

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.21.030

银屑病患者血清 sPD-1、C 反应蛋白及 LRG1 的表达与病情严重程度的关系 *

郑智敏¹ 王 静¹ 于丽丽² 于凌艳¹ 梁晓光²

(赤峰学院附属医院 1 皮肤科; 2 检验科 内蒙古 赤峰 024000)

摘要 目的:探讨银屑病患者血清 sPD-1、C 反应蛋白及 LRG1 的表达与病情严重程度的关系。**方法:**选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月我院收治的银屑病患者 70 例纳入研究组,并选取同期体检健康者 70 例纳入对照组。按照患者病情将研究组患者进行进一步分组,分为进行期(21 例)、静止期(22 例)、退行期(27 例)。采用 ELISA 检测 sPD-1、CRP、LRG1 的表达水平。采用 Pearson 检验分析 sPD-1、CRP、LRG1 的表达与银屑病患者病情的关系;采用 logistics 回归分析分析银屑病患者不同分期的独立危险因素;采用受试者工作曲线(ROC)分析 sPD-1、CRP、LRG1 对银屑病患者病情发展的预测价值。**结果:**三组患者年龄和性别比较($P>0.05$);进行期 sPD-1、CRP、LRG1、PASI 积分显著高于静止期和退行期($P<0.05$),静止期 sPD-1、CRP、LRG1、PASI 积分显著高于退行期($P<0.05$);sPD-1、CRP、LRG1 的表达与银屑病分期及 PASI 评分均显著相关($P<0.05$),而与年龄和性别无关($P>0.05$);多因素 logistic 回归分析结果显示,sPD-1、CRP、LRG1 是影响银屑病患者病情分期的独立危险因素;sPD-1、CRP、LRG1 拟合诊断预测银屑病患者病情分期的敏感度 86.00%,特异度 89.00%,AUC 值为 0.813。**结论:**sPD-1、CRP、LRG1 的表达上调与银屑病患者疾病分期密切相关,临床早期可通过监测 sPD-1、CRP、LRG1 的表达对银屑病患者病情的发展做出可靠的预测评估。

关键词:银屑病;可溶性 PD-1;C 反应蛋白;富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白 1

中图分类号:R758.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)21-4158-05

Relationship between the Expression of sPD-1, C-reactive Protein and LRG1 in Serum and the Severity of Psoriasis*

ZHENG Zhi-min¹, WANG Jing¹, YU Li-li², YU Ling-yan¹, LIANG Xiao-guang²

(1 Department of Dermatology; 2 Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng, Inner Mongolia, 024000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of sPD-1, C-reactive protein and LRG1 in serum and the severity of psoriasis. **Methods:** 70 patients with psoriasis admitted to our hospital from January 2019 to December 2022 were included in the study group, and 70 healthy patients during the same period were included in the control group. The study group was further divided into progressive stage (21 cases), quiescent stage (22 cases) and regressive stage (27 cases) according to the patients' condition. The expression levels of sPD-1, CRP and LRG1 were detected by ELISA. Pearson test was used to analyze the relationship between the expression of sPD-1, CRP and LRG1 and the condition of patients with psoriasis. The independent risk factors of psoriasis patients at different stages were analyzed by logistics regression analysis. The predictive value of sPD-1, CRP and LRG1 in psoriasis patients was analyzed by receiver operating curve (ROC). **Results:** The age and gender of the three groups were compared ($P>0.05$). The scores of sPD-1, CRP, LRG1 and PASI in progressive stage were significantly higher than those in stationary stage and regressive stage ($P<0.05$), and the scores of sPD-1, CRP, LRG1 and PASI in stationary stage were significantly higher than those in regressive stage ($P<0.05$). The expressions of sPD-1, CRP and LRG1 were significantly correlated with psoriasis stage and PASI score($P<0.05$), but not with age and sex ($P>0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that sPD-1, CRP and LRG1 were independent risk factors for psoriasis stage. The sensitivity, specificity and AUC value of sPD-1, CRP and LRG1 fitting were 86.00%, 89.00% and 0.813 respectively. **Conclusion:** The up-regulated expression of sPD-1, CRP and LRG1 is closely related to the disease stage of patients with psoriasis. Monitoring the expression of sPD-1, CRP and LRG1 in early clinical stage can make reliable prediction and evaluation of the disease development of patients with psoriasis.

Key words: Psoriasis; Soluble PD-1; C-reactive protein; Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1

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

Article ID: 1673-6273(2023)21-4158-05

前言

银屑病是临床常见自身免疫性疾病,其病发多与免疫功能

* 基金项目:内蒙古社会科学基金项目研究类项目一般项目(19B53)

作者简介:郑智敏(1980-),女,本科,主治医师,研究方向:皮肤性病学,E-mail:nmgcf20192020@163.com

(收稿日期:2023-04-15 接受日期:2023-05-11)

异常、内分泌异常和遗传等因素有关^[1]。流行病学研究显示^[2],寻常型银屑病发病率约 0.59%,疾病早期可出现红色丘疹且随病情进展逐渐扩大,患者病灶局部皮肤还可出现点状出血、发亮薄膜等表现对患者日常生活质量造成严重负面影响。早期的病情准确预测评估是指导临床精准治疗开展和治疗方案优化调整的关键,但现阶段,银屑病的具体发病机制仍未被系统阐明,免疫炎症学说在本病病情的发生、发展中被普遍认可^[3]。可溶性 PD-1(soluble PD-1, sPD-1)是一种主要存在于 T 细胞表面的免疫检查点受体,可通过调节 T 细胞活性从而参与自身免疫性疾病的发生、发展^[4]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种在体内发炎时产生的蛋白,常用作血液检测中的一种生物标志物,当人体出现感染、炎症或组织损伤时,CRP 的水平会迅速上升^[5]。富含亮氨酸的 α -2-糖蛋白 1(Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1, LRG1)是一种糖蛋白,主要在肝脏中合成^[6]。近来研究证实,LRG1 在脓毒症模型中表达上调。然而,现阶段 sPD-1、CRP、LRG1 的表达是否与银屑病患者病情严重程度相关,且可作为预测评估银屑病患者病情的潜在血清标志物仍未见系统报道。基于此背景,本次研究拟通过开展进一步临床试验,旨在深入阐明银屑病患者血清 sPD-1、CRP、LRG1 的表达对其病情严重程度的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月我院收治的银屑病患者 70 例纳入研究组,并选取同期体检健康者 70 例纳入对照组。对照组男 35 例,女 25 例,平均年龄(46.54 $\pm$ 6.54)岁, sPD-1 (24.36 $\pm$ 5.21)ng/L, CRP (4.21 $\pm$ 0.69)mg/L, LRG1 (57.15 $\pm$ 12.21)ng/mL; 研究组男 38 例,女 22 例,平均年龄(46.12 $\pm$ 6.12)岁, sPD-1 (43.54 $\pm$ 4.54)ng/L, CRP (10.12 $\pm$ 2.12)mg/L, LRG1 (137.54 $\pm$ 10.12)ng/mL; 两组年龄、性别比较无显著差异($P>0.05$), sPD-1、CRP、LRG1 差异显著($P<0.05$)。按照患者病情将研究组患者进行进一步分组,分为进行期(21 例)、静止期(22 例)、退行期(27 例)。进行期:此阶段为疾病的急性发作阶段,主要临床表现为有新皮损出现且原皮损不断扩大;静止期:此阶段为疾病稳定阶段,具体为未见皮损扩大和新皮损出现;退行期:皮损逐渐消退。

纳入标准:①符合第四版《中国临床皮肤病学》中银屑病的诊断标准;②患者自愿签署知情同意书;③沟通状态良好,可配

合完成试验;④无免疫疾病史。

排除标准:①入组 4 周内接受过卡波三醇软膏等外用药物治疗;②处于妊娠、哺乳期的妇女;③前 3 个月使用过免疫抑制剂、糖皮质激素等治疗;④合并有其他自身免疫性疾病和慢性系统性疾病者。

1.2 方法

1.2.1 血清 sPD-1、CRP、LRG1 的检查 患者入组后次日清晨,采集空腹(8 h)外周静脉血 5 mL,2 h 内送达检验科并经 3000 r/min 低速离心 10 min,随后静置 20 min 后分离上清液,并置入 -80℃待测。sPD-1、CRP、LRG1 的检测均采用 ELISA 法进行,所有检测操作均严格按照试剂盒说明进行。

1.2.2 PASI 评分标准 PASI 评分主要包括皮损面积和皮损严重程度评分。PASI 评分将评分对象划分为下肢、躯干、上肢、头颈部 4 个部位。A 评分: >90%为 6 分;70%~90%为 5 分;50%~70%为 4 分;30%~50%为 3 分;10%~30%为 2 分; <10%为 1 分;无皮损为 0 分。按照表皮脱屑/鳞屑(D)、斑块肥厚程度(I)和红斑(E)情况进行评分,极重度为 4 分,重度为 3 分,中度为 2 分,轻度为 1 分,无皮损为 0 分。下肢 PASI 评分=(E+I+D) $\times$ 下肢 A 评分 $\times$ 40%;躯干 PASI 评分=(E+I+D) $\times$ 躯干 A 评分 $\times$ 30%;上肢 PASI 评分=(E+I+D) $\times$ 上肢 A 评分 $\times$ 20%;头颈部 PASI 评分=(E+I+D) $\times$ 头颈部 A 评分 $\times$ 10%。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 软件分析数据,以表示计量资料,多组间比较采用单因素方差分析,两两组间比较采用 LSD-t 检验;计数资料用百分比表示,两两组间比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 Pearson 检验分析 sPD-1、CRP、LRG1 的表达与银屑病患者病情的关系;采用 logistics 回归分析分析银屑病患者不同分期的独立危险因素;采用受试者工作曲线(ROC)分析 sPD-1、CRP、LRG1 对银屑病患者病情发展的预测价值。

2 结果

2.1 进行期、静止期、退行期三组基线信息结果比较

三组患者年龄和性别比较($P>0.05$);进行期 sPD-1、CRP、LRG1、PASI 积分显著高于静止期和退行期($P<0.05$),静止期 sPD-1、CRP、LRG1、PASI 积分显著高于退行期($P<0.05$)。详情见表 1。

表 1 进行期、静止期、退行期三组基线信息结果比较(n(%), $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of three baseline information results for period, stationary period and regression period (n (%), $\bar{x}\pm s$)

Project	Progress Period (n=21)	Resting period (n=22)	Relay period (n=27)	F/Z	P
Gender (n)					
Male	12	8	14	0.07	0.79
Female	7	12	7		
Age (year)	45.45 $\pm$ 4.54	46.87 $\pm$ 4.45	46.12 $\pm$ 4.38	0.22	0.83
sPD-1 (ng/L)	51.54 $\pm$ 5.45	42.12 $\pm$ 4.65	38.54 $\pm$ 5.45	15.64	<0.01
CRP (mg/L)	13.12 $\pm$ 1.54	9.64 $\pm$ 1.21	7.54 $\pm$ 0.98	12.32	<0.01
LRG1 (ng/mL)	156.45 $\pm$ 9.45	132.54 $\pm$ 10.21	119.54 $\pm$ 10.21	8.54	<0.01
PASI integration	20.31 $\pm$ 4.21	11.65 $\pm$ 2.12	7.12 $\pm$ 1.21	11.54	<0.01

2.2 银屑病分期及 PASI 积分与 sPD-1、CRP、LRG1 水平的相关性分析 sPD-1、CRP、LRG1 的表达与银屑病分期及 PASI 评分均显著相关($P<0.05$),而与年龄和性别无关($P>0.05$)。详情见表 2。

表 2 银屑病分期及 PASI 积分与 sPD-1、CRP、LRG1 水平的相关性分析
Table 2 Correlation analysis of psoriasis stage and PASI integral with sPD-1, CRP, and LRG 1 levels

Project	Psoriasis stage		PASI integration	
	r	P	r	P
Gender	0.12	0.35	0.09	0.65
Age	0.08	0.46	0.11	0.51
sPD-1(ng/L)	0.65	<0.01	0.57	<0.01
CRP(mg/L)	0.54	<0.01	0.55	<0.01
LRG1(ng/mL)	0.57	<0.01	0.56	<0.01

2.3 银屑病患者病情分期的单因素分析 单因素分析结果显示,sPD-1、CRP、LRG1 是影响银屑病患者病情分期的危险因素。详情见表 3。

表 3 银屑病患者病情分期的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of disease staging of patients with psoriasis

Project	Psoriasis stage		
	OR	95%CI	P
sPD-1(ng/L)	3.021	1.222~6.654	<0.001
CRP(mg/L)	2.954	1.354~4.546	<0.001
LRG1(ng/mL)	2.654	1.657~3.564	<0.001

2.4 银屑病患者病情分期的多因素分析 分析,结果显示,sPD-1、CRP、LRG1 是影响银屑病患者病情分期的独立危险因素。详情见表 4。

表 4 银屑病患者病情分期的多因素分析
Table 4 Multivariate analysis of the disease stage of psoriasis patients

Project	β	SE(β)	Wald χ^2	OR	95%CI	P
sPD-1(ng/L)	3.212	0.545	4.654	3.210	1.654~8.542	<0.001
CRP(mg/L)	3.185	0.521	4.245	3.654	1.875~7.542	<0.001
LRG1(ng/mL)	3.654	0.565	4.987	3.454	1.987~8.545	<0.001
Constant term	1.854	0.465	3.545			

2.5 sPD-1、CRP、LRG1 预测银屑病患者疾病分期的价值分析 银屑病患者病情分期的敏感度 75.00%, 特异度 73.00%,AUC 值为 0.634; 拟合诊断预测银屑病患者病情分期的敏感度 76.00%,AUC 值为 0.732;CRP 预测银屑病患者病情分期的敏感度 86.00%,特异度 89.00%,AUC 值为 0.813;详情见表 5 和图 1。

表 5 sPD-1、CRP、LRG1 预测银屑病患者疾病分期的价值分析
Table 5 Value analysis of sPD-1, CRP, and LRG 1 in predicting disease stage in patients with psoriasis

Project	Youden index	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	95%CI
sPD-1(ng/L)	0.765	81.12	76.00	0.732	0.545~0.865
CRP(mg/L)	0.752	80.00	72.00	0.712	0.556~0.854
LRG1(ng/mL)	0.695	75.00	73.00	0.634	0.542~0.884
Fitting diagnosis	0.832	86.00	89.00	0.813	0.532~0.912

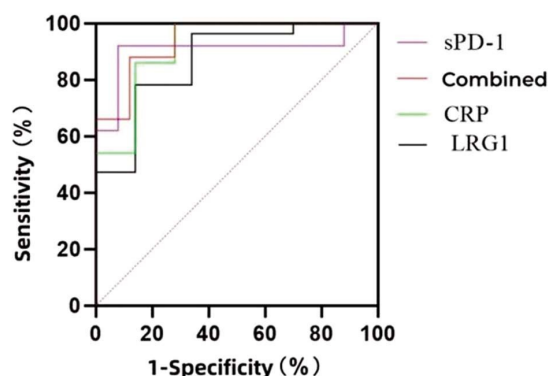


图1 sPD-1、CRP、LRG1 预测银屑病患者疾病分期的价值分析

Fig.1 Value analysis of sPD-1, CRP, and LRG 1 for predicting disease stage in psoriasis patients

3 讨论

银屑病的病情分期是客观评估患者病情状态并指导临床治疗方案构建和调整的重要指标^[7]。基于症状的综合评估方案是现阶段临床常用的病情分期评估方案,但临床实践发现,受患者间异质性的影响导致同分期患者间病情严重程度亦存在较大的差别^[9]。因此,为进一步推进银屑病患者精准治疗的开展寻找银屑病患者病情评估的可靠指标迫在眉睫。免疫炎症的过度激活被证实是介导银屑病病情进展的核心靶点。本次研究基于免疫炎症的过度激活筛选 sPD-1、CRP、LRG1 作为目标靶基因,结果显示,银屑病患者 sPD-1、CRP、LRG1 的表达均显著高于对照组,表明 sPD-1、CRP、LRG1 的表达上调可能银屑病的发生有关,且可能有望成为预测评估银屑病患者病情进展的潜在血清标志物。

sPD-1 是 PD-1 蛋白的一种可溶性形式^[9]。程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 是一种免疫检查点蛋白,主要作用是调节免疫系统对自身组织的攻击。sPD-1 是 PD-1 在体内循环的一种可溶性形式^[10]。研究发现^[11], sPD-1 在自身免疫性疾病中存在异常表达,这可能影响免疫系统的功能。Bartosin ska 等^[12]研究结果显示, sPD-1 的表达改变可能与银屑病免疫耐受机制受损有关。Kim 等^[13]研究显示,靶向调节 PD-1 的表达有助于调节银屑病病情进展过程中 Th1 介导的自身免疫反应。Bommarito 等^[14]研究显示,炎症因子可通过激活 sPD-1 从而介导 T 细胞相关免疫损伤的发生。LRG1 是一种鳞状细胞癌相关的蛋白质,属于富含亮氨酸 (Leucine-rich) 的家族,LRG1 在正常生理过程中具有调控细胞生长、迁移和凋亡等多种功能。Nakajima 等^[15]研究结果显示,LRG 调节与银屑病样炎症有关的皮肤-肝轴中细胞因子的调节有关。Nakajima 等^[16]另一项研究结果显示,LRG1 是银屑病的新血清标志物。CRP 作为急性期蛋白,主要反应炎症状态的程度,被证实银屑病患者中表达上调。Karas 等^[17]研究结果显示,血清中 CRP 的表达上调与银屑病等免疫疾病的发生、发展有关。Holmannova 等^[18]研究结果显示,CRP 在银屑病患者中表达上调,且与疾病相关的炎症反应激活有关。本次研究结果显示,进展期 sPD-1、CRP、LRG1 的表达显著高于静止期和退行期,且静止期显著高于退行期,提示 sPD-1、CRP、LRG1 的表达水平与银屑病患者病情进展有关。免疫炎症的过度激活是介导银屑病病情进展性发

展的核心靶点。既往研究证实^[19-21], sPD-1、CRP、LRG1 的表达参与免疫炎症机制的激活调控。这项研究支持了既往观点,即 sPD-1、CRP、LRG1 的表达上调可通过激活免疫炎症反应从而导致银屑病患者病情的进行性发展^[22,23]。本次研究结果显示,银屑病患者 sPD-1、CRP、LRG1 的表达与 PASI 评分及病情分期密切相关,提示 sPD-1、CRP、LRG1 的表达水平改变与银屑病患者病情的持续进展有关。考虑:与病情分期评估方案不同的是 PASI 评分通过对患者全身皮损状态进行综合评估从而对病情做出评估,这更有利于反应患者的实际病情严重程度^[24,25]。sPD-1、CRP、LRG1 的表达与 PASI 表现出显著的正相关,提示在病情发展过程中即银屑病患者表现出皮损扩大和发展过程中 sPD-1、CRP、LRG1 的过表达扮演着重要角色,其机制可能与皮损的扩大与局部炎症反应的激活密切相关,而 sPD-1、CRP、LRG1 的表达上调均与银屑病相关的免疫炎症激活有关,故推断 sPD-1、CRP、LRG1 的表达上调可作为预测评估银屑病患者病情发展的可靠血清标志物^[26-28]。本次研究结果显示, sPD-1、CRP、LRG1 的表达是影响银屑病患者病情的独立危险因素,且以预测概率做 ROC 曲线,结果显示, sPD-1、CRP、LRG1 联合预测银屑病患者病情分期的敏感度 86.00%, 特异度 89.00%, 证实 sPD-1、CRP、LRG1 的表达可作为预测评估银屑病患者病情严重程度的可靠血清标志物^[29,30]。

综上所述, sPD-1、CRP、LRG1 在银屑病患者中表达上调,且 sPD-1、CRP、LRG1 的表达水平与银屑病患者病情进展密切相关,临床早期可通过监测银屑病患者 sPD-1、CRP、LRG1 的表达对患者病情的发展做出可靠的预测评估。然而,本次研究仍存在不足,即未观察患者治疗后 sPD-1、CRP、LRG1 的表达变化,故而仍需进一步开展大样本试验进行论证。

参考文献 (References)

- [1] Su W, Zhao Y, Wei Y, et al. Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis via Microarray Data Analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12(5): 667690
- [2] Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(2): 281-317
- [3] Hebert AA, Browning J, Kwong PC, et al. Managing pediatric psoriasis: update on treatments and challenges-a review [J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(5): 2433-2442
- [4] Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97671-97682
- [5] Wang H, Wang MS, Zhou YH, et al. Prognostic Values of LDH and CRP in Cervical Cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13 (5): 1255-1263
- [6] Hong Q, Cai H, Zhang L, et al. Modulation of transforming growth factor- β -induced kidney fibrosis by leucine-rich β -2 glycoprotein-1 [J]. Kidney Int, 2022, 101(2): 299-314
- [7] Jensen KK, Serup J, Alsing KK. Psoriasis and seasonal variation: A systematic review on reports from Northern and Central Europe-Little overall variation but distinctive subsets with improvement in summer or wintertime [J]. Skin Res Technol, 2022, 28(1): 180-186
- [8] Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the

- Pathogenesis of Psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7488
- [9] Niu M, Liu Y, Yi M, et al. Biological Characteristics and Clinical Significance of Soluble PD-1/PD-L1 and Exosomal PD-L1 in Cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(2): 827921
- [10] Antonsen KW, Hviid CVB, Hagensen MK, et al. Soluble PD-1 (sPD-1) is expressed in human macrophages[J]. *Cell Immunol*, 2021, 369(8): 104435
- [11] Gershtein ES, Korotkova EA, Vorotnikov IK, et al. Soluble forms of PD-1/PD-L immune checkpoint receptor and ligand in blood serum of breast cancer patients: association with clinical pathologic factors and molecular type of the tumor[J]. *Klin Lab Diagn*, 2022, 67(2): 76-80
- [12] Bartosińska J, Michalak-Stoma A, Kowal M, et al. Analysis of circulating soluble programmed death 1 (PD-1), neuropilin 1 (NRP-1) and human leukocyte antigen-G (HLA-G) in psoriatic patients [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(2): 167-172
- [13] Kim JY, Park M, Kim YH, et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells (T-MSCs) prevent Th17-mediated autoimmune response via regulation of the programmed death-1/programmed death ligand-1 (PD-1/PD-L1) pathway [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12(2): e1022-e1033
- [14] Bommarito D, Hall C, Taams LS, et al. Inflammatory cytokines compromise programmed cell death-1 (PD-1)-mediated T cell suppression in inflammatory arthritis through up-regulation of soluble PD-1[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(3): 455-466
- [15] Nakajima H, Nakajima K, Takaishi M, et al. The Skin-Liver Axis Modulates the Psoriasiform Phenotype and Involves Leucine-Rich α -2 Glycoprotein[J]. *J Immunol*, 2021, 206(7): 1469-1477
- [16] Nakajima H, Serada S, Fujimoto M, et al. Leucine-rich α -2 glycoprotein is an innovative biomarker for psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 86(2): 170-174
- [17] Karas A, Holmannova D, Borsky P, et al. Significantly Altered Serum Levels of NAD, AGE, RAGE, CRP, and Elastin as Potential Biomarkers of Psoriasis and Aging-A Case-Control Study [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1133
- [18] Holmannova D, Borsky P, Andrys C, et al. The Presence of Psoriasis, Metabolic Syndrome and Their Combination Increases the Serum Levels of CRP and CD5L but Not sCD200R1 and sTLR2 in Participants[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(12): 1965
- [19] Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(2): 16082
- [20] Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55(3): 379-390
- [21] Samotij D, Szczęch J, Reich A. Generalized Pustular Psoriasis: Divergence of Innate and Adaptive Immunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 9048
- [22] Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, et al. Neutrophils in Psoriasis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(2): 2376
- [23] van de Kerkhof PC. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142 (7): 1778-1785
- [24] Amin M, Lee EB, Tsai TF, et al. Psoriasis and Co-morbidity[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(3): adv00033
- [25] de Alcantara CC, Reiche EMV, Simão ANC. Cytokines in psoriasis [J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 100(5): 171-204
- [26] Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Soluble Programmed Death Ligand-1 (sPD-L1): A Pool of Circulating Proteins Implicated in Health and Diseases[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3034
- [27] Karas A, Holmannova D, Borsky P, et al. Significantly Altered Serum Levels of NAD, AGE, RAGE, CRP, and Elastin as Potential Biomarkers of Psoriasis and Aging-A Case-Control Study [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1133
- [28] Hong Q, Cai H, Zhang L, et al. Modulation of transforming growth factor- β -induced kidney fibrosis by leucine-rich α -2 glycoprotein-1 [J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2): 299-314
- [29] Lada G, Talbot PS, Chinoy H, et al. Brain structure and connectivity in psoriasis and associations with depression and inflammation; findings from the UK biobank [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2022, 26(5): 100565
- [30] Jiang Y, Chen Y, Yu Q, et al. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities [J]. *BioDrugs*, 2023, 37(1): 35-55