

# 中药调控 NLRP3 炎症小体改善痤疮作用机制研究进展

曹瀛月<sup>1</sup>, 张颖纯<sup>2</sup>, 顾炜<sup>3\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 大连市皮肤病医院, 辽宁 大连 116021; 3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

**摘要:** 痤疮是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 其发生发展涉及多因素、多信号通路相互作用的复杂生物学机制, 病程迁延且易反复发作, 严重影响患者身心健康。NLRP3 炎症小体作为固有免疫的重要组成部分, 通过介导炎症、氧化应激、细胞焦亡等多个环节, 参与痤疮的发病过程, 成为潜在的治疗靶点。中药治疗痤疮的临床效果显著, 凭借多成分、多靶点、整体调节等独特优势, 受到普遍关注。大量研究表明, 中药活性成分及复方可通过影响 NLRP3 炎症小体治疗痤疮。因此, 本文通过梳理国内外相关文献, 明确 NLRP3 炎症小体在痤疮发生发展中发挥的作用, 归纳中药通过调控 NLRP3 炎症小体干预痤疮的研究现状, 总结现阶段进展及局限, 以期建立中医辨证理论指导下痤疮的临床治疗方案及疗效评价体系。

**关键词:** 中药; 痤疮; NLRP3 炎症小体; 细胞焦亡; 氧化应激

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)06-1976-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.027

痤疮是好发于皮脂腺丰富区域的慢性炎症性皮肤病, 临床表现为丘疹、脓疱、结节等, 重症患者常遗留疤痕<sup>[1]</sup>。该病全球约 9% 的人口受累, 受含糖饮食摄入等危险因素影响, 疾病负担持续加重<sup>[2-3]</sup>。目前, 西医针对痤疮的治疗方案多以控制症状为主, 尽管短期内取得一定效果, 但长期使用存在不良反应多、疗效欠佳等风险<sup>[4]</sup>。随着对中药治疗作用的深度挖掘, 中药既能以“整体观念”对免疫炎症反应进行多靶点、系统性调控, 又能“辨证论治”实现个体化治疗, 在痤疮的防治领域具有独特的优势。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体在痤疮患者皮损处表达升高, 与病情严重程度呈正相关<sup>[5]</sup>。此外, 在我国汉族人群中 NLRP3 基因 rs10754558 位点的 C/G 多态性与寻常型痤疮发病风险密切相关, 其中 G 等位基因为该人群寻常痤疮的遗传易感因子<sup>[6]</sup>。由此推测, 抑制 NLRP3 炎症小体介导的免疫炎症应答有望成为痤疮治疗的新途径。

本文通过检索国内外相关文献, 阐述 NLRP3 炎症小体在痤疮发病中的机制, 进一步探讨中药调

控 NLRP3 炎症小体干预痤疮的研究进展, 以期为痤疮的中医药治疗及新药开发提供科学依据。

## 1 NLRP3 炎症小体概述

**1.1 组成结构** NLRP3 炎症小体主要由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、半胱天冬酶-1 前体 (pro-cysteiny l aspartate specific proteinase-1, pro-Caspase-1) 构成<sup>[7]</sup>, 各组分通过结构域特异性相互作用, 实现信号传导。NLRP3 蛋白为该炎症小体的核心组件, 包含 3 个特征性结构域, 一是氨基 (N) 端 pyrin 结构域 (pyrin domain, PYD) 主要负责与同源结构域的蛋白结合, 进而启动下游信号传导; 二是中央的核苷酸结合寡聚化结构域, 通过水解三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 驱动 NLRP3 发生构象转换, 为自我寡聚化提供必需动力, 此过程需 NIMA 相关激酶 7 辅助<sup>[8]</sup>; 三是羧基端含亮氨酸重复序列, 参与维持 NLRP3 稳定, 并识别配体或细胞应激信号<sup>[9]</sup>。ASC 作为关键的衔接分子, 由 PYD 结构域和胱天蛋白酶招募结构域 (Caspase-recruitment domain, CARD) 组成, 在 NLRP3 接受激活信号进入 PYD 结构域后, 通过 PYD-PYD 同型相互作用与

收稿日期: 2026-02-24

基金项目: 辽宁省博士科研启动基金指导计划项目 (20170520183); 大连市医学科学研究项目 (23Z11031)

作者简介: 曹瀛月 (2001—), 女, 硕士在读, 从事中医治疗皮肤病研究。E-mail: 1539880526@qq.com

\* 通信作者: 顾炜 (1976—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 从事中医治疗皮肤病研究。E-mail: reese408@163.com

ASC结合,同时ASC的CARD结构域招募 pro-Caspase-1,形成NLRP3-ASC-pro-Caspase-1蛋白聚集体,即NLRP3炎症小体<sup>[10]</sup>。成熟的NLRP3炎症小体促使 pro-Caspase-1自身剪切,活化的Caspase-1切割细胞膜完整性的消皮素D(gasdermin D, GSDMD)蛋白,促使白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18前体成熟与释放,启动并放大局部炎症反应,参与免疫防御与病理损伤过程<sup>[11]</sup>。

**1.2 激活途径** NLRP3经典途径的启动是由Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)识别微生物配体或内源细胞因子介导的,通过刺激转录核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)激活,使NLRP3炎症小体转录水平升高<sup>[12]</sup>。同时,该阶段通过去泛素化作用解除NLRP3蛋白自身的抑制状态,为炎症小体组装提供基础。启动后,NLRP3炎症小体组装及活化由诸多结构和功能不同的内外源性信号诱导,外源性信号包含一系列致病微生物相关抗原,内源性信号如离子跨膜转运、线粒体功能障碍、活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、溶酶体破坏等,一旦被激活,炎症小体就会启动一系列下游反应<sup>[13]</sup>。

## 2 NLRP3炎症小体参与痤疮的机制

**2.1 炎症反应** 炎症反应贯穿痤疮始终。被痤疮丙酸杆菌感染后,皮肤组织受损,细胞释放的损伤相关分子模式可被中性粒细胞表面模式识别受体识别,促使中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),其形成和释放的过程称为NETosis。NETs作为关键炎症信号枢纽,可直接诱导巨噬细胞等靶细胞中NLRP3炎症小体组装与活化,剪切 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18,生成成熟炎症因子并释放至胞外,加剧皮肤局部炎症反应<sup>[14]</sup>。随着对痤疮与痤疮丙酸杆菌关系研究的深入,发现痤疮丙酸杆菌分泌的毒力因子与痤疮发生也密切相关。叶啉作为痤疮丙酸杆菌分泌的主要代谢产物之一,通过破坏宿主细胞膜通透性,诱导胞内K<sup>+</sup>外流,进而触发NLRP3炎症小体组装及IL-1 $\beta$ 成熟释放,且叶啉产量与IL-1 $\beta$ 释放量存在相关性<sup>[15]</sup>。作为前炎症细胞因子,IL-1 $\beta$ 、IL-18在炎症过程中发挥重要作用。IL-1 $\beta$ 可促进角质形成细胞增殖,诱发毛囊堵塞和微粉刺形成,其表达与寻常痤疮的临床严重程度及组织病理炎症程度均呈正相关。此外,在痤疮后瘢痕组织中的表达高于正常皮肤。提示其不仅参与急性炎症反应,还介入炎

症后续的组织重塑与纤维化过程<sup>[16]</sup>。IL-18主要由巨噬细胞分泌,与多种炎症因子协同作用,可促进炎症细胞迁移浸润至毛囊皮脂腺单位,通过激活NF- $\kappa$ B信号通路持续放大炎症反应<sup>[17]</sup>。抑制NLRP3炎症小体可以减少局部炎症反应,李晓娟等<sup>[18-19]</sup>研究发现,采用siRNA技术干扰NLRP3基因表达后,IL-1 $\beta$ 、IL-18水平同步降低,表明抑制NLRP3炎症小体可切断其介导的炎症级联反应,从而干预痤疮。

**2.2 氧化应激** 氧化应激是ROS过量生成和抗氧化防御机制缺陷共同导致的病理状态<sup>[20]</sup>。氧化应激所产生的多种氧化产物会损伤毛囊皮脂腺单位结构与功能,扰乱毛囊微环境稳态<sup>[21]</sup>。细胞被痤疮丙酸杆菌感染后通过调节线粒体和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶等来增加ROS生成<sup>[22-23]</sup>。而ROS在细胞内的大量积累作为关键的上游信号,触发NLRP3炎症小体的组装与活化,进而启动机体的先天性免疫应答。氧化应激产物会刺激免疫信号通路,炎症反应的加剧也会提升氧化应激水平。活化的NLRP3炎症小体会诱发炎症反应,并募集巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞,这些炎症细胞会过量生成ROS,从而加剧氧化应激水平<sup>[24]</sup>。Xiong等<sup>[25]</sup>在痤疮体外模型中进行过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR $\gamma$ )沉默与核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)激活实验,结果表明,调控PPAR $\gamma$ /Nrf2信号通路可抑制NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 信号轴的异常激活,缓解ROS诱导的氧化应激,并降低IL-1 $\beta$ 水平,减轻痤疮丙酸杆菌诱导的角质形成细胞病理性损伤,为痤疮和其他炎症性皮肤病提供新的实验依据和治疗靶点。因此,NLRP3炎症小体与氧化应激之间存在紧密的相互作用,两者共同推动痤疮病理进展的恶性循环。

**2.3 细胞焦亡** 细胞焦亡是一种由炎症小体介导、依赖细胞膜孔洞形成的促炎性程序性细胞死亡方式<sup>[26]</sup>。被痤疮丙酸杆菌感染后,皮肤组织通过激活角质形成细胞表面的TLR4等模式识别受体,促进NLRP3炎症小体组装并激活Caspase-1,剪切GSDMD,触发细胞焦亡,进而大量释放促炎物质,降解皮肤基质蛋白,推动炎症扩散至深层组织,促进痤疮发生发展<sup>[27]</sup>。此外,氧化应激状态可调控NLRP3介导的细胞焦亡进程。研究发现,在痤疮丙酸杆菌诱导的炎症状态下,细胞内氧化应激水平

升高, ROS、线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 异常累积, 损伤线粒体, 激活 NLRP3 炎症小体组装, 引发细胞焦亡, 从而放大局部炎症反应, 推动痤疮发展<sup>[28]</sup>。

综上所述, 炎症反应是痤疮发病的核心过程, 其他途径被 NLRP3 炎症小体引发后又会反过来加剧炎症反应。最终, 这一系列机制共同推动痤疮的发生和发展, 形成炎症、氧化应激与细胞焦亡交织的复杂病理网络。未来相关机制研究仍需深入阐明各信号通路间精确的交互关系, 揭示是否存在其他关键路径。

### 3 中药干预 NLRP3 改善痤疮作用机制

#### 3.1 中药活性成分

3.1.1 黄芩苷、黄芩素 黄芩苷与黄芩素均为黄芩的有效活性成分, 具有抗微生物、抗炎、修复皮肤功能等作用<sup>[29]</sup>。Fang 等<sup>[30]</sup>研究发现, 黄芩苷通过抑制 NF- $\kappa$ B/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路, 进而阻断 NLRP3 炎症小体激活, 缓解痤疮炎症反应。另一项关于黄芩素的动物实验同样证实 NLRP3 炎症小体有作为治疗靶点的潜力, 研究采用油酸和痤疮丙酸杆菌诱导大鼠复合痤疮模型, 以 25、50、100 mg/kg 黄芩素连续灌胃干预 4 周, 发现其可抑制大鼠耳廓组织 NLRP3、Caspase-1、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloprotein-2, MMP-2) 蛋白表达, 减少血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子的分泌, 并呈剂量依赖性地改善大鼠痤疮相关炎症症状<sup>[31]</sup>。

3.1.2 槐属二氢黄酮 G 槐属二氢黄酮 G 取自清热利湿类中药苦参, 具有抗炎、抑菌、抗过敏等活性, 已在湿疹等多种炎症性疾病的临床治疗中应用<sup>[32]</sup>。谢媛媛<sup>[33]</sup>发现, 槐属二氢黄酮 G 可直接破坏痤疮丙酸杆菌成熟生物膜的三维紧密结构, 使其形成大量孔隙并破碎解体, 减少细菌定植; 体内实验证实, 槐属二氢黄酮 G 可降低痤疮炎症小鼠耳组织 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达, 靶向痤疮发病的关键环节。

3.1.3 五味子木脂素类 五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素来源于五味子, 属于二苯并环辛烯型木脂素类活性成分, 可抑制脂多糖诱导的炎症反应。三者通过抑制 mtROS 生成、ATP 释放及 K<sup>+</sup> 外流, 抑制 NLRP3 炎症小体激活, 保护细胞膜完整性, 防止 DNA 非梯度断裂, 进而抑制被痤疮丙酸

杆菌感染后 THP-1 细胞内 IL-1 $\beta$  的分泌和细胞焦亡, 发挥抗痤疮相关炎症作用, 且生物活性强度由大到小依次为五味子丙素、五味子乙素、五味子甲素<sup>[34]</sup>。

3.1.4 高蔓定碱 A 高蔓定碱 A 提取于石斛, 具有抗炎、抗氧化作用。Gong 等<sup>[35]</sup>通过使用痤疮丙酸杆菌感染 THP-1 细胞诱导产生痤疮样炎症反应, 发现高蔓定碱 A 通过结合 TLR2 的 Toll/白细胞介素-1 受体同源结构域 (Toll/interleukin-1 receptor domain, TIR), 调控髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号通路来干扰 MAPK、NF- $\kappa$ B 途径介导的炎症信号转导, 还可促进 Nrf2 核转位, 降低细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、NLRP3 蛋白表达, 升高血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、NAD (P) H 醌氧化还原酶 1 [NAD (P) H: quinone oxidoreductase1, NQO1] 活性。提示高蔓定碱 A 对痤疮过程中 NLRP3 炎症小体的抑制作用与抑制 mtROS 生成有关。

3.1.5 甘草查尔酮 A 甘草查尔酮 A 是从胀果甘草根部分离得到的化合物, 已有研究报道, 其可抑制 IL-1 $\beta$  介导的炎症反应, 在临床上对皮炎、痤疮、酒渣鼻有潜在治疗价值<sup>[36-37]</sup>。Yang 等<sup>[38]</sup>发现, 甘草查尔酮 A 能减少 ASC 斑点形成、阻断 Caspase-1 活化及 mtROS 生成, 抑制 NLRP3 炎症小体的组装, 这一发现为甘草查尔酮 A 在痤疮治疗中的应用提供分子机制基础。

3.1.6 叶黄素 叶黄素具有抗炎、抗菌、免疫调节活性, 已被应用于紫外线诱导的炎症性皮肤病治疗<sup>[39]</sup>。Chen 等<sup>[27]</sup>发现, 叶黄素能改善痤疮小鼠模型耳部的皮损及病理改变, 降低 TLR4、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达, 且痤疮丙酸杆菌诱导的 HacaT 细胞经叶黄素处理后能降低 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、MMP-3、MMP-13 蛋白表达、抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$  等炎症因子释放, 然而使用 NLRP3 激活剂干预后, 上述蛋白表达和炎症因子水平升高, 部分逆转叶黄素的抑制作用, 证实叶黄素通过抑制 NLRP3 信号通路发挥作用。

3.1.7 大黄素 大黄素的生物活性呈现多维度、多靶点特征, 其作用机制涵盖抑制炎症信号通路、调节氧化应激平衡、器官保护等领域<sup>[40]</sup>。Liu 等<sup>[41]</sup>研究进一步证实, 大黄素可多靶点发挥抗痤疮作用, 其通过降低增殖细胞核抗原 (proliferating

cell nuclear antigen, PCNA) 表达, 调控 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白、Caspase-3 表达, 抑制 SZ95 细胞增殖并诱导细胞凋亡; 同时剂量依赖性地阻断胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 激活的磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 叉头框 O (forkhead box O, FoxO) 信号通路, 降低 p-Akt、

p-FoxO1 水平, 抑制皮脂腺细胞脂质过度生成, 且与 PI3K 抑制剂联合使用时对该信号通路的抑制作用可叠加; 此外, 大黄素还能抑制痤疮丙酸杆菌诱导的 NLRP3 炎症小体激活, 降低 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 蛋白表达, 缓解痤疮炎症级联反应。

中药活性成分对痤疮 NLRP3 炎症小体的调节作用见表 1。

表 1 中药活性成分对痤疮 NLRP3 炎症小体的调节作用

成分	来源中药	研究对象	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
黄芩苷	黄芩	SD 大鼠, THP-1 细胞	体内: 25、50、100 mg/kg 体外: 75、150、300 $\mu$ mol/L	ERK、JNK、p38、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65、NLRP3、pro-Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平降低	抑制 NF- $\kappa$ B/MAPK 信号通路和 NLRP3 活化	[30]
黄芩素	黄芩	SD 大鼠	体内: 25、50、100 mg/kg	TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NLRP3、Caspase-1、MMP-2 水平降低	抑制 NLRP3 活化	[31]
槐属二氢黄酮 G	苦参	ICR 小鼠	体内: 2.5%、20 $\mu$ L	NLRP3、Caspase-1 表达降低	抑制 NLRP3 活化	[33]
五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素	五味子	THP-1 细胞	体外: 10 $\mu$ mol/L	阻断 K <sup>+</sup> 外流, 抑制 mtROS 产生和 ATP 释放, NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 表达降低	抑制 NLRP3 活化和细胞焦亡	[34]
高莨菪定碱 A	石斛	ICR 小鼠, THP-1 细胞	体内: 5、10 g/L 体外: 5、20、40 $\mu$ mol/L	ERK、JNK、p38、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65、mtROS、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平降低, HO-1、NQO1 活性升高	抑制 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路和 NLRP3 活化, 激活 Nrf2 信号通路	[35]
甘草查尔酮 A	甘草	C57BL/6 小鼠, 小鼠巨噬细胞、人 SZ95 皮脂腺细胞	体内: 1.25%、2.5%、20 $\mu$ L 体外: 1、5、10、20 $\mu$ mol/L	ASC、Caspase-1、NLRP3、mtROS、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平降低	抑制 NLRP3 活化	[38]
叶黄素	黄芪	ICR 小鼠, Hacat 细胞	体内: 20 g/L 体外: 7.5、15 $\mu$ mol/L	TLR4、MMP-3、MMP-13、GSDMD、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 水平降低	抑制 TLR4/NLRP3/Caspase-1 信号通路、抑制细胞焦亡	[27]
大黄素	大黄	人 SZ95 皮脂腺细胞	体外: 25、50、100 $\mu$ mol/L	PCNA、Bcl-2、PI3K、p-Akt、p-FoxO1、NLRP3、Caspase-1、Caspase-3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平降低	抑制皮脂腺细胞增殖、诱导凋亡、抑制脂质合成、抑制 NLRP3 活化	[41]

### 3.2 中药复方

3.2.1 清热解毒类 复方黄柏液由黄柏、连翘、蒲公英、金银花、蜈蚣组成, 是临床治疗寻常痤疮的常用复方<sup>[42]</sup>。前期机制研究已证实, 复方黄柏液通过激活腺苷单磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶标 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路来抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 具体表现为 p-AMPK、雌二醇 (estradiol, E2) 表达升高, 睾酮 (testosterone, T)、p-mTOR、NLRP3、Caspase-1 表达降低<sup>[43]</sup>。马贞<sup>[44]</sup>通过临床研究发现, 复方黄柏液能降低痤疮患者血清 IL-6、IL-8、NLRP3、Caspase-1 水平, 提高皮肤角质层含水量, 促进角质细胞间脂质双层结构恢复, 从而恢复受损的皮肤屏障功能, 减轻炎症反应, 提高患者生活质量。加减枇杷清肺饮为古方枇杷清肺饮再造之良

方, 紧扣肺经热盛这一病机。陈茜等<sup>[45]</sup>以痤疮丙酸杆菌诱导建立痤疮小鼠模型, 给予加减枇杷清肺饮灌胃干预 7 d 后发现, 小鼠皮损处 NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  降低。因此推测加减枇杷清肺饮治疗痤疮的作用机制可能与调控 NLRP3 炎症小体介导的免疫炎症有关。

3.2.2 清热利湿类 清肺愈疮方根据岭南人体质与岭南痤疮发病特点, 由黄芩、枇杷叶、白花蛇舌草等构成, 具有清热祛湿功效<sup>[46]</sup>。方芳<sup>[47]</sup>通过体内外实验证实, 清肺愈疮方能抑制 TLR2 受体的转录与蛋白表达, 减少 NF- $\kappa$ B 信号通路关键分子 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化降解及 p65 亚基的核易位, 从而阻断 TLR2/NF- $\kappa$ B 信号通路的异常活化; 进一步研究表明, 清肺愈疮方能有效抑制痤疮丙酸杆菌感染 THP-1 细胞诱发的细胞焦亡, 其机制为减少 mtROS 产生, 进而抑制 NLRP3 炎症小体组装。

3.2.3 活血化癥类 龙珠软膏由人工麝香、人工牛黄、珍珠、琥珀、硼砂、冰片等多种名贵中药材组成，具有清热解毒、活血化癥、消肿止痛等功效<sup>[48]</sup>。韩学斌等<sup>[49]</sup>采用痤疮丙酸杆菌联合人工皮脂建立小鼠痤疮模型，通过转录组学测序分析得出，差异基因富集于NOD样受体信号通路，并在此基础上进行实验验证，发现NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路相关蛋白和基因表达均受到抑制，小鼠皮肤炎症浸润减轻。三黄凝胶的功效为清热解毒、化癥生肌，对中重度痤疮临床疗效确切<sup>[50]</sup>。杜雪洋等<sup>[51]</sup>通过实验证实，三黄凝胶能改善痤疮大鼠耳廓组织中线粒体水肿、部分线粒体膜破裂等病理组织损伤，降低耳廓组织TLR2、TLR4、NLRP3、ASC、Caspase-1表达。表明抑制TLRs/NLRP3信号通路的异常激活是三黄凝胶治疗痤疮的作用机制之一。复方桑叶消癥凝胶的主要成分为桑叶、柿叶、川芎，三药配伍共奏清热凉血、活血散结之功。陈茜等<sup>[52]</sup>建立小鼠耳廓痤疮模型，同样证实TLR2信

号通路与NLRP3炎症小体一起参与痤疮丙酸杆菌诱导机体免疫应答过程。

3.2.4 补益肝肾类 加味定经汤是由《傅青主女科》中的定经汤化裁而来，全方以“肝肾同源”理论为核心，共奏补益补肾、养血开郁之功效。动物实验发现，加味定经汤对痤疮模型大鼠的干预作用呈现多靶点、系统性调控特征，既能降低痤疮模型大鼠耳部皮损组织ROS、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平，升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性，减少脂质过氧化损伤；又能抑制NLRP3炎症小体激活，减少IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子的分泌，最终逆转皮损组织中皮脂腺异常增生、胶原过度沉积及纤维化等病理改变。提示加味定经汤作用的机制与抗氧化应激及抗炎密切相关<sup>[53]</sup>。

中药复方对痤疮NLRP3炎症小体的调节作用见表2。

表2 中药复方对痤疮NLRP3炎症小体的调节作用

中药复方	组成	研究对象	给药剂量	主要生物学效应表达	作用机制	文献
复方黄柏液	黄柏、连翘等	SD大鼠	体内:5 mL	T、p-mTOR、NLRP3、Caspase-1、TNF- $\alpha$ 、IL-8水平降低，E2、p-AMPK水平升高	激活AMPK/mTOR信号通路，抑制NLRP3活化	[43]
加减枇杷清肺饮	枇杷叶、桑白皮等	ICR小鼠	体内:12.95、25.9、51.8 g/kg	NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 水平降低	抑制NLRP3活化	[45]
清肺愈癥方汤	黄芩、枇杷叶等	SD大鼠、THP-1细胞	体内:4.4、8.8、17.6 g/kg 体外:125、250、500 $\mu$ g/mL	p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-p65、NLRP3、Caspase-1、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-18、mtROS水平降低	抑制TLR2/NF- $\kappa$ B信号通路、NLRP3活化和细胞焦亡	[47]
龙珠软膏	人工麝香、人工牛黄等	C57BL/6小鼠	体内:10、20、40 mg	NLRP3、Caspase-1、ASC、p-NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B、MMP-3、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平降低	抑制NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路	[49]
三黄凝胶	黄芩、黄连等	Wistar大鼠	体内:70、140、280 mg/g	TLR2、TLR4、NLRP3、ASC、Caspase-1水平降低	抑制TLRs/NLRP3信号通路	[51]
复方桑叶消癥凝胶	桑叶、柿叶等	ICR小鼠	涂抹厚度1~2 mm	TLR2、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$ 水平降低	抑制NLRP3活化	[52]
加味定经汤	菟丝子、白芍等	SD大鼠	体内:8.1、16.2、31.4 g/kg	TLR2、MyD88、NF- $\kappa$ B、NLRP3、Caspase-1、ROS、MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平降低，SOD活性升高	抑制TLR2/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路	[53]

#### 4 结语与展望

基于NLRP3炎症小体对痤疮发病及发展的重要影响，本文总结了近年来通过调控NLRP3炎性小体治疗痤疮的中药活性成分及复方，涉及TLRs、NF- $\kappa$ B、MAPK、Nrf2等信号通路。目前治疗多从热、湿、瘀、虚入手，相关中药可通过抑制炎症因子释放，降低ROS水平，减少K<sup>+</sup>外流等多种途径影响NLRP3炎性小体的激活及信号传导以治疗痤疮。虽然中医药通过NLRP3炎性小体对痤疮发挥作用的机制研究方面已经取得很大进展，但是仍存

在部分问题有待解决。首先，当前研究与中医理论融合不深，关于中医辨证表观指标涉及较少，多数研究未充分结合痤疮不同证型及病程阶段的特点，对NLRP3信号通路生物标志物动态演变特征缺乏研究，且局限于动物、细胞实验，缺乏高质量临床循证研究；其次，痤疮发病机制复杂，涉及激素、微生物、免疫等多个层面，NLRP3炎症小体是否串联这些因素的核心机制，尚未得到完全证实。此外，现有研究尚未明确较精准的量效关系，缺乏不同病程阶段剂量梯度的比较，也无法完全排除高剂

量下的非特异性抗炎效应,不同给药方式的疗效缺乏明确数据支持,安全性与功效性评价仍需充足临床研究进一步验证。

鉴于此,未来应在中医理论指导下,开展多中心、大样本的临床随机对照试验,构建融合深度学习预测模型与多组学纵向监测的动态闭环管理系统,整合皮肤微生物组成、代谢组学表型及炎症相关基因多态性等客观指标,动态评估中药在不同证型痤疮患者中的疗效差异,构建连接中医辨证与现代机制的中医证据体系;在探索过程中,可引入皮肤类器官等三维组织模型,模拟更接近人体的病理环境,持续监测炎症小体激活及下游信号变化,深入挖掘信号通路间的交叉调控网络;为确保研究成果的临床转化价值,需开展详尽的药物毒理学评估,同时进行制剂工艺优化,开发适合局部外用的纳米经皮制剂高效递送系统,为临床治疗皮肤疾病提供一套更为安全、精准且高效的中医药治疗痤疮策略。

#### 参考文献:

[1] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2019修订版)[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 583-588.

[2] Deng J, Peng S X, Yang F Y, et al. Global pattern, trend, and cross-country health inequality of adult acne aged 25 years from 1990 to 2021, a comprehensive analysis for global burden of disease and global dietary database[J]. *J Health Popul Nutr*, 2025, 44(1): 238.

[3] Forraz N, Bize C, Desroches A L, et al. The world's first acne dysbiosis-like model of human 3D *ex vivo* sebaceous gland colonized with *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis*[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2183.

[4] Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne[J]. *Clin Dermatol*, 2017, 35(2): 163-167.

[5] 李玲, 陈彩凤, 陈黎, 等. 寻常性痤疮患者皮损感染病原菌及NF- $\kappa$ B p50 mRNA、NF- $\kappa$ B p65 mRNA、SP、NLRP3水平与病情的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(7): 1010-1015.

[6] Shen C, Wang Q Z, Shen Z Y, et al. Genetic association between the NLRP3 gene and acne vulgaris in a Chinese population[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2019, 44(2): 184-189.

[7] Xu W, Huang Y, Zhou R B. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(4): 341-355.

[8] 卫博文, 高晶月, 刘维, 等. 金藤清痹颗粒治疗急性痛风性关节炎的作用机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(21): 7086-7095.

[9] Fu J N, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome

assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.

[10] Lu A, Magupalli V G, Ruan J B, et al. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes[J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1193-1206.

[11] Brydges S D, Broderick L, McGeough M D, et al. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(11): 4695-4705.

[12] 高海洋, 张金存, 陈曦, 等. 基于TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路探讨柴胡皂苷B2对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J]. 中成药, 2024, 46(6): 2053-2057.

[13] 张坦. NLRP3炎症小体活化机制研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(7): 903-909.

[14] Kim H J, Lee Y S, Lee B S, et al. NLRP3 inflammasome activation and NETosis positively regulate each other and exacerbate proinflammatory responses; implications of NETosis inhibition for acne skin inflammation treatment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(5): 466-478.

[15] Spittaels K J, van Uytvanghe K, Zouboulis C C, et al. Porphyrins produced by acneic *Cutibacterium acnes* strains activate the inflammasome by inducing K<sup>+</sup> leakage[J]. *iScience*, 2021, 24(6): 102575.

[16] ElAttar Y, Mourad B, Alngomy H A, et al. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(10): 4864-4870.

[17] Shimizu M, Takei S, Mori M, et al. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin-18 in autoinflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 951535.

[18] 李晓娟, 林新瑜, 沈柱, 等. 白介素-1 $\beta$ 及NOD样受体蛋白3在痤疮炎症反应中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(4): 413-418.

[19] 李晓娟, 林新瑜, 沈柱, 等. 白介素-18及NOD样受体蛋白3炎性小体在痤疮发病中的作用研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(1): 66-70.

[20] Ziehr B K, MacDonald J A. Regulation of NLRPs by reactive oxygen species; A story of crosstalk[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(8): 119823.

[21] Bungau A F, Radu A F, Bungau S G, et al. Oxidative stress and metabolic syndrome in acne vulgaris: Pathogenetic connections and potential role of dietary supplements and phytochemicals[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 115003.

[22] Li X X, Luo S, Chen X Y, et al. Adipose-derived stem cells attenuate acne-related inflammation via suppression of NLRP3 inflammasome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 334.

[23] Yang S Y, Jiang Y, Yu X Q, et al. Polyphyllin I inhibits *Propionibacterium acnes*-induced IL-8 secretion in HaCaT cells by downregulating the CD36/NOX1/ROS/NLRP3/IL-1 $\beta$  pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1821220.

[24] Dominic A, Le N T, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(10-12): 784-796.

- [25] Xiong H J, Li X, Mou X Z, *et al.* Syringic acid suppresses *Cutibacterium acnes*-induced inflammation in human keratinocytes *via* regulating the NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling axis by activating PPAR $\gamma$ /Nrf2-antioxidant pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112708.
- [26] Rathkey J K, Zhao J J, Liu Z H, *et al.* Chemical disruption of the pyroptotic pore-forming protein gasdermin D inhibits inflammatory cell death and sepsis[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(26): eaat2738.
- [27] Chen Y, Yi S, Wang Q, *et al.* Lutein attenuates *Propionibacterium acnes*-induced inflammation by inhibiting pyroptosis of human keratinocyte cells *via* TLR4/NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109937.
- [28] Yang S X, Xiao W L, Zhang X J. Essential oil of *Saposhnikovia divaricata* mitigates *Cutibacterium acnes*-induced inflammatory acne *via* Nrf2 pathway activation and NF- $\kappa$ B pathway inhibition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355 (Pt A): 120647.
- [29] 张雨薇, 王远红. 中药黄芩及其活性成分治疗皮肤病的研究进展[J]. *环球中医药*, 2026, 19(1): 175-184.
- [30] Fang F, Xie Z P, Quan J Y, *et al.* Baicalin suppresses *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation by downregulating the NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway and inhibiting activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(12): e9949.
- [31] 毛俊涛, 徐丽梅, 曹 牧, 等. 黄芩素调控 NLRP3 炎性小体对痤疮的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(7): 1039-1043.
- [32] 贺艳慧, 孙 玲, 戴 红, 等. 中药专利复方治疗湿疹用药规律分析[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(5): 990-994.
- [33] 谢媛媛. 苦参成分槐属二氢黄酮 G 对寻常痤疮炎症小鼠模型的效应及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2025.
- [34] Guo M M, An F L, Yu H Y, *et al.* Comparative effects of schisandrin A, B, and C on *Propionibacterium acnes*-induced, NLRP3 inflammasome activation-mediated IL-1 $\beta$  secretion and pyroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 129-136.
- [35] Gong L Z, Xu J Y, Guo M M, *et al.* Octahydroindolizine alkaloid Homocrepidine A from *Dendrobium crepidatum* attenuate *P. acnes*-induced inflammatory *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118455.
- [36] 宁建涛, 邓 翔, 陈 莉, 等. 基于药载一体的甘草外囊泡样颗粒负载甘草查尔酮 A 纳米给药系统的构建及体外抗炎评价[J]. *药学报*, 2025, 60(4): 1147-1155.
- [37] Schoelermann A M, Weber T M, Arrowitz C, *et al.* Skin compatibility and efficacy of a cosmetic skin care regimen with licochalcone A and 4-t-butylcyclohexanol in patients with rosacea subtype I[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30 (Suppl 1): 21-27.
- [38] Yang G, Lee H E, Yeon S H, *et al.* Licochalcone A attenuates acne symptoms mediated by suppression of NLRP3 inflammasome[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2551-2559.
- [39] Oh J, Kim J H, Park J G, *et al.* Radical scavenging activity-based and AP-1-targeted anti-inflammatory effects of lutein in macrophage-like and skin keratinocytic cells[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 787042.
- [40] 刘 磊, 林家茂, 王 荣, 等. 大黄有效成分抗肿瘤作用的研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(12): 4070-4074.
- [41] Liu S, Luo X H, Liu Y F, *et al.* Emodin exhibits anti-acne potential by inhibiting cell growth, lipogenesis, and inflammation in human SZ95 sebocytes[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21576.
- [42] 王晓萌, 王秀娟, 高恒宇, 等. 轻中度痤疮应用复方黄柏液涂剂治疗前后面部微生物群落变化[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(10): 1119-1125.
- [43] 李 耕, 蒋晓蕾, 禹 红. 基于 AMPK/mTOR/NLRP3 信号通路探究复方黄柏液对痤疮丙酸杆菌诱导的皮肤炎症的影响[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(10): 829-837.
- [44] 马 贞. 复方黄柏液联合多西环素治疗炎症性痤疮患者疗效及安全性分析[J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(7): 1156-1158.
- [45] 陈 茜, 刁庆春, 韩晓凤, 等. 加减枇杷清肺饮对 ICR 小鼠痤疮模型 NLRP3 炎性小体及其下游因子的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(1): 52-55.
- [46] 李绮玲, 刘子君, 庄恒纯, 等. 杨柳论治痤疮经验[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5605-5607.
- [47] 方 芳. 基于经典细胞焦亡途径探讨清肺愈瘰方改善痤疮炎症的分子机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [48] 张壤之, 朱俊兰, 孙兴进. 清热暗疮胶囊联合龙珠软膏治疗寻常痤疮的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(10): 133-135; 142.
- [49] 韩学斌, 张 华, 余佳玥, 等. 龙珠软膏调控表皮微生物和 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路治疗痤疮的作用机制[J]. *医药导报*, 2026, 45(2): 171-179.
- [50] 伍筱铭, 王思农, 刘 青, 等. 三黄凝胶联合红蓝光外治 II、III 级痤疮的疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32(1): 119-122.
- [51] 杜雪洋, 牛凡琪, 董小平, 等. 三黄凝胶调控 TLRs/NLRP3 信号通路改善大鼠痤疮模型的作用机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(6): 741-749.
- [52] 陈 茜, 江 阳, 吕 静, 等. 复方桑叶消痤疮凝胶对 ICR 小鼠痤疮模型炎性改善作用及抗炎机制初探[J]. *云南中医中药杂志*, 2021, 42(11): 65-70.
- [53] 刘 颖, 萧 闵, 周密思, 等. 加味定经汤调控 TLR2/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路减轻痤疮大鼠炎性皮损[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(15): 60-68.