

基于UPLC-MS/MS和网络药理学结合分子对接探讨润燥止痒胶囊治疗特应性皮炎的作用机制



侯苏悦¹, 李蒙蒙¹, 吴桂娟¹, 王 春², 汤 柳^{1,3}

1. 武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)
2. 抗炎免疫药物教育部重点实验室 (安徽医科大学) (合肥 230032)
3. 安徽省中药复方重点实验室 (安徽中医药大学) (合肥 230012)

【摘要】目的 综合运用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS)、网络药理学及分子对接技术, 系统探讨润燥止痒胶囊治疗特应性皮炎 (AD) 的潜在作用机制, 为其临床应用提供科学依据。**方法** 采用 UPLC-MS/MS 鉴定润燥止痒胶囊中的化学成分; 通过 SwissTargetPrediction 预测药物成分靶点; 从 GeneCards、DisGeNET 和 OMIM 等数据库获取 AD 相关疾病靶点; 利用 Venny 2.1 获取药物与疾病的交集靶点, 并借助 Cytoscape 3.9.0 构建“药物-成分-疾病-靶点”网络以筛选核心活性成分; 通过 STRING 数据库构建蛋白质互作 (PPI) 网络, 结合 Cytoscape 3.9.0 进行拓扑分析筛选关键靶点; 采用 DAVID 数据库进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析; 最后通过分子对接验证核心成分与关键靶点的结合活性。**结果** 共鉴定出 202 个化学成分, 其中黄酮类、生物碱类及酚酸类化合物占比超过 50%; 获得润燥止痒胶囊与 AD 的交集靶点 370 个; 筛选出荜花素、异橙黄酮、桑黄素等 10 个关键成分; PPI 网络拓扑分析得出肿瘤坏死因子 (TNF)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、白细胞介素 1 β (IL1 β)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 等 20 个核心靶点; KEGG 富集分析提示润燥止痒胶囊可能通过调控晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分化等信号通路改善 AD; 分子对接结果表明活性成分与核心靶点之间具有良好的结合能力。**结论** 润燥止痒胶囊中的关键成分如荜花素、异橙黄酮和桑黄素等可能通过作用于 AGE-RAGE 通路中的 AKT1、STAT3 等核心靶点, 从而发挥治疗 AD 的作用, 为该药的深入机制研究及临床应用提供了理论依据。

【关键词】 润燥止痒胶囊; 特应性皮炎; 超高效液相色谱-串联质谱; 网络药理学; 作用机制

【中图分类号】 R285

【文献标识码】 A

Study on the mechanism of Runzao Zhiyang capsule in the treatment of atopic dermatitis based on UPLC-MS/MS and network pharmacology combined with molecular docking

HOU Suyue¹, LI Mengmeng¹, WU Guijuan¹, WANG Chun², TANG Liu^{1,3}

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. The Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504006

基金项目: 抗炎免疫药物教育部重点实验室 (安徽医科大学) 开放基金 (KFJJ-2024-06); 安徽省中药复方重点实验室 (安徽中医药大学) 开放课题 (2025AKLCMF03); 中华国际医学交流基金会-中华医学会临床药学会临床药学科研基金 (Z-2021-46-2101)

通信作者: 汤柳, 博士, 副主任药师, Email: tangliu900402@whu.edu.cn

3. Anhui Provincial Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Compounds, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

Corresponding author: TANG Liu, Email: tangliu900402@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically explore the underlying mechanisms of Runzao Zhiyang capsule against atopic dermatitis (AD) using ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), network pharmacology and molecular docking, and provide a scientific basis for its clinical use. **Methods** The chemical constituents in Runzao Zhuyao capsule were identified by UPLC-MS/MS. The SwissTargetPrediction platform was used to predict the component targets. The disease-related targets of AD were sourced from GeneCards, DisGeNET, and OMIM. The Venny 2.1.0 online tool was employed to obtain the intersection targets of drugs and diseases, and the “drug-component-disease-target” network diagram was further constructed with Cytoscape 3.9.0 software to identify the core active components. STRING database and Cytoscape 3.9.0 software were employed to build a protein-protein interaction (PPI) network and to screened out the core targets. DAVID was used for GO annotation and KEGG pathway enrichment analysis. Molecular docking further verified the binding activity between core components and targets. **Results** A total of 202 chemical components had been identified, with flavonoids, alkaloids, and phenolic acids accounting for over 50%. 370 intersecting targets between Runzao Zhiyang capsule and AD were obtained, and 10 key components including naringenin, isoquercetin, and quercetin were screened out. Twenty core targets such as TNF, AKT1, IL1B, and EGFR were screened out through the topological analysis of the PPI network. The KEGG pathway enrichment analysis showed that Runzao Zhiyang capsule mainly act on signaling pathways such as the AGE-RAGE signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and Th17 cell differentiation pathway, thus improving AD. Molecular docking simulation confirmed that the active components have good binding affinity with the core targets. **Conclusion** The identified key components in Runzao-Zhiyang capsules, such as genkwanin, isosinensetin, and morin, might improve AD by modulating core targets including TNF and AKT1 in the AGE-RAGE signaling pathway, thus providing directions and theoretical basis for the in-depth investigation of its underlying mechanisms.

【Keywords】 Runzao Zhiyang capsule; Atopic dermatitis; Ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; Network Pharmacology; Mechanisms

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种由免疫系统异常、炎症介质释放、易感基因及环境因素相互作用所引发的慢性、复发性、炎症性皮肤病^[1-2]。该病影响全球约 15%~20% 的儿童和 10% 的成年人, 不仅显著降低患者的生活质量与心理健康水平, 其疾病负担在非致死性皮肤病中亦居于首位^[3-4]。当前临床治疗以糖皮质激素和免疫抑制剂为主, 但存在疗效欠佳、副作用较大等局限^[5]。因此, 开发疗效确切、复发率低且毒副作用小的治疗策略或药物已成为亟待解决的临床关键问题。

近年来, 随着中医药研究与应用不断深入, 越来越多的研究表明, 中医药在治疗 AD 及预防其复发方面, 相较于单纯使用西药, 显示出更为显著的疗效, 且不良反应明显减少。中医学认为, AD 的核心病机在于脾失健运、湿热内蕴、血虚风燥、肌肤失养, 治疗应以健脾利湿、清热祛风为主要原则^[6-7]。润燥止痒胶囊是一种源于苗族

民间验方的中成药, 由生何首乌、制何首乌、生地黄、桑叶、苦参和红活麻共 6 味药材组成, 味微苦, 具有养血滋阴、祛风止痒、润肠通便之功效, 适用于血虚风燥及风热蕴阻所致的皮肤瘙痒类疾病^[8]。一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验表明, 该胶囊对轻中度慢性湿疹具有良好的治疗效果, 并可有效降低复发率与不良事件发生^[9]。国内学者还发现, 润燥止痒胶囊与润肤剂 (如凡士林乳膏) 或 NB-UVB (Narrow Band Ultra Violet B light) 光疗联合应用可产生协同增效作用, 进一步提升治疗效率^[10-11]。

然而, 润燥止痒胶囊所含药味众多、成分复杂, 目前国内外针对该药在 AD 治疗中的研究仍主要集中于临床疗效验证层面, 其发挥治疗作用的药效物质基础及深层药理学机制尚不明确。因此, 本研究拟采用超高效液相色谱-串联质谱 (ultra-performance liquid

chromatography–tandem mass spectrometry, UPLC–MS/MS) 与网络药理学相结合的方法, 系统筛选润燥止痒胶囊中的关键活性成分及其作用靶点, 深入探讨该药改善 AD 的药效物质基础及潜在作用机制, 以期为后续相关研究与应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

Acquity UPLC (美国 Waters 公司) 串联 QTRAP 6500 Plus 型高灵敏度质谱仪 (美国 SCIEX 公司); MM400 型高通量组织研磨仪 (德国 RETSCH 公司); VORTEX-5 型涡旋混合器 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); 5424R 型台式高速冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司)。

1.2 主要药品与试剂

润燥止痒胶囊 [国药集团同济堂 (贵州) 制药有限公司, 规格: 0.5 g, 批号: 230305]; 甲醇和乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为超纯水。

1.3 润燥止痒胶囊的体外化学成分分析

1.3.1 供试品溶液的配制

精密称取本品内容物 150 mg, 置于 2 mL 加厚研磨管中, 加入 1 mL 经 4℃ 预冷的提取液 (甲醇: 水 = 7:3, v/v)。将所得混悬液置于组织研磨仪中, 4℃ 条件下以 50 Hz 频率研磨 5 min。研磨结束后, 将样本提取液于 4℃、13 000 × g 离心 10 min, 取上清液 800 μL, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 滤液置于 4℃ 条件下保存、备用。

1.3.2 色谱条件

采用 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A)–0.1% 甲酸乙腈溶液 (B), 梯度洗脱 (0~2 min, 5% B; 2~22 min, 5%→95% B; 22~27 min, 95% B; 27~27.1 min, 95%→5% B; 27.1~30 min, 5% B); 流速为 0.3 mL/min; 柱温为 40℃; 进样量为 2 μL。

1.3.3 质谱条件

采用电喷雾离子源, 分别在正、负离子模式下进行检测。主要参数设置如下: 离子源温度 500℃; 离子喷雾电压正模式为 4 500 V、负模式为 -4 500 V; 离子源气体 I、气体 II 及气帘气分别为 40、40、20 psi; 碰撞气 (氮气) 设置为中等。针对各多反应监测 (multiple reaction monitoring,

MRM) 离子对, 经优化确定去簇电压与碰撞能。根据各时段内代谢物的洗脱情况, 分别监测相应的 MRM 离子对。

1.4 网络药理学

1.4.1 成分靶点的预测

首先通过 PubChem 数据库获取润燥止痒胶囊中各化学成分的 SMILES 号, 随后将其导入 SwissTargetPrediction 平台 (<http://swisstargetprediction.ch/>), 筛选出 probability 大于 0 的靶点作为化合物潜在作用靶点。最后, 整合所有化合物的预测靶点并进行去重处理, 得到润燥止痒胶囊相关的候选靶点集合。

1.4.2 AD 相关靶点的获取

以 “atopic dermatitis” 和 “atopic eczema” 为关键词, 在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/search>) 及 OMIM (<https://www.omim.org>) 数据库中进行检索, 挖掘与 AD 相关的潜在靶点。将所有检索结果汇总至 Excel 文件中, 经整合与去重, 最终获得 AD 疾病靶点集合。

1.4.3 交集靶点的获取以及 “药物–成分–疾病–靶点” 网络图的构建

首先采用 Venny 2.1.0 工具绘制润燥止痒胶囊成分预测靶点与 AD 疾病靶点的 Venn 图, 从中提取共同作用靶点。随后, 运用 Cytoscape 3.9.0 软件构建 “药物–成分–疾病–靶点” 互作网络, 并借助 CytoNCA 插件进行拓扑分析, 计算包括度中心性 (degree centrality, DC)、接近中心性 (closeness centrality, CC) 和中介中心性 (betweenness centrality, BC) 在内的多项参数。节点大小与颜色深度根据 degree 值由高至低依次排序, 以此识别润燥止痒胶囊中治疗 AD 的核心活性成分。

1.4.4 靶蛋白相互作用网络构建

将药物–交集靶点对应的基因上传至 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 构建蛋白质相互作用 (protein–protein interaction, PPI) 网络, 物种设置为 “Homo sapiens”, 最小互作置信度设为 0.7, 其余参数默认, 以保证结果可靠性。将获得的 PPI 数据以 TSV 格式导出, 并导入 Cytoscape 3.9.0 实现可视化。进一步借助 CytoHubba 和 MCODE 插件挖掘 PPI 网络中的核心基因: 通过 CytoHubba 计算各节点的 degree 值, 选取 degree 值最高的前 20 个节点构建 Hub 基因网络; MCODE 用于识别

网络中高度连通的蛋白模块，从而筛选润燥止痒胶囊抗 AD 的关键靶点。

1.4.5 GO和KEGG通路分析

将润燥止痒胶囊治疗 AD 的潜在靶点导入 DAVID 在线数据库，进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路注释。基因标识符选用“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”，物种设置为“Homo sapiens”。通过 DAVID 6.8，从生物过程（biological process, BP）、细胞成分（cellular component, CC）和分子功能（molecular function, MF）3 个维度对靶点基因功能进行系统性注释。选取 GO 三大类别中富集显著性排名前 10 的条目（ $P < 0.01$ ），以及 KEGG 通路中排名前 30 的条目（ $P < 0.01$ ），并进行可视化展示，以揭示润燥止痒胶囊治疗 AD 的关键生物学过程与信号通路机制。

1.5 分子对接

首先从 PubChem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）中检索并下载润燥止痒胶囊活性成分的 3D 结构，利用 OpenBabel 2.4.1 将其转换为 mol2 格式；同时从 PDB 数据库（<http://www.rcsb.org/>）获取核心靶点蛋白的晶体结构。对小分子配体和靶点蛋白进行加氢、补电荷等预处理后，采用 AutoDock Vina 1.5.6 进行分子对接，最后通过 PyMOL 软件对结合能最低的最优对接构象进行可视化分析。

2 结果

2.1 润燥止痒胶囊的体外化学成分分析

经 UPLC-MS/MS 分析，结合 Analyst[®] 软件处理质谱数据，并依托自建广靶数据库对润燥止痒胶囊进行化学成分鉴定，共定性出 202 个化合物，可分为黄酮类、生物碱、酚酸类、萜类、木脂素和香豆素、酯类、甾体、氨基酸、糖类、嘌呤及核苷酸等 10 大类（图 1A）。其中，黄酮类、生物碱和酚酸类成分占总成分比例超过 50%，仅黄酮类化合物占比即接近 30%。正、负离子模式下的总离子流图见图 1B 和图 1C。

2.2 化合物靶点与疾病相关靶点

基于 UPLC-MS/MS 鉴定结果，从润燥止痒胶囊中共鉴定出 202 个化学成分，并通过 SwissTargetPrediction 数据库搜集各成分的潜在作用靶点。经整合与去重后，共获得 1 097 个与润燥止痒胶囊相关的靶点。

进一步从 GeneCards、DisGeNET 及 OMIM

数据库中筛选与 AD 密切相关的疾病靶点，合并去重后共得到 3 174 个 AD 相关靶点。随后，利用 Venny 2.1 工具将药物靶点与疾病靶点取交集，最终获得 370 个共同靶点（图 2），这些交集靶点被视为润燥止痒胶囊治疗 AD 的潜在作用靶点。

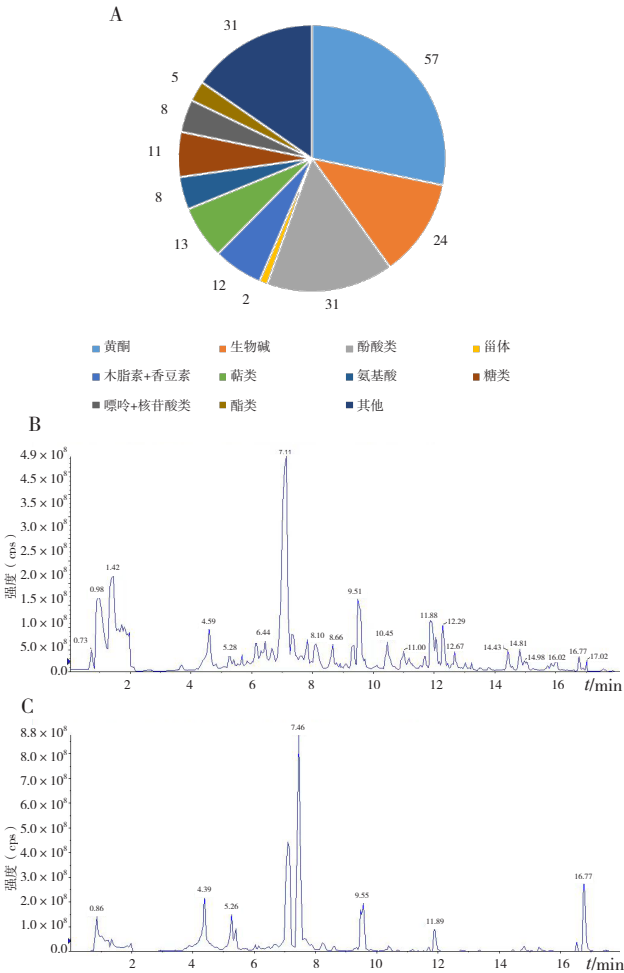


图1 润燥止痒胶囊各成分比例分布（A）以及正（B）、负（C）离子模式下的总离子流图

Figure 1. Proportion distribution of each component in Runzao Zhiyang capsule (A) and total ion chromatogram in positive (B) and negative (C) ion modes

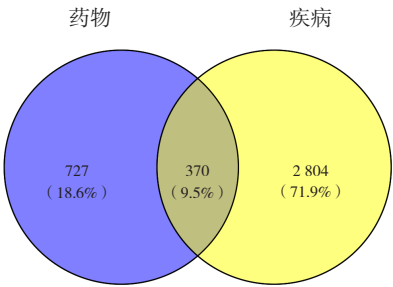


图2 药物成分与AD的共同靶点Venn图

Figure 2. Venn diagram of the intersection targets between the identified components and AD

2.3 “润燥止痒胶囊-化学成分-共有靶点-AD”网络图的绘制及分析

使用 Cytoscape 3.9.0 构建“润燥止痒胶囊-化学成分-共有靶点-AD”相互作用网络，并通过内置分析工具计算各节点的 degree 值，degree 值排名前 10 的化合物见表 1。其中，羌花素、异橙黄酮与桑黄素属于黄酮类化合物。

2.4 核心靶点及网络相互作用

将 370 个交集靶点基因导入 STRING 数据库，以“Homo sapiens”为物种、置信度 0.4 进行 PPI 预测，结果以 TSV 格式导出并导入 Cytoscape 3.9.0 构建 PPI 网络。通过拓扑分析，以节点的 degree 值控制其大小与颜色，可视化结果见图 3。该网络中 degree 值排名前 10 的核心靶点依次为：

TNF、AKT1、GAPDH、IL1B、ALB、EGFR、STAT3、SRC、BCL2 和 NFKB1，具体见表 2。

表1 润燥止痒胶囊抗AD的关键成分
Table 1. The key components of Runzao Zhiyang capsule against AD

序号	化合物名称	分子式	degree值
1	羌花素 (genkwanin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	52
2	桉木酮 (alnustone)	C ₁₉ H ₁₈ O	48
3	阿魏酰章鱼胺 (feruloyloctopamine)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅	46
4	五味子丙素 (schisandrin C)	C ₂₂ H ₂₄ O ₆	45
5	异紫堇定碱[S-isocorydine(+)]	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	45
6	6-姜烯酚 (6-shogaol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	45
7	异橙黄酮 (isosinensetin)	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	44
8	二氢辣椒素 (dihydrocapsaicin)	C ₁₈ H ₂₉ NO ₃	44
9	紫胶桐酸 (aleuritic acid)	C ₁₆ H ₃₂ O ₅	44
10	桑黄素 (morin)	C ₁₅ H ₁₂ O ⁸	44

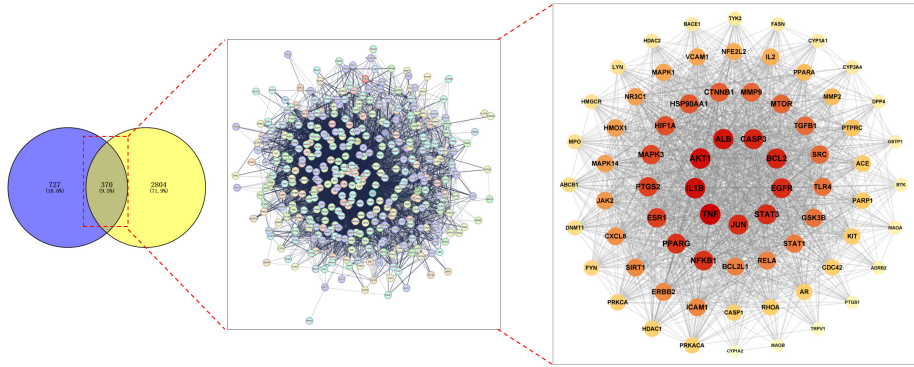


图3 润燥止痒胶囊抗AD核心靶点PPI网络图

Figure 3. PPI network of the core targets of Runzao Zhiyang capsule in treatment of AD

表2 润燥止痒胶囊抗AD的核心靶点

Table 2. The core targets of Runzao Zhiyang capsule against AD

序号	靶点名称	UniProt ID	degree值
1	肿瘤坏死因子 (TNF)	P01375	219
2	丝氨酸/苏氨酸激酶1 (AKT1)	P31749	200
3	甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)	P04406	199
4	白细胞介素1β (IL1B)	P01584	198
5	白蛋白 (ALB)	P02768	180
6	表皮生长因子受体 (EGFR)	P00533	170
7	信号转导和转录激活因子3 (STAT3)	P40763	169
8	Src原癌基因 (SRC)	P12931	166
9	B细胞淋巴瘤/白血病-2基因 (BCL2)	P10415	159
10	核因子κB亚基1 (NFKB1)	P19838	152
11	半胱天冬酶-3 (CASP3)	P42574	151
12	儿茶素β1 (CTNNB1)	P35222	145
13	基质金属蛋白酶9 (MMP9)	P14780	140
14	前列腺素内过氧化物合酶2 (PTGS2)	P35354	139
15	转化生长因子β1 (TGFB1)	P01137	139
16	丝裂原活化蛋白激酶3 (MAPK3)	P27361	138
17	缺氧诱导因子1亚基α (HIF1A)	Q16665	136
18	热休克蛋白90α家族A类成员 (1HSP90AA1)	P07900	134
19	Jun原癌基因蛋白 (JUN)	P05412	134
20	雌激素受体1 (ESR1)	P03372	134

2.5 GO富集分析与KEGG通路富集分析

2.5.1 GO富集分析

选取药物-疾病交集基因，利用 DAVID 数据库进行 GO 功能富集分析，以 $P < 0.01$ 为显著性阈值，共筛选出 806 条 GO 条目，包括 BP 589 条、CC 81 条和 MF 136 条。按 P 由小到大排序，图 4 展示了 GO 富集分析中排名前 10 的条目。其中主要涉及 BP 有炎症反应 (inflammatory response)、蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、细胞质钙离子浓度的正向调控 (positive regulation of cytosolic calcium ion concentration)、对外源性刺激的反应 (response to xenobiotic stimulus)、对脂多糖的反应 (response to lipopolysaccharide) 等。CC 有质膜 (plasma membrane)、质膜的整合成分 (integral component of plasma membrane)、细胞质基质 (cytosol) 等。MF 有蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (protein serine/threonine/tyrosine kinase activity)、蛋白质酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity)、内肽酶活性 (endopeptidase activity) 等。

2.5.2 KEGG通路富集分析

利用 DAVID 数据库进行 KEGG 通路富集分析，以 $P < 0.01$ 为阈值共筛选出 160 条显著通路。选取其中 P 值排名前 30 的条目绘制气泡图 (图 5)，图中横轴表示富集基因数量，气泡大小代表该通路中富集基因数目多少，颜色深浅表示富集显著性。分析结果显示，与润燥止痒胶囊治疗 AD 密切相关的信号通路主要包括晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products, AGE-RAGE)、炎症介质对 TRP 通道的调控 (inflammatory mediator regulation of TRP channels)、缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) -1、辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 分化等。其中，AGE-RAGE 信号通路为最显著通路，其富集的核心靶点包括 TNF、AKT1、STAT3、NFKB1 和 BCL2。

2.6 分子对接结果

从“2.3”项筛选出的活性成分中选取黄酮类化合物—芫花素、异橙黄酮和桑黄素作为分子对接的配体，并选择 TNF、AKT1、STAT3、NFKB1 与 BCL2 作为受体，采用 AutoDock Vina 1.5.6 进行分子对接。通常，结合能低于 -5 kcal/mol 表明配体与靶点之间存在较强结合活性，且结合能越

低，结合稳定性越高。图 6 结果显示，芫花素、异橙黄酮和桑黄素均与 AGE-RAGE 信号通路中的核心靶点表现出较强结合活性，其中三者对接结合能最低的靶点均为 AKT1。选取结合能最小的 3 组对接构象进行可视化展示，结果见图 7。

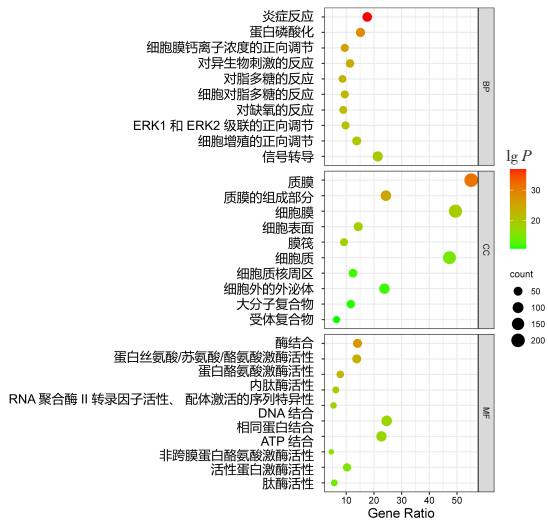


图4 GO富集分析气泡图 (前10)
Figure 4. GO enrichment analysis bubble chart (top 10)

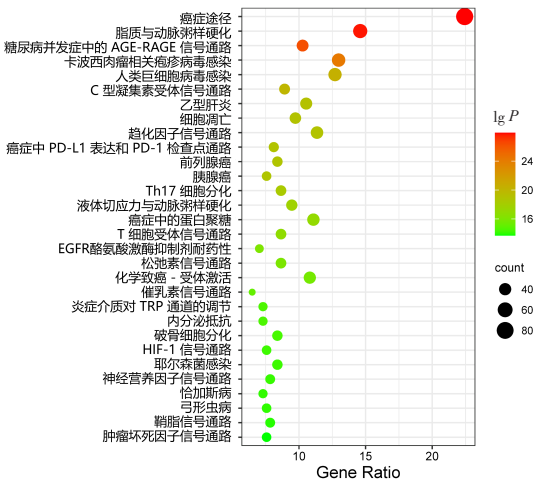


图5 KEGG富集分析气泡图 (前30)
Figure 5. KEGG enrichment analysis bubble chart (top 30)

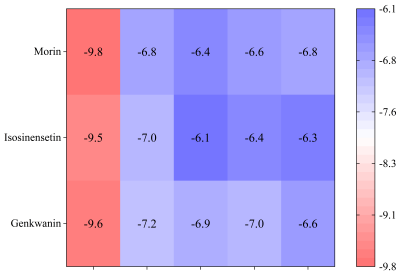


图6 分子对接结果热图 (kcal/mol)
Figure 6. Heatmap of molecular docking results (kcal/mol)

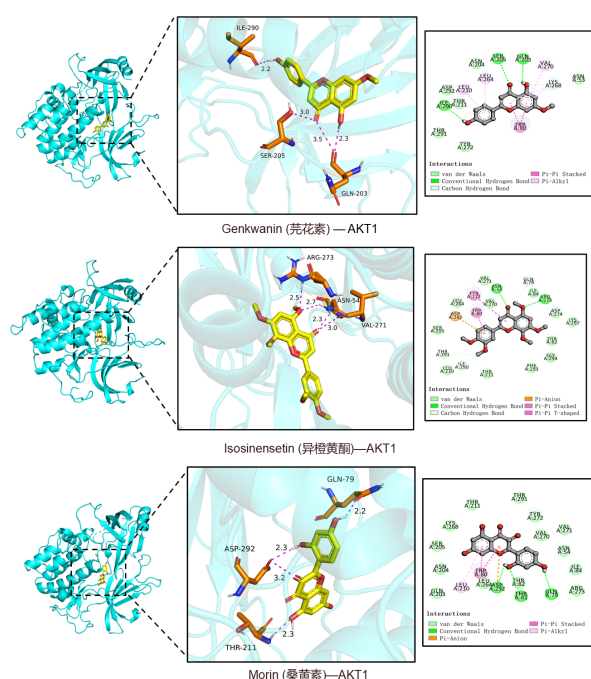


图7 重要活性成分-关键靶点分子对接可视化

Figure 7. Visualization of docking between key active components and core target molecules

3 讨论

AD 是一种慢性、复发性炎症性皮肤病，其发病机制尚未完全明确，目前认为与免疫系统异常、炎症介质释放、易感基因及环境因素相互作用密切相关。临床上常用治疗手段包括糖皮质激素、小分子免疫抑制剂和生物制剂等，虽可缓解炎症、皮损及瘙痒等症状，但存在停药后易复发和长期应用不良反应较多的问题^[12]。润燥止痒胶囊基于中医辨证论治原则，通过恢复皮肤屏障功能与消除病因，在 AD 治疗中显示出良好疗效。本研究采用 UPLC-MS/MS 技术对润燥止痒胶囊进行化学成分鉴定，并结合网络药理学方法系统探讨其改善 AD 的潜在作用机制。

通过 UPLC-MS/MS 技术，从润燥止痒胶囊中共鉴定出 202 种化合物，主要包括黄酮类、生物碱、酚酸类、萜类、木脂素和香豆素类、酯类、甾体、氨基酸、糖类以及嘌呤与核苷酸类 10 大类成分。其中，黄酮类化合物占比接近 30%。现代药理学研究显示，黄酮类化合物具有显著的抗炎、抗氧化和抗过敏活性，在 AD 的预防与治疗中表现出良好潜力，提示其可能是润燥止痒胶囊改善 AD 的关键药效成分类别^[13]。进一步通过“润燥止痒胶囊-化学成分-共有靶点-AD”网络图的

节点 degree 值分析，筛选出润燥止痒胶囊治疗 AD 的前 10 位关键活性成分，依次为：芫花素、桉木酮、阿魏酰章鱼胺、五味子丙素、异紫堇定碱、6-姜烯酚、异橙黄酮、二氢辣椒素、紫胶桐酸和桑黄素，其中芫花素、异橙黄酮和桑黄素属于黄酮类化合物。

通过对润燥止痒胶囊与 AD 交集靶点构建 PPI 网络并筛选，获得 Top10 关键靶点，依次为 TNF、AKT1、GAPDH、IL1B、ALB、EGFR、STAT3、SRC、BCL2 和 NFKB1。这些靶点在细胞增殖、炎症反应及免疫调节等生物学过程中发挥核心作用。其中，TNF、IL1B 和 NFKB1 是炎症反应的关键调节因子，通过促进炎症细胞与免疫细胞向病变部位募集，从而放大并维持炎症过程^[14]。EGFR 和 STAT3 通过调控角质形成细胞的增殖与分化以及炎症细胞因子的表达，参与皮肤炎症的发生与发展，其异常激活与 AD、银屑病等皮肤疾病的发病机制密切相关^[15-16]。AKT1 作为 AKT 的一种重要亚型，研究显示特异性抑制 AKT1 表达可有效减弱巨噬细胞介导的促炎反应^[17]；抑制 AKT1 磷酸化还有助于修复 AD 小鼠模型中受损的皮肤屏障功能^[18]。

GO 功能富集分析结果表明，润燥止痒胶囊改善 AD 的潜在靶点涉及多个关键生物学过程，包括炎症反应、蛋白质磷酸化、细胞质钙离子浓度正向调控等。KEGG 通路富集分析显示，润燥止痒胶囊治疗 AD 的机制主要与 AGE-RAGE 信号通路、Th17 细胞分化以及 HIF-1 信号通路等相关，其中 AGE-RAGE 信号通路的富集最为显著。研究表明，AD 患者皮损区域及外周血中 Th17 细胞数量显著增加，且与疾病严重程度评分呈正相关^[19]。Th17 细胞作为新发现的 CD4⁺ 辅助性 T 细胞亚群，通过分泌 IL-17、IL-6、IL-22 和 TNF- α 等多种细胞因子，促进皮肤炎症的发生与发展^[20]。HIF-1 α 是一种广泛存在于哺乳动物和人体中的转录因子，在应对缺氧应激中发挥核心作用。在炎症局部因免疫细胞聚集所致的低氧微环境中，HIF-1 α 呈现高表达，并参与促炎反应、血管新生及免疫调节等多个过程^[21]。

值得注意的是，近年研究表明靶向 AGE-RAGE 信号通路已成为治疗炎症性皮肤病的新策略^[22]。结合网络药理学预测结果，推测润燥止痒胶囊改善 AD 的核心机制可能与其调控 AGE-

RAGE 信号通路的异常激活有关。RAGE 是一种广泛表达于免疫细胞、内皮细胞及神经元等多种细胞表面的跨膜受体。当 AGEs 与 RAGE 结合后,可激活 NF- κ B、MAPK 及 JAK/STAT 等下游信号通路,促进 IL-6、TNF- α 、MCP-1 等炎症因子的释放,并募集中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞等炎症细胞至皮肤局部,加剧组织损伤与炎症反应^[23-24]。

为进一步验证网络药理学预测结果,我们对润燥止痒胶囊中的主要黄酮类活性成分—茺花素、异橙黄酮和桑黄素与 AGE-RAGE 通路中的核心靶点(TNF、AKT1、STAT3、NFKB1、BCL2)进行了分子对接。结果显示,这些成分均能自发与上述靶点结合,且与 AKT1 的结合活性最强,初步证实了预测的可靠性。Li 等^[25]研究指出,茺花素可通过抑制 JAK/STAT、PI3K/AKT 和 NF- κ B 通路发挥抗炎作用;其结构衍生物 stechamone 还能通过降低经表皮失水及血清免疫球蛋白 E 和 IL-4 水平改善 AD 症状^[26]。异橙黄酮在 TGF- β 诱导的成纤维细胞中能够与 EGFR、AKT1 稳定结合,并下调两者蛋白表达^[27]。桑色素则可调控 AGE-RAGE 和 Th17 细胞分化等信号通路以抑制炎症^[28-29]。Dan 等^[30]报道桑色素与 AKT1 具有较高结合亲和力,并能降低 AKT1 的 mRNA 表达水平。

综上所述,本研究创新性地结合 UPLC-MS/MS 技术、网络药理学方法与分子对接策略,系统揭示了润燥止痒胶囊通过“多成分-多靶点-多通路”协同作用发挥抗 AD 效应的潜在机制。结果表明,其作用机制可能涉及调控 AGE-RAGE、HIF-1 信号通路和 Th17 细胞分化等关键通路,并初步筛选出茺花素、异橙黄酮和桑黄素作为其抗 AD 的代表性黄酮类活性成分。然而,当前研究结果仍缺乏系统的实验验证,后续将围绕上述关键靶点与通路开展体内外实验,以进一步深入阐明润燥止痒胶囊改善 AD 的分子机制。

参考文献

- 1 Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(5): 648-652. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.008.
- 2 De Bruyn Carlier T, Badloe FMS, Ring J, et al. Autoreactive T cells and their role in atopic dermatitis[J]. J Autoimmun, 2021, 120: 102634. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102634.
- 3 Reed B, Blaiss MS. The burden of atopic dermatitis[J]. Allergy Asthma Proc, 2018, 39(6): 406-410. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4175.
- 4 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88. [Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Guidelines for diagnosis and treatment of atopic dermatitis in China (2020) [J]. Chinese Journal of Dermatology, 2020, 53(2): 81-88.] DOI: 10.35541/cjd.20191000.
- 5 de la O-Escamilla NO, Sidbury R. Atopic dermatitis: update on pathogenesis and therapy[J]. Pediatr Ann, 2020, 49(3): e140-e146. DOI: 10.3928/19382359-20200217-01.
- 6 孙坤坤, 韩学超, 孙孝凤, 等. 中医药防治特应性皮炎研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 266-273. [Sun KK, Han XC, Sun XF, et al. Prevention and treatment of atopic dermatitis with traditional Chinese medicine: a review[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(5): 266-273.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220495.
- 7 黄韬韬, 陈国富. 特应性皮炎中药治疗的实验和临床研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(7): 210-211. [Huang TT, Chen GF. Research progress on treatment of atopic dermatitis with traditional Chinese medicine[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2012, 8(7): 210-211.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-2197.2012.07.124.
- 8 蒋靖. 润燥止痒胶囊联合荆防冲剂治疗特应性皮炎临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2009, 8(6): 376. [Jiang J. Clinical observation on treatment of atopic dermatitis with Runzha Zhiyang capsule combined with Jingfang Chongji[J]. Chinese Journal of Dermatovenereology of Integrated Traditional and Western Medicine, 2009, 8(6): 376.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709.2009.06.022.
- 9 Huang D, Chen K, Zhang FR, et al. Efficacy and safety of Runzao Zhiyang capsule on chronic eczema: a multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(7): 677-684. DOI: 10.1080/09546634.2019.1571267.
- 10 朱小华, 杨永生, 徐金华. 润燥止痒胶囊在成人轻中度特应性皮炎治疗中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(1): 38-39. [Zhu XH, Yang YS, Xu JH, et al. Observation of the effect of Run Zao Zhi yang capsule for treating mild or moderate atopic dermatitis[J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2010, 24(1): 38-39.] DOI: CNKI:SUN:ZBFX.0.2010-01-017.
- 11 王海亮, 阿米娜·哈布力, 木尼热阿·卡马里, 等. 润燥止痒胶囊联合 NB-UVB 照射治疗成人特应性皮炎的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(11): 94-96. [Wang XH, Amina H, Munire K, et al. Clinical observation on Runzao Zhiyang capsule combined with nb-uvb radiation in the treatment of atopic dermatitis in adults[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2018, 16(11): 94-96.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2018.11.044.
- 12 宋志强, 王欢. 特应性皮炎的治疗进展: 新药物、新手段、新模式[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 161-164. [Song ZQ,

- Wang H. Advances in the treatment of atopic dermatitis: new medications, new methods and new models[J]. Chinese Journal of Dermatology, 2021, 54(2): 161–164.] DOI: [10.35541/cjd.20201028](https://doi.org/10.35541/cjd.20201028).
- 13 Zawawi NA, Ahmad H, Madatheri R, et al. Flavonoids as natural anti-inflammatory agents in the atopic dermatitis treatment[J]. Pharmaceutics, 2025, 17(2): 261. DOI: [10.3390/pharmaceutics17020261](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020261).
 - 14 Van Quickenberghe E, De Sutter D, van Loo G, et al. A protein–protein interaction map of the TNF-induced NF- κ B signal transduction pathway[J]. Sci Data, 2018, 5: 180289. DOI: [10.1038/sdata.2018.289](https://doi.org/10.1038/sdata.2018.289).
 - 15 Timms K, Guo H, Arkwright P, et al. Keratinocyte EGF signalling dominates in atopic dermatitis lesions: a comparative RNA-seq analysis[J]. Exp Dermatol, 2022, 31: 1373–1384. DOI: [10.1111/exd.14605](https://doi.org/10.1111/exd.14605).
 - 16 Guttman-Yassky E, Irvine AD, Brunner PM, et al. The role of Janus kinase signaling in the pathology of atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(6): 1394–1404. DOI: [10.1016/j.jaci.2023.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.07.010).
 - 17 Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity[J]. J Autoimmun, 2005, 25 (Suppl): 69–73. DOI: [10.1016/j.jaut.2005.09.025](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.09.025).
 - 18 Wang A, Wei J, Lu C, et al. Genistein suppresses psoriasis-related inflammation through a STAT3–NF- κ B-dependent mechanism in keratinocytes[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69: 270–278. DOI: [10.1016/j.intimp.2019.01.054](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.054).
 - 19 Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased Th17 polarization[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136: 1254–1264. DOI: [10.1016/j.jaci.2015.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015).
 - 20 Read KA, Powell MD, Sreekumar BK, et al. *In vitro* differentiation of effector CD4⁺ T helper cell subsets[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1960: 75–84. DOI: [10.1007/978-1-4939-9167-9_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9167-9_6).
 - 21 孙明慧, 吴虹, 卜妍红, 等. 介导缺氧诱导因子-1 α 表达的相关信号通路在类风湿性关节炎中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1197–1202. [Sun MH, Wu H, Bu YH, et al. Research progress of signaling pathways involved in expression of hypoxia-inducible factor-1 α in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2019, 35(9): 1197–1202.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1978.2019.09.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2019.09.004).
 - 22 Zhou M, Zhang Y, Shi L, et al. Activation and modulation of the AGEs–RAGE axis: implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions—a review[J]. Pharmacol Res, 2024, 206: 107282. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107282](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107282).
 - 23 Byun K, Yoo Y, Son M, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: a common contributor to inflammation and degenerative diseases[J]. Pharmacol Ther, 2017, 177: 44–55. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.02.030](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.030).
 - 24 Wang M, Ma X, Gao C, et al. Rutin attenuates inflammation by downregulating AGE–RAGE signaling pathway in psoriasis: network pharmacology analysis and experimental evidence[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125 (Pt A): 111033. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.111033](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111033).
 - 25 Li M, Yu X, Chen X, et al. Genkwanin alleviates intervertebral disc degeneration via regulating ITGA2/PI3K/AKT pathway and inhibiting apoptosis and senescence[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112101. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112101](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112101).
 - 26 El Menyiy N, Aboulaghra S, Bakrim S, et al. Genkwanin: an emerging natural compound with multifaceted pharmacological effects[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115159. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.115159](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115159).
 - 27 Shao D, Liu X, Wu J, et al. Identification of the active compounds and functional mechanisms of Jinshui Huanxian formula in pulmonary fibrosis by integrating serum pharmacochimistry with network pharmacology[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154177. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154177](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154177).
 - 28 Fan J, Kong C, Yu B, et al. Investigation of the potential pharmacological substance basis and mechanism of action of Xuantu granules in treating diabetic kidney disease based on UHPLC–Q–exactive–HRMS and Bioinformatics[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2025 DOI: [10.2174/0113862073364424241202111833](https://doi.org/10.2174/0113862073364424241202111833).
 - 29 Miao Y, Wu X, Xue X, et al. Morin, the PPAR γ agonist, inhibits Th17 differentiation by limiting fatty acid synthesis in collagen-induced arthritis[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(4): 1433–1452. DOI: [10.1007/s10565-022-09769-3](https://doi.org/10.1007/s10565-022-09769-3).
 - 30 Dan Y, Jin Y, Wang J, et al. Combination of RNA–sequencing data analysis, network pharmacology, molecular docking techniques to investigate the mechanism of *Prunella vulgaris* L. in the treatment of non–small cell lung cancer[J]. Discov Oncol, 2025, 16(1): 726. DOI: [10.1007/s12672-025-02563-7](https://doi.org/10.1007/s12672-025-02563-7).

收稿日期: 2025 年 04 月 01 日 修回日期: 2025 年 07 月 04 日
 本文编辑: 钟巧妮 李 阳