·基础研究·

刺山柑果提取物乳膏外用对系统性硬皮病小鼠病变皮肤组织TLR3/TRIF信号通路的影响

康小龙[1]，迪力努尔·艾尼[1]，何承辉[2]

1 新疆维吾尔自治区中医医院药学部药物研究室，新疆乌鲁木齐830000；

2 新疆药物研究院毒理中心，新疆乌鲁木齐830004

摘要：目的 观察刺山柑果提取物（CSE）乳膏外用对系统性硬皮病（SSc）小鼠病变皮肤组织Toll样受体3（TLR3）/β干扰素TIR结构域衔接蛋白（TRIF）信号通路的影响，探讨CSE乳膏外用治疗SSc的机制。**方法** BALB/c小鼠90只，随机分成空白对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、青霉胺组，每组15只。模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、青霉胺组小鼠采用皮下注射博来霉素法构建SSc模型，空白对照组每天皮下注射等体积生理盐水，持续28 d。造模成功后，低剂量组、中剂量组、高剂量组小鼠分别外用225、450、900 mg/kg CSE乳膏，青霉胺组小鼠125 mg/kg青霉胺药液灌胃，空白对照组和模型组小鼠外用无药物乳膏基质，每天1次，持续60 d。末次给药4 h后，采用颈椎脱臼法处死小鼠。采用HE染色法观察各组小鼠病变皮肤组织病理形态学变化，采用Western blotting法检测各组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TNF受体相关因子6（TRAF6）蛋白，采用免疫组化法检测TRIF蛋白，采用qPCR法检测各组小鼠病变皮肤组织中白细胞介素6（IL-6）、IL-13 mRNA。**结果** 模型组小鼠皮肤出现明显炎症和纤维化现象。中、高剂量组和青霉胺组小鼠真皮层变薄，胶原纤维显著减少并呈现排列松散和均质化的变化，同时皮脂腺数量增加，炎症细胞浸润明显减少。模型组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白和IL-6、IL-13 mRNA相对表达量均高于空白对照组（P均<0.05）。低、中、高剂量组及青霉胺组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白和IL-6、IL-13 mRNA相对表达量均低于模型组，且高剂量组小鼠病变皮肤组织中TRAF6蛋白相对表达量高于低剂量组和青霉胺组，中剂量组小鼠病变皮肤组织中IL-6 mRNA相对表达量高于低剂量组和高剂量组（P均<0.05）。**结论** CSE乳膏外用可有效改善SSc小鼠的真皮纤维化，其作用机制可能与抑制TLR3/TRIF信号通路的异常激活有关。

关键词：刺山柑；刺山柑果提取物乳膏；系统性硬皮病；Toll样受体3；β干扰素TIR结构域衔接蛋白；真皮纤维化

doi：10.3969/j.issn.1002-266X.2026.07.011

中图分类号：R965.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1002-266X（2026）07-0054-06

Effects of capparis spinosa fruit extract cream on TLR3/TRIF signaling pathway in lesional skin tissues of systemic scleroderma mice

KANG Xiaolong[1], *Dilinuer Aini*, *HE Chenghui*

1 *Department of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi* 830000, *China*

Abstract: Objective To investigate the effect of topical application of capparis spinosa fruit extract (CSE) cream on the Toll-like receptor 3 (TLR3)/TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β (TRIF) signaling pathway in lesional skin tissues of systemic scleroderma (SSc) mice and to explore the mechanism of CSE cream in treating SSc. **Methods** A total of 90 BALB/c mice were randomly divided into six groups: the blank control group, model group, low-dose, medium-dose and high-dose CSE cream groups, and the penicillamine group, with 15 mice in each group. Mice in the model group, low-dose group, medium-dose group, high-dose group, and penicillamine group were subjected to bleomycin-induced SSc model construction via subcutaneous injection, while mice in the blank control group received subcuta-

基金项目：新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划项目（TSYC202301B132）。

第一作者简介：康小龙（1975-），男，博士研究生，主任药师，主要研究方向为药物作用机制。E-mail：kangxiaolong_163@163.com

通信作者简介：何承辉（1974-），女，博士研究生，研究员，主要研究方向为中药新药研发。E-mail：408705201@qq.com

neous injections of an equal volume of saline daily for 28 days. After successful model induction, mice in the low-dose, medium-dose, and high-dose groups were treated topically with CSE cream at doses of 225, 450, and 900 mg/kg, respectively, while mice in the penicillamine group received intragastric administration of penicillamine at 125 mg/kg. Mice in the blank control group and model group were treated with a drug-free cream base topically, once daily for 60 days. Four hours after the final treatment, the mice were euthanized by cervical dislocation. Histopathological changes in the skin lesions of each group were observed via HE staining. Western blotting was used to detect TLR3 and TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) proteins in the skin lesions of each group. Immunohistochemistry was employed to detect TRIF protein, and qPCR was performed to measure interleukin-6 (IL-6) and IL-13 mRNA levels in the skin lesions of each group. **Results** The skin of mice in the model group showed significant inflammation and fibrosis. The dermis of mice in the medium-dose and high-dose groups, as well as the penicillamine group, became thinner, collagen fibers significantly decreased, and showed loose and homogeneous arrangement; at the same time, the number of sebaceous glands increased, and the infiltration of inflammatory cells significantly decreased. The relative expression levels of TLR3, TRAF6, TRIF proteins, IL-6, IL-13 mRNA in the pathological skin tissues of the model group were higher than those in the blank control group (all $P<0.05$). The relative expression levels of TLR3, TRAF6, TRIF proteins, IL-6, and IL-13 mRNA in the pathological skin tissues of mice in the low-, medium-, and high-dose groups, as well as the penicillamine group, were all lower than those in the model group. In addition, the relative expression level of TRAF6 protein in the pathological skin tissues of mice was higher in the high-dose group than in the low-dose group and the penicillamine group. The relative expression level of IL-6 mRNA in the pathological skin tissues of mice was higher in the medium-dose group than in the low-dose group and the high-dose group (both $P<0.05$). **Conclusion** Topical application of CSE cream can effectively improve dermal fibrosis in SSc mice, and its mechanism of action may be related to the inhibition of abnormal activation of the TLR3/TRIF signaling pathway.

Key words: capparis spinosa; capparis spinosa fruit extract cream; systemic scleroderma; Toll-like receptor 3; TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β; dermal fibrosis

系统性硬皮病(SSc)是一种自身免疫性疾病,呈现局限性或弥漫性皮肤纤维化,可累及内脏多器官[1]。最近的遗传学和基因组学证据表明,先天免疫失调和Toll样受体3(TLR3)/β干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)信号通路异常激活与SSc病因直接相关[2]。TLR3/TRIF信号通路的激活可促进炎症因子[如白细胞介素6(IL-6)、IL-13]和促纤维化介质的释放,引起皮肤纤维化,干预TLR3/TRIF信号通路为治疗SSc提供重要思路[3]。维吾尔药刺山柑为山柑科(又称白花菜科)山柑属植物,又名老鼠瓜、野西瓜、槌果藤,其性味辛苦温,具有祛风散寒、除湿、消肿止痛的功效。研究表明,刺山柑乙醇提取物可抑制SSc患者成纤维细胞增殖及Ⅰ型胶原的合成[4],刺山柑鲜果75%乙醇调制的糊膏以及刺山柑流浸膏均能显著抑制硬皮病模型小鼠的真皮增厚、胶原沉积[5]。李凡等[6]报道显示,用刺山柑鲜果泥膏外敷治疗局限性硬皮病疗效显著。本课题组前期制备了刺山柑果提取物(CSE)乳膏,发现CSE乳膏可使博莱霉素诱导的SSc小鼠真皮鳞状上皮变薄,皮脂腺受损及炎症细胞浸润减轻[7-8],还可减少小鼠皮肤胶原沉积[9],但其内在治疗机制仍不明确。2021年9月—2022年8月,本研究采用博来霉素皮下注射诱导小鼠SSc模型,观察CSE乳膏对SSc小鼠病变皮肤组织TLR3/TRIF通路的影响,探讨其治疗SSc的作用机制。

1 材料与方法

1.1 小鼠、药物、试剂及仪器 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供SPF级BALB/C小鼠(雌)90只,体重(20 ± 2)g,动物合格证号:SCXK(京)2016-0006。刺山柑果实饮片购自新疆麦迪森维药饮片厂,经新疆药物研究所鉴定为正品;注射用盐酸博莱霉素购自海正辉瑞制药有限公司;青霉胺片购自上海上药信谊药厂。TLR3抗体、TRIF抗体、TNF受体相关因子6(TRAF6)抗体购自英国Abcam公司;SDS-PAGE凝胶制备试剂盒、SABC免疫组化试剂盒、Lowry法蛋白浓度测定试剂盒、β-actin抗体购自北京索莱宝科技有限公司。离心机、Western blotting设备购自美国Biorad公司;显微镜、切片机购自德国徕卡公司。

1.2 CSE乳膏的制备与质量标准 CSE的提取:刺山柑果实1 000 g粉碎,加10倍量95%乙醇80 ℃水浴回流提取30 min,提取2次,过滤,滤液备用,两次的

滤液减压浓缩至药材∶药液(g/g)为2∶1(约500 mL)。CSE乳膏制备方法∶硬脂酸80 g、白凡士林120 g、单硬脂酸甘油酯50 g、月桂氮卓酮20 g,于水浴加热至90 ℃使熔融,作为油相;甘油120 g与浓缩液混合于水浴加热至90 ℃作为水相;十二烷基硫酸钠15 g、对羟基苯甲酸乙酯1 g溶于适量水(约100 g)中,水浴加热使溶解为乳化剂,当油相、水相温度降至85 ℃时,依次将水相和乳化剂加入油相中,边加边搅拌至乳化完全。CSE乳膏质量标准∶紫外分光光度法测定CSE乳膏中总生物碱含量为32%(w/w),每1 g乳膏中含总生物碱以盐酸水苏碱计,不得少于16 mg。

1.3 小鼠SSc模型的建立、分组及给药 8周龄的雌性BALB/c小鼠90只,随机分成空白对照组、模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、青霉胺组,每组15只。模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组、青霉胺组小鼠采用皮下注射博来霉素法构建SSc模型[10]∶剃光小鼠背毛,每天皮下注射溶于生理盐水中的博来霉素30 mg,每天1次,持续28 d。空白对照组每天皮下注射等体积生理盐水,持续28 d。造模成功后,低剂量组、中剂量组、高剂量组小鼠分别外用225、450、900 mg/kg CSE乳膏,青霉胺组小鼠125 mg/kg青霉胺药液灌胃,空白对照组和模型组小鼠外用无药物乳膏基质,每天1次,持续60 d。末次给药4 h后,采用颈椎脱臼法处死小鼠。动物实验方案经新疆医科大学动物实验中心审查通过(IACUC-20210827-36)。

1.4 各组小鼠病变皮肤组织病理形态学观察 采用HE染色法。切取各组小鼠病变皮肤组织,固定于10%的甲醛溶液中,每天更换液体、固定3 d。将固定好的组织使用自来水清洗1 h,依次将组织置于75%、85%、95%、无水乙醇各1 h脱水,后置于二甲苯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ各30 min透明,浸蜡包埋,蜡块置于切片机上,切成6 μm厚的切片,切片经脱蜡水化后,依次用苏木精染色1 min、伊红染色10 s,切片依次放入75%乙醇2 min、85%乙醇2 min、95%乙醇5 min、无水乙醇5 min、二甲苯5 min脱水透明,将切片从二甲苯中取出,中性树胶封片,光学显微镜下观察病变皮肤组织病理形态学变化。

1.5 各组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6蛋白检测 采用Western blotting法。取小鼠病变皮肤组织,放入RIPA组织裂解液中匀浆后充分裂解30 min,离心后取上清获取总蛋白,Lowry法测定蛋白浓度,加入loading buffer加热变性,计算上样量,使每孔蛋白含量一致。在提前配好的SDS-PAGE凝胶中上样,80 V电泳分离,280 mA 90 min电转至PVDF膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,一抗TLR3、TRAF6按1∶1 000用5%脱脂奶粉稀释,4 ℃隔夜孵育,用TBST洗PVDF膜5次,每次10 min,HRP标记二抗(1∶2 000)孵育1 h,TBST洗5次,每次10 min,ECL发光显影,在Image J软件中计算目的条带与内参β-actin灰度值的比值,即为目的蛋白的相对表达量。

1.6 各组小鼠病变皮肤组织中TRIF蛋白检测 采用免疫组化法。取小鼠病变皮肤组织,用10%甲醛固定,蜡块包埋、切片、脱腊,加入灭活内源性过氧化物酶、热修复抗原,一抗TRIF(1∶1 000)37 ℃烘箱孵育1 h,IgG-HRP二抗(1∶100)室温孵育30 min,DAB染色,蒸馏水洗后苏木精复染,封片,显微镜下拍照,导出图片在Image Pro plus软件中计算目的蛋白相对表达量。

1.7 各组小鼠病变皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA检测 采用qPCR法。取小鼠病变皮肤组织,提取总RNA,使用Real Time PCR Easy™-SYBR Green Ⅰ试剂盒,以20 μL反应体系进行反转录操作,反应条件设定为42 ℃ 15 min、85 ℃ 5 min,逆转录成cDNA。qPCR条件为∶95 ℃预变性3 min,95 ℃变性10 s,60 ℃退火30 s,40个循环。引物由成都擎科生物有限公司依照NCBI中检索到的序列在primer5中进行设计合成。IL-6正向引物为5'-CTTCTTGGGACTGATGCTGGTGAC-3',反向引物为5'-TCTGTTGGGAGTGGTATCCTCTGTG-3';IL-13正向引物为5'-CGGCAGCATGGTATGGAGTGTG-3',反向引物为5'-GGAGGCTGGAGACCGTAGTGG-3';内参GAPDH正向引物为5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTTG-3',反向引物为5'-TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC-3'。采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因mRNA相对表达量。

1.8 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件。计量资料采用Shapiro-Wilk法进行正态性检验;呈正态分布时以$\bar{x} \pm s$表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用LSD-t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠病变皮肤组织病理形态学变化 空白对照组的小鼠皮肤毛囊、皮脂腺和脂肪层结构均正常,真皮层中可观察到平行排列且相对稀疏的胶原纤维,未见炎症细胞浸润。模型组小鼠表皮增厚,

毛囊和皮脂腺明显减少且轻微角化过度，真皮层胶原纤维增多且排列紊乱，伴随散在的炎症细胞浸润，脂肪层则出现变薄现象。低剂量组观察到胶原纤维增生，真皮中的鳞状上皮稍有增生，毛囊和皮脂腺数量减少，且伴随少量炎症细胞浸润。中剂量组、高剂量组和青霉胺组中观察到真皮层变薄，胶原纤维显著减少并呈现排列松散和均质化的变化，同时皮脂腺数量增加，炎症细胞浸润明显减少。见图1。

2.2　各组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白相对表达量比较　空白对照组小鼠皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白相对表达量分别为1.369±0.235、0.621±0.159、0.163±0.013，模型组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白相对表达量分别为2.464±0.416、2.804±0.236、0.225±0.016，两组相比，P均<0.05。低、中、高剂量组及青霉胺组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白相对表达量均低于模型组，且高剂量组小鼠病变皮肤组织中TRAF6蛋白相对表达量高于低剂量组和青霉胺组（P均<0.05）。见表1。

2.3　各组小鼠病变皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA相对表达量比较　空白对照组小鼠皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA相对表达量分别为1.042±0.153、1.285±0.242，模型组小鼠病变皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA相对表达量分别为7.025±0.307、4.132±0.298，两组相比，P均<0.05。低、中、高剂量组及青霉胺组小鼠病变皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA相对表达量均低于模型组，且中剂量组小鼠病变皮肤组织中IL-6 mRNA相对表达量高于低剂量组和高剂量组（P均<0.05）。见表2。

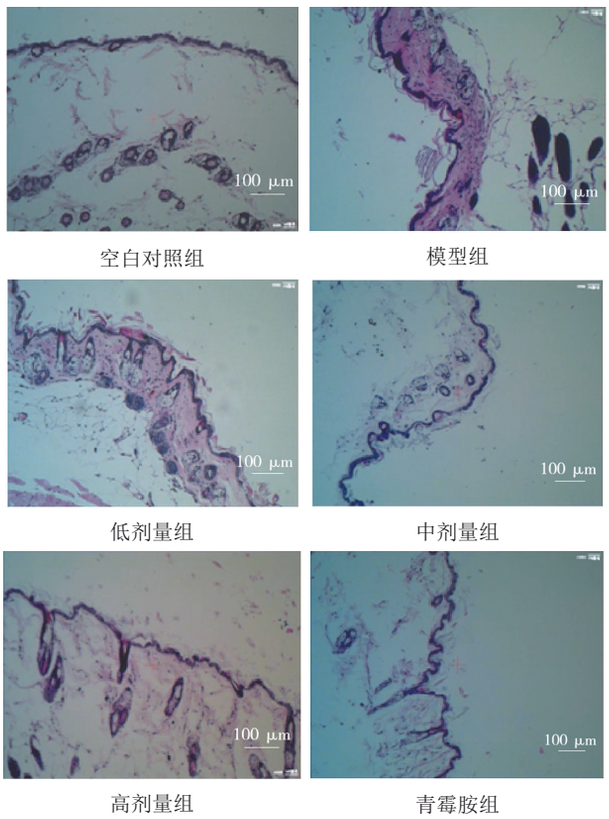

图1　各组小鼠皮肤组织病理形态学观察（HE染色，×100）

表1　模型组和低、中、高剂量组及青霉胺组小鼠病变皮肤组织中TLR3、TRAF6、TRIF蛋白相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	TLR3蛋白	TRAF6蛋白	TRIF蛋白
模型组	15	2.464±0.416	2.804±0.236	0.225±0.016
低剂量组	15	1.302±0.310[a]	1.390±0.222[a]	0.175±0.027[a]
中剂量组	15	1.195±0.330[a]	1.655±0.252[a]	0.173±0.014[a]
高剂量组	15	1.249±0.255[a]	1.923±0.294[ab]	0.175±0.013[a]
青霉胺组	15	1.256±0.281[a]	1.456±0.230[ac]	0.172±0.007[a]

注：与模型组相比，[a]P<0.05；与低剂量组相比，[b]P<0.05；与高剂量组相比，[c]P<0.05。

表2　模型组和低、中、高剂量组及青霉胺组小鼠病变皮肤组织中IL-6、IL-13 mRNA相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IL-6 mRNA	IL-13 mRNA
模型组	15	7.025±0.307	4.132±0.298
低剂量组	15	2.896±0.217[a]	1.979±0.235[a]
中剂量组	15	3.566±0.350[ab]	2.005±0.199[a]
高剂量组	15	2.949±0.303[ac]	1.772±0.295[a]
青霉胺组	15	3.219±0.389[a]	1.879±0.091[a]

注：与模型组相比，[a]P<0.05；与低剂量组相比，[b]P<0.05；与中剂量组相比，[c]P<0.05。

3　讨论

SSc发病机制复杂，大量证据表明固有免疫对于启动免疫系统至关重要，多种细胞及分子参与了SSc病理过程中血管损伤、免疫细胞激活及纤维化的过程。其中，TLRs及其配体、巨噬细胞发挥重要作用，其与适应性免疫的T淋巴细胞、B淋巴细胞相互作用，并有其他细胞因子、趋化因子等参与调节成纤维细胞分化、细胞外基质合成及降解的平衡[11]。TLRs通过其介导的各信号通路促进炎症因子和促纤维化介质的释放，引起皮肤纤维化，干预TLRs表达及其介导的信号通路为治疗SSc提供重要思路[12]。

TLR3/TRIF信号通路是固有免疫中识别内外

源性危险信号的一类重要通路，在先天免疫应答中扮演着关键角色，它通过识别病毒双链RNA（dsRNA）来触发免疫反应[13]，可趋化免疫细胞至相应部位，进而参与组织炎症、血管形成、组织器官重塑等病理生理过程[14-15]。研究显示，TLR3活化募集与配体特异性结合后激活TRIF[16]，TRIF的氨基端可与TRAF6的羧基端结合并激活TRAF6，TRAF6还可激活转化生长因子β诱导激酶（TAK1），最终导致核因子κB（NF-κB）的活化，引起IL-6、IL-13等炎症相关细胞因子的生成，调节免疫反应，参与SSc组织纤维化过程[17]。

研究表明，SSc患者的皮肤和由博来霉素诱导的皮肤纤维化模型中TLR3均过表达，并且全部定位于成纤维细胞。TLR3诱导IL-6、IL-13的产生，IL-6、IL-13的表达增高可通过增加成纤维细胞的存活和增殖、细胞外基质沉积和肌成纤维细胞的分化，促进真皮纤维化，并且TLR3活化能直接调控成纤维细胞的分化。通过聚肌胞苷酸激活TLR3可以增加细胞外基质和α平滑肌肌动蛋白的生成，这是成纤维细胞分化为肌成纤维细胞的标志[18]。纤维化细胞内的一些促纤维化特征基因如α平滑肌动蛋白、Ⅰ型胶原α1亚单位等，在TLR3过表达后，表达量有较大幅度提高，细胞呈明显纤维化[16]。上述研究提示，SSc组织纤维化与TLR3信号通路的异常激活高度关联。

本研究结果显示，小鼠皮下注射博来霉素28 d后，HE染色观察到模型组小鼠皮肤出现明显炎症和纤维化现象，病变皮肤组织中TLR3、TRIF、TRAF6蛋白及IL-6、IL-13 mRNA表达显著增加，提示SSc小鼠纤维化皮肤有TLR3通路异常活化现象。经CSE乳膏治疗后，CSE乳膏中、高剂量组小鼠真皮层变薄，胶原纤维显著减少并呈现排列松散和均质化的变化，同时皮脂腺数量增加，炎症细胞浸润明显减少，提示CSE乳膏的中、高剂量能够显著改善SSc小鼠的皮肤炎症和纤维化情况。同时，CSE乳膏各剂量组TLR3、TRIF、TRAF6蛋白及IL-6、IL-13 mRNA表达被明显抑制，表明CSE乳膏改善SSc真皮纤维化可能与抑制TLR3/TRIF信号通路异常激活有关。CSE乳膏对SSc小鼠真皮纤维化的改善各剂量组无统计学差异，在对TLR3/TRIF通路的调控作用上，除CSE乳膏高剂量组TRAF6蛋白的表达略高于低剂量，IL-6 mRNA表达中剂量略高于低、高剂量组外，其余各剂量对TLR3、TRIF、TRAF6蛋白及IL-6、IL-13 mRNA表达的抑制无统计学差异，提示该药无明显剂量依赖性，临床给药剂量即中剂量为最佳给药剂量。另外，除高剂量组TRAF6蛋白表达略高于阳性药青霉胺组外，CSE乳膏各剂量与阳性药青霉胺相比无统计学差异，提示CSE乳膏作用与青霉胺相当。目前临床治疗SSc尚无外用药，CSE乳膏作为外用药在安全性上有较大优势，具有良好的新药开发前景。我们分析认为，本研究结果中个别给药组之间的差异可能与样本例数有关，今后将加大样本量，做进一步验证。

综上所述，CSE乳膏可改善SSc小鼠皮肤炎症和纤维化，其作用机制与抑制TLR3/TRIF信号通路的异常激活有关，将为揭示维吾尔药刺山柑治疗SSc的作用机制提供理论依据，也为CSE乳膏的新药开发奠定基础。TLR3/TRIF信号通路在SSc纤维化中起着重要作用，用药物靶向拮抗TLR3/TRIF信号转导可能成为一种治疗SSc纤维化的新策略。寻求阻断TLRs信号传导改善SSc纤维化、干预细胞因子调节的有效治疗药物，是当今研究的热点，也是临床治疗SSc新领域的着眼点。

作者贡献：康小龙负责论文撰写、数据统计分析；迪力努尔·艾尼负责数据采集、筛选；何承辉负责论文修改。

利益冲突：所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] BENZ K, BAULIG C, KNIPPSCHILD S, et al. Prevalence of oral and maxillofacial disorders in patients with systemic scleroderma-a systematic review[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021,18(10):5238.

[2] PARADOWSKA-GORYCHA A, WAJDA A, STYPINSKA B, et al. Variety of endosomal TLRs and Interferons (IFN-α, IFN-β, IFN-γ) expression profiles in patients with SLE, SSc and MCTD [J]. Clin Exp Immunol, 2021,204(1):49-63.

[3] 罗芳，叶俏. Toll样受体在系统性硬化病皮肤纤维化中的研究进展[J]. 中国现代医生，2024,62(24):118-121.

[4] 曹越兰，李欣，郑敏. 槌果藤对进行性系统性硬化症患者成纤维细胞增殖和Ⅰ型胶原产生的影响[J]. 中国中药杂志，2008,33(5):560-562.

[5] 曹越兰，李欣，王群. 槌果藤对硬皮病小鼠模型皮肤硬化抑制作用的实验研究[J]. 中国中药杂志，2008,33(2):215-217.

[6] 李凡，阿曼古力，阿不里克木江. 维吾尔药槌果藤治疗硬皮病例6例[J]. 中华皮肤科杂志，1997,30(1):53-54.

[7] 赵宇涵，康小龙，何承辉. 刺山柑总生物碱对系统性硬皮病小鼠Wnt2、Wnt3a及β-catenin的影响[J]. 中国药理学通报，2021,37(10):1474-1478.

[8] 康小龙，何承辉，田红林，等. 刺山柑总生物碱乳膏外用对系统

性硬皮病小鼠组织纤维化的改善作用[J]. 中国现代应用药学,2016,33(1):32-35.
[9] 迪力努尔·艾尼,何承辉,康小龙. 局部外敷刺山柑总生物碱乳膏的系统性硬皮病小鼠皮肤胶原沉积情况观察[J]. 山东医药,2023,63(12):44-47.
[10] ROSA I, ROMANO E, FIORETTO B S, et al. Scleroderma-like impairment in the network of telocytes/CD34$^+$ stromal cells in the experimental mouse model of bleomycin-induced dermal fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(22):12407.
[11] 王芳,张建中,杜娟. 固有免疫应答在系统性硬皮病发病机制中的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2021,37(7):466-470.
[12] 李雅亭,岳红梅,许金回,等. Toll样受体信号通路在OSAS及其并发症发生发展中的作用和作用机制研究进展[J]. 山东医药,2023,63(27):97-100.
[13] 张泰铭,李雅萱,汪长寿,等. 连翘脂苷A通过调控TLR3-NF-κB信号通路抑制H9N2亚型禽流感病毒复制[J]. 畜牧兽医学报,2025,56(10):5266-5276.
[14] 吴倩,郑秀花,刘亚丽. 人参皂苷Rb1介导TLR3/TRIF信号通路对哮喘大鼠的抗炎作用机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(2):391-395.
[15] HAN L, ZHUANG M W, DENG J, et al. SARS-CoV-2 ORF9b antagonizes type Ⅰ and Ⅲ interferons by targeting multiple components of the RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF, and cGAS-STING signaling pathways[J]. J Med Virol, 2021,93(9): 5376-5389.
[16] DUAN T, DU Y, XING C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. Front Immunol, 2022,13: 812774.
[17] 匡晓旋,梁宇君. Toll-like receptor信号通路在生物再生中的作用[J]. 中国细胞生物学学报,2023,45(10):1558-1567.
[18] SUGIURA H, ICHIKAWA T, KOARAI A, et al. Activation of Toll-like receptor 3 augments myofibroblast differentiation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009,40(6):654-662.

(收稿日期:2026-01-28 编辑:王青松)

(上接第32页)

[7] XU Z J, MA Z Y, REN H Q, et al. Mdivi-1 promotes lipid droplets-mitochondria contact and ameliorates cardiac lipotoxicity in high-fat diet-fed mice[J]. Pharmacol Res, 2025,222:108028.
[8] ALAHMADI S, ALANAZI M M, ALASMARI F, et al. The efficiency of chitosan against tert butylhydroquinone (TBHQ) -induced neurobehavioral changes and toxicity effects in male rats [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025,30(1):26871
[9] HU L B, CAO Y, CHEN H J, et al. The Novel Nrf2 activator omaveloxolone regulates microglia phenotype and ameliorates secondary brain injury after intracerebral hemorrhage in mice [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022,2022:4564471.
[10] MITTAL N, OZA V M, MUNIRAJ T, et al. Diagnosis and management of acute pancreatitis[J]. Diagnostics (Basel), 2025,15(3):258.
[11] LIU Y N, LI M K, MEI C P, et al. Thioredoxin-interacting protein deficiency protects against severe acute pancreatitis by suppressing apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. Cell Death Dis, 2022,13(10):914.
[12] ZHOU Y, HUANG X Y, JIN Y L, et al. The role of mitochondrial damage-associated molecular patterns in acute pancreatitis[J]. Biomed Pharmacother, 2024,175:116690.
[13] ZhANG D Y, WANG X Y, LI W S, et al. A single-cell atlas-inspired hitchhiking therapeutic strategy for acute pancreatitis by restricting ROS in neutrophils [J]. Adv Mater, 2025, 37(33): e2502200.
[14] LIAO L, TAO P Y, XU Q M, et al. Bushen Huoxue formula protects against renal fibrosis and pyroptosis in chronic kidney disease by inhibiting ROS/NLRP3-mediated inflammasome activation[J]. Renal Failure, 2024,46(1):2354444.
[15] CHEN J W, ZHU X D, WANG Z Q, et al. Inhibition of aquaporin-9 ameliorates severe acute pancreatitis and associated lung injury by NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024,137:112450.
[16] MA N, WEI Z T, HU J Q, et al. Farrerol ameliorated cisplatin-induced chronic kidney disease through mitophagy induction via Nrf2/PINK1 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021,12:768700.
[17] 王枚,窦媛媛,侯静雯. 基于Nrf2调控Pink1/Parkin介导的线粒体自噬在老年肌肉减少症骨骼肌纤维化中的作用及机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024,23(11):1126-1130.
[18] TSUJI A, YOSHIKAWA S, IKEDA Y, et al. Tactics with prebiotics for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the improvement of mitophagy[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(6):5465.
[19] HU Y K, ABLAT A, BAI X L, et al. Phenolamides from rootstocks of lycium ruthenicum murr by ligand fishing and their neuroprotective effects[J]. J Agric Food Chem, 2025,73(15):8944-8958.
[20] GUMENI S, PAPANAGNOU E D, MANLLA M S, et al. Nrf2 activation induces mitophagy and reverses Parkin/Pink1 knock down-mediated neuronal and muscle degeneration phenotypes [J]. Cell Death Dis, 2021,12(7):671.
[21] LIU Y, YAN J W, SUN C, et al. Ameliorating mitochondrial dysfunction restores carbon ion-induced cognitive deficits via co-activation of NRF2 and PINK1 signaling pathway[J]. Redox Biol, 2018,17:143-157.

(收稿日期:2026-03-06 编辑:杨敏艳)