DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.027

基于“阳化气,阴成形”理论探讨雌孕激素在银屑病中的作用

牛凡琪[1],王思农[1],李怡霏[1],周文丽[2]
(1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;2.甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000)

摘要:银屑病是一种慢性炎症性皮肤病,其发病机制与内分泌紊乱、免疫功能失调等因素有关。妊娠期银屑病患者有明显好转或自愈倾向,研究表明,妊娠期银屑病患者55%有所改善,雌二醇是最强效的天然雌激素,雌激素水平的增加,尤其是相对于孕酮的雌激素水平的增加,与银屑病的改善相关。雌孕激素作为一种重要的激素调节物质,具有调节内分泌、抑制炎症反应、促进皮肤修复等多种生物活性,与“阳化气,阴成形”理论中的阴阳平衡原则相契合。阳气主疏散、化生,阴液主滋养、成形,“阳化气,阴成形”理论认为,二者相互依存、相互制约,共同维护生物体的生命活动。基于“阳化气,阴成形”理论,银屑病的角质形成细胞过度增生,属于阳气化生不足,阴液成形太过。雌激素属阳,孕激素属阴,雌孕激素协同作用调节阴阳平衡,进而改善银屑病。

关键词:银屑病;雌孕激素;雌二醇;孕酮;“阳化气,阴成形”;阴阳平衡
中图分类号:R275.9 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)03-0150-07

Role of Estrogen and Progesterone in Psoriasis Based on Theory of “Yang Transforming Into Qi, While Yin Constituting Form”

NIU Fanqi[1], WANG Sinong[1], LI Yifei[1], ZHOU Wenli[2]
(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;
2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, and its pathogenesis is related to endocrine disorders, immune dysfunction and other factors. The patients with psoriasis during pregnancy have obvious improvement or self-healing tendency. Studies show that 55% of patients with psoriasis during pregnancy have improved, and estradiol is the most potent natural estrogen. And an increase in estrogen levels, especially relative to progesterone, is associated with the improvement of psoriasis. As an important hormone regulating substance, estrogen and progesterone have many biological activities, such as regulating endocrine secretion, inhibiting inflammatory reaction and promoting skin repair, which is consistent with the principle of balance between Yin and Yang in the theory of “Yang transforming into Qi, while Yin constituting form”. Yangqi is responsible for dispersing and transforming, while Yin fluid is responsible for nourishing and shaping. According to the theory of “Yang transforming into Qi, while Yin constituting form”, they are interdependent and mutually restrictive, jointly maintaining the life activities. Based on the theory of “Yang transforming into Qi, while Yin constituting form”, the keratinocytes of psoriasis are excessively proliferated, which belongs to the deficiency of Yang transforming, and the Yin forming is too much. Estrogen belongs to Yang, progesterone belongs to Yin, and estrogen and progesterone cooperate to adjust the balance of Yin and Yang, thus improving psoriasis.

Keywords: psoriasis; estrogen and progesterone; estradiol; progesterone; “Yang transforming into Qi, while Yin constituting form”; balance between Yin and Yang

银屑病是一种T细胞介导的人类自身免疫性炎症性皮肤病[1],表现为红斑、鳞屑、瘙痒等症状,其发病机制涉及遗传、环境、免疫和内分泌等多种因素,其特征为角质形成细胞过度增生以及活化的T细胞在银屑病皮损的表皮和真皮中积聚[2-3]。据统计,在东亚地区银屑病的患病率约为0.14%[4],银屑病与辅助性T细胞1型(T helper cell 1,Th1)、Th17细胞因子的过度表达和Th2细胞因子的相对表达不足有关[1,5-6]。Th1和Th17细胞活性增加在银屑病免疫发病机制中的重要性已得到充分证实[7]。

在临床诊治银屑病患者时,观察发现多数妊娠期银屑病患者有明显好转或自愈倾向,研究表明,妊娠期银屑病患者55%有所改善[8],雌二醇是最强效的天然雌激素,雌激素水平的增加,尤其是相对于孕酮的雌激素水平的增加,与银屑病的改善相关[8-9]。相比之下,当雌激素和孕酮水平在产后、月经后、月经前和停经时下降,则有银屑病恶化的报道[10-11]。雌孕激素

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705302);甘肃省高等学校科技成果转化项目(2017D-17)
作者简介:牛凡琪(1993-),男,山西晋城人,博士在读,研究方向:中医药治疗皮肤病的临床及实验。
通讯作者:王思农(1966-),男,甘肃兰州人,教授,博士研究生导师,学士,研究方向:中医药治疗皮肤病的临床及实验。E-mail:15095319507@163.com。

是一类具有广泛生物活性的激素调节物质,具有调节内分泌、抑制炎症反应、促进皮肤修复等多种生物活性[12-14]。近年来,研究发现雌孕激素在银屑病的发病机制及治疗中具有一定的作用[15-16]。雌激素在促进子宫内膜增长、输卵管运动、引导上皮增生与角化等方面,具有推动作用,与“阳”的物质具有的温煦、推动、兴奋作用类似;孕激素使子宫肌层收缩减弱、子宫内膜转向分泌状态,与“阴”趋于静的特点类似[17]。雌激素在女性生殖系统中作用的特点与“阳”的作用特点类似,是趋于动的、向外的;而孕激素的作用特点则与“阴”的特点类似,是趋于静的、内守的[17]。阳气主疏散、化生,阴液主滋养、成形,“阳化气,阴成形”理论认为,二者相互依存、相互制约,共同维护生物体的生命活动[18]。本文基于“阳化气,阴成形”理论,对雌孕激素在银屑病中的作用进行探讨。

1 雌孕激素概述

雌孕激素存在于女性体内,同源于卵巢,有相同的作用器官,共同参与女性生殖轴的调节,雌激素在第二高峰时可促进孕激素的合成,在性激素的生物合成途径中,孕酮也可以在一定条件下转化为雌激素[17]。雌激素主要合成于卵巢内卵泡的颗粒细胞,是具有苯环结构的甾体激素,其中雌二醇的活性最强[19]。孕酮是许多甾体激素的前身物质,也称黄体酮,是作用最强的孕激素,是女性卵巢的卵泡排卵后形成的黄体和胎盘所分泌的激素[20]。雌孕激素在机体内的联合作用,保证了月经与妊娠过程的正常进行[21]。雌激素促使子宫内膜增厚、内膜血管增生;排卵后,黄体所分泌的孕激素作用于已受雌二醇初步激活的子宫及乳腺,使子宫肌层收缩减弱、子宫内膜转向分泌状态[17,22]。

2 雌孕激素的免疫机制

雌激素是类固醇激素、维生素 D3(1,25-二羟基维生素 D3)、甲状腺激素和视黄酸的核受体超家族的成员,在涉及雌激素和维生素 D3 的研究中描述的从 Th1 到 Th2 免疫的明显转变表明核受体超家族成员之间存在共同机制的可能性,该机制导致 Th1 介导的自身免疫疾病如银屑病的改善[23-24]。雌激素可上调 Th2 细胞因子,下调 Th1 和 Th17 细胞因子[25]。雌激素已显示能刺激 B 细胞介导的免疫,此外还能抑制 T 细胞介导的免疫[26]。雌激素通过基因组和非基因组途径来控制基因表达、蛋白质修饰和信号传导机制,从而影响细胞功能[27-29]。在经典基因组途径中,雌激素最有效的形式 17β-雌二醇(17β-estradiol,E2)与其同源的细胞内类固醇激素受体-雌激素受体(Estrogen Receptor,ER)结合,已发现两种类型的经典 ER:ERα 和 ERβ,分别由雌激素受体 1(Estrogen Receptor 1,Esr1)和 Esr2 基因编码[30]。ER 是一种配体激活的转录因子,具有配体和脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid,DNA)结合结构域,雌激素通过细胞膜扩散,与细胞质 ER 结合,后者在 ER 中发生构象变化,并发生同聚或异二聚,ER 二聚体随后易位到细胞核中,并与靶基因的启动子结合以调节基因表达[30]。在非经典基因组途径中,与 DNA 结合的 ER 可以与其他转录因子相互作用,或者 ER 可以作为转录因子的共因子,包括特异性蛋白 1(Specificity protein 1,Sp1)、激活蛋白-1(Activator protein-1,AP-1)、核转录因子-κB(Nuclear transcription factor-κB,NF-κB)和转录共激活因子 p300 蛋白[30]。ER/Sp1 和 ER/AP-1 相互作用激活大量基因和途径,其中一种的配体结构和特定 ER 亚型依赖性激活[31-32]。ERα 的激活功能 1 和 2 结构域与共调节因子结合以调节转录,在 E2 介导的效应中均很重要[33]。当与配体结合时,两个 ER 的激活不同,特别是 ERα 反式激活,而 ERβ 抑制转录[30]。在非基因组机制中,雌激素与膜雌激素受体(Estrogen receptor of membrane,mER)和膜相关 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,GPCRs)结合,并在某些细胞类型中触发下游信号传导[30]。雌激素与最初发现为 G 蛋白偶联受体 30(G protein-coupled receptor 30,GPR30)的 G 蛋白偶联雌激素受体 1(G protein-coupled estrogen receptor 1,GPER1)结合[34]。这也称为雌激素通过膜受体、受体酪氨酸激酶和下游信号通路介导的快速效应[34-35]。雌激素通常具有免疫刺激作用,而孕酮(Progesterone,P4)具有免疫抑制作用,可对抗雌激素影响的途径[36-37]。孕酮受体存在于先天性和适应性免疫系统的淋巴器官和细胞中,并且是细胞内的(Intracellular progesterone receptor,iPR)或膜结合的(Progesterone receptor of membrane,mPR)[38]。在人外周血和细胞系或小鼠研究中,孕酮可通过增加白细胞介素 4(Interleukin-4,IL-4)、增加 Treg(Regulatory T cells,Treg)分化,减少血清 γ 干扰素(Interferon-gamma,IFN-γ)和 Th17 应答,减少 T 细胞增殖和 T 细胞依赖性抗体应答来影响 CD_4^+ T 细胞分化和细胞因子产生,在 CD_8^+ T 细胞中,孕酮降低了 IFN-γ 和细胞毒性,对 B 细胞的影响包括类开关重组减少和 T 细胞依赖性抗体产生减少[30,39]。见插页 XXX 图 1。

3 雌孕激素与银屑病

3.1 Th1/Th2 银屑病皮损中的炎性浸润是由表皮角质形成细胞趋化因子表达增加引起的,CXC 趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand 10,CXCL10)招募活化的 Th1 细胞[40],CC 趋化因子配体 5(CC motif chemokine ligand 5,CCL5)吸引活化的 Th1 细胞和巨噬细胞,CXCL8 招募中性粒细胞[41]。17β-雌二醇是一种天然雌激素,可在体外抑制人角质形成细胞中 IFN-γ 诱导的 CXCL10 表达、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)诱导的 CCL5 和 CXCL8 表达[40-41]。E2 可与膜 G 蛋白偶联受体 GPR30 结合,产生环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate,cAMP)信号,从而激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 A(Protein kinase A,PKA),进而抑制 IFN-γ 诱导的信号传导与转录激活因子 1α(Signal transduction and transcription activator 1α,STAT1α)和 STAT1α 依赖性 CXCL10 转录的激活[40]。在经 TNF-α 处理的角质形成细胞中,E2 结合的 ERβ 可能与 NF-κB p65 竞争常见的转录共激活因子环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein,CREB),从而抑制 NF-κB 依赖性 CCL5 或 CXCL8 转录[41]。E2 还可抑制 IL-12 和 TNF-α 在树突细胞中的产生和抗原呈递能力,并使树突细胞引发的 Th1 移位细胞正常化[42],以及刺激树突细胞和 T 细胞中抗炎性 IL-10 的产生[43]。孕酮抑制成纤维细胞中自发的或 IL-1 诱导的 CXCL8 转录,其依赖于孕酮受体[44]。孕酮刺激 T 细胞产生 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-5,但不改变 Th1 细胞因子的产生[43],导致妊娠期间向 Th2 细胞因子偏移,进一步改善银屑病。

3.2 Th17 体外研究表明,E2 对 Th17 细胞分化和活化具有抑制作用[45]。在体外,生理水平的 E2 通过下调小鼠脾 T 细胞中维甲酸相关孤核受体 γt(Retinoic acid-related orphan receptor γt,RORγt)的表达来抑制 Th17 细胞分化[45-47]。超生理水平的 E2 会抑制人 T 细胞中 TNF-α 的生成,这表明高浓度的

E2 可能会下调银屑病皮损中 Th17 细胞的 TNF－α 生成，E2 的抗银屑病作用是通过中性粒细胞和巨噬细胞中的 ERα 和 ERβ 介导的，从机制上讲，E2 下调了中性粒细胞和巨噬细胞中 IL－1β 的产生，导致 γδT 细胞中 IL－17A 的产生减少[48]。在妊娠期间，胎盘成为产生孕酮的主要器官，但也由脐带血（Cord Blood，CB）成红细胞产生，因此在 CB 中以高水平存在[49]。在 CB 中，孕酮通过抑制 IL－6 受体表达抑制其分化为炎性 Th17 细胞[50]。此外，孕酮还可以显著下调 Th17 细胞因子 IL－17A 和 IL－23 的分泌[51]。

3.3 Treg 在体内和体外实验研究中发现，生理剂量的 E2 不仅使不同组织中的 Treg 细胞扩增，还增加了（Forkheadtranscription factor 3，Foxp3）基因（CD_4^+ CD_{25}^+ Treg 细胞功能的标志）以及 IL－10 基因的表达[52]。E2 在生理剂量下刺激 CD_4^+ CD_{25}^- T 细胞转化为 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞，在体外 Foxp3 和 IL－10 表达增强，这种转化的 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞与天然存在的 Treg 细胞具有相似的调节功能，这通过它们在混合淋巴细胞反应中抑制幼稚 T 细胞增殖的能力得到证明[52]。ER 存在于 CD_4^+ CD_{25}^- T 细胞中，E2 刺激 CD_4^+ CD_{25}^- T 细胞转化为 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞，可被 ER 的特异性抑制剂 ICI182，780（Estrogen receptor antagonist）抑制，可知 E2 可能通过 ER 直接作用于 CD_4^+ CD_{25}^- T 细胞[52]。妊娠期间孕酮通过诱导 Treg 细胞亚群诱导抗炎反应和促进耐受[53]。在小鼠中，孕酮给药不仅增加了 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞的比例，还通过增加 IL－10 的表达增强了抑制功能，在与妊娠中期相当的生理剂量下，孕酮刺激 CD_4^+ CD_{25}^- T 细胞转化为 CD_4^+ CD_{25}^+ T 细胞[54]。研究表明，孕酮诱导 Treg 细胞的机制是通过抑制对 T 细胞分化具有关键作用的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（Mammalian target of rapamycin，mTOR）途径的哺乳动物靶标[55]。研究表明，孕酮降低了核糖体蛋白 S6（Ribosomal protein S6，S6）的磷酸化，核糖体蛋白 S6 是 p70 核糖体蛋白 S6 激酶（p70 ribosomal protein S6 kinases，p70S6K）的主要底物，是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1（Mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）激酶的下游靶点[56]。在 CB 中，孕酮通过选择性诱导幼稚 CB T 细胞分化为 Treg 细胞进一步促进免疫调节反应[50]。

4 “阳化气，阴成形”理论与银屑病

“阳化气，阴成形”理论最早见于《黄帝内经》，在这部经典著作中，首次提出了“阳化气，阴成形”的观念，并在后世的中医理论体系中得到了不断发展和完善[57]。《素问·阴阳应象大论篇》[58]曰：“阴静阳躁，阳生阴长，阳杀阴藏。阳化气，阴成形。”阳为人之气，阴为人之形。阳动而散，可将有形之物化为无形之气；阴动而凝，可将无形之气化为有形之物[59]。

“阳化气，阴成形”的核心理念是阐述生命活动的基本规律和维持生命活动的内在动力[57]。阳气是维持生命活动的能量和动力，具有推动、温煦、护卫、壮阳等功能[60]。阳气主要来源于先天的遗传基因和后天的营养物质，阳气的正常代谢和运行对生物体的生长、发育、繁衍等生命过程至关重要[57]。阴液是生物体内的物质基础，主要包括血液、津液、精液等，阴液负责滋养、滋润、濡养和保持生命活动的稳定性[60]。阴液的正常储备和运行对生物体的生命活动具有重要作用。阳气和阴液在生物体内相互作用、相互制约、相互转化，共同维持生命活动的平衡。阳气能促进阴液的生成和运行，阴液能滋养阳气并保持其正常功能，阴阳失衡则容易导致疾病的发生[60]。阳化气主要指阳气的疏散和化生功能，阳气具有温煦、推动、升发等作用，负责维持生物体温度、促进气血运行、推动新陈代谢等生理过程[59]。阳气的不足会导致生理功能减退，表现为寒凉、乏力、气血瘀滞等症状[59]。阴成形主要指阴液的滋养和成形功能，阴液包括血液、津液等体液，具有滋养、润泽、濡养等作用，负责生物体的滋养、润泽和生长发育等过程[61]。阴液的不足会导致生物体失去滋养和保护，表现为干燥、脱屑、皮肤粗糙等症状[61]。在银屑病中，“阳化气，阴成形”理论与该病的发病机制和治疗方法息息相关[62]。银屑病皮损表现为红斑、鳞屑，且本病多为慢性病程，明代医家张景岳解释为“阳动而散，故成气，阴静而凝，故成形”，红斑、鳞屑样皮损亦可理解为有形之邪停滞于肌表，病性属阴，且凝滞郁结。中医学认为银屑病的病机根本在于全身阴阳失调，阴胜则阳病，阳胜则阴病，阳气化生不足是根本，阴液成形太过是结果，银屑病的角质形成细胞过度增生，属于阳气化生不足，阴液成形太过。

5 “阳化气，阴成形”理论与雌孕激素

“阳化气，阴成形”理论是中医学的核心理念之一，强调生物体生命活动中阴阳平衡的重要性[58]。阳气主导疏散与化生，阴液负责滋养与成形[59]。雌孕激素是一类具有广泛生物活性的激素调节物质，具有调节内分泌、抑制炎症反应、促进皮肤修复等多种生物活性[12－14]。“阳化气”主要负责生物体的疏散、化生等作用，与生命活力密切相关[57]。雌孕激素在维持生命活力方面起到重要作用，例如调节体温、促进新陈代谢等[21]。因此，“阳化气”与雌孕激素在生物体的生理功能中具有共同点，都是维持生命活力的重要因素。“阴成形”主要指阴液的滋养与成形功能，与生物体生长发育及细胞再生密切相关[60]。雌孕激素在生长发育、细胞再生等方面具有关键作用，如促进细胞分裂、细胞愈合等[12－14]。因此，“阴成形”与雌孕激素在生物体生长发育和细胞再生方面具有相互关联。在生物体生命活动中，“阳化气”与“阴成形”相互配合，共同维持阴阳平衡[58]。雌孕激素作为一种内分泌调节物质，具有调节阴阳的作用。通过对阳气和阴液的调节，雌孕激素有助于维持生物体的正常生理功能，实现阴阳平衡。因此，“阳化气，阴成形”理论与雌孕激素之间存在密切关系。在生物体生命活动中，“阳化气，阴成形”与雌孕激素相互作用、相互影响，共同维护生命过程的正常进行。见插页XXX图 2。

6 基于“阳化气，阴成形”理论雌孕激素在银屑病中的作用

“阳化气”主要负责生物体的疏散、化生等作用[57]。雌孕激素可以调节阳气，促进新陈代谢，从而改善银屑病[21]。在银屑病中，雌孕激素能够抑制炎症细胞的活性，减少炎症因子的释放，从而减轻皮肤炎症反应[24－25]。雌孕激素对 Th1/Th2 细胞亚群的平衡具有调控作用，能够抑制银屑病皮损部位的 Th1 型细胞因子，如 TNF－α、IL－12、IFN－γ 等的产生，减轻炎症反应[40－42]。雌孕激素能够影响 T 细胞、B 细胞以及其他免疫细胞的功能，通过调节免疫细胞的活性和细胞因子的产生，雌孕激素有助于恢复免疫平衡，减轻银屑病[30,39]。“阴成形”主要指阴液的滋养与成形功能[60]。雌孕激素通过调节阴液，滋养皮肤细胞，促进皮肤修复，进而改善银屑病[14]。在银屑病中，雌孕激素对皮肤细胞具有促进修复和再生的作用，可以促使表皮细胞的增殖和分化，提高皮肤的修复能力[13－14]。雌孕激素对血管内皮细胞具有调控作用，可以抑制异常的血管增生，从而减轻银屑病[63]。基于“阳化气，阴成形”理论，雌孕激

素在银屑病中通过调节阳气和阴液，维持阴阳平衡，进而改善银屑病。见插页XXXI图 3。

7 结论

“阳化气，阴成形”理论揭示了生物体内阴阳平衡的重要性。银屑病作为一种慢性炎症性皮肤病，其发病机制与免疫系统、炎症反应以及皮肤细胞的生长和分化等多方面因素紧密相关。雌孕激素作为一种生物活性物质，能够调节阳气和阴液，有助于维持阴阳平衡，从而改善银屑病的病变。银屑病的角质形成细胞过度增生，属于阳气化生不足，阴液成形太过。在治疗上扶阳气以化其阴形，雌激素属阳，孕激素属阴，雌孕激素协同作用调节阴阳平衡，进而改善银屑病。雌孕激素在银屑病中主要通过调节阳气（抗炎作用和调节免疫反应）和调节阴液（促进皮肤修复和调节血管新生）来发挥治疗作用，从而减轻皮肤病变、缓解病程。从阴阳平衡的角度来看，雌孕激素在银屑病中的作用具有一定的理论依据。在实际治疗中，应根据患者的具体情况，选择合适的雌孕激素制剂和治疗方案，以达到最佳治疗效果。这为银屑病的治疗提供了一种新的思路，未来研究应继续关注雌孕激素在银屑病治疗中的作用和安全性，以期为患者提供更为有效和安全的治疗方案。

参考文献

[1] ANTAL D, ALIMOHAMMADI S, BAI P, et al. Antigen - presenting cells in psoriasis[J]. Life (Basel), 2022, 12(2): 234.

[2] NI X, LAI Y. Keratinocyte: A trigger or an executor of psoriasis? [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108 (2): 485 - 491.

[3] HU P, WANG M, GAO H, et al. The role of helper T cells in psoriasis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 788940.

[4] PARISI R, ISKANDAR IYK, KONTOPANTELIS E, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study[J]. BMJ, 2020, 369: m1590.

[5] ZHOU F, ZHU Z, GAO J, et al. NFKB1 mediates Th1/Th17 activation in the pathogenesis of psoriasis[J]. Cell Immunol, 2018, 331: 16 - 21.

[6] SINGH R, KOPPU S, PERCHE P O, et al. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12793.

[7] LIN Y, XUE K, LI Q, et al. Cyclin - dependent kinase 7 promotes Th17/Th1 cell differentiation in psoriasis by modulating glycolytic metabolism[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(11): 2656 - 2667.

[8] GOTTLIEB A B, RYAN C, MURASE J E. Clinical considerations for the management of psoriasis in women[J]. Int J Womens Dermatol, 2019, 5(3): 141 - 150.

[9] GUILLET C, SEELI C, NINA M, et al. The impact of gender and sex in psoriasis: What to be aware of when treating women with psoriasis [J]. Int J Womens Dermatol, 2022, 8(2): e010.

[10] ADACHI A, HONDA T, EGAWA G, et al. Estradiol suppresses psoriatic inflammation in mice by regulating neutrophil and macrophage functions[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(4): 909 - 919.

[11] RAGHUNATH R S, VENABLES Z C, MILLINGTON G W. The menstrual cycle and the skin[J]. Clin Exp Dermatol, 2015, 40(2): 111 - 115.

[12] SIMPSON E R. Sources of estrogen and their importance[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 86(3): 225 - 230.

[13] HERZOG R, ZENDEDEL A, LAMMERDING L, et al. Impact of 17beta - estradiol and progesterone on inflammatory and apoptotic microRNA expression after ischemia in a rat model[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 167: 126 - 134.

[14] WILKINSON H N, HARDMAN M J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair[J]. Maturitas, 2017, 103: 60 - 64.

[15] RICHARD M. Impact de la grossesse sur le psoriasis[J]. Eur J Dermatol, 2020, 30(1): 3 - 7.

[16] SOBOLEV V, SOBOLEVA A, DENISOVA E, et al. Differential expression of estrogen - responsive genes in women with psoriasis[J]. J Pers Med, 2021, 11(9): 925.

[17] 徐可，史云，田丁阳，等. 女性雌、孕激素的阴阳属性探讨[J]. 山东中医药大学学报，2022，46(5)：593 - 596.

[18] 任朝莹，陶文娟，李明珠，等. 基于“阳化气，阴成形”理论探讨现代女性“疾”与“病”状态[J]. 中华中医药杂志，2022，37(12)：7122 - 7125.

[19] SHU C, HAN S, XU P, et al. Estrogen and preeclampsia: potential of estrogens as therapeutic agents in preeclampsia[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 2543 - 2550.

[20] SOLANO M E, ARCK P C. Steroids, pregnancy and fetal development[J]. Front Immunol, 2020, 10: 3017.

[21] NOYOLA - MARTÍNEZ N, HALHALI A, BARRERA D. Steroid hormones and pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(5): 376 - 384.

[22] 吴纯清，刘馨. 科学补充性激素[M]. 吉林：吉林科学技术出版社，2004：1 - 136.

[23] RUCEVIĆ I, BARISIĆ - DRUSKO V, GLAVAS - OBROVAC L, et al. Vitamin D endocrine system and psoriasis vulgaris - - review of the literature[J]. Acta Dermatovenerol Croat, 2009, 17(3): 187 - 192.

[24] HUGHES C H K, MURPHY B D. Nuclear receptors: Key regulators of somatic cell functions in the ovulatory process[J]. Mol Aspects Med, 2021, 78: 100937.

[25] ABDULHUSSAIN G, AZIZIEH F, MAKHSEED M, et al. Effects of progesterone, dydrogesterone and estrogen on the production of Th1/Th2/Th17 cytokines by lymphocytes from women with recurrent spontaneous miscarriage[J]. J Reprod Immunol, 2020, 140: 103132.

[26] MONTEIRO C, KASAHARA T, SACRAMENTO P M, et al. Human pregnancy levels of estrogen and progesterone contribute to humoral immunity by activating TFH/B cell axis[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(1): 167 - 179.

[27] ROMANO A, FEOLA A, PORCELLINI A, et al. Estrogen induces selective transcription of caveolin1 variants in human breast cancer through estrogen responsive element - dependent mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 5989.

[28] ZHUANG T, WANG B, TAN X, et al. TRIM3 facilitates estrogen signaling and modulates breast cancer cell progression[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 45.

[29] 郭瀚洲，吴献珍. 调肝汤加味联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰肾虚肝郁证临床观察[J]. 辽宁中医杂志，2024，51(12)：132 - 135.

[30] MOULTON V R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2018, 9(4): 2279.

[31] HAKIMA L, SCHLESINGER K, SUNKARA J, et al. Differential expression of various clones of estrogen receptor in cell block preparation of lung adenocarcinoma[J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46(5): 390 - 394.

[32] GAO C, LI X Y, FAN Y H. Primary intrahepatic bile duct adenocarcinoma complicating with nonalcoholic fatty liver disease in an elderly woman: independent risk factor or a mere coincidence? A case report[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5): 2859 - 2863.

[33] ANDERSSON A, TÖRNQVIST AE, MOVERARE - SKRTIC S, et al. Roles of activating functions 1 and 2 of estrogen receptor α in lymphopoiesis[J]. J Endocrinol, 2018, 236(2): 99 - 109.

[34] HADJIMARKOU M M, VASUDEVAN N. GPER1/GPR30 in the brain: Crosstalk with classical estrogen receptors and implications for behavior[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 176: 57 - 64.

[35] BARTON M, FILARDO E J, LOLAIT S J, et al. Twenty years of the G protein - coupled estrogen receptor GPER: Historical and personal perspectives[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 176: 4 - 15.

[36] TAKESHITA T, TOKUMARU Y, OSHI M, et al. Clinical relevance of estrogen reactivity in the breast cancer microenvironment[J]. Front Oncol, 2022, 12: 865024.

[37] FEDOTCHEVA T A, FEDOTCHEVA N I, SHIMANOVSKY N L. Progesterone as an anti - inflammatory drug and immunomodulator: new aspects in hormonal regulation of the inflammation[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1299.

[38] HORNUNG R S, RAUT N G, CANTU D J, et al. Sigma - 1 receptors and progesterone metabolizing enzymes in nociceptive sensory neurons of the female rat trigeminal ganglia: A neural substrate for the antinociceptive actions of progesterone[J]. Mol Pain, 2022, 18: 255.

[39] SHAH N M, IMAMI N, JOHNSON M R. Progesterone modulation of pregnancy - related immune responses[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1293.

[40] GIANELLO V, SALVI V, PAROLA C, et al. The PDE4 inhibitor CHF6001 modulates pro - inflammatory cytokines, chemokines and Th1 - and Th17 - polarizing cytokines in human dendritic cells[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 163: 371 - 380.

[41] LAUFFER F, JARGOSCH M, BAGHIN V, et al. IL - 17C amplifies epithelial inflammation in human psoriasis and atopic eczema[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020, 34(4): 800 - 809.

[42] LIU H Y, BUENAFE A C, MATEJUK A, et al. Estrogen inhibition of EAE involves effects on dendritic cell function[J]. J Neurosci Res, 2002, 70(2): 238 - 248.

[43] 杨国强,沙琨,邓超. 土茯苓青黛汤治疗寻常型银屑病的疗效分析[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 43 - 44.

[44] CUI L, SHAO X, SUN W, et al. Anti - inflammatory effects of progesterone through NF - κB and MAPK pathway in lipopolysaccharide - or Escherichia coli - stimulated bovine endometrial stromal cells[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0266144.

[45] CHEN R Y, FAN Y M, ZHANG Q, et al. Estradiol inhibits Th17 cell differentiation through inhibition of RORγT transcription by recruiting the ERα/REA complex to estrogen response elements of the RORγT promoter[J]. J Immunol, 2015, 194(8): 4019 - 4028.

[46] BOUMAN A, HEINEMAN M J, FAAS M M. Sex hormones and the immune response in humans[J]. Hum Reprod Update, 2005, 11(4): 411 - 423.

[47] LÉLU K, LAFFONT S, DELPY L, et al. Estrogen receptor α signaling in T lymphocytes is required for estradiol - mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2011, 187(5): 2386 - 2393.

[48] ADACHI A, HONDA T. Regulatory roles of estrogens in psoriasis[J]. J Clin Med, 2022, 11(16): 4890.

[49] TRAVERS S, MARTINERIE L, BOILEAU P, et al. Comparative profiling of adrenal steroids in maternal and umbilical cord blood[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 178: 127 - 134.

[50] LEE J H, ULRICH B, CHO J, et al. Progesterone promotes differentiation of human cord blood fetal T cells into T regulatory cells but suppresses their differentiation into Th17 cells[J]. J Immunol, 2011, 187(4): 1778 - 1787.

[51] 张曼,郭雯,郭建辉,等. 槐地凉血汤联合司库奇尤单抗治疗银屑病血热证的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5): 106 - 110.

[52] TAI P, WANG J, JIN H, et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen[J]. J Cell Physiol, 2008, 214(2): 456 - 464.

[53] HELLBERG S, RAFFETSEDER J, RUNDQUIST O, et al. Progesterone dampens immune responses in in vitro activated CD4 + T cells and affects genes associated with autoimmune diseases that improve during pregnancy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 672168.

[54] YANG Q, LI M, ZHAO M, et al. Progesterone modulates CD4 + CD25 + FoxP3 + regulatory T Cells and TGF - β1 in the maternal - fetal interface of the late pregnant mouse[J]. Am J Reprod Immunol, 2022, 88(2): 13541.

[55] GRAHAM J J, LONGHI M S, HENEGHAN M A. T helper cell immunity in pregnancy and influence on autoimmune disease progression[J]. J Autoimmun, 2021, 121: 102651.

[56] LEE J H, LYDON J P, KIM C H. Progesterone suppresses the mTOR pathway and promotes generation of induced regulatory T cells with increased stability[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(10): 2683 - 2696.

[57] 赵文廷,卢秉久. 基于"阳化气,阴成形"与自噬的微观联系探讨代谢相关脂肪性肝病的中医药防治[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 145 - 147.

[58] 黄帝内经素问[M]. 田代华,整理. 北京:人民卫生出版社, 2005: 9.

[59] 魏云霞,高冬梅,乔明琦. 基于"阳化气,阴成形"理论探讨温阳活血法在黄褐斑辨治中的应用[J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 314 - 316.

[60] 张笑霄,姚魁武,林建国,等. 基于"阳化气,阴成形"探析泛血管疾病的辨治思路[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 671 - 676.

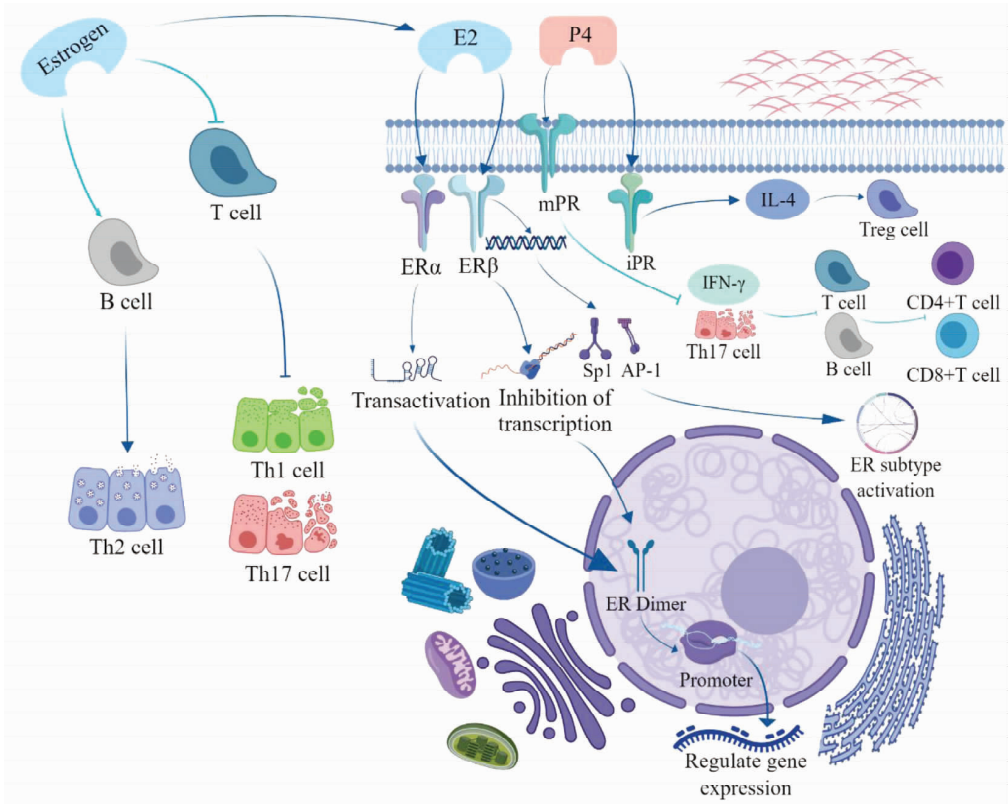
[61] 郭丽媛,蔡玲玲,张雪,等. "阳化气,阴成形"在皮肤科中的应用[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2682 - 2684, 2689.

[62] 徐萍萍. 温经汤联合火针治疗斑块型银屑病病案探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(13): 76.

[63] LIKHITE N, YADAV V, MILLIMAN E J, et al. Loss of estrogen - related receptor alpha facilitates angiogenesis in endothelial cells[J]. Mol Cell Biol, 2019, 39(5): 11 - 18.

基于“阳化气，阴成形”理论探讨雌孕激素在银屑病中的作用

（正文见 150－154 页）



注：雌激素刺激 B 细胞介导的免疫，抑制 T 细胞介导的免疫，上调 Th2 细胞因子，下调 Th1 和 Th17 细胞因子。17β－雌二醇（E2）与雌激素受体（ER）结合，由 Esr1 和 Esr2 基因编码的 ERα 和 ERβ，ERα 反式激活，ERβ 抑制转录，ER 二聚体与靶基因启动子结合以调节基因表达，E2 还可与 DNA 结合，ER/Sp1 和 ER/AP－1 相互作用，激活 ER 亚型；孕酮（P4）受体存在于 iPR 或 mPR，可通过增加 IL－4、Treg 表达，减少 IFN－γ、Th17 应答，抑制 T 细胞、B 细胞增殖来影响 CD_4^+ T、CD_8^+ T 细胞分化。

图 1　17β－雌二醇和孕酮调控细胞因子及基因表达的作用机制

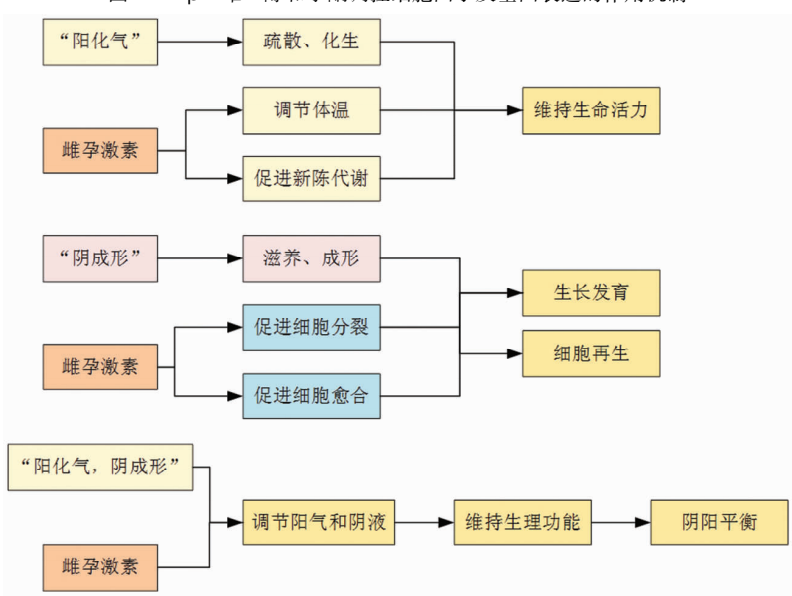


图 2　“阳化气，阴成形”与雌孕激素的相互作用

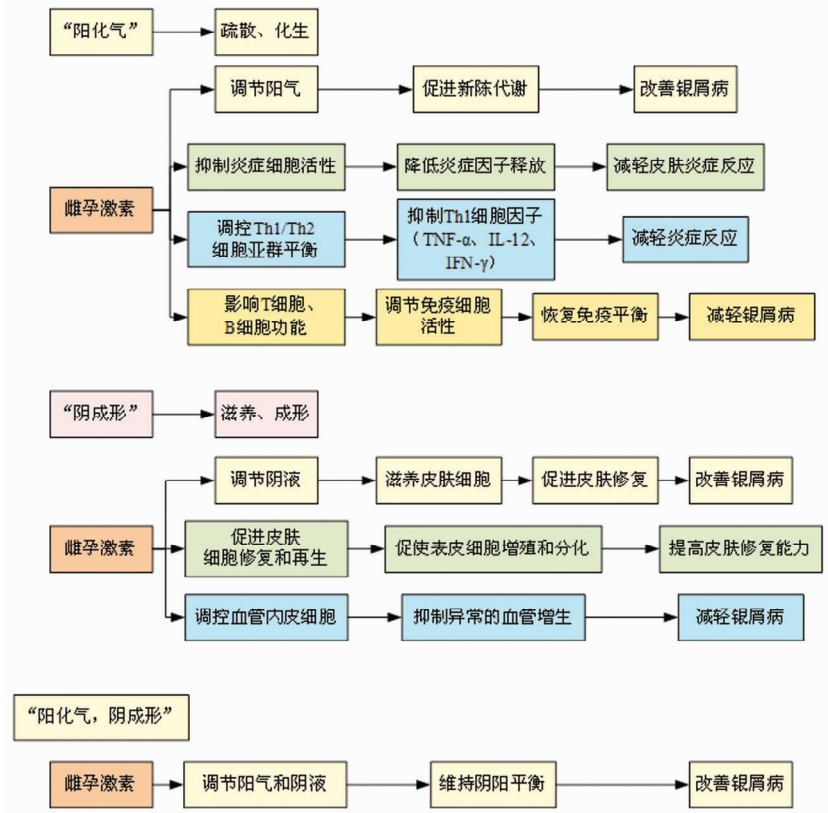


图 3　基于“阳化气，阴成形”理论雌孕激素在银屑病中的作用示意图

基于“心与小肠相表里”理论探讨肠道菌群在脑－肠轴中与神经系统相关疾病的关联

（正文见 133－135 页）

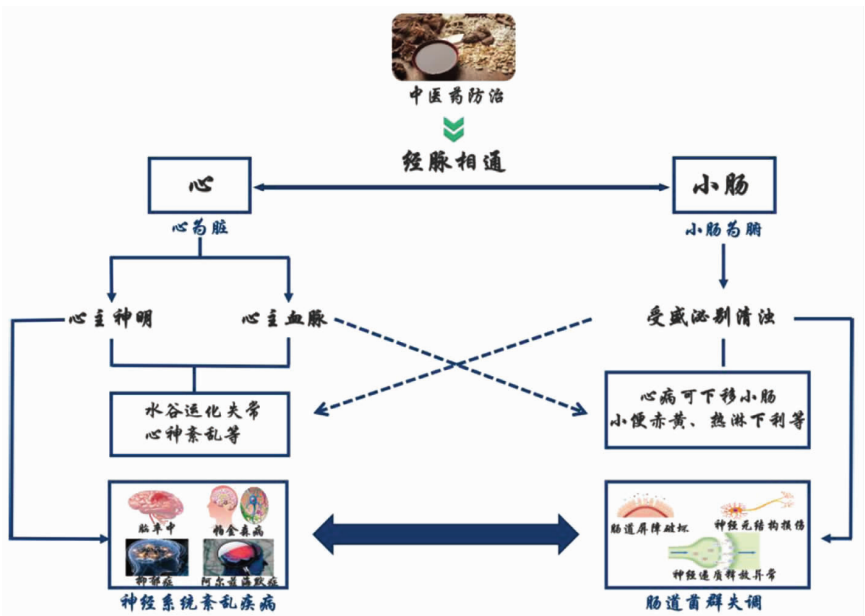


图 1　“心与小肠相表里”理论－肠道菌群－“脑－肠轴”－神经系统相关疾病关系