

# 基于网络药理学壮药千金饮治疗慢性湿疹的作用机制研究

彭锦绣, 谢玉华, 陆璇霖, 李美康, 彭霞, 梁群, 刘玉娣, 马微维, 廉永红\*

广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁  
Email: \*lyuheng@163.com

收稿日期: 2021年1月9日; 录用日期: 2021年1月30日; 发布日期: 2021年2月8日

## 摘要

目的: 借助网络药理学的方法探讨千金饮治疗慢性湿疹的作用机制。方法: 通过CHEM-TCM、TCMID等数据库检索千金饮中药物含有的化合物, 筛选其活性成分及其作用靶点; 通过OMIM、DisGeNET和PubMed等数据库筛选与慢性湿疹相关的靶标, HPRD数据库进行PPI网络的构建, Cytoscape软件进行关键靶标的筛选, STRING数据库进行GO分析和信号通路富集分析。结果: 共筛选出壮药千金饮的有效活性成分109个, 对应273个作用靶点; 慢性湿疹的相关基因靶标共有863个。千金饮治疗慢性湿疹的关键靶点包括NR3C1、NFKB1、YWHAE、HMGB1、PLG、TCF3、PPARG、VDR、TLR4、S100B等; GO功能富集分析主要涉及氮化合物代谢过程的负调控、细胞群增殖的调控、先天免疫反应、对外界刺激的反应调节等; 信号通路富集分析主要涉及Toll样受体3 (TLR3)级联反应、TRIF (TICAM1)介导TLR4信号、TRAF6介导TLR7/8或9激活时NFkB和MAP激酶的诱导、细胞对应激的反应等信号通路。结论: 千金饮可能通过调控机体的免疫、应激反应来治疗慢性湿疹, 是多成分、多靶点、多途径相互作用的结果。

## 关键词

千金饮, 网络药理学, 壮药, 慢性湿疹, 作用机制

# Study on the Mechanism of Qianjinyin in the Treatment of Chronic Eczema Based on Network Pharmacology

Jinxu Peng, Yuhua Xie, Xuanlin Lu, Meikang Li, Xia Peng, Qun Liang, Yudi Liu, Weiwei Ma, Yonghong Lian\*

First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi  
Email: \*lyuheng@163.com

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 30<sup>th</sup>, 2021; published: Feb. 8<sup>th</sup>, 2021

\*通讯作者。

文章引用: 彭锦绣, 谢玉华, 陆璇霖, 李美康, 彭霞, 梁群, 刘玉娣, 马微维, 廉永红. 基于网络药理学壮药千金饮治疗慢性湿疹的作用机制研究[J]. 中医学, 2021, 10(2): 144-149. DOI: 10.12677/tcm.2021.102020

## Abstract

**Objective:** To explore the mechanism of Qianjinyin in the treatment of chronic eczema with the help of network pharmacology. **Methods:** The compounds contained in Qianjinyin were searched by CHEM-TCM, TCMID database, and their active components and action targets were screened. OMIM, DisGeNET and PubMed databases were used to screen targets related to chronic eczema. PPI network was constructed in HPRD database, key targets were screened by Cytoscape software, and GO analysis and signal pathway enrichment analysis were performed in the STRING database. **Results:** A total of 109 active ingredients of Zhuangyao Qianjin Decoction were screened out, corresponding to 273 action targets. There were 863 gene targets associated with chronic eczema. Key targets of Qianjinyin in the treatment of chronic eczema include NR3C1, NFKB1, YWHAE, HMGB1, PLG, TCF3, PPARG, VDR, TLR4, S100B, etc. GO functional enrichment analysis mainly involves negative regulation of nitrogen metabolism, regulation of cell population proliferation, innate immune response, and regulation of response to external stimuli. Pathway enrichment analysis mainly involved Toll Like Receptor 3 (TLR3) Cascade, TRIF (TICAM1) mediated TLR4 signaling, TRAF6 mediated induction of NFKB and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation, and cellular responses to stress. **Conclusion:** Qianjinyin may treat chronic eczema by regulating the immune and stress response of the body, which is the result of multi-component, multi-target and multi-pathway interaction.

## Keywords

Qianjinyin, Network Pharmacology, Zhuang Medicine, Chronic Eczema, Mechanism of Action

Copyright © 2021 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. 研究背景

慢性湿疹(Chronic eczema, CE)是指一类以皮肤干燥、肥厚、皮纹增粗加深和剧烈瘙痒为主要表现的过敏性炎症性皮肤病。目前认为慢性湿疹是由多种内外因素综合作用的结果,其中免疫性机制如变态反应以及非免疫性机制如皮肤刺激等均参与了发病过程。慢性湿疹病程迁延难愈,容易反复发作,其皮损性质表现为弥漫性、多形性、对称分布,不仅影响美观,且症状根除难度大,因而严重影响人们的身心健康及生活质量[1]。

由于慢性湿疹的发生、发展及其演变过程等诸多环节尚未完全清楚,探讨其发病机制并选择安全有效、副作用较小、费用低廉的治疗方法仍然是慢性湿疹相关研究的重要内容。壮药千金饮是广西中医药大学第一附属医院已故壮族名老医生李才魁主任医师的祖传验方,常用来治疗药疹、湿疹、皮肤瘙痒、荨麻疹、皮炎等皮肤疾患[2]。千金饮方经过我院壮医科老、中、青几代医师应用于临床治疗慢性湿疹,效果明显。因而,为了更好地发挥壮医药的特色和优势,让简、便、验、廉的民族医药得到传承和发展,千金饮方治疗慢性湿疹的作用机制值得深入研究。

## 2. 研究方法

### 1) 搜集壮药千金饮的化学成分

分别以“路边菊”、“白花蛇舌草”、“大力王”、“六耳苓”、“甘草”为关键词,从传统中草

药化合物数据库 CHEM-TCM (<http://www.chemtcm.com/>)、传统中医药数据库 TCMID 2.0 (<http://www.megabionet.org/tcmid/>)、中国 - 东盟传统医药数据库等数据库及文献中搜集路边菊、白花蛇舌草、大力王、六耳苓、甘草等壮药所含的化学成分。从 Pub Chem 数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载它们的结构, 保存为 SDF 格式。用 Pa DEL-Descriptor 计算小分子的 pubchem fingerprint, 然后自编程序计算不同化学成分两两之间的 Tanimoto 系数。

#### 2) 查询壮药有效活性成分的作用靶点

以口服生物利用度(OB) > 30%和类药性(DL) > 0.18 作为活性化合物的筛选标准。将数据库中具有较高活性的化合物筛选出来, 其中 OB 使用 OBioavail.1 系统进行计算, DL 用 Tanimoto 系数进行计算[3]。然后, 通过检索 The Comparative Toxicogenomics Database (CTD, <http://ctdbase.org/>)、Drug Bank 和 Pub Chem 等生物靶点数据库, 查询路边菊、白花蛇舌草、大力王、六耳苓等壮药的有效活性成分存在于机体靶器官细胞膜上或细胞浆内受体、酶、离子通道和核酸等药理效应靶点。

#### 3) 检索与慢性湿疹相关的基因靶标

通过疾病基因数据库 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)、DisGeNET 和 Pubmed 等数据库, 以“Chronic eczema”为关键词、选择物种为“Homo Sapiens”、检索时间范围限定为“2010/01/01”, 搜集与慢性湿疹相关的基因靶标并进行归纳分析。

#### 4) PPI 网络构建与关键靶蛋白筛选

将上述获得的药物靶点与筛选出的慢性湿疹的相关基因靶标进行映射, 得到千金饮治疗慢性湿疹的潜在作用靶点。然后检索这些潜在作用靶点在 HPRD 数据库(Human Protein Reference Database)的蛋白互作关系。将数据导入到 Cytoscape3.7.2 软件中, 运用软件的“Network analyzer”功能进行网络拓扑属性分析, 并利用“CytoHubba”插件筛选出网络中的 10 个关键节点(Hub 节点) [4]。

#### 5) 关键靶蛋白的 GO 和信号通路富集分析

为探究千金饮治疗慢性湿疹的关键靶蛋白的功能以及在信号通路中的转导作用, 将筛选得到 PPI 网络中的 10 个关键节点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 将蛋白种类限定为“Homo Sapiens”, 设置  $P < 0.05$ , 进行 GO 富集分析和信号通路富集分析。

### 3. 研究结果

#### 1) 壮药千金饮有效活性成分及作用靶点的筛选

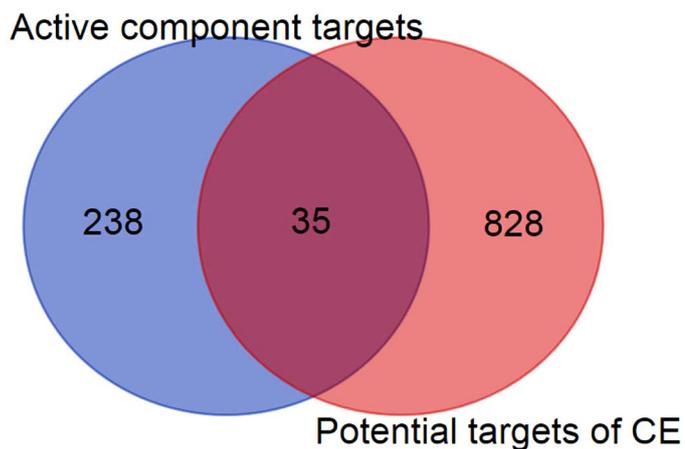
通过 CHEM-TCM、TCMID 2.0、中国 - 东盟传统医药数据库等检索得到千金饮中 5 味药材的化合物共 946 个, 根据 OB > 30%且 DL > 0.18 的标准, 筛选出千金饮的活性成分共 109 个。针对筛选出的化学成分, 在 CTD、Drug Bank 和 Pub Chem 等数据库检索其靶点, 并将靶点输入 Uniprot 数据库中统一使用基因名命名, 去除重复项, 最终收集得到 109 个化学成分对应的 273 个作用靶点。

#### 2) 慢性湿疹相关基因靶标的确定

通过检索 OMIM、DisGeNET 和 Pubmed 等数据库得到慢性湿疹相关基因靶标, 应用生物信息学方法对这些基因靶标进行多序列比对, 对较高同源性(>80%)的靶标保留其中一个, 这样共收集得到 863 个慢性湿疹的潜在靶点。

#### 3) 千金饮治疗慢性湿疹的潜在作用靶点

将千金饮调控靶点与慢性湿疹的潜在靶点进行映射取交集, 并运用 Venny 在线平台 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)绘制 Venny 图, 共得到 35 个交叉靶点, 即千金饮治疗慢性湿疹的潜在作用靶点[4]。如图 1 所示。

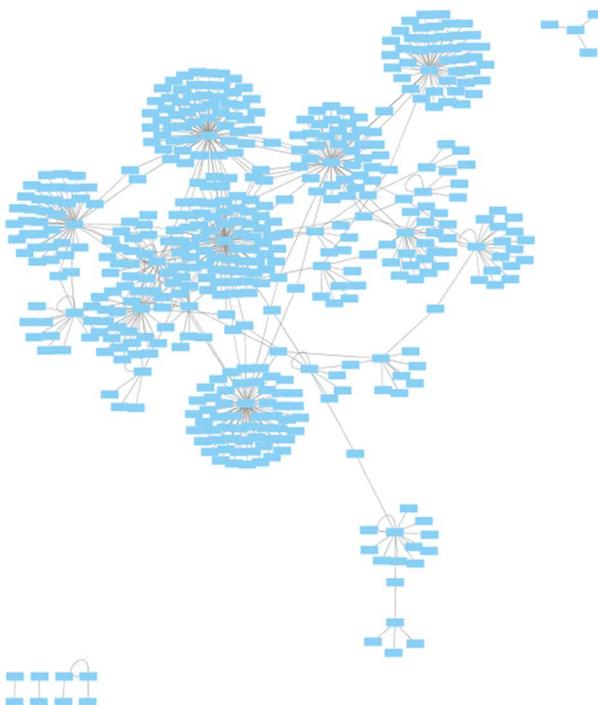


**Figure 1.** Venny diagram of Qianjinyin's regulatory targets and CE's potential targets

**图 1.** 千金饮调控靶点与慢性湿疹的潜在靶点的 Venny 图

#### 4) 蛋白互作网络的构建与关键靶点的筛选

将千金饮治疗慢性湿疹的 35 个潜在作用靶点导入 HPRD 数据库, 并运用 Cytoscape3.7.2 软件构建蛋白互作网络(protein protein interaction network, PPI)。千金饮治疗慢性湿疹的 PPI 网络见图 2, 网络中共包含 477 个节点、564 条边。网络中的每条边代表千金饮有效活性成分与慢性湿疹的关键靶点之间的相互作用关系[4]。PPI 网络中一个节点的度值表示网络中与节点连接的路线数目, 其中平均节点度值为 2.285。在此基础上, 对 PPI 网络的各个节点的连通性(Degree)和介数中心性(Betweenness)进行计算并进行筛选, 这些节点在网络中起到了枢纽作用, 可能是千金饮治疗慢性湿疹的关键作用靶点。具体信息见表 1。



**Figure 2.** PPI network of Qianjinyin in the treatment of chronic eczema

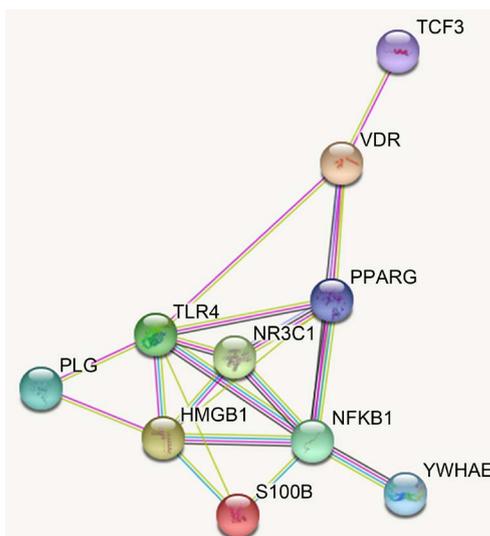
**图 2.** 千金饮治疗慢性湿疹的 PPI 网络

**Table 1.** Centrality analysis of the key targets in PPI network of Qianjinyin in treating CE  
**表 1.** 千金饮治疗慢性湿疹的关键作用靶点在 PPI 网络中的中心性分析

NodeName	GeneName	Degree	Betweenness
P04150	NR3C1	87	0.43179305
P19838	NFKB1	72	0.30304088
P62258	YWHAE	61	0.23484246
P09429	HMGB1	54	0.4068449
P00747	PLG	46	0.17223029
P15923	TCF3	43	0.1484614
P37231	PPARG	35	0.09152944
P11473	VDR	33	0.08716312
O00206	TLR4	22	0.08347722
P04271	S100B	19	0.07129331

#### 5) 靶点 GO 富集分析及信号通路富集分析

将筛选得到蛋白互作网络中的 10 个关键作用靶点导入 STRING 数据库，并运用 Cytoscape3.7.2 软件构建 PPI 网络，如图 3 所示。



**Figure 3.** The PPI network of key targets of Qianjinyin in the treatment of CE  
**图 3.** 千金饮治疗慢性湿疹的关键作用靶点的 PPI 网络

通过执行 STRING 数据库的多蛋白间的相互作用分析，共得到 GO 富集条目 234 个 ( $P < 0.05$ )，包含 15 种细胞组成 (Cell component, CC)，196 个生物过程 (Biological processes, BP) 和 34 种分子功能 (Molecular function, MF)。CC 方面主要包括胞质囊泡、RNA 聚合酶 II 转录因子复合体、分泌颗粒内腔、质膜的外侧、胞浆的核周区域、受体复合体等；BP 方面在多细胞生物过程的正向调控、细胞大分子代谢过程、氮化合物代谢过程的负调控、对内源性刺激的反应、应激反应的调节、凋亡过程的调控、细胞群增殖的调控、先天免疫反应、对外界刺激的反应调节等方面靶点富集较集中；而 MF 方面靶点主要富集在蛋白质二聚作用、信号受体结合、DNA 结合转录因子活性、酶结合、脂质结合、蛋白质异聚化活动、锌离子结

合、类固醇激素受体活性。信号通路(Pathway)富集分析筛选得到 45 条( $P < 0.05$ )信号通路, 主要涉及信号转导、通用转录途径、Toll 样受体 3 (TLR3)级联反应、TRIF (TICAM1)介导 TLR4 信号、TRAF6 介导 TLR7/8 或 9 激活时 NF $\kappa$ B 和 MAP 激酶的诱导、核受体转录途径、细胞对应激的反应、白色脂肪细胞分化的转录调控、p75 NTR 受体介导的信号传递通路等。

#### 4. 讨论

慢性湿疹的发病机制与各种外因(食物、吸入物等)、内因(慢性感染病灶、内分泌及代谢改变等)相互作用有关, 某些患者可能由迟发型变态反应介导。慢性湿疹的治疗需要努力寻找过敏原, 避免外界刺激, 避免易致敏和刺激性食物等, 并要结合多种内用药、外用药物综合治疗。祖国医学认为, 慢性湿疹属于“湿疮”的范畴。慢性湿疹的发病因素主要为热、湿、风所致, 多由于禀赋不耐, 饮食失节, 或过食辛辣刺激荤腥动风之物, 脾胃受损, 失其健运, 湿热内生, 又兼外受风邪, 内外两邪相搏, 风湿热邪浸淫肌肤所致[5]。

壮医药是中国民族医药的重要组成部分, 壮医药运用其独特的理论和方法治疗人体疾病, 具有明显的民族性、地域性和传统性[6]。“千金饮”方由路边菊、白花蛇舌草、大力王、六耳苓、甘草等组成, 具有清热解毒、祛风止痒, 消肿散结、活血止痛之功效[7]。千金饮方以路边菊为主药, 具有清热解毒、宣散风热、凉血消肿之功, 辅以白花蛇舌草清热解毒、利水消肿, 佐以大力王祛风止痛, 六耳苓凉血解毒, 甘草调和诸药等。诸药配合, 内服外洗, 共奏清热燥湿、解毒、祛风止痒之效[8]。

随着医学科学和生命科学步入后基因组时代, 通过网络药理学视角探索药物作用成为一种新的研究趋势。网络药理学以系统生物学和生物信息学为基础, 为复方壮药的药理作用研究提供了大量化合物、靶点、疾病等信息, 有利于筛选复方壮药的有效组分群, 阐明复方壮药的作用机制, 将加深人们对复方壮药治疗复杂疾病的认识, 推动壮医药的传承与创新。本研究基于网络药理学以千金饮为研究对象, 对其中所含活性成分、作用靶标以及生物过程和相关通路进行分析, 发现千金饮中活性成分可能通过关键靶点调控机体的免疫反应、应激反应来治疗慢性湿疹, 是多成分、多靶点、多途径相互作用的结果, 为千金饮更好的应用于临床提供一定的理论依据。

#### 参考文献

- [1] 全小荣, 郭奕好. 湿疹治疗的研究进展[J]. 华夏医学, 2016, 29(3): 175-180.
- [2] 彭锦绣, 王粤湘, 陆璇霖, 张秀华. 千金饮内服外洗治疗肛周湿疹的护理体会[J]. 广西中医学院学报, 2010, 13(3): 77-78.
- [3] 刘丹, 朱靖博, 王永华, 丁燕, 寇自农, 萧伟. 基于网络药理学的银杏叶提取物治疗痛风潜在作用机制初探[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2693-2700.
- [4] 刘源, 刘金豹, 彭伟. 基于网络药理学探讨化湿解毒方治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(11): 804-813.
- [5] 李元红. 湿疹的中医护理体会[J]. 河南中医, 2006, 26(8): 88-88.
- [6] 叶庆莲. 壮医基础理论[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2006: 1-11.
- [7] 莫乃金. 千金饮临床应用五则[J]. 中国民间疗法, 1997, 3(48): 37-38.
- [8] 陆璇霖. 加味千金饮内服外洗治疗湿疹 51 例[J]. 中国民间疗法, 2009, 17(9): 48.