中医药调控 NF－κB 信号通路治疗特应性皮炎研究进展*

丁福岩[1]，周梦琪[1]，隋克毅[2]

1. 河南中医药大学第二临床医学院，河南 郑州 450046；2. 驻马店市中医院，河南 驻马店 463000

摘要：核转录因子－κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）通过调节 Th2 型免疫平衡、调节炎症反应、调控氧化应激等参与特应性皮炎的调控，而中药单体及其复方可通过靶向调节 NF－κB 信号通路减轻特应性皮炎的炎症反应，促进皮肤屏障恢复，改善特应性皮炎样皮损，从而治疗特应性皮炎。中医药基于 NF－κB 通路防治特应性皮炎疗效确切，具有潜在价值，靶向 NF－κB 通路或可成为防治该病的新思路。但目前相关研究主要集中于动物、细胞等基础研究上，大样本的临床试验有待加强；NF－κB 通路与 Toll 样受体 4（Toll－like receptor 4，TLR4）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）、核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid－2－related factor，Nrf2）、高迁移率族蛋白 1（high mobility group box protein 1，HMGB1）/晚期糖基化终末产物（the receptor of advanced glycation end products，RAGE）、NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3（NOD－like receptor protein domain associated protein，NLRP3）等信号通路间相互作用对特应性皮炎的影响有待明确；中药单体有效成分及作用靶点复杂，具体药效学的分子生物学机制未确定，亦需大量试验验证，以期为临床用药及相关研究提供有效参考。

关键词：特应性皮炎；NF－κB 信号通路；中医药；免疫反应；炎症反应；氧化应激
DOI：10. 16368/j. issn. 1674－8999. 2025. 06. 205
中图分类号：R275. 9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999（2025）06－1273－08

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Treatment of Atopic Dermatitis by Regulating NF－κB Signaling Pathway

DING Fuyan[1]，ZHOU Mengqi[1]，SUI Keyi[2]

1. The Second Clinical School of Medicine，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046；
2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhumadian City，Zhumadian Henan China 463000

Abstract：Nuclear factor kappa－B（NF－κB） is involved in the regulation of atopic dermatitis through the regulation of Th2－type immune homeostasis，regulation of inflammatory response，regulation of oxidative stress，etc.，and traditional Chinese medicines（TCM） monomers and their combinations can alleviate the inflammatory response of atopic dermatitis，promote the recovery of the skin barrier，and improve atopic dermatitis－like skin lesions through the targeted regulation of the NF－κB signaling pathway. atopic dermatitis by targeting the NF－κB signaling pathway，promoting skin barrier recovery，and improving atopic dermatitis－like lesions. The efficacy of Chinese medicine based on the NF－κB pathway in preventing and treating atopic dermatitis is precise and potentially valuable，and targeting the NF－κB pathway may be a new way to prevent and treat this disease. However，the current research mainly focuses on basic research in animals and cells，and clinical trials on large samples need to be strengthened；the NF－κB pathway is related to Toll－like receptor 4（TLR4），mitogen－activated protein kinase（MAPK），nuclear factor E2－related factor 2（nuclear factor E2），and other factors，and the NF－κB pathway is also related to TLR4 and MAPK，Nuclear factor erythroid－2－related factor（Nrf2），high mobility group box protein1（HMGB1）/the Receptor of Advanced Glycation Endproducts（RAGE），NOD－like receptor protein domain associated protein（NLRP3） and other signaling pathways interaction on atopic dermatitis needs to be clarified；Chinese medicine single active

* **基金项目：**河南省中医“高水平”专科培育项目｛豫卫中医〔2023〕10 号｝

ingredients and the effect target point is complex, the specific efficacy of Chinese medicine. The active ingredients and targets of traditional Chinese medicine are complex, and the molecular biological mechanism of specific pharmacodynamics has not been determined, which needs to be verified by many experiments, in order to provide an effective reference for the clinical use of drugs and related research.

Key words: atopic dermatitis; NF－κB signaling pathway; traditional Chinese medicine; immune response; inflammatory response; oxidative stress

特应性皮炎，又称特应性湿疹，以剧烈瘙痒和反复发作的湿疹样皮损为特征，临床表现具有特异性，是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病[1]。近年来，该病发病率呈明显上升趋势，全球范围内每年有高达 17.1% 的成人和 22.6% 的儿童被确诊[2]。因特应性皮炎较长的治疗周期及对患者生活质量的影响，现已成为全球性的健康问题。特应性皮炎病理生理学复杂，与遗传因素、表皮屏障功能受损、2 型辅助性 T 细胞（T helper 2 cell，Th2）等介导的炎症免疫反应及皮肤微生态异常等机制相关[3]。治疗上，外用保湿润肤剂为该病的基础治疗方法，局部治疗依赖于糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂，系统治疗多选用抗组胺药、免疫抑制剂、生物制剂、Janus 激酶（Janus kinase，JAK）抑制剂等[4]，但治疗效果不稳定，且针对难治性特应性皮炎，长期使用西药系统治疗可能有肝肾功能损伤、骨髓抑制和停药反跳等风险[5]。中医药治疗特应性皮炎可有效减少复发次数，延长缓解期，具有安全有效、不良反应少的优势[6]。核转录因子－κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）是一种调节免疫应答基因的主要炎症转录因子，在许多炎症性皮肤病中，NF－κB 活性的上调与促炎事件直接相关[7]。近年来相关研究证明，中医药可通过调控 NF－κB 信号通路治疗特应性皮炎，本文对相关研究进行综述，以期为临床用药及相关研究提供参考。

1　NF－κB 信号通路与特应性皮炎的关系

NF－κB 是一类可诱导的转录因子家族，调控大量基因的表达，是炎症反应的关键调节因子，参与免疫和炎症反应的不同过程[8]。该家族由 NF－κB1（p50）、NF－κB2（p52）、RelA（p65）、RelB、c－Rel 共 5 个 Rel 家族蛋白组成，这些亚基通过与特定的 DNA 元件 κB 增强子结合，作为各种异源或同源二聚体介导靶基因的转录[7]。NF－κB 的激活涉及经典和非经典两种信号通路，经典 NF－κB 通路可由肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、白细胞介素－1（interleukin－1，IL－1）等促炎细胞因子触发，导致转化生长因子－β 激活激酶 1（transforming growth factor－β－activated kinase 1，TAK1）等激酶的产生，使 IκB 激酶（inhibitor of kappa B kinase，IKK）复合体磷酸化，优先激活 IKKβ，随后 IKKβ 磷酸化与 RelA 结合的 p105，靶向 p105，使部分蛋白酶体降解为 p50。此外，IKKβ 磷酸化 IκBα，靶向其蛋白酶体降解，使 p50－RelA 转运到细胞核。非典型 NF－κB 通路可被肿瘤坏死因子超家族受体（tumor necrosis factor superfamily receptor，TNFSFR）激活。NF－κB 诱导激酶（NF－κB－inducing kinase，NIK）作为非典型 NF－κB 信号通路的关键上游调节因子，通过激活激酶 IKKα，随后磷酸化 p100，并标记其部分蛋白酶体降解为 p5，随后，RelB 结合的 p52 被转移到细胞核中调节基因转录[9]。激活的 NF－κB 信号通路可引发机体炎症和免疫反应，促进细胞增殖，抑制细胞凋亡。在特应性皮炎患者的皮肤中，NF－κB 通常处于高度活化状态，导致炎症细胞的浸润增加，从而引发和维持皮肤的炎症反应[10]。此外，NF－κB 的表达并不局限于免疫系统，许多非造血组织也依赖于 NF－κB 维持内环境稳定，包括皮肤和其他外胚层来源的组织，其中，NF－κB 在细胞内运作可维持角质形成细胞的黏附、稳态和表皮组织[11]。Ko 等[12]研究证实，Prx1 成纤维细胞中 Ikkb－NF－κB 轴的扰动会改变皮肤稳态，产生类似于人类特应性皮炎的炎症性表现。

2　NF－κB 信号通路调控特应性皮炎的机制

2.1　调节辅助性 T 细胞 2（T helper 2 cell，Th2）型免疫反应　特应性皮炎主要表现为 Th2 型免疫介导为主的 Th1/Th2 免疫失衡。在特应性皮炎急性期，大多数 $CD4^+$ T 淋巴细胞分化为 Th2 细胞，并释放 IL－4、IL－5、IL－13 等细胞因子。这些细胞因子促进 B 细胞活化并增加 IgE 水平、触发肥大细胞脱颗粒以及组胺、炎症细胞因子和趋化因子的产生。慢性特应性皮炎主要与 Th1 细胞有关，Th1 细胞分泌细胞因子干扰素－γ（interferon－γ，IFN－γ），通过激活巨噬细胞激活炎症通路。胸腺基质淋巴细胞生成素（thymic stromal lymphopoietin，TSLP）是 IL－7

样细胞因子，在角质形成细胞 HaCaT 与上皮细胞 ECs 中高度表达，主要诱导 Th2 型免疫反应，在特应性皮炎等过敏性疾病的发病机制中具有关键作用[13]。有研究发现，TSLP 可有效激活未成熟的树突状细胞，引发 $CD4^+$ T 细胞产生促敏因子，并诱导产生吸引 Th2 的趋化因子（CCL22、CCL17）。此外，TSLP 还可通过与 TSLPR 结合直接启动 $CD4^+$ T 前体细胞向 Th2 细胞分化[14]。而 Th2 细胞因子（如 IL－4、IL－13）和 TLR3 配体通过 NF－κB 和干扰素调节因子 3（interferon regulatory factor 3，IRF3）信号传导则可显著诱导 TSLP 的表达[15]。因此，NF－κB 信号通路可能是 TSLP 表达的重要调控机制。IL－33 是与先天性免疫相关的炎性细胞因子之一，由受损或应激的内皮细胞或上皮细胞释放，在特应性皮炎皮肤组织细胞中高度表达，可通过 NF－κB 及丝裂原活化蛋白激酶（mitogen－activated protein kinase，MAPK）促进 2 型固有淋巴细胞（group 2 innate lymphoid cells，ILC2s）的聚集和活化。在 IL－33 和 TSLP 的作用下，ILC2s 产生大量 Th2 细胞因子，并促进 Th2 细胞在特应性皮炎皮损内迁移[16]。有研究发现，抑制 NF－κB 信号通路可有效降低上皮细胞中 TSLP、IL－33 的表达水平，进而调节 Th2 型免疫反应[17]。由此可见，对 NF－κB 信号通路的抑制能够调控特应性皮炎的免疫平衡。

2.2　调节炎症反应　炎症小体是由细胞内 NOD 样受体（Nod－like receptors，NLRs）组装而成的多蛋白复合物，可将促炎细胞因子前体 pro－IL－1β、pro－IL－18 切割成其活性形式，在病原体识别和炎症反应中起主要作用[18]。研究表明，炎症小体参与特应性皮炎中的炎症反应，其中，激活 HaCaT 中的 NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3（NOD－like receptor protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体并促进下游促炎细胞因子的释放可能是特应性皮炎的危险因素[19]。NLRP3 的转录功能独立于炎症小体，能够与干扰素调节因子 4（interferon regulatory factor 4，IRF4）相互作用，并与 DNA 结合以控制 IL－33 在上皮细胞中的表达和分泌，与特应性皮炎过敏性炎症具有生理相关性[20]。通常情况下，NF－κB 以无活性的形式存在于细胞质中，与 IκB 形成复合物，当细胞受到刺激时，IκB 的磷酸化和降解被诱导，导致游离激活的 NF－κB 异源二聚体的释放，随后转位进入细胞核，并在含有 p65 亚基的反式激活结构域上磷酸化，诱导炎性细胞因子表达[8]。NLRP3 炎症小体作为 NF－κB p65 重要的下游靶点，其表达可通过被激活的 NF－κB p65 显著上调。在 NLRP3 炎症小体活化过程中，细胞膜上的 Toll 样受体（Toll－like receptors，TLRs）通过 NF－κB 信号通路转录激活 NLRP3，激活后的 NLRP3 炎症小体与 ASC 和 pro－caspase－1 组装，促进 IL－1β、IL－18 等促炎细胞因子的成熟和释放[21]。有研究表明，抑制 NF－κB 通路的激活可进一步阻止 NLRP3 炎症小体的过度表达[22]。因此，在特应性皮炎的治疗中，可将 NF－κB 作为调节 NLRP3 炎症小体的重要靶点。

2.3　调节氧化应激　氧化应激是活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成与抗氧化系统（antioxidant system，AOS）防御机制间的失衡，长期存在的氧化应激可能导致过敏性炎症的进展、持续和加重[23]。皮肤炎性反应作为特应性皮炎受累部位的标志性特征，可在氧化应激作用下进一步加重。一方面，氧化应激可通过损伤 DNA、细胞酶或通过脂质过氧化损伤细胞膜结构等方式直接损伤表皮角质形成细胞，导致皮肤屏障功能障碍和特应性皮炎恶化；另一方面，氧化应激可激活 NF－κB 通路，诱导抗氧化酶的基因表达和合成，诱导促炎细胞因子 IL－6、IL－8、IL－9、IL－33 等的表达，进而增强受累皮肤的真皮炎性细胞浸润和组胺释放，加重特应性皮炎症状[24]。核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid－2－related factor 2，Nrf2）是细胞内氧化应激的主要传感器。Nrf2 与 NF－κB 通路存在信号交互作用，Nrf2 不仅可通过降低细胞内 ROS 水平来抑制氧化应激介导的 NF－κB 激活，还可诱导其下游抗氧化因子血红素加氧酶－1（heme oxygenase－1，HO－1）的表达，阻止 IκBα 的降解，抑制 NF－κB 的核易位[25]。有研究表明，通过抑制 NF－κB 信号转导来降低炎症反应的化合物可激活 Nrf2 通路[26]，而 Nrf2 及其下游靶分子 HO－1 的激活可以通过调节氧化应激水平和抑制炎症介质的释放改善特应性皮炎样症状[27]。研究表明，对 NF－κB 信号通路的抑制可间接调节特应性皮炎的氧化应激水平，达到治疗特应性皮炎的效果。

3　中药通过调控 NF－κB 信号通路治疗特应性皮炎

3.1　中药单体

3.1.1　黄酮类　黄芩黄酮与黄芩苷是从中药黄芩中分离得到的黄酮类化合物，具有抗炎和抗氧化活性[28]。胸腺活化调节趋化因子（thymus activation

regulated chemokine, TARC)、巨噬细胞源趋化因子(macrophage derived chemokine, MDC)作为 Th2 型趋化因子,可参与 T 细胞在皮肤中的募集,促进炎症性皮肤病的发生发展。在特应性皮炎患者病变皮肤中,TARC、MDC 表达常会增加[29]。组织蛋白酶 S(cathepsin S, CTSS)可通过激活蛋白酶激活受体 2(protease activated receptor 2, PAR2)参与疼痛和瘙痒信号传导,在特应性皮炎等炎症性皮肤病中会引起瘙痒[30]。有研究发现,黄芩黄酮Ⅱ(SFⅡ)可通过调控 STAT1、NF－κB 和 p38 MAPK 信号通路有效抑制 TARC、MDC、CTSS 表达,在特应性皮炎中发挥抗炎作用[31]。黄芩苷则可通过调节 NF－κB 和 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(the Janus kinase/signal transducer and activator of transition, JAK/STAT)信号通路抑制皮肤炎症,显著上调丝聚蛋白、内披蛋白和兜甲蛋白的表达,调节 Th1/Th2 平衡,恢复表皮屏障功能,有效改善,4－二硝基氯苯(4－dinitro－1－chlorobenzene, DNCB)诱导的小鼠特应性皮炎样皮肤损伤[32]。甘草素是从甘草中提取的一种二氢黄酮类化合物,体外研究发现,甘草素可通过抑制 NF－κB、MAPK 通路,阻断活化 T 细胞中 IL－2 的产生及 CD69 的表达,同时影响 T 细胞活化晚期表面分子 CD40L、CD25 的表达;口服甘草素则可通过抑制 Th2 细胞 IL－4 和 IL－13 的表达,有效降低特应性皮炎小鼠模型血清中的免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, lgE)水平,并减少 $CD4^+$ T 细胞的效应细胞因子的表达,通过抑制 T 细胞活化治疗特应性皮炎[33]。

3.1.2　生物碱类　苦参碱是从中药苦参中提取的一种四环喹啉类生物碱,具有抑制炎症反应和细胞凋亡的作用,已被证实对炎症性皮肤病具有较好的药理作用[34]。研究发现,苦参碱可降低特应性皮炎小鼠耳组织和血清中 Th2 细胞因子水平,主要是通过抑制 HaCaT 中 Hsp90/NF－κB 信号通路的激活,下调 TARC 和 IL－6 的分泌,从而有效调节 Th1/Th2 免疫平衡,缓解特应性皮炎症状[35]。现代药理学表明,白鲜皮提取物具有抗炎、抗菌、抗肿瘤等药理活性,广泛用于湿疹、荨麻疹、哮喘、冠状动脉粥样硬化等疾病,生物碱类化合物作为白鲜皮的主要活性成分,具有重要的抗炎作用[36]。张春华等[37]研究发现,白鲜碱可通过抑制 PKCα/NF－κB p65 信号通路的活化,降低特应性皮炎小鼠皮肤组织中 TNF－α、IL－6、IL－1β 表达水平,抑制肥大细胞浸润和活化介导的炎症反应,从而有效改善特应性皮炎小鼠的炎症及瘙痒症状。麻黄具有利尿、抗过敏、调节血压、抗炎、抗氧化和抗病毒等作用,麻黄中的生物碱和挥发油含量最高,是其主要生物活性成分[38]。有研究表明,伪麻黄碱在体内外实验中均可抑制 MAPKs 和 NF－κB 信号通路的激活,有效抑制 DNCB 诱导的特应性皮炎小鼠血清中 TNF－α、IgE 水平,降低皮肤组织中 IL－1β、IL－4、IL－6、IL－13、IL－33、TSLP、IL－23 等细胞因子以及中性粒细胞趋化因子 CCL2、基质金属蛋白酶－9(matrix metalloproteinase－9, MMP－9)的表达,减少 HaCaT 细胞中炎症因子的释放,增强皮肤水合作用[39]。

3.1.3　萜类　甘草甜素作为一种齐墩果烷型五环三萜类化合物,是高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)抑制剂,已被证明具有细胞保护、抗炎、抗病毒和免疫调节作用。HMGB1 的主要功能是稳定核小体结构和调控基因转录,通过与 RAGE 等受体的结合,可激活 NF－κB 通路,上调 TNF－α、IL－1 和 IL－6 等炎症因子的表达,从而发挥促炎作用[40]。研究发现,甘草甜素可显著降低 DNCB 诱导的特应性皮炎小鼠模型中 HMGB1－RAGE 轴的表达,降低特应性皮炎小鼠皮肤 p－NF－κB、TNF－α 和 IL－6 蛋白水平,抑制 NF－κB 的磷酸化和肥大细胞的浸润,改善特应性皮炎样皮损[41]。熊果酸是在夏枯草、枇杷叶、山楂等多种药物中发现的天然五环三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、改善糖脂代谢紊乱等作用[42]。有研究显示,熊果酸可通过抑制 TLR4/NF－κB 通路,激活 Nrf2/HO－1 通路,抑制 TNF－α/IFN－γ 刺激的 HaCaT 细胞中 ROS 的积累和趋化因子的分泌,发挥抗皮肤炎症的作用,并通过调节脂质过氧化和提高抗氧化酶活性改善特应性皮炎小鼠的氧化应激[43]。木香烃内酯是从中药木香中分离出的倍半萜类化合物,具有抗炎、抗菌和抗肿瘤作用。Lu 等[44]通过体内外实验发现,木香烃内酯衍生物可降低 p38、NF－κB p65 和 IκBα 的磷酸化,抑制特应性皮炎小鼠皮损组织中 MAPK 和 NF－κB 通路的激活,降低小鼠血清中 TSLP、IgE、IL－33、IL－4、IL－5、IL－13 水平,减轻炎症反应,修复受损的皮肤屏障。积雪草提取物积雪草酸是一种五环三萜酸,可降低 DNCB 诱导的特应性皮炎动物模型中 Th1 和 Th2 相关细胞因子和炎症细胞因子的水平,以及环氧合酶 2(cyclooxygenase－2, COX－2)、C－X－C 基序趋化因子配体 9(chemokine ligand 9, CXCL9)、CXCL8 的表达,抑制 NF－κB、p－AKT 和 MAPK 信号通路,改善过敏性炎症[45]。

3.1.4　皂苷类　三七皂苷 R1 是中药三七的特有成分，研究发现，在特应性皮炎体外细胞模型中，三七皂苷 R1 可抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中 NF－κB 通路和 NLRP3 炎症小体的激活，显著降低一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）和 COX－2 的蛋白及 mRNA 水平，减少 NO 的产生及 LPS 诱导的促炎因子 TNF－α、IL－1β、IL－6 的增加[46]。人参皂苷是人参的主要活性成分，其中人参皂苷 F2 可由肠道菌群代谢产生，口服人参皂苷 F2 可显著增加特应性皮炎小鼠粪便和血清中的丙酸含量，丙酸则通过 G 蛋白偶联受体 43/NF－κB 通路抑制特应性皮炎小鼠肠道和皮肤的炎症反应，降低小鼠血清中 IFN－γ、TNF－α、IL－6、IL－31、IL－17A 和 CCL2 水平，从而改善皮肤特应性皮炎症状[47]。人参皂苷 Rh2 则能抑制特应性皮炎小鼠的免疫细胞浸润、细胞因子表达和血清 IgE 水平，在体外实验中，人参皂苷 Rh2 可通过调节 NF－κB 通路抑制 TSLP 水平，同时调节转录因子 GATA3 的表达，影响幼稚 $CD4^+$ T 细胞向 Th2 型细胞的分化[48]。

3.1.5　酚类　芥子酸是从中药白薇根部提取物中分离出的一种酚酸类化合物，具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤作用。在内皮细胞中，钙调磷酸酶调节因子 1（regulator of calcineurin 1，RCAN1）可通过抑制活化 T 细胞核因子家族的转录因子调节炎症因子表达，并受多种刺激因子诱导，在炎症信号通路中作为介质发挥作用[49]。Kim 等[50]通过体内外研究发现，芥子酸在特应性皮炎皮肤的炎症过程中可诱导 RCAN1 表达，调节 NF－κB 信号通路，并通过抑制 NF－κB 信号通路降低 LPS 诱导的促炎细胞因子表达。白藜芦醇是一种被广泛研究的富含于虎杖、葡萄皮中的天然多酚类化合物，具有调节脂质代谢、抑制炎症发展和缓解氧化应激等作用[51]。Carlucci 等[52]在应用卵清蛋白抗原建立的特应性皮炎小鼠模型中发现，白藜芦醇可通过抑制鞘氨醇激酶 1（sphingosine kinase 1，SphK1）、转录激活蛋白 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）和 NF－κB/p65 的活化减轻皮肤炎症，显著降低小鼠皮下肥大细胞的活化和趋化因子 mRNA 表达水平的增加。姜黄素与双去甲氧基姜黄素是姜黄中的天然多酚类活性成分，姜黄素全身给药可在特应性皮炎小鼠模型中发挥抗炎和抗氧化作用，恢复 NF－κB p65 的氧化还原平衡和磷酸化状态，显著抑制 TSLP、IL－33、IL－4、IL－5、IL－13、IL－31 的表达，同时降低 GATA－3 表达和 STAT－6 磷酸化[53]。双去甲氧基姜黄素与姜黄素相比，具有更好的水溶性和渗透性，且活性稳定，能够显著抑制 HaCaT 细胞中趋化因子和细胞因子的 mRNA 表达，以及 MAPK 和 NF－κB 信号通路的激活，减轻特应性皮炎炎症反应[54]。

3.2　中药复方

3.2.1　黄连解毒汤　黄连解毒汤出自《肘后备急方》，全方由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成，是清热解毒的代表方，具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、调节肠道菌群等多种药理作用[55]。研究发现，黄连解毒汤可显著抑制 DNCB 诱导的特应性皮炎样小鼠背部皮肤及耳部的过度角化和炎症细胞浸润，降低 MAPKs/NF－κB 通路中 ERK、p38、c－Jun 氨基末端激酶（c－Jun N－terminal kinase，JNK）、IKβ－α、p65 磷酸化水平，抑制 p65 核转位，并下调小鼠血清中 IL－1α、IL－1β、IL－2、IL－4、IL－5、IL－6、IFN－γ 和 TNF－α 的表达水平，恢复脾脏 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比例平衡，调节免疫反应，增强丝聚蛋白的表达[56－57]，以促进皮肤屏障功能修复，减轻特应性皮炎样皮肤功能障碍模型中的炎症反应。

3.2.2　当归饮子　当归饮子出自《重订严氏济生方》，全方由四物汤合荆芥、防风、黄芪、白蒺藜、何首乌组成，具有调节免疫、抑制过敏及炎症反应的作用。网络药理学研究表明，该方治疗特应性皮炎具有多成分、多靶点、多途径的特点[58]。在 DNCB 诱导的特应性皮炎小鼠模型中，当归饮子可抑制肥大细胞的增殖，显著抑制 NLRP3 炎症小体活化，并通过抑制 MAPK/NF－kB 信号通路的活化，降低促炎因子 TNF－α 和 IL－1B 的表达，减少炎症细胞浸润，有效改善特应性皮炎样皮肤炎症[59]。

3.2.3　玉屏风散　玉屏风散出自《究原方》，由黄芪、白术、防风三味药组成，是中药方剂中益气固表的代表方，临床上广泛应用于特应性皮炎、过敏性荨麻疹、过敏性哮喘、过敏性紫癜、过敏性鼻炎等过敏性疾病的治疗。Wang 等[17]发现在特应性皮炎早期应用玉屏风散可通过 NF－κB 信号通路调节促炎因子 TSLP、IL－33 及其靶细胞 DCs、ILC2s 的细胞数量水平，减少上皮细胞之间的分离间隙，保持上皮细胞结构的完整性，缓解过敏性反应，证实玉屏风散可能是通过调控 NF－κB/TSLP/IL－33 通路减轻特应性皮炎发病初期的变应性炎症的。

3.2.4　龙牡汤　龙牡汤是黄尧洲教授治疗特应性皮炎的经验方，由生龙骨、煅牡蛎、骨碎补、地肤子、

连翘组成，具有镇心安神、疏风止痒的功效。王雄等[60]建立特应性皮炎小鼠模型，发现龙牡汤可以通过影响 TLR4 表达而阻断 NF－κB p65 通路释放炎症因子，平衡 Th1/Th2 细胞亚群，发挥免疫调节作用。此外，龙牡汤能够提高特应性皮炎小鼠树突状细胞特征性高表达 IgE 高亲和力受体（high affinity IgE receptor，FcεRI）γ 亚基基因调节序列甲基化水平，抑制 FcεRIγ 亚基与 FcεRI 在细胞表面的过度表达，促进 Th1 分化，抑制 Th2 型免疫反应，调节特应性皮炎发病的关键环节[61]。

3.2.5　清血解毒汤　清血解毒汤由《外台秘要》中犀角地黄汤与《片玉心书》中的解毒汤化裁而来，组方包括地黄、野菊花、当归、连翘、赤芍、牡丹皮、茯苓皮、黄芩、甘草。Xiong 等[62]建立特应性皮炎小鼠模型研究发现，中高剂量的清血解毒汤可显著降低 p－IκB－α，稳定 IκB－α 相对含量，抑制 IκB－α 的降解，并维持细胞质中的 NF－κB，阻止 NF－κB 二聚体进入细胞核与 DNA 结合，产生各种炎症介质和细胞因子，抑制 NF－κB 的激活和炎症的触发，对特应性皮炎具有明显的治疗作用。

4　结语

NF－κB 作为调节免疫应答基因的主要炎症转录因子，其异常激活可诱导促炎细胞因子的表达，增强受累皮肤的真皮炎性浸润和组胺释放，并参与促进细胞增殖、抑制细胞凋亡等过程，引发机体炎症和免疫反应，是药物分子的重要靶点。靶向调控 NF－κB 信号通路治疗特应性皮炎的中药单体及复方成分大多为清热健脾、疏风止痒类药物，与特应性皮炎脾虚失运、火郁肌肤的病机相符，并能通过对 NF－κB 信号的抑制，减少 Th2 型细胞分化，维持 Th1/Th2 免疫平衡；下调 NLRP3 炎症小体的活化，降低 IFN－γ、TNF－α、IL－1、IL－4、IL－6 等炎症因子的释放；与 Nrf2 通路相互作用，调节机体氧化应激水平等多种机制达到治疗特应性皮炎的效果。

中药单体活性成分及中药复方通过 NF－κB 信号通路治疗特应性皮炎疗效确切，且相关药物的作用机制已有一定的研究基础，提示中医药基于 NF－κB 通路防治特应性皮炎具有潜在价值，靶向 NF－κB 通路有望成为中药防治特应性皮炎的新思路。但目前关于中药单体及复方靶向 NF－κB 通路的研究集中于动物及细胞等基础研究方面，缺乏临床试验；在特应性皮炎的疾病进程中，NF－κB 作为抗炎机制的重要通路，常与 TLR4、MAPK、Nrf2、HMGB1/RAGE、NLRP3 等多种信号通路相互作用与影响，探讨 NF－κB 等信号间的相互串扰对特应性皮炎的影响值得进一步研究。此外，中药单体有效成分及作用的靶点较为复杂，具体药效学的分子生物学机制尚不确定，仍需大量试验的验证。总之，需要多方面完善对中医药治疗特应性皮炎的研究，以充分发挥中医药价值。

参考文献：

[1] TORRES T，FERREIRA E O，GONCALO M，et al. Update on atopic dermatitis[J]. Acta Med Port，2019，32(9)：606－613.

[2] BYLUND S，KOBYLETZKI L B，SVALSTEDT M，et al. Prevalence and incidence of atopic dermatitis：a systematic review[J]. Acta Derm Venereol，2020，100(12)：adv00160.

[3] 蒋娇，陆前进. 中国免疫性皮肤病研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2024，40(1)：37－51.

[4] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组，特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南（2020 版）[J]. 中华皮肤科杂志，2020，53(2)：81－88.

[5] 林颖，莫秀梅，李红毅，等. 重症难治性特应性皮炎的中医药治疗思路探讨[J]. 广州中医药大学学报，2021，38(12)：2807－2811.

[6] 林欢儿，李孜怡，彭静，等. 中医药治疗特应性皮炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(11)：29－32.

[7] LIU T，ZHANG L Y，JOO D，et al. NF－κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther，2017，2：17023.

[8] SUN S C. The non－canonical NF－κB pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol，2017，17(9)：545－558.

[9] PFLUG K M，SITCHERAN R. Targeting NF－κB－inducing kinase（NIK）in immunity，inflammation，and cancer[J]. Int J Mol Sci，2020，21(22)：8470.

[10] JO S，GONG E Y，YOO W，et al. Anti－itching and anti－inflammatory effects of kushenol F via the inhibition of TSLP production[J]. Pharmaceuticals，2022，15(11)：1347.

[11] SHEN Y T，BOULTON A P R，YELLON R L，et al. Skin manifestations of inborn errors of NF－κB[J]. Front Pediatr，2023，10：1098426.

[12] KO K I，MERLET J J，DERGARABEDIAN B P，et al. NF－κB perturbation reveals unique immunomodulatory functions in Prx1^{+} fibroblasts that promote development of atopic dermatitis[J]. Sci Transl Med，2022，14(630)：eabj0324.

[13] LUO J L，ZHU Z，ZHAI Y M，et al. The role of TSLP in atopic dermatitis：from pathogenetic molecule to therapeutical target[J]. Mediators Inflamm，2023，2023：7697699.

[14] GARCIA - REYES M M, ZUMAYA - PEREZ L C, PASTELIN - PALACIOS R, et al. Serum thymic stromal lymphopoietin(TSLP) levels in atopic dermatitis patients: a systematic review and meta - analysis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8): 4129 - 4139.

[15] ZHANG K Q, SHAN L Y, RAHMAN M S, et al. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(2): L375 - L382.

[16] IMAI Y. Interleukin - 33 in atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2019, 96(1): 2 - 7.

[17] WANG X T, LIU H L, YU X, et al. Chinese medicine Yu - Ping - Feng - San attenuates allergic inflammation by regulating epithelial derived pro - allergic cytokines[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(7): 525 - 534.

[18] TANG L L, ZHOU F S. Inflammasomes in common immune - related skin diseases[J]. Front Immunol, 2020, 11: 882.

[19] HIRAMOTO K, YAMATE Y, YOKOYAMA S. Ultraviolet B eye irradiation aggravates atopic dermatitis via adrenocorticotropic hormone and NLRP3 inflammasome in NC/Nga mice[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018, 34(3): 200 - 210.

[20] ZHENG J, YAO L, ZHOU Y J, et al. A novel function of NLRP3 independent of inflammasome as a key transcription factor of IL - 33 in epithelial cells of atopic dermatitis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(10): 871.

[21] LI L, MU Z Z, LIU P Y, et al. Mdivi - 1 alleviates atopic dermatitis through the inhibition of NLRP3 inflammasome [J]. Exp Dermatol, 2021, 30(12): 1734 - 1744.

[22] HE F H, CHENG Q, LI N, et al. Carbenoxolone ameliorates allergic airway inflammation through NF - κB/NLRP3 pathway in mice[J]. Biol Pharm Bull, 2021, 45(6): 743 - 750.

[23] TSUGE M, IKEDA M, MATSUMOTO N, et al. Current insights into atopic March[J]. Children(Basel), 2021, 8(11): 1067.

[24] BERTINO L, GUARNERI F, CANNAVO S P, et al. Oxidative stress and atopic dermatitis[J]. Antioxidants(Basel), 2020, 9(3): 196.

[25] 李想, 董玲玲, 郭涛, 等. 基于 NF - κB 信号通路天然产物治疗特应性皮炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(4): 271 - 280.

[26] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2 - Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721 - 733.

[27] KIM T Y, PARK N J, JO B G, et al. 7 - O - methylluteolin suppresses the 2,4 - dinitrochlorobenzene - induced Nrf2/HO - 1 pathway and atopic dermatitis - like lesions[J]. Antioxidants(Basel), 2022, 11(7): 1344.

[28] HU Z H, GUAN Y R, HU W Y, et al. An overview of pharmacological activities of baicalin and its aglycone baicalein: new insights into molecular mechanisms and signaling pathways[J]. Iran J Basic Med Sci, 2022, 25(1): 14 - 26.

[29] MASTRAFTSI S, VRIONI G, BAKAKIS M, et al. Atopic dermatitis: striving for reliable biomarkers[J]. J Clin Med, 2022, 11(16): 4639.

[30] KIM N, BAE K B, KIM M O, et al. Overexpression of cathepsin S induces chronic atopic dermatitis in mice[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(4): 1169 - 1176.

[31] LEE H, LEE D H, OH J H, et al. Skullcapflavone II suppresses TNF - α/IFN - γ - induced TARC, MDC, and CTSS production in HaCaT cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6428.

[32] WANG L, XIAN Y F, LOO S K F, et al. Baicalin ameliorates, 4 - dinitrochlorobenzene - induced atopic dermatitis - like skin lesions in mice through modulating skin barrier function, gut microbiota and JAK/STAT pathway[J]. Bioorg Chem, 2022, 119: 105538.

[33] LEE H S, KIM E N, JEONG G S. Oral administration of liquiritigenin confers protection from atopic dermatitis through the inhibition of T cell activation[J]. Biomolecules, 2020, 10(5): 786.

[34] LI N F, ZHAO J X, DI T T, et al. Matrine alleviates imiquimod - induced psoriasiform dermatitis in BALB/c mice via dendritic cell regulation[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(11): 5232 - 5240.

[35] HUANG P, HU F, YANG Z B, et al. Matrine regulates Th1/Th2 inflammatory responses by inhibiting the Hsp90/NF - κB signaling axis to alleviate atopic dermatitis[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(5): 501 - 510.

[36] 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 等. 白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 799 - 805.

[37] 张春华, 马欣, 丁佩军, 等. 白鲜碱对特应性皮炎小鼠 PKCα/NF - κB 通路及肥大细胞浸润的影响[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(6): 711 - 716, 739, 818.

[38] ZHENG Q G, MU X Y, PAN S B, et al. Ephedrae herba: a comprehensive review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 307: 116153.

[39] CHEN X L, LIN J C, LIANG Q S, et al. Pseudoephedrine alleviates atopic dermatitis - like inflammatory responses in vivo and in vitro[J]. Life Sci, 2020, 258: 118139.

[40] JIANG M J, LIU L Y, HUANG W, et al. HMGB1 - activated tumor - associated macrophages promote migration and invasion via NF - κB/IL - 6 signaling in oral squamous

cell carcinoma [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 126: 111200.
[41] WANG Y, ZHANG Y, PENG G, et al. Glycyrrhizin ameliorates atopic dermatitis – like symptoms through inhibition of HMGB1[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 60: 9 – 17.
[42] 肖淼, 吴梦颖, 刘凯会, 等. 熊果酸的提取工艺、生物活性及作用机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(19): 179 – 188.
[43] WANG Z H, ZHANG H R, QI C H, et al. Ursolic acid ameliorates DNCB – induced atopic dermatitis – like symptoms in mice by regulating TLR4/NF – κB and Nrf2/HO – 1 signaling pathways [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110079.
[44] LU C, LI X Y, DU W X, et al. Exploration of costunolide derivatives as potential anti – inflammatory agents for topical treatment of atopic dermatitis by inhibiting MAPK/NF – κB pathways[J]. Bioorg Chem, 2024, 143: 107054.
[45] MOON G H, LEE Y, KIM E K, et al. Immunomodulatory and anti – inflammatory effects of Asiatic acid in a DNCB – induced atopic dermatitis animal model[J]. Nutrients, 2021, 13(7): 2448.
[46] WANG M M, MA J L. Effect of NGR1 on the atopic dermatitis model and its mechanisms[J]. Open Med (Wars), 2019, 14: 847 – 853.
[47] LI D X, LUO Z B, ZHU J, et al. Ginsenoside F2 – mediated intestinal microbiota and its metabolite propionic acid positively impact the gut – skin axis in atopic dermatitis mice [J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(1): 339 – 350.
[48] KO E, PARK S, LEE J H, et al. Ginsenoside Rh2 ameliorates atopic dermatitis in NC/nga mice by suppressing NF – kappaB – mediated thymic stromal lymphopoietin expression and T helper type 2 differentiation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6111.
[49] LAO M Y, ZHANG X Z, YANG H S, et al. RCAN1 – mediated calcineurin inhibition as a target for cancer therapy [J]. Mol Med, 2022, 28(1): 69.
[50] KIM S S, KIM N K, SEO S R. Cynanchi atrati and its phenolic constituent sinapic acid target regulator of calcineurin 1(RCAN1) to control skin inflammation[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 205.
[51] GUO S T, ZHOU Y, XIE X J. Resveratrol inhibiting TGF/ERK signaling pathway can improve atherosclerosis: backgrounds, mechanisms and effects[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113775.
[52] CARLUCCI C D, HUI Y, CHUMANEVICH A P, et al. Resveratrol protects against skin inflammation through inhibition of mast cell, sphingosine kinase – 1, Stat3 and NF – κB p65 signaling activation in mice[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6707.
[53] SHARMA S, SETHI G S, NAURA A S. Curcumin ameliorates ovalbumin – induced atopic dermatitis and blocks the progression of atopic March in mice [J]. Inflammation, 2020, 43(1): 358 – 369.
[54] WANG Y J, ZHANG P, ZHANG J Y, et al. Inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on DNCB – induced atopic dermatitis in mice[J]. Molecules, 2022, 28(1): 29.
[55] 刘保光, 谢苗, 董颖, 等. 黄连解毒汤作用机制研究进展[J]. 中医学报, 2022, 37(9): 1861 – 1868.
[56] FAN H J, ZHAO X S, TAN Z B, et al. Effects and mechanism of action of Huang – Lian – Jie – Du – Tang in atopic dermatitis – like skin dysfunction in vivo and in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 240: 111937.
[57] CHEN Y L, XIAN Y F, LOO S, et al. Huang – Lian – Jie – Du extract ameliorates atopic dermatitis – like skin lesions induced by, 4 – dinitrobenzene in mice via suppression of MAPKs and NF – κB pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 249: 112367.
[58] 王子雯, 许孟月, 王海燕, 等. 基于网络药理学和分子对接对当归饮子治疗特应性皮炎的作用机制研究[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(3): 313 – 319.
[59] LIU W, SONG W C, LUO Y, et al. Angelica Yinzi alleviates 1 – chloro – 2, 4 – dinitrobenzene – induced atopic dermatitis by inhibiting activation of NLRP3 inflammasome and down – regulating the MAPKs/NF – κB signaling pathway[J]. Saudi Pharm J, 2022, 30(10): 1426 – 1434.
[60] 王雄, 姚春海, 刘青云, 等. 龙牡汤对特应性皮炎小鼠模型的 TLR – 4、NF – κB p65 表达影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(3): 198 – 201.
[61] 宋艳丽, 刘青云, 陈少君, 等. 龙牡汤对特应性皮炎小鼠树突状细胞 IgE 高亲和力受体 γ 亚基启动子甲基化水平及 Th 分化的影响[J]. 北京中医药, 2022, 41(4): 379 – 384.
[62] XIONG X, HUANG C Q, WANG F Q, et al. Qingxue Jiedu formulation ameliorated DNFB – induced atopic dermatitis by inhibiting STAT3/MAPK/NF – κB signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113773.

收稿日期: 2024 – 12 – 18
作者简介: 丁福岩(2000 –), 女, 河南驻马店人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治皮肤病。

编辑: 吴楠