

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.07.010  
文章编号: 1005-8982 (2022) 07-0052-06

综述

## 组学技术在银屑病研究中的应用\*

黎莉, 夏琦, 危建安, 卢月, 韩凌, 卢传坚

[广州中医药大学第二临床医学院(广东省中医院) 省部共建中医湿证国家重点实验室, 广东 广州 510006]

**摘要:** 银屑病作为一种难治性免疫相关炎症性皮肤病, 具有病程缠绵反复、易诱发其他严重并发症、遗传倾向等特征, 但其发病机制及发生发展中的治疗靶标尚无定论。目前各种高通量技术蓬勃发展, 多组学技术应运而生, 可为疾病研究提供更全面的证据。银屑病相关的多组学研究包括代谢组学、蛋白质组学、基因组学、表观遗传学、肠道微生物组学、转录组学等, 该文对这些组学技术在银屑病研究中的应用作一综述。

**关键词:** 银屑病; 多组学; 代谢组学; 蛋白质组学; 基因组学; 表观遗传学; 肠道微生物组学; 转录组学

中图分类号: R758.63

文献标识码: A

## Application of multi-omics in psoriasis research\*

Li Li, Qi Xia, Jian-an Wei, Yue Lu, Ling Han, Chuan-jian Lu

[State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Traditional Chinese Medicine Jointly Established by Province and Ministry, The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou, Guangdong 510006, China]

**Abstract:** Psoriasis is a kind of refractory immune-related inflammatory skin disease, it has the characteristics of repetitive course, easy to induce other serious complications, and has genetic predisposition. However, the pathogenesis and therapeutic targets in the disease development process are still inconclusive. At present, various high-throughput technologies are booming, and multi-omics technologies have emerged at the historic moment, which can provide more comprehensive evidences for disease research. This article reviews the advances in multi-omics studies related to psoriasis research, including metabonomics, proteomics, genomics, epigenetics, intestinal-microbiomics, and transcriptomics.

**Keywords:** psoriasis; multi-omics; metabonomics; proteomics; genomics; epigenetics; intestinal-microbiomics; transcriptomics

银屑病是一种遗传与环境共同作用诱发的免疫介导的慢性、复杂性、炎症性、系统性疾病。其典型临床表现为鳞屑性红斑或斑块, 局限或广泛分布, 无传染性, 治疗困难, 常罹患终身。银屑病病因复杂以

致治疗靶点和机制复杂<sup>[1]</sup>。组学技术具有高通量的特点, 有可能快速全面地发现银屑病机制与药物疗效相关的潜在生物标志物, 为银屑病发病潜在的分子机制和信号通路提供新的研究方向, 加速银屑病

收稿日期: 2021-08-19

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: U20A20397, No: 81873302); 广东省科技计划项目(No: 2017A050506041, No: 2017B030314166, No: 2020B1111100006); 广东省中医药科学院专项基金(No: YN2018ZD01, No: YN2018ZD08, No: YN2018RBA02, No: YN2019HL01)

[通信作者] 卢传坚, E-mail: LCJ@gzucm.edu.cn

治疗药物研究的步伐。目前,在代谢组学、蛋白质组学、基因组学、转录组学、肠道微生物组学方面,已发现了一些有参考价值的银屑病生物标志物和靶标。另外,银屑病的诊断方法主要为皮肤病变的临床形态学评估。皮肤活检标本的组织病理学分析是目前常见的临床鉴别辅助方法,但皮肤活检属于侵入性、有创性检查,且银屑病早期阶段的病理改变并不明显。因此,开发对银屑病具有高度敏感性和特异性的非侵入性诊断方法或生物标志物具有积极的临床意义,对医师制订个性化的治疗方案有参考价值。组学技术的发展和应用于银屑病生物标志物发现、检测和监测,以及对银屑病治疗药物的应用、药物作用靶点的筛选、患者不同证型病程的研究均可提供有力佐证。本综述总结组学技术在银屑病诊断、治疗、生物标志物发现等方面的研究成果,为后续银屑病研究提供参考。

## 1 代谢组学在银屑病研究中的应用

### 1.1 代谢组学对银屑病的研究

代谢组学(Metabonomics)是20世纪90年代中期发展起来的继基因组学、转录组学、蛋白质组学后的一门新学科。代谢组学定量测量生物系统对病理生理刺激或遗传修饰的动态多参数的代谢反应,即通过研究生物体受内部或外部刺激后,内源性代谢物种类、数量的变化,或随时间的变化规律及其相互关系。

代谢组学临床检测样本多来源于正常人和银屑病患者的尿液、血浆、血清、皮肤组织提取液,常运用核磁共振光谱技术(NMR)和质谱技术(MS)探究样本内源性差异代谢物的含量和种类的变化<sup>[2]</sup>。KANG等<sup>[3]</sup>采用GC-MS全扫描模式非靶向代谢组学方法和离子监测靶向代谢组学方法,分析银屑病患者和健康人群血清差异,发现银屑病患者氨基酸水平升高,包括鸟氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺及支链氨基酸,糖酵解活性提高,如乳酸增加,而脂肪酸生物合成途径明显减少,表现为巴豆酸和壬二酸水平降低,提供了可能与银屑病发病机制和诊断相关的生物标志物。刘英等<sup>[4]</sup>通过超导傅里叶变化核磁共振波谱仪对寻常银屑病患者血浆内源代谢物进行了核磁共振氢谱检测,发现患者血浆中脂类、多种氨基酸、有机酸、脂肪酸等含量显著高于正常人,说明银屑病发生与脂肪酸代谢、三羧酸循环、氨基酸代

谢、丙酮酸代谢、糖异生、糖酵解、葡萄糖-丙氨酸循环等紊乱有关。ARMSTRONG等<sup>[5]</sup>采用气相色谱飞行时间质谱对比分析银屑病患者、银屑病关节炎患者及健康人的血清代谢物,发现银屑病患者血清 $\alpha$ -酮戊二酸水平较高,天冬酰胺含量较低,谷氨酰胺水平较低,与对照组比较,银屑病患者和银屑病关节炎患者的葡萄糖醛酸水平升高,代谢产物的差异有助于阐明银屑病和银屑病关节炎的发病机制,并可能为治疗提供新方案。这些研究结果说明银屑病非单纯皮肤病,是集代谢紊乱、免疫异常、炎症反应于一体的全身性疾病。

### 1.2 代谢组学对银屑病证候差异的研究

代谢组学探究中医药,证型“质”的研究最为热门。证本质研究是证型规范化的前提与基础,以定性定量的方式探索中医“证”的诊断或评价指标,试图通过内源性代谢物的差异和变化规律阐述中医辨证分型的本质。刘卫红等<sup>[6]</sup>采用核磁共振氢谱检测血热证银屑病患者治疗前后的血浆,与正常对照比较,患者血浆中极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂肪酸、不饱和脂肪酸,以及中间代谢产物如羟基丁酸、丙酮、乳酸显著增加,表明血热证银屑病患者存在脂代谢紊乱,并伴随氨基酸代谢障碍,凉血解毒法给药后患者血浆中不饱和脂肪酸含量下调,表明药物有效调节脂代谢紊乱。

### 1.3 代谢组学对银屑病并发症的相关研究

银屑病,除了皮肤改变,还隐含众多并发症风险,甚至可致残或危及生命。银屑病病情发展到一定程度,患者可能出现的并发症与免疫系统功能及代谢紊乱联系紧密<sup>[7]</sup>,包括银屑病关节炎、代谢综合征及心血管疾病。无偏性的测序方法<sup>[8]</sup>结果表明炎症小体是银屑病与对照的最大差异物质,且与IL-6和促炎内皮转录物相关,解释了银屑病患者心血管疾病的风险增加。

### 1.4 代谢组学在银屑病网络药理学中的应用

代谢组学具有高通量、准确性、系统性的特点,通过高通量色谱与质谱联用技术,首先鉴定银屑病代谢组学的生物标志物<sup>[9]</sup>,然后结合网络数据库可构建代谢组学生物标志物-酶网络、生物标志物-中药药效网络、生物标志物-信号通路网络等,用于寻找银屑病致病的关键点。GU等<sup>[10]</sup>利用代谢组学实验结果中筛选出的关键生物标志物和网络数据库筛查的

酶及关键蛋白质,采用分子对接技术,计算生物标志物与酶和蛋白质的结合能,发现结合能高的蛋白质和酶,引入结合能量加权多药理学指数来评估通路的相关性,发现PI3K-Akt信号通路与其他5种通路可能是银屑病发生发展的关键通路,再结合实验进行验证,这无疑减少了干扰,加快了研究速度,有利于深入研究。

### 1.5 代谢组学在药物治疗中的应用

当药物给药方式或中药组方配比不精确时,药物开发就会受阻,代谢组学能通过科学有效的方法,为研究提供客观证据。LU等<sup>[11]</sup>采用LC-MS技术分析中药治疗前后银屑病患者及健康对照人群的晨尿代谢物变化,结合银屑病面积和严重程度指数(PASI)评分指标,发现银屑病患者给药前后晨尿中代谢物的变化且向健康对照人群转归的趋势,发现药物可能作用的代谢通路。

## 2 蛋白质组学在银屑病研究中的应用

蛋白质组学是在大规模水平上研究蛋白质的表达水平、翻译后的修饰、蛋白与蛋白相互作用,并由此获得蛋白质水平上的关于疾病的发生,细胞生理、生化、代谢,以及调控网络等过程的整体而全面的认识。在过去的20年中,蛋白质组学被广泛地应用于银屑病发病机制研究、诊断和预测生物标志物,以及监测药物疗效和毒性的研究<sup>[12]</sup>。蛋白质组学多从血清蛋白质组学角度探究银屑病<sup>[13]</sup>,普遍采用双向凝胶电泳及液相质谱联用技术,通过发现血清蛋白的表达差异,以期从蛋白质水平揭示寻常型银屑病的发病机制和银屑病不同证型的物质基础。吴玮等<sup>[14]</sup>通过双向电泳/基质辅助激光解析电离飞行时间质谱技术,探寻了寻常银屑病患者血浆与正常人的差异蛋白点,以及血热证、血瘀证、血燥证3种证型之间血浆差异蛋白点。REINDL等<sup>[15]</sup>对158例银屑病患者、银屑病关节炎患者及健康对照者血浆样本开展非凝胶蛋白质组学分析,鉴定出208个变异蛋白,并对15个候选生物标志物进行酶联免疫吸附试验(ELISA)验证,用于无偏诊断银屑病和银屑病关节炎。其中4个已识别的候选标志物(锌- $\alpha$ 2-糖蛋白、补体C3、聚合免疫球蛋白受体及血浆激肽释放酶)可以单独使用,多个标志物的组合能够提高诊断的敏感性和特异性。

随着质谱技术的更新及蛋白质芯片技术的发展,血清蛋白质组学检测手段越发先进,研究方法更为精确灵敏。XU等<sup>[16]</sup>开发的新型可订制抗体芯片技术和数据非依赖采集模式(data-independent acquisition, DIA)质谱检测技术联用,通过分析血清蛋白与银屑病临床数据的相关性,发现3个与PASI相关的血清蛋白(PI3, CCL22, IL-12B)和2个与瘙痒指数(VAS)相关的血清蛋白(TNFRSF8, CD14),其中PI3蛋白非常有希望用于银屑病的早期检测和临床的严重程度评估,显示出蛋白质组学在银屑病精确医学中的应用潜力。

皮肤组织的蛋白质组学水平上探究银屑病机制及证型物质基础亦有研究。郝平生等<sup>[17]</sup>通过蛋白质组学iTRAQ技术在湿热证银屑病患者皮损中发现了109个表达异常蛋白与该银屑病的发病相关。LUNDBERG等<sup>[18]</sup>研究KC-Tie2银屑病模型小鼠的蛋白质表达变化,并在人类银屑病中验证这些变化的有效性,结果证明蛋白质组学方法在识别银屑病中差异调节的新肽/蛋白质方面的实用性,这些肽/蛋白质有望作为自身抗原的来源为银屑病治疗提供新的靶点。

## 3 基因组学在银屑病研究中的应用

早期银屑病的遗传学研究尤其银屑病易感基因研究,主要针对银屑病发病过程中的候选基因,探究可能发挥作用的*S100A7A*、*TNF- $\alpha$* 等基因关联性。该方法样本量较少、统计效率低、等位基因频率差别较大。而后,基于家系的全基因组连锁扫描方法诞生,通过研究人类DNA序列中短串联重复序列与银屑病的关联性发现了银屑病易感区域。全基因组关联研究(GWAS)已将40个易感位点与银屑病重复关联。其中,*PSOR1*、*IL12B*银屑病易感基因及5q33.1银屑病易感区域已被证实。ZUO等<sup>[19]</sup>对42 760例银屑病患者进行了大规模全外显子序列分析,在15个与银屑病相关的新基因/位点中发现16个SNP,增加了银屑病的遗传危险因素的数量,并突出了银屑病中新的、可信的生物学途径。STUART等<sup>[20]</sup>为了辨别银屑病患者与银屑病关节炎患者遗传风险因素的差异,对1 430例银屑病关节炎患者和1 417例无症状对照受试者进行了GWAS,并对其他3个GWAS研究和2个靶向基因分型研究进行Meta分析,检测到10个与银

屑病关节炎相关的区域和 11 个与银屑病相关区域。这些结果为银屑病与银屑病关节炎之间致病相似性和差异研究提供了依据。

近年来, 研究人员通过 RNA 测序技术成功地确定了银屑病的关键基因<sup>[21]</sup>。除此之外, 有研究者建立了与银屑病相关的基因和遗传标记的综合数据库 dbGAPs<sup>[22]</sup>, 提供了较为全面的银屑病靶标蛋白相关基因、遗传途径及基因功能, 为银屑病发病机制研究提供重要思路。

#### 4 表观遗传学在银屑病研究中的应用

随着基因组学对银屑病研究的日趋成熟, 全基因组已经鉴定了 60 多个银屑病易感基因, 但这只能解释银屑病遗传能力的三分之一。银屑病是一种多基因疾病, 除了遗传易感因素, 还有环境等表观遗传因素也在其中起作用。表观遗传学主要从 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控及组蛋白修饰层面来调控基因的表达, 受环境暴露、生活方式及年龄的影响。科学工作者借助全基因组测序的思路, 建立了表观遗传学的新概念和新技术, 试图在这个水平上来寻找疾病的线索。近年来越来越多的证据证明表观遗传学与银屑病的发病有一定相关性。

DNA 甲基化在基因表达调控, 细胞增殖、分化, 发育及基因组印记和 X 染色体失活中均起重要作用。ADITI 等<sup>[23]</sup>研究了具有不同组织病理学特征的银屑病患者, 与邻近正常皮肤组织的全基因组 DNA 甲基化谱对比, 发现了几个新的差异甲基化区域。不同甲基化的 CpGs 在银屑病易感区 (PSORS) 显著富集, 并且在表观遗传学水平调节关键致病基因的表达。HLA-Cw\*0602 是银屑病的重要遗传标志物, TANG 等<sup>[24]</sup>比较 114 例寻常型银屑病患者中的 42 个 HLA Cw\*0602 携带者和 72 例非携带者的甲基化情况, 发现位于基因体和 CpG 岛的甲基化位点更可能影响 HLA-Cw\*0602 携带者的甲基化水平。ZHOU 等<sup>[25]</sup>首次基于 DNA 甲基化数据对中国汉族人群进行银屑病亚类划分, 将 114 例银屑病患者根据 DNA 甲基化数据分为 3 个亚类, 对银屑病易感基因 *DEFB4*、*IL22*、*LCE3C* 在 3 个亚型中的临床特征和拷贝数变异 (CNVs) 开展研究。毛旭华等<sup>[26]</sup>检测 46 例寻常性银屑病患者和 28 例健康志愿者表皮中 DNA 甲基化转移酶 (DNMT2 和 DNMT3a) mRNA 表达, 发现寻常性银

屑病表皮 DNMT2 和 DNMT3a mRNA 均异常高表达, 且皮损高于非皮损, 非皮损高于健康人群。组蛋白乙酰化修饰也参与银屑病的发病。ZHANG 等<sup>[27]</sup>发现, 寻常型银屑病患者外周血单个核细胞中存在广泛组蛋白 H4 乙酰化, 组蛋白 H4 乙酰化程度与 PASI 评分呈负相关。银屑病非编码 RNA 调控研究主要集中在 microRNA 水平, 近年来长链非编码 RNA (lncRNA) 的研究也不断兴起。目前研究已发现超过 250 个 microRNA 在银屑病皮损或血液中异常表达, 且不同 microRNA 作用的靶点及涉及的信号通路不尽相同<sup>[28]</sup>。

#### 5 肠道微生物组学在银屑病研究中的应用

胃肠道内微生物丰富, 并与宿主保持共生或拮抗的动态平衡, 正常生理状态下, 宿主和细菌之间相互作用, 如有益的微生物群合成了多种蛋白质和维生素供宿主利用, 它们定植于胃肠道黏膜和腔体内, 有效阻止病原微生物的入侵和繁殖, 并能通过对机体免疫环境的刺激增强机体细胞及体液免疫效应机制。反之, 微生物群落数和菌量活性发生异常或定位转移, 出现菌群失调, 则直接或间接对机体产生致病影响<sup>[29]</sup>。

肠道菌群紊乱易引发全身性炎症机制, 越来越多的证据提示, 肠道菌群紊乱也参与银屑病的慢性复发病程, 银屑病患者的肠道菌群种类和菌群数量发生改变, 拟杆菌门的副拟杆菌属、厚壁菌门的普拉梭菌等在银屑病患者肠道中显著降低, 以上菌种在银屑病患者皮损部位存在异常<sup>[30]</sup>, 通过 DNA 检测银屑病皮损区优势菌为厚壁菌门、放线菌门及变形菌门, 其中厚壁菌门较正常皮肤增多, 放线菌门较正常皮肤减少, 也说明了肠道菌群与皮损的相关性。已有研究<sup>[31]</sup>探究戊糖乳杆菌 GMNL-7 对类银屑病小鼠的影响, 发现该菌作用后小鼠红斑、鳞屑及表皮增厚等严重程度均比未用戊糖乳杆菌小鼠有明显好转。SKROZA 等<sup>[32]</sup>从流行病学的角度探讨克罗恩病、溃疡性结肠炎与银屑病的相关性, 并借银屑病和炎性肠病发病时的基因靶点相似性及免疫调控机制特征进一步研究发现银屑病发病与炎性肠病有相关性<sup>[33]</sup>。一方面银屑病患者肠道结构功能异常, 另一方面银屑病患者的肠道炎症相关炎症细胞浸润和抗体显著增加, 猜测银屑病和炎性肠病可能共享免疫发病机制。

由此可见,若能通过构建银屑病和无胃肠道病变正常人的胃肠道菌群种类、数量及免疫因子数据库,有利于从微生物角度摸索银屑病的治疗。

宏基因组学(Metagenomics)又叫称微生物环境基因组学(microbial environmental genomics)、元基因组学,是以人体微生物群元基因组 DNA 序列为研究对象,研究微生物多样性、种群结构进化关系、功能活性相互协作关系及与宿主之间的关系。其中,元基因组即指与人类共生的全部微生物的基因总和。目前,通过 454 测序法、Illumina 测序技术等较为主流的高通量测序技术,测序和筛选发现银屑病和炎症肠病的易感基因存在一定的重叠<sup>[35]</sup>。故利用宏基因组学很可能发现与银屑病相关有意义的 DNA 序列,并找到可监测疾病复发、疾病干预的靶点。

## 6 转录组学在银屑病研究中的应用

转录组是指在 RNA 水平上,生物在特定的时间和空间条件下所表达的所有基因的总和。转录组学研究可发掘生物在特定时期起关键作用的基因及基因之间的相互关系,从而筛选对疾病治疗和调控有效的基因。

全基因组表达谱对银屑病差异表达基因的探索有巨大贡献,但对该法对低丰度基因表达检测困难,故转录组测序就弥补了上述缺点,扩大检测基因范围。窦进法<sup>[36]</sup>通过转录组测序研究,比较银屑病皮损、非皮损及正常皮肤基因表达谱特征,鉴定了银屑病皮损相关的异常表达基因,以及基因与临床表型的关系。周伏圣<sup>[37]</sup>在全基因组范围内,采用 Illumina Human 450K 芯片技术检测了 114 例银屑病患者皮肤组织 DNA 中 45 万个位点的 CpG 甲基化水平,整合转录组数据发现 36 个银屑病相关基因表达与甲基化相关。

## 7 多组学联合在银屑病研究中的应用

多组学技术的联合运用,对银屑病研究不失为更高效的方法。在银屑病的炎症信号与血管损伤的研究<sup>[38]</sup>中,联合运用无偏全血 RNA 转录组测序、实体主动脉内外血管分析、银屑病炎症蛋白组学分析、免疫相关测定,能较为准确地表明免疫疗法治疗银屑病具有一定的疗效。生物疗法是银屑病高效治疗方法,有研究者<sup>[39]</sup>通过多组学应用,探究银屑病分层优化相关治疗中的生物标志物,评估依那西普给药前

后 3 个时间点每个志愿者活检样本皮肤和血液的 RNA 测序结果,结合血液蛋白质组学数据构建样本相似性矩阵,计算样本之间成对的欧几里得距离,比较跨组织转录组数据,使用差异表达测试,上游调节分析,聚类技术和预测建模的组合,建立的分析框架为与银屑病治疗相关的更大的功效评估提供参考。ZHAO 等<sup>[40]</sup>系统整合了银屑病生物学研究多组学数据集,包括 GWAS、EWAS、组织特异性转录组、表达数量性状基因座(eQTL)、基因网络及生物途径,揭示银屑病相关基因和途径之间的相互作用,使潜在的关键调控基因更为明确。

银屑病病因和发病机制仍是研究热点,基因组、转录组、蛋白质组及代谢组技术的运用已确认部分银屑病标志物<sup>[41]</sup>,肠道菌群与银屑病相关的蛋白、基因及转录组、表观遗传学研究趋于热门,多组学整合分析的研究策略,有望为银屑病诊断、疾病预测、新型生物标志物的发现提供更有价值的研究数据,为研究银屑病中西医诊疗的分子机制和信号通路及个体化精准医疗提供新方法。

### 参 考 文 献 :

- [1] LOWES M A, BOWCOCK A M, KRUEGER J G. Pathogenesis and therapy of psoriasis[J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 866-873.
- [2] YAN J. Identifying biomarkers in human psoriasis: revealed by a systems metabolomics approach[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(3): 555-557.
- [3] KANG H, LI X, ZHOU Q, et al. Exploration of candidate biomarkers for human psoriasis based on gas chromatography-mass spectrometry serum metabolomics[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(3): 713-722.
- [4] 刘英,李沙沙,吴晓松,等.基于核磁共振的寻常型银屑病患者血浆代谢组学研究[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(1): 74-80.
- [5] ARMSTRONG A W, WU J L, JOHNSON M A, et al. Metabolomics in psoriatic disease: pilot study reveals metabolite differences in psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *F1000Res*, 2014, 3: 248.
- [6] 刘卫红,李萍,王萍,等.银屑病血热证患者治疗前后血浆代谢组学分析[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(4): 430-435.
- [7] MALLBRIS L, GRANATH F, HAMSTEN A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(4): 614-621.
- [8] GARSHICK MS, BARRETT TJ, WECHTER T, et al. Inflammasome signaling and impaired vascular health in psoriasis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(4): 787-798.
- [9] LI L, LU C J, HAN L, et al. Untargeted serum metabolomics study of psoriasis vulgaris based on ultra-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95931-95944.

- [10] GU J Y, LI L, WANG D M, et al. Deciphering metabonomics biomarkers-targets interactions for psoriasis vulgaris by network pharmacology[J]. *Ann Med*, 2018, 50(4): 323-332.
- [11] LU C J, DENG J W, LI L, et al. Application of metabolomics on diagnosis and treatment of patients with psoriasis in traditional Chinese medicine[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1844(1 Pt B): 280-288.
- [12] CHULAROJANAMONTRI L, CHAROENPIPATSIN N, SILPA-ARCHA N, et al. Proteomics in psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1141.
- [13] 刘占奎, 谭升顺, 于春水, 等. 血清蛋白组学技术筛选寻常性银屑病相关蛋白的初步研究[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2007, 21(11): 644-646.
- [14] 吴玮, 卢传坚, 胡坤华, 等. 利用蛋白质组学技术筛选不同中医证型的寻常型银屑病血浆的相关蛋白[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(1): 35-37.
- [15] REINDL J, PESEK J, KRÜGER T, et al. Proteomic biomarkers for psoriasis and psoriasis arthritis[J]. *J Proteomics*, 2016, 140: 55-61.
- [16] XU M, DENG J W, XU K K, et al. In-depth serum proteomics reveals biomarkers of psoriasis severity and response to traditional Chinese medicine[J]. *Theranostics*, 2019, 9(9): 2475-2488.
- [17] 郝平生, 马可芹, 张婧. 寻常型银屑病(湿热证)的血清蛋白组学表达研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(1): 30-34.
- [18] LUNDBERG K C, FRITZ Y, JOHNSTON A, et al. Proteomics of skin proteins in psoriasis: from discovery and verification in a mouse model to confirmation in humans[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(1): 109-119.
- [19] ZUO X B, SUN L D, YIN X Y, et al. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6793.
- [20] STUART P E, NAIR R P, TSOI L C, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(6): 816-836.
- [21] WANG L Y, YU X L, WU C, et al. RNA sequencing-based longitudinal transcriptomic profiling gives novel insights into the disease mechanism of generalized pustular psoriasis[J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 52.
- [22] AGGARWAL S, NAYEK A, PRADHAN D, et al. dbGAPs: a comprehensive database of genes and genetic markers associated with psoriasis and its subtypes[J]. *Genomics*, 2017, 110(4): 240-247.
- [23] CHANDRA A, SENAPATI S, ROY S, et al. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 108.
- [24] TANG L L, YAO T Y, FANG M H, et al. Genomic DNA methylation in HLA-Cw\*0602 carriers and non-carriers of psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 99(1): 23-29.
- [25] ZHOU F S, SHEN C B, HSU Y H, et al. DNA methylation-based subclassification of psoriasis in the Chinese Han population[J]. *Front Med*, 2018, 12(6): 717-725.
- [26] 毛旭华, 栾超, 胡煜, 等. 寻常性银屑病患者表皮中DNA甲基化转移酶2和3a mRNA的表达[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(8): 607-608.
- [27] ZHANG P, SU Y W, ZHAO M, et al. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris[J]. *Eur J Dermatol*, 2011, 21(4): 552-557.
- [28] 胡煜, 陈敏, 顾恒. microRNA和lncRNA在银屑病中的研究进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(5): 350-353.
- [29] 孙超楠, 沈柱. 肠道菌群紊乱与慢性炎症性皮肤病的研究进展[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2018, 11(4): 225-227.
- [30] 翟婉芳, 唐先发, 杨森. 皮肤微生物多样性与相关疾病研究进展[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018, 34(4): 241-245.
- [31] CHEN Y H, WU C S, CHAO Y H, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice[J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(3): 559-566.
- [32] SKROZA N, PROIETTI I, PAMPENA R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 983902.
- [33] SCHER J U, UBEDA C, ARTACHO A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 128-139.
- [34] ELLINGHAUS D, JOSTINS L, SPAIN S L, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 510-518.
- [35] YAN D, ISSA N, AFIFI L, et al. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease[J]. *Curr Dermatol Rep*, 2017, 6(2): 94-103.
- [36] 窦进法. 基于转录组测序的银屑病基因表达研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [37] 周伏圣. 整合基因组学研究发现银屑病甲基化标记和遗传调控位点[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [38] SEVIMOGLU T, TURANLI B, BEREKETOGLU C, et al. Systems biomarkers in psoriasis: Integrative evaluation of computational and experimental data at transcript and protein levels[J]. *Gene*, 2018, 647: 157-163.
- [39] FOULKES A C, WATSON D S, CARR D F, et al. A Framework for multi-omic prediction of treatment response to biologic therapy for psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(1): 100-107.
- [40] ZHAO Y Q, JHAMB D, SHU L, et al. Multi-omics integration reveals molecular networks and regulators of psoriasis[J]. *BMC Syst Biol*, 2019, 13(1): 8.
- [41] JIANG S, HINCHLIFFE T E, WU T F. Biomarkers of an autoimmune skin disease-psoriasis[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(4): 224-233.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 黎莉, 夏琦, 危建安, 等. 组学技术在银屑病研究中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(7): 52-57.

Cite this article as: LI L, XIA Q, WEI J A, et al. Application of multi-omics in psoriasis research[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(7): 52-57.