

☆ XXXX ☆

基于 TRAF2/NF- κ B 通路探讨电针调控 CD8⁺记忆 T 细胞抑制银屑病复发的作用机制

李学佳^{1,2,3}, 李泳丹^{1,2,3}, 刘昭霖^{1,2,3}, 陈海明^{1,2}, 陈宇潮^{1,2}, 刘华桢^{1,2}

(¹广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510006; ²中医证候全国重点实验室, 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510000; ³广东省中医证候临床研究重点实验室, 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510000)

【摘要】 目的:探讨电针对银屑病复发模型小鼠的治疗作用,并从记忆 T 细胞分化及肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)/核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路角度探讨其作用机制。**方法:**将 BALB/c 小鼠分批用于复发模型及机制验证实验。复发模型设空白对照组、模型组、电针组、甲氨蝶呤组及电针+甲氨蝶呤组;验证实验增设电针+NF- κ B 抑制剂组和电针+NF- κ B 激动剂组。采用背部涂抹咪喹莫特 (IMQ) 诱导银屑病复发模型。电针干预选取“曲池”“足三里”,疏密波,频率 2 Hz/30 Hz,强度 1 mA,每日 1 次,连续 7 d,每次 15 min。观察皮损变化并进行银屑病皮损面积及严重程度指数 (PASI) 评分;苏木精-伊红 (HE) 染色观察皮损处皮肤组织病理学改变;ELISA 法检测皮损处皮肤组织中白细胞介素 (IL)-6、IL-17A、IL-15 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量;实时荧光定量 PCR 法检测皮损处皮肤组织 IL-15、C-X-C 模体趋化因子 (CXCL) 9、CXCL10、C-X-C 趋化因子受体 3 (CXCR3) mRNA 表达;流式细胞术检测皮损组织中 CD8⁺组织常驻记忆 T 细胞 (T_{RM}) 及 CD4⁺T_{RM} 比例;Western blot 法检测皮损处皮肤组织中磷酸化 NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65)、NF- κ B p52、磷酸化 TRAF2 (p-TRAF2)、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK)、蛋白表达。**结果:**与空白对照组相比,模型组 PASI、IL-6、TNF- α 、IL-17A 含量、CD8⁺及 CD4⁺T_{RM} 比例,IL-15、CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA 表达,p-TRAF2、p-NF- κ B p65、NF- κ B p52 表达均显著升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与模型组相比,电针及电针+甲氨蝶呤组上述指标均显著逆转 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与甲氨蝶呤组相比,两电针组上述指标 (除 IL-17A、CD4⁺T_{RM} 比例外) 均显著降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。与电针组相比,电针+甲氨蝶呤组 CD8⁺CD103⁺T_{RM}、CXCL9、CXCL10 mRNA 及 p-NF- κ B p65 表达进一步降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。验证实验中,与模型组相比,电针及电针+NF- κ B 抑制剂组皮损、炎症因子、CD8⁺CD103⁺T_{RM}、CD4⁺T_{RM} 比例,p-TRAF2、p-NF- κ B p65 表达,CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA 表达均显著改善 ($P < 0.01$, $P < 0.05$);与电针组相比,电针+抑制剂组上述指标 (除 PASI) 进一步降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),电针+激动剂组 IL-6、TNF- α 、IL-17A、IL-15 含量,CD8⁺CD103⁺T_{RM} 比例,p-TRAF2、p-NF- κ B p65 蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论:**电针能有效改善银屑病复发病状,其作用机制可能与抑制 TRAF2/NF- κ B 信号通路活化,特异性下调 CD8⁺记忆 T 细胞水平有关。

【关键词】 电针;银屑病复发;记忆 T 细胞;肿瘤坏死因子受体相关因子 2/核因子 κ B 信号通路

Mechanism of electroacupuncture inhibiting psoriasis recurrence by regulating CD8⁺ memory T cells based on the TRAF2/NF- κ B signaling pathway

Li Xuejia^{1,2,3}, Li Yongdan^{1,2,3}, Liu Zhaolin^{1,2,3}, Chen Haiming^{1,2}, Chen Yuchao^{1,2}, Liu Huazhen^{1,2} (¹The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; ²State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20260218

引用格式:李学佳,李泳丹,刘昭霖,等.基于 TRAF2/NF- κ B 通路探讨电针调控 CD8⁺记忆 T 细胞抑制银屑病复发的作用机制[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-13.

项目来源:广东省科技计划项目 (No. 2023B1212060063);广东省基础与应用基础研究基金项目 (No. 2025A1515010295、2025A1515010807);广州市科技计划项目 (No. 2025A03J1082)

通信作者:刘华桢, E-mail:hz.liu@gzucm.edu.cn

510000; ³Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the therapeutic effect of electroacupuncture (EA) on mice with recurrent psoriasis, so as to explore its mechanism from the perspective of memory T cell differentiation and the tumor necrosis factor receptor-associated factor 2 (TRAF2)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Methods** BALB/c mice were divided into batches for establishment of recurrent psoriasis model and mechanism verification experiments. The recurrence experiment included blank control group, model group, EA group, methotrexate (MTX) group, and EA + MTX group. The verification experiment additionally set up EA + NF- κ B inhibitor group and EA + NF- κ B agonist group. The recurrent psoriasis model was induced by topical imiquimod (IMQ) application on the back skin. EA was applied at “Quchi” (LI11) and “Zusanli” (ST36) with sparse-dense wave, frequency of 2 Hz/30 Hz and intensity of 1 mA, once daily for 7 consecutive days, 15 min each time. Lesion changes were observed and psoriasis area and severity index (PASI) scores were evaluated. HE staining was adopted to observe histopathological alterations of lesional skin tissues. ELISA was used to detect the contents of interleukin (IL)-6, IL-17A, IL-15 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in lesional skin tissues. Real-time quantitative PCR was performed to detect mRNA expressions of IL-15, C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 9, CXCL10 and C-X-C chemokine receptor 3 (CXCR3) in lesional skin tissue. Flow cytometry was applied to detect the proportions of CD8⁺ tissue-resident memory T cells (T_{RM}) and CD4⁺ T_{RM} in skin lesions. Western blot was used to test protein expression of phosphorylated NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65), NF- κ B p52, phosphorylated TRAF2 (p-TRAF2), and phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (p-p38 MAPK) in lesional skin tissues. **Results** Compared with the blank control group, the model group exhibited significantly increased PASI score, contents of IL-6, TNF- α and IL-17A, proportions of CD8⁺ T_{RM} and CD4⁺ T_{RM}, mRNA expression of IL-15, CXCL9, CXCL10, CXCR3, as well as protein expressions of p-TRAF2, p-NF- κ B p65 and NF- κ B p52 ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the model group, all above indicators were markedly reversed in the EA group and EA + MTX group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Except for the proportion of CD4⁺ T_{RM} and IL-17A, the remaining indicators were significantly lower in the two EA-related groups than those in the MTX group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Compared with the EA group, the EA + MTX group showed further decreased proportions of CD8⁺CD103⁺ T_{RM}, down-regulated mRNA expressions of CXCL9, CXCL10 and reduced p-NF- κ B p65 protein expression ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In verification experiments, compared with the model group, the EA group and EA + NF- κ B inhibitor group presented obvious improvements in skin lesions, inflammatory factors, proportions of CD8⁺CD103⁺ T_{RM} and CD4⁺ T_{RM}, protein expressions of p-TRAF2, p-NF- κ B p65, and mRNA levels of CXCL9, CXCL10, CXCR3 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the EA group, these indicators were further decreased in the EA + inhibitor group ($P < 0.01$, $P < 0.05$); in the EA + agonist group, the contents of IL-6, TNF- α , IL-17A, IL-15, proportion of CD8⁺CD103⁺ T_{RM}, and protein expressions of p-TRAF2, p-NF- κ B p65 were significantly elevated ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion** EA can effectively alleviate symptoms of recurrent psoriasis. Its underlying mechanism may be related to inhibiting the activation of the TRAF2/NF- κ B signaling pathway and specifically down-regulating the level of CD8⁺ memory T cells.

【KEYWORDS】 Electroacupuncture; Psoriasis recurrence; Memory T cells; Tumor necrosis factor receptor-associated factor 2/nuclear factor- κ B signaling pathway

银屑病是一种常见的由免疫系统紊乱介导的慢性炎性皮肤病^[1],以表皮过度增生和真皮炎性细胞浸润为主要特征^[2],其病程迁延、极易复发,严重影响患者的身心健康与生活质量^[3]。现代医学系统治疗(如甲氨蝶呤、生物制剂等)虽能短期控制症状,但长期应用存在肝毒性^[4]、骨髓抑制等不良反应^[5],且停药后复发率高^[6]。因此,探寻能有效控制病情并预防复发的替代或辅助疗法,已成为该领域的研究重点。

中医学将银屑病归属于“白疔”“松皮癣”等范

畴,其核心病机多责之于血热内蕴、郁久化毒、瘀阻肌肤。治疗当以清热凉血、解毒化瘀为基本方法^[7]。针灸通过刺激经络穴位调和气血、平衡阴阳,在调节机体免疫稳态方面具有独特优势^[8]。电针融合了传统针灸与现代电刺激技术,能给予穴位持续稳定的刺激,前期临床观察显示其对银屑病有确切疗效^[9]。

研究表明,核因子 κ B(NF- κ B)信号通路是银屑病炎症环路中的核心通路,其过度活化与皮损中促炎细胞因子的产生和T细胞异常活化密切相关^[10]。

肿瘤坏死因子受体相关因子2 (TRAF2) 作为肿瘤坏死因子受体超家族信号转导中的关键衔接蛋白, 是激活 NF- κ B 经典与非经典通路的上游关键分子, 但其在银屑病复发模型中的作用及是否受电针调控仍有待阐明。研究显示, 针刺“足三里”“曲池”能够改善银屑病小鼠的皮损状况, 并调节辅助性 T 细胞 17 (Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 免疫细胞群的平衡^[11]。然而, 电针对于银屑病复发的干预作用及深层次的免疫学机制, 特别是对导致银屑病复发的关键细胞——组织驻留记忆 T 细胞 (T_{RM}) 的调控尚不明确。本研究通过建立银屑病复发模型小鼠, 在评价电针干预效果的基础上, 重点从记忆 T 细胞分化及 TRAF2/NF- κ B 信号通路的角度, 深入探讨电针治疗银屑病复发的免疫学机制, 旨在为“曲池”“足三里”配伍治疗银屑病的作用机制提供现代科学阐释, 并为电针的临床推广应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级 BLAB/c 雄性小鼠 54 只, 6~8 周龄, 体重 18~22 g, 由广东省医学实验动物中心提供, 动物生产许可证号: SCXK(粤)2022-0002。饲养于广东省中医药科学院实验动物中心 (SPF 级), 温度 $(24 \pm 2)^\circ\text{C}$, 湿度 $(50 \pm 5)\%$, 12 h/12 h 明暗循环, 自由摄食饮水。所有动物实验均经广东省中医科学院动物伦理委员会批准 (伦理编号: 2021004)。

1.2 主要仪器、试剂和药物

毫针 (0.16 mm $\times$ 7 mm, 苏州医疗用品厂)、电针治疗仪 (苏州医疗用品厂), 化学发光成像系统 (美国 Bio-Rad), 全波长酶标仪 (美国 BioTek), 流式细胞仪 (美国 BD), 荧光定量 PCR 仪 (美国 Thermo), 光学显微镜 (日本 Olympus 公司), Nanodrop 微量分光光度计 (美国 Thermo Scientific)。

NF- κ B 激动剂 (CU-T12-9)、NF- κ B 抑制剂 (NIK SMI1) 均购自美国 MCE, 苏木精、伊红染液 (福州迈新), CD3 抗体 (美国 Cell Signaling Technology), CLA、CD69、CD103、CD8、CD4、白细胞介素 (IL)-17A 抗体 (美国 BD), I 型胶原酶 (美国 Sigma), DNA 酶 (北京 Solarbio), 佛波酯/离子霉素混合物 (PMA)、布雷非德菌素 A/莫能霉素混合物 (BFA) 均购自杭州联科, Foxp3 转录因子固定/透化浓缩液和稀释剂试剂盒 (美国 Thermo), 红细胞裂解液、小鼠 IL-6、IL-15、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17A ELISA 试剂盒 (武汉博士德), Trizol (美国

Invitrogen), ReverTra Ace[®] qPCR RT Master Mix、THUNDERBIRD[®] SYBR[®] qPCR Mix (日本 TOYOBO), GAPDH、磷酸化 (p)-NF- κ B p65、NF- κ B p52、p-TRAF2、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK) 抗体 (美国 Cell Signaling Technology)。

咪喹莫特 (IMQ) 乳膏 (四川明欣药业), 甲氨蝶呤片 (MTX, 上海医药集团有限责任公司信谊制药厂)。

1.3 银屑病复发模型构建及分组

除空白组外, 其余各组小鼠于实验前两天进行背部脱毛后休息两日, 实验第 1 天 (day 0) 外涂 5% IMQ 软膏 62.5 mg, 每日 1 次, 连续 7 d, 出现鳞屑增多, 皮肤增厚明显, 红斑明显等现象, 即初发银屑病模型造模成功。而后间隔 14 d, 于第 21 天开始再次涂抹 IMQ 20.8 mg, 连续 7 d, 再次出现鳞屑增多, 皮肤明显增厚, 明显红斑等现象, 形成银屑病复发病状, 即银屑病复发模型构建成功^[12]。

为了探究电针对银屑病复发的治疗效果及相关作用机制, 在第 28 天取复发小鼠皮损处分别行 HE 染色、ELISA、PCR、Western blot 及流式检测。分组为: 空白对照组、模型组、电针组、甲氨蝶呤组、电针+甲氨蝶呤组, 每组 6 只。

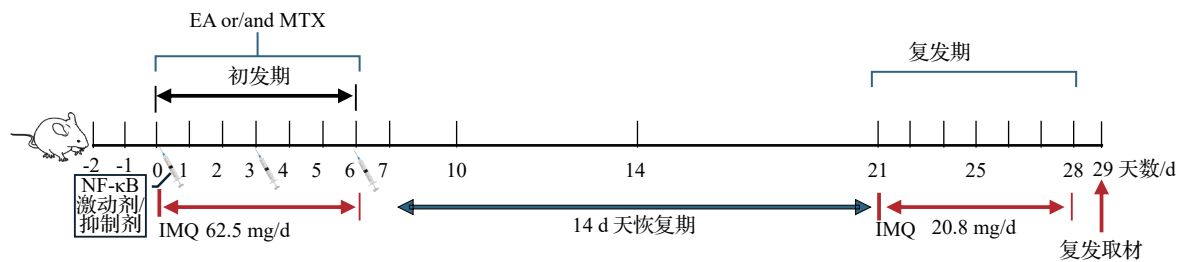
为了验证 TRAF2/NF- κ B 信号通路在电针治疗银屑病复发小鼠中的作用, 再次构建复发银屑病模型并用 NF- κ B 抑制剂和 NF- κ B 激动剂干预, 于第 28 天取材, 检测皮损病理形态、炎症因子、趋化因子 mRNA、CD8⁺ T_{RM} 、CD4⁺ T_{RM} 及 NF- κ B 通路蛋白表达。分组为: 模型组、电针+NF- κ B 抑制剂组、电针组、电针+NF- κ B 激动剂组, 每组 6 只。

1.4 干预方法

电针干预: 小鼠经异氟烷麻醉后按照《实验针灸学》^[13]和《实验动物常用穴位名称与定位 第 3 部分: 小鼠》^[14]中的取穴方法取“曲池”“足三里”, 穴区剪毛备皮, 特制固定架上固定, 医用乙醇常规消毒, 毫针针刺 2~4 mm, 针柄接通电针治疗仪, 一极接“曲池”, 另一极接同侧“足三里”, 选用疏密波, 频率 2 Hz/30 Hz, 强度为 1 mA, 双侧穴位均予电针刺激, 留针通电 15 min, 于造模第 1 天开始干预, 每日 1 次, 连续 7 d。

甲氨蝶呤组、电针+甲氨蝶呤组于造模第 1 天开始予甲氨蝶呤 ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 灌胃, 每日 1 次, 连续 7 d。

电针+NF- κ B 激动剂组于第 0、3、6 天给予 NF-



注:EA为电针,MTX为甲氨蝶呤,IMQ为咪喹莫特。

图1 银屑病复发模型构建时间线

Fig. 1 Timeline for the establishment of psoriasis recurrence model

κB激动剂(CU-T12-9, 60 mg/kg)腹腔注射。

电针+NF-κB抑制剂组于第0、3、6天给予NF-κB抑制剂(NIK SMI1, 20 mg/kg)腹腔注射。

1.5 检测指标及方法

皮损大体观察与评分:每日通过数码相机拍照记录,对小鼠皮损的症状进行评分(红斑、鳞屑、浸润增厚水平),将三者计分相加得到总积分。银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分标准按照由轻到重评为0~4分:0分,无;1分,轻度;2分,中度;3分,重度;4分,极重度。

样本采集:造模结束后,进行小鼠称重及皮损拍照。异氟烷过量麻醉处死小鼠,分离小鼠背部皮损处皮肤。随后剪取部分皮肤组织浸入4%多聚甲醛中固定,石蜡包埋,备用,剩余组织置于-80℃保存。

HE染色观察背部皮损处皮肤组织病理学变化:取皮损组织,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋后制备3.5 μm厚切片。切片经60℃烤片1~2 h;二甲苯脱蜡(10 min×2次),梯度乙醇(100%、95%、80%、70%)复水,双蒸水浸洗5 min。苏木素染核5 min,自来水冲洗。0.5%盐酸乙醇分化约5 s,自来水冲洗。伊红染色2 min,自来水洗去多余染料。梯度乙醇(70%、80%、95%、100%)脱水各5 min,二甲苯透明15 min,中性树胶封片,光镜下观察拍照。

ELISA法检测皮损处皮肤组织IL-6、TNF-α、IL-17A、IL-15含量:称小鼠皮损组织100 mg,加入蛋白裂解混合液1 000 μL(裂解液RIPA、1×的蛋白酶抑制剂、10%磷酸酶抑制剂),用高速匀浆机研磨,4℃离心20 min,取上清后严格按照ELISA试剂盒说明书进行IL-6、TNF-α、IL-17A、IL-15的含量检测:在酶标板中,每孔加入100 μL标准品和样品,37℃孵育2 h。弃上清,每孔添加100 μL生物素抗体,37℃孵育1 h。吸弃上清,用洗涤缓冲液冲洗3次。每孔加入100 μL亲和素-HRP工作液,37℃

孵育1 h。吸弃上清,用洗涤缓冲液冲洗5次。每孔加入90 μL的TMB显色液,37℃下避光孵育20 min。每孔加入50 μL终止液于摇床轻轻摇匀。用酶标仪在450 nm波长下检测吸光度值,根据标准曲线计算出样本中各细胞因子含量。

实时荧光定量PCR法检测皮损处皮肤组织IL-15、C-X-C模体趋化因子(CXCL)9、CXCL10、CXCR3 mRNA的表达:取50 mg皮损组织,剪碎后用Trizol提取组织总RNA,采用微量分光光度计测定RNA浓度和纯度。使用ReverTra Ace® qPCR RT Master Mix试剂盒将RNA反转录为cDNA。使用THUNDERBIRD® SYBR® qPCR Mix进行扩增。反应条件:95℃预变性5 min;95℃变性15 s,60℃退火/延伸30 s,共40个循环。以β-actin为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算IL-15、CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA的相对表达量。引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,引物序列见表1。

流式细胞术检测皮损处皮肤组织CD8⁺CLA⁺T_{RM}、CD8⁺CD69⁺T_{RM}、CD8⁺CD103⁺T_{RM}、CD4⁺T_{RM}、Th17细胞百分比:取各组小鼠皮肤,剪成小块,加入现配的消化液[I型胶原酶(2 mg/mL)、DNA酶(20 U/mL)],在37℃摇床中消化1 h后于350目滤网中研磨过滤,4℃300×g离心5 min,弃上清;重悬于1 mL PBS中制备成皮肤组织的单细胞悬液。分别取1×10⁶个细胞于PBS中,制备成100 μL重悬细胞液,于暗室中按说明书加入相应抗体(CD4、CD8、CD69、CLA、CD103)避光室温孵育30 min, PBS终止孵育,洗涤细胞后PBS重悬上机检测。检测Th17(CD4⁺IL-17A⁺)是在细胞悬液中加入含有PMA(50 ng/mL)和碘霉素(1 μg/mL)加蛋白质转运抑制剂的培养基中,培养箱中孵育5 h, PBS终止孵育,洗涤细胞后常温避光按照Foxp3转录因子固定/透化浓缩液和稀释剂试剂盒说明书操作固定通透30 min,洗涤细胞后加CD4、IL-17抗体各0.5 μL,

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	引物序列	产物长度 (bp)
TNF- α	上游 CTCTTCTGTCTACTGAACTTCGG 下游 TGGTTTGTGAGTGTGAGGGTCTG	110
IL-15	上游 CCATCTCGTGCTACTTGTGTTTCC 下游 CTACACTGACACAGCCCAAAATG	90
IL-17A	上游 TGATGCTGTTGCTGCTGCTGAG 下游 ACATTCTGGAGGAAGTCCTTGGC	109
IL-6	上游 TTCTTGGGACTGATGCTGGTGAC 下游 TCTGTTGGGAGTGGTATCCTCTGTG	90
CXCL9	上游 CTCGGCAAATGTGAAGAAGCTGA 下游 TTCCTTGAACGACGACGACTTTGG	141
CXCL10	上游 TGCCGTCATTTTCTGCCTCATCC 下游 CACATTCTGGAGGAAGTCCTTGGC	157
CXCR3	上游 CAGCCCTCTACAGCCTCCTCTTC 下游 TACAGCCAGGTGGAGCAGGAAG	122
β -actin	上游 GGCTGTATTCCCCTCCATCG 下游 CCAGTTGGTAACAATGCCATGT	154

注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-15为白细胞介素-15, IL-17A为白细胞介素-17A, IL-6为白细胞介素-6, CXCL9为C-X-C基序趋化因子配体9, CXCL10为C-X-C基序趋化因子配体10, CXCR3为C-X-C趋化因子受体3。

室温下避光孵育30 min, PBS终止孵育, 洗涤细胞后PBS重悬后上机检测。检测后收集数据并用FlowJo V10分析数据。

Western blot法检测皮损处皮肤组织p-NF- κ B p65、NF- κ B p52、p-TRAF2、p-p38 MAPK蛋白表达: 称小鼠皮损处皮肤组织100 mg, 加入蛋白裂解混合液1 000 μ L(裂解液RIPA、1 $\times$ 的蛋白酶抑制剂、10%磷酸酶抑制剂), 用高速匀浆机研磨, 4 $^{\circ}$ C离心20 min, 取上清液。BCA法测蛋白浓度, 将SDS蛋白上样缓冲液与浓度调节一致的蛋白样品混匀, 100 $^{\circ}$ C变性5 min, 置于-20 $^{\circ}$ C保存备用。根据蛋白分子量大小制备10%、5% SDS-PAGE胶, 蛋白上样20 μ g, 80 V凝胶电泳30 min随后用120 V电压电泳90 min, 300 mA恒电流转。5% BSA室温封闭1 h, TBST冲洗后, 分别加入稀释后的p-NF- κ B p65(1:1 000)、NF- κ B p52(1:1 000)、p-TRAF2(1:1 000)、p-p38 MAPK(1:1 000)及GAPDH(1:3 000)一抗过夜。次日分别加1:2 000稀释的羊抗兔或羊抗鼠二抗, 室温摇床孵育1 h, TBST冲洗

后, 在显影仪上用化学发光法显影。使用Image J图像分析软件进行图像分析, 以GAPDH为内参, 以目的蛋白和内参蛋白条带灰度值的比值计算目的蛋白的相对表达量。

1.6 统计学方法

采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布且方差齐, 以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, PASI评分组间比较采用重复测量方差分析, 其他指标多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用LSD检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

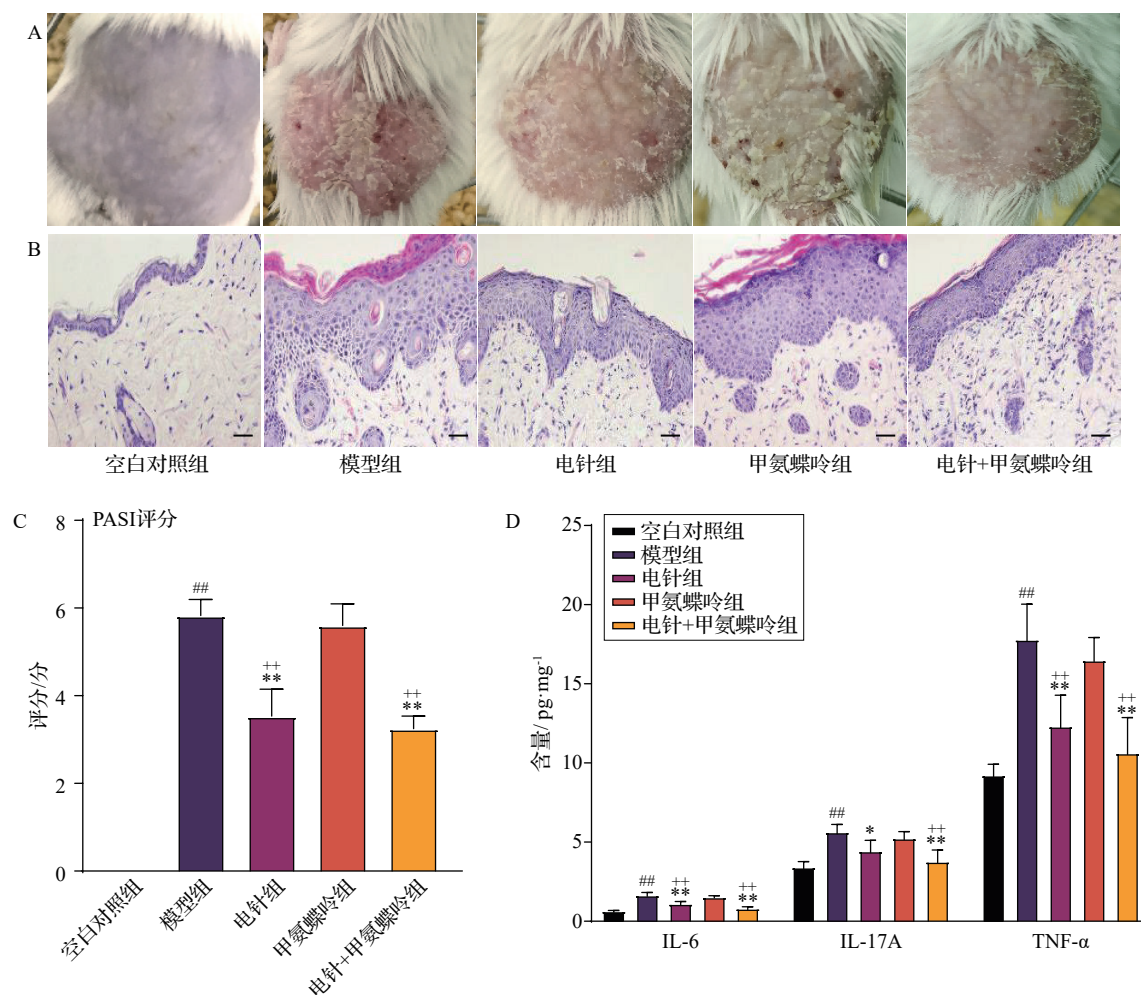
2 结果

2.1 电针改善银屑病复发模型小鼠皮损及炎症反应

与空白对照比较, 模型组出现典型红斑、鳞屑及皮肤增厚, PASI评分显著升高($P<0.01$), 皮损处皮肤组织中IL-6、TNF- α 、IL-17A水平显著上调($P<0.01$)。与模型组比较, 电针组及电针+甲氨蝶呤组皮损症状减轻, 表皮棘层厚度下降, 角化不全及炎性浸润减轻, PASI总分显著降低($P<0.01$), 皮损处皮肤组织中IL-6、TNF- α 、IL-17A水平显著下降($P<0.01$, $P<0.05$)。甲氨蝶呤组与模型组差异均无统计学意义。见图2。

2.2 电针选择性下调CD8 $^{+}$ 记忆T细胞

与空白对照比较, 模型组小鼠皮损处皮肤组织CD8 $^{+}$ CLA $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD69 $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD103 $^{+}$ T_{RM}、CD4 $^{+}$ CD69 $^{+}$ T_{RM}比例显著增多($P<0.01$), IL-15、CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA表达均显著增加($P<0.01$)。与模型组比较, 电针组及电针+甲氨蝶呤组IL-15、CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA表达显著降低($P<0.01$), 电针组及电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织CD8 $^{+}$ CLA $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD69 $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD103 $^{+}$ T_{RM}比例显著降低($P<0.01$), CD4 $^{+}$ T_{RM}比例差异无统计学意义。与甲氨蝶呤组比较, 电针组及电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织CD8 $^{+}$ CLA $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD69 $^{+}$ T_{RM}、CD8 $^{+}$ CD103 $^{+}$ T_{RM}比例显著降低($P<0.01$, $P<0.05$), CD4 $^{+}$ T_{RM}比例差异无统计学意义, IL-15、CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA表达均显著降低($P<0.01$)。与电针组比较, 电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织CD8 $^{+}$ CD103 $^{+}$ T_{RM}比例显著降低($P<0.01$), CXCL9、CXCL10 mRNA表达显著降低($P<0.01$)。见图3。



注:PASI为银屑病皮损面积及严重程度指数,HE为苏木精-伊红,IL-6为白细胞介素-6,IL-17A为白细胞介素-17A,TNF-α为肿瘤坏死因子-α。A为各组小鼠背部代表性皮损照片;B为各组小鼠皮损组织病理形态比较(HE染色);C为各组小鼠PASI评分比较;D为各组小鼠皮损处皮肤组织炎症因子IL-6、TNF-α、IL-17A的含量比较。与空白对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,⁺⁺ $P<0.01$;与甲氨蝶呤组比较,⁺⁺ $P<0.01$ 。

图2 各组小鼠皮损处皮肤组织病理变化和血清炎症因子含量比较($\bar{x}\pm s$,6只鼠/组)

Fig. 2 Comparison of histopathological alterations in lesional skin tissues and serum inflammatory cytokine levels of mice in the 5 groups($\bar{x}\pm s$,6 mice/group)

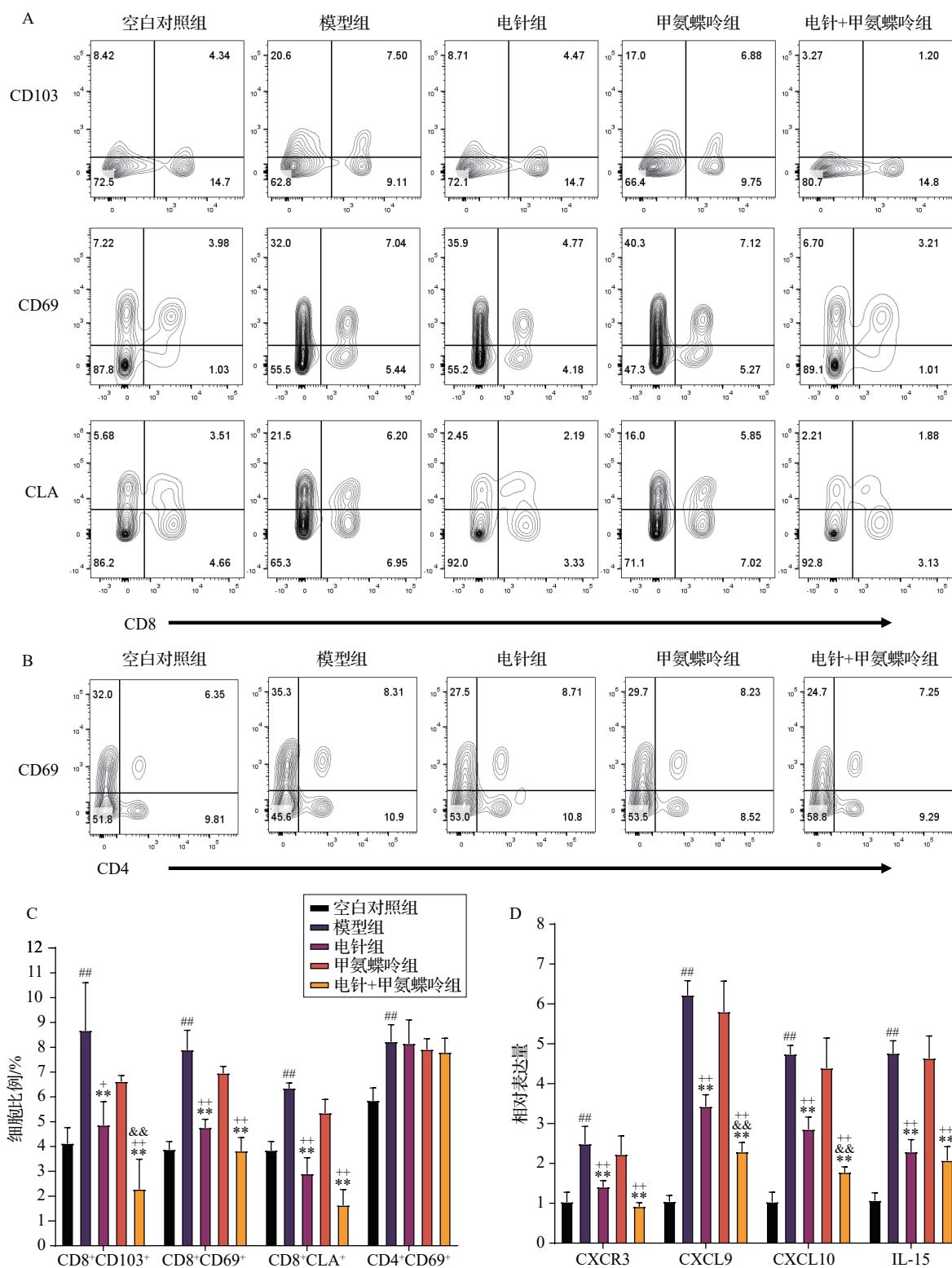
2.3 电针抑制复发模型小鼠皮损处皮肤组织中 TRAF2/NF-κB 信号通路活化

与空白对照比较,模型组小鼠皮损处皮肤组织中 NF-κB p52、p-NF-κB p65、p-TRAF2 蛋白表达均显著增多($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,电针组及电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织中 NF-κB p52、p-NF-κB p65、p-TRAF2 蛋白表达显著减少($P<0.01$),各干预组 p-p38 MAPK 蛋白表达显著增多($P<0.05$)。与甲氨蝶呤组比较,电针组及电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织中 NF-κB p52、p-NF-κB p65、p-TRAF2 蛋白表达均显著减少($P<0.01$)。与电针组比较,电针+甲氨蝶呤组小鼠皮损处皮肤组织中 p-NF-κB p65 蛋白表达显著减少($P<$

0.01)。见图4。

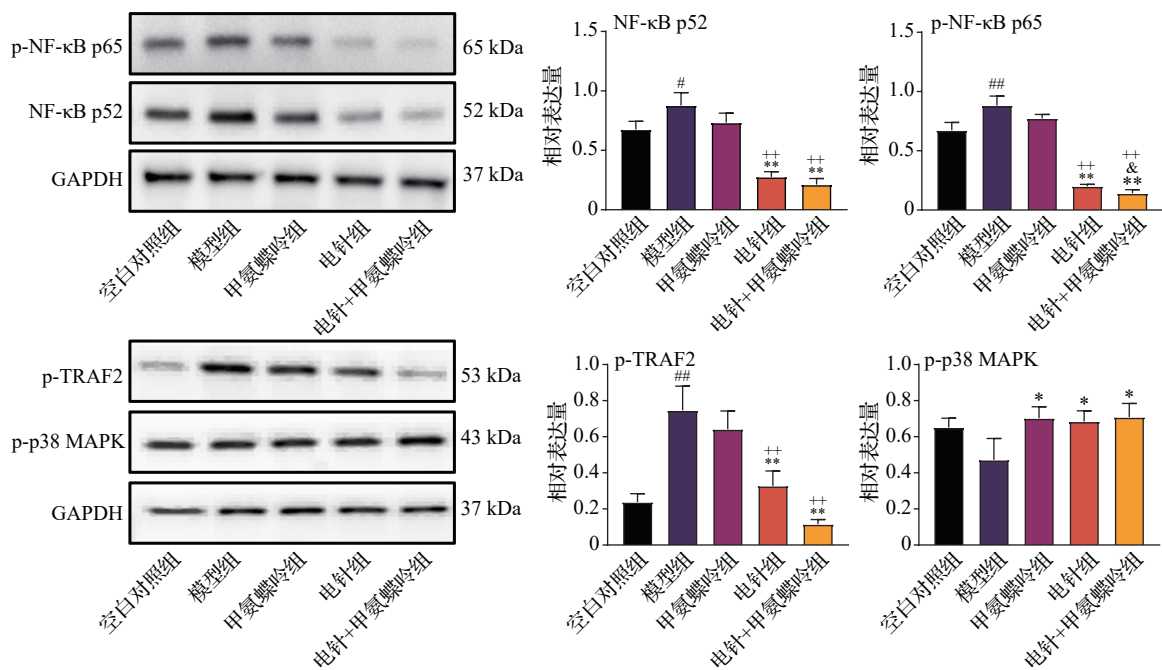
2.4 电针通过 TRAF2/NF-κB 通路调控 CD8⁺记忆 T 细胞的验证实验

为进一步验证 TRAF2/NF-κB 信号通路在电针治疗银屑病复发模型小鼠中的作用,采用 NF-κB 激动剂(CU-T12-9)及 NF-κB 抑制剂(NIK SMI1)进行干预。结果显示,与模型组相比,电针组及电针+NF-κB 抑制剂组皮损减轻,表皮角化不全及棘层增厚改善,PASI 总分,血清 IL-6、IL-17A、TNF-α、IL-15 含量显著降低($P<0.01$),电针+NF-κB 激动剂组差异无统计学意义,表皮角化不全及棘层增厚无改善。与电针组比较,电针+NF-κB 抑制剂组血清 IL-6、IL-17A、TNF-α、IL-15 含量降



注: T_{RM} 为组织驻留记忆 T 细胞, CXCR3 为 C-X-C 趋化因子受体 3, CXCL9 为 C-X-C 基序趋化因子配体 9, CXCL10 为 C-X-C 基序趋化因子配体 10, IL-15 为白细胞介素-15。A 为各组小鼠皮损处皮肤组织中 $CD8^+ T_{RM}$ ($CD8^+ CLA^+ T_{RM}$ 、 $CD8^+ CD69^+ T_{RM}$ 、 $CD8^+ CD103^+ T_{RM}$) 表达的代表性流式细胞术等高线图; B 为各组小鼠皮损组织中 $CD4^+ T_{RM}$ ($CD4^+ CD69^+ T_{RM}$) 表达的代表性流式细胞术等高线图; C 为 $CD8^+ T_{RM}$ 和 $CD4^+ T_{RM}$ 百分比的柱状统计图; D 为各组小鼠皮损组织 CXCL9、CXCL10、CXCR3 和 IL-15 mRNA 表达比较。图 D 6 只鼠/组, 图 C 3 只鼠/组。与空白对照比较, $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较, $^{**}P < 0.01$; 与甲氨蝶呤组比较, $^{+}P < 0.05$, $^{++}P < 0.01$; 与电针组比较, $^{\&\&}P < 0.01$ 。

图 3 各组小鼠皮损处皮肤组织 $CD8^+$ 、 $CD4^+$ 记忆 T 细胞比例和 CXCL9、CXCL10、CXCR3 和 IL-15 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)
Fig. 3 Comparison of the proportions of $CD8^+$ and $CD4^+$ memory T cells, as well as mRNA expression levels of CXCL9, CXCL10, CXCR3 and IL-15 in lesional skin tissues of mice in the 5 groups ($\bar{x} \pm s$)



注:p-NF-κB p65为磷酸化核因子κB p65,NF-κB p52为核因子κB p52,p-TRAF2为磷酸化肿瘤坏死因子受体相关因子2,p-p38 MAPK为磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶。与空白对照比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与甲氨蝶呤组比较,++ $P<0.01$;与电针组比较,* $P<0.05$ 。

图4 各组小鼠皮损处皮肤组织中NF-κB p52、p-NF-κB p65、p-TRAF2及p-p38 MAPK蛋白相对表达量比较($\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

Fig. 4 Comparison of relative expression levels of NF-κB p52, p-NF-κB p65, p-TRAF2 and p-p38 MAPK proteins in lesional skin tissues of mice in the 4 groups($\bar{x}\pm s$,3 mice/group)

低($P<0.05$),而电针+NF-κB激动剂组显著IL-6、IL-17A、TNF-α、IL-15含量升高($P<0.01$)。见图5。

流式细胞术结果显示,与模型组比较,电针组及电针+NF-κB抑制剂组CD8⁺CD103⁺T_{RM}及Th17(CD4⁺IL-17A⁺)细胞比例显著降低($P<0.01$);与电针组比较,电针+NF-κB抑制剂组CD8⁺CD103⁺T_{RM}及Th17(CD4⁺IL-17A⁺)细胞比例降低($P<0.05$),电针+NF-κB激动剂组CD8⁺CD103⁺T_{RM}细胞比例显著升高($P<0.01$)。见图6。

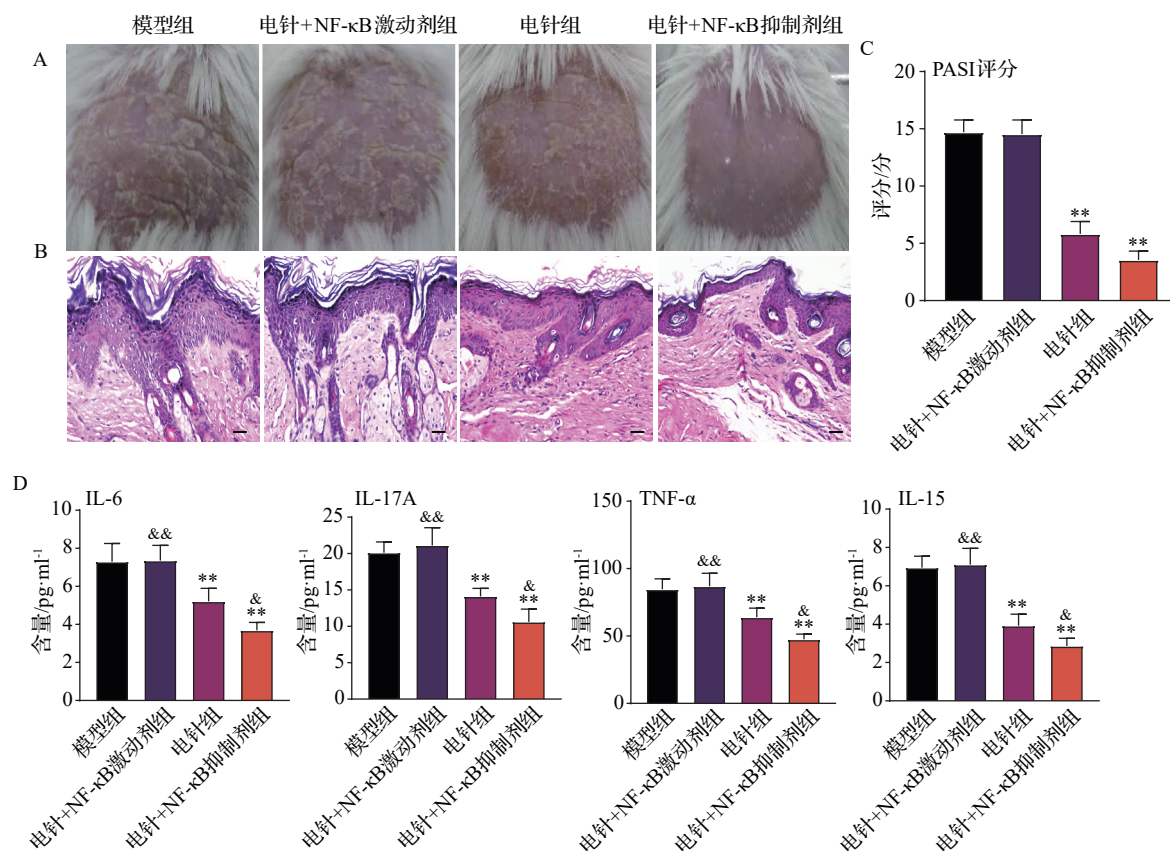
与模型组比较,电针组和电针+NF-κB抑制剂组小鼠皮损处皮肤组织中p-TRAF2、p-NF-κB p65蛋白表达及CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA表达显著减少($P<0.05$, $P<0.01$);电针+NF-κB激动剂组差异无统计学意义。与电针组比较,电针+NF-κB抑制剂组小鼠p-TRAF2、p-NF-κB p65蛋白表达及CXCL9、CXCL10、CXCR3 mRNA表达减少($P<0.05$, $P<0.01$),而电针+NF-κB激动剂组p-TRAF2、p-IKKα、p-NF-κB p65蛋白表达显著增多($P<0.01$, $P<0.05$)。见图7。

3 讨论

全球银屑病总体患病率约2%~3%^[15],呈逐年

上升趋势,其中斑块型(寻常型)为最常见亚型,占全部病例的70%~80%,在中国人群中亦呈相似分布^[16]。寻常型银屑病因其皮损的反复发作,常难以根治,以往研究表明记忆T细胞,尤其是T_{RM}和T_{EM},在银屑病复发的发病机制中起着关键作用^[17],CD8⁺T_{RM}被认为是介导皮损局部再次发生炎症反应的关键细胞亚群^[12]。

既往研究中观察到电针可能通过刺激迷走神经减轻炎症反应^[18-19],其在动物模型^[20]和临床实践中已被用于炎性皮肤病的治疗,并且在治疗银屑病患者中没有产生明显不良反应^[21-22]。本研究通过构建银屑病复发小鼠模型,系统评估了电针的干预效果,研究显示电针能够下调IMQ诱导的银屑病复发小鼠模型银屑病关键炎症因子IL-6、TNF-α及IL-17A水平^[23],同时还减少了维持组织驻留记忆T细胞存活的关键因子IL-15的mRNA表达^[24],此外还降低了介导免疫细胞向皮肤组织趋化的CXCL9、CXCL10及其受体CXCR3的mRNA水平^[25],以上这些结果都提示电针能够有效改善银屑病的复发。进一步通过流式细胞术观察到,其核心机制在于电针特异性下调CD8⁺记忆T细胞——尤其是T_{RM}的水平,而对CD4⁺记忆T细胞干预作用有限,这一效



注: PASI为银屑病皮损面积及严重程度指数, IL为白细胞介素, TNF为肿瘤坏死因子。A为各组小鼠背部代表性皮损照片; B为各组小鼠背部皮损处皮肤组织HE染色代表性图片, 标尺=100 μm; C为各组小鼠PASI总分的统计分析图; D为各组小鼠皮损处皮肤组织中IL-6、IL-17A、TNF-α及IL-15含量统计图。与模型组比较, ** $P<0.01$; 与电针组比较, & $P<0.05$, && $P<0.01$ 。

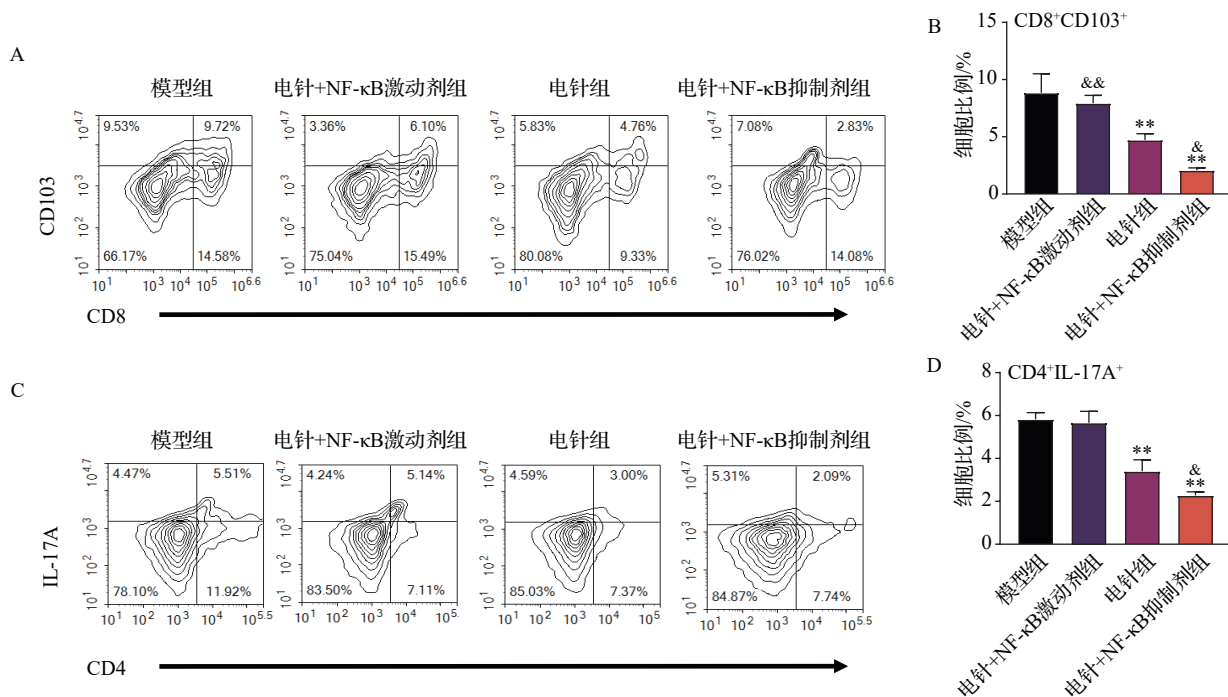
图5 各组小鼠皮损表现、组织病理及血清炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$, 6只鼠/组)

Fig. 5 Comparison of skin lesion manifestations, histopathology and serum inflammatory cytokine levels of mice in the 4 groups($\bar{x}\pm s$, 6 mice/group)

应与抑制 TRAF2/NF-κB 信号通路的活化密切相关。

MTX是治疗中重度斑块型银屑病最常用的传统系统治疗药物之一。经典的随机对照试验证实, MTX治疗16周后, 患者PASI评分显著下降, 发病情况也得到了有效控制^[26]。一项Meta分析进一步证实, 甲氨蝶呤能够有效治疗银屑病^[27]。在银屑病动物模型中, MTX同样被证实可有效缓解IMQ诱导的银屑病样皮损^[28]。此外, 本研究结果也显示, MTX对改善银屑病复发没有显著作用, 这与既往研究中报道结果一致^[12, 29]。MTX作为细胞周期抑制剂, 主要作用于银屑病急性期免疫细胞活跃的增殖阶段, 而在银屑病复发过程中起到关键作用的CD8⁺ T_{RM}, 初发时被激活后长期处于静息状态停留于皮肤组织中, 对MTX并不敏感, 等宏观皮损消退后, CD8⁺ T_{RM}于再次受到高危刺激后快速激活并产生免疫应答, 进而出现银屑病复发病状。

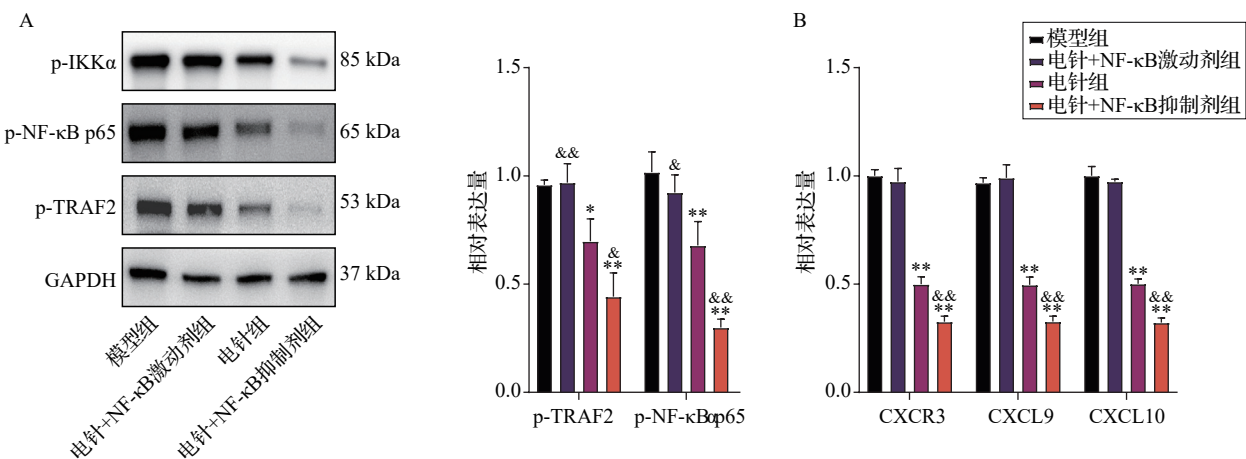
NF-κB作为参与人体炎症反应的调节^[30-31]、细胞增殖、分化和凋亡调控的重要介导因子^[32], 也被大部分研究者认为是银屑病发病机制中的中心因子^[33]。已经有研究证实, 在IMQ诱导的银屑病模型中, NF-κB p65的表达及干扰素-γ(IFN-γ)和IL-17水平显著提高^[34]。MAPK信号通路作为重要的信号转换通道, 发挥着诱导促炎基因表达、趋化促炎因子聚集、激活炎症反应的作用^[35]。已经有研究证实, p38 MAPK作为MAPK家族控制炎症反应最主要的成员^[36], 在寻常型银屑病患者皮损处的p-p38 MAPK水平比非皮损处明显增高^[37]。有趣的是, 本研究显示电针干预后银屑病复发小鼠的p-p38 MAPK的表达水平与模型组相比明显增高, 因此进一步探索电针是否与其他上游蛋白产生作用。TRAF是一类能够连接细胞表面受体和胞内下游激酶级联反应的衔接蛋白家族, 它们能激活转录相关因子, 由此影响炎症反应、细胞凋亡等多种过



注: T_{RM}为组织驻留记忆T细胞, Th17为辅助性T细胞17, IL为白细胞介素。A为各组小鼠皮损组织中CD8⁺CD103⁺ T_{RM}代表性流式细胞术等高线图; B为CD8⁺CD103⁺ T_{RM}细胞百分比的统计分析图; C为各组小鼠皮损组织中Th17(CD4⁺IL-17A⁺)代表性流式细胞术等高线图; D为Th17百分比的统计分析图。与模型组比较, ** $P < 0.01$; 与电针组比较, $^{\&}P < 0.05$, $^{\&\&}P < 0.01$ 。

图6 各组小鼠皮损处皮肤组织中CD8⁺CD103⁺ T_{RM}和Th17比例比较($\bar{x} \pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 6 Comparison of the proportion of CD8⁺CD103⁺ T_{RM} cells and Th17 cells in skin tissues with lesions of mice in the 4 groups($\bar{x} \pm s$, 3 mice/group)



注: p-TRAF2为磷酸化TNF受体相关因子2, p-NF-κB p65为磷酸化核因子κB p65。与模型组比较, ** $P < 0.01$; 与电针组比较, $^{\&}P < 0.05$, $^{\&\&}P < 0.01$ 。

图7 各组小鼠皮损处皮肤组织中TRAF2/NF-κB通路相关信号分子蛋白(A)及趋化因子mRNA(B)的表达比较($\bar{x} \pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 7 Comparison of the expression of TRAF2/NF-κB pathway-related signaling molecules proteins and chemokines mRNA in skin tissues with lesions of mice in the 4 groups($\bar{x} \pm s$, 3 mice/group)

程^[38-39]。其中TRAF2作为衔接蛋白兼调控因子,是TRAF家族中表达最为广泛的一种亚型,介导众多分支通路的反应,尤以激活NF-κB并协调其所参与的免疫反应为主,是触发NF-κB信号的关

键元件^[40-43]。本研究显示电针干预显著降低了p-TRAF2、p-NF-κB p65及NF-κB p52的蛋白表达水平,说明其能够从上游遏制NF-κB通路的异常活化。进一步研究显示,电针还下调了细胞因子IL-

IL-15 mRNA 的表达,而 IL-15 是维持 CD8⁺ 记忆 T 细胞存活与功能的关键信号分子^[24]。因此我们推测,电针可能通过抑制 TRAF2/NF- κ B 通路减少 IL-15 的生成,进而破坏 CD8⁺ T_{RM} 在局部皮肤的生存微环境。这一推断在激动剂/抑制剂实验中得以验证:NF- κ B 激动剂可逆转电针对皮损组织和 T_{RM} 细胞的改善作用,而抑制剂则进一步增强其疗效,充分说明该通路在电针调控记忆 T 细胞中的枢纽地位。本研究首次从机制层面揭示电针可通过抑制 TRAF2/NF- κ B 通路调控 CD8⁺ T_{RM},从而减轻银屑病的复发。值得注意的是,既往研究显示,TRAF2 与 NF- κ B 之间存在精密的反馈调控网络。一方面,TRAF2/6 介导的 NOD 样受体家族含 CARD 结构域蛋白 5(NLRC5)泛素化可解除 NLRC5 对 I κ B 激酶复合物的抑制,从而形成前馈环,使 NF- κ B 更易发生开关式激活^[44];另一方面,NF- κ B 过度活化后可诱导 A20 表达,A20 能与 TRAF2 结合并将其靶向至溶酶体降解,形成负反馈以限制炎性信号过度放大^[45-46]。因此,当使用 NF- κ B 激动剂或抑制剂进行干预时,TRAF2 的表达水平会通过上述反馈机制发生适应性变化。本研究中的验证实验部分也证实了这一点。

从中医理论角度,本研究也为“曲池”“足三里”配伍治疗银屑病提供了生物学依据。银屑病以血热毒蕴为本,两穴共调阳明,清热凉血、扶正固表,恰与现代研究所见的抗炎与免疫调节效应相呼应。在选穴上,本研究依据中医理论,选取手阳明大肠经之合穴曲池与足阳明胃经之合穴足三里。曲池功擅清泄肺卫之热、凉血解毒,是治疗皮肤疮疡疥癩的要穴;足三里为强壮保健要穴,属多气多血之阳明经,针刺之可健脾益气、扶正祛邪、调和营卫气血。两穴配伍,一上一下,同调阳明,既针对血热毒蕴之标实,又兼顾正气不足、肌肤失养之本虚,共奏清热凉血、扶正固本之功,契合银屑病之复杂病机^[47]。

综上,本研究明确了电针通过 TRAF2/NF- κ B 轴调控 CD8⁺ T_{RM},从而抑制银屑病复发的分子免疫路径。电针对 CD8⁺ 记忆 T 细胞调控机制的特异性是否存在普遍规律,或与不同 T 细胞亚群对 NF- κ B 信号通路及细胞因子依赖性不同有关,值得后续深入探讨。此外,本研究结合 PASI 评分、组织病理、流式细胞术及功能验证,系统探讨了电针在改善银屑病复发方面的巨大潜力,但仍需结合临床样本进一步研究,以期为今后针灸治疗银屑病提供扎

实的理论基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Lebwohl M. Psoriasis[J]. Lancet, 2003, 361(9364): 1197-1204.
- [2] Krueger J G, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis[J]. Ann Rheumatic Dis, 2005, 64: ii30-ii36.
- [3] Licata G, Di Brizzi E V, Castelli F, et al. Tildrakizumab and quality of life: deep dive into the impact of psoriasis and treatment on different domains-should psychosocial life impairment be considered a comorbidity? [J]. J Clin Med, 2025, 14(1): 223.
- [4] Balak D M W, Gerdes S, Parodi A, et al. Long-term safety of oral systemic therapies for psoriasis: a comprehensive review of the literature [J]. Dermatol Ther, 2020, 10(4): 589-613.
- [5] Griffiths, Clark, Chalmers, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis [J]. Heal Technol Assess, 2000, 4(40): 1-125.
- [6] Liu N, Qin H, Cai Y H, et al. Dynamic trafficking patterns of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells are linked to the recurrence of skin inflammation in psoriasis-like dermatitis [J]. EBioMedicine, 2022, 82: 104136.
- [7] 世界中医药学会联合会. 寻常型银屑病中西医结合诊疗指南 [J]. 世界中医药, 2024, 19(17): 2535-2544.
World Federation of Chinese Medicine Societies. Diagnosis and treatment guidelines of psoriasis vulgaris in integrated Chinese and western medicine (in Chinese) [J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(17): 2535-2544.
- [8] 针刺研究者联盟. 针灸科学研究行动计划 [J]. 针刺研究, 2025, 50(1): 1-2.
Acupuncture Scientific Research Alliance. A plan for acupuncture-moxibustion scientific research (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2025, 50(1): 1-2.
- [9] 张秀君, 王红梅, 刘栋. 电针围刺治疗斑块型银屑病疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2014, 13(3): 149-151.
Zhang X J, Wang H M, Liu D. Curative effect of surrounding electroacupuncture on plaque psoriasis (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine, 2014, 13(3): 149-151.
- [10] Guo J, Zhang H Y, Lin W R, et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 437.
- [11] Liu H Z, Chen Y C, Xu S Y, et al. Electroacupuncture and methotrexate cooperate to ameliorate psoriasiform skin inflammation by regulating the immune balance of Th17/Treg [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 140: 112702.
- [12] Chen Y C, Yan Y H, Liu H Z, et al. Dihydroartemisinin ameliorates psoriatic skin inflammation and its relapse by

- diminishing CD8⁺ T-cell memory in wild-type and humanized mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10466-10482.
- [13] 余曙光, 郭义. 实验针灸学[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 145.
- Yu S G, Guo Y. Experimental acupuncture (in Chinese) [M]. 2nd edition. Shanghai: Shanghai Scientific & Technical Publishers, 2014: 145.
- [14] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位 第3部分: 小鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46(5): 445-446.
- China Association of Acupuncture-Moxibustion. Nomenclature and location of commonly used acupoints in experimental animals. Part 3: mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(5): 445-446.
- [15] Parisi R, Iskandar I Y K, Kontopantelis E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1590.
- [16] Chen C F, Che K Y, Guo Y, et al. Effect of the age of onset on epidemiology, clinical features, and comorbidity of geriatric psoriasis[J]. *J Dermatol*, 2023, 50(9): 1156-1161.
- [17] Chen L, Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 64-75.
- [18] Liu R P, Fang J L, Rong P J, et al. Effects of electroacupuncture at auricular concha region on the depressive status of unpredictable chronic mild stress rat models[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 789674.
- [19] Yu X Q. Potential value of electroacupuncture in the treatment of gastrointestinal symptoms of COVID-19 [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(2): e21.
- [20] 陈姣姣, 陈泽斌, 殷妮娜. 电针对银屑病小鼠血管生成的影响及机制研究[J]. 针刺研究, 2024, 49(6): 577-584.
- Chen J J, Chen Z B, Yin N N. Effect of electroacupuncture intervention on angiogenesis in psoriasis mice (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(6): 577-584.
- [21] Yeh M L, Ko S H, Wang M H, et al. Acupuncture-related techniques for psoriasis: a systematic review with pairwise and network meta-analyses of randomized controlled trials [J]. *J Altern Complement Med*, 2017, 23(12): 930-940.
- [22] Gamret A C, Price A, Fertig R M, et al. Complementary and alternative medicine therapies for psoriasis: a systematic review[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(11): 1330-1337.
- [23] Li X X, Zhang K, Yang X L, et al. The cytokine CSBF inhibits the IL-17A and TNF- α inflammatory pathways via SUSD2-ACT1 in keratinocytes and alleviates IMQ-induced psoriasis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(9): 1109-1122.
- [24] MacKay L K, Rahimpour A, Ma J Z, et al. The developmental pathway for CD103⁺CD8⁺ tissue-resident memory T cells of skin[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1294-1301.
- [25] House I G, Savas P, Lai J Y, et al. Macrophage-derived CXCL9 and CXCL10 are required for antitumor immune responses following immune checkpoint blockade [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 487-504.
- [26] Heydendael V M R, Spuls P I, Opmeer B C, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(7): 658-665.
- [27] Shidian E, Chaimani A, Guelimi R, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 7(7): CD011535.
- [28] Bharadwaj R, Lusi C F, Mashayekh S, et al. Methotrexate suppresses psoriatic skin inflammation by inhibiting muopeptide transporter SLC46A2 activity [J]. *Immunity*, 2023, 56(5): 998-1012.
- [29] Chen Y C, Liu H Z, Yan Y H, et al. Methotrexate and electrostimulation cooperate to alleviate the relapse of psoriasisform skin inflammation by suppressing memory T cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 219: 115979.
- [30] Hoesel B, Schmid J A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 86.
- [31] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappa B pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [32] Venero J L, Burguillos M A, Brundin P, et al. The executioners sing a new song: killer caspases activate microglia [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(11): 1679-1691.
- [33] Andres-Ejarque R, Ale H B, Grys K, et al. Enhanced NF- κ B signaling in type-2 dendritic cells at baseline predicts non-response to adalimumab in psoriasis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 4741.
- [34] Chen W C, Wen C H, Wang M, et al. IL-23/IL-17 immune axis mediates the imiquimod-induced psoriatic inflammation by activating ACT1/TRAF6/TAK1/NF- κ B pathway in macrophages and keratinocytes [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(8): 789-800.
- [35] Hommes D W, Peppelenbosch M P, van Deventer S J. Mitogen activated protein (MAP) kinase signal transduction pathways and novel anti-inflammatory targets [J]. *Gut*, 2003, 52(1): 144-151.
- [36] Schett G, Zwerina J, Firestein G. The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(7): 909-916.
- [37] Johansen C, Kragballe K, Westergaard M, et al. The mitogen-activated protein kinases p38 and ERK1/2 are increased in lesional psoriatic skin [J]. *Br J Dermatol*, 2005, 152(1): 37-42.
- [38] Dhillon B, Aleithan F, Abdul-Sater Z, et al. The evolving role of TRAFs in mediating inflammatory responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 104.
- [39] Arkee T, Bishop G A. TRAF family molecules in T cells: multiple receptors and functions [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(6): 907-915.
- [40] Shi J H, Sun S C. Tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation of nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1849.

- [41] Shen R R, Zhou A Y, Kim E, et al. TRAF2 is an NF- κ B-activating oncogene in epithelial cancers[J]. *Oncogene*, 2015, 34(2): 209-216.
- [42] Albini A, di Paola L, Mei G, et al. Inflammation and cancer cell survival: TRAF2 as a key player[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 292.
- [43] Lin W J, Su Y W, Lu Y C, et al. Crucial role for TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2) in regulating NF κ B2 signaling that contributes to autoimmunity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(45): 18354-18359.
- [44] Meng Q C, Cai C M, Sun T Z, et al. Reversible ubiquitination shapes NLRC5 function and modulates NF- κ B activation switch[J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(5): 1025-1040.
- [45] Song H Y, Rothe M, Goeddel D V. The tumor necrosis factor-inducible zinc finger protein A20 interacts with TRAF1/TRAF2 and inhibits NF-kappaB activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(13): 6721-6725.
- [46] Li L Y, Soetandyo N, Wang Q Y, et al. The zinc finger protein A20 targets TRAF2 to the lysosomes for degradation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(2): 346-353.
- [47] 韩玲玲, 陈倩倩. 针灸治疗寻常型银屑病的临床研究进展 [J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(6): 165-166.
- Han L L, Chen Q Q. Research progress of acupuncture and moxibustion in the treatment of psoriasis vulgaris (in Chinese) [J]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 35(6): 165-166.

收稿日期:2026-02-25 修回日期:2026-06-10