

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250905006

芳香烃受体在特应性皮炎中的作用机制及 中西医干预研究进展

陆冰萱¹, 吴秀娟², 姜 淼³, 陈佛灵¹, 曹溪莞¹, 李继薇¹, 汪晨冉¹, 宋 瑜¹

1. 上海中医药大学附属龙华医院皮肤科(上海 200032); 2. 上海市徐汇区中心医院皮肤科(上海 200031);
3. 同济大学附属同济医院皮肤科(上海 200065)

【摘要】 芳香烃受体(AhR)是一种受配体调控的转录因子,介导环境和细胞相互作用。既往认为其受多环芳烃等环境污染物激活参与污染物代谢活化,后研究发现 AhR 也可介导多种皮肤疾病的发生发展。在皮肤组织炎症状态下, AhR 的活化可以治疗多种炎症性皮肤病。内源性或外源性配体通过激活 AhR 信号通路,能够使特应性皮炎(AD)患者的炎症状态得到改善,而中医药干预手段也通过此条信号通路达到治疗目标。因此,阐明 AhR 配体激活 AhR 信号通路在 AD 中的机制,并揭示中医药对该通路的调控模式,将为发现下一代治疗靶点提供全新思路。

【关键词】 芳香烃受体;特应性皮炎;炎症性皮肤病;中医药疗法;研究进展

Research progress on mechanisms of aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and integrated traditional Chinese and Western medicine intervention

Lu Bingxuan¹, Wu Xiujuan², Jiang Miao³, Chen Foling¹, Cao Xiyuan¹, Li Jiwei¹, Wang Chenran¹, Song Yu¹

1. Department of Dermatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Dermatology, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China; 3. Department of Dermatology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Abstract: The aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand-dependent transcription factor that mediates environmental-cell interactions. It was previously recognized to be activated by environmental pollutants such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and participate in the metabolic activation of pollutants. Subsequent studies have revealed that AhR also mediates the development and progression of various skin diseases. In inflammatory skin conditions, activation of AhR can treat multiple inflammatory skin diseases. Both endogenous and exogenous ligands activate the AhR signaling pathway, thereby improving inflammatory conditions in patients with atopic dermatitis (AD). Traditional Chinese medicine (TCM) interventions also target this pathway to achieve therapeutic effects. Therefore, elucidating the mechanisms by which AhR ligands activate the AhR signaling pathway in AD and revealing the regulatory patterns of TCM on this pathway will provide novel insights for identifying next-generation therapeutic targets.

Keywords: aryl hydrocarbons receptor; atopic dermatitis; inflammatory skin disease; traditional Chinese medicine therapy; research progress

[基金项目] 上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项(20Y21901500, 23Y31920304); 上药-上中医联合研究院资助项目(E4-H2002103)

[作者简介] 陆冰萱,女,硕士研究生,主要从事中医药防治皮肤病的临床研究工作

[通信作者] 宋瑜,主任医师,博士研究生导师;

E-mail:sonyui@126.com

芳香烃受体(aryl hydrocarbons receptor, AhR)是一种介导环境和细胞相互作用的传感器,属于配体激活型转录因子。AhR 配体主要分为外源性与内源性,外源性配体主要来源于人工合成的芳香烃(如多环芳烃)和天然存在的外源化学物质(如植物次生代谢物),内源性配体则有膳食和微生物两种来源。色氨酸是哺乳动物所需的一种必需氨基酸,

存在于肌肉、皮肤、肠道等部位,其在体内的代谢产物是内源性配体的主要来源。既往认为,AhR 能够被环境污染物多环芳烃、二噁英等激活,参与这些污染物的代谢活化。随着研究的深入,有学者^[1-2]发现 AhR 在皮肤中广泛表达,而皮肤中的色氨酸又能经过宿主或微生物代谢产生丰富的 AhR 配体。基于此可见,AhR 与其相关配体的结合激活在多种皮肤病的发生发展中发挥重要的生物学效应。

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种反复发作的瘙痒性炎症性皮肤病,严重影响患者的生活质量,已成为全球难题。从传统外用糖皮质激素到如今生物制剂等靶向药物的应用,AD 的治疗策略依旧存在复发率高、安全性差、治疗成本高等挑战。AhR 在 AD 患者外周血和病变皮肤 CD4⁺T 淋巴细胞亚群中高度表达,提示 AhR 可能参与 AD 的发病机制^[3]。

AhR 信号通路的激活可能在 AD 的发生发展中同时产生促炎和抑炎两种效应,这种双重作用主要取决于皮肤的炎症状态和配体的类型。当皮肤处于稳态或轻度炎症时,来源于表皮共生菌的色氨酸代谢产物或植物源的天然激动剂优先结合 AhR,启动 AhR-芳香烃受体核转位子(ARNT)-核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)轴,以促进表皮屏障分子表达,同时阻断辅助型 T(Th)2 细胞因子级联来发挥抗炎作用。相反,当皮肤处于急重度炎症或严重环境污染状态时,大量犬尿氨酸(KYN)类配体则可能诱导 AhR 信号通路,上调白细胞介素(IL)-1 β 、趋化因子配体 20(CCL20)等趋化因子,同时招募 Th17/Th22 细胞,从而加剧炎症。因此,控制 AhR 配体、调节皮肤菌群、抑制过度 AhR 激活等途径有望成为 AD 治疗的新靶点,为医患双方提供更多的治疗选择。

1 AhR 的“双刃剑”效应

AhR 的转录活性对炎症的控制是由皮肤局部炎症微环境及 AhR 配体的化学性质与持续暴露时间二者协同塑造的。在机制层面,炎症状态决定了哪些转录协同因子或染色质开放位点能够被利用。在静息或急性轻型炎症皮肤中,生理浓度内源性色氨酸代谢物激活 AhR,通过 AhR-卵样转录抑制因子 1(Ovo1)轴上调皮肤屏障基因,包括丝聚蛋白基因(*FLG*)、甲兜蛋白基因(*LOR*)、内披蛋白基因(*IVL*),从而产生强化屏障的抑炎效应^[4-5]。而当皮肤处于高炎症状态时,吡啶胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)/KYN 酶(KYNU)呈现高表达,导致色氨酸耗竭,同时产生

大量下游代谢物^[6]。这些代谢物虽仍可结合 AhR,但 KYNU 持续降解 L-犬尿氨酸(L-Kyn),使 AhR 激动周期缩短。

配体来源则决定了 AhR-ARNT 复合物招募激活型或抑制型共调蛋白的能力,最终产生同一受体、不同转录程序的截然不同的生物学效应。高亲和且难降解的配体使 AhR 长时间占位,与共抑制因子结合并耗竭细胞内的 ARNT^[7-8]。相反,可被细胞色素 P450 家族成员 1A1(CYP1A1)快速降解的配体产生脉冲式 AhR 信号,从而启动抑炎程序^[9]。激活型共调蛋白类固醇受体共激活剂-1(SRC-1)通过其富含鸟嘌呤的亚域直接与配体激活的 AhR 结合,稳定 AhR-ARNT 复合物并招募组蛋白乙酰转移酶,从而增强靶基因(如 *CYP1A1*)转录^[10]。抑制型共调蛋白芳烃受体抑制因子(AhRR)通过竞争性抑制 AhR 与 ARNT 及靶基因结合,从而阻止 AhR 依赖性转录的激活^[11]。

已有部分研究揭示,AhR 产生双刃剑效应的分子基础与表观遗传、共激活因子、共抑制因子等有关。研究^[12]发现,6-乙酰基-5,11-二氢吡啶并[3,2-b]吡啶(FICZ)通过靶向 DNA 甲基转移酶 3a(DNMT3A)及对 *CYP1A1* 启动子基因的 DNA 甲基化作用,暂时性抑制 *CYP1A1*;5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶(5-Aza-dC)处理可增强 *CYP1A1* 转录活性。这表明 DNA 甲基化状态决定 AhR 是激活还是抑制同一基因。AhR-ARNT 通过招募 p160/SRC-1 家族共激活因子实现高效转录,AhR 的 PAS-B 结构域是招募关键,同时 SRC-1 通过其组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性介导局部染色质乙酰化,进而增强靶基因转录。由此可见,配体结构差异可能改变 PAS-B 构象,影响 SRC-1/核受体辅助抑制因子(NCoR)交换,从而产生激活或抑制效应^[13]。AhR 与维甲酸受体 α (RAR α)的靶基因共抑制因子(SMRT)物理结合,在无配体激活时,*CYP1A1* mRNA 表达下降,抑制 AhR 转录活性^[14];配体四氯二苯-p-二噁英(TCDD)激活则促使 AhR-SMRT 共定位于早幼粒细胞白血病蛋白(PML)核体,AhR 与 PML 免疫共沉淀,RAR α 失去共抑制因子,在全反式维甲酸(ATRA)条件下也能启动转录^[15]。

2 AhR 信号通路在 AD 中的促炎作用

AhR 信号通路在 AD 中的促炎作用主要表现在诱导皮肤屏障功能障碍、激活促炎性细胞因子表达、介导免疫失衡及表皮致病菌感染等方面。多项流行病学研究^[16-17]表明,皮肤暴露于空气污染可能

是诱导 AD 发病及加重的危险因素,这些污染物主要由颗粒物(PM)组成,AD 症状的加重和瘙痒的发生与室外 PM 水平的升高相关联。PM 中包含了 AhR 配体多环芳烃,因此其可以依赖 AhR 促进人类初级角质形成细胞中 *CYP1A1* mRNA 的表达^[18]。这些研究表明,空气污染物通过激活 AhR 信号通路对 AD 炎症产生影响。除了外源性空气污染物对 AhR 的活化以外,另有研究^[19]发现,在正常人类表皮角质形成细胞中,色氨酸代谢产物 3-羟基吲哚硫酸钾盐(IS)能够显著诱导蛋白酶激活受体-2(PAR-2)蛋白与 mRNA 表达,从而引发瘙痒反应。金黄色葡萄球菌(简称“金葡菌”)是一种重要的 AD 致病菌。其可诱导 AhR 响应基因 *CYP1A1* 和 *CYP1B1* 的表达。PCR 分析^[20]揭示,金葡菌刺激可介导角质形成细胞以 AhR 依赖性方式诱导产生 IL-24、IL-6 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子。IL-33 可下调 FLG、LOR 等皮肤屏障功能蛋白表达而发挥促炎效应,同时抑制与这些蛋白共定位的 IL-37 表达。AhR 激活可通过 IL-33-IL-37 轴失衡(IL-33 增加、IL-37 减少)导致皮肤屏障功能受损,从而加剧 AD 病理过程^[21]。

3 AhR 信号通路在 AD 中的抑炎作用

3.1 皮肤屏障 皮肤屏障对维持皮肤完整性至关重要,对外抵抗外界刺激,对内帮助减少皮肤水分、代谢物等流失。紧密连接(TJs)蛋白主要由密封蛋白(CLDN)、闭锁蛋白(OCLN)和连接黏附分子 3 种跨膜蛋白组成,能够封闭细胞间隙,形成动态屏障维持细胞层的选择性和通透性。AD 患者常具有皮肤屏障损伤,伴表皮菌群失衡,导致外界刺激易袭。AhR 可通过触发表皮分化复合体(EDC)的基因表达来上调皮肤屏障蛋白,加速角质形成细胞的表皮末端分化^[22],从而维护皮肤屏障。紫外线照射产生的色氨酸光产物 FICZ 是一种内源性 AhR 激动剂,它能依赖 AhR 显著上调 *FLG* 基因表达^[9]。吲哚-3-乳酸(ILA)是皮肤表面痤疮丙酸杆菌代谢产物,研究者^[23]通过建立皮肤屏障损伤小鼠模型,验证了 ILA 上调 TJs 蛋白表达、加快屏障损伤修复的能力,并进一步发现 ILA 是通过激活角质形成细胞中的 AhR 通路,进而上调 TJs 蛋白表达及下调 IL-33 表达;同时,利用免疫荧光法证实了 ILA 通过促进 AhR 的核转位来激活 AhR 通路。

3.2 免疫调节

3.2.1 抑制 Th17/Th22 细胞信号通路 在 AD 病变皮肤中,AhR⁺IL-17A⁺和 AhR⁺IL-22⁺淋巴细胞数量显

著增加^[3]。AhR 被激活后可通过直接调控 Th17 和 Th22 细胞分化的关键转录因子来抑制 IL-17 产生。RAR 相关孤儿受体 γ t 亚型(ROR γ t)是调控 Th17 细胞分化的转录因子,该转录因子可诱导 IL-17A 和 IL-17F 的表达。有研究^[24]表明,AhR 促进了 ROR γ t 向 IL-22 基因启动子区域的招募。内源性 AhR 激动剂吲哚-3-甲醇(I3C)依赖于 ROR γ t⁺细胞表面的 AhR 表达来减少致病性 Th17 细胞,并介导 Th22 细胞扩增^[25]。

AhR 信号通路的激活不仅能增强调节性 T (Treg)细胞的抑制功能,还能促进 Th17/Th22 细胞向 Treg 细胞的免疫偏移。内源性 AhR 激动剂 KYN 能促进 T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化,并增强 Treg 细胞活性。KYN 等色氨酸代谢产物在正常条件下为弱效 AhR 激动剂,当色氨酸缺乏时却强烈诱导 AhR 靶基因表达。研究者^[26]从携带与人类 AhR 亲和力相似的弱亲和力 AhR 等位基因的小鼠中分离出初始 CD4⁺T 淋巴细胞进行体外实验,结果发现色氨酸缺乏促进了初始 CD4⁺T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化。转录因子叉头框蛋白 3(Foxp3)是 Treg 细胞的主要转录因子,可诱导 Treg 细胞的分化及功能表达。AhR 是 Foxp3 的激动剂,AhR 激活后诱导 Foxp3⁺Treg 细胞增殖,分泌 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β),从而抑制 Th17/Th22 细胞活性。同时,在 TGF- β 诱导下,初始 CD4⁺T 淋巴细胞会发展为具有 Foxp3⁺Treg 细胞表型特征的细胞。这种 Treg 细胞高表达 SMAD 家族成员 1(SMAD1)和 Aiolos 蛋白,这些蛋白参与抑制 Treg 细胞中 IL-2 的转录^[27]。微生物代谢产物吲哚-3-乙酸(IAA)可以通过激活 AhR 信号通路来促进 Foxp3 的表达,从而增加 Treg 细胞的数量,同时还可以降低 ROR γ t 和信号转导与转录激活因子(STAT)3 的表达,进而减少 Th17 细胞的数量^[28]。

3.2.2 抑制 Th2 细胞相关炎症反应 AhR 信号通路激活能够抑制 Th2 细胞分化,减少 AD 发病中 IL-13、IL-4 等典型炎症因子产生。有研究^[29]使用在朗格素(Langerin)阳性细胞中敲除 AhR 的小鼠来评估 AhR 在皮肤免疫细胞中的作用,结果显示小鼠表皮中朗格汉斯细胞(LC)数量减少,同时 Th2 细胞(IL-5 和 IL-13)和诱导型 1 类 Treg(Tr1)细胞(IL-10)反应增强;这表明,在表达 Langerin 的细胞中敲除 AhR 会减少 LC 细胞的数量和活化,并增强皮肤致敏后的 Th2 和 Tr1 细胞免疫反应;该结果从反面证实了 AhR 活化对 Th2 型免疫反应具有抑制作用。双歧杆菌菌株

CCFM1029 的色氨酸代谢物 I3C 可激活 AhR 信号通路,以抑制 Th2 细胞免疫反应,从而缓解 AD 症状^[30]。

3.3 氧化应激 Nrf2 是一种参与氧化应激防御的转录因子, AhR 能够激活 Nrf2 发挥作用。一些抗氧化化的 AhR 配体激活 Nrf2 后,能够上调血红素氧化酶-1 (HO-1)、NAD(P)H 脱氢酶等多种抗氧化酶的基因表达。AhR/Nrf2 信号通路还能抑制 Th2 炎症信号级联反应,此种级联反应通过 STAT6 磷酸化诱导氧化应激。传统外源性抗氧化 AhR 激动剂,如煤焦油、大豆焦油和本维莫德(tapinarof),既能通过 AhR 激活上调包括 FLG、IVL 等 EDC 分子,也能通过 Nrf2 激活抗氧化酶表达^[31]。而内源性 AhR 配体也在氧化应激调节中具有重要作用。多种吡啶类物质可以直接或间接通过 AhR 激活 Nrf2 依赖性通路^[32]。如 FICZ 通过 AhR 和 Nrf2 显著上调 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1(NQO1)和 HO-1 以抑制全身炎症^[33]。

3.4 微生物调控 皮肤表面微生物群与宿主及外界环境所构成的微生态环境,在维护皮肤屏障方面具有重要作用。表皮微生物及其代谢产物可通过 AhR 信号通路影响宿主免疫系统。研究者^[34]使用 16s RNA 技术证明了表皮葡萄球菌可激活人类角质形成细胞中的 AhR。在 3D 皮肤模型中,表皮葡萄球菌以 AhR 依赖性方式诱导 CYP1A1 和 IL-1 β 表达,同时产生 IL-1 α 和人 β -防御素 3(β -defensin-3)来促进先天性免疫信号传导^[35]。皮肤菌群色氨酸代谢产物 ILA 被发现可通过激活 AhR 通路,促进 AhR 与胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)启动子区域结合,从而抑制角质形成细胞中 TSLP 的表达^[36]。

近年来“肠-皮”轴概念的提出,揭示了肠道微生物与皮肤稳态之间的密切联系。肠道菌群失调一方面导致其代谢产物分泌异常,另一方面破坏胃肠道通透性,导致各种物质“有机可乘”,进入体循环,通过神经内分泌、免疫等途径进一步诱导表皮屏障破坏、炎症因子聚集。而肠道菌群变化也可能通过 AhR 信号通路对皮肤炎症产生影响。肠道菌群代谢物(吡啶类等)作为 AhR 配体,经循环抵达皮肤,激活 AhR 后调节免疫通路和屏障功能^[37]。例如,肠道益生菌罗伊氏乳杆菌代谢色氨酸产生吡啶-3-甲醛(IAID)与 AhR 结合,有助于先天性淋巴细胞和 T 淋巴细胞中的 IL-22 转录,从而平衡肠道菌群、防止炎症损伤黏膜^[38];肠道黏膜的完整性能够避免“肠漏”对皮肤产生的炎性损害。肠道双歧杆菌菌株 CCFM1029 的色氨酸代谢物 I3C,可以激活 AhR 信号

通路,通过“肠-皮”轴以抑制 Th2 细胞免疫反应,从而缓解 AD 症状^[30]。

4 西医治疗中 AhR 激动剂的应用局限

以 tapinarof 等为代表的 AhR 激动剂在临床使用过程中逐渐暴露出疗效有限、长期应用可诱发毒副作用等问题。目前国内外上市用于临床的外用 AhR 激动剂较少。tapinarof 乳膏目前获批的适应证仅限银屑病,对于 AD 的应用仍处于试验阶段^[39]。一项 tapinarof 乳膏治疗慢性斑块型银屑病患者的 III 期临床试验^[40]显示,在不良反应记录中, tapinarof 1% 乳膏组有 17.8% 患者出现毛囊炎, 5% 患者出现接触性皮炎,主要表现为用药部位红斑、脱屑、灼痛或瘙痒。二噁英类作为经典的 AhR 激动剂,有致癌、致畸、破坏免疫系统的风险,美国食品药品监督管理局(FDA)仅允许其实验用途^[41]。

同济大学最新研究^[4]指出, AhR-Ovol1-Id1 轴是调节 AD 屏障功能的核心。AhR 激动剂 FICZ 诱导的 Ovol1 依赖性基因中最富集的途径是硬化包膜的形成、不饱和脂肪酸代谢过程和脂质代谢。FICZ 抑制的 Ovol1 依赖性基因中最富集的途径是有丝分裂细胞周期过程、染色体分离的调节和细胞周期。有研究^[4]发现,在 Ovol1 被消耗后, FICZ 没有上调参与硬化包膜形成途径的基因,反而下调了参与有丝分裂细胞周期过程途径的基因。这表明 Ovol1 是 AhR 在表皮角质形成细胞中的直接作用靶点,指出了 AhR 激动剂在遗传异质性上的局限。另外,合成的 AhR 配体长期激活 CYP1A1,可产生活性氧(ROS)及光毒代谢物。这些问题成为阻碍西医治疗中 AhR 激动剂发展的“绊脚石”。

5 中医药治疗手段对 AhR 表达水平及其通路的干预

AhR 是连接外源刺激与皮肤应答的关键纽带,其相应的激动剂在 AD 干预策略中关注度逐步提升。现有的合成型 AhR 配体虽疗效肯定,但长期应用面临副作用与个体差异性等现实问题。与此同时,随着中医药研究的逐渐深入,专家发现多种天然来源的中药活性成分及复方组分同样可结合 AhR,温和激活下游屏障修复、抗氧化与免疫稳态程序,为 AD 的长期管理提供互补思路。

5.1 中药单体 鱼腥草与梨果仙人掌是抗氧化常用草药,两者提取物皆能够通过激活 AhR/Nrf2 途径维护皮肤屏障。鱼腥草提取物(HCE)能够激活

AhR/Nrf2 信号通路诱导 *NQO1* 基因表达,从而抑制角质形成细胞中 ROS 的产生;此外,HCE 还以 AhR 依赖性方式上调 *FLG* 基因表达。^[42] 梨果仙人掌提取物(OFIE)通过激活 AhR 上调 Nrf2/NQO1 信号通路表达,同时上调表皮屏障蛋白 FLG 和 LOR 的表达^[43]。火麻仁中提取的三烯醇类通过增加末端分化蛋白的表达,缓解 NADPH 氧化酶 2(NOX2)依赖性线粒体功能障碍,并以剂量依赖性方式上调 AhR、CYP1A1 及 Nrf2 的蛋白表达,以修复皮肤屏障,从而有效改善 AD 炎症^[44]。黄芩、黄连通常作为治疗炎症性皮肤病的清热药对运用。黄芩素及包含此成分的中药制剂可能通过同时抑制 AhR/CYP1A1 信号通路并激活 Nrf2/HO-1 机制,来减少环境污染物苯并芘对皮肤 AhR 的激活和由此产生的毒性^[45]。黄连及其活性成分在皮肤组织中通过 AhR 信号通路发挥作用的直接证据较为缺乏,有待进一步完善。有研究^[46]发现,黄芩、黄连具有增加 CYP1A1 表达及抑制其活性的双重作用,这可能有助于稳态调控 AhR 信号传导。从郁金、姜黄和豆蔻中提取的山姜素依赖于 AhR 来增强 CYP1A1 的表达并促进 Treg 细胞的分化;此外,miR-302 在 AhR 激活介导的 Treg 细胞分化过程中起着关键作用。^[47] 黄酮类化合物是人类饮食中 AhR 最大的天然配体,葛根、陈皮等中药都包含了黄酮类活性成分。黄酮类化合物通常在 AhR 上表现出组织、器官和物种特异性活性,这种细胞环境依赖性可能有利于其在药理治疗中发挥优势^[48]。槲皮素属于黄酮类化合物中的黄酮醇类,存在于大多数果蔬中,具有抗氧化与抗炎的双重特性,其能通过抑制内源性 AhR 配体 FICZ 的代谢降解,延长 AhR 的激活状态,因而作为 AhR 的间接激活剂在 AD 治疗中发挥作用^[49]。二氢黄酮类化合物柚皮素依赖 AhR 诱导 T 淋巴细胞向 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞分化,并且可能不受 TGF- β 存在的影响^[50]。关于黄酮类化合物对皮肤中 AhR 产生的激动和/或拮抗作用还需要进一步研究。当前数据尚未建立统一的构效关系模型,未来需结合多组学技术、结构生物学等手段深入研究。

这些药物很大一部分为药食同源或常见中药材,产地稳定、成本低、可及性强,可作为食疗方或预防性外用制剂推广。相比于一些价格高昂的 AhR 激动剂,其更适合长期维持与基层应用。

5.2 中药复方 当前围绕中药复方经 AhR 信号通路治疗 AD 的系统性研究与临床数据仍显匮乏,但

已有国内团队初步证实,复方制剂在该靶点上兼具疗效与安全性,为后续大样本循证研究提供了示范基础。连术饮由连翘、白术、木通、淡竹叶、薏苡仁、刺蒺藜、钩藤、白芍、甘草组成,具有健脾清心、平肝止痒之效,在临床 AD 治疗中疗效较好。有研究^[51]发现,连术饮可能通过下调 ROR γ t、上调 Foxp3 以及调节 AhR 表达(低剂量降低,中剂量升高),从而改善 AD 样皮炎和 Th17/Treg 免疫失衡状态。固本化湿方是陈达灿教授治疗脾虚湿蕴证皮肤病的经验方,源自“三术汤”。研究者^[52]发现固本化湿方可上调皮肤屏障相关蛋白(LG、IVL、LOR、OCLN)及 AhR、Ovol1 表达,同时降低炎症因子(IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-33)水平,提示该方可能通过激活 AhR/Ovol1/FLG 信号通路改善皮肤屏障和免疫平衡,从而发挥治疗作用。清热除湿方为治疗湿疹的经验方,研究发现观察组(3% 硼酸洗液外用联合清热除湿方口服)相比于对照组(3% 硼酸洗液外用联合氯雷他定胶囊口服),外周血嗜酸性粒细胞(EOS)、IL-4、免疫球蛋白 E(IgE)含量降低更为明显,这可能是通过降低 IL-22、AhR mRNA 的表达实现的^[53]。苦地苣黄洗液由苦参、地肤子、马齿苋、黄芩、黄柏组成,能清热解毒止痒;其主要有效成分中黄芩苷含量最高,黄芩苷属于黄酮类化合物,可作为 AhR 的天然配体发挥作用。临床研究^[54]发现,使用苦地苣黄洗液和地奈德乳膏联合治疗湿疹,可以有效降低 EOS 和炎症标志物的水平,从而改善皮肤损伤。

目前西药 AhR 激动剂往往侧重于抗炎,而对屏障修复主要依赖联合润肤剂。而中药既可单用,又可与西药联合使用,且部分兼具抗氧化激活、免疫炎症机制平衡、修复皮肤屏障等多种效应。因此,临床医生在制定 AD 治疗方案时,可选择多效性中药制剂以增强疗效。

5.3 中药给药技术的创新发展 中药的临床使用也存在生物利用度局限的问题:部分中药活性成分分子质量较大难以渗透皮肤屏障;部分中药有效成分由于特殊化学性质而容易在表皮降解或失活。针对这些问题专家目前也提出了相应具有创新性的技术方案。例如:中药微针不仅能保留中药的有效成分,还能利用微针的物理促渗机制,增强药物经皮渗透的效果,使中药有效成分更容易进入皮肤深层,从而提高药物吸收效率^[55]。有一种技术使用脂质体作为中药单体成分的载体,这样可以增强它们与皮肤角质层的亲和力,从而实现更高效的经皮

递送^[56]。纳米晶体技术通过缩小颗粒尺寸、提高难溶性药物溶解度而提升生物利用度,有效增加大分子药物经皮递送率^[57]。目前,已有研究^[58-60]采用了上述技术来制备中药制剂,并证实了这些制剂具有良好的经皮递送效率,这为中药制剂的进一步应用提供了新的策略。

5.4 其他中医疗法 针刺作为中医特色治疗手段,在减轻皮肤病瘙痒、改善炎症方面疗效显著。以 AD 为主的炎症性皮肤病患者血清中 AhR 及其下游分子表达水平往往高于健康人群,且与皮肤炎症程度密切相关^[61]。针刺疗法可通过降低 AhR 及其下游分子表达以抑制皮肤炎症,从而改善皮肤生理功能^[62]。针刺发挥抗炎作用可能是通过调节免疫细胞极化、影响交感神经和副交感神经系统、激活神经内分泌系统释放抗炎激素或神经肽来实现的^[63]。

当前有大量研究探讨针刺对肠道菌群的影响,但结果尚无定论。一项 meta 分析^[64]显示,各治疗组与对照组的肠道菌群 α 多样性变化无显著差异,此外针刺可能调节肠道菌群的特定门类和属类(治疗组中厚壁菌门、乳杆菌属和瘤胃球菌属增加,拟杆菌门减少),然而此种影响在不同研究中存在异质性。因此,从治疗层面讲,针刺或许能够增加产生 AhR 配体(如吡啶-3-丙酸)的益生菌, AhR 配体经循环激活皮肤中 AhR,随后产生恢复皮肤屏障、抑制皮肤炎症作用。另一方面,这些配体可能通过 AhR-核因子 κ B(NF- κ B)轴介导炎症反应,并且已在溃疡性结肠炎等疾病模型中证实其抑炎与调节菌群作用^[65]。肠道菌群失衡的修复使促炎性细胞因子入血减少,全身炎症减轻,皮肤中性粒细胞浸润与角质形成细胞的过度增殖也得到缓解^[66]。“肠-皮”轴这一双向通路的存在提供了远端皮肤获益的可能性。

针刺在多种炎症性皮肤病中显示出缓解瘙痒、改善皮疹、提高生活质量的效果,安全性较高,可作为长期辅助治疗,特别适合老年人及儿童等特殊人群。未来可考虑与 AhR 激动剂联合使用,增强疗效、减少药物剂量及毒副作用。针刺还可根据患者不同体质、病情、穴位反应等进行个体化调控,结合 AhR 信号通路的基因表达差异,有望发展出精准针刺治疗方案,进而提升疗效。

中医药治疗 AD 的干预手段贯穿着“整体观”与“辨证论治”的中医传统理念。中药作为 AhR 的天然配体,能够直接结合并激活 AhR,同时发挥屏障修复、抗炎、抗氧化等多通路协同调控效应,突破了

传统西药单一靶点的治疗局限;此外,中医药治疗方法还可与现代药物联合使用,这体现了其整体调节的优势。根据患者的体质和病情,选用不同 AhR 配体丰富的中药制剂,并结合不同的针刺穴位,这是辨证论治在临床上的具体应用。

6 讨论

AhR 信号通路对 AD 产生的作用机制复杂多样,因此存在许多因外界干扰和缺乏机制认知带来的问题。

AhR 在调节皮肤屏障时可能高度依赖于外界环境。暴露于污染物可能导致 AhR 过度激活,引起皮肤屏障损伤及炎症发生。因此,环境来源和内源性 AhR 配体的特异性及数量的平衡可能是调节 AhR 信号通路传导的关键。本文尚未涉及具体配体种类和数量对 AhR 信号通路产生的影响,缺乏精准化调控此通路的理论和现实依据。

AhR 信号通路在 AD 发病机制中并非独立存在,而是多种信号通路构成动态交互网络。如 AhR/Nrf2 途径与皮肤屏障功能、氧化应激和微生物组调节之间是相互制衡的关系:生理状态下, AhR 受配体激活诱导 Nrf2 核转位,启动抗氧化程序;同时, AhR/Nrf2 协同上调 TJs 蛋白和角化包膜相关基因,以强化皮肤屏障^[67]。然而,在慢性炎症环境中, Th2 细胞因子通过 STAT6 信号通路抑制 Nrf2 表达, AhR/Nrf2 途径受到削弱,引起氧化应激,阻碍屏障修复^[68]; AhR 功能受损时也会破坏微生态平衡,进一步加重炎症与屏障损伤。本文对信号通路的制衡关系阐述不足,缺乏对“AhR-炎症-皮肤屏障-免疫抑制-氧化应激-微生物”交互网络的比较与讨论,难以全面揭示 AhR 在 AD 中的双向调控复杂性。

另外, AhR 信号通路中涉及的微生物群不仅局限于表皮微生物,“肠-皮”轴理论也指出了肠道微生物群对皮肤的远程调控。肠道共生体通过调节上皮周转和控制黏液产生来调节肠道屏障形成。但皮肤由多层和终端分化的复层扁平上皮组成,其复杂结构往往需要严格协调的信号来平衡分化和增殖,因此皮肤结构内不同空间微生物的代谢及其产生的不同影响还需要进一步研究。

未来在开发 AD 治疗性 AhR 激动剂时,应统筹考虑不同 AhR 信号通路的平衡。比如优先选择易代谢的脉冲型配体,并可联合抗氧化策略或微生态干预等,充分挖掘其治疗潜力。还需考虑通过皮损 KYNU/IDO1 表达或色氨酸代谢组学指标进行患者

分层以精准评估“炎症基线”。目前中医药通过 AhR 信号通路干预 AD 的临床试验证据有限,绝大多数停留在细胞或动物模型阶段,导致基础研究结论与临床应用脱节,未来还需要更多临床验证。

7 小结

AhR 作为在皮肤组织中广泛表达的配体激活型生物传感器,经激活后在 AD 发病机制中发挥“双刃剑”作用:外源性/内源性配体激活 AhR 信号通路,下调屏障蛋白、介导免疫失衡、促进多种炎症细胞因子表达,导致屏障破坏、Th2 细胞相关炎症放大;适度、节律性激活 AhR 可上调 Nrf2、恢复屏障并抑制 Th17/Th22、Th2 反应等改善 AD 炎症。临床 AD 治疗策略上可以从皮肤屏障、免疫机制、氧化应激、表皮/肠道微生物 4 个主要层面进行调控:提前给予易代谢的植物源激动剂,联合优化皮肤菌群或抗炎策略,以期在炎症轻度阶段扭转局势;而在急性发作期,则需先阻断 AhR 促炎通路,再补充有益配体。面对西医治疗存在疗效有限、长期应用诱发毒副作用等问题,中医药手段多样,包括单味药及复方制剂的口服/外用、针刺等,皆展现出独特优势。多种中药活性成分可快速代谢而避免持续激动 AhR,以减少毒副作用;某些中药复方同时具备激活 Nrf2、增强屏障蛋白表达等能力,可抵消单一通路耗竭等。临床医生制定 AD 治疗策略时,可采取整合方案,以充分发挥中西医治疗各自优势,如西药快速诱导缓解配合中医药低剂量维持,外治提供外源性配体配合口服生成内源性配体等。

期待未来采用多组学与真实世界研究,进一步阐明中医药治疗 AD 的 AhR 依赖甚至非依赖通路,从而能够制定出有效的 AD 急性期及稳定期分层治疗方案,明确中西药剂量、治疗频次、减停时间点,促进 AD 治疗策略多样化、精准化。

参考文献:

- [1] 蔡亚仙,贾剑敏,陈明.芳香烃受体在治疗免疫炎症性皮肤病中的应用和新药开发[J].中国新药杂志,2023,32(19):1979-1986.
- [2] Lin L, Dai Y, Xia Y. An overview of aryl hydrocarbon receptor ligands in the last two decades (2002-2022): A medicinal chemistry perspective [J/OL]. Eur J Med Chem, 2022-11-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36274276/>.
- [3] Hu Y Q, Zhang J Z. Unbalanced aryl hydrocarbon receptor expression in peripheral and lesional T cell subsets of atopic dermatitis [J/OL]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2023-12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38144156/>.
- [4] Chen Z, Dragan M, Sun P, et al. The AhR-Ovol1-Id1 regulatory axis in keratinocytes promotes epidermal and immune homeostasis in atopic dermatitis-like skin inflammation [J/OL]. Cell Mol Immunol, 2025-02-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39939818/>.
- [5] Jia Q, Liu P, Wang X, et al. Benvitimod upregulates filaggrin, involucrin and loricrin expressions via aryl hydrocarbon receptor-OVO-like 1 axis[J]. Arch Dermatol Res, 2024, 316(8): 585.
- [6] Fernández-Gallego N, Sánchez-Madrid F, Cibrian D. Role of AHR ligands in skin homeostasis and cutaneous inflammation[J]. Cells, 2021, 10(11): 3176.
- [7] Denison M S, Soshilov A A, He G, et al. Exactly the same but different: promiscuity and diversity in the molecular mechanisms of action of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor[J/OL]. Toxicol Sci, 2011-09-09. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21908767/>.
- [8] Opitz C A, Holfelder P, Prentzell M T, et al. The complex biology of aryl hydrocarbon receptor activation in cancer and beyond[J/OL]. Biochem Pharmacol, 2023-09-09. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37696456/>.
- [9] Kiyomatsu-Oda M, Uchi H, Morino-Koga S, et al. Protective role of 6-formylindolo [3, 2-b] carbazole (FICZ), an endogenous ligand for arylhydrocarbon receptor, in chronic mite-induced dermatitis [J/OL]. J Dermatol Sci, 2018-02-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500077/>.
- [10] Kumar M B, Perdew G H. Nuclear receptor coactivator SRC-1 interacts with the Q-rich subdomain of the AhR and modulates its transactivation potential[J]. Gene Expr, 1999, 8(5/6): 273-286.
- [11] Sakurai S, Shimizu T, Ohto U. The crystal structure of the AhRR-ARNT heterodimer reveals the structural basis of the repression of AhR-mediated transcription [J/OL]. J Biol Chem, 2017-09-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904176/>.
- [12] Ghaedi A, Keshavarzi M, Ghafarian Bahraman A, et al. Selective cytochrome P450 1A1 but not 1B1 promoter CpG island DNA methylation by 6-formylindolo [3, 2-b] carbazole (FICZ) [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(1): e22414.
- [13] Beischlag T V, Wang S, Rose D W, et al. Recruitment of the NCoA/SRC-1/p160 family of transcriptional coactivators by the aryl hydrocarbon receptor/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator complex [J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(12): 4319-4333.
- [14] Fallone F, Villard P H, Séré E, et al. Retinoids repress Ah receptor CYP1A1 induction pathway through the SMRT corepressor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 322(2): 551-556.
- [15] Widerak M, Ghoneim C, Dumontier M F, et al. The aryl hydrocarbon receptor activates the retinoic acid receptor alpha through SMRT antagonism [J/OL]. Biochimie, 2005-12-07. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16480812/>.
- [16] Kim J, Kim E H, Oh I, et al. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution [J/OL]. J Allergy Clin Immunol, 2013-06-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 23763977/.
- [17] Song S, Lee K, Lee Y M, et al. Acute health effects of urban fine and ultrafine particles on children with atopic dermatitis[J/OL]. Environ Res, 2011-03-01. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367405/>.
 - [18] Kim B E, Kim J, Goleva E, et al. Particulate matter causes skin barrier dysfunction[J]. JCI Insight, 2021, 6(5): e145185.
 - [19] Kim S J, Zhang X, Cho S B, et al. Uremic solutes of indoxyl sulfate and *p*-cresol enhance protease-activated receptor-2 expression *in vitro* and *in vivo* in keratinocytes[J/OL]. Hum Exp Toxicol, 2020-08-06. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757783/>.
 - [20] Stange E L, Rademacher F, Drerup K A, et al. Staphylococcus aureus activates the aryl hydrocarbon receptor in human keratinocytes [J/OL]. J Innate Immun, 2022-03-02. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35500553/>.
 - [21] Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, et al. Regulatory mechanism of the IL-33-IL-37 axis via aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14633.
 - [22] Uberoi A, Bartow-Mckenney C, Zheng Q, et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor[J/OL]. Cell Host Microbe, 2021-07-01. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214492/>.
 - [23] 张珊. 痤疮皮肤杆菌代谢产物吡啶-3-乳酸调控皮肤屏障及特异性皮炎研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2024: 103.
 - [24] Gutiérrez-Vázquez C, Quintana F J. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor[J]. Immunity, 2018, 48(1): 19-33.
 - [25] Holloman B L, Cannon A, Wilson K, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation ameliorates acute respiratory distress syndrome through regulation of Th17 and Th22 cells in the lungs [J/OL]. mBio, 2023-02-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809070/>.
 - [26] Solvay M, Holfelder P, Klaessens S, et al. Tryptophan depletion sensitizes the AHR pathway by increasing AHR expression and GCN2/LAT1-mediated kynurenine uptake, and potentiates induction of regulatory T lymphocytes[J]. J Immunother Cancer, 2023, 11(6): e006728.
 - [27] Gandhi R, Kumar D, Burns E J, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3⁺ regulatory T cells[J/OL]. Nat Immunol, 2010-08-01. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20676092/>.
 - [28] Shen J, Yang L, You K, et al. Indole-3-acetic acid alters intestinal microbiota and alleviates ankylosing spondylitis in mice [J/OL]. Front Immunol, 2022-02-04. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35185872/>.
 - [29] Hong C H, Lin S H, Clausen B E, et al. Selective AhR knockout in langerin-expressing cells abates Langerhans cells and polarizes Th2/Tr1 in epicutaneous protein sensitization [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020-05-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461368/>.
 - [30] Fang Z, Pan T, Li L, et al. Bifidobacterium longum mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2044723.
 - [31] Furue M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: pathogenic implications in atopic dermatitis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5382.
 - [32] Williams D E. Indoles derived from glucobrassicin: Cancer chemoprevention by indole-3-Carbinol and 3, 3'-diindolylmethane [J/OL]. Front Nutr, 2021-10-01. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660663/>.
 - [33] Dhulkifle H, Sayed T S, Abunada H H, et al. 6-formylindolo(3, 2-b) carbazole dampens inflammation and reduces endotoxin-induced kidney injury via Nrf2 activation [J/OL]. Chem Res Toxicol, 2023-03-06. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36877625/>.
 - [34] Smits J P H, Ederveen T H A, Rikken G, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides [J/OL]. J Invest Dermatol, 2019-07-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344386/>.
 - [35] Rademacher F, Simanski M, Hesse B, et al. Staphylococcus epidermidis activates aryl hydrocarbon receptor signaling in human keratinocytes: Implications for cutaneous defense[J/OL]. J Innate Immun, 2018-09-03. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176668/>.
 - [36] Yu J, Luo Y, Zhu Z, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor[J/OL]. J Allergy Clin Immunol, 2018-12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578876/>.
 - [37] de Pessemier B, Grine L, Debaere M, et al. Gut-skin axis: Current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions [J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 353.
 - [38] Gasaly N, de Vos P, Hermoso M A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation [J/OL]. Front Immunol, 2021-05-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122415/>.
 - [39] Igarashi A, Tsuji G, Fukasawa S, et al. Tapinarof cream for the treatment of atopic dermatitis: Efficacy and safety results from two Japanese phase 3 trials[J/OL]. J Dermatol, 2024-09-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39269202/>.
 - [40] Lebowitz M G, Stein Gold L, Strober B, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis[J]. N Engl J Med, 2021, 385(24): 2219-2229.
 - [41] Patrizi B, Siciliani de Cumis M. TCDD toxicity mediated by epigenetic mechanisms[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 4101.
 - [42] Doi K, Mitoma C, Nakahara T, et al. Antioxidant Houttuynia cordata extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-dependent manner [J]. Fukuoka Igaku Zasshi, 2014, 105(11): 205-213.

- [43] Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, et al. Antioxidant *Opuntia ficus-indica* extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes [J/OL]. *J Med Food*, 2015-05-18. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061570/>.
- [44] Wang Y, Lu H, Cheng L, et al. Targeting mitochondrial dysfunction in atopic dermatitis with trilinolein: A triacylglycerol from the medicinal plant *Cannabis fructus* [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024-07-03. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39024674/>.
- [45] Tanaka Y, Ito T, Tsuji G, et al. Baicalein inhibits benzo [a] pyrene-induced toxic response by downregulating src phosphorylation and by upregulating NRF2-HMOX1 system [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6): 507.
- [46] Song M, Sheng X, Zhang J, et al. Homeostatic regulation of the aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1a axis by *Scutellaria baicalensis*-*Coptis chinensis* herb pair and its main constituents [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2022-07-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843411/>.
- [47] Lv Q, Shi C, Qiao S, et al. Alpinetin exerts anti-colitis efficacy by activating AhR, regulating miR-302/DNMT-1/CREB signals, and therefore promoting Treg differentiation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 890.
- [48] Goya-Jorge E, Jorge Rodríguez M E, Veitía M S, et al. Plant occurring flavonoids as modulators of the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2315.
- [49] Lee J, Choi H K, Shin H S, et al. Natural products as modulators of aryl hydrocarbon receptor signaling in atopic dermatitis management [J]. *Molecules*, 2024, 29(24): 5951.
- [50] Wang H K, Yeh C H, Iwamoto T, et al. Dietary flavonoid naringenin induces regulatory T cells via an aryl hydrocarbon receptor mediated pathway [J/OL]. *J Agric Food Chem*, 2012-02-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22324845/>.
- [51] 秦成, 王芳, 张卓, 等. 连术饮对特应性皮炎小鼠 Th17/Treg 免疫失衡及芳香烃受体表达的影响 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(8): 837-848.
- [52] 马欣, 程子璇, 莫秀梅, 等. 固本化湿方治疗 DNCB 诱导的特应性皮炎小鼠的作用机制 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2025, 39(1): 30-39.
- [53] 赵娜, 翟霞, 刘晴. 清热除湿方治疗急性湿疹(湿热蕴结证)的疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2024, 33(8): 1446-1449.
- [54] 吕伟琦. 苦地苣黄洗液治疗湿疹的临床疗效观察及机制探讨 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2024: 9.
- [55] 曾莉娟, 吴雨歌, 李亚梅, 等. 跨越皮肤屏障: 中药高效经皮递送的研究与应用探讨 [J/OL]. *药学报*, 2025-11-04. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2025-0775>.
- [56] Dymek M, Sikora E. Liposomes as biocompatible and smart delivery systems - the current state [J/OL]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022-08-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36152374/>.
- [57] 田贻婷, 石志群, 马慧萍. 黄酮类化合物纳米晶体的制备及应用研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(3): 338-348.
- [58] Long M, Li J, Zhu Y, et al. Microneedle-facilitated *Portulaca oleracea* L.-derived nanovesicles ameliorate atopic dermatitis by modulating macrophage M1/M2 polarization and inhibiting NF- κ B and STING signaling pathways [J/OL]. *Acta Pharm Sin B*, 2025-08-29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41311408/>.
- [59] Shen S, Qu X, Liu Y, et al. Evaluation of antioxidant activity and treatment of eczema by berberine hydrochloride-loaded liposomes-in-gel [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1566.
- [60] Quan W, Kong S, Ouyang Q, et al. Use of 18 β -glycyrrhetic acid nanocrystals to enhance anti-inflammatory activity by improving topical delivery [J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021-04-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34022703/>.
- [61] 胡宇晴, 刘萍, 慕彰磊, 等. 芳香烃受体在特应性皮炎患者外周血及皮损组织中的表达及意义 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(3): 196-200.
- [62] 夏恺, 林夏, 李峰. 祛湿清热针刺疗法治疗急性湿疹患者的疗效及其 AhR、IFN- γ 、EOS、IL-17 水平的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(10): 2056-2060, 2066.
- [63] 王佳琦, 鲁珊珊, 黄锦, 等. 基于表观遗传调控免疫细胞极化的针刺神经抗炎机理探析 [J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37(7): 1-5.
- [64] Bae S J, Jang Y, Kim Y, et al. Gut microbiota regulation by acupuncture and moxibustion: A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Am J Chin Med*, 2024-08-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39192678/>.
- [65] Zhou R, Huang K, Chen S, et al. Zhilining Formula alleviates DSS-induced colitis through suppressing inflammation and gut barrier dysfunction via the AHR/NF- κ Bp65 axis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024-04-06. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38677270/>.
- [66] Parhizkar E, Vosough P, Baneshi M, et al. Probiotics and gut microbiota modulation: implications for skin health and disease management [J]. *Arch Microbiol*, 2025, 207(3): 68.
- [67] Edamitsu T, Taguchi K, Okuyama R, et al. AHR and NRF2 in skin homeostasis and atopic dermatitis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 227.
- [68] Hwang J, Newton E M, Hsiao J, et al. Aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor E2-related factor 2 (AHR/NRF2) signalling: A novel therapeutic target for atopic dermatitis [J/OL]. *Exp Dermatol*, 2022-03-01. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35174548/>.

编辑: 马丽亚

收稿日期: 2025-09-05