

银屑病动物模型研究概况^Δ

热比姑丽·伊斯拉木^{1,2*}, 阿瓦姑力·伊斯拉木³, 斯拉甫·艾白^{1,2#}(1.新疆医科大学基础医学院药理教研室, 乌鲁木齐 830054; 2.新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所, 乌鲁木齐 830049; 3.新疆喀什地区卫生学校临床五官科教研室, 新疆喀什 844000)

中图分类号 R965.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)19-2726-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.19.42

摘要 目的:为银屑病实验研究提供参考。方法:以“Psoriasis”“Psoriasis model”“Psoriasis mouse model”“银屑病”“银屑病模型”“银屑病小鼠模型”等为关键词,查阅2009—2014年PubMed、中国知网、万方和维普中文数据库中关于银屑病动物模型的文献,分别简述常用模型的基本原理、模型评价及其复制方法、药物干预等情况。结果:共查阅文献150条,其中有效文献25条。目前常用的银屑病动物模型主要有小鼠尾部鳞片模型、雌鼠阴道上皮模型、普萘洛尔诱导耳部模型、咪喹莫特诱导小鼠模型、佛波酯诱导动物模型、异种移植动物模型、自发性或基因突变模型等。上述模型均可模拟银屑病皮损,而皮损原理、模型评价及其制备方法各有差异。通过药物干预情况得知,各类模型中动物品种主要集中在小鼠;动物品系从封闭群、近交系、转基因及基因敲除、免疫缺陷,发展到自发性或基因突变;动物性别国内仍雌雄兼用,国外以雌性为主;阳性对照药物种类也较多,但无动物模型种类限制性。结论:在银屑病实验研究中,选择动物模型是非常重要的,其中小鼠尾部鳞片模型、咪喹莫特诱导小鼠模型是目前国内外公认的、可行并普遍使用的动物模型。

关键词 银屑病;动物模型;概况

银屑病(Psoriasis)是一种由遗传基因调控的、T淋巴细胞介导的自身免疫性皮肤病。其主要的组织病理学改变为角质形成细胞异常增生、角化不全、角化过度、血管生成和炎性细胞浸润。其病因和发病机制目前尚未完全明确,也无有效的根治方法,是最常见的慢性炎症性增生性皮肤病之一。其病情顽固、易复发,可造成全身系统损害,且严重影响患者的生活质量,甚至生存周期,是目前国内外重点关注的疾病之一^[1]。

研究人类疾病病因、发病机制、治疗方法的一种重要工具是动物模型,而银屑病罕见于任何非人类动物,且自然出现的病例极其少见,不适于进行科学研究。因此,建立银屑病动物

模型显得尤为必要^[2]。为了了解银屑病动物模型的研究情况,笔者以“Psoriasis”“Psoriasis model”“Psoriasis mouse model”“银屑病”“银屑病模型”“银屑病小鼠模型”等组合作为关键词,查阅2009—2014年PubMed、中国知网、万方和维普中文数据库中关于银屑病动物模型的文献,分别简述常用模型的基本原理、模型评价及其制备方法、药物干预等情况。结果共查阅到相关文献150条,其中有效文献25条。现对国内外公认的几种常用银屑病动物模型进行介绍。

1 常用的银屑病动物模型

目前,有关银屑病的常用动物模型主要包括以下几种。

- 2002,50(9):2 638.
- [11] 孙庆杰.超临界CO₂萃取番茄红素的初步研究[J].食品与发酵工业,2000,24(1):3.
- [12] 涂宝军,李勇,陈尚龙,等.超临界CO₂萃取番茄红素工艺及其抗氧化性能研究[J].食品工业,2014,36(6):138.
- [13] 朱新鹏.超声波在天然产物活性成分提取中的应用[J].保鲜与加工,2012,12(2):43.
- [14] Shirsath SR, Sonawane SH, Gogate PR. Intensification of extraction of natural products using ultrasonic irradiations: a review of current status[J]. *Chemical Engineering and Processing*, 2012, doi: 10.1016/j.cep.2012.01.003.
- [15] 苏文贵.番茄红素的超声波辅助提取以及纯化研究[D].
- 乌鲁木齐:新疆农业大学,2013.
- [16] 娄嵩,刘永峰,邸多隆,等.大孔吸附树脂的吸附机理[J].化学进展,2012,24(8):1 427.
- [17] 张裕卿,张黎明,孟李,等.大孔吸附树脂对番茄红素和β-胡萝卜素吸附分离的研究[J].中草药,2002,33(7):602.
- [18] Karl M. *Method for the manufacture of carotinoids and the novel intermediates*:US,5166445 [P]. 1992-11-24.
- [19] Wegner C, Jmichael J. *Process for the preparation of phosphonium salts*:EP,1130024 [P]. 2001-09-05.
- [20] Sangho K. *Process for preparing carotenoid polyene chain compounds and intermediates for preparing the same*:US,6747166 [P]. 2004-06-08.
- [21] 李卓才.番茄红素化学合成的研究[D].杭州:浙江大学,2006.
- [22] 马文鑫,梁智平,王渭军,等.番茄红素的全合成[J].中国药科大学学报,2003,44(5):390.

Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区公益性科研院所项目(No. KY2013102)

* 副研究员,博士研究生。研究方向:维药药理学。电话:0991-2565663。E-mail:rabiya272@126.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:维药药理学。电话:0991-2557731。E-mail:aibai@263.net

(收稿日期:2014-12-03 修回日期:2015-04-28)

(编辑:邹丽娟)

1.1 小鼠尾部鳞片模型

1.1.1 基本原理^[3-4] 正常情况下,小鼠尾部鳞片的表皮角质层角质形成细胞保留有细胞核,而颗粒层细胞缺失,其天然的角化形式与人类银屑病表皮相似,可以模拟银屑病角化不全的特点。药物如果能促进鼠尾鳞片表皮生成颗粒层,则说明其可能改变银屑病表皮的角化不全,从而具有改善作用。

1.1.2 模型评价^[4] 小鼠尾部鳞片模型是间接评价药物疗效的动物模型。该模型可以部分模拟银屑病表皮动力学紊乱的特点,且经济易得,故被作为筛选抗银屑病药物的常用模型。

1.1.3 模型复制方法^[4-6] 小鼠尾部的皮肤具有天然角化不全的特点,所以不需要复制模型。角化不全就是由于表皮细胞生长速度过快,使细胞未能完全角化便达到角质层,并保留固缩的细胞核。角化不全常伴有下方颗粒层变薄或消失。

1.1.4 药物干预 Raza K等^[5]选择雌性Laca小鼠(封闭群,4~6周龄),采用该模型研究药物的作用。除对照组外,其余组小鼠均涂抹维甲酸软膏(TRE)约鼠尾一半,每日1次,连续3周。末次用药24 h后,脱颈椎处死,剥离小鼠软骨,取尾部皮肤组织,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,苏木精-伊红(Hematoxylin Eosin, HE)染色。通过皮肤组织光镜检查,探讨TRE的作用。对每只小鼠10个连续鳞片,在光学显微镜下检测每个鳞片内的颗粒层长度和总鳞片长度。结果显示,与对照组比较, TRE组小鼠鳞片正角化百分比升高($P < 0.05$),促进鼠尾颗粒层形成。这提示TRE能改善银屑病表皮细胞角化不全。

Schaper K等^[6]选择雌性NMRI小鼠(封闭群,6~8周龄),采用该模型。除对照组小鼠外,其余组小鼠均涂抹神经胺-1-磷酸(Sphingosine-1-phosphate, S1P),每周5次,2周以上。末次给药后2 h处死小鼠,剥离软骨,取尾部皮肤组织。用10%福尔马林固定,石蜡包埋,HE染色。通过皮肤组织光镜检查,探讨S1P的作用。对每只小鼠15个连续鳞片,在显微镜下通过半自动图像评价单元,检测每只小鼠鳞片内的颗粒层长度和总鳞片长度。结果显示,与对照组比较,阳性对照药卡泊三醇(Calcipotriol, CPT)组鳞片正角化百分比升高($P < 0.05$),促进鼠尾颗粒层形成,提示CPT能改善银屑病表皮细胞角化不全。但S1P组其差异无统计学意义($P > 0.05$),提示S1P对银屑病表皮细胞角化不全,无明显的改善作用。

1.2 雌鼠阴道上皮模型

1.2.1 基本原理^[3-4] 雌激素期的小鼠阴道上皮细胞增殖活跃,基底层有丝分裂增加,上皮细胞转换加快,可模拟银屑病表皮增殖加速的特点,以评价药物抑制细胞有丝分裂的作用。药物如能抑制小鼠阴道上皮基底细胞的有丝分裂,说明其可能抑制银屑病表皮的增生,从而具有改善作用。

1.2.2 模型评价^[4,7] 雌鼠阴道上皮模型是间接评价药物疗效的动物模型。该模型可部分模拟银屑病表皮动力学紊乱的特点,且经济易得,故被作为筛选抗银屑病药物的常用模型。

1.2.3 模型复制方法^[7] 在雌激素期,雌鼠天然具有阴道上皮细胞增殖活跃的特点,相当于皮肤角化过度(Orthokeratosis),所以不需要造模。角化过度就是由于病理性改变造成的角质层增厚、无细胞核残留。

1.2.3 药物干预 王琼玉等^[7]选用KM种小鼠(封闭群小鼠,雌性),采用此模型研究药物的作用。除对照组外,其余各组小

鼠从注射乙烯雌酚第3天分别涂抹基因重组腺病毒(Ad-PML)乳膏,每日2次,连续14 d。末次给药1 h后,小鼠腹腔注射秋水仙碱2 mg/kg,使有丝分裂停止于有丝分裂中期,以便于计数。6 h后脱颈椎处死小鼠,取阴道标本以10%福尔马林固定、石蜡包埋、HE染色。光镜下观察300个基底细胞中有丝分裂细胞数,计算出每组的有丝分裂指数百分比(%)。结果显示,Ad-PML乳膏可降低小鼠阴道上皮细胞有丝分裂指数百分比($P < 0.01$),抑制细胞有丝分裂作用。这提示Ad-PML能改善银屑病表皮细胞角化过度。

1.3 普萘洛尔诱导耳部模型

1.3.1 基本原理^[3-4] 普萘洛尔可通过阻滞角朊细胞的 β 肾上腺素能受体,降低细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,导致动物表皮角化过度、角化不全、棘层肥厚和角质层内多形核细胞浸润等人类银屑病的组织病理学改变。

1.3.2 模型评价^[4] 普萘洛尔诱导耳部模型模拟了银屑病患者皮损中表皮改变的部分组织病理特点,与人类自发的银屑病存在差异。该模型操作简便,具有重现性,且经济易得。

1.3.3 模型复制方法^[4,8-9] 制备5%心得安乳剂(取盐酸普萘洛尔5 g用50%乙醇溶解,加入月桂氮革酮作为透皮吸收促进剂,加入聚乙烯吡咯烷酮5 g为成膜材料,再加50%乙醇至100 ml,即得),随后除空白对照组外,其余各组均用5%心得安乳剂涂抹动物双耳、背部皮肤,连续涂抹2周或2周以上,即可产生银屑病样病理改变(注:药物干预期间,为避免模型自行恢复,需隔日涂抹5%心得安乳剂)。

1.3.4 药物干预 余靖宏等^[8]选择银屑灵优化方,利用普通级豚鼠(体质量350~400 g,雄性),采用此模型研究药物的作用。复制模型成功后,除模型组、阳性对照组外,其余各组灌胃银屑灵优化方,每次1 ml/100 g,每日2次。给药10 d后,麻醉,腹主动脉取血处死,剪取豚鼠双耳组织,固定于10%甲醛溶液固定、石蜡包埋、HE染色。结果显示,与模型组比较,银屑灵优化方组豚鼠表皮过度角化、角化不全、棘层肥厚、炎性细胞浸润等程度减轻,银屑病皮损状态得到改善。

卢益萍等^[9]选择中药白芍合剂,利用豚鼠(体质量270~330 g,雌雄各半)复制模型,给药及动物处理同上。给药结束时,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测豚鼠血清cAMP、环磷酸鸟苷(cGMP)含量及血管内皮生长因子(VEGF)水平。结果显示,与模型组比较,白芍合剂组豚鼠血清cAMP升高, cGMP、VEGF降低, cAMP/cGMP比值升高,表明抑制了银屑病表皮细胞增殖、炎细胞浸润及调节免疫过程。

1.4 咪喹莫特诱导小鼠模型

1.4.1 基本原理^[10-12] 咪喹莫特是Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)7、8激动药。在其诱导的小鼠银屑病样模型中,咪喹莫特与表皮浆细胞样树突状细胞及巨噬细胞内的TLR7结合,分泌大量的干扰素 α (IFN- α),以及白细胞介素23(IL-23)、IL-17、IL-22等,致动物表皮角化过度、角化不全、棘层肥厚、血管生成和炎细胞浸润等人类银屑病的组织病理学改变。

1.4.2 模型评价^[10-12] 该模型的优点是成模所需时间短,皮损及组织病理表现基本符合人类银屑病表现,也是目前研究银屑病IL-23/IL-17轴的理想动物模型。IL-22被认为在其中发挥了重要作用。

1.4.3 模型复制方法^[10-15] 5%咪喹莫特乳膏涂抹小鼠背部、右耳皮肤每日62.5 mg,连续5~6 d,即可产生银屑病样病理改变(注:药物干预期间,为避免模型自行恢复,需隔日涂抹5%咪喹莫特乳膏)。

1.4.4 药物干预 Sun J等^[13]选用雌性BALB/c小鼠(近交系,6~8周龄),采用此模型研究药物的作用。复制模型成功后,除模型组、阳性对照组外,其余各组小鼠右耳均涂抹姜黄素凝胶50 mg/cm²,每日2次。实验结束时,处死小鼠,进行组织病理学、免疫组织化学及反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测。结果显示,与模型组比较,姜黄素组小鼠血清IL-17A、IL-17F、IL-2、IL-1 β 、TNF- α 水平降低,表明改善了银屑病皮损状态。

Ma T等^[14]选用雌性C57BL/6小鼠(近交系,8~11周龄),采用此模型研究药物的作用。复制模型成功后,除模型组、阳性对照组外,其余各组给予决银颗粒共14 d。末次给药后1 h,处死小鼠,取局部皮肤组织,10%福尔马林固定、石蜡包埋、HE染色。同时检测皮肤组织匀浆一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)水平。结果表明,与模型组比较,决银颗粒组小鼠表皮炎细胞浸润、棘层肥厚程度减轻及皮肤组织NO、MDA含量减少($P < 0.05$),表明银屑病皮损状态得到改善。

郭顺等^[15]选用雌性BALB/c小鼠(近交系,10周龄),采用此模型研究药物的作用。为提高疗效,给药组小鼠提前1周灌胃中药麻桂汤。实验结束时,处死小鼠,检测皮肤组织病理学、免疫组织化学。结果显示,与模型组比较,麻桂汤组小鼠表皮厚度减少及表皮组织增殖细胞核抗原(PCNA)、CD3、CD31表达减弱,表明银屑病皮损状态得到改善(笔者对预实验进行分析,认为该模型皮损为急性期银屑病的表现)。

1.5 佛波酯诱导动物模型

1.5.1 基本原理^[16-17] 在佛波酯(TPA)肿瘤启动剂(促癌剂)诱导的银屑病样模型中,TPA可引起表皮增殖、水肿、细胞渗透、新生血管生成及其产生大量的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、IL-1 β 等,最终导致人类银屑病的组织病理学变化。

1.5.2 模型评价^[16-17] 该模型的优点是成模所需时间短,皮损及组织病理表现基本符合人类银屑病表现,但花费较昂贵。

1.5.3 模型复制方法^[18-20] 0.01% TPA用于双侧耳部皮肤,连续3 d,即可产生银屑病样病理改变(注:药物干预期间,为避免模型自行恢复,需隔日涂抹0.01% TPA)。

1.5.4 药物干预^[18-20] Andrés RM等^[18]选择雌性瑞士CD-1小鼠(ICR小鼠的升级替代品系,封闭群小鼠),采用此模型研究药物的作用。TPA致炎前1 h,局部使用苯并噻二唑(BTH)200或400 μ g,连续3 d。处死小鼠,取背部皮肤,检测表皮厚度、炎细胞浸润情况。结果显示,BTH能减轻表皮增生,降低TNF- α 、IL-8、IL-6及趋化因子配体(CCL)27水平($P < 0.05$),且其作用与核转录因子Kappa B(NF- κ B)通路抑制有关。

Hirai T等^[19]选用K5.stat 3C小鼠(转基因小鼠),采用此模型研究药物的作用。TPA致炎期间,局部使用组织蛋白酶抑制剂NC-2300,每日2次,连续3 d。处死小鼠,取背部皮肤,检测表皮厚度及细胞因子水平。结果显示,NC-2300能降低表皮增生及IL-17、IL-23、辅助性T细胞(Th)17水平($P < 0.05$),其中组织蛋白酶K(CTSK)起着重要作用。

孙颖^[20]选用SCID小鼠(重症联合免疫缺陷小鼠,体质量

23.1~25.3 g,雌雄各半),采用此模型研究药物的作用。除模型组、阳性对照组外,其余组小鼠灌胃给予姜黄素,每日1次,共2周。实验结束时,处死小鼠,并检测血清抗链球菌溶血素“O”(ASO)和IL-8。结果显示,姜黄素能降低ASO、IL-8水平($P < 0.05$),也就是该药可通过控制细菌感染、调节体内炎症反应途径治疗银屑病。

1.6 异种移植动物模型

1.6.1 基本原理^[4,21-22] 银屑病患者皮损组织移植到裸鼠(Naked)背部。裸鼠是先天性无胸腺小鼠,一定情况下不能排斥异种动物的移植组织,因此可作为银屑病患者皮肤的天然受体。除裸鼠外,严重联合免疫缺陷(SCID)鼠因T、B淋巴细胞缺失,导致其细胞免疫和体液免疫功能严重削弱,可接受异种组织移植而不发生排斥反应,亦被广泛用于异体皮肤移植实验。

1.6.2 模型评价^[4,21-22] 该模型具有银屑病的皮损特征及组织病理学特点,能够较为准确地模拟银屑病的病理生理变化,所以可作为银屑病活体研究、人体正常皮肤与银屑病皮肤表皮细胞动力学研究,以及银屑病药物筛选和毒理学研究的合适的实验材料,是银屑病短期、良好的“体内培养模型”。但其受体动物无法长期维持银屑病特征,仅适用于短期研究。

1.6.3 模型复制方法^[4,21-24] 将未经任何治疗的银屑病患者皮损组织用青霉素、链霉素的Hank溶液冲洗,浸泡15 min,修剪皮下组织。于超净工作台内麻醉裸鼠,将切除皮片移植于裸鼠背部,用松紧带缠提包扎。移植2周后,行分组、药物干预等。

1.6.4 药物干预 Zaretsky M等^[23]利用SCID小鼠建立异种移植动物模型。实验期间,除模型组、阳性对照组外,其余组小鼠皮下注射IL-17A受体,每周2次,共4周。Stenderup K等^[24]对异种移植动物模型复制的SCID小鼠,大约10 d后给予热休克蛋白抑制剂Debio 0932,每日1次,共3周。最终处死小鼠,检测皮肤组织病理。结果显示,IL-17A受体、Debio 0932均能减轻小鼠银屑病皮损组织病理学改变。

1.7 自发性或基因突变模型

在长期进化过程中,有部分鼠种会自发突变而产生银屑病样病变。自发性或基因突变模型(Spontaneous or gene mutation model)是指实验动物未经任何意识的人工处置,在自然情况下发生的疾病模型。用于银屑病研究的突变鼠主要有:鳞片状皮肤突变鼠、缺皮脂腺突变鼠、鱼鳞状皮肤突变鼠等^[1]。目前,尚未见相关文献报道。

2 结语

一个理想的银屑病模型包括:表皮过度增殖和改变分化、乳头瘤病、炎症细胞存在,包括T细胞、多变血管,且对抗银屑病药有应答。目前的热点有一些转基因或基因敲除,或免疫细胞转移或异种器官移植银屑病小鼠模型。这些模型显示的皮肤状态与人类银屑病相似,但人类与小鼠皮肤有许多不同之处。小鼠皮肤有密集的滤泡分布,表皮和真皮较薄,有一个整体的皮肤肌肉层。此外,小鼠有免疫细胞,通常是天生的,与人类不同。有一个代表性的银屑病样模型是异种移植模型,是将人的银屑病皮肤移植到免疫缺陷小鼠身上。该模型非常接近于人类银屑病遗传、表型和免疫变化,但非常昂贵、耗费时间,并需要特殊的实验技术^[25]。

综上所述,各种模型均基于不同的致病机制为银屑病的研究提供受试主体,各具有优势与局限。作为研究银屑病的可用模型,其应具备相应的组织病理学特征、类似发病机制、对抗治疗药物的相似反应。其中小鼠尾部鳞片模型、咪喹莫特诱导小鼠模型是操作简单、经济易得、国内外公认并普遍使用的模型,值得推广。同时,在实验过程中应慎重选择动物品系、性别。

参考文献

- [1] Kim BY, Choi JW, Kim BR, *et al.* Histopathological findings are associated with the clinical types of psoriasis but not with the corresponding lesional psoriasis severity index[J]. *Ann Dermatol*, 2015, 27(1):26.
- [2] 张苑.白芍总苷对BALB/c银屑病小鼠皮肤组织及外周血 VEGF mRNA 表达的影响[D].广州:南方医科大学, 2014.
- [3] 孙建方,高天文.皮肤组织病理学[M].北京:人民卫生出版社, 2013:20-35.
- [4] 魏伟,吴希美,李元建.药理实验方法学[M].4版.北京:人民卫生出版社, 2010:1 315-1 318.
- [5] Raza K, Singh B, Lohan S, *et al.* Nano-lipid carrier of retention with enhanced percutaneous absorption, photostability, biocompatibility and anti-psoriatic activity[J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(1):65.
- [6] Schaper K, Dickhaut J, Japtok L, *et al.* Sphingosine-1-phosphate exhibits anti-proliferative and anti-inflammatory effects in mouse model of psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 71(1):29.
- [7] 王琼玉,张爱军,马慧群,等.腺病毒介导的PML基因对银屑病样小鼠模型的作用[J].南方医科大学学报, 2013, 33(3):432.
- [8] 余靖宏,赵瑞芝,卢传坚.银屑灵优化方对银屑病豚鼠及炎性刺激,角质形成细胞增殖的影响[J].中华中医药杂志, 2013, 28(5):1 531.
- [9] 卢益萍,李忻红,马贤德,等.中药白芍合剂对银屑病样动物模型影响的实验研究[J].环球中医药, 2014, 7(4):495.
- [10] van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, *et al.* Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9):5 836.
- [11] Baek JO, Byamba D, Wu WH, *et al.* Assessment of imiquimod-induced psoriatic mouse model in relation to oxidative stress[J]. *Arch Dermatol Res*, 2012, 304(9):699.
- [12] Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokine: mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(12):3 138.
- [13] Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1 beta and IL-6 production in mice[J]. *PloS One*, 2013, 8(6):1.
- [14] Ma T, Jiang WC, Li X, *et al.* Effects of Chinese formula jueyin granules on psoriasis in an animal model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/512562.
- [15] 郭顺,时乐,闫小兵,等.麻桂汤对咪喹莫特诱导小鼠银屑病样皮损的干预研究[J].中草药, 2014, 37(6):1 066.
- [16] Baldwin HM, Pallas K, King V, *et al.* Microarray analyses demonstrate the involvement of type I interferons in psoriasis-like pathology development in D6-deficient mice[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(51):36 473.
- [17] Sato K, Takaishi M, Tokuoka S, *et al.* Involvement of TNF- α converting enzyme in the development of psoriasis-like lesion in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2014, 11(9):e112 408.
- [18] Andrés RM, Montesinos MC, Navalón P, *et al.* NF- κ B and STAT3 inhibition as a therapeutic strategy in psoriasis: in vitro and in vivo effects of BTH[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(10):2 362.
- [19] Hirai T, Kanda T, Sato K, *et al.* Cathepsin K is involved in development of psoriasis-like skin lesion through TLR-dependent Th17 activation[J]. *J Immunol*, 2013, 190(9):4 805.
- [20] 孙颖.姜黄素对TPA诱导的银屑病小鼠模型血清ASO和IL-8水平的影响研究[J].中国生化药物杂志, 2014, 34(7):46.
- [21] Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies[J]. *Dis Model Mech*, 2012, 5(4):423.
- [22] Kundu-Raychaudhuri S, Datta-Mitra A, Abria CJ, *et al.* Severe combined immunodeficiency mouse-psoriatic human skin xenograft model: a modern tool connecting bench to bedside[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014, 80(3):204.
- [23] Zaretsky M, Etzyoni K, Kaye J, *et al.* Directed evolution of soluble human IL-17A receptor for the inhibition of psoriasis plaque formation in a mouse model[J]. *Chem Biol*, 2012, 20(2):202.
- [24] Stenderup K, Rosada C, Gavillet B, *et al.* Debio 0932, a new oral Hsp90 inhibitor, alleviates psoriasis in a xenograft transplantation model[J]. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94(6):672.
- [25] Avci P, Sadasivam M, Gupta A, *et al.* Animal models of skin disease for drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8(3):331.

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-04-20)

(编辑:杨小军)