

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.016

论著 · 临床

# S100A4 调控 CCND1 转录本参与银屑病角质形成细胞异常增殖的作用研究

依丽米努尔·阿不都克尤木, 王慧琴, 吴卫东, 丁媛, 于世荣, 向芳



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2023D01C73); 新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D52); 中央引导地方科技发展专项资金项目(ZYYD2025JD13)

作者单位: 830017 乌鲁木齐, 新疆医科大学基础医学院(依丽米努尔·阿不都克尤木); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院皮肤病诊疗中心(王慧琴、吴卫东、丁媛、于世荣、向芳)

通信作者: 吴卫东, E-mail: xjwudong@126.com

**【摘要】目的** 探讨 S100 钙结合蛋白 A4(S100A4)调控细胞周期蛋白 D1(CCND1)转录本参与银屑病角质形成细胞异常增殖的作用。**方法** 2022 年 5 月—2024 年 9 月于新疆维吾尔自治区人民医院实验室进行实验。采用免疫组织化学法检测正常皮肤组织(23 例)与寻常型银屑病患者(50 例)皮损组织中 CCND1 蛋白表达;使用 siRNA 方式对 S100A4 进行沉默处理,高通量测序技术获得 S100A4 影响的转录组数据(RNA-seq),并对数据进行功能分析;在 HaCaT 细胞中使用 S100A4 的抗体,进行 RNA 紫外交联免疫共沉淀结合高通量测序(iRIP-seq),制备文库;RNA-seq 检测 siCtrl 组和 si-S100A4 组中 CCND1 表达。**结果** 银屑病皮损组织 CCND1 蛋白阳性率为 98%(49/50),高于正常皮肤组织的 78.3%(18/23)( $\chi^2/P=7.947/0.005$ );对 RNA-seq 数据进行 GO 和 KEGG 分析,结果提示 S100A4 在调节细胞间信号、炎症反应、角质化、血管生成、细胞黏附、表皮发育中具有重要作用;将 RNA-seq 中获得的 S100A4 沉默后的差异表达基因与 iRIP-seq 2 次重复中鉴定到的 S100A4 结合峰基因进行 overlap 分析,发现重叠基因中包含 CCND1 基因;使用 RNA-seq 数据分析 FPKM 值发现,siCtrl 组 FPKM 值( $173.04 \pm 1.96$ )高于 si-S100A4 组的( $54.72 \pm 1.27$ )( $t/P=87.660/<0.001$ ),提示沉默 S100A4 后 CCND1 基因表达下调。**结论** S100A4 结合 CCND1,并影响其表达,从而影响细胞周期。两者共同作用参与银屑病的发生发展,影响角质形成细胞的增殖和凋亡。

**【关键词】** 银屑病;角质形成细胞;S100 钙结合蛋白 A4;细胞周期蛋白 D1;异常增殖**【中图分类号】** R758.63 **【文献标识码】** A

**Study on the Role of S100A4 in regulating CCND1 transcript to participate in abnormal proliferation of keratinocytes in psoriasis** Yiliminuer Abudukeyoumu\*, Wang Huiqin, Wu Weidong, Ding Yuan, Yu Shirong, Xiang Fang.\* School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830017, China

**Funding program:** Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C73); Key Project of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01D52); Special Fund for Central Guidance of Local Science and Technology Development (ZYYD2025JD13)

**Corresponding author:** Wu Weidong, E-mail: xjwudong@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of S100A4 in regulating CCND1 transcript to participate in abnormal proliferation of keratinocytes in psoriasis. **Methods** From May 2022 to September 2024, the experiment was conducted in the laboratory of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. Immunohistochemistry was used to detect the expression of CCND1 protein in normal skin tissues and lesional tissues of patients with plaque psoriasis. siRNA was applied to silence S100A4, and transcriptome data affected by S100A4 were obtained by high-throughput sequencing (RNA-seq) followed by functional analysis. In HaCaT cells, S100A4 antibody was used for RNA immunoprecipitation with high-throughput sequencing (iRIP-seq) to prepare libraries. RNA-seq was performed to detect CCND1 expression in siCtrl and si-S100A4 groups. **Results** The positive rate of CCND1 protein in lesional tissues was 98% (49/50), significantly higher than 78.3% (18/23) in normal skin tissues ( $\chi^2/P=7.947/0.005$ ). GO and KEGG analyses of RNA-seq data showed that S100A4 played important roles in regulating intercellular signaling, inflammatory response, keratinization, angiogenesis, cell adhesion, and epidermal development. Overlap analysis between differentially expressed genes after S100A4 silencing from RNA-seq and

S100A4-binding peak genes identified in two iRIP-seq replicates revealed that CCND1 was included in the overlapping genes. FPKM value analysis from RNA-seq showed that the CCND1 expression was downregulated after S100A4 silencing, with a higher FPKM value in the siCtrl group than in the si-S100A4 group ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** S100A4 binds to CCND1 and affects its expression, thereby influencing the cell cycle. Their combined action participates in the occurrence and development of psoriasis, affecting the proliferation and apoptosis of keratinocytes.

**【Key words】** Psoriasis; Keratinocytes; S100A4; Cyclin D1; Abnormal proliferation

银屑病,俗称“牛皮癣”,是一种以表皮角质形成细胞异常增生和角化不全为特征的慢性、复发性炎症反应性皮肤病。银屑病的发病是由多种因素造成的,包括遗传因素、环境因素、自身炎症反应免疫应答异常、表观遗传等<sup>[1]</sup>。银屑病在成人中的患病率和发病率高于儿童,作为一种常见的疾病,银屑病的发病率随着年龄的增长而上升<sup>[2]</sup>。普遍观点认为,银屑病的成因涉及遗传与免疫两大因素,而众多研究正逐步阐明遗传学与免疫学之间的相互作用关系<sup>[3-4]</sup>。S100 钙结合蛋白 A4(S100A4)是 S100 蛋白家族的一员,具有 EF 手型结构,能够与钙离子结合并调节多种细胞过程<sup>[5]</sup>。S100 蛋白具有广泛的组织表达谱,可通过自分泌或旁分泌方式参与微环境调控<sup>[6]</sup>。细胞周期蛋白 D1(cyclin D1, CCND1)是一种关键的细胞周期调节蛋白,属于高度保守的细胞周期蛋白家族。其通过与周期素依赖性激酶 CDK4 或 CDK6 结合形成复合物,调控细胞从 G1 期向 S 期的转换。作为调控细胞周期 G1/S 期转换的关键分子,其异常表达在银屑病表皮增生中起到重要作用<sup>[7]</sup>。本研究拟通过利用体外细胞实验体系 HaCaT 细胞系,研究 S100A4 调控 CCND1 表达的分子作用,对角质形成细胞生物功能学的改变,进而影响银屑病的发生发展。基于此探讨 S100A4 介导的 CCND1 生物学过程与寻常型银屑病之间的相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018—2019 年新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科收治的寻常型银屑病患者 50 例,其中男 29 例,女 21 例,年龄 8~85( $38.30 \pm 17.66$ )岁。另选取同期医院接受外科手术者 23 例,其中男 13 例,女 10 例,年龄 6~69( $28.68 \pm 16.37$ )岁。纳入标准:所有寻常型银屑病患者存在典型的皮肤损伤症状,并通过组织病理学检查确诊。排除标准:患有严重心脏、肝脏或肾脏疾病;3 个月内使用过糖皮质激素、维甲酸等药物;伴有其他免疫系统疾病或肿瘤;光疗和外用药物治疗中断超过 1 个月;妊娠期、哺乳期、月经期女性。正常皮肤组织提供者需无自身免疫疾病及遗传病史,并排除有银屑病家族史的个体。本研究已经获得医院伦理委员会批准材料(KY20180344),患者或家

属知情同意并签署知情同意书。

1.2 实验材料 (1)组织与细胞:取银屑病患者皮损组织及外科手术患者正常皮肤组织;人永生角质形成细胞 HaCaT 细胞系购自普诺赛尔生命科学与技术有限公司。(2)药品及试剂:抗 Cyclin D1 兔单克隆抗体购自美国 Abcam 有限公司;辣根过氧化物酶标记的二抗购自北京中杉金桥公司;DAB 显色液、抗体稀释液、柠檬酸缓冲液、苏木素均购自北京博奥森生物技术有限公司;DMEM 培养基购自武汉普诺赛生命科技有限公司(货号:PM150210);lipofectamine 2000 转染试剂盒购自 Invitrogen(货号:11668019);TRIZOL 试剂购自 Ambion(货号:15596-018);RQ1 DNase 购自 Promega(货号:M6101);KAPA 链式 mRNA 测序试剂盒(货号:KK8541);Flag 抗体购自 Proteintech(货号:80010-1-RR);IgG 抗体购自 Cell Signaling Technology(货号:2797s)。(3)仪器设备:超微量分光光度计购自 Thermo;石蜡包埋机购自北京悦昌行科技有限公司;石蜡切片机购自德国莱卡仪器公司。

1.3 实验方法 2022 年 5 月—2024 年 9 月于新疆维吾尔自治区人民医院实验室进行实验。

1.3.1 免疫组织化学法检测组织 CCND1 蛋白表达:石蜡切片进行脱蜡和脱水处理,采用 Envision 二步法染色,PBS 冲洗。染色后在过氧化氢中室温孵育 10 min,蒸馏水清洗,柠檬酸缓冲液(pH 6.0)修复 15 min。加入 1:1 000 稀释的 Cyclin D1 一抗,4℃孵育过夜。室温下继续孵育 45 min,PBS 冲洗。滴加二抗,DAB 显色 30 s,盐酸酒精分化苏木素,脱水透明后选用中性树胶封片。显微镜观察组织中出现黄色或棕黄色染色判定为 CCND1 阳性,否则为 CCND1 阴性。

1.3.2 细胞培养和基因沉默:HaCaT 细胞系在 37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下培养,培养基为含有 10% 胎牛血清(FBS)、100 mg/L 链霉素、100 U/ml 青霉素的 DMEM 培养基。采用 Lipofectamine RNAiMAX 转染试剂,对细胞进行 siRNA 转染操作。转染 48 h 后,收集细胞。siRNA 序列与分组设计:siCtrl 组非靶向对照 siRNA (siNegative) 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'(正义链);si-S100A4 组靶向 S100A4 的 siRNA (siS100A4-

3) 5'-GCUCAACAAGUCAGAACUATT-3'(正义链)。

1.3.3 RNA 提取和测序:使用 RQ1 DNase 处理总 RNA,去除 DNA。采用 smartspec plus 测定 A260/A280 吸光度评估 RNA 质量和数量,并通过 1.5% 琼脂糖凝胶电泳验证 RNA 完整性。利用 NEBNext® Ultra™ 试剂盒,以 1 μg 总 RNA 制备 RNA 测序(RNA-seq)文库,包括 mRNA 纯化、片段化、双链 cDNA 转化、末端修复、加尾处理、适配器连接、片段筛选、单链 cDNA 扩增、产物纯化和定量。样品于-80℃ 条件下保存,使用 Illumina NovaSeq 6000 系统进行 150nt 双端测序。

1.3.4 GO 和 KEGG 分析:将差异表达基因(DEGs)映射至 GO 数据库,统计各功能分类基因数。使用超几何分布检验,识别显著富集的 GO 功能分类(GO term),并展示前 10 名;将差异表达基因映射至 KEGG 数据库,统计各通路基因数。利用超几何分布检验,找出显著富集的 KEGG 通路(KEGG pathway),并展示前 10 名。

1.3.5 RNA 结合免疫沉淀测序:对 HaCaT 细胞进行 400 mJ/cm<sup>2</sup> 照射后,使用含有 1×PBS、0.1% SDS、0.5% NP-40、0.5% 脱氧胆酸钠的缓冲液裂解细胞,并添加 RNase 抑制剂和蛋白酶抑制剂。裂解后样本冰上孵育 30 min,4℃ 离心 10 min。加入 RQ I(浓度 1U/μl)至 0.05 U/μl,37℃ 孵育 30 min,用停止溶液终止 DNase 活性。剧烈振荡后,4℃ 离心 20 min 去除细胞碎片,使用 MNase 消化 RNA。取上清液,加入 15 μg Flag 抗体和对照 IgG 抗体,4℃ 孵育过夜。与蛋白 A/G Dynabeads 共同孵育 2 h,磁珠吸附后移除上清液。使用裂解缓冲液、高盐缓冲液、PNK 缓冲液洗涤磁珠 2 次。将磁珠悬浮于洗脱缓冲液中,70℃ 孵育 20 min 并振荡。用磁珠分离器分离磁珠,将上清液转移至离心管。向 1% Input(即未进行免疫沉淀的样本)以及与交联 RNA 结合的免疫沉淀 RBP 样本中,加入蛋白酶 K 至 1.2 mg/ml,55℃ 孵育 120 min,采用 Trizol 试剂纯化 RNA。利用 KAPA RNA Hyper Prep Kit 制备 cDNA 文库,对于高通量测序,文库依照说明书进行制备,并采用 Illumina NovaSeq 系统进行 150nt 的成对末端测序。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 银屑病皮损组织中 CCND1 蛋白表达情况 皮损组织 CCND1 蛋白阳性率为 98%(49/50),其中分布于棘层下部 42 例,基底层及棘层下部 5 例,基底层 2 例。正常皮肤组织 CCND1 蛋白阳性率为 78.3%(18/23),其中

分布于基底层 17 例,基底层及棘层下部 1 例。2 组比较差异有统计学意义( $\chi^2/P=7.947/0.005$ ),见图 1。

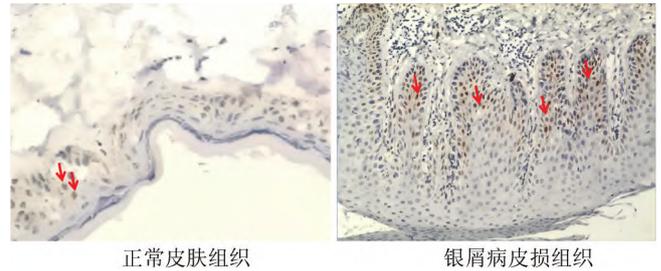


图 1 正常皮肤组织与皮损组织中 CCND1 蛋白表达(免疫组化,×100)

Fig.1 CCND1 protein expression in normal skin tissue and skin lesion tissue (immunohistochemistry, × 100)

2.2 HaCaT 细胞中沉默 S100A4 高通量测序数据分析结果 在 HaCaT 细胞系中,采用 siRNA 方法对 S100A4 基因进行沉默处理,对 siCtrl 组和 si-S100A4 组细胞开展 RNA-seq,发现 S100A4 基因可对大量基因的表达进行调控。

针对 2 组差异表达的基因,进一步开展 GO 和 KEGG 分析。依据 GO 分析结果,上调基因主要富集在细胞间信号、炎性反应、角质化、细胞黏附、表皮发育等方面,见图 2。而下调基因则大多与血管生成、聚合酶 II 启动子对 RNA 转录的正调控、聚合酶 II 启动子对 RNA 转录的负调控过程相关,见图 3。

基于 KEGG 分析结果,上调的基因主要富集于干细胞多能性、细胞因子间受体相互作用、趋化因子信号通路、类风湿性关节炎等通路,见图 4。下调的基因主要在甲状腺癌、炎性肠病、细胞内吞作用、TGF-β 信号通路、类风湿性关节炎中显著富集,见图 5。提示 S100A4 在调节细胞间信号、炎性反应、角质化、血管生成、细胞黏附、表皮发育中具有重要作用。

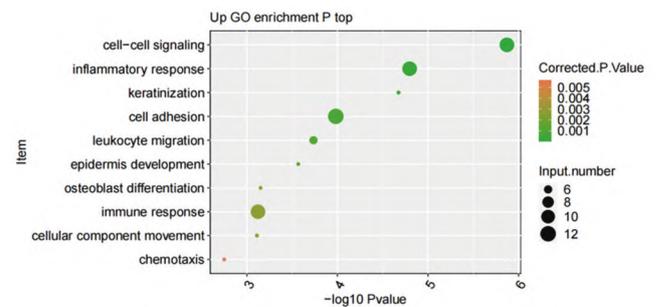


图 2 上调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 GO 生物过程  
Fig.2 The top 10 GO biological processes with the highest enrichment degree in upregulated DEGs

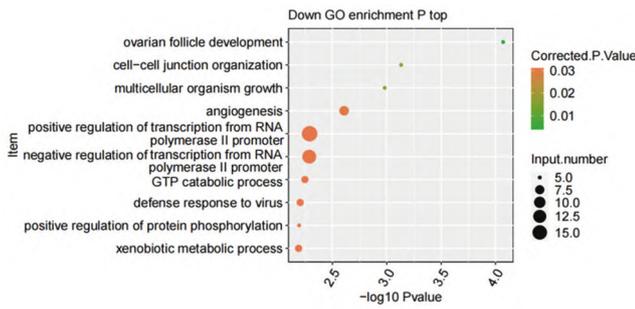


图 3 下调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 GO 生物过程

Fig.3 The top 10 GO biological processes with the highest enrichment degree in downregulated DEGs

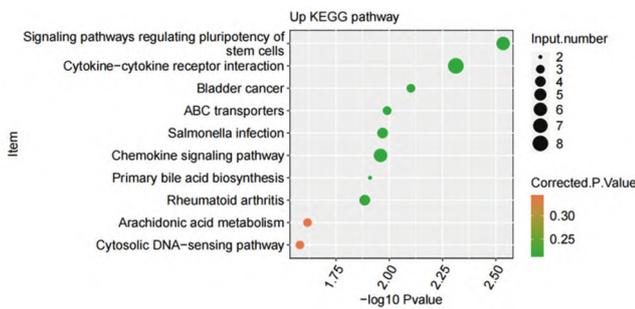


图 4 上调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 KEGG 过程

Fig.4 The top 10 KEGG processes with the highest enrichment levels in upregulated DEGs

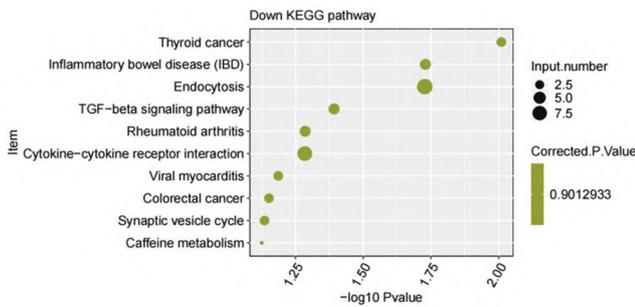


图 5 下调 DEGs 中富集程度最高的前 10 个 KEGG 过程

Fig.5 The top 10 KEGG processes with the highest enrichment degree in downregulating DEGs

2.3 RNA 结合免疫沉淀测序 在 HaCaT 细胞中使用 S100A4 抗体,进行 RNA 紫外交联免疫共沉淀结合高通量测序实验 (iRIP-seq),明确 HaCaT 细胞中 S100A4 的 RNA 结合靶标。数据显示,S100A4 可结合大量基因的 RNA,相对于 input 对照,S100A4 结合的 reads 在 5' UTR、3' UTR、CDS 和 Nc\_exon 上有富集,且在转录起始位点和翻译起始位点显著富集。S100A4 的结合峰主要分布在 CDS 和 intron 区,2 次实验重复获得的 S100A4 的结合基序一致性较好,提示 S100A4 具有相

对稳定的 RNA 结合活性,见图 6。

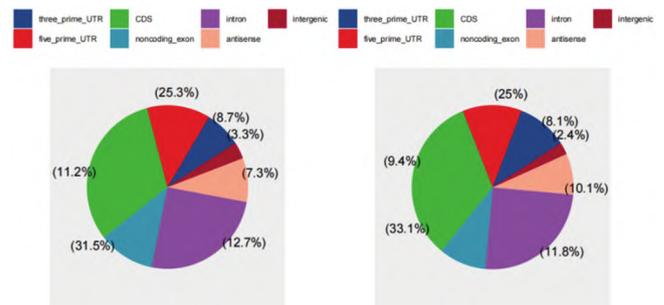


图 6 2 次重复实验中 S100A4 结合峰的基因组分布

Fig.6 Genomic distribution of S100A4 binding peak in two repeated experiments

鉴于 S100A4 是 RNA 结合蛋白,且能参与转录和转录后调控,将 RNA-seq 中获得的 S100A4 沉默后的差异表达基因与 iRIP-seq 2 次重复中鉴定到的 S100A4 结合峰基因进行 overlap 分析,发现有 7 个重叠基因,其中包含 CCND1 基因,见图 7。

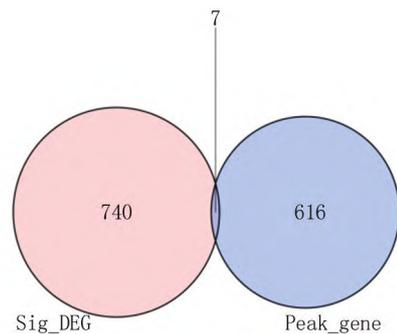


图 7 S100A4 结合基因与差异表达基因间的重叠基因

Fig.7 Overlapping genes between S100A4 binding genes and differentially expressed genes

2.4 RNA-seq 检测 HaCaT 细胞中 CCND1 基因表达量 RNA-seq 数据分析 FPKM 值得出基因差异表达情况,siCtrl 组 FPKM 值(173.04±1.96)高于 si-S100A4 组(54.72±1.27),提示沉默 S100A4 后 CCND1 基因表达下调( $t/P=87.660/<0.001$ )。

### 3 讨论

银屑病作为一种慢性复发性炎性反应性皮肤病,其显著特征为角质形成细胞的信号传导失调、快速增殖、异常分化以及 T 细胞的活化,而角质形成细胞在银屑病早期触发致病事件及维持疾病慢性期方面起重要作用<sup>[8]</sup>。银屑病的病理特征主要表现为:炎性细胞浸润、表皮细胞过度增生、介质释放、真皮血管增生、局部免疫学异常等<sup>[9]</sup>。尽管学界对银屑病的研究已取

得一定进展,但目前其确切发病机制仍未完全阐明。

本研究通过免疫组化检测发现,银屑病皮损组织中 CCND1 蛋白阳性率显著高于正常皮肤组织。CCND1 在银屑病中的高表达还与细胞周期蛋白 E、磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白和 Ki-67 等细胞周期相关蛋白协同作用,共同推动银屑病表皮细胞的增殖。这些蛋白的异常表达可能反映了银屑病患者表皮细胞周期调控的紊乱,进而导致皮肤的过度增生和炎症反应<sup>[10]</sup>。CCND1 作为细胞周期蛋白,其核心功能是与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)结合,释放转录因子 E2F,驱动细胞从 G1 期进入 S 期<sup>[11]</sup>。

目前已有研究表明, RNA 结合蛋白在银屑病中异常表达,并可能发挥关键作用,这些蛋白包括 GNL3、S100A4 等,它们可能是银屑病治疗的潜在靶点<sup>[12-13]</sup>。S100A4 是一种新发现的 RNA 结合蛋白,其通过与其他蛋白的相互作用来结合 RNA,参与调控转录和转录后过程,从而影响基因的表达<sup>[14]</sup>。S100A4 在多种疾病中扮演了重要角色,特别是在肿瘤细胞的扩散和炎症反应中具有显著作用<sup>[15]</sup>。研究发现,与正常皮肤组织比较,银屑病皮损组织真皮中的 S100A4 表达显著上调,且与疾病严重性相关,S100A4 的这种表达模式与其他 S100 蛋白(如 S100A7 和 S100A8/9)比较,存在较大差异<sup>[16]</sup>。S100A4 可作为损伤相关分子模式(DAMP)通过多种受体(包括 Toll 样受体 4 和 RAGE)发挥作用,以诱发涉及下游介质的信号级联反应,放大炎症反应<sup>[17]</sup>。既往研究利用单细胞测序结合转录组测序技术分析预测银屑病治疗的潜在药物靶点,结果显示,受某些药物影响的表达谱与疾病紊乱的表达谱呈负相关,其中包括 S100A4 等基因在与同种异体移植排斥反应相关的免疫通路中显著表达,提示银屑病皮肤组织中 S100A4 的高表达很可能对银屑病的发病及病情进展产生影响<sup>[18]</sup>。本研究发现 S100A4 沉默后 DEGs 显著富集于炎症反应、角质化及表皮发育相关通路,提示 S100A4 的沉默可能通过抑制促炎因子的表达,减轻炎症微环境对细胞的刺激。S100A4 抑制剂 Niclosamide 可抑制支气管上皮细胞的炎症反应,这可能与 STAT3、MAPK3/SIRT1 信号相关<sup>[19]</sup>。同时,角质化相关基因的富集表明 S100A4 可能通过调控角蛋白合成或代谢,影响表皮分化的稳态。角蛋白基因的异常表达已被证实与银屑病角质形成细胞的过度增殖和分化密切相关。最近的研究已经认识到 KRT6/16/17 的上调会改变角质形成细胞的增殖、细胞黏附、迁移和炎症反应特征,导致角质形成细胞的过度增殖和先天免疫激活,然后驱动银屑病的 T 细胞的自身免疫

激活<sup>[20]</sup>。此外,表皮发育相关基因的富集暗示 S100A4 可能参与表皮屏障功能的调节,其表达下调可能通过恢复屏障完整性缓解银屑病症状。人表皮生长因子(EGF)是 S100A4 的靶蛋白,也是其受体 EGFR 的关键配体,而 EGF/EGFR 通过激活多种信号通路来促进细胞增殖和分化<sup>[21]</sup>。

本研究通过 RNA-seq 分析发现,沉默 S100A4 后, CCND1 基因显著下调,结合 iRIP-seq 技术证实 S100A4 与 CCND1 存在直接结合,表明 CCND1 受到 RNA 结合蛋白(RBP)的转录后调控,可能通过影响其稳定性发挥调控作用。有研究发现, HuR 通过结合 CCND1 mRNA 的 3'UTR 增强其稳定性,从而促进结肠癌细胞增殖<sup>[22]</sup>。S100A4 可能以类似机制结合 CCND1,影响其表达,进而驱动角质形成细胞从 G1 期向 S 期转换,导致细胞周期失调。银屑病的核心病理特征是角质形成细胞的异常增多,CCND1 的表达上升可能与银屑病表皮细胞周期的异常有关,并可能在银屑病的过度增殖和恶性转化中扮演关键角色<sup>[10]</sup>。转录组学分析发现 CCND1 作为枢纽基因在重度银屑病中发挥核心作用<sup>[23]</sup>。目前,CCND1 的研究主要集中在肿瘤的发生、发展和治疗方面,CCND1 的扩增和/或过度表达在多种癌症中频繁出现,包括卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌等<sup>[24-26]</sup>。CDK4/6 抑制剂被视为靶向这些肿瘤的有效手段,包括鳞状细胞癌、乳腺癌等,虽然 CDK4/6 抑制剂在多种癌症治疗中显示出良好效果,但在银屑病治疗中的应用还需进一步研究和验证<sup>[27-28]</sup>。此外,S100A4 作为与银屑病发病及病情进展相关的另一重要基因,其与 CCND1 之间的相互作用机制值得深入探讨。

#### 4 结论

S100A4 蛋白属于 RNA 结合蛋白家族,其通过与 RNA 分子的相互作用,能够调节特定 RNA 的表达水平,进而在银屑病的病理进程中发挥重要作用。进一步研究 S100A4 结合 RNA 及调控 RNA 的功能,对于揭示其潜在的分子机制至关重要。深入探讨 S100A4 在银屑病中的异常表达模式,将为银屑病的治疗提供新的视角和策略,特别是抑制表皮角质形成细胞过度增生这一关键环节,能够为开发新的治疗策略和方案提供坚实的理论基础。未来,通过深入研究 CCND1 和 S100A4 等关键基因的功能及其在银屑病发病中的作用机制,有望为银屑病的治疗提供新的靶点和策略。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

依丽米努尔·阿不都克尤木:实施实验过程,分析实验数

据, 论文撰写; 王慧琴: 设计实验方案, 数据收集, 分析整理, 论文修改; 吴卫东: 提出实验思路, 分析实验数据, 论文审核; 丁媛、于世荣: 资料搜集整理, 分析实验数据; 向芳: 进行统计学分析

#### 参考文献

- [1] Griffiths CEM, Lebwohl MG, Koo JYM, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
- [2] Michalek IM, Loring B, Zhao Y, et al. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(2): 205-212. DOI: 10.1111/jdv.13854.
- [3] 张红霞, 王丽新. 银屑病流行病学及危险因素研究进展 [J]. *宁夏医学杂志*, 2023, 45(7): 670-672. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2023.07.0670.
- [4] Dand N, Ritchart E, Bata-Csorgo Z, et al. Psoriasis and genetics [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(3): adv00030. DOI: 10.2340/00015555-3384.
- [5] Wang T. The function of S100A4 in pulmonary disease: A review [J]. *Med (Baltimore)*, 2023, 102(14): e33466. DOI: 10.1097/MD.00000000000033466.
- [6] Wu Y, Zhang W, Gunst SJ. S100A4 is secreted by airway smooth muscle tissues and activates inflammatory signaling pathways via receptors for advanced glycation end products [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319(1): L185-L195. DOI: 10.1152/ajplung.00347.2019.
- [7] Kato S, Okamura R, Adashek JJ, et al. Targeting G1/S phase cell-cycle genomic alterations and accompanying co-alterations with individualized CDK4/6 inhibitor-based regimens [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(1): 142547. DOI: 10.1172/jci.insight.142547.
- [8] Gosia M, Pichler M, Lai C, et al. Innovative approaches to psoriasis: Small molecules targeting key signaling pathways [J]. *Immunological Investigations*, 2025, 54(4): 457-493. DOI: 10.1080/08820139.2025.2449960.
- [9] Teruki D, Akihiko K, Atsushi O, et al. The epithelial immune micro-environment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis [J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(12): 1286-1298. DOI: 10.1038/s41590-018-0253-5.
- [10] Kim SA, Ryu YW, Kwon JI, et al. Differential expression of cyclin D1, Ki67, pRb, and p53 in psoriatic skin lesions and normal skin [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 735-742. DOI: 10.3892/mmr.2017.8015.
- [11] Li T, Xiong Y, Wang Q, et al. Ribociclib (LEE011) suppresses cell proliferation and induces apoptosis of MDA-MB-231 by inhibiting CDK4/6-cyclin D-Rb-E2F pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4001-4011. DOI: 10.1080/21691401.2019.1670670.
- [12] Yao X, Zhu Z, Manandhar U, et al. RNA-seq reveal RNA binding protein GNL3 as a key mediator in the development of psoriasis vulgaris by regulating the IL23/IL17 axis [J]. *Life Sciences*, 2022, 293: 119902. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.119902.
- [13] Ambartsumian N, Klingelhöfer J, Grigorian M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929: 339-365. DOI: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_22.
- [14] Saïding A, Maimaitiyiming D, Chen M, et al. PCMT1 knockdown attenuates malignant properties by globally regulating transcriptome profiles in triple-negative breast cancer cells [J]. *Peer J*, 2023, 11: e16006. DOI: 10.7717/peerj.16006.
- [15] Turner M, Díaz-Munoz MD. RNA-binding proteins control gene expression and cell fate in the immune system [J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(2): 120-129. DOI: 10.1038/s41590-017-0028-4.
- [16] Saito-Sasaki N, Sawada Y. S100 proteins in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(20): 3167. DOI: 10.3390/diagnostics13203167.
- [17] O'Reilly S. S100A4 a classical DAMP as a therapeutic target in fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2024, 127: 1-7. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.01.002.
- [18] E C, Wang R, Meng Z, et al. Single-cell sequencing combined with transcriptome sequencing to explore the molecular mechanisms related to psoriasis [J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2024, 17: 2197-2213. DOI: 10.2147/CCID.S484034.
- [19] 陈科, 莫诗卉, 晏世荣, 等. 钙结合蛋白 S100A4 抑制剂 Niclosamide 调节支气管上皮细胞炎症反应 [J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(11): 2262-2266, 2272. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.11.004.
- [20] Zhang X, Yin M, Zhang LJ. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 807. DOI: 10.3390/cells8080807.
- [21] Laggner M, Hacker P, Oberndorfer F, et al. The roles of S100A4 and the EGF/EGFR signaling axis in pulmonary hypertension with right ventricular hypertrophy [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 118. DOI: 10.3390/biology11010118.
- [22] Ye X, Fu Q, Xiao H. The role of RNA-binding protein HuR in lung cancer by RNA sequencing analysis [J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 813268. DOI: 10.3389/fgene.2022.813268.
- [23] Choudhary S, Zhang Y, Li X, et al. Transcriptomic landscaping of core genes and pathways of mild and severe psoriasis vulgaris [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 47(1): 219-231. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4771.
- [24] 姚秋会, 刘娅, 汪静. 抑制 EIF4E 下调 VEGFA 和 CCND1 的表达以抑制卵巢癌肿瘤进展 [J]. *系统医学*, 2024, 9(8): 32-35. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2024.08.032.
- [25] Wang D, Wang J, Yao F, et al. miR-1247-3p regulation of CCND1 affects chemoresistance in colorectal cancer [J]. *PLoS ONE*, 2024, 19(12): e0309979. DOI: 10.1371/journal.pone.0309979.
- [26] Brunie M, Pichler M, Lai C, et al. The activation of the CCND1 promoter by AP-1 and SOX transcription factors in PC3 prostate cancer cells can be prevented by anacardic acid analogs [J]. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2024. DOI: 10.1007/s12013-024-01646-6.
- [27] Verhees F, Van Der Velden L, Van Der Laan H, et al. Exploring the antiproliferative effect of PI3K/Akt/mTOR pathway and CDK4/6 inhibitors in human papillomavirus-positive and -negative head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. *International Journal of Oncology*, 2025, 66(2): 13. DOI: 10.3892/ijo.2025.5719.
- [28] 徐兵河. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的进展与未来 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 431-442. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20201223-01099.

(收稿日期: 2025-01-26)