

基于网络药理学及分子对接探究扫白茴风丸治疗白癜风的作用机制

倪乾越

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

目的: 基于网络药理学探究扫白茴风丸治疗白癜风的潜在机制。方法: 利用TCMSP数据库、SwissADME、Swisstarget数据库获取扫白茴风丸中主要成分麻黄、桂枝、防风、荆芥、淫羊藿的有效成分及其靶点; 通过Genecard、OMIM、TTD以及Drugbank数据库收集白癜风的相关靶点; 将药物靶点与疾病靶点取交集, 进而得到扫白茴风丸治疗白癜风的潜在作用靶点; 利用Cytoscape 3.7.2软件构建“疾病-药物-成分-靶点”网络; 通过Metascape基因注释与分析网站对核心靶点进行GO功能和KEGG信号通路富集分析; 利用PyMOL2.3.0和Ligplot V2.2.5对对接结果进行相互作用模式分析。结论: 扫白茴风丸通过多味中药、多组成分、多靶点、多通路发挥作用以治疗白癜风, 其作用机制与炎症反应、氧化反应等途径实现白癜风治疗, 本研究为其进一步的药理研究提供相关参考。

关键词

扫白茴风丸, 白癜风, 网络药理学, 作用机制, 信号通路

Exploring the Mechanism of Saobai Huifeng Pill in Treating Vitiligo Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Qianyue Ni

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

Abstract

Objective: To explore the potential mechanism of Saobai Huifeng Pill in treating vitiligo based on network pharmacology. **Methods:** TCMSP database, SwissADME, Swisstarget database were used

文章引用: 倪乾越. 基于网络药理学及分子对接探究扫白茴风丸治疗白癜风的作用机制[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11906-11917. DOI: 10.12677/acm.2023.1371669

to obtain the active ingredients and targets of the main components of Ephedra, Guizhi, Fangfeng, Schizonepeta, and Epimedium in Saobai Huifeng Pill; related targets of vitiligo were collected by Genecard, OMIM, TTD and Drugbank database. The drug target and the disease target are intersected, and then potential target of treating vitiligo with Saobai Huifeng Pill is obtained. The network of "disease-drug-component-target" is constructed by using Cytoscape 3.7.2 software; GO function and KEGG signal pathway enrichment of core targets were analyzed through Metascape gene annotation and analysis website. PyMOL2.3.0 and Ligplot V2.2.5 were used to analyze the interaction mode of the docking results. Conclusion: Saobai Huifeng Pill plays a role in the treatment of vitiligo through multiple Chinese medicines, multiple components, multiple targets and multiple channels. Its mechanism of action is related to inflammatory reaction and oxidation reaction to realize the treatment of vitiligo. This study provides relevant reference for further pharmacological research.

Keywords

Saobai Huifeng Pill, Vitiligo, Network Pharmacology, Mechanism of Action, Signaling Pathway

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

白癜风是一种以黑色素细胞选择性丧失导致的无鳞屑、边界清晰的白色斑块为主要临床表现的常见脱色性皮肤病[1]。其具体病因尚不明确，目前主要认为该疾病是由于氧化应激、免疫系统、遗传、环境等因素相互作用导致[2]。全世界约有 1% 的人患有白癜风，且患病率没有因年龄、性别、种族、地域而有显著差异[3]。其作为影响世界人口的最常见的毁容性皮肤病之一，高达 80% 的白癜风患者存在不同程度的心理障碍，严重损害了他们的生活质量[4]。目前针对白癜风公认的临床治疗方法主要包括外用皮质类固醇(TCS)、外用钙调磷酸酶抑制剂(TCI)、光疗及口服免疫抑制剂和生物制剂[5]。

白癜风在中医学中称“白癜”、“白驳”、“斑驳”等，可分为气血不和、肝郁气滞、脾胃虚弱、经络瘀阻、肝肾不足五个证型[6]。草药、针灸、拔罐、埋线等中医疗法灵活，疗效确切，同时避免了西医疗法的副作用[7]。欧柏生团队[8]和牛超团队[9]通过研究散寒活血祛白方与补骨脂素衍生物分别发现可对 NF- κ B 通路、JAK 信号通路产生影响并能够抑制细胞炎症反应和黑素生成。

扫白苗风丸一方取自黑龙江中医药大学附属第一医院，以补肾助阳，养血祛风之功效临床中用于治疗白癜风阳虚血瘀型。现代医学研究表明，扫白苗风丸中药物成分具有调节免疫、抗炎、抗氧化的药理反应，能够有效的调控与白癜风相关的信号通路[10]。

“网络药理学”这一概念由英国药理学家 Hopkins 于 2007 年首次提出[11]。其可通过分析整体生物网络以揭示药物与靶点之间的相互作用关系以进一步阐述中药作用途径与机制，为中药疗效与功效提供理论依据[12]。

本研究旨在通过网络药理学的研究方法探究扫白苗风丸治疗白癜风的潜在机制，可能会有助于白癜风临床用药的筛选，改善扫白苗风丸的剂型，为探索扫白苗风丸治疗白癜风的基质提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 扫白苗风丸有效成分的获取与靶点筛选

利用 TCMSP 数据库(<https://tcmssp.com/tcmssp.php>)获取扫白苗风丸中麻黄、桂枝、防风、荆芥、淫

羊藿的化学成分,依据药物口服利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) $\geq 0.18\%$ 为限制条件进行筛选获得以上五味药的有效成分及靶点信息,并进一步将获得的靶点信息转换为 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中已验证的人类基因识别码以供后续使用。

2.2. 白癜风的疾病靶点筛选

以“Vitiligo”、“Idiopathic Vitiligo”、“Non-segmental Vitiligo”为关键词分别输入 Drugbank 数据库(<https://go.drugbank.com/>)、GeneCards 数据库、OMIM 数据库(<https://omim.org>)及 TTD 数据库(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)搜索,其中 GeneCards 数据库中将 Relevance score 进行中位值筛选以获得更相关的靶点。将检索获得的基因数据取交集,筛除重复值获得白癜风的相关疾病靶点,将所有结果筛选去重后得到白癜风的靶点信息。

2.3. 药物与疾病共同靶点的筛选

通过 R 语言中的 Veen 插件获得药物与疾病的共同靶点,并绘制 Veen 图。

2.4. 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络模型

将“1.1”获得的药物有效成分、“1.3”获得的药物疾病共同靶点以及它们之间的网络信息导入 Cytoscape3.7.2 软件构建网络图,各节点分别为靶点、成分、药物名称,各边表示节点之间的相互作用关系。

2.5. 构建蛋白质相互作用(PPI)网络

将“1.3”中所获取的药物疾病共同靶点导入 STRING 数据库,物种限定为人类,得到 PPI 信息,将其导入 Cytoscape3.7.2 软件生成 PPI 网络图,再运用该软件 CytoNCA 插件对网络数据进行拓扑分析,首先筛选大于中位数的度中心性(DC)节点,再限定介数(Betweenness)、接近度(Closeness)、(Local Average Connectivity-based method, LAC)指标参数都大于其中位数,进而得到扫白苗风丸治疗白癜风的核心靶点并绘制 PPI 核心网络。

2.6. 基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Gnomes, KEGG)

富集分析将 1.3 获得的交集靶点导入 metaspape 网站(<http://metaspape.org/>),物种选择人类,以最小重叠为 3、 $P < 0.01$ 、最小富集为 1.5 为限制条件分别进行 GO 及 KEGG 富集分析,其中 GO 分析又包括生物学过程 (biological process, BP)、分子生物学功能 (molecular function, MF)和细胞组(cellular component, CC)数据分析。将 GO-BP、GO-MF、GO-CC 分析得到的结果分别选取前 10 条、KEGG 分析结果的前 15 条并采用 Origin Lab 2018 将数据绘制成气泡图进行可视化处理,气泡的大小代表在指定途径中富集的目标数量,气泡的颜色代表富集的 q 值。

2.7. 分子对接

使用 POCASA 1.1 预测蛋白结合位点。根据小分子的 CAS 号从 PubChem 数据库下载 SDF 格式的 3D 结构,将结构导入 ChemBio3D Ultra 14.0 进行能量最小化,将 Minimum RMS Gradient 设置为: 0.001,将小分子保存为 mol2 格式。将优化好的小分子导入 AutodockTools-1.5.6 进行加氢、计算电荷、分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式。从 PDB 数据库下载 IL6 (PDB ID: 1ALU)、TNF (PDB ID: 2E7A)、CASP3 (PDB ID: 4JJE)、CAT (PDB ID: 1DGF)、IL1 β (PDB ID: 6I8Y)、TP53 (PDB ID: 1UOL),将结构导

入 PyMol2.3.0 去除蛋白结晶水、原始配体等，将蛋白结构导入 AutoDocktools (v1.5.6)进行加氢、计算电荷、分配电荷、指定原子类型并保存为“pdbqt”格式。最后利用 PyMOL2.3.0 和 Ligplot V2.2.5 对对接结果进行相互作用模式分析。

3. 结果

3.1. 活性成分及靶点筛选

通过 TCMSp 数据库分别对麻黄、桂枝、防风、荆芥、淫羊藿进行搜索并限定 OB、DL 值，共得到关于扫白苗风丸的有效成分 74 个，麻黄 15 个、桂枝 7 个、防风 18 个、荆芥 11 个、淫羊藿 23 个其中麻黄、荆芥、淫羊藿同时包含成分 luteolin、quercetin，见表 1。有效成分包括 leucopelargonidin、Herbacetin、Resivite、ent-Epicatechin 等；对经过 uniprot 网站转换获得的 1523 个靶点进行去重，共得到 PGR、NCOA2、NR3C2、PTGS1 等 260 个靶点信息。

Table 1. Some active ingredients of Saobai Huifeng Pill

表 1. 扫白苗风丸包含的部分有效成分

Mol ID	Chemical component	OB/%	DL	Herb
MOL010788	leucopelargonidin	57.97	0.24	麻黄
MOL002823	Herbacetin	36.07	0.27	麻黄
MOL010489	Resivite	30.84	0.27	麻黄
MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24	桂枝
MOL004576	taxifolin	57.84	0.27	桂枝
MOL011730	11-hydroxy-sec-o-beta-d-glucosylhamaudol Qt	50.24	0.27	防风
MOL011732	anomalin	59.65	0.66	防风
MOL011737	divaricatacid	87	0.32	防风
MOL011740	divaricatol	31.65	0.38	防风
MOL011849	Schizonepetoside B	31.02	0.28	荆芥
MOL011856	Schkuhrin I	54.45	0.52	荆芥
MOL004391	8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenyl-chromone	48.54	0.25	淫羊藿
MOL004394	Anhydroicaritin-3-O-alpha-L-rhamnoside	41.58	0.61	淫羊藿
MOL004396	1,2-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propan-1,3-diol	52.31	0.22	淫羊藿
MOL004425	Icariin	41.58	0.61	淫羊藿
MOL004427	Icariside A7	31.91	0.86	淫羊藿
MOL001510	24-epicampestrol	37.58	0.71	淫羊藿
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	麻黄、荆芥
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	麻黄、荆芥

3.2. 疾病靶点的筛选

以“Knee osteoarthritis”、“Osteoarthritis of Knees”、“Osteoarthritis in the Knee”为关键词，对多个数据库获得的靶点信息进行筛选去重，共获得 919 个疾病相关靶点，其中 Drugbank 21 个、GeneCards

878 个、OMIM 10 个、TTD 10 个。

3.3. 药物、疾病共同靶点的筛选

将“2.1”中的 260 个药物靶点与“2.2”中的 919 个疾病靶点通过 R-Venn 得到药物、疾病共同靶点共 73 个，见图 1。

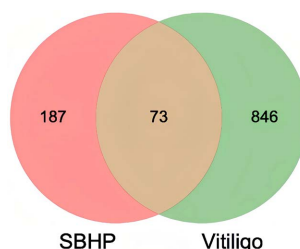


Figure 1. Drug-disease common targets
图 1. 药物 - 疾病共同靶点

3.4. “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络模型构建

将扫白苗风丸的 74 个有效成分与药物 - 疾病共同靶点导入 Cytoscape 中，生成“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络模型，见图 2，其中包括 122 个节点(5 个药物名称节点、73 个靶点节点、44 个有效成分节点)和 332 条边(56 条药物与有效成分连线、276 条有效成分与靶点连线)，删除 30 个无相关靶点的有效成分，列举图 2 中 44 个有效成分中连接度不小于 8 的 15 个成分于表 2，其中 quercetin (槲皮素)、luteolin (木犀草素)、poriferast-5-en-3beta-ol (γ -谷甾醇)、wogonin (汉黄芩素)、olivil (橄榄树脂素)、beta-sitosterol (β -谷甾醇)等连接度较大，代表其作用更为广泛。

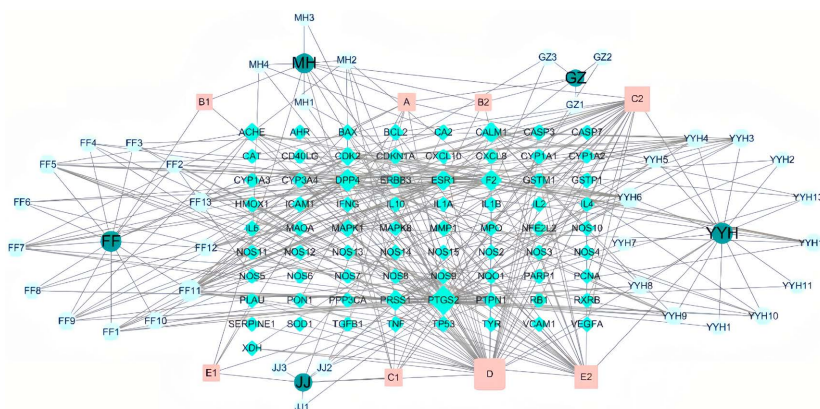


Figure 2. “Drug-component-target-disease” network model
图 2. “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络模型

Table 2. 15 active ingredients in Saobai Huifeng Pill with connectivity not less than 8
表 2. 扫白苗风丸中连接度不小于 8 的 15 种有效成分

活性成分	连接度
quercetin	47
luteolin	29

Continued

poriferast-5-en-3beta-ol	24
wogonin	18
olivil	12
divaricatol	10
methyl icosa-11,14-dienoate	9
ledebouriellol	9
DFV	9
Chryseriol	9
beta-sitosterol	9
(2R,3R)-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-2-methylol-2,3-dihydropyrano[5,6-h][1,4]benzodioxin-9-one	8
5-O-Methylvisamminol	8
6-hydroxy-11,12-dimethoxy-2,2-dimethyl-1,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydro-1H-isochromeno[3,4-h]isoquinolin-2-ium	8
Yinyanghuo A	8

3.5. 蛋白质相互作用网络构建及核心靶点筛选

将 2.3 获得的药物疾病共同靶点导入 String 数据库, 构建蛋白质相互作用网络, 见图 3(左), 得到相互作用的 73 个靶点和 1234 条边, 并将结果导入 Cytoscape 中, 运用软件中 CytoNCA 插件进行网络分析并筛选 Betweenness、Closeness、Degree、LAC 值大于其中位数的节点, 得到核心网络, 见图 3(右), 核心网络包括核心靶点 15 个(MMP1、IL4、SERPINE1、HMOX1、MPO、PTGS2、MAPK8、VEGFA、CASP3、IL1B、CAT、IL6、TNF、TP53、ESR1)及 200 条相互关系, 提示这些靶点可能在扫苗风丸治疗白癜风的过程中发挥关键作用。

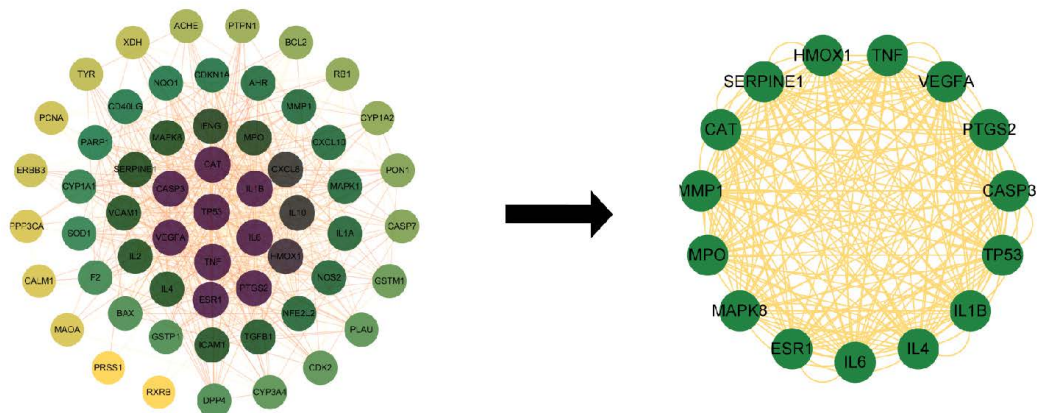


Figure 3. PPI network (left) and core targets (right)

图 3. 蛋白质相互作用网络(左)及核心网络(右)

3.6. GO 富集分析

将 2.3 获得的 120 个药物疾病共同靶点通过 Metascope 网站进行 GO 富集分析, 获得符合筛选条件的

GO 条目。分辨选取 GO 条目中生物学过程、细胞组分、分子功能的前 10 条途径进行气泡图绘制, 见图 4, 富集分析结果提示, 扫白苗风丸对于白癜风的治疗在生物学过程中主要涉及对外来刺激的反应、对无机物的反应、对脂多糖的反应、凋亡信号通路的调节等; 细胞组分主要涉及分泌颗粒腔、膜筏、细胞外基质、转录调节复合物等; 分子功能主要涉及细胞因子受体结合、蛋白质均二聚活性、氧化还原酶活性、抗氧化活性等。

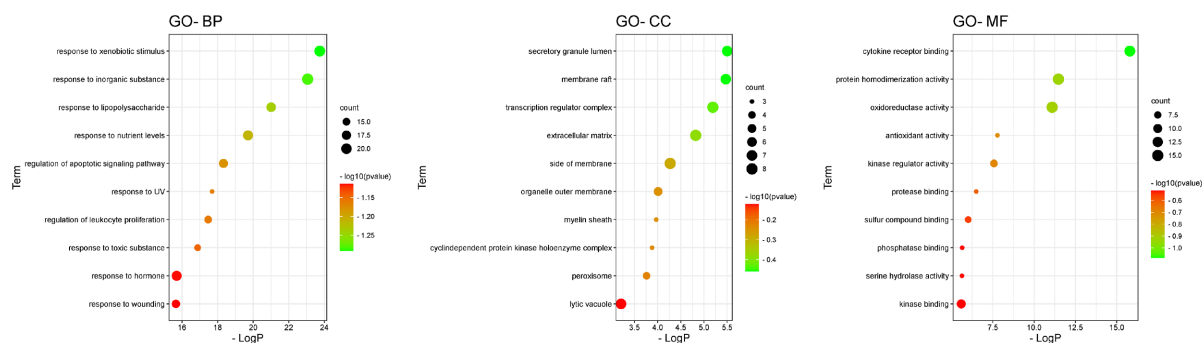


Figure 4. Top 10 ways of the results of GO enrichment analysis
图 4. GO 富集分析各项结果前 10 条途径

3.7. KEGG 富集分析

将 2.3 获得的 73 个药物疾病共同靶点通过 Metascape 网站进行 KEGG 富集分析, 获得符合筛选条件的 KEGG 条目 158 个。选取 KEGG 分析结果前 15 条途径进行气泡图绘制, 见图 5。富集分析结果显示, 扫白苗风丸治疗白癜风主要涉及的信号通路为信号传导(Th17 细胞分化、NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路、FoxO 信号通路、松弛素信号通路、VEGF 信号通路、钙信号通路、甲状腺激素信号通路)、麻疹病毒、病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用、同种异体移植排斥反应、化学致癌-DNA 加合物、胰岛素抵抗、过氧化物酶体、血清素能突触等。根据 2.5 获得的核心靶点与 KEGG 各条通路获得的基因进行对比, 再经过与现有文献对比筛选出 32 条与白癜风相关的通路, 选取富集因子较大的前 15 条通路展示, 见表 3。其中 Th17 信号通路、NF- κ B 信号通路、HIF-1 信号通路等富集了较多的基因且富集因子较高。以 P 值最小的 Th17 信号通路为例, 该信号通路是由 TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17, 分泌 IL-6 和 IL-17, 参与炎症反应和自身免疫性疾病。

Table 3. Related pathways of Saobai Huifeng Pill in the treatment of vitiligo
表 3. 扫白苗风丸治疗白癜风的相关通路

通路编号	P 值	通路名称	参与基因
hsa04659	-15.66	Th17 cell differentiation	AHR, IFNG, IL1B, IL2, IL4, IL6, PPP3CA, MAPK1, MAPK8, RXRB, TGFB1
hsa04064	-14	NF-kappa B signaling pathway	PARP1, BCL2, CD40LG, ICAM1, IL1B, CXCL8, PLAU, PTGS2, TNF, VCAM1
hsa04066	-13.79	HIF-1 signaling pathway	BCL2, CDKN1A, HMOX1, IFNG, IL6, NOS2, NOS3, SERPINE1, MAPK1, VEGFA
hsa05162	-12.72	Measles	BAX, BCL2, CASP3, CDK2, IL1A, IL1B, IL2, IL6, MAPK8, TP53
hsa05330	-9.9	Allograft rejection	CD40LG, IFNG, IL2, IL4, IL10, TNF

Continued

hsa04068	-9.67	FoxO signaling pathway	CAT, CDK2, CDKN1A, IL6, IL10, MAPK1, MAPK8, TGFB1
hsa05204	-8.28	Chemical carcinogenesis—DNA adducts	CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, GSTM1, GSTP1, PTGS2
hsa04926	-8.15	Relaxin signaling pathway	MMP1, NOS2, NOS3, MAPK1, MAPK8, TGFB1, VEGFA
hsa04061	-7.31	Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	IL2, IL6, CXCL8, IL10, CXCL10, TNF
hsa04370	-6.92	VEGF signaling pathway	NOS3, PPP3CA, MAPK1, PTGS2, VEGFA
hsa04931	-5.6	Insulin resistance	IL6, NOS3, MAPK8, PTPN1, TNF
hsa04020	-5.08	Calcium signaling pathway	CALM1, ERBB3, NOS2, NOS3, PPP3CA, VEGFA
hsa04146	-4.66	Peroxisome	CAT, NOS2, SOD1, XDH
hsa04726	-4.08	Serotonergic synapse	CASP3, MAOA, MAPK1, PTGS2
hsa04919	-4	Thyroid hormone signaling pathway	ESR1, MAPK1, RXRB, TP53

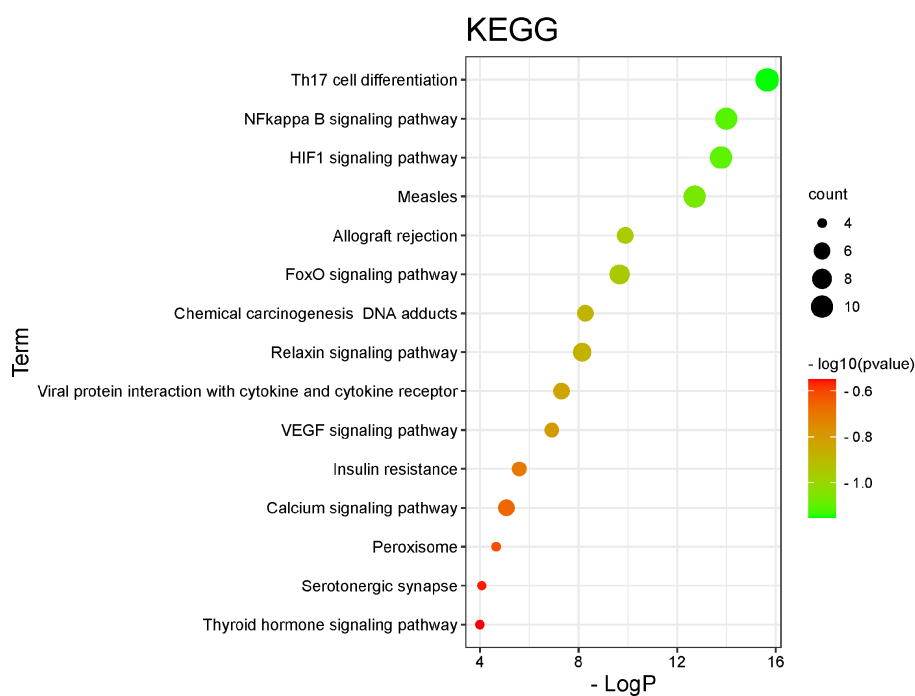


Figure 5. Bubble plots of the first 15 pathways of the result of KEGG analysis
图 5. KEGG 分析结果前 15 条途径气泡图

3.8. 分子对接结果

扫白茵风丸中主要药物成分与 Caspase-3、CAT、IL1 β 、IL6、TNF、TP53 的分子结合能力分别为-7.3、-10.4、-7.0、-7.2、-9.3、-7.1 kcal/mol，见图 6。结合能 < -5 表示二者对接程度较好，其数值越小证明二者结合紧密并能发挥更强的作用。

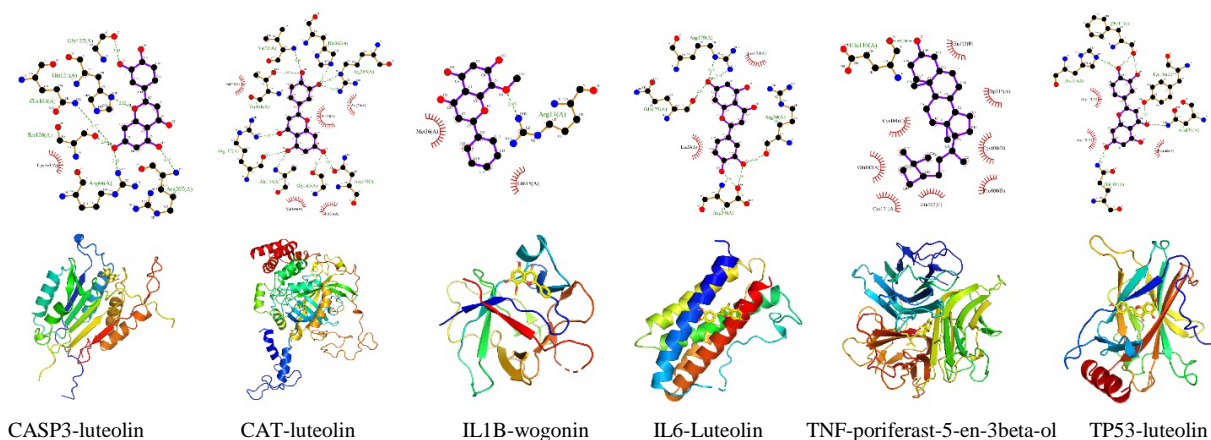


Figure 6. Drug-core target docking diagram

图 6. 药物 - 核心靶点对接图

4. 讨论

本研究通过网络药理学的方法探究扫白苗风丸治疗白癜风的潜在靶点和机制。首先,运用获得的 74 个药物有效成分和 73 个交集靶点构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络模型分析得知,大多数的有效成分影响了多个靶点,例如 quercetin (槲皮素)、luteolin (木犀草素)、beta-sitosterol (β -谷甾醇)、wogonin (渭黄花素)分别影响了 47、29、24、18 个靶点,以此得出其可能是扫白苗风丸中最重要的有效成分。槲皮素属一类黄酮,研究表明,槲皮素具有多种生物活性、神经保护、抗过敏、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗微生物和抗肿瘤作用[13]。有研究表明,槲皮素作为强抗氧化剂,可直接清除体内的自由基降低细胞氧化应激[14] [15]。槲皮素在体内的抗氧化机制主要体现在其对谷胱甘肽(GSH)、信号转导通路、活性氧(ROS)和酶活性的影响[16]。而针对白癜风中的氧化应激,各种因素协同作用导致黑色素细胞中活性氧(ROS)过量,槲皮素能够有效降低 ROS 从而实现白癜风的色素沉着[17]。木犀草素广泛分布于花卉、草本植物、蔬菜和香料中,属于黄酮类化合物,木犀草素的抗炎活性以微摩尔浓度显示,包括抑制促炎介质(例如 COX-2、NO、IL-6、IL1 β 、TNF- α)和调节几种信号通路,包括 NF- κ B、AP-1 和 JAK-STAT 通路[18]。A. Miniati 等通过使用木犀草素预处理的黑素细胞证明木犀草素可显著抑制白癜风中 IL-8 基因表达,可用于治疗白癜风[19]。 β -谷甾醇可降低胆固醇水平、产生纤溶酶原激活剂、抗癌、抗动脉粥样硬化可显著抑制细胞凋亡、增加细胞迁移等[20]。汉黄芩素可通过调节 ROS/MAPK 抑制炎症细胞因子/趋化因子(IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 、RANTES、eotaxin)的产生和氧化应激介质(COX-2、PGE2、NO、iNOS)/Nrf2/API/NF- κ B 信号通路,从而减少了炎症[21]。通过对多种高口服利用度和连接度的药物有效成分分析,认为扫白苗风丸对于白癜风的治疗作用可能是通过抗炎、抗氧化和细胞凋亡等途径。

通过对于核心网络的分析也解释了一些可能有助于解释扫白苗风丸治疗作用的信息。Th17 细胞分泌 IL-6 和 TNF- α , IL-6 可导致多克隆 B 细胞活化和抗体产生增加,使黑素细胞免疫损伤, TNF- α 可导致角质形成细胞凋亡引起自身免疫反应并使黑素细胞消失[22]。COX2 可通过紫外线的刺激在表皮中表达并诱导合成前列腺素 E2,环氧合酶是介导游离花生四烯酸转化为前列腺素 H2 的关键酶,前列腺素 E2 可使黑素细胞增值、抑制细胞凋亡、促进免疫抑制、刺激炎症反应[23]。Heme oxygenases-1 (HMOX1)是一种限速酶,可将血红素降解为胆绿素,产生一氧化碳和游离铁,具有发挥抗氧化、抗凋亡和免疫调节功能并对 Tregs 有调节作用[24]。对于核心网络分析的结果也可以从主要靶点方面揭示扫白苗风丸治疗白癜风的内在机理从而验证其有效性。

GO 和 KEGG 分析进一步验证了上述分析。特别是 KEGG 分析, 其中显示 Th17 细胞分化和 NF- κ B 是富集因子及富集基因较高的通路。目前对白癜风的研究发现, 其病理生理过程主要包括黑素细胞的自身免疫性破坏、氧化还原状态改变和自由基介导的黑素细胞损伤。其中 Th17 细胞在炎症和自身免疫反应中起关键作用, 已经证明, 即使是 Th17/Treg 的轻微变化也可以诱导多种生理和疾病状态[25]。C. Martins 等人对白癜风循环记忆 T 细胞表型和功能的分析证实了 Th1/Th17 分化相关的细胞亚群的参与[26]。Th17 分化由 IL-6、转化生长因子 β (TGF- β) 和 IL-23 启动, Th17 细胞能够产生其标志性细胞因子白细胞介素(IL) 17A、IL-17F 和 IL-22 促炎细胞因子水平升高[27]。而 NF- κ B 通路也在免疫稳态和慢性炎症中起着关键作用, 特别是自身免疫性疾病、肿瘤发生、慢性炎症性疾病和衰老[28]。对于相关通路的进一步分析表明, 扫白苗风丸治疗白癜风主要可能是通过相关通路的介导, 针对炎症、氧化、免疫等反应进行调控以达到治疗目的。

扫白苗风丸作为中医药治疗白癜风的良药, 经多年临床验证疗效显著。方中麻黄、桂枝配伍温经通阳、外疏肌表。防风、荆芥作为皮肤科常用药对可透肌表之邪、祛风止痒。淫羊藿温肾壮阳。而针对阳虚血瘀型白癜风, 全方共奏补肾助阳, 养血祛风之用。

白癜风阳虚血瘀证多由体质阳虚、外感寒湿之邪以至卫阳被遏、气滞血瘀所致。而现代医学对于白癜风的病因虽然没有定论, 本病与遗传、自身免疫反应、氧化应激、炎症介质的产生和黑素细胞脱离因素有关[1]。

5. 结论

本研究通过网络药理学的方法对于扫白苗风丸治疗白癜风进行分析, 从而揭示药物作用的具体机制可能主要通过槲皮素、木犀草素、 γ -谷甾醇、汉黄芩素、 β -谷甾醇等有效成分通过抗炎、抗氧化和细胞凋亡等相关信号来实现治疗作用。为活络效灵丹的药物机制探索提供了方向和启示。

同时本研究尚存在局限性。首先, 如先前报道所证明的, 信号通路可以相互交叉调节, 扫白苗风丸对白癜风治疗作用的关键信号通路仍有待探索。其次, 目前的研究工作主要来自生物信息学分析, 未来的研究可以采用体外和体内的实验验证。最后, 受目前药理学技术的限制, 无法确定扫白苗风丸与白癜风之间的量效关系。

参考文献

- [1] Bergqvist, C. and Ezzedine, K. (2020) Vitiligo: A Review. *Dermatology*, **236**, 571-592. <https://doi.org/10.1159/000506103>
- [2] Laddha, N.C., Dwivedi, M., Mansuri, M.S., Gani, A.R., Ansarullah, M., Ramachandran, A.V., Dalai, S. and Begum, R. (2013) Vitiligo: Interplay between Oxidative Stress and Immune System. *Experimental Dermatology*, **22**, 245-250. <https://doi.org/10.1111/exd.12103>
- [3] Frisoli, M.L., Essien, K. and Harris, J.E. (2020) Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annual Review of Immunology*, **38**, 621-648. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531>
- [4] Simons, R.E., Zevy, D.L. and Jafferany, M. (2020) Psychodermatology of Vitiligo: Psychological Impact and Consequences. *Dermatologic Therapy*, **33**, e13418. <https://doi.org/10.1111/dth.13418>
- [5] Taieb, A., Alomar, A., Böhm, M., Dell'Anna, M.L., De Pese, A., Eleftheriadou, V., Ezzedine, K., Gauthier, Y., Gawkrödger, D.J., Jouary, T., Leone, G., Moretti, S., Nieuweboer-Krobotova, L., Olsson, M.J., Parsad, D., Passeron, T., Tanew, A., van der Veen, W., van Geel, N., Whitton, M., Wolkerstorfer, A. and Picardo, M. (2013) Guidelines for the Management of Vitiligo: The European Dermatology Forum Consensus. *British Journal of Dermatology*, **168**, 5-19. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x>
- [6] 中华中医药学会皮肤科分会. 白癜风中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(2): 191-192.
- [7] 王远红, 杨锐, 张思远, 董晓仪, 冯丽爽, 姜德友. 中医药治疗白癜风临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 15-18.

- [8] 欧柏生, 李雨晴, 邓玉霞, 黄敏敏. 散寒活血祛白方及其拆方通过 TLRs 信号转导通路影响氧化压力下黑素细胞损伤的研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2124-2130.
- [9] Niu, C., Zang, D. and Aisa, H.A. (2022) Study of Novel Furocoumarin Derivatives on Anti-Vitiligo Activity, Molecular Docking and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 7959. <https://doi.org/10.3390/ijms23147959>
- [10] 王远红, 董晓仪, 李慧. 基于外周血 Th17 和 Treg 细胞探讨白芷丸治疗阳虚血瘀型白癜风的作用机制[J]. 中医药学报, 2021, 49(9): 62-66.
- [11] Hopkins, A.L. (2007) Network Pharmacology. *Nature Biotechnology*, **25**, 1110-1111. <https://doi.org/10.1038/nbt1007-1110>
- [12] 解静, 高杉, 李琳, 徐一兰, 高树明, 于春泉. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [13] Shen, P., Lin, W., Deng, X., Ba, X., Han, L., Chen, Z., Qin, K., Huang, Y. and Tu, S. (2021) Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 689044. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
- [14] 于华, 哈斯金斯, 苏春, 等. 新型葡萄糖基化黄酮辐射防护性能的体外筛选[J]. 国际分子医学杂志, 2016, 38(5): 1525-1530.
- [15] 刘丽兰, 邓儒雅, 周稳进, 等. 槲皮素降低邻苯二甲酸酯类混合物暴露致大鼠睾丸组织的氧化损伤的机制[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(4): 577-584.
- [16] Qi, W., Qi, W., Xiong, D. and Long, M. (2022) Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules*, **27**, Article No. 6545. <https://doi.org/10.3390/molecules27196545>
- [17] Xie, H., Zhou, F., Liu, L., Zhu, G., Li, Q., Li, C. and Gao, T. (2016) Vitiligo: How Do Oxidative Stress-Induced Autoantigens Trigger Autoimmunity? *Journal of Dermatological Science*, **81**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.09.003>
- [18] Gendrisch, F., Esser, P.R., Schempp, C.M. and Wölfle, U. (2021) Luteolin as a Modulator of Skin Aging and Inflammation. *Biofactors*, **47**, 170-180. <https://doi.org/10.1002/biof.1699>
- [19] Miniati, A., Weng, Z., Zhang, B., Therianou, A., Vasiadi, M., Nicolaidou, E., Stratigos, A.J., Antoniou, C. and Theoharides, T.C. (2014) Stimulated Human Melanocytes Express and Release Interleukin-8, Which Is Inhibited by Luteolin: Relevance to Early Vitiligo. *Clinical and Experimental Dermatology*, **39**, 54-57. <https://doi.org/10.1111/ced.12164>
- [20] Jiang, Y.-H., Li, X., Niu, W., Wang, D., Wu, B. and Yang, C.-H. (2020) β -Sitosterol Regulated microRNAs in Endothelial Cells against an Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Food & Function*, **11**, 1881-1890. <https://doi.org/10.1039/C9FO01976F>
- [21] Huynh, D.L., Ngau, T.H., Nguyen, N.H., Tran, G.B. and Nguyen, C.T. (2020) Potential Therapeutic and Pharmacological Effects of Wogonin: An Updated Review. *Molecular Biology Reports*, **47**, 9779-9789. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05972-9>
- [22] Sushama, S., Dixit, N., Gautam, R.K., Arora, P., Khurana, A. and Anubhuti, A. (2019) Cytokine Profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- α) in Vitiligo—New Insight into Pathogenesis of Disease. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **18**, 337-341. <https://doi.org/10.1111/jocd.12517>
- [23] Salem, S.A.M., Aly, D.G., Amr, K.S. and Abdel-Hamid, M.F. (2018) Study of the Relation between Two Common Cyclooxygenase 2 Gene Polymorphisms With Risk of Developing and Subtypes of Vitiligo in Egyptian Patients. *Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology*, **84**, 696-700. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDV1813_16
- [24] Zhang, Q., Cui, T., Chang, Y., Zhang, W., Li, S., He, Y., Li, B., Liu, L., Wang, G., Gao, T., Li, C. and Jian, Z. (2018) HO-1 Regulates the Function of Treg: Association with the Immune Intolerance in Vitiligo. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 4335-4343. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13723>
- [25] Bhardwaj, S., Rani, S., Kumaran, M.S., Bhatia, A. and Parsad, D. (2020) Expression of Th17- and Treg-Specific Transcription Factors in Vitiligo Patients. *International Journal of Dermatology*, **59**, 474-481. <https://doi.org/10.1111/ijd.14766>
- [26] Martins, C., Darrigade, A.-S., Jacquemin, C., Barnette, T., Taieb, A., Ezzedine, K., Boniface, K. and Seneschal, J. (2020) Phenotype and Function of Circulating Memory T Cells in Human Vitiligo. *British Journal of Dermatology*, **183**, 899-908. <https://doi.org/10.1111/bjd.18902>
- [27] Belpaire, A., van Geel, N. and Speckaert, R. (2022) From IL-17 to IFN- γ in Inflammatory Skin Disorders: Is Transdifferentiation a Potential Treatment Target? *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 932265. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932265>

-
- [28] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209.
<https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>