

# 基于网络药理学和分子对接技术分析逍遥散治疗斑秃的作用机制

贺诗薇

湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年4月16日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

目的: 基于网络药理学及分子对接的方法研究逍遥散治疗斑秃的作用机制。方法: 于TCMSP数据库中, 根据ADME筛选, 得到逍遥散中8味中药柴胡、当归、白芍、薄荷、茯苓、白术、生姜、甘草的有效成分及作用靶点, 以Pharm Mapper补充预测相关靶点, 从OMIM、Genecards、Drugbank、TTD数据库中获取斑秃相关靶点, 得到二者共有靶点, 使用Cytoscape3.9.1软件构建药物成分-靶点网络图。基于STRING数据库构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 利用Cytoscape3.9.1进行可视化分析。利用Metascape数据库对靶点进行富集分析并进行可视化。将得到的关键成分及靶点利用Autodockvina 1.2.3进行分子对接验证。结果: 得到逍遥散作用于斑秃的核心成分104个, 包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、阿卡西汀、刺芒柄花素、芦荟大黄素、异鼠李素、甘草查尔酮B等; 核心靶点36个, 包括PTGS2、NOS2、CDK2、TNF、IL6、IL1B、IFNG、CXCL8等; 蛋白相互作用共涉及2958个生物学过程, 157条通路, 分子对接验证提示连接度最高的前8位核心成分与靶点蛋白结合性能良好。结论: 逍遥散治疗斑秃的机制可能通过PTGS2、NOS2、CDK2、TNF、IL6、IL1B、IFNG、CXCL8等关键蛋白起效, 过程涉及免疫调节。

## 关键词

网络药理学, 分子对接, 逍遥散, 斑秃

# Analysis of the Action Mechanism of Xiaoyao San in the Treatment of Alopecia Areata Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Shiwei He

The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

## Abstract

**Objective:** To investigate the mechanism of action of Xiaoyao San in the treatment of alopecia areata (AA) based on network pharmacology and molecular docking methods. **Methods:** The active ingredients and action targets of eight Chinese herbs, namely Chai Hu, Dang Gui, Bai Shao, Bo He, Fu Lin, Bai Zhu, Sheng Jiang and Gan Cao, were obtained from the TCMSP database based on ADME screening, and the relevant targets were predicted by Pharm Mapper supplementation. The AA's targets were obtained from OMIM, Genecards, Drugbank and TTD databases to obtain the targets common to both, and the drug component-target network map was constructed using Cytoscape 3.9.1 software. Construct a protein interaction (PPI) network based on the STRING database and use Cytoscape 3.9.1 for visualisation and analysis. Enrichment analysis of targets was performed and visualised using the Metascape database. The key components and targets obtained were validated by molecular docking using Autodock vina1.2.3. **Results:** 104 core components were obtained for the action of prolotherapy in AA, including quercetin, lignan, kaempferol, acacetin, prickly mangosteen, aloe rhodopsin, isorhamnetin and glycyrrhiza chalcone B. 36 core targets were obtained, including PTGS2, NOS2, CDK2, TNF, IL6, IL1B, IFNG, CXCL8; the protein interactions involved a total of 2958 biological processes and 157 pathways were involved in the protein interactions. The molecular docking validation indicated that the top 8 core components with the highest degree of connectivity had good binding performance to the target proteins. **Conclusion:** The mechanism of Xiaoyao San for AA may work through key proteins such as PTGS2, NOS2, CDK2, TNF, IL6, IL1B, IFNG and CXCL8, and the process involves immune regulation.

## Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Xiaoyao San (XYS), Alopecia Areata

Copyright © 2023 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

斑秃(alopecia areata, AA)是临床常见的一种皮肤科疾病, 中医又称“油风”, 主要表现为头皮突然发生的边界清楚的圆形或椭圆形斑状脱发, 严重者可累及全身的被毛, 部分患者可伴随有甲的改变[1]。该病严重影响美观, 易导致患者出现焦虑、自卑的情绪, 甚者影响患者的心理健康。现代医学表明[2], 睡眠改变、个人习惯改变、家庭问题和学习问题与 AA 患者的发病呈现高度相关性, 此一系列应激事件在中医上属于情志范畴, 多从肝论治, 治从疏肝解郁, 加上中医认为“发为血之余”, 脱发与气血的问题有着密切的关系, 逍遥散一方出自《太平惠民和剂局方》, 方中药用柴胡、当归、白芍、薄荷、茯苓、白术、生姜、甘草, 有疏肝解郁, 养血健脾的功效, 理论上与 AA 的病机相合, 近些年也有临床医生用逍遥散合桃红四物汤加减治疗 AA [3], 发现疗效优于胱氨酸片 + 维生素 B6 口服组, 但对其治疗 AA 的作用机制尚不清楚。本文旨在应用网络药理学的方法, 从整体角度研究逍遥散中药物的活性成分及作用靶点, 并运用分子对接技术对得到的结果进行验证, 以期对逍遥散治疗 AA 的作用机制进行分析研究, 为后续进一步研究提供证据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 获取逍遥散主要活性成分及相关靶点

通过中医药系统药理学平台 [4] 查找逍遥散方中 8 味中药的活性成分, 按照口服利用度 (oralbioavailability, OB)  $\geq 30\%$  且类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  的标准对查找到的活性成分进行筛选, 记录下这些活性成分的作用靶点, 以 PharmMapper [5] 网站作为补充, 通过成分分子图, 对未收录的活性成分的作用靶点进行预测, 后将筛选出的靶点信息统一在 Uniprot [6] 蛋白质数据库进行 genesymbol 名称规范化。

### 2.2. 获取 AA 相关靶点

以 “alopecia areata” 为关键词, 在 OMIM [7] 数据库 (<http://www.omim.org>) 和 GeneCards [8] 数据库 (<https://www.genecards.org>) 中进行搜索, 其中 Genecards 数据库检索到的结果中, 仅取 Relevance score 值大于第三四分位数 3.59925 的部分, 即与该疾病联系密切程度相对较紧的部分靶点, 将两个数据库中检索到的结果进行整合, 删去重复值后, 得到 AA 相关靶点。

### 2.3. “逍遥散 - 斑秃” PPI 网络构建

为明确逍遥散药物活性成分靶点与 AA 靶点间的相互作用关系, 将两者提交至 Venny2.1.0 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>), 获得逍遥散成分与 AA 靶点交集的韦恩图, 将获取到的共同靶点导入到 SRTING11.5 数据库 (<https://cn.string-db.org>), 限定物种选择 “Homo sapiens”, 最小互相作用阈值设定为 “medium confidence” ( $>0.4$ ), 隐藏无连线节点, 余设置保持默认状态, 获得相应 PPI 网络图。使用 Metascape [9] 平台 (<http://metascape.org/gp/index.html>) 对该 PPI 网络进行分析, 得到网络的相关蛋白模块 module。

### 2.4. GO 基因富集分析和 KEGG 通路分析

将逍遥散成分与 AA 的交集靶点录入到 Metascape 平台, 设置限定物种为 “H. sapiens”,  $P < 0.01$ , 进行 GO 富集分析与 KEGG 通路分析, 保存数据, 整理后导入基于 R 语言搭建的微生物信平台 ([bioinformatics.com.cn](http://bioinformatics.com.cn)) 进行可视化分析。

### 2.5. 药物 - 活性成分 - 靶点 - 通路网络构建

整合获取到的靶点、通路信息, 将逍遥散活性成分、共同靶点、主要作用通路导入至 Cytoscape3.9.1, 构建药物成分 - 靶点 - 通路网络, 并使用软件内置工具对该网络进行分析, 根据连接度 (Degree)、介度 (Betweenness)、紧密度 (Closeness) 等数据, 判断核心作用靶点及主要活性成分。

### 2.6. 分子对接验证

从 RCSB PDB、PubChem 网站获取逍遥散核心靶点的 PDB 文件及逍遥散核心活性成分的 SDF 文件, 使用 OpenBabel3.1.1 将 SDF 文件输出为 mol2 格式, 利用 PyMOL2.5.4、Autodocktool1.5.7 软件进行处理后, 得到二者的 PDBQT 格式文件, 使用 Autodockingvina1.2.3 [10] 进行分子对接验证, 将得到的数据使用 HITLOP 平台进行可视化分析。

## 3. 结果

### 3.1. 逍遥散主要活性成分

根据 TCMSP 网站的信息, 经 ADME 筛选, 共提取到柴胡成分 17 种、当归成分 2 种、白芍成分 13

种、薄荷成分 10 种、茯苓成分 15 种、白术成分 7 种、生姜成分 5 种、甘草成分 92 种。通过 Cytoscape3.9.1 构建逍遥散活性成分 - 靶点图, 见图 1, 该网络共有 501 个节点, 3251 条边, 其中蓝色菱形代表靶点, 正六边形代表活性成分, 图形面积越大, 代表该活性成分作用的靶点越多, 或该靶点与逍遥散内活性成分的关联越密切。

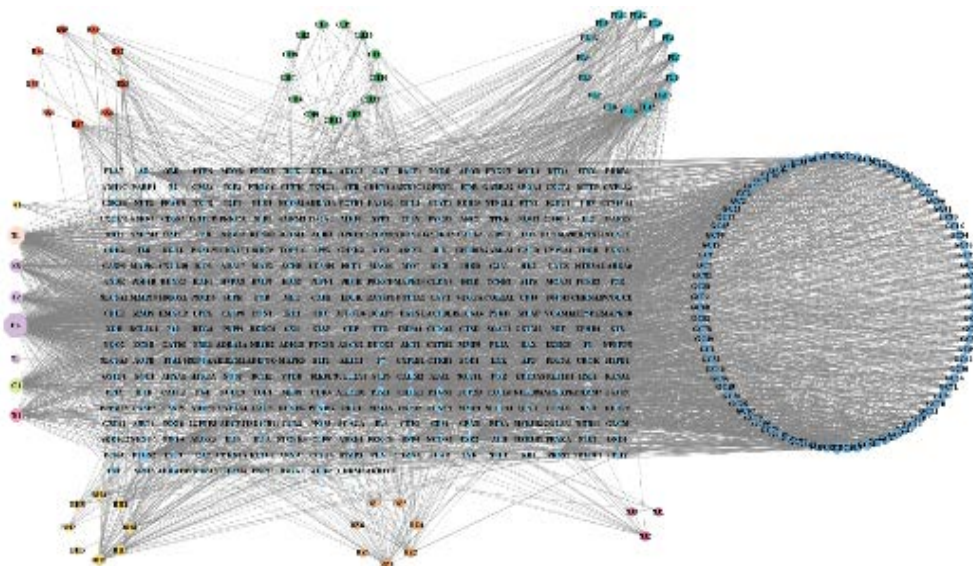


Figure 1. Xiaoyao San active ingredient-target map  
图 1. 逍遥散活性成分 - 靶点图

### 3.2. 获取 AA 相关靶点

以“alopecia areata”为关键词, 从 Genecards 数据库获得 AA 靶点 787 个, 根据经验取 Score 中位数值 1.332205, 但由于该中位数提示的关联度仍较低, 故取四分之三位数, 即 3.375998, 最终取 Score > 3.375998 的 197 个靶点为 AA 的潜在靶点。OMIM 数据库搜索到相关靶点 195 个, Durgbank 数据库搜索到相关靶点 101 个, TTD 数据库未搜索到相关靶点, 将所得靶点结果合并后删除重复值, 最终得到 308 个 AA 的相关靶点。

### 3.3. 构建“逍遥散-AA 靶点”PPI 网络

将筛选的逍遥散活性成分靶点与 AA 疾病靶点取交集, 通过 Venny2.1.0 绘制韦恩图, 得到逍遥散成分-AA 共同靶点 37 个, 见图 2。将该部分共同靶点提交至 STRING11.5 数据库, 得到逍遥散成分-AA 靶点 PPI 网络, 隐去无连线靶点后, 余 36 个靶点, 见图 3, 汇总靶点见表 1。经过 Metascape 平台分析后, 得到网络内联系紧密的交集子蛋白, 见图 4, 其中可能涉及的通路包括细胞因子 - 细胞因子受体相互作用、IgA 诱导的肠道免疫、疟疾、类固醇激素的生物合成等。

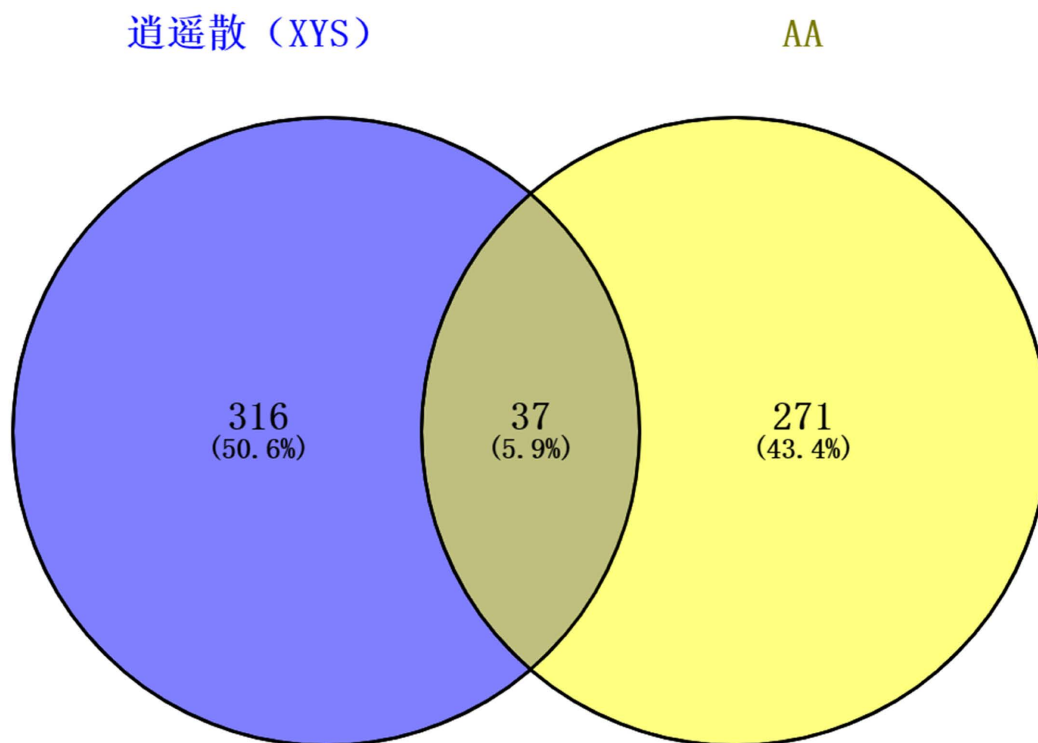
Table 1. Summary of intersection targets

表 1. 交集靶点汇总

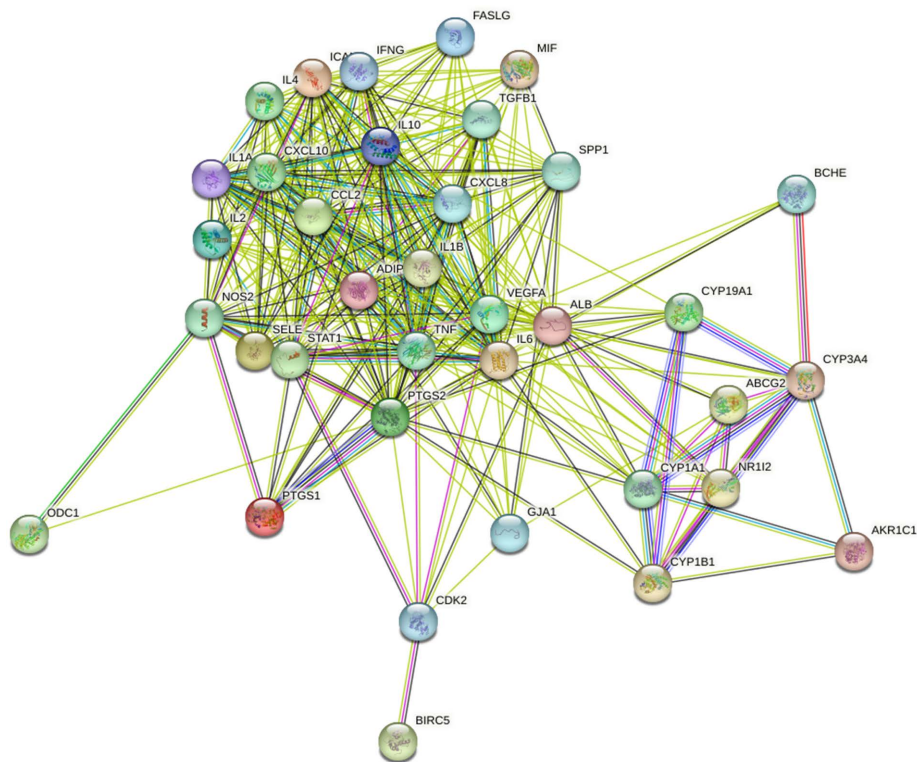
编号	靶点蛋白	编号	靶点蛋白
1	ALB	19	ADIPOQ
2	BCHE	20	AKR1C1
3	PTGS1	21	VEGFA

Continued

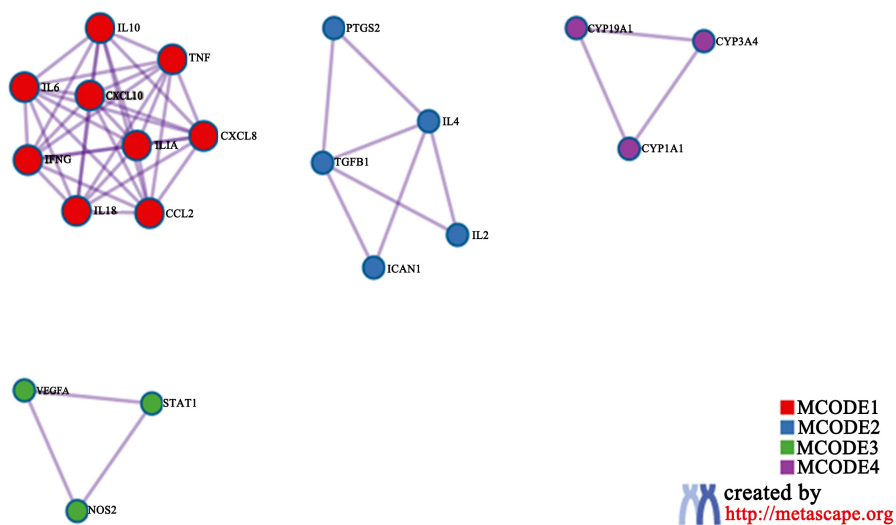
4	PTGS2	22	IL10
5	TNF	23	BIRC5
6	IL6	24	IL2
7	NOS2	25	IFNG
8	STAT1	26	IL4
9	CYP3A4	27	CDK2
10	CYP1A1	28	FASLG
11	ICAM1	29	ODC1
12	SELE	30	GJA1
13	NR1H2	31	CCL2
14	CYP1B1	32	CXCL8
15	TGFB1	33	IL1A
16	MIF	34	ABCG2
17	CYP19A1	35	CXCL10
18	IL1B	36	SPP1



**Figure 2.** Xiaoyao San-alopecia areata intersection target  
**图 2.** 逍遥散 - 斑秃交集靶点



**Figure 3.** Xiaoyao San-alopecia areata PPI network diagram  
**图 3.** 逍遥散 - 斑秃 PPI 网络图



**Figure 4.** Tightly linked target protein submodules of Xiaoyao San in treating alopecia areata  
**图 4.** 逍遥散治疗斑秃联系紧密的靶点蛋白质子模块

### 3.4. 靶点功能与通路的 KEGG 与 GO 富集分析

应用 Metascape 数据平台对逍遥散治疗 AA 相关靶点进行 KEGG 与 GO 富集分析。其中 GO 富集分析包括生物学过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)三部分，富集分析结果显示逍遥散治疗 AA 的相关靶点共涉及 2958 个生物过程，选取 BP、CC、MF

各自前 10 名富集结果，通过基于 R 语言搭建的微生物信平台，得到可视化结果，见图 5，其中涉及的 BP 主要包括炎症反应、脂多糖应答、对细菌及细菌来源分子的响应、对白细胞迁移的调节、对细胞迁移及细胞运动的正向调节等；CC 主要涉及膜筏、薄膜筏、质膜外侧等；MF 主要涉及细胞因子及其受体活性、信号受体活性、生长因子及其受体活性等。

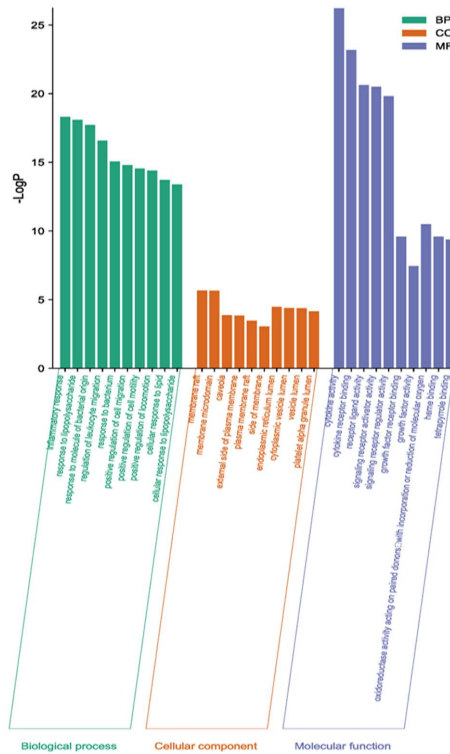


Figure 5. GO enrichment analysis histogram  
图 5. GO 富集分析柱状图

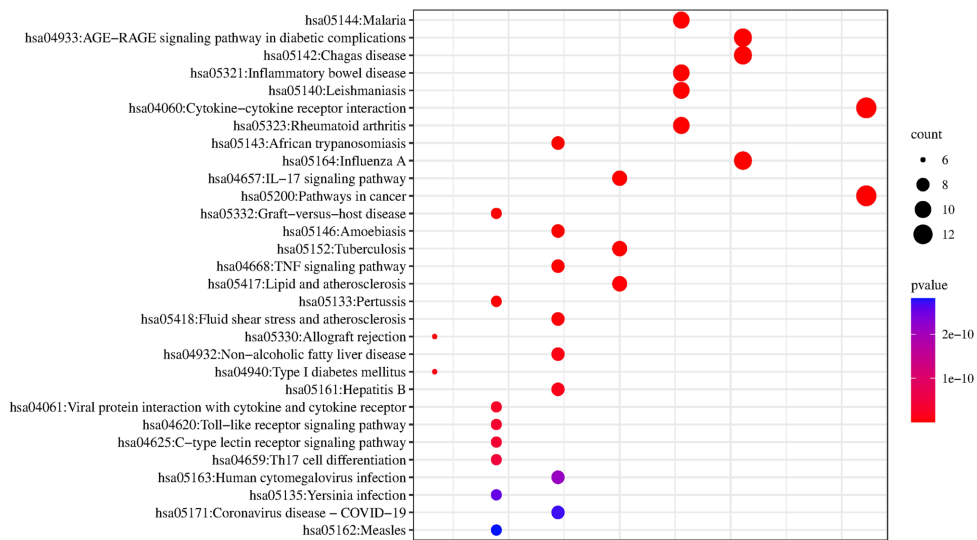


Figure 6. KEGG enrichment analysis bubble chart  
图 6. KEGG 富集分析气泡图

KEGG 通路分析共富集到 157 条通路, 根据校正后 P 值升序排名, 选择排名前 30 的通路, 利用微生物平台进行可视化分析, 根据参与通路的靶点数从大到小排序, 见图 6, 分析得到的作用通路主要包括细胞因子及其受体相互作用、AGE-RAGE、IL-17 信号通路等。

### 3.5. 构建“药物活性成分 - 作用靶点 - 通路”网络

基于以上分析所得数据, 筛选出 KEGG 所得到的结果中 logP 值由小到大排序前 20 名的通路, 整理出参与这些通路的靶点及其关联的药物活性成分。运用 Cytoscape3.9.1 构建逍遥散成分-AA 靶点 - 作用通路网络, 见图 7, 该图中, 外圈橙色结点代表药物活性成分, 绿色倒三角代表通路, 中心蓝色矩形代表作用靶点。通过 Cytoscape 软件内置的 NetworkAnalyzer 对该网络图进行分析, 得到逍遥散治疗 AA 的核心成分及核心作用靶点。

分析可知, 在逍遥散相关活性成分中, 与 AA 的治疗相关度最大的为槲皮素, 连接度为 19, 介度为 0.06104, 紧密度为 0.49695, 逍遥散中包含有该成分的包括柴胡、甘草。将该网络图中药物根据连接度从大到小依次排序, 选择出前 8 名的活性成分, 列表见表 2。

PTGS2 在网络中的连接度为 107, 介度为 0.55356, 紧密度为 0.64682, 可初步认为 PTGS2 为逍遥散治疗 AA 的主要靶点, PTGS2、NOS2、CDK2、TNF、IL6、IL1B、IFNG、CXCL8 同样可被认为是过程中的重要靶点, 列表见表 3。

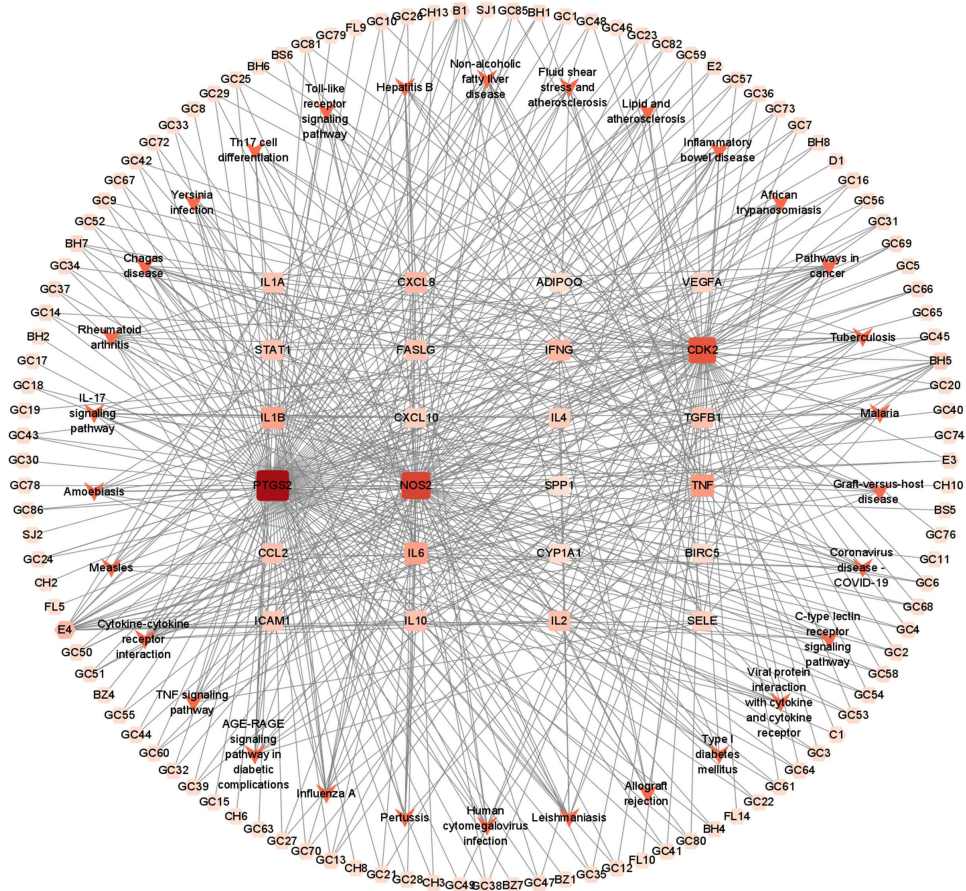


Figure 7. “Component-target-pathway” diagram of Xiaoyao San in treating alopecia areata

图 7. 逍遥散治疗斑秃的“成分 - 靶点 - 作用通路”图



**Table 2.** Core components of Xiaoyao San in treating alopecia areata

**表 2.** 逍遥散治疗斑秃核心成分

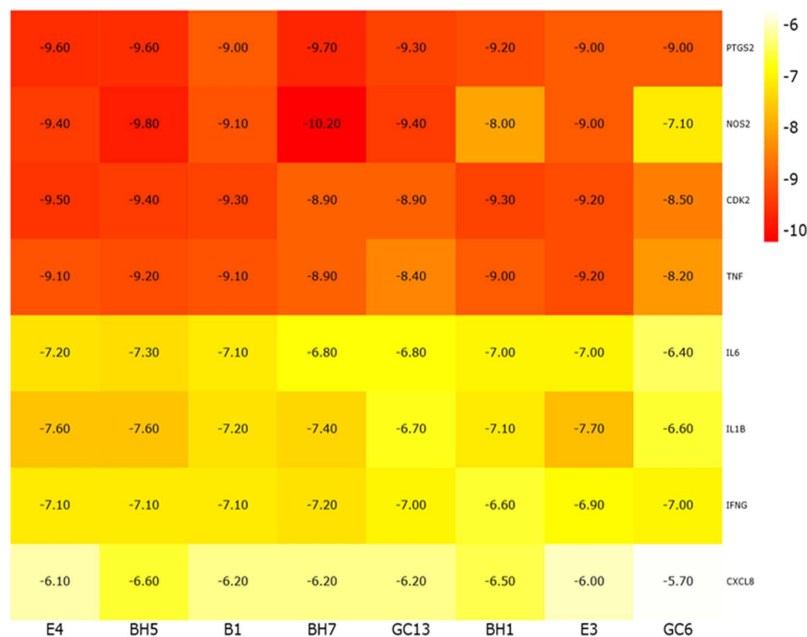
标记	成分	连接度	介度	紧密度	OB(%)	DL	来源药物
E4	槲皮素	19	0.06104	0.49695	46.43	0.28	柴胡、甘草
BH5	木犀草素	10	0.02184	0.47109	36.16	0.25	薄荷
B1	山奈酚	7	0.02188	0.46306	41.88	0.24	白芍、柴胡、甘草
BH7	阿卡西汀	4	0.00597	0.44780	34.97	0.24	薄荷
GC13	刺芒柄花素	4	0.00441	0.43817	69.67	0.21	甘草
BH1	芦荟大黄素	3	0.00555	0.45277	83.38	0.24	薄荷
E3	异鼠李素	3	0.00097	0.42670	49.6	0.31	柴胡、甘草
GC6	甘草查尔酮 B	3	0.00097	0.42670	76.76	0.19	甘草

**Table 3.** The main targets of Xiaoyao San in treating alopecia areata

**表 3.** 逍遥散治疗斑秃主要作用靶点

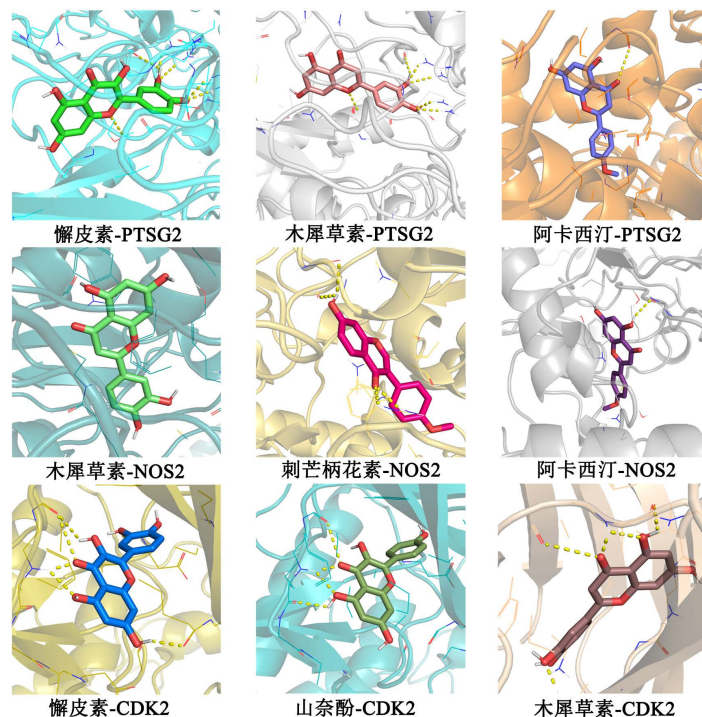
靶点	连接度	介度	紧密度
PTGS2	107	0.55356	0.64682
NOS2	76	0.18684	0.50937
CDK2	65	0.16996	0.46306
TNF	32	0.05094	0.40547
IL6	29	0.04055	0.39951
IL1B	28	0.03295	0.39756
IFNG	19	0.01632	0.37907
CXCL8	19	0.01574	0.38084

### 3.6. 分子对接验证



**Figure 8.** Molecular docking heatmap

**图 8.** 分子对接热图



**Figure 9.** Schematic diagram of molecular docking  
**图 9.** 分子对接示意图

将上述筛选后的逍遥散主要活性成分与 AA 主要靶点进行分子对接，其中受体蛋白选取多节点，分别与配体进行对接，取 Vinascore 最小，即二者结合活性最强的一个节点的值作为评估依据，整理数据，进行可视化分析，得到热图，见图 8。通常认为，Vina score  $< -5.0$  kcal/mol 时，二者结合活性好， $< -7.0$  kcal/mol 时，二者结合活性强，如图所示，可知主要活性成分与靶点蛋白之间均展现了良好的结合性能。其中阿卡西汀与 NOS2 的 Vinascore 最小，提示二者结合活性最强，选取结合活性较好的几组配 - 受体，分子对接示意图见图 9，可见此几组配 - 受体之间均结合良好，可形成多个氢键，进一步验证了其良好的结合活性。

#### 4. 讨论

据报道，过去 30 年间，全球新增 AA 发病人数 1068 余万人，涨幅超过 49.41%，尤以 25~39 的女性为主[11]，此外，AA 对患者的心理健康产生负面影响的潜在风险较高，有数据显示，虽同为脱发，但 AA 比雄激素脱发更易导致患者出现抑郁、焦虑等不良状态，皮肤病生活指数(Dermatology Life Quality Index, DLQI)更高[12]。现代医学通常认为 AA 是一种由 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病[13]，与神经精神因素、内分泌，及遗传因素相关。通过实验验证报道的主要免疫学过程为毛囊黑素细胞相关蛋白的 T 细胞表位肽作为自身抗原，使毛囊周围产生淋巴细胞浸润，诱导相关基因表达，与此过程有关的细胞因子包括有 Th1 细胞因子反应模式相关的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\beta$  等[14]。

中医认为 AA 病位在肾、肝、脾，与气血因素密切相关，主要病机为肝肾不足，气血虚衰[15]，据临床报道，斑秃患者皮损区血流量明显低于健康对照组[16]，可以从数据角度对该病的中医病机进行佐证。由于肝主藏血，病机指出 AA 发病与肝肾密切相关，综合可知，肝为 AA 发病过程中的重要脏器，而肝为情志之本，肝的疏泄功能失常会导致气滞血瘀，气机不行，故可知 AA 发病与情志应激这一因素相关，现代医学也有一系列研究可对这一观点进行佐证[17] [18]。

本文通过网络药理学方法,对逍遥散中与 AA 治疗相关的活性成分及其作用靶点、通路进行分析整理,构建出逍遥散治疗 AA 的“成分-靶点-作用通路”网络。所筛选出的逍遥散主要活性成分包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、阿卡西汀、刺芒柄花素、芦荟大黄素、异鼠李素、甘草查尔酮 B 等。现代研究指出,槲皮素可通过改善 Th1 细胞平衡,影响机体的免疫应答[19],有实验显示,在 C3H/HeJ 小鼠模型中,槲皮素对 AA 表现出治疗及预防作用[20]。槲皮素、木犀草素、山奈酚、阿卡西汀、刺芒柄花素、异鼠李素、甘草查尔酮 B 同属黄酮类化合物,临床研究发现此类化合物可显著抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,降低血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子[21],而此两种细胞因子在 AA 患者血清中的水平较正常健康人有较为显著的增高[22],故可以认为,黄酮类化合物可通过该途径起到抑制 AA 发病的作用。实验发现,连续灌胃 100 mg/kg·d 刺芒柄花素 8 w 后,能促使大鼠阴道上皮产生性周期变化并促进去势后萎缩的子宫质量增加,具有类雌激素作用[23],而已有实验验证,雌激素能对体外培养的人毛乳头细胞以及毛根鞘纤维母细胞的生长能起到促进作用[24],可考虑刺芒柄花素正是通过这一途径,达到治疗 AA 的目的。

在逍遥散作用于 AA 的靶点中,根据“成分-通路-靶点”网络中的连接度排序,得到前 8 名的靶点分别为诱导型环加氧酶(PGCS2)、诱导型一氧化氮合酶(NOS2)、周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6 (IL6)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL1B)、干扰素  $\gamma$  (IFNG)、白细胞介素-8 (CXCL8),表明逍遥散可能通过这 8 个关键蛋白起到治疗 AA 的作用。PGCS2 的主要作用产物前列腺素具有抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、抑制免疫监视、促进血管生成的生物活性作用[25]。IL1B 和 TNF $\alpha$  可协同作用,影响 ICAM1 的表达[26],而 ICAM1 能介导多种免疫反应,与 LFA1 的结合对 T 细胞活化有着重要的共刺激作用[27],且在临床研究中被发现其在 AA 患者血清中出现了异常增高的现象[28],故可以认为降低 ICAM1 表达水平有助于治疗 AA。

在 GO 和 KEGG 富集结果中,提示靶点基因涉及细胞因子及其受体相互作用、AGE-RAGE、IL-17 信号通路等。其中 IL-17 信号通路是由 Th17 细胞分泌的 IL-17 细胞因子为主导的信号通路,临床研究发现 AA 患者外周血清 Th17 水平较正常人明显升高,且活动期 AA 较非活动期 AA 患者外周血清中 Th17 含量有进一步的提升[29],表明此通路可能参与了 AA 发病机制。

综上所述,逍遥散的有效成分包括槲皮素、山奈酚、木犀草素等,可能通过免疫炎症反应、抑制相关因子表达、调节细胞凋亡等作用发挥 AA 治疗作用,其机制或与细胞因子及其受体相互作用、IL-17 信号通路等通路相关。本研究存在的局限性包括:未能充分考虑中药复方成分反应的复杂性,无法排除数据库算法差异对结果带来的影响等。在文中提到的部分相关通路及靶点,目前还缺乏直接的数据作为支持来佐证其与 AA 发病的关联,未来可进一步完善相关实验,对其加以验证,以进一步明确逍遥散治疗 AA 的机制。

## 参考文献

- [1] 中国斑秃诊疗指南(2019) [J]. 临床皮肤科杂志, 2020, 49(2): 69-72.
- [2] 郭红卫, 冯正直, 钟白玉, 等. 应激生活事件和斑秃发生风险的相关性调查[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(1): 85-88.
- [3] 刘芳, 刘青. 逍遥散合桃红四物汤加减应用于斑秃的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(50): 140+142.
- [4] 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 No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [5] Wang, X., Shen, Y., Wang, S., et al. (2017) PharmMapper 2017 Update: A Web Server for Potential Drug Target Identification with a Comprehensive Target Pharmacophore Database. *Nucleic Acids Research*, 45, W356-W360. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx374>
- [6] UniProt Consortium (2021) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49, D480-D489.

- [7] Amberger, J.S., Bocchini, C.A., Schiettecatte, F., *et al.* (2015) OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. *Nucleic Acids Research*, **43**, D789-D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- [8] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., *et al.* (2010) GeneCards Version 3: The Human Gene Integrator. *Database: The Journal of Biological Databases and Curation*, **2010**, baq020. <https://doi.org/10.1093/database/baq020>
- [9] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., *et al.* (2019) Metascape Provides a Biologist-Oriented Resource for the Analysis of Systems-Level Datasets. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1523. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6>
- [10] Trott, O. and Olson, A.J. (2010) AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, **31**, 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [11] 陈东宇, 杨晓雨, 樊文龙, 等. 1990-2019 年全球斑秃疾病负担的流行病学分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(7): 763-768.
- [12] Titeca, G., Goudetsidis, L., Francq, B., *et al.* (2020) "The Psychosocial Burden of Alopecia Areata and Androgenetica": A Cross-Sectional Multicentre Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, **34**, 406-411. <https://doi.org/10.1111/jdv.15927>
- [13] 张晓丽, 刘毅. 斑秃免疫学发病机制及治疗进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(2): 125-128.
- [14] Gilhar, A., Landau, M., Assy, B., *et al.* (2003) Transfer of Alopecia Areata in the Human Scalp Graft/Prkdc(scid) (SCID) Mouse System Is Characterized by a TH1 Response. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, **106**, 181-187. [https://doi.org/10.1016/S1521-6616\(02\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6616(02)00042-6)
- [15] 赵洁, 张宇明, 荆月黎, 等. 中医治疗脱发的历史沿革[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(1): 8-10+19.
- [16] 陈达灿, 胡东流, 区勇全, 等. 斑秃皮损血流量变化的研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 1998(1): 21-22.
- [17] 罗敏, 黄进华, 廖朝晖, 等. 斑秃 118 例临床分析[J]. 中华医学美容美容杂志, 2004(6): 25-28.
- [18] Koo, J.Y., Shellow, W.V., Hallman, C.P., *et al.* (1994) Alopecia Areata and Increased Prevalence of Psychiatric Disorders. *International Journal of Dermatology*, **33**, 849-850. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1994.tb01018.x>
- [19] Mlcek, J., Jurikova, T., Skrovankova, S., *et al.* (2016) Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **21**, Article No. 623. <https://doi.org/10.3390/molecules21050623>
- [20] Wikramanayake, T.C., Villasante, A.C., Mauro, L.M., *et al.* (2012) Prevention and Treatment of Alopecia Areata with Quercetin in the C3H/HeJ Mouse Model. *Cell Stress & Chaperones*, **17**, 267-274. <https://doi.org/10.1007/s12192-011-0305-3>
- [21] Liu, D., Yu, X., Sun, H., *et al.* (2020) Flos Lonicerae Flavonoids Attenuate Experimental Ulcerative Colitis in Rats via Suppression of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **393**, 2481-2494. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01814-4>
- [22] 钟白玉, 麦跃, 程波, 等. 斑秃患者血清 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的检测及其临床意义[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2003(6): 551-552.
- [23] 幸莫霞, 刘先玲, 薛存宽, 等. 刺芒柄花素雌激素样作用及对大鼠心房雌激素受体表达的影响[J]. 中药材, 2010, 33(9): 1445-1449.
- [24] Arai, A., von Hintzenstern, J., Kiesewetter, F., *et al.* (1990) *In Vitro* Effects of Testosterone, Dihydrotestosterone and Estradiol on Cell Growth of Human Hair Bulb Papilla Cells and Hair Root Sheath Fibroblasts. *Acta Dermato-Venereologica*, **70**, 338-341.
- [25] Popovics, P., Awadallah, W.N., Kohrt, S.E., *et al.* (2020) Prostatic Osteopontin Expression Is Associated with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate*, **80**, 731-741. <https://doi.org/10.1002/pros.23986>
- [26] König, A., Happel, R. and Hoffmann, R. (1997) IFN-Gamma-Induced HLA-DR but Not ICAM-1 Expression on Cultured Dermal Papilla Cells Is Downregulated by TNF-alpha. *Archives of Dermatological Research*, **289**, 466-470. <https://doi.org/10.1007/s004030050222>
- [27] Sipsas, N., Sfrikakis, P.P., Sfrikakis, P., *et al.* (1994) Serum Concentrations of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Progress towards Disease in Patients Infected with HIV. *The Journal of Infection*, **29**, 271-282. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(94\)91151-7](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(94)91151-7)
- [28] 许冰. 白介素 18 及细胞间粘附分子与斑秃关系的研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2002(7): 431-432.
- [29] 柳小婧, 徐峰, 韩毓梅, 等. 斑秃患者外周血 Th17 细胞的检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(11): 808-809.