

# 银屑病与动脉粥样硬化免疫学发病机制的联系

徐 飞, 闫 薇, 李 薇

(四川大学华西医院皮肤性病科, 四川省成都市 610041)

[关键词] 银屑病; 动脉粥样硬化; 免疫学; 发病机制

[摘 要] 银屑病和动脉粥样硬化均属慢性炎症性疾病, 在形态学上均表现为“斑块”, 但受累的靶器官不同。临床流行病学研究提示银屑病与动脉粥样硬化存在相关性。现从两者的免疫学机制和炎症通路切入, 对两者免疫学发病机制的联系做一文献综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## The Correlations Between Psoriasis and Atherosclerosis in Immunologic Pathogenesis

XU Fei, YAN Wei, and LI Wei

(Department of Dermatovenereology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Psoriasis; Atherosclerosis; Immunology; Pathogenesis

[ABSTRACT] Psoriasis and atherosclerosis are both chronic inflammatory diseases, and share the common basic lesion of “plaque”, which affect different target organs. Clinical epidemiological studies suggest the correlations between psoriasis and atherosclerosis, and those in immunologic pathogenesis are reviewed in this essay from the perspective of immunological mechanisms and inflammatory pathways.

银屑病是常见的慢性复发性皮肤病, 患病率在成人 0.91%~8.5%<sup>[1]</sup>。它是一种由遗传因素和环境因素相互作用, 固有免疫和适应性免疫共同参与的自身免疫介导的炎症性皮肤病, 并且这种炎症反应可以是系统性的, 从而导致皮肤和(或)黏膜损害、关节表现以及多种共患疾病<sup>[2-4]</sup>。

冠心病和脑血管病是最常见的两种致死性心血管疾病, 其最主要潜在病理改变是动脉粥样硬化。后者是一种累及大中动脉的慢性疾病, 进展隐匿, 当它导致血管腔明显狭窄或血栓形成时出现症状<sup>[5]</sup>。既往认为动脉粥样硬化是胆固醇被动沉积在血管壁的过程; 目前认为它是固有免疫和适应性免疫共同参与的慢性炎症性疾病<sup>[5-6]</sup>。

临床流行病学调查显示银屑病患者发生动脉粥样硬化性血管疾病的风险增加。多个研究均提示银屑病患者发生心肌梗死的风险增加<sup>[7-11]</sup>, 发生脑卒中和外周血管病等疾患频率亦有增加<sup>[9, 11-15]</sup>。有系统评价显示斑块型银屑病患者发生亚临床动脉粥样硬化几率增加, 主要表现为血管内皮功能受损和动脉僵硬度增大<sup>[16]</sup>。这些研究提示了银屑病

与动脉粥样硬化的相关性, 但其原因尚不明确。

银屑病和动脉粥样硬化均属慢性炎症性疾病, 形态学上均表现为“斑块”, 但受累靶器官不同。对于银屑病和动脉粥样硬化有无共同遗传背景这一问题, 目前研究尚无统一结论<sup>[17-19]</sup>。本文着重从两者的免疫学机制和炎症通路切入, 对两者免疫学发病机制的联系做一文献综述。

## 1 两者相似的免疫介导炎症反应

### 1.1 疾病启动阶段

1.1.1 银屑病 创伤、感染、压力、药物和外用的生物反应调节剂咪喹莫特等很多因素均可诱发银屑病。Gilliet 等<sup>[20]</sup>提出: 皮肤损伤导致细胞死亡, 角质形成细胞产生抗菌肽 (antimicrobial peptides, AMP) LL37。DNA/LL37 复合物和 LL37/RNA 复合物分别通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 9 和 7 激活浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDC), 产生 I 型干扰素 (interferons, IFN) IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$ , 进而激活髓样树突状细胞 (myeloid

DCs, mDC);与此同时,LL37/RNA 复合物则通过 TLR8 激活 mDC<sup>[21-22]</sup>。mDC 促进 T 细胞活化,产生银屑病炎症通路中的细胞因子。此外,某些细胞因子、热休克蛋白(heat-shock proteins, HSP)可直接激活 DC,甚至直接作用于 T 细胞受体来启动银屑病的免疫活化<sup>[23]</sup>。

**1.1.2 动脉粥样硬化** 当血浆中富含胆固醇的极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)水平升高时,LDL 将沉积在动脉内膜<sup>[24]</sup>。LDL 中的载脂蛋白 B100(ApoB100)与动脉内膜细胞外基质中的蛋白多糖以离子键形式结合,从而启动动脉粥样硬化发生发展<sup>[25]</sup>。内膜中的 LDL 经氧化、脂解、蛋白水解等修饰转化为氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL)。ox-LDL 及动脉分叉处的湍流可激活血管内皮细胞,表达 E 选择素(E-selectin)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)等黏附分子,后者连同趋化因子如 CCL2、CCL5、CXCL10 和 CX3CL1 等招募单核细胞、DC 和 T 细胞等进入内膜<sup>[5]</sup>。内皮细胞产生的巨噬细胞集落刺激因子促进单核细胞分化为巨噬细胞。同时巨噬细胞上调模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的表达,包括清道夫受体(scavenger receptors, SR)和 TLR。SR 介导摄取 ox-LDL 从而形成泡沫细胞,产生脂质条纹;而 TLR 介导导致炎症反应的信号通路<sup>[26]</sup>。

## 1.2 疾病维持阶段

**1.2.1 银屑病** 真皮内成熟的 DC 和炎症性 mDC 分泌细胞因子如白细胞介素 23(interleukin-23, IL-23)和 IL-12,进而激活 T17(Th17 和 Tc17)、T1(Th1 和 Tc1)和 T22(Th22 和 Tc22)细胞<sup>[2]</sup>。其中 T17 细胞的激活目前被认为在银屑病发病机制中占主导地位。T17 细胞产生 IL-17、IL-21 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF);T1 细胞产生 IFN- $\gamma$  和 TNF;T22 细胞产生 IL-22 和 TNF<sup>[2]</sup>。IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-22、TNF 等细胞因子可致角质形成细胞增殖,同时产生趋化因子、细胞因子和 AMP<sup>[2]</sup>。后者又反馈作用于 DC、T 细胞和中性粒细胞,由此形成一个自我放大的环路,使皮肤炎症持续发展。角质形成细胞产生的细胞因子包括内皮细胞生长因子(EGGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF- $\beta$ )、IL-1、IL-6、IL-20 等。EGGF、VEGF、PDGF 参与了银屑病皮损中血管和纤维的增生,TGF- $\beta$ 、IL-1、IL-6、IL-20 可能

以自分泌或旁分泌形式作用于角质形成细胞,促进角质细胞增殖<sup>[2]</sup>。在整个炎症维持阶段,被激活的转录因子主要涉及 NF- $\kappa$ B、STAT1 和 STAT3<sup>[23]</sup>。

**1.2.2 动脉粥样硬化** 巨噬细胞、DC 和内皮细胞均大量表达 PRR。SR 摄取 ox-LDL 后,细胞内胆固醇积聚激活炎症小体,分泌 IL-1 $\beta$ <sup>[5]</sup>。ox-LDL 也可通过 TLR 激活细胞内 NF- $\kappa$ B、IRF、AP-1 等转录因子,导致前炎症因子(IL-1、TNF、IL-12、IL-6)、趋化因子(MCP-1、RANTES、IP-10)、类花生酸(白三烯 B4)、蛋白酶(胶原酶、弹力酶、组织蛋白酶)、氧化酶和共刺激分子(CD80、CD86、CD40)表达上调<sup>[5]</sup>。这些产物进一步促进动脉内膜多种细胞聚集和增殖以及脂质沉积,导致粥样硬化斑块逐渐增大。沉积在内膜中的 ApoB100 作为抗原被 DC 转运至相应的引流淋巴结或脾脏,摄取之后以抗原肽 MHC-II 类复合物的方式提呈给 CD4<sup>+</sup>T 细胞。T 细胞激活后分化为效应 T 和记忆 T 细胞重新进入血流,在趋化因子作用下,与高表达黏附分子的内皮发生黏附并进入粥样硬化斑块,被原位的巨噬细胞和 DC 再激活<sup>[5]</sup>。在动脉粥样硬化的发病机制中,Th1 细胞起到了主导作用,而 Th2 和 Th17 免疫反应的作用尚无定论<sup>[5]</sup>。淋巴样器官中的 B 细胞在活化 T 细胞的辅助下产生针对 LDL 抗原表位的抗体<sup>[5]</sup>。除 LDL 外,其它斑块抗原,如  $\beta$ -2 糖蛋白 I( $\beta$ 2GP I)和 HSP 可在斑块原位或周围激发 T 细胞和 B 细胞反应,参与动脉粥样硬化的发生发展<sup>[27]</sup>。

银屑病和动脉粥样硬化从免疫细胞激活到炎症反应形成的过程可概括为:(1)淋巴结内抗原提呈细胞激活 T 细胞分泌白细胞功能相关抗原 1(leucocyte function-associated antigen-1, LFA-1);(2)活化的 T 细胞迁移至血管中,与血管内皮发生黏附(在动脉粥样硬化中还有巨噬细胞参与);(3)LFA-1 和 ICAM-1(或 CD20 和 LFA-3)介导免疫细胞溢出;(4)活化的 T 细胞和 DC 相互作用(在银屑病中有巨噬细胞和角质形成细胞参与,而动脉粥样硬化中有巨噬细胞和平滑肌细胞参与);(5)再激活的 T 细胞和巨噬细胞分泌趋化因子和细胞因子,导致炎症反应,形成银屑病斑块和动脉粥样硬化斑块<sup>[28]</sup>。两者发病机制的相似点包括:在固有免疫方面,具有 TLR 介导的细胞因子驱动的炎症反应;在适应性免疫方面,两者不仅都有 Th1 细胞参与,而且可能同时存在 Th17 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)参与<sup>[5,29-30]</sup>。

总之,银屑病和动脉粥样硬化具有相似的免疫介导炎症反应,两者炎症通路中相同的细胞因子、

黏附素、共刺激分子和免疫细胞等不在此赘述<sup>[31]</sup>。

2 肥胖所致免疫失衡在两者发病机制中的可能作用

一项大样本 Meta 分析显示:和正常人相比,银屑病肥胖的患病率和发病率增加<sup>[32]</sup>。现有数据提示肥胖和银屑病之间可能存在双向关系<sup>[33-35]</sup>。

人体脂肪组织包含脂肪细胞和免疫细胞(包括巨噬细胞和 DC)等,是人体最大的内分泌器官<sup>[36]</sup>,能合成大量的脂肪细胞因子(adipocytokine),包括

瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、内脂素(visfatin)、Lipocalin-2、TNF-α、CX-CL5 等<sup>[37]</sup>。同时,脂肪组织亦属固有免疫系统,脂肪细胞因子和免疫细胞更是在炎症相关的胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)中起重要作用<sup>[38]</sup>。

表 1<sup>[39]</sup>总结了四种主要脂肪细胞因子对代谢、血管、免疫方面的效应。其中很多效应涉及到银屑病和动脉粥样硬化的发病机制,这些变化的总体效应可能导致免疫失衡,诱发或加重银屑病和动脉粥样硬化。

表 1. 四种主要脂肪细胞因子对代谢、血管、固有免疫、适应性免疫的效应  
Table 1. Effect of four major adipocyte factors on the metabolism, blood vessels, innate immunity, the adaptive immunity

脂肪细胞因子	代谢效应	血管效应	固有免疫效应	适应性免疫
瘦素 (肥胖时↑)	抑制食欲; ↑静息时能量消耗; 抗糖尿病效应; ↑脂肪分解; ↓肝脏脂肪生成	促动脉粥样硬化; 导致内皮功能障碍; ↑血小板聚集	促炎; 单核细胞:↑增殖,↑IL-1RA, ↑CD25 和 CD71; 巨噬细胞:↑吞噬,↑IL-6、IL-12、 LTB4、NO、花生酸、Cox-2; 多形核白细胞:↑趋化,↑释放氧自由基; NK 细胞:↑分化,↑增殖、活化, ↑细胞毒性作用和存活; DC:↑成熟,↑IL-1、IL-6、 IL-12、TNFα,↑存活	促炎; T 细胞:↑胸腺细胞成熟,↑原始 T 细胞增殖活化,↑记忆 T 细胞向 Th1 表型分化,↑IFNγ、 IL-2,↓IL-4、IL-10,↓T 细胞凋亡; B 细胞:↑淋巴细胞增殖, ↑IgG2 转化; Treg 细胞:↓增殖,↑无效能
脂联素 (肥胖时↓)	增加食欲 ↑胰岛素敏感性; ↑胰岛素基因表达; ↑脂肪组织和骨骼肌摄取葡萄糖; ↓肝糖原生成; ↑游离脂肪酸在肝脏和骨骼肌氧化	抗动脉粥样硬化; ↓内皮黏附分子(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin); ↓巨噬细胞转化成泡沫细胞	抗炎; 单核细胞:↓TNFα、IFNγ、IL-6, ↑IL-10、IL-1RA; 巨噬细胞:↓成熟、增殖、吞噬, ↑吞噬凋亡细胞,↓TNFα、IFNγ,↑M2 表型; NK 细胞:↓细胞毒性; DC:↑成熟、活化	抗炎; T 细胞:↓活化,↓增殖; B 细胞:↓淋巴细胞增殖; Treg 细胞:↑增殖; 在自身免疫疾病中可能有促炎作用
抵抗素 (肥胖时↑)	抑制食欲; ↑胰岛素抵抗 ↑游离脂肪酸从脂肪组织释放	促动脉粥样硬化; ↑内皮黏附分子(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin)	促炎; 单核细胞:↑IL-1β、IL-6、IL-12、 TNF-α; 巨噬细胞:↑IL-12、TNF-α	促炎; 淋巴细胞:↑IL1β、IL-6、IL-12、 TNF-α
内脂素 (肥胖时↑)	胰岛素样作用	促动脉粥样硬化; ↑内皮黏附分子(ICAM-1, VCAM-1, E-selectin); ↑粥样斑块不稳定性	促炎; 单核细胞:↑趋化,↑活化, ↑IL-1β、IL-6、IL-12、TNF-α; 多形核白细胞:↓凋亡	促炎; 淋巴细胞:↑成熟,↑活化, ↑IL-1β、IL-6、IL-12、TNF-α

注:LTB4;白三烯 B4;Cox-2;环氧合酶 2;IL-1RA;IL-1 受体拮抗剂。



### 3 银屑病的系统炎症可能促进动脉粥样硬化发生

Boehncke 等<sup>[40]</sup>提出了“psoriatic march”的假说,认为严重的银屑病是一种慢性系统性炎症疾病,与银屑病相关的系统炎症可能导致 IR,进而引起血管内皮功能障碍,最终导致动脉粥样硬化的发生。

现有研究发现,银屑病患者可能确实处于一种慢性系统性炎症状态<sup>[36-37,39-40]</sup>。银屑病患者血中反映全身炎症反应的指标如 CRP、VEGF,反映血小板激活的指标如 P-selectin 以及脂肪细胞因子都有明显升高<sup>[41-43]</sup>。此外,中重度银屑病患者的大量免疫分子在外周血中含量升高,皮损内相应基因表达增强,包括 IL-17、IL-1RA、TNF- $\alpha$ 、CCL5、CCL2、CCL4<sup>[2]</sup>。有学者应用 KC-Tie2 转基因鼠模型<sup>[44]</sup>证明了持续的皮肤特异性炎症促进主动脉根部炎症和血栓形成,积极治疗皮肤炎症可能减弱导致银屑病发生心血管疾病的前炎症和促血栓通路的作用<sup>[45]</sup>。

目前关于炎症导致 IR 的研究大多以肥胖相关的慢性低度炎症为模型,其具体机制较复杂,尚未完全阐明<sup>[38]</sup>。参与炎症致 IR 的细胞因子包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、瘦素、脂联素、抵抗素、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等,涉及 JNK 和 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 等信号通路<sup>[38,46]</sup>。这些细胞因子激活 JNK 和 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路可引起胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 或 IRS-2 的丝氨酸激酶磷酸化,从而降低 PI3K 和 Akt 活性,最终导致 IR<sup>[38,46]</sup>。而且, JNK 和 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 信号通路激活后产生前炎症细胞因子,后者再激活该信号通路形成正反馈环路,放大 IR 效应。

研究表明,NO 协同前列环素抑制血小板聚集,同时减少内皮细胞表达黏附分子,从而减少白细胞(巨噬细胞)黏附和穿透内皮。NO 等内皮介质亦可抑制血管平滑肌细胞增殖和 ox-LDL 形成<sup>[47]</sup>,从而防止动脉粥样硬化。

IR 时伴有代偿性的高胰岛素血症,后者可导致血管内皮细胞合成 NO 减少,而纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 的表达增加,而且过多的胰岛素与肝细胞胰岛素受体结合,通过抑制丝氨酸激酶磷酸化和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 活性,

减少高密度脂蛋白/低密度脂蛋白比值<sup>[48]</sup>。IR 时内皮细胞凋亡加速,再生的上皮细胞替代凋亡的上皮细胞,但这种再生上皮功能障碍且老化,不能产生足够量的 NO,因而使促进动脉粥样硬化斑块形成的炎症反应更易发生<sup>[47]</sup>。此外,NO 缺乏时内皮源性缩血管因子(尤其是内过氧化物和前列环素)和内皮素 1 产生增多,它们激活血管平滑肌细胞受体导致血管收缩,从而增强了内皮功能障碍<sup>[47]</sup>。IR 时上述病理生理改变的综合效应促进动脉粥样硬化的发生。

总之,来自局部炎症皮损的 TNF- $\alpha$  等炎症因子可扩散入血循环导致系统性炎症反应。系统性炎症的副产物如活性氧、血脂异常和其它代谢紊乱依赖于外周组织如肝脏和脂肪<sup>[49]</sup>。这些介质独立或互补地作用于内皮细胞,导致内皮功能障碍,表现为黏附分子(VCAM, ICAM)表达增加、白细胞渗出和活性氧产生增多、NO 介导的平滑肌舒张和血管扩张功能下降<sup>[49]</sup>。最终,内皮功能障碍逐渐向动脉粥样硬化演变、进展。

综上所述,银屑病和动脉粥样硬化的相关性可能是多因素相互作用结果。从免疫学发病机制来看,银屑病与动脉粥样硬化具有相似的免疫介导炎症反应;肥胖所致免疫失衡可能作为两者发病的共同通路;银屑病的系统性炎症可能促进动脉粥样硬化发生。

众多炎性疾病(包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、炎症性肠病等)的心血管风险增加<sup>[49]</sup>,但导致动脉粥样硬化的确切机制在不同炎性疾病中可能各不相同。皮肤作为一个充满活力的免疫活性器官,皮损易于观察、测量,标本易获得,因而银屑病已成为免疫介导炎症性疾病的研究模型<sup>[50]</sup>。未来结合免疫学、分子生物学、遗传学等多学科,对银屑病和动脉粥样硬化病因研究的不断深入,可能帮助找到两者独特的治疗靶点,为炎性疾病的认知开启新篇章。

#### [参考文献]

- [1] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133 (2): 377-385.
- [2] Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis [J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 227-255.
- [3] Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, et al. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches [J]. Clin

- Sci(Lond), 2011, 120(1): 1-11.
- [4] Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(Suppl 2): 3-11.
- [5] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 204-212.
- [6] Libby P. History of discovery: inflammation of atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2 045-051.
- [7] Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis[J]. JAMA, 2006, 296(14): 1 735-741.
- [8] Xiao J, Chen LH, Tu YT, et al. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(11): 1 311-315.
- [9] Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis [J]. Am J Med, 2010, 123(4): 350-357.
- [10] Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study[J]. J Intern Med, 2011, 270(2): 147-157.
- [11] Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(10): 2 340-346.
- [12] Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(6): 1 345-350.
- [13] Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality [J]. Arch Dermatol, 2009, 145(6): 700-703.
- [14] Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(10): 2 411-418.
- [15] Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis [J]. Br J Dermatol, 2008, 159(4): 895-902.
- [16] Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, et al. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1): 72-78.
- [17] Gupta Y, Moller S, Zillikens D, et al. Genetic control of psoriasis is relatively distinct from that of metabolic syndrome and coronary artery disease [J]. Exp Dermatol, 2013, 22(8): 552-553.
- [18] Lu YC, Chen HY, Nikamo Pernilla, et al. Association of cardiovascular and metabolic disease genes with psoriasis [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133: 836-839.
- [19] Koch M, Baurecht H, Ried JS, et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: modest association but distinct genetic architectures[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(5): 1 283-293.
- [20] Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation [J]. Curr Opin Immunol, 2008, 20: 401-407.
- [21] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide[J]. Nature, 2007, 449: 564-569.
- [22] Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8[J]. J Exp Med, 2009, 206: 1 983-994.
- [23] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis [J]. Nature, 2007, 445(7130): 866-873.
- [24] Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis[J]. Nature, 2002, 417: 750-754.
- [25] Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. Circulation, 2007, 116: 1 832-844.
- [26] Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis [J]. Immunol Rev, 2007, 219: 187-203.
- [27] Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis-common targets and promising translational approaches against disease [J]. Circ J, 2015, 79(5): 924-933.
- [28] Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, et al. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease [J]. Int J Med Sci, 2010, 7(5): 284-289.
- [29] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10: 849-859.
- [30] Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation [J]. J Immunol, 2005, 174: 164-173.
- [31] Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, et al. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis[J]. Br J Dermatol, 2009, 161(1): 1-7.
- [32] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Nutr Dia-

- betes, 2012, 2: e54.
- [33] Kumar S, Han J, Li T, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(10): 1293-298.
- [34] Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(4): 895-902.
- [35] Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105(1): 31-44.
- [36] Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(7): 1785-796.
- [37] Siegel D, Devaraj S, Mitra A, et al. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 44(2): 194-204.
- [38] Chen L, Chen R, Wang H, et al. Mechanisms linking inflammation to insulin resistance [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 508-409.
- [39] Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 981-1000.
- [40] Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity [J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(4): 303-307.
- [41] Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(6): 1249-251.
- [42] Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy [J]. *J Eur Acad Dermatol*, 2010, 24(12): 1386-394.
- [43] Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(8): 736-741.
- [44] Wolfram JA, Diaconu D, Hatala DA, et al. Keratinocyte but not endothelial cell-specific overexpression of Tie2 leads to the development of psoriasis [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(4): 1443-458.
- [45] Wang Y, Gao H, Loyd CM, et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(8): 2067-075.
- [46] Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, et al. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction [J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 228-256.
- [47] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease - a thirtieth anniversary update [J]. *Acta Physiologica* (in press), 2015.
- [48] Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes [J]. *Heart Fail Rev* (in press), 2015.
- [49] Steyers CM, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11324-349.
- [50] Grayson M. Psoriasis [J]. *Nature*, 2012, 492(7429): S49.
- (此文编辑 许雪梅)