

杨羽,赵菊花,黎官印,等. 可善挺通过抑制 C5a/C5aR1 通路对银屑病小鼠皮肤炎症和自噬的调控作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 21-28.

Yang Y, Zhao JH, Li GY, et al. Cosentyx regulates skin inflammation and autophagy in psoriasis mice through the C5a/C5aR1 signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 21-28.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.08.004

可善挺通过抑制 C5a/C5aR1 通路对银屑病小鼠皮肤炎症和自噬的调控作用

杨羽,赵菊花*,黎官印,李达,王洁,陈颖,李燃

(川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院,四川南充 637000)

【摘要】 目的 本研究拟通过咪喹莫特(IMQ)小鼠银屑病模型,探究可善挺(Cosentyx)通过 C5a/C5aR1 通路对银屑病小鼠皮肤炎症和自噬的调控作用。**方法** 8周龄雄性 BALB/c 小鼠 27 只,随机分成 3 组(每组 9 只):空白对照组(Blank group)、银屑病模型组(Model group)、可善挺治疗组(Cosentyx-treat group),除空白对照组外,其余两组采用咪喹莫特(IMQ)制备银屑病模型,可善挺治疗组给与可善挺(第 1、6、13 天皮下注射,1 d 两次,每次 4.5 mg/kg)干预。通过 HE 染色观察可善挺对银屑病模型小鼠皮肤组织的病理损伤的影响,通过 ELISA 检测小鼠皮损组织中促炎因子 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 的分泌情况,通过分光光度法检测小鼠皮损组织中髓过氧化物酶(MPO)活性,通过 Western blot 检测小鼠皮损组织中 Beclin 1 的表达量和 LC3-II/LC3-I 值,通过免疫组化法检测小鼠皮损组织 C5a、C3、C5aR1、C1qB 的表达水平。**结果** 可善挺抑制了皮损组织中 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 的表达,提高了 Beclin 1 的表达和 LC3-II/LC3-I 比值,同时可善挺下调了 C5a/C5aR1 通路中 C1qB、C3、C5a、C5aR1 分子的表达。**结论** 可善挺抑制了 C5a/C5aR1 通路,可以通过 C5a/C5aR1 通路调控银屑病皮损组织中炎症因子的表达,减缓银屑病炎症反应,同时可善挺增强了银屑病皮损组织中自噬作用,但无法确定可善挺是否通过 C5a/C5aR1 通路对银屑病皮损组织中自噬作用进行调控,因此机制还需进一步确定。

【关键词】 银屑病炎症;可善挺;C5a/C5aR1 通路;自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0021-08

Cosentyx regulates skin inflammation and autophagy in psoriasis mice through the C5a/C5aR1 signaling pathway

YANG Yu, ZHAO Juhua*, LI Guanyin, LI Da, WANG Jie, CHEN Ying, LI Ran

(Nanchong Central Hospital, the Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the regulatory effect of Cosentyx on skin inflammation and autophagy in psoriasis mice (IMQ-induced) through the C5a/C5aR1 pathway. **Methods** Twenty-eight 8-week-old BALB/c male mice were assigned to three groups of nine mice each: Blank, Psoriasis-Model, and Cosentyx-Treated Groups. All except the Blank Group received IMQ and the Cosentyx-Treated Group was treated with Cosentyx (subcutaneous injection, 4.5 mg/kg twice a day on days 1, 6, and 13). HE staining was used to observe the effect of Cosentyx on pathological damage in the skin of psoriasis mice. ELISA was used to measure the secretion of the proinflammatory cytokines IL-4, IL-8, TNF- α , and

【基金项目】 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(18PJ421)。

【作者简介】 杨羽(1988—),女,主治医师,硕士,研究方向:皮肤性病学。E-mail: yu707yang@sina.com

【通信作者】 赵菊花(1977—),女,主任医师,硕士生导师,研究方向:皮肤性病学。E-mail: 214104642@qq.com

IL-1 β in psoriasis mouse skin. Spectrophotometry was used to observe the activity of medullary peroxidase (MPO) in mouse skin. Western blot analyses were used to measure Beclin 1 expression and LC3-II/LC3-I values. Immunohistochemistry analyses were performed to detect the expressions of C5a, C3, C5aR1, and C1qB in skin. **Results** Cosentyx inhibited the expressions of IL-4, IL-8, TNF- α , IL-1 β , and MPO in dermal tissues, improved Beclin 1 expression and the LC3-II/LC3-I ratio, and downregulated the expressions of C1qB, C3, C5a, and C5aR1. **Conclusions** Cosentyx inhibited the C5a/C5aR1 pathway, regulated the expression of inflammatory cytokines in psoriasis skin, and slowed psoriasis inflammation. Cosentyx enhanced autophagy in psoriasis skin tissues but we did not determine whether Cosentyx controlled autophagy through the C5a/C5aR1 pathway. Therefore, the mechanism requires further study.

[Keywords] psoriasis inflammation; Cosentyx; C5a/C5aR1 pathway; autophagy

银屑病是一种具有强遗传易感性和自身免疫性致病特征的慢性炎症性皮肤病^[1],对患者的身体健康和 生活质量产生显著影响^[1-3]。可善挺(司库奇尤单抗注射液, Cosentyx)是临床上治疗中度至严重斑块性银屑病的药物,通过拮抗 IL-17 治疗银屑病^[4]。最近有研究表明 C5a/C5aR1 通路在咪喹莫特(IMQ)诱导的小鼠银屑病皮损中的重要性^[5],提示可以通过调节 C5a/C5aR1 信号缓解炎症反应,治疗银屑病。但迄今为止,可善挺是否通过 C5a/C5aR1 通路治疗银屑病尚无报道,因此本试验通过咪喹莫特制造银屑病小鼠模型,探究可善挺通过 C5a/C5aR1 通路对银屑病小鼠皮肤炎症和自噬的调控作用,为临床上治疗银屑病提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

27 只雄性 8 周龄 BALB/c 小鼠, SPF 级, 体重(25 \pm 2) g, 购于成都达硕生物有限公司[SCXK(川)2020-030], 实验在四川大学华西医院动物实验中心进行[SYXK(川)2018-119], 本实验严格按照 3R 原则进行, 并通过了四川大学华西医院动物管理和使用委员会(IACUC)审批(IACUC 2020310A)。

1.2 主要试剂与仪器

可善挺[®](1 mL: 150 mg, 司库奇尤单抗注射液, Cosentyx, 瑞士诺华公司); 咪喹莫特(IMQ)乳膏(181201, 四川明欣药业有限责任公司); 兔抗 LC3(ab48394)、兔抗 Beclin(ab62557)、C1qB 兔抗(ab92508)、C3 兔抗(ab200999)、C5a 兔抗(ab202039)、C5aR1 兔抗(ab252435)均购自英国 Abcam 公司; 酶标仪(美国, 赛默飞); ECL 凝胶成像系统(美国, BIO-RAD 公司)等。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组

小鼠适应性饲养 1 周后, 将小鼠随机分为 3 组,

每组 9 只: 分别为空白对照组(Blank group)、银屑病模型组(Psoriasis-model group)、可善挺治疗组(Cosentyx-treat group), 分组具体处理如下:

空白对照组(Blank group): 仅做备皮处理, 使小鼠背部暴露出约 4 cm \times 4 cm 矩形无毛区域。如备皮过程中不慎划伤小鼠皮肤, 则立即使用百多邦软膏外涂于患处避免感染并将受伤小鼠单笼饲养直至伤口痊愈。

银屑病模型组(Psoriasis-model group): 备皮, 使小鼠背部暴露出约 4 cm \times 4 cm 矩形无毛区域, 用 0.06~0.07 g 咪喹莫特乳膏均匀涂抹于小鼠背部无毛区域, 厚度约为 1~2 mm, 充分涂抹以使药物被皮肤吸收, 早晚各一次, 涂抹 7 d。7 d 后小鼠皮肤造模区域出现鳞屑、红斑以及脱屑情况, 表明造模成功。同时从造模开始的第 1、6、13 天在银屑病造模部位附近进行皮下注射生理盐水, 1 d 两次(早晚各一次), 每次 30 μ L/kg, 两次则 60 μ L/kg, 避免在银屑病皮损部位进行注射。

可善挺治疗组(Cosentyx-treat group): 治疗组造模方式与模型组相同, 然后分别从造模开始的第 1、6、13 天在银屑病造模部位附近进行皮下注射可善挺[®](司库奇尤单抗注射液), 1 d 两次(早晚各一次), 每次 30 μ L/kg, 两次则 60 μ L/kg, 避免在银屑病皮损部位进行注射。

分别在造模第 2、7、14 天均采用脱颈椎法处死, 每次 3 只, 用无菌手术剪剪取小鼠背部靶皮损皮肤, 并将该皮肤组织平均分为若干份保存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存备用。

1.3.2 HE 染色

将小鼠皮损组织用 4% 中性甲醛溶液固定, 浓度梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 成片, 苏木精与伊红染色, 在显微镜下观察第 14 天各组小鼠局部皮损组织的病理学改变拍照并保存。

1.3.3 ELISA 检测

将皮损组织匀浆加入 ELISA 板中,室温孵育,洗板 5 次后加入酶联亲和物,室温孵育,洗板,加入底物溶液,室温下避光孵育,最后加入终止液终止反应。测定 450 nm 处吸光度(A)值。用 IL-4、IL-8、TNF- α 和 IL-1 β 的标准品分别制备梯度浓度的工作液,测定标准曲线,计算第 2、7、14 天局部皮损组织中促炎因子 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 的分泌情况。

1.3.4 髓过氧化物酶(MPO)活性检测

按照 MPO 检测试剂盒说明书(中国,南京建成生物有限公司)将皮损组织与试剂二混合成 5% 匀浆,加入试剂三,37 $^{\circ}$ C 水浴 15 min,分装成两管,均加入试剂四,然后其中一管加显色剂,另一管加双蒸水作为对照,37 $^{\circ}$ C 水浴 30 min,加入试剂七,60 $^{\circ}$ C 水浴 10 min,水浴后立即在 460 nm 处测其吸光度值。然后对第 2、7、14 天各组小鼠局部皮损组织中性粒细胞(MPO)的浸润情况进行计算,计算活性值公式如下:

$$\text{MPO 活力(U/g 组织湿片)} = (\text{测定 OD 值} - \text{对照 OD 值}) / (11.3 \times \text{取样量})。$$

1.3.5 Western blot 检测

通过皮损组织组织蛋白提取、BCA 法蛋白浓度确定、SAS-PAGE 凝胶电泳、转膜、蛋白免疫印迹、显色反应等步骤,显色后的蛋白使用 Bio-Rad 全功能成像系统采集图像,Image-Pro Plus 分析光密度,以 β -actin 为内参,空白对照组目标蛋白质相对含量为 1,计算各组蛋白质的相对表达量,以此检测第 2、7、14 天各组小鼠自噬相关基因 Beclin 1 和自噬体的经典标记物微管相关蛋白 LC3-II/LC3-I 蛋白在各组小鼠局部皮损组织中的表达量。

1.3.6 免疫组化法检测

将小鼠皮损组织切片后,选用 3% H_2O_2 阻断 5 min, PBS 洗涤,选择加入对应的缓冲液,孵化 10 min,洗涤,滴入 5% BSA 封闭液,室温孵化 30 min,滴入抗体进行孵育,洗涤,生物素标记,二抗孵育,洗涤,BAD 显色,苏木素复染,在显微镜下观察 C5a、C3、C5aR1、C1qB 的表达情况,并利用图像分析利用成像自动分析系统 Image-ProPlus 进行光密度扫描处理,求出各个标本的积分光密度(IOD)与面积;平均光密度(AOD)即为积分光密度与面积的比值,代表各组标本中细胞化学反应强度的变化。免疫组织化学染色图片显示棕黄色为阳性。

1.4 统计学方法

用 SPSS 19.0 分析软件进行数据处理分析,数据结果均以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析进行组间比较,分析方法为 Duncan 多重比较方法, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 可善挺减缓银屑病模型小鼠皮肤损伤程度

HE 染色结果见图 1,空白对照组皮肤组织表皮结构完整清晰,角化层明显,复层扁平上皮层较薄,细胞排列较为整齐紧密;真皮内胶原纤维交错排列,胞质红染,均匀;结缔组织与脂肪层结构清晰可见;皮下肌层肌纤维排列整齐,体积大小均一,细胞核形态正常,核仁多分布四周;未见明显病理变化。而通过咪喹莫特造模后,可见复层扁平上皮层增厚,细胞排列紊乱,表皮外层覆盖一层痂皮;真皮浅层部分胶原纤维坏死,坏死区域内可见少量的单个圆形深染的淋巴细胞浸润,较多长椭圆形的成纤维细胞和长梭形的纤维细胞增生,真皮内出血,可见较多红细胞渗出于纤维组织之间。经可善挺治疗后,皮肤复层扁平上皮层增厚、细胞排列紊乱、真皮浅层部分胶原纤维坏死、真皮浅层部分内淋巴细胞浸润和真皮内出血情况等均有所改善,表明可善挺能明显抑制咪喹莫特诱导的银屑病引起的小鼠局部皮肤损伤。

2.2 可善挺减轻银屑病模型小鼠皮肤炎症反应

通过对小鼠皮损组织中 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 的分泌量检测(见图 2)发现,银屑病模型组小鼠皮损组织中 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 分泌量在第 2、7、14 天均显著高于空白对照组($P<0.05$),表明咪喹莫特诱导了小鼠局部皮损组织的炎症。经可善挺治疗后,第 2 天,与造模组相比,IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 分泌量均下降($P>0.05$),治疗第 7 天,可善挺治疗组 IL-4 分泌量显著低于造模组($P<0.05$),IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 也低于造模组($P>0.05$),治疗第 14 天,可善挺治疗组 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 分泌量均显著低于造模组($P<0.05$),这些结果提示可善挺可以降低皮损组织中促炎因子 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 的分泌和减轻中性粒细胞(MPO)的浸润情况,从而减轻咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠皮肤炎症反应。

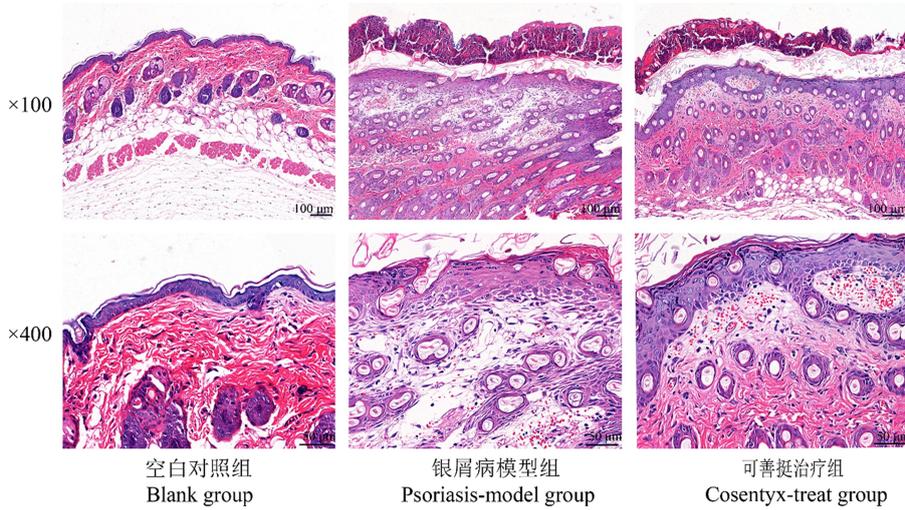
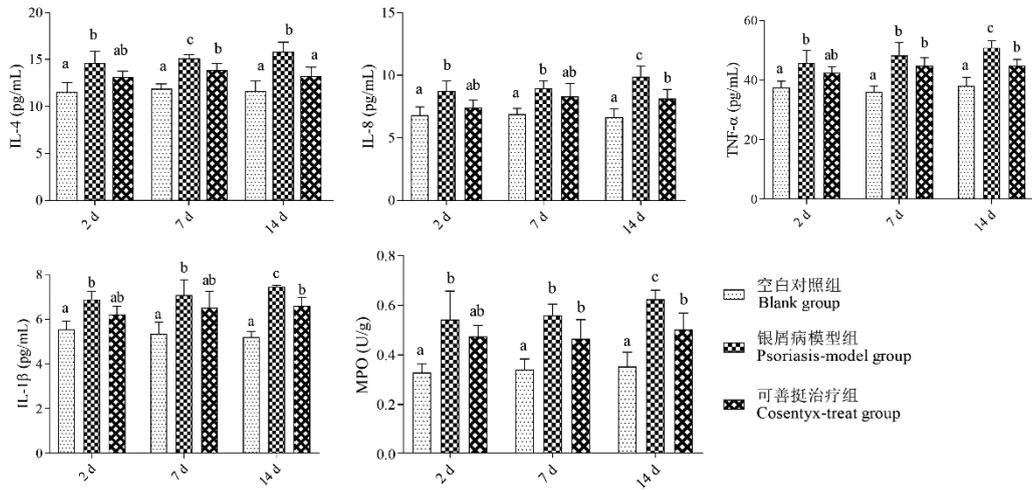


图 1 小鼠皮肤 HE 染色结果

Figure 1 HE staining results of mouse skin



注:组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 2 皮损组织中 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 和 MPO 的检测结果

Note. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

Figure 2 Results of IL-4, IL-8, TNF- α , IL-1 β , and MPO in lesion tissue

2.3 可善挺增强银屑病模型小鼠皮肤组织自噬活性

Beclin 1 和 LC3-II/LC3-I 检测结果如图 3 所示,银屑病模型组小鼠 Beclin 1 相对蛋白表达量和 LC3-II/LC3-I 比值在第 2、7、14 天均显著低于空白对照组($P < 0.05$),提示咪喹莫特诱导的银屑病降低了细胞自噬活性。可善挺治疗第 2 天,治疗组 Beclin 1 相对蛋白表达量和 LC3-II/LC3-I 比值均高于模型组,但差异不显著($P > 0.05$),治疗第 7 天和第 14 天,治疗组 Beclin 1 相对蛋白表达量和

LC3-II/LC3-I 比值显著高于模型组($P < 0.05$),本实验结果表明可善挺能增强银屑病模型小鼠皮肤组织自噬活性。

2.4 可善挺对银屑病模型小鼠 C5a/C5aR1 通路的影响

2.4.1 可善挺对银屑病模型小鼠 C1qB 分子表达的影响

免疫组化法检测小鼠皮损组织 C1qB 分子表达结果图 4 所示,结果表明,实验的第 2 天,第 7 天和第 14 天咪喹莫特诱导的银屑病模型组小鼠皮损组

织 C1qB 分子均被广泛活化。在实验的第 7 天和第 14 天,与银屑病模型组相比,可善挺治疗组小鼠皮损组织中 C1qB 分子活化被抑制,其中第 7 天 C1qB 分子表达显著降低 ($P < 0.05$)。

2.4.2 可善挺对银屑病模型小鼠 C3 分子表达的影响

免疫组化法检测小鼠皮损组织 C3 分子表达结果如图 5 所示,结果表明,实验的第 2 天,第 7 天和第 14 天咪喹莫特诱导的银屑病模型组小鼠皮损组织 C3 分子均被广泛活化。在实验的第 2 天和第 7 天,与银屑病模型组相比,可善挺治疗组小鼠皮损组织 C3 分子活化被明显抑制 ($P < 0.05$),表明可善挺抑制了 C3 分子的表达。

2.4.3 可善挺对银屑病模型小鼠 C5a 分子表达的影响

免疫组化法检测小鼠皮损组织 C5a 分子表达结果如图 6 所示,结果表明,实验的第 2 天,第 7 天和第 14 天咪喹莫特诱导的银屑病模型组小鼠皮损组织 C5aR1 分子均被广泛活化。在实验的第 2 天、第 7 天和第 14 天,与银屑病模型组相比,可善

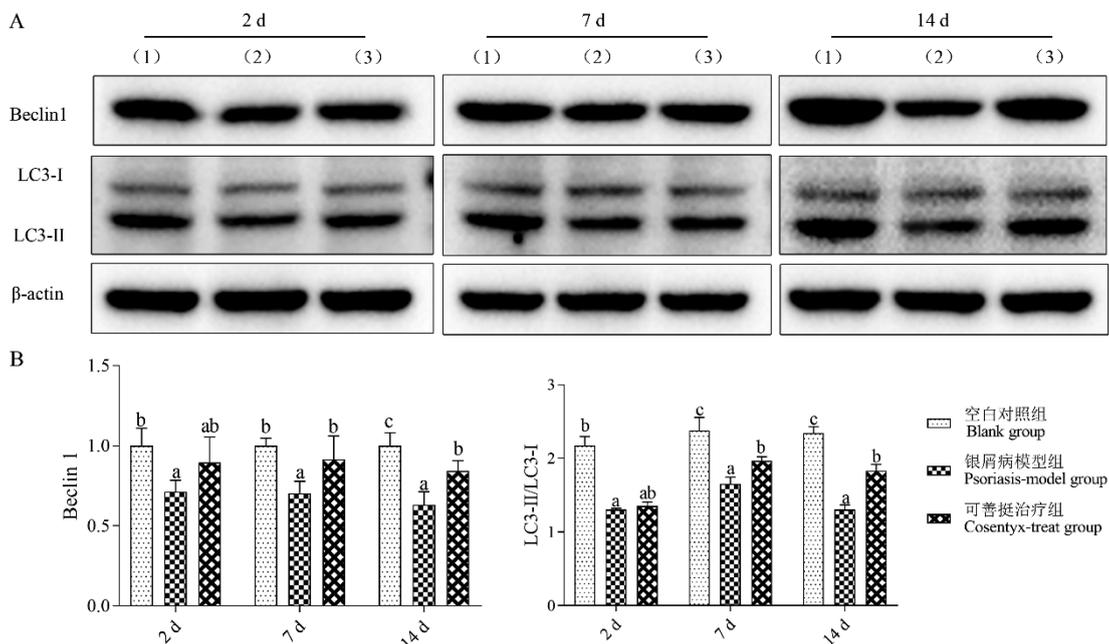
挺治疗组小鼠皮损组织 C5aR1 分子活化被抑制,第 7 天和第 14 天 C5a 分子的表达被显著抑制 ($P < 0.05$)。

2.4.4 可善挺对银屑病模型小鼠 C5aR1 分子表达的影响

免疫组化法检测小鼠皮损组织 C5aR1 分子表达结果如图 7 所示,结果表明,实验的第 2 天,第 7 天和第 14 天咪喹莫特诱导的银屑病模型组小鼠皮损组织 C5aR1 分子均被广泛活化。在实验的第 2 天和第 7 天,与银屑病模型组相比,可善挺治疗组小鼠皮损组织 C5aR1 分子活化被明显抑制 ($P < 0.05$),结果与 C3 分子检测结果一致。

3 讨论

咪喹莫特 (IMQ) 是银屑病模型常用的诱导剂,符合银屑病模型的多项标准^[6-8],并且 IMQ 造模简单,成本低,因此本实验采用 IMQ 诱导的小鼠银屑病模型^[9]。本实验 HE 染色结果显示,IMQ 诱导的银屑病模型组小鼠局部损伤皮肤出现了复层扁平上皮层增厚,细胞排列紊乱,淋巴细胞浸润,纤维细

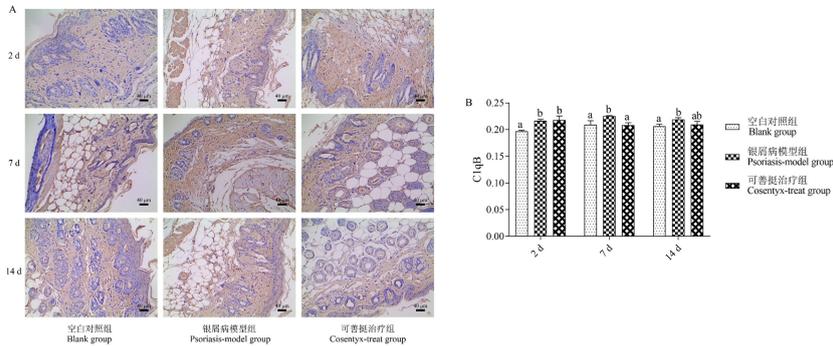


注:A:Western blot 结果条带。(1):空白对照组;(2):银屑病模型组;(3):可善挺治疗组;B:Western blot 统计结果。组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 3 Western blot 检测皮肤组织中 Beclin 1 蛋白相对表达量和 LC3- II/LC3-I 蛋白表达量比值

Note. A, Results of Western blot band. (1), Blank group. (2), Psoriasis-model group. (3), Cosentyx-treatment group. B, Statistics of Western blot. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

Figure 3 Results of Beclin 1 and LC3- II/LC3-I in lesion tissue

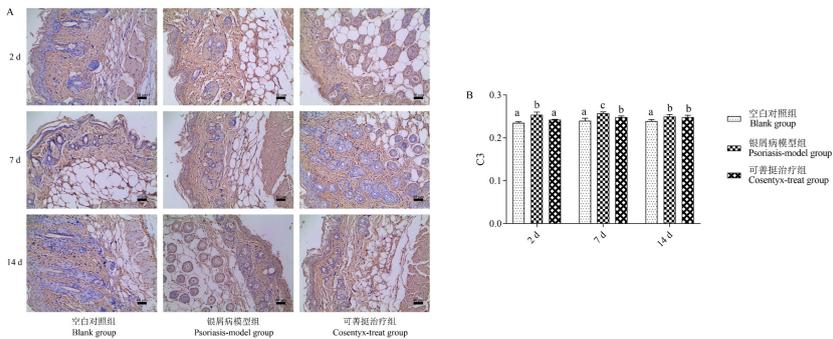


注:组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 4 皮损组织 C1qB 免疫组化检测结果

Note. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

Figure 4 Immunohistochemical result of C1qB in skin lesions



注:组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 5 皮损组织 C3 免疫组化检测结果

Note. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

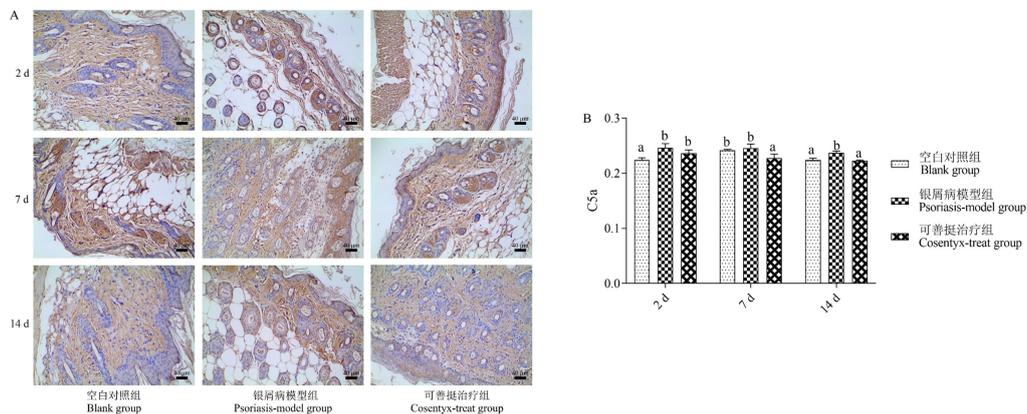
Figure 5 Immunohistochemical result of C3 in skin lesions

胞增生等银屑病组织典型病变,表明 IMQ 诱导的银屑病样小鼠模型建立成功。可善挺治疗组 HE 染色结果表明,可善挺一定程度上抑制了小鼠皮肤组织复层扁平上皮层增厚,淋巴细胞浸润,纤维细胞增生等现象,提示可善挺减缓了银屑病模型小鼠皮肤损伤程度,MPO 检测结果也表明,可善挺降低了银屑病皮损组织中炎性细胞浸润。

补体系统作为抵御外来病原体的第一道防线,是先天免疫最重要的分支之一^[5]。补体通过经典途径、替代途径和凝集素途径汇集到 C3 分子水平发挥作用^[10]。C1qB 是补体经典途径重要分子,通路激活后,补体 C3 分子活化,然后 C3 分子通过活化下游 C5a/C5aR1 通路进而参与疾病的发生^[11],此外,补体活化过程产物 C3a(C3 裂解产物)和 C5a 也会参与炎症反应^[12]。有研究表明补体系统参与

了银屑病炎症过程,C5a/C5aR1 通路可以调节银屑病小鼠皮损组织中 TNF- α , IFN- α/γ , IL-17A, IL-22, IL-23A 等促炎因子的表达^[5]。而银屑病是一种以 Th1、Th2 和 Th17 炎症轴失衡为特征的疾病^[13],可善挺是 IL-17A 拮抗剂^[14],研究表明可善挺可以通过拮抗 IL-17 治疗银屑病^[4],但尚无人研究可善挺是否通过 C5a/C5aR1 信号通路调节银屑病炎症。因此,本研究准备补上这个空白,我们实验证明可善挺可能通过抑制 C5a/C5aR1 通路,降低 IL-4、IL-8、TNF- α 、IL-1 β 炎症因子的表达,提示靶向抑制 C5a/C5aR1 信号通路可能是一种新的治疗银屑病的方法。

自噬是细胞受到应激时消除受损或有害成分,从而使细胞存活的细胞过程^[15-17]。Beclin1(也称为 Atg6)是自噬初始阶段双膜自噬体形成所必需的因

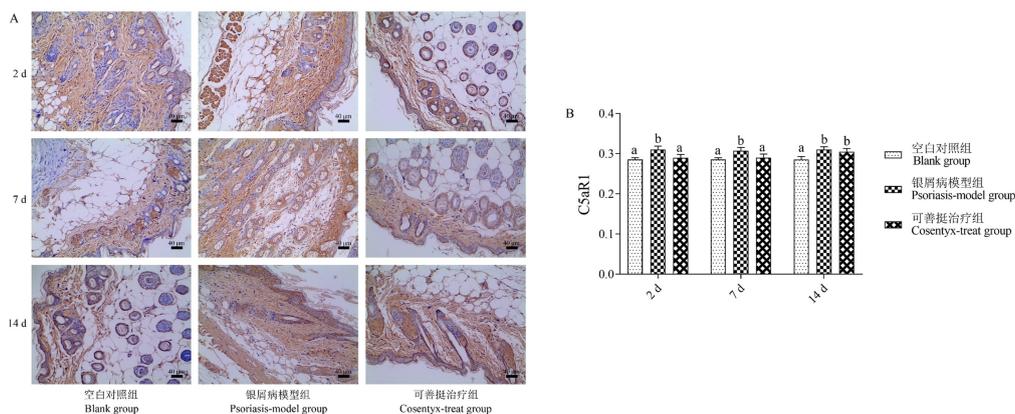


注:组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 6 皮损组织 C5a 免疫组化检测结果

Note. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

Figure 6 Immunohistochemical result of C5a in skin lesions



注:组间比较,有字母相同, $P > 0.05$;无字母相同, $P < 0.05$ 。

图 7 皮损组织 C5aR1 免疫组化检测结果

Note. Comparison between groups, there are letters the same, $P > 0.05$. No letters the same, $P < 0.05$.

Figure 7 Immunohistochemical result of C5aR1 in skin lesions

子^[18],主要通过与其他自噬相关蛋白如 Bcl-2、Vps34 等结合形成巨大的蛋白复合物来促进自噬的启动^[19]。LC3 与自噬空泡的数量成正比,LC3-I 向 LC3-II 转化被认为是自噬活化的标志^[20-22]。补体系统与细胞自噬也具有相关性,自噬过程中,C3 可以通过 C3/ATG16L1 通路激活细胞自噬^[23]。有研究表明,在糖尿病条件下,C3 蛋白维持自噬,防止 β 细胞死亡^[23]。在生理条件下,补体蛋白 C3 沉积在细菌上,通过直接的 C3/ATG16L1 相互作用使细菌被靶向自噬,导致自噬依赖的细菌生长受限^[24]。在本研究中可善挺抑制了 C5a/C5aR1 信号通路,但却提高了银屑病皮损组织中的自噬活性,表明 C3 在

银屑病模型中可能不是参与调控银屑病细胞自噬的主要途径,可善挺可能通过其它通路对细胞自噬进行调节。因此,针对可善挺活化银屑病皮损组织细胞自噬的分子机制有待进一步研究。

本研究表明,可善挺增强了银屑病小鼠皮损组织自噬活性,并通过调节 C5a/C5aR1 信号通路缓解了 IMQ 诱导的银屑病小鼠皮损组织炎症,为临床上使用可善挺治疗银屑病提供了理论依据。同时也表明靶向抑制 C5a/C5aR1 信号通路是一种可行的治疗银屑病的方法。此外,可善挺是否通过 C5a/C5aR1 通路调节银屑病皮损组织细胞自噬效果还需进一步研究。

参考文献:

- [1] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6) : 1475.
- [2] Szepletowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20(1) : 41-46.
- [3] Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41(3) : 401-407.
- [4] Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL) - 12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis [J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 29(6) : 569-578.
- [5] Zheng QY, Liang SJ, Xu F, et al. C5a/C5aR1 pathway is critical for the pathogenesis of psoriasis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1866.
- [6] 高敏虹. 雷帕霉素调控原肌球蛋白 (TPMs) 在银屑病中的作用机制 [D]. 山东: 山东大学, 2018.
- [7] 朱震宇, 周逸颖, 陈霭如, 等. 雷公藤内酯醇改善 IMQ 诱导的银屑病样小鼠模型症状的初步探究 [J]. *南京大学学报 (自然科学版)*, 2018, 54(5) : 992-1000.
- [8] 牛雪丽. 白细胞介素-18 影响咪喹莫特诱导的银屑病小鼠模型皮肤炎症的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [9] 吴剑平, 谢倩, 陈林, 张军峰. 咪喹莫特对 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠银屑病样皮损诱导作用的比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(9) : 1-6.
- [10] Ajona D, Castaño Z, Garayoa M, et al. Expression of complement factor H by lung cancer cells; effects on the activation of the alternative pathway of complement [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(17) : 6310-6318.
- [11] 陈立颖. C5a/C5aR 通路促 FGL2 表达在结肠癌中的机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [12] Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Pio R. Complement anaphylatoxins C3a and C5a: Emerging roles in cancer progression and treatment [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 85: 153-163.
- [13] Campanati A, Orciani M, Lazzarini R, et al. TNF- α inhibitors reduce the pathological Th(1)-Th(17)/Th(2) imbalance in cutaneous mesenchymal stem cells of psoriasis patients [J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(4) : 319-324.
- [14] Fala L. Cosentyx (Secukinumab): first IL-17A antagonist receives FDA approval for moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Am Health Drug Benefits*, 2016, 9: 60-63.
- [15] Wang C, Wang Y, McNutt MA, et al. Autophagy process is associated with anti-neoplastic function [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2011, 43(6) : 425-432.
- [16] Fougeray S, Pallet N. Mechanisms and biological functions of autophagy in diseased and ageing kidneys [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(1) : 34-45.
- [17] Chaabane W, User SD, El-Gazzah M, et al. Autophagy, apoptosis, mitoptosis and necrosis: interdependence between those pathways and effects on cancer [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61(1) : 43-58.
- [18] Cao Y, Klionsky DJ. Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein [J]. *Cell Res*, 2007, 17(10) : 839-849.
- [19] Chen S, Rehman SK, Zhang W, et al. Autophagy is a therapeutic target in anticancer drug resistance [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1806(2) : 220-229.
- [20] Zhang X, Zheng J, Yan Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates autophagy in acute lung injury through AMPK/mTOR signaling [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 672: 108061.
- [21] Mizushima N, Kuma A, Kobayashi Y, et al. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(9) : 1679-1688.
- [22] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing [J]. *EMBO J*, 2000, 19(21) : 5720-5728.
- [23] Toledo M, Singh R. Complement C3 and autophagy keep the β cell alive [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1) : 4-6.
- [24] Sorbara MT, Foerster EG, Tsalikis J, et al. Complement C3 drives autophagy-dependent restriction of cyto-invasive bacteria [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(5) : 644-652.

[收稿日期] 2020-09-28