

基于网络药理学探讨当归芍药散治疗黄褐斑的作用机制

刘雨菲¹, 王俊志^{2*}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院皮肤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月30日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月21日

摘要

目的: 基于网络药理学方法研究当归芍药散治疗黄褐斑的作用机制。方法: 使用TCMSP数据库、Gene Cards数据库、OMIM数据库、TTD数据库、Swiss Target Prediction数据库检索、筛选得出当归芍药散的有效活性成分、靶点及黄褐斑相关的疾病基因靶点, 将所得数据导入VENNY2.1.0平台取得药物与疾病的交集靶点并绘制韦恩图。将两者间的交集数据输入STRING数据库构建蛋白互作网络图, 并通过Cytoscape3.9.1软件构建复方-活性成分-靶点-药物网络。取靶点基因导入David数据库进行GO富集分析、KEGG富集分析。结果: 取得当归芍药散有效活性成分26个, 对应靶点1577个, 主要活性成分包括山奈酚、芍药苷、类固醇类等; 黄褐斑相关靶点785个; 当归芍药散与黄褐斑交集靶点66个; GO分析共684个条目, 包含508个生物过程条目、49个细胞组成条目、127个分子功能条目; KEGG分析共148个条目。且富集分析显示涉及通路包括生长因子信号通路、癌症通路、PI3K-AKT信号通路等等。结论: 基于网络药理学研究预测当归芍药散治疗黄褐斑通过多活性成分-多靶点-多通路的综合调控网络发挥作用。

关键词

网络药理学, 当归芍药散, 黄褐斑

Exploring the Mechanism of Danggui Shaoyao Powder in Treating Chloasma Based on Network Pharmacology

Yufei Liu¹, Junzhi Wang^{2*}

¹Heilongjiang Provincial Academy of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 刘雨菲, 王俊志. 基于网络药理学探讨当归芍药散治疗黄褐斑的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(5): 2012-2019. DOI: 10.12677/tcm.2025.145300

Received: Mar. 30th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 21st, 2025

Abstract

Objective: To study the mechanism of Danggui Shaoyao Powder in the treatment of melasma based on network pharmacology. **Methods:** TCMSP database, GeneCards database, OMIM database, ITD database and Swiss-Target were used to obtain the active ingredients, targets and melasma-related disease gene targets of Danggui Shaoyao Powder. The data were imported into Venny2.1.0 platform to obtain the intersection targets of drugs and diseases and draw Venn map. The intersection targets were selected to construct the protein interaction network through STRING database and Cytoscape3.9.1 software, and the core targets were screened out to construct the compound, active ingredient-target-drug network. GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis were performed for target genes using David database. **Results:** 26 active components of Danggui Shaoyao Powder were obtained, corresponding to 1577 targets. The main active components included kauniol, paeoniflorin, steroids, etc. There were 785 targets related to melasma; 66 intersection targets of Danggui Shaoyao Powder and melasma; A total of 684 items were analyzed by GO, including 508 items of biological process, 49 items of cell composition and 127 items of molecular function. A total of 148 items were analyzed by KEGG. Enrichment analysis showed that the pathways involved included growth factor signaling pathway, cancer signaling pathway, PI3K-AKT signaling pathway, and so on. **Conclusion:** Based on the study of network pharmacology, it is predicted that Danggui Shaoyao Powder plays a role in the treatment of melasma through the comprehensive regulatory network of multi-active ingredients, multi-target and multi-pathway.

Keywords

Network Pharmacology, Danggui Shaoyao Powder, Melasma

Copyright © 2025 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

黄褐斑是一种常见的、好发于光暴露部位的慢性获得性色素增加性皮肤病，色斑常呈褐色或深褐色，对称分布，边界清晰，大小不定。据调查统计，女性患者高达 90%，其中，亚洲地区育龄期女性发病率为 30% [1]。黄褐斑影响患者外表，易导致患者发生心理障碍，产生抑郁与焦虑这两种如今医疗环境最常见的心理健康问题 [2]。研究表明，黄褐斑的发病机制复杂，目前尚未完全阐明，相关因素包括遗传易感性、雌性激素、光老化等相互作用影响角质形成细胞、皮肤成纤维细胞以及血管内皮旁分泌对黑色素细胞黑色素合成、转移运输和分布影响，炎症反应、氧化应激、屏障功能受损也参与其中 [3] [4]。近年来，治疗黄褐斑方案多样化，临床常以一种或多种制剂联合治疗为主，而且中医药治疗效果显著 [4] [5]。当归芍药散是调和肝脾代表方，具有健脾疏肝，活血化瘀功效，王建中 [6] 临床发现当归芍药散治疗黄褐斑有效率高达 97.06%，疗效确切。网络药理学作为涉及多种学科的综合计算机方法，是临床研究中常用的分析手段，本研究拟运用网络药理学方法分析当归芍药散、黄褐斑和靶点之间“多活性成分-多靶点-多通路”的综合协同作用，筛选出当归芍药散的有效活性成分及靶点，分析其治疗黄褐斑的关键靶点及信号通路，来系统、整体地揭露当归芍药散治疗黄褐斑的作用机制 [7]，以期为中药复方治疗黄褐斑的进一

步研究提供理论依据。

2. 方法

2.1. 当归芍药散活性成分及靶点

将当归芍药散中有效成分依次输入中医药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)进行检索, 获取药物组化学成分。再根据药代动力学原理, 设置“药物口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18”为筛选条件, 对药物组化学成分进行初步活性筛选, 筛选出的活性成分通过 SMILES 号导入 Swiss ADME 平台(<http://www.swissadme.ch/>)进行进一步降维筛选, 按照“Giabsorption”为“HIGH”和“Drug likeness”中, 任选两项为“YES”的标准取得药物组有效活性成分。通过 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)平台检索分析, 选择 Probability > 0.1 的靶点, 收集活性成分的作用靶点, 构建药物靶点数据库。

2.2. 疾病相关靶点

将黄褐斑相关疾病词条输入 Gene Cards (<https://www.genecards.org/>)数据库、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)数据库, 筛选出黄褐斑基因靶点, 汇总并删除重复基因。将当归芍药散有效成分对应的靶基因与黄褐斑疾病相关基因进行映射, 获得药物-疾病所共有的靶点基因, 以此构建当归芍药散有效成分-靶点互作网络。

2.3. 蛋白互作网络(PPI)构建

将当归芍药散靶基因和黄褐斑靶基因导入 Venny 2.1 软件, 绘制韦恩图。取当归芍药散-黄褐斑的交集靶点录入 STRING 数据库限定物种为 Homo sapiens 进行蛋白互作分析, 构建 PPI 网络图, 且将数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件呈可视化分析, 并利用软件中 Centiscape2.2、CytoNCA 等插件工具分析各靶点之间的作用关系, 通过网络中靶基因的节点连接度值(Degree)、介度中心性(Betweenness)、紧密度(Closeness)进行筛选。

2.4. “复方-活性成分-靶点-通路”网络图构建

将当归芍药散治疗黄褐斑的相关靶点数据与对应药物活性成分数据进行整合, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建“复方-活性成分-靶点-通路”网络图。

2.5. 富集分析

将药物-疾病交集基因导入 David 数据库(david.ncifcrf.gov/)进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。取 GO 分析中的生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)各前 10 个条目以及 KEGG 富集结果前 10 个条目, 借助微生信平台(<https://bioinformatics.com.cn/>)进行可视化处理, 制成气泡图。

3. 结果

3.1. 当归芍药散活性成分及靶点

通过检索、筛选并剔除无对应靶点的成分后, 得到当归芍药散有效活性成分共 26 个, 其中白芍 7 个、白术 5 个、泽泻 7 个、川芎 4 个、茯苓 3 个, 包括山奈酚、芍药苷、过氧化麦角固醇、酒酵母甾醇、杨梅酮、泽泻醇、亚油酸单甘油酯等。将符合筛选条件的靶点去重后得到当归芍药散对应靶点 1577 个。

3.2. 疾病相关靶点

在 Gene Cards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库中检索黄褐斑疾病相关词条, 经过筛选、去重汇总后得到黄褐斑靶点基因 785 个。

3.3. 蛋白互作网络(PPI)构建

登录 Venny2.1 平台录入当归芍药散 1577 个靶点数据以及黄褐斑 785 个靶点数据, 绘制药剂-疾病韦恩图, 取得药物-疾病交集靶点 66 个, 见图 1。通过 STRING 数据库录入药物-疾病交集靶点进行蛋白互作分析, 构建蛋白互作网络图(PPI), 利用 Cytoscape 3.9.1 软件及插件对其进行可视化处理, 见图 2。PPI 图中可见共有 66 个节点, 1142 条边, 经 “Betweenness、Closeness、Degree” 筛选后可得 24 个节点, 260 条边。

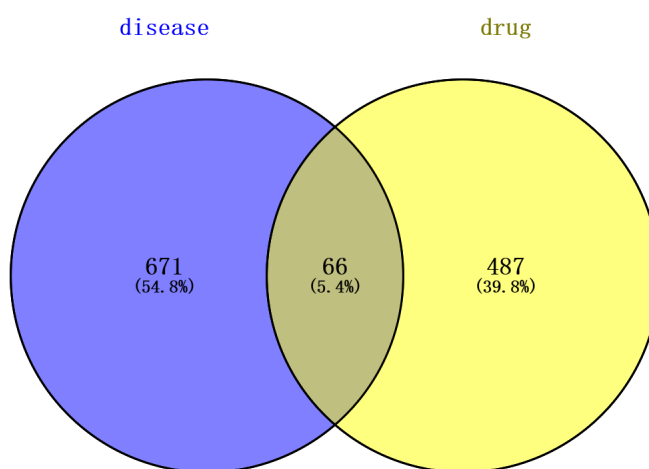


Figure 1. Venn diagram of Danggui Shaoyao Powder and Chloasma
图 1. 当归芍药散 - 黄褐斑靶点韦恩图

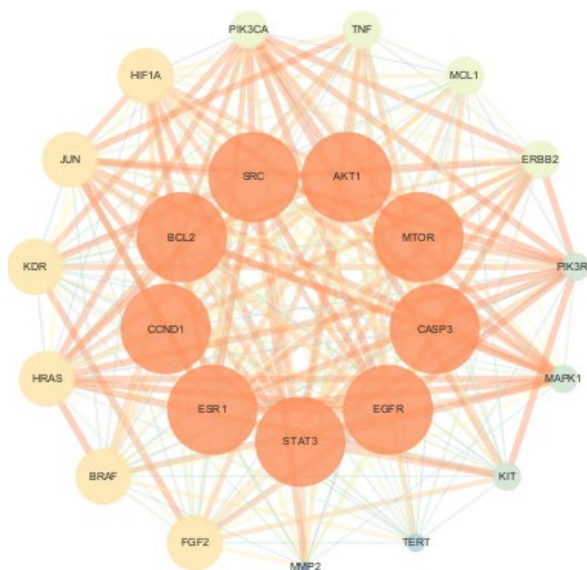


Figure 2. Cytoscape PPI
图 2. Cytoscape PPI 网络图

3.4. “复方 - 活性成分 - 靶点 - 通路”网络图构建

登录 Cytoscape 3.9.1 软件构建当归芍药散治疗黄褐斑的活性成分 - 靶点 - 通路网络图, 见图 3。该网络图中共 113 个节点, 311 条边; 橙色节点代表当归芍药散的中药组成, 肉色节点代表作用靶点, 淡紫色节点代表当归芍药散治疗黄褐斑的活性成分。其中, 淡黄色节点为根据 Degree 值筛选出的关键作用靶点, 分别为 ALK、SRC、RET、MAP2K1、NTRK1、PDGFRA, 周围淡粉色节点代表其信号通路。

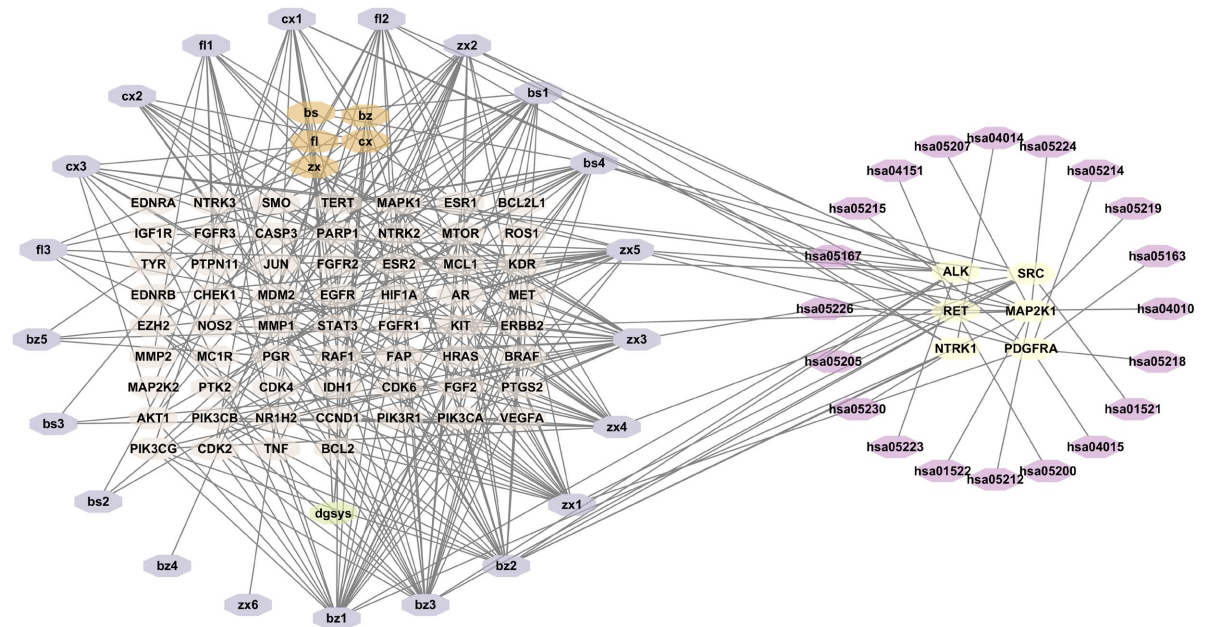


Figure 3. Effective component-target-pathway network diagram
图 3. 当归芍药散有效活性成分 - 靶点 - 通路网络图

3.5. 富集分析

使用 David 数据库进行 GO 分析, 显示共 684 个条目($P < 0.01$)显著富集, 包括 508 个生物过程(BP)、127 个分子功能(MF)以及 49 个细胞组成(CC), 而 KEGG 分析显示 148 个条目显著富集, 取各部分的前 10 个条目借助微生信在线工具可视化, 见图 4、图 5。由图可知, 当归芍药散治疗黄褐斑涉及通路包括癌症信号通路、PI3K-Akt 信号通路、生长因子信号通路等。

4. 探讨

黄褐斑作为一种常见的色素沉着性皮肤病, 主要触发因素包括遗传易感、紫外线照射、皮肤类型、激素水平异常等导致表皮黑色素细胞亢进, 导致黑素合成增加, 局部皮肤色沉。此外, 不恰当化妆、某些药物和锌缺乏等因素亦与黄褐斑的发生相关[8]-[10], 黄褐斑是一种黑素细胞疾病, 也是一种光老化疾病[11]。有研究表明, 黑色素细胞活化、基底膜带改变、血管化增加、纤维变性、肥大细胞计数增加等变化皆是黄褐斑疾病的病理表现[12][13]。

中医认为, 黄褐斑属于“黧黑斑”“肝斑”范畴, 多由于肝失调达, 肝气郁滞, 郁久化热, 灼伤阴血, 所致颜面气血失和。同时, 肝气郁结可横逆犯脾, 脾虚生湿, 阻滞气机, 使颜面失于营养形成黄褐斑[14]。当归芍药散出自《金匱要略》, 方中君药为芍药, 具揉肝养血、散郁化淤之效; 当归、川芎共为臣药, 具活血行血功效, 两者与芍药配伍更发挥养血和血之功; 茯苓、白术、泽泻三者调津益脾, 促进气血

生化, 滋养肝脏。全方通达气血、活血化瘀、疏肝健脾, 有利于消除黄褐斑斑块, 同时不产生严重不良反应[15] [16]。

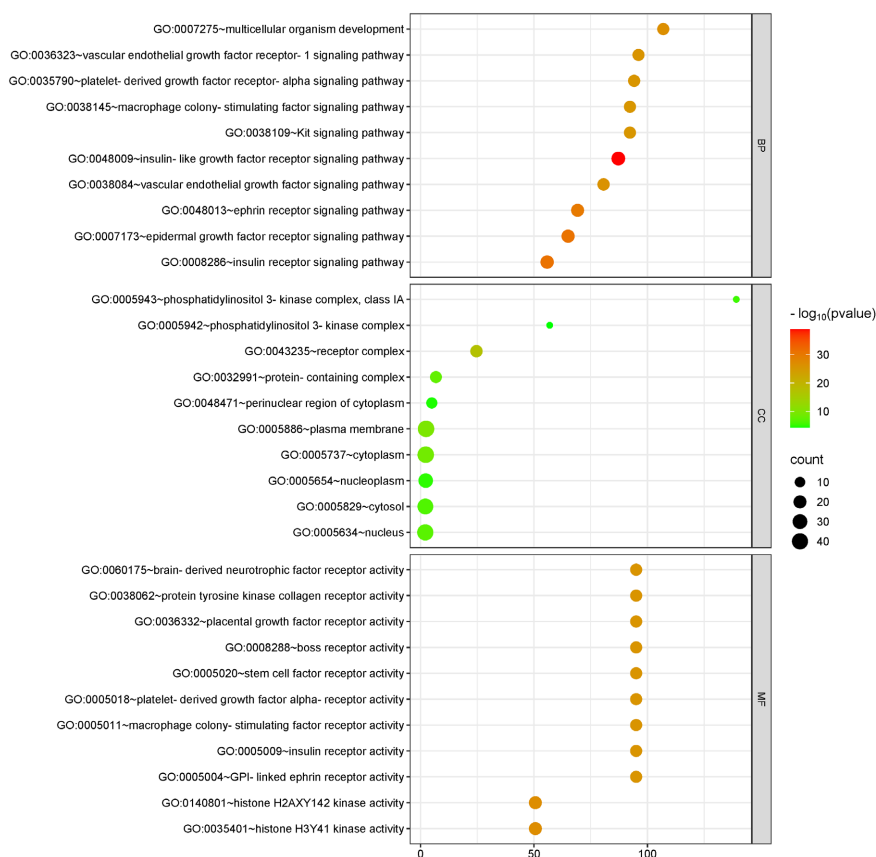


Figure 4. GO enrichment analysis

图 4. GO 富集分析

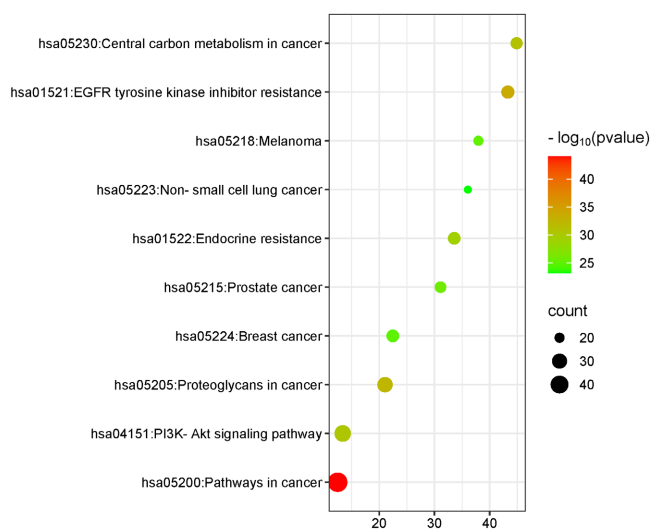


Figure 5. KEGG enrichment analysis

图 5. KEGG 富集分析

基于网络药理学方法, 本研究挖掘出当归芍药散活性成分 26 个, 对应靶基因 1577 个, 获取黄褐斑疾病靶点基因 785 个, 取得药物-疾病交集靶点 66 个。发现当归芍药散的主要活性成分包括山奈酚、芍药苷、类固醇类等。显示当归芍药散治疗黄褐斑的作用机制与山奈酚、芍药苷、细胞增殖与凋亡、免疫反应等密切相关。山奈酚具消除炎症反应、抗氧化、抗肿瘤等药理作用, 可通过调控 PKA 等多种信号通路来抑制酪氨酸酶活性。酪氨酸酶通过催化机体生成黑色素, 过量表达致使黑色素聚集, 而类固醇是公认的酪氨酸酶抑制剂[17]-[19]。芍药苷具有抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、免疫调节等作用, 通过研究发现, 芍药苷能有效削弱中波紫外线(UVB)导致的角质形成细胞损伤, 抑制长波紫外线(UVA)导致的人皮肤成纤维细胞及小鼠皮肤光损伤[20]。此外, 固醇类化合物与抗氧化、抗癌、抗糖尿病、抗菌和免疫调节等多种药理作用相关, 萜类化合物具有广泛的药理活性, 如抗病毒、抗癌、抗感染、保肝等[13]。据富集分析显示, 当归芍药散可能通过生长因子信号通路、癌症通路、干预黑色素生成、PI3K-AKT 信号通路等等途径, 抑制相关蛋白合成, 调节人体免疫系统, 减少黑色素沉积[21]来实现对黄褐斑的治疗。

综上所述, 本研究利用网络药理学, 分析当归芍药散作用于黄褐斑的作用机制, 为后续研究提供一定理论基础, 对于运用中医药治疗黄褐斑提供相对理论依据。本研究以多个数据库和算法为主要内容, 后续可通过分子对接进一步佐证, 也应在此基础上开展体内外实验深入验证。

参考文献

- [1] 陈文静, 万月, 孙源, 等. 黄褐斑患者抑郁、焦虑状态调查及影响因素研究[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(7): 68-72.
- [2] 许庆芳, 欧阳梦婷. 黄褐斑发病机制研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2023, 30(6): 524-528.
- [3] 邓圆圆, 何黎. 黄褐斑国内外指南解读[J]. 皮肤科学通报, 2022, 39(5): 377-382.
- [4] 李阳, 高明周, 王杰琼, 等. 中医药治疗黄褐斑研究进展[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1191-1193.
- [5] 董培良, 李慧, 韩华. 中药网络药理学的应用与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 204-211.
- [6] 王建中. 当归芍药散治疗黄褐斑临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(8): 1213-1215.
- [7] 彭鹰, 刘毅. 黄褐斑发病机制及诊疗研究进展[J]. 中国美容医学, 2020, 29(3): 162-166.
- [8] 张倩, 李春英. 黄褐斑: 流行病学、发病风险评估及机制探究[J]. 皮肤科学通报, 2022, 39(5): 383-387.
- [9] Ogbechie-Godec, O.A. and Elbuluk, N. (2017) Melasma: An Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatology and Therapy*, 7, 305-318. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>
- [10] Rostami Mogaddam, M., safavi Ardabili, N., Iranparvar Alamdari, M., Maleki, N. and Aghabalaei Danesh, M. (2017) Evaluation of the Serum Zinc Level in Adult Patients with Melasma: Is There a Relationship with Serum Zinc Deficiency and Melasma? *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17, 417-422. <https://doi.org/10.1111/jocd.12392>
- [11] Pfaar, O., Demoly, P., Gerth van Wijk, R., Bonini, S., Bousquet, J., Canonica, G.W., et al. (2014) Recommendations for the Standardization of Clinical Outcomes Used in Allergen Immunotherapy Trials for Allergic Rhinoconjunctivitis: An EAACI Position Paper. *Allergy*, 69, 854-867. <https://doi.org/10.1111/all.12383>
- [12] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015, 天津) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [13] 谢雨莎, 张鹏程, 田黎明, 等. 基于网络药理学和分子对接预测桃红四物汤治疗黄褐斑的机制[J]. 中华养生保健, 2024, 42(1): 66-71.
- [14] 罗茜, 兰培敏, 彭旭玲, 等. 当归芍药散治疗女性黄褐斑疗效及对性激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1188-1191.
- [15] 庞超, 邹春娜, 韩海莉. 当归芍药散辅助西医治疗在气滞血瘀型黄褐斑患者中的应用[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-11. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20241105.1533.008>, 2025-03-30.
- [16] 杨雨晴. 玉容散中药熏蒸配合桃红四物汤治疗气滞血瘀证黄褐斑的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [17] Choi, M., Jo, H., Yang, J., Ki, S. and Shin, H. (2018) Antioxidative and Anti-Melanogenic Activities of Bamboo Stems

-
- (*Phyllostachys nigra* variety henosis) via PKA/CREB-Mediated MITF Downregulation in B16F10 Melanoma Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 409. <https://doi.org/10.3390/ijms19020409>
- [18] 叶丽, 刘亚青, 巨修练. 酪氨酸酶抑制剂的研究进展[J]. 化学与生物工程, 2013, 30(8): 13-20.
- [19] Chiari, M.E., Vera, D.M.A., Palacios, S.M. and Carpinella, M.C. (2011) Tyrosinase Inhibitory Activity of a 6-Isoprenoid-Substituted Flavanone Isolated from *Dalea Elegans*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**, 3474-3482. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.04.025>
- [20] 丁洪青, 张迁, 刘娟, 等. 基于网络药理学和实验验证分析逍遥散治疗黄褐斑作用机制研究[J]. 食品与药品, 2024, 26(5): 415-422.
- [21] 逯岩松. 芍药苷对 UVA 诱导皮肤光损伤的防护作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.