

紫外线辐照对 HaCaT 细胞 JAK-STAT 信号通路和炎症相关因子的影响^{*}

喻晶 张宜 朱以良 陈芳 刘琴

(中部战区总医院实验动物室, 湖北 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨紫外线辐照对人永生表皮细胞(HaCaT)中酪氨酸激酶(JAK)-信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路和炎症因子白细胞介素 23(IL-23)、纤维连接蛋白 1(FN1)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的影响。方法 实验分为正常对照组(0 mj/cm²)和 3 个不同剂量辐照组,辐照组分别采用紫外线(30、60、90 mj/cm²)辐照 HaCaT 细胞,照射后 24 h,通过光镜观察细胞形态的变化;采用酶联免疫吸附试验(Elisa)检测 IL-23、FN1 和 MCP-1 的含量;实时荧光定量 PCR 检测 IL-23 mRNA、FN1 mRNA 和 MCP-1 mRNA 的表达水平;蛋白免疫印迹实验(Western-blot)检测 TYK2、p-STAT4 和 p-STAT6 的表达情况。结果 与正常对照组相比,HaCaT 细胞经不同剂量紫外线照射 24 h 后,IL-23、FN1 和 MCP-1 的含量均增加($P < 0.05$),且与辐照剂量呈剂量依赖性;IL-23 mRNA、FN1 mRNA 和 MCP-1 mRNA 表达水平均升高($P < 0.05$),且与辐照剂量呈剂量依赖性;TYK2、p-STAT4 和 p-STAT6 蛋白表达均升高($P < 0.05$),且上调程度与照射剂量呈剂量依赖性。结论 JAK-STAT 信号通路及炎症因子 IL-23、FN1、MCP-1 参与紫外线照射 HaCaT 细胞损伤的调控。

【关键词】 紫外线;HaCaT;JAK-STAT 信号通路;IL-23;FN1;MCP-1

【中图分类号】 R758;R361⁺.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 03. 005

The effect of JAK-STAT pathway and inflammatory factors in HaCaT cells with UV irradiation

YU Jing, ZHANG Yi, ZHU Yiliang, CHEN Fang, LIU Qin

(Laboratory Animal Room, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the role of JAK-STAT pathway and IL-23, MCP-1 and FN1 in HaCaT cells with UV irradiation. **Methods** HaCaT cells were irradiated with different dose of UV(30, 60, 90 mj/cm²), after 24 h, microscope observed cell morphology. The enzyme linked immunosorbent assay(Elisa) to measure the levels of IL-23, FN1 and MCP-1 in the culture lysate of HaCaT cells; the levels of IL-23 mRNA, FN1 mRNA and MCP-1 mRNA was detected by qRT-PCR, the levels of TYK2, p-STAT4 and p-STAT6 were measured by Western-blot. **Results** Compared with the control group, the levels of IL-23, FN1 and MCP-1 increased, the levels of IL-23 mRNA, FN1 mRNA and MCP-1 mRNA were increased, the levels of TYK2, p-STAT4 and p-STAT6 were increased by the increase doses of UV. **Conclusion** JAK-STAT pathway and IL-23, FN1 and MCP-1 play a role in HaCaT with UV irradiation.

【Key words】 UV; HaCaT; JAK-STAT pathway; IL-23; FN1; MCP-1

随着地球周围平流层中的臭氧层逐渐耗尽,达到地面的紫外线强度增加,暴露于皮肤的紫外线辐照量也增加。紫外线辐照人体皮肤可产生多效应的作用,

包括 DNA 损伤^[1-2]、氧化应激、炎症反应等。紫外线照射皮肤诱发急性炎症,释放促炎因子,引起血管通透性的改变,加剧炎症细胞的浸润。这些反应导致不同的皮肤疾病,表现为红斑、干燥、瘙痒和水肿等,以及短暂延迟的后果,如:色素沉着、角化过度、免疫抑制、光老化甚至癌变^[3]。紫外线对皮肤的损伤,主要受体是角质形成细胞,角质形成细胞对紫外线引起的损伤反应在这些皮肤疾病的发展中起着至关重要的

基金项目:中部战区总医院育英计划项目(ZZYFH202117)

引用本文:喻晶,张宜,朱以良,等. 紫外线辐照对 HaCaT 细胞 JAK-STAT 信号通路和炎症相关因子的影响[J]. 西部医学, 2025, 37(3):338-342. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 03. 005

作用。在众多皮肤疾病中,白细胞介素 23(Interleukin-23, IL-23)诱导 T 细胞分化,参与炎症反应和自身免疫反应。单核细胞趋化蛋白 1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是单核细胞的特异性趋化因子,诱导炎症因子聚集,加重炎症反应。纤维连接蛋白 1(Fibronectin1, FN1)参与细胞增殖、转化和迁移,诱导免疫抑制。酪氨酸激酶(Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(Signal transducer and activator of transcription, STAT)是由细胞因子调节的主要信号通路,在先天免疫、适应性免疫和炎症免疫方面发挥着至关重要的作用。本研究模拟紫外线辐照人永生表皮细胞(Human immortalized epidermal cells, HaCaT)损伤,观察 JAK-STAT 信号通路和炎症免疫相关因子 IL-23、MCP-1 和 FN1 的变化情况,从炎症免疫的角度探讨 HaCaT 细胞的紫外线辐照损伤机制,为紫外线辐射皮肤的损伤机制研究、预防治疗以及防护剂的研发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 MEM 培养基购自 Gibco 公司;胎牛血清(FBS)购自四季青公司;胰蛋白酶购自 Amersco 公司;TRIpure Total RNA Extraction Reagent 和 EntiLink™ 1st Strand cDNA Synthesis Super Mix、EnTurbo™ SYBR Green PCR SuperMix 均购自 ELK Biotechnology 公司;二喹啉甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒购自 ASPEN 公司;IL-23、FN1 和 MCP-1 Elisa 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司;IL-23、FN1、MCP-1 和 GAPDH 引物均由上海生工生物工程股份有限公司合成;p-STAT4 抗体购自 CST 公司;TYK2、p-STAT6 和 GAPDH 抗体购自 abcam 公司;辣根过氧化物(HRP)标记羊抗兔抗体购自 ASPEN 公司;Trizol 试剂购自 Gibco 公司;其他试剂购于国药试剂,均为分析纯。

1.1.2 仪器 实时荧光定量 PCR 仪(QuantStudio 6 Flex, Life Technologies);荧光化学成像系统(Tanon-5200, 上海天能科技有限公司);酶标仪(DR-200Bs, Diatek 公司);紫外分光光度计(QPTIZEN 2120 UV, 韩国);超纯水系统(Milipore FOMN23167H, 美国);电泳仪(DYY-6C, 北京六一仪器厂);垂直电泳槽(DYCZ-24DN, 北京六一仪器厂);水平摇床(TS-1, 江苏海门其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 HaCaT 细胞购于武汉大学中国典型培养物保藏中心。细胞用含 10% FBS、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 MEM 培养液,以 $1.0 \times$

10^5 /mL 密度接种于培养瓶中,置于 37 °C、5% CO₂ 饱和湿度的恒温培养箱内常规培养。取对数生长期的细胞进行实验。

1.2.2 照射条件 采用紫外线照射,紫外强度为 $33.5 \mu\text{W}/\text{cm}^2$,照射剂量分别为 30、60、90 mj/cm^2 。

1.2.3 细胞形态观察 实验分为 4 组,正常对照组,辐照组(细胞受照剂量分别为 30、60、90 mj/cm^2),各组细胞经照射,24 h 后,倒置显微镜下观察细胞形态并拍照(100×)。

1.2.4 酶联免疫吸附试验(Elisa)检测 将各组细胞分别经照射,24 h 后,收集细胞上清液,−20 °C 保存。采用 Elisa 法,参照说明书检测 IL-23、FN1 和 MCP-1 的含量。

1.2.5 实时荧光定量 PCR 检测 各组细胞分别经照射,24 h 后,弃去培养液,1 mL 4 °C 预冷的 PBS 洗 3 次,加入 1 mL 的 TRIpure 试剂,按 TRIpure 说明书提取总 RNA;采用 EntiLink™ 1st Strand cDNA Synthesis Super Mix 合成 cDNA。逆转录反应条件 25 °C 5 min,42 °C 30 min,85 °C 5 min,1 个循环;PCR 条件 95 °C 30 s,95 °C 10 s → 58 °C 30 s → 72 °C 30 s,40 个循环。以达到指数增加时的循环周期数(CT 值)作为计算依据:mRNA 的相对表达 $E = 2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$, $\Delta\text{CT} = \text{CT}_{\text{测定}} - \text{CT}_{\text{GAPDH}}$, $\Delta\Delta\text{CT} = \Delta\text{CT}_{\text{处理}} - \Delta\text{CT}_{\text{对照}}$ 。引物序列见表 1。

表 1 IL-23、FN1、MCP-1 和 GAPDH 引物的序列和扩增片段长度
Table 1 Sequence and amplified fragment length of IL-23, FN1, MCP-1 and GAPDH

名称	引物序列
GAPDH	F:5'-CATCATCCCTGCCTCTACTGG-3' R:5'-GTGGGTGTCGCTGTTGAAGTC-3'
IL-23	F:5'-CCAAGGACTCAGGGACAACAG-3' R:5'-GGCTGCGAAGGATTTTGAAG-3'
FN1	F:5'-CCAACCTTTACAGACCTATCC-3' R:5'-GTCAAAGCGAGTCACTTCTTG-3'
MCP-1	F:5'-CAGCCAGATGCAATCAATGCC-3' R:5'-TGGAATCCTGAACCCACTTCT-3'

1.2.6 Western-blot 检测 将各组细胞分别经照射 24 h 后,吸弃培养液,PBS 润洗 3 次,加入细胞总蛋白提取试剂,4 °C 12 000 r/min 离心 5 min,提取总蛋白,采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取 40 μg 总蛋白,5X 十二烷基硫酸钠(SDS)缓冲液,95~100 °C 沸水浴 5 min,进行十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺(PAGE)凝胶电泳,将蛋白转移至硝酸纤维素膜上。加入封闭液室温封闭 1 h,去除封闭液,滴加稀释后的 TYK2、p-STAT4、p-STAT6 和 GAPDH 抗体,4 °C 过夜后 TBST 缓冲液洗涤 3 次,每

次 5 min。辣根过氧化物酶 (HRP)-羊抗兔孵育 30 min, 然后用 TBST 缓冲液洗涤 3 次, 每次 5 min。最后加入增强化学发光 (ECL) 发光液进行曝光显影, AlphaEaseFC 软件处理系统分析目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 19.0 软件处理, 数据均以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 辐照组与对照组比较采用 Dunnett-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 紫外线辐照对 HaCaT 细胞形态的影响 光镜下可见, 正常的 HaCaT 细胞呈圆形或椭圆形, 形态、大小规则, 上皮细胞样贴壁生长。HaCaT 细胞经照射后, 细胞出现皱缩, 变成圆形, 细胞核突出, 且随着照射剂量的增加, 细胞皱缩程度逐渐加重, 细胞漂浮的现象越明显, 见图 1。

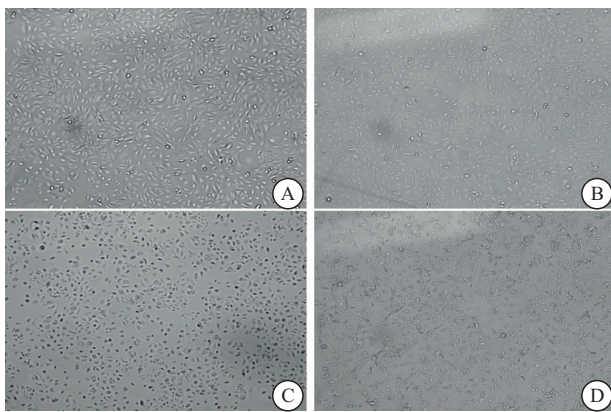


图 1 紫外线辐照对 HaCaT 细胞形态的影响 (100×)

Figure 1 Effect of UV on cell morphology of HaCaT cells

注: A. 正常对照组; B. 30 mJ/cm²; 辐照组; C. 60 mJ/cm² 辐照组; D. 90 mJ/cm² 辐照组。

2.2 紫外线辐照对 HaCaT 细胞 IL-23、FN1 和 MCP-1 含量的影响 与正常对照组比较, HaCaT 细胞经 30、60、90 mJ/cm² 照射后 IL-23、FN1 和 MCP-1 的含量均升高 ($P < 0.05$), 且与照射剂量呈剂量依赖性, 见表 2。

表 2 紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞 IL-23、FN1 和 MCP-1 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression of IL-23, FN1 and MCP-1 in HaCaT irradiated with UV

组别	IL-23(pg/mL)	FN1(ng/mL)	MCP-1(pg/mL)
正常对照组	96.814±5.778	20.159±8.331	155.487±4.889
30 mJ/cm ² 辐照组	114.983±6.871 ^①	36.281±5.046 ^①	174.483±7.553 ^①
60 mJ/cm ² 辐照组	134.526±9.808 ^②	54.651±5.814 ^②	187.817±7.372 ^②
90 mJ/cm ² 辐照组	152.499±10.465 ^②	70.626±3.660 ^②	237.269±12.131 ^②

注: 与正常对照组比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$ 。

2.3 紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞 IL-23 mRNA、FN1 mRNA 和 MCP-1 mRNA 水平的表达 与正常对照组比较, 细胞经照射后 IL-23 mRNA、FN1 mRNA 和 MCP-1 mRNA 的表达水平随着照射剂量的增加而升高 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞 IL-23 mRNA、FN1 mRNA 和 MCP-1 mRNA 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The effect of IL-23 mRNA, MCP-1 mRNA and FN1 mRNA expression in HaCaT irradiated with UV

组别	IL-23	FN1	MCP-1
正常对照组	1.000±0.000	1.000±0.000	1.000±0.000
30 mJ/cm ² 辐照组	1.494±0.146 ^②	1.098±0.055 ^①	1.416±0.182 ^②
60 mJ/cm ² 辐照组	2.130±0.390 ^①	1.992±0.157 ^②	2.687±0.204 ^②
90 mJ/cm ² 辐照组	3.345±0.310 ^②	2.800±0.157 ^②	4.706±0.451 ^②

注: 与正常对照组比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$ 。

2.4 紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞 TYK2、p-STAT4、p-STAT6 蛋白水平的表达 HaCaT 细胞经 30、60、90 mJ/cm² 紫外照射后 TYK2、p-STAT4、p-STAT6 蛋白的相对表达水平均上调, 且随着照射剂量的增加, 表达水平的上调亦增强, 与正常对照组比较均有统计学差异 ($P < 0.05$), 见图 2、表 4。

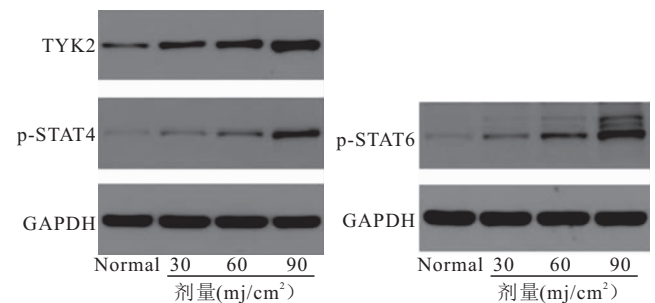


图 2 TYK2、p-STAT4 和 p-STAT6 蛋白条带图

Figure 2 Expression of TYK2, p-STAT4 and p-STAT6

表 4 紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞 TYK2、p-STAT4 和 p-STAT6 蛋白水平的灰度值 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Expression of TYK2, p-STAT4 and p-STAT6 in HaCaT irradiated with UV

组别	TKK2	p-STAT 4	p-STAT 6
正常对照组	0.233±0.016	0.056±0.008	0.062±0.008
30 mJ/cm ² 辐照组	0.423±0.019 ^②	0.102±0.008 ^①	0.103±0.009 ^②
60 mJ/cm ² 辐照组	0.559±0.019 ^②	0.258±0.006 ^②	0.193±0.008 ^②
90 mJ/cm ² 辐照组	0.913±0.020 ^②	0.510±0.011 ^②	0.435±0.010 ^②

注: 与正常对照组比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$ 。

3 讨论

炎症信号通路的激活是紫外线辐照损伤最早的先天免疫反应之一。皮肤是防止化学、物理和微生物损伤的主要屏障。皮肤细胞检测到细胞外信号引发急性炎症, 信号分子与膜受体结合, 连接产生细胞内信号级联, 通过调节基因和转录因子来影响细胞功

能^[4-5]。本实验发现,紫外线辐照引起 HaCaT 细胞 IL-23 的升高。IL-23 参与慢性炎症反应^[6],在维持皮肤屏障稳态方面起着关键作用^[7]。IL-23 在皮肤中的来源包括角质形成细胞、表皮朗格汉斯细胞、真皮树突状细胞和巨噬细胞,这些细胞能够对微生物和内源性炎症刺激做出反应。通过上调促炎症因子肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[8]、IL-1 β 和 IL-17 间接促进炎症的发生,加剧免疫介导的慢性炎症^[9-10]。

细胞因子与特异性细胞表面受体在激活时表现出构象变化,导致 JAKs 激活。激活的 JAKs 促进 STATs 的募集和磷酸化。IL-23 受体(IL-23R)是由 2 个亚基组成的异二聚体受体,包括:IL-12R β 1、IL-12R 和 IL-23R α 。IL-23 的受体可与酪氨酸激酶 2 (Tyrosine kinase2, TYK2) 作用,诱导辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th)17 细胞的增殖,存活和功能成熟^[11]。IL-12R β 1 与 TYK2 结合可诱导 STAT4 磷酸化,对于 IFN- γ 的产生和 Th1 细胞分化至关重要。激活的 STATs 同源二聚体异位到细胞核中,与靶基因启动子区域中的 DNA 结合来调节基因表达。研究发现,IL-23 可诱导 STAT4 磷酸化参与炎症和免疫性疾病^[12],可能与 IL-23 导致促炎巨噬细胞和表达 CCR6 的 $\gamma\delta$ -T 细胞浸润有关^[13]。

MCP-1 是趋化因子 CC 类的成员,通过与单核细胞中的膜 CC 趋化因子受体 2 (CCR2) 相互作用,触发单核细胞向炎症病变的趋化性和迁移,促进以组胺为主的炎症介质的释放,参与早期炎症和过敏反应^[14]。本实验发现,紫外线辐照引起 HaCaT 细胞 MCP-1 的升高,诱发炎症免疫反应。与其他触发 Th1 表型的趋化因子不同,MCP-1 在 Th0 细胞向 Th2 表型的极化中充当调节剂。MCP-1 与其受体 CCR2 结合,通过核因子 κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B)^[15]、蛋白激酶 B (Protein kinase, AKT)、细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 等信号通路激活单核细胞和其他促进炎症的免疫细胞,引导白细胞浸润以及影响 T 细胞的增殖和免疫功能。本实验发现,紫外线辐照引起 HaCaT 细胞出现皱缩、变圆、漂浮等细胞形态的改变,可能与 FN1 的升高有关, FN1 是一种存在于细胞外基质之间的高分子量糖蛋白,参与维持细胞形态,在细胞粘附、生长、分化、增殖和迁移中起着关键作用,影响免疫微环境^[16]。研究发现, FN1 的表达增加与免疫浸润有关, FN1 为干燥综合征发病过程中的核心基因^[17],诱导免疫抑制作用。

本实验发现,紫外线辐照 HaCaT 细胞出现皱缩,变圆,细胞核突出,漂浮等细胞形态的改变,细胞损伤

程度随着辐照剂量的增加而加重,辐照诱导 HaCaT 细胞生成促炎因子 IL-23,释放趋化因子 MCP-1 和 FN1 等炎症介质,激活 TYK2/STAT4、STAT6 信号通路介导皮肤的炎症免疫反应。提示皮肤受到紫外线辐照后,活化释放 IL-23,发挥前炎症因子的作用,刺激 MCP-1 趋化因子过表达,发挥强大的趋化作用,使各种炎症因子向病变部位聚集,加重局部炎症微环境,形成炎症瀑布效应,进而激活 TYK2/STAT4、STAT6 信号通路介导炎症免疫反应,诱导 FN1 过表达,其各因子之间相互协同参与调节细胞的辐照损伤进程。

研究发现,紫外线辐照可诱导皮肤生成 E 蛋白^[18] (Gasdermin E, GSDME)、NLR 家族 Pyrin 结构域蛋白 1B (NLR family pyrin domain containing 1B, NLRP1B) 炎症小体^[19]、释放微泡颗粒^[20]、通过激活半胱氨酸蛋白酶 1 (Caspase 1, Casp-1)、丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) / AKT^[21]、芳香烃受体 (Aryl hydrocarbon receptor, AhR) / 核因子相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)^[22-23]、ERK/Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP)^[24] 信号通路参与炎症免疫反应。本实验发现,紫外线辐照诱导 HaCaT 细胞炎症因子 IL-23、MCP-1、FN1 等炎症介质的释放,引起了激活 TYK2/STAT4、STAT6 的信号传导。目前炎症趋化因子与 JAK-STAT 的调控机制研究尚不完全清楚, JAK-STAT 信号通路与 JAK 和 TYK2 酪氨酸激酶抑制剂和转录因子阻断剂,如维甲酸相关孤儿受体 γ t (Retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)^[25] 是否能阻断紫外线辐照损伤进程亦尚未知。因此, JAK-STAT 信号通路与炎症趋化因子之间的相互调节作用机制以及 JAK-STAT 信号通路与其他信号通路之间的相互协同作用需要进一步研究。

4 结论

紫外线辐照 HaCaT 细胞出现皱缩、变圆和漂浮等细胞形态的改变,并诱导 HaCaT 细胞生成促炎因子 IL-23,释放趋化因子 MCP-1 和 FN1 等炎症介质,激活 TYK2/STAT4、STAT6 信号通路介导的皮肤炎症免疫反应。

【参考文献】

- [1] SCHUCH A P, MORENO N C, SCHUCH N J, *et al.* Sunlight damage to cellular DNA: focus on oxidatively generated lesions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 107: 110-124.
- [2] KCIUK M, MARCINIAK B, MOJZYCH M, *et al.* Focus on UV-induced DNA damage and repair-disease relevance and protective strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7264.

- [3] LEE J W, RATNAKUMAR K, HUNG K F, *et al.* Deciphering UV-induced DNA damage responses to prevent and treat skin cancer[J]. *Photochem Photobiol*, 2020, 96(3): 478-499.
- [4] ANDERTON H, ALQUDAH S. Cell death in skin function, inflammation, and disease[J]. *Biochem J*, 2022, 479(15): 1621-1651.
- [5] BLACKSTONE B N, WILGUS T A, ROY S, *et al.* Skin biomechanics and miRNA expression following chronic UVB irradiation[J]. *Adv Wound Care*, 2020, 9(3): 79-89.
- [6] ÁLVAREZ-SALAMERO C, CASTILLO-GONZÁLEZ R, PAS-TOR-FERNÁNDEZ G, *et al.* IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(3): e3000646.
- [7] ŁUKASIK Z, GRACEY E, VENKEN K, *et al.* Crossing the boundaries: il-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(Suppl 4): iv16-iv27.
- [8] SHARMA M R, MITRANI R, WERTH V P. Effect of TNF α blockade on UVB-induced inflammatory cell migration and collagen loss in mice [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2020, 213: 112072.
- [9] SCHINOCCA C, RIZZO C, FASANO S, *et al.* Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637829.
- [10] STADHOUDERS R, LUBBERTS E, HENDRIKS R W. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87: 1-15.
- [11] MUROMOTO R, ORITANI K, MATSUDA T. Current understanding of the role of tyrosine kinase 2 signaling in immune responses[J]. *World J Biol Chem*, 2022, 13(1): 1-14.
- [12] YANG C, MAI H M, PENG J X, *et al.* STAT4: an immunoregulator contributing to diverse human diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1575-1585.
- [13] CAMPBELL J J, EBSWORTH K, ERTL L S, *et al.* IL-17-secreting $\gamma\delta$ T cells are completely dependent upon CCR6 for homing to inflamed skin[J]. *J Immunol*, 2017, 199(9): 3129-3136.
- [14] SINGH S, ANSHITA D, RAVICHANDIRAN V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 107598.
- [15] CALNIQUER G, KHANIN M, OVADIA H, *et al.* Combined effects of carotenoids and polyphenols in balancing the response of skin cells to UV irradiation [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1931.
- [16] WANG H, ZHANG J C, LI H, *et al.* FN1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 918719.
- [17] 薛娜,肖莹,董晶,等.多重生物信息分析预测免疫相关基因 FN1 为干燥综合征发病核心基因[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(23):2847-2851.
- [18] CHEN Y J, LIAN N, CHEN S H, *et al.* GSDME deficiency leads to the aggravation of UVB-induced skin inflammation through enhancing recruitment and activation of neutrophils[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 841.
- [19] MURASE Y, TAKEICHI T, KOSEKI J, *et al.* UVB-induced skin autoinflammation due to Nlrp1b mutation and its inhibition by anti-IL-1 β antibody[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 876390.
- [20] FROMMEYER T C, GILBERT M M, BRITTAI N G V, *et al.* UVB-induced microvesicle particle release and its effects on the cutaneous microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 880850.
- [21] CHARACHIT N, SUKHAMWANG A, DEJKRIENGKRAIKUL P, *et al.* Hyperoside and quercitrin in *Houttuynia cordata* extract attenuate UVB-induced human keratinocyte cell damage and oxidative stress via modulation of MAPKs and Akt signaling pathway[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 221.
- [22] GAO S, GUO K K, CHEN Y, *et al.* Keratinocyte growth factor 2 ameliorates UVB-induced skin damage via activating the AhR/Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 655281.
- [23] CHAIPRASONGSUK A, PANICH U. Role of phytochemicals in skin photoprotection via regulation of Nrf2[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 823881.
- [24] WANG N, DONG Y T, XU X J, *et al.* Fibroblast growth factor 10 protects against UVB-induced skin injury by activating the ERK/YAP signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(11): e13315.
- [25] GHORESCHI K, BALATO A, ENERBÄCK C, *et al.* Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis[J]. *Lancet*, 2021, 397(10275): 754-766.

(收稿日期:2023-11-30;修回日期:2024-11-09;编辑:刘灵敏)