

# 基于网络药理学探讨苦茶碱治疗特应性皮炎的作用机制

蒙嘉昕, 何咏\*

暨南大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

## 摘要

目的: 以网络药理学为基础, 探索苦茶碱(Theacrine)治疗特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD)的潜在靶点并分析其作用机制。方法: 通过Swiss Target Predictions数据库探索苦茶碱的潜在作用靶点。利用GeneCards和OMIM数据库搜索与特应性皮炎相关的靶点。将AD疾病靶点数据合并去重以后苦茶碱靶点导入jvenn绘制韦恩图, 从而获得交集靶点。将交集靶点导入STRING构建苦茶碱与AD的蛋白互作网络图, 并通过Cytoscape3.7.2软件构建PPI网络。进行基因本体论分析(GO)和基于KEGG数据库的通路富集分析。结果: 共筛选出苦茶碱潜在作用靶点68个; 特应性皮炎疾病靶点2158个; 交集靶点23个; 其中CTSS、SYK、BACE1、HDAC1、ADORA2A为蛋白互作网络图筛选出的苦茶碱治疗特应性皮炎的核心靶点; 通过P值 < 0.01, GO富集分析获得738个生物学过程、70个细胞组分、70个分子功能; KEGG富集分析获得23条信号通路。结论: 苦茶碱可能是通过CTSS、SYK、BACE1、HDAC1、ADORA2A等关键基因靶点, 经Notch信号通路、神经活性配体信号传导通路、类固醇激素生物合成通路、FcεRI信号通路等发挥治疗特应性皮炎的作用。

## 关键词

苦茶碱, 特应性皮炎, 网络药理学

## Exploring the Mechanism of Action of Theacrine in Treating Atopic Dermatitis Based on Network Pharmacology

Jiaxin Meng, Yong He\*

Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 蒙嘉昕, 何咏. 基于网络药理学探讨苦茶碱治疗特应性皮炎的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2109-2116. DOI: 10.12677/acm.2026.1631002

## Abstract

**Objective:** To investigate the mechanism of action of theacrine in treating atopic dermatitis (AD) using network pharmacology. **Method:** Explore potential targets for theacrine using the Swiss Target Predictions database. Search for targets associated with atopic dermatitis using the GeneCards and OMIM databases. After merging and deduping AD disease target data, the theobromine targets were imported into JVenn to generate a Venn diagram, thereby identifying the intersection targets. Import the intersecting targets into STRING to construct a protein-protein interaction (PPI) network diagram between theobromine and AD. Using Cytoscape 3.7.2 software, build the PPI network. Perform gene ontology (GO) analysis and pathway enrichment analysis based on the KEGG database. **Results:** A total of 68 potential targets for theacrine and 2158 targets for atopic dermatitis were identified. The intersection yielded 23 common targets, among which CTSS, SYK, BACE1, HDAC1, and ADORA2A were selected as core targets for theobromine treatment of atopic dermatitis based on the protein interaction network analysis. With a P-value < 0.01, GO enrichment analysis identified 738 biological processes, 70 cellular components, and 70 molecular functions; KEGG enrichment analysis identified 23 signaling pathways. **Conclusion:** theacrine may exert its therapeutic effects on atopic dermatitis by targeting key genes such as CTSS, SYK, BACE1, HDAC1, ADORA2A, acting through pathways including the Notch signaling pathway, neuroactive ligand-signaling pathway, steroid hormone biosynthesis pathway, and FcεRI signaling pathway.

## Keywords

Theacrine, Atopic Dermatitis, Network Pharmacology

Copyright © 2026 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)是一种常见的、慢性、复发性、炎症性的皮肤疾病。其临床特征为瘙痒性、干燥性红斑鳞屑,其中剧烈瘙痒为本病最核心也是最突出和最困扰患者的症状。AD在儿童中患病率达到约20%,成人中患病率约为1%~3%,女性患者居多[1]。尽管AD在非致病性疾病中仅排名15位,但按伤残调整寿命年(DALY)衡量,AD疾病负担在皮肤病中是最高的[2]。因其病程反复,AD病人往往需要长期接受治疗,目前度普利尤单抗已被证明可以缓解AD患者的症状,JAK1和JAK3等生物制剂也被证明治疗有效[3],但因其价格高昂,目前临床上仍以皮质类固醇激素作为一线治疗药物。但不论是常规激素治疗还是生物制剂仍然存在效果不佳、复发率高的问题,并伴有一定的副作用。因此,更为安全有效且价格低廉的AD治疗药物仍为临床所需。

苦茶碱(Theacrine)即1,3,7,9-四甲基尿酸,是一种生物嘌呤碱[4],来自于我国西南地区一种特殊的苦茶树,具有减轻炎症、抗氧化、抗抑郁、提高认知、改善脂质代谢等多种作用。研究发现苦茶碱通过上调SIRT3激活FOXO3a/Parkin通路,抑制咪喹莫特诱导的银屑病小鼠的皮肤炎症反应[5]。通过抑制IL-6和激活TGF-β/SMAD通路发挥了优异的抗关节炎作用[6]。由此我们思考苦茶碱是否会对AD这种慢性炎症性皮肤病有治疗效果。

因此,在本研究中我们运用网络药理学方法预测苦茶碱治疗AD的潜在靶点,并探究其关键通路。从而为中医药治疗AD提供一定理论基础。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 苦茶碱作用靶点筛选

以苦茶碱“Theacrine”为关键字使用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)检索到苦茶碱 SMILES 号为: CN1C2=C(N(C1=O)C)N(C(=O)N(C2=O)C)C, 将该 SMILES ID 号输入 Swiss 数据库中 (<https://www.swisstargetprediction.ch/>), 物种选择“Homo sapiens”, 将所获得的数据导出 CVS 格式文件, 并筛选出 Probability  $\geq 0$  的苦茶碱成分靶点。

### 2.2. 特应性皮炎疾病靶点的预测

以特应性皮炎“Atopic Dermatitis”使用 Genecard 数据库 (<http://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)进行检索, 将数据合并去重, 筛选出特应性皮炎的疾病靶点。

### 2.3. 苦茶碱治疗特应性皮炎潜在作用靶点韦恩图分析

将苦茶碱成分靶点和特应性皮炎疾病靶点输入 Jvenn 中取交集并绘制韦恩图。

### 2.4. PPI 蛋白互作网络的构建及核心靶点筛选

将 2.2 中获得的交集靶蛋白输入 String 数据库 (<https://string-db.org/>), 构建苦茶碱和特应性皮炎的蛋白质-蛋白质相互作用网络图。将该结果导入 Cytoscape 3.10.3 软件中筛选出核心靶点并进行可视化处理。

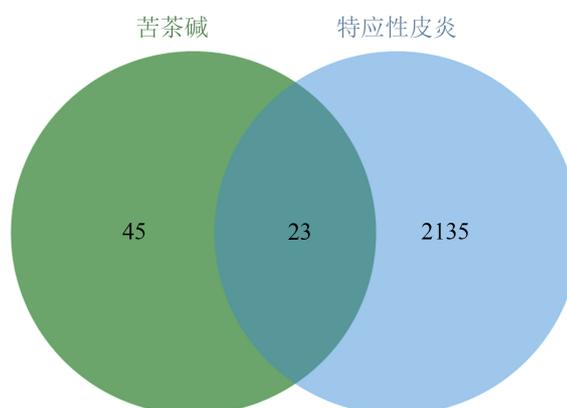
### 2.5. GO 分析与 KEGG 通路富集分析

利用微生信在线分析平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn>)。导入核心靶点后基因本体论分析(GO)和基于 KEGG 数据库的通路富集分析。

## 3. 结果与分析

### 3.1. 苦茶碱主要有效成分及特应性皮炎相关靶点分析

通过 Swiss Target Prediction 数据库检索苦茶碱, 筛选出 Probability  $\geq 0$  的基因靶点 68 个。检索 GeneCards 和 OMIM 数据库获得特应性皮炎相关靶点 2158 个, 将疾病靶点与 68 个药物靶点交集得到 23 个共靶点。如图 1。



**Figure 1.** Target Venn diagram of theacrine-atopic dermatitis  
**图 1.** 苦茶碱 - 特应性皮炎韦恩图

### 3.2. PPI 网络构建及核心靶点筛选

将 23 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络图, 如图 2, 共有 23 个节点、76 条边。并将结果导入 Cytoscape3.10.3 软件, 构建苦茶碱 - 特应性皮炎核心靶点网络, 如图 3。

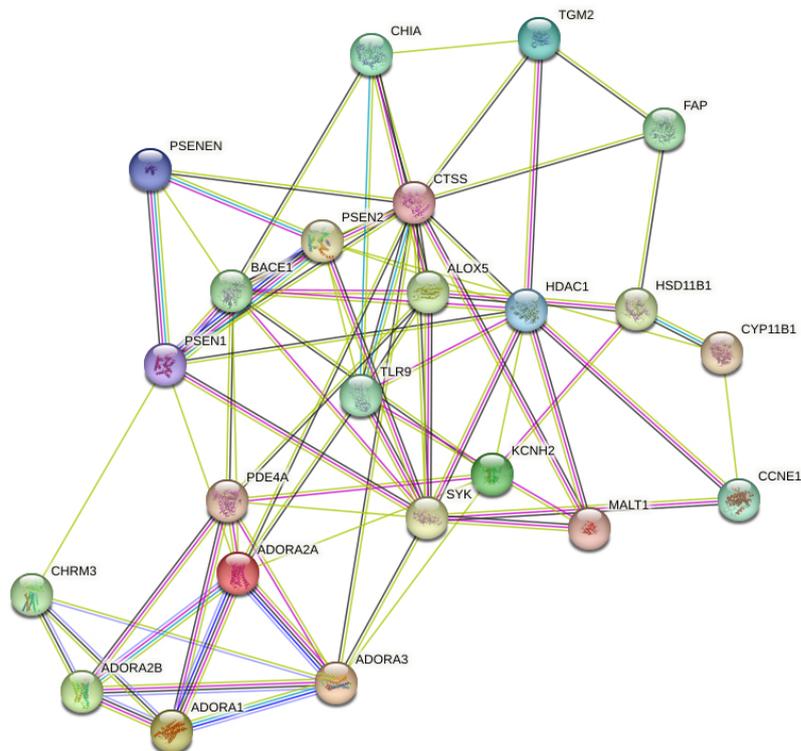


Figure 2. PPI network of theacrine treatment atopic dermatitis  
图 2. 苦茶碱 - 特应性皮炎 PPI 网络

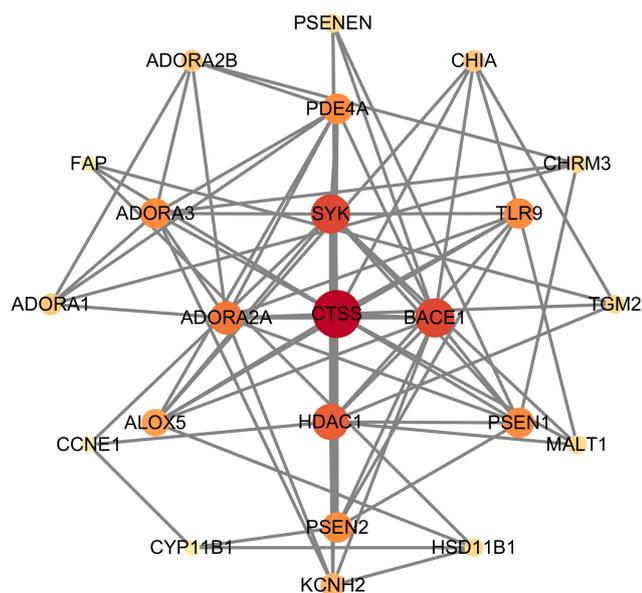
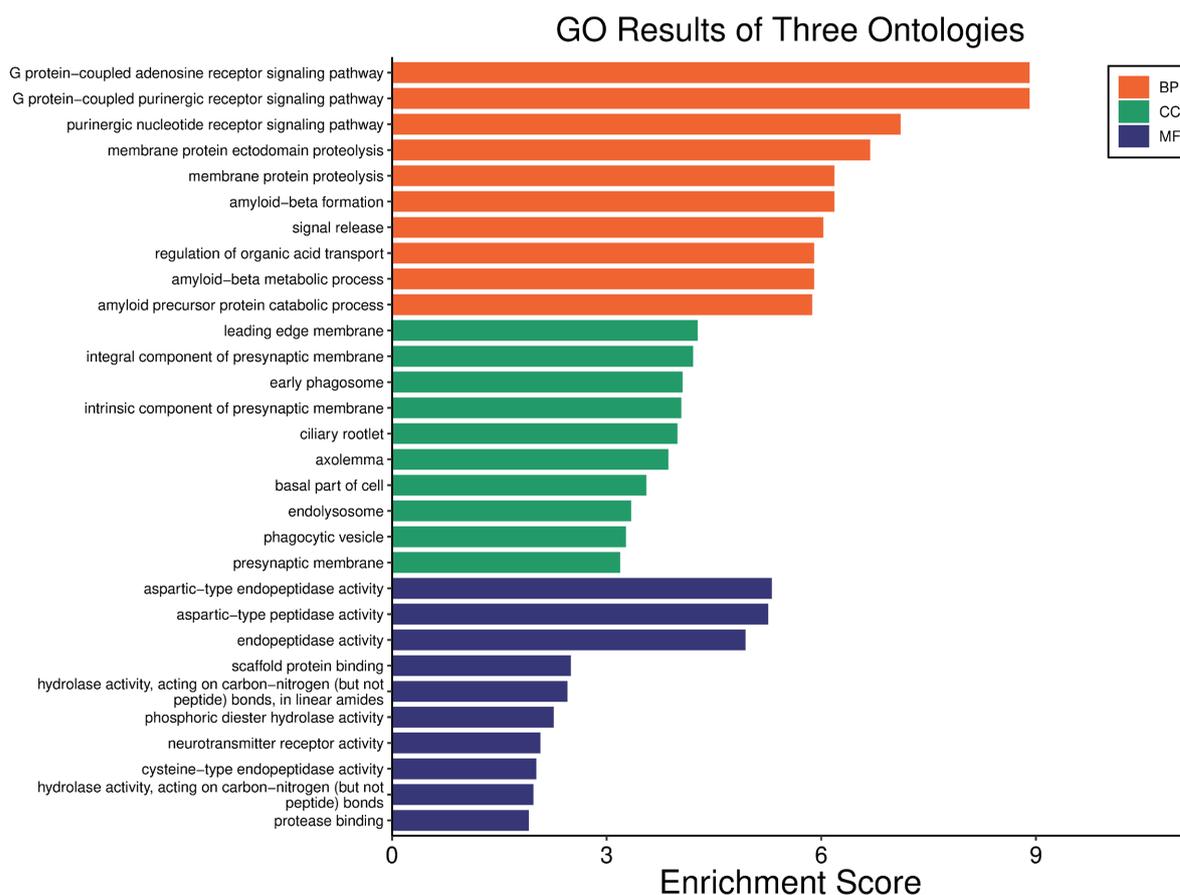


Figure 3. Key gene targets of theacrine treatment atopic dermatitis  
图 3. 苦茶碱 - 特应性皮炎核心靶点

### 3.3. GO 富集分析

将 23 个交集靶点输入微生信在线分析网站, 共获得 23 个靶点的 878 条 GO 注释, 其中 738 条与生物过程(Biological process, BP)有关、70 条与细胞组分(Cellular component, CC)有关, 70 条与分子功能(Molecular function, MF)有关。结果显示, 在生物过程中, 包含 G 蛋白偶联腺苷酸受体信号传导通路、G 蛋白偶联的嘌呤能受体信号传导通路、膜蛋白胞外域蛋白水解、膜蛋白蛋白水解、 $\beta$  淀粉样蛋白形成过程、 $\beta$  淀粉样蛋白代谢过程、淀粉样前体蛋白分解代谢过程、有机酸转运调控过程、信号释放过程、淀粉样前体蛋白代谢过程。细胞组分涵盖突触前膜的整合和内在成分、内容酶体、突触膜的整合和内在成分、前沿膜、早期吞噬体、纤毛根丝、吞噬囊泡、细胞基底部分、轴膜、突触前膜。分子功能包括天冬氨酸型内肽酶活性、天冬氨酸型肽酶活性、半胱氨酸型内肽酶活性、水解酶活性、磷酸二酯水解酶活性、神经递质受体活性、半胱氨酸型肽酶活性、支架蛋白结合, 如图 4。

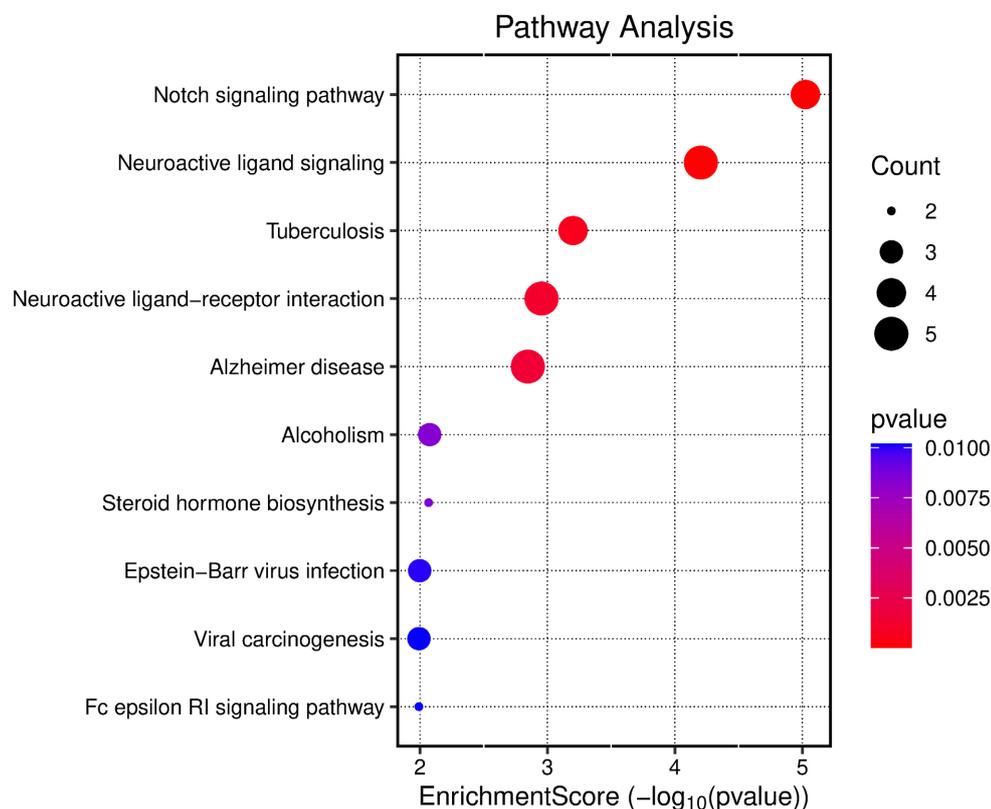


**Figure 4.** GO enrichment analysis results for theacrine treatment targets in atopic dermatitis

**图 4.** 苦茶碱治疗特应性皮炎靶点 GO 富集分析结果

### 3.6. KEGG 通路分析

将 23 个交集靶点输入微生信在线分析网站进行 KEGG 富集分析, 共富集出 23 条通路。这些通路涵盖了 Notch 信号通路、神经活性配体信号传导通路、神经活性配体-受体相互作用通路、类固醇激素生物合成通路、Fc $\epsilon$ RI 信号通路、以及阿尔兹海默病、结核病、酒精中毒、爱泼斯坦-巴尔病毒感染等信号通路。如图 5。



**Figure 5.** KEGG enrichment analysis results for theacrine treatment targets in atopic dermatitis  
**图 5.** 苦茶碱治疗特应性皮炎靶点 KEGG 富集分析结果

#### 4. 讨论

研究发现, 苦茶碱通过抑制 NLRP3/Caspase-1 炎症小体激活, 从而减轻脓毒症引起的肾损伤[7]。苦茶碱可以通过减少角化过度和棘层增厚、减少 Ki67 阳性细胞; 上调角蛋白 KRT1 水平, 降低 KRT6 水平; 上调 LC3-II/LC3-I 比值和 Beclin1 水平, 同时降低 P62 水平, 增加自噬; 减少 CD4 阳性细胞, 并抑制 Th17 和 Th1 细胞的活化; 从而减轻银屑病样小鼠的皮肤损伤[8]。研究表明, Th2 信号在特应性皮炎早期阶段占主导地位, 而 Th2 向 Th1 的转变会促进疾病的慢性化[9]。因此, 我们推测苦茶碱可以通过抗炎、调节细胞功能在治疗特应性皮炎中发挥作用。

苦茶碱 - 特应性皮炎核心作用靶点分析提示 CTSS、SYK、BACE1、HDAC1、ADORA2A 等关键基因靶点在苦茶碱治疗特应性皮炎中发挥作用。CTSS 是一种分泌型蛋白酶, 主要作用于水解多余的和受损的蛋白质, 同时 CTSS 也有抗原加工和抗原呈递作用[10]。研究发现, CTSS 在人角质形成细胞中经干扰素- $\gamma$  刺激后选择性上调, 从而引起特应性皮炎等炎症性疾病瘙痒感的产生[11]。据报道, SFII 通过抑制 CTSS 的表达, 可显著缓解 AD 患者的瘙痒症状[12]。同时, CTSS 在皮肤伤口愈合中起着关键作用, 其过表达是瘢痕疙瘩形成的关键因素[13]。CTSS 也是树突状细胞的标志物, 其在黑素细胞中的表达是白癜风发病机制中重要的一环[14]。SYK 是一种非受体型酪氨酸激酶, 其关键作用是连接免疫受体和下游的信号通路; 其在 AD 的发生发展中扮演着重要角色, SYK 抑制剂 ASN002 抑制 CD3<sup>+</sup> T 细胞和 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞的浸润, 改善 AD 患者表皮增生、FLG、FLG2 和 CLDN23 的表达[15]。BACE1 是一种跨膜天冬氨酸蛋白酶, 其在神经发育、髓鞘形成与维持等方面发挥着重要作用。研究表明, BACE1 与 UVB 诱导的光老化密切相关, 其在光老化皮肤中表达显著升高[16]。同时, BACE1APP 的裂解作用使 A $\beta$ 42 高表达

会促进脂溢性角化病的发生[17]。在一项皮肤炎症与神经退行性病变的研究中发现, 特应性皮炎患者患痴呆症的风险比非特应性皮炎患者高出 27%。而这与 FLG (编码丝聚蛋白, 一种负责表皮保湿和屏障稳定的蛋白)和 BACE1 相互作用有关[18]。HDAC1 即组蛋白去乙酰化酶 1, 据报道, Caspase1 激活的 GSDMD 通过 HDAC1 通过降低 FLG 启动子区域的组蛋白乙酰化水平来降低 FLG 表达, 并减弱 KCTD6 介导的 HDAC1 降解来抑制特应性皮炎中的角质形成细胞分化[19]。ADORA2A 编码腺苷 A2A 受体, 是 G 蛋白偶联受体家族中高亲和力腺苷受体, 其在免疫中扮演着重要角色, 研究表明, A2A 受体激动剂 CGS 21680 HCl 通过 NF- $\kappa$ B-KRT16 通路抑制 M1 型巨噬细胞的活化, 从而减少 CXCL10/11 的分泌并抑制 Th1/17 细胞的分化, 从而减轻咪喹莫特和鼠 IL-23 蛋白诱导的银屑病炎症[19]。上述核心靶点分析表明, 苦茶碱可能主要通过降低 CTSS 表达、阻止 FLG 表达、抑制 T 细胞活化、促进细胞焦亡从而在特应性皮炎中发挥作用。

GO 基因富集分析表明, 苦茶碱主要通过 G 蛋白偶联的腺苷酸和嘌呤能受体、膜蛋白胞外域蛋白水解、膜蛋白蛋白水解、 $\beta$  淀粉样蛋白形成和代谢过程、淀粉样前体蛋白分解代谢过程、嘌呤能核苷酸受体信号传导通路等生物过程来发挥作用。KEGG 信号通路结果显示, 苦茶碱调节特应性皮炎的通路主要集中在 Notch 信号通路、神经活性配体信号传导通路、类固醇激素生物合成通路 Fc $\epsilon$ RI 信号通路等。

综上所述, 本研究基于网络药理学探讨了苦茶碱治疗特应性皮炎的潜在作用机制, 主要通过调节 CTSS、SYK、BACE1、HDAC1、ADORA2A 等基因靶点, 通过 Notch 信号通路、神经活性配体信号传导通路、类固醇激素生物合成通路、Fc $\epsilon$ RI 信号通路等发挥治疗特应性皮炎的作用。本研究结果为进一步探索苦茶碱治疗特应性皮炎的作用机制提供了理论基础。然而, 网络药理学的分析仍存在一些局限性, 需进一步通过细胞以及动物实验来证实其作用机制和效果。

## 参考文献

- [1] de Lusignan, S., Alexander, H., Broderick, C., Dennis, J., McGovern, A., Feeney, C., *et al.* (2020) The Epidemiology of Eczema in Children and Adults in England: A Population-Based Study Using Primary Care Data. *Clinical & Experimental Allergy*, **51**, 471-482. <https://doi.org/10.1111/cea.13784>
- [2] Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Mashayekhi, S., Arents, B.W.M., Karimkhani, C., Langan, S.M., *et al.* (2020) The Global Burden of Atopic Dermatitis: Lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *British Journal of Dermatology*, **184**, 304-309. <https://doi.org/10.1111/bjd.19580>
- [3] Afshari, M., Kolackova, M., Rosecka, M., Čelakovská, J. and Krejsek, J. (2024) Unraveling the Skin; a Comprehensive Review of Atopic Dermatitis, Current Understanding, and Approaches. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1361005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361005>
- [4] Sheng, Y., Xiang, J., Wang, Z., Jin, J., Wang, Y., Li, Q., *et al.* (2020) Theacrine from *Camellia Kucha* and Its Health Beneficial Effects. *Frontiers in Nutrition*, **7**, Article ID: 596823. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.596823>
- [5] Li, J., Yan, W., Yuan, H. and Ren, F. (2024) Theacrine Enhances Autophagy and Inhibits Inflammation via Regulating SIRT3/FOXO3a/Parkin Pathway. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **27**, e15085. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.15085>
- [6] Gao, M., Zheng, J., Zheng, C., Huang, Z. and Huang, Q. (2020) Theacrine Alleviates Chronic Inflammation by Enhancing TGF- $\beta$ -Mediated Shifts via TGF- $\beta$ /SMAD Pathway in Freund's Incomplete Adjuvant-Induced Rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **522**, 743-748. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.126>
- [7] Yang, M., Shen, P., Xu, L., Kong, M., Yu, C. and Shi, Y. (2022) Theacrine Alleviates Sepsis-Induced Acute Kidney Injury by Repressing the Activation of NLRP3/Caspase-1 Inflammasome. *PeerJ*, **10**, e14109. <https://doi.org/10.7717/peerj.14109>
- [8] Zhang, Y., Li, Y., Li, X., Liao, P., Chen, W., Feng, Y., *et al.* (2026) Theacrine Protects Vascular Endothelial Cells against Oxidative Damage after Ischemic Stroke by Inhibiting Rac1 and Activating Nrf2 Pathway. *International Immunopharmacology*, **168**, Article ID: 115951. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115951>
- [9] Gittler, J.K., Shemer, A., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K.J., Wang, C.Q.F., *et al.* (2012) Progressive Activation of TH2/TH22 Cytokines and Selective Epidermal Proteins Characterizes Acute and Chronic Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **130**, 1344-1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>

- 
- [10] Smyth, P., Sasiwachirangkul, J., Williams, R. and Scott, C.J. (2022) Cathepsin S (CTSS) Activity in Health and Disease—A Treasure Trove of Untapped Clinical Potential. *Molecular Aspects of Medicine*, **88**, Article ID: 101106. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101106>
- [11] Reddy, V.B., Shimada, S.G., Sikand, P., LaMotte, R.H. and Lerner, E.A. (2010) Cathepsin S Elicits Itch and Signals via Protease-Activated Receptors. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**, 1468-1470. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.430>
- [12] Lee, H., Lee, D.H., Oh, J. and Chung, J.H. (2021) Skullcapflavone II Suppresses TNF- $\alpha$ /IFN- $\gamma$ -Induced TARC, MDC, and CTSS Production in Hacat Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 6428. <https://doi.org/10.3390/ijms22126428>
- [13] Dong, Z., He, M., Yu, Y., Wang, F., Zhao, P., Ran, D., *et al.* (2025) Integrative Genetics and Multiomics Analysis Reveal Mechanisms and Therapeutic Targets in Vitiligo Highlighting JAK STAT Pathway Regulation of CTSS. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 2245. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86134-4>
- [14] Yin, J., Shi, D., Sun, Y., Zhu, P., Zhao, Y., Xu, X., *et al.* (2023) IRF7 and CTSS Are Pivotal for Cutaneous Wound Healing and May Serve as Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 322. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01517-1>
- [15] Pavel, A.B., Song, T., Kim, H., Del Duca, E., Krueger, J.G., Dubin, C., *et al.* (2019) Oral Janus Kinase/SYK Inhibition (ASN002) Suppresses Inflammation and Improves Epidermal Barrier Markers in Patients with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **144**, 1011-1024. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.013>
- [16] Shu, P., Mo, J., Li, Z., Li, M., Zhu, W. and Du, Z. (2024) Ferulic Acid in Synergizing with Retinol Alleviates Oxidative Injury of HaCaT Cells during UVB-Induced Photoaging. *Aging*, **16**, 7153-7173. <https://doi.org/10.18632/aging.205749>
- [17] Li, Y., Wang, Y., Zhang, W., Jiang, L., Zhou, W., Liu, Z., *et al.* (2018) Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrhoeic Keratosis and Is Related to Skin Ageing. *Acta Dermato Venereologica*, **98**, 594-600. <https://doi.org/10.2340/00015555-2911>
- [18] Grech, V., Lotsaris, K., Kefala, V. and Rallis, E. (2025) From Skin to Brain: Key Genetic Mediators Associating Cutaneous Inflammation and Neurodegenerative Diseases. *Genes*, **16**, Article No. 1463. <https://doi.org/10.3390/genes16121463>
- [19] Lu, Y., Zhu, W., Zhang, G.X., Chen, J.C., Wang, Q.L., Mao, M.Y., *et al.* (2024) Adenosine A2A Receptor Activation Regulates the M1 Macrophages Activation to Initiate Innate and Adaptive Immunity in Psoriasis. *Clinical Immunology*, **266**, Article ID: 110309. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110309>