

# 基于网络药理学探究桑叶 - 石榴皮复配 抗皮肤糖化作用机制

刘楚琦, 武楠楠, 任毅

北京工商大学化学与材料工程学院, 北京

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月18日; 发布日期: 2023年7月25日

## 摘要

基于网络药理学对桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化作用机制进行初步探讨。通过TCMSP数据库收集桑叶、石榴皮活性成分及靶点。基于STRING、Metascape数据库进行蛋白互作、基因功能富集及信号通路分析。利用Cytoscape 3.7.1软件, 构建“植物 - 活性成分 - 靶点”网络和PPI网络, 找出核心成分和关键靶点。筛选得到槲皮素、山奈酚、花生四烯酸等5个核心成分, AKT1、VEGFA、IL6等10个关键靶点。KEGG分析显示, 桑叶 - 石榴皮复配可作用于癌症、糖尿病并发症中的AGE-RAGE、胰岛素抵抗等多个代谢途径。运用网络药理学为系统阐述桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化作用机制提供了数据支持和科学依据。

## 关键词

桑叶, 石榴皮, 抗皮肤糖化, 网络药理学

# Anti-Skin Glycosylation Mechanism of Folium Mori et Granati Pericarpium Formula Based on Network Pharmacology

Chuqi Liu, Nannan Wu, Yi Ren

School of Chemistry and Materials Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing

Received: Jun. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Based on network pharmacology, the mechanism of anti-skin glycation of Folium Mori et Granati Pericarpium formula was preliminarily discussed. The active components of Folium Mori et Gra-

nati Pericarpium and their targets were collected through TCMSP database. Based on STRING and Metascape databases, protein interaction, gene function enrichment and signaling pathway analysis were performed. Using Cytoscape 3.7.1 software, the “plant-active ingredient-target” network and PPI network were built to identify core targets and components. Five core components including quercetin, kaempferol and arachidonic acid and 10 key targets such as AKT1, VEGFA, and IL6 were screened. KEGG analysis showed that Folium Mori et Granati Pericarpium formula can act on multiple metabolic pathways such as cancer, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, and insulin resistance. Network pharmacology provides data support and scientific basis for the systematic elaboration of the anti-skin glycation mechanism of Folium Mori et Granati Pericarpium formula.

## Keywords

Folium Mori, Granati Pericarpium, Anti-Skin Glycosylation, Network Pharmacology

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

桑叶(Folium Mori), 中药名, 是桑树的主要产物, 为桑科植物桑的干燥叶[1]。桑树在我国南北各地种植广泛, 主要分布在长江中下游地区[2]。我国虽然桑树资源丰富, 但桑叶主要用于桑蚕的饲料, 其药用价值很少得到深度研究。桑叶富含多糖、黄酮、多酚等多种活性物质[3], 陈等人发现桑叶具有调节机体糖脂代谢的功效[4], 此外也有学者证实桑叶具有抗氧化和改善肠道微生态平衡等功效[5]。石榴皮(Granati Pericarpium)为石榴科植物石榴的干燥果皮。我国石榴有两千多年的种植历史, 在南北方均有种植[1]。石榴皮可做中药, 富含多酚、黄酮、生物碱等化合物[6], 具有降血糖、治疗痤疮、抗氧化等多种功效[7] [8]。

近年来, 抗皮肤糖化这一功效宣称逐渐火热起来, 宣称抗糖化功效的化妆品的销售量也在逐年突破新高, 因此国内外著名化妆品大牌纷纷在抗糖化上加大了研究力度, 尤其热衷于研发具有抗糖化的植物提取物[9] [10]。非酶糖基化反应是指蛋白质、脂质或核酸等生物大分子在没有酶参与的情况下, 自发地与还原性糖发生的非酶促反应, 最终生成大分子的棕色的稳定的共价加成物即晚期糖基化终末产物(AGES) [11], AGES会随着年龄的增加在皮肤中不断聚增, 影响皮肤表皮层和真皮层, 使真皮层胶原蛋白糖化变黄[12]、丧失水分, 导致皮肤糖化发黄, 最终变成褐色并失去弹性[13] [14]。

网络药理学利用节点和连接建立个体间连接的网络, 将复杂的生物系统的相互作用抽象表达为网络, 通过分析网络的组成关系和特征实现对生物的系统识别[15]。本文利用网络药理学探究桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化作用的生物机制, 为其在化妆品中宣称抗皮肤糖化提供理论依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 桑叶 - 石榴皮复配活性成分及靶点收集

利用 TCSMP 数据库(<http://tcmsp.com/tcmsp.php>), 以“桑叶”和“石榴皮”为关键词, 根据药物代谢动力学特点, 设定“口服生物利用度(OB)  $\geq 30\%$ ”且“类药性(DL)  $\geq 0.18$ ”, 获得桑叶和石榴皮的活性成分, 并收集活性成分所对应的靶点[9]。将靶点导入 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>), 获得靶

点人源基因的 Gene Name。通过 Cytoscape 3.7.1 绘制“植物-活性成分-靶点”网络。

## 2.2. 皮肤糖化靶点获取

在 Genecards (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库以关键词“type 2 diabetes”和“glycemia”查找与皮肤糖化相关的靶点, 将获得的靶点和活性成分的靶点取交集, 交集靶点即为桑叶-石榴皮复配抗皮肤糖化的靶点, 在网站 Venny 2.1.0 将植物活性成分靶点与皮肤糖化靶点的关系用 Venn 图呈现。

## 2.3. PPI 网络构建

将桑叶-石榴皮复配活性成分抗皮肤糖化靶点导入 STRING 11.5 (<https://cn.string-db.org/>), 物种为“Homospecies”, 获得 PPI 关系, 保存为 TSV 格式文件, 将其导入 Cytoscape 3.7.1 绘制网络图。

## 2.4. GO 和 KEGG 分析

将桑叶-石榴皮复配抗皮肤糖化靶点导入 Metascape 数据库, 进行 GO 富集和 KEGG 通路分析, 筛选出  $P < 0.01$  的通路, 根据富集的基因数量选择前 20 个通路并进行可视化分析。

## 3. 结果

### 3.1. 桑叶-石榴皮复配活性成分

桑叶活性成分较多, 有茵芋苷、东莨菪碱、槲皮素等 30 种, 石榴皮的活性成分有山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇等 7 种, 两者共有的成分为山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素, 见表 1。

Table 1. Active ingredients

表 1. 桑叶-石榴皮复配的活性成分

序号	分子 ID	分子名称	OB (%)	DL	所属植物
1	MOL013083	茵芋苷(Skimmin)	38.35	0.32	桑叶
2	MOL002218	东莨菪碱(scopolin)	56.45	0.39	桑叶
3	MOL000433	FA	68.96	0.71	桑叶
4	MOL003856	桑辛素 B (Moracin B)	55.85	0.23	桑叶
5	MOL003857	桑辛素 C (Moracin C)	82.13	0.29	桑叶
6	MOL003858	桑辛素 D (Moracin D)	60.93	0.38	桑叶
7	MOL003859	桑辛素 E (Moracin E)	56.08	0.38	桑叶
8	MOL003860	桑辛素 F (Moracin F)	53.81	0.23	桑叶
9	MOL003861	桑辛素 G (Moracin G)	75.78	0.42	桑叶
10	MOL003862	桑辛素 H (Moracin H)	74.35	0.51	桑叶
11	MOL003851	异甘露酮(Isoramanone)	39.97	0.51	桑叶
12	MOL006630	Norartocarpetin	54.93	0.24	桑叶

## Continued

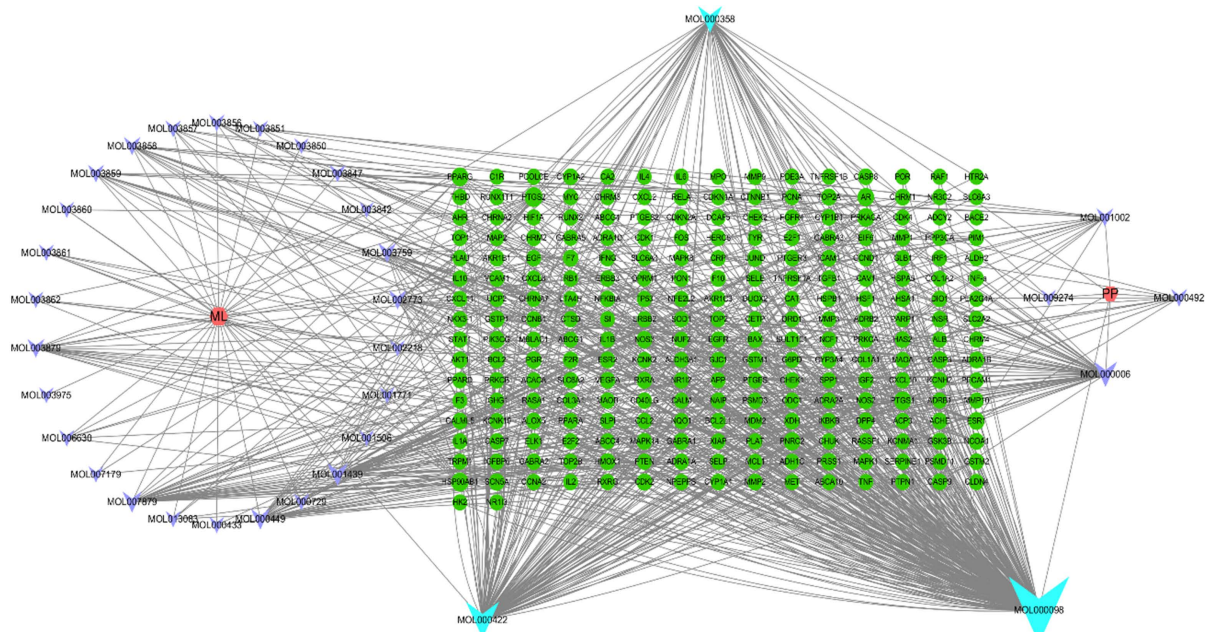
13	MOL003842	阿尔本酚(Albanol)	83.16	0.24	桑叶
14	MOL003759	鸢尾甲黄素 A (Iristectorigenin A)	63.36	0.34	桑叶
15	MOL003847	红厚壳内酯(Inophyllum E)	38.81	0.85	桑叶
16	MOL003850	26-Hydroxy-dammara-20,24-dien-3-one	44.41	0.79	桑叶
17	MOL003879	4-异戊烯基白藜芦醇(4-Prenylresveratrol)	40.54	0.21	桑叶
18	MOL007879	Tetramethoxyluteolin	43.68	0.37	桑叶
19	MOL000729	氧血根碱(Oxysanguinarine)	46.97	0.87	桑叶
20	MOL001439	花生四烯酸(arachidonic acid)	45.57	0.2	桑叶
21	MOL000449	豆甾醇(Stigmasterol)	43.83	0.76	桑叶
22	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75	桑叶
23	MOL007179	Linolenic acid ethyl ester	46.1	0.2	桑叶
24	MOL003975	icosa-11,14,17-trienoic acid methyl ester	44.81	0.23	桑叶
25	MOL001506	鲨烯(Supraene)	33.55	0.42	桑叶
26	MOL002773	$\beta$ -胡萝卜素( $\beta$ -carotene)	37.18	0.58	桑叶
27	MOL001002	鞣花酸(ellagic acid)	43.06	0.43	石榴皮
28	MOL000492	(+)-儿茶素((+)-catechin)	54.83	0.25	石榴皮
29	MOL000006	木犀草素(Luteolin)	36.16	0.34	石榴皮
30	MOL009274	鄂见新醇(Fritillaziebinol)	55.05	0.28	石榴皮
31	MOL000098	山柰酚(querceetin)	46.43	0.28	桑叶、石榴皮
32	MOL000358	$\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)	36.91	0.75	桑叶、石榴皮
33	MOL000422	槲皮素(kaempferol)	41.88	0.24	桑叶、石榴皮

### 3.2. “桑叶&石榴皮 - 活性成分 - 靶点”网络图

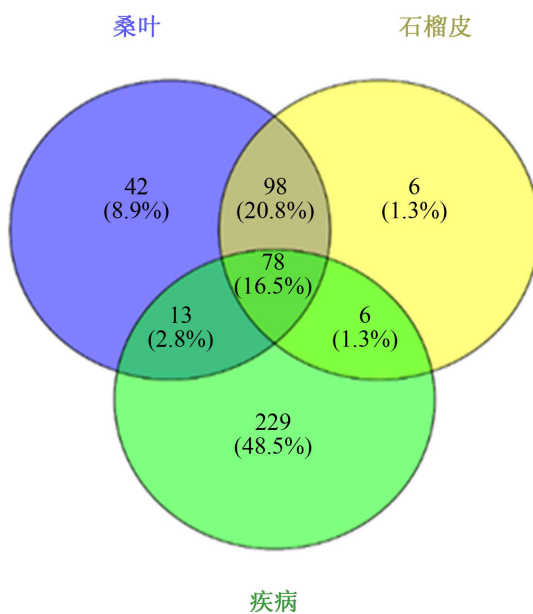
在 TCMSP 数据库中收集到桑叶活性成分靶点 231 个, 石榴皮活性成分靶点 188 个, 去除重复靶标, 获得桑叶 - 石榴复配靶点 243 个。将这 243 个靶点导入 Cytoscape 3.7.1 绘制“植物 - 活性成分 - 靶点”网络, 见图 1。图中共包含节点 277 个, 边线 851 个。左侧紫色图形代表桑叶活性成分, 右侧紫色图形代表石榴皮活性成分, 上方和下方蓝色图形代表两者共有的活性成分, 绿色圆圈代表活性成分靶点, 灰色的边线表示植物与活性和活性成分与靶点间的联系。

### 3.3. 桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点

对疾病数据库中获得的 326 个皮肤糖化靶点与 231 个活性成分靶点取交集, 获得共同靶点 78 个, 见图 2, 即为桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点。



**Figure 1.** Network diagram of “FM et GP-component-targets”  
**图 1.** “植物 - 活性成分 - 靶点”网络



**Figure 2.** Venn diagram of FM-GP Anti-skin glycosylation intersection  
**图 2.** 桑叶 - 石榴皮复配靶点与皮肤糖化靶点韦恩图

### 3.4. PPI 网络

用 Cytoscape 3.7.1 绘制桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点 PPI 网络, 见图 3。节点越大, 颜色越深, 连接的值越大, 以 $\geq 2$  倍中位数的 degree 值进行筛选, 排名前 10 的靶点分别为 AKT1、VEGFA、IL6、TP53、TNF- $\alpha$ 、CASP3、IL-1 $\beta$ 、MMP9、EGFR。通过靶点对应成分得出, 桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化的核心活性成分为槲皮素、山奈酚、花生四烯等。

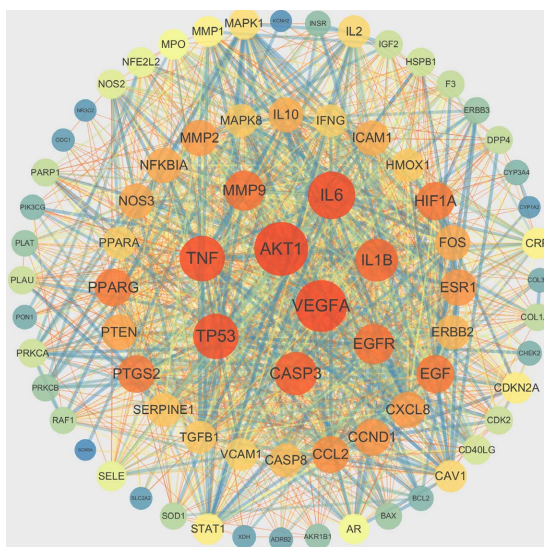


Figure 3. PPI network diagram

图 3. PPI 网络图

### 3.5. 通路富集分析

将获得的78个桑叶-石榴皮复配抗皮肤糖化靶点导入Metascape,进行KEGG通路和GO富集分析。KEGG通路分析得到的重要通路有癌症(Pathways in cancer)、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、胰岛素抵抗(Insulin resistance)、II型糖尿病(Type II diabetes mellitus)等235条通路,见图4。

GO富集分析显示,有4451条结果涉及生物过程,富集基因数量较多的是细胞迁移的正调控(positive regulation of cell migration)、对无机物的反应(response to inorganic substance)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)等。有572条结果涉及分子功能,其中细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、激酶调节活性(kinase regulator activity)、蛋白质同二聚化活性(protein homodimerization activity)等富集基因数较多。有342条结果涉及细胞组分,膜筏(membrane raft)、质膜蛋白复合物(plasma membrane protein complex)、转录调节复合物(transcription regulator complex)等排名靠前。GO富集分析气泡图见图4-7。

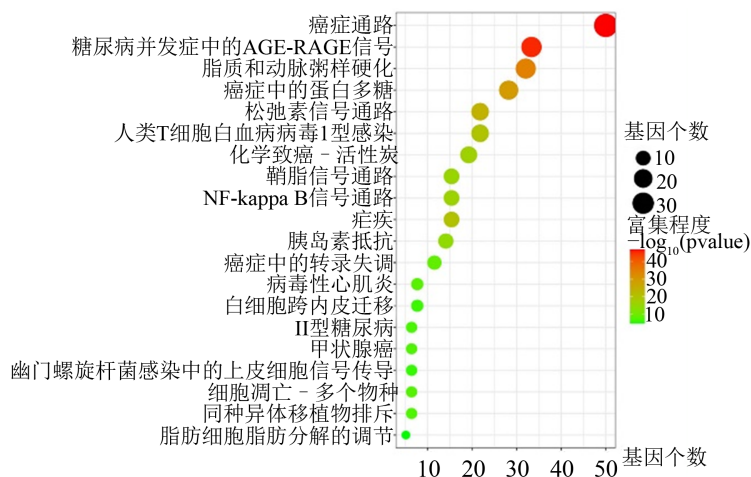


Figure 4. Enrichment analysis of KEGG

图 4. 桑叶-石榴皮复配抗皮肤糖化靶点 KEGG 富集分析

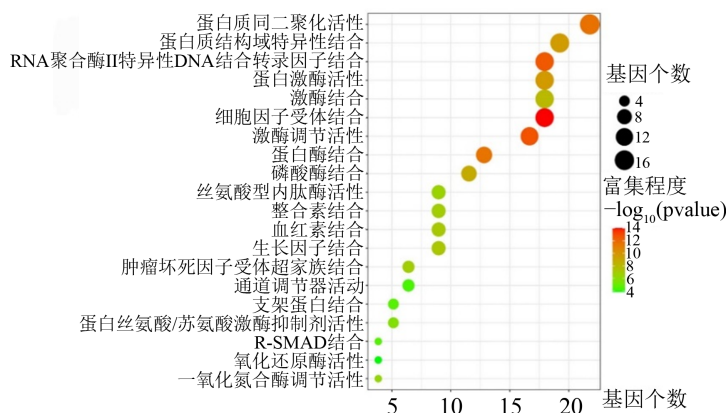


Figure 5. Enrichment analysis of GO (BP)  
图 5. 桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点 GO (BP)分析

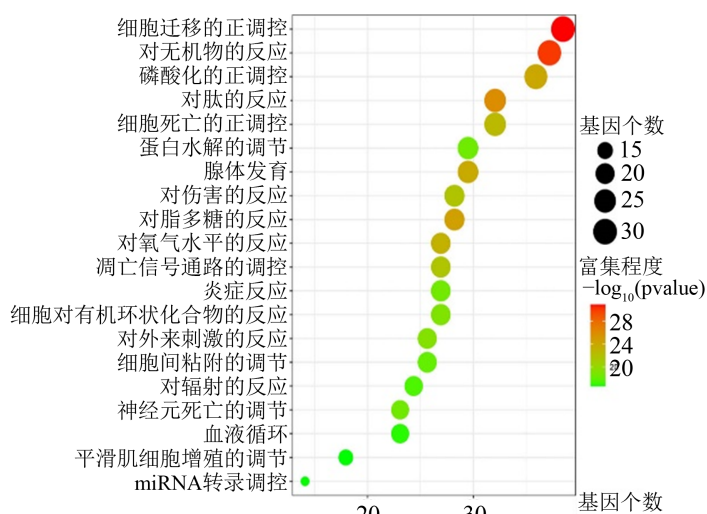


Figure 6. Enrichment analysis of GO (MF)  
图 6. 桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点 GO (MF)分析

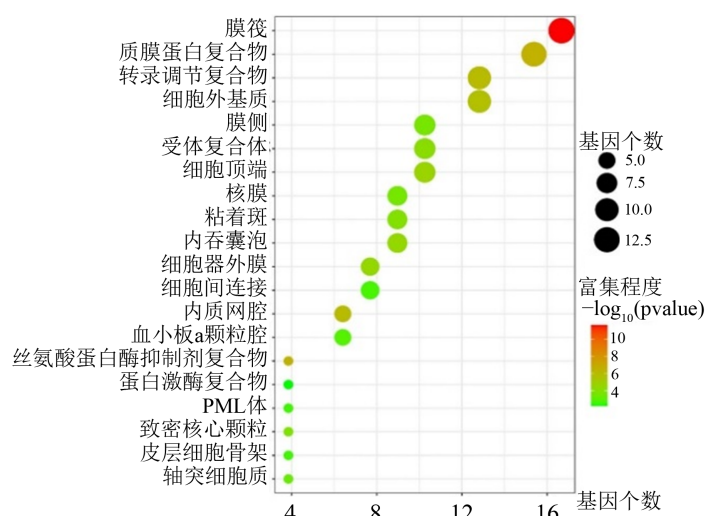


Figure 7. Enrichment analysis of GO (CC)  
图 7. 桑叶 - 石榴皮复配抗皮肤糖化靶点 GO (CC)分析

## 4. 讨论

近年来皮肤糖化给皮肤外观以及内在带来的问题愈发受到人们的关注，其涉及基因和环境之间复杂的相互作用，往往伴随着多种分子及信号通路的异常改变[16] [17]。因此，具有多成分、多靶点、多通路特点的植物复配添加物的化妆品更受到消费者的青睐、也更加具有优势。化妆品领域研究的热点已经成为天然植物提取物[18]，桑叶和石榴皮作为传统的中药材，其抗糖化的功效已被研究证实[19] [20]。但目前石榴皮和桑叶大都作为废弃物处理，不但没能使这些资源性废弃物得到利用，反而造成了环境污染，提高它们的利用水平将有利于提高农业的可持续性并带来附加价值。

《已使用化妆品原料目录(2021 年版)》收录了 15 种与石榴相关的原料，8 种与桑相关的原料[21]。与石榴相关的原料在化妆品中的作用为抗脂质过氧化、延缓衰老、收敛毛孔和抑制黑色素细胞活性，石榴皮提取物可用作抗皱剂、抗氧化剂、抗菌剂和美白剂。与桑叶相关的原料能柔润皮肤、抑制酪氨酸酶的活性、防治因雄性激素偏高引发的痤疮等。从桑叶和石榴皮在化妆品中发挥的功效中，可以看出它们能解决皮肤糖化产生的色斑、发黄、皱纹等问题，可作为抗皮肤糖化功效物质。

网络药理学研究显示，桑叶-石榴皮中的活性化合物作用于 AKT1、VEGFA、IL6、TP53、TNF- $\alpha$  等靶点，通过癌症通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、胰岛素抵抗等信号通路发挥抗皮肤糖化作用。同时结合市场上添加桑叶和石榴皮的化妆品的作用功效，也证实含有桑叶和石榴皮添加物的化妆品具有抗皮肤糖化的作用功效。上述结果可为桑叶-石榴皮复配在化妆品抗皮肤糖化等功效宣称方面的开发和应用提供理论依据，但还需进行实验研究加以论证。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 321.
- [2] 王储炎, 范涛, 代君君. 桑叶的化学成分、生理功能及其在工业中的应用[J]. 中国食品添加剂, 2008(2): 148-151.
- [3] 王芳, 励建荣. 桑叶的化学成分、生理功能及应用研究进展[J]. 食品科学, 2005, 26(Z1): 111-117.
- [4] 马知遥, 丁雷, 钟丰鹰, 陈源, 陶琳, 刘铜华. 桑叶的降糖作用及机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(1): 156-162.
- [5] 师英春, 廖森泰, 杨琼, 黎尔纳, 邹宇晓, 李倩. 桑叶多酚、多糖及其复配物的体外模拟消化特性、降糖降脂和促益生菌增殖活性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(8): 128-137.
- [6] 李建科, 李国秀, 赵艳红, 余朝舟. 石榴皮多酚组成分析及其抗氧化活性[J]. 中国农业科学, 2009, 42(11): 4035-4041.
- [7] 张倩. 外用石榴提取物对小鼠衰老模型的抗糖化保护作用研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [8] 魏露, 吴淑辉, 张曦, 吴欣桐, 刘娟, 朱明芳. 石榴皮活性成分治疗痤疮作用机制的网络药理学预测及实验研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(4): 1129-1136.
- [9] 李汇柯, 冯楠, 王闻博, 李钧翔, 何聪芬. 皮肤糖化反应发生机制、影响因素及抗糖化在化妆品行业中的发展现状[J]. 日用化学工业, 2021, 51(2): 153-160.
- [10] 来吉祥, 何聪芬, 董银卯. 皮肤衰老机理及延缓衰老化妆品的研究进展[J]. 中国美容医学, 2009, 18(8): 1208-1212.
- [11] 吕翠, 刘洪娟, 刘晓丽, 张文生. 晚期糖基化终末产物受体及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4): 452-456.
- [12] 尚淑贤, 甄雅贤. 胶原糖化体外诱导皮肤老化[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(11): 716.
- [13] 关英杰. 非酶糖化反应与皮肤衰老[J]. 国外医学(老年医学分册), 2001, 22(6): 243-245.
- [14] 朱文驿, 查沛娜, 邱显荣, 等. 中国女性皮肤暗黄影响因素研究进展[J]. 日用化学工业, 2020, 50(7): 481-487+495.
- [15] 周文霞, 程肖蕊, 张永祥. 网络药理学: 认识药物及发现药物的新理念[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(1): 4-9.
- [16] 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>

- [17] 陈婷, 马刚. 非酶糖化与皮肤自然衰老的关系[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2013, 20(5): 365-367.
- [18] 杨嘉萌. 植物提取物在化妆品中的应用及展望[J]. 日用化学工业, 2013, 43(4): 313-316.
- [19] 韦芳媚, 陈春, 李超, 扶雄. 桑叶提取物、茶多酚及其复配物的抗氧化和降血糖活性[J]. 食品工业科技, 2018, 39(21): 299-305.
- [20] 张飒乐, 魏香兰, 李英, 李晓明, 方欢乐. 石榴皮提取物改善肥胖大鼠糖、脂代谢紊乱的分子机制[J]. 中国食品学报, 2021, 21(2): 109-115.
- [21] 国家药品监督管理局. 已使用化妆品原料目录(2021年版) [Z]. <https://www.nmpa.gov.cn/>, 2021-05-01.