

心理神经因素和肠道健康对特应性皮炎的影响及中医药干预

李亚兴¹, 何梦娜¹, 张汇源¹, 朱立勤^{2*}, 陈云龙^{1*}

(1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301600; 2. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300100)

摘要: 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是最常见的慢性炎症性皮肤病之一,以皮肤屏障功能障碍为特征,结合微生态失衡及免疫系统紊乱等多个环节的相互作用。中医理论中,“视其外应,以知其内脏,则知所病矣”,表明皮肤病的发生是体内脏腑功能紊乱进一步在皮肤上的体现。AD可以扩展影响到胃肠道和呼吸系统,并且因瘙痒和疼痛会导致睡眠障碍、昼夜节律改变以及心脑血管合并症。目前,AD相关的治疗药物和方法越来越丰富,但仍然缺乏从整体角度考虑疾病的发生发展。本综述作者将以心理神经问题、肠道微环境为切入点,探讨中医药通过治疗AD的研究进展。

关键词: 特应性皮炎; 心理神经; 肠道微环境; 替代疗法; 中医药

中图分类号: R 96 **文献标志码:** A

引用本文: 李亚兴,何梦娜,张汇源,等.心理神经因素和肠道健康对特应性皮炎的影响及中医药干预[J].沈阳药科大学学报,2026,43(4):299-308,373.

Cite this article as: LI Yaxing, HE Mengna, ZHANG Huiyuan, et al. The impact of psychoneural factors on atopic dermatitis and the interventional role of traditional Chinese medicine[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2026, 43(4): 299-308, 373.

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是最常见的慢性炎症性过敏性皮肤病之一,具有发病早、持续时间长、反复发作、剧烈瘙痒等特点。有报告^[1-2]指出,截止2019年,全球共有约1.71亿AD患者,尽管AD等过敏性疾病被视为儿童常发疾病,但是慢性疾病会导致严重的发病率,对成年期产生长期影响^[3-4]。AD患者的社会心理负担较大,主要表现为剧烈瘙痒、睡眠障碍、不可预测的复发、生活受限、社会耻辱感及增加治疗经济负担,成人AD患者抑郁/焦虑风险升高2~3倍,儿童AD患者抑郁/焦虑风险升高约1.5倍,且随病情严重程度递增^[5]。对于皮肤疾病的治疗更习惯将焦点集中于表面屏障修复,然而常常忽视了对心理神经层面可能带来的广泛影响。Talamonti等^[6]研究发现,根据贝克抑郁自评量表(Beck Depression Inventory, BDI)评分,疑似患有抑郁症的AD患者人数明显高于对照组[56.9%(99/174) vs 15.7%(28/178)]。青少年AD患者常合并焦虑、抑郁、双相情感障碍等心理问题,甚至出现自杀倾向^[7]。与此同时,肠道健康问题在AD的发生发展中同样有重要影响。肠道菌群失调破坏肠屏障功能,增

加炎症因子和致敏原入侵,进而激活全身免疫系统。肠道微生物代谢产物(短链脂肪酸、色氨酸代谢产物^[8]等)通过神经以及免疫信号传导调节,影响中枢神经系统和脑内炎症状态,进一步加重AD患者的神经心理负担和皮肤症状。Tang等^[9]研究发现肠道菌群不仅直接影响消化功能,加剧皮肤炎症,还能通过干扰大脑神经递质的正常分泌进而引发情绪问题。许多食物过敏儿童也会出现社会心理功能受损,包括焦虑、担忧和抑郁增加^[10-11]。众多因素似乎会影响AD与心理神经之间的关系,包括疾病控制不佳、压力加重的瘙痒、炎症以及肠道微环境异常等。这提示需要在治疗AD的同时,将心理健康状态、肠道微环境调节加入到AD患者的长期治疗计划中,以保证特应性皮炎患者在皮肤和心理神经状态中都能得到充分保护。结合中医学角度,提示在治疗AD等皮肤疾病时,应秉持整体辩证思维,从心理神经状态、脾胃、内外兼治等多个方面进行综合看待,进而改善皮肤症状,缓解心理神经压力。

收稿日期:2025-06-17

基金项目:天津市教委科研计划项目(2024ZD004)

作者简介:李亚兴(1999-),女,硕士研究生,E-mail 2274652627@qq.com; *通信作者:陈云龙(1988-),男,副教授,博士,主要从事皮肤疾病损伤与中医药防治研究,E-mail cyl_cn@hotmail.com;朱立勤(1969-),女,主任药师,博士,主要从事临床药学医疗、教学和临床工作,E-mail zlq0713@aliyun.com。

1 特应性皮炎背后的心理神经健康问题挑战

1.1 特应性皮炎与心理神经功能的关联

AD疾病的发生发展涉及炎症、代谢产物、免疫系统和神经系统的相互影响相互作用。对于AD发病中瘙痒的感知和神经传导涉及皮肤、脊髓背根神经节(dorsal root ganglions, DRG)、脊髓和大脑^[12]。其中,皮肤感觉神经纤维起源于DRG的胞体,DRG中的神经炎症也是AD瘙痒的重要机制。

1.1.1 特应性皮炎与压力、焦虑之间的联系

中医理论中情志内伤是由于情绪失调或精神压力引起脏腑功能紊乱。皮肤由肺所主^[13],而肺主气,开窍于皮毛,长期情绪波动会直接影响肺气的疏通和皮肤的健康状态。长期的焦虑、抑郁可能会导致气滞血瘀,进而影响皮肤的血液供应和代谢,表现为一系列皮肤问题。心理神经因素在皮肤病的发生、发展中有重要作用^[14]。多项研究^[15-18]显示,抑郁症与皮炎、湿疹、斑秃和荨麻疹等皮肤病的风险增加有关。Altemus等^[19]在早期研究中通过对多名健康女性分别实行面试压力、睡眠剥夺、运动压力等实验发现,受试者在心理压力状态下,表现为表皮水分流失值(trans epidermal water loss, TEWL)增加,炎症因子(IL-1 β 、IL-10等)表达升高。Bin-Saif等^[20]通过评估医学生的心理压力与皮肤症状之间的联系,发现与压力最小的同学相比,压力最大的学生头皮上表现为更多油性、皮屑,出现皮肤瘙痒、手部痒疹、皮肤鳞屑和面部其他皮疹等现象。越来越多的研究表明,皮肤疾病患者更易伴发焦虑、抑郁等心理问题,心理因素在疾病的发生发展过程中具有重要影响。与此同时,持续的心理应激或紧张状态,即使在无明确皮肤病史的个体中,也可能通过神经-免疫-内分泌途径激活炎症反应,进而诱发或加重皮肤症状。结合中医角度和双向调控关系可知,皮肤疾病的防治应当结合调节情志、身心同治、生理及免疫等多角度的相互作用。

1.1.2 特应性皮炎相关瘙痒受体及通路

AD皮损处角质形成细胞、朗格汉斯细胞及炎症细胞产生多种致痒介质与相应神经受体结合,启动瘙痒信号。通过组胺和非组胺通路作用在位于真表皮交界处的瘙痒特异性C类神经纤维,传递至DRG,上调神经肽类物质,促进瞬时受

体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)及瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential A1, TRPA1)活化,使大量的Ca²⁺内流于DRG,从而提高神经系统的兴奋性,最后经脊髓丘脑束传导至丘脑诱发瘙痒^[21]。与AD相关的瘙痒通路,如组胺H₁^[22]受体(H₁R)、蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PARs)(特别是PAR2^[23])以及Mas相关G蛋白偶联受体(mas related G protein coupled receptors, Mrgprs^[24])作为上游受体,引导TRP^[25]通道开放,导致皮肤感觉神经末梢去极化和神经肽释放,产生瘙痒感知。其中TRP通道是三者瘙痒传导中的共同下游靶点,在AD的神经信号放大中起核心作用。这些受体广泛分布于皮肤感觉神经末梢、中枢神经系统、胃肠道及呼吸道等多个组织器官。协同调控炎症反应与瘙痒感知,在特应性皮炎的系统性症状中发挥关键作用。

肥大细胞释放组胺激活组胺H₁受体,H₁R为Gq偶联受体,活化磷脂酶C(phospholipase C, PLC),产生三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)和二酰基甘油(diacyl glycerol, DAG),诱导细胞内Ca²⁺浓度升高,导致皮肤血管扩张,引起神经元兴奋和瘙痒感^[26]。H₁R在DRG神经元中高表达,介导神经-免疫互作:组胺-H₁R信号可诱导DRG释放P物质(substance P, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等,形成神经-免疫正反馈循环,加重瘙痒与炎症^[27-28]。Köchling等^[29]构建卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的AD食物过敏小鼠模型中,联合应用H₁R反向激动剂(mepyramine)与H₄R拮抗剂(JNJ39758979)可协同抑制DRG过度激活,显著改善AD小鼠的抓挠行为和皮肤炎症增厚程度。提示组胺-H₁R通路在急性瘙痒中具有优先地位,且H₁R与H₄R联合治疗对DRG表达、炎症和痒觉行为具有协同抑制作用。

PAR2是GPCR家族的一员,广泛表达于角质形成细胞、免疫细胞、感觉神经末梢。PAR2激活角质形成细胞中的DRG和NF- κ B中的TRPV4通道^[30]。PAR2又与TRPV3共表达,Zhao等^[31]通过MC903诱导建立的AD小鼠模型中,Par2^{-/-}和Trpv3^{-/-}均能显著减轻小鼠的搔抓行为和耳部增厚情况。而Braz等^[32]进一步研究发现,Grhl3^{PAR2/+}小鼠表皮PAR2过表达又会引起自

发性湿疹样病变与抓痒行为。PAR2 作为连接免疫炎症和神经瘙痒的关键点,能与组胺和免疫信号相互作用,在 AD 瘙痒过程中发挥核心作用。

MrgprA3 受体是一种与组胺非依赖性的瘙痒相关的 G 蛋白偶联受体。瘙痒诱导剂氯喹和 BAM8-22 分别通过 MrgprA3 和 MrgprC11 激活其下游靶点 TRPA1, 诱发明显瘙痒。Wilson 等^[33]研究发现,TRPA1 缺陷小鼠的感觉神经元对氯喹和 BAM8-22 的反应显著降低,同样对瘙痒原无搔抓现象,提示 TRPA1 不仅是促进组胺依赖性瘙痒的重要组成部分,又可能是 Mrgpr 介导信号转导所必需的。MrgprA3 受体可能是未来治疗 AD 的关键靶点,尤其是针对组胺药物反应不佳的患者。

TRP 通道是以上 3 种瘙痒通路的共同下游。TRPV1 是一种非选择性通道受体,广泛表达于皮肤组织,被多种外源性或内源性炎症介质激活,引发神经肽释放和神经源性炎症反应^[25]。Xu 等^[34]在研究中发现丙酸盐可降低体外 DRG 对瘙痒诱导剂的敏感性,减轻 MC903 (calcipotriol, MC903)诱导的 AD 小鼠模型中感觉神经元的过度兴奋性,并通过与香草素结合位点的相互作用抑制其活性,减轻了 AD 小鼠的瘙痒症状。Wang

等^[35]构建的一种 OVA 诱导的 AD 急性瘙痒小鼠模型中,IgE 依赖激活的嗜碱性粒细胞释放的白三烯 C₄(leukotriene C₄,LTC₄)通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)受体 CysLTR2(仅在感觉神经元表达)进一步与 TRP 通道(TRPA1、TRPV1)联动,放大感觉神经元兴奋性。去除嗜碱性粒细胞或阻断 LTC₄-CysLTR2 通路可显著减轻 AD 小鼠的瘙痒症状。多种免疫细胞释放的炎症介质可共同作用于 TRP 通道,加重 AD 瘙痒。

综上,在 AD 相关瘙痒通路中,这些通路并非彼此独立,而是通过多种机制产生协同效应(图 1)。Gao 等^[36]研究证明,组胺通过 H₁ 受体与 TRPV1 协作传导瘙痒信号,TRPV1 的 SUMO(小泛素样修饰蛋白)化修饰状态调控其与 H₁R 的结合效率。非组胺性瘙痒中,PAR2 可增强 TRPV1、TRPA1 以及角质细胞内 TRPV3^[31]的活性,放大瘙痒信号。SLIGRL 是 PAR2 的激动剂^[37],Song 等^[38]研究证明,SLIGRL 还可以激活 MrgprC11。对于不同瘙痒通路之间通过 TRP 通道交叉作用,并非单一通路的结果,这也提示未来的治疗可能需联合阻断多条信号传导途径,实现对 AD 瘙痒更有效的抑制作用。

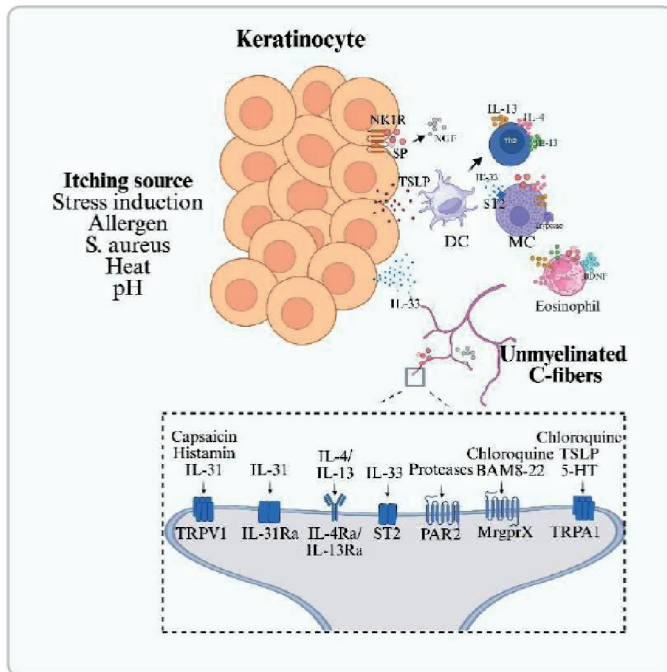


Fig. 1 Mechanism diagram of itch receptors in atopic dermatitis

图 1 特异性皮炎瘙痒受体机制图

1.1.3 AD 炎症状态下对中枢神经的影响

在 AD 中, II 型免疫反应占主导, Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-31, 角质形成细胞也在刺激下释放 TSLP、IL-25 和 IL-33, 协同放大炎症反应, 这与脾虚导致的“气血不足、内生湿热”病理状态相对应。尽管炎症可能是局部的, 发生在外周器官, 但炎症因子如 TNF- α 和 IL-6, 以及树突状细胞, 都可以穿过血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB), 对应血虚风燥所导致的“精神紧张、搔抓循环加剧皮肤破坏”, 进而在中枢神经系统引发一系列影响^[39]。

过表达 IL-4 和 IL-13 可诱发小鼠皮肤炎症, 增加小鼠抓挠行为^[40]。IL-4 与 IL-13 通过 JAK/STAT 信号通路, 在细胞及神经层面同时调控炎症反应、皮肤屏障功能以及瘙痒^[41]。T 细胞通过 IL-31 直接激活神经, 从而放大瘙痒和炎症^[42]。Cevikbas 等^[43] 研究发现 IL-31 通过与受体 IL-31R 结合, 激活瘙痒信号。这依赖于 Th2 细胞的存在。IL-31 信号传导又通过激活 TRP (TRPV1、TRPA1) 离子通道, 进一步放大瘙痒信号。Imai 等^[44] 研究证明在角质形成细胞中特异性过表达 IL-33 的小鼠可自发出现 AD 样湿疹。Du 等^[45] 进一步研究表明, 外周升高的 IL-33 通过 BBB 进入脊髓, 与星形胶质细胞表面受体结合后, 激活了 JAK2-STAT3 信号通路, 从而驱动中枢产生和释放 IL-33, 这一机制与中医理论中“风邪上扰、心神不宁”从而搔抓循环, 进一步加剧皮损相呼应。AD 疾病进程中的炎症因子不仅局限在皮肤, 还进一步与中枢神经系统的炎症反应相互交织相互影响, 加剧了瘙痒信号和相关神经症状。将中医病机与现代免疫及神经机制相结合, 有望揭示 AD 多器官、多通路发病机制, 为个体化、循证化治疗提供科学依据。

2 肠道因素诱导心理神经异常进而影响皮肤症状

2.1 AD 诱发肠道异常对心理神经问题中的关键性作用

近年来大量研究表明, AD 患者常伴随肠道功能异常。肠道屏障的破坏可促进外源性抗原、炎性因子及代谢产物跨越肠上皮进入血液循环, 诱发免疫激活。这一过程不仅加剧皮肤炎症, 还与焦虑、抑郁、注意力障碍等神经心理症状密切相关。肠道紊乱, 包括但不限于肠道菌群失调、肠道黏膜屏障受损或食物过敏诱发的肠道炎症等, 通

过迷走神经^[46]、免疫激活和微生物代谢循环等途径参与情绪调节、应激反应等精神心理状态。当精神心理异常加重可能通过神经-免疫调控机制^[47]影响皮肤屏障功能、炎症反应。

中医理论中“脾失健运”与西医理论的“肠道菌群失调”互为因果关系。脾主运化功能正常时, 肠道菌群可更好发挥调节免疫系统的作用^[48]。与健康人群相比, AD 患者肠道中艰难梭菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的丰度更高, 而双歧杆菌、拟杆菌门等比例降低^[49]。肠道微生物群通过产生代谢产物^[50] (如短链脂肪酸 SCFAs^[51])、神经递质 5-羟色胺^[52] (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸^[53] (gamma-aminobutyric acid, GABA) 等影响心理神经状态。SCFAs 是肠道微生物群主要代谢产物^[54], 在肠道中被结肠细胞吸收, 主要用于维持肠道屏障功能, 部分乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐到达体循环并在其他地方发挥生理效应。SCFAs 通过激活肠道中的自由脂肪酸受体 (free fatty acid receptor, FFARs), 调节肠道免疫系统及神经系统功能, 促进神经保护, 改善情绪和认知功能^[51]。迷走神经是肠道菌群影响中枢的重要通路, SCFAs 激活迷走神经传入神经元上的 FFAR3 受体, 向大脑传递“饱足”信号, FFAR3 缺失后小鼠表现出持续过食、体重增加等现象^[55]。5-HT 是中枢神经系统重要的神经递质, 通过结合并激活对应的 G 蛋白偶联受体及其下游信号通路, 传递抑制性信号^[56]。Ma 等^[52] 研究证明, 提高 5-HT 水平能够缓解慢性压力引起的认知损伤, 还进一步调节肠道菌群的结构和组成。GABA 可通过迷走神经影响脑内 GABA 表达, 最重要的抑制性神经递质^[57]。Zou 等^[58] 研究证明, 通过切断迷走神经后改变肠道微生物群, 增多了 GABA 的产生, 从而缓解沙门氏菌诱发的小鼠肠道感染和焦虑样行为。在 AD 病理过程中, 5-HT、GABA 通过神经-免疫轴影响炎症反应, SCFAs 作为肠道关键代谢产物, 同样调控中枢神经炎症反应, 并间接影响 5-HT 和 GABA 的代谢与信号传导。深入研究 AD 状态下的肠道异常变化以及对心理神经功能的影响, 有助于揭示神经递质-代谢产物相互作用对 AD 病程的调控作用。

AD 和食物过敏 (food allergy, FA) 有相似的 II 型炎症反应^[59], 并且多数情况下 AD 会先于 FA 发生^[60]。AD 引发皮肤屏障受损, 使外源性食物抗原更易透皮致敏, 引发免疫应答并导致 FA 发生^[61]。AD 患者中, 皮损累及体表面积约 20%, 血清中 IL-33 浓度是健康对照组的 10

倍^[62]。Galand 和 Leyva-Castillo 等^[63-64]通过动物研究进一步证实,皮肤来源的 IL-33 经循环抵达肠道后,通过激活 II 型固有淋巴样细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2),显著增加小肠黏膜肥大细胞(mast cell, MC)数量,并增强 IgE 介导的 MC 脱颗粒反应,从而导致对摄入的食物过敏原产生过敏反应。Bartnikas 等^[65]研究发现, OVA 重复应用于胶带剥离后的小鼠皮肤,经皮致敏的小鼠在口服大剂量 OVA 后出现过敏反应,表现为体温降低、空肠中结缔组织 MC 扩张,血清 mMCP-1 水平升高。AD 小鼠在发生食物过敏后,肠道通透性增加和炎症反应加剧不仅损害肠道健康,也可进一步影响脑内炎症状态和情绪状态。在 Hu 等^[66]的最新研究中发现,经 OVA 诱导的食物过敏样 AD 小鼠模型,通过对肠菌 16SrDNA 测序分析发现,双歧杆菌、乳杆菌等有益菌显著下降。通过旷场实验(open field test, OFT)、强迫游泳实验(forced swimming test, FST)等行为学实验证明,AD 小鼠表现出明显行为异常(焦虑、注意力缺陷行为等),提示发生食物过敏后通过肠道微生物与代谢途径进一步影响脑内功能。AD 患者由于抓挠引起的皮肤屏障受损,

常易合并食物过敏反应和肠道菌群失衡现象。进一步又会通过炎症因子循环等影响中枢神经系统功能,诱发脑内炎症状态和情绪、行为等神经功能异常(图2)。多器官的相互影响表明,对于 AD 应从免疫、代谢和神经等多个角度进行综合考察与干预。

2.2 针对心理神经以及远端皮肤疾病的干预

方明玉等^[67]研究发现,由 DNFB (1-fluoro-2,4-dinitrobenzene) 诱导的 AD 小鼠在口服低聚木糖后,通过行为学实验证明,AD 小鼠的抑郁/焦虑样行为明显改善,AD 小鼠抓痒次数减少、皮肤厚度降低,低聚木糖还显著提升了肠道有益菌的丰度。Tang 等^[9]进一步研究发现,膳食低聚半乳糖使 AD 小鼠大脑中 5-HT、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等神经递质水平正常化,并通过一系列行为学测试证明,小鼠的焦虑和抑郁样行为显著改善,进一步证明通过减少 IL-4/IL-13、IFN- γ 、TNF- α 的表达,调节 PPAR- γ /NF- κ B 信号传导缓解皮肤症状。当前的研究成果虽已揭示了肠道微生物群与脑内异常、皮肤疾病之间的相互关联对疾病发生发展的重要影响,但对于多器官之间复杂的信号传导机制以及潜在的关键靶点,仍需进一步的探究与明确。

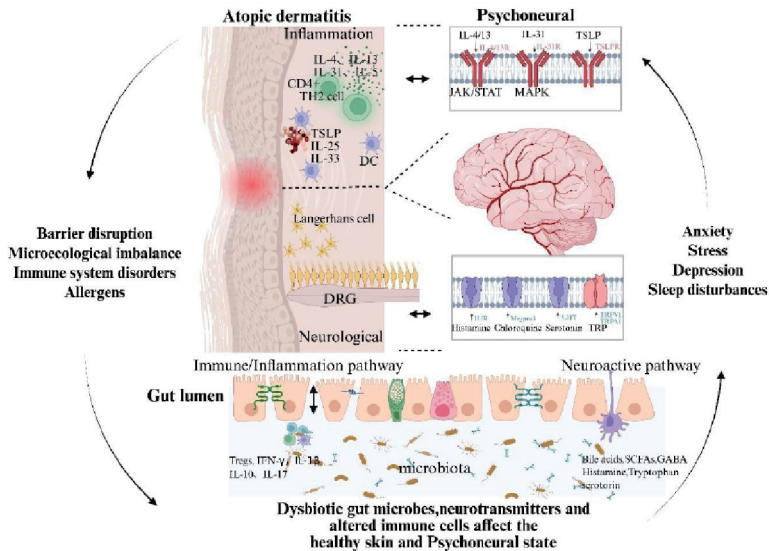


Fig. 2 Impact of psychoneural factors and gut environment on atopic dermatitis

图2 心理神经因素与肠道环境对特应性皮炎的影响

3 针对心理神经问题的干预策略

3.1 中医特色疗法和替代疗法对心理神经的支持作用

传统治疗方法对不同患者的治疗效果存在差

异,中医特色疗法、替代疗法^[68]提供了更多选择,可根据患者的具体情况和偏好制定个性化治疗方案。大部分情绪障碍患者没有接受治疗或者没有得到有效帮助,替代疗法不仅更具有成本效益,且不易引起不良反应,是临床上面对不同患者人群

的更好选择。针灸(包括耳针、体针)中医特色疗法;太极拳、瑜伽及芳香疗法等替代疗法在调节心理方面的作用日益受到关注。

AD 多与“血热生风、风湿蕴肤”有关。中医常认为“风盛则痒”,皮肤瘙痒是主要症状。针灸以经络系统为基础,认为人体经络联通脏腑、沟通表里,通过针刺穴位可以调节全身功能。血海穴为“治血要穴”,功能在于凉血清热、养血润肤。曲池穴为手阳明大肠经合穴,可借助大肠助肺脏宣发营卫之气以祛散风邪,功能在于清热解表,祛风止痒。二穴相配,聚焦皮肤瘙痒发病的共同病机,发挥调和营卫、通达气血的共同效应^[69]。Pfah 等^[70]研究中采用针灸和口服抗组胺药观察对成人特应性皮炎患者皮肤瘙痒的影响,研究证明,针刺曲池、血海等穴能明显缓解皮肤瘙痒感、减轻皮肤反应。在此基础上,进一步有研究发现,针灸不仅能减轻皮肤瘙痒,还可通过调节神经—内分泌反应降低脑内皮质酮水平,改善睡眠质量,从而缓解患者的心理神经负担。Liu 等^[71]研究临床上对慢性失眠患者进行针灸治疗,患者血清皮质酮(CORT)显著下降,并且 5-HT 明显上升,通过对患者进行随访发现,针刺组的匹兹堡睡眠质量指数(PQSI)、汉密尔顿焦虑评定量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD)评分指数明显高于假针刺组。关于替代疗法,Li 等^[72]发现,练习太极拳有助于调节轻度认知障碍患者状态。练习瑜伽可以通过调节下丘脑—垂体—肾上腺素(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平来减轻焦虑症的症状。Streeter 等^[73]关于健康个体的研究显示,为期 3 个月的瑜伽治疗方案增加了丘脑 GABA 水平并减轻了焦虑。还有多项研究证明,芳香疗法(吸入或按摩型等)可明显缓解焦虑和抑郁评分^[74-75]。

3.2 中医药的干预作用

中医药对于疾病的治疗,注重从整体出发,辨证论治。综合考虑病理进程的整体情况,包括五脏六腑功能、气血津液和情志因素等,从而体现中医药治疗的整体观念和辨证论治特色。

健脾祛风汤的核心功效为“健脾益气、祛风止痒、养血润肤”等。罗瑞静等^[76]发现健脾祛风汤可以重塑中—重度 AD 患儿肠道菌群多样性与组成、抑制 IL-33/TSLP 介导的炎症反应,减轻了

AD 患儿的皮损,达到了驱散风邪、缓解瘙痒的疗效。朱慧婷等^[77]发现健脾润肤汤治疗后的特应性皮炎患者全身症状缓解率为 38.46%,高于对照组 18.33%,治疗组失眠缓解率为 66.67%,高于对照组 20.95%。健脾润肤汤在改善全身症状及失眠方面有良好的治疗效果。麻黄连翘赤小豆汤(MLCD)是一种治疗特应性皮炎的传统方剂,被视为表里双解之剂,外可疏解表邪,内能清热利湿。Yuan 等^[78]现代研究证明,MLCD 能显著增加 AD 小鼠在旷场实验中的中心区域停留时间和进入次数比例,并显著减少悬尾实验中的不动时间,改善 AD 小鼠背部皮损以及皮肤病理状态。吴林辉等^[79]运用麻黄连翘赤小豆汤加味,明显缓解了 AD 患者瘙痒症状、皮疹面积缩小等。白鲜皮性寒,能够清热利湿,适用于血虚风燥型或湿热瘙痒型皮肤病。薛崇祥等^[80]采用白鲜皮、桑白皮和地骨皮三位小方治疗老年皮肤瘙痒症,可明显缓解临床症状,清热养阴止痒。在动物实验中, Yang 等^[81]研究发现,白鲜皮的主要活性成分白鲜碱可以抑制 AD 小鼠 MrgprA3⁺ 和 TRPA1⁺ 神经元的兴奋性,从而缓解慢性和急性瘙痒,明显改善小鼠皮肤组织的炎症细胞和表皮增厚程度,进而达到清热利湿,祛风润燥的效果。

黄连解毒汤(HLJDD)是一种传统的中药复方,被广泛用于治疗各种术后炎症伤口愈合、皮肤性疾病。通过影响肠道菌群的组成,上调紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin-1 的表达,有助于恢复肠道屏障功能,减少炎症因子的渗透从而改善肠道屏障功能^[82-83]。HLJDD 中的某些成分能够通过血液循环进入大脑,影响神经递质的释放(如 5-HT),从而改善 AD 患者的情绪症状和睡眠质量^[83]。HLJDD 还可以对 AD 样小鼠的共生菌群结构产生影响,改变肠道微生物群的结构^[84]。且改良型的黄连解毒汤 MHLJDD(栀子换为地肤子)通过抑制 NF- κ B 和 MAPKs 通路的激活以及调节肠道微生物菌群失调,从而改善 AD 小鼠的表皮屏障功能和皮肤炎症^[85]。

4 总结与展望

受损的皮肤屏障是 AD 疾病发生发展的重要基础原因之一,外界刺激、过敏原和病原体通过损伤的屏障侵入人体,经血液循环影响远端其他器官。AD 不仅是局限于皮肤的过敏性慢性炎症性皮肤病,更表现出了显著的全身性影响。近年来

多项研究逐渐表明特应性皮炎与中枢神经系统异常密切相关,尤其是在瘙痒、压力、焦虑等心理症状下,反映出皮肤/心理神经的相互作用机制。持续的搔抓循环是通过相关瘙痒受体通路、炎症因子放大了脑内情绪状态。肠道菌群通过产生 SC-FAs 以及色氨酸代谢产物,不仅调节了中枢神经系统功能,还进一步通过“免疫-炎症-神经-皮肤”网络继续影响皮肤屏障功能和炎症状态,加剧皮损情况与心理神经负担之间的恶性循环^[86]。

当前对于特应性皮炎的治疗,替代疗法与中医药干预均展现出多方面、多靶点、整体调节的特点,缓解皮肤症状、改善心理神经状态。中医药对于增强肠黏膜屏障功能、调节肠道菌群,从而减轻皮肤屏障功能和改善焦虑、压力等心理状态方面有突出疗效,具有更高的用药安全性。近年来大量研究表明,免疫系统的失调、肠道微环境的异常以及中枢神经系统的相互影响是 AD 皮肤疾病的重要因素。中医药通过调节肠道环境失衡可能是关键切入点。食物过敏引起肠屏障功能下降,加重肠道代谢产物紊乱,使细菌代谢物与毒素经血液循环激活系统性免疫炎症,通过迷走神经和免疫调节影响皮肤与心理神经异常状态。脑内长期应激状态下可激活 HPA 轴,使皮质醇分泌紊乱,从而增强炎症反应、影响皮肤屏障功能,形成“皮肤-炎症-情绪”恶性循环^[87]。调节免疫炎症、肠道菌群,改善神经内分泌可能成为治疗皮肤病与心理神经异常的综合策略。

尽管多器官协同作用的提出为 AD 的系统性治疗提供了新视角,但相关研究仍存在诸多不足。多器官之间的相互作用关系尚未完全明确,目前的研究多停留在相关性分析层面,对于疾病发生过程中确切影响机制缺乏深入探索。肠道微环境异常可能是导致特应性皮炎加重的诱因之一,但 AD 的炎症反应、微生物代谢产物也会经循环影响肠道菌群的组成和功能;皮肤屏障破坏加速外界刺激因子通过“神经-免疫”途径影响心理神经状态,导致焦虑、抑郁、压力和睡眠障碍等,而心理压力、搔抓循环又会加重皮肤屏障破坏和肠道菌群失调。对于特应性皮炎发病过程中复杂的信号传导机制仍旧缺乏深入探究。目前,针对 AD 的治疗研究多集中于动物模型或体外实验,体外实验在探索机制和验证药效方面具有重要价值,但其结果尚未完全转化到临床实践中。现有临床

实验多为样本量小、缺乏随机对照或长期随访,难以提供充分的循证依据来支持广泛应用。未来的研究中仍需加强临床验证,进一步评估治疗策略的可行性、安全性和个体化治疗,以提升临床应用价值。

对于皮肤病治疗中的针灸、替代疗法和中医药干预仍在临床应用中面临多种挑战。中药复方通过多成分、多靶点的协同作用,虽然能够增强治疗效果、减少单一成分的不良反应,但长期使用中药在肝肾代谢、药物相互作用等方面的安全性问题尚缺乏系统的长期随访支撑。针灸、太极拳、瑜伽等虽然在缓解瘙痒、焦虑和改善睡眠障碍等方面展现出一定潜力,但其疗效强烈依赖患者自我心理感知能力,容易受到参与者预期或心理暗示影响^[88],导致结果的个体化差异较大。与此同时,不同患者在疾病分型、病程阶段以及体质方面的差异,更加需要在临床应用中增加个体化的评估与干预策略。未来研究可以通过构建多器官的整体干预模型,通过多组学技术,如转录组学、蛋白质组学和代谢组学等平台,全面探讨皮肤疾病的发生发展。此外,舌诊是中医临床诊断与辨证论治的重要依据。研究舌象的微生态分布与变化规律,能够从微观角度对舌象进行微生态探索,从而辅助疾病诊断与辨证施治^[89]。李琪等^[90]研究发现泄泻患者舌、肠道菌群均表现为拟杆菌丰度降低。黄献华等^[91]从中医辨证分型治疗角度出发,研究发现基于舌脉象观察肠易激综合征患者使用益生菌的疗效。在未来的研究中,可以结合中医“辨证分型”,基于舌象、脉象结合肠道菌群特征的 AD 中医证型分型模型,或是通过代谢组学筛选中医辨证的生物标志物等特色研究方向,为中医药精准治疗 AD 提供新思路。综上,随着医学研究的不断深入挖掘,我们逐渐认识到人体系统之间复杂而紧密的联系和影响,深入挖掘神经传递、肠道微环境和相关代谢产物之间信号传导机制有可能成为改善皮肤病和心理神经异常的关键路径。通过进一步结合跨学科的研究合作,为皮肤疾病的发生发展和干预提供更全面视角。

参考文献:

- [1] SHIN Y H, HWANG J, KWON R, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Allergy*, 2023, 78(8): 2232-2254.

- [2] RENZ H, BRANDTZAEG P, HORNEF M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 12(1): 9–23.
- [3] LEE S W, SHIN Y H, SHIN J I, et al. Fracture incidence in children after developing atopic dermatitis: a Korean nationwide birth cohort study [J]. *Allergy*, 2023, 78(3): 871–875.
- [4] YANG J M, KOH H Y, MOON S Y, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(4): 790–798.
- [5] LEBOVIDGE J S, SCHNEIDER L C. Depression and anxiety in patients with atopic dermatitis: recognizing and addressing mental health burden [J]. *Ann Allergy Asthma Im*, 2025, 134(5): 506–515.
- [6] TALAMONTI M, GALLUZZO M, SILVAGGIO D, et al. Quality of life and psychological impact in patients with atopic dermatitis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1298.
- [7] YAN K X, NI Y. Psychological and behavioral problems in adolescents with atopic dermatitis [J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology (中国皮肤性病学杂志)*, 2025, 39(8): 938–944.
- [8] RIOS-CARLOS M, CERVANTES-GARCIA D, CORDOVA-DAVALOS L E, et al. Unraveling the gut-skin axis in atopic dermatitis: exploiting insights for therapeutic strategies [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2430420.
- [9] TANG L, CAO X, CHEN S, et al. Dietary Galacto-oligosaccharides ameliorate atopic dermatitis-like skin inflammation and behavioral deficits by modulating gut microbiota-brain-skin axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(14): 7954–7968.
- [10] DRAKOULI A E, KONTELE I, POULIMENEAS D, et al. Food allergies and quality of life among Ssl-aged children and adolescents: a systematic review [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(3): 433.
- [11] ABRAMS E M, GREENHAWT M, SHAKER M, et al. The COVID-19 pandemic: adverse effects on the social determinants of health in children and families [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2022, 128(1): 19–25.
- [12] YANG X Y, JIANG S S, SUN D, et al. Progress in research on the neuroimmune mechanisms and treatment of pruritus in atopic dermatitis [J]. *Journal of Shanxi Medical University (山西医科大学学报)*, 2024, 55(8): 1082–1088.
- [13] XIAO X L, LYU T. Exploring the application of traditional Chinese medicine's emotional theory in dermatology [J]. *China's naturopathy (中国民间疗法)*, 2025, 33(17): 126–129.
- [14] WU G. Research on the psychological and emotional factors in the occurrence of psoriasis [J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (现代中西医结合杂志)*, 2010, 19(3): 278–280.
- [15] CRIADO P R, IANHEZ M, SILVA DE CASTRO C C, et al. COVID-19 and skin diseases: results from a survey of 843 patients with atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo and chronic urticaria [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(1): e1–e3.
- [16] FERENTINOS P, KALOGEROPOULOU E, PAPPA G, et al. Assessing the role of stressful life events in the induction and recurrence of alopecia areata: a case-control study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 87(5): 1215–1217.
- [17] LEONE M, KUJA-HALKOLA R, LEVAL A, et al. Association of youth depression with subsequent somatic diseases and premature death [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(3): 302–310.
- [18] SHEN M, XIAO Y, YUAN Y, et al. Perceived stress links income loss and urticaria activity during the coronavirus disease 2019 pandemic [J]. *Ann Allergy Asthma Im*, 2021, 126(1): 89–90.
- [19] ALTEMUS M, RAO B, DHABHAR F S, et al. Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women [J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(2): 309–317.
- [20] BIN-SAIF G A, ALOTAIBI H M, ALZOLIBANI A A, et al. Association of psychological stress with skin symptoms among medical students [J]. *Saudi Med J*, 2018, 39(1): 59–66.
- [21] TOYAMA S, TOMINAGA M, TAKAMORI K. Connections between immune-derived mediators and sensory nerves for itch sensation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12365.
- [22] CHURCH M K. Allergy, histamine and antihistamines [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 241: 321–331.
- [23] FAN M, FAN X, LAI Y, et al. Protease-activated receptor 2 in inflammatory skin disease: current evidence and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1448952.
- [24] KUMAR M, CHOI Y G, WONG T, et al. Beyond the classic players: mas-related G protein-coupled receptor member X2 role in pruritus and skin diseases [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2025, 39(3): 476–486.
- [25] XIAO T, SUN M, ZHAO C, et al. TRPV1: a promising therapeutic target for skin aging and inflammatory skin diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1037925.
- [26] SHIMAMURA T, SHIROISHI M, WEYAND S, et al. Structure of the human histamine H₁ receptor complex with doxepin [J]. *Nature*, 2011, 475(7354): 65–70.
- [27] KACZMARSKA A, KWIATKOWSKA D, SKRZYPEK K K, et al. Pathomechanism of pruritus in psoriasis and atopic dermatitis: novel approaches, similarities and differences [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14734.
- [28] BAO C, ABRAHAM S N. Mast cell-sensory neuron crosstalk in allergic diseases [J]. *J Allergy Clin Im*, 2024, 153(4): 939–953.
- [29] KÖCHLING H, SCHAPER K, WILZOPOLSKI J, et al. Combined treatment with H₁ and H₄ receptor antagonists reduces inflammation in a mouse model of atopic dermatitis [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 87(2): 130–137.
- [30] KWATRA S G, MISERY L, CLIBBORN C, et al. Molecular and cellular mechanisms of itch and pain in atopic dermatitis and implications for novel therapeutics [J]. *Clin Transl Im*, 2022, 11(5): e1390.
- [31] ZHAO J, MUNANAIRI A, LIU X Y, et al. PAR2 mediates itch via TRPV3 signaling in keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(8): 1524–1532.
- [32] BRAZ J M, DEMBO T, CHARRUYER A, et al. Genetic priming of sensory neurons in mice that overexpress PAR2 enhances allergen responsiveness [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(8): e2021386118.
- [33] WILSON S R, GERHOLD K A, BIFOLCK-FISHER A, et al. TRPA1 is required for histamine-independent, mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(5): 595–602.

- [34] XU Y, QIU Z, GU C, et al. Propionate alleviates itch in murine models of atopic dermatitis by modulating sensory TRP channels of dorsal root ganglion [J]. *Allergy*, 2024, 79 (5): 1271 – 1290.
- [35] WANG F, TRIER A M, LI F, et al. A basophil-neuronal axis promotes itch [J]. *Cell*, 2021, 184(2): 422 – 440.
- [36] GAO Y, MA R, WENG W, et al. TRPV1 SUMOylation suppresses itch by inhibiting TRPV1 interaction with H₁ receptors [J]. *Cell Reports*, 2022, 39(11): 110972.
- [37] IN KIM H, LEE G B, SONG D E, et al. FSLRLY-NH(2), a protease-activated receptor 2 (PAR2) antagonist, activates mas-related G protein-coupled receptor C11 (MrgprC11) to induce scratching behaviors in mice [J]. *Life Sciences*, 2023, 325: 121786.
- [38] SONG M H, SHIM W S. Lithocholic acid activates mas-related G protein-coupled receptors, contributing to itch in mice [J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(1): 38 – 47.
- [39] HODES G E, PFAU M L, LEBOEUF M, et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(45): 16136 – 16141.
- [40] ROESNER L M, ZEITVOGEL J, HERATIZADEH A. Common and different roles of IL-4 and IL-13 in skin allergy and clinical implications [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(4): 319 – 327.
- [41] STEINHOFF M, AHMAD F, PANDEY A, et al. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(6): 1875 – 1898.
- [42] DILLON S R, SPRECHER C, HAMMOND A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(7): 752 – 760.
- [43] CEVIKBAS F, WANG X, AKIYAMA T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch; involvement of TRPV1 and TRPA1 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 448 – 460.
- [44] IMAI Y, YASUDA K, SAKAGUCHI Y, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(34): 13921 – 13926.
- [45] DU L, HU X, YANG W, et al. Spinal IL-33/ST2 signaling mediates chronic itch in mice through the astrocytic JAK2-STAT3 cascade [J]. *Glia*, 2019, 67(9): 1680 – 1693.
- [46] ZHANG J, MA L, CHANG L, et al. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 186.
- [47] PELLEGRINI C, ANTONIOLI L, COLUCCI R, et al. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system; a common path to neurodegenerative diseases? [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(3): 345 – 361.
- [48] YANG Z Y, WU C X, SHI Y Z, et al. Exploration of traditional Chinese medicine treatment for Chronic Urticaria based on the theory of "spleen dominating movement and transformation" [J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy (中医药导报)*, 2024, 30(9): 94 – 98.
- [49] SADOWSKY R L, SULEJMANI P, LIO P A. Atopic dermatitis; beyond the skin and into the gut [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5534.
- [50] O'MAHONY S M, CLARKE G, BORRE Y E, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 277: 32 – 48.
- [51] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 25.
- [52] MA J, WANG R, CHEN Y, et al. 5-HT attenuates chronic stress-induced cognitive impairment in mice through intestinal flora disruption [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 23.
- [53] MAZZOLI R, PESSIONE E. The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1934.
- [54] CHENG J, HU H, JU Y, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression; deep insight into biological mechanisms and potential applications [J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101374.
- [55] COOK T M, GAVINI C K, JESSE J, et al. Vagal neuron expression of the microbiota-derived metabolite receptor, free fatty acid receptor (FFAR3), is necessary for normal feeding behavior [J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101350.
- [56] YIN L Y, RAN R, LIU Y H, et al. Relationship of serum GABA and 5-HT levels with sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia [J]. *Laboratory Medicine and Clinic (检验医学与临床)*, 2025, 22(17): 2362 – 2367.
- [57] STRANDWITZ P, KIM K H, TEREKHOVA D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(3): 396 – 403.
- [58] ZOU Q, HAN S, LIANG J, et al. Alleviating effect of vagus nerve cutting in salmonella-induced gut infections and anxiety-like behavior via enhancing microbiota-derived GABA [J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 607 – 620.
- [59] ZHANG F, TIAN Y. Astragalus membranaceus saponin regulates Th17/Treg cells and related cytokines to treat allergic rhinitis in mice [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报)*, 2022, 39(3): 277 – 282.
- [60] VAN SPLUNTER M, LIU L, VAN NEERVEN R J J, et al. Mechanisms underlying the skin-gut cross talk in the development of IgE-mediated food allergy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3830.
- [61] CHRISTENSEN M O, BARAKJI Y A, LOFT N, et al. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(5): 984 – 1003.
- [62] TAMAGAWA-MINEOKA R, OKUZAWA Y, MASUDA K, et al. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(5): 882 – 888.
- [63] GALAND C, LEYVA-CASTILLO J M, YOON J, et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(5): 1356 – 1366.
- [64] LEYVA-CASTILLO J M, GALAND C, KAM C, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion [J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1262 – 1275.

- [65] BARTNIKAS L M, GURISH M F, BURTON O T, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(2):451–460.
- [66] HU S, ZHOU C, ZHANG Y, et al. OVA-induced food allergy leads to neurobehavioral changes in mice and the potential role of gut microbiota and metabolites dysbiosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(10):4760.
- [67] FANG M Y, TANG L, LI Z M, et al. Xylooligosaccharides alleviate inflammatory dermatoses and related depression-like behaviors in atopic dermatitis mice induced by 2,4-dinitrofluorobenzene [J]. *Food Science (食品科学)*, 2024, 45(17):113–126.
- [68] ANTOS Z, ZACKIEWICZ K, TOMASZEK N, et al. Beyond pharmacology: a narrative review of alternative therapies for anxiety disorders [J]. *Diseases*, 2024, 12(9):216.
- [69] LI J Q, WANG W, DAI J Y, et al. Research progress on the antipruritic effect of qūchí and xuèhǎi acupoint pair [J]. *China Medical Herald (中国医药导报)*, 2023, 20(26):51–54.
- [70] PFAB F, KIRCHNER M T, HUSS-MARP J, et al. Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial [J]. *Allergy*, 2012, 67(4):566–573.
- [71] LIU C, ZHAO Y, QIN S, et al. Randomized controlled trial of acupuncture for anxiety and depression in patients with chronic insomnia [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18):1426.
- [72] LI G, HUANG P, CUI S, et al. Effect of long-term tai chi training on Parkinson's disease: a 3.5-year follow-up cohort study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(3):222–228.
- [73] STREETER C C, WHITFIELD T H, OWEN L, et al. Effects of yoga versus walking on mood, anxiety, and brain GABA levels: a randomized controlled MRS study [J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(11):1145–1152.
- [74] CHO K, KIM M. Effects of aromatherapy on depression: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2023, 84:215–225.
- [75] GUO P, LI P, ZHANG X, et al. The effectiveness of aromatherapy on preoperative anxiety in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Nurs Stud*, 2020, 111:103747.
- [76] LUO R J, LIU J, PENG Y, et al. Effect of Jianpi Qufeng Decoction on intestinal flora in patients with atopic dermatitis [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice (实用临床医药杂志)*, 2022, 26(22):77–82, 89.
- [77] ZHU H T, SHANG B L, LI B H, et al. Clinical observation of the efficacy of spleen-strengthening and skin-moistening decoction in treating systemic symptoms of atopic dermatitis with spleen deficiency [J]. *Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine (时珍国医国药)*, 2016, 27(10):2455–2457.
- [78] YUAN H, TANG Y, ZHANG S, et al. NLRP3 neuroinflammatory intervention of Mahuang-Lianqiao-Chixiaodou decoction for mental disorders in atopic dermatitis mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2):117263.
- [79] WU L H, LI P. Case examples of Li Ping using modified Mahuang-Lianqiao-Chixiaodou Decoction to treat skin diseases [J]. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine (四川中医)*, 2012, 30(7):115–116.
- [80] XUE C X, CHEN Y, BAO T T, et al. Tong Xiaolin's experience in the treatment of senile pruritus with white mulberry root-bark, Chinese wolfberry root-bark and densefruit pittany root-bark [J]. *Jilin Journal of Chinese Medicine (吉林中医药)*, 2024, 44(8):902–904.
- [81] YANG N, SHAO H, DENG J, et al. Dictamnine ameliorates chronic itch in DNFB-induced atopic dermatitis mice *via* inhibiting MrgprA3 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208:115368.
- [82] HAO W, CHEN Z, WANG L, et al. Classical prescription Huanglian Decoction relieves ulcerative colitis *via* maintaining intestinal barrier integrity and modulating gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107:154468.
- [83] WANG Y, WANG B, SUN S, et al. Mapping the relationship between atopic dermatitis and gut microbiota: a bibliometric analysis, 2014–2023 [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15:1400657.
- [84] ZHANG H, LI Q, LI Y, et al. Effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction on improving skin barrier function and modulating T helper cell differentiation in 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced atopic dermatitis mice [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1487402.
- [85] WANG L, HU Z, YANG W, et al. Anti-atopic dermatitis effect of a modified Huang-Lian-Jie-Du decoction and its active fraction on 2,4-dinitrobenzene and MC903-induced mouse models [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104:154346.
- [86] ZHANG Z Y, ZHANG H Y, GUAN J H et al. Research advances in the pathogenesis of atopic dermatitis and its treatment with traditional Chinese medicine based on the gut-brain-skin axis [J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报)*, 2024, 41(3):388–396, 408.
- [87] WANG X, LI Y, WU L, et al. Dysregulation of the gut-brain-skin axis and key overlapping inflammatory and immune mechanisms of psoriasis and depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111065.
- [88] DENG S, ZHAO X, DU R, et al. Is acupuncture no more than a placebo? Extensive discussion required about possible bias [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4):1247–1252.
- [89] ZHANG D, PANG W T, WANG K Y, et al. The present and future of the research on the objectification of TCM tongue diagnosis based on the microscopic angle [J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology (世界科学技术-中医药现代化)*, 2022, 24(11):4574-4579.
- [90] LI Q, SUN Y, DING C H, et al. Exploration on the biological characteristics of tongue and intestinal flora based on damp-heat and cold-damp diarrhea [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy (中华中医药杂志)*, 2021, 36(7):3929–3933.
- [91] HUANG X H, LING J S. Study on the relationship between tongue and pulse and the effect of probiotics of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Chinese Community Doctors (中国社区医师)*, 2016, 32(34):114–115.