

寒冷暴露联合咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样病变 模型构建及开玄解毒核心方的疗效评价

孙美琪^{1,2}, 肖雪¹, 吴嘉荣^{1,2}, 李佳琦^{1,2}, 张宁馨^{1,3}, 江梦瑶^{1,2,4}, 刘欢¹, 杨斌^{1*}, 宋坪^{1,4*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 中国中医科学院研究生院, 北京 100700;

3. 北京中医药大学, 北京 100029; 4. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 目的:建立持续寒冷暴露与间歇寒冷暴露联合咪喹莫特(IMQ)诱导的银屑病样小鼠模型,并评价开玄解毒核心方(KXJD)对2类寒冷模型的干预作用。方法:选用雄性C57BL/6J小鼠,分2批进行实验。第1批36只小鼠,随机分为常温组、持续寒冷组(10℃/24h)与间歇寒冷组(10℃/6h),每组再设正常与模型(外涂IMQ诱导皮损)亚组,每组6只,用于模型构建与评价;第2批54只小鼠,每组6只,在相同温度分组基础上增设KXJD组(30.42 g·kg⁻¹,连续灌胃5d)。通过银屑病皮损严重程度指数(PASI)评分、红外热成像测皮温、苏木素-伊红(HE)染色观察组织病理、免疫组化检测血管内皮生长因子(VEGF)和血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、免疫荧光法检测表皮紧密连接蛋白-1(Claudin-1)和闭合蛋白(Occludin)、酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素(IL)-10,实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测皮损组织中IL-17A、IL-23、IL-6、趋化因子配体20(CCL20)的mRNA表达,综合评价模型特征与药效。结果:各温度组模型小鼠均出现典型银屑病样皮损,与正常组比较,模型组的PASI评分升高,皮肤温度明显降低($P<0.05$),表皮增厚、角化不全及真皮炎症细胞浸润明显,炎症因子IL-17A、IL-23、IL-6、CCL20 mRNA表达水平明显升高($P<0.05$)。寒冷暴露进一步加重银屑病模型,与常温模型组比较,间歇寒冷模型组PASI总分明显升高($P<0.05$),血清IL-10未呈现代偿性升高,血管呈现CD31表达明显升高($P<0.05$)而VEGF未同步增加的特点;持续寒冷模型组真皮毛细血管迂曲扩张更显著,且IL-17A、IL-23、IL-6、CCL20 mRNA表达水平平均升至各组最高。与各模型组比较,KXJD干预后皮损明显改善,表皮厚度及炎症细胞浸润减少,皮肤温度升高,间歇寒冷KXJD组温度升高尤为明显($P<0.05$),VEGF、CD31表达下调,Claudin-1和Occludin表达得到恢复,IL-17A、IL-23的mRNA水平明显降低($P<0.05$),血清TNF-α水平下降。结论:本研究成功构建了寒冷暴露联合IMQ诱导的复合银屑病小鼠模型,证实寒冷通过加剧玄府郁闭、微循环障碍及免疫失衡加重银屑病病情,且不同寒冷模式存在机制差异:持续寒冷侧重于强化IL-23/IL-17轴炎症反应与血管生成,模拟长期寒冷环境下的慢性加重;间歇寒冷则倾向于损害免疫调节并诱发微血管内皮应激,对应气温骤变所致的急性发作。KXJD能够通过开通玄府、调节血管舒缩功能及纠正异常的免疫炎症反应,有效缓解寒冷条件下的银屑病样皮损表现。

[关键词] 寒冷暴露; 温度变化; 银屑病; 开玄解毒核心方; 模型构建

[中图分类号] R275;R285;R277 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0069-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20261126

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20260410.1058.002>

[网络出版日期] 2026-04-10 19:30:53



Construction of Mouse Models of Psoriasis-like Lesions Induced by Cold Exposure Combined with Imiquimod and Evaluation of Therapeutic Efficacy of Kaixuan Jiedu Core Prescription

SUN Meiqi^{1,2}, XIAO Xue¹, WU Jiarong^{1,2}, LI Jiaqi^{1,2}, ZHANG Ningxin^{1,3},
JIANG Mengyao^{1,2,4}, LIU Huan¹, YANG Bin^{1*}, SONG Ping^{1,4*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

[收稿日期] 2026-01-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82474521);北京市高层次创新创业人才支持计划“登峰、青苗、春蕾项目”(G202514020)

[第一作者] 孙美琪,在读硕士,从事中医药治疗皮肤病研究,E-mail:sunmeiqi828@126.com

[通信作者] * 宋坪,博士,主任医师,从事中西医结合防治皮肤病研究,E-mail:songping@vip.126.com;

* 杨斌,硕士,副研究员,从事中药药理学研究,E-mail:bean5@126.com

2. Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
4. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective:** To establish the mouse models of psoriasis-like lesions induced by continuous cold exposure or intermittent cold exposure combined with imiquimod (IMQ), and to evaluate the interventional effects of Kaixuan Jiedu core prescription (KXJD) on the two models. **Methods:** Male C57BL/6J mice were selected and classified into two experimental batches. The first batch of 36 mice was randomized into a room temperature group, a continuous cold exposure (10 °C/24 h) group, and an intermittent cold exposure (10 °C/6 h) group. Each group was further divided into a normal subgroup and a model subgroup (topical application of IMQ to induce skin lesions), with 6 mice in each subgroup, for modeling and evaluation. The second batch of 54 mice, with 6 in each group, were subjected to the same temperature grouping with an additional KXJD (30.42 g·kg⁻¹, continuous gavage for 5 days) group. Comprehensive evaluation of model characteristics and KXJD efficacy was conducted through Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scoring, skin temperature measurement by infrared thermography, histopathological observation by hematoxylin-eosin (HE) staining, detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (CD31) by immunohistochemistry, detection of Claudin-1 and Occludin by immunofluorescence assay, determination of serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL)-10 by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and quantification of mRNA levels of IL-17A, IL-23, IL-6, and chemokine ligand 20 (CCL20) in skin lesions by quantitative Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR). **Results:** Model mice in all temperature groups exhibited typical psoriasis-like skin lesions. Compared with the normal groups, the model groups showed increased PASI scores, decreased skin temperatures ($P<0.05$), obvious epidermal thickening, parakeratosis, and dermal inflammatory cell infiltration, as well as elevated mRNA levels of IL-17A, IL-23, IL-6, and CCL20 ($P<0.05$). Cold exposure further aggravated psoriasis. The total PASI score of the intermittent cold exposure model group was higher than that of the room temperature model group ($P<0.05$). The serum IL-10 did not show a compensatory elevation, and the blood vessels presented a characteristic of elevated CD31 expression ($P<0.05$) without a synchronous increase in VEGF. The continuous cold exposure model group exhibited more significant dermal capillary tortuosity and dilation, with the highest mRNA levels of IL-17A, IL-23, IL-6, and CCL20 among all groups. Compared with the respective model groups, KXJD intervention alleviated skin lesions, reduced epidermal thickness and inflammatory cell infiltration, and increased skin temperature, with the temperature increase being particularly significant in the intermittent cold exposure+KXJD group ($P<0.05$). Furthermore, KXJD down-regulated the expression of VEGF and CD31, restored the expression of Claudin-1 and Occludin, decreased the mRNA levels of IL-17A and IL-23 ($P<0.05$), and reduced the serum TNF- α level. **Conclusion:** This study successfully established compound psoriasis-like mouse models induced by cold exposure combined with IMQ. It confirms that cold aggravates the severity of psoriasis by exacerbating the closure of Xuanfu (sweat pores), microcirculation disorders, and immune imbalance. Moreover, different cold exposure patterns have distinct mechanism differences. Continuous cold exposure focuses on enhancing the inflammatory response via the IL-23/IL-17 axis and angiogenesis, simulating chronic aggravation under a long-term cold environment. Intermittent cold exposure tends to impair immune regulation and induce microvascular endothelial stress, corresponding to acute exacerbations caused by sudden temperature drops. KXJD can effectively alleviate psoriasis-like skin lesions under cold conditions by unblocking Xuanfu, regulating vasomotor function, and correcting abnormal immune-inflammatory responses.

[Keywords] cold exposure; temperature variation; psoriasis; Kaixuan Jiedu core prescription; model construction

银屑病(Psoriasis)是一种在遗传背景基础上,由环境因素如气候变化、感染、应激等诱发免疫稳态失衡而导致的慢性复发性炎症性疾病^[1]。其发病机制主要涉及固有免疫与适应性免疫系统的异常激活,从而驱动了以角质形成细胞角化不全、表皮棘层肥厚、微血管迂曲扩张及炎症细胞浸润为典型特征的组织病理学改变^[2]。流行病学显示全球银屑病患者病率为2%~3%^[3],且呈显著的“冬重夏轻”特征及地域差异:寒冷地区高发,移居温暖环境后缓解^[4]。这提示寒冷、低湿及紫外线减少等是银屑病诱发或加重的重要外部驱动因子^[5-6]。

中医药在银屑病的防治中具有整体调节优势,针对患者冬重夏轻、畏寒、胸中燥热、无汗及汗出症等临床特点,宋坪教授创新性地从“玄府”论治银屑病,提出银屑病的核心病机为“玄府郁闭,热毒蕴结”,并确立了“开通玄府、通络解毒”的治法^[7],在经典名方麻黄汤的基础上,结合临床经验自拟“开玄解毒核心方(KXJD)”。临床研究证实,KXJD治疗斑块型银屑病的有效率[银屑病面积和严重程度指数(PASI)-60]达81.89%^[8],能够有效改善银屑病患者的临床症状;多项基础研究也表明KXJD在经典银屑病小鼠模型中疗效确切,优于阳性药甲氨蝶呤^[9-10],其活性成分可

靶向结合前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)等蛋白发挥抗炎作用^[11],而这一靶点也与应激密切相关,提示KXJD可能通过减轻应激状态进而降低炎症^[12]。拆方实验进一步发现,“开玄”与“解毒”药物合理配伍后疗效优于单纯“解毒”组,证实了“开通玄府”在治疗银屑病中的重要作用^[13]。中医“玄府”作为气血津液流通的微观门户,其“热开寒闭”的生理特性与现代医学中“皮肤微循环灌注”和“体温调节”的功能关系高度契合^[14-15]：“络细即玄府”，寒冷刺激导致毛细血管收缩、汗腺闭塞即玄府闭郁,使得内热无法透达而郁结于肌表。这提示“开通玄府”法在改善寒冷诱导的微循环障碍方面具有独特的潜在优势。在银屑病基础研究领域,咪喹莫特(IMQ)诱导的小鼠模型因其高度模拟人类银屑病的表型及白细胞介素(IL)-23/IL-17轴免疫特征,是经典的银屑病动物模型^[16]。然而,既往研究多在恒温恒湿的标准实验室环境下进行,单纯的IMQ模型虽然能复刻皮损表现与免疫特征,却无法模拟临床上“寒冷诱发银屑病加重”的病理状态。在缺乏寒冷刺激条件下,难以全面评估KXJD中麻黄、桂枝通过“温通发汗”对抗寒冷诱因的独特价值。寒冷引起的皮肤血管收缩、代谢减慢,与中医“寒凝血瘀、玄府闭塞”机制高度吻合。因此,寒冷应激下IMQ诱导的银屑病样炎症反应及血管变化可能更为严重,更贴近难治性、冬季加重型银屑病的特点。基于上述背景,本研究旨在模拟临床上寒冷地区持续低温及换季气温变化对银屑病的加重效应。笔者采用“持续冷暴露”与“间歇冷暴露”分别联合IMQ诱导,构建不同冷暴露模式下的银屑病复合小鼠模型。在此基础上应用KXJD进行干预,从皮损表型、皮肤温度、炎症指标、组织病理学改变等层面系统评价其疗效,以期阐明银屑病冬重夏轻的科学内涵及进一步深入探讨KXJD的作用机制,为其临床精准应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 本研究选用无特定病原体(SPF)级C57BL/6J小鼠共90只,第1批36只,第2批54只,每组6只,雄性,6~8周龄,体质量(18±2)g。实验动物购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物合格证号SCXK(京)2021-0006,实验动物质量合格证号110011251108179783。所有小鼠饲养于中国中医科学院西苑医院动物房,并在实验前进行3d的适应性喂养。

1.2 伦理 动物实验经中国中医科学院西苑医院实验动物伦理委员会批准,伦理批号为2025XLC041-2。

1.3 药物 KXJD组成:麻黄6g(生产批号250960521)、桂枝9g(生产批号251262081)、赤芍9g(生产批号250960001)、虎杖10g(生产批号251060921)、青蒿20g(生产批号251160651)、白花蛇舌草20g(生产批号251262051)。上述药材均购自中国中医科学院广安门医院(北京康美制药有限公司),并经该院杨辉副主任药师鉴定,符合2025年版《中华人民共和国药典》标准。煎煮方式同团队前期研究,每1mL煎煮剂相当于2.96g生药(2.96g·mL⁻¹),4℃冰箱备用^[12]。凡士林(联合利华有限公司,规格50g,批号20270531AAIT);5%咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,规格3g,国药准字H20030129,批号19040440)。

1.4 试剂 血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)、表皮紧密连接蛋白-1(Claudin-1)抗体、辣根过氧化物酶(HRP)-山羊抗兔重组二抗、HRP-山羊抗小鼠重组二抗(武汉三鹰生物科技有限公司,货号分别为85898-4-RR、128674-1-AP、RGAR001、RGAM001);闭合蛋白(Occludin)抗体(英国Abcam公司,货号AB216327);血管内皮生长因子(VEGF)抗体(美国R&D公司,货号AF-493);肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-10酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,货号分别为YJ002095A、YJ037873);苏木素-伊红(HE)高清恒染试剂盒、牛血清白蛋白(BSA)、组化试剂盒二氨基联苯胺(DAB)显色剂(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号分别为G1076、GC305010、G1212);总RNA提取试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公司,货号R1200);互补DNA(cDNA)反转录试剂盒、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)SYBR Green试剂盒(上海翊圣生物科技有限公司,货号分别为11119ES60、11203ES03)。

1.5 仪器 小动物低温环境箱(中国上海达荣实业有限公司);Yoseen型手持专业级热像仪(武汉格物优信科技有限公司);TPI020型全自动脱水机(德国Leica公司);PBM-B型包埋机(中国常州普瑞斯星科技有限公司);CR-601ST型轮转式切片机(中国金华克拉泰科技有限公司);Olympus BX53F2C型显微镜(日本Olympus公司);ECLIPSE C1型正置荧光显微镜(日本Nikon公司);ENZ-COV-1型全自动染色封片一体机(中国济南恩众医疗科技有限公司);Pannoramic MIDI型病理切片扫描仪(匈牙利3DHISTECH公司);MK3型多功能酶标仪、ABI QuantStudio 6型Real-time PCR仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

2 方法

2.1 寒冷暴露银屑病模型建立及动物分组 36只小鼠随机分成6组($n=6$),包括常温组、持续寒冷暴露组、间歇寒冷暴露组三大组,每组又分为正常组与模型组,具体为常温正常组、常温模型组、持续寒冷正常组、持续寒冷模型组、间歇寒冷正常组、间歇寒冷模型组。依据以往文献,寒冷条件下饲养小鼠的温度为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$,饲养时间为 $14\text{ d}^{[17-18]}$,故本实验将常温组、持续寒冷组与间歇寒冷组小鼠置于同一房间的低温环境箱中饲养,常温组设定温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,持续寒冷组设定温度为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$,温度变化组每日9:00—15:00设定温度为 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$,其余时间设定温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,水、饲料、光照节律等各组均相同。各组小鼠在设定的温度条件下不加干预适应1周,实验前1 d使用脱毛膏及剃毛刀将36只小鼠处理至背部皮肤裸露,面积约为 $3\text{ cm}\times 2\text{ cm}$ 。模型组每日11:00将咪喹莫特乳膏 62.5 mg 均匀涂抹在小鼠背部,同时正常组小鼠背部则涂抹等量的凡士林。造模成功标准:大体观察下小鼠皮损表面出现红斑,覆有鳞屑,鳞屑呈片状,皮损肥厚,隆起明显;皮肤组织病理学检查出现表皮角质层增厚、角化过度或角化不全、棘层增厚等银屑病特征性表现;皮肤组织中IL-23、IL-17A等炎症指标的mRNA水平显著升高^[19-20]。

2.2 KXJD缓解寒冷暴露银屑病的动物分组及给药 54只小鼠随机分成9组($n=6$),包括常温组、持续寒冷暴露组、间歇寒冷暴露组3组,每组又分为正常组、模型组与KXJD组,具体为常温正常组、常温模型组、常温KXJD组、持续寒冷正常组、持续寒冷模型组、持续寒冷KXJD组、间歇寒冷正常组、间歇寒冷模型组、间歇寒冷KXJD组,模型组与KXJD组使用IMQ造模,造模方式同前,正常组涂抹凡士林,方式同前。根据团队前期研究,KXJD的2倍等效剂量即高剂量药效最佳,即KXJD组小鼠给药剂量为 $30.42\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1[11]}$ 。给药与造模同步开始,KXJD组小鼠从使用IMQ造模第1天起每日17:00予KXJD 0.2 mL 灌胃,正常组、模型组小鼠灌胃等体积蒸馏水。各组小鼠每日灌胃1次,连续5 d。

2.3 红外热成像数据采集及分析 将手持式红外热成像仪固定于三脚架上,小鼠放置于可自由活动的盒子内,固定小鼠尾部。热像仪镜头垂直于背部脱毛区域,并调整至预设 25 cm 的固定工作距离。在室温下采集小鼠背部皮损及周边区域的红外热图。每次成像前,仪器均进行校准,热图像使用配套分析软件IRToolPro进行后续处理与分析,提取皮

损区域的平均温度等参数。

2.4 样本采集 完成第5天造模干预后对小鼠禁食禁水,第6天早8点进行称体质量、拍照,而后开始取材,采用生理盐水配制的 0.3% 戊巴比妥钠溶液,以 $0.02\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ 进行腹腔注射麻醉,摘取一侧眼球并收集眼球血,然后对所有小鼠脱颈处死,收集背部皮肤。

2.5 小鼠皮损评价 采用PASI^[21-22]综合评估小鼠皮损红斑、鳞屑、增厚3项症状的严重程度。每项按0~4分评分:0分无症状,1分轻度,2分中度,3分重度,4分极重度,3项相加即为PASI评分,每日造模及第6天取材前对小鼠皮损进行拍照与评价。为避免评价偏倚,所有皮损评分采用结局评价者盲法:由2名经过培训的研究者独立进行评分,评分者不知晓动物分组及处理信息,最终评分取2人评分的平均值,当2人的评估结果意见不统一时,由第3名未参与评估的具有10年以上银屑病诊疗经验的主任医师进行复核。

2.6 HE染色观察小鼠组织病理学改变 小鼠第6天处死后取材,各组小鼠背部皮肤、肝脏、脾脏、一侧肾脏组织用甲醛固定,包埋,切片,进行HE染色,染色后使用中性树胶封片。每个标本选取3张不连续切片观察组织病理学改变,并在20倍物镜下拍照。

2.7 免疫组化法检测皮损组织VEGF、CD31表达 皮肤切片脱蜡、水化、抗原修复后,阻断内源性过氧化物酶,滴加 3% BSA,室温封闭 20 min ,石蜡包埋的皮肤切片经脱蜡、水化及抗原修复后,使用 3% 过氧化氢溶液阻断内源性过氧化物酶活性,滴加 3% BSA溶液,室温封闭 20 min ,滴加一抗VEGF($1:500$)、CD31($1:1\ 000$), $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。孵育后,磷酸盐缓冲溶液(PBS)洗涤,滴加二抗, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min ,PBS洗涤3次,滴加DAB显色并结合苏木素复染 2 min ,随后进行脱水处理并封片。切片经光学显微镜观察后,使用数字切片扫描仪摄片,阳性表达区域通过Image J软件进行定量分析。

2.8 免疫荧光法检测皮肤组织Claudin-1、Occludin表达 石蜡包埋的皮肤切片经脱蜡、梯度乙醇水化后,使用乙二胺四乙酸(EDTA)缓冲液进行热诱导抗原修复。非特异性结合位点以BSA封闭阻断。随后,切片于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下与一抗Claudin-1抗体($1:500$)、Occludin抗体($1:200$)孵育过夜。经PBS充分漂洗后,切片与荧光标记二抗在室温孵育 1 h 。再次PBS漂洗后,细胞核经 $4'$,6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)溶液染色 5 min 。染色完成后,切片以

PBS清洗,最后使用抗荧光淬灭封片剂封固,染色结果于荧光显微镜下观察并采集图像。

2.9 ELISA检测血清TNF- α 和IL-10含量 采集的血液常温放置2 h,3 000 r $\cdot$ min⁻¹,4 $^{\circ}$ C离心15 min(离心半径12 cm),取上清,ELISA测定小鼠血清TNF- α 和IL-10含量,根据试剂盒说明书提供的步骤进行操作,最后将孔板置于酶标仪,测定在450 nm波长处各孔的吸光度。

2.10 Real-time PCR检测皮肤组织中IL-17A、IL-23、IL-6、趋化因子配体20(CCL20)的mRNA表达 利用总RNA提取试剂盒进行样本总RNA的提取,随后将其逆转录成cDNA。选用甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,进行Real-time PCR检测。两步法PCR扩增程序:95 $^{\circ}$ C预变性2 min,95 $^{\circ}$ C、15 s,60 $^{\circ}$ C、15 s,72 $^{\circ}$ C退火15 s,40个循环,每个样本检测3个复孔,用2^{- $\Delta\Delta$ C_t}法进行mRNA相对定量分析。引物由北京博迈德基因技术有限公司合成,见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
GAPDH	上游 TGATGGGTGTGAACACGAG	202
	下游 AGTGATGGCATGGACTGTGG	
IL-17A	上游 TCTCCACCGCAATGAAGACC	151
	下游 CACACCCACCAGCATCTTCT	
IL-23	上游 ATCTTCAAAGGGGAGCCTGC	178
	下游 GCTGCCACTGCTGACTAGAA	
IL-6	上游 CTCTGGAGCCCAAGAAGAC	180
	下游 GACAGGTCTGTTGGGAGTGG	
CCL20	上游 ATGGCCGATGAAGCTTGTGA	152
	下游 CTCCTTGGGCTGTGTCCAAT	

2.11 统计学分析 使用GraphPad Prism 10.6.0软件进行数据统计。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD)检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。考虑到本研究分两批次

进行,首先采用独立样本 t 检验对比两批次中相同分组(正常组及模型组)的主要观察指标,结果显示批次间差异无统计学意义,故将两批次数据进行合并分析以增加统计效能。

3 结果

3.1 寒冷暴露联合IMQ诱导的小鼠银屑病样病变模型的建立及评价

3.1.1 模型构建对小鼠皮损的影响 正常小鼠的皮肤光滑,呈肉粉色。在利用IMQ诱导模型的过程中,模型组小鼠的背部皮肤病变逐渐加剧,自第3天起开始出现红斑、鳞屑等类似银屑病的病变,见图1。与各温度正常组比较,常温模型组、持续寒冷模型组、间歇寒冷模型组均在红斑、浸润、鳞屑评分及PASI总分上明显升高($P < 0.05$),提示银屑病小鼠模型均造模成功。与常温模型组比较,间歇寒冷模型组的皮肤浸润及PASI总评分明显升高($P < 0.05$),在红斑与鳞屑方面评分升高,差异无统计学意义。与常温模型组比较,持续寒冷模型组浸润评分明显升高($P < 0.05$),PASI总评分升高,差异无统计学意义,红斑与鳞屑评分差异无统计学意义,见表2、图1。

3.1.2 模型构建对小鼠背部皮肤温度的影响 红外热成像观察小鼠背部脱毛区域,结果显示,与常温正常组比较,持续寒冷正常组与间歇寒冷正常组的温度明显降低($P < 0.05$);与各温度正常组比较,相应模型组小鼠温度均明显降低($P < 0.05$)。见图2、表3。

3.1.3 模型构建对小鼠皮肤组织中IL-17A、IL-23、IL-6、CCL20 mRNA表达水平的影响 各温度组中,与正常组比较,模型组小鼠皮肤组织中IL-17A、IL-23、IL-6、CCL20 mRNA的表达水平明显升高($P < 0.05$)。与常温模型组、持续寒冷模型组比较,间歇寒冷模型组小鼠皮肤组织中IL-17A、IL-23、CCL20 mRNA的表达水平均明显升高($P < 0.05$)。见表4。

3.1.4 模型构建对小鼠真皮毛细血管迂曲扩张程度的影响 观察小鼠真皮血管图片,各温度组中,

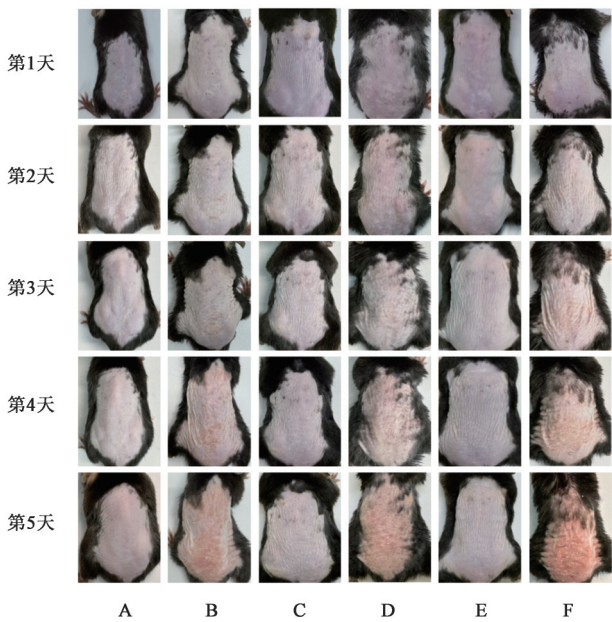
表2 模型构建对银屑病样小鼠PASI评分(第5天)的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effect of model establishment on PASI score of psoriasis-like mice (Day 5) ($\bar{x} \pm s, n=6$)

分

组别	红斑评分	浸润评分	鳞屑评分	PASI总分
常温模型组	3.33 $\pm$ 0.51 ¹⁾	2.67 $\pm$ 0.82 ¹⁾	3.17 $\pm$ 0.41 ¹⁾	9.17 $\pm$ 0.98 ¹⁾
持续寒冷正常组	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
持续寒冷模型组	3.33 $\pm$ 0.51 ^{1,2)}	3.83 $\pm$ 0.40 ^{1,2,3)}	3.17 $\pm$ 0.41 ^{1,3)}	10.33 $\pm$ 0.81 ^{1,3)}
间歇寒冷正常组	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
间歇寒冷模型组	3.67 $\pm$ 0.52 ^{1,5)}	3.83 $\pm$ 0.40 ^{1,2,5)}	3.33 $\pm$ 0.52 ^{1,5)}	10.83 $\pm$ 0.75 ^{1,2,5)}

注:常温正常组相关评分均为0分;与常温正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与常温模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与持续寒冷正常组比较³⁾ $P < 0.05$;与持续寒冷模型组比较⁴⁾ $P < 0.05$;与间歇寒冷正常组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表3、表4同)



注:A.常温正常组;B.常温模型组;C.持续寒冷正常组;D.持续寒冷模型组;E.间歇寒冷正常组;F.间歇寒冷模型组(图2、图3同)

图1 模型构建对小鼠皮损的影响

Fig. 1 Effect of model establishment on skin lesions in mice

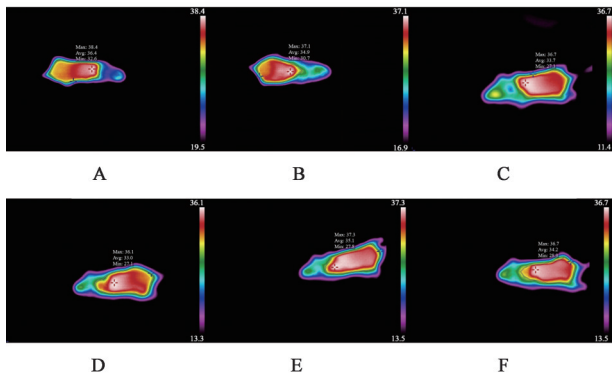


图2 模型构建对小鼠背部皮肤温度的影响

Fig. 2 Effect of model establishment on dorsal skin temperature in mice

表3 模型构建对小鼠背部皮肤温度的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effect of model establishment on dorsal skin temperature in mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	平均温度/°C
常温正常组	36.77±0.23
常温模型组	34.53±0.15 ¹⁾
持续寒冷正常组	34.03±0.67 ¹⁾
持续寒冷模型组	32.73±0.15 ³⁾
间歇寒冷正常组	34.60±0.10 ¹⁾
间歇寒冷模型组	32.97±0.68 ⁵⁾

模型组小鼠相较于正常组展现出显著的真皮毛细血管迂曲扩张现象,其中持续寒冷暴露组中的持续寒冷正常组真皮毛细血管迂曲扩张程度明显高于常温正常组、间歇寒冷正常组和持续寒冷模型组;

表4 模型构建对小鼠皮肤组织中IL-17A、IL-23、IL-6、CCL20的mRNA表达水平的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of model establishment on mRNA expression levels of IL-17A, IL-23, IL-6, and CCL20 in skin tissues of mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	IL-17A	IL-23	IL-6	CCL20
常温正常组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
常温模型组	2.66±0.38 ¹⁾	2.76±0.34 ¹⁾	3.77±0.62 ¹⁾	3.29±0.39 ¹⁾
持续寒冷正常组	1.43±0.25	1.49±0.25	1.41±0.28	1.52±0.11
持续寒冷模型组	4.96±0.74 ^{2,3,5)}	5.22±0.46 ^{2,3,5)}	4.79±0.69 ³⁾	6.05±0.86 ^{2,3,5)}
间歇寒冷正常组	1.40±0.31	1.19±0.12	1.18±0.25	1.27±0.18
间歇寒冷模型组	3.14±0.46 ⁵⁾	3.42±0.63 ⁵⁾	4.37±0.56 ⁵⁾	4.25±0.63 ⁵⁾

持续寒冷模型组真皮毛细血管迂曲扩张程度明显高于常温模型组与间歇寒冷模型组。见图3。

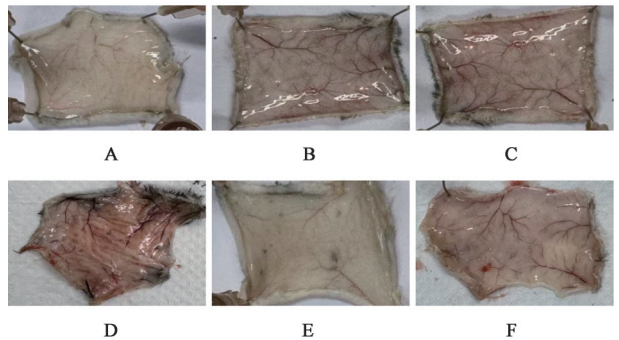


图3 模型构建对小鼠真皮毛细血管迂曲扩张程度的影响

Fig. 3 Effect of model establishment on degree of capillary tortuosity and dilation in mice

3.2 KXJD对银屑病小鼠的疗效评价

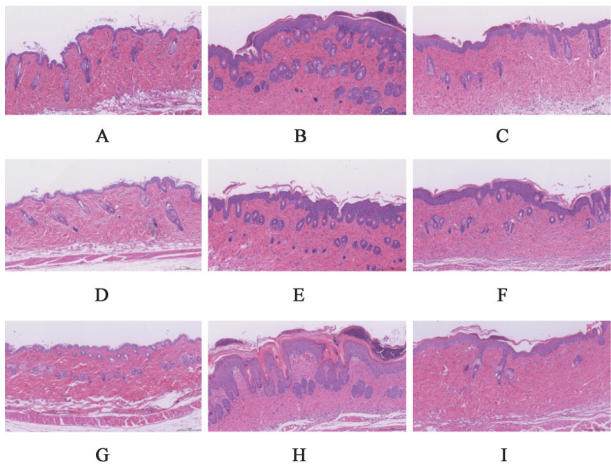
3.2.1 KXJD对银屑病小鼠皮损的影响 皮肤组织病理学显示,在各温度组中,与正常组比较,模型组小鼠表皮厚度均明显增加,并伴有表皮过度角化及角化不全,棘层明显增厚,真皮层可见大量淋巴细胞浸润,表皮层出现微小脓肿。与模型组比较,KXJD组均呈现出表皮厚度明显减小,棘层变薄及淋巴细胞浸润减少。间歇寒冷模型组与常温模型组比较,小鼠皮肤在表皮厚度、表皮过度角化及角化不全、棘层增厚方面更为突出。见图4。

3.2.2 KXJD对银屑病样小鼠背部皮肤温度的影响

红外热成像分析结果显示,在常温与持续寒冷组中,与模型组比较,KXJD组小鼠背部皮肤温度均升高但差异无统计学意义。与间歇寒冷模型组比较,间歇寒冷KXJD组小鼠背部皮肤温度明显升高($P<0.05$)。见图5、表5。

3.2.3 KXJD对银屑病样小鼠的炎症因子表达水平的影响

各温度组中,与模型组比较,KXJD组的



注：A. 常温正常组；B. 常温模型组；C. 常温 KXJD 组；D. 持续寒冷正常组；E. 持续寒冷模型组；F. 持续寒冷 KXJD 组；G. 间歇寒冷正常组；H. 间歇寒冷模型组；I. 间歇寒冷 KXJD 组(图 5 同)

图 4 KXJD 对银屑病样小鼠皮肤组织病理学变化的影响 (HE, ×200)

Fig. 4 Effect of KXJD core formula on histopathological changes in skin of psoriasis-like mice (HE, ×200)

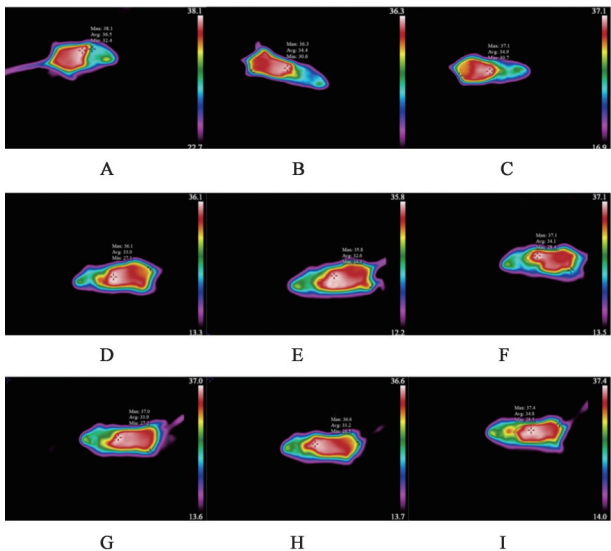


图 5 KXJD 对银屑病样小鼠背部皮肤温度的影响

Fig. 5 Effect of KXJD core formula on dorsal skin temperature in psoriasis-like mice

组别	剂量/g·kg ⁻¹	平均温度/°C
常温模型组		34.53±0.15
常温 KXJD 组	30.42	34.77±0.21
持续寒冷模型组		32.73±0.15
持续寒冷 KXJD 组	30.42	34.03±0.50
间歇寒冷模型组		32.97±0.68
间歇寒冷 KXJD 组	30.42	36.47±1.45 ¹⁾

注：与间歇寒冷模型组比较¹⁾ $P<0.05$

IL-17A 与 IL-23 mRNA 表达量均明显降低 ($P<0.05$), 见表 6。ELISA 结果显示, 在常温组中, 与正常组比较, 常温、持续寒冷模型组小鼠 TNF- α 及 IL-10 的表达量明显升高 ($P<0.05$); 间歇寒冷模型组小鼠 TNF- α 的表达量明显升高 ($P<0.05$), IL-10 的表达量降低但未见统计学意义。各温度组中, 与常温模型组比较, 常温 KXJD 组的 TNF- α 及 IL-10 的表达量明显下降 ($P<0.05$); 持续寒冷 KXJD 组的 TNF- α 的表达量明显下降 ($P<0.05$), IL-10 的表达量下降但差异无统计学意义; 间歇寒冷 KXJD 组的 TNF- α 与 IL-10 的表达量下降但差异无统计学意义。与常温模型组比较, 间歇寒冷模型组 IL-10 明显降低 ($P<0.05$)。见表 7。

表 6 KXJD 对银屑病样小鼠皮肤组织中 IL-17A、IL-23 mRNA 表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of KXJD core formula on mRNA expression levels of IL-17A and IL-23 in skin tissue of psoriasis-like mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-17A	IL-23
常温模型组		2.66±0.38	2.76±0.34
常温 KXJD 组	30.42	1.73±0.34 ¹⁾	1.77±0.07 ¹⁾
持续寒冷模型组		4.96±0.74	5.22±0.46
持续寒冷 KXJD 组	30.42	2.92±0.30 ²⁾	3.37±0.15 ²⁾
间歇寒冷模型组		3.14±0.46	3.42±0.63
间歇寒冷 KXJD 组	30.42	2.28±0.27 ³⁾	2.59±0.32 ³⁾

注：与常温模型组比较¹⁾ $P<0.05$; 与持续寒冷模型组比较²⁾ $P<0.05$; 与间歇寒冷模型组比较³⁾ $P<0.05$

表 7 KXJD 对银屑病样小鼠炎症因子表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

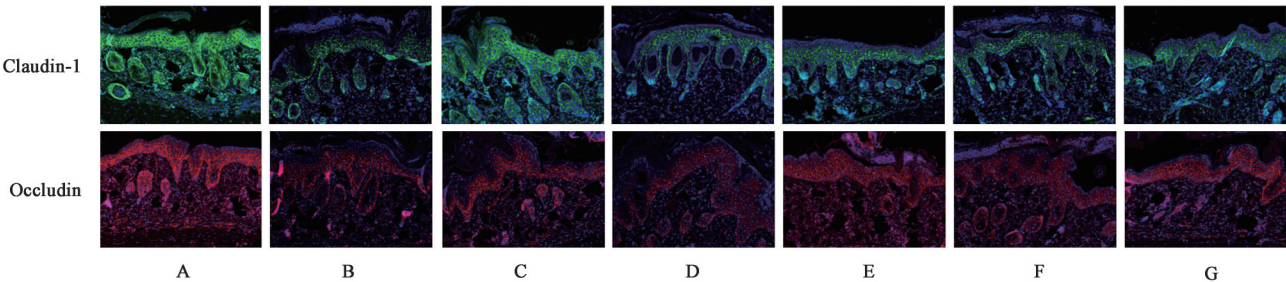
Table 7 Effect of KXJD core formula on expression levels of inflammatory factors in psoriasis-like mice ($\bar{x}\pm s, n=6$) ng·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TNF- α	IL-10
常温正常组		50.77±17.16	82.94±43.66
常温模型组		137±13.27 ¹⁾	206.3±73.34 ¹⁾
常温 KXJD 组	30.42	80.53±14.01 ²⁾	30.51±22.72 ²⁾
持续寒冷正常组		71.42±11.23	97.49±14.32
持续寒冷模型组		170.10±11.26 ³⁾	105.1±22.61
持续寒冷 KXJD 组	30.42	107.10±10.86 ⁴⁾	25.71±11.63
间歇寒冷正常组		33.50±11.58	91.85±31.39
间歇寒冷模型组		181.80±21.15 ⁵⁾	59.46±11.88 ²⁾
间歇寒冷 KXJD 组	30.42	144.40±20.18	19.57±7.55

注：与常温正常组比较¹⁾ $P<0.05$; 与常温模型组比较²⁾ $P<0.05$; 与持续寒冷正常组比较³⁾ $P<0.05$; 与持续寒冷模型组比较⁴⁾ $P<0.05$; 与间歇寒冷正常组比较⁵⁾ $P<0.05$; 与间歇寒冷模型组比较⁶⁾ $P<0.05$

3.2.4 KXJD 对银屑病样小鼠皮肤屏障的影响 正常组的 Claudin-1 和 Occludin 高度富集并连续、线性地表达于表皮颗粒层的角质形成细胞之间, 形成环

绕细胞的带状结构,构成紧密连接的核心屏障。在各温度组中,模型组 Claudin-1 和 Occludin 在颗粒层的线性、连续的带状分布模式被破坏,变得不连续、断裂、碎片化或呈点状、斑块状分布,荧光强度减弱且分布不均匀。与模型组比较,KXJD 组改善了 Claudin-1 和 Occludin 的表达情况。见图 6。



注:A.常温正常组;B.常温模型组;C.常温 KXJD 组;D.持续寒冷模型组;E.持续寒冷 KXJD 组;F.间歇寒冷模型组;G.间歇寒冷 KXJD 组(图 7 同);蓝色为 DAPI;绿色为 Claudin-1;红色为 Occludin

图 6 KXJD 对银屑病样小鼠皮损中 Claudin-1、Occludin 表达的影响(免疫荧光,×200)
Fig. 6 Effect of KXJD core formula on expression of Claudin-1 and Occludin in skin lesions of psoriasis-like mice (IF, ×200)

3.2.5 KXJD 对寒冷暴露银屑病小鼠血管的影响 常温正常组可见正常数量的血管内皮细胞,VEGF 与 CD31 表达量适中。在常温组与持续寒冷暴露组中,与常温正常组比较,模型组中 VEGF、CD31 表达量明显升高($P<0.05$);与模型组比较,KXJD 组中 VEGF、CD31 表达明显减少($P<0.05$),血管内皮细胞密度减低,血管迂曲扩张减少。在间歇寒冷暴露组中,与正常组及常温模型组比较,间歇寒冷模型组 CD31 表达明显升高($P<0.05$);与正常组比较,间歇寒冷模型组 VEGF 表达下降,但差异无统计学意义。见图 7、表 8。

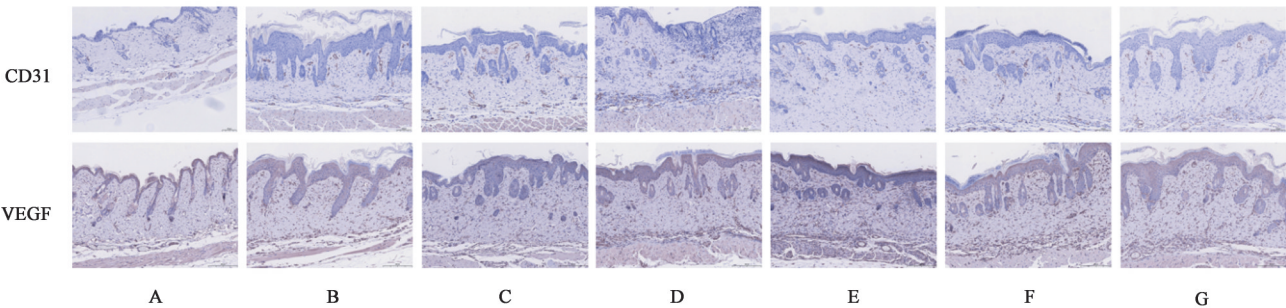


图 7 KXJD 对银屑病样小鼠皮损中 CD31、VEGF 表达的影响(免疫组化,×200)
Fig. 7 Effect of KXJD core formula on expression of CD31 and VEGF in skin lesions of psoriasis-like mice (IHC, ×200)

表 8 KXJD 对银屑病样小鼠皮损中 VEGF、CD31 表达的影响
($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 8 Effect of KXJD core formula on VEGF and CD31 expression in skin lesions of psoriasis-like mice ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	VEGF 组织化学评分/分	CD31 阳性细胞数/个
常温正常组		37.72±0.89	53.33±7.02
常温模型组		89.66±8.01 ¹⁾	179.30±7.10 ¹⁾
常温 KXJD 组	30.42	20.84±11.40 ²⁾	82.67±24.13 ²⁾
持续寒冷模型组		115.5±21.47 ¹⁾	174.33±63.97 ¹⁾
持续寒冷 KXJD 组	30.42	69.09±17.77 ³⁾	57.01±22.91 ³⁾
间歇寒冷模型组		56.53±28.96	288.0±9.85 ^{1,2)}
间歇寒冷 KXJD 组	30.42	67.13±12.89	126.3±35.92 ⁴⁾

注:与常温正常组比较¹⁾ $P<0.05$;与常温模型组比较²⁾ $P<0.05$;与持续寒冷模型组比较³⁾ $P<0.05$;与间歇寒冷模型组比较⁴⁾ $P<0.05$

4 讨论

银屑病作为一种由环境因素诱发免疫稳态失衡导致的慢性复发性炎症性疾病,临床呈现“冬重夏轻”的特征。寒冷不仅是该病的诱发因素,更是导致病情反复与迁延不愈的关键驱动环境。本研究在经典 IMQ 诱导模型^[23]的基础上创新性地引入“持续寒冷”与“间歇寒冷”2 种寒冷暴露模式,分别模拟长期居住寒冷环境与气温骤变的临床场景,旨在深入探究寒冷因素对银屑病的影响及其生物学机制。

实验结果显示,寒冷暴露加重了小鼠皮损的 PASI 评分、表皮增厚程度及炎症细胞浸润,证实了低温环境能够加剧银屑病样皮损。该结果与中医玄府理论及团队前期提出的“因寒致伏郁”理论高度契合,寒邪侵袭导致汗孔闭阖,阳气受阻不能宣

发,进而伏郁化热、气血凝滞,久则皮肤失养而见红斑鳞屑与干燥^[24]。寒冷暴露模型组小鼠皮温显著降低、微循环障碍加剧,正是因寒邪伏郁而导致“玄府郁闭,热毒蕴结”的生物学体现。

进一步分析发现,持续寒冷暴露与间歇寒冷暴露呈现出不同的特征。持续寒冷暴露侧重于驱动经典银屑病免疫炎症通路,皮肤组织中 IL-17A、IL-23、IL-6 及 CCL20 mRNA 表达水平均升至最高,提示长期低温环境强力激活了 IL-23/IL-17 轴并促进炎症细胞的皮肤归巢。在血管重构方面,该组真皮毛细血管迂曲扩张最为显著,代表血管结构完整性的 CD31^[25]与代表血管功能的 VEGF^[26]表达同步上调,反映了持续低温所致的“玄府长期郁闭”状态。相比之下,间歇寒冷暴露导致的皮损 PASI 评分最为严重,血清 IL-10 的代偿性升高消失,提示间歇寒冷暴露刺激可能耗竭或扰乱机体的免疫调节能力,导致具有保护作用的抗炎细胞因子 IL-10 分泌受抑制。有研究表明寒冷激活产热代谢,与自身免疫的高能量需求形成竞争,迫使免疫应答向代谢调节“让步”^[27-28],从而加剧免疫稳态失衡。血管方面,间歇寒冷模型组呈现出高 CD31、低 VEGF 表达的异常血管反应模式,可能是因为皮肤温度影响内皮和非内皮微血管反应的评估^[29],并且间歇寒冷暴露模拟了反复的“缺血-再灌注”过程^[30],缺血-再灌注损伤已知会导致活性氧产生,引发炎症反应,并对血管内皮细胞造成损伤^[31]。在这种损伤修复和应激反应过程中,CD31 升高以维持内皮细胞完整性或参与修复,而反复的缺血再灌注可能导致局部 VEGF 的快速消耗或合成受到抑制。

针对寒冷加重型银屑病,KXJD 展现出了显著的治疗优势。本方在麻黄汤的基础上化裁,方中麻黄宣肺发汗、开泄腠理,桂枝温通经脉、助阳化气,二者合用体现了“辛温发散”的治法特点。干预后,小鼠皮肤异常增殖明显减轻,血管和炎症水平也有明显改善,这与之前对于麻黄汤治疗冷热交替后感冒的实验研究得到了一致的结论^[32],红外热成像结果直观地证实了 KXJD 能提升银屑病小鼠的背部皮温,这种升温并非源于物理加热,而是通过改善皮肤微循环灌注,对抗寒冷引起的血管痉挛实现的。通过“开玄府”,KXJD 一方面恢复了皮肤的生理性散热与代谢通道,使内蕴的热毒得以随汗出或气血流通而解;另一方面解除血管的病理性收缩状态,改善了局部缺血缺氧。

综上所述,本研究成功构建了持续与间歇 2 种寒

冷暴露模式联合 IMQ 诱导的银屑病小鼠模型,不仅印证了“玄府郁闭、热毒蕴结”的中医病机,还揭示了不同寒冷模式加重病情的机制差异:持续寒冷侧重于强化 IL-23/IL-17 轴介导的炎症反应及促进血管生成,模拟长期寒冷环境下的慢性加重过程;间歇寒冷则倾向于损害免疫调节功能并诱发血管内皮应激,对应气温骤变所致的急性发作。KXJD 通过开通玄府、调节血管舒缩、纠正免疫炎症失衡等作用,在 2 种寒冷暴露模型中均表现出显著疗效,尤其对间歇寒冷引起的皮温降低及皮损加重改善明显。本研究为银屑病“冬重夏轻”的临床现象提供了实验依据,也为临床精准运用 KXJD 治疗银屑病提供了科学支持。

本研究尚存在一定的局限性,IMQ 标准剂量(62.5 mg)诱导的银屑病可能产生“天花板效应”,即药物本身诱导银屑病的作用已接近阈值,部分掩盖了寒冷叠加带来的边际增量,导致部分指标在统计学差异上不如预期显著。未来研究可在寒冷暴露联合 IMQ 造模时降低 IMQ 的使用浓度或剂量,以更好地凸显寒冷对银屑病的诱发作用,并进一步聚焦该方对瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8 (TRPM8)、瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1) 等温度敏感通道的调节作用,揭示更深层的分子机制。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] PREMA S S, SHANMUGAMPREMA D. Systemic psoriasis: From molecular mechanisms to global management strategies[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025, 68(1): 79-99.
- [2] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: A review[J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [3] WEI L, CHEN S, ZHANG Z, et al. Prevalence of tobacco smoking and its association with disease severity among patients with psoriasis in China: A cross-sectional study[J]. Front Med (Lausanne), 2022, doi: 10. 3389/fmed. 2022. 883458.
- [4] SUN H, WANG X, ZHANG X, et al. The association between apparent temperature and psoriasis outpatient visits: A time-series study in Hefei, China[J]. Environ Res Commun, 2023, 5(3): 35003.
- [5] JENSEN K K, SERUP J, ALSING K K. Psoriasis and seasonal variation: A systematic review on reports from northern and central Europe-little overall variation but distinctive subsets with improvement in summer or wintertime[J]. Skin Res Technol, 2022, 28(2): 180-186.
- [6] YANG J, LI G, YUE L, et al. The impacts of seasonal factors on psoriasis[J]. Exp Dermatol, 2025, doi: 10. 1111/exd. 70078.
- [7] 宋坪, 吴志奎, 邹忆怀, 等. 银屑病中医辨证治疗及开玄解毒新思路探索[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(12): 90-91.
- SONG P, WU Z K, ZOU Y H, et al. Exploration of a new concept

- in syndrome differentiation and treatment of psoriasis with traditional Chinese medicine, focusing on "Kaixuan Jiedu"[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2009, 16(12): 90-91.
- [8] 宋坪, 王晓旭, 杨茂誉, 等. 开通玄府、通络解毒法治疗斑块状银屑病120例疗效观察[J]. *中医杂志*, 2013, 54(17): 1476-1479.
- SONG P, WANG X X, YANG M Y, et al. A clinical observation on sweat pore-opening, network vessels-freeing and toxin-resolving therapy for 120 cases of plaque psoriasis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 54(17): 1476-1479.
- [9] 覃叶萍, 刘文慧, 代丹, 等. 基于鞘脂代谢探索开玄解毒核心方对银屑病样小鼠皮损SPHK2/S1P/MCP-1通路的调控作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 60-68.
- QIN Y P, LIU W H, DAI D, et al. Exploring regulatory effect of Kaixuan Jiedu core prescription on SPHK2/S1P/MCP-1 pathway in psoriasis-like mouse model based on sphingolipid metabolism[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17): 60-68.
- [10] 杨昊若, 肖雪, 李佳琦, 等. 基于生物信息学和实验验证探讨开玄解毒方通过调控铁死亡缓解银屑病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 69-78.
- YANG H R, XIAO X, LI J Q, et al. Exploration of Kaixuan Jiedu core prescription's efficacy in alleviating psoriasis through modulation of ferroptosis pathways: An integrative approach involving bioinformatics and experimental validation[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17): 69-78.
- [11] 肖雪, 康利平, 代丹, 等. 开玄解毒核心方调控PTGS2改善银屑病模型小鼠皮损的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 49-59.
- XIAO X, KANG L P, DAI D, et al. Mechanism of Kaixuan Jiedu's core prescription in regulating PTGS2 to improve skin lesions in psoriasis mouse models[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17): 49-59.
- [12] DHAIBAR H A, KAMBEROV L, CARROLL N G, et al. Exposure to stress alters cardiac gene expression and exacerbates myocardial ischemic injury in the female murine heart[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10994.
- [13] 张宁馨, 李佳琦, 刘欣茜, 等. 开玄-解毒配伍减轻银屑病小鼠的皮损及炎症反应[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 79-88.
- ZHANG N X, LI J Q, LIU X Q, et al. Kaixuan-Jiedu compatibility alleviates skin lesions and inflammatory reactions in psoriasis-like mice[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17): 79-88.
- [14] SAWASAKI N, IWASE S, MANO T. Effect of skin sympathetic response to local or systemic cold exposure on thermoregulatory functions in humans[J]. *Auton Neurosci*, 2001, 87(2-3): 274-281.
- [15] JOHNSON J M, KELLOGG DL J R. Local thermal control of the human cutaneous circulation[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2010, 109(4): 1229-1238.
- [16] VAN DER FITS L, MOURITS S, VOERMAN J S, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5836-5845.
- [17] 崔敬, 金小霞, 刘燕丽, 等. 环境温度变化对对应性皮炎小鼠模型炎症状态的影响[J]. *安徽医药*, 2025, 29(9): 1782-1786, 1911.
- CUI J, JIN X X, LIU Y L, et al. Effect of ambient temperature change on inflammatory state of atopic dermatitis mouse model[J]. *Anhui Med Pharm J*, 2025, 29(9): 1782-1786, 1911.
- [18] SPILJAR M, STEINBACH K, RIGO D, et al. Cold exposure protects from neuroinflammation through immunologic reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2231-2246. e8.
- [19] QUE M, WEI Y, WU S, et al. Establishment of psoriasis mouse model by imiquimod[J]. *J Vis Exp*, 2025, doi: 10. 3791/68111.
- [20] JABEEN M, BOISGARD A S, DANOY A, et al. Advanced characterization of imiquimod-induced psoriasis-like mouse model[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 789-806.
- [21] FREDRIKSSON T, PETTERSSON U. Severe psoriasis: Oral therapy with a new retinoid[J]. *Dermatologica*, 1978, 157(4): 238-244.
- [22] WANG L, DOU Y X, YU Q X, et al. Improvement effects of a novel Chinese herbal formula in imiquimod and IL-23-stimulated mouse models of psoriasis[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 81.
- [23] CHUANG S Y, LIN C H, SUNG C T, et al. Murine models of psoriasis and their usefulness for drug Discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(6): 551-562.
- [24] 李佳琦, 宁博彪, 张宁馨, 等. 从“佛郁”论治银屑病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 39-48.
- LI J Q, NING B B, ZHANG N X, et al. Treatment of psoriasis from "Fuyu" theory[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(17): 39-48.
- [25] CHAWLA N, KATARIA S, AGGARWAL K, et al. Significance of vascular endothelial growth factor and CD31 and morphometric analysis of microvessel density by CD31 receptor expression as an adjuvant tool in diagnosis of psoriatic lesions of skin[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2017, 60(2): 189-195.
- [26] KOCHERGIN N G, BREZHNEVA A A, YAZKOVA O S, et al. Angiogenesis in psoriasis as a therapeutic target (literature review)[J]. *Russ J Skin Vener Dis*, 2024, 27(3): 348-359.
- [27] CICHON M, CHADZIŃSKA M, KSIĄŻEK A, et al. Delayed effects of cold stress on immune response in laboratory mice[J]. *Proc Biol Sci*, 2002, 269(1499): 1493-1497.
- [28] MESSMER M N, KOKOLUS K M, ENG J W, et al. Mild cold-stress depresses immune responses: Implications for cancer models involving laboratory mice[J]. *BioEssays*, 2014, 36(9): 884-891.
- [29] ABRAHAM P, BOURGEOU M, CAMO M, et al. Effect of skin temperature on skin endothelial function assessment[J]. *Microvasc Res*, 2013, 88: 56-60.
- [30] WELLER R S, DAANEN H A, MCCLINTOCK R J, et al. Cold-induced vasodilation during sequential immersions of the hand[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2023, 124(3): 775-781.
- [31] ZHANG D, CHANG S, JING B, et al. Reactive oxygen species are essential for vasoconstriction upon cold exposure[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, doi: 10. 1155/2021/8578452.
- [32] XIAO M M, PAN C S, LIU Y Y, et al. Post-treatment with Ma-Huang-Tang ameliorates cold-warm-cycles induced rat lung injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 312-323.

[责任编辑 张丰丰]