

本文引用: 刘均瑜, 鲍秋羽, 冯瑞瑶, 黄秋锦, 席建元. 基于“血热伤阴”理论探讨银屑病坏死性凋亡的病机与治疗策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(6): 1213–1220.

基于“血热伤阴”理论探讨银屑病坏死性凋亡的病机与治疗策略

刘均瑜¹, 鲍秋羽¹, 冯瑞瑶¹, 黄秋锦², 席建元^{1*}

1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 银屑病是一种以免疫失衡为核心机制的慢性炎症性皮肤病, 临床常表现为皮损反复发作、治疗困难, 并可伴发多系统并发症。细胞坏死性凋亡通过受体相互作用蛋白质激酶 1(RIPK1)/RIPK3 混合谱系激酶结构域样蛋白质(MLKL)信号通路介导角质形成细胞膜破裂与损伤相关分子模式释放, 参与银屑病炎症放大与屏障损伤。银屑病归属于中医学“白疔”“白疔”范畴, 核心病机为血热伤阴、热毒壅盛、灼伤阴液, 致使血热内扰、肌肤失养、燥瘀互结。在系统梳理银屑病发病机制的基础上, 从血热炽盛、灼伤阴液、瘀阻络脉三个阶段反映银屑病的临床演变规律, 剖析“血热伤阴”理论与坏死性凋亡病机的一致性, 明确坏死性凋亡在银屑病进展与迁延中的分子病理作用, 为银屑病辨证论治与靶向干预提供理论基础与实践路径。

〔关键词〕 银屑病; 血热伤阴; 坏死性凋亡; RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路; 银屑病平丸

〔中图分类号〕 R275

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.06.017

Pathogenesis and therapeutic strategies of necroptosis in psoriasis based on the theory of "blood heat injuring yin"

LIU Junyu¹, BAO Qiuyu¹, FENG Ruiyao¹, HUANG Qiu Jin², XI Jianyuan^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with immune imbalance as its core mechanism. Clinically, it is characterized by recurrent skin lesions, refractory to treatment, and is often associated with multisystem complications. Necroptosis, mediated by the receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1)/RIPK3/mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) signaling axis, induces keratinocyte membrane rupture and the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs), thereby participating in the amplification of inflammation and impairment of the skin barrier in psoriasis. Psoriasis falls within the categories of "white scaling skin" and "white lichen" in TCM. Its core pathogenesis involves blood heat injuring yin, with exuberant heat toxin scorching yin fluids, leading to internal disturbance of blood heat, malnutrition of the skin, and intermingling of dryness and blood stasis. Based on a systematic review of the pathogenesis of psoriasis, this paper delineates the clinical evolution pattern through three stages—exuberance of blood heat, depletion of yin fluids, and obstruction of the collaterals by blood stasis—to reflect the progressive changes in psoriasis. Furthermore, it analyzes the consistency between the theory of "blood heat injuring yin" and the pathogenesis of necroptosis, and clarifies the molecular pathological role of

〔收稿日期〕 2025-12-21

〔基金项目〕 湖南省教育厅重点项目(23A0276); 湖南中医药大学校院联合基金一般项目(2025XYLH025)。

〔通信作者〕 * 席建元, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: Xijianyuan2010@126.com。

necroptosis in the progression and persistence of psoriasis. Building on this understanding, this paper proposes a TCM intervention strategy centered on clearing heat and cooling blood, nourishing yin and moistening dryness, and circulating blood and eliminating stasis. It further elaborates on the modern mechanisms by which representative formulas such as Xijiao Dihuang Decoction, Qingying Decoction, and Yinxieping Pill improve psoriasis through the regulation of inflammatory pathways and cell death patterns, thereby providing a theoretical basis and practical pathway for the pattern differentiation and targeted intervention of psoriasis.

〔**Keywords**〕 psoriasis; blood heat injuring yin; necroptosis; RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway; Yinxieping Pill

银屑病是一种由免疫失衡驱动的慢性复发性炎症性皮肤病,临床表现以红斑、鳞屑、浸润肥厚及瘙痒为主,常伴关节炎、代谢综合征及心理障碍等症状,严重影响患者生活质量与社会功能^[1]。流行病学研究表明,银屑病的全球平均患病率为 2%~3%,不同地区和人群间差异明显,北欧及北美地区可达 3%~4%,我国患病率约为 0.47%,患者总数超过 650 万^[2]。近年来,随着城市化进程加快、生活方式改变及环境压力增加,银屑病发病率呈上升趋势,已成为不容忽视的公共卫生问题^[3]。目前,临床治疗主要包括糖皮质激素、维 A 酸类药物、光疗及生物制剂等,虽可在一定程度上缓解症状,但仍存在疗效维持时间不足、停药后易复发及部分患者耐药或依赖等问题^[4]。因此,进一步阐明银屑病慢性迁延与反复发作的机制,对于优化防治策略具有重要意义。

坏死性凋亡是一种具有显著促炎特征的程序性细胞死亡方式,近年来研究认为其在银屑病发病过程中发挥着重要作用^[5]。该过程主要由受体相互作用蛋白质激酶(receptor interacting protein kinase, RIPK) 1/RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白质(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)信号通路介导,可导致角质形成细胞膜破裂及损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)释放,进而激活白细胞介素(interleukin, IL)-23/辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)17 炎症通路,促进炎症放大、屏障破坏和免疫持续激活^[6]。因此,坏死性凋亡可能是推动银屑病慢性化和复发迁延的重要机制之一,并为靶向干预提供了新的研究视角。

银屑病归属于中医学“白疔”“白疔”等范畴,认为其病位在肌肤,关键在血分,核心多与血热内蕴、阴液受损相关^[6]。《外科正宗·白屑风第八十四》提出“血燥风毒客于脾肺”,提示本病与血热、血燥、风毒等病理因素密切相关。“血热伤阴”理论在此基础上发展而来,认为风热外袭、情志内伤或饮食失调等因素可致热毒内生,灼伤阴液,血热壅滞,肌肤失养,最

终导致皮肤红斑、脱屑、瘙痒等银屑病典型表现^[7]。从病程演变看,银屑病初起多以血热为主,久则热邪伤阴,津亏血燥,进一步可致燥瘀互结、病势缠绵^[8]。中医药治疗本病重视辨证论治与整体调节,在改善症状、减少复发方面具有一定优势。“血热伤阴”理论作为银屑病辨证论治的核心理论,与坏死性凋亡所涉及的炎症放大、组织损伤及病程迁延过程具有一定内在一致性^[9]。

综上,本文拟从“血热伤阴”理论出发,结合坏死性凋亡及 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路的相关研究,探讨银屑病持续发作和反复迁延的病机基础。结合本病反复发作、冬重夏轻、遇感染及精神应激易加重等临床特点,认为其病机演变并非单纯血热所能概括,而更符合伏热在营、久热入络、久病入血所体现的动态演变规律。在此基础上,提出以清热凉血、滋阴润燥、活血化瘀并调控坏死性凋亡为核心的中医药干预策略,以期对银屑病辨证治疗及靶向防治提供新思路与新依据。

1 “血热伤阴”理论内涵及其与银屑病的关系

1.1 “血热伤阴”理论内涵

“血热伤阴”理论源于《黄帝内经》的阴阳偏胜学说(阳胜则热、阳络伤则血外溢)。汉代张仲景在《伤寒杂病论·辨太阳病脉证并治下》中提出“热入血室”及“凉血散瘀”治法。宋金元时期,刘完素强调“六气皆从火化”,朱丹溪提出“阳常有余,阴常不足”,共同完善了阴虚火旺、血热伤阴的理论体系。“血热伤阴”核心内涵在于阐释阴液亏损与血热妄行的交互病理过程,以血热为本、阴虚为标,呈现热邪耗阴与阴虚生热的双重机制。阴液亏耗失于濡养,阴不制阳,虚火内生而灼伤营血,表现为血热动血、血瘀阻络病理变化,从而形成“阴虚-血热-瘀血”病机演变链条。《景岳全书·传忠录·阴阳篇》指出“阴虚则火动,火动则伤阴”,清晰揭示了阴虚与热邪互为因果关系,体现了阴亏生热、热邪伤阴的恶性循环。“血热伤阴”理

论强调病机虚实夹杂特征与标本兼治原则,为临床辨证施治提供了理论依据和实践指导,并构成中医认识和治疗复杂热性疾病的重要理论支撑体系^[10]。

1.2 基于“血热伤阴”理论的银屑病病机阐释

银屑病虽属慢性顽固性皮肤病,但其病机并非静止不变,而是随病程迁延呈现由实转虚、虚实夹杂、反复递进的特点。血热内蕴为本,伤阴耗液为变,燥瘀互结为果,贯穿其发生、发展及迁延全过程,而血热伤阴构成其病机演变的核心主线^[11]。据此,银屑病血热伤阴的病机演变可概括为伏热在营-久热入络-久病入血,分别对应血热为本-伤阴为变-燥瘀互结的临床阶段,三者层层深入、环环相扣,共同构成了银屑病由急性发作向慢性迁延转化的病机主线。

1.2.1 血热为本:伏热在营,外发肌肤 银屑病初起,皮肤红斑鲜明,鳞屑易脱,点状出血[奥斯皮茨征(Auspitz sign)],常伴瘙痒灼热、心烦口干、舌红苔黄、脉弦数等热象,此属血热壅盛、外发肌肤之证^[12]。《素问·阴阳应象大论篇》记载“阳胜则热”,阳热亢盛,血行加速,迫血妄行,致络脉扩张、出血。《灵枢·百病始生》载“阳络伤则血外溢”,与银屑病初期红斑鲜明、出血点可见的临床表现契合。但银屑病之血热并非一过之热,而多有伏藏之性。其反复发作提示热邪未尽,常伏于营血;冬重夏轻提示寒燥外束、腠理闭郁,伏热不易外达,郁而愈炽;感染及精神应激又可诱动伏热,使营血受扰、热毒外发。故本病初期虽以血热炽盛为表象,但其病机实质更近于伏热在营、发于肌表。“伏”揭示了银屑病血热之隐匿、缠绵与易复发的根本特征。

1.2.2 伤阴为变:久热不解,入络耗津 病程迁延,热邪留恋不解,煎灼阴津,病机由血热偏盛渐转入热灼阴伤。此期皮损常由鲜红转为暗红,鳞屑增厚,干燥脱落,瘙痒夜间加重,兼见口燥咽干、舌红少津等阴伤表现。《景岳全书·传忠录·阴阳篇》谓“阴虚则火动,火动则伤阴”,提示热盛与阴伤互为因果、相互促发。本病关键不独在热盛,更在久热。久热不解,则由营分渐及络脉,灼津伤液,致肌肤失濡、脉络失养,故见皮损肥厚、脱屑黏着、皲裂疼痛等表现。同时,津亏则血涩,血行不畅而瘀阻渐成。《血证论·卷六·发热》所言“血热久则耗阴,阴损则血不得行而为瘀”,提示银屑病迁延期“久热入络、耗津伤阴”的病机特点。此阶段阴液耗伤与热邪内伏并存,虚实夹杂之势初显。

1.2.3 燥瘀互结:久病入血,虚实夹杂 久病不愈,热邪、阴伤与血瘀相互胶结,病机由实热渐转为虚实夹杂,终致燥瘀互结、络脉痹阻。临床多表现为皮损暗红或紫暗,斑块浸润肥厚,角化明显,皲裂疼痛,鳞屑干燥坚硬,兼见舌质紫暗、脉细涩等瘀阻征象^[13]。唐容川在《血证论·卷五·瘀血》中谓“离经之血为瘀,瘀血又郁而化热”,提示瘀热互结、虚实交错的演变规律。久病入血不仅提示病邪深入血分,更反映其病理状态已由血热偏盛阶段转入阴伤失养、血行不畅、络脉痹阻的顽固阶段。此时,燥瘀互结,互为因果,燥愈甚则瘀愈重,瘀愈重则阴愈伤,形成恶性循环,成为银屑病迁延难愈、反复发作的核心病机环节。

2 银屑病现代医学机制与坏死性凋亡关联探析

2.1 银屑病病理特征

2.1.1 表皮过度增生与角化异常的病理基础 银屑病的基本病理改变主要表现为表皮过度增生、角化异常及真皮炎症细胞浸润。正常表皮更新周期约为28 d,在银屑病皮损中则缩短至3~5 d,导致角质形成细胞过度增殖、分化障碍,表现为角质层增厚、颗粒层减少或缺失、棘层肥厚及表皮延长,临床上形成典型红斑、鳞屑及蜡滴现象^[14]。此外,角质形成细胞分化过程中角蛋白表达紊乱、兜甲蛋白缺失,进一步破坏表皮屏障功能,导致脂质代谢异常、经表皮水分丢失增加,加重皮肤屏障结构与功能障碍^[14]。上述病理改变受IL-23/IL-17轴等免疫炎症网络持续驱动^[15-16]。

2.1.2 真皮炎症细胞浸润与微环境改变 真皮层炎症细胞高度浸润是银屑病的显著特征,主要包括CD4⁺T细胞、CD8⁺细胞、树突状细胞、中性粒细胞及肥大细胞等,共同构成复杂的炎症网络,形成持续活跃的免疫微环境^[17-18]。真皮乳头层毛细血管迂曲扩张、内皮细胞增生、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达升高,构成银屑病红斑及Auspitz征的解剖基础^[19]。中性粒细胞聚集形成Munro微脓肿,并通过释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)进一步放大局部炎症反应^[19]。此外,脂质代谢紊乱与氧化应激反应可导致局部酸化与氧自由基积聚,刺激感觉神经末梢,通过酸敏感离子通道3/降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)信号通路释放炎症介质,构成“神经-免疫-表皮”恶性循

环,促进皮损慢性迁延和反复发作^[20-22]。上述多维度、多机制的病理改变揭示了银屑病高度复杂的发病基础,也为其精准治疗和免疫靶向干预提供了理论依据。

2.2 银屑病中的免疫异常机制

银屑病免疫病理机制以 T 细胞亚群动态失衡为特征,其中以 Th17/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)轴失衡为核心,伴随 Th1 亚群显著优势激活与 Th2 亚群功能抑制,共同构建持续性促炎微环境^[23]。树突状细胞分泌 IL-23 诱导 Th17 细胞异常扩增,并释放大量的 IL-17A 与 IL-22,直接促进角质形成细胞异常增殖,招募并激活中性粒细胞形成微脓肿^[24-25]。黑色素瘤缺乏因子 2/伊卡洛斯家族锌指蛋白 2 信号通路的异常使 Treg 细胞数量减少、功能受损,进一步削弱免疫抑制能力^[26]。此外,Th1 细胞分泌高水平 IFN- γ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,强化巨噬细胞与树突状细胞活化,加剧炎症级联反应^[27]。而 Th2 细胞所分泌的抗炎因子 IL-4、IL-13 则明显减少,进一步加重促炎与抗炎机制之间的失衡^[28]。表皮中富集的 $\gamma\delta$ T 细胞(gamma delta T cell, $\gamma\delta$ T)通过释放 IL-17 在疾病早期发挥炎症启动作用,17 型细胞毒性 T 细胞则强化组织损伤与免疫激活,推动免疫网络的复杂化与持久化^[29]。

银屑病炎症的长期持续性与反复迁延在很大程度上由 IL-23/IL-17 细胞因子轴驱动,形成稳定自我放大的炎症网络。IL-23 作为上游启动因子,由树突状细胞分泌后激活 Th17 细胞并诱导其增殖,维持炎症记忆细胞归巢于皮肤;下游效应因子 IL-17A/F 通过促进角质形成细胞释放趋化因子与抗菌肽,加剧免疫细胞的募集和炎症扩散^[30]。同时,IL-17 抑制角质形成细胞正常分化,加重皮肤屏障功能障碍与角化异常,并通过上调 VEGF 诱导真皮乳头层毛细血管扩张,表现为银屑病典型临床特征^[31]。此外,TNF- α 作为炎症网络中的关键枢纽分子,通过激活核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路加强树突状细胞成熟,进一步增加 IL-23 的分泌,强化炎症因子之间的正反馈循环^[31]。同时,IL-22 与 IFN- γ 分别促进表皮异常增生和增强抗原呈递细胞功能,进一步巩固免疫失衡状态,加重病情迁延难愈的临床表现^[25]。

2.3 坏死性凋亡在银屑病中的表达特征与功能意义

坏死性凋亡是由 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路调控的程序性炎症细胞死亡方式^[32]。在 TNF- α 等炎

症介质持续刺激且伴随胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease)-8 功能受抑或失活时,RIPK1 经去泛素化后与 RIPK3 结合形成坏死小体,继而促使 MLKL 磷酸化激活并转位至细胞膜,导致膜通透性增加、细胞膜破裂及胞内物质外泄,最终引发炎症性细胞死亡^[33-34]。研究表明,银屑病皮损中角质形成细胞内 RIPK1、RIPK3 及磷酸化 MLKL 的表达明显升高,提示坏死性凋亡处于活跃状态,并与表皮异常增殖、屏障损伤及局部炎症维持密切相关^[35]。与免疫静默细胞凋亡不同,坏死性凋亡伴随细胞膜完整性丧失,可释放高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)、IL-1 α 等 DAMP,进一步激活局部免疫反应^[34]。因此,RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路不仅是坏死性凋亡发生的分子基础,也是连接角质形成细胞损伤、屏障破坏与炎症扩增的重要病理通路。

从功能上看,RIPK1/RIPK3/MLKL 信号轴异常激活,一方面可增加角质形成细胞发生坏死性凋亡,促进鳞屑形成、皮肤干燥及经表皮水分丢失增加;另一方面,坏死性凋亡过程中释放的 DAMP 可持续刺激树突状细胞、中性粒细胞及 T 细胞等免疫细胞活化,上调局部促炎性细胞因子表达,维持炎症微环境高活化状态。在持续炎症刺激下,该信号轴又可进一步放大组织损伤与炎症反应,形成“信号轴激活-膜破裂-炎症介质释放-局部炎症加重”的正反馈过程^[36-37]。此外,坏死性凋亡还与凋亡、焦亡等细胞死亡方式存在交叉调控,其中 Caspase-8 是调控死亡方式转换的重要分子开关,RIPK3 亦可能通过激活中性粒细胞、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)炎症小体等途径与焦亡相关信号发生联系^[34]。坏死性凋亡与银屑病关键免疫轴之间可能存在多层级关联。TNF- α 、IFN- γ 等促炎信号为坏死性凋亡提供启动背景,MLKL 介导的膜破裂及胞内危险信号释放又可促进树突状细胞成熟和先天免疫活化,促进 IL-23 分泌^[38]。同时,局部 Th17 反应增强后,IL-17A/F 及相关炎症网络又进一步维持角质形成细胞高应激状态,从而形成“炎症因子-坏死性凋亡-先天免疫再激活-IL-23/Th17 轴持续活化”的闭环。

3 “血热伤阴”理论与银屑病坏死性凋亡的契合关系

3.1 “血热伤阴”理论视角下坏死性凋亡机制的阐释

“血热伤阴”理论并非单纯指热邪炽盛或津液亏耗,而是揭示银屑病在持续促炎刺激背景下,由热盛向阴伤,再向燥瘀互结递进演化的病机主线。结合前文“伏热在营-久热入络-久病入血”的病程特点,可见银屑病并非一过性炎症性损伤,而是局部炎症持续、组织稳态失衡与修复受限相互交织的慢性病理过程。现代病理学机制表明,银屑病皮损局部长期存在 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-17A 、 $\text{IFN-}\gamma$ 等促炎性细胞因子高表达,伴随氧化应激增强、微血管扩张、表皮屏障受损及角质形成细胞代谢负荷增高,这种持续性高炎症、高应激状态可在一定程度上对应中医所言血热内蕴的病理背景^[39]。在此基础上,伤阴宜理解为机体局部稳态维持能力下降,而非狭义的体液减少。银屑病患者表皮屏障破坏、经表皮水分丢失增加、脂质代谢紊乱、抗氧化储备下降及线粒体稳态受损,提示组织对炎症打击的耐受性下降,细胞膜稳定性与修复能力减弱。若将其置于血热持续存在的背景下理解,则伤阴实质上反映了角质形成细胞在长期炎症刺激下由“可逆性应激状态”向“损伤性死亡易感状态”转变的病理过程。

Caspase-8 可能是连接血热伤阴与坏死性凋亡的重要分子开关。Caspase-8 通过切割 RIPK1 和 RIPK3,限制坏死小体形成,使受损细胞更多进入相对免疫静默的凋亡程序。而在银屑病持续促炎、氧化应激和屏障损伤并存的微环境中, $\text{TNF-}\alpha$ 等死亡受体相关信号长期活化,伴活性氧蓄积、线粒体功能障碍及炎症小体相关通路异常,可能削弱 Caspase-8 对 RIPK1/RIPK3 的负调控,促使细胞死亡方式由凋亡偏向 RIPK1/RIPK3/MLKL 介导的坏死性凋亡。持续的血热代表的高炎症、高应激背景,与伤阴所体现的组织脆弱性和稳态失衡相叠加,可能共同造成细胞死亡程序关键环节的失衡。这种由持续炎症、高应激与组织脆弱共同促成的死亡方式失衡,在一定程度上可视为血热内扰、热毒渐陷、乘虚入里的微观病理表达。这一推断目前仍主要建立在机制整合层面,尚有待银屑病特异性实验研究进一步证实。

3.2 坏死性凋亡与银屑病病程演变的对应关系

银屑病具有反复发作、冬重夏轻、易受感染及精神应激诱发等临床特点,提示其病程并非线性发展,而是处于反复启动、炎症放大与迁延固化交替出现的动态过程中。坏死性凋亡贯穿这一病程演变,并可能构成连接炎症波动、组织损伤与慢性化转归的关键节点^[5]。在急性进展期,局部炎症因子迅速升高,角质形成细胞增殖与分化异常明显,RIPK1、RIPK3 及 MLKL 相关分子表达上调,坏死性凋亡活化增强,促使细胞膜破裂及 DAMP 释放,推动红斑扩大、鳞屑增多和炎症扩散^[40]。该阶段病邪虽外见于肌表,但其病机根本并非单纯热盛外发,而更符合伏热在营、外发肌肤的特点,即局部已存在潜在促炎基础,一旦受感染、情志刺激或季节变化诱导,即可迅速转化为临床可见的炎症暴发。进入迁延期后,炎症刺激持续存在,Caspase-8 介导的死亡调控失衡未获纠正,坏死性凋亡持续活化,细胞损伤与 DAMP 释放不断累积,进一步加剧免疫细胞募集与激活,形成持续性“坏死性凋亡-先天免疫激活- IL-23/IL-17 轴放大-角质形成细胞再损伤”的炎症放大效应,此时病机已由热盛转入久热入络、灼津伤阴,更能解释银屑病炎症迁延不解、鳞屑增厚与瘙痒顽固并见的临床现象。直至慢性稳定或顽固阶段,局部屏障稳态、微循环状态及组织修复能力进一步失衡,坏死性凋亡所致的细胞死亡与炎症反应相互促进,形成较稳定的正反馈环路,导致皮损肥厚、皲裂、色暗及反复发作,呈现迁延难愈之势,与久病入血、燥瘀互结的病机特征相一致。因此,坏死性凋亡不仅参与银屑病发作,更可能通过持续释放促炎危险信号、维持免疫轴高活化与加剧屏障脆弱性,成为其慢性化、顽固化的重要机制之一。

银屑病“冬重夏轻”对应的寒冷、干燥等季节性环境因素,可进一步激活处于易感状态的细胞,更易发生坏死性凋亡。寒冷、干燥环境可加重表皮屏障受损和经表皮水分丢失,降低局部组织耐受阈值,使既有“伏热”更不易外达,炎症更易郁积;感染和精神应激则可通过增强 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$ 等炎症信号分子表达及增强神经免疫应答,促使坏死性凋亡相关通路反复被激活^[41]。因此,银屑病的复发性并非仅由炎症重新出现所致,更可能与皮肤局部残留的炎症记忆、组织脆弱性及坏死性凋亡敏感状态持续存在有关。综上,坏死性凋亡是连接炎症持续、组织

损伤与病程迁延的重要病理环节,从现代机制层面揭示了银屑病由热盛到阴伤、由炎症活跃到顽固迁延的动态演变过程,为辨证施治及靶向干预提供了病理依据。

3.3 基于“血热伤阴”理论的坏死性凋亡干预策略

从“血热伤阴”理论出发,银屑病治疗当以清热凉血、滋阴润燥、活血化瘀为基本原则,其目的在于阻断“炎症持续-阴伤失养-燥瘀互结-病势迁延”的病理链条,并从整体上干预坏死性凋亡相关过程。研究证实,清热凉血法可显著抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-17 、 IL-23 等炎症因子的释放,减轻持续性炎症刺激,从源头上减少坏死性凋亡的启动^[42-45]。滋阴润燥法可能通过改善皮肤干燥状态及相关神经免疫异常,间接减轻炎症持续和组织损伤^[46]。活血化瘀法可改善局部微循环,减轻炎症损伤,遏制坏死性凋亡所引发的恶性循环^[47-48]。因此,“血热伤阴”理论下的治疗思路,并非针对单一炎症因子或单一通路,而是通过多层面调节炎症状态、组织稳态与微循环环境,实现对坏死性凋亡相关病理环节的综合干预。

银屑平丸作为基于“血热伤阴”理论应用于银屑病治疗的代表性方剂,由生地黄、赤芍、紫草、大青叶等药物组成,体现了清热凉血、滋阴润燥、活血化瘀并用的组方特点^[49-50]。现代药理研究表明,银屑平丸可抑制核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含

热蛋白结构域受体 3 炎症小体激活,抑制焦亡及坏死性凋亡的发生^[51];同时通过调控 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 等关键炎症信号通路,有效降低促炎性细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-17 、 IL-23 的释放,纠正 Th17/Treg 免疫失衡,显著改善皮损及炎症状态^[50]。以上提示基于“血热伤阴”理论的中医药干预,可能并非直接针对 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号轴某一点发挥作用,而是通过调节持续炎症、高应激状态及组织脆弱性,间接影响坏死性凋亡发生发展的内在条件。由此可见,以清热、养阴、活血为核心的综合干预策略,与银屑病坏死性凋亡“炎症持续-损伤放大-病程迁延”的病理过程具有较高契合性,也为中医药参与该病靶向防治提供了理论依据和实践方向。

综上所述,“血热伤阴”理论与坏死性凋亡机制之间存在深刻契合,详见图 1。二者的结合不仅揭示了银屑病的中西医病机内涵,也为临床治疗提供了明确的理论指导和有效的实践路径。

4 结语

坏死性凋亡在炎症放大、组织损伤及病程迁延中发挥重要作用,与中医学“血热伤阴”理论中热盛灼津、肌肤失养、病久入络、燥瘀互结的病机环节高度一致。然而,现有研究仍存在局限:证候与关键分子 (RIPK1 、 RIPK3 、 MLKL 、 Caspase-8) 对应关系证据不

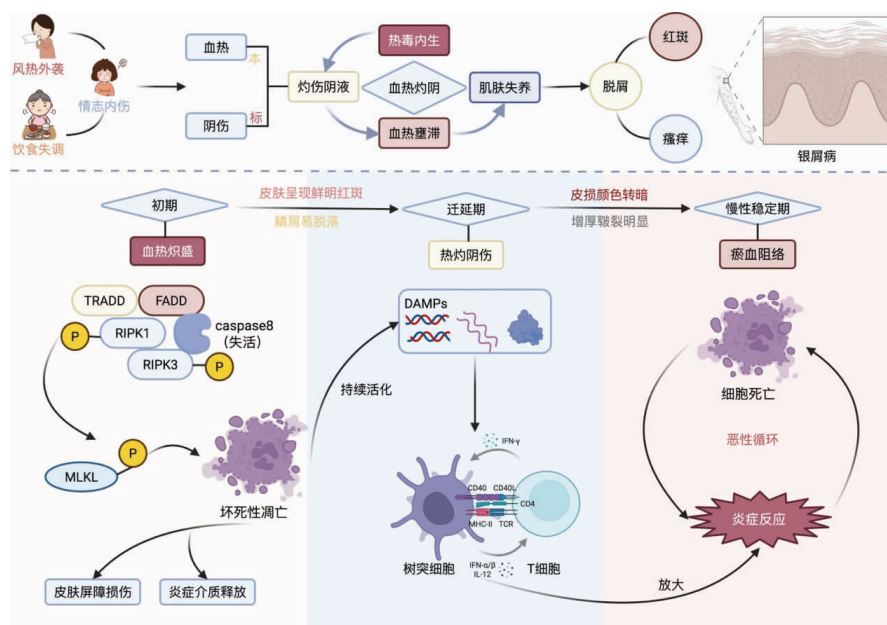


图 1 银屑病“血热伤阴”中医病机与坏死性凋亡介导炎症发病机制的对应耦合模式图

Fig.1 Schematic diagram of the corresponding coupling between TCM pathogenesis of "blood-heat injuring yin" and necroptosis-mediated inflammatory mechanism in psoriasis

注:TRADD.肿瘤坏死因子受体 1 型相关死亡结构域蛋白;FADD.Fas 相关死亡结构域蛋白;CD40.分化簇 40;CD40L. CD40 配体;TCR.T 细胞受体;MHC-2.主要组织相容性复合体 2 类。

足,临床研究缺乏大样本随机对照试验,复方作用机制及效应物质尚不明确等。未来应在证候分层基础上加强关键分子的动态监测,推动基础与临床深度融合。

综上,“血热伤阴”理论为阐释银屑病的演变规律及坏死性凋亡机制提供了理论依据。以清热凉血、滋阴润燥、活血化瘀为核心的中医药干预,可通过多层次调控炎症与细胞死亡失衡,为银屑病精准治疗及中西医协同发展提供理论与实践基础。

参考文献

- [1] Pan Y H, Zou J Y, Hu T Y, et al. Psoriasis: A multidimensional review of onset, progression, treatment, and the evolution of disease models[J]. *Molecular diagnosis & Therapy*, 2025, 29(3): 345–366.
- [2] Chakith M R S, Pradeep S, Gangadhar M, et al. Advancements in understanding and treating psoriasis: A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches[J]. *PeerJ*, 2025, 13: e19325.
- [3] Ravangard R, Mirzaei M, Ghahartars M, et al. Economic burden of psoriasis in southern Iran in 2022[J]. *Archives of Public Health*, 2024, 82(1): 104.
- [4] McCoy T, Natorelli N, Pan A, et al. Systematic review and estimated cost–efficacy of biologics compared with narrowband ultraviolet B light for the treatment of moderate to severe psoriasis and atopic dermatitis[J]. *International Journal of Dermatology*, 2023, 62(8): 986–999.
- [5] Duan X R, Liu X X, Liu N, et al. Inhibition of keratinocyte necroptosis mediated by RIPK1/RIPK3/MLKL provides a protective effect against psoriatic inflammation[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(2): 134.
- [6] 曾碧君, 蒋谷芬, 周红霞, 等. 清热凉血粥对血热内蕴证银屑病患者和动物模型角质形成细胞增殖与皮肤炎症的影响[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2023, 37(9): 1008–1015.
- [7] 陈实功, 原撰. 徐慎庠, 考订. 外科正宗考订[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2023: 269.
- [8] 解主程, 唐亚平, 席建元. 银屑平丸联合穴位贴敷治疗血热证银屑病疗效及对血清炎症因子的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(11): 2610–2613.
- [9] 李欣, 张博. 银屑病慢病管理专家共识[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2025, 39(7): 709–734.
- [10] 何海艳, 张雨冰, 焦滕震, 等. 贾颖教授从“血”内外合治银屑病临床经验[J]. *山西中医药大学学报*, 2026, 27(1): 80–85.
- [11] 普思琪, 孙丽蕴. 再谈燕京赵氏皮科流派赵炳南教授“从血论治”红皮病型银屑病[J]. *云南中医药大学学报*, 2023, 46(3): 47–51.
- [12] 王子源, 杨阳, 李冰, 等. 基于真实世界数据的银屑病关节炎临床特征与疾病进展危险因素分析[J]. *空军军医大学学报*, 2025, 46(8): 1004–1011.
- [13] Orzan O A, Tutunaru C V, Ianoși S L. Understanding the intricate pathophysiology of psoriasis and related skin disorders[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(2): 749.
- [14] Nowowiejska J, Baran A N, Flisiak I. Aberrations in lipid expression and metabolism in psoriasis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 6561.
- [15] Matei-Man A M, Vesa Ș C, Pușcaș A D, et al. Assessment of TNF- α , IL-12/23, and IL-17 in psoriasis: Only TNF- α reflects clinical response after 12 weeks of biologic treatment[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2025, 47(5): 368.
- [16] Man A M, Orășan M S, Hoteiuc O A, et al. Inflammation and psoriasis: A comprehensive review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(22): 16095.
- [17] Lowes M A, Russell C B, Martin D A, et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses[J]. *Trends in Immunology*, 2013, 34(4): 174–181.
- [18] Luengas-Martinez A, Ismail D, Paus R, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-A downregulates angiogenesis in psoriasis: A pilot study[J]. *Skin Health and Disease*, 2023, 3(5): ski2.245.
- [19] Zhang J K, Feng Y H, Shi D M. NETosis of psoriasis: A critical step in amplifying the inflammatory response[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1374934.
- [20] Tortajada-Pérez J, Del Valle Carranza A, Trujillo-Del Río C, et al. Lipid oxidation at the crossroads: Oxidative stress and neurodegeneration explored in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(1): 78.
- [21] Kim J, Moreno A, Krueger J G. The imbalance between Type 17 T-cells and regulatory immune cell subsets in psoriasis vulgaris[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1005115.
- [22] Liu T M, Li S, Ying S N, et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: From bench to bedside[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 594735.
- [23] Xin Y, Yang M, Zhao Z D, et al. AIM2 deficiency in CD4⁺ T cells promotes psoriasis-like inflammation by regulating Th17–Treg axis via AIM2–IKZF2 pathway[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2025, 150: 103351.
- [24] Qu Y Y, Li D M, Xiong H B, et al. Transcriptional regulation on effector T cells in the pathogenesis of psoriasis[J]. *European Journal of Medical Research*, 2023, 28(1): 182.
- [25] Kao Y S, Lauterbach M, Lopez Krol A, et al. Metabolic reprogramming of interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells promotes ACC1-mediated de novo lipogenesis under psoriatic conditions[J]. *Nature Metabolism*, 2025, 7(5): 966–984.
- [26] Whitley S K, Li M S, Kashem S W, et al. Local IL-23 is required for proliferation and retention of skin-resident memory TH17 cells[J]. *Science Immunology*, 2022, 7(77): eabq3254.

- [27] Xu S, Cao X T. Interleukin-17 and its expanding biological functions[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2010, 7(3): 164-174.
- [28] Haertlé J, Kienlin P, Begemann G, et al. Inhibition of IL-17 ameliorates keratinocyte-borne cytokine responses in an in vitro model for house-dust-mite triggered atopic dermatitis[J]. Scientific Reports, 2023, 13: 16628.
- [29] Chen W C, Wen C H, Wang M, et al. IL-23/IL-17 immune axis mediates the imiquimod-induced psoriatic inflammation by activating ACT1/TRAF6/TAK1/NF- κ B pathway in macrophages and keratinocytes[J]. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2023, 39(8): 789-800.
- [30] Speckaert R, Belpaire A, Lambert J, et al. Th pathways in immune-mediated skin disorders: A guide for strategic treatment decisions[J]. Immune Network, 2024, 24(5): e33.
- [31] Li L S, Liu J, Lu J Y, et al. Interventions in cytokine signaling: Novel horizons for psoriasis treatment[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1573905.
- [32] Li S F, Li H, Zhou Z X, et al. A viral necrosome mediates direct RIPK3 activation to promote inflammatory necroptosis[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2025, 122(22): e2420245122.
- [33] Ding Z C, Wang R, Li Y H, et al. MLKL activates the cGAS-STING pathway by releasing mitochondrial DNA upon necroptosis induction[J]. Molecular Cell, 2025, 85(13): 2610-2625, e5.
- [34] Fritsch M, Günther S D, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.
- [35] Broz P. Pyroptosis: Molecular mechanisms and roles in disease[J]. Cell Research, 2025, 35(5): 334-344.
- [36] Wang Z H, Shi D M. Research progress on the neutrophil components and their interactions with immune cells in the development of psoriasis[J]. Skin Research and Technology, 2023, 29(7): e13404.
- [37] Gao J, Xiong A Y, Liu J L, et al. PANoptosis: Bridging apoptosis, pyroptosis, and necroptosis in cancer progression and treatment[J]. Cancer Gene Therapy, 2024, 31(7): 970-983.
- [38] Ocansey D K W, Qian F, Cai P P, et al. Current evidence and therapeutic implication of PANoptosis in cancer[J]. Theranostics, 2024, 14(2): 640-661.
- [39] Wang Y, Zang J X, Liu C, et al. Interleukin-17 links inflammatory cross-talks between comorbid psoriasis and atherosclerosis[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 835671.
- [40] Li Q Q, Yang T, Ren J J, et al. RIPK3 promotes skin inflammation by enhancing IL-36 α signaling and necroptosis in keratinocytes[J]. Cell Death & Disease, 2025, 16: 759.
- [41] Alotiby A. Immunology of stress: A review article[J]. Journal of Clinical Medicine, 2024, 13(21): 6394.
- [42] 王 鹏, 符 磊, 陈 浪, 等. 加味清营汤对寻常型银屑病血热证患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(12): 1709-1712.
- [43] 黄东明, 吕冬菊, 曲志梅. 清营汤加减联合火针治疗斑块状银屑病的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2025, 33(13): 62-66.
- [44] 俞晨卉, 蓝宏荣, 吴燕瑜, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验研究探讨犀角地黄汤治疗血热型银屑病的作用机制[J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(3): 67-74.
- [45] 张 冰, 李建伟, 刘学伟, 等. 基于生物信息学探讨犀角地黄汤治疗银屑病的作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(4): 680-686.
- [46] 齐凤琴, 姜淑凤, 富学东. 增液消银汤对银屑病患者神经肽水平的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007(9): 1071.
- [47] 向聪莲, 陈海明, 黎 莉, 等. 桃红四物汤治疗银屑病的网络药理学作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 685-693.
- [48] 牛凡琪, 董小平, 李怡霏, 等. 桃红四物汤加味治疗寻常型银屑病的临床疗效及对免疫功能和炎性因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(12): 2297-2302.
- [49] 鲍秋羽, 席建元, 刘 梨. 基于 Notch 信号通路探讨银屑平丸对银屑病模型小鼠皮损及血清炎性因子的调节作用[J]. 陕西中医, 2021, 42(8): 999-1004.
- [50] 舒 琪. 基于 Th17/Treg 失衡研究银屑平丸对 TNF- α 诱导 NHEK 细胞 IL-17A、IL-10、TGF- β 表达的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [51] 沈乐乐, 陈邦弟, 席建元. 基于 NLRP3/Caspase-1 通路探讨银屑平丸含药血清对 TNF- α 诱导的人表皮角质形成细胞焦亡的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1787-1793.

(本文编辑 田梦妍)