

# 基于网络药理学和分子对接分析雷公藤治疗特应性皮炎的作用机制

谭 献<sup>1</sup>, 尹卓玲<sup>2</sup>, 郭佳敏<sup>1</sup>, 常 伟<sup>1</sup>, 张 昕<sup>1</sup>, 王 生<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>华北理工大学附属唐山市工人医院皮肤科, 河北 唐山

<sup>2</sup>桂阳县中医医院中医科, 湖南 郴州

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月24日; 发布日期: 2024年3月31日

## 摘 要

目的: 本研究旨在利用网络药理学与分子对接技术, 深入探究雷公藤在治疗特应性皮炎方面的疗效及其影响因素。方法: 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库, 得到符合条件的雷公藤的活性成分及相关靶点, 然后利用GeneCards数据库、OMIM数据库、DisGeNET数据库中下载特应性皮炎基因, 利用在线韦恩图对二者取交集基因, 获取与特应性皮炎有关的雷公藤活性成分作用基因。通过R语言将药物成分和疾病靶点相匹配, 利用Cytoscape\_v3.8.0软件构建“雷公藤活性成分-靶点-特应性皮炎”网络。使用DAVID的在线工具, 对相关的基因进行GO和KEGG的聚类分析, 以获取更多的信息。结果: 经过网络药理学数据分析, 雷公藤中特应性皮炎相关靶点中有22个有效活性成分及39个交集基因, GO富集和KEGG通路富集分析表明雷公藤治疗特应性皮炎的作用机理可能与TNF、IL-17等细胞因子反应、脂多糖反应、细胞凋亡、核因子(NF)- $\kappa$ B信号通路等有关。4个药物活性成分(山柰酚、川皮苷、雷公藤甲素、 $\beta$ -谷甾醇)与3个核心靶点(PTGS1、CHRM3、CHRM2)两者分子对接结果显示, 山柰酚和PTGS1蛋白有着最强结合力, 雷公藤甲素与PTGS1、CHRM3与山柰酚、CHRM2和4种活性成分的结合力能力均较强。结论: 雷公藤中山柰酚、川皮苷等关键活性成分作用于PTGS1、CHRM3、CHRM2靶点治疗特应性皮炎, 其机制可能与TNF、IL-17等细胞因子反应、脂多糖反应、细胞凋亡、核因子(NF)- $\kappa$ B信号通路等有关。

## 关键词

特应性皮炎, 雷公藤, 网络药理学

## Mechanism of *Tripterygium wilfordii* in the Treatment of Atopic Dermatitis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis

\*通讯作者。

文章引用: 谭献, 尹卓玲, 郭佳敏, 常伟, 张昕, 王生. 基于网络药理学和分子对接分析雷公藤治疗特应性皮炎的作用机制[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 2303-2315. DOI: 10.12677/acm.2024.143976

Xian Tan<sup>1</sup>, Zhuoling Ying<sup>2</sup>, Jiamin Guo<sup>1</sup>, Wei Chang<sup>1</sup>, Xin Zhang<sup>1</sup>, Sheng Wang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, North China University of Science and Technology Affiliated Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

<sup>2</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Guiyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chenzhou Hunan

Received: Feb. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 24<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effect of *Tripterygium wilfordii* on atopic dermatitis and its influencing factors by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The eligible active ingredients and related targets of *Tripterygium wilfordii* were obtained through TCMSP database, and atopic dermatitis genes were downloaded from GeneCards database, OMIM database and DisGeNET database, and the intersection genes of the two were selected using online Venn diagram to obtain the active ingredient gene of *Tripterygium wilfordii* related to atopic dermatitis. The “active ingredients of *Tripterygium wilfordii* - target - atopic dermatitis” network was constructed by using Cytoscape\_v3.8.0 software to match drug ingredients and disease targets with R language. DAVID's online tools are used to perform GO and KEGG clustering analysis on relevant genes to obtain more information. **Result:** Through the network pharmacological data analysis, there were 22 active ingredients and 39 intersection genes in the atopic dermatitis related targets of *Tripterygium wilfordii*. GO enrichment and KEGG pathway enrichment analysis indicated that the mechanism of tripterygium vine treatment for atopic dermatitis may be related to TNF, IL-17 and other cytokines, lipopolysaccharide reaction, cell apoptosis, and nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signaling pathway. The results of molecular intercalation between the four active ingredients (kaempferol, kaempferol, triptolide,  $\beta$ -sitosterol) and the three core targets (PTGS1, CHRM3, CHRM2) showed that kaempferol and PTGS1 protein had the strongest binding force. The binding ability of triptolide with PTGS1, CHRM3 with kaempferol, CHRM2 and 4 active ingredients was strong. **Conclusion:** The key active components of *Tripterygium*, such as Kaempferol and picoside, act on PTGS1, CHRM3 and CHRM2 targets in the treatment of atopic dermatitis, and the mechanism may be related to TNF, IL-17 and other cytokine reactions, lipopolysaccharide reactions, cell apoptosis, and nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signaling pathway.

## Keywords

Atopic Dermatitis, *Tripterygium wilfordii*, Network Pharmacology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD)是一种以强烈瘙痒为特点的慢性炎症性皮肤病,临床特应性皮炎诊断中往往出现反复发作的湿疹症状,发病原因复杂,大多数由免疫机制介导的炎症和表皮屏障功能障碍所致的皮炎,也时常与遗传因素和环境因素之间有关,常合并其他特应性疾病,如食物药物过敏反应、过敏性鼻炎、哮喘等[1][2]。AD的患病率和发病率早过去几十年中有所增加,其中 Al-Naqeeb 等[3]一项

横断面研究表明, AD 的患病率在幼儿群体中极其惊人, 年龄在 0~5 岁之间的儿科患者中 AD 患病率高达 24%, 从 1 岁以下儿童的患病率为 15%, 而 4~5 岁儿童的发病率为 38%, 在成年人人群中高达 10% [1]。这对于特应性皮炎患者来说, 不仅是一种身体上的痛苦, 更是一种精神上的折磨, 可能会引起焦虑、抑郁、睡眠障碍等心理问题[4]。

在治疗原则上, 特应性皮炎与湿疹的治疗原则相同, 西医上轻中度的特应性皮炎, 一般以糖皮质激素为主, 控制病情, 减轻瘙痒症状, 近年来, 应用外用钙调磷酸抑制剂治疗特应性皮炎的疗效较好, 中重度的特应性皮炎一般采取系统治疗, 如抗组胺药、生物制剂等。中医上, 特应性皮炎又名四弯风, 一般认为发病主要由内和外两方面的因素, 内因与体质相关, 为致病的根本原因, 常表现为禀赋不耐, 脾胃失和等症状。而外因为诱发因素, 如身受风湿热邪, 食用海鲜、河鲜等发物。在中医治疗上, 应当以急性期治其标的原则, 常以清热祛湿、祛风止痒为法; 慢性期治其本的原则, 常以健脾养胃、祛湿祛燥和养血为法。

雷公藤是一味传统的祛风湿药, 其为卫矛科植物雷公藤的干燥部或根的木质部。雷公藤味辛、苦、凉, 其辛散苦燥, 凉能清解, 具有祛风祛湿、清热解毒、活血通络等功效。雷公藤主要含雷公藤生物碱类、二萜类成分、三萜类成分等多种活性成分。通过现代医学科技研究表明, 雷公藤有调控免疫、抗炎、抑癌等多种药理学作用。有临床研究表明, 雷公藤多苷联合抗组胺药物或其他药物在治疗特应性皮炎中的有效改善率均可达到 95%左右[5]。

网络药理学通过对多个生物活性成分, 多靶点, 多个作用途径方法, 利用生物信息学、药理化学及医学等多个学科领域联合分析, 从而能够通过比较研究药物和疾病间的关联性, 找到有效药物靶标, 从而研发新药。通过网络药理学的分析, 我们深入地探索了雷公藤治疗特应性皮炎的微观分子作用机理, 并且为今后的临床试验奠定了坚实的理论基础, 指明了未来的发展方向。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 数据库与软件

TCMSP 数据库(<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>) [6]

Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)

GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)

OMIM 数据库(<https://omim.org/>)

DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)

在线韦恩图

R 语言

Cytoscape v3.8.0 (<http://www.cytoscape.org/>)

STRING 数据库(<https://string-db.org>)

DAVID 在线分析工具(<https://david.ncifcrf.gov/>)

Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

PDB 数据库(<http://www.pdb.org/>)

ChemBioDrawUltra 软件、ChemBio3D 软件、PyMol 软件、Autodock 软件。

### 2.2. 对雷公藤活性成分及对应靶点的筛选

通过使用 TCMSP 数据库, 我们可以获取雷公藤的有效活性成分, 其中口服生物利用度(OB)大于 30%, 类药性(DL)大于 0.18, 从而筛选出具有较高活性的成分。此外, 我们还可以利用 Uniprot 数据库将这些成

分转换为物种“人”的基因名字，以便更好地了解其药理作用。

### 2.3. 特应性皮炎靶点的筛选

以“atopic dermatitis”和“dermatitis, atopic”为特应性皮炎的关键搜索词，在 GeneCards 数据库系统、OMIM 数据库系统和 DisGeNET 数据库系统中分别加以搜索，获得三个数据库的疾病相关靶点，进而对成分相关靶点进行整合，去除重复靶点，最后得到特应性皮炎的疾病靶点。

### 2.4. 建立特应性皮炎和雷公藤活性成分相关靶点的交集

将特应性皮炎和雷公藤两者筛选得到的基因数据集输入至在线韦恩图，从而获取二者的交集基因，该交集靶基因则是作为雷公藤活性成分作用特应性皮炎的重要靶点，用于后续数据分析。

### 2.5. 网络构建

通过使用 Cytoscape\_v3.8.0 软件，我们首先输入了雷公藤的活性成分和它们的活性成分特征信息，然后创建了一个包含这些特征的雷公藤活性成分 - 特征 - 特征的皮炎网络。接着，我们使用 Cytoscape3.8.0 的插件 CytoNCA 来分析这个网络，并通过节点的自由度来排列，最终得出了一个可视化的核心网络图。

### 2.6. 交集基因 GO 富集和 KEGG 分析

通过使用 DAVID 在线分析工具，我们对雷公藤和特应性皮炎交集基因进行了 GO 和 KEGG 富集分析，以 P 值 < 0.05 作为筛选标准，从中挑选出 GO 富集数据前 10 个，从 KEGG 富集数据挑选前 20 个，并将这些数据导入微生信绘图网站，绘制出 GO 富集柱形图和 KEGG 通路桑基气泡图。

### 2.7. 分子对接

以雷公藤活性成分 - 靶点 - 特应性皮炎的网络构建中节点自由度前 10 作为受体，选择对应特应性皮炎相关靶点排名前 3 重要活性成分为配体。从 Pubchem 数据库官网中下载排名前 3 的重要活性成分的二维分子结构文件，通过 ChemBioDrawUltra 软件绘制出活性成分的二维分子结构，进而利用 ChemBio3D 软件对活性成分化合物进行优化并存储为 mol2 格式。使用 RCSB 的 PDB 数据库，我们可以获取到关键靶点受体蛋白的复杂晶体结构，然后使用 PyMol 软件对其进行去除水分，以达到与活性成分的二维分子结构相近的效果，接着，我们可以使用 Autodock 软件，将其转换为 mol2 格式，然后以 pdbqt 格式保存，最终，我们可以在 Autodock 的 Grid Box 中确定受体的位置，并记录所有的信息。通过 Autodock vina 程序可以进行受体和配体的蛋白质分子对接及 Affinity 打分，一般认为结合能 < -7 kcal/mol 结合能力强，而结合能在 -7~-4 kcal/mol 之间的情况代表结合力一般，通过 Pymol 软件将蛋白质分子对接结果可视化。

## 3. 结果

### 3.1. 雷公藤的活性成分及作用靶点

输入关键词“雷公藤”在 TCMSP 数据库进行检索，满足口服生物利用度(OB) > 30%、类药性(DL) > 0.18 筛选要求的活性成分共 51 个，主要有：常春藤皂苷元、杜仲树脂醇双吡喃葡萄糖甙、雷酚新内酯、雷酚萜醇、雷公藤甲素、雷酚内酯等，删除重复的基因，结果为 64 个活性成分的作用靶点。

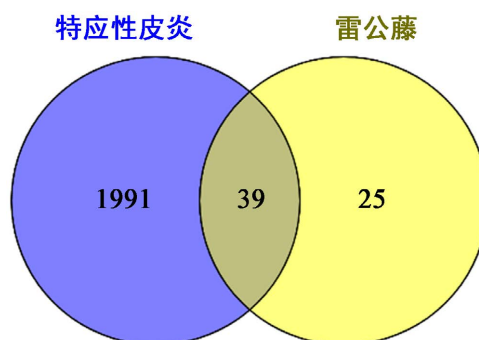
### 3.2. 特应性皮炎的作用靶点

通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 DisGeNET 数据库分别得到 1666、23 和 863 个相关靶点，

整合三个数据库相关靶点，删除重复靶点，最后得到 2030 个特应性皮炎作用靶点。

### 3.3. 特应性皮炎和雷公藤活性成分相关靶点基因的交集结果

将特应性皮炎作用靶点 2030 个和雷公藤的活性成分靶点 64 个导入在线韦恩图，得到 39 个交集靶点，见图 1。



**Figure 1.** A related target for atopic dermatitis in the active ingredient of *Tripterygium wilfordii*, the Wayne diagram  
**图 1.** 雷公藤活性成分中特应性皮炎的相关靶点韦恩图

### 3.4. 雷公藤活性成分 - 靶点 - 特应性皮炎的网络构建

特应性皮炎与雷公藤交集靶点 39 个，利用 perl 软件的脚本获取交集靶点对应的雷公藤相关靶点活性成分共 22 个(见表 1)。将这些 22 个有效成分及 39 个交集靶点导入 Cytoscape3.8.0 软件进行雷公藤活性成分 - 特应性皮炎 - 疾病基因的网络构建，得到一个可视化网络图(见图 2)，包括 61 个节点、202 条边，其中青色椭圆形节点代表交集靶点，橙色椭圆形节点代表活性成分 ID。利用 Cytoscape3.8.0 中的插件 CytoNCA 对该网络进行拓扑学分析，按照节点自由度(degree)排序。从活性成分角度分析，雷公藤作用于特应性皮炎相关靶点的重要活性成分为 kaempferol (山柰酚)、nobiletin (川皮昔)、triptolide (雷公藤甲素)、beta-sitosterol ( $\beta$ -谷甾醇)，分别对应 21、13、10、8 个特应性皮炎相关靶点。从作用靶点角度分析，筛选节点自由度大于 10 的重要靶点基因，排序从大到小分别是前列腺素内过氧化物合成酶 1 (prostaglandin-endoperoxide synthase 1, PTGS1)、胆碱能受体蕈毒碱 3 (cholinergic receptor, muscarinic 3, CHRM3)、胆碱能受体蕈毒碱 2 (cholinergic receptor, muscarinic 2, CHRM2) (见表 2)。

**Table 1.** Active ingredients in *Tripterygium wilfordii* for the treatment of atopic dermatitis  
**表 1.** 雷公藤中具有治疗特应性皮炎作用的活性成分

Serial Number	MOL ID	Active Ingredients	Chemical Formula	PubChem CID	Number of Target Genes
1	MOL000422	Kaempferol (山柰酚)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	5280863	21
2	MOL005828	Nobiletin (川皮昔)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	72344	13
3	MOL003187	Triptolide (雷公藤甲素)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	107985	10
4	MOL000358	beta-sitosterol ( $\beta$ -谷甾醇)	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	222284	8
5	MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol (异罗叶松脂素)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	160521	6
6	MOL000449	Stigmasterol (豆甾醇)	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O	5280794	5

续表

7	MOL000296	Hederagenin (常春藤皂苷元)	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	73299	4
8	MOL003199	5,8-Dihydroxy-7-(4-hydroxy-5-methyl-coumarin-3)-coumarin (5,8-二羟基-7-(4-羟基-5-甲基-香豆精-3)-香豆精)	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	54714258	4
9	MOL003231	Triptoditerpenic acid B (雷公藤二萜酸)	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	192372	4
10	MOL003248	Triptonoterpene (雷酚萜)	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	101691231	4
11	MOL003184	81827-74-9 (雷酚新内酯)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	133766	3
12	MOL003185	Triptonoterpenol (雷酚萜醇)	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	159330	3
13	MOL003229	Triptinin B (雷公藤宁 B)	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	10064252	3
14	MOL003196	Tryptophenolide (雷酚内酯)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	173273	2
15	MOL003217	Isoxanthohumol (异黄腐醇)	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	513197	2
16	MOL003225	Hypodiolide			2
17	MOL003280	TRIPTONOLIDE (雷酚酮内酯)	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	46176013	2
18	MOL003224	Triptiotolnide (雷公藤内酯二醇酮)	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	5322118	1
19	MOL003245	Triptonoditerpenic acid (雷酚二萜酸)	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	132263	1
20	MOL002058	Medioresinol (皮树脂醇)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	181681	1
21	MOL004443	Zhebeiresinol (浙贝素)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	192547	1
22	MOL009386	3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	15894287	1

### 3.5. 交集基因 GO 富集和 KEGG 分析

利用 DAVID 分析工具进行 GO 富集和 KEGG 分析, 导入雷公藤和特应性皮炎交集靶点基因 39 个, 根据基因的功能不同, GO 富集可从三方面进行分析(见图 3), 包括生物学过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF), GO 富集结果为: 生物学过程 168 个、细胞组分 27 个、分子功能 60 个。设置  $P < 0.05$ , 通过在线微生物网站绘制 3 个类别前 10 个条目的柱状图, 由图可见: 生物学过程主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控、细胞内类固醇激素受体信号通路、细胞因子反应、脂多糖反应、细胞凋亡过程的负调控、药物反应等; 细胞组分主要涉及细胞质基质、核质、核染色质等; 分子功能主要涉及 RNA 聚合酶 II 转录因子活性, 配体-激活序列-特异性 DNA 结合、类固醇结合、酶结合、锌离子结合等。

KEGG 富集结果筛选得到 104 条主要信号通路, 主要涉及 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、细胞凋亡相关通路、核因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路、化学致癌-活性氧相关通路等。设置  $P < 0.05$ , 通过在线微生物信云平台绘制前 20 条涉及通路的富集桑基气泡图(见图 4)。

### 3.6. 分子对接结果

为了验证雷公藤中特应性皮炎相关靶点与活性成分间的结合, 选择雷公藤活性成分-靶点-特应性皮炎的网络构建中节点自由度大于 10 蛋白质靶点 PTGS1、CHRM3、CHRM2 为受体, 选择对应特应性皮炎相关靶点最多的重要活性成分山柰酚、川皮苷、雷公藤甲素、 $\beta$ -谷甾醇为配体, 应用 Autodock vina 进行受体和配体的分子对接, 分子对接结合能结果如下见表 3 所示, 其中配体与受体结合能  $< -7$  kcal/mol, 表明具有强结合力, 两者之间结合能在  $-7$  kcal/mol~ $-4$  kcal/mol 之间, 表明具有中等结合力, 两者之间结



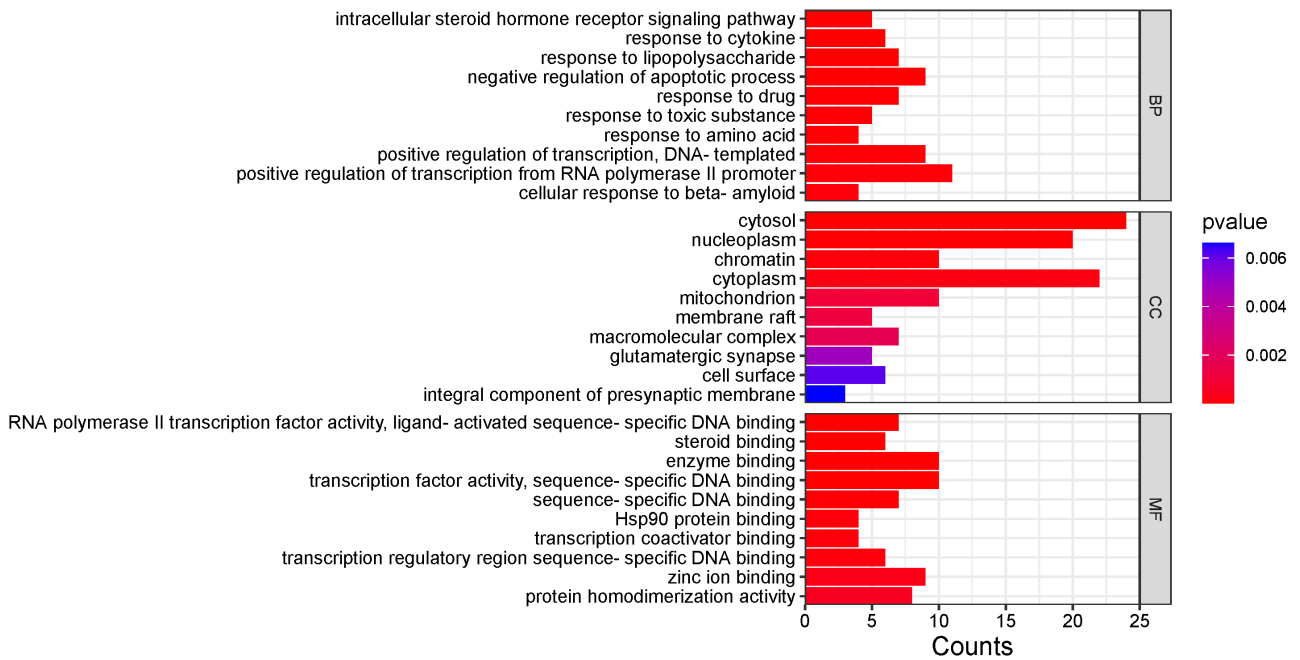


Figure 3. GO enrichment analysis of *Tripterygium wilfordii* and atopic dermatitis-related targets  
 图 3. 雷公藤与特应性皮炎相关靶点的 GO 富集分析

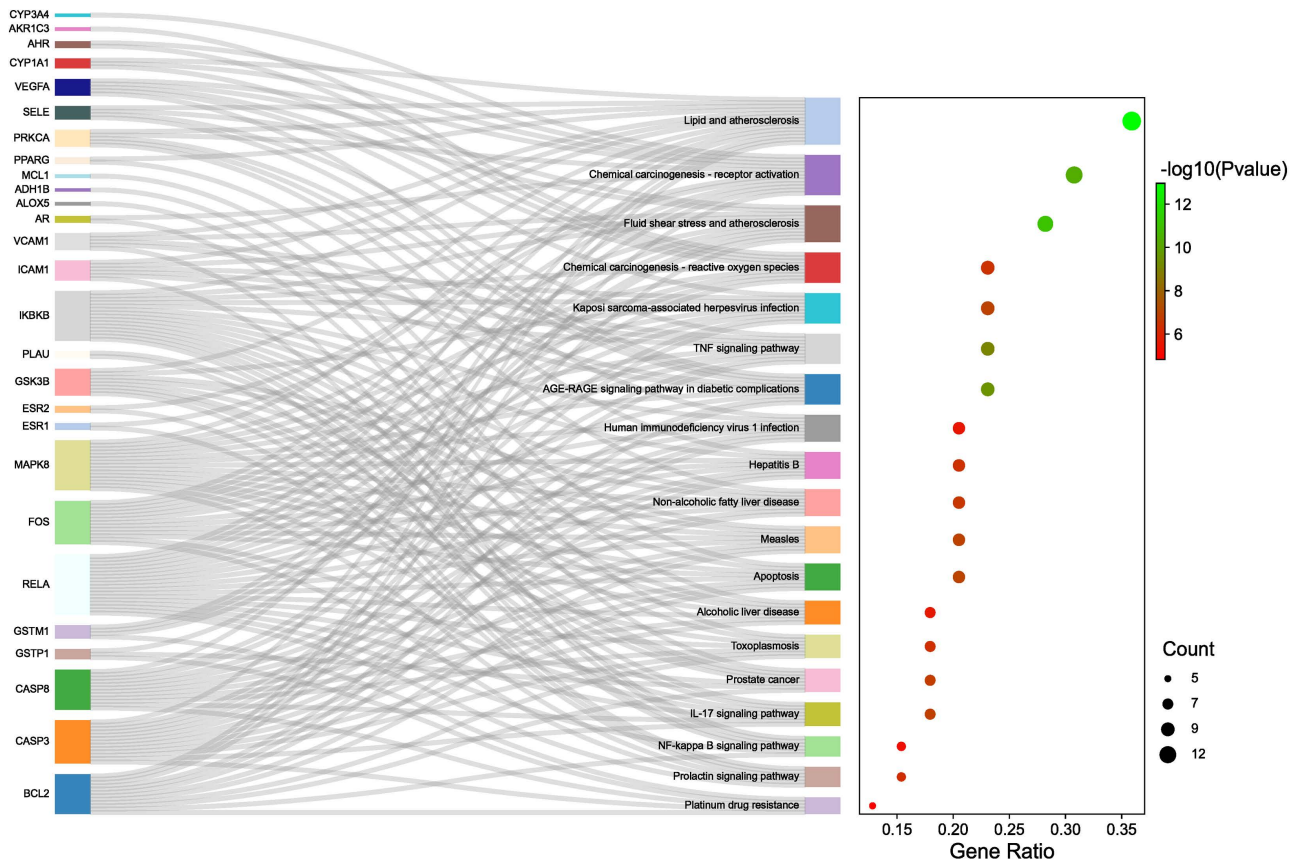


Figure 4. KEGG pathway analysis of major targets related to *Tripterygium wilfordii* and atopic dermatitis  
 图 4. 雷公藤与特应性皮炎相关主要靶点的 KEGG 通路分析

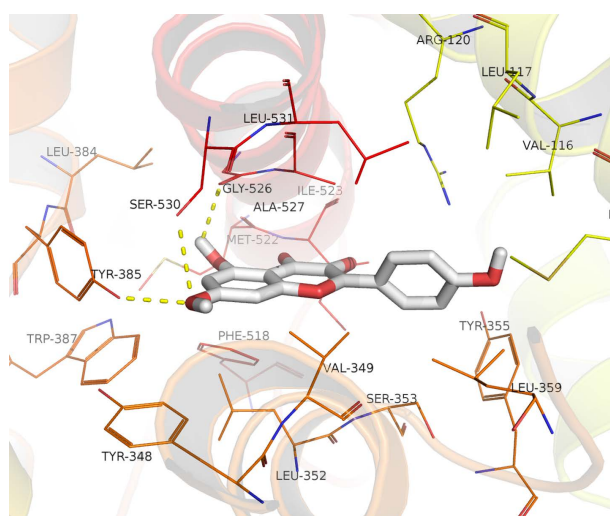


合能  $> -4$  kcal/mol, 表明具有低等结合力。图中分子对接结果很好显示了山柰酚与 PTGS1 蛋白的强结合力模式, 因此该化合物是一个潜在的活性小分子, 其他几个化合物与 CHRM2 靶点的显示较强的结合能力, 与它们形成了稳定络合物。分子对接结果表明雷公藤 - 特异性皮炎相关重要活性成分与蛋白质靶

**Table 3.** Molecular docking binding energy

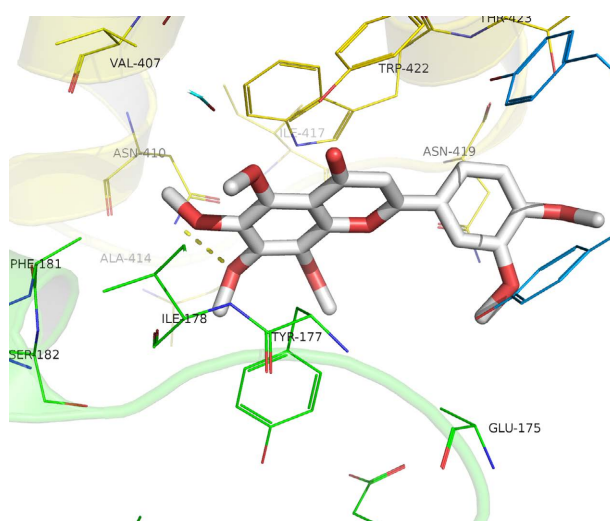
**表 3.** 分子对接结合能

英文名	化合物名称	PTGS1	CHRM3	CHRM2
kaempferol	山柰酚	-8.8	-7.2	-8.6
nobiletin	川皮昔	-5.8	-1.6	-8.3
triptolide	雷公藤甲素	-7.2	-1.9	-8.6
$\beta$ -sitosterol	$\beta$ -谷甾醇	-4.3	-3.6	-8.5



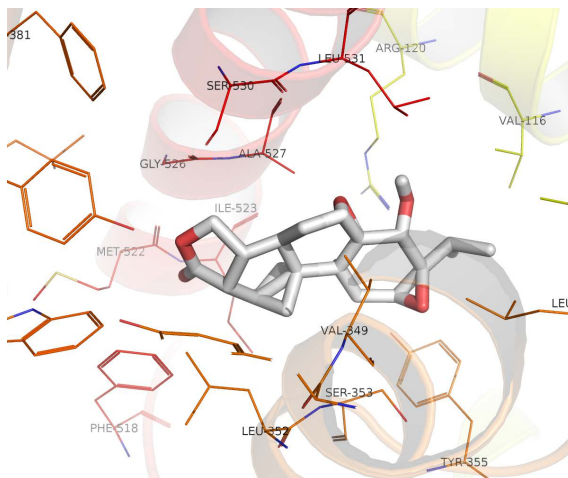
**Figure 5.** Kaempferol-PTGS1

**图 5.** 山柰酚-PTGS1

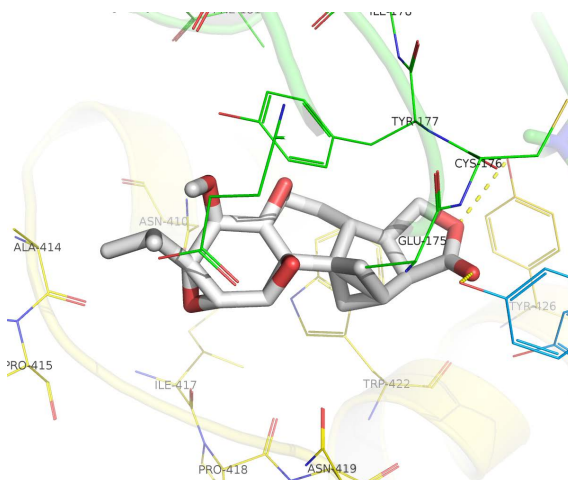


**Figure 6.** Nobiletin-CHRM2

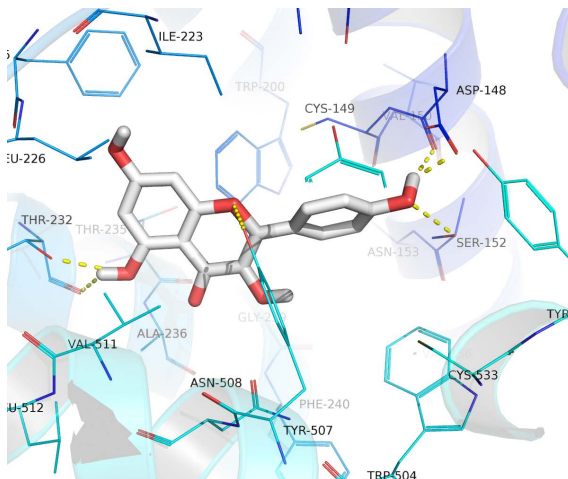
**图 6.** 川皮昔-CHRM2



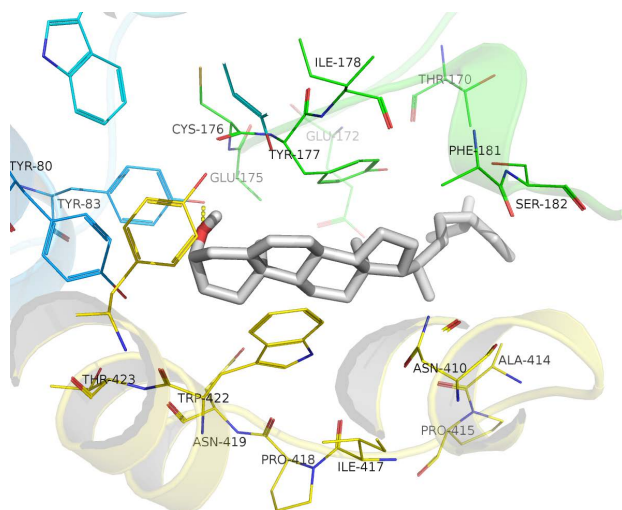
**Figure 7.** Triptolide-PTGS1  
**图 7.** 雷公藤甲素-PTGS1



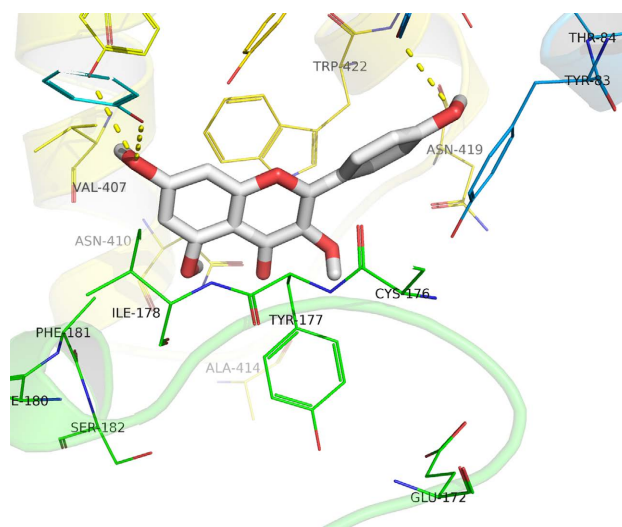
**Figure 8.** Triptolide-CHRM2  
**图 8.** 雷公藤甲素-CHRM2



**Figure 9.** Kaempferol-CHRM3  
**图 9.** 山柰酚-CHRM3



**Figure 10.**  $\beta$ -sitosterol-CHRM2  
**图 10.**  $\beta$ -谷甾醇-CHRM2



**Figure 11.** Kaempferol-CHRM2  
**图 11.** 山柰酚-CHRM2

点间具有较强的结合性，预测结果可信。图 5~图 11 为分子对接的结果。

#### 4. 讨论

本研究通过网络药理学结合生物信息学的方法，探索雷公藤治疗特应性皮炎的核心机制。通过 Cytoscape3.8.0 软件制作的可视化网络图展现出 22 个有效成分、39 个交集基因、20 条作用通路和特应性皮炎间的关联。雷公藤作用于特应性皮炎的主要活性成分为山柰酚、川皮昔、雷公藤甲素、 $\beta$ -谷甾醇。山柰酚是一种从姜科植物山柰中提取的黄酮类天然化合物，具有较强的抗炎、抗氧化和抗癌等多种功能，其对特应性皮炎治疗效果不明确[7] [8] [9]。周运江[10]等有关一项体外抗炎效应的研究实验，通过化合物 48/80 刺激肥大细胞的组胺释放量，模型对照组显著高于正常组( $P < 0.01$ )，给药组显著低于模型对照组( $P < 0.01$ )；通过山柰酚对山柰酚对脂多糖(LPS)诱导肥大细胞释放白介素(IL)-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子的研究中，LPS 诱导的模型对照组释放量会显著高于正常组( $P < 0.01$ )，给药组会显著降低模型对

照组( $P < 0.01$ )。以上结果均体现了较强的抗炎作用,一方面是山柰酚对组胺有显著的抑制效应,另一方面还降低了 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子释放,进而抑制肥大细胞的炎症反应。另外一方面通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白,进一步抑制相关炎症介质的释放[10]。本研究中雷公藤活性成分中山柰酚对应特应性皮炎相关靶点最多,进一步表明山柰酚在治疗特应性皮炎过程中可能起着非常重要的作用,其作用机制有待深入研究。

雷公藤甲素是一种环氧二萜内酯化合物,是到目前为止发现免疫调节能力和抗炎作用最强的天然产物。目前有许多雷公藤甲素作用于体内体外的实验研究表明,雷公藤甲素抗炎作用机制抑制 NF- $\kappa$ B、MAPK、JAK-STAT 等多个炎症信号通路,上调 IL-4、IL-10 抗炎细胞因子水平,下调 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子水平。因此雷公藤甲素作为治疗特应性皮炎或其他炎症性疾病的潜在价值的药物[11]。

$\beta$ -谷甾醇和川皮昔是一种具有多种生物活性天然的化合物,其主要作用抗炎和抗癌细胞增殖作用。Suzuki 等[12]一项日本研究证明了这一结论,研究发现,以偶氮甲烷诱导 5 周龄的雄性 F344 大鼠产生结肠肿瘤,再分别给予含有 0.01%或 0.05%川皮昔的饮食 34 周。研究结束时,单独使用偶氮甲烷组结肠腺癌的发生率为 67%,偶氮甲烷和 0.01%川皮昔组为 55%,偶氮甲烷和 0.05%川皮昔组为 35% ( $P < 0.05$ )。该实验说明了川皮昔喂养降低了结肠腺癌和结肠粘膜中的细胞增殖活性,增加了细胞凋亡指数,并降低了前列腺素 E2 含量。这些发现可能表明柑橘川皮昔对偶氮甲烷诱导的大鼠结肠癌变具有化学预防能力。研究发现  $\beta$ -谷甾醇有着类似激素的抗炎效应,但是没有激素的不良反应[13]。 $\beta$ -谷甾醇和川皮昔可以抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-1 $\beta$  等炎症细胞因子水平,下调 NF- $\kappa$ B、MAPK 等炎症信号通路,但目前针对  $\beta$ -谷甾醇和川皮昔作用特应性皮炎的机制较少[14]。根据本研究的网络药理学显示, $\beta$ -谷甾醇和川皮昔两者活性成分对应了特应性皮炎的相关靶点,二者对于特应性皮炎的治疗有着重要价值。

综上,本文预测的雷公藤关键活性成分从抑制炎症因子、下调炎症信号通路和免疫调节等多途径起到干预特应性皮炎的作用。

在雷公藤活性成分-靶点-特应性皮炎的网络图构建中,结点节点自由度值大于 10 蛋白质靶点 PTGS1、CHRM3、CHRM2。其中 PTGS1(前列腺素-内过氧化物合酶 1)是一种蛋白质编码基因,PTGS 又是属于一种环氧合酶(COX),又称 COX-1。COX 及其代谢产物参与肿瘤新生、炎症反应、血压调节等多种生理病理过程。因此雷公藤活性成分-靶向基因 PTGS1 的特应性皮炎相关作用机制还有待进一步研究。

通过网络药理学 GO 生物过程富集,显示雷公藤可以通过 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控、细胞内类固醇激素受体信号通路、细胞因子反应、脂多糖反应、细胞凋亡过程的负调控、药物反应等等发挥治疗作用。通过 KEGG 富集分析提示,影响上述生物过程最可能与 TNF 信号通路、IL-17 信号通路和核因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路有关。IL-17 主要由辅助性 T 细胞 17 产生,能诱导多种细胞因子参与炎症反应。He 等[15]发表有关特应性皮炎小鼠模型的结果证明,IL-17mRNA 高表达,在免疫紊乱机制中发挥重要作用。由于 TNF- $\alpha$  等其他炎症细胞因子与内皮受体结合后,激活角质形成细胞和肥大细胞及其他细胞中的信号,进而激活 NF- $\kappa$ B 途径,进而加速了炎症因子和趋化因子产生,加重过敏性炎症。

雷公藤中特应性皮炎相关靶点与活性成分分子对接最强的结合是山柰酚与 PTGS1 蛋白,然而周运江等[10]有关一项体外抗炎效应的研究实验表明山柰酚可以通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制相关炎症介质的释放,影响 PTGS1(即 COX-1)表达,降低 NO 合成以及 TNF 分泌,达到治疗特应性皮炎的治疗效果。

## 5. 结论

综上所述,本研究初步筛选了雷公藤活性成分和预测其与特应性皮炎的关键靶点,结合文献对生物学过程和通路进行分析,并采用分子对接对关键活性成分和靶点进行结合能力验证。运用网络药理学的

方法对雷公藤主要药效成分治疗特应性皮炎提供了预测理论基础，但是雷公藤治疗特应性皮炎的关键靶点还需要在理论上通过实验进一步验证。

## 参考文献

- [1] Ständer, S. (2021) Atopic Dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1136-1143. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>
- [2] Guttman-Yassky, E., Waldman, A., Ahluwalia, J., et al. (2017) Atopic Dermatitis: Pathogenesis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, **36**, 100-103. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2017.036>
- [3] Al-Naqeeb, J., Danner, S., Fagnan, L.J., et al. (2019) The Burden of Childhood Atopic Dermatitis in the Primary Care Setting: A Report from the Meta-LARC Consortium. *Journal of the American Board of Family Medicine*, **32**, 191-200. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2019.02.180225>
- [4] Shi, K. and Lio, P.A. (2019) Alternative Treatments for Atopic Dermatitis: An Update. *American Journal of Clinical Dermatology*, **20**, 251-266. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0412-3>
- [5] 张丽霞, 王倩, 赵蓓, 等. 雷公藤多苷与复方甘草酸苷配合抗组胺药治疗特应性皮炎疗效对比[J]. 中国美容医学, 2019, 28, 73-77.
- [6] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article Number: 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [7] Liu, Z.K., Xiao, H.B. and Fang, J. (2014) Anti-Inflammatory Properties of Kaempferol via Its Inhibition of Aldosterone Signaling and Aldosterone-Induced Gene Expression. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **92**, 117-123. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0298>
- [8] Marfe, G., Tafani, M., Indelicato, M., et al. (2009) Kaempferol Induces Apoptosis in Two Different Cell Lines via Akt Inactivation, Bax and SIRT3 Activation, and Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Cellular Biochemistry*, **106**, 643-650. <https://doi.org/10.1002/jcb.22044>
- [9] Huang, Y.B., Lin, M.W., Chao, Y., et al. (2014) Anti-Oxidant Activity and Attenuation of Bladder Hyperactivity by the Flavonoid Compound Kaempferol. *International Journal of Urology*, **21**, 94-98. <https://doi.org/10.1111/iju.12179>
- [10] 周运江, 王虎, 李丽, 等. 山柰酚对脂多糖诱导的肥大细胞炎症反应的抑制作用[J]. 药学学报, 2015, 50(6): 702-707.
- [11] 姜淼, 张海波, 张霞, 等. 雷公藤甲素在炎症性疾病中的作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 31-35+263.
- [12] Suzuki, R., Kohno, H., Murakami, A., et al. (2004) Citrus Nobiletin Inhibits Azoxymethane-Induced Large Bowel Carcinogenesis in Rats. *Biofactors*, **22**, 111-114. <https://doi.org/10.1002/biof.552210121>
- [13] Murakami, A., Shigemori, T. and Ohigashi, H. (2005) Zingiberaceous and Citrus Constituents, 1'-Acetoxychavicol Acetate, Zerumbone, Auraptene, and Nobiletin, Suppress Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Expression in RAW264.7 Murine Macrophages through Different Modes of Action. *The Journal of Nutrition*, **135**, 2987s-2992s. <https://doi.org/10.1093/jn/135.12.2987S>
- [14] 刘建伟. 川皮苷在人骨关节炎软骨细胞中抑制炎症介质的表达和调节 JNK/ERK/P38 MAPK 以及 PI3K/Akt 信号通路[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [15] He, R., Oyoshi, M.K., Jin, H., et al. (2007) Epicutaneous Antigen Exposure Induces a Th17 Response That Drives Airway Inflammation after Inhalation Challenge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 15817-15822. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706942104>