皮肤性病科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

银屑病是临床上一种常见的慢性炎症性反复发作性皮肤病, 以角质形成细胞过度增殖、炎性细胞浸润、真皮血管新生为主要特征。银屑病发病机制尚不明确, 遗传、免疫、环境等多种因素都可参与疾病进展。MAPK信号通路在银屑病病程中发挥重要作用。本文就MAPK信号通路在银屑病发病机制中的研究进展进行综述, 为后续研究提供参考。

关键词

银屑病, MAPK信号通路, 发病机制

Research Progress on MAPK Signaling Pathway in Pathogenesis of Psoriasis

Ruiqi Cao¹, Yan Duan^{2*}

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Dermatology and Venereology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Psoriasis is a common chronic inflammatory and recurrent skin disease, which is characterised by hyperproliferation of keratinocytes, inflammatory cell infiltration, and dermal neovascularisation. The pathogenesis of psoriasis is still unclear, and genetic, immune and environmental factors

*通讯作者。

are involved in the disease progression, and the MAPK signaling pathway plays an important role in psoriasis. In this paper, we review the research progress of MAPK signaling pathway in the pathogenesis of psoriasis, and provide reference for subsequent research.

Keywords

Psoriasis, MAPK Signaling Pathway, Pathogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

银屑病(psoriasis, Ps)是个体与环境相互影响诱发的免疫介导的慢性、复发性、炎症性、系统性疾病,全球发病率为 1%~3%,我国的发病率约占 0.47% [1]。临床上,典型表现为局部或广泛分布的鳞屑性红斑或斑块。病理上是表皮角质形成细胞(keratinocyte, KCs)的过度增殖和异常分化、以 T 淋巴细胞(T 细胞)为主的淋巴细胞和中性粒细胞浸润以及真皮内各种内皮血管改变;银屑病可在任何年龄段发作,常合并其他系统疾病,对患者的生活质量与身心健康造成严重影响[2]。

银屑病病因涉及遗传、免疫、环境等多种因素,但其发病机制尚不完全明确。研究表明,角质形成细胞能够分泌多种细胞因子,导致局部炎症反应。细胞因子表达的上调进一步刺激角质形成细胞,加重皮肤的炎症反应[3]。在诱发因素(包括感染、创伤、妊娠等)的作用下,受损的角质形成细胞释放自身抗原包括抗菌肽(antibacterial peptide, AMPs) LL-37 与自身 DNA/RNA 形成复合物(LL-37/DNA 和 LL-37/RNA)。这些复合物能够结合到浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)上并激活它们,进而激活经典树突状细胞(conventional DC, cDC)。被激活的 cDC 作为抗原呈递细胞促进自身反应性 T 细胞的增殖,以及使初始 CD4+ T 细胞分化为辅助性 T 细胞(the T helper cells, Th)1、Th17 和 Th22 细胞。Th 细胞可分泌多种细胞因子,这些细胞因子共同刺激角质形成细胞增殖并导致炎症细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-22、干扰素(interferon, IFN)- γ 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α , 以及趋化因子如 C-X-C 基序配体 1 (CXCL1)、CXCL2、CXCL3、CXCL5 和抗菌肽如 S100A7/8/9、人 β -防御素(human β defensin, h β D)-2、LL-37 的产生,这些因子进一步激活免疫细胞。这形成了 KCs 和 T 细胞之间的正反馈,使得银屑病的炎症持续存在。调节性 T 细胞(Tregs)可以限制 Th1/Th17 细胞产生的过度炎症,在银屑病炎症中显示其功能失调[4]。银屑病发病机制虽不完全清楚仍在研究中,但由上述内容可知角质形成细胞、树突状细胞、免疫细胞和细胞因子的相互作用网络在疾病发病中发挥重要作用。局部治疗银屑病后会改变 T 细胞的表型,这一发现引起了人们对银屑病发病下免疫细胞调节的分子途径的特别关注[5]。

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号转导通路是存在于真核细胞中非常保守的调节机制。它可以接受细胞外的刺激信号,通过三级信号传递过程:MAPK 激酶的激酶(MEKK 或 MKKK),MAPK 激酶(MEK 或 MKK)以及 MAPK 这三种激酶的依次激活将信号传递至核内,然后参与基因转录、蛋白质合成、控制细胞周期、细胞凋亡和细胞分化等多种细胞生理功能,从而调节细胞的增值、分化、应激、炎症及免疫反应等多种重要的生理病理效应;MAPK 通路由细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、及 ERK5 四条亚通路组成[6]。MAPK 通过调

控细胞内的一些重要功能参与银屑病的发病, 如 KCs 的增殖与分化、促炎因子或趋化因子的表达等[7]。在银屑病患者皮损处, JNK、p38 MAPK、ERK 的蛋白表达明显较正常皮肤增高[8]。有研究表明, Th17 细胞分泌的 IL-21 可通过 MAPK 等通路作用于 T 细胞及 KCs 上的 IL-21 受体 IL-21R, 促进 Th17 细胞分化并抑制 Treg 细胞的分化, 进而促进 KCs 的增殖[7]。MAPK 的激活会导致一些促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-17、IL-6 等的产生, 这些细胞因子可能形成炎症微环境, 与银屑病的炎症反应有关[9]。这些都表明 MAPK 信号通路在银屑病的发生发展中起着重要作用, 目前 ERK5 的作用尚不明了, 以下对 P38 MAPK、ERK、JNK 这 3 条分支通路在银屑病中的作用进行总结。

2. p38 MAPK 信号通路

p38 MAPK 信号通路是 MAPK 通路的重要分支, p38 MAPK 又包含 p38 α 、p38 β 、p38 γ 、p38 δ 等 4 种亚型, 其分布具有组织特异性: p38 α 、p38 β 在各种组织细胞中广泛存在, p38 γ 仅在骨骼肌细胞中存在, 而 p38 δ 主要存在于垂体、唾液腺和肾上腺等腺体组织中[10]。研究证实, p38 MAPK 通路的激活剂与 JNK 通路相似。一些能够激活 JNK 的促炎因子(如 TNF α 、IL-1)、应激刺激(如 UV、H₂O₂、热休克、蛋白合成抑制剂)激活, 此外, 还可被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)及 G+细菌细胞壁成分所激活[11]。在银屑病患者皮损中, 活化的 p38 MAPK 较正常皮肤明显升高, 呈现出明显的核定位现象, 表明激酶参与诱导活性基因表达, 激酶测定进一步证实了与非银屑病皮肤相比, p38 α 、p38 β 和 p38 δ 的活性增强[12]。

2.1. P38 MAPK 调控免疫炎症反应

表皮 KCs 和皮肤 DC 中 p38 MAPK 通路的激活可参与 IL-17 介导的免疫反应和银屑病炎症的持续发展。IL-17D 可通过激活 p38 MAPK 信号通路抑制 DDX5 (RNA 解旋酶)在 KCs 中的表达, 选择性地放大对 IL-36 的炎症反应, 加重银屑病的皮肤炎症[13]。IL-17A/F 同源二聚体通过 p38 MAPK 信号通路调节 I κ B ζ (NFKBIZ 基因编码)的表达, NFKBIZ 已被确定是银屑病易感位点。而 I κ B ζ 在银屑病相关的趋化因子(C-C motif)配体 20、IL-8、壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)、 β -防御素 4(DEFB4)等炎症因子的诱导中起着关键作用[14]。p38 MAPK 的过度磷酸化破坏了皮肤的稳态并诱导细胞应激, 这可能是银屑病炎症的触发因素, 富硒酵母肽片段(selenium-rich yeast peptide fraction, SeP)可抑制 p38 MAPK 和 JNK 的激活, 抑制 Th17 细胞相关促炎细胞因子的表达, 从而改善 IMQ 诱导的银屑病样小鼠模型的皮肤损伤包括红斑、鳞屑和皮肤厚度增加[15]。DZ2002 是一种可逆的 s-腺苷-l-同型半胱氨酸水解酶(S-adenosyl-l-homocysteine hydrolase, SAHH)抑制剂, 具有免疫抑制特性, 局部给药 DZ2002 可减轻 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮损和炎症。有研究证明, DZ2002 通过抑制人永生角质形成细胞(human immortalized keratinocytes, HaCaT)细胞中 p38 MAPK、ERK 和 JNK 的磷酸化, 可以显著降低 TNF- α /IFN- γ 诱导促炎细胞因子 IL-1、IL-1、IL-6、IL-8、和粘附分子细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1 的表达, 在体外抑制的 KCs 炎症反应[16]。人 S100A7 (hS100A7)在银屑病皮损中上调, 是银屑病维持期的关键参与者。实验表明, hS100A7 通过调节 P38 MAPK 通路参与银屑病的发病。细胞外 hS100A7 与跨膜受体晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合, RAGE 可激活 MAPK 信号通路。p38 MAPK 和蛋白酶(calpain-1)都能诱导成熟 IL-1 α 的产生, 使用 SB202190 (p38 MAPK 抑制剂)阻断 p38 MAPK 活性可消除 hS100A7 诱导的 calpain-1 表达, 这些结果表明 hS100A7 通过 RAGE-p38 MAPK-calpain-1 通路诱导 IL-1 α 成熟表达, 在银屑病皮肤的炎症发展中发挥关键作用[17]。

2.2. P38 MAPK 影响细胞的增殖、分化与凋亡

有实验表明抑制 p38 MAPK 信号通路可以抑制 IL-6 和 IL-22, 从而抑制 IL-6 促进表皮增生以及 IL-22

促进 KCs 分化和角化, 干扰表皮的屏障的功能, 进而改善咪喹莫特(imiquimod, IMQ)诱导的小鼠银屑病样皮肤病变[18]。角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)是促进 KCs 增殖的最有效和特异性的细胞因子。一项银屑病体外实验表明抑制 p38MAPK 通路可对 KGF 诱导的 HaCaT 细胞过度增殖的起抑制作用[19]。IFN- γ 可抑制 KCs 凋亡, 导致银屑病皮肤 KCs 过度增殖。抑制 p38 MAPK/NF- κ B 信号通路的表达, 可减少其分泌, 从而改善 IMQ 诱导的银屑病小鼠的病情[20]。

2.3. P38 MAPK 影响血管增生

研究普遍认为血管增生是由血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)所介导。研究表明, 激活 p38 MAPK 可上调 VEGF 的表达, 同时也可对 VEGF 的下游信号起作用, 促进血管的新生[21];

2.4. 其他

皮肤是一个屏障器官, 角质层(stratum corneum, SC)是主要的物理屏障。紧密连接(Tight Junctions, TJs)也通过密封颗粒层(stratum granulosum, SG)中的细胞间隙来促进屏障功能。银屑病的屏障功能发生了改变。提示屏障功能异常是银屑病发病的基础。研究证表明, p38 MAPK 的过度磷酸化可增加人血清钙结合蛋白 A8 (S100A8)的表达, 从而导致皮肤屏障的破坏[22]。磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)同工酶之一(PLC δ 1)的缺失会损害表皮的屏障功能, PLC δ 1 在 SG 中大量表达, 在银屑病患者皮损中 PLC δ 1 下调。在银屑病样皮炎的小鼠模型中, PLC δ 1 的下调与 p38 MAPK 的过度激活有关。使用 p38 MAPK 抑制剂 SB202190 治疗可以逆转 PLC δ 1 下调引起的屏障缺陷。PLC δ 1 功能受损导致的 p38 MAPK 的异常激活, 会使 RhoA 蛋白抑制。RhoA 活性不足使导致 TJ 蛋白定位错误, 进而导致 SC 屏障的形成受损, 从而为银屑病的发生发展提供有利条件[23]。

3. ERK 信号通路

ERK 是 MAPK 中最为经典的信号转导途径之一, ERK 包括了两种异构体 ERK1 和 ERK2, Ras 依赖的 ERK 途径是其中研究最广泛的一条信号通路[24]。银屑病皮损中 ERK1/2 被异常激活, 磷酸化的 ERK1/2 (p-ERK1/2)在银屑病皮损处 KCs 细胞核中高表达, 入核后的 p-ERK1/2 可调控下游信号分子的表达, p-ERK1/2 及其上游激活因子表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和下游转录因子在寻常性银屑病皮损中的表达增强[25]。

3.1. ERK 调控免疫炎症反应

一项研究发现 ERK 的小分子抑制剂 JS1287 可以通过 ERK/IL-17 信号通路缓解 IMQ 诱导的小鼠表皮银屑病样改变, 并减少 IL-6、IL-12 和 IL-17A 炎性细胞因子的释放[26]。脂钙蛋白 2 (lipocalin2, LCN2)在银屑病患者皮损和血液中高表达, 与银屑病的严重程度密切相关。它可以通过 ERK-1/2 信号通路刺激参与固有和适应性免疫反应的各种免疫细胞引起炎症。LCN2 可以通过 ERK-1/2 信号通路诱导中性粒细胞的趋化和活化, 抑制 LCN2 可有效调节银屑病皮损的炎症[27]。安石榴苷(石榴中含量最高的鞣花单宁)可以通过抑制(MAPK/ERK)和核因子 κ b (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路, 降低 m5 刺激炎症细胞系模型中 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-17A、IL-22、IL-23A 和活性氧(reactive Oxygen Species, ROS)等促炎细胞因子的表达水平, 对银屑病起治疗作用[28]。

3.2. ERK 影响细胞的增殖与分化

研究发现转录因子 LIM 结构域蛋白 4 (LIM-only protein 4, LMO4)的过表达在调节银屑病 KCs 的增殖和分化中起关键作用。IL-6 可通过激活 MEK/ERK/NF- κ B 信号通路上调 LMO4 表达, 导致 KCs 的异常增

殖和分化, 促进银屑病的发生发展[29]。银屑病患者血清 IL-6 水平较健康人相比有升高, IL-6 的升高可导致 ERK 信号通路在银屑病小鼠模型中的异常激活, 进而增加了 KCs 的分化[30]。在银屑病皮损中的角蛋白 K1、K10 作为分化标志物水平降低, K6、K16、K17 作为表皮过度增殖标志物水平升高, 跨膜酪氨酸激酶受体(VEGFR-2)可以诱导 ERK-1/2 磷酸化, 可导致角蛋白 K6、K16、K17 表达异常升高和 K1、K10 表达明显减少, 导致 KCs 过度增生与异常分化[31]。

3.3. ERK 影响血管增生

VEGF 可刺激 VEGFR2 的酪氨酸残基发生磷酸化, 激活下游通路 Raf-11/MEK/ERK 级联反应, 促进血管生成[32]。

3.4. 其他

银屑病患者无病变处皮肤在刮伤、抓伤、针刺、注射后, 在该部位发生银屑病皮损或加重银屑病病变的情况被称为 Koebner 现象(又称同形反应)。KCs 在抓伤后 CCL20 的产生上调, 与银屑病 Koebner 现象有潜在联系。KCs 在抓伤后激活了 EGFR, 进而通过 ERK 依赖的方式, 上调了 CCL20 的表达。研究认为 ERK 通路激活诱导 CCL20 的产生是 Koebner 现象发生的关键分子机制之一[33]。

4. JNK 信号通路

JNK 又被称为应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK), 主要成员为 JNK1、JNK2 和 JNK3, 在 1990 年被发现。磷酸化的 JNK 在银屑病皮损部位较非受累皮肤表达升高, 且磷酸化 JNK 在银屑病患者未受累皮肤和正常人皮肤只表达于颗粒层, 在银屑病皮损的颗粒层和棘层均有表达[34]。

4.1. JNK 调控免疫炎症反应

组织损伤信号如损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)激活 KCs 中的 JNK 信号通路, 导致炎症趋化因子(如 h β D-2)和细胞因子(如 IL-6、IL-8、IL-23、IFN γ 和 TNF α)的表达和释放增加。这些分子不仅在角化细胞中传播炎症信号, 还会刺激 Th1/Th17 免疫细胞的募集和激活, 从而产生额外的细胞因子(如 IL-17、IL-22 和 h β D-2)导致银屑病的发生[35]。富半胱氨酸血管生成诱导剂 61 (Cyr61/CCN1)可以激活 JNK/AP-1 通路, 诱导 KCs 产生 CCL20, CCL20 与其唯一受体 CCR6 结合, 促进了 CCR6+细胞(Th17、DC 等)向银屑病皮损部位的迁移。增加了 IL-17 的产生, 从而加重银屑病的炎症和皮肤病变[36]。此外, 有研究表明, c-Jun/AP-1 在 toll 样受体(toll-like receptors, TLR)信号传导中起关键作用。c-Jun 是 TLR7 刺激 DC 的重要下游转录因子, 可调节 CCL2 和 IL-23 的表达。c-Jun/AP-1 还通过 IL-23 诱导的炎症反应直接或间接地通过树突状细胞调节其他促炎细胞因子的表达, 促进银屑病皮肤的炎症[37]。h β D-2 是 KCs 和免疫细胞共同产生的抗菌肽, 促进角质形成细胞增殖和 Th1 和 Th17 CCR6+免疫细胞的募集。h β D-2 可通过 JNK、MEK/ERK 和 PI3K/Akt 信号通路作用, 增加 T 细胞中 Th1 相关细胞因子的产生, 包括 IFN γ 、TNF α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-22, 并降低 IL-17 的表达[38]。反过来, 这些细胞因子又可促进 h β D-2 的表达, 形成正反馈。与健康个体相比, 银屑病患者血清中 h β D-2 水平显著升高, 支持 h β D-2 在银屑病中的驱动作用。另有研究表明, 马拉色菌感染可增加 TNF- α 产生, 诱导 h β D-2 水平上升, h β D-2 通过激活 JNK 又促进更多 TNF- α 生成, 这可能加重寻常型银屑病患者病情[39]。Caspase 募集结构域蛋白 14 (caspase recruitment domain family member 14, CARD14)在表皮角质形成细胞中高表达。CARD14 可作为信号分子的支架, 如粘膜相关淋巴组织淋巴瘤易位蛋白 1 (mucosa associated lymphoid tissue 1, MALT1)介导下游信号通路包括 JNK。角化细胞中银屑病相关 CARD14 突变体的过表达诱导 JNK/c-Jun 磷酸化, c-Jun 积累和 CARD14 与 MALT1 共表达进一步增强 JNK 活化。这些结果表明, 银屑病相关的

CARD14 突变通过 MALT1 介导 JNK 信号通路的异常激活诱导炎症细胞因子产生, 加剧银屑病的炎症反应[40]。JNK 通过调节 FOXP3 的活性影响 Treg 细胞功能。JNK 被证明可以调节 FOXP3, FOXP3 是一种重要的转录因子, 是 Treg 发育和功能的主要调节因子。FOXP3 突变损害核定位, 从而导致 FOXP3 转录活性功能丧失。高水平的 FOXP3 细胞质保留与高 IL-17 水平和疾病严重程度相关。FOXP3 的核易位是通过 JNK 诱导 pc-Jun 的相互作用介导的, FOXP3 的突变可能阻止了其与其 c-Jun 的相互作用和核易位, 导致 Treg 功能障碍, 促进银屑病的发展[41]。在健康的皮肤成纤维细胞中, 环氧化酶-2(cyclooxygenase 2, COX-2)诱导前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)的产生, 然后通过增加 IL-10 的表达和减少 IL-23 和 TNF α 等促炎细胞因子来抑制免疫。JNK 直接参与 COX-2 表达的调控, 来自银屑病斑块的成纤维细胞中 JNK 功能缺陷导致了与 PGE2 功能缺陷而引发银屑病[42]。 β -半乳糖苷酶结合凝集素(Gal3)在 IMQ 和 IL-23 诱导的银屑病小鼠模型中显著降低。Gal3 $^{-/-}$ 小鼠表现出表皮增生并伴有广泛的中性粒细胞积累, 银屑病相关的促炎分子如 IL-1 β 、IL-22 和 TNF α 的表达增加, 分化标志物如丝聚蛋白(filaggrin, FLG)的表达减少。在 Gal3 $^{-/-}$ 小鼠中观察到的异常表型与 JNK 激活增加有关[43]。

4.2. JNK 影响细胞的增殖与分化

在银屑病的角质形成细胞中, 通过下调 miR-320b, 能正向调控 JNK 通路, 从而促进 KCs 增殖[42]。研究表明, Th2 和 Th17 的相关细胞因子可通过激活 JNK 通路促使 KCs 中纤毛生成, 进而影响其细胞分化[44]。促炎细胞因子 IL-22 被发现下调连接蛋白的跨膜蛋白(Cx43)基因转录, 并通过依赖 JNK 的方式促进角质形成细胞增殖和迁移。间隙连接由连接蛋白的跨膜蛋白(如 Cx43、Cx26)组成, 这些蛋白允许离子、小分子和次级信使在细胞间传递, 这种细胞间通讯对于细胞增殖、迁移、凋亡以及炎症和免疫反应的调节非常重要。Cx43 的突变导致蛋白稳定性和磷酸化降低, 从而丧失功能, 这种突变与银屑病有关[45]。神经肽被证明降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是人类皮肤中最丰富的神经肽之一, 是一种生长因子, 可通过介导神经源性皮肤炎症在银屑病中发挥作用, CGRP 可以快速增加 MAPK 信号激酶(包括 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK)的磷酸化来诱导角质细胞增殖[46]。

4.3. JNK 影响血管增生

神经递质物质 P (substance P, SP), 也是一种神经肽, 在病变的银屑病皮肤中增, SP 部分通过 JNK 信号传导促进炎症, 与 IL-33 介导的人肥大细胞活化协同作用, 释放 VEGF 可能导致银屑病的血管新生[47]。

MAPK 通路在调控银屑病的发病机制中起重要作用, 其异常激活与炎症反应、细胞增殖、免疫调控等多方面紧密相关。目前已有多种生物制剂被批准用于治疗中重度银屑病。这些靶向如 TNF- α 轴和 IL-23/IL-17A 轴的抑制剂, 与传统治疗银屑病的全身性药物如甲氨蝶呤和环孢素相比, 具有良好的安全性和疗效[33]。近年来, 中药在银屑病治疗中的应用日益受到关注。一些中药单体, 如白芍总苷、红景天苷、苦参碱等, 已被证实能够通过调节 MAPK 信号通路, 对银屑病的治疗产生积极影响[48]。MAPK 通路作为银屑病发病机制中的关键环节, 为疾病的提供了新的治疗靶点。大量的实验研究证明抑制 MAPK 通路可改善银屑病的症状, 一些制药公司已经投入开发抑制 p38 MAPK 激活的药物[49]。JNK 通路也被认为是小分子生物制剂治疗银屑病的潜在靶点[50]。未来的研究需要更好地了解银屑病中 MAPK 信号通路的上游和下游分子, 进一步探索 MAPK 通路在银屑病中的具体作用机制, 并通过调控这一通路为银屑病患者提供更有效的治疗策略。

基金项目

2023 年内蒙古自治区硕士研究生科研创新项目(项目号: S20231190Z)。

参考文献

- [1] 史玉玲, 陈文娟. 银屑病共病的现状及诊治[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(3): 221-229.
- [2] 王宁, 王思农, 牛凡琪, 等. 银屑病相关信号通路的中药调控研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024: 1-20.
- [3] Feng, S., Wang, L., Liu, W., Zhong, Y. and Xu, S. (2018) MiR-126 Correlates with Increased Disease Severity and Promotes Keratinocytes Proliferation and Inflammation While Suppresses Cells' Apoptosis in Psoriasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22588. <https://doi.org/10.1002/jcla.22588>
- [4] Kuczyńska, M., Gabig-Cimińska, M. and Moskot, M. (2023) Molecular Treatment Trajectories within Psoriatic T Lymphocytes: A Mini Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1170273. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1170273>
- [5] Servitje, O., Bordas, X., Seron, D., et al. (1996) Changes in T-Cell Phenotype and Adhesion Molecules Expression in Psoriatic Lesions after Low-Dose Cyclosporin Therapy. *Journal of Cutaneous Pathology*, **23**, 431-436. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1996.tb01432.x>
- [6] 杨艳妮, 赵子葳, 李新华. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在寻常型银屑病发病机制中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(18): 136-139.
- [7] Shi, Y.L., Chen, Z.Y., Zhao, Z.H., et al. (2019) IL-21 Induces an Imbalance of Th17/Treg Cells in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Patients. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01865>
- [8] 刘凤杰, 栗玉珍. MAPK 信号通路及 STAT3、STAT5A/B 在银屑病皮损中表达增高[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3020-3023.
- [9] Guo, J., Zhang, H., Lin, W., Lu, L., Su, J. and Chen, X. (2023) Signaling Pathways and Targeted Therapies for Psoriasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, 437. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>
- [10] Qi, X.M. and Chen, G. (2023) 38 γ MAPK Inflammatory and Metabolic Signaling in Physiology and Disease. *Cells*, **12**, Article No. 1674. <https://doi.org/10.3390/cells12131674>
- [11] Kim, E.K. and Choi, E.J. (2010) Pathological Roles of MAPK Signaling Pathways in Human Diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1802**, 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.12.009>
- [12] Mavropoulos, A., Rigopoulou, E.I., Liaskos, C., et al. (2013) The Role of P38 MAPK in the Aetiopathogenesis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Clinical and Developmental Immunology*, **2013**, Article ID: 569751. <https://doi.org/10.1155/2013/569751>
- [13] Ni, X., Xu, Y., Wang, W., et al. (2022) IL-17D-Induced Inhibition of DDX5 Expression in Keratinocytes Amplifies IL-36R-Mediated Skin Inflammation. *Nature Immunology*, **23**, 1577-1587. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01339-3>
- [14] Bertelsen, T., Iversen, L. and Johansen, C. (2018) The Human IL-17A/F Heterodimer Regulates Psoriasis-Associated Genes through I κ B ζ . *Experimental Dermatology*, **27**, 1048-1052. <https://doi.org/10.1111/exd.13722>
- [15] Guo, H., Li, M. and Liu, H. (2022) Selenium-Rich Yeast Peptide Fraction Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in Mice by Inhibiting Inflammation via MAPK and NF- κ B Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2112. <https://doi.org/10.3390/ijms23042112>
- [16] Lin, Z.M., Ma, M., Li, H., et al. (2018) Topical Administration of Reversible SAHH Inhibitor Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions in Mice via Suppression of TNF- α /IFN- γ -Induced Inflammatory Response in Keratinocytes and T Cell-Derived IL-17. *Pharmacological Research*, **129**, 443-452. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.012>
- [17] Lei, H., Li, X., Jing, B., et al. (2017) Human S100A7 Induces Mature Interleukin1 α Expression by RAGE-P38 MAPK-Calpain1 Pathway in Psoriasis. *PLOS ONE*, **12**, E0169788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169788>
- [18] Yu, J., Xiao, Z., Zhao, R., et al. (2018) Astilbin Emulsion Improves Guinea Pig Lesions in a Psoriasis-Like Model by Suppressing IL-6 and IL-22 via P38 MAPK. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 3789-3796. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8343>
- [19] Pang, W., Qi, X., Cao, C., et al. (2018) Inhibitory Effects of TGP on KGF-Induced Hyperproliferation of HaCaT Cells via Suppression of the P38 MAPK/NF- κ B P65 Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 2207-2215. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9177>
- [20] 杭小涵, 李雪, 李楠, 等. 基于 P38MAPK/NF- κ B 信号通路探讨外用应急软膏治疗银屑病的机制研究[J]. 世界临床药物, 2023, 44(3): 215-219+251.
- [21] Torales-Cardena, A., Martinez-Tottes, I., Rodriguez, S., et al. (2015) Cross Talk between Proliferative, Angiogenic, and Cellular Mechanisms Orchestrated by HIF-1 α in Psoriasis. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 607363. <https://doi.org/10.1155/2015/607363>

- [22] Mose, M., Kang, Z., Raaby, L., Iversen, L. and Johansen, C. (2013) TNF α - and IL-17A-Mediated S100 A 8 Expression Is Regulated by p38 MAPK. *Experimental Dermatology*, **22**, 476-481. <https://doi.org/10.1111/exd.12187>
- [23] Kanemaru, K., Nakamura, Y., Totoki, K., et al. (2017) Phospholipase C δ 1 Regulates P38 MAPK Activity and Skin Barrier Integrity. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1079-1090. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.56>
- [24] Gaestel, M. (2016) MAPK-Activated Protein Kinases (MKs): Novel Insights and Challenges. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **3**, Article No. 88. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00088>
- [25] Yu, X.J., Li, C.Y., Dai, H.Y., et al. (2007) Expression and Localization of the Activated Mitogen-Activated Protein Kinase in Lesional Psoriatic Skin. *Experimental and Molecular Pathology*, **83**, 413-418. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.05.002>
- [26] Huang, X.L., Yu, P.X., Liu, M.Y., et al. (2019) ERK Inhibitor JSI287 Alleviates Imiquimod-Induced Mice Skin Lesions by ERK/IL-17 Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **66**, 236-241. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.11.031>
- [27] Ren, K. and Xia, Y. (2022) Lipocalin 2 Participates in the Epidermal Differentiation and Inflammatory Processes of Psoriasis. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 2157-2166. <https://doi.org/10.2147/JIR.S358492>
- [28] Wang, Y., Han, D., Huang, Y., et al. (2024) Oral Administration of Punicalagin Attenuates Imiquimod-Induced Psoriasis by Reducing ROS Generation and Inflammation via MAPK/ERK and NF- κ B Signaling Pathways. *Phytotherapy Research*, **38**, 713-726. <https://doi.org/10.1002/ptr.8071>
- [29] Tu, Z., Wei, W., Zeng, F., et al. (2024) IL-6 Up-Regulates Expression of LIM-Domain Only Protein 4 in Psoriatic Keratinocytes through Activation of the MEK/ERK/NF- κ B Pathway. *The American Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.01.014>
- [30] Wu, Y., Liu, L., Bian, C.X., et al. (2018) MicroRNA Let-7b Inhibits Keratinocyte Differentiation by Targeting IL-6 Mediated ERK Signaling in Psoriasis. *Cell Communication and Signaling*, **16**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0271-9>
- [31] Jiang, M., Li, B., Zhang, J., et al. (2017) Vascular Endothelial Growth Factor Driving Aberrant Keratin Expression Pattern Contributes to the Pathogenesis of Psoriasis. *Experimental Cell Research*, **360**, 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.09.021>
- [32] 罗小梅, 程志勇, 韩晓群, 等. VEGF-VEGFR2 信号通路在银屑病中作用的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2022, 29(5): 482-486.
- [33] Furue, K., Ito, T., Tanaka, Y., et al. (2020) The EGFR-ERK/JNK-CCL20 Pathway in Scratched Keratinocytes May Underpin Koebnerization in Psoriasis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 434. <https://doi.org/10.3390/ijms21020434>
- [34] 葛新红, 唐真真, 焦亚宁, 等. 磷酸化 C-Jun 氨基末端激酶和 P38 丝裂原活化蛋白激酶在寻常性银屑病皮损中的表达[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(4): 248-251.
- [35] Hammouda, M.B., Ford, A.E., Liu, Y., et al. (2020) The JNK Signaling Pathway in Inflammatory Skin Disorders and Cancer. *Cells*, **9**, Article No. 857. <https://doi.org/10.3390/cells9040857>
- [36] Li, H. and Huo, R. (2017) Cyr61/CCN1 Induces CCL20 Production by Keratinocyte via Activating P38 and JNK/AP-1 Pathway in Psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, **88**, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.05.018>
- [37] Novoszel, P., Holmann, M., Stulnig, G., et al. (2021) Psoriatic Skin Inflammation Is Promoted by C-Jun/AP-1-Dependent CCL2 and IL-23 Expression in Dendritic Cells. *EMBO Molecular Medicine*, **13**, E12409. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012409>
- [38] Kanda, N., Kamata, M., Tada, Y., et al. (2011) Human β -Defensin-2 Enhances IFN- γ and IL-10 Production and Suppresses IL-17 Production in T Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **89**, 935-944. <https://doi.org/10.1189/jlb.0111004>
- [39] 高丽, 王俊伟, 杨宇辉. 寻常性银屑病马拉色菌感染与相关细胞因子的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(21): 3284-3287.
- [40] Afonina, I.S., Van Nuffel, E., Baudalet, G., et al. (2016) The Paracaspase MALT1 Mediates CARD14-Induced Signaling in Keratinocytes. *EMBO Reports*, **17**, 914-927. <https://doi.org/10.15252/embr.201642109>
- [41] Gao, L., Li, K., Li, F., et al. (2010) Polymorphisms in the FOXP3 Gene in Han Chinese Psoriasis Patients. *Journal of Dermatological Science*, **57**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.09.010>
- [42] Arasa, J., Terencio, M.C., Andrés, R.M., et al. (2019) Defective Induction of COX-2 Expression by Psoriatic Fibroblasts Promotes Pro-Inflammatory Activation of Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00536>
- [43] Shi, Z.R., Tan, G.Z., Cao, C.X., et al. (2018) Decrease of Galectin-3 in Keratinocytes: A Potential Diagnostic Marker and a Critical Contributor to the Pathogenesis of Psoriasis. *Journal of Autoimmunity*, **89**, 30-40.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.11.002>
- [44] Rizaldy, D., Toriyama, M., Kato, H., *et al.* (2021) Increase in Primary Cilia in the Epidermis of Patients with Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Experimental Dermatology*, **30**, 792-803. <https://doi.org/10.1111/exd.14285>
- [45] Liang, J., Chen, P., Li, C., *et al.* (2019) IL-22 Down-Regulates Cx43 Expression and Decreases Gap Junctional Intercellular Communication by Activating the JNK Pathway in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **33**, 1144-1148. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.07.032>
- [46] Yu, X.J., Li, C.Y., Xu, Y.H., *et al.* (2009) Calcitonin Gene-Related Peptide Increases Proliferation of Human HaCaT Keratinocytes by Activation of MAP Kinases. *Cell Biology International*, **33**, 1144-1148. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.07.003>
- [47] Theoharides, T.C., Zhang, B., Kempuraj, D., *et al.* (2010) IL-33 Augments Substance P-Induced VEGF Secretion from Human Mast Cells and Is Increased in Psoriatic Skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 4448-4453. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000803107>
- [48] 万新, 曾三武. 单味中药调控 MAPK 信号通路在银屑病中的研究进展[J]. *中成药*, 2023, 45(8): 2650-2656.
- [49] Saklatvala, J. (2004) The P38 MAP Kinase Pathway as a Therapeutic Target in Inflammatory Disease. *Current Opinion in Pharmacology*, **4**, 372-377. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.03.009>
- [50] Honma, M. and Hayashi, K. (2021) Psoriasis: Recent Progress in Molecular-Targeted Therapies. *The Journal of Dermatology*, **48**, 761-777. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15727>