天然自噬调节剂治疗皮肤炎症的研究进展

赵亚敏[1],刘蕴瑶[2],强磊[1]

(1.中国药科大学基础医学与临床药学学院天然药物国家重点实验室,江苏 南京 211198;2.中国医学科学院皮肤病研究所 江苏省皮肤疾病与性传播感染分子生物学重点实验室,江苏 南京 210042)

摘要:皮肤炎症是由免疫调节异常、环境物理刺激以及其他因素引起的一类皮肤疾病,其患病率与环境因素及遗传易感性密切相关。自噬通过调控炎症相关信号通路等机制参与多种皮肤炎症的发病过程。多种天然产物可通过调控自噬相关蛋白表达或激活 mTOR 通路等机制增强自噬,在炎症性皮肤疾病中显示出潜在的治疗价值。本文就当前天然自噬调节剂对常见皮肤炎症的治疗作用研究进展进行综述,旨在为其在皮肤炎症中的进一步研究和开发应用提供参考。

关键词:自噬;天然产物;皮肤炎症;自噬调节剂

中图分类号:R751.05　**文献标志码**:A　**文章编号**:2095-5375(2026)09-1040-08

doi:10.13506/j.cnki.jpr.2026.09.012

Research progress on effects of skin inflammation with natural autophagy modulators

ZHAO Yamin[1],*LIU Yunyao*[2],*QIANG Lei*[1]

(*1.State Key Laboratory of Natural Medicines,School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy,China Pharmaceutical University,Nanjing 211198,China;2.Jiangsu Key Laboratory of Molecular Biology for Skin Diseases and STIs,Institute of Dermatology,Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College,Nanjing 210042,China*)

Abstract:Skin inflammation is a type of skin disease caused by abnormal immune regulation,environmental physical stimulation,and other factors,with its incidence closely related to environmental factors and genetic susceptibility.Autophagy participates in the pathogenesis of various skin inflammations through many mechanisms,such as regulating inflammation-related signaling pathways.Many natural products can enhance autophagy by regulating the expression of autophagy-related proteins or activating the mTOR pathway,and they show a potential therapeutic value in inflammatory skin diseases.This article reviewed the current research progress on the therapeutic effects of natural autophagy modulators in common skin inflammations,aiming to provide a reference for further research and development of natural autophagy modulators in skin inflammation.

Key words:Autophagy;Natural products;Skin inflammation;Autophagy modulator

皮肤炎症是由环境、遗传和免疫等多种因素引起的一类皮肤疾病,涵盖了银屑病(psoriasis)、特应性皮炎(atopic dermatitis,AD)、过敏性接触性皮炎(allergic contact dermatitis,ACD)、日光性皮炎(solar dermatitis)和玫瑰痤疮(acne rosacea)等多种类型[1]。免疫调节异常导致的皮肤炎症造成了全球健康负担,世界卫生组织的统计数据表明,至 2021 年银屑病已影响全球超过 6 000 万人口[2]。同时,环境刺激所导致的皮肤炎症也逐年增加,紫外线暴露作为关键的环境致病因素,其诱发的日光性皮炎等皮肤疾病也受到广泛关注[3-4],其他因素导致的皮肤炎症也在全球多个地区造成了不同程度的疾病负担。自噬是细胞维持胞内蛋白质以及细胞器质量

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(No.SBK20250203392);中国博士后科学基金面上项目(No.2025M772145)

作者简介:赵亚敏,女,硕士生,研究方向:药理学,E-mail:zhao01131127@163.com

通信作者:强磊,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:基础医学、药理学、新药临床前评价,E-mail:lqiang@cpu.edu.cn

和数量稳态,保证细胞正常代谢和应激期间存活的重要过程[5]。研究表明,自噬可通过抑制炎症小体活化、调控促炎细胞因子释放等机制参与免疫稳态的维持,使其可能成为炎症性皮肤疾病的潜在治疗靶点[6]。天然产物由于其结构多样性和多靶点的药理作用,已成为新药开发的重要来源。其中,以海藻糖和棉子糖为代表的糖类化合物,以及以白藜芦醇为代表的多酚类化合物已被证明能够通过抑制mTOR信号通路或增强自噬通量,在炎症性皮肤病、光老化、衰老及肿瘤等疾病模型中表现出显著的自噬激活效应与治疗潜力[7-10]。此外,黄芩素、黄芪甲苷和氧化苦参碱等具有自噬抑制作用的天然化合物也具有良好的抗炎或抗肿瘤活性,其机制可能与调控自噬相关蛋白Beclin-1、p62和LC3的表达,或激活PI3K/Akt/mTOR通路有关[11-13]。本文就天然自噬调节剂对皮肤炎症的治疗作用进展进行综述,以期为该类疾病的天然药物研发及治疗策略提供新思路与理论支持。

1 皮肤炎症概述

皮肤炎症的发病过程涉及免疫和细胞代谢等多种调控机制。常见的相关疾病包括免疫调节异常引起的银屑病、特应性皮炎和过敏性接触性皮炎等,紫外线等物理刺激引起的日光性皮炎等,以及由微生物感染引发、皮肤屏障受损导致或伴随肿瘤发生的其他皮肤炎症。自噬作为细胞内重要的分解代谢过程,与自身免疫性疾病、代谢紊乱、感染和癌症等多种疾病的病理过程有关,对炎症反应的调控以及皮肤稳态的维持也起到关键作用[6,14-15]。

免疫异常导致的皮肤炎症发病机制复杂,不同疾病的发病过程均涉及多条信号通路的异常调控。银屑病是自身免疫异常引起的慢性炎症性皮肤疾病,主要表现为鳞屑性斑块或红斑,甚至可引发全身炎症反应进而导致银屑病关节炎和心血管疾病等多种并发症[14]。研究表明,经典与非经典NF-κB通路、JAK/STAT通路、IL-23/Th17通路以及S1P等信号通路均参与了银屑病的发展[15]。随着对银屑病病理机制的深入探索,其治疗策略也不断得到扩展,目前,除临床广泛应用的TNF-α抑制剂(如阿达木单抗、Adalimumab)外,以罗氟司特(Roflumilast)为代表的PDE-4抑制剂、氘可来昔替尼(Deucravacitinib)为代表的TYK2抑制剂以及IMMH-002为代表的S1P1受体激动剂等药物均在临床试验或临床治疗中表现出显著疗效,为银屑病的治疗提供了更多选择[14-15]。随着研究的不断深入,自噬也被证明在银屑病中具有关键的调控作用。研究表明,自噬缺陷会加重银屑病小鼠症状,其机制与巨噬细胞中自噬依赖的IL-1β和Cxcl2表达增加以及T细胞中依赖于自噬的IL-17 A表达上调有关[16]。特应性皮炎也是常见的免疫介导的皮肤炎症,其发病机制尚不完全明确。现有研究表明,该疾病的剧烈瘙痒症状可能与JAK1基因表达、激肽释放酶相关肽酶5(KLK5)和KLK7活性以及IL-13、IL-31等细胞因子的表达失调密切相关;特应性皮炎的免疫失衡症状与STAT3基因表达、HLA受体、IL-22、IL-17、IL-6、IL-18和IL-36等多种细胞因子的分泌异常有关[16];此外,皮肤屏障功能障碍及微生物组紊乱,尤其是金黄色葡萄球菌定植的增加,也在疾病的发生与发展中起到重要作用[17-18]。目前用于治疗特应性皮炎的药物主要有环孢菌素等免疫抑制剂,靶向IL-4/ⅠL-13或IL-31通路的生物制剂,以及以乌帕替尼(Upadacitinib)为代表的靶向抑制JAK1的小分子药物[19]。此外,在2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的特应性皮炎模型小鼠中,病灶部位的自噬相关蛋白LC3-Ⅱ表达下调,同时p62蛋白累积;通过进一步研究发现,其机制与Th2细胞分泌的细胞因子IL-4和IL-13抑制了角质形成细胞的自噬通量有关[20]。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)是累及多器官的自身免疫疾病,在皮肤性红斑狼疮(cutaneous upus erythematosus,CLE)中,其表现为皮肤光敏感以及面部的蝶形红斑等,目前多用甲氨蝶呤、贝利尤单抗(Belimumab)和自噬抑制剂羟氯喹等作为CLE的治疗药物。过敏性接触性皮炎是一种由皮肤接触金属、植物和橡胶材料等各种物质引起Ⅳ型或迟发性超敏反应进而导致的皮疹[21],$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞和调节性T细胞等免疫细胞通过多种细胞因子级联反应参与了发病的不同阶段,其临床治疗药物包括糖皮质激素和IFN-γ拮抗剂等[22]。

过度暴露于紫外线辐射(ultraviolet radiation,UVR)会导致皮肤发生屏障损伤、炎症反应甚至肿瘤,其中UVR诱导的皮肤光老化和肿瘤与皮肤炎症微环境密切相关,这些疾病伴随的炎症反应机制复杂,包括UVR对炎症小体的激活、下游IL-1α、IL-1β、IL-6和TNF-α等细胞因子的分泌、损伤的DNA和细胞外基质(ECM)引发的NF-κB和p38/MAPK等通路的激活或细胞衰老导致的促炎细胞因子的表达增加等[23]。目前,维A酸类药物已被应用于各种皮肤疾病的治疗,其在长期UVR诱导的皮肤光损伤中可减少皱纹和色素沉着,并抑制促炎细胞

因子的产生进而减少免疫细胞浸润,起到缓解炎症的作用[24]。在 UVR 导致的皮肤光损伤和炎症反应中,自噬也参与调节了 DNA 损伤的修复,并且自噬相关基因 ATG7 也可能通过激活 AMPK 和内质网应激进而上调促炎基因 PTGS2 表达,促进 UVR 诱导的炎症和皮肤肿瘤发生[25-26]。此外,羧甲基壳聚糖的降解产物羧甲基壳聚糖低聚糖(CM-COS)酶羟基化物也在体内外研究中表现出了显著的光保护作用,其机制与改善细胞周期阻滞、调节 ECM 和抑制炎症相关蛋白的表达有关,具有治疗光老化和光损伤等炎症相关皮肤疾病的潜力[27]。由环境污染物刺激引起的皮肤炎症也是临床常见的皮肤疾病。皮肤暴露于多环芳烃、重金属和颗粒物等污染物中,会发生氧化应激和一系列炎症反应,由此产生的促炎细胞因子会进一步诱导胶原蛋白的降解以及皮肤屏障功能受损,最终加速皮肤衰老,而齐墩果酸(oleanolic acid)和秋苦荬菜(*Crepidiastrum Denticulatum*)提取物可通过激活自噬有效减轻炎症症状并改善皮肤老化[28-29]。

在微生物感染等其他因素导致的皮肤炎症中,自噬也发挥着重要的调控作用。研究表明,在分枝杆菌引起的皮肤感染中,细胞内自噬体与溶酶体的融合过程被抑制,伴随炎症小体激活,促进细菌的存活以及炎症的发生。玫瑰痤疮是多因素引起的慢性炎症性皮肤病,目前的有效治疗药物包括异维 A 酸和甲硝唑等,也有相应的Ⅰ期或Ⅱ期临床研究证明了 MAPK 抑制剂和 PDE4 抑制剂缓解玫瑰痤疮炎症症状的有效性[30-31]。玫瑰痤疮发病机制尚不明确,但有研究发现,角质形成细胞中 mTORC1 信号通路的过度激活可能与其病理机制有关,这也提示通过自噬调控该通路可能是有效的治疗策略[32]。痤疮(acne vulgaris)是由皮脂分泌增加、上毛囊皮脂腺管角化改变以及毛囊微生物多样性丧失导致的慢性皮肤炎症,其发病涉及多重机制调控。相关研究表明,异维 A 酸可用于治疗痤疮,其机制是激活 FoxO1 蛋白,并通过 p53 介导的途径上调 ATG5 的表达进而诱导自噬,最终减少皮脂积累[33]。

综上所述,皮肤炎症的发生发展受多重因素驱动,反映了其背后复杂的调控机制。而天然产物具有来源广泛和多靶点作用等优势,对免疫失衡、氧化应激及微生物稳态等多个环节也可发挥协同调控作用,在皮肤炎症的治疗上展现出巨大的潜力。为便于论述,本文将依据主要致病因素,将皮肤炎症大致分为免疫调节异常、环境物理刺激及其他因素等类别,并分别探讨天然自噬调节剂在其中的治疗作用进展。

2　天然自噬调节剂对常见皮肤炎症的治疗作用

2.1　免疫调节异常导致的皮肤炎症的治疗　天然自噬调节剂在银屑病、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎和皮肤性红斑狼疮等免疫异常导致的皮肤炎症中展现出了显著的应用潜力。紫草酸(lithosepermic acid)、穿心莲内酯(andrographolide)、白色杜鹃素(rhododendrin)、凯林内酯(khellactone)及 cis-khellactone 等天然化合物已在银屑病模型小鼠或相关的体外研究中表现出良好的干预效果,其作用机制与自噬过程的调控密切相关[34]。此外,从天然植物姜黄[*Curcuma longa* Linn.(turmeric)]根茎中提取出的多酚类化合物姜黄素(curcumin),也被证明可作为自噬诱导剂或自噬抑制剂发挥药理活性,并能够激活 AMPK 通路、PI3K/Akt/mTOR 信号通路或诱导内质网(ER)应激进而激活肿瘤细胞自噬,发挥抗肿瘤作用[35]。在银屑病的体内外研究中,姜黄素也可通过其抗氧化、抑制促炎细胞因子和增强皮肤屏障蛋白表达等多靶点作用改善皮肤增厚和红斑等症状[36]。目前,基于微针系统的姜黄素线粒体靶向制剂也被研制并用于咪喹莫特(imiquimod,IMQ)诱导的 BALB/c 小鼠银屑病样皮肤病模型,该制剂将姜黄素与三苯基膦(TPP)偶联,使姜黄素靶向累积于角质形成细胞的线粒体,并上调 LC3 蛋白的表达,抑制角质形成细胞过度增殖并抑制 $CD3^+$ 和 $CD68^+$ 巨噬细胞向病灶部位的浸润,进而改善小鼠的银屑病样皮肤炎症[37]。雷公藤红素(celastrol)是提取自雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)根部的三萜类化合物,在软骨细胞中可通过抑制 mTOR 信号通路,上调 LC3-Ⅱ蛋白表达以及降低 p62 蛋白的水平来增强自噬,已在临床中被用于治疗骨关节炎[38]。由于雷公藤红素可通过激活自噬发挥抗炎和抗氧化等活性,其也被应用于银屑病的治疗研究中,并能够改善 IMQ 诱导的 C57BL/6 银屑病模型小鼠的炎症症状,通过进一步探索其机制发现,在人角质形成细胞及小鼠皮肤组织中,雷公藤红素可直接与 hIL-17A、IL-17RA 及 IL-17RC 结合,进而抑制其下游 NF-κB 通路及 MAPK 信号通路,抑制 IL-1β 和 TNF 等促炎细胞因子的分泌,最终达到缓解皮肤炎症的效果[39]。漆黄素(fisetin)是广泛存在于天然植物中的黄酮类化合物,经过分子对接、分子动力学模拟和体外实验验证,发现漆黄素可与 ATG101 直接结合进而作为自噬诱导剂发挥作用,具有治疗神经退行

性疾病的潜力[40]。在 IMQ 诱导的 C57BL/6 银屑病模型小鼠中,漆黄素可激活 mTOR/Akt/STAT3 信号通路,上调 ATG5 以及 Beclin-1 蛋白的表达,同时可能通过与 IL-17A 直接结合进而抑制 $CD4^+$T 细胞释放 IL-17A 等促炎细胞因子,结合漆黄素对表皮分化及血管增生等方面的改善作用,最终缓解银屑病的红肿、脱屑和瘙痒等症状[41],为了进一步提高漆黄素的生物利用度,漆黄素纳米制剂也被研制并用于银屑病的临床前研究中[42]。这些天然自噬调节剂的发现为开发基于自噬机制的银屑病治疗策略提供了重要的理论依据。

天然自噬调节剂在特应性皮炎的药物治疗中也发挥了独特优势。白鲜碱(dictamnine)是中药材白鲜皮(*Dictamnus dasycarpus* Turcz.)中的喹啉生物碱成分,可上调 LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ表达,增强 DNFB 诱导的 AD 模型小鼠病灶部位的自噬,减少 IL-1β,Caspase-1 和 NLRP3 蛋白表达,下调 Akt1、Erk1/2、IKKα/β 以及 NF-κB-p65 蛋白的磷酸化进而抑制 M1 型巨噬细胞极化,最终改善炎症症状[43];白鲜碱也能够同时抑制 MrgprA3-TRPA1 信号通路从而缓解 AD 引起的慢性瘙痒[44]。基于白鲜碱制备的 PLGA 纳米递药体系在恶唑酮(oxazolone)诱导的 AD 模型小鼠中也能够抑制 NLRP3 激活和 NF-κB 表达,降低 IL-1β 和 TNF-α 表达进而发挥治疗作用[45]。人皮肤源性抗菌肽(human-β-defensin-3,HBD-3)是存在于人上皮表面的小分子肽,已作为免疫调节剂和抗菌药物在免疫介导的皮肤疾病或皮肤感染中发挥了一定治疗作用[46]。研究表明,HBD-3 能够通过激活芳香烃受体(AhR)信号通路进而促进 IL-4 及 IL-13 刺激的角质形成细胞自噬激活,同时恢复表皮的紧密连接并下调 IL-4,IL-33,IL-13 等炎症相关细胞因子的 mRNA 水平,最终减轻 AD 样炎症[20]。

此外,在过敏性接触性皮炎和皮肤性红斑狼疮等免疫介导的皮肤炎症的研究中,也发掘出了通过调节自噬发挥治疗作用的天然产物或其衍生化合物。粉红单端胞霉菌(*Trichothecium roseum* fungus)发酵代谢产物中的小分子环肽玫瑰毒素 B(roseotoxin B)被报道具有改善 ACD 小鼠皮炎的作用,具体机制可能是通过诱导过度活化的 T 细胞中的自噬,进而促进细胞发生周期阻滞和凋亡,并抑制 Akt、STAT3 和 RPS3 等蛋白活化以及促炎细胞因子的分泌,通过抑制过度的免疫反应来最终缓解小鼠的炎症症状,也提示了 Roseotoxin B 可通过自噬依赖性的抗炎机制作为皮肤炎症治疗的候选药物[47]。在 CLE 的临床治疗中,维生素 A 的中间代谢产物 A 酸和奎宁类衍生物羟氯喹已分别作为自噬诱导剂和自噬抑制剂,改善红斑和角化过度导致的鳞屑症状[48],其中羟氯喹治疗 CLE 的分子机制可能与抑制了浆细胞样树突状细胞中的 TLR9 信号通路,进而抑制 IFN-α 的过量产生有关[49]。

2.2 环境物理刺激引起的皮肤炎症的治疗 天然自噬调节剂也参与调节了 UVR 诱导的皮肤炎症微环境的变化。海藻糖是存在于众多植物中的天然二糖成分,在 UVB 诱导的人角质形成细胞中已被证明可通过非 mTOR 通路依赖的途径诱导自噬,减少光损伤[50]。此外,从菊科植物水飞蓟(*Silybum marianum*)中提取出的黄酮类化合物水飞蓟宾(silibinin)被证明对 UVB 过度激活的小鼠成纤维细胞自噬通量具有抑制作用,同时可通过抑制 ATM-p53 信号通路减少 UVB 导致的细胞凋亡,进而改善 UVB 诱导的小鼠皮肤炎症并发挥光保护作用[51]。大麻二酚(cannabidiol)作为植物大麻中的天然活性成分,在银屑病、湿疹和过敏接触性皮炎等皮肤炎症的临床治疗中有效,已有研究表明,大麻二酚能够抑制 UVB 诱导的角质形成细胞中自噬体的形成和降解,并能够抑制 UVB 诱导的 BALB/c 小鼠背部皮肤的 COX-2 表达,减轻炎症反应,这可能与其自噬激活密切相关[52-53]。萜类化合物野菊花内酯(handelin)提取自植物野菊花(*Chrysanthemum indicum* L.)或甘菊(*Chrysanthemum boreale*),在体内外均可通过抑制 NF-κB 通路活化以及减少 TNF-α 和 IL-1β 等促炎细胞因子的分泌发挥抗炎作用[54],研究表明野菊花内酯也能够恢复 UVB 导致的角质形成细胞内 AMPK 磷酸化水平降低,进而通过 AMPK/mTOR 信号通路激活细胞自噬,有效防止 UVB 导致的光损伤[55]。在紫外线诱导的体内外皮肤光损伤模型中,姜黄素也被证明可直接与 YAP1 结合进而增强线粒体自噬,抑制 NLRP3/ⅠL-18 通路激活,并抑制人角质形成细胞及 C57BL/6 小鼠光损伤皮肤组织中 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 等促炎细胞因子的分泌,最终减缓小鼠的皮肤炎症和表皮异常增厚[56]。天然化合物红景天苷(salidroside)主要来自于中药大株红景天(*Rhodiola wallichiana*),其在基于人角质形成细胞的体外研究中可上调 UVB 抑制的 Beclin-1 和 ATG7 的蛋白水平,起到恢复并增强自噬水平的作用[57]。在体内外研究中,红景天苷也被证明可靶向脯氨酰 4-羟化酶 β 多肽(P4HB),通过并调节干扰素调节因子 1(IRF1)和上游刺激因子 1(USF1)的表达来调控酪氨酸酶(TYR)转录,进

而下调促炎细胞因子 TNF-α、IL-6、Cxcl9 和 Cxcl10 的基因表达,从而抑制 UVB 导致的皮肤炎症和黑色素过度生成,尽管自噬在该模型中的作用有待进一步探讨,但红景天苷仍具有作为自噬调节剂的潜力参与紫外线诱导的皮肤炎症的治疗[58]。

环境中的颗粒物(particulate matter,PM)等污染物成分具有引起皮肤疾病的风险,并通过促进活性氧(ROS)和促炎细胞因子的产生诱导皮肤炎症,而部分多酚类、黄酮类和萜类化合物可通过抗氧化应激或调节自噬来缓解炎症症状,同时改善皮肤屏障功能[59]。齐墩果酸(oleanolic acid)是存在于多种植物和水果中的三萜类化合物,可通过抗炎和抗氧化应激等多种生物活性实现抗皮肤老化的作用[60],这与其减少颗粒物诱导的角质形成细胞中 LC3-Ⅱ和 p62 蛋白累积,恢复自噬水平,以及抑制促炎细胞因子 TNF-α 和 IL-6 分泌的作用机制有关[28]。

2.3　其他因素引发的皮肤炎症的治疗　天然自噬调节剂除了在免疫介导的皮肤炎症和环境刺激引起的皮肤损伤中得到了广泛研究和应用,在多种其他因素诱发的皮肤炎症中也发挥了免疫调节与稳态维持的功能。茶多酚中的活性成分表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate,EGCG)已被证明在银屑病、特应性皮炎和界面性皮炎(interface dermatitis)等皮肤疾病中具有良好的疗效,其在抗菌肽 LL-37 诱导的玫瑰痤疮模型小鼠中,也被发现具有激活角质形成细胞自噬进而改善炎症的药理活性,具体机制可能是直接靶向了 Akt1、MAPK1 和 MMP9 等调节因子或相关通路,进而发挥诱导自噬的作用[32]。α-倒捻子素(α-mangostin)是从山竹果壳中提取的呫吨酮类化合物,具有抗菌、抗炎和抗氧化等多种药理活性,在 DMBA/TPA 诱导的皮肤癌模型小鼠中可抑制 IL-1β、IL-4 以及 IL-18 等促炎细胞因子的表达,并下调 p62 蛋白水平以及上调 LC3-Ⅱ和 Beclin-1 蛋白的表达,对患癌小鼠具有激活自噬以及抑制炎症和皮肤肿瘤生长的作用[61-62]。紫檀芪(pterostilbene,PTE)是一种主要存在于紫檀等植物中的天然二苯乙烯类化合物,作为白藜芦醇的天然类似物,因其结构中甲氧基的取代而具有更高的亲脂性和生物利用度,已被研究报道具有抗氧化、抗炎、抗增殖及神经保护等多种生物活性[63]。近年来的研究表明,紫檀芪不仅能够降低膀胱癌等多种癌症的肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,还可通过减轻炎症反应有效抑制皮肤癌的发生与发展,其具体分子机制与诱导肿瘤细胞自噬、促进细胞周期阻滞以及促进细胞凋亡等密切相关[64-65]。此外,在临床研究中,以天然二糖海藻糖为主要成分的面部敷料已被证实具有改善成年女性面部痤疮的效果,其具体通过提高自噬关键蛋白 Beclin-1 的水平促进皮肤自噬,并协同肌醇降低雄激素的作用有效改善痤疮症状,提示天然自噬调节剂在炎症性皮肤疾病中具有较好的临床转化前景[66]。

3　小结与展望

TNF-α 抑制剂、环孢菌素、糖皮质激素和维 A 酸类药物等是当前临床常用于治疗免疫失调或环境刺激等多种因素导致的皮肤炎症的药物,尽管疗效显著,但仍存在治疗费用高昂、患者依从性低以及引发系统性免疫抑制从而增加感染等风险。天然化合物的多靶点、多通路的作用特征使其在调控皮肤炎症的复杂机制中具有一定优势。姜黄素、漆黄素、雷公藤红素和野菊花内酯等多种天然产物已在体内外研究中被证实具有调控自噬从而改善皮肤炎症的作用,主要机制是通过 mTOR 等信号通路影响自噬相关蛋白的表达来激活自噬,从而发挥抗炎和细胞保护作用。随着研究的逐步深入,天然自噬调节剂不断涌现,为开发皮肤炎症新的治疗药物提供了丰富的资源库。然而,许多天然自噬调节剂的确切治疗机制和临床疗效尚缺乏充分的依据,其低稳定性和低生物利用度也仍是重要的限制因素。当前,紫檀芪和辣椒素等成分已在体内外研究中被证明可上调 ULK1 复合物的水平;α-倒捻子素、青藤碱和重楼皂苷等成分可抑制 PI3K 相关通路,在皮肤癌中发挥调控自噬的作用[67],但这些化合物与靶蛋白之间是否存在直接相互作用仍有待阐明。VPS34 复合物作为 PI3K 蛋白家族中的核心成员,其靶向小分子化合物的筛选和组合用药的研究也在逐步开展[68]。此外,以脂质体为代表的囊泡药物递送系统和纳米制剂等已在部分皮肤疾病的临床前研究中得到应用,并具有良好的安全性和靶向性[69]。因此,未来需要聚焦于自噬关键蛋白的靶向药物开发,明确化合物作用的精确分子机制,同时开发以纳米制剂、外泌体和水凝胶等为代表的新型递药系统,进一步提高天然药物的靶向性和生物利用度,深入挖掘天然化合物作为自噬调节剂的治疗潜力,有望为未来开发低成本、多靶点、高安全性的皮肤炎症治疗策略提供更多理论与实践依据。

参考文献:

[1] Tampa M,Neagu M,Caruntu C,et al.Skin inflammation-A cornerstone in dermatological conditions[J].J Pers

Med,2022,12(9):1370.
[2] Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, et al. Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.
[3] Kwa M, Ravi M, Elhage K, et al. The risk of ultraviolet exposure for melanoma in Fitzpatrick skin types I-IV: A 20-year systematic review with meta-analysis for sunburns[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2024, 39(7): 1239-1253.
[4] Braun H A, Adler C H, Goodman M, et al. Sunburn frequency and risk and protective factors: a cross-sectional survey [J]. Dermatol Online J, 2021, 27(4): 13030.
[5] Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27(1): 107-132.
[6] Chen R J, Lee Y H, Yeh Y L, et al. The roles of autophagy and the inflammasome during environmental stress-triggered skin inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2063.
[7] Raj S D, Fann D Y, Wong E, et al. Natural products as geroprotectors: An autophagy perspective [J]. Med Res Rev, 2021, 41(6): 3118-3155.
[8] Kou X, Chen N. Resveratrol as a natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimer's disease[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 927.
[9] Tian Y, Song W, Li D, et al. Resveratrol as a natural regulator of autophagy for prevention and treatment of cancer[J]. Onco Targets Ther, 2019(12): 8601-8609.
[10] Lin S, Li L, Li M, et al. Raffinose increases autophagy and reduces cell death in UVB-irradiated keratinocytes[J]. J Photochem Photobiol B, 2019(201): 111653.
[11] Yang C, Wu C, Xu D, et al. AstragalosideII inhibits autophagic flux and enhance chemosensitivity of cisplatin in human cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2016(81): 166-175.
[12] Hung K C, Huang H J, Wang Y T, et al. Baicalein attenuates α-synuclein aggregation, inflammasome activation and autophagy in the MPP^+-treated nigrostriatal dopaminergic system in vivo [J]. J Ethnopharmacol, 2016(194): 522-529.
[13] Wei W, Lu M, Lan X B, et al. Neuroprotective effects of oxymatrine on PI3K/Akt/mTOR pathway after hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats [J]. Front Pharmacol, 2021(12): 642415.
[14] Ferrara F, Verduci C, LACONI E, et al. Current therapeutic overview and future perspectives regarding the treatment of psoriasis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(1): 113388.
[15] Sugumaran D, Yong A C H, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics[J]. Life Sci, 2024(355): 122991.
[16] Hailfinger S, Schulze-Osthoff K. Impaired autophagy in psoriasis and atopic dermatitis: A new therapeutic target? [J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(12): 2775-2777.
[17] Schuler C F, Tsoi L C, Billi A C, et al. Genetic and immunological pathogenesis of atopic dermatitis [J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(5): 954-968.
[18] Criado P R, Miot H A, Bueno-Filho R, et al. Update on the pathogenesis of atopic dermatitis [J]. An Bras Dermatol, 2024, 99(6): 895-915.
[19] Drucker A M. Treatment of atopic dermatitis[J]. JAMA, 2025, 334(12): 1103-1104.
[20] Peng G, Tsukamoto S, Ikutama R, et al. Human β-defensin-3 attenuates atopic dermatitis-like inflammation through autophagy activation and the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway[J]. J Clin Invest, 2022, 132(17): e156501.
[21] Adler B L, Deleo V A. Allergic contact dermatitis[J]. JAMA Dermatol, 2021, 157(3): 364.
[22] Sung C T, McGowan M A, Machler B C, et al. Systemic treatments for allergic contact dermatitis[J]. Dermatitis, 2019, 30(1): 46-53.
[23] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin[J]. Inflamm Res, 2022, 71(7/8): 817-831.
[24] Riahi R R, Bush A E, Cohen P R. Topical retinoids: Therapeutic mechanisms in the treatment of photodamaged skin[J]. Am J Clin Dermatol, 2016, 17(3): 265-276.
[25] Qiang L, Zhao B, Shah P, et al. Autophagy positively regulates DNA damage recognition by nucleotide excision repair[J]. Autophagy, 2016, 12(2): 357-368.
[26] Qiang L, Sample A, Shea C R, et al. Autophagy gene ATG7 regulates ultraviolet radiation-induced inflammation and skin tumorigenesis[J]. Autophagy, 2018, 13(12): 2086-2103.
[27] Zhu Z, Li H, Lv X, et al. Carboxymethyl chitosan oligosaccharide enzymatic hydroxylates with reactive oxygen species scavenging and anti-inflammatory activity for topical treatment of skin photodamage[J]. Carbohydr Polym Tech, 2024(8): 100612.
[28] Kim Y J, Lee J E, Jang H S, et al. Oleanolic acid protects the skin from particulate matter-induced aging[J]. Biomol Ther(Seoul), 2021, 29(2): 220-226.
[29] Yoon S J, Lim C J, Chung H J, et al. Autophagy activation by crepidiastrum denticulatum extract attenuates environmental pollutant-induced damage in dermal fibroblasts[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 517.
[30] Sticchi A, Fiorito F, Kaleci S, et al. Rosacea and treatment with retinoids: a systematic review and meta-analysis[J].

Ther Adv Chronic Dis,2025(16):20406223251339964.
[31] Moran S K, Wong S C, Taylor S L, et al. Early investigational agents for the treatment of rosacea:drugs in phase I and II clinical development[J]. Expert Opin Investig Drugs,2025,34(1/2):27-36.
[32] Zhou L,Zhong Y,Wang Y,et al.EGCG identified as an autophagy inducer for rosacea therapy[J]. Front Pharmacol,2023(14):1092473.
[33] Agamia N F,El Mulla K F,Alsayed N M,et al.Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris[J]. Arch Dermatol Res,2022,315(5):1355-1365.
[34] Chen H, Su Z, Pan X, et al. Phytochemicals: Targeting autophagy to treat psoriasis[J]. Phytomedicine, 2023(120):155041.
[35] Shakeri A, Cicero A F G, Panahi Y, et al. Curcumin: A naturally occurring autophagy modulator[J]. J Cell Physiol,2018,234(5):5643-5654.
[36] Kantasa T, Yeerong K, Klinjan P, et al. Therapeutic potential of curcumin and novel formulations in psoriasis treatment: Evidence and future prospects[J]. Drug Des Devel Ther,2025(19):5387-5414.
[37] Wu W, Liu Y, Peng S, et al. Mitochondria-targeted curcumin microneedles for psoriasis therapy via autophagy activation and epidermal hyperplasia suppression[J].Int J Pharm,2025(682):126000.
[38] Dai S, Fan J, Zhang Y, et al. Celastrol promotes chondrocyte autophagy by regulating mTOR expression[J].Chin Med J(Engl),2022,135(1):92-94.
[39] Park A, Heo T H. Celastrol regulates psoriatic inflammation and autophagy by targeting IL-17A[J]. Biomed Pharmacother,2024(172):116256.
[40] Sharma A, Kumari I, Islam A, et al. Caloric restriction mimetics chlorogenic acid and fisetin as potential autophagy inducers targeting ATG101[J]. Biochem Biophys Rep,2025(43):102081.
[41] Roy T, Banang-Mbeumi S, Boateng S T, et al. Dual targeting of mTOR/ⅠL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation[J]. Front Immunol,2023(13):1075804.
[42] Telrandhe U B, Hasnain A N, Kothawade S N, et al. Recent advancement of fisetin-based nanoformulations in the management of psoriasis[J]. Discov Nano, 2025, 20(1):105.
[43] Huang Y Z C, Zheng G, Yuan Y, et al. Dictamnine ameliorates DNFB-induced atopic dermatitis like skin lesions in mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting autophagy[J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47(1):175-186.
[44] Yang N, Shao H, Deng J, et al. Dictamnine ameliorates chronic itch in DNFB-induced atopic dermatitis mice via inhibiting MrgprA3[J]. Biol Chemical Pharmacology, 2023(208):115368.
[45] Lin C Y,Hsieh Y T,Chan L Y,et al.Dictamnine delivered by PLGA nanocarriers ameliorated inflammation in an oxazolone-induced dermatitis mouse model[J]. J Controlled Release,2021(329):731-742.
[46] Chieosilapatham P, Ogawa H, Niyonsaba F. Current insights into the role of human β-defensins in atopic dermatitis[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2017,190(2):155-166.
[47] Wang X, Hu C, Wu X, et al. Roseotoxin B improves allergic contact dermatitis through a unique anti-inflammatory mechanism involving excessive activation of autophagy in activated T lymphocytes[J]. J Invest Dermatol,2016,136(8):1636-1646.
[48] Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine[J].Br J Dermatol,1992,127(5):513-518.
[49] Gardet A,Pellerin A,Mccarl C A,et al.Effect of in vivo hydroxychloroquine and ex vivo anti-BDCA2 mAb treatment on pDC IFNα production from patients affected with cutaneous lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2019(10):275.
[50] Chen X,Li M,LI L,et al.Trehalose,sucrose and raffinose are novel activators of autophagy in human keratinocytes through an mTOR-independent pathway[J]. Sci Rep, 2016(6):28423.
[51] Liu W,Otkur W,Zhang Y,et al.Silibinin protects murine fibroblast L929 cells from UVB-induced apoptosis through the simultaneous inhibition of ATM-p53 pathway and autophagy[J].FEBS J,2013,280(18):4572-4584.
[52] Baswan S M, Klosner A E, Glynn K, et al. Therapeutic potential of cannabidiol(CBD) for skin health and disorders[J].Clin Cosmet Investig Dermatol,2020(13):927-942.
[53] Li Y, Hao D, Wei D, et al. Photoprotective effects of cannabidiol against ultraviolet-B-induced DNA damage and autophagy in human keratinocyte cells and mouse skin tissue[J].Molecules,2022,27(19):6740.
[54] Pyee Y, Chung H J, Choi T J, et al. Suppression of inflammatory responses by handelin, a guaianolide dimer from chrysanthemum boreale, via downregulation of NF-κB signaling and pro-inflammatory cytokine production[J].J Nat Prod,2014,77(4):917-924.
[55] Chu J, Xiang Y, Lin X, et al. Handelin protects human skin keratinocytes against ultraviolet B-induced photodamage via autophagy activation by regulating the AMPK-mTOR signaling pathway[J]. Arch Biochem Biophys,2023(743):109646.

(下转第 1080 页)

的企业),可以帮企业节省大量时间和资金。

5　总结

中国制度与澳大利亚 TGA 制度并非简单的优劣关系,而是处于不同发展阶段、承担不同市场角色的互补体系。中国制度的未来在于加入 PIC/S,实现从“出口证明”到“检查互认”的质变。

对于中国企业而言,解决海外认证痛点的核心在于:从“应付检查”转变为“建立体系”,从“单打独斗”转变为“借力打力”,既要借力国际多边互认机制(如 Access),也要借力国内最新的出口便利化政策,才能在降低合规成本的同时,真正实现“药出海,质赢天下”。

参考文献:

[1] 陈方.澳大利亚对境外制药企业 GMP 认证简介[J].中国新药杂志,2017,26(18):2177-2180.

[2] 邱华伟,董晨东,李远恒,等.澳大利亚药品上市准入管理体系研究[J].中国医药工业杂志,2021,52(3):421-426.

[3] 李亚楠,刘国秀,王燕平,等.我国中药产品出口大洋洲的贸易现状及发展战略[J].世界中医药,2022,17(18):2674-2680.

[4] 翁新愚,陈玉文,毕开顺.国外药品 GMP 检查及收费标准探讨[J].中国新药杂志,2012,21(22):2604-2607.

[5] 朱越,蒋蓉,邵蓉.澳大利亚药品注册与医保准入并行程序研究[J].中国卫生经济,2018,37(11):89-92.

[6] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布药品生产企业出口药品检查和出口证明管理规定的公告(2025年第 113 号)[EB/OL].(2025-11-17)[202601-13]https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20251121163558131.html.

[7] 宋永军,刘建勋,李浩.澳大利亚中药监管与审批现状及我国中药产品注册分析[J].中国现代中药,2021,23(5):760-765.

[8] Skerritt J H,Mayer M,Francer J.Strengthening the use of international collaborative regulatory assessments and regulatory alignment-implications for global convergence[J].Ther Innov Regul Sci,2025,59(5):993-1003.

(收稿日期:2026-03-05)

(上接第 1046 页)

[56] Chen Q,Lin W,Tang Y,et al.Curcumin targets YAP1 to enhance mitochondrial function and autophagy,protecting against UVB-induced photodamage[J].Front Immunol,2025(16):1566287.

[57] Ke J,Wang J,Wu X,et al.Salidroside ameliorates ultraviolet-induced keratinocyte injury by inducing SIRT1-dependent autophagy[J].Clin Cosmet Investig Dermatol,2022(15):1499-1508.

[58] Ding X J,Zhang Z Y,Jin J,et al.Salidroside can target both P4HB-mediated inflammation and melanogenesis of the skin[J].Theranostics,2020,10(24):11110-11126.

[59] Jeayeng S,Kwanthongdee J,Jittreeprasert R,et al.Natural products as promising therapeutics for fine particulate matter-induced skin damage:a review of pre-clinical studies on skin inflammation and barrier dysfunction[J].PeerJ,2025(13):e19316.

[60] Fu H,Yen F L,Huang P H,et al.Oleanolic acid nanofibers attenuated particulate matter-induced oxidative stress in keratinocytes[J].Antioxidants,2021,10(9):1411.

[61] Ye H,Wang Q,Zhu F,et al.Antifungal activity of alpha-mangostin against *Colletotrichum gloeosporioides* in vitro and in vivo[J].Molecules,2020,25(22):5335.

[62] Wang F,Ma H,Liu Z,et al.α-Mangostin inhibits DMBA/TPA-induced skin cancer through inhibiting inflammation and promoting autophagy and apoptosis by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in mice[J].Biomed Pharmacother,2017(92):672-680.

[63] McCormack D,McFadden D.Pterostilbene and cancer:current review[J].J Surg Res,2012,173(2):e53-e61.

[64] Chen R J,Ho C T,Wang Y J.Pterostilbene induces autophagy and apoptosis in sensitive and chemoresistant human bladder cancer cells[J].Mol Nutr Food Res,2010,54(12):1819-1832.

[65] Chen R J,Lee Y H,Yeh Y L,et al.Autophagy-inducing effect of pterostilbene:A prospective therapeutic/preventive option for skin diseases[J].J Food Drug Anal,2017,25(1):125-133.

[66] Fabbrocini G,Capasso C,Donnarumma M,et al.A peel-off facial mask comprising myoinositol and trehalose-loaded liposomes improves adult female acne by reducing local hyperandrogenism and activating autophagy[J].J Cosmet Dermatol,2017,16(4):480-484.

[67] Ali M L,Roky A H,Azad S M A K,et al.Autophagy as a targeted therapeutic approach for skin cancer:Evaluating natural and synthetic molecular interventions[J].Cancer Pathog Ther,2024,2(4):231-245.

[68] Liu Y,Yang Q,Chen S,et al.Targeting VPS34 in autophagy:An update on pharmacological small-molecule compounds[J].Eur J Med Chem,2023(256):115467.

[69] Pandey M,Choudhury H,Gorain B,et al.Site-specific vesicular drug delivery system for skin cancer:A novel approach for targeting[J].Gels,2021,7(4):218.

(收稿日期:2025-10-22)