

特应性皮炎中角质形成细胞凋亡机制 及中药治疗研究进展

李东东¹, 韩玉生¹, 周兢兢², 陈晶¹

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 重庆市中医院, 重庆 400010)

摘要:特应性皮炎(atopic Dermatitis, AD)是一种慢性炎症性皮肤病,其发病机制复杂,涉及遗传、皮肤屏障功能障碍、免疫失调和微生物群异常等因素。角质形成细胞作为表皮的主要组成细胞,不仅维持皮肤屏障完整性,还通过分泌细胞因子和抗菌肽参与免疫调节。AD患者皮损中角质形成细胞凋亡异常是导致皮肤屏障损伤和慢性炎症的重要机制。近年研究发现,中药通过调控角质形成细胞凋亡途径改善AD方面具有独特优势,其多靶点作用机制为AD治疗提供了新思路。文章系统总结了角质形成细胞凋亡在AD中的作用机制,以及中药通过调控凋亡信号通路改善AD病理状态的研究进展。分析表明,中药通过多靶点调节角质形成细胞凋亡相关TRAIL、NF- κ B、MAPK、Nrf2/HO-1等信号通路,展现出显著的抗炎、免疫调节、抗氧化和屏障修复等作用。然而,中药的具体作用机制仍需进一步研究,尤其是与免疫细胞间的关联性。未来研究需加强中药制剂的标准化生产,并通过大规模随机对照临床试验验证其疗效和安全性,以推动中药在AD治疗中的标准化应用。

关键词:特应性皮炎;角质形成细胞凋亡;皮肤屏障功能;免疫调控;中药

中图分类号: R275.9

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.032

Mechanisms of Keratinocyte Apoptosis in Atopic Dermatitis and Research Advances in Its Modulation by Traditional Chinese Medicine

LI Dongdong¹, HAN Yusheng¹, ZHOU Jingjing², CHEN Jing¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China; 2. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400010, China)

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a complex pathogenesis involving genetic, skin barrier dysfunction, immunological, and microbiome factors. Keratinocytes, key epidermal cells, maintain skin barrier integrity and contribute to immune regulation via cytokine and antimicrobial peptide secretion. In AD, abnormal keratinocyte apoptosis in skin lesions is a critical mechanism causing barrier damage and chronic inflammation. Recent studies indicate that traditional Chinese medicine (TCM), through modulating keratinocyte apoptosis pathways, offers unique advantages in AD treatment, providing new therapeutic insights with its multi-target effects. This review systematically summarizes the mechanisms of keratinocyte apoptosis in AD and the research progress on TCM's modulation of apoptotic signaling pathways to improve the pathological state of AD. Evidence shows that TCM, by regulating multiple signaling pathways related to keratinocyte apoptosis (such as TRAIL, NF- κ B, MAPK, and Nrf2/HO-1), exhibits significant anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, and barrier-repairing effects. However, the specific mechanisms of TCM, particularly its interactions with immune cells, require further study. Future research should focus on standardizing TCM formulations and validating their efficacy and safety through large-scale randomized controlled trials, promoting the standardized application of TCM in AD treatment.

Keywords: atopic dermatitis; keratinocyte apoptosis; skin barrier dysfunction; immune dysregulation; traditional Chinese medicine

特应性皮炎(atopic Dermatitis, AD)是一种常见的慢性炎症性皮肤病,全球患病率呈上升趋势。研究显示全球范围内AD的患病率为儿童3.96%,成人1.95%,发病率因地理区域和年龄而异,工业化国家发病率较高^[1-2]。AD具有明显的异质性,其症状包括反复发作的瘙痒、皮肤干燥、红斑和慢性皮肤炎症,还与哮喘和过敏性鼻炎等共病密切相关,严重影响患者的生活质量^[3]。

AD的发病机制复杂,涉及遗传、皮肤屏障功能障碍、免疫失调和微生物群异常等多方面因素。角质形成细胞作为表皮的主要组成细胞,不仅是物理屏障的核心,还通过分泌细胞因子、趋化因子和抗菌肽参与免疫调控,在维持皮肤屏障完整性和免疫调节中发挥核心作用。AD患者的角质形成细胞凋亡失调是造成皮肤屏障损伤、通过释放损伤相关分子模式(DAMPs)激活免疫系统,诱发并加重慢性炎

基金项目: 国家建设高水平大学公派研究生项目(202308230308)

作者简介: 李东东(1991-),男,江苏邳州人,中医师,博士在读,研究方向:中医治则与治法研究、中医皮肤病研究。

通讯作者: 陈晶(1964-),女,黑龙江鸡西人,研究员、二级教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医治则与治法研究。

E-mail: shilianxiaodong@163.com.

症的重要机制之一^[4]。当前针对AD的治疗主要包括局部糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂和生物制剂。尽管这些疗法能够缓解症状,但仍存在疗效有限、长期用药、潜在不良反应等局限,如免疫抑制、感染风险增加等。因此,针对多通路、低毒性的新型治疗策略仍亟待开发。靶向角质形成细胞凋亡调控的新型治疗方法被认为是突破AD治疗瓶颈的关键。

中药在调控角质形成细胞凋亡和改善AD方面展现出独特优势。许多中药提取物通过多靶点调节凋亡信号通路,同时具有抗炎、抗氧化和屏障修复作用。本综述系统总结了角质形成细胞凋亡在AD中的作用机制,以及中药通过相关途径调控角质形成细胞凋亡缓解炎症、改善皮肤屏障功能和调节免疫功能治疗AD的研究进展,为开发更安全、高效的治疗AD新策略提供科学依据。

1 细胞凋亡概述

细胞凋亡是一种主动且严格受控的程序化细胞死亡形式,通过复杂的分子机制完成细胞清除而不引发炎症反应,是维持多细胞生物发育、稳态和组织修复的关键生理过程。细胞凋亡失衡可导致细胞异常增殖,从而引发癌症和多种自身免疫性疾病^[5]。细胞凋亡具有细胞收缩、核浓缩、胞膜起泡及最终被邻近巨噬细胞或树突状细胞吞噬等典型的形态学特征。细胞凋亡的执行依赖一系列半胱天冬酶(Caspase)的活化,这些酶根据功能分为启动型和效应型^[6]。此外,细胞凋亡受到多种信号的调控,主要包括外源性信号(通过死亡受体)、内源性信号(线粒体通路)和内质网应激通路等,每种信号途径通过精细的分子机制共同协作完成程序性死亡^[7]。

外源性凋亡(Extrinsic Apoptosis)是一种由细胞膜表面的死亡受体途径介导的凋亡机制,主要通过外界信号触发。死亡受体属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族,包括Fas(CD95)、TNFR1、死亡受体4(death receptor 4, DR4)和DR5等。这些受体通过与Fas配体(FasL)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的结合,启动细胞内一系列级联反应,最终导致细胞凋亡。在该过程中,关键的早期事件是死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex)的形成。这一复合体通过募集Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-Associated Death Domain)等适配蛋白将信号从受体传递至细胞内,从而激活启动型Caspase-8^[8]。作为启动酶,Caspase-8的激活是这一通路的核心节点,通过切割和激活下游的效应酶Caspase-3和Caspase-7,完成胞内蛋白质的降解和DNA断裂等过程。这一信号转导机制不仅精确且快速,还允许细胞对外界环境的变化做出敏感响应。值得注意的是,在某些类型的细胞中,Caspase-8还通过切割Bcl-2家族促凋亡蛋白Bid与线粒体通路交叉,进一步放大凋亡信号^[9]。

内源性凋亡(Intrinsic Apoptosis)主要由线粒体途径(Mitochondrial Pathway)介导,是由细胞内应激诱导的主要凋亡机制,其核心是线粒体外膜通透性(MOMP)的调控以及凋亡因子的释放。Bcl-2家族蛋白是该通路的关键调节因子,其中促凋亡蛋白Bax和Bak的激活和寡聚化是MOMP的决定性步骤。

这些蛋白通过介导线粒体外膜孔道的形成,引起细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)的释放,后者与凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1)和Caspase-9结合形成凋亡小体(Apoptosome),进一步激活效应酶Caspase-3,执行细胞凋亡^[10]。此外,Bcl-2家族成员中的抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL通过抑制Bax和Bak的活化来维持线粒体膜的完整性,形成促凋亡和抗凋亡蛋白之间的动态平衡。氧化应激条件下,线粒体膜脂质的氧化可显著增强Bax的膜亲和力,并促进其在线粒体外膜上的定位及孔道形成,即使在缺乏其他促凋亡因子的情况下,也能引发部分MOMP^[11]。

内质网应激通路(Endoplasmic Reticulum Stress Pathway)。内质网应激(ER stress)是细胞应对内质网中蛋白质错误折叠和钙稳态失调的重要机制。当内质网压力超出调节能力时,会通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)启动信号通路,包括蛋白激酶R样内质网激酶(Protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase)、肌醇需求酶1(Inositol-requiring enzyme 1)和活化转录因子6(activating transcription factor 6)。这些通路调节细胞在适应应激条件或诱导凋亡之间切换。其中,C/EBP同源蛋白(CCAAT enhancer binding protein)是一个关键促凋亡因子,其过度表达通常标志着凋亡的启动^[12]。在UPR激活下,内质网应激通过信号转导与线粒体密切交叉,激活Caspase-9和Caspase-3,最终执行凋亡。线粒体的钙离子动态变化也是这一过程中关键的调节因子,异常的钙离子泄漏可能进一步促进Cyt C的释放和凋亡信号的放大^[13]。

2 角质形成细胞凋亡与AD

角质形成细胞通过模式识别受体感知病原体和环境压力,激活核因子 κ B(NF- κ B)等信号通路,释放促炎因子和抗菌肽,参与先天免疫反应。在AD中,角质形成细胞分泌的白细胞介素-33(IL-33)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)等因子显著升高,通过招募和激活免疫细胞,调控适应性免疫。这些免疫因子促进2型辅助性T细胞(Th2)免疫偏移和炎症放大,影响皮肤屏障功能,导致慢性炎症和皮肤过敏反应。受损的角质形成细胞还释放DAMPs,进一步激活局部免疫反应。

2.1 角质形成细胞凋亡异常与AD皮肤防御功能的关系

首先,细胞凋亡异常削弱皮肤的机械屏障和抗菌防御功能,导致屏障蛋白表达减少,外界病原体和过敏原易于入侵,引发炎症反应。角质形成细胞接收刺激信号后通过分泌人 β -防御素(Human Beta-Defensin)等抗菌素,能够有效抑制病原体入侵。在AD中,角质形成细胞的凋亡异常会显著削弱这种防御功能,导致患者更易感染金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)等病原菌。研究表明,IL-4和IL-13等Th2相关细胞因子也会抑制AMPs生成,同时诱导信号转导与转录激活因子6(STAT6)信号激活,通过促进Caspase活性加剧角质形成细胞的凋亡,抑制角质层的filaggrin和loricrin等关键屏障蛋白的表达,削弱皮肤的机械屏障功能^[14],增加外界刺激物的渗透,使得皮肤的防御能力显著下降,从而触发免疫反

应^[3],并且抑制对 *S. aureus* 的识别和免疫反应,加剧感染风险^[15]。

2.2 角质形成细胞凋亡异常与AD皮肤炎症异常的关系

Th2型免疫反应细胞因子能够直接作用于角质形成细胞,影响角质形成细胞的凋亡,形成促炎与屏障功能失调的恶性循环^[16]。在AD的炎症发生和维持中,异常凋亡的角质形成细胞通过释放TSLP、IL-33、IL-25等炎症因子与Th2细胞等免疫细胞之间形成相互激活的炎症网络。IL-33能够通过激活ILC2和Th2细胞放大炎症反应。IL-31和IL-13的高表达不仅推动角质形成细胞的异常凋亡,还加剧了炎症的恶性循环,导致皮肤瘙痒和组织损伤的持续加重,形成瘙痒-抓挠的恶性循环^[17-19]。异常表达的IL-33和TSLP异常表达的刺激炎症细胞募集,会进一步抑制角质形成细胞分化,从而破坏皮肤屏障功能^[20]。

2.3 角质形成细胞凋亡异常与AD免疫功能的关系

角质形成细胞通过感知环境压力和分泌免疫因子参与皮肤的免疫调节。凋亡异常的角质形成细胞通过激活非凋亡机制Fas/FasL信号通路,能够诱导炎症细胞浸润和角质形成细胞的进一步凋亡,形成自我增强的炎症正反馈环路^[21]。TSLP作为一种关键的“警报素”,角质形成细胞高表达TSLP,能够活化和招募Th2细胞并增强其分泌IL-4和IL-13等细胞因子,从而放大Th2型炎症反应^[16],推动AD发展进程。

角质形成细胞的正常凋亡需要通过稳态免疫调节信号维持,而调节性T细胞(Tregs)数量的减少或功能障碍可能导致角质形成细胞凋亡的失控。AD中角质形成细胞凋亡的异常激活可能削弱Tregs的负向调控功能,间接导致凋亡失控^[3]。这种免疫调控失衡会导致关键炎症因子TSLP和IL-33的释放,促进Th2细胞的浸润,同时这些因子又反向作用于角质形成细胞,通过激活NF- κ B等非凋亡信号通路,加剧皮肤的炎症和屏障损伤,形成炎症-凋亡的正反馈环路^[22]。其次,Tregs的减少还会引发Th2和Th17免疫反应的过度活跃,进一步加重角质形成细胞的炎症性凋亡。

3 中药调控AD角质形成细胞凋亡的研究

随着中药研究的不断深入,中药在通过调控角质形成细胞凋亡异常相关信号通路,改善AD皮肤屏障功能、炎症反应、免疫异常方面展现出显著的治疗潜力。当前研究结果显示中药可以通过调节不同的信号通路具多层次、多靶点地调控角质形成细胞改善AD的疾病。

3.1 TRAIL(肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体)信号通路

TRAIL信号通路是通过与细胞表面受体DR4和DR5结合启动细胞外凋亡途径的一种关键机制。AD患者的角质形成细胞对TRAIL信号高度敏感,凋亡率显著升高^[23]。大量角质形成细胞的凋亡直接削弱了表皮的完整性,使皮肤屏障变薄,导致防御功能受损。屏障受损后,外界过敏原、病原体和刺激物更容易穿透皮肤,诱发炎症反应,从而加剧湿疹样病变的形成。这种表皮变薄与屏障功能的破坏构成了

AD病理过程中早期的重要特征。此外,TRAIL信号通过释放IFN- γ 和TNF- α 等炎症因子通过上调Fas受体的表达和增强Caspase-8活性,促进凋亡过程,调节局部炎症微环境。此外,它们还调控Bcl-2家族蛋白等凋亡相关基因,从而放大角质形成细胞的凋亡信号,进一步破坏皮肤屏障功能^[24]。

茶条槭素A(Ginnalin A)是一种多酚化合物,主要存在于槭树属植物中,具有显著抗氧化作用^[25]。研究表明,茶条槭素A能够通过抑制Caspase-3和Caspase-8的活化、减少PARP裂解、下调死亡受体DR4和DR5的表达,同时提高胞质中Bid、Bcl-2、Bcl-xL和Survivin的水平,降低胞质中Bax和Cyt C的含量,并提高线粒体中Cyt C的水平,从而阻止TRAIL诱导的HaCaT细胞凋亡^[26]。轮状萜烯(Rotundarpene)是一种来源于黄柏等中药的半萜类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。研究表明,轮状萜烯通过抑制TRAIL引起的Bid蛋白裂解,减少TRAIL诱导的活性氧和一氧化氮的生成,上调抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xL,降低促凋亡蛋白Bax的表达,从而抑制TRAIL诱导的HaCaT细胞凋亡^[27]。

3.2 NF- κ B信号通路

NF- κ B信号通路是一种高度保守的细胞内信号转导机制,主要参与调控炎症反应、免疫应答、细胞增殖和存活等生物过程。在细胞凋亡中,NF- κ B表现出复杂的双重作用。在抗凋亡方面,它通过上调抗凋亡基因Bcl-2和抑制Caspase活性,增强细胞存活能力,抑制细胞凋亡^[28]。此外,NF- κ B调节线粒体功能及Bcl-2家族蛋白的相互作用维持线粒体 $\Delta\Psi_m$ 稳定^[29]。然而,在TNF- α 刺激下,NF- κ B也可以通过上调促凋亡基因CASP9和FasL或协同ROS信号通路,发挥促凋亡作用^[30]。此外,NF- κ B信号的异常激活通过增强Caspase-8和Caspase-3的活性,启动角质形成细胞的凋亡级联,进一步削弱皮肤屏障功能,加剧外界刺激的侵害,形成恶性循环^[31]。

固本化湿方能够显著下调AD小鼠皮损凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、Caspase-1和NLRP3蛋白表达,阻止炎症小体的活化,进而减少促炎因子的释放,通过多层次的调控抑制炎症和凋亡,降低血清中IL-1 β 和IL-18等促炎因子水平显著下降,达到改善AD的效果^[32];通过抑制NF- κ B信号通路,促进HaCaT细胞的增殖,抑制其凋亡,并减少与THP-1细胞的黏附^[33]。黄芩苷(Baicalin)是一种具有抗炎和抗增殖的作用的黄酮类化合物。黄芩苷能够通过调控STAT3/NF- κ B信号通路,上调促凋亡蛋白Bax及切割型Caspase-3的表达,下调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,阻止TNF- α 诱导的IL-6和IL-8等炎症因子表达和角质形成细胞增殖,同时促进凋亡^[34]。萝卜硫素(Sulforaphane, SFN)是一种在十字花科蔬菜和豆芽中发现的化合物,具有抗癌、抗菌、抗炎、神经保护作用。研究显示,SFN可以降低AD小鼠皮损中NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IgE以及氧化应激标志物8-OHdG的表达水平以及促凋亡蛋白Caspase-3的表达,同时提高抗炎细胞因子IL-4和IL-10的水平,并上调抗氧化因子Nrf2的表达改善AD小鼠耳厚度、抓挠行为和皮炎评分等临床症状,展现出其通过调节炎症和凋亡途径改善AD的潜力^[35]。

3.3 MAPK 信号通路

MAPK(丝裂原活化蛋白激酶)信号通路是调控细胞凋亡和炎症反应的关键途径,主要包括ERK、JNK和p38 3个亚型。在AD的病理机制中,MAPK通路发挥双重作用:一方面促进炎症反应,另一方面诱导角质形成细胞凋亡加剧皮肤屏障损伤。在AD的炎症环境中,JNK通过上调促凋亡蛋白Bim并激活Caspase家族,显著增强角质形成细胞的凋亡。与此同时,p38 MAPK通过促进促炎因子的分泌,放大炎症反应,并通过线粒体凋亡途径进一步恶化皮肤损伤^[36]。ERK的过度激活也会抑制屏障相关基因filaggrin和loricrin的表达,直接导致皮肤屏障功能的进一步受损^[37]。氧化应激也会增强p38 MAPK信号,调节线粒体功能和炎症介质的释放,激活角质形成细胞的凋亡通路,从而削弱屏障完整性^[38]。此外,环境暴露也会加重AD病情,环境污染物会通过刺激MAPK通路加剧氧化应激和凋亡反应^[39]。

绿原酸(Chlorogenic acid)是一种天然多酚化合物,具有显著的抗氧化、抗炎和抗凋亡特性。通过抑制MAPK通路中ERK的磷酸化水平,绿原酸能够降低促凋亡蛋白Bax的表达,上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,并抑制Caspase-9和Caspase-3的活性,从而减少线粒体膜的去极化以及Cyt C的释放,减轻细胞和细胞器的氧化损伤,降低细胞凋亡水平^[40]。迷迭香酸(Rosmarinic acid)是一种具有抗氧化特性的多酚化合物。能够通过抑制MAPK通路中ERK、p38和JNK蛋白的磷酸化水平,降低线粒体膜去极化和细胞内Ca²⁺浓度的升高,同时抑制促凋亡蛋白Bax、Caspase-3、Caspase-9的表达,并提高抗凋亡蛋白Bcl-2的水平,可以有效减少细胞凋亡的发生^[39]。

3.4 Nrf2/HO-1 信号通路

核因子-2E2相关因子2(Nrf2)是调控抗氧化反应的重要转录因子,与血红素加氧酶1(HO-1)共同组成机体应对氧化应激的关键信号通路,在维持细胞氧化还原平衡和抑制细胞凋亡方面发挥了重要作用。Nrf2通过激活下游抗氧化基因HO-1和NQO1,降低活性氧的积累,缓解氧化应激损伤。活性氧不仅破坏线粒体膜结构导致膜电位($\Delta\Psi_m$)丧失,还通过抑制抗凋亡蛋白Bcl-2及激活促凋亡蛋白Bax,从而放大凋亡信号。这一过程进一步引发Cyt C的释放,启动Caspase-9和Caspase-3的级联激活^[41]。此外,ROS还会诱导线粒体DNA(mtDNA)损伤和钙离子稳态紊乱,加剧线粒体功能障碍,形成正反馈回路,从而进一步放大氧化应激对细胞的损害^[42]。Nrf2的激活能够抑制Bax/Bcl-2比率的升高和Caspase-3的活化,从而显著减少细胞凋亡的发生^[43]。此外,Nrf2还通过抑制NF- κ B通路降低IL-6和TNF- α 等促炎因子的分泌来减轻炎症反应^[44-45]。进一步研究表明,Nrf2的激活对皮肤屏障具有保护作用,这种效应与缓解氧化应激和抑制细胞凋亡的能力密切相关^[46]。

紫檀芪(Pterostilbene)是一种天然二甲氧基白藜芦醇的类似物,主要存在于蓝莓和葡萄等植物中,以其强大的抗氧化作用而闻名,可有效清除自由基,降低氧化应激水平^[47]。可以通过激活Nrf2/HO-1信号通路,促进Nrf2从胞质向细胞核转运,增强下

游抗氧化酶HO-1、NQO-1的表达来抑制NaAsO₂诱导的HaCaT细胞线粒体膜电位去极化以及Cyt C的释放,逆转抗凋亡因子Bcl-2、Bcl-xL的降低和促凋亡因子Bax、Bad的升高,降低Caspase-3的活性,降低活性氧的生成以及丙二醛的积累^[43]。通过这些机制,Pterostilbene抑制了细胞的氧化应激、线粒体损伤和细胞凋亡,表现出显著的细胞保护作用。栀子柏皮汤是中医传统方剂之一,主要功效是清热解毒、凉血燥湿,常用于治疗湿热证所引起的皮肤病。栀子柏皮汤通过激活Nrf2/HO-1信号通路,促进Nrf2核转位,上调HO-1表达,抑制炎症反应和氧化应激,降低IL-6、IL-8、IL-13、CXCL10、CCL17等促炎因子和趋化因子的表达水平,显示出对TNF- α /IFN- γ 刺激的HaCaT及DNCB诱导的小鼠AD样皮肤病变的保护作用,改善小鼠AD样病变^[48]。

3.5 TLR4/MyD88 信号通路

Toll样受体4(TLR4)通过髓样分化因子88(MyD88)介导信号转导,是一种重要的先天免疫通路,与角质形成细胞的炎症反应和凋亡密切相关。MyD88信号是角质形成细胞在TLR4激活后的主要下游通路,通过激活Caspase-8和Caspase-3,引发细胞凋亡^[49-50]。MyD88缺失的小鼠模型显示角质形成细胞凋亡显著减少,同时皮肤厚度和炎症细胞浸润程度降低^[51]。

松木醇是一种从扁柏中提取的天然化合物,具有抗炎和抗氧化特性。研究显示其可以抑制TLR4/MyD88信号通路TLR4、MyD88和COX-2蛋白表达,并抑制Bax、Cyt C、Caspase-3和PARP等凋亡相关蛋白的表达,发挥降低细胞凋亡水平改善AD小鼠及HaCaT细胞模型炎症反应的作用,以及减少皮肤中M1/M2巨噬细胞的浸润^[52]。

3.6 其他

除上述信号通路外,尚有诸多中药显示出了对AD角质形成细胞凋亡调节作用,但尚未深入明确相关的作用信号通路。

黄连碱(Magnoflorine)是一种季铵生物碱,存在于黄连等药材中,同样具有明确的抗炎、抗氧化作用。黄连碱可以通过下调溶酶体蛋白酶和Cyt C的释放,抑制Caspase-3、Caspase-7、Caspase-8和Caspase-9的活性,从而阻断凋亡信号传递;同时,它能够维持线粒体膜电位,抑制线粒体途径介导的TNF- α /IFN- γ 诱导的HaCaT细胞凋亡;以及降低免疫球蛋白E(IgE)和IL-4等与过敏反应及Th2细胞活化密切相关的指标水平^[53]。白藜芦醇Resveratrol是一种天然多酚,存在于桑葚等药物中,具有抗炎、抗氧化特性。桂皮醛(Cinnamaldehyde)是一种天然的芳香醛类化合物,主要存在于肉桂中,因其抗氧化、抗炎等多种生物活性而备受关注。研究显示,白藜芦醇和桂皮醛均可以通过减少AD小鼠皮损中Caspase-3阳性细胞数量,以及降低IL-25、IL-33和TSLP阳性细胞数量,抑制过度的凋亡,缓解AD样皮损^[55-55]。

4 讨论

中药因其天然来源性通常具有较低的毒性,为长期管理慢性疾病提供了可能性,在治疗AD中展现出重要潜力和独特优势。角质形成细胞凋亡异常

在AD皮肤屏障功能受损、炎症反应、免疫紊乱、氧化应激等过程中发挥了重要作用。研究表明,中药可以通过TRAIL、NF- κ B、MAPK、Nrf2/HO-1等信号通路调节角质形成细胞的凋亡来改善AD的病理状态。进一步探索揭示了中药在抑制炎症反应、缓解氧化应激、调控免疫反应及改善皮肤屏障功能中的多靶点优势。然而,限于中药的多成分、多靶点的特点,各种通路间及靶点精准的作用机制尚需不断地研究进一步明确,使得对中药干预角质形成细胞凋亡的全景式理解具有相当难度。此外,一些中药的具体作用途径仍然模糊,且机制研究尚未深入,进一步限制了其临床转化与应用。

其次,中药的治疗应用仍面临一些亟待解决的问题。其作用机制的复杂性使得当前针对角质形成细胞凋亡的研究仍停留在初步探索阶段,部分中药成分的具体调控通路尚未完全明确,尤其是与CD4⁺T等免疫细胞间的关联性研究和阐释。更重要的是,目前中药研究大多基于体外实验和动物模型,缺乏大规模、多中心的临床试验数据支持,这在一定程度上限制了中药的广泛应用和国际认可。

针对这些不足,未来研究应在几个方面进行突破。首先,需要深入挖掘中药的分子作用机制,结合现代技术如多组学分析和人工智能模型,全面解析中药成分如何作用于特定信号通路和免疫靶点。其次,应加强中药制剂的标准化和规范化生产,确保有效成分的浓度和比例在不同批次中保持一致性,从而提高疗效的可重复性和可控性。此外,通过严格的科学设计推动大规模随机对照临床试验的实施,验证中药的疗效和安全性也至关重要。通过这些努力,中药不仅能在AD的治疗中占据更重要的地位,还可能为其他炎症性疾病的治疗提供全新思路。总体而言,中药在特应性皮炎中的应用前景广阔,但仍需在科学研究和临床实践之间架起更紧密的桥梁,以实现更高效、更安全的疾病管理策略。

参考文献

- [1] TIAN JR, ZHANG DY, YANG Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. Br J Dermatol, 2023, 190(1): 55-61.
- [2] ILIC I, STOJKOVIC A, VELICKOVIC V, et al. Atopic dermatitis in children under 5: prevalence trends in central, eastern, and western Europe[J]. Children (Basel), 2023, 10(8): 1275.
- [3] CHIEOSILAPATHAM P, KIATSURAYANON C, UMEHARA Y, et al. Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 204(3): 296-309.
- [4] GUPTA RK, MILLER J, CROFT M. TNF-like weak inducer of apoptosis inhibition is comparable to IL-13 blockade in ameliorating atopic dermatitis inflammation[J]. Allergy, 2024, 79(1): 116-127.
- [5] FOGARTY CE, BERGMANN A. Killers creating new life: caspases drive apoptosis-induced proliferation in tissue repair and disease[J]. Cell Death Differ, 2017, 24(8): 1390-1400.
- [6] KUMAR S, DORSTYN L, LIM Y. The role of caspases as executioners of apoptosis[J]. Biochem Soc Trans, 2022, 50(1): 33-45.
- [7] ZAMARAEV AV, KOPEINA GS, PROKHOROVA EA, et al. Post-translational modification of caspases: the other side of apoptosis regulation[J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(5): 322-339.
- [8] ASHKENAZI A. Targeting the extrinsic apoptotic pathway in cancer: lessons learned and future directions[J]. J Clin Invest, 2015, 125(2): 487-489.
- [9] TUMMERS B, GREEN DR. Caspase-8: regulating life and death[J]. Immunol Rev, 2017, 277(1): 76-89.
- [10] DADSENA S, ZOLLO C, GARCÍA-SÁEZ AJ. Mechanisms of mitochondrial cell death[J]. Biochem Soc Trans, 2021, 49(2): 663-674.
- [11] WANG TS, COPPENS I, SAORIN A, et al. Endolysosomal targeting of mitochondria is integral to BAX-mediated mitochondrial permeabilization during apoptosis signaling[J]. Dev Cell, 2020, 53(6): 627-645.
- [12] HU H, TIAN M, DING C, et al. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection[J]. Front Immunol, 2018, 9: 3083.
- [13] TAKEDA K, NAGASHIMA S, SHIIBA I, et al. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1 α ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites[J]. EMBO J, 2019, 38(15): e100999.
- [14] VU YH, HASHIMOTO-HACHIYA A, TAKEMURA M, et al. IL-24 negatively regulates keratinocyte differentiation induced by tapinarof, an aryl hydrocarbon receptor modulator: implication in the treatment of atopic dermatitis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9412.
- [15] LEBTIG M, SCHEURER J, MUENKEL M, et al. Keratinocytes use FPR2 to detect *Staphylococcus aureus* and initiate antimicrobial skin defense[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1188555.
- [16] WANG Z Y, ZHENG Y X, XU F, et al. Epidermal keratinocyte-specific STAT3 deficiency aggravated atopic dermatitis-like skin inflammation in mice through TSLP upregulation[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1273182.
- [17] YAMAMURA Y, NAKASHIMA C, OTSUKA A. Interplay of cytokines in the pathophysiology of atopic dermatitis: insights from Murin models and human[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1342176.
- [18] CHEN X, ZHANG Y J, PEI J X, et al. Phellopterin alleviates atopic dermatitis-like inflammation and suppresses IL-4-induced STAT3 activation in keratinocytes[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 112: 109270.
- [19] ZHU T, SUN J, MA L, et al. Plasma exosomes from children with atopic dermatitis may promote apoptosis of keratinocytes and secretion of inflammatory factors *in vitro*[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2022, 15: 1909-1917.
- [20] DAI XJ, SHIRAIISHI K, MUTO J, et al. Nuclear IL-33 plays an important role in IL-31-mediated downregulation of FLG, keratin 1, and keratin 10 by regulating signal transducer and activator of transcription 3 activation in human keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(1): 136-144, e3.
- [21] KAMIJO H, MIYAGAKI T, HAYASHI Y, et al. Increased IL-26 expression promotes T helper type 17- and T helper type 2-associated cytokine production by keratinocytes in atopic dermatitis[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(3): 636-644, e2.
- [22] JIA JJ, MO XM, YAN FG, et al. Role of YAP-related T cell imbalance and epidermal keratinocyte dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2021, 101(3): 164-173.
- [23] SZYMANSKI L, CIOS A, LEWICKI S, et al. Fas/FasL pathway and cytokines in keratinocytes in atopic dermatitis—Manipulation by the electromagnetic field[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205103.
- [24] TRAUTMANN A, AKDIS M, KLEEMANN D, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis[J]. J Clin Invest, 2000, 106(1): 25-35.

- [25] MENU NEELAKA MOLAGODA I, ARACHCHILAGE HASITHA MADURANGA KARUNARATHNE W, LEE MH, et al. Acertannin attenuates LPS-induced inflammation by interrupting the binding of LPS to the TLR4/MD2 complex and activating Nrf2-mediated HO-1 activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113 (Pt A): 109344.
- [26] LEE CS, JANG ER, KIM YJ, et al. Polyphenol accertannin prevents TRAIL-induced apoptosis in human keratinocytes by suppressing apoptosis-related protein activation [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 189 (1-2): 52-59.
- [27] LEE DH, NAM YJ, KIM YJ, et al. Rotundarpene prevents TRAIL-induced apoptosis in human keratinocytes by suppressing the caspase-8- and Bid- pathways and the mitochondrial pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014, 387 (12): 1209-1219.
- [28] TANAKA T, HOZUMI Y, IINO M, et al. *NAP1L1* regulates NF- κ B signaling pathway acting on anti-apoptotic Mcl-1 gene expression [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864 (10): 1759-1768.
- [29] KIM MJ, KIM WS, KIM DO, et al. Macrophage migration inhibitory factor interacts with thioredoxin-interacting protein and induces NF- κ B activity [J]. *Cell Signal*, 2017, 34: 110-120.
- [30] ZHOU F, LI Y, HUANG Y S, et al. Upregulation of *CASP9* through NF- κ B and its target miR-1276 contributed to TNF α -promoted apoptosis of cancer cells induced by doxorubicin [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7): 2290.
- [31] CHU C, RU H, CHEN Y Y, et al. Gallic acid attenuates LPS-induced inflammation in Caco-2 cells by suppressing the activation of the NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2024, 56 (6): 905-915.
- [32] LI X, FENG L Y, ZHONG T J, et al. Gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula ameliorates atopic dermatitis via regulating NLRP3 signaling pathways [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31 (11): 101792.
- [33] JIA J J, FENG L Y, YE S Q, et al. Therapeutic effect of Chinese herbal medicine gu-Ben-Hua-Shi (AESS) formula on atopic dermatitis through regulation of yes-associated protein [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 929580.
- [34] WU X W, DENG X E, WANG J D, et al. Baicalin inhibits cell proliferation and inflammatory cytokines induced by tumor necrosis factor α (TNF- α) in human immortalized keratinocytes (HaCaT) human keratinocytes by inhibiting the STAT3/nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919392.
- [35] ALYOUSSEF A. Attenuation of experimentally induced atopic dermatitis in mice by sulfuraphane: effect on inflammation and apoptosis [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2022, 32 (3): 224-232.
- [36] YANG JH, KIM DH. *Artemisia Anomala* Herba Alleviates Atopic Dermatitis by Inhibiting MAPK/NF- κ B Pathways and Inflammatory Cytokines in TNF- α /IFN- γ -Induced Keratinocytes [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (3): 488-496.
- [37] BRAUWEILER AM, LEUNG DYM, GOLEVA E. The transcription factor p63 is a direct effector of IL-4- and IL-13- mediated repression of keratinocyte differentiation [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141 (4): 770-778.
- [38] HAN Y H, ZHANG Y Q, JIN M H, et al. Peroxiredoxin I deficiency increases keratinocyte apoptosis in a skin tumor model via the ROS-p38 MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529 (3): 635-641.
- [39] HERATH HMUL, PIAO MJ, KANG KA, et al. Rosmarinic acid protects skin keratinocytes from particulate matter 2. 5-induced apoptosis [J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21 (4): 681-689.
- [40] HERATH HMUL, PIAO MJ, KANG KA, et al. The inhibitory effect of chlorogenic acid on oxidative stress and apoptosis induced by PM_{2.5} in HaCaT keratinocytes [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38 (9): e23806.
- [41] LI X, FANG F, GAO Y, et al. Ros induced by KillerRed targeting mitochondria (mtKR) enhances apoptosis caused by radiation via cyt c/Caspase-3 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4528616.
- [42] CHEN H M, TANG X X, ZHOU B, et al. A ROS-mediated mitochondrial pathway and Nrf2 pathway activation are involved in BDE-47 induced apoptosis in Neuro-2a cells [J]. *Chemosphere*, 2017, 184: 679-686.
- [43] ZHOU J F, CI X X, MA X Y, et al. Pterostilbene activates the Nrf2-dependent antioxidant response to ameliorate arsenic-induced intracellular damage and apoptosis in human keratinocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 497.
- [44] HAN D D, GU X L, GAO J, et al. Chlorogenic acid promotes the Nrf2/HO-1 anti-oxidative pathway by activating p21^{Waf1/Cip1} to resist dexamethasone-induced apoptosis in osteoblastic cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 137: 1-12.
- [45] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [46] SHIM KS, PARK M, YANG WK, et al. *Veronica persica* ethanol extract ameliorates dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin inflammation in mice, likely by inducing Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12 (6): 1267.
- [47] KIM H, SEO KH, YOKOYAMA W. Chemistry of pterostilbene and its metabolic effects [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (46): 12836-12841.
- [48] LEE JH, LIM JY, JO EH, et al. Chijabyukpi-Tang inhibits pro-inflammatory cytokines and chemokines via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in TNF- α /IFN- γ -stimulated HaCaT cells and ameliorates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1018.
- [49] BRANDT EB, GIBSON AM, BASS S, et al. Exacerbation of allergen-induced eczema in TLR4- and TRIF-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (7): 3519-3525.
- [50] SHI J R, HE L, TAO R, et al. TLR4 polymorphisms as potential predictors of atopic dermatitis in Chinese Han children [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36 (5): e24385.
- [51] DIDOVIC S, OPITZ FV, HOLZMANN B, et al. Requirement of MyD88 signaling in keratinocytes for Langerhans cell migration and initiation of atopic dermatitis-like symptoms in mice [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46 (4): 981-992.
- [52] TAI LR, CHIANG YF, HUANG KC, et al. Hinokitiol as a modulator of TLR4 signaling and apoptotic pathways in atopic dermatitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116026.
- [53] WU S Q, YU D Q, LIU W Y, et al. Magnoflorine from *Coptis* Chinese has the potential to treat DNCB-induced Atopic dermatitis by inhibiting apoptosis of keratinocyte [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28 (2): 115093.
- [54] CAGLAYAN SOZMEN S, KARAMAN M, CILAKER MICILI S, et al. Resveratrol ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like lesions through effects on the epithelium [J]. *PeerJ*, 2016, 4: e1889.
- [55] USTAOGU E, TURKOGLU Z, ULGEN OA, et al. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in a mouse model of 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis [J]. *Indian J Dermatol*, 2023, 68 (2): 170-177.