

本文引用:彭礼真,席建元,祁林. 银屑平丸对银屑病样小鼠模型皮损中 Notch1 和 Jagged1 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(10): 1546-1550.

## 银屑平丸对银屑病样小鼠模型皮损中 Notch1 和 Jagged1 的影响

彭礼真,席建元\*,祁林

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

**〔摘要〕**目的 探讨银屑平丸对银屑病样小鼠模型 Notch1 和 Jagged1 表达水平的影响。方法 将 48 只小鼠随机分为空白组、模型组、阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组,每组 8 只。各组小鼠背部脱毛后,每日外用咪喹莫特乳膏造模形成银屑病样小鼠,干预方式是同时予以相应药物给每组小鼠灌胃。观察并记录小鼠背部皮肤,予银屑病皮损面积与严重度指数(PASI)评分;运用形态观察、HE 染色病理分析皮损组织形态学变化;免疫组化、反转录聚合酶链反应方法来检测小鼠皮肤组织 Notch 信号通路中 Notch1、Jagged1 的表达。结果 与空白组相比,模型组呈现明显的银屑病病理变化,在光镜下可表现为不同程度的角化不全,乳头上棘层变薄,乳头水肿,血管扩张充血;而银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组变化均较少。与空白组相比,模型组、银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组造模后 PASI 评分均升高( $P<0.05$ );与模型组相比,银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组造模后 PASI 评分均降低( $P<0.05$ ),其中银屑平丸高剂量组 PASI 评分降低最明显,其次为阿维 A 胶囊组( $P<0.05$ )。与空白组相比,模型组 Notch1、Jagged1 表达量均增加( $P<0.05$ );与模型组相比,银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组 Notch1、Jagged1 表达量均降低( $P<0.05$ )。与空白组相比,模型组 Notch1、Jagged1 mRNA 表达量均增加( $P<0.05$ );与模型组相比,银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组 Notch1、Jagged1 mRNA 表达量均降低( $P<0.05$ )。结论 银屑平丸能够降低银屑病样小鼠模型的 PASI 评分,使银屑病的皮损能够改善;银屑病可能与 Notch1/Jagged1 信号通路相关联;银屑平丸治疗银屑病可能是通过降低 Notch1、Jagged1 的方式来表达。

**〔关键词〕** 银屑平丸;银屑病;Notch1;Jagged1;阿维 A 胶囊

**〔中图分类号〕** R285.5

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.10.013

### Effects of Yinxieping Pills on the Notch1 and Jagged1 in Skin Lesion of Psoriasis-like Mice Models

PENG Lizhen, XI Jianyuan\*, QI Lin

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

**〔Abstract〕 Objective** To investigate the effect of Yinxieping Pill on the expression levels of Notch1 and Jagged1 in murine psoriasis model. **Methods** 48 mice were randomly divided into blank group, model group, acitretin capsule group, Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups, with 8 mice in each group. After the back hair removal of mice, imiquimod cream was used daily to induce psoriasis-like mouse model. The intervention method was to give corresponding drugs to each group by gavage at the same time. The skin on the back of mice was observed and recorded, and the psoriasis area and severity index (PASI) was scored. Morphological observation and HE staining were used to analyze the histological changes of skin lesions. Immunohistochemistry, reverse transcription polymerase chain reaction were used to detect the expression of Notch1 and Jagged1 of Notch signaling pathway in mouse skin. **Results** Compared with the blank group, the model group showed obvious pathological changes of psoriasis, which can be manifested as different degrees of incomplete keratosis under light microscope, thinning of the

**〔收稿日期〕** 2021-03-27

**〔基金项目〕** 湖南省科技创新项目(S2017SFYJLS0115)。

**〔作者简介〕** 彭礼真,男,医师,研究方向:中医药防治皮肤病。

**〔通信作者〕** \* 席建元,男,教授,硕士研究生导师,E-mail: xijianyuan2010@126.com。

spine layer of the nipple, nipple edema, vasodilation and hyperemia. However, there were fewer changes in Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups and acitretin capsule group. Compared with the blank group, the PASI scores of the skin lesions in the model group, Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups and acitretin capsule group were significantly increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the PASI scores of the skin lesions in the Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups and acitretin capsule group decreased after modeling ( $P<0.05$ ), among them, the PASI score of the Yinxieping Pill high-dose group had the most significant decrease, followed by the acitretin capsule group ( $P<0.05$ ). Compared with the blank group, the expression levels of Notch1 and Jagged1 in the model group were significantly increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the expression levels of Notch1 and Jagged1 in the Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups and acitretin capsule group were significantly decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the blank group, the expression levels of Notch1 and Jagged1 mRNA in the model group were significantly increased ( $P<0.05$ ); compared with the model group, the expression levels of Notch1 and Jagged1 mRNA in the Yinxieping Pill high-dose, medium-dose and low-dose groups and acitretin capsule group were significantly decreased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Yinxieping Pill can decrease PASI score of psoriasis-like mouse model, and has the effect of improving psoriatic lesions. The occurrence of psoriasis may be associated with Notch1/Jagged1 signaling pathways. Yinxieping Pill can reduce the expression of Notch1 and Jagged1, which has a certain significance for the treatment of psoriasis.

[**Keywords**] Yinxieping Pill; psoriasis; Notch1; Jagged1; acitretin capsule

银屑病是临床常见皮肤疑难疾病,具有慢性发作、病势缠绵、容易复发、体质相关、受季节影响等特点,是免疫介导的多基因遗传性的炎症性增生性皮肤病<sup>[1]</sup>。银屑病发现至今虽经大量研究,仍未能明确其发病机制及发病诱因。但银屑病的症状学研究不难发现,寻常型银屑病的病理表现一是增殖过度,二是分化异常,其发病与角质细胞相关联。那么,从表皮角质细胞的过度增生角度来看,如何调控其在银屑病发病过程中的表达成为研究目标<sup>[2-3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,表皮角质细胞的增生也许来源于 Notch 信号通路的介导。本研究通过观察银屑平丸对银屑病样小鼠模型皮损中 Notch1 和 Jagged1 表达水平的影响,探讨寻常型银屑病的发病机制是否与 Notch 信号通路相关,本院自制银屑平丸对银屑病的治疗,或改善银屑病在临床上相关症状的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雌性 SPF 级 BALB/c 小鼠 48 只,6~8 周龄,体重(18~20)g,湖南斯莱克景达实验动物有限公司统一提供[许可证号:SCXK(湘)2016-0002]。所有小鼠均在同一环境(湖南中医药大学第一附属医院 SPF 级动物室)饲养,室温 22~26 °C,湿度 30%~50%,自由摄食饮水。

### 1.2 药物

银屑平丸(自制药),规格:60 g/瓶,湖南中医药大学第一附属医院制剂室;阿维 A 胶囊(批号:2018035,重庆华邦制药有限公司);生理盐水 100 mL/瓶(批号:

A18111203d,湖南康源制药有限公司);5%咪喹莫特乳膏(批号:20180430,天方药业有限公司);白凡士林(批号:20180321,南昌白云药业有限公司)。

### 1.3 主要试剂

Trizol Reagent 总 RNA 提取试剂(批号:DP424,北京天根生化科技有限公司);SYBR PremixEx Taq 试剂盒(批号 RR820A,日本 TaKaRa 公司);Notch1 ELISA 试剂盒(批号:HZ-0926)和 Jagged1 ELISA 试剂盒(批号:EY4072)均购自江苏晶美生物科技有限公司;10%福尔马林固定液(批号:DF0109,北京雷根生物科技有限公司);亚甲蓝(批号:71024544,上海国药化学试剂集团有限公司)。

### 1.4 主要仪器

酶标仪(型号:MK3,芬兰 Labsystems Multiskan MS 公司);石蜡切片机(型号:Shandon325,英国 Shandon 公司);双目显微镜(型号:LEICA DMLB2,LEICA 公司产);凝胶医学成像系统(型号:Gel Doc XR+,美国 Bio-Rad 公司)。

### 1.5 动物分组及模型建立

将 48 只小鼠用亚甲蓝染色标记区分组别,背部去毛形成 2 cm×3 cm 的暴露区域;随机分为空白组、模型组、阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组,每组 8 只。除空白组予以凡士林乳膏外,其余各组小鼠均予以咪喹莫特乳膏外用<sup>[5-6]</sup>,厚度约为 1~2 mm,连续操作 8 d 给药得到小鼠模型。

### 1.6 干预方法

根据人与动物体表面积换算后,银屑平丸高剂量组给予银屑平丸 16.51 g/(kg·d),银屑平丸中剂

量组给予银屑平丸 8.25 g/(kg·d), 银屑平丸低剂量组给予银屑平丸 4.13 g/(kg·d); 阿维 A 胶囊组给予阿维 A 胶囊 6 mg/(kg·d)。按照给药剂量设计, 各组小鼠同时进行等体积灌胃, 单次均为 0.4 mL; 空白组与模型组: 生理盐水, 1 次/d; 阿维 A 胶囊组: 阿维 A 胶囊溶液药液, 1 次/d; 银屑平丸高、中、低剂量组给予相应剂量银屑平丸溶液, 1 次/d, 各组均连续给药 8 d。

### 1.7 取材

末次给药 1 h 后, 所有小鼠以断颈方式处死, 用无菌医用剪刀取背部皮损面积约 1 cm×1 cm 大小的皮肤, 每块取下的皮标本, 放置于福尔马林固定液中, 单独分装, 石蜡包埋, 切片, HE 染色。

### 1.8 观察指标

1.8.1 小鼠背部皮肤银屑病皮损面积与严重度指数 (psoriasis area and severity index, PASI) 评分 造模期间, 每日给药 24 h 后, 观察各组小鼠背部皮肤的红斑、鳞屑与肥厚程度, 并根据各自的严重程度分为 1~5 级, 对应 0~4 分。小鼠皮肤的校正 PASI 评分方式是红斑、鳞屑、肥厚程度 3 方面的积分总和。

1.8.2 小鼠背部皮损病理学检查 取小鼠背部皮损做病理切片, 完成 HE 染色后, 在光镜下观察、记录各组小鼠皮损病理学的改变。

1.8.3 Western blot 检测皮损组织中 Notch1、Jagged1 蛋白表达水平; 实时定量 PCR 检测皮损组织中 Notch1、Jagged1 mRNA 表达水平。

### 1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。对数据用正态性及方差齐性进行评估, 计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 若满足正态性及方差齐性, 用单因素方差分析进行比较, 并用 LSD 法进行两两之间比较, 若不满足正态性, 则用 Games-Howell 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠背部皮肤 PASI 评分

模型组小鼠的皮肤明显出现类似银屑病的皮损改变, 并随时间推移皮损逐渐加重; 空白组无明显皮损。与空白组相比, 其余各组的 PASI 评分均上升 ( $P < 0.05$ )。此外, 银屑平丸高、中、低剂量组小鼠也出现了不同程度的银屑病样皮损改变。阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组和模型组相比, PASI 评分均有改善 ( $P < 0.05$ )。阿维 A 胶囊组与银屑平丸高、中、低剂量组两两相比, PASI 评分差异均无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组小鼠皮肤 PASI 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	PASI 评分
空白组	8	0.00
模型组	8	4.78±0.12
阿维 A 胶囊组	8	3.83±0.16 <sup>▲</sup>
银屑平丸低剂量组	8	4.01±0.24 <sup>▲</sup>
银屑平丸中剂量组	8	3.63±0.09 <sup>▲</sup>
银屑平丸高剂量组	8	3.12±0.15 <sup>▲</sup>

注: 与模型组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$

### 2.2 各组小鼠皮损组织病理学比较

空白组表皮平坦, 角质层在表皮中呈现的是整体分布较薄; 颗粒层层数约为 1~3 层; 棘细胞层层数约为 3~5 层, 由多角细胞堆叠而成; 单层柱状细胞构成基底层。模型组表皮角化不全间杂着有一定的空气间隙, 变薄的乳头上棘层, 乳头部水肿, 形状为杵状, 并向上延伸, 血管表现为扩张充血。阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组的角质层断裂存在不同程度的改善, 其中银屑平丸高剂量组的角质层改善程度较明显。见图 1。

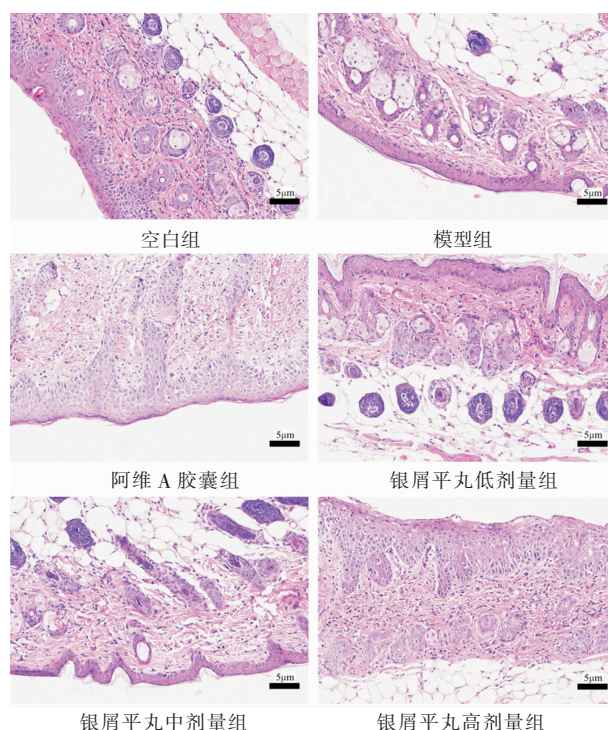


图 1 各组小鼠皮肤病理切片光镜图 (HE, ×200)

### 2.3 小鼠皮肤组织免疫组化中 Notch1 和 Jagged1 表达水平

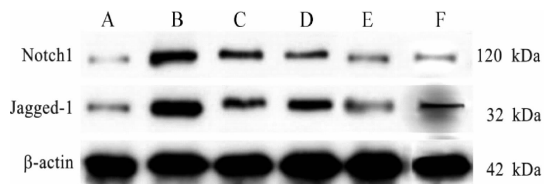
与空白组相比, 模型组 Notch1、Jagged1 表达量均增加 ( $P < 0.05$ ); 与模型组相比, 银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组 Notch1、Jagged1 表达量显著降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2、图 2。

与空白组相比, 模型组 Notch1、Jagged1 mRNA

表2 各组小鼠皮损 Notch1、Jagged1 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Notch1	Jagged1
空白组	8	0.47±0.11	0.65±0.21
模型组	8	0.93±0.08*	1.23±0.15 <sup>●</sup>
阿维 A 胶囊组	8	0.67±0.21*■	0.78±0.09 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸低剂量组	8	0.72±0.18*■	0.88±0.13 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸中剂量组	8	0.61±0.15*■	0.74±0.09 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸高剂量组	8	0.43±0.10*■	0.56±0.33 <sup>◆◆</sup>
F 值		33.14	69.41

注:Notch1 含量:与空白组比较,\* $P<0.05$ ;阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组与模型组比较,■ $P<0.05$ 。Jagged1 含量:与空白组比较,● $P<0.05$ ;阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组与模型组比较,◆ $P<0.05$



A.空白组;B.对照组;C.阿维 A 胶囊组;D.银屑平丸低剂量组;E.银屑平丸中剂量组;F.银屑平丸高剂量组

图2 各组小鼠皮损中组织中 Notch1、Jagged1 蛋白及 mRNA 表达情况

表达量显著增加,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );与模型组相比,银屑平丸高、中、低剂量组及阿维 A 胶囊组 Notch1、Jagged1 mRNA 表达量显著降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 各组小鼠 Notch1、Jagged1 mRNA 表达水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Notch1	Jagged1
空白组	8	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	8	9.34±0.49*	4.05±0.76 <sup>●</sup>
阿维 A 胶囊组	8	6.45±0.66*■	2.09±0.21 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸低剂量组	8	7.69±0.58*■	2.60±0.32 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸中剂量组	8	6.39±0.39*■	2.00±0.41 <sup>◆◆</sup>
银屑平丸高剂量组	8	4.26±0.13*■	1.46±0.38 <sup>◆◆</sup>
F 值		77.74	98.59

注:Notch1 mRNA 相对表达量:与空白组比较,\* $P<0.05$ ;阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组与模型组比较,■ $P<0.05$ 。Jagged1 mRNA 相对表达量:与空白组比较,● $P<0.05$ ;阿维 A 胶囊组、银屑平丸高、中、低剂量组与模型组比较,◆ $P<0.05$

### 3 讨论

银屑病在中医学中早有记载,最早来源于明代王肯堂的《证治准绳·卷之五·诸肿》:“遍身起如风疹疥丹之状,其色白不痛,但搔痒,抓之起白疤,名曰蛇虱”,文中记载此病典型特点之一,就是皮肤起白色鳞屑。明代医家陈实功另辟蹊径提出银屑病可能与“肺脾”相关,认为人体发病过程中血分有邪,化燥、化热加之外邪侵入,即《外科正宗·顽癣》:“此等总皆

血燥风毒客于肺脾二经”。清代医家将风邪、血虚、血燥是银屑病发病的主因。《医宗金鉴·外科心法要诀》:“白庖之形如疹疥,色白而痒多不快。固有风邪客皮肤,亦有血燥难荣外”。杨志波<sup>[7]</sup>在长期治疗寻常型银屑病的临证过程中,将其归纳为血热、血虚、血瘀三大分型。血热证相当于银屑病的初期表现为红斑、丘疹,主要由热盛化毒,郁于肌肤所致。血燥证在临床上与血热证相伴随,抑或是跟随血热证之后,表现为重叠且厚实的脱屑,主因为血热日久致血虚风燥,肌肤失于温养,血瘀证相当于银屑病的后期病程,表现为暗紫色且浸润明显的肥厚鳞屑,主因是热毒日久,蕴结成瘀。在前期研究中,银屑平丸在临床上治疗银屑病的广泛运用,在改善银屑病具有显著且稳定的疗效,且不良反应少<sup>[8-11]</sup>。银屑平丸正是基于“凉血养阴,活血解毒”为治法,针对“血热、血瘀、血虚”这三大病机分型选材制药而成<sup>[12-13]</sup>,其药物组成中,生地黄为君药,以清热凉血,养阴生津,清泄血分热邪之时兼顾护滋养阴津;半枝莲与白花蛇舌草<sup>[14]</sup>二者联合运用,以增清热解毒之效,大青叶达清热、凉血、消斑之功,搭配牡丹皮、紫草、丹参,除凉血分热邪之功,还可活血化瘀,使“热去”而“瘀通”,六者共为臣药。丸中大队清热解毒之药罗列,恐有祛邪伤正之嫌。故加用山药,平补三阴;女贞子、墨旱莲合为二至丸,重补肝肾为佐药。白鲜皮祛风清热解毒,取类比象,强调“引药达表”之法,同具有调和诸药功效的甘草<sup>[15]</sup>共同为使药。

目前研究发现,银屑病的血管异常主要集中于皮肤的真皮乳头层,大量微血管的形成、管壁的薄弱通透是疾病的主要特征,成为信号转导通路研究炎症及细胞增殖性疾病的契机,为后来的研究提供了基础。对于银屑病的炎症免疫反应的维持,活化的信号通路发挥必不可少的作用,近年来的研究发现,通过激活 Notch 信号通路可以调节包括干细胞在内的多种细胞的分化、增殖和凋亡,影响组织和器官的形成和发育<sup>[16]</sup>。通过文献调查研究,猜测寻常型银屑病与 Notch 通路介导的表皮角质细胞增生相关<sup>[17-19]</sup>。Notch 信号通路的调控核心部位有 3 个方面:Notch 受体的激活、活性的 Notch 受体的产生、下游靶基因的转录激活。分布在细胞膜表面的异二聚体结构,与不同的 DNA 结合蛋白匹配后激活不同的目的基因,产生细胞分化、细胞增生或凋亡的功能<sup>[20-22]</sup>。杨羽等<sup>[23]</sup>通过免疫组化检测发现银屑病患者皮肤组织中的 Notch1、Jagged1、NF- $\kappa$ B 表达高于正常患者皮肤,并呈正相关,提示 Notch1、Jagged1、NF- $\kappa$ B 在银屑病的发病占有重要地位。熊英等<sup>[24]</sup>应用光密度分析法检测了 Jagged1 等转录因子调蛋白在银屑病皮损中的表达,发现 Jagged1 蛋白在银屑病患者皮损中也呈

现高表达,提示 Jagged1 蛋白表达增高能促进表皮过度增生,病理状态下可能参与了银屑病的发病。

在本研究中,咪喹莫特诱导银屑病样小鼠模型的皮损中 Notch1 受体、Jagged1 表达量显著增加,结合前人的研究<sup>[25]</sup>,我们推测 Notch 信号通路的激活、Notch1 和 Jagged1 的过量表达可能参与了银屑病的发病过程。本研究也证明,与模型组相比,阿维 A 胶囊组的 PASI 评分有明显改善 ( $P < 0.05$ ),且 Notch1、Jagged1 表达量和 Notch1、Jagged1 mRNA 表达量显著降低 ( $P < 0.05$ )。因此我们推测阿维 A 胶囊治疗银屑病有效的作用机制之一,可能与抑制 Notch1 和 Jagged1 基因表达有关。同样的,银屑平丸能改善实验小鼠的 PASI 评分,表示银屑平丸能改善银屑病皮损的症状;同时,在银屑平丸高、中、低剂量组中,皮损中 Notch1、Jagged1 的表达量显著下降,且银屑平丸高剂量组皮损中 Notch1、Jagged1 的表达量下降最明显,mRNA 的表达量也是如此,说明银屑平丸治疗银屑病的机制,可能通过降低 Notch1、Jagged1 的方式来表达。

综上,本实验通过研究 Notch 通路中 Notch1 和 Jagged1 的表达来验证银屑平丸通过控制角质细胞增殖从而发挥治疗银屑病的作用。而 JAK/STAT 信号通路、NF- $\kappa$ B 通路等免疫通路及与银屑病发病关系密切。因此,其他免疫通路及细胞凋亡机制是否与银屑平丸的治疗机制有关还需要进一步实验。影响细胞凋亡的 Caspase 家族中其他凋亡因子众多,因此,细胞凋亡与银屑病角质过度增殖和分化之间机制有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 黄树宏,李可欣,查旭山.银屑胶囊联合阿维 A 胶囊治疗寻常性银屑病临床疗效和安全性的 Meta 分析[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):495-502.
- [2] 王大虎,王 卿,李玉平,等.银屑病皮损中端粒酶活性、血管内皮生长因子的表达及其相关性分析[J].临床皮肤科杂志,2015,44(10):618-619.
- [3] LOWES M A, SUÁREZ-FARIÑAS M, KRUEGER J G. Immunology of psoriasis[J]. Annual Review of Immunology, 2014, 32(1): 227-255.
- [4] 王建锋,张虹亚,刘涛峰,等.黄芩苷通过激活 Notch 信号通路抑制银屑病角质形成细胞的活力[J].细胞与分子免疫学杂志,2019,35(5):441-446.
- [5] VAN DER FITS L, MOURITS S, VOERMAN J S A, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. The Journal of Immunology, 2009, 182(9): 5836-5845.
- [6] VAN BELLE A B, DE HEUSCH M, LEMAIRE M M, et al. IL-22 is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice[J]. The Journal of Immunology, 2012, 188(1):

- 462-469.
- [7] 李婉溶,杨志波.杨志波教授论治寻常型银屑病经验[J].湖南中医药大学学报,2019,39(12):1456-1458.
- [8] 李小鹏,席建元,谢汶芳,等.银屑平丸对寻常型银屑病患者外周血 Th17 相关细胞因子表达的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(6):558-561.
- [9] 张元瑜,梁薛辰,李小鹏,等.银屑平丸联合维 A 酸乳膏治疗寻常型银屑病稳定期的疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(6):612-613.
- [10] 彭 丹,李小鹏,席建元,等.银屑平丸对小鼠银屑病样模型血清白细胞介素-18 和白细胞介素-22 表达的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2019,18(3):249-251.
- [11] 谢 敬,席建元,李小鹏,等.银屑平丸对小鼠银屑病样模型血清中 TGF- $\beta$ 、IL-10 表达的影响[J].中医药导报,2019,25(2):34-38,45.
- [12] 刘宇超,白彦萍,王 磊.银屑病的中医证候研究进展[J].贵州中医药大学学报,2021,43(5):90-94.
- [13] 刘爱民,张步鑫,赵 巍,等.寻常型银屑病病因病机探讨[J].北京中医药大学学报,2021,44(3):266-271.
- [14] 沈乐乐,席建元,孙立新,等.基于网络药理学及分子对接技术分析“半边莲-白花蛇舌草”药对治疗银屑病的作用机制[J/OL].天然产物研究与开发:1-13 [2021-10-22].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20210914.1549.004.html>.
- [15] 王志琪,张序晴,王尚尧,等.基于化学、体内过程和代谢组学的甘草解毒作用研究概况[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):132-137.
- [16] 楚菲菲,刁建升,李 冰,等.阻断 Notch 信号的角质形成细胞对成纤维细胞胶原合成的影响[J].现代生物医学进展,2013,13(8):1426-1429,1445.
- [17] HALL P A, LEVISON D A, WOODS A L, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms[J]. The Journal of Pathology, 1990, 162(4): 285-294.
- [18] 苏华振,魏 明.寻常型银屑病皮损中 Notch1 表达及对体外培养 HaCaT 细胞的影响[J].中国医药生物技术,2019,14(5):412-420.
- [19] HSU S, PAPP K A, LEBWOHL M G, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis[J]. Archives of Dermatology, 2012, 148(1): 95-102.
- [20] MUMM J S, SCHROETER E H, SAXENA M T, et al. A ligand-induced extracellular cleavage regulates  $\gamma$ -secretase-like proteolytic activation of Notch1[J]. Molecular Cell, 2000, 5(2): 197-206.
- [21] 王 凯,姚 军.Notch 与其他信号通路在肿瘤发生发展中的串话作用[J].检验医学与临床,2013,10(5):592-594.
- [22] 张庆华.Notch 信号对天然免疫的调控作用及其机制研究[D].上海:第二军医大学,2011:58-59.
- [23] 杨 羽,黎官印,熊 霞,等.Jagged1 Notch1 与 NF- $\kappa$ B 蛋白在寻常型银屑病中的表达[J].西部医学,2017,29(3):330-334.
- [24] 熊 英,白彦萍,潘 琳,等.Jagged1 蛋白在银屑病、基底细胞癌及皮肤鳞状细胞癌中的表达[J].实用皮肤病学杂志,2013,6(4):198-200.
- [25] 鲍秋羽,席建元,刘 梨.基于 Notch 信号通路探讨银屑平丸对银屑病模型小鼠皮损及血清炎症因子的调节作用[J].陕西中医,2021,42(8):999-1004.