

赵宁,底婷婷,齐聪,等. 银屑病病证结合模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 142-147.

Zhao N, Di TT, Qi C, et al. Research progress of disease-syndrome combination models of psoriasis [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(10): 142-147.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.10.019

银屑病病证结合模型的研究进展

赵 宁¹,底婷婷²,齐 聪¹,王亚卓¹,李 萍^{2*}

(1.首都医科大学,北京 100071;2.首都医科大学附属北京中医医院
北京市中医药研究所 银屑病中医临床基础研究北京市重点实验室,北京 100010)

【摘要】 银屑病是一种具有多基因遗传背景的慢性炎症性皮肤病,免疫系统紊乱是银屑病炎症发展和持续的原因,目前认为 IL-23/Th17 轴的过度激活是其主要发病机制。银屑病以红斑、鳞屑、浸润为主要特征,部分患者反复发作,给个人带来巨大的心理和经济负担。2018 版中国银屑病诊疗指南指出,银屑病基本证型为血热证、血瘀证、血燥证、热毒炽盛证、湿热蕴结证、风湿痹阻证,临床治疗需要依据不同证型辨证施治,因此银屑病的病证结合动物模型是研究中医治疗银屑病的重要基础。目前银屑病模型较多,而病证结合动物模型尚未形成体系,不能全面、整体的反映中医“证”的表现。本文对现有的病证结合模型进行了总结,以期对银屑病辨证论治研究提供较为全面的基础支持。

【关键词】 银屑病;病证结合;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 10-0142-06

Research progress of disease-syndrome combination models of psoriasis

ZHAO Ning¹, DI Tingting², QI Cong¹, WANG Yazhuo¹, LI Ping^{2*}

(1. Capital Medical University, Beijing 100071, China. 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Clinic and Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Psoriasis, Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010)

【Abstract】 Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with a polygenic genetic background. Disorder of the immune system is the cause of the development and persistence of psoriasis inflammation. It is believed that overactivation of the IL-23/Th17 axis is the main pathogenesis of psoriasis. Psoriasis is mainly characterized by erythema, scale, and infiltration, and some patients have recurrent attacks, which cause psychological and economic burdens to individuals. The 2018 edition of the Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis indicated that the basic syndrome types of psoriasis are blood-heat syndrome, blood stasis syndrome, blood dryness syndrome, heat-toxin syndrome, dampness-heat accumulation syndrome, and rheumatism obstruction syndrome. Clinical treatment needs to be based on the syndrome types of dialectical treatment. Therefore, the disease and syndrome of psoriasis combined with an animal model is an important basis to study traditional Chinese medicine in the treatment of psoriasis. There are many psoriasis models, but a combination of disease and syndrome animal model has not been established, which cannot fully and comprehensively reflect the performance of a traditional Chinese medicine syndrome. This review summarizes the existing disease-syndrome combination models to provide comprehensive basic support for the research of syndrome differentiation and treatment of psoriasis.

【Keywords】 psoriasis; disease-syndrome combination; animal model

【基金项目】 北京市自然科学基金面上项目(7212165);国家自然科学基金青年项目(81904199)。

【作者简介】 赵宁(1995—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合基础(银屑病方向)。E-mail:871859059@qq.com

【通信作者】 李萍(1965—),女,研究员,教授,博士研究生导师,研究方向:中医皮外科疾病临床及基础研究。E-mail:liping@bjzhongyi.com

银屑病是一种以皮肤红斑、鳞屑、丘疹为特征的慢性炎症性皮肤病,其病程较长,且易于复发,对患者的身体健康和精神状况造成很大的影响^[1]。目前银屑病相关动物模型种类较多,包括自发模型、外源诱发模型、异种移植模型、基因工程模型等。对中医研究银屑病来说,建立病证结合模型具有重要意义。一个合格的中医病证结合的银屑病模型,既要具有银屑病的病理特点,又要切合中医证候的特征,能够更好地从中医辨证的角度研究中药的疗效,探讨疾病病理生理变化与中医证候之间的关系,给中医治疗银屑病的基础研究提供支撑。本综述总结了相对稳定的银屑病中医病证结合模型,希望对中医研究银屑病提供基础支撑。

1 银屑病是由免疫介导的炎症性皮肤病

银屑病是一种具有多基因遗传特征的、由 T 淋巴细胞介导的炎症性皮肤病,固有免疫和适应性免疫反应的紊乱是银屑病炎症发展和持续的原因^[2]。银屑病典型表现为皮肤角化过度伴角化不全,颗粒层减少,棘层增厚,表皮突整齐向下延伸,毛细血管扩张、迂曲,并伴有淋巴细胞、中性粒细胞等浸润^[3]。在银屑病的发病过程中,树突状细胞在疾病的起始阶段起主要作用。在早期,多种因素导致角质形成细胞损伤,受损的角质形成细胞释放抗菌肽,包括 LL-37、 β -防御素和 S100 蛋白^[4]。LL-37-自身核苷酸复合物通过 Toll 样受体激活浆细胞样树突状细胞,产生 I 型干扰素(干扰素- α 和干扰素- β),促进树突状细胞的成熟,分泌肿瘤坏死因子- α 、IL-23 和 IL-12,后两者分别调节 Th17 和 Th1 细胞亚群的分化和增殖^[5]。通过不同的 T 细胞亚群激活适应性免疫反应是驱动银屑病炎症维持阶段的主要因素^[6]。Th17 细胞分泌细胞因子 IL-17、IL-22、IL-21、IL-6、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 等,破坏角质形成细胞的屏障功能并促进其增殖,增加 I 型干扰素的产生。目前认为 IL-23/Th17 免疫轴是银屑病发病机制中的主要途径,靶向 TNF- α 、IL-23 和 IL-17 以及 JAK/STAT 等信号通路的药物在临床中疗效显著^[7]。银屑病还会产生多种合并症,包括心血管疾病、代谢综合征(肥胖、高血压、血脂紊乱和糖尿病)、慢性肾疾病、胃肠道疾病、情绪紊乱和恶性肿瘤等,这些发病机制是银屑病共病的共同发病机制^[8]。这些相关的并发症在一定程度上增加了银屑病患者的人数,并导致银屑病的慢性病程和复发。

2 银屑病是由外感邪气与人体气血津液相互作用而致病

中医对于银屑病的认识历史悠久,随着现代研究技术的进步,将中医的病机与现代医学的病理生理相结合,构建了中西结合的银屑病病机理论。中医认为银屑病是由内外合邪致病。大多数医家认为本病由风、湿、热、气血等诸多因素掺杂,诸邪郁结于体表,而致营卫失调,气血运行失畅而发病^[9]。

从气血津液辨证来看,“气”的异常可以“化风”也可以“化热”,表现在皮肤上则出现瘙痒、瘾疹、红斑、灼热等;当气的生成不足或耗散过多可出现气虚,导致出血、血滞、血瘀等^[10]。银屑病的分型与治疗常以“血”为切入点,“血”的异常表现为血热、血寒、血瘀、血燥、血虚等^[11]。银屑病患者素体血中蕴热,或性情急躁,七情内伤,气机壅滞,郁久化火;或恣食辛辣肥甘,饮食失节以致脾胃失和,郁而化热;或外邪入侵,损及机体,与气血相搏,常发为血热证,表现为皮肤潮红、出血等。随着病程日久,血热证逐渐转化为血瘀证或血燥证。热盛生毒,热毒壅盛煎熬阴血,日久则瘀血蕴结,经脉阻塞,导致血瘀证,表现为疼痛、肿块、面色黧黑、肌肤甲错;血热毒邪易伤阴血,燔灼津液,又血瘀阻脉,化燥生风,风燥久羁形成血燥,出现皮肤干燥瘙痒^[12]。气血津液相互依存,相互转化,相互制约,往往病理变化也会相互影响。当气虚不能运行津液,津液输布异常,滞于某处,表现为痰饮水湿,出现水肿、渗出等;湿邪积聚日久导致濡润功能异常,表现为干燥、肥厚、结节,可见燥湿并现的表象^[13]。

气血津液与内部脏腑经络相互影响,气血津液的化生依赖于脾胃的运化功能,脾胃的运化功能减弱导致痰浊湿邪停滞积聚^[14-15]。脾虚证银屑病脾虚为本,湿蕴为标。脾气虚衰导致痰饮水湿内生,蕴久热酿成毒,合而致病,共蕴于血分而发于肌表^[16]。素体脾虚者痰湿停滞日久,津液输布不利,发为燥证,燥湿互化致本病迁延不愈^[17]。研究表明,银屑病的复发与加重同患者的情绪与精神压力密切相关,肝郁化火,血热蕴肤;肝郁气滞、血瘀肌肤;肝阴亏虚、血燥风盛;肝脾失和、湿热蕴肤;肝火犯肺、风热外袭,提倡清肝、疏肝、柔肝的治肝之法^[18-19]。银屑病的辨证应将气血津液辨证与脏腑经络辨证结合起来,审查病因,对机体的整体功能状态进行评价,才能对疾病有完整和全面的认识。

3 目前银屑病病证结合模型研究进展

动物模型对疾病的病理机制及药物的治疗作用研究是至关重要的。银屑病病证结合模型不仅表现出角质形成细胞的异常增殖、角化过度伴角化不全、炎性细胞浸润等典型银屑病样改变,同时在多种复合因素的作用下,通过模拟中医病因病机,产生类似相应中医证型的变化,将“病”与“证”相结合,有利于中医药对银屑病治疗作用的研究。

3.1 血热型银屑病及其病证结合模型

银屑病初起多为血热证,病情发展迅速,相当于西医进行期,主要表现为皮损鲜红、皮疹较多新出、鳞屑数量多,常伴有口干舌燥、心烦易怒、大便干结、小便短、舌红、苔薄黄、脉数等血热证的全身表现^[20-21]。

杜欣^[22]采用灌胃干姜、肉桂水煎剂 9 g/kg, 0.2 mL/d, 持续 2 周,并在第 7 天于小鼠背部外涂咪喹莫特乳膏 42 mg,第 15 天完成血热型银屑病病证结合模型造模,并使用该模型验证了凉血消斑汤能够抑制动物模型急性期的皮肤损伤,改善血热症状,降低体内甲状腺激素的代谢水平,治疗银屑病。

秦刚等^[23]采用给予复方热药(附子、干姜、肉桂)水煎剂灌胃 10 mL/kg, 0.2 mL/d, 连续给药 4 周建立血热证豚鼠模型,模型建立成功后,豚鼠双耳均涂抹 5% 盐酸普萘洛尔乳剂每只耳 0.1 mL,厚度约 1.0 mm (1 mL = 1 cm³),每只 10 mg,每日 2 次,连续 3 周,建立血热证银屑病豚鼠模型;并使用该模型验证了消银片对血热证银屑病豚鼠模型具有较好的治疗作用,并对免疫系统具有一定的调整作用。

杨大伟等^[24]采用给予干姜、甘草煎煮液灌胃,剂量为 10 mL/kg, 每天 1 次,并在大鼠无毛区使用 5% 盐酸普萘洛尔乳剂外涂, 0.3 g/cm², 厚度约为 1.0 mm, 每天 3 次。另外将银屑病血热证大鼠置于固定器中,垂直照射紫外灯光疗仪灯,每天 1 次,每次 1 h,共 21 d 建立血热证银屑病模型。作者采用此模型明确了土槐丹四物汤加味通过降低大鼠血清中 T3、T4、TNF- α 、IL-17 的表达水平以改善血热证型银屑病的症状^[25]。

血热型银屑病病证结合模型主要是通过中医温阳药水煎剂灌胃联合常规银屑病造模的方法诱导造模(见表 1)。但血热模型的造模方法差异不大,评价方法较少,检测手段单一,仍需进一步完善评价标准,形成稳定、可靠地造模方法。

3.2 血瘀型银屑病及其病证结合模型

血瘀证银屑病常反复发作、难以治愈,相当于西医静止期。血瘀证其病期多较久,主要表现为皮损暗红、浸润肥厚、皮损经久不退、鳞屑厚、皮疹呈硬币状或大片融合,鳞屑附着较紧,颜色紫暗或暗褐,瘙痒程度剧烈;关节活动不利、面色晦暗、唇色紫青、肌肤甲错、小便黄赤、舌质紫暗生瘀点瘀斑,脉弦细涩^[26]。

周萌等^[27]、Luo 等^[28]采用 5% 盐酸普萘洛尔乳剂均匀外涂豚鼠双耳背皮肤,同时给予半高脂高糖饲料(基础饲料加蛋黄粉、胆固醇、猪油、蔗糖)喂养。于第 2 周开始以 1 mL/kg 剂量尾静脉缓慢注射 0.1 g/L 去甲肾上腺素注射液,每天 1 次,连续 3 周。同时,将豚鼠放入冰水中每日游泳 5 min,共 20 d,并在造模第 1 天和第 10 天以 2.5 mL/kg 剂量尾静脉注射 50 g/L 小牛血清白蛋白,由此成功建立了以血液流变学为主要检测方法的血瘀证模型。作者基于此模型探讨了血府逐瘀汤及理血消银汤治疗银屑病的作用机制^[29]。

樊丹采等^[30]建立血瘀模型分为气滞血瘀型和寒凝气滞血瘀型。气滞血瘀组采用固定法联合夹尾法进行造模,每日将小鼠装入大小与小鼠体积相似的固定器中束缚 6 h,并给予夹尾刺激 5 min,其余时间活动和饮食正常,连续造模 14 d;寒凝气滞血瘀型则在气滞血瘀的基础上将小鼠放入 4℃~6℃ 冰水中每日游泳 30 min,同时将每日进食量减少至正常小鼠的 1/3。

银屑病的血瘀证模型各家造模方法类似,多采用静脉注射去甲肾上腺素、小牛血清白蛋白,喂养高脂高糖饮食,冰水游泳等方式内外因素联合进行造模(见表 1)。血瘀型银屑病模型主要按照寒凝血瘀及气滞血瘀的理论进行造模,证型表现明显、检测内容多样,是一种稳定地造模方法。

3.3 脾虚型银屑病及其病证结合模型

脾虚湿蕴型银屑病多发于四肢,其典型皮损多表现为斑块淡红,浸润肥厚,上覆较厚鳞屑,自觉瘙痒,并伴有纳呆、乏力、四肢不温、便溏、舌淡胖有齿痕、舌苔腻、脉细滑等脾虚症状。

郭菲等^[31]采用 5% 盐酸普萘洛尔乳剂均匀外涂豚鼠耳背皮肤,每日 3 次,连续 2 周;同时自第 8 天起灌服 10 mL/kg 大黄煎剂,每天 2 次,连续 7 d,进行苦寒泻下药伤及脾胃的脾虚模型造模,建立脾虚银屑病模型,并采用该模型验证了健脾解毒汤治疗银屑病的潜在机制可能与抑制炎症反应及免疫调节有关^[32]。

表 1 中医病证结合模型归纳
Table 1 Summarization of traditional Chinese medicine combination model with disease and syndrome

证型 Syndromes	干预措施 Intervention measures	动物品种 Animal breed	模型表现 Model representation		模型评定指征 Evaluation and indication	参考文献 References
			单纯模型表现 Simple model representation	中医症候表现 Symptoms of traditional Chinese medicine		
血热型 Blood-heat syndrome	干姜、肉桂水煎剂灌服+咪喹莫特乳膏外涂	BALB/c 小鼠	逐渐出现皮损肥厚、红斑、鳞屑	饮水量增加,进食量减少,体重下降自主活动次数增加	血清中 T3、T4、TNF- α 含量升高	[22]
	附子、干姜、肉桂水煎剂灌服+盐酸普萘洛尔乳剂外涂	豚鼠	皮肤潮红,表面结痂,覆白色银屑,表面粗糙、质地变硬、厚度增加	口渴喜饮,饮水量增加,进食量减少	肛温升高全血黏度 LS、MS、HS 切值均显著升高	[23]
	干姜、甘草煎煮液灌服+紫外灯光疗仪照射+盐酸普萘洛尔乳剂外涂	SD 大鼠	逐渐出现红斑、丘疹、鳞屑	口渴喜饮,饮水量增多,进食量减少,体质量减轻排便量减少,质地干硬且颜色为亮黄色	肛温升高局部皮肤温度升高血清中 T3、T4、TNF- α 、IL-17 水平升高	[24-25]
血瘀型 Blood stasis syndrome	去甲肾上腺素注射液和小牛血清白蛋白静脉注射+冰水游泳+盐酸普萘洛尔乳剂外涂+半高脂高糖饲料	豚鼠	皮损红肿,鳞屑增多,毛细血管扩张	舌质青紫瘀斑、舌下静脉曲张眼球颜色变黯	全血低切黏度、全血高切黏度、血浆比黏度、血沉、压积均明显升高血浆 ET-1、VEGF 均增加	[27-28]
	冰水游泳+进食量减少+固定器固定+夹尾刺激+盐酸普萘洛尔乳剂外涂	昆明小鼠	逐渐出现红斑、丘疹、鳞屑	体重减轻,蜷缩少动,皮毛无光泽爪甲、皮肤色黯,甚则紫黯	全血粘度升高	[30]
	固定器固定+夹尾刺激+盐酸普萘洛尔乳剂外涂					
脾虚型 Spleen-deficiency syndrome	大黄煎剂灌胃+盐酸普萘洛尔乳剂外涂	豚鼠	皮损浸润肥厚、基底潮红、上覆银白色鳞屑	泄泻、纳呆、消瘦毛发枯乱,质地稀软排便次数增加活动度减少		[31]
	大黄煎剂灌胃+己烯雌酚腹腔注射	昆明小鼠	逐渐出现红斑、丘疹、鳞屑	大、小便明显增多消瘦、少动、四肢无力、毛发枯涩	血清褪黑激素、可溶性 E 选择素、血浆内皮素-1 水平降低	[33]
	大黄煎剂灌服+限制饮食,隔日禁食+咪喹莫特乳膏外涂	BALB/c 小鼠	皮肤浸润肥厚、上覆鳞屑	拱背发抖、精神萎靡、呼吸急促、毛发蓬松、泄泻	D-木糖吸收实验水平降低	[35]
湿热型 Dampness-heat accumulation syndrome	湿热环境+高脂高糖饮食+白酒灌服+盐酸普萘洛尔乳剂外涂	豚鼠	皮肤红肿,肤温略高,覆盖鳞屑,毛细血管轻度扩张	体重减轻、纳呆、嗜睡懒动大便时干时溇	肛温升高、血脂水平升高等	[37]

郭姗姗等^[33]采用大黄伤及脾胃的方式建立脾虚模型,取生大黄冷浸过夜,煮沸后煎煮 10 min,去渣取汁,每日灌服生药 1 g/mL 大黄煎煮液每只 0.6 mL,每天 1 次,连续 7 d。同时,小鼠于造模第 5 天

开始连续 3 d 进行己烯雌酚腹腔注射,每次 0.2 mg,每日 2 次,促使阴道上皮细胞处于增殖期状态,于第 8 天结束所有造模。采用该模型发现健脾解毒汤具有降低 ET-1 和 E-selectin 的作用^[34]。

翟春艳等^[35]采用大黄煎剂灌胃 0.2 mL/20 g,每天 1 次,并限制饮食,每天 75 g/kg,隔日禁食的方式进行脾虚造模,采用背部涂抹咪喹莫特乳膏的方式进行银屑病脾虚证的造模,并使用此模型观察到健脾养血解毒方通过调节 Treg/Th17 免疫平衡,改善脾虚-银屑病复合模型小鼠银屑病皮损。

脾虚模型大多采用苦寒泻下大黄伤及脾胃的方式进行造模,在此基础上进行银屑病的复合造模,得到银屑病脾虚模型,模型的表观指征符合脾虚证的特点(见表 1),但缺乏统一的检测指标,模型的评价存在问题。

3.4 湿热型银屑病及其病证结合模型

湿热证在银屑病进行期较为多见,证见皮损潮红,浸润糜烂,鳞屑较少,好发于褶皱部位,伴胸闷纳呆、口干不渴、下肢沉重、舌质红、苔白腻或黄腻、脉滑数等^[36]。

王玉芝^[37]通过给与高脂高糖饮食、白酒进行造模,即采用 200 g/L 蜂蜜水为饮用水,并 10 g/kg 油脂与 10 mL/kg 白酒隔日交替进行灌服共 2 周后,使用 5% 的盐酸普萘洛尔乳剂均匀外涂豚鼠双耳背皮肤 3 周,并从开始涂药起隔日放入温度为 $(32 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 95% 的人工气候箱中,共 3 次,每次 3 h。使用该模型,作者验证了预防性应用玉屏银屑方可降低造模动物的 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值,调节 T 淋巴细胞免疫水平,从而达到预防或减缓银屑病发生的作用^[38-40]。

4 银屑病病证结合模型总结与展望

目前,中医对于银屑病的研究逐步深入,病证结合的模型构建显得更为重要。银屑病中医病证结合模型不仅要反应致病因素对疾病的影响,还要将“病”和“证”连接起来,既要有疾病特征又要有中医证候特征。一个贴合临床的、稳定的中医病证结合模型,对临床中医病证和中药干预的研究具有较高的价值,既避免了单纯疾病模型的局限性,又丰富了传统证候模型的内容,为动物实验的中医银屑病研究提供了新思路和新方法。

银屑病的辨证方法有很多,现有的病证结合模型大多按照相应证型的病因病机,应用灌服相应性

味的中药、模拟环境等方法模拟致病因素构建病证结合模型,如恣食辛辣肥甘,导致脾胃失和,运化失司,久而郁热化火导致血热,因此血热型银屑病模型多采用灌服辛温大热的中药,如附子、干姜、肉桂,进行血热证的造模;而血热日久,热盛生毒,热毒壅盛煎熬阴血,日久则瘀血蕴结,经脉阻塞,导致血瘀证,因此血瘀型模型也采用喂养半高脂高糖饲料的方法进行造模;湿热证在气候潮湿、高温多雨的地区更易发生,体内湿饮停聚,客邪再至,内外相引,故病湿热,因此湿热型银屑病造模从控制温度和相对湿度入手,模拟湿热环境建立模型。中医证型模型的建立不仅可以通过施加外界因素的方法进行造模,还可以从内伤七情出发构建模型,如在血瘀型银屑病模型的构建中,给与小鼠夹尾刺激,并将其长时间固定在与小鼠体积相似的固定器中,致使气机郁滞,血液运行无力,诱发血瘀。

病证结合动物模型能够一定程度的模拟疾病的某一症状、反应致病因素对疾病的影响,对中医药相关作用机制的基础研究提供了支持。但银屑病的动物模型多采用复合方法进行造模,多数模型只是从银屑病的诱发因素下手,并不能反映临床患者证候的特点,如皮损的颜色的深浅紫暗、鳞屑的干燥肥厚、舌苔、脉象等,同时也没有相应的证候量表评分,限制了证候的评价问题。此外,多数病证结合模型都采用灌服中药的方法进行中医证型的造模,此类方法能够快速得到相应的体征表现,但是与后续的中医基础研究是否存在相互作用、造模成功停药以后是否还符合相应的证型表现也未可知,如建立脾虚模型采用大黄水煎剂灌胃伤及脾胃进行造模,但大黄中含有蒽醌类、黄酮类、鞣质类,抗炎、抗肿瘤效果显著,是否与后续的研究方药产生相互作用,干扰作用机制的探讨并不明确。此外,银屑病是遗传相关疾病,目前关于银屑病的易感基因与中医证型的相关性研究较少,未来银屑病病证结合模型的探索可以在这一方向进行探索。总而言之,银屑病病证结合模型的研究还具有较大的提升空间,从精准选取造模因素、完善模型评价标准等角度出发,建立符合临床实际情况、稳定可靠地病证结合模型,是中医药防治银屑病重要的研究领域,也将为中医药的深度开发提供坚实的基础。

参考文献:

- [1] Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, et al. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis [J]. J

- Immunol, 2018, 201(6): 1605-1613.
- [2] Matos TR, O'Malley JT, Lowry EL, et al. Clinically resolved psoriatic lesions contain psoriasis-specific IL-17-producing $\alpha\beta$ T cell clones [J]. J Clin Invest, 2017, 127(11): 4031-4041.
- [3] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.
- [4] Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis [J]. J Dermatol, 2012, 39(3): 225-230.
- [5] Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(1): 135-143.
- [6] Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines [J]. J Clin Invest, 1994, 94(1): 202-209.
- [7] Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review [J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [8] Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(3): 377-390.
- [9] 姜群群, 刘玲玲, 康玲, 等. 银屑病中西医研究进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(25): 144-148.
- [10] 林鹏, 李煜, 王红梅. 从卫气营血论治寻常型银屑病 [J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1386-1391.
- [11] 范斌, 王洁, 李斌, 等. 秦万章辨治银屑病经验 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(1): 17-19.
- [12] 李顺鸿, 陈敬. 中医治疗银屑病血瘀证研究进展 [J]. 河南中医, 2020, 40(6): 969-972.
- [13] 周冬梅, 王萍, 陈维文, 等. 从血论治到气血津液论治银屑病的理论演变分析 [J]. 北京中医药, 2019, 38(8): 755-759.
- [14] 张玲. 段行武治疗寻常型银屑病经验 [J]. 中国民间疗法, 2017, 25(4): 4-5.
- [15] 胡文娟. 脾气虚证与寻常型银屑病的相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [16] 张蕊, 闵仲生. 闵仲生从脾论治寻常型银屑病经验 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(4): 330-331, 341.
- [17] 张金超, 陈朝霞, 李萍, 等. 银屑病“燥湿互化”的病机理论与“血分辨证”的关系 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1682-1684.
- [18] 李晓睿, 李咏梅. 马绍尧从肝辨治银屑病临床经验撷菁 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(6): 20-22.
- [19] 张晓彤, 高云逸, 宋坪. 寻常型银屑病中医辨证特点概况及思考 [J]. 中医杂志, 2019, 60(20): 1732-1736.
- [20] 中医研究院广安门医院. 朱任康临床经验集: 皮肤外科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979.
- [21] 李晨丹, 李领娥, 孟娇玉, 等. 中医治疗寻常型银屑病血热证研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 117-121.
- [22] 杜欣. 血热型银屑病动物模型的建立及凉血消斑汤对其治疗作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [23] 秦刚, 李洋, 杨志敏, 等. 银屑病(血热证)豚鼠复合模型的建立及评价研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2176-2180.
- [24] 杨大伟, 贾颖, 张皎皎. 基于血热证探讨银屑病病证结合动物模型的构建 [J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 16-18, 23.
- [25] 杨大伟. 银屑病血热证大鼠模型的建立及土槐丹四物汤加味对其作用机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [26] 郭昕炜, 王萍, 周冬梅, 等. “精-气-血-津液”综合辨证体系论治银屑病 [J]. 北京中医药, 2019, 38(9): 859-862.
- [27] 周萌, 伍秋云, 陈会茹. 银屑病血瘀证动物模型的构建探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1161-1163.
- [28] Luo Y, Ru Y, Zhao H, et al. Establishment of mouse models of psoriasis with blood stasis syndrome complicated with glucose and lipid metabolism disorders [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 6419509.
- [29] 梁莹, 周萌. 活血化瘀中药复方对小鼠银屑病模型的影响 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(26): 9-11.
- [30] 樊丹采, 邓时贵, 卢传坚, 等. 血瘀致银屑病动物模型的建立及评价 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2812-2814.
- [31] 郭菲, 刘红霞. 银屑病脾虚证豚鼠模型构建初探 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 242-245.
- [32] 郭菲, 文谦, 丰靓, 等. 脾解毒汤对脾虚型银屑病豚鼠模型的实验研究 [A]. 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 2015 全国中西医结合皮肤性病学术年会论文汇编 [C]; 2015.
- [33] 郭姗姗, 郭菲, 刘红霞. 银屑病模型与脾虚证银屑病病证结合模型相关指标的差异 [J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(4): 416-419.
- [34] 高源, 刘红霞. 健脾解毒汤对小鼠银屑病样模型的血管活性因子的影响 [J]. 新疆医学, 2011, 41(6): 122-125.
- [35] 翟春艳, 底婷婷, 王燕, 等. 健脾养血解毒方通过调节 Treg/Th17 免疫平衡改善脾虚-银屑病复合模型小鼠银屑病样皮损 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2888-2893, 3103-3106.
- [36] 周继福. 中医辨证施治银屑病临床经验 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(3): 340-341.
- [37] 王玉芝. 银屑病湿热证动物模型的构建 [J]. 山东中医杂志, 2013, 32(7): 489-490.
- [38] 王玉芝. 玉屏银屑方对湿热证型银屑病动物模型免疫调节作用的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [39] 王玉芝. 玉屏银屑方对湿热证型银屑病动物模型 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 江西中医药, 2013, 44(1): 69-71.
- [40] 王玉芝. 预防性应用玉屏银屑方对湿热证型银屑病动物模型细胞免疫功能影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 22-24.

[收稿日期] 2021-12-29