

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)16-0049-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.16.009



白芷治疗痤疮的分子靶点研究*

姚晨蕊^{1,2}, 金鹏飞², 张碧华², 黄飞³, 杨莉萍^{1,2Δ}

(1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室 < 北京医院 >, 北京 100730; 3. 北京医院中医科·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

摘要:目的 利用网络药理学、分子对接、生物信息学等研究方法,从分子层面预测白芷中各类成分作用的靶点及其治疗痤疮的分子作用机制。方法 通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、PubChem 和 Swiss Target Prediction 数据库获取白芷的小分子化合物及其潜在靶点;利用 GeneCards 数据库、OMIM 数据库和 TTD 数据库获取痤疮相关靶点;通过 Venny 2.1.0 平台筛选药物与疾病的共有靶点。利用 STRING 数据库和 METASCAPE 数据库进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析,进行基因本体论(GO)功能富集及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并利用微生物信网站进行可视化。通过 AutoDock Tools 1.5.6 软件、PyMOL 1.7.2 软件、OpenBabel 3.1.1 软件、BatchVina GUI 软件进行分子对接,筛选出高亲和力的小分子化合物,并利用 Chem 3D 软件绘制化合物结构,使用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“成分-靶点-通路”网络。结果 根据 TCMSP 数据库筛选出白芷的 18 个活性成分,得到其作用的 427 个靶点,与 810 个痤疮相关靶点取交集,得主要富集在激素/肽/胰岛素的相关反应等生物过程中的 70 个共有靶点,包括受体复合、细胞外基质、膜单侧等细胞组分,涉及蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性、配体激活的转录因子活性等分子功能,以及 20 条疾病与生理病理相关的信号通路。其中, BCL2、MMP9、CXCL8、JAK2、TLR4 是白芷分子成分主要作用的靶点,主要涉及 IL-17、MAPK 信号通路等。分子对接结果显示,白芷治疗痤疮的核心活性成分以呋喃香豆素类(如紫花前胡苷元、花椒毒酚、氧化前胡素等)、甾体类、萜类为主,其中所有呋喃香豆素类成分与核心蛋白 MMP9 自由结合能均小于 -7.68 kcal/mol,与 MAPK1 自由结合能均小于 -6.67 kcal/mol。结论 白芷中的呋喃香豆素类成分对 MMP9 有中等抑制作用,能在脂质代谢、组织修复及炎症反应等相关通路进行调控,从而改变细胞外基质和炎症反应的产生,进而达到治疗痤疮的目的。

关键词:白芷;痤疮;分子药理学;基质金属蛋白酶9;呋喃香豆素

Exploration of Molecular Targets of Angelicae Dahuricae Radix in the Treatment of Acne

YAO Chenrui^{1,2}, JIN Pengfei², ZHANG Bihua², HUANG Fei³, YANG Liping^{1,2}

(1. School of Life Science and Bio-pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China 110016; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application < Beijing Hospital >, Beijing, China 100730; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To predict the targets of various components in Angelicae Dahuricae Radix and its molecular mechanism in

*基金项目:国家重点研发计划课题[2020YFC2008306]。

第一作者:姚晨蕊,女,大学本科,主管药师,研究方向为中药临床药学,(电子信箱)13581878866@163.com。

Δ通信作者:杨莉萍,女,博士,主任药师,研究方向为临床药学,药物基因组学,中西药物相互作用,循证药学,(电子信箱)yanglp_2000@hotmail.com。

与 T 细胞亚群水平及胰岛素抵抗的关系[J]. 安徽医学, 2020,41(6):661-664.

[6] 赵邦骄. 负载姜黄素动态水凝胶的制备及其在糖尿病创面修复中的应用研究[D]. 广州:华南理工大学,2023.

[7] 陈冉,杨金月,于国泳. 中药基于抗氧化应激及其下游相关因子延缓糖尿病肾病的研究进展[J]. 环球中医药,2022,15(8):1477-1485.

[8] 王稳,王继燕,杨艳丽. 丹参素药理作用的研究进展[J]. 菏泽医学专科学校学报,2023,35(1):76-79.

[9] 张倩. 抗血栓天然活性成分筛选及其药理作用初步研究[D]. 重庆:重庆大学,2019.

[10] 李园园. 丹参水溶性成分的分离及其抗炎作用[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2019.

[11] 杨成念. 丹参酮 II_A 通过下调 THP-1 巨噬细胞中的 miR-33 降低氧化低密度脂蛋白诱导的炎症反应[D]. 泸州:西南医科大学,2020.

[12] 钟承志,吴德松,颜宏,等. 丹参和甘草提取物抗菌、抗炎作用研究[J]. 云南中医中药杂志,2023,44(7):68-71.

[13] 王昕,施阳扬,万梅绪,等. 丹参有效成分及其制剂抗抑郁药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2025,48(2):296-306.

[14] 柴争妍,彭新,杨琦帆,等. 丹参及其药对药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报,2024,43(6):108-112.

[15] 宋立权,路娟,陈哲,等. 六个不同产地丹参中脂溶性成分含量的差异性研究[J]. 中医药信息,2016,33(3):5-7.

(收稿日期:2024-01-19;二次修回日期:2025-03-03)

the treatment of acne from the molecular level using network pharmacology, molecular docking, bioinformatics and other research methods. **Methods** The small molecule compounds and their potential targets of Angelicae Dahuricae Radix were obtained by TCMSp, PubChem and Swiss Target Prediction databases. GeneCards database, OMIM database and TTD database were used to obtain acne - related targets. The common targets of drugs and diseases were screened by Venny 2.1.0 platform. Protein - protein interaction (PPI) analysis was performed using the STRING database and the METASCAPE database. Function enrichment was performed using GO database and pathway enrichment analysis was performed using the KEGG database, and visualization was performed using the Bioinformatics website. Molecular docking was performed using AutoDock Tools 1.5.6 software, Pymol 1.7.2 software, OpenBabel 3.1 software, and BatchVinaGUI software to screen out small molecule compounds with high affinity. The structure of the compound was plotted using Chem 3D software, and the "component - target - pathway" network was constructed using Cytoscape 3.10.1 software. **Results** According to the TCMSp database, 18 active components in Angelicae Dahuricae Radix were screened, and 427 effect targets were obtained. Intersection with 810 acne - related targets was performed, 70 common targets mainly enriched in biological processes such as hormone / peptide / insulin - related reactions were obtained, including cell components such as receptor complex, extracellular matrix, unilateral membrane, and so on, involving molecular functions such as protein tyrosine kinase activity, nuclear receptor activity, ligand - activated transcription factor activity, and 20 diseases related to physiological and pathological signaling pathways. Among them, BCL2, MMP9, CXCL8, JAK2 and TLR4 were the main effect targets of the molecular components of Angelicae Dahuricae Radix, mainly involving IL - 17, MAPK signaling pathway and so on. The results of molecular docking showed that the core active components of Angelicae Dahuricae Radix in the treatment of acne were mainly furanocoumarins (such as nodakenin, xanthoxol, oxypeucedanin, and so on), steroids and terpenoids. The free binding energy of all furanocoumarins with the core protein MMP9 and MAPK1 was lower than - 7.68 kcal / mol and - 6.67 kcal / mol, respectively. **Conclusion** The furanocoumarins components in Angelicae Dahuricae Radix can moderate inhibitory effect on MMP9, and can regulate pathways related to lipid metabolism, tissue repair and inflammatory response and so on, thereby modulating extracellular matrix production and inflammatory responses to achieve the purpose of treating acne.

Key words: Angelicae Dahuricae Radix; acne; molecular pharmacology; MMP9; furanocoumarins

流行病学调查显示,痤疮尤其青少年痤疮患病率存在显著地域差异,从35%到接近100%不等。尽管青春期是痤疮高发阶段,但该疾病还可能累及其他年龄群体,61%~85%的成年女性会出现轻度至中度的痤疮症状,全年龄段患病率为9.38%,其典型临床表现包括丘疹、脓疱、粉刺和结节等皮损^[1-2]。现有研究认为,痤疮与雄激素水平升高、皮脂分泌过度、毛囊角化异常、痤疮丙酸杆菌增殖及炎症反应相关,且成人痤疮患者常会出现色素沉着和凹陷性疤痕等后遗症,其发病机制可能与湿疹相关^[3]。目前临床常用方案包括外用维A酸类、抗菌药物、激素及物理治疗等^[4],但存在耐药性、副作用且易反复等局限性。《本草纲目》^[5]系统总结了白芷的归经(肺、胃、大肠)与作用,除应用于漏下赤白、血闭阴肿,还有长肌肤、润颜色、疗风邪、去面疔疵癍、治疮痍疥癣、排脓止痛等功效。2020年版《中国药典(一部)》^[6]记载其功效为“解表散寒,祛风止痛,宣通鼻窍,燥湿止带,消肿排脓”。现代药理学研究虽揭示白芷具有抗炎、抗菌、镇痛、抗氧化、美白、调节脂肪代谢等广泛药理活性^[7-10],但其治疗痤疮的分子机制尚未阐明。为此,本研究中拟通过网络药理学和分子对接技术,解析白芷活性成分对痤疮关键靶点及信号通路的调控机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 网络药理学实验方法

白芷活性成分粗筛与药物基因靶点预测:应用中

药系统药理学数据库和分析平台(TCMSp)(<https://www.91tcmsp.com/#/daFig.ase>),以“白芷”为关键词检索活性成分,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥18%为条件,筛选白芷的活性成分。利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取白芷成分对应的基因靶点。

疾病基因靶点预测和交集基因获取:应用Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)和TTD数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>),以“Acne”为关键词检索获取痤疮疾病靶点。其中Genecards数据库中选取Relevance score大于1的值,合并另两个数据库信息,去重后即痤疮靶点。利用Venny 2.1网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对药物基因靶点和疾病靶点取交集,并绘制维恩图。

蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建:应用STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)对共有靶点进行PPI分析。设定最低要求的交互分数为0.9,以TSV格式保存结果后导入Cytoscape 3.10.0软件,进行网络拓扑学分析,并构建PPI网络。

富集分析:将共有靶点导入METASCAPE数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>),

获取生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)、信号通路相关数据。应用微生物平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。分别取GO功能富集中蛋白富集数前10条BP、CC、MF,以及KEGG通路富集中排序前20条通路,分别制作条形图和气泡图。

核心蛋白的筛选:取KEGG通路富集的前20条剔除与其他疾病相关的通路,对剩余通路上的蛋白进行富集,与PPI筛选出的蛋白取交集后,保留富集2条及以上通路的蛋白进行分子对接。

1.2 分子对接及数据可视化

分子对接:从《中国痤疮治疗指南(2019修订版)》选出治疗痤疮的西药,加上2个表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(埃罗替尼、吉非替尼),作为西药部分;从TCMSP数据库获取白芷所有活性成分,作为中药部分。利用PubChem数据库获取中、西药化合物 Isomeric SMILES 值,应用OpenBabel 3.1.1软件转换为pdbqt分子对接格式,作为中、西药化合物小分子配体。从RCSB PDB数据库(<https://www.rcsb.org/>)获得核心蛋白的3D结构,应用PyMOL 1.7.2软件、AutoDock Tools 1.5.6软件对进行蛋白前处理,包括去水及去配体,加氢原子,定义活性口袋为对接区域,最终保存为pdbqt格式的文件。应用PyMOL 1.7.2软件和GetBox - PyMOL - Plugin v插件找到受体蛋白活性位点,保存Center x, y, z和Size x, y, z值后输入到BatchVinaGUI软件,作为配置文件。应用BatchVinaGUI软件,选择蛋白质 - 小分子柔性对接对核心蛋白与中、西药小分子配体进行分子对接。

蛋白与中西药的分子对接可视化:将核心蛋白与白芷中结合自由能 < -8 kcal/mol 的小分子,记为白芷核心小分子。应用Chem 3D软件绘制白芷核心小分子、西药化合物2D结构图,并将蛋白与中、西药化合物小分子结合自由能结果以热图形式展示。

蛋白与中西药结合分区对比:基于中西药化合物结合自由能(Affinity)差异性由低到高划分强、中强、中等和弱结合区,其对应结合自由能分别为 ≤ -10 kcal/mol、 $-10 \sim -9$ kcal/mol、 $-9 \sim -8$ kcal/mol、 $-8 \sim -7$ kcal/mol,收集中西药化合物及蛋白对应信息。

中西药活性成分 - 靶点 - 通路网络构建:应用KEGG数据库(<https://www.genome.jp/kegg/>)对核心蛋白进行通路富集,保留富集多个蛋白的通路作为目标通路。运用Cytoscape 3.10.1软件绘制中西药活性成分在4个区域的“成分 - 靶点 - 通路”网络图。再根据各节点的节点度(Degree)值调整网络图中的颜色、形状、大

小及排列情况等。

2 结果

2.1 白芷有效成分及靶点

经由TCMSP数据库检索,筛选出18个具有生物活性的成分(见表1),将其在Swiss Target Prediction数据库检索整合,共识别出427个药物潜在的有效靶点。

表1 白芷中的活性成分

Tab. 1 Active ingredients in Angelicae Dahuricae Radix

序号	成分	序号	成分
1	亚油酸乙酯	10	豆甾醇
2	别异欧前胡素	11	胆固醇
3	欧前胡素	12	角鲨烯
4	异欧前胡素	13	双[(2R)-2-乙基基] 苯-1,2-二羧酸盐
5	8-氧甲基异欧前胡内酯	14	珊瑚素
6	油酸乙酯	15	别欧前胡素
7	白当归脑	16	2-亚油酰甘油
8	[(2R)-2-羟丙基](Z)-十八碳-9-烯酸酯	17	11,14-二十碳二烯酸
9	β -谷甾醇	18	环氧前胡醚

2.2 白芷与痤疮的交集基因

通过Genecards、OMIM和TTD数据库,获取痤疮相关靶点810个。利用Venny 2.1.0网站对药物靶点与疾病相关靶点取交集,获得70个共有靶点。详见图1。

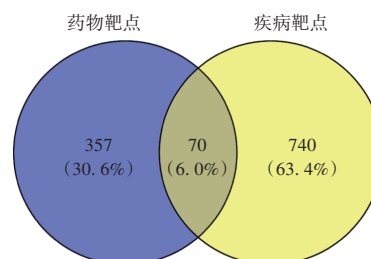


图1 维恩图

Fig. 1 Venn diagram

2.3 PPI网络构建

获得49个靶点的PPI拓扑数据。PPI网络见图2。其中,8个蛋白的接近中心性、连接度、中介中心性均大于中位值,分别为雌激素受体1(ESR1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型6(PTPN6)、Toll样受体4(TLR4)、细胞色素P450 19A1(CYP19A1)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、表皮生长因子受体(EGFR)、B细胞淋巴瘤2(BCL2)、胰岛素样生长因子1受体(IGF1R);9个蛋白的连接度大于中位值,分别为Janus激酶1(JAK1)、Janus激酶2(JAK2)、细胞色素P450家族11亚家族B成员2(CYP11B2)、细胞色素P450 11B1(CYP11B1)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、细胞色素P450 7A1(CYP17A1)、11 β -羟基类固醇脱氢酶2(HSD11B2)、C-X-C基序趋化因子配体8(CXCL8)、类固醇5 α -还原酶1(SRD5A1)。最终保留相互作用较多的17个蛋白。

2.4 富集分析结果

70个共有靶点用GO分析共富集到1 131个注释,涵盖了996个BP,包括激素反应、细胞对脂质的反应、

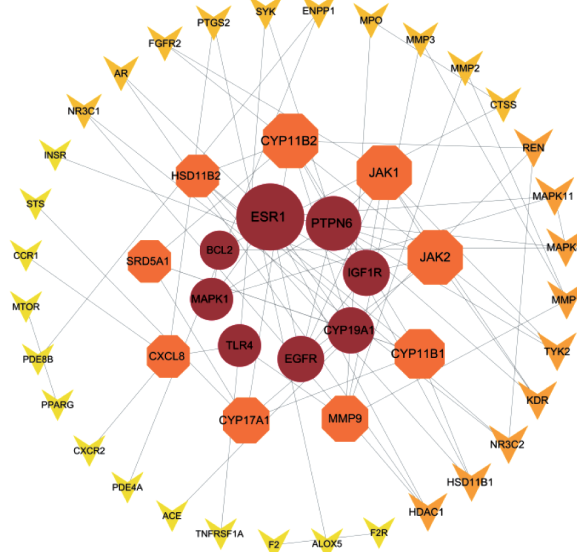


图2 PPI网络图

Fig. 2 PPI network diagram

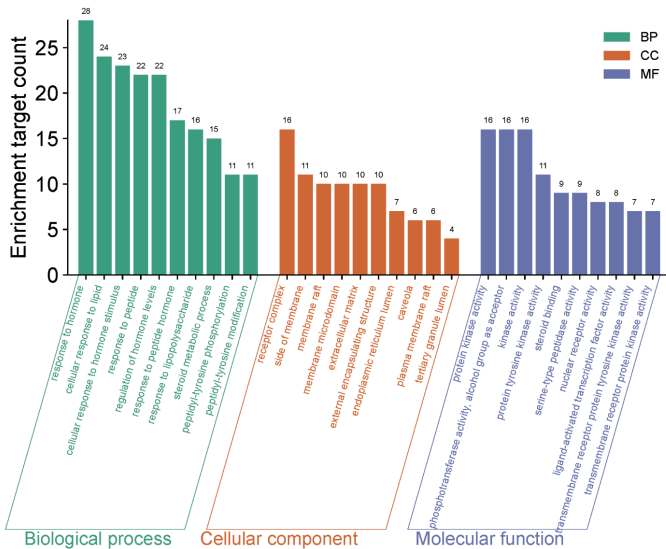


图3 GO功能富集分析条形图

Fig. 3 GO functional enrichment analysis bar plot

对脂多糖的反应等;50个CC,涉及膜筏、小窝、细胞外基质等;85个MF,包括蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性以及丝氨酸型肽酶活性等。主要功能见图3。KEGG富集分析得到脂质与动脉粥样硬化、内分泌抵抗、IL-17信号通路及MAPK信号通路等主要通路,详见图4。

2.5 核心蛋白

20条通路去除与其他疾病(如癌症、冠状病毒、前列腺癌、乙型肝炎、弓形虫、肺结核、疱疹病毒感染、大肠埃希氏菌感染)相关的通路后保留7条(见表2),得8个核心蛋白(BCL2、CXCL8、EGFR、IGF1R、JAK2、MAPK1、MMP9、TLR4),作为分子对接的蛋白受体,配置数据见表3。

2.6 分子对接及数据可视化

蛋白与中西药的分子对接可视化:选出治疗痤疮的20个西药,获得白芷的220个中药化合物小分子,其中42个为核心小分子。详见图5。Affinity由低到高(-15.8~-1.0 kcal/mol)的西药种类为甾体类、维A酸类和抗菌药物,靶蛋白为MMP9、EGFR、IGF1R、MAPK1,详见图6A。Affinity由低到高(-10.7~

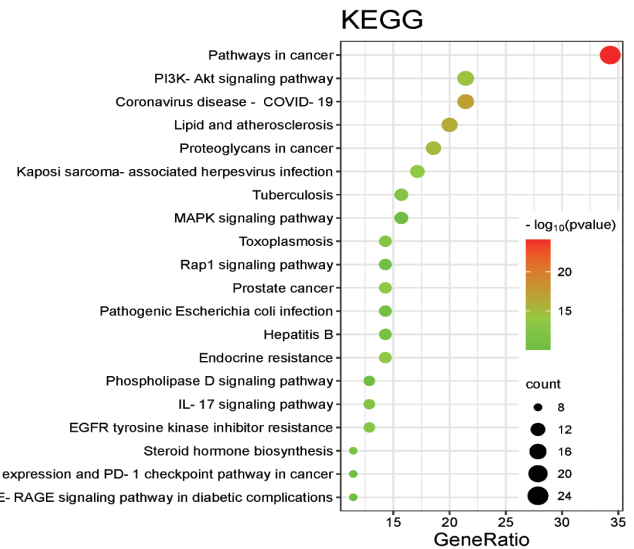


图4 KEGG通路富集分析气泡图

Fig. 4 KEGG enrichment analysis bubble plot

表2 8个核心蛋白及其富集的7条相关信号通路

Tab. 2 Eight core proteins and their enriched seven related signaling pathways

序号	信号通路	中文名称	通路上富集的蛋白
1	Lipid and atherosclerosis	脂质与动脉粥样硬化	APOB、BCL2、CXCL8、JAK2、MMP1、MMP3、MMP9、PPARG、MAPK1、MAPK8、MAPK11、TLR4、TNFRSF1A、NLRP3
2	PI3K - Akt signaling pathway	PI3K - Akt 信号通路	BCL2、EGFR、F2R、FGFR1、FGFR2、FLT3、MTOR、IGF1R、INSR、JAK1、JAK2、KDR、MAPK1、SYK、TLR4
3	Endocrine resistance	内分泌抵抗	BCL2、EGFR、ESR1、MTOR、IGF1R、MMP2、MMP9、MAPK1、MAPK8、MAPK11
4	IL - 17 signaling pathway	IL - 17 信号通路	CXCL8、MMP1、MMP3、MMP9、MMP13、MAPK1、MAPK8、MAPK11、PTGS2
5	Steroid hormone biosynthesis	类固醇激素生物合成	STS、CYP11B1、CYP11B2、CYP17A1、CYP19A1、HSD11B1、HSD11B2、SRD5A1
6	Rap1 signaling pathway	Rap1 信号通路	ADORA2A、EGFR、F2R、FGFR1、FGFR2、IGF1R、INSR、KDR、MAPK1、MAPK11
7	MAPK signaling pathway	MAPK 信号通路	EGFR、FGFR1、FGFR2、FLT3、IGF1R、INSR、KDR、MAPK1、MAPK8、MAPK11、TNFRSF1A

表3 8个核心蛋白活性中心的配置数据

Tab.3 Configuration data of eight core protein active sites

核心蛋白	PDB ID	Center_x,y,z	Size_x,y,z	核心蛋白	PDB ID	Center_x,y,z	Size_x,y,z
BCL2	4lxd	23.6,33.5,9.0	25,30,25	JAK2	7rek	-11.6,-9.3,-4.3	20,20,25
CXCL8	6wzm	23.9,-2.1,31.3	15,20,20	MAPK1	6slg	-3.5,5.5,12.2	25,20,20
EGFR	8a27	24.7,-10.0,-13.4	30,20,25	MMP9	4xct	18.4,-17.1,19.7	20,25,20
IGF1R	5fxq	10.9,-4.6,52.6	25,20,20	TLR4	4g8a	-38.5,12.6,-56.5	25,30,30

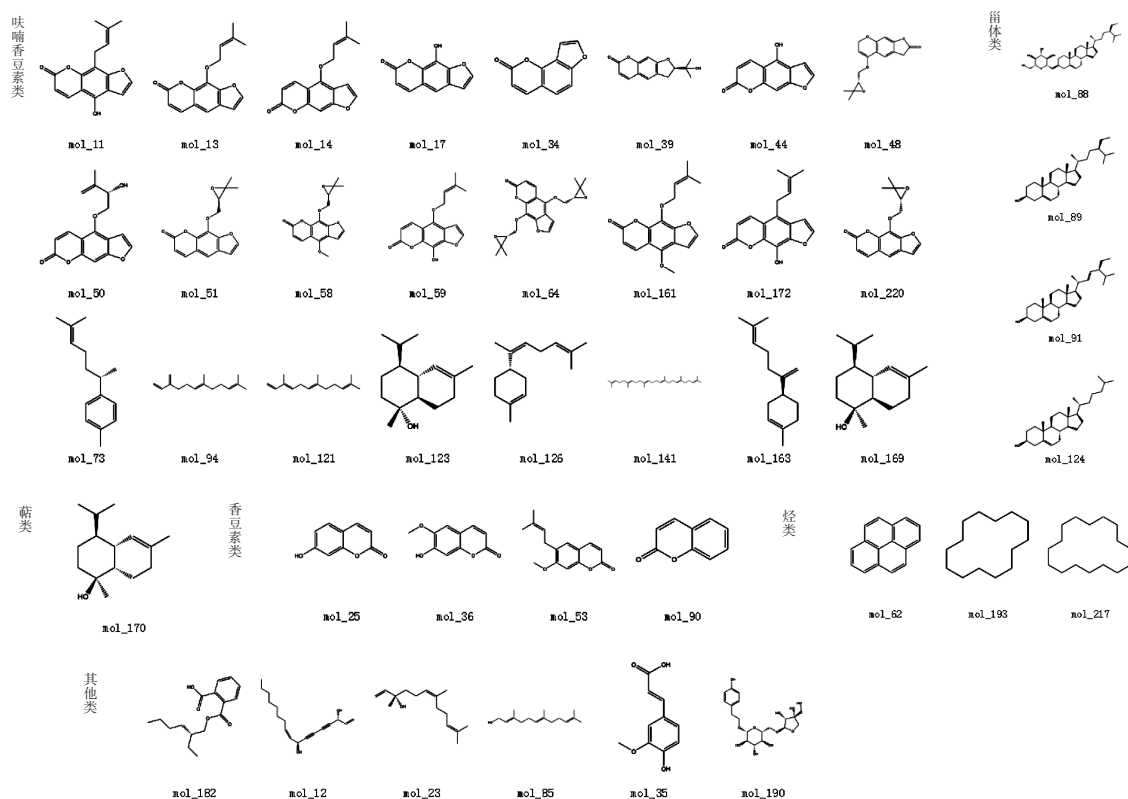


图5 白芷的42个核心小分子2D结构图

Fig.5 2D structures of 42 core small molecules from Angelicae Dahuricae Radix

- 5.00 kcal/mol)的中药白芷小分子种类为甾体类、呋喃香豆素类和萜类,靶蛋白为MMP9、EGFR、IGF1R和TLR4,见图6B。两组结果在MMP9上均显示较低结合能。

中西药结合自由能分区对比:8个核心蛋白与42个白芷小分子及22个西药结合情况见表4。

2.7 中西药成分-靶点-通路网络构建

8个核心蛋白共路富集,得154条信号通路,其中富集有4个及以上核心靶蛋白的通路共有23条(见表5)。“成分-靶点-通路”网络图见图7、图8。Dx表示小分子成分与靶蛋白的连接度(≤ 8),Dd表示蛋白与小分子和蛋白与通路的连接度(≤ 52),Dt表示信号通路与靶蛋白的连接度(≤ 23)。

强结合区:有4个白芷成分与2个核心蛋白结合,TLR4(Dd = 16)、MMP9(Dd = 10),涉及3个甾体类、1个呋喃香豆素类和19条信号通路。有17个西药与8个核心蛋白皆有结合,且均与MMP9有结合,成分涉及甾体

类、维A酸等和全部23条信号通路。

中强结合区:有11个白芷成分与4个核心蛋白结合,MAPK1(Dd = 25)、EGFR(Dd = 20)、MMP9(Dd = 16)、TLR4(Dd = 15),涉及4个甾体类、3个萜类、2个呋喃香豆素类等,其中Dx ≥ 2 的成分有甾体类、呋喃香豆素类、萜类。有17个西药与8个核心蛋白皆有结合,且JAK2结合的西药最多,成分涉及甾体类、抗菌药物类等。中西药分区均涉及23条信号通路。

中等结合区:有38个白芷成分与6个核心蛋白结合:MMP9(Dd = 39)、MAPK1(Dd = 27)、EGFR(Dd = 25)、TLR4(Dd = 15)、IGF1R(Dd = 14)、JAK2(Dd = 13),涉及15个呋喃香豆素类、7个萜类、6个其他类等,其中Dx ≥ 2 的成分为呋喃香豆素类、甾体类等。有15个西药与8个核心蛋白皆有结合,且BCL2结合的西药最多,成分涉及甾体类、维A酸类等。中西药分区均涉及23条信号通路。

弱结合区:有37个白芷成分与8个核心蛋白皆有

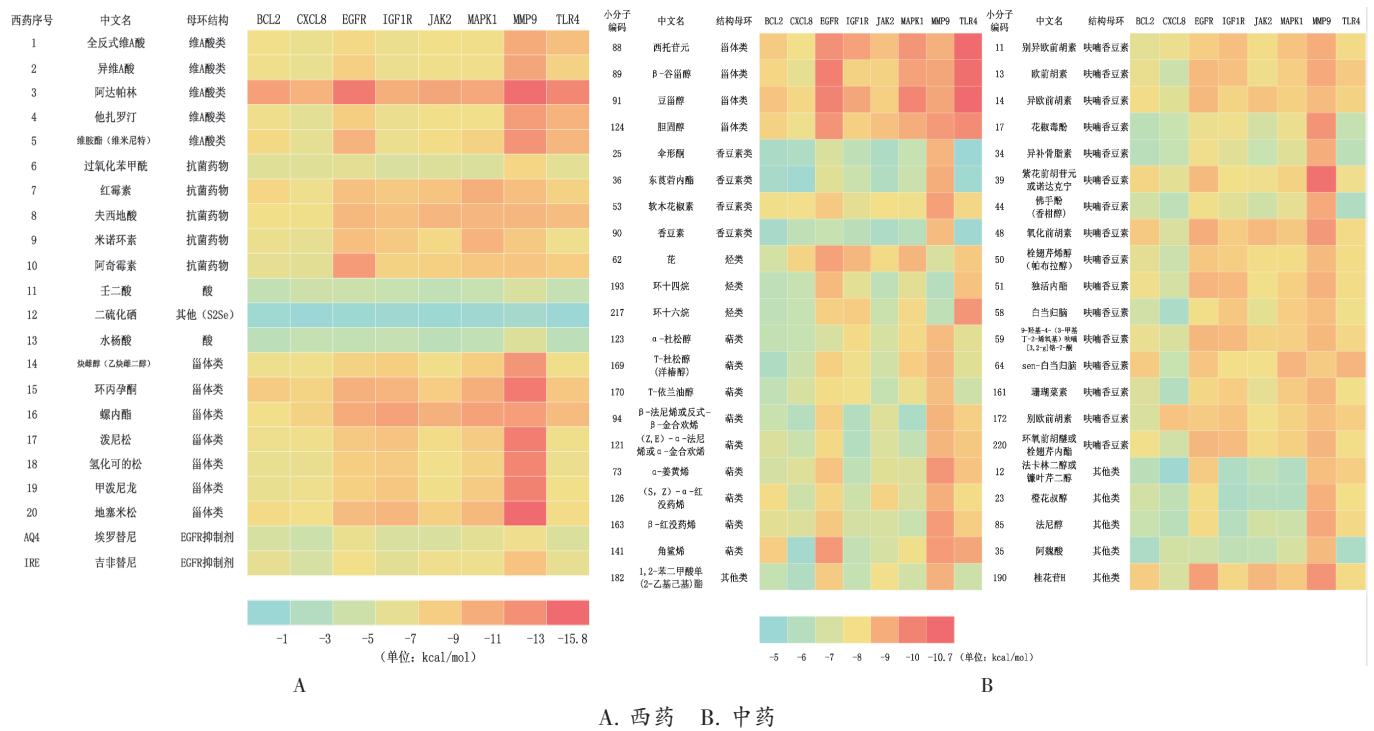


图6 中西药小分子与核心蛋白的结合能热图
A. Western medicines B. Traditional Chinese medicines

表4 核心蛋白结合中西药小分子数在4个结合能区的分布

Tab. 4 Distribution of the number of small molecules from traditional Chinese and Western medicine binding to core proteins in four binding energy regions.

核心蛋白	强结合区			中强结合区			中等结合区			弱结合区		
	白芷小分子	西药数	西药数	核心蛋白	白芷小分子	西药数	核心蛋白	白芷小分子	西药数	核心蛋白	白芷小分子	西药数
TLR4	3	8		MMP9	7	1	MMP9	30	1	TLR4	23	1
MMP9	1	17		EGFR	5	5	EGFR	10	1	EGFR	21	1
EGFR	0	12		TLR4	2	6	IGF1R	6	4	MAPK1	18	1
MAPK1	0	11		MAPK1	2	3	MAPK1	4	3	IGF1R	17	1
IGF1R	0	11		JAK2	0	8	JAK2	2	4	JAK2	16	1
JAK2	0	5		BCL2	0	5	TLR4	2	3	BCL2	13	1
BCL2	0	2		CXCL8	0	3	BCL2	0	10	CXCL8	5	4
CXCL8	0	1		IGF1R	0	1	CXCL8	0	9	MMP9	1	1

结合,涉及15个呋喃香豆素类、9个萜类、5个其他类等,其中 $D_x \geq 3$ 的成分为呋喃香豆素类、萜类、其他类等。有7个西药与8个核心蛋白皆有结合,且CXCL8结合的西药最多,成分涉及有抗菌药物类、维A酸类等。中西药分区均涉及23条信号通路。

综上,西药具有强抑制关键靶点(MMP9、EGFR、IGF1R、MAPK1)、单靶点高占有率(如MMP9强结合区结合17个西药分子)和广谱覆盖性(8个靶点全程结合)的特点。白芷成分则呈现“多成分、多靶点、弱结合”的特征,呋喃香豆素类、萜类主导中等/弱结合区,中等调控MMP9、弱调节TLR4、EGFR和MAPK1(白芷中超

70%分子对MMP9产生中等抑制,43%~55%分子对EGFR、MAPK1、TLR4实施弱抑制);萜体类在强结合区仅作用于TLR4/MMP9;但萜体类和呋喃香豆素类成分贯穿4个区域。

3 讨论

目前临床多局部使用维甲酸和抗菌药物治疗痤疮,副作用大,且治疗依从性和有效性较低^[4,11]。痤疮的发病机制复杂,主要涉及皮脂分泌异常、毛囊角化过度及由细菌感染引发的炎症级联反应^[12],古代医家将其归为“肺风粉刺”“面疱”等范畴,认为病机与风、湿、热邪侵袭相关。回顾古籍发现,许多治疗痤疮的方剂均含

有白芷,现代药理学研究发现,白芷具有抗炎、抗菌、调节皮脂分泌及抗氧化等多重作用^[13-14]。

白芷多成分协同作用机制解析:有研究表明,痤疮的抗菌药物治疗易导致痤疮抗性菌株,可能是破坏了健康皮肤微生物群,导致角质形成细胞的分化和局部炎症的增加^[15],这也是炎性痤疮发生发展中的关键作用。本研究结果显示,超过70%的白芷成分对MMP9表现出中等抑制作用,43%~55%的成分通过弱抑制作用对EGFR、MAPK1及TLR4等靶点产生调控作用,表明白芷中的活性成分具有显著的靶点选择性。这一系列白芷成分的作用机制表现出“温和调控”的特征,而展现了中医“祛邪不伤正”的治疗理念。

核心通路机制分析:MAPK通路作为调控细胞增殖与分化的核心枢纽,其上游EGFR/IGF1R受体受生长因子(EGF/IGF-1)激活后,通过RAS-RAF-MEK-

表5 8个核心蛋白主要富集的23条信号通路

Tab. 5 23 signaling pathways mainly enriched with eight core proteins

序号	信号通路	序号	信号通路
1	癌症通路	13	甲型流感
2	乙型肝炎	14	癌症中PD-L1的表达和PD-1检查点通路
3	脂质与动脉粥样硬化	15	弓形虫病
4	PI3K-Akt信号通路	16	冠状病毒病-COVID-19
5	癌症中的蛋白多糖	17	糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路
6	EGFR酪氨酸激酶抑制剂抵抗	18	沙门氏菌感染
7	内分泌抵抗	19	结核病
8	志贺氏菌病	20	NOD样受体信号通路
9	前列腺癌	21	膀胱癌
10	HIF-1信号通路	22	聚焦粘连
11	化学致癌作用-受体激活	23	雌激素信号通路
12	癌症中的微小RNA		

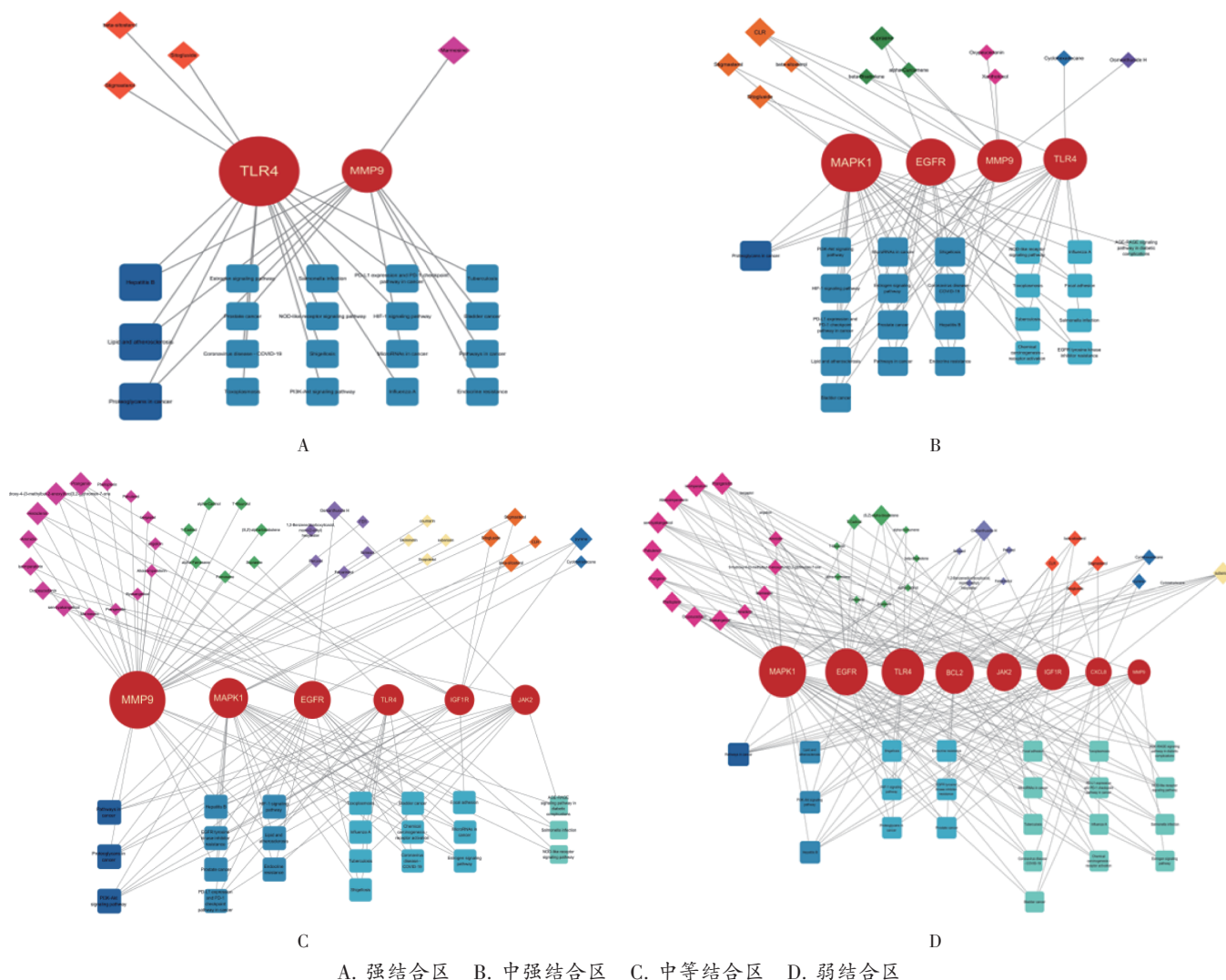


图7 白芷的42个核心小分子作用的8个核心蛋白及其富集到的23条信号通路(网络图)

A. Strong binding region B. Medium - strong binding region C. Moderate binding region D. Weak binding region

Fig. 7 42 core small molecules from Angelicae Dahuricae Radix targeting eight core proteins and enriched in 23 signaling pathways (network diagram)

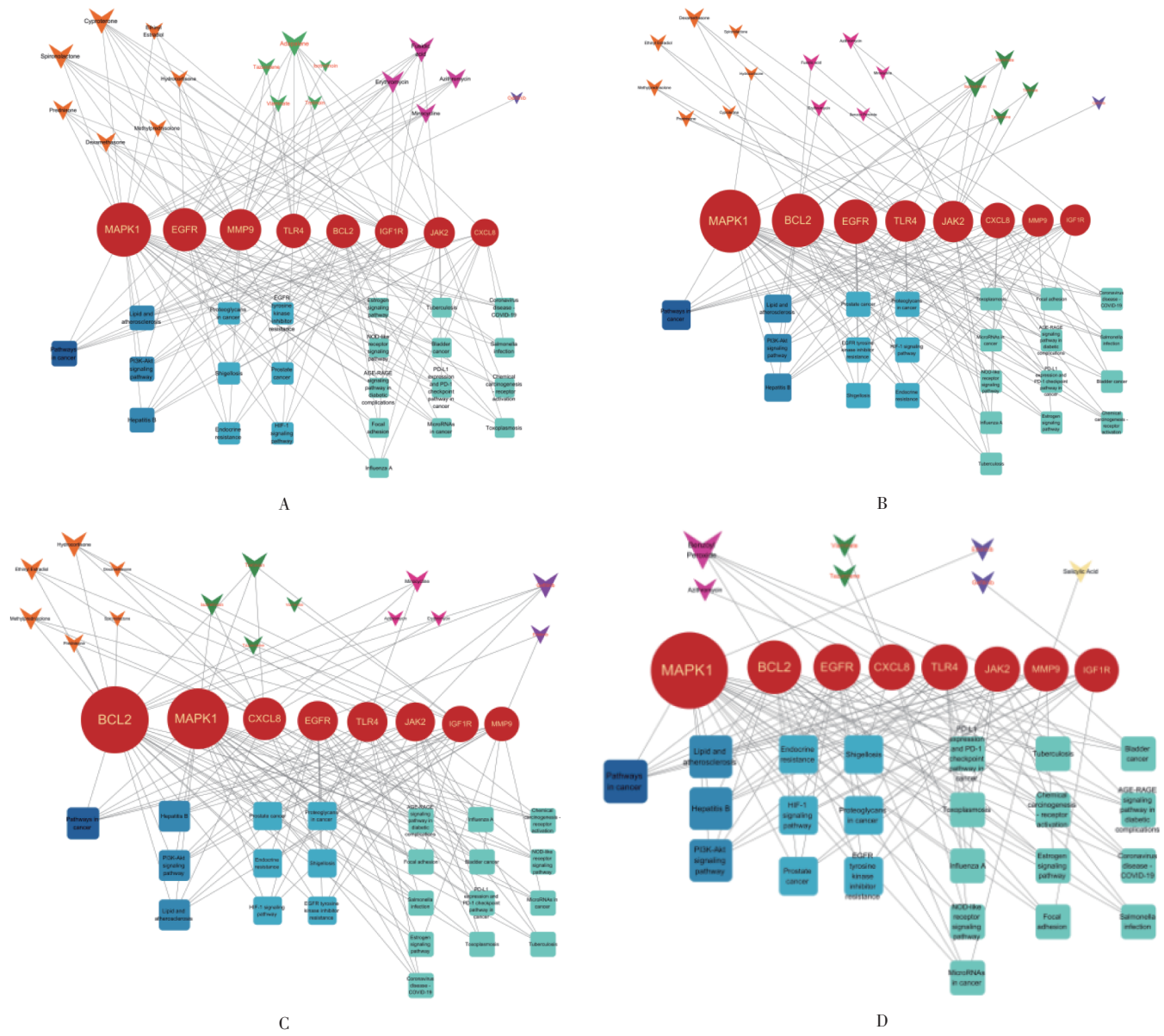


图8 治疗痤疮的22个西药作用的8个核心蛋白及其富集到的23条信号通路(网络图)

A. Strong binding region B. Medium - strong binding region C. Moderate binding region D. Weak binding region

Fig. 8 22 Western medicines for treating acne eight core proteins and enriched in 23 signaling pathways (network diagram)

ERK(MAPK1)级联反应传递信号后进入细胞核,再经过磷酸化一系列转录因子,最终调控基因的表达,推动细胞增殖和分化等生理过程。研究表明,IGF-1诱导的PI3K/Akt/FoxO1/mTORC1通路是痤疮发病机制中最重要的传导信号之一。其中,胰岛素和IGF-1通过调节FoxO1活性来增加脂质合成,最终参与痤疮发病;同时,IGF-1通过激活NF-κB通路诱导皮脂腺细胞中的炎性细胞因子表达^[16]。本研究结果表明,白芷中的呋喃香豆素类成分通过弱抑制EGFR、IGF1R及MAPK1,可能参与减缓该通路的过度激活,从而平衡毛囊角质形成细胞的异常增殖信号。白芷成分的“微调”模式相较于西药甾体类成分的强效阻断具有更温和的特点。

另外,白芷还通过干预IL-17炎症通路来发挥作用。本研究表明,白芷中甾体类成分强效抑制TLR4,阻断NF-κB激活与促炎因子释放;呋喃香豆素类成分则直接结合MMP9活性位点,抑制其介导的细胞外基质(ECM)降解与炎性介质释放。这种“上游控源-下游截流”策略,较单靶点抑制剂更有效缓解毛囊周围组织破坏。此外,SANCHEZ等^[17]的研究表明,MMP9通过降解ECM释放炎性介质(如IL-1β、TNF-α),可以加剧痤疮相关炎症及组织破坏,一定程度上证实了白芷中的活性成分通过抑制MMP9在痤疮治疗中的潜力。

MMP9的双重调控机制:白芷对MMP9的调控是其抗痤疮作用的核心环节之一。MMP9作为基质金属蛋白

酶家族成员,具有促炎与组织修复的双重功能。本研究结果显示,西药中超80%的成分对MMP9是强抑制作用,而超过70%的白芷成分则通过占据MMP9活性位点形成“多位点弱抑制”效应,其中,阿魏酸可抑制MMP9(-8.079 kcal/mol)和EGFR(-6.256 kcal/mol)的活性。AZULAY等^[18]研究表明,低剂量异维A酸可有效重塑ECM,且无论是治疗12周结束时还是治疗12周后,MMP9的活性均有降低。有研究证实,阿魏酸可下调人结肠癌细胞EGFR的表达^[19],且可降低成纤维细胞生长因子刺激后MMP9的活性^[20]。因此,推测白芷中的阿魏酸可同时抑制MMP9活性并下调EGFR表达,从而抑制表皮生长因子的过度刺激,降低MMP9转录水平,进而减轻ECM降解及毛囊异常角质化从而达到治疗痤疮的效果。有研究显示,氢化可的松使用后MMP9的浓度显著降低^[21]。本研究中,白芷中的甾体类成分对MMP9属中等抑制,而氢化可的松对MMP9属强抑制,但就母体结构来看,两者均属甾体类,故推测白芷中的甾体类成分对MMP9的抑制作用与氢化可的松相似。

综上所述,白芷治疗痤疮的分子机制体现为多成分、中等/弱抑制、多靶点、多通路的协同调控网络。其甾体类成分通过强抑制TLR4阻断炎症起始,呋喃香豆素类、萜类成分以中等强度抑制MMP9减轻ECM降解,呋喃香豆素类成分则通过弱抑制MAPK1、TLR4平衡细胞增殖信号、缓解炎症反应。相较于西药的“强效抑制”,白芷的“多靶点温和调控”模式更注重病理进程的阶段性干预与生理功能的动态平衡。因此,本研究中提出“中药多靶点弱效应累积”假说,这可能为解释中药“低毒增效”的特性从分子层面提供了一定依据。本研究的不足在于受限于时间和环境,未进行实验验证,对此,已在积极设计实验研究,在未来条件允许的情况下,补充后续实验。

参考文献

- [1] KUTLU Ö, KARADAĞ AS, WOLLINA U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment[J]. *An Bras Dermatol*, 2023, 98(1): 75 - 83.
- [2] HENG AHS, CHEW FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5754.
- [3] LIU YT, WANG YW, TU C, et al. Recommendations for managing adult acne and adolescent acne based on an epidemiological study conducted in China[J]. *Sci Rep*, 2023, 14(1): 16327.
- [4] REYNOLDS RV, YEUNG H, CHENG CE, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 90(5): 1006. e1 - 1006. e30.
- [5] 明·李时珍,著. 陈贵廷,等校. 本草纲目[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1998: 873 - 877.
- [6] 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: 109 - 110.
- [7] 邹菊英, 苏维, 潘意, 等. 白芷化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(7): 2535 - 2548.
- [8] 李冰, 宋欢, 王露露, 等. 白芷的化学成分和药理作用研究进展[J]. *人参研究*, 2022(6): 50 - 52.
- [9] 秦聪聪, 李玉清. 白芷挥发油化学成分和药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 39(1): 1 - 19.
- [10] 王明华, 赵二劳, 杨洁, 等. 白芷香豆素提取及其药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 234 - 237.
- [11] VLADUTI A, HATAMI A, CLÉMENT A, et al. A Pilot Study on the Comparative Efficacy and Tolerability of a Novel Dermo-cosmetic Cream with 15% Azelaic Acid for Mild to Moderate Acne: A New Approach to Acne Treatment[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024, 14(11): 3149 - 3160.
- [12] ZHANG L, CAI Y, LI L, et al. Analysis of global trends and hotspots of skin microbiome in acne: a bibliometric perspective[J]. *BioData Min*, 2025, 18(1): 19.
- [13] 陈湘君, 刘靖. 白芷治疗痤疮的网络药理学作用机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(10): 1624 - 1631.
- [14] 王蕊, 刘军, 杨天宇, 等. 白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(2): 123 - 128.
- [15] DESSINIOTI C, KATSAMBAS A. Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Acne: Epidemiological Trends and Clinical Practice Considerations[J]. *Yale J Biol Med*, 2022, 95(4): 429 - 443.
- [16] KARAGIANNI F, PAVLIDIS A, MALAKOU LS, et al. Predominant role of mtor signaling in skin diseases with therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1693.
- [17] SANCHEZ J, LE JAN S, MULLER C, et al. Matrix remodelling and MMP expression/activation are associated with hidradenitis suppurativa skin inflammation[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(5): 593 - 600.
- [18] AZULAY DR, BRAVO BSF, AZULAY V, et al. Durability of the improvement of collagen I and collagen III with the use of oral isotretinoin in the treatment of photoaging[J]. *Int J Dermatol*, 2023, 62(12): 1538 - 1542.
- [19] ROY N, NARAYANANKUTTY A, NAZEEM PA, et al. Plant Phenolics Ferulic Acid and P-Coumaric Acid Inhibit Colorectal Cancer Cell Proliferation through EGFR Down-Regulation[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(8): 4019 - 4023.
- [20] YANG GW, JIANG JS, LU WQ. Ferulic Acid Exerts Anti-Angiogenic and Anti-Tumor Activity by Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor 1-Mediated Angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 24011 - 24031.
- [21] ALJADA A, GHANIM H, MOHANTY P, et al. Hydrocortisone suppresses intranuclear activator-protein-1 (AP-1) binding activity in mononuclear cells and plasma matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12): 5988 - 5991.

(收稿日期: 2025-03-08; 修回日期: 2025-05-13)