

基于网络药理学和分子对接探讨二至丸治疗黄褐斑的作用机制



薛文君¹, 张鸣飞¹, 唐志坤²

1. 山东中医药大学第一临床医学院 (济南 250014)

2. 山东中医药大学附属医院美容皮肤科 (济南 250013)

【摘要】目的 运用网络药理学和分子对接技术分析二至丸治疗黄褐斑的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索二至丸的主要化学成分并筛选中药有效活性靶点, 在 GeneCards、DisGeNET、TTD、DrugBank 数据库检索黄褐斑疾病靶点, 筛选二者的交集靶点并输入 String 平台, 构建蛋白质互作网络, 利用 CytoScape 数据库筛选出核心靶点, 并使用 David 平台富集分析, 使用 CytoScape 3.9.1 软件构建“二至丸成分-黄褐斑靶点-通路”网络, 通过 CB-Dock2 分子对接在线平台进行分子对接验证。**结果** 二至丸通过槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β -谷甾醇、金合欢素、红车轴草素、女贞果苷 C、花旗松素、蟛蜞菊内脂、圣草酚等核心活性成分, 作用于化学致癌作用-受体激活通路、癌症相关通路、细胞色素 P450 介导的外源代谢、雌激素信号通路、卵巢类固醇、类固醇激素生物合成、代谢通路等通路, 作用于前列腺素过氧化合酶 1、前列腺素过氧化合酶 2、细胞色素 P450 1A1、细胞色素 P450 3A4、表皮细胞生长因子靶点, 起到治疗黄褐斑的作用。分子对接结果显示, 98% 的核心活性成分与核心靶点之间结合能均 ≤ -7 kcal/mol, 具备稳固的结合效应。**结论** 二至丸可通过多组分、多靶点及多通路实现治疗黄褐斑的作用。

【关键词】 二至丸; 黄褐斑; 网络药理学; 靶点预测; 分子对接

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Mechanism of Erzhi pill in treating melasma based on network pharmacology and molecular docking

XUE Wenjun¹, ZHANG Mingfei¹, TANG Zhikun²

1. The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Department of Cosmetic Dermatology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250013, China

Corresponding author: TANG Zhikun, Email: szytzk@163.com

【Abstract】Objective To analyze the mechanism of Erzhi pill in the treatment of melasma using network pharmacology method and molecular docking verification. **Methods** The main chemical composition of Erzhi pill were retrieved through the database of TCMSP and the effective active targets of traditional Chinese medicine were screened. The targets of melasma disease were searched in GeneCards, DisGeNET, TTD, and DrugBank databases, and then the intersecting targets were screened and inputted into String platform to construct the protein interaction network. The core

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202412111

基金项目: 山东省中医药管理局基金项目 (鲁卫函 [2020] 132 号)

通信作者: 唐志坤, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: szytzk@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

targets were screened by CytoScape database and David platform was used for enrichment analysis. CytoScape 3.9.1 software was used to construct a “component-target-pathway” network of Erzhi Pill, and the molecular docking verification was conducted through the CB-Dock2 online platform. **Results** The main active ingredients of Erzhi pill including quercetin, kaempferol, luteolin, β -sitosterol, acacetin, pratensein, lucidumside C, taxifolin, wedelolactone, eriodictyol, etc. act on pathways such as chemical carcinogenicity-receptor activation pathway, cancer-related pathways, cytochrome P450-mediated xenobiotic metabolism, estrogen signaling pathways, ovarian steroid, steroid hormone biosynthesis and metabolic pathways. These components play their roles through core targets such as PTGS2, PTGS1, CYP1A1, CYP3A4 and EGF to treat melasma. Molecular docking results indicate that 98% of the core active ingredients have a binding energy of ≤ -7 kcal/mol with the core targets, demonstrating a stable binding effect. **Conclusion** Erzhi pill exerts its therapeutic effects on melasma through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms.

【Keywords】 Erzhi pill; Melasma; Network pharmacology; Targets prediction; Molecular docking

黄褐斑是一种临床上常见的色素增加性皮肤病，多见于中青年女性，且发病部位以面部为主，严重影响美观，同时具有治疗困难且易复发的缺点，容易对患者心理造成不良影响^[1]。其发病机制复杂，目前相关方面的研究聚焦于遗传因素、雌性激素水平、光老化及真皮细胞外基质病变等领域^[2]。相较于长时间的口服药物治疗，患者更倾向于局部外治疗法，例如外用氢醌乳膏、光电治疗等，但仍存在破坏皮肤屏障功能、黄褐斑复发及潜在的致癌风险^[3]。

中药治疗黄褐斑具有疗效稳定、不良反应小的优势。《素问·上古天真论篇》指出，黄褐斑的发生始于“五七，阳明脉衰”，而至“六七，三阳脉衰于上”^[4]。肾气的衰减与黄褐斑的发病密切相关，目前中医黄褐斑的治疗总则以疏肝健脾补肾、理气活血化瘀为主。肝肾阴虚证是黄褐斑的一个重要证型，常用女贞子、熟地、当归、山药、墨旱莲、丹皮、山茱萸、菟丝子、生地等药治疗。由女贞子、墨旱莲组成的二至丸为滋补肝肾经典方，药简力专，临床中多用其加味治疗^[4]。唐志坤^[5]通过分析古今用药，筛选出二至丸为治疗黄褐斑的高频方剂，并组成滋阴活血方，临床应用疗效显著。张丰川教授认为肝肾阴虚型黄褐斑发病“肾虚为本，血瘀为要”，针对肾虚之症选用女贞墨、旱莲子等药以补肾养肝^[6]。张福萍等^[7]应用消斑方治疗联合氨甲环酸口服治疗血管型黄褐斑，治疗后患者树突状细胞形态、炎症细胞、黑素细胞及血管数量评分均较前降低。何银香等^[8]应用调冲消斑汤联合口服氨甲环酸片、维生素 C 钠治疗黄褐斑，患者皮损面积、皮损颜

色、皮肤病生活质量指数评分和血清雌激素、孕激素水平改善，从而缓解患者皮肤色素沉着、斑点等问题。滋补肝肾法在治疗黄褐斑的疗效也已得到广泛的临床证实，但二至丸应用于黄褐斑治疗的作用机制尚未完全明确^[9-11]。网络药理学是多学科整合的结果，能够从生物网络的角度去解析中药复杂体系，揭示中药复杂成分跟生物网络之间的交互作用及交互规律，从而可为中医治疗黄褐斑提供参考^[12]。本研究采用网络药理学方法分析二至丸治疗黄褐斑的药理机制，为二至丸治疗黄褐斑与滋补肝肾法扩大临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 二至丸相关靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSp, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>）^[13]以女贞子和墨旱莲为关键词，将口服利用度（oral bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 且类药性（drug-likeness, DL） ≥ 0.18 作为标准初步筛选其核心化合物及其蛋白质靶点。将筛选后的靶点输入 UniProt 蛋白质数据库（<https://www.uniprot.org>）规范化处理。

1.2 黄褐斑相关靶点筛选

以黄褐斑的英文“chloasma”“melasma”为关键词^[14]，除去 melanosis、黑变病等类似名词，在 GeneCards（<https://www.genecards.org>）、DisGeNET（<https://www.disgenet.org>）、治疗靶点数据库（Therapeutic Target Database, TTD, <https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/>）中挖掘

黄褐斑疾病的潜在靶点，并在 DrugBank 数据库（<https://www.drugbank.ca>）寻找治疗黄褐斑的西药作用靶点进行补充，合并 4 个数据库靶点后去重整合，再次用 UniProt 蛋白质数据库进行规范化处理，得到黄褐斑疾病靶点。

1.3 二至丸成分-黄褐斑靶点蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

利用微生信在线平台（<https://www.bioinformatics.com.cn>）^[15]将二至丸与黄褐斑的相关靶点取交集并绘制韦恩图，再将其交集靶点上传至 String 12.0 数据库（<https://string-db.org>）。根据以下条件筛选：Homo sapiens、medium confidence>0.4，其余设置均为默认设置，得到蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）网络，再将 PPI 网络模型导入 CytoScape 3.9.1，利用其内置的 Centiscape 2.2 插件根据筛选条件紧密度（closeness） $unDir>0.064$ 414 453 170 434、介度（betweenness） $unDir>6.181$ 818 181 818 18、连接度（degree） $unDir>4.727$ 272 727 进一步分析得出 2 个核心靶点前列腺素过氧化合酶（prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS）2、表皮细胞生长因子（epidermal growth factor, EGF）。

1.4 二至丸成分-黄褐斑靶点功能与通路的富集分析

注释可视化集成发现数据库（Database for Annotation Visualization and Integrated Discovery, DAVID, <https://david.ncifcrf.gov>）汇集了多个功能注释来源，是一套全面的功能注释工具^[16]。考虑到先前分析得出的核心靶点数量较少，故仍将二至

丸与黄褐斑全部交集靶点上传至 DAVID 平台，对生物过程、细胞组分、分子功能进行 GO 富集分析，保存数据结果并利用微生信在线平台（<https://www.bioinformatics.com.cn>）对数据进行可视化^[17]。

1.5 二至丸成分-黄褐斑靶点-通路网络图的构建

运用 CytoScape 3.9.1 构建二至丸成分-黄褐斑靶点-通路网络图，内置插件 Centiscape 2.2 根据 degree、betweenness 及 closeness 等网络拓扑参数为依据判断其核心靶点及发挥药效的主要活性成分。

1.6 分子对接验证

将交集靶点 PPI 网络中筛选出的 2 个关键基因和二至丸成分-黄褐斑靶点-通路网络图中 degree 排名前 4 的基因汇总，去重后共 5 个基因节点。依靠 CB-Dock2（<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/index.php>）将 5 个基因节点所对应的靶点蛋白和二至丸成分-黄褐斑靶点-通路网络图中 degree 排名前 10 的活性成分进行分子对接模拟^[18]，以 Vina Score 值评价主要活性成分与核心靶点的结合强度。

2 结果

2.1 二至丸活性成分靶点的获取

通过 TCMSP 初步获取活性成分：女贞子 119 种，墨旱莲 48 种，以 $OB\geq 30\%$ 且 $DL\geq 0.18$ 为条件筛选并经规范化名称处理后共获得墨旱莲 8 种、女贞子 8 种活性成分，包括 β -谷甾醇、山奈酚、花旗松素等（表 1）。获取化学成分作用靶点：女贞子 185 个、墨旱莲 169 个，整理去重后共得到靶点 193 个。

表1 二至丸主要活性成分
Table 1. The main active components of Erzhi pill

药物	标记	Mol ID	名称	OB (%)	DL
墨旱莲	COM1	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
墨旱莲	COM2	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
墨旱莲	MHL1	MOL001689	金合欢素	34.97	0.24
墨旱莲	MHL2	MOL001790	蒙花苷	39.84	0.71
墨旱莲	MHL3	MOL002975	漆黄素	69.94	0.21
墨旱莲	MHL4	MOL003398	红车轴草素	39.06	0.28
墨旱莲	MHL5	MOL003402	去甲基蟛蜞内酯	72.13	0.43
墨旱莲	MHL6	MOL003404	蟛蜞菊内脂	49.6	0.48
女贞子	COM1	MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
女贞子	COM2	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
女贞子	NZZ1	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
女贞子	NZZ2	MOL000422	山奈酚	41.88	0.24
女贞子	NZZ3	MOL004576	花旗松素	57.84	0.27
女贞子	NZZ4	MOL005147	女贞果苷C	54.41	0.47
女贞子	NZZ5	MOL005190	圣草酚	71.79	0.24
女贞子	NZZ6	MOL005212	Olitoriside_qt	103.23	0.78

2.2 黄褐斑疾病靶点的获取

通过 GeneCards 数据库获得黄褐斑靶点 34 个、DisGeNET 数据库获得黄褐斑靶点 25 个，并结合 TTD、DrugBank 数据库补充相关靶点 37 个，经去重后最终得到 81 个黄褐斑疾病相关靶点。

2.3 二至丸成分-黄褐斑靶点PPI网络的构建

将筛选出的二至丸活性成分靶点与黄褐斑疾病靶点取交集，并绘制韦恩图（图 1A），确定了二至丸成分-黄褐斑疾病交集靶点 11 个，分别为：细胞色素 P450（cytochrome P450, CYP）1A1、CYP3A4、EGF、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate, ESR）1、ESR2、一氧化氮合酶（nitric oxide synthase, NOS）2、胃蛋白酶原 I/II 比值（pepsinogen ratio, PGR）、PTGS2、类视黄醇 X 受体 α （retinoid X receptor alpha, RXRA）、酪氨酸酶（tyrosinase, TYR）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor,

VEGFA）。将交集靶点提交至 String 12.0 数据库构建 PPI 网络（图 1B），再导入 CytoScape 3.9.1 对网络图进行分析（图 1C），筛选后得到 2 个核心靶点 PTGS2 和 EGF。

2.4 靶点功能与通路的富集分析

通过 DAVID 数据平台对二至丸治疗黄褐斑相关靶点进行信号通路分析，选取 GO 细胞组分富集分析得出的 2 个结果与 GO 生物过程、分子功能富集分析结果前 10 及 KEGG 分析得出的 15 个结果依靠微生信在线平台对结果进行可视化处理。结果显示，二至丸主要参与的生物学过程包括细胞内类固醇激素受体信号通路、对脂多糖的应答、前列腺素的分泌、脂质羟基化等。相关靶点治疗黄褐斑的功能主要富集于酶结合、类固醇激素受体活性、类固醇结合（图 2）。参与的通路主要有化学致癌作用-受体激活通路、癌症相关通路等（图 3）。

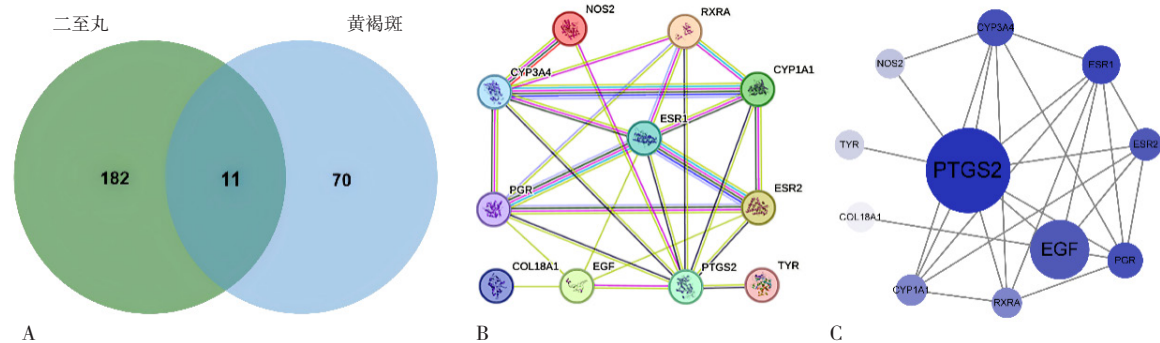


图1 二至丸成分-黄褐斑靶点PPI网络的构建

Figure 1. Construction of PPI network of Erzhi pill component-melasma target

注：A. 韦恩图；B、C. 二至丸成分-黄褐斑靶点PPI网络（String数据库和CytoScape软件）；图C中颜色代表其degree、透明度代表closeness、面积代表betweenness，节点颜色越深、面积越大、透明度越高该节点越重要。

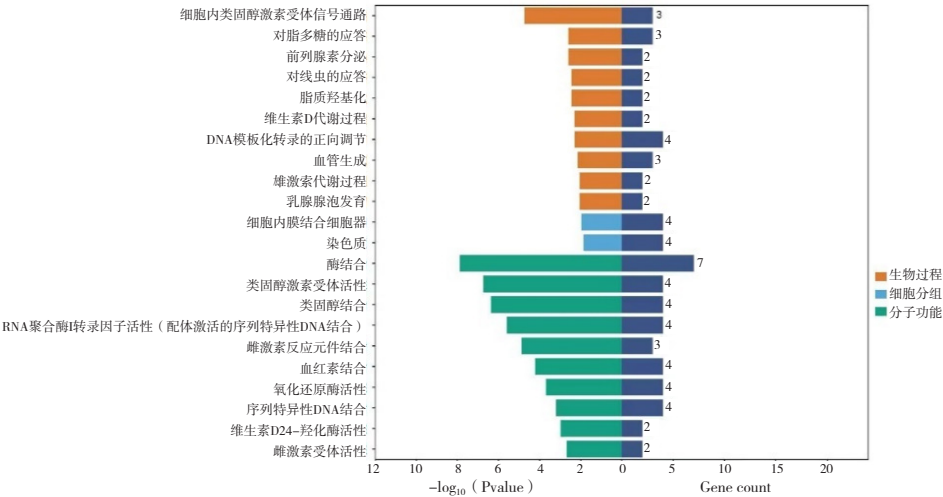


图2 二至丸主要成分靶点的GO分析

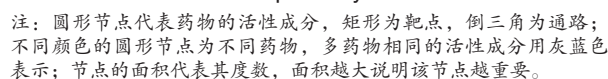
Figure 2. GO analysis of the main component targets of Erzhi pill



选取 PPI 网络得出 2 个核心靶点 PTGS2 和 EGF, 以及成分-疾病靶点-通路网络图中 degree 排名前 4 的靶点作为核心活性靶点。PTGS2 在网络中的 degree 为 17, betweenness 为 0.504 6, closeness 为 0.078 4, 预测 PTGS2 为二至丸治疗黄褐斑的最主要靶点, PTGS1、

Table 2. Network node characteristic parameters of main active components of Erzhi Pills

<https://yxqy.whuznhmedj.com>



CYP3A4、CYP1A1 的 degree 均为 9，同样为相对重要的靶点。

2.6 分子对接模拟

在线分子对接平台 CB-Dock2 对接结果见图5。图中的数值代表蛋白质受体与活性小分子配体的 Vina Score 值，即蛋白与分子的结合能，结合能的绝对值越大，表示结合活性越强，分子构象越稳定，结合能<0 kcal/mol，表示分子与靶点之间可自发结合；结合能≤-5.0 kcal/mol，表示分子与靶点结合活性较好；结合能≤-7.0 kcal/mol，表示分子与靶点结合牢固^[19]。选取每个核心活性成分结合活性最强的核心靶点进行分子对接可视化（图6）。

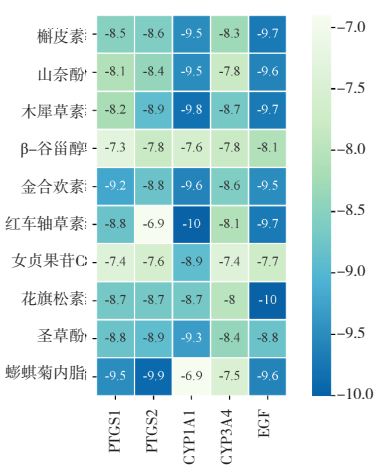


图5 分子对接结果 (kcal/mol)
Figure 5. Molecular docking results (kcal/mol)

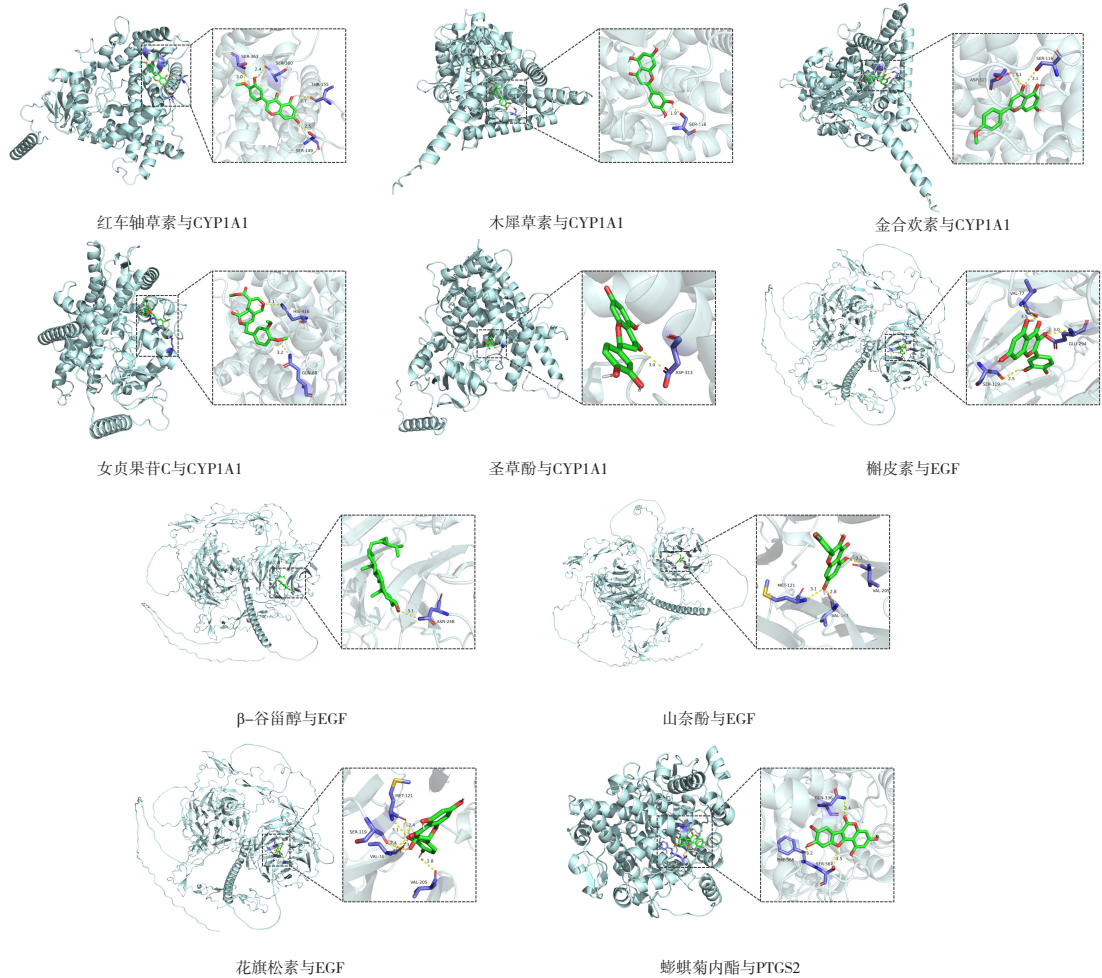


图6 分子对接模型
Figure 6. Molecular docking model

3 讨论

黄褐斑表现为颜面部对称性黄褐色的色素沉着斑，中医上属于肝斑、黧黑斑的范畴，其病位在肝，与脾肾密切相关，多因气机不畅，腠理受

风，忧思抑郁，肝脾肾功能失调所致。黄褐斑的核心病机为血瘀，分为进展期和稳定期，进展期以肝郁为主，稳定期以阴虚或阳虚为主^[20]。现代医学认为黄褐斑的主要病因涉及遗传、日光、激素水平等方面，其治疗原则为减少色素生成、血

管增生、修复皮肤屏障^[21]。

二至丸由女贞子、墨旱莲两味中组成，主治肝肾阴虚证，现代药理学研究表明二至丸具有保护肾脏、保护肝脏、抗骨质疏松、抗衰老的药理活性。女贞子的三萜类、环烯醚萜类使其发挥作用的主要物质基础，其标志物有特女贞苷、红景天苷、齐墩果酸等，黄酮类、环烯醚萜类为其发挥抗氧化作用的成分^[21]。墨旱莲的标志物为木犀草素、木犀草苷、蟛蜞菊内酯、去甲蟛蜞菊内酯^[22]。既往研究表明，二至丸治疗黄褐斑的机制可能与其保护肾脏、保护肝脏、抗氧化、抗炎的作用相关^[23-24]。

本研究中利用 CytoScape 3.9.1 软件根据 degree 值筛选出二至丸治疗黄褐斑的核心活性成分为槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β -谷甾醇、金合欢素、红车轴草素、女贞果苷 C、花旗松素、蟛蜞菊内酯、圣草酚。其中，槲皮素、山奈酚、木犀草素、花旗松素、金合欢素同属黄酮类，黄酮类化合物普遍具有明显的抗氧化和抑制黑色素生成的活性^[25]。槲皮素能够通过对 p38 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路的双向调控影响黑色素合成，低剂量对中波紫外线诱导的黄褐斑模型豚鼠黑色素沉积，高剂量会加重黑色素的沉积^[26]。酪氨酸酶是调控黑色素生成的限速酶，L-酪氨酸在其氧化作用下形成多巴，最终合成黑色素。山奈酚可通过抑制酪氨酸酶，进而抑制黑色素的合成，并通过激活抗氧化基因来发挥其抗氧化作用^[27-28]。木犀草素可高效清除自由基、保护细胞，体内协同抗氧化剂，显著提升抗氧化力^[12]。萜类化合物有较强的抗氧化作用。 β -谷甾醇属于四环三萜类化合物，赖丽玲等的研究发现 β -谷甾醇对羟自由基和超氧阴离子都具有较好的抗氧化能力^[29]。女贞果苷 C 属环烯醚萜化合物，其抗氧化作用是水溶性维生素 E 的 4 倍^[30]。红车轴草素可以改善氧剥夺/再灌注诱导的 HT22 细胞氧化应激，使活性氧、丙二醛、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶氧化应激相关指标的变化减弱^[28]。圣草酚可能通过抑制氧化应激反应及转化生长因子通路的活化，从而剂量依赖性地抑制转化生长因子- β 1 诱导的 HSF 细胞纤维化^[31]。蟛蜞菊内酯具有抗炎、保肝、保护肾脏的作用，可抑制环氧酶（cyclooxygenase, COX）2 的蛋白表达、前列腺素 E2 的生成，也能抑制一氧化氮和肿瘤坏死因子 α 生成，以发挥抗

炎作用^[31]，还能清除自由基和其加合物而发挥抗氧化作用^[32]。

根据 degree 值及 PPI 网络筛选出二至丸治疗黄褐斑的核心靶点是 PTGS2、PTGS1、CYP1A1、CYP3A4、EGF，这些靶点主要通过抗炎抗氧化、抑制黑色素、修复基底膜发挥治疗黄褐斑的作用。PTGS 经基因转录生成 COX，COX-2 是氧化应激过程中的重要调节因子之一^[33]。研究表明，黄褐斑严重程度、表皮黑色素数目与 COX-2 表达呈正相关^[34]，黑素细胞中 COX-2 敲除可以导致酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白-1 和小眼畸形相关转录因子的表达降低^[35]。杨丰侨等^[36]研究发现，银杏双黄酮可通过激活 AMP 活化蛋白激酶信号进而抑制 COX-2 的表达，诱导黑色素瘤细胞凋亡。花生四烯酸能够在 COX-2 的催化下转化为 PGE2，PGE2 能够通过激活 Ca^{2+} /钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子等信号通路，促进黑素细胞增殖和黑色素生成^[37]。应用调 Q 1 064 nm 激光联合强脉冲光治疗黄褐斑后，血清 COX-2 水平较治疗前明显降低^[38-39]，这提示 COX-2 是开发抗黑色素生成药物的良好靶点。CYP 家族 1-4 催化与药物和外源性药物解毒有关的反应，CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1 和 CYP3A4 是皮肤 CYP 的主要存在形式^[40]。田李星等^[41]研究表明，CYP1A1 可通过抑制脂多糖诱导时巨噬细胞中信号转导及转录激活蛋白 6 活化水平以降低精氨酸酶 1 表达，但此效应可能与 CYP1A1 环氧化酶活性有关。CYP3A4 能够氧化外源有机小分子，促进药物外排。张志娟^[42]在研究山高粱对急性化学性肝损伤的保护作用机制中发现山奈酚对肝药酶 CYP3A4 具有中等强度的抑制作用，说明二至丸作用于这一靶点主要是通过抑制 CYP3A4 活性，进而提高整体生物利用度，起到增强疗效的作用。EGF 可通过提高基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-2 和 MMP-9 的活性和表达，调节 MMP-2 和 MMP-9 的转录水平，诱导组织因子、蛋白水解酶及基质胶原酶的表达，改变细胞外基质和基底膜^[43]。基底膜结构完整性的破坏为黑素细胞及其色素颗粒向真皮层迁移提供了通道，直接导致了黄褐斑色素沉着的顽固性和治疗后的高复发率^[44]。研究表明，重组人 EGF 可以修复基底膜、减轻色素沉着，从而降低黄褐斑面积和严重程度指数评分，起到治疗黄褐斑的作用^[45-46]。

富集分析结果显示,二至丸治疗黄褐斑的通路主要涉及化学致癌作用-受体激活通路、癌症相关通路 CYP 介导的外源代谢、雌激素信号通路、卵巢类固醇、类固醇激素生物合成、代谢通路。CYP 代谢转化外源性物质和内源性物质的作用,在外源性化合物方面,CYP 兼具减少毒性及催化生成毒性更强的代谢产物的效果^[47]。某些药物和外源性物质已被发现是雌激素羟化酶的有效诱导剂,黄褐斑患者存在色氨酸代谢途径和苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成等途径的代谢异常^[48]。黄褐斑在亚裔绝经期和绝经后的妇女中较为流行,提示了激素在黄褐斑发病机制中的作用,雌激素通过肾脏 PDZ 结构域蛋白 1 调控 TYR 表达,从而参与了黑色素生成的调控^[49]。

分子对接结果显示,二至丸治疗黄褐斑的核心活性成分与核心靶点结合活性较好(结合能均 ≤ -6 kcal/mol),98% 的核心活性成分与核心靶点间均具备稳固的结合效应(结合能 ≤ -7 kcal/mol),其中红车轴草素与 CYP1A1、花旗松素与 EGF 的 Vina 评分达到了 -10.0 kcal/mol,说明二至丸治疗黄褐斑的作用机制预测结果有一定可靠性。

综上,本研究结果表明,二至丸治疗黄褐斑的作用机制涉及多组分、多靶点及多通路,可能通过槲皮素、山奈酚、木犀草素等核心活性成分,作用于化学致癌作用-受体激活通路、癌症相关通路、CYP 介导的外源代谢等通路和 PTGS2、PTGS1、CYP1A1、CYP3A4、EGF 靶点,发挥其抗炎、抗氧化、抑制黑色素合成、修复皮肤屏障、调节内分泌的药理机制,从而实现治疗黄褐斑的作用。

参考文献

- 1 Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018, 31(4): 461–465. DOI: 10.1111/pcmr.12684.
- 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. [Xu QF, Ouyang MT. Insights in the development in the pathogenesis of melasma[J]. *Journal of Diagnosis and Therapy on Dermato-venereology*, 2023, 30(6): 524–528.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2023.06.007.
- 3 王莹,蔡玲玲,王羽依,等.黄褐斑治疗难点及中医药治疗优势[J].*中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2024, 23(5): 456–460. [Wang Y, Cai YY, Wang YN, et al. Difficulties in the treatment of melasma and the advantages of traditional Chinese medicine[J]. *Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2024, 23(5): 456–460.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2024.05.023.
- 4 中华中医药学会皮肤科分会.黄褐斑中医治疗专家共识[J].*中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2019, 18(4): 372–374. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2019.04.031.
- 5 唐志坤.滋阴活血法辨治黄褐斑的中医文献研究[D].济南:山东中医药大学,2009. DOI: 10.7666/d.Y1559422.
- 6 林玮华,郭丽媛,蔡玲玲,等.张丰川教授治疗黄褐斑的辨证思路及临床经验总结[J].*中医临床研究*, 2019, 11(24): 1–3. [Lin WH, Guo LY, Cai LL, et al. Professor Zhang Fengchuan's syndrome differentiation thought and clinical experience summary of the treatment chloasma[J]. *Clinical Journal of Chinese Medicine*, 2019, 11(24): 1–3. <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZYLY201924003.htm>.
- 7 张福萍,廖玉娇,张凯旋,等.消斑方联合氨甲环酸对血管型黄褐斑 RCM 下皮损变化的影响[J].*中国美容医学*, 2023, 32(11): 62–66. [Zhang FP, Liao YJ, Zhang KX, et al. Effect of Xiaoban decoction combined with tranexamic acid on the changes of skin lesion changes under RCM of vascular chloasma[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2023, 32(11): 62–66.] DOI: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006010.
- 8 何银香,肖凯峰.中医调冲消斑汤治疗对黄褐斑患者全身症状改善情况及皮肤病生活质量指数的影响[J].*中国医药指南*, 2023, 21(27): 125–127, 131. [He YX, Xiao KF. Effect of Tiaochong Xiaoban Decoction on improvement of systemic symptoms and quality of life index of skin diseases in patients with chloasma[J]. *Guide of China Medicine*, 2023, 21(27): 125–127, 131.] DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2023.27.022.
- 9 郭孝雨,睦道顺,谢佳芯,等.基于“肝肾同源”探讨围绝经期黄褐斑的证治[J].*广州中医药大学学报*, 2023, 40(3): 741–745. [Guo XY, Sui DS, Xie JX, et al. Exploration on Differentiation and treatment of perimenopausal chloasma following the theory of "the liver and kidney having a common source"[J]. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 40(3): 741–745.] DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2023.03.034.
- 10 李伟,肖玉,杭玲琳,等.颜玉钦联合果酸治疗肝肾阴虚型黄褐斑的临床观察[J].*皮肤与性病*, 2021, 43(6): 764–766. [Li W, Xiao Y, Hang LL, et al. Clinical observation of Yan Yuyu combined with fruit acid in the treatment of melasma with liver and kidney yin deficiency[J]. *Journal of Dermatology and Venereology*, 2021, 43(6): 764–766.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-1310.2021.06.013.
- 11 金河里.六味地黄汤加减联合 Q 开关 Nd-YAG 激光法治疗黄褐斑(肝肾阴虚证)的疗效对比观察[D].南京:南京中医药大学,2019. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=Eh6WGTKUEQQIRSPw10Y5G-QQGXSz6LeDqB9KIIfcHCrZMRTrAv4rMR7kjMvP58mXokMHoS7sp4e_rXJ_8GhuXhH8j9QPc41w7eYLzwEB4m8USjusrNbCet10mmkNxNRNfoSdsfsHwPB7s7KkgagCdtPTrkFT5qM5slnFSLc9UlgfcgV9zYGCJ669x8wo835&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 12 周衡朴,任敏霞,管家齐,等.菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析[J].*中草药*, 2019, 50(19):

- 4785–4795. [Zhou HP, Ren MX, Guan JQ, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Chrysanthemum morifolium* and predictive analysis on quality markers[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(19): 4785–4795.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.030](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.030).
- 13 Wang J, Peng L, Jin L, et al. Network pharmacology analysis of the identification of phytochemicals and therapeutic mechanisms of *paeoniae radix alba* for the treatment of asthma[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9659304. DOI: [10.1155/2021/9659304](https://doi.org/10.1155/2021/9659304).
- 14 鲁严, 朱文元. 黄褐斑的现代诊治[J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(3): 248–251. [Lu Y, Zhu WY. Modern diagnosis and treatment of melasma[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2002, 35(3): 248–251.] DOI: [10.3760/j.issn:0412-4030.2002.03.053](https://doi.org/10.3760/j.issn:0412-4030.2002.03.053).
- 15 Bardou P, Mariette J, Escudié F, et al. Jvenn: an interactive venn diagram viewer[J]. BMC Bioinformatics, 2014, 15(1): 293. DOI: [10.1186/1471-2105-15-293](https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-293).
- 16 Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44–57. DOI: [10.1038/nprot.2008.211](https://doi.org/10.1038/nprot.2008.211).
- 17 Tang D, Chen M, Huang X, et al. SRplot: a free online platform for data visualization and graphing[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294236. DOI: [10.1371/journal.pone.0294236](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236).
- 18 Liu Y, Yang X, Gan J, et al. CB-Dock2: improved protein – ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W159–W164. DOI: [10.1093/nar/gkac394](https://doi.org/10.1093/nar/gkac394).
- 19 刘洋, 郭璐萱, 郝娜. 槐杞黄颗粒干预狼疮性肾炎的物质基础与作用机制: 网络药理学和分子对接技术[J]. 天津中医药, 2023, 40(9): 1200–1207. [Liu Y, Guo L, Hao N. Material basis and mechanism of Huaiqi Huang Granule in intervention of lupus nephritis: network pharmacology and molecular docking technology[J]. Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 40(9): 1200–1207.] DOI: [10.11656/j.issn.1672-1519.2023.09.18](https://doi.org/10.11656/j.issn.1672-1519.2023.09.18).
- 20 张鸣飞, 薛文君, 陈雨薇, 等. 唐志坤治疗黄褐斑经验介绍[J]. 新中医, 2024, 56(18): 213–217. [Zhang MF, Xue WJ, Chen YW, et al. Introduction of Tang Zhikun's experience in treating chloasma[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2024, 56(18): 213–217.] DOI: [10.13457/j.cnki.jncm.2024.18.043](https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2024.18.043).
- 21 宋敏, 封安杰, 郭庆梅. 女贞子化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 3064–3068. [Song M, Feng AJ, Guo QM. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *ligustrum ligustrum* and prediction and analysis of quality markers[J]. China Pharmacy, 2021, 32(24): 3064–3068.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.21](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.21).
- 22 吴疆. 基于抗辐射作用的多维物质网络研究墨旱莲质量标志物[D]. 天津: 天津大学, 2023. DOI: [10.27356/d.cnki.gtjdu.2023.000009](https://doi.org/10.27356/d.cnki.gtjdu.2023.000009).
- 23 张婷. 从肝肾阴虚论述二至丸治疗黄褐斑的机制[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(11): 23–26. [Zhang T. Discussion on the mechanism of Erzhi pill in the treatment of melasma from liver and kidney yin deficiency[J]. China's Naturopathy, 2024, 32(11): 23–26.] DOI: [10.19621/j.cnki.11-3555/r.2024.1108](https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2024.1108).
- 24 王雪蓉, 张思琪, 朱少炳, 等. 基于动物模型探讨中西医结合治疗黄褐斑的作用机制[J]. 中医学报, 2024, 39(3): 577–582. [Wang XR, Zhang SQ, Zhu SB, et al. Mechanism of integrative medicine in treatment of melasma based on animal models[J]. China Journal of Chinese Medicine, 2024, 39(3): 577–582.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.098](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2024.03.098).
- 25 邹波, 钟思彦, 林锦波, 等. 黄皮中黄酮类化合物的结构及生物活性研究进展[J]. 中国果菜, 2024, 44(2): 47–53. [Zou B, Zhong SY, Lin JB, et al. Research progress of the structure and biological activity of flavonoids in wampee[J]. China Fruit & Vegetable, 2024, 44(2): 47–53.] DOI: [10.19590/j.cnki.1008-1038.2024.02.009](https://doi.org/10.19590/j.cnki.1008-1038.2024.02.009).
- 26 魏晓歌, 杨楠, 宋斐, 等. 槲皮素对中波紫外线诱导的黄褐斑模型豚鼠皮肤黑色素合成的影响及调控机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(24): 2715–2721. [Wei XG, Yang N, Song F, et al. Effect of quercetin on skin melanin synthesis in guinea pigs with UVB-induced melasma and its regulatory mechanism[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(24): 2715–2721.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.24.01](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.24.01).
- 27 An SM, Kim HJ, Kim J, et al. Flavonoids, taxifolin and luteolin attenuate cellular melanogenesis despite increasing tyrosinase protein levels[J]. Phytother Res, 2008, 22(9): 1200–1207. DOI: [10.1002/ptr.2435](https://doi.org/10.1002/ptr.2435).
- 28 Wang R, Wei Y, Deng W, et al. Pratensein mitigates oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation in OGD/R-injured HT22 cells by activating Nrf2-anti-oxidant signaling[J]. Neurotox Res, 2022, 40(2): 384–394. DOI: [10.1007/s12640-022-00472-z](https://doi.org/10.1007/s12640-022-00472-z).
- 29 赖丽玲, 陈丹, 郭晓莉, 等. β -谷甾醇与 Vc 抗氧化性能比较及 β -谷甾醇抑菌活性研究[J]. 特产研究, 2023, 45(6): 56–59, 63. [Lai LL, Chen D, Guo X, et al. Study of comparison of antioxidant properties between β -sitosterol and Vc and the antibacterial activity of β -sitosterol[J]. Special Wild Economic Animal and Plant Research, 2023, 45(6): 56–59, 63.] DOI: [10.1248/cpb.49.780](https://doi.org/10.1248/cpb.49.780).
- 30 He ZD, But PPH, Chan TWD, et al. Antioxidative glucosides from the fruits of *ligustrum lucidum*[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2001, 49(6): 780–784. DOI: [10.1248/cpb.49.780](https://doi.org/10.1248/cpb.49.780).
- 31 陈杰, 李瑞明, 许静, 等. 蟛蜞菊内酯对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞环氧化酶 2、NO 及 TNF- α 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(2): 171–174. [Chen J, Li RM, Xu J, et al. Effect of wedelolactone on COX-2, NO and TNF- α expression in lipopolysaccharide induced RAW264.7 cells[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2012, 17(2): 171–174.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-YLZL201202012.htm>.
- 32 Li X, Wang T, Liu J, et al. Effect and mechanism of wedelolactone as antioxidant-coumestan on OH-treated mesenchymal stem cells[J]. Arab J Chem, 2020, 13(1): 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.03.008>.
- 33 Kraemer SA, Meade EA, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide

- synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1992, 293(2): 391–400. DOI: [10.1016/0003-9861\(92\)90411-o](https://doi.org/10.1016/0003-9861(92)90411-o).
- 34 Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, et al. CD4, IL-17, and COX-2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma[J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(10): 761–766. DOI: [10.1097/DAD.0000000000000378](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000378).
 - 35 Kim JY, Shin JY, Kim MR, et al. siRNA-mediated knock-down of COX-2 in melanocytes suppresses melanogenesis[J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(6): 420–425. DOI: [10.1111/j.1600-0625.2012.01483.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01483.x).
 - 36 杨丰侨, 柏磊, 盛玉清, 等. 银杏双黄酮介导 AMPK/COX-2 通路对黑色素瘤细胞凋亡的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(1): 81–86. [Yang FQ, Bai L, Sheng YQ, et al. Effect of ginkgo biloba biflavones on apoptosis of melanoma cells by mediating AMPK/COX-2 pathway[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2022, 39(1): 81–86.] DOI: [10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.01.013](https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2022.01.013).
 - 37 王思涵, 张贝, 毛子慧, 等. 人表皮黑素 PIG1 细胞株前列腺素 E2 受体和前列腺素 F2 α 受体表达[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(3): 221–223. [Wang SH, Zhang Bi, Mao ZH, et al. Expressions of prostaglandin E2 and F2 α receptors in human epidermal melanocyte cell line PIG1[J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2019, 33(3): 221–223.] DOI: [10.13507/j.issn.1674-3474.2019.03.004](https://doi.org/10.13507/j.issn.1674-3474.2019.03.004).
 - 38 韩丽, 段文娟. 调 Q1064 nm 激光辅助治疗对黄褐斑患者皮损情况及 LH、VEGF 及 COX-2 水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(7): 1294–1297, 1302. [Han L, Duan WJ. Effects of Q-tuned 1064 nm laser-assisted therapy on skin lesions and levels of LH, VEGF and COX-2 in patients with melasma[J]. *Journal of Molecular Diagnosis and Therapy*, 2024, 16(7): 1294–1297, 1302.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-6929.2024.07.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6929.2024.07.025).
 - 39 林鑫, 崔景庆. 调 Q 1064 nm 激光联合强脉冲光治疗面部黄褐斑的临床疗效研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 32(18): 84–86. [Lin X, Cui JQ. Study on the clinical efficacy of Q-switched 1064 nm laser combined with intense pulsed light in the treatment of facial melasma[J]. *Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2022, 32(18): 84–86.] DOI: [10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.026](https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.026).
 - 40 李晓宇, 刘皋林. CYP450 酶特性及其应用研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008(8): 942–946. [Li XY, Liu GL. Research advance on the characteristics and application of CYP450 metabolic enzymes[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008(8): 942–946.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-2501.2008.08.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-2501.2008.08.023).
 - 41 田李星, 朱俊宇, 万凌辉, 等. 脂多糖通过上调 CYP1A1 环氧化酶活性抑制巨噬细胞精氨酸酶-1 的表达[J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(17): 1790–1796. [Tian LX, Zhu JW, Wan LH, et al. LPS inhibits arginase-1 expression in macrophages by up-regulating activity of cytochrome P450 1A1 epoxidase[J]. *Journal of Army Medical University*, 2023, 45(17): 1790–1796.] DOI: [10.16016/j.2097-0927.202208218](https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202208218).
 - 42 张志娟. 山高粱活性成分的含量测定及对 CYP2E1 和 CYP3A4 酶活性影响的研究[D]. 河南开封: 河南大学, 2016. DOI: [10.7666/d.D01053175](https://doi.org/10.7666/d.D01053175).
 - 43 张津, 周民战, 金晓明. 表皮生长因子对口腔鳞癌细胞系 MMP-2 和 MMP-9 活性的影响[J]. *临床口腔医学杂志*, 2007, 23(11): 649–651. [Zhang J, Zhou MZ, Jin XM. Effect of epidermal growth factor on the activity of oral squamous cell carcinoma cell lines MMP-2 and MMP-9[J]. *Journal of Clinical Stomatology*, 2007, 23(11): 649–651.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-1634.2007.11.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-1634.2007.11.003).
 - 44 Quan T, Qin Z, Xia W, et al. Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2009, 14(1): 20–24. DOI: [10.1038/jidsymp.2009.8](https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.8).
 - 45 刘丹丹, 刘佳, 曹玉婷, 等. 电磁波导入表皮生长因子联合氨甲环酸治疗黄褐斑的疗效观察[J]. *中国美容医学*, 2024, 33(2): 90–93. [Liu DD, Liu J, Cao YT, et al. Effect observation of human epidermal growth factor combined with tranexamic acid on melasma treated by electromagnetic wave[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2024, 33(2): 90–93.] DOI: [10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006146](https://doi.org/10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.006146).
 - 46 罗易, 林凤云. 重组人表皮生长因子凝胶治疗黄褐斑 30 例临床观察[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019, 33(11): 1343–1346. [Luo Y, Lin YF. Clinical observation on the treatment of 30 melasmas by topical recombinant human epidermal growth factor gel[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2019, 33(11): 1343–1346.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.201812143](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.201812143).
 - 47 吴永章, 刘力, 杨志强, 等. 细胞色素 P450 与兽药的研发应用[J]. *中国兽药杂志*, 2007(1): 46–48. [Wu YZ, Liu Li, Yang ZQ, et al. Cytochrome P450 and the development and application of veterinary drugs[J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2007(1): 46–48.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1280.2007.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1280.2007.01.014).
 - 48 张晓丽. 基于代谢组学探讨氨甲环酸治疗黄褐斑的作用机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2024. DOI: [10.27648/d.cnki.gzxhu.2024.000049](https://doi.org/10.27648/d.cnki.gzxhu.2024.000049).
 - 49 Kim NH, Cheong KA, Lee TR, et al. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(11): 2622–2631. DOI: [10.1038/jid.2012.175](https://doi.org/10.1038/jid.2012.175).

收稿日期: 2024 年 12 月 30 日 修回日期: 2025 年 02 月 28 日
 本文编辑: 李 阳 桂裕亮