

基于网络药理学和分子对接探讨苋菊消疹汤治疗特异性皮炎的作用机制



陈文东¹, 周 钊¹, 徐欣昌¹, 冯树航², 管家齐², 王 磊², 查伟峰¹

1. 杭州市第三人民医院药学部 (杭州 310009)

2. 浙江中医药大学临床中药学教研室 (杭州 310053)

【摘要】目的 本研究采用系统药理学方法解析苋菊消疹汤干预特应性皮炎的分子机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 对复方苋菊消疹汤组分进行生物活性成分筛选及靶点预测, 整合 GeneCards 疾病数据库获取特异性皮炎 (AD) 相关靶点基因。采用维恩图分析获得药物-疾病共同作用靶点集, 导入 STRING 数据库及 Cytoscape 3.9.1 构建蛋白质互作网络, 运用拓扑学算法识别关键调控靶点并进行基因功能和通路富集分析。最后通过分子对接技术评估活性成分与核心靶点的结合亲和力, 从三维构象层面验证相互作用。**结果** 共筛选出 35 种苋菊消疹汤的有效活性成分, 695 个对应靶点。其中, 连接度最高的前 4 种化学成分为槲皮素、木犀草素、山奈酚和花生四烯酸。AD 的疾病靶点共 4 682 个, 药物与 AD 的交集靶点有 177 个, 核心靶点包括前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1)、90 kDa 热休克蛋白 A1 (HSP90AA1) 和二肽基肽酶 4 (DPP4)。功能富集分析显示, 这些靶点主要参与异种刺激的反应、核受体活性、转录因子活性和囊泡胞吐等生物进程; 相关信号通路主要包括肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路以及白细胞介素 -17 (IL-17) 等免疫通路。分子对接研究结果表明, 核心靶点与前 4 种活性成分的结合能均低于 -5 kcal/mol, 其中木犀草素与 PTGS2、HSP90AA1 的结合表现最佳。**结论** 苋菊消疹汤的活性成分可能通过多通路、多靶点协同作用发挥治疗 AD 的作用, 本研究为进一步的探索 AD 基础实验研究和临床应用提供了理论依据。

【关键词】 苋菊消疹汤; 特异性皮炎; 分子机制; 网络药理学; 分子对接

【中图分类号】 R758.2

【文献标识码】 A

Mechanism of Xianju Xiaozhen decoction in treating atopic dermatitis based on network pharmacology and molecular docking

CHEN Wendong¹, ZHOU Chao¹, XU Xinchang¹, FENG Shuhang², GUAN Jiaqi², WANG Lei², ZHA Weifeng¹

1. Department of Pharmacy, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310009, China

2. Clinical Chinese Medicine Teaching and Research Office of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: ZHA Weifeng, Email: doctorsh001@163.com

【Abstract】Objective To elucidate the molecular mechanisms of Xianju Xiaozhen decoction (XXD) on atopic dermatitis (AD) using a systematic pharmacology approach. **Methods** The

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202503123

基金项目: 浙江省中医药科技项目 (2025ZL464)

通信作者: 查伟峰, 硕士, 副主任中医师, Email: doctorsh001@163.com

bioactive components and potential targets of XXD were identified using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). AD-related target genes were obtained from the GeneCards database. Venn analysis was performed to identify the overlapping targets between XXD and AD. A protein-protein interaction network was constructed using data from the STRING database and Cytoscape 3.9.1, and key regulatory targets were identified through topological analysis. Gene function and pathway enrichment analyses were conducted. Furthermore, molecular docking was used to evaluate the binding affinity between the active components and core targets, validating their interactions from the three-dimensional structural level. **Results** A total of 35 active components and 695 corresponding targets of XXD were identified. Among these, the four most prominent compounds based on degree centrality were quercetin, luteolin, kaempferol, and arachidonic acid. Additionally, 4,682 AD-related targets were identified, with 177 overlapping targets between XXD and AD. Core targets included PTGS2, PTGS1, HSP90AA1, and DPP4. Functional enrichment analysis indicated that these targets were primarily involved in biological processes such as responses to xenobiotic stimuli, nuclear receptor activity, transcription factor regulation, and vesicle lumen processes. The associated signaling pathways were mainly the TNF signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and IL-17 immune signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that the binding energies of the core targets with the four major active components were all lower than -5 kcal/mol, with luteolin exhibiting the strongest binding affinity to PTGS2 and HSP90AA1. **Conclusion** The active components of XXD may exert therapeutic effects on AD through a multi-target, multi-pathway synergistic mechanism. This study provides a theoretical basis for further experimental investigations and clinical applications of XXD in AD treatment.

【Keywords】 Xianju Xiaozhen decoction; Atopic dermatitis; Molecular mechanism; Network pharmacology; Molecular docking

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病, 其主要特征为持续性瘙痒, 对患者的生活质量产生显著的负面影响^[1]。AD 主要发生于儿童, 全球儿童患病率高达 20%, 部分患者的症状会持续至成年^[2]。造成 AD 的因素包括: 基因多态性导致的表皮丝聚蛋白表达缺陷, 致使角质层结构异常和经皮水分丢失增加; Th2 型免疫偏移引发白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-13 等细胞因子促进免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 过度分泌和嗜酸性粒细胞浸润; 同时, 外界环境致敏原渗透形成“外源性刺激-内源性应答”恶性循环。这种遗传-免疫-屏障-环境的交互作用构成了 AD 慢性复发的病理基础^[3]。目前, AD 的常规治疗主要依靠外用糖皮质激素、免疫抑制剂和抗组胺药等, 以缓解症状为主^[4-5]。然而, 长期使用这些药物可能导致不良反应或耐药性, 且部分中重度患者的症状仍难以控制^[6-8]。

中医药在治疗炎症性皮肤病遵循“清热解毒-疏风止痒-扶正固表”的协同治疗理念, 通过中药的多靶点、多通路作用, 实现标本兼治^[9-10]。地骨皮、菊花、浮萍、金银花、川芎、防风、白鲜皮、马齿苋、蝉蜕、荆芥等多种中药, 通过方剂加减广

泛用于治疗特异性皮炎、荨麻疹、湿疹等疾病, 有助于缓解皮肤瘙痒、红斑等症状^[11-12]。苋菊消疹汤为杭州市第三人民医院皮肤科协定方, 由菊花、金银花、马齿苋 3 味药组成, 其组方原则基于中医辨证论治理论, 针对特异性皮炎的“湿热浸淫”及“血热风燥”的核心病机, 采用“清热为主, 兼顾解毒利湿, 表里同治”的治法, 适用于急性期或湿热型特异性皮炎。在经过长期的临床观察发现, 该药方具有起效快、安全性高、灵活性强 (可根据证型加减配伍) 的特点, 在临床实践中应用广泛。网络药理学通过构建“成分-靶点-通路”多维网络, 可以系统揭示中药多组分协同效应, 而分子对接技术可从原子层面阐释活性成分与生物大分子的相互作用模式。本研究通过系统分析由菊花、金银花、马齿苋组成的苋菊消疹汤的活性成分、靶点和信号通路, 可以全面了解其在 AD 治疗中的潜在机制。本研究旨在基于网络药理学和分子对接方法, 探讨苋菊消疹汤治疗特异性皮炎的分子机制。

1 方法

1.1 苋菊消疹汤有效活性成分的筛选

采用类药性指数 (oral bioavailability, DL)

≥0.18、口服生物利用度 (drug-likeness, OB) ≥30% 为初步筛选条件, 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, TC MSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 数据库以菊花、金银花、马齿苋为关键词获取苋菊消疹汤的核心化学成分及其蛋白质作用靶点, 并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 获取AD相关疾病靶点

以特异性皮炎的英文 “Atopic dermatitis” 为关键词, 在 GeneCards 疾病数据库 (<https://www.genecards.org>) 中挖掘特异性皮炎的潜在靶点。筛选出 Relevance ≥1 的数据进行保存, 再次用 UniProt 蛋白质数据库进行规范化处理, 得到 AD 靶点。随后在 R 4.4.2 版本利用维恩图包绘制苋菊消疹汤与 Atopic dermatitis 交集基因韦恩图, 即 “药物-疾病” 交集靶点。

1.3 构建 “药物-疾病-靶点” 网络

将菊花、金银花、马齿苋的活性成分作用靶点与 “药物-疾病” 交集基因相对应, 并在 Cytoscape 3.8.0 软件中通过内置插件 Centiscape 2.2 根据度 (degree)、中介中心性 (betweenness) 及接近中心性 (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并可视化, 构建 “药物-疾病-靶点” 网络图。

1.4 构建蛋白质互作网络图

在 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org>) 建立蛋白质交互 (protein-protein interaction, PPI) 网络图: 将共同靶点列表载入平台, 设置物种为智人, 导出 TSV 格式互作数据。再将 PPI 网络模型导入 CytoScape 3.9.1 可视化网络拓扑结构, 运用 CytoHubba 插件的最大互相关 (maximum cross correlation, MCC) 算法识别前 10 个枢纽节点, 结合 NetworkAnalyzer 计算节点筛选关键调控蛋白。

1.5 GO富集分析和KEGG信号通路富集分析

在 R 4.4.2 中通过 R 包 (clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2) 对交集靶点进行修正 *P* 值 (adj. *P* < 0.05), 并进行 GO 功能分析、KEGG 富集分析, 在生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 中分别筛选与 AD 治疗相关的前 10 个条目和通路。

1.6 分子对接

从 UniPro 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 得到目标蛋白的编号, 并在 PDB (Protein Data Bank) 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中下载蛋白的 3D 结构 (PDB 格式文件), 获取化学成分连接度最高的前几种潜在有效活性成分, 进行分子预处理后在 AutoDockVina 中进行分子对接, 并利用 PyMOL 软件进行可视化。

2 结果

2.1 苋菊消疹汤有效活性成分及靶点获取

通过 OB 和 DL 筛选, 在 TC MSP 初步获取活性成分, 以 OB ≥ 30% 且 DL ≥ 0.18 为条件筛选并经规范化名称处理后共获得: 菊花 18 种、金银花 17 种、马齿苋 10 种, 即 35 个苋菊消疹汤的有效活性成分 (删去重复成分后), 见表 1。获取化学成分作用靶点: 菊花 270 种、金银花 220 种、马齿苋 242 种 (剔除重复值后)。

2.2 AD的疾病靶点和Venn分析

本研究从 GeneCards 数据库获取与 AD 相关的基因靶点, 筛选后得到 4 682 个 AD 相关疾病基因。苋菊消疹汤有效活性成分的作用靶点与 AD 的主要疾病作用靶点取交集, 删除重复基因, 共得到 177 个药物-疾病交集靶点, 见图 1, 苋菊消疹汤治疗 AD “药物-疾病” 交集靶点韦恩图确定了苋菊消疹汤-特异性皮炎交集靶点 177 个。

表1 苋菊消疹汤的有效活性成分

Table 1. Effective active ingredients of Xianju Xiaozhen decoction

Mol ID	活性成分	中药	分子量	OB (%)	DL
MOL011802	(24R)-saringosterol	Juhua	428.77	39.36	0.79
MOL011816	[(1S,5S,7S)-7-acetoxy-5-isopropenyl-2,8-dimethylene-cyclodecyl] acetate	Juhua	320.47	37.02	0.19
MOL001689	acacetin	Juhua	284.28	34.97	0.24
MOL001790	linarin	Juhua	592.60	39.84	0.71
MOL003044	chryseriol	Juhua	300.28	35.85	0.27

续表1

Mol ID	活性成分	中药	分子量	OB (%)	DL
MOL000354	isorhamnetin	Juhua	316.28	49.60	0.31
MOL000422	kaempferol	Juhua	286.25	41.88	0.24
MOL005110	alpha.-ionene	Juhua	302.30	47.74	0.27
MOL000006	luteolin	Juhua	286.25	36.16	0.25
MOL000098	quercetin	Juhua	302.25	46.43	0.28
MOL000358	beta-sitosterol	Juhua	414.79	36.91	0.75
MOL001733	EUPATORIN	Juhua	344.34	30.23	0.37
MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	Juhua	412.77	36.08	0.76
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	Juhua	414.79	36.91	0.75
MOL002881	diosmetin	Juhua	300.28	31.14	0.27
MOL004328	naringenin	Juhua	272.27	59.29	0.21
MOL005229	artemetin	Juhua	388.40	49.55	0.48
MOL011319	truflex OBP	Juhua	334.50	43.74	0.24
MOL001439	arachidonic acid	Machixian	304.52	45.57	0.20
MOL003578	cycloartenol	Machixian	426.80	38.69	0.78
MOL002773	beta-carotene	Machixian	536.96	37.18	0.58
MOL000358	beta-sitosterol	Machixian	414.79	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	Machixian	286.25	41.88	0.24
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	Machixian	302.30	47.74	0.27
MOL000006	luteolin	Machixian	286.25	36.16	0.25
MOL006657	isobetanidin	Machixian	388.36	59.73	0.52
MOL006662	isobetanin_qt	Machixian	388.36	30.16	0.52
MOL000098	quercetin	Machixian	302.25	46.43	0.28
MOL001494	mandenol	Jiyinhua	308.56	42.00	0.19
MOL001495	ethyl linolenate	Jiyinhua	306.54	46.10	0.20
MOL002914	eriodictiol (flavanone)	Jiyinhua	288.27	41.35	0.24
MOL003006	(-)-(3R,8S,9R,9aS,10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2,3,9,9a,10,10a-hexahydro-5-oxo-5H,8H-pyrano[4,3-d]oxazolo[3,2-a]pyridine-3-carboxylic acid_qt	Jiyinhua	281.29	87.47	0.23
MOL003014	secologanic dibutylacetal_qt	Jiyinhua	384.57	53.65	0.29
MOL002773	beta-carotene	Jiyinhua	536.96	37.18	0.58
MOL003036	ZINC03978781	Jiyinhua	412.77	43.83	0.76
MOL003044	chryseriol	Jiyinhua	300.28	35.85	0.27
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	Jiyinhua	358.37	51.96	0.41
MOL003111	centauroside_qt	Jiyinhua	434.48	55.79	0.50
MOL003117	ioniceracetalides B_qt	Jiyinhua	314.37	61.19	0.19
MOL003128	dinethylsecologanoside	Jiyinhua	434.44	48.46	0.48
MOL000358	beta-sitosterol	Jiyinhua	414.79	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	Jiyinhua	286.25	41.88	0.24
MOL000449	stigmasterol	Jiyinhua	412.77	43.83	0.76
MOL000006	luteolin	Jiyinhua	286.25	36.16	0.25
MOL000098	quercetin	Jiyinhua	302.25	46.43	0.28

2.3 “药物-靶点-通路”网络分析

构建茺菊消疹汤活性成分与各通路作用靶点间的关系网络图，即“药物-疾病-通路”网络

图，并利用 network analyzer 分析网络图中各节点拓扑值，筛选出核心有效成分与核心靶点，见图 2。即圆形节点代表药物的活性成分，矩形为

靶点，倒三角为药物表示；节点的面积代表其度数，面积越大说明该节点越重要。其中，槲皮素（MOL000098）degree 为 113，betweenness 为 0.509 1，closeness 为 0.536 5，预测槲皮素为菟菊消疹汤治疗特异性皮炎的主要成分，其余相对重要成分依次为木犀草素、山奈酚、花生四烯酸、柚皮素、β-谷甾醇、β-胡萝卜素、刺槐黄素、异鼠李素等。

2.4 PPI网络分析

构建菟菊消疹汤的有效成分交集基因发挥抗AD作用的PPI网络图。菟菊消疹汤的全部活性成分与AD靶点关系图见图3A，根据degree值筛选出的前20个核心靶点网络图见图3B，其中连接度最高的前10位蛋白为：肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、IL-6、蛋白激酶B（Akt）1、IL-1β、白蛋白（albumin，ALB）、前列腺素内过氧化物合酶（prostaglandin-endoperoxide

synthase，PTGS）2、肿瘤蛋白53（tumor protein 53，TP53）、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3（cysteine aspartic acid specific protease-3，Caspase-3）、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、Jun 原癌基因（jun proto-oncogene，JUN），是菟菊消疹汤有效成分发挥抗AD作用的主要核心蛋白。

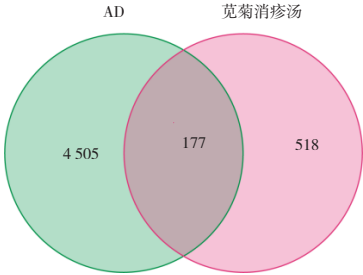


图1 菟菊消疹汤治疗AD“药物-疾病”交集靶点韦恩图
Figure 1. Venn diagram of the intersecting targets of the "drug-disease" in the treatment of AD with Xianju Xiaozhen decoction

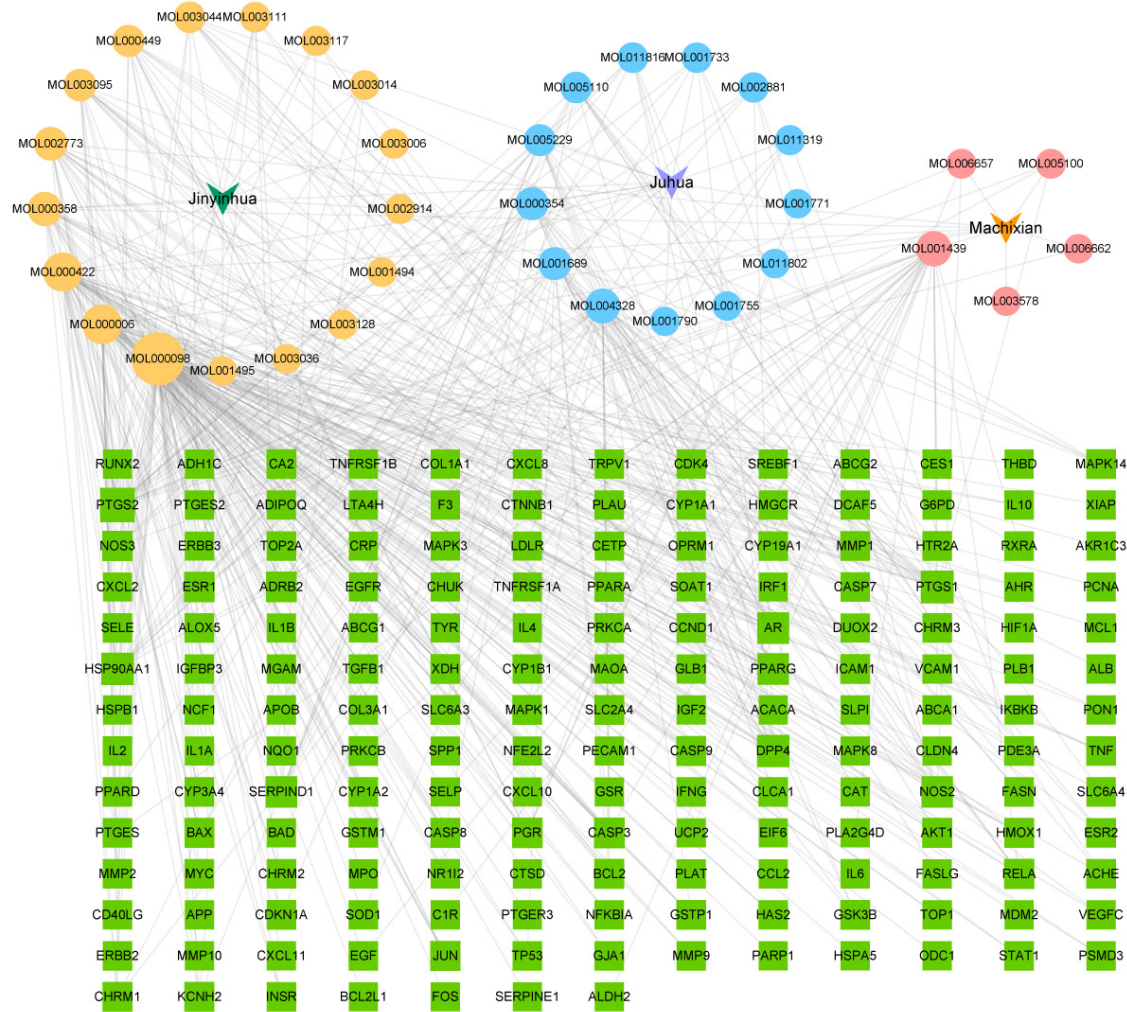


图2 “药物-靶点-通路”网络
Figure 2. "Drug-Target-Pathway" network

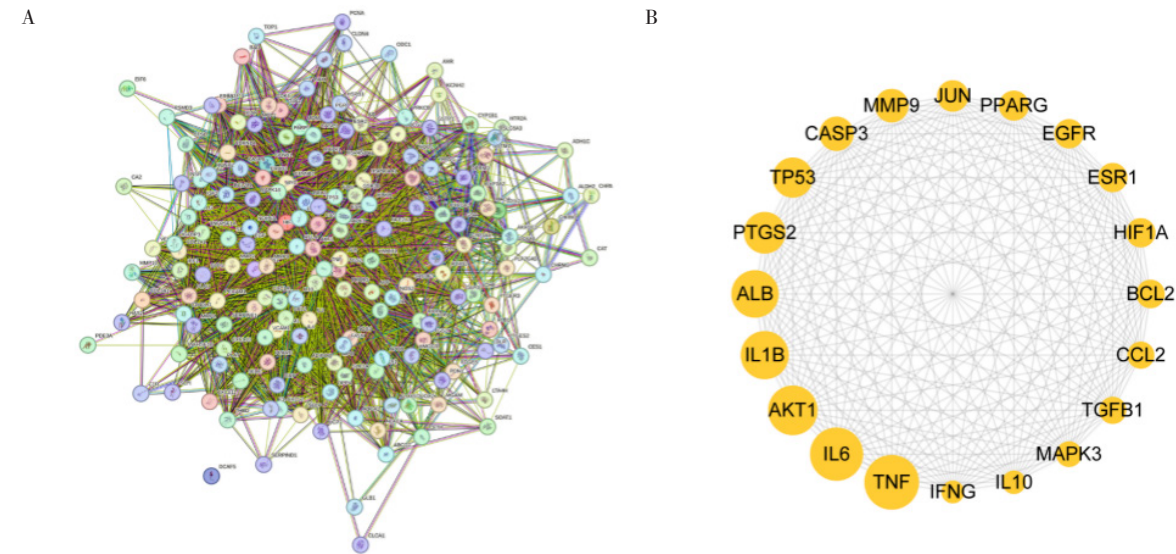


图3 PPI网络图
Figure 3. PPI network diagram

注：A. 菟菊消疹汤活性成分与AD靶点关系网络图；B. 核心靶点PPI。

2.5 GO功能分析及KEGG信号通路富集分析

对菟菊消疹汤活性成分-疾病作用的交集基因进行GO功能分析，共获得2830条GO功能条目，包括2498个BP、103个CC、229个MF。从中筛选出与AD作用相关且差异更显著的BP、CC、MF前10个条目。GO功能分析(图4A)显示，菟菊消疹汤活性成分发挥治疗AD的过程中，其

BP主要富集在对异种刺激的反应、对细菌来源的分子的反应等；CC主要富集在细胞膜、囊泡腔等；MF主要富集在核受体活性、转录因子活性等。KEGG信号通路富集分析(图4B)显示，主要通路包括TNF信号通路、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)-Akt信号通路、IL-17等免疫通路。

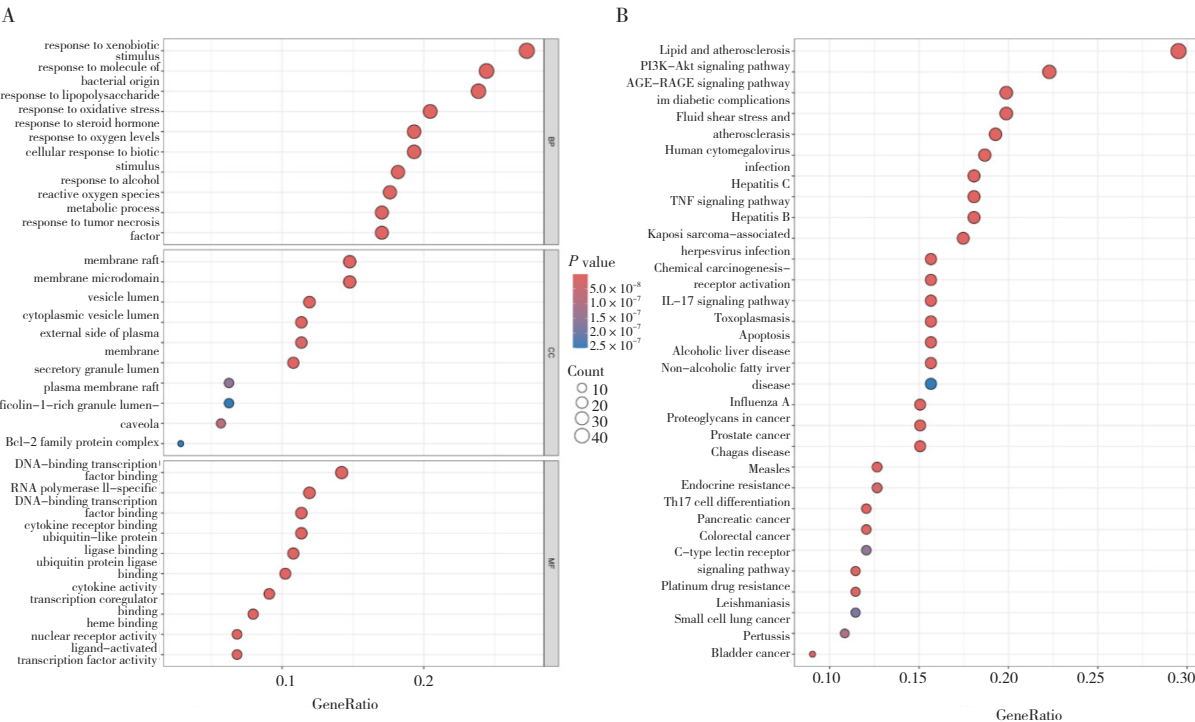


图4 GO和KEGG富集分析
Figure 4. GO and KEGG enrichment analysis

注：A. 菟菊消疹汤作用AD的GO分析；B. 菟菊消疹汤作用AD的KEGG分析。

2.6 分子对接分析

选择“药物-靶点-通路”网络图中前4位核心有效成分和蛋白作为配体小分子(木犀草素、槲皮素、山奈酚、花生四烯酸)和目标蛋白[PTGS2、PTGS1、90 kDa 热休克蛋白 α 1 (recombinant heat shock protein 90 kDa Alpha A1, HSP90AA1)、二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4) 开展分子对接。查询到 PTGS2 编码为 5FI9, PTGS1 编码为 6Y3C, HSP90AA1 编码为 1UY6, DPP4 编码为 1J2E, 并在 PyMOL 上进行受体前处理。结果表明, 筛选的核心成分与目标蛋白的结合能均小

于 -5 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。如图 5A, 核心成分与蛋白的分子对接热聚图, 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。其中, 木犀草素和 PTGS2 结合能为 -9.4 kcal/mol, 与 HSP90AA1 的结合能为 -9.3 kcal/mol, 是结合能最稳定的前两个蛋白, 选择这两个结合活性最强的核心靶点进行分子对接可视化, 具体的结合位点见图 5B~C。

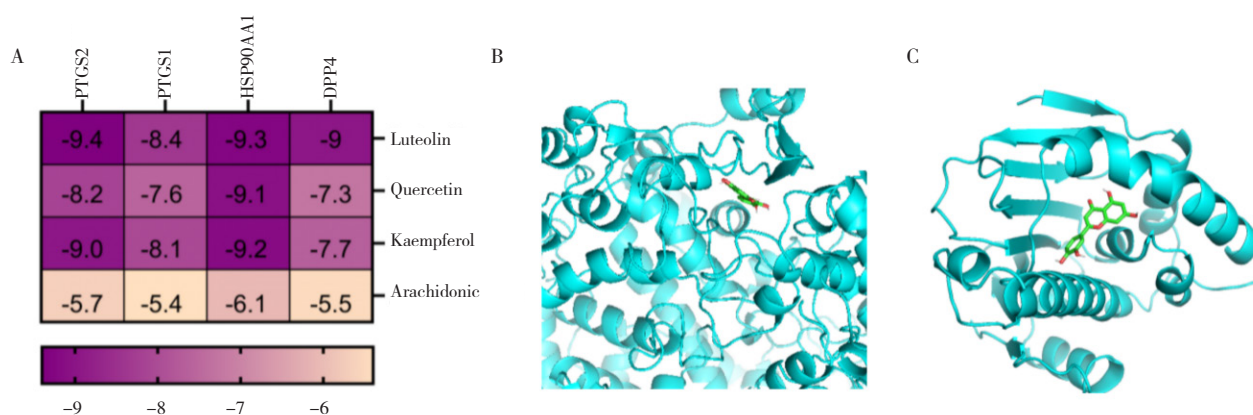


图5 分子对接热聚图分析和对接结构图

Figure 5. Analysis of the heatmap of molecular docking results and the docking structure diagram

注: A. 核心成分与蛋白的分子对接热聚图分析; B. 木犀草素与PTGS2的分子对接结构图; C. 木犀草素与HSP90AA1的分子对接结构图。

3 讨论

AD 作为慢性炎症性皮肤病疾病, 其病理特征表现为表皮屏障受损、Th2 型免疫应答亢进及瘙痒-搔抓恶性循环^[13]。在中医学中, AD 常常被称“奶癣”“胎敛疮”“四弯风”“湿疮”等。这些名称源于中医对疾病病因病机的认识, 认为该病的发生与“内外合邪”有关。所谓“内外合邪”, 是指外感之邪与内生之邪相互作用, 共同致病。外感之邪主要包括风、湿、热等, 而内生之邪则多源于人体阴阳失衡、气血失调, 如痰饮、瘀血、内热等, 两者共同作用于皮肤腠理, 形成湿热搏结, 最终引发瘙痒和慢性炎症^[14]。因此, 中医治疗 AD 主要采用健脾祛湿、祛风止痒、清热原则^[15]。中药由于其多靶点、多途径、多效性的特点, 可有效祛除内外病邪, 通过辨证论治的组方方法增强人体正气, 改善并纠正过敏体质, 调节免疫功能, 使机体对外界适应性逐渐增强, 恢复自稳调节机制, 维持内环境稳定^[16-17]。

菟菊消疹汤由菊花、金银花和马齿苋组成, 具有清热解毒、利湿止痒的功效。通过网络药理学和分子对接技术筛选出 35 种有效活性成分, 其中槲皮素、木犀草素和山奈酚为核心成分, 均为核心类天然黄酮化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗过敏作用^[18]。槲皮素通过调节 Th1/Th2 平衡, 抑制 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒, 阻断核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 减少 IL-4、IL-13 等促炎因子释放, 同时降低氧化应激和免疫失衡, 发挥抗 AD 作用^[19]。木犀草素同样抑制肥大细胞活化, 抑制 NF- κ B、Janus 激酶-信号转导和转录激活因子 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT) 等信号通路, 并降低 JAK 磷酸化, 减少炎症介质生成, 并通过抑制转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) /Smad 通路缓解皮肤纤维化^[20-21]。山奈酚则显著抑制炎症细胞浸润和促炎因子表达, 同时修复皮肤屏障功能, 减少氧化应激损伤^[22]。此外, 山奈酚通过抑制胸腺基质淋巴细胞生成素介导的 2 型炎症反

应,减少 IL-4 和 IL-13 的生成,改善 AD 样皮炎症状^[23]。

HSP90AA1 作为分子伴侣蛋白,通过维持靶蛋白构象稳定性参与细胞应激反应。研究证实其通过调控 PI3K-Akt 信号维持 Akt 稳定性,调控 NF- κ B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 轴,抑制 IL-6、TNF- α 释放并促进表皮修复,影响血管生成与缺氧适应,在 AD 慢性炎症微环境调控中发挥关键作用^[24]。PTGS1 和 PTGS2 作为花生四烯酸代谢通路的关键限速酶,催化前列腺素合成,介导瘙痒信号传递与皮肤屏障破坏^[25]。抑制 PTGS1/2 活性可阻断促炎介质(如 PGE2)释放,从而缓解 AD 的炎症级联反应。DPP4 除参与葡萄糖代谢外,可通过切割趋化因子控 T 细胞迁移与活化,影响 Th1/Th2 免疫失衡,在 AD 免疫调节网络中具有双重作用^[26]。GO 分析显示,菟菊消疹汤作用靶点显著富集于对异种刺激的反应、对细菌来源的分子的反应、核受体活性、转录因子活性等。KEGG 富集分析 PI3K-Akt 信号通路,即 HSP90AA1 通过稳定 Akt 激酶构象,调控下游 NF- κ B 与 mTORC1 信号轴,抑制促炎因子(IL-6、TNF- α)释放并促进表皮修复;TNF 信号通路下调 TNF 受体 1-TNF 受体相关因子 2 复合体形成,抑制 I κ B α 降解及 NF- κ B 核转位,阻断炎症正反馈环路;IL-17 信号通路干预 Act1-TNF 受体相关因子 6 相互作用,减少角质形成细胞中 β -防御素过度表达,缓解 AD 慢性皮肤屏障损伤等等^[27-32]。尽管具体作用机制和人体疗效仍需进一步验证,但菟菊消疹汤凭借其多靶点和多通路的协同作用,显示出良好的治疗 AD 潜力。

菟菊消疹汤作为院内协定方,在临床中表现出起效快、安全性高的特点,尤其适用于急性期湿热型 AD。本研究通过网络药理学和分子对接技术,初步揭示菟菊消疹汤在治疗 AD 中的潜在作用机制:以槲皮素、木犀草素、山奈酚等核心成分协同抑制 Th2 型炎症、修复皮肤屏障。作用于 AD 的关键靶点 HSP90AA1、PTGS1/2、DPP4 等调控 PI3K-Akt、TNF 等通路,阻断瘙痒-炎症恶性循环。然而,由于数据库来源和算法存在差异,研究结论仍需进一步通过分子实验和动物模型加以验证^[33]。未来研究可进一步探讨菟菊消疹汤在临床应用中的有效性和安全性,特别是其多

靶点、多通路的协同作用机制,为 AD 的中医药临床治疗提供更充实的依据。然而,由于数据库来源和算法存在差异,其具体作用机制仍需通过动物实验和临床试验进一步验证,尤其是多成分协同效应,需要明确槲皮素、木犀草素等成分的体内药动学相互作用^[33]。未来研究应结合代谢组学、蛋白质组学等技术,深入解析其多靶点调控网络,并通过随机对照试验验证疗效,为 AD 的中医药治疗提供更高级别的循证医学证据。

参考文献

- Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(5): 1145-1154. DOI: [10.1016/j.jaci.2022.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023).
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2019, 40(2): 84-92. DOI: [10.2500/aap.2019.40.4202](https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202).
- Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(12): e15901. DOI: [10.1111/dth.15901](https://doi.org/10.1111/dth.15901).
- Afshari M, Kolackova M, Rosecka M, et al. Unraveling the skin: a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1361005. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1361005](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361005).
- 于晓倩, 冷晓杰, 邢宇玲, 等. 调气养血汤治疗特异性皮炎患儿临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 109-112. [Yu XQ, Leng XJ, Xing YL, et al. Clinical study of Tiaoqi Yangxue decoction in treatment of children with specific dermatitis[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 42(11): 109-112.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.022](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2024.11.022).
- Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Emerging treatment options in atopic dermatitis: systemic therapies[J]. *Dermatology*, 2017, 233(5): 344-357. DOI: [10.1159/000484406](https://doi.org/10.1159/000484406).
- Yan F, Li F, Liu J, et al. The formulae and biologically active ingredients of Chinese herbal medicines for the treatment of atopic dermatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110142. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110142](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110142).
- Nie W, Fu H, Zhang Y, et al. Chinese herbal medicine and their active ingredients involved in the treatment of atopic dermatitis related signaling pathways[J]. *Phytother Res*, 2025, 39(2): 1190-1237. DOI: [10.1002/ptr.8409](https://doi.org/10.1002/ptr.8409). Epub 2025Jan7.
- Hon KL, Chu S, Leung AKC, et al. Atopic dermatitis: conventional and integrative medicine[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2022, 18(2): 84-96. DOI: [10.2174/1573396317666210716152325](https://doi.org/10.2174/1573396317666210716152325).
- 聂文凯, 徐颖, 于宗睿, 等. 基于网络药理学探讨绿原酸治疗特异性皮炎的作用机制[J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(2): 91-103. [Nie WK, Xu Y, Yu ZR, et al. Study on mechanisms of chlorogenic acid in treating atopic dermatitis based on network pharmacology[J]. *Journal of Guangdong*

- Pharmaceutical University, 2024, 40(2): 91–103.] DOI: [10.16809/j.cnki.2096-3653.2023120601](https://doi.org/10.16809/j.cnki.2096-3653.2023120601).
- 11 Cai X, Sun X, Liu L, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for atopic dermatitis: evidence from eight high-quality randomized placebo-controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927304. DOI: [10.3389/fphar.2022.927304](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.927304).
 - 12 Wang MC, Chou YT, Kao MC, et al. Topical Chinese herbal medicine in treating atopic dermatitis (eczema): a systematic review and meta-analysis with core herbs exploration[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116790. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116790](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116790).
 - 13 He Q, Xie X, Chen Q, et al. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1342810. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1342810](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342810).
 - 14 Feng H, Qin Y, Li Y, et al. Research trend and future perspectives of traditional chinese medicine for atopic dermatitis from 2004 to 2023: a bibliometric analysis[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2024, 17: 2595–2613. DOI: [10.2147/CCID.S479632](https://doi.org/10.2147/CCID.S479632).
 - 15 万良玉. 特异性皮炎患者健康素养现状及其相关危险因素分析[J]. *临床护理杂志*, 2023, 22(5): 31–34. [Wan LY. Analysis of the current health literacy status and related risk factors of patients with atopic dermatitis[J]. *Journal of Clinical Nursing*, 2023, 22(5): 31–34.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8933.2023.05.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8933.2023.05.010).
 - 16 巩欢欢, 郭砚. 特异性皮炎发病机制及治疗研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(6): 8916–8922. [Gong HH, Guo Y. Research progress on pathogenesis and treatment of atopic dermatitis[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2023, 13(6): 8916–8922.] DOI: [10.12677/ACM.2023.1361247](https://doi.org/10.12677/ACM.2023.1361247).
 - 17 周杰, 陈曙光, 宋志强. 特异性免疫疗法治疗特应性皮炎[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(1): 76–81. [Zhou J, Chen SG, Song ZQ. Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis[J]. *Chinese Journal of Clinical Immunology and Allergy*, 2021, 15(1): 76–81.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-8705.2021.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-8705.2021.01.014).
 - 18 Rakha A, Umar N, Rabail R, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113945. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.113945](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113945).
 - 19 Jafarinia M, Hosseini MS, Kasiri N, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16: 36. DOI: [10.1186/s13223-020-00434-0](https://doi.org/10.1186/s13223-020-00434-0).
 - 20 Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108612. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.108612](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108612).
 - 21 Gendrisch F, Esser PR, Schempp CM, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 170–180. DOI: [10.1002/biof.1699](https://doi.org/10.1002/biof.1699).
 - 22 Nasanbat B, Uchiyama A, Amalia SN, et al. Kaempferol therapy improved MC903 induced-atopic dermatitis in a mouse by suppressing TSLP, oxidative stress, and type 2 inflammation[J]. *J Dermatol Sci*, 2023, 111(3): 93–100. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2023.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2023.06.008).
 - 23 Lee HS, Jeong GS. Therapeutic effect of kaempferol on atopic dermatitis by attenuation of T cell activity via interaction with multidrug resistance-associated protein 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(8): 1772–1788. DOI: [10.1111/bph.15396](https://doi.org/10.1111/bph.15396).
 - 24 Li Y, Dong M, Qin H, et al. Mulberrin suppresses gastric cancer progression and enhances chemosensitivity to oxaliplatin through HSP90AA1/PI3K/AKT axis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156441. DOI: [10.1016/j.phymed.2025.156441](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156441).
 - 25 Biernacki M, Skrzydlewska E. Metabolic pathways of eicosanoids—derivatives of arachidonic acid and their significance in skin[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 7. DOI: [10.1186/s11658-025-00685-y](https://doi.org/10.1186/s11658-025-00685-y).
 - 26 Maintz L, Welchowski T, Herrmann N, et al. IL-13, periostin and dipeptidyl-peptidase-4 reveal endotype-phenotype associations in atopic dermatitis[J]. *Allergy*, 2023. DOI: [10.1111/all.15647](https://doi.org/10.1111/all.15647).
 - 27 Hu W, Wang Y, Zhou Y, et al. Exploration of the mechanism of Lithospermum erythrorhizon oil in treating atopic dermatitis based on network pharmacology and experimental validation of the PI3K-Akt pathway regulation[J]. *Heliyon*, 2025, 11(2): e41707. DOI: [10.1016/j.heliyon.2025.e41707](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41707).
 - 28 Chen S, Li C, Tu Z, et al. Off-label use of baricitinib improves moderate and severe atopic dermatitis in China through inhibiting MAPK and PI3K/Akt/mTOR pathway via targeting JAK-STAT signaling of CD4⁺ cells[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1324892. DOI: [10.3389/fphar.2024.1324892](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1324892).
 - 29 Roy T, Boateng ST, Uddin MB, et al. The PI3K-Akt-mTOR and associated signaling pathways as molecular drivers of immune-mediated inflammatory skin diseases: update on therapeutic strategy using natural and synthetic compounds[J]. *Cells*, 2023, (12): 1671. DOI: [10.3390/cells12121671](https://doi.org/10.3390/cells12121671).
 - 30 Chovatiya R, Hawkes JE, DiRuggiero D, et al. Type 2 inflammation and its role in dermatologic diseases[J]. *Int J Dermatol*, 2025, 64(6): 978–991. DOI: [10.1111/ijd.17707](https://doi.org/10.1111/ijd.17707).
 - 31 Fyhrquist N, Yang Y, Karisola P, et al. Endotypes of atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 5: S0091–6749(25)00260–X. DOI: [10.1016/j.jaci.2025.02.029](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.02.029).
 - 32 顾雪梅, 汪洁, 吕志阳, 等. 基于网络药理学及分子对接研究盐酸小檗碱治疗特应性皮炎的作用机制[J]. *天津化工*, 2023, 37(2): 31–34. [Gu XM, Wang J, Lu ZY, et al. Mechanism of action of berberine hydrochloride in treating specific dermatitis based on network pharmacology and molecular docking research[J]. *Tianjin Chemical Industry*, 2023, 37(2): 31–34.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1267.2023.02.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1267.2023.02.010).
 - 33 Wang T, You W, Zhao L, et al. Network pharmacology revealed the mechanisms of action of lithospermum erythrorhizon sieb on atopic dermatitis[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 16: 651–658. DOI: [10.2147/CCID.S403736](https://doi.org/10.2147/CCID.S403736).

收稿日期: 2025 年 03 月 31 日 修回日期: 2025 年 05 月 06 日
 本文编辑: 桂裕亮 马琳璐