

# 寻常型银屑病 TWEAK/CD163 在外周血中表达的初步研究

杨北辰<sup>1</sup>, 李萌萌<sup>1</sup>, 邓雪琴<sup>2</sup>, 曹宁宁<sup>3</sup>, 郭在培<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 皮肤性病科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 病理科(成都 610041);  
3. 四川大学华西医院 精准医学重点实验室(成都 610041)

**【摘要】目的** 初步探讨肿瘤坏死因子相关弱凋亡诱导因子(TWEAK)及 CD163 在寻常型银屑病(psoriasis vulgaris, PV)中的作用。**方法** 2016年6~12月间共收集28例PV患者和15例健康对照者外周血, ELISA法测定血清 TWEAK 及 CD163 的表达水平, real time-PCR 法测定外周血 TWEAK mRNA 及 CD163 mRNA 的表达水平, 流式细胞仪检测外周血中 TWEAK 及 CD163 的蛋白在单核细胞的表达比例。分析 PV 患者银屑病严重程度(PASI 评分)与 TWEAK、CD163 表达的相关性。**结果** 纳入时28例PV均处于进展期, 治疗后随访到恢复期的有10例。PV 进展期血清 TWEAK 水平较正常对照组升高, 而血清 CD163 水平较对照组下降, PV 恢复期血清 TWEAK 水平较进展期下降而血清 CD163 水平升高; TWEAK mRNA 水平在 PV 低于对照组, 而 CD163 mRNA 水平在 PV 和对照无明显差异; TWEAK 在单核细胞的表达率在 PV 进展期和恢复期均高于对照组, 而 CD163 在单核细胞的表达率在 PV 进展期和恢复期均低于对照组。PV 进展期和对照组单核细胞的 TWEAK 和 CD163 共表达率均高于 PV 恢复期( $P < 0.05$ ), 而 PV 进展期和对照组比较差异无统计学意义。血清 TWEAK 水平、血清 CD163 水平、TWEAK 及 CD163 在单核细胞的各自表达率和共表达率均与 PV 严重程度无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** TWEAK/CD163 炎症信号通路可能参与了 PV 的发病。

**【关键词】** 肿瘤坏死因子相关弱凋亡诱导因子 CD163 寻常型银屑病

**Expression of TWEAK and Its Receptor CD163 in Peripheral Blood of Psoriasis Vulgaris (PV)** YANG Bei-chen<sup>1</sup>, LI Meng-meng<sup>1</sup>, DENG Xue-qin<sup>2</sup>, CAO Ning-ning<sup>3</sup>, GUO Zai-pei<sup>1△</sup>. 1. Department of Dermatovenereology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Pathology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Precision Medicine Key Laboratory, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: guozp930@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate serum levels and mRNA expressions of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and its receptor CD163 from the patients with psoriasis vulgaris (PV). **Methods** Peripheral blood samples were obtained from 28 patients with PV and 15 healthy control subjects. Serum levels of TWEAK and CD163 were detected by ELISA, mRNA expressions of TWEAK and CD163 in peripheral blood were analyzed by real time-PCR, and protein expressions of TWEAK and CD163 were determined by flow cytometry. **Results** All the 28 PV patients were in progressive stage at the beginning of this study, 10 patients then recovered in convalescent stage after treatment. Compared to healthy controls, PV patients had higher serum TWEAK levels and lower serum CD163 levels. Serum TWEAK level in progressive stage was significantly higher than that in convalescent stage. Serum CD163 level were elevated significantly in convalescent stage compared with those in progressive stage. TWEAK mRNA expression in PV patients were significantly lower than that in healthy controls, but there was no significant differences of CD163 mRNA expression. TWEAK expression in monocytes in progressive stage and convalescent stage were significantly higher than that of controls, CD163 expression in monocytes in progressive stage and convalescent stage significantly lower than that in controls. No correlations were found between psoriasis area and severity index (PASI) score and expression of TWEAK and CD163. **Conclusion** TWEAK/CD163 pathway may play a role in PV.

**【Key words】** TWEAK CD163 Psoriasis vulgaris

肿瘤坏死因子相关弱凋亡诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis,

TWEAK)是肿瘤坏死因子超家族的成员,1997年 CHICHEPORTICHE 等<sup>[1]</sup>发现 TWEAK 通过与它的受体成纤维细胞生长诱导因子 14 (fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14)结合调节许多细

胞的生物学过程,包括增殖、迁移、凋亡、血管增生和炎症,此后 TWEAK/FN14 一直作为经典的炎症信号通路存在。研究<sup>[2]</sup>发现 TWEAK 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  在诱导角质形成细胞凋亡中有协同作用,但 TWEAK 刺激的角质形成细胞和未刺激的角质形成细胞中,Fn14 的表达并没有差别。因此,TWEAK 和 TNF- $\alpha$  联合诱导角质细胞凋亡不依赖 Fn14 受体调节机制,可能存在其他受体形式,这提示了非 TWEAK/FN14 的炎症信号通路的存在。既往研究进一步发现,TWEAK 可通过与血红蛋白特异清道夫受体(HbSR,即 CD163)结合(TWEAK/CD163 通路)来调节许多细胞的生物学过程,并参与了一系列疾病的发生,如外周动脉疾病、糖尿病、慢性肾病、冠状动脉粥样硬化、系统硬化症、系统性红斑狼疮等<sup>[3-7]</sup>。银屑病是一种常见的累及皮肤和关节的慢性炎症性皮肤病,有研究显示寻常型银屑病(psoriasis vulgaris, PV)中 TWEAK 水平显著高于正常对照,并认为 TWEAK 可能与银屑病的发病机制相关<sup>[8]</sup>。然而,调节 TWEAK 的生物学机制及在银屑病发病中的下游信号仍不清楚,CD163 是否与银屑病的发病相关目前仍无定论,且国内外尚无对 TWEAK/CD163 通路在银屑病发病中作用的报道。为此,本研究拟通过对 PV 患者中 TWEAK 及其受体 CD163 表达水平进行测定,来探讨与其发病的关系,以期为银屑病的治疗提供新的思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

前瞻性纳入 2016 年 6~12 月间在四川大学华西医院皮肤科门诊就诊及病房住院的患者,纳入标准:根据《中国临床皮肤病学》<sup>[9]</sup> 诊断标准临床确诊斑块型银屑病不伴有其他自身免疫或炎症性疾病。年龄 18~60 岁,性别不限。排除标准:3 个月内曾接受系统治疗(如阿维 A、环孢素 A、甲氨蝶呤或生物制剂),妊娠期及哺乳期、心血管疾病、肝肾功能异常者。每位患者均签署知情同意书。共纳入 28 例 PV 患者,男 22 例,女 6 例,平均(40.1 $\pm$ 6.7)岁,平均病程(186.1 $\pm$ 91.9)月。同时纳入了 15 例健康对照(对照组),男 11 例,女 4 例,平均(39.5 $\pm$ 8.7)岁。外周血标本均来自 28 个 PV 患者和 15 个健康对照者,于入组时抽取一次进行检测。PASI 评分是银屑病严重程度评分,总分为 72 分,PASI 小于 7 为轻度,7~12 为中度,大于 12 为重度,于获

取标本时由同一个皮肤科医生完成评定。随访:随访治疗后进入恢复期的 PV 患者,再一次抽取外周血检测血清 TWEAK、CD163 表达水平以及 TWEAK、CD163 在单核细胞的表达率,同时由同一个皮肤科医生测定 PASI 评分,以了解这些指标与银屑病严重程度是否具有相关性。

### 1.2 ELISA 法检测血清 TWEAK 和 CD163 水平

血清样本离心后取上清液低温冰箱(80 $^{\circ}$ C)保存待测。PV 患者(不同分期)及健康对照者血清 TWEAK 及 CD163 水平通过酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(深圳欣博盛科技公司)进行检测,严格按照说明书操作,并重复 1 次。

### 1.3 实时荧光定量 PCR(real time-PCR)检测外周血中 TWEAK 及 CD163 mRNA

取入组时 PV 患者和对照组血样,使用 Trizol reagent (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA, USA) 提取外周血总 RNA。使用逆转录试剂盒(Fermentas, Vilnius, Lithuania) 逆转录为 cDNA 后,使用 Maxima<sup>TM</sup> SYBR Green qPCR Master Mix (Fermentas, Vilnius, Lithuania) 荧光染料试剂进行 PCR 反应。扩增反应条件为 95 $^{\circ}$ C 加热 10 min, 扩增 40 个循环(每个循环包括在 95 $^{\circ}$ C 15 s 进行加热变性、在 60 $^{\circ}$ C 60 s 进行退火和延伸)。TWEAK (产品货号: HQP021501) 及 CD163 (产品货号: HQP022548) 均使用商品化引物,使用 GAPDH (forward: 5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTC-3', reverse: 5'-CGGTGCCATGGAATTTGCCA-3') 表达作为内参照。以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  表示目的基因的相对表达量。

### 1.4 流式细胞术检测 TWEAK 及 CD163 蛋白在单核细胞的表达率

血液标本(PV 组不同分期及对照组)1 500 r/min 离心 10 min,弃上清;加入红细胞裂解液,5 min 后 1 200 r/min 离心 5 min,弃上清;PBS 清洗 3 次,每次 1 200 r/min 离心 5 min;PBS 重悬,并进行细胞计数,调整细胞浓度至每 100  $\mu$ L 细胞悬液约(2~3) $\times$ 10<sup>5</sup> 个细胞;在检测管内加入 100  $\mu$ L 细胞悬液,加入细胞膜标记抗体 CD163 (Biolegend, San Diego, CA, USA) 和 TWEAK (Biolegend, San Diego, CA, USA),单核细胞的标记物 CD68 (Biolegend, San Diego, CA, USA),室温孵育 5 min 后加入 PBS 清洗 3 次,1 200 r/min 5 min,弃上清;用 200  $\mu$ L PBS 重悬细胞,上机检测 CD163、TWEAK 及二者于 CD68<sup>+</sup> 单核细胞的表达率。

## 1.5 统计学方法

数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。使用 Wilcoxon 秩和检验、Mann-Whitney  $U$  检验及 Spearman 相关分析对数据进行统计,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

纳入时 28 例 PV 患者均处于进展期, 均给予复方甘草酸苷片、氯雷他定片、海棠合剂、松馏油氧化锌治疗 3 月, 其中 18 例患者失访(5 例患者效果不好未继续方案治疗, 5 例患者电话无法联系, 8 例患者治疗效果好但不愿再次抽取血标本), 治疗后随访到恢复期的有 10 例。

### 2.2 治疗前后 PV 患者血清 TWEAK 及 CD163 水平

PV 组进展期(治疗前)血清 TWEAK 水平高于恢复期(治疗后)和对照组( $P < 0.05$ ), CD163 水平低于恢复期和对照组( $P < 0.05$ ); PV 组恢复期 TWEAK、CD163 水平与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

### 2.3 PV 患者外周血 TWEAK 及 CD163 mRNA 水平

PV 患者 TWEAK mRNA 表达水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而 CD163 mRNA 表达水平与对照组相比差异无统计学意义

( $P = 0.573$ )(表 2)。

表 1 血清 TWEAK、CD163 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Serum levels of TWEAK and CD163 proteins ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	<i>n</i>	TWEAK/ (pg/mL)	CD163/ (ng/mL)
Control	15	335.90 ± 104.44	66.98 ± 41.30
PV			
Progressive stage	28	411.05 ± 76.42*	0.89 ± 0.14*
Convalescent stage	10	252.86 ± 78.51△	66.90 ± 39.61△

\*  $P < 0.05$ , vs. control group; △  $P < 0.05$ , vs. PV group in progressive stage

表 2 TWEAK、CD163 mRNA 相对表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The mRNA levels of TWEAK and CD163 ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	TWEAK mRNA	CD163 mRNA
Control	1.02 ± 0.35	1.03 ± 0.56
PV	0.76 ± 0.26*	1.19 ± 0.64

\*  $P < 0.05$ , vs. control group

### 2.4 TWEAK 及 CD163 在单核细胞中的表达率

见表 3, 附图。TWEAK 在单核细胞的表达率在 PV 组进展期和恢复期均高于对照组( $P < 0.05$ ), 而 CD163 在单核细胞的表达率在 PV 组进展期和恢复期均低于对照组( $P < 0.05$ ), PV 组进展期和恢复期单核细胞的 TWEAK 和 CD163 表达率差异均无统计学意义。PV 组进展期和对照组单核细胞的 TWEAK 和 CD163 共表达率均高于 PV 恢复期( $P < 0.05$ ), 而 PV 组进展期和对照组比较差异无统计学意义。

### 2.5 TWEAK、CD163 蛋白与 PV 严重程度的关系

表 3 TWEAK、CD163 在单核细胞的表达率( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 The proportion of TWEAK and CD163 in monocytes ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	<i>n</i>	TWEAK positive/%	CD163 positive/%	TWEAK-CD163 positive/%
Control	15	54.30 ± 15.47	56.98 ± 11.45	45.30 ± 11.95#
PV				
Progressive stage	28	65.86 ± 16.92*	39.12 ± 14.98*	49.52 ± 24.62#
Convalescent stage	10	66.15 ± 18.34*	46.33 ± 31.02*	34.78 ± 12.71

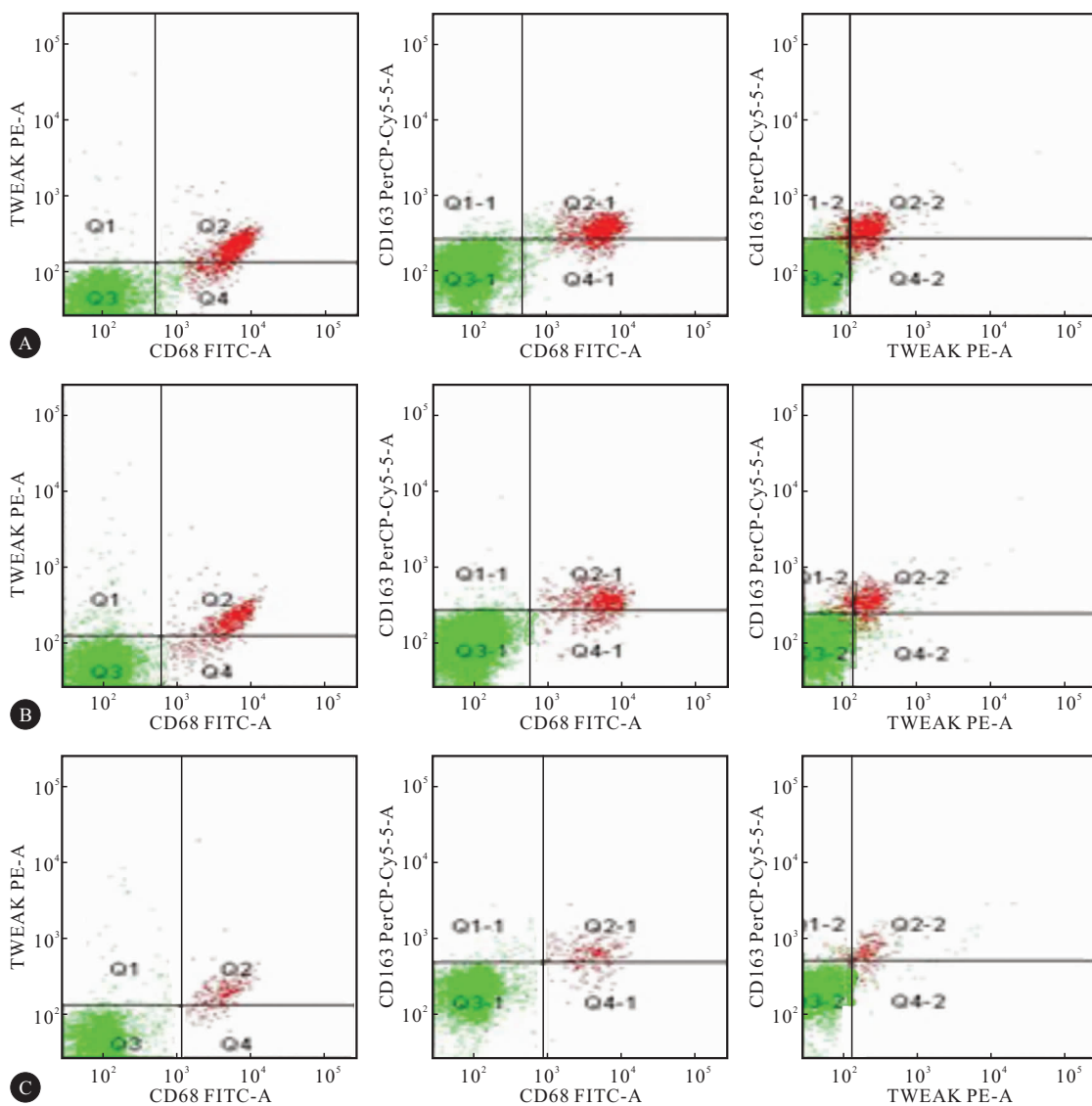
\*  $P < 0.05$ , vs. control group; #  $P < 0.05$ , vs. PV group in convalescent stage

血清 TWEAK 水平( $r = 0.08$ ,  $P > 0.05$ )、血清 CD163 水平( $r = -0.07$ ,  $P > 0.05$ )、TWEAK 在单核细胞的表达率( $r = -0.7$ ,  $P > 0.05$ )、CD163 在单核细胞的表达率( $r = -0.4$ ,  $P > 0.05$ )、TWEAK 和 CD163 在单核细胞的共表达率( $r = -0.8$ ,  $P > 0.05$ )与 PV 严重程度(PASI 评分)无相关性。

## 3 讨论

银屑病患病率存在地区差异, 从 0.09% 到 11.4%<sup>[10-11]</sup> 不等, 其发病机制并不完全清楚, 已经有报道发现多种炎症因子[如 TNF- $\alpha$ 、白介素(IL)-1、IL-6、IL-17、IL-22、IL-23]和大量的细胞因子受体

参与了银屑病的发病, 并且已经成为治疗靶点应用于临床<sup>[12]</sup>。最近有研究显示 PV 中 TWEAK、IL-6、IL-23 和 TNF- $\alpha$  水平高于正常对照, 他们认为 TWEAK 可能与银屑病的发病机制相关<sup>[8]</sup>。还有学者发现关节病型银屑病患者血清中的 TWEAK、IL-15、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1, 基质金属蛋白酶(MMP)水平升高, 认为 TWEAK 可能参与了关节病型银屑病的发病, TWEAK 可能是银屑病的一个新的重要的治疗靶点<sup>[13]</sup>。我们假设血清内的游离 TWEAK 蛋白以及单核细胞上结合的 TWEAK 蛋白全部来自血样中 TWEAK mRNA 的编码。本研究发现 PV 患者 TWEAK mRNA 水平低于对照



附图 TWEAK 及 CD163 在单核细胞中的表达率

Fig The proportion of TWEAK and CD163 in monocytes

A; PV group in progressive stage; B; PV group in convalescent stage; C; Control group; Red; Monocytes; Green; Non-monocytes

组,但 PV 组进展期血清 TWEAK 蛋白水平高于对照组, PV 组进展期和恢复期 TWEAK 在单核细胞的表达率均高于对照组( $P < 0.05$ )。文献的体外研究显示, TWEAK 可以由炎症白细胞、活化的内皮细胞和活化的血小板释放产生<sup>[14-15]</sup>。因此,我们推测, PV 患者进展期 TWEAK 蛋白水平的升高可能有此次采血样本以外的其他来源引起 TWEAK 蛋白的直接释放以及额外激活,而并非单纯来源于血样中 TWEAK mRNA 的编码,否则不足以解释为何编码水平和翻译水平之间会出现反转。然而, PV 患者进展期血清 TWEAK 升高的具体机制还不清楚,需要进一步研究。本研究数据显示无论是血清 TWEAK 水平还是

TWEAK 在单核细胞的表达率,均与 PV 严重程度无关,但这需要更多样本进行验证。

有研究报道血清中的可溶性 CD163 (游离 CD163) 水平与银屑病皮损炎症过程不相关<sup>[16]</sup>, 而又有研究表明 CD163<sup>+</sup> 巨噬细胞在特应性皮炎和皮肤 T 细胞淋巴瘤、银屑病皮损中明显增高<sup>[17]</sup>。本研究发现 PV 患者治疗前后血清 CD163 水平差异有统计学意义,但血清 CD163 水平与 PV 严重程度无相关性。我们也假设,血清内的游离 CD163 蛋白以及单核细胞上结合的 CD163 蛋白全部来自血样中 CD163 mRNA 的编码。本研究发现 PV 组和对照组 CD163 mRNA 水平差异无统计学意义,但血清

CD163 水平在 PV 组中低于对照组, PV 组进展期和恢复期 CD163 在单核细胞的表达率也均低于对照组( $P < 0.05$ ), 这表明 CD163 的 mRNA 水平与蛋白水平趋势不一致, CD163 mRNA 翻译成蛋白后有额外消耗。CD163 可以特异性地识别并与血红蛋白: 结合珠蛋白复合体结合, 这可能是 CD163 消耗的方式之一(与非单核细胞结合)。我们推测 TWEAK 可能诱导 CD163 表达的单核细胞-巨噬细胞分泌大量的粘附分子, 使 CD163 与单核细胞-巨噬细胞紧密结合(但并非意味着 TWEAK 来源于单核细胞-巨噬细胞)。有研究指出 CD163 作为 TWEAK 的诱饵受体, 可以抑制 TWEAK 的生物学活性, 从而抑制 TWEAK 诱导的经典核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)/Notch 信号通路, 进而抑制细胞增殖、促进分化<sup>[18]</sup>。我们推测, CD163 可能是一个保护性受体, 通过与 TWEAK 结合抑制血清 TWEAK 及其生物学过程, 进而消耗了血清 CD163。本研究中, 血清 CD163 在 PV 组进展期极度消耗, 接近耗竭, 而血清 TWEAK 水平出现上涨, 但上涨幅度小, 与 CD163 消耗幅度并不匹配; 血清 CD163 在 PV 组恢复期已恢复至对照组水平, 血清 TWEAK 水平降至低于对照组水平, 这似乎提示, PV 发病过程中, 血清 CD163 消耗和生成的速率均快于血清 TWEAK, 且 CD163 对 TWEAK 的抑制效果存在错峰和延迟, 然而, 导致这种不一致的具体机制仍不清楚。

有研究报道 TWEAK 在新鲜分离的单核细胞表面不易检测到<sup>[15]</sup>, 而有研究通过流式细胞仪发现 TWEAK 及 CD163 表达于 CD14 阳性的单核细胞<sup>[19]</sup>。我们的研究也发现, TWEAK 及 CD163 表达于 CD68 阳性的单核细胞, PV 组进展期和恢复期单核细胞的 TWEAK 和 CD163 各自的表达率与对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。这些发现表明 TWEAK 及 CD163 可能在特定的单核细胞表面结合, 进而发挥特殊的生物学作用, 我们推测 TWEAK/CD163 信号通路在单核细胞的激活可能与 PV 发病相关。这一推测需要我们扩大样本量、延长随访时间来进一步证实。然而对照组 TWEAK 和 CD163 共表达率则与 PV 组进展期无明显差异, 目前仍不清楚为何其趋势与单表达率趋势不一致。

基于本研究结果, 我们推测 TWEAK/CD163 在 PV 患者体内的相互作用机制是: TWEAK 与 CD163 蛋白在单核细胞结合或以游离状态在血清中结合, 进而激活下游信号转导通路, 使靶基因转录

激活, 转录后合成细胞因子、趋化因子及黏附分子, 进而参与 PV 的发病。但是两者结合后是否像 TWEAK/Fn14 通路一样激活 NF- $\kappa$ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 和蛋白激酶 B (Akt) 路径仍不清楚, 有待我们进一步研究。

本研究表明 TWEAK/CD163 可能是有别于 TWEAK/FN14 的另一条炎症信号通路, 可能参与了 PV 的发病, 扩展并加深了对 TWEAK/CD163 生物学作用的认识, 提示其可能成为治疗 PV 的新靶点。然而本研究样本量小, 关键通路上、下游因子缺乏检测和验证, 仅为初步探索, 其可能涉及的机制及具体信号通路等还有待于后期的进一步研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] CHICHEPORTICHE Y, BOURDON PR, XU H, *et al.* TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem*, 1997, 272 (51):32401-32410.
- [2] ZIMMERMANN M, KORECK A, MEYER N, *et al.* TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF- $\alpha$  cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(1):200-207.
- [3] MORENO JA, DEJOUVENCEL T, LABREUCHE J, *et al.* Peripheral artery disease is associated with a high CD163/TWEAK plasma ratio. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(6):1253-1262.
- [4] LLAURADO G, GONZALEZ-CLEMENTEL JM, MAYMOMASIP E, *et al.* Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: relationship with cardiovascular risk factors. A case-control study. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43919 [2017-12-13]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043919>.
- [5] VALDIVIELSO JM, COLL B, MARTIN-VENTURA JL, *et al.* Soluble TWEAK is associated with atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*, 2013, 26 (6):1105-1113.
- [6] URBONAVICIENE G, MARTIN-VENTURA JL, LINDHOLT JS, *et al.* Impact of soluble TWEAK and CD163/TWEAK ratio on long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2):892-899.
- [7] KOWAL-BIELECKA O, BIELECKI M, GUIDUCCI S, *et al.* High serum sCD163/sTWEAK ratio is associated with lower risk of digital ulcers but more severe skin disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (3):R69 [2017-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060194/pdf/ar4246.pdf>. doi: 10.1186/ar4246. (下转第 730 页)

- intraepithelial neoplasia and cervical carcinomas. *Neoplasma*, 2015, 62(1):130-139.
- [14] 武海英, 史惠蓉, 孔令非, 等. 宫颈病变细胞中 *hTERT*、*c-myc* 基因的表达及临床意义. *现代妇产科进展*, 2012, 21(1): 47-50.
- [15] 王 平, 路 平. Cox 回归探讨宫颈癌临床预后影响因素. *国外医学·妇幼保健分册*, 2002, 13(6):273-275.
- [16] KUJI S, HIRASHIMA Y, KOMEDA S, *et al.* The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with FIGO stage I/II uterine cervical cancer. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(2):90-96.
- [17] YAO Y, LI C, ZHOU X, *et al.* PIWIL2 induces *c-myc* expression by interacting with NME2 and regulates *c-myc*-mediated tumor cell proliferation. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8466-8477.
- [18] CHANETON B, HILLMANN P, ZHENG L, *et al.* Serine is a natural ligand and allosteric activator of pyruvate kinase M2. *Nature*, 2012, 491(7424):458-462.
- [19] BIBLE E. Neuro-oncology: BCAT1 promotes cell proliferation in aggressive gliomas. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(8): 420 [2017-12-13]. <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2013.135>. doi:10.1038/nrneurol.2013.135.
- [20] NIWA O, KUMAZAKI T, TSUKIYAMA T, *et al.* A cDNA clone overexpressed and amplified in a mouse teratocarcinoma line. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(22):6709-6709.
- [21] COLE DJ, BROWN DC, CROSSLEY E, *et al.* Carcinoma of the cervix uteri; an assessment of the relationship of tumor proliferation to prognosis. *Br J Cancer*, 1992, 65(5):783-785.
- [22] WANG ZQ, DNEN FADDAOUI A, BACHVAROVA M, *et al.* BCAT1 expression associates with ovarian cancer progression: possible implications in altered disease metabolism. *Oncotarget*, 2015, 6(31):31522-31543.  
(2018-03-20 收稿, 2018-07-10 修回)  
编辑 汤 洁
- ~~~~~
- (上接第 724 页)
- [8] BILGIC Ö, SIVRIKAYAI A, TOKER A, *et al.* Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine*, 2016, 77(1):10-13.
- [9] 赵德名, 王 飞. 丘疹鳞屑性皮肤病//赵 辨. *中国临床皮肤病学(下册)*. 第 1 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2010: 1008-1025.
- [10] GIBBS S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa Tanzania. *Int J Dermatol*, 1996, 35(9):633-639.
- [11] DANIELSEN K, OLSEN AO, WILSGAARD T, *et al.* Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*, 2013, 168(6): 1303-1310.
- [12] BALIWAG J, BARNES DH, JOHNSTON A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*, 2015, 73(2):342-350.
- [13] XIA L, SHEN H, XIAO W, *et al.* Increased serum TWEAK levels in psoriatic arthritis: relationship with disease activity and matrix metalloproteinase-3 serum levels. *Cytokine*, 2011, 53(3):289-291.
- [14] MEYER T, AMAYA M, DESAI H, *et al.* Human platelets contain and release TWEAK. *Platelets*, 2010, 21(7): 571-574.
- [15] NAKAYAMA M, KAYAGAKI N, YAMAGUCHI N, *et al.* Involvement of TWEAK in interferon gamma-stimulated monocyte cytotoxicity. *J Exp Med*, 2000, 192(9):1373-1380.
- [16] FEIGHERY C, DUNNE J, BINGHAM EA, *et al.* Evaluation of soluble CD163 as a marker of inflammation in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(2):201-203.
- [17] SUGAYA M, MIYAGAKI T, OHMATSU H, *et al.* Association of the numbers of CD163<sup>+</sup> cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci*, 2012, 68(1):45-51.
- [18] AKAHORI H, KARMALI V, POLAVARAPU R, *et al.* CD163 interacts with TWEAK to regulate tissue regeneration after ischaemic injury. *Nat Commun*, 2015, 6:7792 [2017-12-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918310/pdf/ncomms8792.pdf>. doi: 10.1038/ncomms8792.
- [19] BOVER LC, CARDO-VILA M, KUNIYASU A, *et al.* A previously unrecognized protein-protein interaction between TWEAK and CD163: potential biological implications. *J Immunol*, 2007, 178(12):8183-8194.  
(2018-03-01 收稿, 2018-06-20 修回)  
编辑 吕 熙