

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.007

# 青蒿紫云膏治疗日光疹的网络荟萃分析与网络药理学研究\*

耿树琼<sup>1,2</sup>, 夏伟<sup>2</sup>, 刘慧<sup>1,2</sup>, 曹林森<sup>1,2</sup>, 罗奇彪<sup>2</sup>, 陈婷<sup>2</sup>, 贺娟<sup>2△</sup>

(1. 大理大学, 云南 大理 671000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院, 云南 昆明 650032)

**摘要:**目的 基于网络荟萃分析和网络药理学,探讨青蒿紫云膏治疗日光疹的临床疗效和潜在作用机制。方法 采用计算机检索PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang, CBM 数据库自建库起至2021年12月31日关于青蒿紫云膏治疗日光疹的随机对照试验,根据纳入与排除标准提取相关数据,采用R 4.1.2软件和ADDIS 1.16软件进行网络荟萃分析,采用TCMSP和Swiss TargetPrediction 数据库筛选药物有效成分及靶点,采用GeneCards 数据库获得疾病靶点,采用Venny 2.1线上工具获得药物-疾病共有靶点,采用String 数据库构建蛋白互作网络,对药物-疾病共有靶点进行GO 生物功能富集分析和KEGG 通路富集分析。结果 网络荟萃分析共纳入7 篇文献,涉及629 例患者。分析结果显示,以青蒿+紫草为君药与H<sub>1</sub>受体阻断剂+羟氯喹+(维生素E+维生素C+烟酰胺)治疗效果无显著差异[OR=0.91,95%CI(0.016,55.00)];以青蒿为君药与H<sub>1</sub>受体阻断剂治疗效果无显著差异[OR=0.30,95%CI(0.058,1.4)]。网络药理学筛选出有效成分60 个、靶点1335 个、疾病靶点466 个,药物-疾病共有靶点109 个,关键靶点20 个。GO 生物功能富集分析主要集中于细胞组分和生物过程;KEGG 通路富集分析主要影响肿瘤坏死因子、白细胞介素17、脂质与动脉粥样硬化、细胞衰老等信号通路。结论 青蒿紫云膏治疗日光疹临床疗效较好,与H<sub>1</sub>受体阻断剂单用或联用羟氯喹+维生素类制剂的临床疗效相似,主要通过抑制炎症反应、抗细胞衰老等通路发挥作用。

**关键词:**青蒿紫云膏;日光疹;网络荟萃分析;网络药理学;临床疗效;作用机制

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0027-09

## Qinghao Ziyun Ointment in the Treatment of Solar Dermatitis Based on the Network Meta-Analysis and Network Pharmacology

GENG Shuqiong<sup>1,2</sup>, XIA Wei<sup>2</sup>, LIU Hui<sup>1,2</sup>, CAO Linsen<sup>1,2</sup>, LUO Qibiao<sup>2</sup>, CHEN Ting<sup>2</sup>, HE Juan<sup>2</sup>

(1. Dali University, Dali, Yunnan, China 671000; 2. The 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, PLA, Kunming, Yunnan, China 650032)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy and potential mechanism of Qinghao Ziyun Ointment in the treatment of solar dermatitis based on the network Meta-analysis and network pharmacology. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of the treatment of solar dermatitis with Qinghao Ziyun Ointment in the PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang, CBM and other databases from the inception to December 31, 2021 were searched by the computer. The relevant data were extracted according to the inclusion and exclusion criteria. The R 4.1.2 and ADDIS 1.16 softwares were used to do the network Meta-analysis, the TCMSP and Swiss TargetPrediction databases were used to screen the active components of drugs and targets, the GeneCards database was used to obtain targets of disease, the Venny 2.1 online tool was used to obtain drug-disease

\*基金项目:中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院内科技计划项目[2019YGA13]。

第一作者:耿树琼,女,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)Ginabeibeio725@163.com。

△通信作者:贺娟,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)hhejuan@126.com。

- [5] 吴培,董晨东,茅宁莹.“互联网+”背景下处方外流推进障碍与对策分析——基于利益相关者视角[J]. 中国药房, 2021,32(12):1409-1415.
- [6] 肖力,何裕隆,张中阳. 互联网医院在改善医疗服务中的实践途径探索与思考[J]. 中国信息化,2021(5):84-85.
- [7] 周玉涛. 从政府到坊间,渐成合力[J]. 中国药店,2017(12):46-47.
- [8] 周萍,张冉,裴婕,等. 药品购销“两票制”推行中的难点研究[J]. 卫生经济研究,2018(2):15-18.
- [9] 王鼎盛,葛敏,蒋晓蕊. 杭州地区公立医院实行药品“零差率”前后处方金额和数量的对比分析[J]. 中国药房,2017,28(2):170-173.
- [10] 区政强. 慢性病管理是零售药店发展的重点方向[J]. 上海医药,2017,38(7):60-64.
- [11] 徐敢,王岳. 基于SWOT分析的网售处方药政策研究[J]. 中国药房,2019,30(6):721-724.
- [12] 李先国. 药品零售体系研究综述、现状分析和前景展望[J]. 经济动态,2009(5):83-86.
- [13] 广东省药学会. 互联网医院处方流转平台规范化管理专家共识[J]. 今日药学,2020,30(11):721-727.
- [14] 金圣琰,葛雪雯,毛如虎,等. 处方外流发展现状及问题探析[J]. 中国卫生质量管理,2020,27(3):125-127.
- [15] 国家医疗保障局. 国家医疗保障局关于积极推进“互联网+”医疗服务医保支付工作的指导意见[EB/OL]. (2020-10-24)[2021-12-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-11/03/content\\_5556883.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-11/03/content_5556883.htm).
- [16] 王璐. 零售药店发展的大趋势[J]. 中国药店,2017(12):76-79.
- [17] 魏皖琳,冯国忠. 基于美国医药分开经验探析加快我国药房剥离的政策[J]. 中国药物评价,2020,37(2):140-143.

(收稿日期:2022-01-18;修回日期:2022-04-10)

common targets, and the String database was used to construct the protein - protein interaction (PPI) network. The GO biological function enrichment analysis and KEGG pathways enrichment analysis were conducted for the drug - disease common targets.

**Results** Seven studies were included in the network Meta - analysis, involving 629 patients. The results showed that the efficacy of Artemisiae Annuae Herba + Arnebiae Radix as the sovereign drugs was similar to that of  $H_1$  - receptor blockers + hydroxychloroquine + (vitamin E + vitamin C + nicotinamide), with no statistical difference [ $OR = 0.91, 95\%CI (0.016, 55.00)$ ]. The results also showed that the efficacy of Artemisiae Annuae Herba as the sovereign drug was similar to that of  $H_1$  - receptor blockers, with no statistical difference [ $OR = 0.30, 95\%CI (0.058, 1.4)$ ]. A total of 60 active components, 1 335 targets of active components, 466 targets of disease, 109 drug - disease common targets and 20 key targets were screened in the network pharmacology. The results of GO biological function enrichment analysis showed that Qinghao Ziyun Ointment in the treatment of solar dermatitis mainly focuses on the cellular components and biological processes. The results of KEGG pathways enrichment analysis showed that Qinghao Ziyun Ointment in the treatment of solar dermatitis mainly involved in the tumor necrosis factor (TNF), interleukin 17 (IL - 17), lipid and atherosclerosis and cellular senescence signal pathways. **Conclusion** Qinghao Ziyun Ointment is effective in the treatment of solar dermatitis, its clinical efficacy is similar to that of  $H_1$  - receptor blockers alone or combination with hydroxychloroquine + vitamins, mainly through the inhibition of inflammatory response, anti - cellular senescence and other pathways.

**Key words:** Qinghao Ziyun Ointment; solar dermatitis; network Meta - analysis; network pharmacology; clinical efficacy; mechanism

紫外线辐射可破坏生物蛋白质和脱氧核糖核酸 (DNA), 造成细胞损伤或死亡, 导致皮肤出现光损伤和光老化, 并诱发日光疹、慢性光化性皮炎等光相关免疫性疾病<sup>[1]</sup>。目前, 尚无治疗日光疹的有效药物<sup>[2-4]</sup>, 常用的皮质类激素软膏药品不良反应较多, 故仅可对症治疗<sup>[5]</sup>。经典中医辨证论治对日光疹的治疗有相关论述, 如清代名医陈士铎在《洞天奥旨》中描述: “日晒疮, 乃夏天酷烈之日曝而成者也……故止须消暑热之药, 如青蒿一味饮之, 外用末药敷之即安。”<sup>[6]</sup>临床数据表明, 以青蒿和紫草 2 种药物为主要成分的复方制剂具有较好的日光疹治疗效果<sup>[7-13]</sup>。其中, 青蒿具有清热、凉血退蒸、解暑祛风、抗炎作用<sup>[14-15]</sup>, 紫草具有凉血、活血、解毒透疹、抑菌作用<sup>[16-18]</sup>。在经典古方基础上研制的青蒿紫云膏为医院制剂, 由青蒿、紫草、白芷、冰片、当归等中药组方, 临床疗效较好。本研究中基于网络荟萃分析和网络药理学, 探讨了青蒿紫云膏治疗日光疹的临床疗效和潜在作用机制。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 网络荟萃分析

文献检索: 采用计算机检索 PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang, CBM 等数据库, 以主题词 + 自由词形式检索。中文检索词为“紫草”“青蒿”“日光疹”等; 英文检索词为“Comfrey”“Symphytum officinale”“Artemisia annua”“Qinghao”“Sweet Wormwood”“Sweet Annie”“sunburn”“Solar dermatitis”等。检索时限为自建库起至 2021 年 12 月 31 日。

纳入标准: 国内外公开发表的随机对照试验; 文种为中文、英文; 确诊为日光疹; 治疗方案为治疗组以紫草 / 青蒿为君药, 单药或联用其他药物, 对照组给予 (地) 氯雷他定、马来酸氯苯那敏 ( $H_1$  受体阻断剂) 和 (羟) 氯喹、烟酰胺、烟酸、维生素类制剂等; 结局指标为临床痊愈率 (皮疹或皮损全部消退, 症状基本消失, 积

分值减少 90%)。

排除标准: 动物研究; 综述、会议论文; 设计不严谨, 数据残缺; 重复发表文献; 存在混杂因素, 如运用其他药物治疗等。

文献筛选及质量评价: 采用 EndNote X 9.1 软件检索文献, 由 2 名研究人员按纳入、排除标准进行文献初筛与复筛, 提取文献题目、作者、发表年份及患者年龄、病程、治疗疗程、结局指标等数据。采用 Cochrane 5.1.0 偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量。

数据统计与分析: 采用 R 4.1.2 软件与 ADDIS 1.16 软件进行网络荟萃分析; 根据贝叶斯原理, 采用马尔科夫链 - 蒙特卡罗法进行先验评估, 并处理数据。设置 4 条马尔科夫链, 迭代 50 000 次, 退火 20 000 次, 通过数据运算与分析, 得到不同干预措施间的网络关系图、Meta 分析森林图与概率排序图。其中, 循证结果是否具有显著性判断标准为  $OR$  值在 95% 置信区间 (95%CI) 内是否与无效线相交, 相交为显著, 不相交为不显著。有效性排序中, Rank 排序权重大于  $P$  值, 结合两者实施评估。

### 1.2 网络药理学分析

有效成分及靶点获取: 根据药物代谢动力学吸收 - 分布 - 代谢 - 排泄原理, 在 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 中设置阈值, 以类药性 (DL)  $\geq 0.18$ 、口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  筛选药物有效成分。通过 Mol ID 收集紫草、青蒿、白芷、冰片、当归有效成分的相关靶点, 若未查询到相关靶点, 则检索 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), 输入有效成分的 Cid / CAS 号, 获得其 Canonical SMILES 分子式, 并通过 Swiss TargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 对有效成分 (Probability > 0) 进行靶点预测。将靶标蛋白名通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 进行规范校正。

疾病靶点获取:以“solar dermatitis”“solar rash”为关键词,在GeneCards数据库(<http://www.genecards.org>)中进行数据去重,获得疾病靶点。

药物-有效成分-疾病靶点网络构建:采用Venny 2.1在线工具绘制韦恩图,获得药物-疾病共有靶点,并建立属性文件,导入Cytoscape 3.8.2软件构建药物-有效成分-疾病靶点网络;采用Network Analyzer功能对青蒿紫云膏主要活性成分-疾病靶点进行分析。

蛋白互作(PPI)网络构建:将药物-疾病共有靶点导入String数据库,设置类别为“Multiple proteins”,物种为“Homo sapiens”,最高相互作用阈值为“High confidence (>0.900)”,其余参数不变,得到PPI;分析结果以.tsv文本格式导入Cytoscape 3.8.2软件,利用Network Analyzer插件功能对数据的度值进行网络拓扑分析,获得药物-疾病核心靶点。

富集分析:基于R 4.1.2软件,采用ClusterProfiler、enrichplot、org.Hs.eg.db、ggplot2、GOplot生物信息软件包,以 $P < 0.05$ 和 $Q < 0.05$ 为阈值,对前30条药物-疾病共有靶点进行GO生物功能富集分析与KEGG通路富集分析。

## 2 结果

### 2.1 网络荟萃分析结果

纳入文献基本信息:共检索到文献8 935篇,最终纳入文献7篇<sup>[7-13]</sup>,涉及629例日光疹患者。干预措施中,给药方法与给药剂量均符合药品说明书要求,A为H<sub>1</sub>受体阻断剂,B为H<sub>1</sub>受体阻断剂+外用药,C为H<sub>1</sub>受体阻断剂+氯喹+烟酰胺,D为H<sub>1</sub>受体阻断剂+(维生素E+维生素C+烟酰胺)+羟氯喹,E为以青蒿+紫草为君药,F为以青蒿为君药,G为以青蒿为君药+外用药。文献筛选流程见图1,纳入文献基本信息见表1。

纳入文献质量评价:7篇文献中,2篇<sup>[7-8]</sup>为随机数字分组,评价为“Low risk”;2篇<sup>[9-10]</sup>为随机分组但未明确方式,评价为“Unclear risk”;1篇<sup>[11]</sup>按就诊时间顺序分组,评价为“High risk”;2篇<sup>[12-13]</sup>未提及分组方式,评价为“Unclear risk”。所有文献均未提及盲法,且均有明确

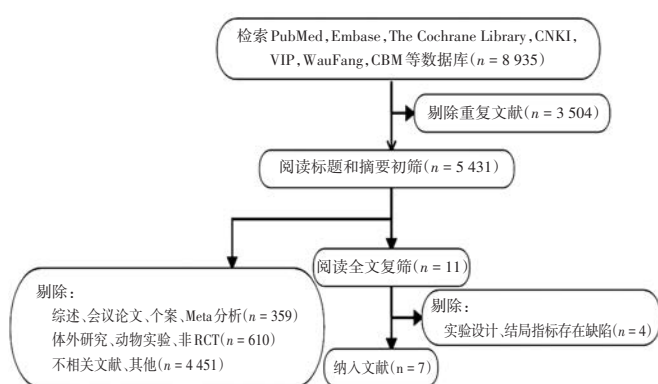


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of study screening

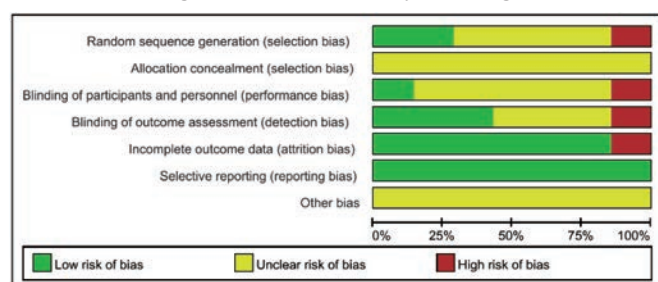


图2 纳入文献质量评价

Fig. 2 Quality evaluation of included studies

的结局指标。详见图2。

有效性评价:7篇文献均明确报道临床痊愈数据,采用比值比(OR)法进行合并效应量网状荟萃分析,潜在规模折减系数(PSRF)参数值越接近1.00,则收敛效能越好,一致性模型分析结果可信度越高。本研究中PSRF均为1.00,有效性概率由大至小排序为E(Rank 1  $P = 0.45$ ) > D(Rank 1  $P = 0.43$ ) > F(Rank 2  $P = 0.31$ ) > C(Rank 4  $P = 0.37$ ) > A(Rank 5  $P = 0.44$ ) > G(Rank 6  $P = 0.46$ ) > B(Rank 7  $P = 0.75$ ); Meta分析森林图显示,各干预措施间有效性比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。详见图3、图4和表2。

安全性评价:药品不良反应治疗组为轻度恶心,占2.70%(9/333);对照组为胃肠道反应、失眠多梦、肝功

表1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of the included studies

文献	发表年份	病例数(治疗组/对照组,例)		年龄(岁)		性别(男/女,例)	干预措施		痊愈(治疗组/对照组,例)
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		治疗组	对照组	
徐佳等 <sup>[7]</sup>	2013	62/31	17~38	16~62	11/82	青蒿+赤芍+苦参+3%硼酸洗液湿敷	氯雷他定片+3%硼酸洗液湿敷	23/59	
原丽琼 <sup>[8]</sup>	2015	31/30	18~65	20~60	30/31	青蒿+藿香+茯苓	地氯雷他定	27/16	
冯悦龙等 <sup>[9]</sup>	2014	38/34	18~58	18~59	35/37	青蒿+鳖甲+生地黄	地氯雷他定	17/10	
曹红 <sup>[10]</sup>	2003	51/51	>18	>18	38/64	青蒿+地肤子+紫草	氯喹+马来酸氯苯那敏+烟酰胺	37/20	
刘畅等 <sup>[11]</sup>	2015	28/28	18~43	20~39	16/40	青蒿+地榆+赤芍+湿润烧伤膏	氯雷他定	7/8	
黑玉英等 <sup>[12]</sup>	2007	21/20	21~60	18~55	4/37	生地+青蒿+苦参	H <sub>1</sub> 受体阻断剂+(维生素E+维生素C+烟酸)+羟氯喹	2/3	
延晓伟 <sup>[13]</sup>	2010	102/102			82/122	青蒿+生地+玄参	氯喹+马来酸氯苯那敏+烟酰胺	73/56	

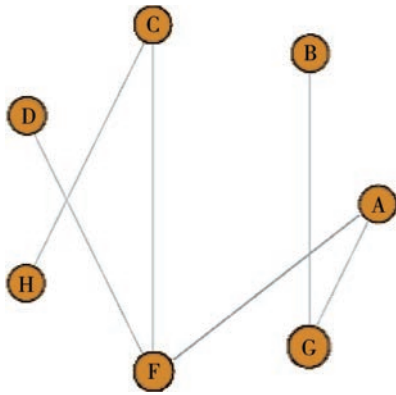


图3 干预措施荟萃分析网络

Fig. 3 Meta - analysis network of interventions

能异常、食欲不振、恶心、腹胀、手足麻木、视力模糊、全身不适,占14.19%(42/296)。结果显示,以青蒿、紫草为君药时,药品不良反应较轻。

## 2.2 网络药理学分析结果

青蒿紫云膏有效成分及靶点:共获得60个有效成分,1335个靶点。详见表3。

疾病靶点:共获得疾病靶点466个,药物靶点454个,药物与疾病共有靶点109个。

药物-有效成分-疾病靶点网络:以度值作为衡

表2 干预措施有效性概率排序

Tab. 2 Probability ranking of the effectiveness of different interventions

干预措施	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Rank 6	Rank 7
A	0.00	0.02	0.06	0.18	0.44	0.22	0.08
B	0.01	0.02	0.03	0.03	0.06	0.10	0.75
C	0.01	0.09	0.15	0.37	0.17	0.13	0.08
D	0.43	0.22	0.13	0.10	0.06	0.04	0.03
E	0.45	0.30	0.11	0.05	0.04	0.03	0.02
F	0.07	0.31	0.43	0.15	0.04	0.01	0.00
G	0.03	0.05	0.09	0.12	0.20	0.46	0.05

量节点重要性的关键指标,节点度值越大越具有多成分、多靶点、多对应特性,表明该节点越重要,其代表的化合物或靶点越有可能在药物治疗疾病过程中发挥关键作用。结果表明,积雪草酸(asiatic acid)、槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)等有效成分在疾病靶点中均具有关键作用。详见图5。

PPI网络:共109个节点、373条边,平均节点度为6.84(图6)。其中,不同颜色表示不同靶点,节点的大小表示度值的大小。经计算,所有节点的度值中位数为6,选择

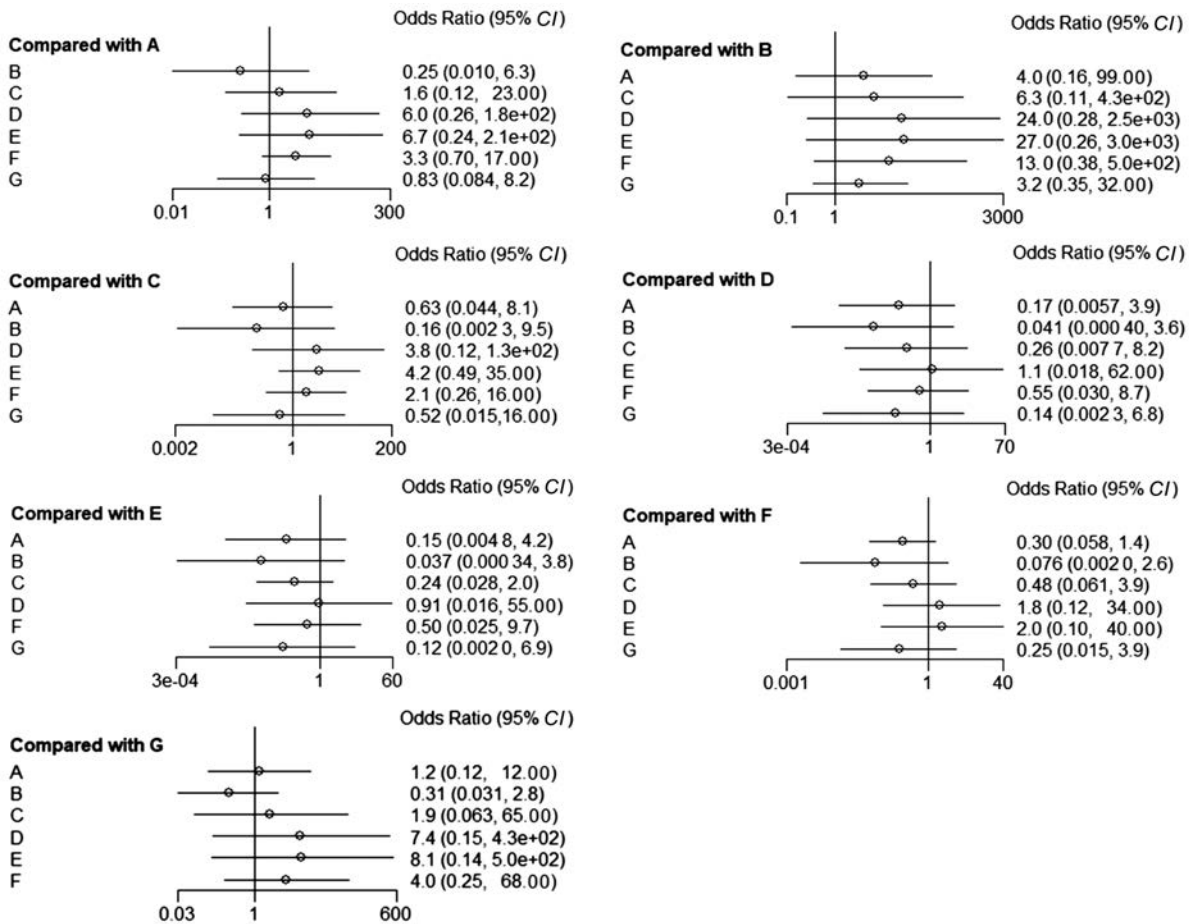


图4 干预措施有效性Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plot of the effectiveness of interventions

表3 青蒿紫云膏有效成分  
Tab. 3 Active components of Qinghao Ziyun Ointment

TCMSP编号	化合物名称	OB(%)	DL	药物	TCMSP编号	化合物名称	OB(%)	DL	药物
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	紫草、白芷	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	青蒿、白芷、当归
MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42	紫草	MOL000953	CLR	37.87	0.68	白芷
MOL002883	ethyl oleate (NF)	32.40	0.19	紫草、白芷	MOL001506	supraene	33.55	0.42	白芷
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	紫草	MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35	白芷
MOL007714	1-methoxyacetylshikonin	73.09	0.29	紫草	MOL002644	phellopterin	40.19	0.28	白芷
MOL007715	[(1R)-1-(5,8-dihydroxy-1,4-dioxo-2-naphthyl)-4-methyl-pent-3-enyl]propanoate	54.64	0.29	紫草	MOL003588	prangenidin	36.31	0.22	白芷
MOL007716	acetylshikonin	62.39	0.27	紫草	MOL003791	linolein,2-mono-	37.28	0.30	白芷
MOL007722	isoarabin 4	64.79	0.20	紫草	MOL007514	methyl icos-11,14-dienoate	39.67	0.23	白芷
MOL007728	lithospermidin A	75.08	0.38	紫草	MOL013430	prangenin	43.60	0.29	白芷
MOL007734	5-[(E)-5-(3-furyl)-2-methyl-pent-2-enyl]-2,3-dimethoxy-p-benzoquinone	61.80	0.24	紫草	MOL006861	asiatic acid	41.38	0.71	冰片
MOL007735	des-O-methylsiasiodiplodin	30.12	0.20	紫草	MOL006862	bronyl acetate	59.30	0.51	冰片
MOL007736	lithospermidin B	60.48	0.39	紫草	MOL006865	diptercarpol	41.71	0.76	冰片
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	紫草、白芷	MOL002235	EUPATIN	50.80	0.41	青蒿
MOL001939	alloisoperatorin	34.80	0.22	白芷	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	青蒿
MOL007716	acetylshikonin	62.39	0.27	紫草	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	青蒿
MOL007722	isoarabin 4	64.79	0.20	紫草	MOL004083	tamarixetin	32.86	0.31	青蒿
MOL007728	lithospermidin A	75.08	0.38	紫草	MOL004112	patuletin	53.11	0.34	青蒿
MOL007734	5-[(E)-5-(3-furyl)-2-methyl-pent-2-enyl]-2,3-dimethoxy-p-benzoquinone	61.80	0.24	紫草	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	青蒿
MOL007735	des-O-methylsiasiodiplodin	30.12	0.20	紫草	MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	青蒿、白芷、当归
MOL007736	lithospermidin B	60.48	0.39	紫草	MOL004609	areapillin	48.96	0.41	青蒿
MOL001494	mandenol	42.00	0.19	紫草、白芷	MOL005229	artemetin	49.55	0.48	青蒿
MOL001939	alloisoperatorin	34.80	0.22	白芷	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	青蒿
MOL001941	ammidin	34.55	0.22	白芷	MOL007274	skrofullein	30.35	0.3	青蒿
MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23	白芷	MOL007389	artemisitene	54.36	0.31	青蒿
MOL001956	cnidilin	32.69	0.28	白芷	MOL007401	cirsiliol	43.46	0.34	青蒿
MOL002883	ethyl oleate (NF)	32.40	0.19	紫草、白芷	MOL007404	vitexin_qt	52.18	0.21	青蒿
MOL005789	neobyakangelicol	36.18	0.31	白芷	MOL007412	DMQT	42.60	0.37	青蒿
MOL005792	{5-[2'(R)-Hydroxy-3'-methyl-3'-butenyl-oxyl]furocoumarin}	42.85	0.26	白芷	MOL007415	[(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl]acetate	58.02	0.52	青蒿
MOL005800	byakangelicol	41.42	0.36	白芷	MOL007423	6,8-di-c-glucosylapigenin_qt	59.85	0.21	青蒿
MOL005806	4-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-methylbutoxy]furo[3,2-g]chromen-7-one	39.99	0.29	白芷	MOL007424	artemisinin	49.88	0.31	青蒿
MOL005807	sen-byakangelicol	58.00	0.61	白芷	MOL007425	dihydroartemisinin	50.75	0.30	青蒿
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	白芷、当归	MOL007426	deoxyartemisinin	54.47	0.26	青蒿
					MOL000098	quercetin	46.43	0.28	青蒿
					MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	当归、白芷
					MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	青蒿、当归、白芷

12 < 度值 < 35, 得到 85 条边、20 个关键靶点, 通过 Cytoscape 3. 8. 2 软件对关键靶点 PPI 进行可视化分析(图 7)。其中, 度值较大的靶点包括 JUN、白细胞介素 6(1L-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、MYC、细胞肿瘤抗原 p53(TP53)等, 为整个网络中发挥

重要作用的核心靶点。

GO 生物功能富集分析和 KEGG 通路富集分析: 分别选取细胞组分(cellular component)、分子功能(molecular function)、生物过程(biological process)中 Q 值排序前 10 的部分作图。结果显示, 主要富集于辐射反应



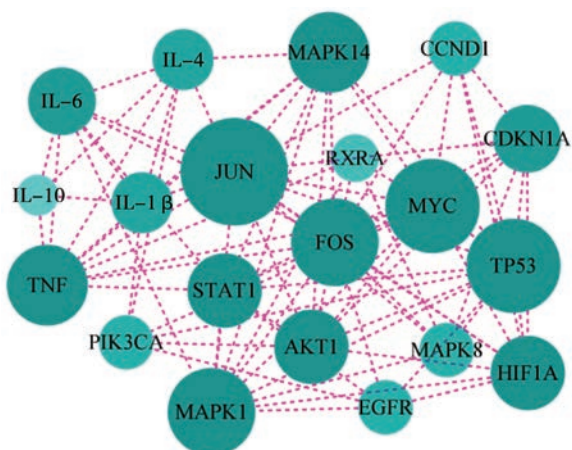


图7 青蒿紫云膏治疗日光疹的关键靶点可视化分析

Fig.7 Visual analysis of key targets of Qinghao Ziyun Ointment in the treatment of solar dermatitis

(response to radiation)、对细胞外刺激的反应(response to extracellular stimulus)、活性氧代谢过程(reactive oxygen species metabolic process)、老化(aging)等细胞组分及蛋白丝氨酸 / 苏氨酸激酶活性 (protein serine / threonine kinase activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)等生物过程。详见图8。运行KEGG前30条通路显示,青蒿紫云膏治疗日光疹可通过影响白细胞介素17(IL - 17)、TNF、脂质与动脉粥样硬化(Lipid and

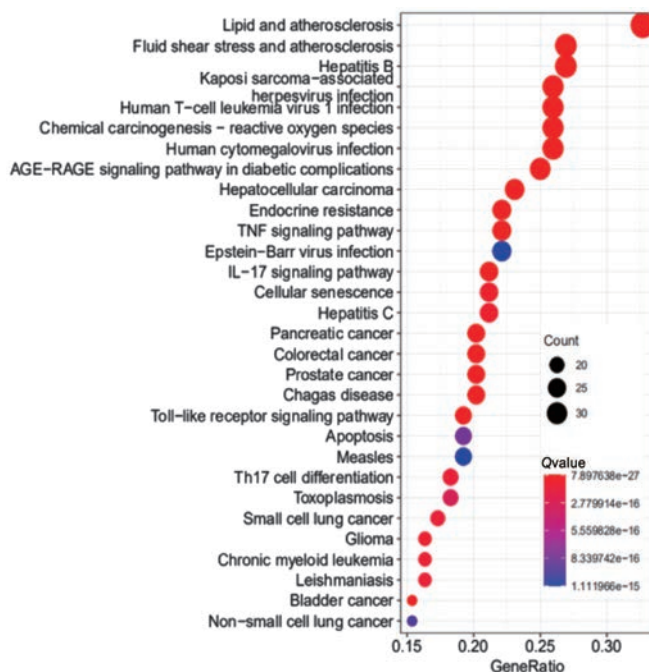


图9 KEGG通路富集分析气泡图

Fig.9 Bubble diagram of KEGG pathway enrichment analysis atherosclerosis)、细胞衰老(Cellular senescence)等信号通路发挥作用。详见图9。

### 3 讨论

日光疹又称日光性皮炎、日晒伤、紫外线红斑等,

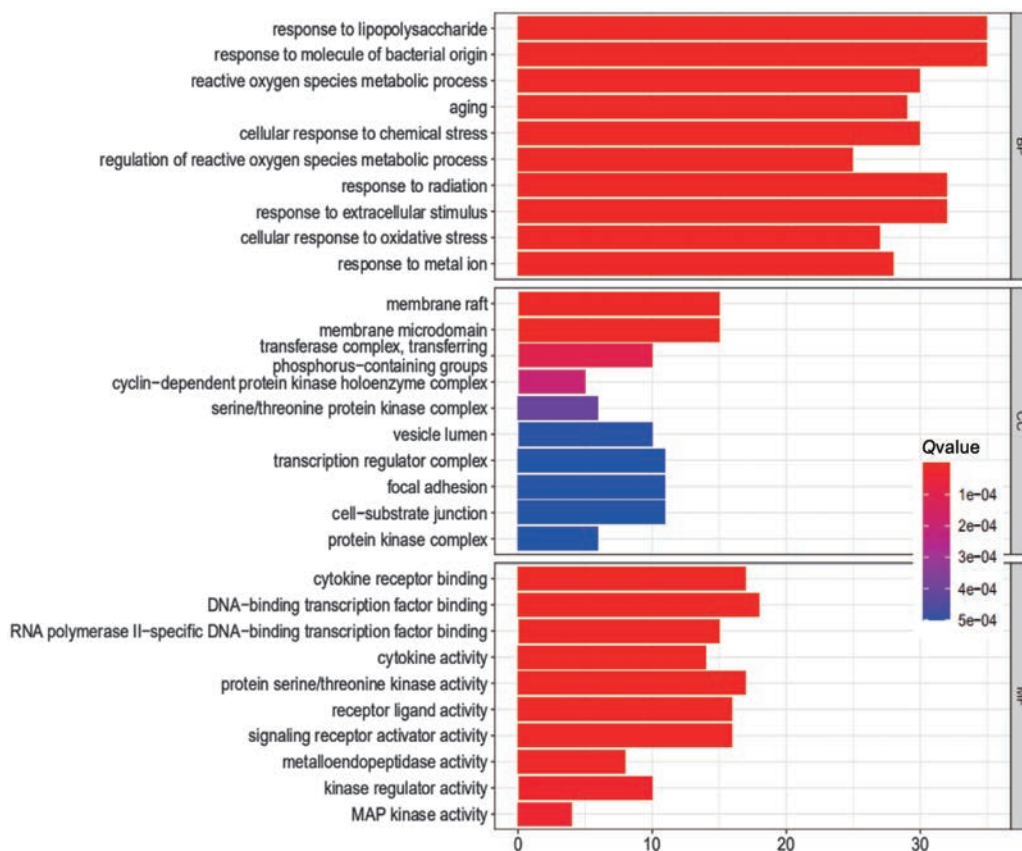


图8 GO生物功能富集分析统计图

Fig.8 Statistical chart of GO biological function enrichment analysis

是人体局部皮肤发生急性光毒或光过敏反应引起的常见皮肤病<sup>[19]</sup>。其临床表现为日晒后暴露皮肤出现弥漫性红斑,较重时可伴水肿/水疱、烧灼感、疼痛<sup>[20]</sup>。医学中将日光疹分为阳毒袭表证和毒热炽盛证,其发病机制为以阳热毒邪侵入体表,蕴郁肌肤,灼皮伤肌而致,毒热夹暑湿或与内湿搏结,浸淫肌肤所致,可口服或外用清热解毒除湿之品治疗<sup>[6]</sup>。同时,匡德芳等<sup>[21]</sup>、方一妙等<sup>[22]</sup>、乔宏等<sup>[23]</sup>的研究印证了中药治疗日光疹均以清凉除湿来克制致阳毒热,以阴阳五行为理论,使人体达到阴阳调和而恢复。青蒿、紫草为凉性天然药物,治疗日光疹的疗效较好<sup>[7-13]</sup>。

本研究中共纳入7项研究<sup>[7-13]</sup>,涉及629例患者,采用网状荟萃分析理论将青蒿、紫草治疗日光疹的多个治疗方案进行对比分析,结果显示,以干预措施E治疗日光疹有效性排名第1的概率最高(0.45),其疗效与干预措施D相当;青蒿作为君药单独使用与H<sub>1</sub>受体阻断剂疗效相似;外用药如烧伤膏、硼酸湿敷并未显示确切的疗效,与未使用外用干预相比无显著差异。故青蒿联合紫草治疗日光疹疗效较好,且作为天然成分药物,其安全性较高,可为日光疹的治疗奠定基础。网络药理学研究表明,青蒿紫云膏中含有60个有效成分,其中关键成分为积雪草酸、山柰酚、木犀草素、 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素等。前4种成分均具有较强的抗炎、抗氧化作用<sup>[24-27]</sup>;山柰酚与木犀草素作为天然的黄酮类化合物,还具有抗衰老、抑制细胞凋亡、增强免疫功能等作用<sup>[28-30]</sup>; $\beta$ -谷甾醇在组织修复方面作用显著<sup>[31]</sup>;槲皮素为植物雌激素,具有抗缺氧、抗氧化应激损伤、神经元细胞保护作用<sup>[32-33]</sup>。上述成分可在日光疹致皮肤损伤方面起到较好的修复作用。

核心靶点分析中,度值较高的靶点MAPK1和IL-6与炎症反应密切相关。其中,MAPK1受miR-129-5p负调控,发挥抑制炎症反应作用<sup>[34]</sup>;IL-6可促进血管内皮细胞增生及分裂,抑制机体瀑布式炎症级联反应,有助于促进损伤皮肤的修复<sup>[35-36]</sup>。JUN,MYC,TP53均与细胞增殖相关,JUN在肿瘤转化及逆转中起关键作用<sup>[37]</sup>;MYC在辐射作用下可被激活转变为癌基因,诱导细胞发生癌变<sup>[38-39]</sup>,与TP53共同诱导细胞凋亡<sup>[40]</sup>。日光疹与药物有效成分共有核心靶点分析表明,皮肤在强光或紫外线等辐射下出现损伤,除与炎症相关外,还可进一步引发癌变。青蒿紫云膏有效成分主要针对上述靶点发挥治疗与

预防癌变的作用。

药物-疾病共有靶点通过GO生物功能富集分析主要定位于细胞组分中的膜筏、膜微区,得到丝氨酸/苏氨酸激酶、细胞因子受体、微管结合蛋白激酶等基因产物,参与辐射反应、对细胞外刺激的反应、活性氧代谢、老化等生物过程。GO生物功能富集分析表明,药物-疾病共有靶点可能通过抑制辐射、活性氧、细胞衰老等抑制和治疗日光疹。KEGG通路富集主要涉及TNF、IL-17、细胞衰老、脂质与动脉粥样硬化等通路,其中脂质与动脉粥样硬化、IL-17、TNF通路与炎症息息相关<sup>[41]</sup>。机体受紫外线或强光照射而致皮损,促使机体多种炎性介质释放,加重炎症反应<sup>[42-43]</sup>;细胞衰老是DNA损伤、活性氧累积的细胞反应,表现为细胞周期停滞及炎性介质分泌<sup>[44-45]</sup>。紫外线照射使细胞内活性氧水平降低,导致皮肤纤维细胞损伤<sup>[46]</sup>,进而造成皮肤衰老和细胞受损,产生炎性介质,激发急、慢性炎症反应<sup>[42-43]</sup>。上述机制表明,青蒿紫云膏有效成分主要通过抑制炎症反应、抗细胞衰老等通路而起到抑制和治疗日光疹的作用。

本研究存在一定缺陷,纳入研究<sup>[7-13]</sup>未阐述盲法,可能出现选择性偏倚风险;共涉及629例患者,为不同地区单个体的独立研究,无多中心研究,可能与该药物为中成药相关。后续将增加样本量,加强药物临床疗效证据的研究。

#### 参考文献

- [1] 王淑娟,付翠轻. 臭氧层破坏的影响因素及环境污染的监测技术研究[J]. 环境科学与管理,2021,46(3):111-115.
- [2] 张贺,广海军. 臭氧层破坏对环境产生的影响及预防措施[J]. 资源节约与环保,2020(5):6-7.
- [3] 王瑶池. 中国健康人群暴光部位和非暴光部位皮肤衰老的生理功能变化研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2020.
- [4] 孙丽蕴,王萍,杨博华,等. 光敏性皮肤病的中医研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(9):809-813.
- [5] 郭清龙. 激素依赖性皮炎的研究进展[J]. 赣南医学院学报,2021,41(4):420-423.
- [6] 王丽,周冬梅,孙丽蕴,等. 中药治疗多形性日光疹辨证及用药特点分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2014,28(7):739-740.
- [7] 徐佳,周冬梅,曲剑华. 抗敏合剂治疗多形性日光疹的临床研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(2):523-525.
- [8] 原丽琼. 中药祛风解毒、健脾滋阴法治疗多形性日光疹疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(35):3940-3942.
- [9] 冯悦龙,刘瑛琦. 青蒿鳖甲汤加减治疗日光性皮炎72例观察[J]. 实用中医药杂志,2014,30(9):822-823.
- [10] 曹红. 中药治疗多形性日光疹51例疗效观察[J]. 广东医学院学报,2003,21(3):273-274.



- [11] 刘畅,张莹莹,王宇,等.青蒿化光合剂联合湿润烧伤膏治疗日光性皮炎临床研究[J].山东中医杂志,2015,34(11):835-837.
- [12] 黑玉英,全敏,高善度.中药治疗多形性日光疹[J].内蒙古中医药,2007(3):11-12.
- [13] 延晓伟.中药治疗多形性日光疹102例[J].陕西中医,2010,31(3):320-322.
- [14] QIN DP, LI T, SHAO JR, et al. Arteannoides U - Z: Six undescribed sesquiterpenoids with anti-inflammatory activities from the aerial parts of *Artemisia annua* (Qinghao)[J]. *Fitoterapia*, 2021, 154: 105002.
- [15] 李海波,秦大鹏,葛雯,等.青蒿化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2019,50(14):3461-3470.
- [16] 吕晓洁,渠弼,刘德旺,等.不同产地蒙紫草中左旋紫草素和 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁含量测定及质量标准研究[J].中国药业,2021,30(17):65-70.
- [17] 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,2020:1719.
- [18] 章亮,罗琼,何欢欢,等.基于网络药理学的软紫草“凉血”在热射病防护上的药效学研究[J].中国药理学杂志,2020,55(17):1425-1432.
- [19] 张璐,张淑华.紫外线对皮肤黏膜损害的流行病学调查[J].农业科技与信息,2017,(22):44.
- [20] 赖芸,尤聪,李龙年,等.茶油治疗日光性皮炎的疗效研究[J].赣南医学院学报,2021,41(2):153-156.
- [21] 匡德芳,谷朝霞.清热除湿汤治疗日光性皮炎15例疗效观察[J].牡丹江医学院学报,2001(3):66-67.
- [22] 方一妙,马丽俐,林金,等.清热凉血中药口服联合鱼腥草滴眼液湿敷治疗面部日光性皮炎临床观察[J].新中医,2018,50(4):154-157.
- [23] 乔宏,刘灵.自拟中药汤剂联合湿润烧伤膏治疗日光性皮炎的临床疗效观察[J].中国烧伤创疡杂志,2015,27(5):380-382.
- [24] 陈思韵,冯钟文,庞丽君,等.基于网络药理学探究积雪草酸抗酒精性肝炎的作用机制[J].中国药理学通报,2021,37(8):1145-1151.
- [25] 张妮.复方丹参滴丸治疗口腔黏膜下纤维化的作用机制的网络药理学分析及分子对接研究[D].太原:山西医科大学,2021.
- [26] 浦强,徐巍龙,李楠,等.基于网络药理学芪葵颗粒治疗糖尿病肾病的物质基础及作用机制研究[J].中草药,2019,50(23):5767-5777.
- [27] IMRAN M, RAUF A, SHAH ZA, et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review[J]. *Phytotherapy Research*, 2019, 33(2): 263-275.
- [28] 李珂如,胡光强,吴安国,等.山柰酚及其衍生物在神经系统疾病中的药理作用研究进展[J].西南医科大学学报,2021,44(4):412-416.
- [29] 张帆,马瑜瑾,李世朋,等.山柰酚对HepG2细胞增殖的影响及诱导其凋亡的机制研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(1):69-71.
- [30] 马春霞,南敏伦,司学玲,等.忍冬叶化学成分和药理作用研究进展[J].中国药师,2021,24(6):1138-1145.
- [31] 陈元堃,曾奥,罗振辉,等. $\beta$ -谷甾醇药理作用研究进展[J].广东药科大学学报,2021,37(1):148-153.
- [32] 何依津,张鹏志,田海月,等.槲皮素通过MAPK/ERK1/2信号途径对H9C2细胞抗缺氧损伤的作用[J].第三军医大学学报,2021,43(20):2220-2225.
- [33] 赵雨薇,戴月英,甄艳杰,等.槲皮素神经保护作用研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2021,35(9):644-645.
- [34] CHANG J, ZHANG Y, SHEN N, et al. MiR-129-5p prevents depressive-like behaviors by targeting MAPK1 to suppress inflammation[J]. *Experimental Brain Research*, 2021, 239(11):3359-3370.
- [35] VARFOLOMEEV E, VUCIC D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 26-32.
- [36] 张斐.白细胞介素-6在皮肤损伤修复中的作用及对炎症因子表达水平的影响研究[J].中国美容医学,2021,30(7):107-110.
- [37] 刘冬梅.原癌基因C-fos、C-jun在外阴鳞癌中的表达及意义[D].沈阳:中国医科大学,2007.
- [38] 周春燕,药立波.生物化学与分子生物学(第9版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:405.
- [39] 李曼.SATB1及miR-34a对皮肤基底癌细胞的影响及机制研究[D].北京:北京协和医学院,2012.
- [40] 苟军丽,杨程,李元杰,等.基于网络药理学研究甘草-石榴皮复配抗紫外线致皮肤光损伤的保护作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):178-186.
- [41] 陈建飞,王铭.炎症介质与动脉粥样硬化斑块破裂的关系[J].河北医科大学学报,2021,42(10):1224-1228.
- [42] 刘金娟,杨宏发,李勇坚,等.紫外线对人皮肤成纤维细胞老化损伤的影响[J].中国免疫学杂志,2019,35(9):1053-1058.
- [43] 周子玮,林乃余,韩建德,等.紫外线照射对表皮屏障功能的影响[J].皮肤性病诊疗学杂志,2021,28(2):148-152.
- [44] 张晗.基于网络药理学、分子对接与实验验证探讨七宝美髯丹延缓皮肤光老化的机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [45] 侯丽雅,李欣悦,白琳,等.窖蛋白-1在衰老中的作用和信号通路[J].中国实验动物学报,2021,29(5):675-680.
- [46] 廖久棋.siRNA靶向抑制Caveolin-1对紫外线诱导的人皮肤成纤维细胞损伤与衰老的影响及相关机制[D].锦州:锦州医科大学,2021.

(收稿日期:2022-01-11;修回日期:2022-04-21)