

网络药理学在中药治疗皮肤病中的应用

潘晴 郑万金 李珍 刘红*

山东第一医科大学附属皮肤病医院 山东济南 250022

摘要：中药是中华民族智慧的结晶，是传统医药的瑰宝，在皮肤病的治疗中发挥不可或缺的作用。中医药强调整体观念和辨证论治，中药又具有多成分、多靶点、多功效等特征，使其在治疗皮肤病中的确切作用机制较难阐明。借助网络药理学，我们能够深入探究中药复合成分的配伍、多条作用途径以及针对多重靶点的治疗机制，从而在分子层面上解读中药的治疗原理并确定其作用靶标。本篇文章旨在梳理网络药理学在中药治疗皮肤病领域的应用研究。

关键词：网络药理学；中药；皮肤病

皮肤疾病涉及的范围包括人体表皮、黏膜以及相关的附属结构。此类疾病类型丰富多样，单就日常生活中常见的病种就超过200种，而能够具体命名的病种数量更是多达2000种以上^[1]。近年来，皮肤疾病的发病率持续增加，给患者的日常生活、工作及学习带来了诸多不便，严重降低了他们的生活品质。在现阶段，治疗这类疾病主要依赖西药，其中包括激素类药物、抗生素、非甾体类抗炎药以及免疫调节药物等^[2]。尽管这些药物，特别是激素和抗生素，能够迅速见效，但不当使用可能会降低治疗效果，长期服用还可能导致患者出现耐药性或药物依赖，进而使得病情反复发作。伴随着中药制备技术的进步与创新，中医治疗手段为皮肤病的治疗带来了新的视角^[3]。目前，中药在皮肤病治疗领域的应用越来越广泛，但其具体的作用原理仍需进一步探究。

近年来，一种融合了医学、药理学、生物信息学、分子生物学及统计学多个学科的综合体系分析技术——网络药理学崭露头角^[4]，其概念最早由Hopkins引入^[5]。该技术融合了全局性、动态性和分析性，致力于剖析疾病、表型、靶蛋白与药物之间的内在联系^[6]。中医药领域作为一个博大精深的体系，特别是中药复方，以其多成分、多层面、多靶点的药理作用而著称，其作用机理与网络药理学的全面性、系统性和整体性不谋而合，故而网络药理学成为研究中药化合物药理机制的有力工具^[7]。迄今为止，尚未发现网络药理学在中药治疗皮肤病方面的研究进展报道，鉴于此，本文将探讨网络药理学在治疗各类皮肤病中的潜在应用并进行综述。

1 银屑病 (psoriasis)

银屑病是一种慢性、炎症性皮肤病。中医学对银屑病

并无明确记载，只是记载的“白庖”等疾病与银屑病相似^[8]。通过查阅文献，发现有多篇文献报道了应用网络药理学研究中药治疗银屑病的机制。马杰^[9]采用网络药理学方法，通过数据库构建、活性化合物筛选、在OMIM数据库 (<http://www.omim.org/>) 和 DrugBank 数据库 (<http://www.drugbank.ca/>) 收集银屑病相关基因和靶标、应用TCMSP和TCMID数据库挖掘清热凉血方成分靶标，研究发现槲皮素可能是清热凉血方中主要的活性成分，主要涉及P13K/AKT信号通路，血热型寻常型银屑病患者皮肤棘细胞和基底细胞细胞膜的葡萄糖转运蛋白1 (GLUT1) 表达水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$)。向聪莲^[10]利用数据库筛选固本祛湿化痰方的有效成分并提取相应作用靶点，与银屑病的相关靶点取共同靶点，利用银屑病小鼠模型及临床样本进行初步验证。结果得到固本祛湿化痰方与银屑病共同靶点107个，经固本祛湿化痰方治疗，可显著降低IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-23和TNF- α 的含量，提高IL-10的浓度。杭怡宁^[11]通过网络药理学研究方法筛选出天然黄酮类及植物甾醇类化合物是银屑I号作用的主要物质基础，通过分子生物学技术手段证实VDR是VDR/VEGF信号通路中的关键因子，过表达VDR后可有效抑制TNF- α 诱导的HaCaT细胞增殖活性，银屑I号可通过上调VDR来上调RAR、RXR表达、下调VEGF表达，从而发挥抗炎、抗角质细胞的异常增殖及新生血管异常增殖的银屑病治疗作用。马非等^[12]通过网络药理学及分子对接方法探究银地消汤治疗银屑病的潜在机制，研究发现该方含有槲皮素、山柰酚、木犀草素等248种活性成分，涉及219个共同靶点，富集分析主要涉及调节脂

质与动脉粥样硬化、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 信号通路。

2 系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE)

根据其临床症状, SLE 属中医“阴阳毒”、“温毒发斑”、“伏气温毒”、“痹证”等疾病的论治范畴。SLE 会侵犯多脏器、多系统, 导致临床症状较复杂, 证候分型较多, 一定程度上限制了 SLE 的临床辨证论治。网络药理学可将方药、证候、舌象、脉象等数据集建模, 进而体现各方面相互对应关系^[13]。何美莹^[13]通过网络药理学的方法(计算网络节点度、紧密度、边的权重、特征向量中心度)对 322 份 SLE 病历资料和文献资料构建网络, 分析 SLE 各证候的核心症状、脉象、舌象及方药的配伍规律。结果为 SLE 有 3 个核心证候有: 肝肾阴虚证、热毒炽盛证、脾肾阳虚证, 并找到其辨证论治规律。郭峰^[14]通过中药系统药理学数据库 (BATMAN-TCM)检索 SLE 的经验方(犀角地黄汤加减)中所含化学成分, 通过 Drugbank 数据库进行靶点预测和收集, 通过 GEO、OMIM、TTD 等数据库查询 SLE 疾病靶点, 结果表明该方治疗 SLE 可通过多个靶点和通路作用: CYP3A4, ABCB1, CYP1A1, ABCC2, TP53 等靶点及 mTOR、PI3K-Akt、FoxO 等信号通路。

3 湿疹 (eczema)

湿疹是一种常见的炎症性皮肤病, 常伴随不同程度瘙痒, 易复发, 影响 10% 至 30% 的儿童, 成人患病率虽有减少, 但仍可达 3% 左右, 对人们的日常工作与生活带来诸多不良影响^[15]。目前湿疹的治疗方案以局部应用皮质类固醇激素和润肤保湿剂, 或局部外用钙调磷酸酶抑制剂或抗生素作为一线治疗, 起效快, 疗效显著, 但是缺点为复发率高、副作用多^[16]。李晓元^[16]基于 Meta 分析, 综合评估清热除湿汤治疗湿疹的疗效及安全性, 为临床治疗提供参考和循证医学证据; 运用网络药理学在 OMIM 数据库、DrugBank 数据库、GeneCards 数据库中筛选得到 1224 个可能靶点, 经 TCMSp 预测, 共筛选到 71 种活性成分, 经拓扑分析得到 15 个发挥清热除湿作用的主要化学成分。KEGG 富集得清热除湿汤治疗湿疹可能的作用机制。刘静翔^[17]通过查询 TCMSp 及化学专业数据库, 得到治疗湿疹的处方中药活性成分及作用靶点, 将其与疾病湿疹靶点相交集共计得到 87 个。导入 Cytoscape, 构建成分-靶点网络图, 筛选得到槲皮素、木犀草素、汉黄芩素为治疗湿疹的关键中药成分。其发挥作用的

机制涉及到多通路: AGE-RAGE、IL-17、TNF 等, 可能主要与减少炎症反应、维护皮肤屏障及抗过敏作用相关。董钰婧^[18]基于网络药理学方法探讨祛痒化湿方治疗肛周湿疹、瘙痒潜在作用靶点和信号通路, 研究发现该方治病潜在靶点 83 个, 可以通过抑制 JAK2 和 STAT3 的磷酸化, 阻断 JAK2/STAT3 信号通路来发挥抗炎作用。

4 皮肤美容

随着人们生活水平的提高, 人们追求美的意识也日益增强, 皮肤保健美容成为日常生活中的一部分。在皮肤保健美容中, 中药也发挥着重要作用。通过对传统中医药治疗黄褐斑的随机对照试验文献进行深入分析, 曹日曲^[19]提炼出了关键有效的药材配方, 包括白芷、茯苓、白藜、僵蚕、白及、白附子和细辛。通过网络药理学研究手段, 揭示了这些药材治疗黄褐斑的主要活性成分为槲皮素和山奈酚, 作用靶点可能涉及 MAPK1 和 PTGS2, 关键信号通路为一氧化氮介导的氧化应激途径。张晗^[20]则采用网络药理学结合分子对接技术, 探究了七宝美髯丹在抗皮肤光老化方面的作用机理, 结果表明, 七宝美髯丹中的有效成分(如山奈酚、槲皮素、异鼠李素等)可能与关键靶点(如 TNF、AKT1、MAPK1、PTGS2)相互作用, 通过调节 TNF 信号通路, 有效抑制细胞凋亡、促进血管生成、调节胶原蛋白代谢以及影响氧化应激反应, 从而实现对抗皮肤光老化的效果。Miao Han 等^[21]利用网络药理学研究了八珍汤延缓皮肤光老化的作用及潜在机制, 发现化合物山奈酚、槲皮素、 β -谷甾醇、柚皮素与靶基因 PTGS2、CASP3、MAPK1、MAPK3、TP53 具有一定亲和力。八珍汤治疗的小鼠血清可以抗衰老、抑制紫外线-B (UVB) 照射的人永生角质形成细胞 (HaCaT) 细胞的 p16INK4a 表达。韩晓晴^[22]研究发现枇杷清肺饮加减能够改善肺经风热型痤疮中医证候及皮损情况, 降低复发率。运用网络药理学探究了其作用机制可能与 IL-1 β 、IL-4、TNF- α 、AKR1B1 等靶点调节 NF- κ B 和 MAPK 信号通路有关。Jiting Wu 等^[23]运用网络药理学方法研究了广藿香抗皮肤衰老的作用机制, 结果筛选得到 112 个抗皮肤衰老活性成分, 主要集中在上皮细胞增殖、衰老、癌症相关、AGE-RAGE、PI3K-Akt 和 IL-17 信号通路。

5 其他皮肤病

王树鑫^[24]深入分析了复方杠柳液对人宫颈癌细胞株 HeLa 生长的抑制作用, 并对其背后的分子机理进行了探讨。

研究结果显示,该复方液能够有效减缓 HeLa 细胞的增长速度,导致细胞周期在 G2/M 和 S 期出现停滞。其作用原理可能涉及降低 E7 癌蛋白的水平以及抑制 CDK1 酶的活性。此外,采用网络药理学手段,研究了复方杠柳液在治疗尖锐湿疣中的有效成分和作用目标,发现熊果酸和 β -谷甾醇可能扮演关键角色,AKT1 被认为是潜在的治疗靶点,与蛋白质激酶磷酸化调控、EGFR 抑制剂抗性通路以及细胞周期调节紧密相关。郁晓宇^[25]则利用网络药理学方法研究了银杏叶提取物在治疗血栓闭塞性脉管炎中的信号传导路径及其作用机理。研究发现^[25],通过股动脉注射银杏叶提取物,能够显著改善血栓闭塞性脉管炎患者的患肢皮温、行走距离、ABI 指数以及疼痛程度,此外银杏叶提取物还能减轻脉管炎大鼠的炎症反应,其作用机理可能与调节 TNF/NF- κ B 信号通路有关。王若伊^[26]研究了升阳龙胆汤治疗特应性皮炎的临床疗效,并通过网络药理学探究其作用机制,结果显示升阳龙胆汤可有效改善皮损面积、红斑、水肿/丘疹、苔藓样变及干燥情况,可能的作用机制有 AGEs-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、Toll 样受体信号通路等。郑舒月^[27]研究了中药“止痒平肤液”治疗表皮生长因子受体抑制剂(epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFRIs)相关甲沟炎的疗效及分子机制,结果显示中药“止痒平肤液”能够有效改善临床症状,IL-6 可能与 EGFRIs 相关甲沟炎发生密切相关。朱明明^[28]基于 Meta 分析和网络药理学研究桂枝汤加味治疗慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)的疗效和作用机制,结果显示,桂枝汤功效优于西药组,槲皮素、柚皮素、山奈酚、(+)-儿茶素、 β -谷甾醇等可能为桂枝汤治疗 CU 的药效成分,PTGS2、PPARG、ACHE、MMP9、CRP 等可能为桂枝汤治疗 CU 的主要靶点。杜萌萌^[29]采用网络药理学及分子对接方法研究了解毒洗药(蒲公英、苦参、黄柏、连翘、金银花、白芷等药物煎汤)治疗湿热型脂质硬皮症的作用机制,研究发现解毒洗药可下调 TGF- β 1、TNF- α 和 hs-CRP 因子的表达,抑制炎症和减轻纤维化,发挥治疗湿热型脂质硬皮症的作用。

综上所述,传统中医药在皮肤病的诊疗中发挥着独特的优势,较西药更不易产生耐药性和依赖性。中医学理论重要特点是强调整体观念、辨证论治。整体观念看待皮肤疾病,能够以宏观角度分析病情,理清病机所在;辨证是治疗的前提和依据,论治是治疗皮肤疾病的手段和方法^[30]。中药成

分复杂,治疗皮肤病具有有效成分多、作用靶点多的特征,因此作用机制不甚清晰。新兴的网络药理学被认为是一种能够深入探讨中药配伍多成分、多通路及治疗多靶点的新方法^[31]。网络药理学集整体性与动态性为一体,提倡多通路、多靶点的给药原则,此与中药治疗疾病的特征不谋而合。诸多研究者借鉴网络药理学的研究思路,探索中药治疗皮肤疾病的相关作用机制,并取得了一定成果^[4]。网络药理学必将更广泛地应用于中医药治疗疾病的研究,加速推动中医药现代化,为中药新药研发注入新鲜活力。

参考文献:

- [1] 熊竞争,李翔,陈博,等.彝、藏、壮、蒙医药治疗皮肤病研究概况[J].中国民族民间医药,2023,32(12):52-57.
- [2] 罗光浦.中药配方颗粒外用治疗皮肤病的专家建议[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2021,20(6):628-630.
- [3] 瞿政飞.中药制剂在皮肤病外用中的应用综述[J].科技视界,2023,13(6):66-68.
- [4] 马伟,孙嘉莹,任伟超,等.网络药理学——中医药研究开发的新技术[J].世界中医药,2023,18(3):412-415.
- [5] Andrew L Hopkins. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol 2007; 25: 1110-11.
- [6] 张晗.基于网络药理学、分子对接与实验验证探讨七宝美髯丹延缓皮肤光老化的机制研究[D].武汉,湖北中医药大学,2021.□□
- [7] Li Zhao, Hong Zhang, Ning Li, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023,309:116306.
- [8] 吴钊红.治疗银屑病中药的网络药理学研究[D].广州,广州中医药大学,2013.
- [9] 马杰.基于网络药理学探讨清热凉血方活性成分经 P13K/AKT/GLUT1 通路干预银屑病的作用[D].北京,北京中医药大学,2020.
- [10] 向聪莲.基于网络药理学及代谢组学探讨固本祛湿化痰方治疗银屑病的机制[D].广州,广州中医药大学,2021.
- [11] 杭怡宁.基于 VDR/VEGF 信号通路探讨银屑 I 号对银屑病体外模型的干预机制及相关网络药理学研究[D].广州,广州中医药大学,2021.
- [12] 马非,薛松.基于网络药理学及分子对接探

讨银地消应汤治疗银屑病的潜在机制[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(12): 165-173.

[13] 何美莹. 基于网络药理学方法对系统性红斑狼疮辨证论治规律的研究[D]. 广州, 广州中医药大学, 2019.

[14] 郭峰. 基于流行病学调查与网络药理学研究周仲瑛从瘀热辨治系统性红斑狼疮的诊疗特色[D]. 南京, 南京中医药大学, 2020.

[15] Rekha Raveendran. Tips and Tricks for Controlling Eczema[J]. Immunol Allergy Clin N Am, 2019, 39: 521-533.

[16] 李晓元. 基于 Meta 分析与网络药理学探讨清热除湿汤治疗湿热型湿疹的疗效和机制[D]. 武汉, 湖北中医药大学, 2022.

[17] 刘静翔. 基于临床类文献探究中医治疗湿疹的数据挖掘及网络药理学研究[D]. 北京, 中国中医科学院, 2021.

[18] 董钰婧. 基于网络药理学探讨祛痒化湿方治疗肛周湿疹、瘙痒的作用机制[D]. 南京, 南京中医药大学, 2020.

[19] 曹日曲. 基于数据挖掘的中医药外治黄褐斑的网络药理学研究[D]. 北京, 北京中医药大学, 2021.

[20] 张晗. 基于网络药理学、分子对接与实验验证探讨七宝美髯丹延缓皮肤光老化的机制研究[D]. 武汉, 湖北中医药大学, 2021.

[21] Miao Han, Heng Li, Dan Ke, et al. Mechanism of Ba Zhen Tang Delaying Skin Photoaging

Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[J]. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2022, 15: 763-781.

[22] 韩晓晴. 基于网络药理学探讨枇杷清肺饮加减治疗肺经风热型痤疮的临床疗效及机制研究[D]. 沈阳, 辽宁中医药大学, 2022.

[23] Jiting Wu, Liming Pan. Study on the Effect of Pogostemon Cablin Benth on Skin Aging Based on Network Pharmacology[J].

Current Computer-Aided Drug Design, 2022, 18(6): 459-468.

[24] 王树鑫. 复方杠柳液治疗尖锐湿疣的网络药理学研究及对细胞增殖的影响[D]. 北京, 中国中医科学院, 2022.

[25] 郇晓宇. 基于网络药理学的银杏叶调控 TNF/NF- κ B 信号通路干预血栓闭塞性脉管炎机制的研究[D]. 济南, 山东中医药大学, 2022.

[26] 王若伊. 升阳龙胆汤治疗特应性皮炎的前瞻性病例系列研究及网络药理学分析[D]. 北京, 北京中医药大学, 2020.

[27] 郑舒月. 应用“止痒平肤液”治疗 EGFRs 相关甲沟炎的临床和网络药理学研究[D]. 北京, 北京中医药大学, 2021.

[28] 朱明明. 基于 Meta 分析与网络药理学探讨桂枝汤加味治疗慢性荨麻疹的疗效和机制[D]. 武汉, 湖北中医药大学, 2022.

[29] 杜萌萌. 基于网络药理学和分子对接探讨解毒洗药治疗湿热型脂质硬皮症的临床疗效及作用机制[D]. 济南, 山东中医药大学, 2021.

[30] 张秀琴, 付志斌. 论中医辨证论治与精准医学[J]. 家庭医药, 就医选药, 2018, 12: 108.

[31] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797.

作者简介:

潘晴(1991—), 女, 汉族, 山东省聊城市。中药学硕士。单位: 山东第一医科大学附属皮肤病医院。职称: 主管中药师, 研究方向为中药新制剂与新剂型研究、中医药治疗皮肤病相关研究。

基金项目:

2022年, 实施单位: 山东第一医科大学附属皮肤病医院, 项目名称: 一种女贞子提取物抵抗海鱼分枝杆菌的效果评价及作用机制研究, 项目编号: 202201-124。