

micro RNA 在银屑病中医证候研究中的应用前景

任磊¹ 夏梦² 潘厚儒¹ 段行武¹

(1 北京中医药大学东直门医院皮肤科,北京,100700; 2 北京弘医堂中医医院皮肤科,北京,100029)

摘要 microRNA 是一类内生的、长约 22 个核苷酸左右的非编码小分子 RNA,主要通过结合其靶基因的 3'UTR(非翻译区),从而降解靶基因 mRNA 或抑制其蛋白翻译。microRNA 通过基因切割和翻译抑制的方式直接调控基因组中 30% 以上的蛋白编码基因表达。银屑病以过度增殖和异常分化的角质形成细胞为显著特征,角质形成细胞的上述病理改变被认为起始于细胞免疫系统,T 细胞、树突细胞和多种免疫相关细胞因子均牵涉其中。而 microRNA 几乎参与上述整个病理过程,并发挥重要作用。且 microRNA 表达的特异性和时序性与证候的动态时空特性极其相似。将 microRNA 引入银屑病中医证候研究,为从转录后水平阐明银屑病中医证候实质提供新的视角。

关键词 microRNA;银屑病;证候

The Prospect of Application of MicroRNA in Traditional Chinese Medicine Syndrome Research on Psoriasis Vulgaris

Ren Lei¹, Xia Meng², Pan Houru¹, Duan Xingwu¹

(1 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2 Beijing Hongyitang Hospital of T. C. M., Beijing 100029, China)

Abstract MicroRNA is a small non-coding endogenous RNA molecule which is consisted of approximately 22 nucleotides. It degenerate target gene mRNA or suppress its protein translation through integration with the 3'UTR of the target gene. MicroRNA regulates over 30% of protein coding genetic expression of the genome by cleavage and translation suppression. Keratinocyte cell proliferation and abnormal differentiation are the key characteristics of psoriasis, and these pathological changes are thought to originate from cell immune system. T cell, dendritic cell and multiple immune-related cell factors were all involved. MicroRNA participates in throughout the pathological process and plays an important role. MicroRNA expression specificity and sequence shows great similarity with the temporal-spatial characteristic of the syndrome. Introducing microRNA into psoriasis TCM syndrome research provides a new aspect to the topic through the interpretation of post-transcriptional level.

Key Words MicroRNA; Psoriasis vulgaris; Syndrome

中图分类号:R758.63 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.08.035

银屑病是一种多基因遗传背景下复发性炎症性皮肤病,中医称为“白疔”“松皮癣”“白壳疮”等,据其不同临床表现,西医学将本病分为寻常型、脓疱型、关节病型及红皮病型,其中尤以寻常型银屑病(下文简称为银屑病或本病)一型临床最为常见,因其发病率高,病程迁延,对患者身心健康影响较大,严重影响患者生活质量,因此一直是皮肤科研究的重点。近年来,对本病的病因和发病机制研究取得了较大进展,但尚不能透彻、全面阐明本病,因此临床治疗方法虽多,但大多效果局限,只能达到近期临床疗效。中医对银屑病有着独特的见解和良好的疗效。众多皮肤科先辈总结出从血论治银屑病的经验,其中血热证、血瘀证、血虚证的证候分型方法得到广泛认可,实践证明是有效的,但辨证论治的生物

学基础一直没有完全阐明。随着基因组学研究不断推进,microRNA 与银屑病关系被逐步阐明。银屑病以过度增殖和异常分化的角质形成细胞为特征,角质形成细胞的上述病理改变被认为起始于细胞免疫系统,T 细胞、树突细胞和多种免疫相关细胞因子均牵涉其中。而 microRNA 几乎参与上述整个病理过程,并发挥重要作用。且 microRNA 表达具有特异性和时序性的特点,这与证候的动态时空特性极其相似。已有多项研究表明 microRNA 可以作为多种疾病(包括银屑病)潜在的生物学标志物,中医证候学研究一直在试图寻找证候本质,使证候更加科学化、客观化,因此,能否将 microRNA 引入银屑病中医证候研究,借助 microRNA 芯片探寻和证候相关的 microRNA 生物学标志物,运用生物学信息软件预测

基金项目:2013 年国家自然科学基金项目“新型 T 辅助细胞亚群 Th17、Th22 及效应因子 IL-22 与银屑病辨证论治关系的研究”(编号:81273755)

通信作者:段行武(1965.7—),男,博士研究生学历,主任医师、教授,皮肤科主任,研究方向:中医药治疗银屑病、硬皮病,E-mail:xwduan@sina.com

microRNA 的靶基因及调控网络,为从转录后水平阐明银屑病中医证候实质提供新的视角,并为寻找中医药作用靶点提供基础,成为一个值得思考的问题。

1 microRNA 概述

microRNA 是一类内生的、长约 22 个核苷酸左右的非编码小分子 RNA,主要通过结合其靶基因的 3'UTR,从而降解靶基因 mRNA 或抑制其蛋白翻译^[1,2]。microRNA 通过基因切割和翻译抑制的方式直接调控基因组中 30% 以上的蛋白编码基因表达^[3],microRNA 广泛存在于真核生物中,具有高度保守性、表达时序性及组织器官特异性等特点,通过精密调控靶基因表达水平进而参与细胞增殖、分化、凋亡以及应激反应等多种生物学过程^[4],包括发育进程、造血过程、器官形成、炎症等^[5],其异常表达与皮肤病、病毒感染、心血管病、肿瘤及免疫相关性等疾病等众多疾病的发生发展关系密切^[6],也可作为潜在的诊断生物学标志和治疗用药的重要靶点^[7-11]。当前皮肤病 microRNA 研究主要处于基因表达谱特征库建立阶段,microRNA 的功能研究及基因靶点研究正在逐步深入^[3,12]。microRNA 的异常表达在银屑病、皮肤肿瘤、红斑狼疮、硬皮病等多种皮肤病的发生发展过程中起重要作用^[13-16]。

2 microRNA 芯片简介

因为 microRNA 分子具有片段小,种类多,丰度低等特点,如果想要从全局角度总览其表达及相互关系、不同条件下表达的差异、与疾病的关系,以及其靶基因和功能的研究,芯片技术是一个较好的选择。这一技术的原理是将待测样品的 microRNA 3'端用荧光标记,再和特定芯片上互补的探针相杂交,洗涤后扫描荧光强度,经过大量数据处理后筛选出表达有显著差异的 microRNA。芯片技术采用的大规模微阵列技术,使其可以在一张芯片上集成成百上千的探针,极大提高了筛选的速度和通量,使其成为 microRNA 高通量研究的首选。相较于 RT-PCR、液相杂交、Northern 杂交等研究方法,microRNA 芯片技术具有更加快速有效的优势,是一种更加理想的 microRNA 表达图谱检测方法。通过大规模、高通量的 microRNA 芯片对大量的同一证型疾病状态下的各类组织和细胞的 microRNA 检测,数据分析处理后,编制其表达谱,并通过生物信息学软件和统计学对比分析,就可以建立该病特定证型的 microRNA 表达谱数据库,进而为辨证的客观规范化提供标准,因此 microRNA 芯片技术为中医的客观化、微观化研究提供了新的思路与方法,有望成为中医现代化的有

效手段^[17]。

3 银屑病中医证候研究现状

3.1 证候研究现状 证候研究一直是中医研究的重点和热点,我国早在 2001 年就把证候生物学研究列为中医现代化重大基础理论与重点任务之首^[18]。几十年来,众多国内外学者一直将中医证候的现代化研究作为中医研究的重要方向,试图通过该研究揭示中医学的奥秘,使中医证候和辨证施治更加科学化和客观化^[19]。人们普遍认为,证候是有其本质的,辨证是有一定分子生物学基础^[20],中西医虽是两种不同的理论,但研究的是同一对象,必然在结构和功能层次上有一定的共同物质基础。在基因组水平,特别是后基因组上可能存在结合点^[21]。目前普遍认为,所有疾病均存在基因表达的改变,基因表达的改变导致了病理变化,而证候则是某一阶段病理变化表现于外的综合描述。由此可以认为,证的“内涵”即是基因表达的改变。同一种疾病会有完全不同的基因表达模式,不同疾病可能呈现相同的基因表达模式。众多学者应用多种科研手段和方法,从生化、生理、超微结构等多角度对证的实质进行了探讨,近年来也有人试图从神经-内分泌-免疫网络方面来探寻证的实质,运用各种客观指标对证进行研究,在取得一定成果的同时,都仅仅反应了部分已知基因表达产物的改变,远未揭示证的实质^[22]。

3.2 银屑病证候研究进展 中医对银屑病有着独特的见解和良好的疗效,中医治疗本病有较为公认的证候分类标准^[23]。众多皮肤科先辈总结出“辨血为主,从血论治”寻常型银屑病辨证论治经验^[24],其中血热证、血瘀证、血虚证的证候分型方法得到广泛认可,实践证明是有效的,但证候的生物学基础一直没有完全阐明。众多医家曾从基因、T 淋巴细胞、细胞因子、免疫细胞、血流变等不同角度探寻银屑病辨证分型生物学基础,但研究较为零散,缺乏系统性,而从 microRNA 角度进行证候研究近乎空白,大有可为。

4 microRNA 在银屑病研究中的应用

本病以角质形成细胞过度增殖和异常分化为显著特征,角质形成细胞的上述病理改变被认为起始于细胞免疫系统,T 细胞、树突细胞及多种免疫相关细胞因子均牵涉其中^[25]。而 microRNA 几乎参与上述整个病理过程,并发挥重要作用。

4.1 发病

4.1.1 角质形成细胞过度增殖及异常分化 在银

屑病中,角质形成细胞异常增殖与过度分化是十分显著的病理改变。因此银屑病相关 microRNA 对角质形成细胞增殖的调控机制及细胞周期的影响也是大量研究的关注对象。E Sonkoly 等研究认为银屑病角质形成细胞中过表达的 miR-203 导致细胞过度分化,通过激活 PKC/AP-1 通路产生作用^[26]。N Xu 等的研究表明,miR-125b 在角质形成细胞增殖和分化中的调节作用部分通过调节 FGFR2 来实现。在银屑病皮损中缺失 miR-125b 可能导致角质形成细胞过度增殖和异常分化^[27]。E Sonkoly 等在另一项研究中发现,在银屑病病理过程中,miR-203 可能通过 SOCS-3 信号通路介导角质形成细胞功能紊乱^[28]。G Lerman 等认为 miR-99a 是角质形成细胞 IGF-1R 信号通路调节调节者之一,激活 IGF-1R 信号通路导致 miR-99a 升高而 IGF-1R 的表达降低^[29]。翟寒月等研究发现,miR-210 在寻常型银屑病患者组皮损中表达较正常对照组显著降低,并预测出其靶基因 RUNX3 蛋白,发现较正常对照组,寻常型银屑病患者皮损中 RUNX3 蛋白表达水平显著升高。寻常型银屑病患者皮损中 miR-210 的表达与 RUNX3 蛋白表达显著负相关,miR-210 通过结合 RUNX3 的 3'UTR 来抑制靶基因的表达,通过与靶基因 RUNX3 结合进而影响 RUNX3 蛋白表达水平。进一步的细胞学实验证明,HaCaT 细胞中 miR-210 表达水平降低导致细胞增殖活力增加,凋亡减少,差异有统计学意义,但细胞周期各期无统计学差异^[30]。孙中斌等研究发现银屑病存在“角蛋白 17(K17)自身反应性 T 细胞细胞因子”的通路,银屑病皮损的发生和维持与该通路的恶性循环密切相关。K17 在正常的皮肤不表达或低表达,而异常增殖的角质形成细胞中 K17 表达高于正常角质形成细胞。通过生物信息学软件和文献回顾研究发现,miR-486-3p 可能参与了 K17 转录后抑制作用,其参与银屑病发病过程通过影响角质形成细胞的增殖与迁移来实现。进一步的研究发现,miR-486-3p 在银屑病皮损中表达较正常皮肤显著降低;miR-486-3p 通过与 K17 的 3'UTR 的种子序列特异性结合发挥对 K17 的负向调控作用;K17 表达被抑制后能显著抑制角质形成细胞的增殖和迁移^[31]。李芳芳等研究发现,SOCS3 基因是 miR-203 的一个潜在靶基因,miR-203 负向调控 SOCS3,并活化 STAT3 信号通路进而使细胞周期变长和增殖减少^[32]。

4.1.2 免疫和炎症 角质形成细胞的上述病理改变被认为起始于细胞免疫系统,T 细胞、树突细胞及

多种免疫相关细胞因子均牵涉其中。T 淋巴细胞具有高度的异质性,依照其表面标志物和功能特征的不同可分成多种亚群,各亚群间相互调节共同发挥免疫学功能。在银屑病中 T 淋巴细胞通过自身的活化迁移并释放一系列细胞因子,触发一系列的链式分子生物反应,制造炎症反应环境使银屑病皮损加重,进而参与到银屑病的发病过程中。Th1、Th17、Th22 等多种亚群被认为与银屑病发病有着紧密联系^[33],同时一系列的研究也发现银屑病中 microRNA 能对 T 淋巴细胞的生理活性及稳态起到一定的调控作用。银屑病发病过程中多有明显的免疫紊乱表现,与健康人群相比银屑病患者的表皮细胞及真皮层 T 淋巴细胞中 miR-21 均呈现出高表达。Meisgen 等研究认为这种 microRNA 的过度表达可以引起银屑病患者的皮肤炎症反应,其机制与 miR-21 调控抑制 T 淋巴细胞凋亡有密切关系^[34]。microRNA 抑制 T 淋巴细胞凋亡进而参与银屑病发病过程的具体机制精细复杂,且有待进一步实验探究。但已有研究发现 microRNA 可以通过调控特定的糖蛋白影响 T 淋巴细胞的增殖过程^[35]。LS Wu 等的研究表明,miR-492 可能生理性的抑制 Basigin 的表达,而 Basigin rs8259 表达多态性通过影响 miR-492 结合来降低银屑病易感性^[36]。T Wei 等确定 IL-8 作为 miR-203 的一个新的治疗靶点作用于转录后抑制。这些发现可能证明 miR-203 和 IL-8 表达失调同疾病的相关性^[37]。MN Primo 等的研究证实 miR-203 微调细胞因子信号,并且通过抑制关键前炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-24 来抑制皮肤免疫^[38]。P Xia 等研究发现,miR-146a 和 IL-17 在皮损和外周血中表达均升高,而靶基因 IRAK1 的表达在皮损和外周血中则不同,通过阻断 miR-146a 进而阻断靶基 IRAK1 可能对持续存在的炎症性银屑病皮损治疗有帮助^[39]。G Lerman 等研究揭示,IL-22 和 miR-197 表达之间的反馈环路,miR-197 作为一个调整者,联系着免疫系统和角质形成细胞,可能在银屑病病理过程中起重要作用,调整这条炎症通路可能治疗炎症性皮肤病有重要作用^[40]。王利涛等研究发现,银屑患者 CD4⁺T 细胞中 miR-210 表达水平明显升高;通过 Mirbase/Targetscan/PicTar 等生物学软件预测其潜在靶基因是转录因子 FOXP3,并用荧光素酶报告基因系统验证了该结论;而银屑患者 CD4⁺T 细胞中 FOXP3 的表达水平与 miR-210 的表达水平呈显著负相关,明显降低。通过进一步研究得出以下结论:miR-210 在银屑病患者外周血

CD4⁺T 细胞中过度表达,进而抑制其靶基因 FOXP3 表达,导致 CD4⁺T 细胞的异常活化,参与银屑病的发生、发展^[41]。

4.2 生物学标志物 早在 2005 年 6 月 9 日的《自然》杂志上的文章显示 microRNA 的活动模式能够被用于诊断癌症。研究人员 Todd R. Golub 和 Robert Horvitz 等人证明 microRNA 表达特征能用于划分人类癌症以及区别正常细胞和癌细胞^[42]。银屑病临床诊断主要依据特征性皮疹,缺乏特异性生物学标志物,诊断的金标准病理组织检查临床不易开展,因此无论西医中医都缺乏一种特征性生物学标志物来诊断或反映疾病的严重程度。因此能否将 microRNA 作为银屑病的生物学标志物也就成了众多学者的研究重点。

MB Løvendorf 等研究发现 miR-223 和 miR-143 在银屑病患者 PBMCs 中较健康对照组显著失调,并且 miR-223 和 miR-143 同 PASI 评分显著相关。ROC 曲线分析显示:miR-223 和 miR-143 具有区分银屑病患者和健康人的潜在功能,更加有趣的是,银屑病患者经过 3-5 周甲氨蝶呤治疗后,miR-223 和 miR-143 均显著降低。这提示,miR-223 和 miR-143 是银屑病严重程度的重要系统系生物标志物^[43]。A Ichihara 等研究发现,尽管 miR-1266 不通过调节 IL-17A 直接表达,但可能通过其他银屑病病理途径调节其他目标分子。总之,血清中 miR-1266 可能是银屑病一个新的潜在生物标志物^[33]。Y Tsuru 等研究认为毛干中 miR-424 水平可能是银屑病的一个诊断生物学标记^[44]。A Ichihara 等研究认为低表达的 miR-424 和随其增高的 MEK1 或 cyclin E1 可能在银屑病病理过程中起关键角色。通过研究 microRNA 导致角质形成细胞过度增殖之间关系,可能为银屑病治疗和判断疾病严重程度提供新的治疗方法和观测指标^[45]。S Guo 等研究认为,在银屑病患者血清和皮肤样本中高表达的 miR-369-3p 同疾病的严重程度相关,可以作为观察银屑病严重程度的生物学标志物^[46]。F Villanova 等认为 miR-203、miR-21、miR-146a 在银屑病皮损中均升高,miR125b 表达降低,miR1266 在银屑病患者中表达升高,因此血清中 microRNA 标志可能作为一种协同诊断或预后生物学指标^[47]。H Hirao 等研究结果显示,发根中的 miR-19a 可以作为诊断银屑病的有效指标^[48]。R Oyama 等认为血清中的 miR-19a 可能作为银屑病的一个生物学标志^[49]。A Langkilde 等研究表明 miR-26a 是银屑病皮损 qPCR 最佳标准化候选物^[50]。

5 基于 microRNA 芯片技术研究银屑病证候分型寻找其生物学标志物优势

microRNA 和银屑病发生发展关系密切,但目前应用 microRNA 芯片技术探索 microRNA 和银屑病中医证候相关性的研究非常少。如果能将 microRNA 芯片技术引入银屑病中医证候的实质研究,可能具有以下 4 点优势:1) 人类只有 28645 条 microRNA (miRBase Release 21; June 2014),同人体基因总数相比,比例较小。采用 microRNA 研究银屑病中医证候,不仅易于开展实施,而且取得的结果变动较小,有利于研究的进一步深入进行。2) microRNA 虽然数量相对较少,但因其处于转录后调控的枢纽地位,能调控人类基因组中 30% 以上的基因。同时使用生物信息软件,可以预测 microRNA 的靶基因,根据其靶基因的调控作用,及靶基因之间的相互关系,可能构建出银屑病中医证候相关的 microRNA 调控网络。3) microRNA 表达具有特异性和时序性的特点,这与证候的动态时空特性极其相似。且现有研究证实,银屑病的发生发展与 microRNA 表达异常引起相应调控网络的紊乱密切相关, microRNA 的表达水平和银屑病临床上表现的症状和体征存在密切的内在联系。正是由于 microRNA 及其调控紊乱在不同时空条件下的差异,使得不同的靶基因产生各自的异常蛋白,表现在宏观层次则出现不同的症状和体征,即不同的证候^[51]。4) 证候分型是遗传和环境双重因素作用的结果,在这点上二者有共同之处。因此采用 microRNA 研究银屑病中医证候,其相关性可能更高。

6 展望

microRNA 自发现至今,迅速成为科研热点并取得了令人瞩目的进展,为人类揭示出一个原本不为人知的基因转录后调控系统,极大地丰富并扩展了我们对于基因调控方式的认知。将其引入银屑病证候研究,为我们研究银屑病证候生物学基础提供了新的思路,有助于银屑病中医证候和辨证施治更加科学化、客观化,相信随着相关研究的不断推进, microRNA 必将成为揭示中医药诊治银屑病作用机制的有利工具。

参考文献

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [2] Djuranovic S, Nahvi A, Green R. miRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay[J]. Science, 2012, 336(6078): 237-240.
- [3] Jinnin M. Various applications of microRNAs in skin diseases[J].

- Journal of dermatological science,2014,74(1):3-8.
- [4] Tili E, Michaille JJ, Croce CM. MicroRNAs play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer[J]. Immunological reviews,2013,253(1):167-184.
- [5] Gangaraju VK, Lin H. MicroRNAs: key regulators of stem cells[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology,2009,10(2):116-125.
- [6] Ranjha R, Paul J. Micro-RNAs in inflammatory diseases and as a link between inflammation and cancer[J]. Inflammation Research,2013,62(4):343-355.
- [7] Schultz NA, Dehlendorf C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer[J]. Jama,2014,311(4):392-404.
- [8] Zhang J-X, Song W, Chen Z-H, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis[J]. The Lancet Oncology,2013,14(13):1295-1306.
- [9] Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment[J]. Nature,2015(518):107-110.
- [10] Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers[J]. Nature reviews Clinical oncology,2011,8(8):467-477.
- [11] Oom AL, Humphries BA, Yang C. MicroRNAs: Novel players in cancer diagnosis and therapies[J]. BioMed research international,2014,2014(3):1327-1338.
- [12] Sand M, Gambichler T, Sand D, et al. MicroRNAs and the skin: tiny players in the body's largest organ[J]. Journal of dermatological science,2009,53(3):169-175.
- [13] Sandoval J, Diaz-Lagares A, Salgado R, et al. MicroRNA Expression Profiling and DNA Methylation Signature for Deregulated MicroRNA in Cutaneous T-Cell Lymphoma[J]. Journal of Investigative Dermatology,2015,135(4):1128-1137.
- [14] Luo C, Weber CE, Osen W, et al. The role of microRNAs in melanoma[J]. European journal of cell biology,2014,93(1):11-22.
- [15] Babalola O, Mamalis A, Lev-Tov H, et al. The role of microRNAs in skin fibrosis[J]. Archives of dermatological research,2013,305(9):763-776.
- [16] Deng X, Su Y, Wu H, et al. The role of microRNAs in autoimmune diseases with skin involvement[J]. Scandinavian journal of immunology,2015,81(3):153-165.
- [17] 张俊清, 孟智宏, 樊小农. 基因芯片技术在中医药研究中的运用[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(7):1250-1254.
- [18] 中医现代化科技发展战略研究课题组. 中医现代化重大基础理论研究与重点任务[J]. 世界科学技术-中药现代化,2001,3(6):1-6.
- [19] 薛梅, 殷惠军, 陈可冀. 从基因组学研究证候实质的若干思考[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(1):88-90.
- [20] 曹海明, 武哲丽. 从系统生物学探讨 microRNA 在肝癌证候中的研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(3):486-488.
- [21] 王忠, 王阶, 王永炎. 后基因组时代中医证候组学研究的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(8):621-623.
- [22] 齐真, 许家伦, 周昌乐. 基于基因组学的中医“证”本质的研究概况[J]. 时珍国医国药,2014,25(8):1953-1955.
- [23] 中华中医药学会皮肤科分会. 寻常型银屑病(白疔)中医药循证临床实践指南(2013版)[S]. 中医杂志,2014,55(1):76-82.
- [24] 邓丙戌. 银屑病中医辨证的规律探讨[J]. 中国医学文摘:皮肤科学,2007,24(6):344-345.
- [25] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis[J]. Nature,2007,445(7130):866-873.
- [26] Sonkoly E, Wei T, Loriè EP, et al. Protein kinase C-dependent up-regulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes[J]. Journal of Investigative Dermatology,2010,130(1):124-134.
- [27] Xu N, Brodin P, Wei T, et al. MiR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis, modulates keratinocyte proliferation by targeting FGFR2[J]. Journal of Investigative Dermatology,2011,131(7):1521-1529.
- [28] Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? [J]. PloS one,2007,2(7):e610.
- [29] Lerman G, Avivi C, Mardoukh C, et al. MiRNA expression in psoriatic skin: reciprocal regulation of hsa-miR-99a and IGF-1R[J]. PLoS One,2011,6(6):e20916.
- [30] 鹿见香, 杨顶权, 李锴, 等. 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白联合清热凉血方治疗中重度难治性银屑病的临床疗效观察[J]. 中国医药,2014,9(4):566-570.
- [31] 孙中斌. MiR-486-3p 抑制角蛋白 17 表达在银屑病发病机制中的作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2013.
- [32] 李芳芳. miR-203 与 SOCS3 的相互作用及其在 HaCaT 细胞中的机制研究[D]. 长沙:中南大学,2013.
- [33] Ichihara A, Jinnin M, Oyama R, et al. Increased serum levels of miR-1266 in patients with psoriasis vulgaris[J]. European Journal of Dermatology,2012,22(1):68-71.
- [34] Meisgen F, Xu N, Wei T, et al. MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis [J]. Experimental dermatology,2012,21(4):312-314.
- [35] Zhou Q, Haupt S, Prots I, et al. miR-142-3p is involved in CD25 + CD4 T cell proliferation by targeting the expression of glycoprotein A repetitions predominant [J]. The Journal of Immunology,2013,190(12):6579-6588.
- [36] Wu L-S, Li F-F, Sun L-D, et al. A miRNA-492 binding-site polymorphism in BSG(basigin) confers risk to psoriasis in central south Chinese population[J]. Human genetics,2011,130(6):749-757.
- [37] Wei T, Xu N, Meisgen F, et al. Interleukin-8 is regulated by miR-203 at the posttranscriptional level in primary human keratinocytes[J]. European Journal of Dermatology,2013,1(1):66-71.
- [38] Primo MN, Bak RO, Schibler B, et al. Regulation of pro-inflammatory cytokines TNF α and IL24 by microRNA-203 in primary keratinocytes [J]. Cytokine,2012,60(3):741-748.
- [39] Xia P, Fang X, Zhang Z-h, et al. Dysregulation of miRNA146a versus IRAK1 induces IL-17 persistence in the psoriatic skin lesions[J]. Immunology letters,2012,148(2):151-162.
- [40] Lerman G, Sharon M, Leibowitz-Amit R, et al. The Crosstalk between IL-22 Signaling and miR-197 in Human Keratinocytes[J]. PloS one,2014,9(9):e107467.

- [41] 王利涛. MicroRNA-210 对 CD4⁺ T 细胞活化的调控及其在寻常型银屑病发病中的作用[D]. 长沙:中南大学,2013.
- [42] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005, 435(7043):834-838.
- [43] Løvendorf MB, Zibert JR, Gyldenløve M, et al. MicroRNA-223 and miR-143 are important systemic biomarkers for disease activity in psoriasis[J]. Journal of dermatological science, 2014, 75(2):133-139.
- [44] Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara A, et al. miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriatic patients[J]. The Journal of dermatology, 2014, 41(5):382-385.
- [45] Ichihara A, Jinnin M, Yamane K, et al. microRNA-mediated keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris[J]. British Journal of Dermatology, 2011, 165(5):1003-1010.
- [46] Guo S, Zhang W, Wei C, et al. Serum and skin levels of miR-369-3p in patients with psoriasis and their correlation with disease severity[J]. European Journal of Dermatology, 2013, 23(5):608-613.
- [47] Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2013, 72(suppl 2):ii104-ii110.
- [48] Hirao H, Jinnin M, Ichihara A, et al. Detection of hair root miR-19a as a novel diagnostic marker for psoriasis[J]. European Journal of Dermatology, 2013, 23(6):807-811.
- [49] Oyama R, Jinnin M, Kakimoto A, et al. Circulating microRNA associated with TNF- α signaling pathway in patients with plaque psoriasis[J]. Journal of dermatological science, 2011, 61(3):209-211.
- [50] Langkilde A, Raaby L, Johansen C, et al. MicroRNA normalization candidates for quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction in real time in lesional and nonlesional psoriatic skin[J]. British Journal of Dermatology, 2013, 169(3):677-681.
- [51] 王阶, 虞桂. microRNA 与冠心病中医证候研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(11):1562-1565.

(2015-05-07 收稿 责任编辑:张文婷)

世界中联牵头实施的中医养生文化旅游项目亮相 CIBTM

8月5日-6日,由北京市旅游发展委员会主办,北京市中医管理局支持,世界中联牵头实施的中医养生文化旅游项目在2015年北京国际商务及会奖旅游展览会亮相。今年年初,由世界中联牵头,联合国旅、中旅途易、中青旅、携程、环亚风景5家旅行社以及北京联合大学旅游学院在中医养生旅游开发及推广项目招标中成功中标。经过6个月的实施,已完成了项目策划、产品设计以及买家测试,目前已经进入到了旅游线路的宣传推广阶段。在今年CIBTM的国际展览会上进行了阶段性的成果展示。

此次中医养生文化旅游展区由旅游线路区、中医药资源单位区、中医药商品区和体验区四部分组成。线路区部分展示了针对德语、西班牙语、俄语、英语、中医药专业市场等八大市场共13条中医养生文化旅游线路。同时展示的还有药茶、药用化妆品

等中医药相关产品以及中医仪器体检、推拿按摩等,现代化的科技与中医药理论的结合给参观者带来了全新的体验。在为期2天的展览中,共吸引了近600名国内外参会代表现场体验以及约40家国内外买家进行商务洽谈。

8月5日,世界中联秘书长李振吉,常务副秘书长黄建银,办公室主任秦树坤在开幕式之前抵达展馆对布展工作进行视察,并与北京市旅游发展委员会、北京市中医管理局相关领导进行了交流。开幕式之后,北京市旅游发展委员会主任宋宇、副主任王粤、高端处处长任江浩、北京市中医管理局副局长罗增刚等一行首先来到中医养生文化旅游展区参观指导,并接受了各方媒体采访,对前来采访的记者重点推介了中医养生定制游线路。8月6日下午,为期2天的展览顺利落幕。