

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.09.035

寻常型银屑病患者血清肽基脯氨酰顺反异构酶 1、摄食抑制因子 1、血管生成素 2 的变化及临床意义*

吴佳理 金花 涂云华 张力丹 韦蓉

(贵阳市第二人民医院(贵州医科大学附属金阳医院)皮肤科 贵州 贵阳 550081)

摘要 目的:观察寻常型银屑病患者血清肽基脯氨酰顺反异构酶 1(Pin1)、摄食抑制因子 1(nesfatin-1)、血管生成素 2(ANGPT2)水平的变化,并探讨分析其临床意义。**方法:**选择我院 2019 年 5 月~2021 年 5 月收治的寻常型银屑病患者 98 例,分别比较不同疾病严重程度和不同疾病分期患者的血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平,采用 Pearson 检验分析血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与皮损面积及严重程度指数(PASI)评分的相关性,采用光疗仪对患者进行治疗,比较治疗前后血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平变化。**结果:**重度组和中度组患者的 Pin1、ANGPT2 水平均高于轻度组,且重度组高于中度组($P<0.05$);重度组和中度组患者的 nesfatin-1 水平均低于轻度组,且重度组低于中度组($P<0.05$)。进行期组患者的 Pin1、ANGPT2 水平高于静止期组和退行期组患者,而 nesfatin-1 水平低于静止期组与退行期组患者($P<0.05$);静止期组与退行期组之间上述各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,寻常型银屑病患者血清 Pin1、ANGPT2 水平与 PASI 评分呈正相关,而 nesfatin-1 水平与 PASI 评分呈负相关($P<0.05$)。治疗后,寻常型银屑病患者血清 Pin1、ANGPT2 水平明显降低,nesfatin-1 水平则明显升高($P<0.05$)。**结论:**寻常型银屑病患者病情越重,血清 Pin1、ANGPT2 水平越高,而 nesfatin-1 水平越低,且三者对患者疗效有一定评估价值。

关键词:寻常型银屑病;肽基脯氨酰顺反异构酶 1;摄食抑制因子 1;血管生成素 2;相关性

中图分类号:R758.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)09-1775-04

Changes and Clinical Significance of Serum Peptidyl-prolyl Cis-transisomerase NIMA-interacting1, Nesfatin-1 and Angiopoietin-2 in Patients with Psoriasis Vulgaris*

WU Jia-li, JIN Hua, TU Yun-hua, ZHANG Li-dan, WEI Rong

(Department of Dermatological, Guiyang Second People's Hospital(Jinyang Hospital Affiliated to Guizhou Medical University), Guiyang, Guizhou, 550081, China)

ABSTRACT Objective: To observe the changes of serum peptidyl-prolyl cis-transisomerase NIMA-interacting1 (Pin1), nesfatin-1 (nesfatin-1) and angiopoietin-2 (ANGPT2) in patients with psoriasis vulgaris, and to explore and analyze their clinical significance. **Methods:** 98 patients with psoriasis vulgaris who were treated in our hospital from May 2019 to May 2021 were selected. The levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 in patients with different disease grades and different disease stages were compared. Pearson linear correlation was used to analyze the correlation between the levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 and Index of lesions area and severity (PASI) score. The patients were treated with phototherapy instrument. The changes of levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 before and after treatment were compared. **Results:** The levels of Pin1 and ANGPT2 in severe group and moderate group were higher than those in mild group, and those in severe group were higher than those in moderate group ($P<0.05$). The level of nesfatin-1 in severe group and moderate group was lower than that in mild group, and that in severe group was lower than that in moderate group ($P<0.05$). The levels of Pin1 and ANGPT2 in progressive stage group were higher than those in quiescent stage group and degenerative stage group, while the level of nesfatin-1 was lower than that in quiescent stage group and degenerative stage group ($P<0.05$). There was no significant difference in the above indexes between quiescent stage group and degenerative stage group ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum Pin1 and ANGPT2 in patients with psoriasis vulgaris were positively correlated with PASI score, while the level of nesfatin-1 was negatively correlated with PASI score ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum Pin1 and ANGPT2 in patients with psoriasis vulgaris decreased significantly, while the level of nesfatin-1 increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** The more severe the condition of patients with psoriasis vulgaris, the higher the levels of serum Pin1 and ANGPT2, and the lower the level of nesfatin-1, and they have a certain evaluation value for the curative effect of patients.

Key words: Psoriasis vulgaris; Peptidyl-prolyl cis-transisomerase NIMA-interacting1; Nesfatin-1; Angiopoietin-2; Correlation

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

Article ID: 1673-6273(2022)09-1775-04

* 基金项目:贵州省卫计委科学技术基金项目(gzwkj2013-1-0021)

作者简介:吴佳理(1973-),女,硕士,副主任医师,研究方向:皮肤病,E-mail: wujiali19730428@163.com

(收稿日期:2021-09-23 接受日期:2021-10-18)

前言

寻常型银屑病是银屑病中最常见的一种类型,主要症状为皮损(鳞屑性红斑)^[1]。其发病与环境、遗传、免疫、内分泌、生活习惯等因素密切相关,病情反复,任何年龄段均可发病^[2]。该病不仅可累及皮肤与关节,而且易伴有肥胖症、心血管疾病、糖尿病、代谢综合征等疾病,导致病情更加复杂,治疗难度大^[3,4]。银屑病的诊断较为简单,大多根据病史、典型皮损症状即可确诊,但其发病机制复杂,临床治疗比较棘手,仍需进一步探索其发病机制,为治疗提供依据。研究表明银屑病是一种免疫介导炎症疾病,炎症参与了该病进展过程^[5]。而肽基脯氨酰转氨酶1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1, Pin1)对炎症通路激活有调控作用,能促使细胞因子大量释放,起到调节免疫功能与促炎作用^[6]。摄食抑制因子1(nesfatin-1)与糖尿病、肥胖的发生有关,它对食物摄入有抑制作用,在神经系统、免疫系统、内分泌系统中均有调控作用^[7]。近年来,研究发现 nesfatin-1 与皮肤疾病的发生存在关联,它可能通过影响情绪状态,促进白癜风发病^[8]。血管生成素2(Angiopoietin-2, ANGPT2)对内皮细胞凋亡有诱导作用,ANGPT2 基因多态性(rs3739390 和 rs1868554 位点)与银屑病发生有关^[9]。为了进一步明确血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 在寻常型银屑病中的作用机制,本次研究纳入 98 例寻常型银屑病患者进行研究,以期为此类患者的临床诊治提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2019 年 5 月~2021 年 5 月收治的寻常型银屑病患者 98 例。其中男 57 例,女 41 例;年龄 22~56 岁,平均(35.01±6.33)岁;病程 1~7 年,平均(3.28±1.23)年;首发部位:头皮 43 例,上肢 25 例,下肢 13 例,躯干 17 例;皮损形态:斑块型 22 例,点滴型 76 例。纳入标准:(1)符合《中国银屑病诊疗指南(2018 简版)》^[10]中寻常型银屑病的诊断标准;(2)年龄>18 岁;(3)近 1 个月内无银屑病治疗史;(4)无光敏性疾病,可耐受光疗;(5)知晓研究内容,且签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠、哺乳期女性;(2)既往有肝肾疾病、心血管疾病、糖尿病等病史者;(3)患全身性自身免疫性疾病者;(4)恶性肿瘤者;(5)患其他皮肤疾病(例如带状疱疹、体癣、毛囊炎等);(6)意识障碍或既往有精神病史者。本研究方案获我院伦理委员会批准。

1.2 分组及标准

1.2.1 疾病严重程度 根据皮损面积和严重程度指数(Psoriasis area and severity index, PASI)评分^[11]将 98 例寻常型银屑病患者分成轻度组(n=36)、中度组(n=34)、重度组(n=28)。PASI 评分标准:(1)按皮损面积(area, A)计分,主要评估躯干、头颈部、下肢、上肢,按照皮损占体表面积百分比进行评价,无皮损、<10%、11%~29%、30%~49%、50%~69%、70%~89%、90%~100%分别计 0、1、2、3、4、5、6 分;(2)按皮损严重度计分,评估浸润(infiltration, I)、红斑(erythema, E)、鳞屑(desquamation, D)严重度,无、轻度、中度、重度、极重度分别计 0、1、2、3、4 分。PASI 评分=0.1(E_头+D_头+I_头)A_头+0.2(E_{上肢}+D_{上肢}+I_{上肢})A_{上肢}+0.3(E_{躯干}+D_{躯干}+I_{躯干})A_{躯干}+0.4(E_{下肢}+D_{下肢}+I_{下肢})

A_{下肢}, PASI 评分<6 分为轻度、6~12 分为中度,>12 分为重度。

1.2.2 疾病分期 根据银屑病疾病分期标准^[12]将 98 例寻常型银屑病患者分成进行期组(n=32)、静止期组(n=41)、退行期组(n=25)。(1)进行期:原有皮损未见消退且扩大,有明显炎症浸润,鳞屑厚,周围伴有红晕,搔抓、针刺等能致受损处发生银屑病皮损;(2)静止期:原有皮损比较稳定,未见新皮损发生,红晕基本消退,仅有轻微炎症;(3)退行期:原有皮损消退,鳞屑变薄或者消失,皮损大多从周边开始消退,面积渐渐缩小,最后呈深褐色或者淡白色沉着斑、减色斑,少数皮损从中央开始消退。

1.3 治疗方法

采用德国 Waldmann UV7002 标准型全身全舱紫外线治疗仪光疗系统(四川科仪诚科技有限公司)进行治疗,起始照射剂量 0.3 J/cm²,照射距离约 12 cm,之后每 2 次加 20%的照射剂量,每周治疗 3 次,治疗 8 周。最大剂量 3.0 J/cm²,根据患者有无不适反应调整照射距离,避免发生皮肤灼伤。若出现水疱、红斑等反应,则需立即停止照射,待反应消失后再次继续治疗。

1.4 血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 检测

分别于治疗前、后采集所有患者空腹肘静脉血 4 mL,进行 15 min 的离心处理(离心半径 12 cm,速率 3000 r/min),分离血清待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平,其中 Pin1 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,nesfatin-1、ANGPT2 试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,操作步骤严格参照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件进行数据处理分析。观测资料主要为计量资料,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验,治疗前后比较行配对样本 t 检验。利用 Pearson 检验分析寻常型银屑病患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与 PASI 评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前不同疾病严重程度患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较

重度组和中度组患者的 Pin1、ANGPT2 水平均高于轻度组,且重度组高于中度组;重度组和中度组患者的 nesfatin-1 水平均低于轻度组,且重度组低于中度组;三组整体比较和组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前不同分期患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较

进行期组患者的 Pin1、ANGPT2 水平高于静止期组和退行期组患者,而 nesfatin-1 水平低于静止期组与退行期组患者,三组整体比较和组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);静止期组与退行期组之间上述各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 寻常型银屑病患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与 PASI 评分的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,寻常型银屑病患者血清 Pin1、ANGPT2 水平与 PASI 评分呈正相关,而 nesfatin-1 水平与 PASI 评分呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 治疗前不同疾病严重程度患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 in patients with different grades before treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Pin1(pg/mL)	nesfatin-1(μg/L)	ANGPT2(ng/mL)
Mild group(n=36)	95.97± 9.80	0.164± 0.025	101.81± 20.51
Moderate group(n=34)	129.54± 13.76 [#]	0.108± 0.021 [#]	218.64± 24.43 [#]
Severe group(n=28)	140.92± 18.58 ^{#*}	0.073± 0.016 ^{#*}	395.74± 48.52 ^{#*}
F	90.621	149.321	661.147
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with mild group, [#]P<0.05. Compared with moderate group, *P<0.05.

表 2 治疗前不同分期患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 in patients at different stages before treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Pin1(pg/mL)	nesfatin-1(μg/L)	ANGPT2(ng/mL)
Progressive stage group(n=32)	138.67± 15.41 ^{#*}	0.085± 0.028 ^{#*}	358.68± 85.58 ^{#*}
Quiescent stage group(n=41)	112.37± 9.94	0.134± 0.031	163.82± 26.80
Degenerative stage group(n=25)	110.42± 8.25	0.136± 0.038	159.41± 23.86
F	58.020	26.051	146.800
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: compared with quiescent stage group, [#]P<0.05. Compared with degenerative stage group, *P<0.05.

表 3 寻常型银屑病患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与 PASI 评分的相关性

Table 3 Correlation between the levels of serum Pin1, nesfatin-1, ANGPT2 and PASI score in patients with psoriasis vulgaris

Indexes	PASI score	
	r	P
Pin1	0.726	<0.001
nesfatin-1	-0.437	0.008
ANGPT2	0.819	<0.001

2.4 寻常型银屑病患者治疗前后血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较 明显降低, nesfatin-1 水平则明显升高, 差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 4。

在治疗后, 寻常型银屑病患者血清 Pin1、ANGPT2 水平

表 4 寻常型银屑病患者治疗前后血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of serum Pin1, nesfatin-1 and ANGPT2 in patients with psoriasis vulgaris before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Time	Pin1(pg/mL)	nesfatin-1(μg/L)	ANGPT2(ng/mL)
Before treatment(n=98)	120.46± 31.94	0.118± 0.029	226.32± 71.64
After treatment(n=98)	67.95± 10.42	0.180± 0.034	62.81± 12.71
t	15.472	13.735	22.247
P	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

寻常型银屑病具有病程长、复发率高的特点, 在 20~30 岁人群中较常见^[13]。表皮角质形成细胞出现异常增殖与分化, 红斑有明显界限, 好发于躯干、下肢、上肢、头部、臀部等部位^[14,15]。该病病程可长达数十年, 根据病情分期分成进行期、稳定期、退行期, 以进行期的症状表现最重, 可见原有皮损扩大, 伴有新皮

损发生, 炎症较重, 稳定期与退行期的症状相对较轻^[16]。寻常型银屑病的发病机制尚未彻底明确, 现阶段尚无根治方法, 主要通过对症治疗缓解症状, 但病情反复发作导致患者生活质量下降, 对生活、工作均有较大影响^[17]。为了进一步提升疗效, 改善患者病情, 临床还需更深入地了解该病的发病机制, 以便为后续治疗提供方向。

寻常型银屑病发生过程非常复杂, 作为免疫介导的炎症疾

病,发病涉及获得性免疫、固有免疫两种途径,其中有多种细胞因子参与^[18,19]。本研究发现随着寻常型银屑病患者病情越重,血清 Pin1、ANGPT2 水平越高,而血清 nesfatin-1 水平越低,提示三者参与了该病进展过程。Pin1 具有较强的生物学功能,它能对蛋白质活性、亚细胞定位、稳定性等进行调控,从而影响细胞周期、炎症反应等过程,参与疾病发生和进展^[20]。研究表明核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B)相关通路参与银屑病的发生, Toll 样受体活化能导致该信号通路启动,促使大量炎症介质产生,并促进角质形成细胞大量增殖,引起皮损^[21]。Pin1 则能通过影响 p53 亚基,将 NF- κ B 信号通路与其抑制剂相关结合路径阻断,致 NF- κ B 信号通路的活性增强^[22],这表明 Pin1 可能通过作用于 NF- κ B 通路参与银屑病进展。皮肤能通过神经肽与黑皮质素系统,对机体应激反应进行调节,一旦出现过度应激,则会引起病理状态^[23]。而黑皮质素系统与 nesfatin-1 表达有关, nesfatin-1 表达异常是多种皮肤病发生的因素,包括痤疮、银屑病、斑秃等,作用机制较复杂,可能与其对 ERK 磷酸化或 Akt/AMPK/TORC2 通路的调节作用有关, nesfatin-1 水平异常可致黑皮质素 3/4 受体以及相关促炎介质发挥促炎功能,影响皮肤病发生和进展^[24]。ANGPT2 能增强血管壁通透性,导致血管不稳定,促进血管增生^[25],它与血管内皮生长因子相互作用,共同参与微血管病变^[26]。而银屑病作为炎症性皮肤病,与血管损伤密切相关,该病进展过程中有大量单核细胞、淋巴细胞激活,促使单核、淋巴因子产生,刺激新生血管形成^[27,28]。ANGPT2 可能通过诱发微血管病变,参与银屑病进展。

银屑病的疾病分期不同,患者的临床表现也存在差异,进行期患者的病情处于进展状态,而稳定期、退行期患者病情相对较稳定^[29]。本研究发现在三组不同分期中,进行期组的血清 Pin1、ANGPT2 水平明显增高, nesfatin-1 水平降低,更加证实三者与银屑病进展有关。分析原因可能为进行期银屑病患者的皮损面积不断扩大,且伴有炎症浸润,表明患者的致病因子处于活跃状态, Pin1、ANGPT2 作为该病的致病因子在病情进展过程中可见水平增高,而 nesfatin-1 可能为该病的保护因子,在病情进展期间可见水平下降。本研究提示寻常型银屑病患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与 PASI 评分有相关性,患者治疗后的血清 Pin1、ANGPT2 水平较治疗前降低, nesfatin-1 增高,表明三者与该病严重程度有关,且能反映临床疗效。Pin1 可能通过激活 NF- κ B 通路促进银屑病的炎症进展, ANGPT2 则可能通过促进微血管病变参与银屑病进展, nesfatin-1 能通过作用于 Akt/AMPK/TORC2 等通路影响银屑病进展,三者能利用不同路径影响银屑病严重程度,从而与 PASI 评分产生相关性。由于三者水平异常会导致银屑病加重,进而进一步影响患者的治疗效果。Ma XN 等^[30]发现银屑病患者经治疗后, nesfatin-1 水平较治疗前增高,证实 nesfatin-1 对该病疗效有一定评估价值。目前关于 Pin1、ANGPT2 与银屑病疗效的报道较少,未来还需对此进行论证,为制定相关治疗方案提供依据。

综上所述,寻常型银屑病患者血清 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 水平与病情严重程度有关,且能反映治疗效果。本研究局限性为收集到的病例较少,观察时间较短,且患者来源单一,未来还需扩大样本来源,增加样本量,延长观察时间更深入阐述 Pin1、nesfatin-1、ANGPT2 的作用机制。

参考文献(References)

- [1] Hemida AS, Hammam MA, Salman A, et al. Smad7 in psoriasis vulgaris patients: A clinical and immunohistochemical study [J]. *J Cosmet Dermatol-us*, 2020, 19(12): 3395-3402
- [2] Chen J, Du JX, Han YY, et al. Correlation analysis between IL-35, IL-36 γ , CCL27 and psoriasis vulgaris [J]. *J Dermatol Treat*, 2021, 32(6): 621-624
- [3] Gong J, Yang H, Qi D, et al. The association of serum vascular endothelial growth factor levels and psoriasis vulgaris: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 99(33): e21565
- [4] Qu TG, Mei CC, Zeng YJ, et al. Correlation analysis of Treg/Th17 cells and related cytokines in patients with psoriasis vulgaris [J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(5): 105-111
- [5] Terlikowska-Brzosko A, Murawski P, Platkowska-Szczerek A, et al. 185 Infrared and high frequency ultrasound imaging of skin lesions in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(9): S245
- [6] 吴限,黎明江. 肽脯氨酰顺反异构酶 Pin1 相关疾病的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(5): 175-178
- [7] Jjla B, Fjw C, Dqa B, et al. Nesfatin-1 in lipid metabolism and lipid-related diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 522(12): 23-30
- [8] 郭远,蔡羽恬,郭宁宁,等. 白癜风患者血清 nesfatin-1 与白细胞介素 26 的表达水平及其意义[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(2): 94-99
- [9] He L, Dang L, Zhou J, et al. Association of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and caspase-5 polymorphisms with psoriasis vulgaris [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(5): 556-563
- [10] 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 简版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(4): 223-230
- [11] Hgg D, Sundstrm A, Eriksson M, et al. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(4): 583-590
- [12] 王应泉. 银屑病的诊断和治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 78
- [13] 李燕,王艺淳,曾兰瑶,等. 寻常型银屑病患者血清 IL-17、IL-18、VEGF 的表达及与病情严重程度的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(5): 960-963
- [14] Tamilselvi E, Sun J, Zhu C, et al. Mutational analysis of epidermal and hyperproliferative type I keratins in mild and moderate psoriasis vulgaris patients: a possible role in the pathogenesis of psoriasis along with disease severity[J]. *Hum Genomics*, 2018, 12(1): 27
- [15] Helmick CG, Sacks JJ, Gelfand JM, et al. Psoriasis and Psoriatic Arthritis[J]. *Am J Prev Med*, 2018, 44(4): 424-426
- [16] Li L, Lu Y, Fu L, et al. Expression of death receptor 3 (DR3) on peripheral blood mononuclear cells of patients with psoriasis vulgaris [J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1116): 551-555
- [17] Kabuto M, Hayashi H, Tanaka T, et al. Adult-onset Still's disease in a patient with psoriasis vulgaris showing inverse correlation of disease activity[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(3): e53-e54
- [18] Alatas ET, Kalayci M, Kara A, et al. Association between insulin resistance and serum and salivary irisin levels in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Dermatol Sin*, 2017, 35(1): 12-15
- [19] Rosa G, Fernandez AP, Schneider S, et al. Eosinophils are rare in biopsy specimens of psoriasis vulgaris [J]. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(12): 1027-1032

- [13] 弋振营, 申凤乾, 李宁, 等. 乳腺癌改良根治术后放疗的疗效及预后影响因素分析[J]. 癌症进展, 2021, 19(2): 171-173, 193
- [14] 邓兰, 尹静, 许思哲. 改良根治术治疗三阴性乳腺癌的效果及预后影响因素分析 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(6): 215-218
- [15] Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, et al. Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(11): 1902-1912
- [16] Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, et al. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1115
- [17] Zhang C, Hu H, Wang X, et al. WFDC Protein: A Promising Diagnosis Biomarker of Ovarian Cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12(18): 5404-5412
- [18] Viana BPPB, Gomes AVP, Gimba ERP, et al. Osteopontin Expression in Thyroid Cancer: Deciphering EMT-Related Molecular Mechanisms[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1372
- [19] Amilca-Seba K, Sabbah M, Larsen AK, et al. Osteopontin as a Regulator of Colorectal Cancer Progression and Its Clinical Applications[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3793
- [20] 刘明, 郭满, 张浩, 等. 血管生成拟态及骨桥蛋白和基质金属蛋白酶 2 在三阴性乳腺癌组织中的表达及意义 [J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(4): 345-349
- [21] 高金亮, 赵楠, 张浩, 等. 乳腺癌患者血清及癌组织中骨桥蛋白表达及意义[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 585-588
- [22] Han ZJ, Li YB, Yang LX, et al. Roles of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in the Tumor Microenvironment and Immunotherapy [J]. *Molecules*, 2021, 27(1): 137
- [23] Mishra A, Suman KH, Nair N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551-6561
- [24] Asokan S, Bandapalli OR. CXCL8 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1302(6): 25-39
- [25] 钱鹏, 恽华忠, 朱玲, 等. 炎症指标在乳腺癌术前诊断和预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3765-3767
- [26] Aloe C, Wang H, Vlahos R, et al. Emerging and multifaceted role of neutrophils in lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(6): 2806-2818
- [27] Zeng F, Chen B, Zeng J, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *Int J Biol Markers*, 2019, 34(3): 213-220
- [28] Sunakawa Y, Yang D, Cao S, et al. Immune-related Genes to Dominate Neutrophil-lymphocyte Ratio (NLR) Associated With Survival of Cetuximab Treatment in Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(4): e741-e749
- [29] 胡赞宏, 王铮元, 崔嵘嵘, 等. 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值与血小板 / 淋巴细胞比值对乳腺癌复发转移的预测价值及乳腺癌预后影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3657-3661
- [30] 袁小庆, 邢益祥, 赵铁. 雄激素受体(AR)在浸润性乳腺癌中的表达及其与乳腺癌分子分型的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(4): 252-255
- [31] 闫丰, 杜华, 朱红成, 等. 乳腺浸润性导管癌新辅助化疗的效果及组织中雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2 和 Ki67 的变化[J]. 中国综合临床, 2022, 38(1): 11-18

(上接第 1778 页)

- [20] Ms A, Mt A, Cw A, et al. The peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 interacts with three early regulatory proteins of human cytomegalovirus - ScienceDirect[J]. *Virus Res*, 2020, 285(2): 198023
- [21] 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
- [22] Ieda N, Itoh K, Inoue Y, et al. An irreversible inhibitor of peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 and evaluation of cytotoxicity.[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(3): 353-356
- [23] 陈小敏, 丁媛. 细胞焦亡在免疫相关性皮肤病中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(17): 3383-3387
- [24] 王璐媛, 刘莉萍, 李遇梅, 等. Nesfatin-1 及其与皮肤疾病 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(6): 697-701
- [25] Brandt MM, Van D, Ihsan C, et al. Endothelial loss of Fzd5 stimulates PKC/Ets1-mediated transcription of Angpt2 and Flt1 [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(4): 805-821
- [26] Wu X, Giobbie-Hurder A, Liao X, et al. Angiotensin-2 as a Biomarker and Target for Immune Checkpoint Therapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 17-28
- [27] 程龙龙, 姜述堃, 杜阳, 等. 银屑病的发病机制及其研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 227-232
- [28] 焦运慧, 谢媛媛, 刘鑫, 等. 早发型和晚发型银屑病的遗传学研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 439-443
- [29] 朱雨雨, 宋承霖, 孙洋. 银屑病发病机制及药物调控研究进展[J]. 药科学报, 2020, 55(7): 1393-1400
- [30] Ma XN, Wang S, Zhang H, et al. Changes in serum endocan and nesfatin -1 levels in patients with psoriasis vulgaris after phototherapy [J]. *J Dermatol*, 2017, 46(4): 243-246