

# 中药单体对银屑病IL-21功能干预的研究进展

于帆, 闫景东\*

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年7月2日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月22日

## 摘要

银屑病又俗称为“牛皮癣”, 是较常见且易复发的一种自身免疫性疾病, 也是伴随慢性炎症性的皮肤病。由于其具有较高的发病率和多程度的瘙痒, 疾病过程迁延日久, 困扰病患较其他多数皮肤病时间长, 阶段治疗后容易加重且复发, 重点是青壮年不易解脱, 因此极大地影响患者皮肤舒适和精神健康, 故银屑病是目前皮肤科范畴着重研究的疾病之一, 研究发现, IL-21通过促进T细胞增殖、诱导Th17分化和增强Th17细胞功能参与银屑病的发病机制, 并且部分中药单体和中药有效成分对IL-21的功能有调节作用, 因此, 本综述旨在总结IL-21与银屑病的关系、中药单体对IL-21功能及其信号通路干预, 并探讨IL-21在银屑病的发病机理和治疗作用, 以期为临床提供潜在的诊断、用药和治疗等多方面策略。

## 关键词

银屑病, IL-21, 中药单体

# Research Progress on Functional Intervention of Traditional Chinese Medicine Monomers on IL-21 in Psoriasis

Fan Yu, Jingdong Yan\*

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 2<sup>nd</sup>, 2023; accepted: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Psoriasis, also known as “psoriasis”, is a common and easily relapsed autoimmune disease, as well as a chronic inflammatory skin disease. Because it has a high incidence rate and multiple degrees

\*通讯作者。

of itching, the disease process has lasted for a long time, and the trouble time for psoriasis is longer than that of most other skin diseases. After stage treatment, it is easy to aggravate and relapse, focusing on making Young adult difficult to get rid of, so it greatly affects the skin comfort and mental health of patients. Therefore, psoriasis is one of the diseases focused on in dermatology at present. The study found that IL-21 participates in the pathogenesis of psoriasis by promoting T cell proliferation, inducing Th17 differentiation, and enhancing Th17 cell function. Moreover, some traditional Chinese medicine monomers and active ingredients have regulatory effects on the function of IL-21. Therefore, this review aims to summarize the relationship between IL-21 and psoriasis, the intervention of traditional Chinese medicine monomers on IL-21 function and its signaling pathway, and explore the pathogenesis and therapeutic effect of IL-21 in psoriasis, in order to provide potential diagnostic, medication, and treatment strategies for clinical use.

## Keywords

Psoriasis, IL-21, Monomer of Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2023 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

银屑病是一种慢性免疫介导的炎症性皮肤病[1], 尚未明确发病机制且涉及内皮细胞、角质细胞和免疫细胞(如 T 淋巴细胞和巨噬细胞)的复杂疾病, 主要表现为红色斑块、高出皮肤的实质损害、周围濡湿、炎症刺激表皮产生鳞屑等症状, 具有复杂的遗传结构, 主要影响关节和皮肤[2] [3] [4] [5]。根据银屑病患者报告, 表明他们常伴有巨大的心理社会负担, 导致认知功能、体力活动和生活质量明显下降[6]。银屑病又是一种全身性炎症性疾病, 主要由皮肤的免疫反应起作用, 这种免疫反应受遗传易感性以及环境刺激(如皮肤感染、创伤和药物)的影响。白细胞介素-17 (IL-17)被认为是主要的炎症细胞因子, 其主要功能是激活组织反应, 启动中性粒细胞控制的免疫防御[7]。在之前的报道中, TGP 治疗明显降低了耳朵厚度( $P < 0.01$ ), TH17 细胞浸润到银屑病病变中, 循环 TH17 水平在银屑病患者外周血中的细胞升高, 并与银屑病病发范围和严重分级指标(PASI)呈正相关[8]。牛皮癣是由于遗传和环境等多种因素相互作用, 通过免疫介导共同通路, 最终导致角质细胞增生而引起的多基因遗传病。T 细胞真皮层浸润是本病组织病理的最主要特征, 根据此病的发展过程与免疫系统的关系, 从皮损中活化 T 细胞释放的细胞因子(IL-21, IL-1、6、8, IFN- $\gamma$  等), 刺激质形成细胞增殖, 维持和促进银屑病病程等方面进行推测, 并有大量研究表明, 在银屑病的发展过程中, 朗格罕斯细胞扮演着举足轻重的角色[9]。

## 2. IL-21 简介

2000 年发现白细胞介素-21 (interleukin-21, IL-21), 经鉴定为多功用的细胞因子, 主要是由滤泡辅助性 T 细胞(Tfh 细胞)、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17)和自然杀伤细胞(NK)所生成。近十年来, 研究人员对 IL-21 影响免疫系统的机理进行了深入的研究。大量研究显示, IL-21 在自身免疫性疾病的发展过程中扮演着致病的关键角色。IL-21 转导出多种生物学效应, 能够诱导 Th17 T 细胞促进增殖、平衡辅助 T 细胞亚群, 增生 Tfh 和 Th17 细胞的发育, 抑制调节性 T 细胞(Treg)发育, 诱导 B 细胞生成和分化为浆细胞, 产生更多的免疫球蛋白, 能够参与机体的自然免疫和后天免疫[10], 调节 B 淋巴细胞的抗体应答等[11], 另外, 用于阻断 IL-21 信号通路的抗 IL-21 抗体(IL21 antibody)或 IL-21 R-Fc 融合蛋白, 已表

明治疗效果,一定程度减轻了银屑病症状。部分 IL-21 的靶基因,如 B 淋巴细胞诱导的成熟蛋白 1 (Blimp-1)、细胞因子信号转导(SOCS)抑制剂、G 蛋白偶联的七跨膜受体(CXCR5)和原癌基因(Bcl-6)均在免疫应答中起到至关重要的作用[12]。因此,IL-21 与自身免疫性疾病有关,除了对银屑病,还例如I型糖尿病(T1D),类风湿性关节炎(RA),系统性红斑狼疮(SLE),原发性干燥综合征(pSS),免疫性血小板减少症(ITP)和自身免疫性甲状腺疾病(AITD)。各项研究显示,这种增加的白细胞介素-21 与系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎中的滤泡辅助性 T 细胞、效应 B 细胞、自我抗体、病例报告和病情正相关关系。此外,IL-21 已被用作 SLE、RA、T1D 和牛皮癣小鼠模型的治疗靶标,它通过与 IL-21 (interleukin-21 receptor, IL-21R)受体结合,在特定刺激物存在的条件下具有多重功能,促使 B 淋巴细胞在 IL-21 受体结合后增殖分化,形成抗体分泌细胞(antibody-secreting cells, ASC),同时还能够促进 NK 细胞的生成且能够调节其增殖和分化。活化 Tfh 还能调控 IL-21 的分泌,影响外周血中 IL-21 的水平,然后推动影响炎症反应的进程,引起银屑病的疾病发作和过程。由此可知,查核外周血中活化的 Tfh 细胞比例及血清 IL-21 影响因子浓度有助于协助评估银屑病病患其疾病的发展情况[13]。IL-21 能诱导活体内角化细胞增生,与自身免疫性疾病的免疫应答变化有关[14]。事实上,还需要更多的研究来揭示潜在的机制。

### 3. IL-21 与银屑病的关系

吴越阳等[14]通过比较银屑病患者患病受损皮肤和未患病健康皮肤,经检测发现,受损肌肤处的 IL-21 蛋白和核糖核酸(mRNA)含量明显升高。离体实验确认出,胸腺依赖性淋巴细胞、囊依赖细胞(骨髓依赖性淋巴细胞)、来源于骨髓淋巴样干细胞的自然杀伤细胞以及受损皮肤部位的角化细胞都是以 IL-21 受体表达的,且 IL-21 能够促进角化细胞的生长发育。进一步研究发现,在不断给小鼠静脉滴注实验 4 天后鼠皮显示为皮肤细胞增生活跃,同时伴有表皮和真皮层的炎性细胞浸透,说明 IL-21 能诱导活体内角化细胞增生(pagetic cell)。综合来看,银屑病表皮增生的过程中,IL-21 是有参与的。

薛国辉[15]通过酶联免疫吸附测定检测 IL-21 分别在银屑病患者和健康对照者外周血血清中的水平,结果表明银屑病患者血清 IL-21 水平明显高于对照组[(104.08 ± 39.11) pg/ml vs (64.86 ± 26.30) pg/ml],差异有统计学意义(P < 0.05),显示了银屑病发病过程中 CD4+CXCR5+Tfh 和 CD4+CXCR5+ICOS+Tfh 细胞均反常呈现。根据相关性分析结果显示 CD4+CXCR5+ICOS+Tfh 细胞与银屑病皮肤损害发病面积和严重程度指数(PASI)相关性显著,该结果能够当成银屑病活跃度的新评定依据,且它和 IL-21 水平的相关性发现 Tfh 或许是通过分泌高水平 IL-21 推动导致银屑病产生的。

此前已有学者发现银屑病与 IL-21 的高度表达有关[16],在检测银屑病患者和健康对照者血清 IL-21 水平时,发现银屑病患者其 IL-21 浓度明显高于对照者,并证实银屑病患者皮损中 IL-21 mRNA 和蛋白质浓度均有明显上升,并发现银屑病的发生与含有 IL-21 基因的染色体 4Q27 位点基因多态性密切相关。近年来,有学者认为,银屑病皮损中存在大量的可诱导初始 T 细胞产生 IL-21 的细胞因子因子是由 CD4 阳性细胞或辅助性 T 细胞产生的,这些细胞因子是最早活化的[17]。在银屑病异种移植小鼠模型中发现,其特异性中和抗体阻断 IL-21 后,表皮增生大幅度减少,CD4 阳性细胞或辅助性 T 细胞炎性因子的基因表达减少,这为皮肤银屑病医学诊疗开拓了新的思想门径[18]。

Shi [1]结果表明,在人类银屑病异种移植小鼠样板中,IL-21 的阻断减轻了皮肤炎症,表明 IL-21 在人类银屑病中的关键作用。该研究结果表明,白细胞介素 21 受体(IL-21R)能在银屑病患者外周血淋巴细胞和单核细胞中和肌肤受损部位高度表达,IL-21 能促进 CD4+T 细胞增殖和 Th17 细胞分化,以及促进 IL-17A 和 IL-22 的分泌。说明 IL-21 通过促进 T 细胞增殖、诱导 Th17 分化和增强 Th17 细胞功能参与银屑病的发病机制。

相关研究表明:在银屑病中 IL-21 有可能通过促进角质形成细胞增殖而促进银屑病的发生,Tfh 细胞

可促进角质形成细胞增殖, 并阻截 IL-21 从而限制这种提升作用产生的能力。银屑病组较健康对照组可明显得出 B 细胞在体外推进角质形成细胞(keratinocyte)增加繁殖的速度更快。该研究结果表明了白细胞介素-21、滤泡辅助性 T 细胞及骨髓的多能干细胞在银屑病病情发作过程中起关键作用, 为以后银屑病在免疫方面的医治提供了适量的参考[19]。

## 4. 中药单体对银屑病 IL-21 功能的干预

### 4.1. 川陈皮素

川陈皮素(Nobiletin), 又名“橙皮苷”, 具有抗炎[20]、抗氧化[21]、抗诱变[22]、抑菌、保护心血管[23]和抵抗癌症[24]等各种药理效力。在动物模型中, 相关研究证实, 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)被认为是一种重要的致炎因子, 且较 IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )表达浓度具有更加重要的临床意义[25]。由此可以看出, 川陈皮素靶向 IL-21R 受体浓度可以充分减少大鼠踝关节组织内高迁移率蛋白 HMGB1 的表达浓度, 从而降低细胞的炎性状态。橙皮苷抑制核转录因子(NF- $\kappa$ B)和促炎细胞因子, 如重组人白介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ , 并具有抗炎作用。Zhang Qiang [26]通过给予去卵巢(OVX)大鼠 10 周口服川陈皮素, 表明了川陈皮素对骨质疏松 OVX 大鼠模型的抗骨质疏松作用, 并且评估了不同生化参数, 如碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)、磷(P)、钙(Ca)和抗氧化参数等。因此, 可以推测出川陈皮素在银屑病皮损中, 能够减少炎症损害, 加速银屑病的康复过程。

### 4.2. 雷公藤多苷

雷公藤多苷(GTW)为一种独立的新成分, 是一种非甾体免疫抑制剂, 能够抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及单核巨噬细胞系统, 通过对细胞免疫、体液免疫系统的抑制作用, 能明显降低血液中各种细胞因子的数量并抑制约束各部位炎性反应的行为, 对保持机体免疫平衡有不可估量的影响[27] [28] [29] [30]。研究表明, 类风湿关节炎患者 Tfh 细胞及 IL-21 水平较正常对照组明显升高, 其水平与患者临床功能评分存在正相关关系。孙凤艳[31]通过观察口服雷公藤多苷和双氯芬酸钠肠溶片与对照组只服用双氯芬酸钠肠溶片患者的治疗效果及 Tf H 细胞、IL-21 蛋白的变化, 发现雷公藤多苷通过对 T 淋巴细胞起作用, 从而抑制 Tfh 细胞增殖, 来降低 IL-21 水平。IL-21 不仅能促进滤泡性辅助性 T 细胞、辅助性 T 细胞 17 等淋巴细胞的增殖, 强化 CTL 细胞、自然杀伤细胞毒性, 引诱 B 细胞分化为浆细胞, 且实现抑制树突状细胞的免疫调节作用, 促进 B 细胞和 NK 细胞有序死亡, 推动负性调节性 T 细胞的免疫抑制作用, 上述功能均证实 IL-21 有利于机体促进清除乙型肝炎的免疫应答, 不难猜测在免疫性疾病银屑病中其的参与机制。更有研究显示[32]雷公藤多苷观察组治疗后可以明显降低转化生长因子  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)和升高 IL-21 水平表达, 纠正了儿童紫癜性肾炎(HSPN)患儿低 IL-21 和高 TGF- $\beta$ 1 免疫紊乱状态, 这为临床银屑病的诊治提供了新的借鉴。

### 4.3. 丹皮酚

丹皮酚(Paeonol)又称牡丹酚, 具有较好的药理活性, 大量研究证实, 具有解热抗菌、抗炎、抗癌、镇定催眠以及对心血管的保护功效, 具有显效、弱毒等优势, 引起了广泛的重视, 具有一定的临床开发价值[33]。据郭琳等[34]研究表明, 低浓度的 Pae 对正常大鼠的多种免疫指标有明显的改善作用, 这与丹皮酚的消炎效果和免疫效果密不可分。丹皮酚注射剂可以明显增强免疫细胞的免疫功能, 当 Pae 作用于细胞免疫系统时, 能促进淋巴系统分泌抗炎性因子, 通过增强酸性非特异性酯酶(ANAE)活性发挥效果, 不仅能增强白细胞吞噬细菌的能力, 还能提高机体非特异性免疫力。在抗体芯片检测各细胞因子的表达中, 丹皮酚对正常组、模型组与丹皮酚组大鼠外周血中 CD4+T 细胞因子表达的影响表明, 模型组大鼠外

周血中的 CD4+T 细胞因子 IL-2、IL-4、IL-21、IL-17 与正常组相比, 表达明显增加( $P < 0.05$ )。大鼠丹皮酚组的 IL-2、IL-4、IL-21 和 IL-17 的表达水平较模型组有明显的下降( $P < 0.05$ ), 其中 IL-2、IL-4 和 IL-17 的表达水平与正常组的表达水平差距不大。针对 IL-21 浓度, 各组之间都存在差异, 丹皮酚组水平较模型组水平降低 17.04%, 此成绩证实丹皮酚能够提高 CD4+T 细胞亚型调节性 T 细胞的比例, Pae 可以通过抑制 CD+T 细胞亚型 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞比重紊乱来治疗溃疡性结肠炎, 而这一作用与 Pae 可以约束 IL-23R/Jak2/Stat3 信号通路活性相关[35]。在大鼠 CD4+T 细胞亚群中 Pae 对其相关细胞因子表达的作用机理的研究中, 利用葡聚糖硫酸钠盐诱导制备溃疡性结肠炎大鼠模型, 通过研究丹皮酚对大鼠 CD4+T 各细胞亚群比例、转录因子表达水平的影响, 对大鼠结肠粘膜组织 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞表达水平的影响和对 IL-23R/Jak2/Stat3 信号通路蛋白表达水平的影响, 实验证实 Pae 确实可以促进 CD4+T 细胞亚型比例保持平衡, 提升 FOXP3 (是调节性 T 细胞 Treg 的标志物)表达水平, 降低 GATA 结合蛋白 3、多克隆抗体和转录因子 T-Bet 的表达水平, IL-2、IL-4、IL-21 和 IL-17 表达水平, TH1、TH2 和 TH17 细胞表达水平, 减缓 IL-23R 和 JAK-2 表达水平, 还可以减少信号转导和转录激活因子 3 的磷酸化, 增强 smad 的磷酸蛋白表达水平, 改善疾病炎症症状。

#### 4.4. 赶黄草

赶黄草(*Penthorum chinense*), 又名“扯根菜”, 性温、味甘、弱毒, 具有清热祛毒、利去祛湿消肿、活血、平肝健脾、祛黄疸的作用[36]。肝苏颗粒主要是由古藜赶黄草的全草入药, 其主要成分没食子酸和槲皮素, 研究说明以黄草为主要成分的制剂对患者谷丙转氨酶(ALT)的改善、病毒学反应、肝纤维化等均有明显的缓解作用[37]。相关资料表明赶黄草具有抗乙型肝炎和护肝的功效, 这与之前的研究结果相吻合。纵观国内外研究表明, 免疫调节剂干扰素可能具有提高乙肝病毒携带者 IL-21 水平的作用, HBe Ag 阴性组的 IL-21 水平显著高于阳性组[38] [39]。莫菁莲等[40]通过查看在派罗欣( $\alpha$ -干扰素)治疗的前提下补用肝苏颗粒对 IL-21 表达的影响的, 发现在派罗欣治疗后血清中 IL-21 水平显著较治疗前有所提高, 且观察组上升幅度越加明显。由此可知, 肝苏颗粒中赶黄草也具有一定的免疫调节作用, 这或许与其对抗银屑病的作用机制相关。

#### 4.5. 紫草素

紫草素(Shikonin)是从中药紫草中提取的化学式为  $C_{16}H_{16}O_5$  的一种脂溶性衍生化合有机物, 大量研究表明, 紫草素具有抗炎、抗菌、免疫调节和促进伤口愈合等多种作用[41]。王勋[42]通过对构建的野百合碱大鼠模型腹腔注射紫草素进行观察, 运用免疫荧光法并结合激光共聚焦显微镜扫描, 来检查白细胞介素的表达, 表明紫草素干预改善野百合碱诱导肺动脉高压大鼠右心血流动力学及肺血管重构, 其作用机制可能与抑制 IL-6 及其下游信号 IL-21、CD163 有关。Tao 等[43]研究表明紫草素联合甲氨蝶呤可减少红斑、银屑病发病面积和严重程度, 能够调节巨噬细胞的极化来抑制银屑病的进展, 这有助于治疗银屑病。

#### 4.6. 白芍总苷

白芍总苷(Total glucosides of paeonia TGP)是一种抗炎免疫调节剂, 是从常见的中药白芍饮片中提取的有效成分, 能抑制 T 淋巴细胞的活化, 调节第一型 T 辅助细胞/辅助性 T 淋巴细胞 2 细胞亚群的平衡, 抑制炎症介质的合成和释放, 诱导形成调节性 T 细胞, 降低炎症因子的表达水平, 起到抗炎的效果[44]。白芍总苷中有多种成分, 如芍药苷(PF)、氧化芍药苷、苯甲酰基芍药苷等。芍药苷是白芍总苷的主要成分, 已被认为对治疗银屑病有效[45]。基于对白芍总苷治疗中度蛋白尿型紫癜性肾炎的临床疗效的研究, 发现 TGP 组效果好于常规组, 并未出现严重后遗症。因此, 通过降低 TFH 细胞比例, 从而抑制 IL-21、

IL-4 等炎症因子的合成和释放, 最终抑制机体炎症反应的发生。吕萌等[13]研究结果表明检测外周血活化 Tfh 比例及血清 IL-21 水平有助于患者的病情判断, 观察组血清中 IL-21 水平显著高于对照组, 表明 IL-21 作为 Thf 的多效细胞因子参与银屑病的疾病过程。在 TGP 对 CIA 小鼠症状的治疗作用研究中[46], 结果显示与对照组相比, 促炎细胞因子(IL-21、IL-6 和 TNF- $\alpha$ )和抗 II 型胶原的浓度、Ig G2a 抗体、模型组的抗体显著增加。TGP 和 PF 治疗可下调血清中 Ig G2a 的分泌以及 IL-21、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的表达水平。其中, TGP-H 组的疗效最为显著, 这些结果表明 TGP 对胶原诱导的小鼠关节炎的症状和免疫炎症具有治疗作用。通过胶原蛋白诱导关节炎(CIA)小鼠模型试验, 发现口服 TGP 不仅能改善症状, 还能抑制骨破坏, 这与疾病的严重程度和不良功能有关, 其抗关节炎作用归因于 TGP 通过 STAT3 信号通路抑制脾脏 Tfh 细胞分化和 GC 形成, 从而抑制自身免疫反应。对于 H & E 染色, 与对照组相比, 模型组观察到角化不良, 伴有颗粒细胞减少和颗粒层变薄, 同时还观察到表皮中的棘突和真皮上部的毛细血管扩张; 与模型组相比, TGP 或阿昔洛韦治疗可明显改善表皮角化过度 and 角化不全, 表明 TGP 可改善病理损伤。以上研究结果表明, TGP 可能是一种潜在的抗银屑病有效药剂。

## 5. 小结与展望

IL-21 具有非常广泛的生物学特性, 参与了非特异性免疫和获得性免疫等多个步骤, 也是近年来新发现的功能较多的免疫调节因子, 对单核巨噬细胞、NK 细胞、以及 T 细胞和 B 细胞均有调节和激活作用[18]。在许多实验中发现, Th17 细胞是一种单独的 T 细胞谱系, 在暴露于转化生长因子  $\beta$ 、IL-6 和 IL-23 时被激活, 并产生细胞因子 IL-21、IL-17 和 IL-22, 在银屑病的发病机制上起到了核心作用[47] [48] [49]。川陈皮素、雷公藤多苷、丹皮酚、赶黄草、紫草素、白芍总苷这六种中药单体对银屑病 IL-21 功能的干预能够在一定程度上减缓银屑病的发病程度, 并且能够预防银屑病的发生。丹皮酚、雷公藤多苷均可以通过调控细胞因子信号抑制物 1(SOCS1)蛋白水平, 抑制 JAK1/STAT3 途径, 进而约束下游肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  的表达, 起到抗炎、调节免疫功能的作用。IL-21 在多种疾病如肿瘤、自身免疫疾病和感染性疾病等中都扮演着重要的角色, 但对于 IL-21 参与其他某种疾病发展过程的具体机制尚不明确, 还需进行下一步深入研究。

## 参考文献

- [1] 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 1865. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01865>
- [2] Di Cesare, A., Di Meglio, P. and Nestle, F.O. (2009) The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **129**, 1339-1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>
- [3] Yang, L.T., Li, B., Dang, E.L., *et al.* (2016) Impaired Function of Regulatory T Cells in Patients with Psoriasis Is Mediated by Phosphorylation of STAT3. *Journal of Dermatological Science*, **81**, 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.11.007>
- [4] Miyoshi, K., Takaishi, M., Nakajima, K., *et al.* (2011) Stat3 as a Therapeutic Target for the Treatment of Psoriasis: A Clinical Feasibility Study with STA-21, a Stat3 Inhibitor. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**, 108-117. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.255>
- [5] Yang, L.T., Jin, L., Ke, Y., *et al.* (2018) E3 Ligase Trim21 Ubiquitylates and Stabilizes Keratin 17 to Induce STAT3 Activation in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **138**, 2568-2577. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.016>
- [6] Rapp, S.R., Feldman, S.R., Exum, M.L., *et al.* (1999) Psoriasis Causes as Much Disability as Other Major Medical Diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **41**, 401-407. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70112-X)
- [7] 于研, 刘晓洁, 张峻岭. 白细胞介素-17 抑制剂在银屑病中的应用进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(5): 472-476.

- [8] Li, B.B., He, S.C., Liu, R., *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>
- [9] 刘芳, 庞晓文, 张萍, 等. 银屑病患者血清 IL-6、IL-25、IL-31 表达及其临床意义[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 987-991.
- [10] Parrish-Novak, J., Dillon, S.R., *et al.* (2000) Interleukin21 and Its Receptor Are Involved in NK Cell Expansion and Regulation of Lymphocyte Function. *Nature*, **408**, 57-63. <https://doi.org/10.1038/35040504>
- [11] Frhlich, C., Ehrhardt, J., Krüger, D., *et al.* (2020) Pregnancy Status Alters IL-21-Mediated Effects on Murine B Lymphocytes. *Reproduction*, **159**, 351-359. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0407>
- [12] Long, D., Chen, Y.J., Wu, H.J., Zhao, M. and Lu, Q.J. (2019) Clinical Significance and Immunobiology of IL-21 in Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **111**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.013>
- [13] 吕萌, 沈萃萃. 银屑病患者外周血滤泡辅助性 T 细胞比例、血清 IL-21 水平变化及其与病情的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(8): 93-95.
- [14] 吴越阳, 铁璐. IL-21 参与银屑病表皮增生过程[J]. 生理科学进展, 2010(1): 21.
- [15] 薛国辉, 华琳, 刘晓峰, 等. 外周血循环滤泡辅助性 T 细胞及 IL-21 在银屑病中的表达及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(11): 1645-1648, 1652.
- [16] Caruso, R., Bott, E., Sarra, M., *et al.* (2009) Involvement of Interleukin-21 in the Epidermal Hyperplasia of Psoriasis. *Nature Medicine*, **15**, 1013-1015. <https://doi.org/10.1038/nm.1995>
- [17] Costanzo, A., Chimenti, M.S., Botti, E., *et al.* (2010) IL-21 in the Pathogenesis and Treatment of Skin Diseases. *Journal of Dermatological Science*, **60**, 61-66. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.08.016>
- [18] 胡萍, 何丽, 申焕君, 等. IL-21 与疾病关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(9): 996-999.
- [19] 李思彤. 滤泡性辅助性 T 细胞、IL-21 及 B 细胞对 HaCaT 细胞增殖及细胞周期的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [20] Wilmsen, P.K., Spada, D.S. and Salvador, M. (2005) Antioxidant Activity of the Flavonoid Hesperidin in Chemical and Biological Systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 4757-4761. <https://doi.org/10.1021/jf0502000>
- [21] Li, S.M., Sang, S.M., Pan, M.H., *et al.* (2007) Anti-Inflammatory Property of the Urinary Metabolites of Nobiletin in Mouse. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 5177-5181. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.096>
- [22] Miyazawa, M., Okuno, Y., Fukuyama, M., Nakamura, S. and Kosaka, H. (1999) Antimutagenic Activity of Polymethoxyflavonoids from *Citrus aurantium*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **47**, 5239-5244. <https://doi.org/10.1021/jf990176o>
- [23] Guthrie, N., Kurowska, E.M. and Manthey, J.A. (2010) Compositions and Methods of Treating, Reducing and Preventing Cardiovascular Diseases and Disorders with Polymethoxyflavones. US Patent No. WO2001070029A1.
- [24] Walle, T. (2007) Methoxylated Flavones, a Superior Cancer Chemopreventive Flavonoid Subclass? *Seminars in Cancer Biology*, **17**, 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2007.05.002>
- [25] 刘中兵. 川陈皮素抑制 IL-21/IL-21R 介导类风湿关节炎的炎症反应研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [26] Zhang, Q., Song, X., Chen, X., *et al.* (2021) Antiosteoporotic Effect of Hesperidin against Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats via Reduction of Oxidative Stress and Inflammation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22832. <https://doi.org/10.1002/jbt.22832>
- [27] 周铭, 马丽华, 崔颖, 等. 雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者外周血 T 细胞的免疫抑制作用[J]. 中国药房, 2014, 25(47): 4441-4443.
- [28] 王小强, 刘刚. 芪藤地黄颗粒联合雷公藤多苷片治疗IV期糖尿病肾病的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015(19): 2060-2064.
- [29] 张榕, 吴春玲, 李舒帆, 等. 雷公藤多苷联合来氟米特治疗老年活动性类风湿性关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011(12): 2194-2196.
- [30] 陈晶晶, 赵巧萍. 雷公藤多苷片联合低分子肝素钙治疗小儿紫癜性肾炎的临床疗效及免疫调节机制研究[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(6): 32-35.
- [31] 孙凤艳, 姜淑华, 平利峰, 等. 雷公藤多苷对类风湿性关节炎患者滤泡辅助性 T 细胞及 IL-21 的影响[J]. 医学综述, 2016(3): 566-569.
- [32] 杨培花, 范娟, 马格. 雷公藤多苷对儿童紫癜性肾炎 TGF- $\beta$ 1 和 IL-21 表达的影响以及临床价值研究[J]. 中国中

中西医结合肾病杂志, 2016, 17(4): 341-342.

- [33] Wang, Y.Q., Dai, M., Zhong, J.C. and Yin, D.K. (2012) Paeonol Inhibits Oxidized Low Density Lipoprotein-Induced Monocyte Adhesion to Vascular Endothelial Cells by Inhibiting the Mitogen Activated Protein Kinase Pathway. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **35**, 767-772. <https://doi.org/10.1248/bpb.35.767>
- [34] 郭琳, 郭伟. 英丹皮酚制剂不同给药途径在家兔体内的药动学研究[J]. 辽宁医学院学报, 2007, 28(4): 4-8.
- [35] 刘霞. 丹皮酚对溃疡性结肠炎的治疗效果及机制研究[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [36] 于磊, 唐尧, 张蕊, 等. 肝苏颗粒治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 20-22.
- [37] 唐奇远, 何清, 白冰, 等. 肝苏治疗慢性乙型肝炎的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(8): 978-984.
- [38] Ma, S.W., Huang, X., Li, Y.Y., *et al.* (2012) High Serum IL-21 Levels after 12 Weeks of Antiviral Therapy Predict HBeAg Seroconversion in Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **56**, 775-781. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.020>
- [39] 邹敏, 李珉珉, 李晓娟, 等. 不同治疗方案对慢性乙型肝炎患者血清白介素 21 水平的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(9): 1284-1286, 1289.
- [40] 莫菁莲, 王政. 肝苏颗粒对慢性乙型肝炎患者 IL-21 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 284-286.
- [41] 马琴国, 李天庆. 紫草化学成分及药理作用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(2): 78-80.
- [42] 王勋. 紫草素调控白细胞介素-6 治疗肺动脉高压的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [43] Tao, T.J., Chen, Y., Lai, B.C., *et al.* (2022) Shikonin Combined with Methotrexate Regulate Macrophage Polarization to Treat Psoriasis. *Bioengineered*, **13**, 11146-11155. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2062090>
- [44] Shao, K.F., Guan, F.G., and Dong, C. (2021) [Clinical Effect and Mechanism of Total Glucosides of Paeony in the Adjuvant Therapy for Children with Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: A Prospective Randomized Controlled Study]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **23**, 49-54.
- [45] Wang, Y.N., Zhang, Y., Wang, Y., *et al.* (2013) The Beneficial Effect of Total Glucosides of Paeony on Psoriatic Arthritis Links to Circulating Tregs and Th1 Cell Function. *Phytotherapy Research*, **28**, 372-381. <https://doi.org/10.1002/ptr.5005>
- [46] Li, H., Cao, X.Y., Dang, W.Z., *et al.* (2019) Total Glucosides of Paeony Protects against Collagen-Induced Mouse Arthritis via Inhibiting Follicular Helper T Cell Differentiation. *Phytomedicine*, **65**, Article ID: 153091. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153091>
- [47] Kerstin, W., Ellen, W., Elizabeth, W., *et al.* (2006) IL-22 Regulates the Expression of Genes Responsible for Antimicrobial Defense, Cellular Differentiation, and Mobility in Keratinocytes: A Potential Role in Psoriasis. *European Journal of Immunology*, **36**, 1309-1323. <https://doi.org/10.1002/eji.200535503>
- [48] Yan, Z., Dimitry, M.D., Patricia, V., *et al.* (2007) Interleukin-22, a T<sub>H</sub>17 Cytokine, Mediates IL-23-Induced Dermal Inflammation and Acanthosis. *Nature*, **445**, 648-651. <https://doi.org/10.1038/nature05505>
- [49] Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., *et al.* (2010) Effects of AIN457, a Fully Human Antibody to Interleukin-17 A, on Psoriasis, Rheumatoid Arthritis and Uveitis. *Science Translational Medicine*, **2**, 52-72. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001107>