

·博硕园地·

基于 TLR-2/p38MAPK/NF- κ B 通路探讨茶素柠檬合剂 对痤疮模型大鼠的抗炎机制

傅思凡¹, 陈腾翔¹, 陈子馨¹, 罗文川¹, 肖丽涓¹, 陈志惠¹, 南丽红¹, 林宝珍^{2*}

(1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 福建中医药大学附属人民医院, 福建 福州 350004)

摘要: 目的 基于 Toll 样受体 2(TLR-2)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)/核因子- κ B(NF- κ B)通路探讨茶素柠檬合剂对痤疮模型大鼠的抗炎机制。方法 将 32 只 6 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠按随机数字表法分为正常组 8 只, 其余 24 只采用痤疮表皮杆菌液左耳皮内注射联合腹腔注射的方法建立耳廓痤疮模型。造模干预结束后进行病理评级, 以皮损评分 ≥ 1 级作为造模成功的评判标准。造模成功后, 将 24 只大鼠按随机数字表法分为模型组、茶素柠檬合剂组和维 A 酸组, 每组 8 只。茶素柠檬合剂组于大鼠左耳廓正反两面均匀涂抹 0.5 mL 茶素柠檬合剂; 维 A 酸组同法均匀涂抹 0.2 mL 维 A 酸乳膏; 正常组与模型组则同法涂抹 0.2 mL 无菌生理盐水。各组均局部给药 1 次/d, 连续干预 14 d。采用游标卡尺和苏木素-伊红(HE)染色分别检测耳廓肿胀度和组织形态病理学改变; 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清白细胞介素-17(IL-17)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)含量; 采用免疫组化法检测耳廓组织中 TLR-2 和 p38MAPK 的蛋白表达水平; 采用 Western blot 检测耳廓组织中核因子- κ B p65 亚基(NF- κ B p65)核蛋白表达和核因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)磷酸化水平。结果 与正常组比较, 模型组耳廓给药后厚度和耳肿胀度均显著增加($P < 0.05$), 耳廓组织表皮角化过度并增厚, 真皮层可见明显的炎症细胞浸润和毛细血管扩张, 血清 IL-17 和 GM-CSF 含量以及耳廓组织中 TLR-2 和 p38MAPK 蛋白表达水平、NF- κ B p65 核蛋白相对表达量及 I κ B 磷酸化水平均显著升高($P < 0.05$); 与模型组比较, 茶素柠檬合剂组和维 A 酸组耳廓给药后厚度和耳肿胀度均显著下降($P < 0.05$), 表皮角化程度及炎症细胞浸润均明显减轻, 血清 IL-17 和 GM-CSF 含量以及耳廓组织中 TLR-2 和 p38MAPK 蛋白表达水平、NF- κ B p65 核蛋白相对表达量及 I κ B 磷酸化水平均显著下降($P < 0.05$), 且茶素柠檬合剂组和维 A 酸组上述指标组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 茶素柠檬合剂通过抑制 TLR-2/p38MAPK/NF- κ B 通路激活, 减少炎症因子释放, 进而抑制痤疮表皮杆菌诱导的炎症反应, 减轻组织的炎症损伤。

关键词: 痤疮; 茶素柠檬合剂; 炎症反应; TLR-2/p38MAPK/NF- κ B 通路

痤疮是一种累及毛囊与皮脂腺的慢性炎症性皮肤病, 其炎症反应的持续激活是导致组织损伤和病情进展的核心因素^[1-2]。目前主要以抗炎、抑制毛囊皮脂腺分泌和调节毛囊皮脂腺导管异常角化等治疗为主, 但往往伴随耐药性、毒副作用及高复发率等问题, 临床使用存在一定局限^[3]。相较而言, 中医外治法在痤疮治疗中展现出独特优势, 具备不良反应少、操作简单和患者依从性高的特点。茶素柠檬合剂是由茶枯、柠檬、橄榄叶、姜黄、苦参、乳香、皂角刺及枇杷叶等多味中药配伍, 并基于微生物发酵技术研制的局部外用喷剂^[4]。课题组前期研究发现, 该合剂可显著降低耳廓痤疮模型大鼠血清及病灶组织内炎症介质表达水平, 发挥明确的抗炎消肿功效^[5-6], 但其深层分子作用机制仍有待阐明。

现有研究表明, 痤疮表皮杆菌(*Cutibacterium acnes*)感染导致的皮肤炎症与痤疮的发病密切相关^[5]。当痤疮表皮杆菌入侵机体后, 被 Toll 样受体

2(TLR-2)特异性识别, 进而激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)与核因子- κ B(NF- κ B)等下游信号通路, 诱导炎症因子大量释放, 形成炎症级联反应并恶化毛囊周围炎症微环境, 最终促进痤疮的发生、发展^[7-8]。基于此, 本研究通过建立耳廓痤疮大鼠模型, 探讨茶素柠檬合剂通过 TLR-2/p38MAPK/NF- κ B 通路发挥抗炎作用的机制, 为茶素柠檬合剂外用治疗痤疮提供科学依据。

1 实验材料

1.1 实验动物 SPF 级 6 周龄 SD 雄性大鼠 32 只, 初始体质量(180 ± 20)g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(沪)2022-0004, 实验动物使用许可证号: SYXK(闽)2023-0004, 饲养于福建中医药大学 SPF 级实验动物中心。大鼠按每日常规标准供给饮水和饲料, 饲养环境温度(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~70%, 昼夜周期 12 h/12 h。本实验严格遵守国家实验动物卫生指导使用原则, 并已通过福建中医药大学实验伦理委员会审批(审批号: FJTTCMIACUC 2023149)。

1.2 实验药物 0.1% 维 A 酸乳膏(山东良福集团

制药有限公司,货号:240808);茶素柠檬合剂(福建益和康生物科技有限公司,货号:230518);白细胞介素(IL)-17酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(货号:ZC-36387)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)ELISA试剂盒(货号:ZC-36294)均购自上海茁彩生物科技有限公司;疮疱表皮杆菌液(北京北纳创联生物技术研究院,货号:BNCC362517);核因子- κ B p65亚基(NF- κ B p65)抗体(美国Santa Cruz Biotechnology公司,货号:sc-136548);核因子- κ B抑制蛋白(I κ B)抗体(货号:YA350)、磷酸化核因子- κ B抑制蛋白(p-I κ B)抗体(货号:YA183)均购自美国MedChemExpress公司;核纤层蛋白B1(Lamin B1)抗体(英国Abcam公司,货号:ab65986); β -actin抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号:66009-1);TLR-2抗体(武汉爱博泰克生物科技有限公司,货号:A11225);p38MAPK抗体(英国Cohesion Biosciences公司,货号:CPA5060);HRP标记的二抗试剂盒(美国Cell Signal Technology公司,货号:7076P2)。

1.3 实验仪器 化学发光成像系统(美国Bio-Rad公司,型号:ChemiDoc XRS+);石蜡切片机(美国赛默飞世尔科技公司,型号:HM 325);光学显微镜(德国Leica公司,型号:DM4000B LED);酶标仪(瑞士帝肯公司,型号:Infinite 200PRO);高速冷冻离心机(德国艾本德股份公司,型号:5418R)。

2 实验方法

2.1 分组、造模与鉴定 经1周标准化环境适应后,将32只健康SD大鼠按随机数字表法分出正常组8只,其余24只作为造模组。造模组参照前期研究方法^[4]制备耳廓痤疮模型,并根据痤疮病变分级。大鼠经腹腔注射3%戊巴比妥钠1 mL/kg完成麻醉,于左耳廓皮内注射50 μ L疮疱表皮杆菌液(6×10^7 CFU/mL),1次/d,连续3 d;自第3天起,腹腔注射1 mL同浓度菌液,1次/d,连续7 d。正常组大鼠在同一时间点,于左耳廓皮内及腹腔分别注射等体积的无菌生理盐水。造模干预结束后进行病损评级,以皮损评分 ≥ 1 级作为造模成功的评判标准。皮损评判分级标准^[9]:1级为局部皮肤颜色改变,毛细血管扩张,耳廓轻微增厚;2级为皮肤表面粗糙干燥,耳廓增厚变硬、轻度红肿;3级为皮肤表面粗糙,耳廓增厚情况加重,触之较硬,皮肤明显红肿且皮温升高。

2.2 给药干预 造模结束后,将造模成功的24只大鼠再次按随机数字表法分为模型组8只、茶素柠檬合剂组8只和维A酸组8只。由于茶素柠檬合剂与维A酸乳膏的制剂工艺、制剂性质及载药量不同,经课题组前期研究确定二者的给药体积分别为0.5 mL和0.2 mL^[4]。茶素柠檬合剂组将0.5 mL茶

素柠檬合剂均匀涂抹于大鼠左耳廓正反两面;维A酸组同法涂抹0.2 mL维A酸乳膏。考虑到无菌生理盐水流动性较强,涂抹体积过大易发生流失,正常组和模型组参照维A酸组的处理体积,同法涂抹0.2 mL无菌生理盐水。各组均局部给药1次/d,连续干预14 d。

2.3 取样 于末次给药结束2 h后,将4组大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠1 mL/kg麻醉。参照前期研究^[4]行腹主动脉采血致死。采集的动脉血于室温静置1 h,经3 000 r/min离心15 min分离血清,分装备用,并将其储存至-80 $^{\circ}$ C冰箱中,用于后续ELISA法检测。随后迅速剪取大鼠左耳廓皮损组织,部分组织样本置于4%甲醛溶液中进行固定24 h,常规脱水、包埋制备组织蜡块,用于苏木素-伊红(HE)染色病理形态学观察及免疫组化检测;剩余耳廓组织置于冻存管,经液氮速冻后转至-80 $^{\circ}$ C冰箱保存,用于Western blot检测。

2.4 观察指标

2.4.1 耳廓肿胀度检测 分别于造模前和末次给药2 h后,由同一名对实验分组不知情的实验人员采用游标卡尺于大鼠左耳廓同一固定标记处(最宽处中点)进行厚度测量。为规避软组织受压形变产生的操作误差,每次测量均在恒定压力下重复进行3次操作并取其平均值。最终通过对比4组大鼠不同时间点耳廓的厚度变化,计算耳肿胀度:耳肿胀度=给药后厚度-造模前厚度,以评估4组干预手段对局部肿胀的改善情况。

2.4.2 耳廓组织HE染色及光学显微镜观察 将前期制备的耳廓组织蜡块进行连续切片,每片厚度4 μ m,常规脱蜡至水。切片置于苏木素染液染色2 min,经纯水冲洗分化后,滴加伊红染液染色1 min。切片经37 $^{\circ}$ C烘箱烘干,待切片完全干燥,采用中性树脂封片。置于光学显微镜下观察耳廓组织形态病理学改变。

2.4.3 ELISA法检测血清IL-17和GM-CSF含量 严格遵循试剂盒说明书进行操作。采用ELISA法检测大鼠血清中IL-17和GM-CSF含量。

2.4.4 免疫组化法检测耳廓组织中TLR-2和p38MAPK蛋白表达水平 各组随机选取5只大鼠耳廓组织进行连续切片,每片厚度4 μ m,常规脱蜡至水。切片置于柠檬酸钠修复液中行微波抗原修复,待自然冷却后,滴加内源性过氧化物酶阻断液孵育10 min。随后采用5%牛血清白蛋白(BSA)进行封闭30 min。封闭结束后,分别滴加TLR-2一抗(1:200)和p38MAPK一抗(1:100),于室温孵育2 h。一抗孵育后,用PBS洗涤2次,每次3 min,随后用PBST洗涤3 min。洗涤完毕后,采用Elivision法,滴

加反应增强液并于室温下孵育 20 min,随后滴加二抗,于室温下孵育 30 min。二抗孵育后,滴加显色工作液,室温避光孵育至棕色沉淀出现时终止显色,随后经苏木素复染、磷酸盐缓冲液返蓝,并用 95%乙醇浸泡 5~6 s,晾干后,使用中性树胶封片。以棕黄染色为阳性标志,利用光学显微镜对各组耳廓组织进行图像采集。采用 ImageJ 软件分析计算每张切片视野内阳性染色面积占比,以评估 TLR-2 和 p38MAPK 蛋白表达水平。

2.4.5 Western blot 检测耳廓组织中 NF-κB p65 核蛋白相对表达量和 IκB 磷酸化水平 各组随机选取 3 只大鼠左耳廓组织,严格按照试剂盒说明书分别抽提左耳廓组织总蛋白和核蛋白,采用 BCA 法定量蛋白浓度。配制 SDS-PAGE 凝胶,凝固后取变性后蛋白质 10 μL/孔进行上样,将总蛋白与核蛋白样本分别置于不同泳道进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离。电泳结束后,将目的蛋白进行切胶并转印至 PVDF 膜上,用 5%脱脂牛奶于摇床上封闭孵育

60 min,分别加入 NF-κB p65 抗体(1:1 000)、IκB 抗体(1:1 000)、p-IκB 抗体(1:1 000)、Lamin B1 抗体(1:1 000)、β-actin 抗体(1:20 000)4 ℃摇床孵育过夜。次日,采用 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。洗涤完成后,加入对应二抗(1:3 000)室温孵育。再次以 TBST 充分洗膜后,滴加 ECL 超敏化学发光液,置于化学发光成像系统中进行显影与图像采集。采用 ImageJ 软件分析各目的条带灰度值。以 β-actin 为总蛋白内参,Lamin B1 为核蛋白内参,计算目的蛋白的相对表达量。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,若方差齐,多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析,事后两两比较采用 LSD-*t* 检验;若方差不齐,则采用 Games-Howell 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结 果

3.1 4 组耳廓肿胀度比较 见表 1。

表 1 4 组耳廓肿胀度比较($\bar{x}\pm s$)

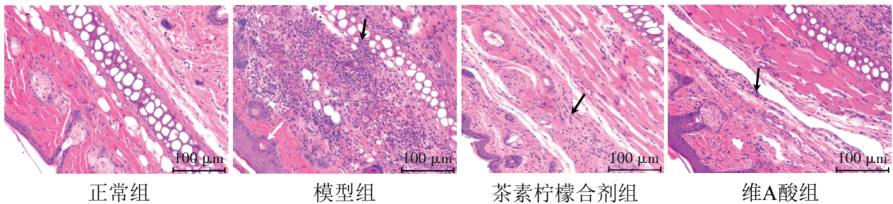
mm

组别	<i>n</i>	外观	造模前厚度	给药后厚度	耳肿胀度
正常组	8	皮肤表面正常	0.29±0.05	0.35±0.05	0.06±0.02
模型组	8	左耳廓皮肤粗糙变硬及红肿明显,耳廓显著增厚	0.30±0.08	0.97±0.14 ¹⁾	0.67±0.11 ¹⁾
茶素柠檬合剂组	8	左耳廓皮肤损症状明显改善,皮肤轻微红肿,耳廓质感较柔软	0.31±0.04	0.66±0.23 ¹⁾²⁾	0.35±0.21 ¹⁾²⁾
维 A 酸组	8	左耳廓皮肤轻微红肿,耳廓质感较柔软	0.29±0.07	0.63±0.17 ¹⁾²⁾	0.34±0.16 ¹⁾²⁾

注:与正常组比较,1) *P*<0.05;与模型组比较,2) *P*<0.05。

3.2 耳廓组织形态比较 正常组大鼠耳廓组织结构清晰,角质层较薄;模型组大鼠耳廓组织结构破坏明显,表皮角化过度并增厚,真皮层可见明显的

炎性细胞浸润和毛细血管扩张;茶素柠檬合剂组和维 A 酸组治疗后表皮角化程度及炎症细胞浸润均明显减轻。见图 1。



注:黑色箭头所指为炎症细胞;白色箭头所指为扩张的毛细血管。

图 1 4 组耳廓组织 HE 染色图(×200)

3.3 4 组血清 IL-17 和 GM-CSF 含量比较 见表 2。

表 2 4 组血清 IL-17 和 GM-CSF 含量比较($\bar{x}\pm s$) pg/mL

组别	<i>n</i>	IL-17	GM-CSF
正常组	8	5.66±0.57	262.91±26.68
模型组	8	8.70±0.55 ¹⁾	408.58±39.78 ¹⁾
茶素柠檬合剂组	8	7.26±0.80 ¹⁾²⁾	344.06±32.21 ¹⁾²⁾
维 A 酸组	8	6.58±0.71 ¹⁾²⁾	320.14±46.32 ¹⁾²⁾

注:与正常组比较,1) *P*<0.05;与模型组比较,2) *P*<0.05。

3.4 4 组耳廓组织中 TLR-2 和 p38MAPK 蛋白表达水平比较 正常组耳廓组织仅见少量棕褐色阳性颗粒;与正常组比较,模型组棕褐色阳性颗粒明显增多,TLR-2 和 p38MAPK 的蛋白表达水平均明显升高(*P*<0.05);与模型组比较,茶素柠檬合剂组和维 A 酸组棕褐色颗粒均明显减少,TLR-2 和 p38MAPK 表达水平均明显下降(*P*<0.05)。见图 2 和表 3。

3.5 4 组耳廓组织中 NF-κB p65 核蛋白表达相对量和 IκB 磷酸化水平比较 见图 3 和表 4。

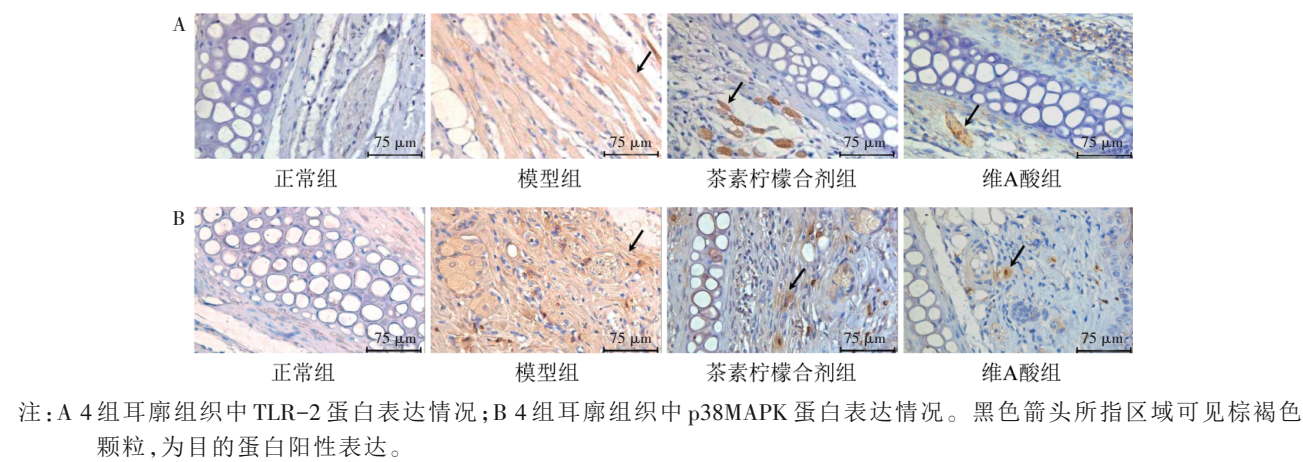


图2 4组耳廓组织中TLR-2和p38MAPK蛋白表达情况(×400)

表3 4组耳廓组织中TLR-2和p38MAPK蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	TLR-2	p38MAPK	%
正常组	5	1.06±0.60	1.12±0.17	
模型组	5	28.54±1.10 ¹⁾	31.79±1.92 ¹⁾	
茶素柠檬合剂组	5	10.10±2.51 ¹⁾²⁾	18.77±1.08 ¹⁾²⁾	
维A酸组	5	9.05±1.89 ¹⁾²⁾	14.96±3.35 ¹⁾²⁾	

注:与正常组比较,1) $P<0.05$;与模型组比较,2) $P<0.05$ 。

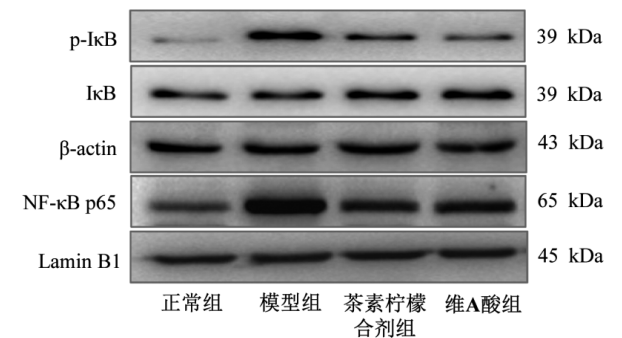


图3 4组耳廓组织中NF-κB p65核蛋白及IκB条带图

表4 4组耳廓组织中NF-κB p65核蛋白相对表达量及IκB磷酸化水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	NF-κB p65/ Lamin B1	p-IκB/IκB	
正常组	3	1.00±0.21	1.00±0.18	
模型组	3	2.95±0.79 ¹⁾	1.82±0.40 ¹⁾	
茶素柠檬合剂组	3	1.29±0.18 ²⁾	1.23±0.19 ²⁾	
维A酸组	3	1.79±0.30 ²⁾	1.20±0.35 ²⁾	

注:与正常组比较,1) $P<0.05$;与模型组比较,2) $P<0.05$ 。

4 讨论

痤疮作为一种多因素驱动的慢性毛囊皮脂腺炎症性疾病,其炎症反应的持续级联放大是推动病程进展的核心机制。因此,抑制炎症反应在痤疮治疗中至关重要^[10-11]。痤疮表皮杆菌是导致痤疮炎症的重要因素之一^[12-13]。中医外治法在痤疮干预中具有独特优势。茶素柠檬合剂功擅清热燥湿,消

肿排脓,活血化瘀。该合剂经现代微生物发酵技术转化,富含以茶皂素为代表的强效抗炎抑菌活性群^[14-15]。本研究基于致病菌诱导的大鼠耳廓痤疮模型,结果显示茶素柠檬合剂能够有效改善模型大鼠左耳廓皮损症状,显著降低耳廓厚度和肿胀度。组织形态学观察进一步证实,该合剂能明显改善表皮角化过度并增厚,减轻炎性细胞浸润和毛细血管扩张,其整体改善皮损的疗效与经典药物维A酸相当。

既往研究发现,疮疱表皮杆菌介导炎症免疫反应,可通过菌体表面的病原相关分子模式被天然免疫受体TLR-2识别,进而激活下游信号级联反应,促进炎症因子合成,损伤毛囊壁结构并引发丘疹、脓疱、结节等特征性皮损^[16-17]。在此过程中,疮疱表皮杆菌被TLR-2受体识别后,通过p38MAPK信号途径传递活化信号,诱导NF-κB的抑制蛋白IκB发生磷酸化并被降解,从而释放NF-κB,游离的NF-κB随即转位进入细胞核。NF-κB主要以p50/p65异源二聚体形式存在,其中仅p65亚基的C末端含有转录激活区域,能够启动下游靶基因表达,促进GM-CSF等炎症因子的表达与释放,进而引发炎症级联反应^[18-19]。此外,NF-κB异常活化能促使辅助性T细胞17(Th17)亚群分化及标志性细胞因子IL-17分泌增加,而高水平的IL-17又可激活NF-κB通路,进一步加重痤疮炎症反应^[20-21]。本研究结果提示,疮疱表皮杆菌感染显著上调了大鼠耳廓组织中TLR-2与p38MAPK表达水平,诱发IκB高度磷酸化,并导致大量NF-κB p65蛋白转位入核。经茶素柠檬合剂治疗后,不仅显著下调了上述靶标蛋白的异常表达及磷酸化水平,还有效阻断了NF-κB p65的核转位过程;同时,大鼠血清中IL-17和GM-CSF含量亦明显下降,表明该合剂对痤疮的炎症反应具有显著抑制作用,这与课题组前期研究结果一致^[4],进一步证实了该合剂可通过TLR-2/

p38MAPK/NF- κ B 通路发挥抗炎作用。

综上,茶素柠檬合剂发挥外用治疗痤疮、缓解炎性病理损伤的分子机制,与其靶向阻断 TLR-2/p38MAPK/NF- κ B 信号通路激活、抑制 NF- κ B p65 核转位并阻断下游 IL-17/GM-CSF 炎症因子释放的级联反应密切相关。但本研究仅初步探讨了其抗炎机制,尚未涉及痤疮发生、发展过程中皮脂腺异常分泌、毛囊角化异常、微生物群落失衡等其他关键病理环节。未来研究可进一步结合转录组学与蛋白质组学等非靶向筛选技术,系统解析信号调控网络;通过谱效关系分析及分子互作实验明确其直接作用靶点;同时,开展系统的皮肤药代动力学研究、长期安全性评价,为该合剂开发为安全有效的外用抗痤疮制剂提供更为全面、充分的实验依据。

参考文献

- [1] 李杰,黄潇锋,李海英. 痤疮患者药物依从性分析及其影响因素研究[J]. 中外医学研究, 2025, 23(7): 168-171.
- [2] 郎德休,廖勇,杨蓉娅. 痤疮丙酸杆菌的新命名及其与寻常痤疮的相关性[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(5): 394-397.
- [3] VAN ZUURENE J, FEDOROWICZ Z, CARTER B, et al. Interventions for rosacea [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2017(5): CD003262.
- [4] 林宝珍,陈子馨,罗文川,等. 茶素柠檬合剂抑制耳廓痤疮模型大鼠炎症反应的作用研究[J]. 福建中医药, 2024, 55(10): 20-23.
- [5] 王燕,刘明珠. 痤疮汤治疗痤疮的机制及对 p38MAPK 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3807-3810.
- [6] 代歆悦,莫子茵,高爱莉,等. 茶多酚诱导的 Nrf2 通路和自噬在痤疮发病机制中的作用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(2): 117-120.
- [7] BLASIUS A L, BEUTLER B. Intracellular toll-like receptors [J]. Immunity, 2010, 32(3): 305-315.
- [8] KIM J, OCHOA M T, KRUTZIK S R, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses [J]. J Immunol, 2002, 169(3): 1535-1541.
- [9] 林姗姗,金鑫,黄炜,等. 复方颠倒凝胶对大鼠耳廓痤疮模型治疗研究[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(5): 392-395.
- [10] REN X, ZHOU N, LI D Y, et al. Network pharmacology, transcriptomics, and biological validation reveal a lipid secretion inhibitory and anti-inflammatory mechanism of tanreqing gel in the treatment of acne [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 340: 119278.
- [11] 孙玉雯,程莹莹,尚津锋,等. 清热利湿中药调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制痤疮炎症和凋亡的机制研究[J]. 中国现代中药, 2025, 27(7): 1291-1299.
- [12] RIMON A, RAKOV C, LERER V, et al. Topical phage therapy in a mouse model of *Cutibacterium acnes*-induced acne-like lesions [J]. Nat Commun, 2023, 14: 1005.
- [13] YU Y, SHEN Y J, ZHANG S Y, et al. Suppression of *Cutibacterium acnes*-mediated inflammatory reactions by fibroblast growth factor 21 in skin [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3589.
- [14] 刘静,谢鹏飞,蔡延渠. 茶皂素对临床常见致病菌的抗菌活性及作用机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(5): 35-41.
- [15] 白春艳,孟达,张雅琼,等. 苦丁茶皂苷 D 对 ox-LDL 诱导的脂质积累和 LPS 诱导炎症的影响[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(8): 1092-1098.
- [16] JUGEAU S, TENAUD I, KNOLA C, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* [J]. Br J Dermatol, 2005, 153(6): 1105-1113.
- [17] DRÉNO B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31 (Suppl 5): 8-12.
- [18] KAWAI T, AKIRA S. TLR signaling [J]. Cell Death Differ, 2006, 13(5): 816-825.
- [19] PIAZZA S, MARTINELLI G, VRHOVSEK U, et al. Anti-inflammatory and anti-acne effects of *Hamamelis virginiana* bark in human keratinocytes [J]. Antioxidants, 2022, 11(6): 1119.
- [20] LIU T, ZHANG L Y, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation [J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2: 17023.
- [21] SHENG Y Y, WU T L, DAI Y Y, et al. 6-gingerol alleviates inflammatory injury in DSS-induced ulcerative colitis mice by regulating NF- κ B signaling [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 1944-1952.