

基于网络药理学探讨雷公藤治疗银屑病作用机制的研究

鄢洁¹, 姚闵², 刘洋^{3*}

¹青岛大学附属医院, 山东 青岛

²重庆市荣昌区人民医院, 重庆

³重庆市中医院, 重庆

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月24日

摘要

目的: 基于网络药理学方法分析雷公藤治疗银屑病的作用机制。方法: 使用中药系统药理学平台(TCMSP)数据库搜集雷公藤的主要活性成分和作用靶点, 通过Uniprot进行标准化; 随后通过Genecard、OMIM、DrugBank数据库筛选出银屑病的作用靶点。将银屑病与雷公藤作用靶点取交集, 得到交互靶点。随后通过Draw Venn Diagram构建韦恩图, 将雷公藤与银屑病的共同作用靶点运用STRING网站进行蛋白质-蛋白互作分析(PPI), 并使用Cytoscape进行可视化以及构建疾病-药物-靶点网络图, 使用R语言进行GO富集分析与KEGG通路富集分析。结果: 雷公藤与银屑病的共同靶点70个, GO富集1647条生物过程, 100项分子功能相关, 19项细胞组成相关。KEGG通路富集获得136条信号通路, 主要涉及的通路有Th17细胞分化、IL-17信号通路等。结论: 雷公藤治疗银屑病可能存在多通路、多靶点的可能, 为雷公藤的进一步研发用药提供了参考, 也为银屑病的治疗提供了生物信息学基础。

关键词

雷公藤, 银屑病, 网络药理学

Study on the Mechanism of *Tripterygium wilfordii* in the Treatment of Psoriasis Based on Network Pharmacology

Jie Yan¹, Min Yao², Yang Liu^{3*}

¹Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Rongchang District People's Hospital, Chongqing

³Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the mechanism of treatment of psoriasis based on internet pharmacology *Tripterygium wilfordii*. **Methods:** The main active components and targets of *Tripterygium wilfordii* were collected using the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Platform (TCMSP) database, and standardized by Uniprot; then the targets of psoriasis were screened through Genecard, OMIM, and DrugBank databases. The intersection of psoriasis and *Tripterygium wilfordii* action targets was obtained to obtain interactive targets. Then, a Venn diagram was constructed by Draw Venn Diagram, and the common targets of *Tripterygium wilfordii* and psoriasis were used for protein-protein interaction analysis (PPI) using the STRING website, and Cytoscape was used for visualization and construction of disease-drug-target network diagrams, using R language for GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. **Results:** There are 70 common targets of *Tripterygium wilfordii* and psoriasis, 1647 biological processes are enriched by GO, 100 molecular functions are related, and 19 are related to cellular composition. KEGG pathway enrichment obtained 136 signaling pathways, mainly involving Th17 cell differentiation and IL-17 signaling pathway. **Conclusion:** *Tripterygium wilfordii* may have multiple pathways and multiple targets in the treatment of psoriasis, which provides a reference for the further research and development of *Tripterygium wilfordii* and also provides the basis of bioinformatics for the treatment of psoriasis.

Keywords

Tripterygium wilfordii, Psoriasis, Network Pharmacology

Copyright © 2022 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

雷公藤是我国一种历史悠久、广泛应用的传统中药，其使用有数百年历史。来源于卫矛科植物雷公藤的木质部，具有祛风、解毒、除湿、止痒、消炎、杀虫等功效[1]。现代药理学研究表明，其具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等多种生物活性[2]。银屑病是皮肤科常见的慢性、复发性、炎症性多系统疾病，其发病与遗传、环境、代谢等多因素密切相关，可合并银屑病性关节炎、恶性肿瘤、心血管疾病、抑郁症、代谢综合征(糖尿病、高血压、血脂异常)等[3]。因此在治疗上采用个体化治疗，目前研究较多的是生物制剂的应用，由于其价格较为昂贵，其使用受到一定限制，尤其是针对轻中度患者，中药的使用则成了一个更加适宜的选择。迄今为止其应用也较为广泛，如雷公藤、银屑病一号、昆明山海棠等[4] [5] [6]。但目前对于雷公藤治疗银屑病的网络药理学机制的研究还较少。网络药理学作为一种将系统生物学与计算机生物学相结合的新兴技术，它进一步描述了药物中成分、作用靶点与疾病的交互关系[7]。本研究就中药雷公藤在银屑病中的作用机制进行探讨，旨在通过整合药物代谢动力学数据，进行多重药物靶点预测，为临床上银屑病的治疗提供生物信息学基础。

2. 材料与方法

2.1. 药物活性成分筛选

通过中药系统药理学平台(TCMSP) (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>)对雷公藤进行检索，以口服生物利

用度(OB) $\geq 30\%$, 类药性(DL) ≥ 0.18 作为条件进行筛选[8], 得出相应有效成分的化合物信息, 并利用筛选出的药物有效成分, 于 TCMSp 中筛选出药物的潜在作用靶点。利用 Uniprot (<http://www.uniprot.org>) 数据库, 限定为 “reviewed” “homo sapiens”, 对获得的基因名进行标准化, 同时去除无活性靶点及其对应活性成分。

2.2. 疾病靶点基因的搜集与筛选

利用 Genecard、OMIM、DrugBank 数据库分别以 “psoriasis” 作为关键词进行检索, 得到与银屑病相关的疾病靶点。在 Genecard 数据库中, 以 score 值(相关度值)为限制条件舍去在中位数以下的靶点。在 DrugBank 中, 将基因名通过 Uniprot 进行基因名的标准化, 并删除无效靶点。

2.3. 药物与疾病共同靶点的获得

将雷公藤的主要活性成分潜在靶点与银屑病的作用靶点取交集得到药物疾病共有靶点, 并于 Draw Venn Diagra 在线绘制网站, 绘制韦恩图。

2.4. 药物 - 有效成分 - 疾病 - 作用靶点网络的构建

利用雷公藤的有效成分相对应的靶点基因与疾病的相关靶点基因, 使用 Cytoscape3.7.1 构建网络图并做可视化, 得到药物 - 有效成分 - 疾病 - 作用靶点的网路图。

2.5. 蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将药物与疾病的共同靶点输入 String 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)进行 PPI 网络的构建[9], 将得到了 PPI 网络导入 Cytoscape, 绘制 PPI 网络。

2.6. GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析

为进一步阐明雷公藤作用机制, 利用 String 平台, 选取 P 值 ≤ 0.05 的项目进行筛选, 使用 R 3.6.3, 进行柱状图与气泡图的绘制。

3. 结果

3.1. 雷公藤活性成分与潜在作用靶点

通过 TCMSp 数据库检索关键词 “雷公藤” 得到活性成分 144 个, 调整药代动力学参数(ADME), 以 OB $\geq 30\%$, DL ≥ 0.18 作为筛选条件, 获得雷公藤有效成分 51 个, 详见表 1。根据获得的雷公藤有效成分于 TCMSp 数据库中找出对应的作用靶点, 利用 Uniprot 对进行基因标准化并删掉无效靶点及其对应有效成分重复值, 得雷公藤靶点基因共 142 个。详见表 1。

Table 1. *Tripterygium wilfordii* active ingredients

表 1. 雷公藤有效成分

序号	MOLID	化合物	OB/%	DL
1	MOL000296	hederagenin	36.91	0.8
2	MOL003182	(+)-Medioresinol di-O-beta-D-glucopyranoside_qt	60.69	0.6
3	MOL003184	81827-74-9	45.42	0.5

Continued

4	MOL003185	(1R,4aR,10aS)-5-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-7-isopropyl-8-methoxy-1,4a-dimethyl-4,9,10,10a-tetrahydro-3H-phenanthren-2-one	48.84	0.4
5	MOL003187	triptolide	51.29	0.7
6	MOL003188	Tripchlorolide	78.72	0.7
7	MOL003189	WILFORLIDE A	35.66	0.7
8	MOL003192	Triptonide	67.66	0.7
9	MOL003196	Tryptophenolide	48.5	0.4
10	MOL003198	5 alpha-Benzoyl-4 alpha-hydroxy-1 beta,8 alpha-dinicotinoyl-dihydro-agarofuran	35.26	0.7
11	MOL003199	5,8-Dihydroxy-7-(4-hydroxy-5-methyl-coumarin-3)-coumarin	61.85	0.5
12	MOL003206	Canin	77.41	0.3
13	MOL003208	Celafurine	72.94	0.4
14	MOL003209	Celallocinnine	83.47	0.6
15	MOL003210	Celapanine	30.18	0.8
16	MOL003211	Celaxanthin	47.37	0.6
17	MOL003217	Isoxanthohumol	56.81	0.4
18	MOL003222	Salazinic acid	36.34	0.8
19	MOL003224	Triptiotolnide	56.4	0.7
20	MOL003225	Hypodiolide A	76.13	0.5
21	MOL003229	Triptinin B	34.73	0.3
22	MOL003231	Triptoditerpenic acid B	40.02	0.4
23	MOL003232	Triptofordin B1	39.55	0.8
24	MOL003233	Triptofordin B2	107.7	0.8
25	MOL003234	Triptofordin C2	30.16	0.8
26	MOL003235	Triptofordin D1	32	0.8
27	MOL003236	Triptofordin D2	30.38	0.7
28	MOL003238	Triptofordin F1	33.91	0.6
29	MOL003239	Triptofordin F2	33.62	0.7
30	MOL003241	Triptofordin F4	31.37	0.7

Continued

31	MOL003242	Triptofordinine A2	30.78	0.5
32	MOL003244	Triptonide	68.45	0.7
33	MOL003245	Triptonoditerpenic acid	42.56	0.4
34	MOL003248	Triptonoterpene	48.57	0.3
35	MOL003266	21-Hydroxy-30-norhopan-22-one	34.11	0.8
36	MOL003267	Wilformine	46.32	0.2
37	MOL003278	salaspermic acid	32.19	0.6
38	MOL003279	99694-86-7	75.23	0.7
39	MOL003280	TRIPTONOLIDE	49.51	0.5
40	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.8
41	MOL000211	Mairin	55.38	0.8
42	MOL000422	kaempferol	41.88	0.2
43	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.8
44	MOL002058	40957-99-1	57.2	0.6
45	MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.4
46	MOL004443	Zhebeiresinol	58.72	0.2
47	MOL005828	nobiletin	61.67	0.5
48	MOL007415	[(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate	58.02	0.5
49	MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione	33.12	0.8
50	MOL009386	3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran	52.11	0.5
51	MOL011169	Peroxyergosterol	44.39	0.8

3.2. 银屑病相关靶点的获取

在 Genecard、OMIM、DrugBank 数据库以关键词为“psoriasis”进行检索，使用 Uniprot 进行基因名标准化、删除无靶点及去除重复值后得到银屑病相关基因有 1348 个。

3.3. 雷公藤与银屑病交集靶点与韦恩图

将获得的 1348 个药物作用靶点与 142 个疾病作用靶点取交集，共获得交集靶点 70 个，于 Venn 绘制韦恩图(见图 1)。

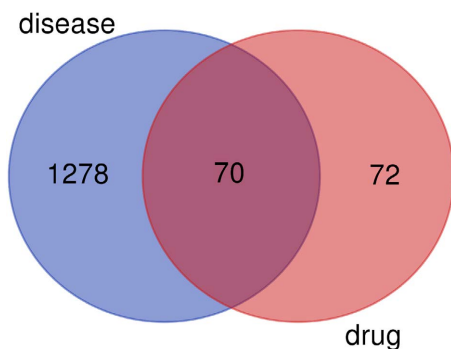


Figure 1. Venn diagram of the intersection targets of *Tripterygium wilfordii* and psoriasis
图 1. 雷公藤与银屑病交集靶点韦恩图

3.4. 雷公藤 - 成分 - 银屑病 - 靶点网络图的构建

利用 Cytoscape 筛选出 22 个药物有效成分，构建雷公藤 - 银屑病的作用靶点的 Network 与 Type 文件，导入 Cytoscape，得到雷公藤 - 成分 - 银屑病 - 靶点网络图。该图共 94 个节点，其中橙红色代表疾病，紫色代表药物，蓝色代表共同作用靶点，绿色代表药物活性成分。雷公藤治疗银屑病主要通过 22 个有效成分作用于有可能对银屑病有影响的该 70 个基因(见图 2)。

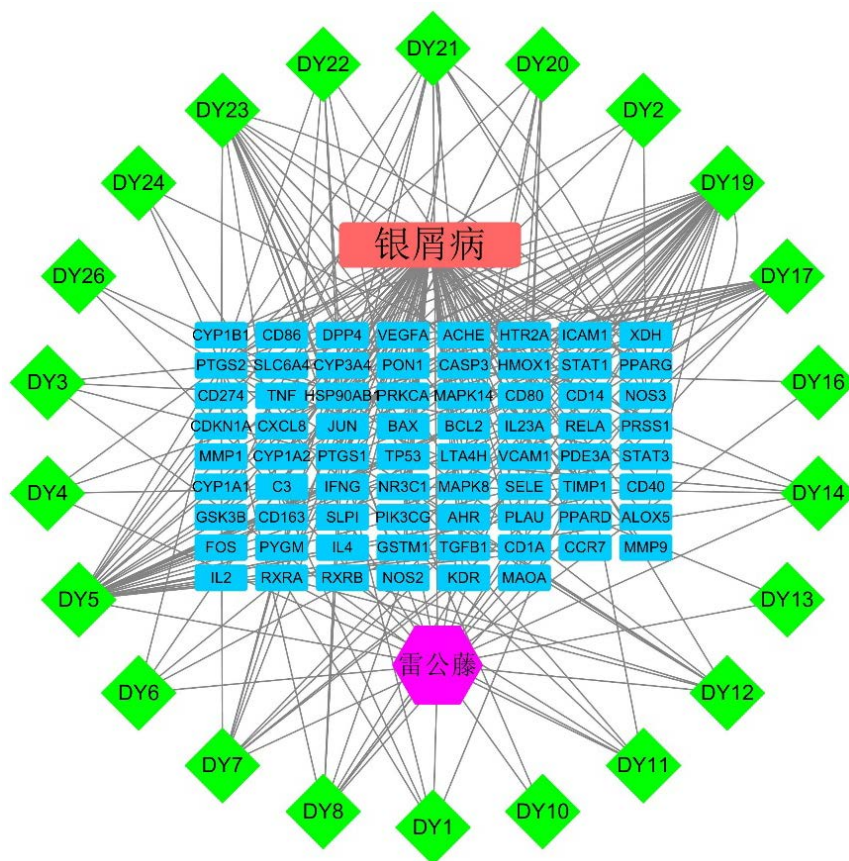


Figure 2. *Tripterygium wilfordii*-component-psoriasis-target network diagram
图 2. 雷公藤 - 成分 - 银屑病 - 靶点网络图

3.5. 蛋白质相互作用(PPI)的网络构建

将 70 个药物 - 疾病交集靶点输入 String 数据库, 得到蛋白质相互作用关系的 PPI 网络图, 再将其导入 Cytoscape 进行 PPI 网络绘制, 节点颜色和大小根据 Degree 值进行调整, 越大、颜色越深, 度值越大, 靶点越重要(见图 3)。其中 Degree 值较高的是 TNF、CXCL8、TP53、PTGS2、VEGFA、IL4、STAT3、MMP9、MAPK8、ICAM1, 其对应的 Degree 值分别为 51, 45, 45, 43, 43, 42, 40, 40, 39, 39。使用 NetworkAnalyzer 工具, 以 degree, betweenness centrality, average shortest path length 和 closeness centrality 这四个参数为参考标准, 通过度值排序, 选取分值大于平均分的基因作为关键靶点, 总共筛选出 33 个关键靶点, 将这 33 个靶点使用 R 软件进行图片绘制(见图 4)。

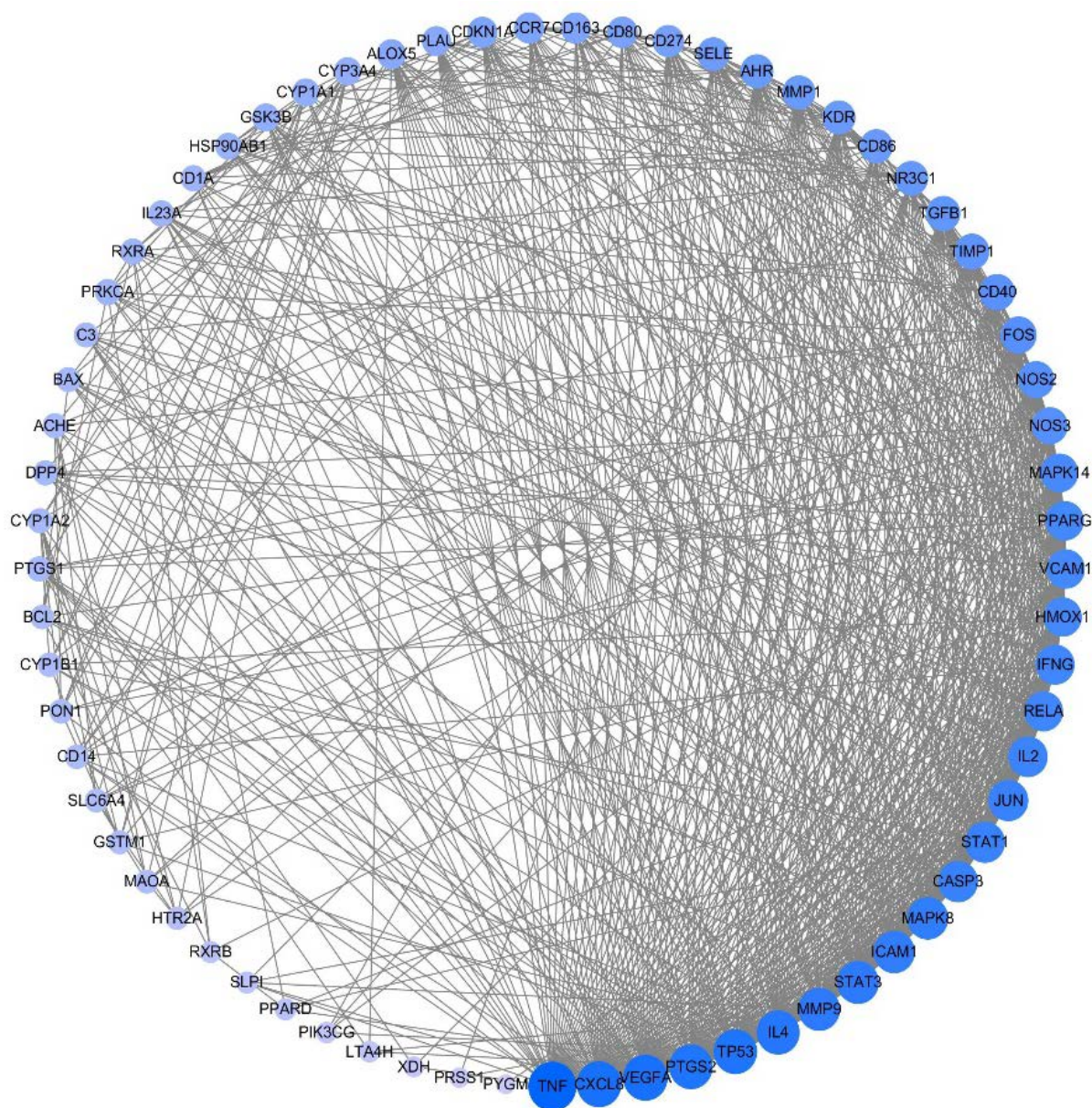


Figure 3. *Tripterygium wilfordii*-psoriasis-related gene-protein interaction network diagram

图 3. 雷公藤 - 银屑病相关基因蛋白质互作网络图

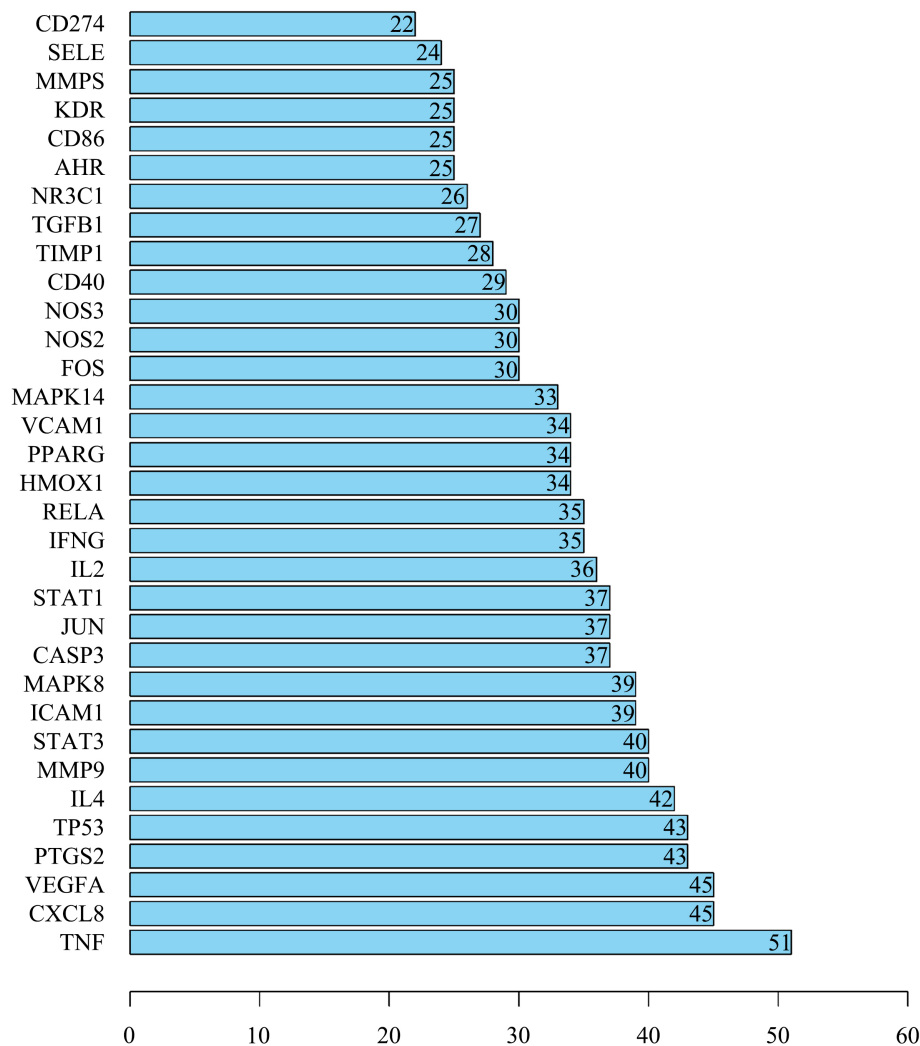


Figure 4. Histogram of *Tripterygium wilfordii*-psoriasis core targets
 图 4. 雷公藤 - 银屑病核心靶点柱状图

3.6. 基因本体(GO)富集分析

使用 String 数据库, 将校正 P 值 ≤ 0.05 的项目进行筛选, 总共富集到 1647 条生物过程, 100 项分子功能相关, 19 项细胞组成相关。使用 R 软件进行气泡图绘制(见图 5)。

3.7. 基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将药物疾病共有靶点进行 KEGG 通路富集分析, 引用 String 数据库, 将校正 P 值 ≤ 0.05 的项目进行筛选, 总共富集到 136 条信号通路, 使用 R 软件对主要的 20 个信号通路进行柱状图和气泡图绘制(见图 6)。

3.8. 药物 - 成分 - 疾病 - 通路 - 靶点网络图的绘制

为了更好的揭示中药、成分与其相应靶点之间的复杂相互作用关系, 以雷公藤对应的主要有效成分、疾病, 富集 KEGG 信号通路以及作用靶点为基础, 进行了中药复方 - 有效成分 - 疾病 - 信号通路 - 作用靶点网络图的绘制(见图 7)。

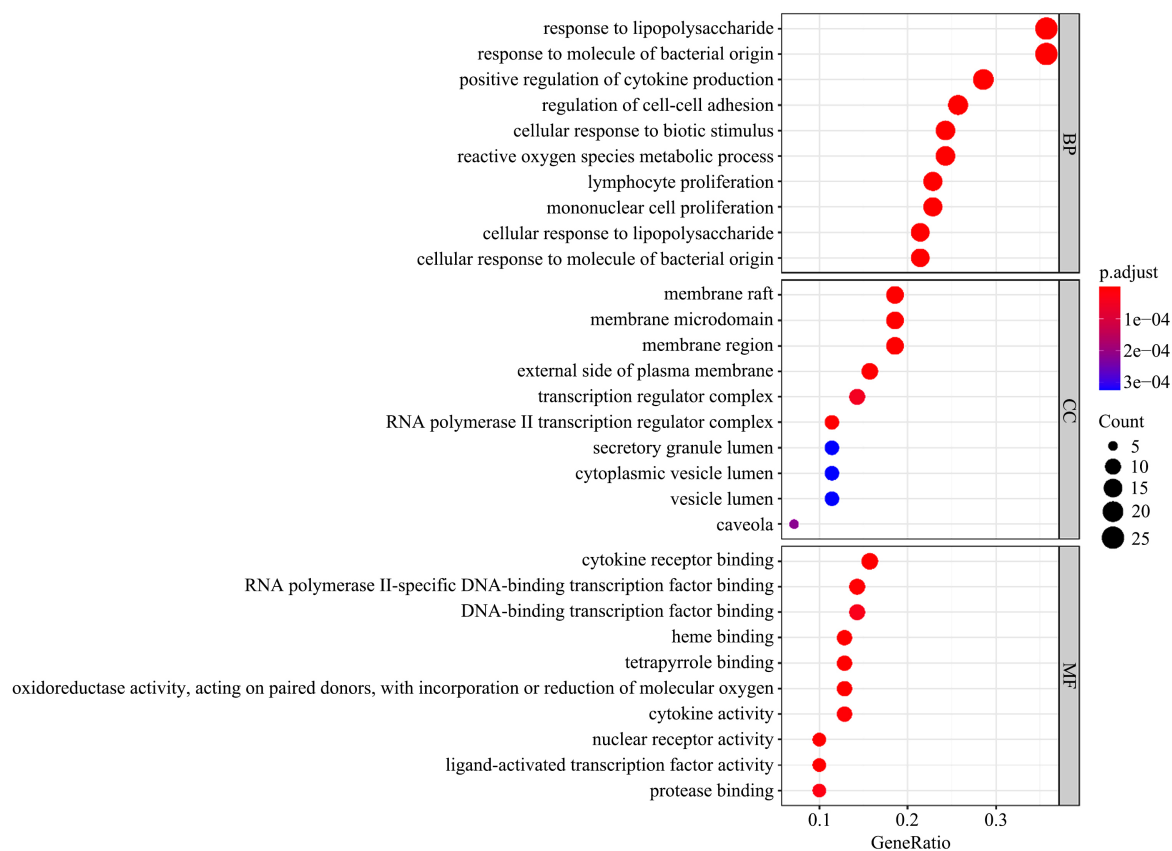


Figure 5. Bubble chart of GO enrichment analysis of psoriasis treated with *Tripterygium wilfordii*

图 5. 雷公藤治疗银屑病 GO 富集分析气泡图

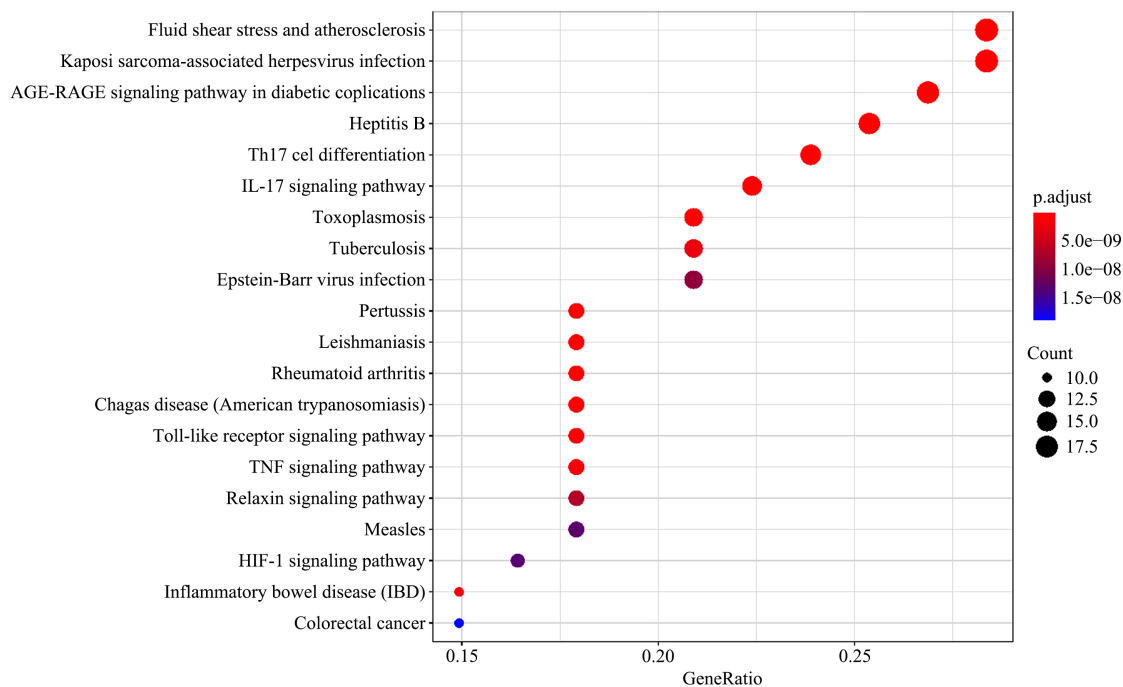


Figure 6. Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis of *Tripterygium wilfordii* in the treatment of psoriasis

图 6. 雷公藤治疗银屑病的 KEGG 通路富集分析气泡图

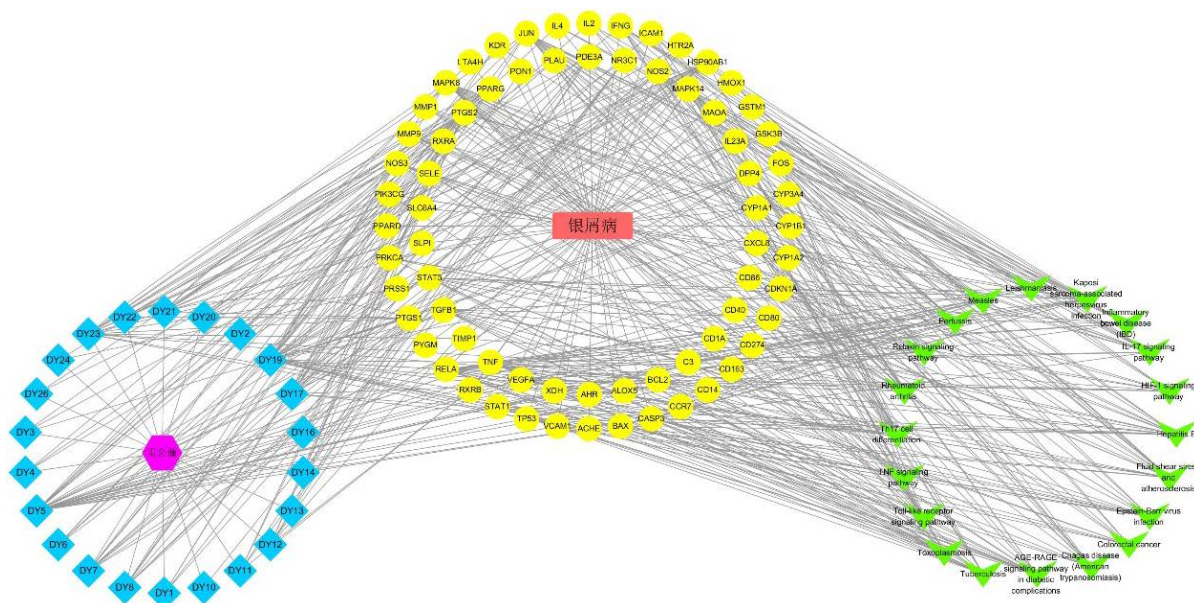


Figure 7. *Tripterygium wilfordii*-component-psoriasis-pathway target network diagram (yellow is the target in the network diagram, blue diamond is the traditional Chinese medicine ingredient, green is the pathway)

图 7. 雷公藤 - 成分 - 银屑病 - 通路靶点网络图(网络图中黄色为靶点, 蓝色菱形为中药成分, 绿色为通路)

4. 讨论

中医网络药理学是从中医的经验医学到循证医学转化的新型研究模式, 通过预测中药的药理学成分及其靶基因寻找疾病相关基因, 然后构建中药 - 基因 - 疾病的网络关系图, 揭示药物 - 基因 - 疾病的关联模型[10]。银屑病是一种慢性的、免疫介导的炎症性皮肤病, 病情反复, 迄今为止尚无根治的方法, 对患者的生理、心理均有影响, 但是可通过控制症状提高患者生活质量, 尤其是病情反复的患者[11]。对于轻中度、病情反复的银屑病患者, 可采用化学性合成性药物或中药治疗[12]。

本研究结果显示雷公藤的有效化合物有 51 个, 作用于银屑病的靶点基因有 142 个。雷公藤活性成分中主要有雷公藤甲素、川陈皮素、山奈酚。雷公藤甲素是具有多种生物活性的二萜内酯, 其治疗银屑病基础为通过干扰早期活化信号转导通路进而抑制 T 细胞的活化与增值[13]。川陈皮素与山奈酚是天然活性物质, 属于黄酮类化合物, 具有免疫调节、抗炎镇痛、抗氧化、抗衰老等作用[14] [15]。因此雷公藤的三个主要有效成分均可通过抗炎、免疫调节的作用对银屑病发挥治疗效果, 较单一成分效果作用效果增强。银屑病三个主要组织病理学特征为角质形成细胞的过度增值与异常分化, 真皮血管与毛细血管袢扩张、延长, 真皮炎症性浸润[16]。已经证明 TNF- α 可通过诱导 CXCL8 等趋化因子的产生致更多的炎症细胞聚集到皮损处, 募集的细胞继续产生 TNF 和干扰素- γ 以进一步放大局部炎症和角质形成细胞的增殖[6]。因此可以推测雷公藤可通过阻断 TNF 抑制炎症细胞浸润, 减少角质形成细胞的过度增值及血管的生成发挥作用。缺氧是银屑病主要病因之一, 在银屑病皮损中, TP53、PTGS2、VEGFA 表达明显增加, TP53 使表皮细胞周期停滞于 G1 期恢复, 明显增强细胞增值[17] [18]。VEGF 是介导血管生成最为重要的因子, 而 PTGS2 不仅在细胞生长分化, 及炎症发生过程中发挥直接作用, 还可通过上调 VEGF 促进血管生成[19]。综上, 在银屑病皮损中, TP53、PTGS2、VEGFA 表达明显增加可导致角质形成细胞过度增值和分化, 真皮毛细血管生长增加, 炎症细胞浸润。本研究中, 雷公藤治疗银屑病的关键靶点 TNF、CXCL8、TP53、PTGS2 和 VEGFA 对应的 Degree 值排前 5 位。因此可以推测雷公藤治疗银屑病可能通过抑制 TP53、PTGS2、VEGFA 及 CXCL8 等多个细胞因子的表达, 进而抑制角质形成细胞过度增值, 血管增加, 贯穿整个组织

病理学变化过程的发挥作用。本研究通过对 KEGG 通路分析得知, 雷公藤治疗银屑病的潜在通路众多, 其中主要涉及到 Th17 细胞分化、IL-17 信号通路等。几项经典研究强调了 T 细胞在银屑病发病机理中的重要性, 研究表明局部用咪喹莫特可诱导银屑病样皮肤炎性反应, 由 IL-23/IL-17 轴和活化的 DC 介导[6] [20] [21]。IL-23 为 DC 和巨噬细胞所分泌, 并刺激 Th17 细胞分化与增殖, IL-23 通过激活 Th17 细胞释放 IL-17, IL-22 和 TNF- α , 他们会参与进一步的炎症反应、诱导角质形成细胞增殖和银屑病的其他标志性特征[22]。我们据此推测, 雷公藤在治疗银屑病的过程中可能通过 IL-23/IL-17 轴信号通路发挥抗炎、调节角质细胞增殖与分化、调节免疫等作用。

综上所述, 本研究基于网络药理学技术与方法分析了雷公藤治疗银屑病的作用机制, 我们可得出雷公藤对银屑病的治疗可通过多成分-多靶点的特点发挥药理学作用, 并找出了发挥治疗作用的主要药物成分。通过雷公藤-银屑病共同作用靶点做 GO 生物功能与 KEGG 信号通路分析, 我们可以推测到雷公藤通过复杂的整体调节、多功能、多通路的方式以达到治疗银屑病的目的。根据银屑病的发病机制, 推测出雷公藤治疗银屑病的机制与过 Th17 细胞分化、IL-17 信号通路密切相关, 并通过多种炎性介质发挥抗炎、调节免疫及细胞凋亡等发挥治疗作用。为后续深入研究雷公藤治疗银屑病的机制提供了靶点和方向。

参考文献

- [1] 黄翠琿, 区宝琳, 赖梓麒, 邓剑平, 王一飞, 王治平. 中国药典 2015 年版及其临床用药须知收载治疗湿疹成方制剂的用药特点分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 6.
- [2] 康冰亚, 等. 雷公藤的药理作用及临床应用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 102-106.
- [3] Lebwohl, M. (2018) Psoriasis. *Annals of Internal Medicine*, **168**, itc49-itc64. <https://doi.org/10.7326/AITC201804030>
- [4] 杨文玲, 陈是静, 李卉丹, 宋海桢, 罗晓玲. 银屑病一号方浸洗结合针刺背俞穴改善血热型银屑病患者症状及生活质量效果分析[J]. 四川中医, 2020, 38(6): 178-181.
- [5] 王天文, 等. 昆明山海棠片对银屑病动物模型的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 547-551.
- [6] Ru, Y., et al. (2020) Role of Keratinocytes and Immune Cells in the Anti-Inflammatory Effects of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. in a Murine Model of Psoriasis. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, **77**, Article ID: 153299. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153299>
- [7] Zhang, R., Zhu, X., Bai, H. and Ning, K. (2019) Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 123. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00123>
- [8] 郑霞, 靖博宇, 李秋华, 温雯. 基于中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)分析巴戟天的有效化学成分及临床应用[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(5): 72-76.
- [9] Szklarczyk, D., et al. (2019) STRING v11: Protein-Protein Association Networks with Increased Coverage, Supporting Functional Discovery in Genome-Wide Experimental Datasets. *Nucleic acids Research*, **47**, D607-D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
- [10] Bu, D., et al. (2021) FangNet: Mining Herb Hidden Knowledge from TCM Clinical Effective Formulas Using Structure Network Algorithm. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **19**, 62-71. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.11.036>
- [11] Tada, Y., et al. (2021) Uncovering the Unmet Needs among Psoriasis Patients in the Asia-Pacific Region. *The Journal of Dermatology*, **48**, 1665-1674. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16072>
- [12] Gendrisch, F., et al. (2021) The Effect of Herbal Medicinal Products on Psoriasis-Like Keratinocytes. *Biomolecules*, **11**, 371. <https://doi.org/10.3390/biom11030371>
- [13] Tong, L., et al. (2021) Triptolide: Reflections on Two Decades of Research and Prospects for the Future. *Natural Product Reports*, **38**, 843-860. <https://doi.org/10.1039/D0NP00054J>
- [14] 梁奕尧, 等. 《中国药典》2020 版陈皮质量标准修订的研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022(2): 142-146.
- [15] 黄伟, 罗雅琴, 王晓. 基于网络药理学的八珍汤治疗免疫性血小板减少症的作用机制[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(10): 930-935.
- [16] Brown, G., et al. (2017) Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor-Induced Psoriasis: Systematic Review of Clinical Features,

-
- Histopathological Findings, and Management Experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **76**, 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>
- [17] 李新华, 张开明, 康玉英. 银屑病患者 T 细胞对表皮 c-myc、bcl-2 及 p53 蛋白表达影响的实验研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(3): 147-149.
- [18] 崔红宙, 张开明, 王丽. 银屑病 p53 通路表观遗传机制的研究动态[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2010, 9(6): 395-397.
- [19] Benhadou, F., *et al.* (2020) Epidermal Autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 Functions Mediate Psoriasis-Like Disease. *Science Advances*, **6**, eaax5849. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5849>
- [20] Mizuguchi, S., *et al.* (2021) Mitochondrial Reactive Oxygen Species Are Essential for the Development of Psoriatic Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 714897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714897>
- [21] Lai, R., *et al.* (2018) Proanthocyanidins: Novel Treatment for Psoriasis That Reduces Oxidative Stress and Modulates Th17 and Treg Cells. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, **23**, 130-135. <https://doi.org/10.1080/13510002.2018.1462027>
- [22] Li, B., *et al.* (2019) Total Glucosides of Paeony Attenuates Animal Psoriasis Induced Inflammatory Response through Inhibiting STAT1 and STAT3 Phosphorylation. *Journal of Ethnopharmacology*, **243**, Article ID: 112121. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112121>