

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.018

阿达木单抗治疗重度银屑病的临床疗效及对外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响 *

卫建明¹ 李 渝^{1Δ} 张 丽² 王 蕊¹ 陈 璐¹ 赵娇娇¹ 李 佳¹

(1 解放军总医院第五医学中心皮肤科 北京 100071; 2 解放军总医院第一医学中心皮肤科 北京 100853)

摘要 目的:观察阿达木单抗治疗重度银屑病的临床疗效及对外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路的影响。**方法:**选择解放军总医院第五医学中心 2019 年 3 月-2022 年 3 月期间收治的 118 例重度银屑病患者,根据随机数字表法分为对照组(常规治疗,59 例)和研究组(对照组的基础上结合阿达木单抗治疗,59 例)。观察两组疗效、症状评分变化、外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的变化,记录两组不良反应发生情况。**结果:**研究组的临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后的 Th1、白细胞介素-2(IL-2)、 γ -干扰素(IFN- γ)低于对照组,白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)、Th2 高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后的 p38MAPK、NF- κ B 蛋白表达水平低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后的银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间比较,差异不显著($P>0.05$)。**结论:**阿达木单抗治疗重度银屑病的疗效较好,可能与调节外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路有关,且不增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

关键词:阿达木单抗;重度银屑病;临床疗效;Th1/Th2 平衡;单核细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路

中图分类号:R758.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)02-299-04

Clinical Efficacy of Adalimumab in the Treatment of Severe Psoriasis and its Effect on Peripheral Blood Th1/Th2 Balance and Monocyte p38MAPK/NF- κ B Signaling Pathway*

WEI Jian-ming¹, LI Yu^{1Δ}, ZHANG Li², WANG Rui¹, CHEN Lu¹, ZHAO Jiao-jiao¹, LI Jia¹

(1 Department of Dermatology, The Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100071, China;

2 Department of Dermatology, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical efficacy of adalimumab in the treatment of severe psoriasis and its effect on peripheral blood Th1/Th2 balance and monocyte P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)/nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Methods:** 118 patients with severe psoriasis who were treated in the fifth medical center of PLA general hospital from March 2019 to March 2022 were selected, and they were divided into control group (routine treatment, 59 cases) and study group (adalimumab on the basis of the control group treatment, 59 cases) according to random number table method. The efficacy, symptom score changes, peripheral blood Th1/Th2 balance and monocyte p38MAPK/NF- κ B signaling pathway changes were observed in the two groups, the incidence of adverse reactions in the two groups was recorded. **Results:** The total clinical effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, Th1, interleukin-2 (IL-2) and interferon- γ (IFN- γ) in the study group were lower than those in the control group, while interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) and Th2 were higher than those in the control group ($P<0.05$). The expression levels of p38MAPK and NF- κ B protein in the study group after treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). The psoriasis area and severity index (PASI) score in the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Adalimumab has a good efficacy in the treatment of severe psoriasis, which may be related to the regulation of peripheral blood Th1/Th2 balance and monocyte p38MAPK/NF- κ B signaling pathway, without increasing the incidence of adverse reactions, and which has a good safety.

Key words: Adalimumab; Severe psoriasis; Clinical efficacy; Th1/Th2 balance; Monocyte p38MAPK/NF- κ B signaling pathway

Chinese Library Classification(CLC): R758.63 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-299-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31671413)

作者简介:卫建明(1980-),男,硕士,主治医师,从事银屑病及皮肤病方向的研究,E-mail: hyde5991@163.com

Δ 通讯作者:李渝(1968-),女,硕士,副主任医师,从事银屑病及皮肤病方向的研究,E-mail: 1650230593@qq.com

(收稿日期:2022-06-23 接受日期:2022-07-19)

前言

银屑病是一种常见的、易反复发作的慢性炎症性皮肤病,尤其对于重度银屑病患者,除了明显的皮肤症状外,部分患者还会并发肥胖、关节炎、心血管疾病等,还有不少患者因皮肤美观度的问题,存在焦虑、抑郁心理,严重影响患者的身心状况^[1,2]。现临床有关重度银屑病的治疗尚无统一方案,主要与其发病机制不明确相关。现有的研究认为^[3],银屑病的发病机制与人体免疫系统的各种细胞如T细胞、抗原提呈细胞及其产生的细胞因子相关。而p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路是参与细胞增殖、分化、黏附和凋亡等过程的一条重要信号通路,既往研究认为其参与着银屑病的发生、发展^[4]。阿维A、雷公藤多苷片和他卡西醇软膏是既往治疗银屑病的常用药物,具有一定疗效,但因重度银屑病患者需长期用药,这些药物长期使用均有一定不良反应发生风险^[5]。阿达木单抗属于全人源抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单克隆抗体,既往常用于类风湿关节炎、强直性脊柱炎等免疫性疾病的治疗中^[6]。故本次研究通过探讨阿达木单抗治疗重度银屑病的临床疗效及对外周血Th1/Th2平衡和单核细胞p38MAPK/NF- κ B信号通路的影响,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床基线资料

选择解放军总医院第五医学中心2019年3月-2022年3月期间收治的重度银屑病患者($n=118$),均为寻常型银屑病,年龄在18~70岁之间,体重指数(BMI) ≤ 32 kg/m²。纳入标准:(1)符合《中国银屑病诊疗指南(2018完整版)》^[7]的相关诊断标准,均为重度银屑病,银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分 >10 分;(2)对本次研究用药无过敏症者;(3)性别不限,签署相关同意书。排除标准:(1)合并免疫功能缺陷疾病者;(2)妊娠、哺乳期或近期有怀孕计划的女性患者;(3)合并严重肝肾功能障碍的患者;(4)入组前1个月内接受过其他治疗方案者;(5)既往或现有酗酒史、吸烟史、酒精性肝病者;(6)银屑病皮损处合并严重细菌、病毒或真菌感染者;(7)对本次研究用药存在过敏症者。解放军总医院第五医学中心伦理委员会已批准本研究。根据随机数字表法分为对照组(常规治疗,59例)和研究组(对照组的基础上结合阿达木单抗治疗,59例)。对照组年龄23~58岁,平均 (39.67 ± 4.51) 岁;男31例,女28例;BMI $19 \sim 32$ kg/m²,平均 (25.49 ± 1.74) kg/m²;病程2~6年,平均 (4.05 ± 0.46) 年。研究组年龄25~57岁,平均 (38.86 ± 5.27) 岁;男33例,女26例;BMI $21 \sim 31$ kg/m²,平均 (25.86 ± 1.93) kg/m²;病程2~8年,平均 (4.11 ± 0.52) 年。两组一般资料对比无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组患者接受常规西医治疗,具体为:阿维A胶囊(国药准字H20010788,重庆华邦制药有限公司,规格:25 mg),口服,20~40 mg/d,连续服用4周后酌情减量;雷公藤多苷片(国药准字Z31020415,上海复旦复华药业有限公司,规格:10 mg),口服,20 mg/次,2~3次/d,服用4周后酌情减量;使用适量他卡西醇软膏(国药准字H20213024,南京海融制药有限公司,规

格:2 μ g/g)涂抹皮损处,1~2次/d。研究组患者在对照组的基础上给予阿达木单抗(国药准字S20200026,上海复宏汉霖生物制药有限公司,规格:40 mg/0.8 mL/瓶)治疗,第一次皮下注射80 mg,隔一周第二次给予40 mg皮下注射,此后为每2周皮下注射40 mg。两组患者均连续治疗8周。

1.3 疗效评价标准^[7]

采用PASI评估两组患者的临床疗效。PASI包括了体表面积受到损害的百分比、浸润、红斑、鳞屑等情况,PASI评分72分,分数越高,症状越严重。疗效指数=(治疗前PASI评分-治疗后PASI评分)/治疗前PASI评分 $\times 100\%$ 。痊愈: $95\% \leq$ 疗效指数。显效: $65\% \leq$ 疗效指数 $<95\%$ 。有效: $20\% \leq$ 疗效指数 $<65\%$ 。无效:疗效指数 $<20\%$ 。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。

1.4 观察指标

(1)分别于治疗前后抽取患者晨起空腹肘静脉血9 mL,分为3份血液标本,1份置于抗凝试管中,采用全自动流式细胞分析仪(美国BECKMAN COULTER公司生产,型号Epics XL)检测外周血Th1、Th2水平。另1份室温下静置半小时,经离心半径8 cm,3400 r/min离心13 min,分离取得上清液。采用酶联免疫吸附法检测血清 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10水平,严格参考试剂盒(上海研谨生物科技有限公司生产)说明书进行。另取一份血液标本经肝素抗凝,依次加入含5%胎牛血清的PBS、淋巴细胞分离液,混匀,经2300 $\times$ g离心15 min,吸取单个核细胞层得到外周血单个核细胞,用红细胞裂解液分离单个核细胞2次,11000 $\times$ g离心18 min,取上清。每份样品取50 μ g加入上样缓冲液混匀,经过电泳、转膜,脱色摇床振动封闭2 h。1:1000一抗孵育,加入抗体4 $^{\circ}$ C过夜,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗,室温孵育1 h。采用Western blot法检测外周血单核细胞p38MAPK、NF- κ B蛋白表达水平。(2)详细记录不良反应情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS26.0软件进行统计分析。Th1、Th2、IL-2等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验。不良反应发生率、疗效等计数资料以例(%)表示,采用卡方检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组89.93%(53/59)的临床总有效率高于对照组67.80%(40/59)($P<0.05$),见表1。

2.2 外周血Th1/Th2平衡及其相关细胞因子对比

两组治疗前Th1、Th2、IL-2、IL-4、IL-10、IFN- γ 对比,未见统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后Th1、IL-2、IFN- γ 下降,IL-4、IL-10、Th2升高($P<0.05$)。研究组治疗后的Th1、IL-2、IFN- γ 低于对照组,IL-4、IL-10、Th2高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 p38MAPK、NF- κ B蛋白表达水平对比

两组治疗前p38MAPK、NF- κ B蛋白表达水平对比,未见统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后p38MAPK、NF- κ B蛋白表达水平下降($P<0.05$)。研究组治疗后的p38MAPK、NF- κ B蛋白表达水平低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表 1 疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	Recovery	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group(n=59)	9(15.25)	14(23.73)	17(28.82)	19(32.20)	40(67.80)
Study group(n=59)	13(22.03)	19(32.21)	21(35.59)	6(10.17)	53(89.83)
χ^2					8.577
P					0.003

表 2 外周血 Th1/Th2 平衡及其相关细胞因子对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of peripheral blood Th1/Th2 balance and related cytokines($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	Th1(%)	Th2(%)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
Control group (n=59)	Before treatment	4.28 $\pm$ 0.36	0.97 $\pm$ 0.14	34.20 $\pm$ 4.83	24.63 $\pm$ 4.82	27.20 $\pm$ 3.55	81.69 $\pm$ 6.24
	After treatment	3.35 $\pm$ 0.22	1.23 $\pm$ 0.18	23.18 $\pm$ 3.90	31.78 $\pm$ 4.51	34.17 $\pm$ 4.41	63.82 $\pm$ 7.17
	t	16.932	-8.758	13.635	-8.320	-9.457	14.441
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
Study group (n=59)	Before treatment	4.35 $\pm$ 0.32	0.99 $\pm$ 0.19	33.64 $\pm$ 4.53	25.08 $\pm$ 4.59	27.94 $\pm$ 2.30	82.07 $\pm$ 8.66
	After treatment	2.45 $\pm$ 0.28*	1.64 $\pm$ 0.23*	16.92 $\pm$ 3.67*	39.34 $\pm$ 5.63*	40.18 $\pm$ 4.54*	49.41 $\pm$ 5.75*
	t	34.323	-16.736	22.029	-15.079	-18.473	24.133
	P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group after treatment, * $P < 0.05$.

表 3 p38MAPK、NF- κ B 蛋白表达水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of p38MAPK and NF- κ B protein expression levels ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time points	p38MAPK	NF- κ B
Control group(n=59)	Before treatment	1.95 $\pm$ 0.38	1.64 $\pm$ 0.31
	After treatment	1.33 $\pm$ 0.36	1.18 $\pm$ 0.24
	t	9.098	9.013
	P	0.000	0.000
Study group(n=59)	Before treatment	1.89 $\pm$ 0.32	1.66 $\pm$ 0.29
	After treatment	0.97 $\pm$ 0.14*	0.76 $\pm$ 0.16*
	t	20.232	20.872
	P	0.000	0.000

Note: Compared with the control group after treatment, * $P < 0.05$.

2.4 PASI 评分对比

治疗前两组 PASI 评分对比无差异($P > 0.05$)。两组治疗后 PASI 评分下降。治疗后研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不良反应发生率

对照组出现口干 1 例、恶心 2 例;研究组出现口干 1 例、恶心 1 例、食欲不振 1 例、注射部位肿胀无力 2 例。均未作特殊处理,症状可在 1-3 d 内消失。对照组(5.08%)、研究组(8.47%)的不良反应发生率组间比较无差异($\chi^2 = 0.536, P = 0.464$)。

3 讨论

银屑病是一种受免疫介导的慢性皮肤炎症性疾病,相关数据显示^[8],该病在成年人群的发病率为 0.51%~11.43%。传统银

屑病治疗方法,如阿维 A、雷公藤多苷片和他卡西醇软膏等,治疗普通银屑病具有一定的疗效,但对于重度银屑病患者,因此类患者病情加重,常规治疗疗效并不十分理想^[9,10]。阿达木单抗是以 TNF- α 为作用靶点的一种全人源化单克隆抗体,通过与 TNF- α 发生特异性结合来发挥抗炎功效,对于银屑病以及炎症性肠病等免疫介导的炎症反应均有较好的作用^[11,12]。但目前有关在常规药物治疗的基础上联合阿达木单抗治疗重度银屑病的有效性和安全性仍需进一步验证。

本次研究结果显示,与对照组比较,研究组的 PASI 评分较低,临床总有效率较高,且两组不良反应发生率组间比较,差异不显著。其中 PASI 评分法综合了皮损面积、鳞屑、红斑、浸润程度的评分,常应用于银屑病的疗效评价^[13]。提示阿达木单抗可

表 4 PASI 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 4 Comparison of PASI score($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	Time points	PASI
Control group(n=59)	Before treatment	29.36± 3.18
	After treatment	18.74± 2.97
	t	18.747
	P	0.000
Study group(n=59)	Before treatment	29.78± 3.27
	After treatment	11.28± 1.73*
	t	38.412
	P	0.000

Note: Compared with the control group after treatment, * $P < 0.05$.

提高重度银屑病患者治疗效果,促进临床症状改善,安全有效。且该药的免疫源性低,刺激机体产生抗体的能力弱,用药安全性高。银屑病的发病离不开免疫和炎症刺激,而外周血 Th1/Th2 平衡失衡和相关信号通路被激活是推动银屑病发展的起始和扩大阶段的主要原因^[14]。其中 Th1 主要分泌 IL-2、IFN- γ ,参与机体的细胞免疫和炎症反应^[15];而 Th2 主要分泌 IL-4、IL-10,参与体液免疫,同时还可抑制炎症反应^[16]。正常情况下,外周血 Th1/Th2 平衡发挥免疫保护作用,而其失衡则会引起过度炎症反应^[17]。既往已有不少研究证实^[18]:外周血 Th1/Th2 平衡失衡参与着多种自身免疫性或炎症性疾病的发生、发展。分子信号通路早已被认为参与着银屑病的发展进程,p38MAPK/NF- κ B 是与多种自身免疫病发病机制关系紧密的信号通路之一,其中 p38MAPK 是由 360 个氨基酸组成的 38KD 蛋白,不仅参与细胞的生长,而且可调控多种炎症因子的表达与释放^[19,20]。NF- κ B 是 B 细胞中 κ B 轻链表达的调节因子,机体内 IL-2、IFN- γ 等炎症因子水平升高以及其他相关刺激可以激活 NF- κ B 信号通路,而活化的 NF- κ B 通路可促使 T 细胞分化,对炎症因子产生正反馈调节,从而促进炎症级联化并引起免疫反应^[21,22]。以往的研究显示在银屑病患者皮损中检测到 p38MAPK、NF- κ B 的广泛表达^[23,24]。当机体发生炎症反应时,一方面,炎症因子可激活 p38MAPK 信号转导通路,引起 DNA 链断裂和细胞解体,促进组织细胞凋亡^[25];另一方面,活化的 p38MAPK 可激活 NF- κ B 并向核区转位,导致炎症因子的“瀑布效应”,故该信号通路与银屑病的发生发展有关^[26]。本次研究结果显示,阿达木单抗可有效调节重度银屑病患者的外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38MAPK/核转录因子 κ B(NF- κ B) 信号通路。以往有动物实验证实,阿达木单抗可能通过调控 MAPK/NF- κ B 通路影响银屑病小鼠免疫状况,从而改善银屑病症状^[12]。阿达木单抗作为 TNF- α 抑制剂,可以降低体内炎症因子表达,抑制树突状细胞分化成熟,从而抑制炎症反应,抑制 p38MAPK/NF- κ B 信号通路活化,减少对机体免疫刺激,从而调节外周血 Th1/Th2 平衡^[27-29]。

综上所述,阿达木单抗可通过调节重度银屑病患者的外周血 Th1/Th2 平衡和单核细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号通路来促进症状改善,且不良反应发生率低,具有较好的安全性。本研究样本量较小,后续研究可扩大样本量,并进一步观察长期维持用药

的最小剂量以及最长维持时间,以获得最佳有效性和安全性。

参考文献(References)

- [1] Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7488
- [2] Hoegler KM, John AM, Handler MZ, et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(10): 1645-1651
- [3] Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies [J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 140(3): 645-653
- [4] 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
- [5] 高蓉,张兰,李政霄.生物制剂治疗中重度斑块状银屑病及关节病型银屑病的进展[J].中华皮肤科杂志,2022,55(1): 72-75
- [6] 于萍,石慧婧,袁伟,等.阿达木单抗引起银屑病不良反应一例[J].中华风湿病学杂志,2021,25(10): 686-687, F3
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(10): 667-710
- [8] 黄丹,陈崑.银屑病相关流行病学调查进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(1): 48-52
- [9] 席瑛,邵雪妮,王璐,等.中药药浴联合卤米松乳膏对银屑病患者角质层神经酰胺及屏障功能的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(23): 4593-4597
- [10] 程功,苏茵.生物与靶向合成改善病情抗风湿药治疗银屑病关节炎的地位及进展[J].中华内科杂志,2021,60(5): 487-491
- [11] 王宥霖,王睿,赵振凯,等.阿达木单抗治疗斑块型银屑病疗效及代谢综合征对疗效的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(12): 755-758
- [12] 杨洪,李慧,马红艳.阿维 A 联合阿达木单抗调控 MAPK/NF- κ B 通路对银屑病小鼠模型的疗效及 Th17/Th22、DC 水平的影响研究 [J]. 中国美容医学,2021,30(9): 7-11
- [13] 罗寰,董萍云,孟凡茹,等.寻常性银屑病患者血清 IL-17 和 IL-22 检测与其 PASI 评分的相关性分析[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(12): 941-943
- [14] Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis [J]. Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat, 2018, 27(1): 17-23

(下转第 349 页)

- deformity: is there a difference between surgical techniques?[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2017, 18(1): 272
- [19] Butler JJ, Mercer NP, Hurley ET, et al. Alignment of the hindfoot following total knee arthroplasty: A systematic review [J]. World J Orthop, 2021, 12(10): 791-801
- [20] Parente A, Legnani C, Bargagliotti M, et al. Medial Unicompartmental Knee Arthroplasty After Failed Open-Wedge High Tibial Osteotomy [J]. J Arthroplasty, 2021, 36(8): 2746-2751
- [21] Fournier G, Muller B, Gaillard R, et al. Increased survival rate for primary TKA with tibial short extension stems for severe varus deformities at a minimum of 2 years follow-up [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2020, 28(12): 3780-3786
- [22] Gao F, Chen G, Wang R, et al. TKA in the treatment of bilateral dysplasia epiphysealis hemimelica (Trevor's Disease) of the knee in a 50-year-old man: a case report[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 167
- [23] Vaishya R, Bijukchhe AR, Agarwal AK, et al. A critical appraisal of medial open wedge high tibial osteotomy for knee osteoarthritis [J]. J Clin Orthop Trauma, 2018, 9(4): 300-306
- [24] Ryu DJ, Wang JH. Editorial Commentary: Posterolateral Malposition of the Cortical Hinge During Medial Open-Wedge High Tibial Osteotomy Increases Posterior Tibial Slope: Incomplete Posterior Osteotomy May Shift the Hinge From Lateral to Posterolateral [J]. Arthroscopy, 2021, 37(7): 2202-2203
- [25] 李亮, 周思私, 袁发, 等. ACTH、Cor 及 PAI-1 在创伤性骨折中的表达及临床意义[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(12): 43-46
- [26] 何峰, 张文菊, 唐毓金, 等. PA、TGF- β 1 及 ACTH 在创伤性骨折中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(4): 659-662, 666
- [27] Song SJ, Kang SG, Lee YJ, et al. An intraoperative load sensor did not improve the early postoperative results of posterior-stabilized TKA for osteoarthritis with varus deformities [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(5): 1671-1679
- [28] 王莹, 杨益民, 尹思, 等. 腓骨近端截骨术与胫骨高位截骨术治疗内侧间室性膝关节骨关节炎的比较研究 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(21): 4197-4200
- [29] Kwanyuang A, Boonriong T, Parinyakhup W, et al. Kirschner Wire Reference Technique in Open-Wedge High Tibial Osteotomy [J]. Arthrosc Tech, 2021, 10(6): e1543-e1546

(上接第 302 页)

- [15] Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(10): 1616-1626
- [16] Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 55(3): 379-390
- [17] 肖艳玲, 李东宁, 王勤. 寻常型银屑病患者外周血 miR-155 水平变化及其与 Th1/Th2 平衡的关系[J]. 山东医药, 2022, 62(4): 31-35
- [18] 韦千里, 蒙雨明, 肖文. 银屑病患者外周血 Th1/Th2 细胞的检测及其意义[J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(6): 350-351
- [19] 万浩宇, 张璐, 万海同, 等. 基于 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的麻黄汤抗哮喘作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3): 423-429
- [20] 朴钟源, 魏亚芬, 宋琳, 等. 地黄饮子对 A β 诱导的 SH-SY5Y 细胞 RAGE/p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(10): 1022-1027
- [21] 王亚翠, 贾瑞璇, 王文欢, 等. 凉血消风汤对血热型银屑病患者外周血单核细胞 NF- κ B 信号通路表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(6): 540-544
- [22] 潘家旭, 周婧. 核因子 κ B 信号通路在银屑病中的研究进展 [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(5): 361-363
- [23] 蔓小红, 张晓艳, 应航宇, 等. 磷酸化 MEK/ERK/核因子 κ B 在寻常性银屑病皮损中高表达 [J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(3): 160-163
- [24] 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
- [25] 雷鸣, 刘瑞, 姚斌, 等. 寻常型银屑病患者 p38MAPK/Th17 信号通路相关细胞因子表达及龙胆泻肝汤加减的影响作用[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1342-1347
- [26] 杨羽, 黎官印, 熊霞, 等. Jagged1/Notch1 与 NF- κ B 蛋白在寻常型银屑病中的表达[J]. 西部医学, 2017, 29(3): 330-334
- [27] 刘鸿伟, 胡雪英, 雷东春, 等. 阿达木单抗治疗重度斑块状银屑病的临床观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(9): 744-746
- [28] Nina Bhochhibhoya, 张莉娜, 郑捷, 等. 阿达木单抗与乌司奴单抗治疗中重度斑块型银屑病的疗效及复发的比较[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(12): 1376-1382
- [29] Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(4): 433-438