

基于网络药理学和分子对接研究黄芩治疗白癜风的作用机制

刘浩¹, 杨洪柳¹, 柳志诚¹, 王文琪¹, 梁敬臣², 刘永刚^{1*}

1. 北京中医药大学, 北京 100029

2. 北京三和丽生物科技有限公司, 北京 100068

摘要: **目的** 利用网络药理学方法研究黄芩治疗白癜风的作用靶点和机制。**方法** 使用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选得到黄芩中的活性成分及其作用靶点, 通过 SwissTargetPrediction 数据库检索补充各个活性成分的作用靶点; 通过 OMIM、GeneCards 数据库获取白癜风的相关靶点, 与活性成分作用靶点取交集; 将黄芩活性成分和白癜风的交集靶点导入 String 数据库构建靶点间的蛋白相互作用 (PPI) 网络; 利用 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建“黄芩-活性成分-白癜风靶点”网络并筛选核心靶点; 使用 Metascape 数据库对潜在作用靶点进行基因本体论 (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; 使用 AutoDockTools 1.5.7 软件进行分子对接验证并使用 PyMol 软件对结果进行可视化处理。**结果** 共筛选得到黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素 a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮等 36 个活性成分, 作用于 3 868 个潜在靶点, 白癜风相关靶点 1 349 个, 黄芩-白癜风的交集靶点 113 个; PPI 网络分析得到肿瘤蛋白 P53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤坏死因子 (TNF)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、白细胞介素-6 (IL-6)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、雌激素受体 (ESR1) 共 8 个核心作用靶点; GO 和 KEGG 富集分析显示, 黄芩治疗白癜风主要涉及胰腺癌、内分泌抵抗、神经营养素信号通路、细胞凋亡、乙型肝炎、细胞衰老等信号通路。分子对接结果显示黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素 a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮 7 个核心成分与核心靶点具有较好的结合能。**结论** 黄芩可能通过调控内分泌、神经、细胞衰老和凋亡以及炎症等方面发挥治疗白癜风的作用, 为后续研究黄芩治疗白癜风提供参考。

关键词: 黄芩; 白癜风; 网络药理学; 分子对接; 黄芩素; 汉黄芩素; 刺槐素; 木蝴蝶素 a

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-1872-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.010

Exploring the mechanism of *Scutellariae Radix* in treatment of vitiligo based on network pharmacology and molecular docking

LIU Hao¹, YANG Hong-liu¹, LIU Zhi-cheng¹, WANG Wen-qi¹, LIANG Jing-chen², LIU Yong-gang¹

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Beijing Sanheli Biotechnology Co., Ltd, Beijing 100068, China

Abstract: Objective To study the target and mechanism of *Scutellariae Radix* in treatment of vitiligo by means of network pharmacology. **Methods** The active components and their action targets of *Scutellariae Radix* were screened by using the traditional Chinese Medicine system Pharmacology Database and Analysis platform (TCMSP), and the action targets of each active component were searched and supplemented by SwissTargetPrediction database. The related targets of vitiligo were obtained through OMIM and GeneCards databases, and the action targets of active components were intersected. The intersection of active components of *Scutellaria baicalensis* and vitiligo was introduced into String database to construct protein interaction (PPI) network. Using Cytoscape 3.9.1 software, the network of “*Scutellariae Radix* active ingredient-vitiligo target” was constructed and the core targets were screened. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of potential targets were carried out by using Metascape database. AutoDockTools1.5.7 software was used for molecular docking verification and PyMol software was used to visualize the results. **Results** A total of 36 active components, including baicalein, wogonin, sophorin, sophorin a, epiberberine, demethylwogonin,

收稿日期: 2023-05-30

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1706500)

作者简介: 刘浩, 研究方向为中药化学。E-mail: LH20230218@126.com

*通信作者: 刘永刚 E-mail: liuyg0028@163.com

5 maestrin, trihydroxy-8-methoxy flavonoid, were screened, which acted on 3 868 potential targets, 1 349 targets related to vitiligo and 113 targets for the intersection of *Scutellaria baicalensis*-vitiligo. PPI network analysis showed 8 core targets: TP53, AKT1, STAT3, TNF, MAPK1, IL-6, CASP3, ESR1. GO and KEGG enrichment analysis showed that *Scutellariae Radix* in the treatment of vitiligo mainly involved pancreatic cancer, endocrine resistance, neurotrophin signal pathway, apoptosis, hepatitis B, cell senescence and other signal pathways. The results of molecular docking showed that the seven core components of baicalein, wogonin, sophorin, sophorin a, epiberberine, demethylated wogonin and 5-methoxy-4-hydroxy-8-methoxy flavonoids had good binding energy with core targets.

Conclusion *Scutellariae Radix* may play a role in treatment of vitiligo by regulating endocrine, nerve, cell senescence, apoptosis and inflammation, which provides a reference for the follow-up study of *Scutellariae Radix* in the treatment of vitiligo.

Key words: *Scutellariae Radix*; vitiligo; network pharmacology; molecular docking; baicalein; baicalein; robinin; lignin a,

白癜风是一种由黑素细胞数量减少或功能丧失导致的获得性色素脱失性皮肤病^[1-2], 影响全球 0.1%~2.0% 的人口^[3]。临床表现为面部、颈部、手部等部位出现白色斑块^[4], 导致患者产生容貌焦虑, 严重影响患者的心理健康以及生活质量^[5]。目前, 白癜风未有明确的发病机制, 可能与神经、自身免疫、黑色素细胞失常等因素有关^[6-8]。中医学认为, 白癜风是由风邪相搏于皮肤, 导致气血失和所引起^[9-10]。

黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根^[11]。研究表明, 黄芩中主要含有黄芩苷、黄芩素等黄酮类化合物, 具有抗氧化活性、抗病原微生物、调节机体免疫力、激活酪氨酸酶活性等多种药理作用, 对于白癜风的治疗也有较好的疗效^[12-16]。但相关文献未系统分析其物质基础以及作用机制^[17]。故此, 本研究应用网络药理学的相关方法, 系统分析黄芩治疗白癜风的主要活性成分、核心靶点以及通路, 以期黄芩治疗白癜风的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 黄芩活性成分及其作用靶点的获得

使用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php/>), 以化合物的口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件^[7], 检索得到黄芩中的活性成分及其作用靶点, 使用 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 对作用靶点进行基因名转化。通过 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 检索得到各个活性成分的作用靶点进行补充。合并 2 个数据库检索得到的作用靶点, 删除重复值, 即为黄芩中活性成分的作用靶点。

1.2 白癜风相关靶点的获得

通过 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 和 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索白癜风的相关靶点, 以关键词 “vitiligo” 进行检索,

获得 2 组白癜风的潜在作用靶点。合并检索结果后删除重复值, 即白癜风相关靶点。

1.3 黄芩 - 白癜风交集靶点获取

将黄芩中活性成分的靶点和白癜风的靶点导入微生信数据分析平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 制作 Venn 图, 得到黄芩 - 白癜风的交集靶点。

1.4 黄芩 - 活性成分 - 白癜风靶点网络的构建及主要活性成分的获取

将黄芩中的活性成分及其作用靶点与白癜风相关靶点的交集导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建得到 “黄芩 - 活性成分 - 白癜风靶点” 网络。利用 Cytoscape 3.9.1 软件中的 Cyto NCA 插件对网络中各个节点的程度中心性 (DC)、中介中心性 (BC)、接近中心性 (CC) 和特征向量中心性 (EC) 4 个参数进行分析, 根据程度中心性的数值大小, 即度值 (degree), 筛选得到黄芩治疗白癜风的主要活性成分。

1.5 黄芩 - 白癜风交集靶点蛋白互作 (PPI) 网络的构建及核心靶点的获取

将 1.3 项方法下获得的交集靶点导入 String 数据库 (<https://string-db.org/>), 设置物种限定为 “Homo sapien”, 选择高置信度 0.700 为指标, 隐藏网络断开连接的节点进行分析, 所得结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件获得 PPI 网络可视化图, 利用 Cyto NCA 插件对 PPI 网络中各个节点的 DC、BC、CC 和 EC 4 个参数进行分析, 根据 degree 的数值大小筛选得到黄芩治疗白癜风的核心靶点。

1.6 黄芩 - 白癜风交集靶点的富集分析

将黄芩 - 白癜风的交集靶点导入 Metascape 数据库 (<http://metascape.org>), 设置物种限定为 “Homo sapiens”, 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。使用微生信数据分析平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 制作 GO 功能富集分析柱形

图和 KEGG 通路富集分析气泡图。

1.7 黄芩主要活性成分和核心靶点蛋白的分子对接

使用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), 选取黄芩中 degree 值排名前 7 位的活性成分的 2D 结构, 为小分子配体。使用 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>), 设置筛选条件为“Homo sapiens”和“X-RAY DIFFRACTION”, 选取 degree 值排名前 8 位的核心靶点蛋白的 3D 结构, 为蛋白受体。通过 PyMol 3.7.3 软件对蛋白受体进行去除水分子、添加氢原子等操作, 使用 AutoDockTools 1.5.7 将小分子配体和蛋白受体进行分子对接, 通过 PyMol 软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 黄芩中的活性成分及其作用靶点

通过 TCMSP 数据库筛选得到符合条件的化学成分 36 种, 为黄芩中的活性成分 (表 1)。由表 1 可知, 新黄芩素的 OB 为 104.34%, 与文献报道相符^[18-19]。其中, 5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮、2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查耳酮、二氢木蝴蝶素 A 和超烯 4 种化学成分没有对应的作用靶点, 使用 Uniprot 数据库得到剩余 32 种化学成分作用靶点的基因名。基于 SwissTarget Prediction 数据库检索获取 36 种活性成分的作用靶点, 合并 2 个数据库获取到的作用靶点, 删除重复靶点, 共得到黄芩中活性成分的作用靶点 3 868 个。

表 1 黄芩活性成分

Table 1 Active components of *Scutellariae Radix*

编号	Mol ID	化合物名称	OB/%	DL
HQ1	MOL001689	刺槐素	34.97	0.24
HQ2	MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23
HQ3	MOL000228	(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基色曼-4-酮	55.23	0.2
HQ4	MOL002714	黄芩素	33.52	0.21
HQ5	MOL002908	5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮	37.01	0.27
HQ6	MOL002909	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮	33.82	0.45
HQ7	MOL002910	红花素	41.15	0.24
HQ8	MOL002911	2,6,2',4'-四羟基-6'-甲氧基查耳酮	69.04	0.22
HQ9	MOL002913	二氢黄芩苷_qt	40.04	0.21
HQ10	MOL002914	圣草酚 (黄烷酮)	41.35	0.24
HQ11	MOL002915	丹参素	49.07	0.33
HQ12	MOL002917	5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮	45.05	0.33
HQ13	MOL002925	5,7,2',6'-四羟基黄酮	37.01	0.24
HQ14	MOL002926	二氢木蝴蝶素 A	38.72	0.23
HQ15	MOL002927	头骨黄酮 II	69.51	0.44
HQ16	MOL002928	木蝴蝶素 a	41.37	0.23
HQ17	MOL002932	帕尼考林	76.26	0.29
HQ18	MOL002933	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	36.56	0.27
HQ19	MOL002934	新黄芩素	104.34	0.44
HQ20	MOL002937	二羟基木素	66.06	0.23
HQ21	MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75
HQ22	MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
HQ23	MOL000525	去甲汉黄芩素	39.40	0.21
HQ24	MOL000552	5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮	31.71	0.35
HQ25	MOL000073	表儿茶素	48.96	0.24
HQ26	MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76
HQ27	MOL001458	黄连素	30.67	0.86
HQ28	MOL001490	双[(2S)-2-乙基己基]苯-1,2-二羧酸酯	43.59	0.35
HQ29	MOL001506	超烯	33.55	0.42
HQ30	MOL002879	迪奥普	43.59	0.39
HQ31	MOL002897	表小檗碱	43.09	0.78
HQ32	MOL008206	麝香黄酮	44.09	0.25
HQ33	MOL010415	11,13-二十碳二烯酸甲酯	39.28	0.23
HQ34	MOL012245	5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄烷酮	36.63	0.27
HQ35	MOL012246	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄烷酮	74.24	0.26
HQ36	MOL012266	草甘膦	37.94	0.37

2.2 黄芩 - 白癜风交集靶点 Venn 图

通过 GeneCards 数据库检索得到白癜风的相关靶点 1 341 个, 通过 OMIM 数据库检索得到白癜风的相关靶点 10 个, 合并检索结果后删除 2 个重复靶点, 得到 1 349 个相关靶点。将白癜风相关靶点与黄芩中活性成分的作用靶点导入微生物数据分析平台, 制作 Venn 图 (图 1), 得到黄芩 - 白癜风的交集靶点 113 个。

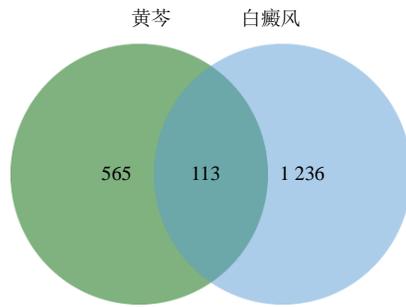


图 1 黄芩 - 白癜风 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of *Scutellariae Radix*-vitiligo

2.3 黄芩 - 活性成分 - 白癜风靶点网络及主要活性成分

将黄芩中 36 个活性成分及 113 个交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建得到“黄芩 - 活性成分 - 白癜风靶点”网络 (图 2), 其中菱形代表黄芩, 椭圆形代表黄芩活性成分, 长方形代表黄芩活性成

分靶点, 共得到 148 个节点, 746 条边 (节点表示药物、活性成分和作用靶点, 边表示三者之间的相互作用)。根据度值筛选得到前 7 位的活性成分为黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素 a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮, 度值越大说明该成分在治疗疾病的过程中越重要^[20], 表明以上 7 个活性成分可能为黄芩治疗白癜风的主要活性成分, 网络拓扑学分析结果见表 2。

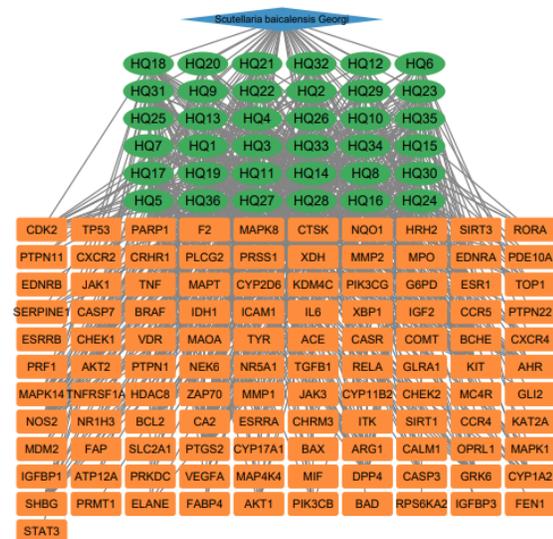


图 2 黄芩 - 活性成分 - 白癜风靶点网络图

Fig. 2 *Scutellariae Radix*-active ingredient-vitiligo target network diagram

表 2 黄芩治疗白癜风主要活性成分

Table 2 Main active components of *Scutellariae Radix* in treatment of vitiligo

编号	化合物名称	度值	中介中心性	接近中心性	特征向量中心性
HQ4	黄芩素	35	1 405.997 0	0.437 500 00	0.183 490 01
HQ2	汉黄芩素	30	1 068.302 4	0.424 855 50	0.160 357 01
HQ1	刺槐素	30	632.469 3	0.424 855 50	0.171 491 44
HQ16	木蝴蝶素 a	27	486.322 2	0.417 613 63	0.169 906 80
HQ31	表小檗碱	26	2 317.713 1	0.415 254 24	0.087 770 61
HQ23	去甲汉黄芩素	26	347.451 5	0.415 254 24	0.168 520 54
HQ18	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	25	303.268 2	0.412 921 34	0.161 299 26

2.4 黄芩 - 白癜风交集靶点 PPI 网络及核心靶点

将黄芩 - 白癜风的 113 个交集靶点输入 String 数据库, 构建 PPI 网络。得到的 PPI 网络有 113 个节点, 369 条边, 平均节点数为 6.53, 平均局部聚类系数为 0.481。将所得数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 得到 PPI 网络可视化图 (图 3)。由图 3 可知, 靶点的度值越大, 颜色越深, 表明其可能是黄芩治

疗白癜风的核心靶点。根据度值筛选得到前 8 位的靶点为 T 肿瘤蛋白 P53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤坏死因子 (TNF)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、白细胞介素-6 (IL-6)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、雌激素受体 1 (ESR1), 表明以上 8 个靶点可能为黄芩治疗白癜风的核心靶点, 见表 3。

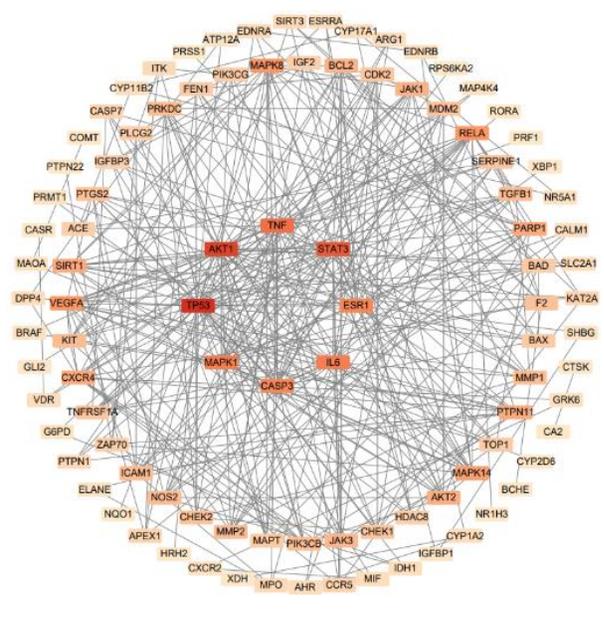


图 3 黄芩 - 白癜风交集靶点 PPI 网络

Fig. 3 PPI network of *Scutellariae Radix*-vitiligo intersection

2.5 黄芩 - 白癜风交集靶点的富集分析

GO 功能富集分析由生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 3 部分组成。其中, BP 共 1 475 条, 主要包括细胞对有机氮化合物的反应 (cellular response to organonitrogen compound)、对肽的响应 (response to peptide)、细胞对肽的反应 (cellular response to peptide)、对肽激素的响应 (response to peptide hormone)、细胞对肽类激素刺激的反应 (cellular response to peptide hormone stimulus) 等; CC 共 62 条, 主要包括转录调控复合体 (transcription regulator complex)、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物 (RNA polymerase II transcription regulator complex)、分泌颗粒管腔 (secretory granule lumen)、胞质囊泡腔 (cytoplasmic vesicle lumen)、血小板 α 颗粒管腔 (platelet alpha granule lumen) 等; MF 共 127 条, 主要包括蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性

表 3 黄芩治疗白癜风的核心靶点

Table 3 Core target of *Scutellariae Radix* in treatment of vitiligo

靶点	度值	中介中心性	接近中心性	特征向量中心性
TP53	39	0.294 058 14	2 055.471 7	0.148 484 86
AKT1	35	0.298 825 56	1 245.856 0	0.147 590 35
STAT3	30	0.290 916 47	780.558 5	0.146 706 58
TNF	26	0.225 369 77	1 178.822 4	0.146 050 68
MAPK1	23	0.229 279 89	564.033 3	0.144 329 89
IL6	23	0.230 723 80	670.665 6	0.145 185 19
CASP3	21	0.217 092 37	233.034 9	0.142 235 13
ESR1	21	0.179 895 15	998.235 8	0.142 857 15

(protein serine/threonine kinase activity)、蛋白质丝氨酸激酶活性 (protein serine kinase activity)、DNA 结合转录因子结合 (DNA-binding transcription factor binding)、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合 (RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding) 等。将排名前 10 位的 GO 功能富集分析结果输入微生物数据分析平台, 制作得到 GO 功能富集分析柱形图 (图 4)。

KEGG 通路富集分析结果显示, 黄芩治疗白癜风的通路共 192 条, 去除重复项, 共获得 178 条通路。将排名前 20 位的 KEGG 通路富集分析结果输入微生物数据分析平台, 制作得到 KEGG 通路富集分析气泡图 (图 5), 纵轴表示通路名称, 横轴表示富集程度, 气泡圆圈越大, 表明富集的差异基因数

量越多; 颜色越浅, 表明 P 值越小, 富集越显著^[21]。由图 5 可知, 黄芩治疗白癜风的靶点主要涉及的信号通路有糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 - 晚期糖基化终末产物受体信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、内分泌抵抗 (endocrine resistance)、神经营养素信号通路 (neurotrophin signaling pathway)、细胞凋亡 (apoptosis)、乙型肝炎 (hepatitis B)、细胞衰老 (cellular senescence)、丙型肝炎 (hepatitis C) 等。

2.6 黄芩主要活性成分和核心靶点蛋白的分子对接

黄芩中度值排名位于前 7 位的活性成分为黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素 a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮, 使用软件

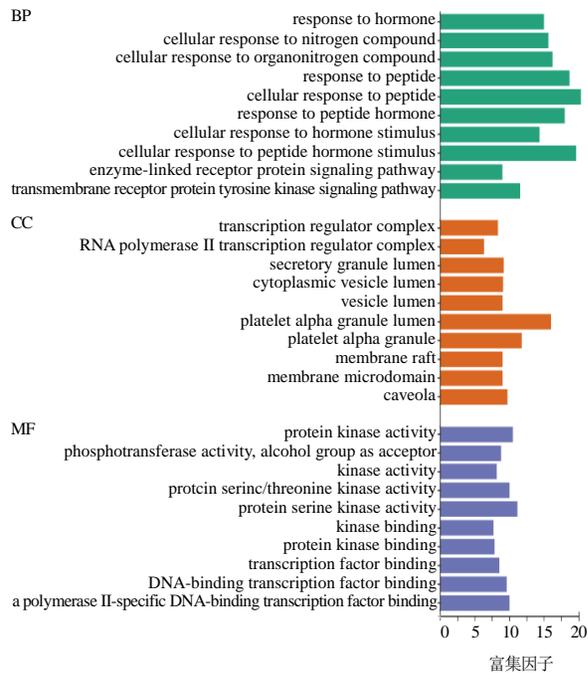


图 4 GO 功能富集分析柱形图

Fig. 4 GO functional enrichment analysis histogram

AutoDockTools 1.5.7 将其分别与度值排名前 8 位的靶点 TP53、AKT1、STAT3、TNF、MAPK1、IL6、CASP3、ESR1 进行分子对接。分子对接的结合能越小，表明小分子配体和蛋白受体之间结合越稳定，经查阅文献^[22-23]可知，小分子配体和蛋白受体的结合能小于 0 时，表明小分子配体和蛋白受体可以自发进行结合；小分子配体和蛋白受体的结合能小于 -16.8 kJ/mol 时，表明小分子配体和蛋白受体之间具有一定的结合活性；小分子配体和蛋白受体的结合能小于 -21.0 kJ/mol 时，表明小分子配体和蛋白受体之间的结合活性良好；小分子配体和蛋白受体的结合能小于 -29.4 kJ/mol 时，表明小分子配体和蛋白受体之间结合活性强烈（表 4）。由表 4 可知，黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素 a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮 7 个主要活性成分与核心靶点 TP53、AKT1、STAT3、TNF、IL6、CASP3、MAPK1、ESR1 显示出较好的结合，其结合能较低表示出其具有一定的结合力。选取结合能最低的 8 组，使用 PyMol 软件进行处理，得到可视化网络图（图 6）。

3 讨论

中医学认为，白癜风属于“白驳风”“斑驳”等范畴，对于白癜风的认识，最早可追溯到隋朝的《诸病源候论·白癩候》，其中记载道：“白癩者，面及

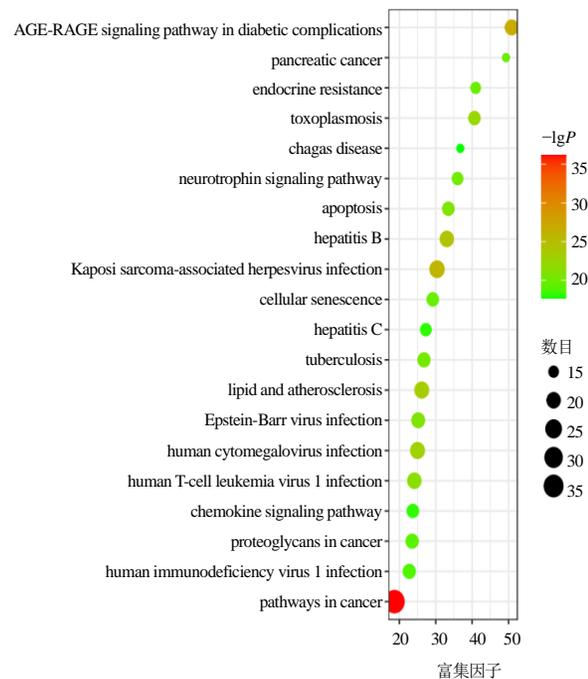


图 5 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis bubble diagram

颈项身体皮肤肉色变白，与肉色不同，也不痒痛，谓之白癩。此亦是风邪搏于皮肤，血气不和所生也”。明确指出白癜风的临床症状为面部、颈部等暴露在外处的皮肤肤色变白，形成白斑。同时指出，风邪相搏、气血失和为此病的病因病机^[9]。时至清朝，王清任在其著作《医林改错》中指出淤血阻滞为白癜风的病机。因此，中医对于白癜风的治疗以“祛风活血，理气通络”为核心治法^[24]，主要采用经方、单味中药以及针灸等治疗方法和手段^[9-10]。其中，单味中药治疗具有疗效显著、不良反应少等优势，相关研究越来越多。Zabolinejad 等^[25]研究发现，补骨脂联合窄波 UVB 治疗白癜风疗效优于单用窄波 UVB，且并发症少；Yuan 等^[26]研究发现，芍药中的活性成分芍药苷可以通过 JNK/Nrf2/HO-1 通路，抵抗 H₂O₂ 诱导的黑素细胞氧化应激，以此发挥治疗白癜风的作用；Ma 等^[27]研究发现，黄芩中的活性成分黄芩素可激活 Nrf2 信号通路，减轻 H₂O₂ 诱导的线粒体功能障碍和细胞损伤，从而保护白癜风黑素细胞免受氧化应激。

中药具有多成分、多靶点、多通路的特点，关于黄芩中单个化学成分治疗白癜风的作用机制，已存在较多研究^[14-15, 27]，但未系统分析黄芩治疗白癜风的主要活性成分、核心靶点以及通路。本研究通过网络药理学的相关方法，共获得黄芩中的活性成分

表 4 黄芩主要活性成分和核心靶点蛋白的分子对接结果

Table 4 Molecular docking results of main active components and core target proteins of *Scutellariae Radix*

活性成分	靶点	PDB ID	结合能/ (kJ·mol ⁻¹)	活性成分	靶点	PDB ID	结合能/ (kJ·mol ⁻¹)
汉黄芩素	STAT3	6SM8	-39.06	去甲汉黄芩素	AKT1	7MYX	-27.72
黄芩素	STAT3	6SM8	-38.64	木蝴蝶素 a	AKT1	7MYX	-27.30
刺槐素	STAT3	6SM8	-38.22	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	ESR1	8AFN	-27.30
去甲汉黄芩素	STAT3	6SM8	-38.22	刺槐素	ESR1	8AFN	-26.88
5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	STAT3	6SM8	-37.80	汉黄芩素	ESR1	8AFN	-26.88
5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	MAPK1	7UGB	-36.54	表小檗碱	TP53	8E7A	-26.88
去甲汉黄芩素	MAPK1	7UGB	-36.54	表小檗碱	CASP3	7RNC	-26.88
木蝴蝶素 a	STAT3	6SM8	-36.12	去甲汉黄芩素	CASP3	7RNC	-26.88
木蝴蝶素 a	MAPK1	7UGB	-36.12	表小檗碱	ESR1	8AFN	-26.46
汉黄芩素	MAPK1	7UGB	-35.70	表小檗碱	IL6	7L4V	-26.46
刺槐素	MAPK1	7UGB	-35.28	黄芩素	TP53	8E7A	-26.46
汉黄芩素	TNF	8CQY	-33.60	去甲汉黄芩素	TP53	8E7A	-26.46
表小檗碱	STAT3	6SM8	-33.18	刺槐素	CASP3	7RNC	-26.04
黄芩素	TNF	8CQY	-33.18	黄芩素	CASP3	7RNC	-26.04
去甲汉黄芩素	TNF	8CQY	-32.76	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	TP53	8E7A	-25.62
刺槐素	TNF	8CQY	-31.92	刺槐素	TP53	8E7A	-25.62
木蝴蝶素 a	TNF	8CQY	-31.50	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	CASP3	7RNC	-25.62
黄芩素	MAPK1	7UGB	-31.50	汉黄芩素	CASP3	7RNC	-25.62
5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	TNF	8CQY	-29.40	汉黄芩素	TP53	8E7A	-25.20
表小檗碱	MAPK1	7UGB	-29.40	木蝴蝶素 a	TP53	8E7A	-25.20
汉黄芩素	AKT1	7MYX	-28.98	木蝴蝶素 a	CASP3	7RNC	-25.20
去甲汉黄芩素	ESR1	8AFN	-28.98	木蝴蝶素 a	ESR1	8AFN	-24.78
表小檗碱	AKT1	7MYX	-28.56	刺槐素	IL6	7L4V	-24.78
刺槐素	AKT1	7MYX	-28.56	黄芩素	IL6	7L4V	-24.78
黄芩素	ESR1	8AFN	-28.56	木蝴蝶素 a	IL6	7L4V	-24.78
表小檗碱	TNF	8CQY	-28.56	去甲汉黄芩素	IL6	7L4V	-24.36
5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	AKT1	7MYX	-28.14	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	IL6	7L4V	-23.94
黄芩素	AKT1	7MYX	-28.14	汉黄芩素	IL6	7L4V	-23.10

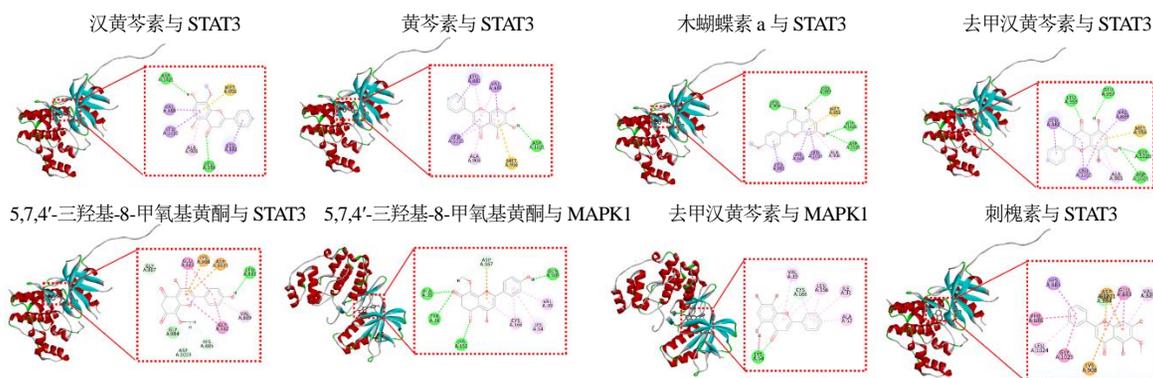


图 6 部分核心靶点与黄芩主要活性成分的分子对接

Fig. 6 Molecular docking of some core targets with the main active components of *Scutellariae Radix*

36个以及3868个作用靶点,白癜风的相关靶点共1349个。使用Cytoscape 3.9.1软件构建“黄芩-活性成分-白癜风靶点”网络,经过网络拓扑学参数分析,根据度值大小,筛选得到黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮7个化合物作为黄芩治疗白癜风的主要活性成分,表明这些活性成分对于白癜风的治疗具有关键作用。

PPI网络分析结果显示,黄芩治疗白癜风的核心靶点包括TP53、AKT1、STAT3、TNF、MAPK1、IL-6、CASP3、ESR1。TP53作为一种转录调节因子,主要参与调节细胞凋亡、调控细胞周期等过程^[28-29]; AKT1属于丝氨酸-苏氨酸激酶的AGC家族,主要调节细胞的存活和凋亡^[30]; STAT3^[31]、TNF^[32]、MAPK1^[7]在控制炎症方面具有关键作用; IL-6在免疫反应中具有核心作用^[33]; CASP3主要参与细胞凋亡过程^[7, 34]; ESR1是编码雌激素受体 α 的基因,属于内分泌激素^[7, 35]。经过上述分析,8个核心靶点主要与细胞凋亡、炎症、免疫反应和内分泌等密切相关。

GO功能富集分析结果显示,TP53、AKT1、STAT3、TNF、MAPK1、IL6、CASP3、ESR1 8个核心靶点主要是通过影响蛋白激酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白质丝氨酸激酶活性、DNA结合转录因子结合、RNA聚合酶II特异性DNA结合转录因子结合等分子功能对白癜风进行治疗。KEGG通路富集分析结果显示,黄芩治疗白癜风的靶点主要涉及的信号通路包括糖尿病、癌症、内分泌、神经、细胞衰老和凋亡以及炎症等,这与现代医学认为白癜风的发病机制^[36-37]为神经精神因素学说、黑素细胞失常学说和自身免疫功能学说等观点基本一致。

分子对接结果显示,黄芩中的主要活性成分黄芩素、汉黄芩素、刺槐素、木蝴蝶素a、表小檗碱、去甲汉黄芩素、5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮与核心靶点TP53、AKT1、STAT3、TNF、MAPK1、IL-6、CASP3、ESR1具有良好的结合活性。因此,黄芩中的黄芩素、汉黄芩素、刺槐素等主要活性成分可能调节TP53、AKT1、STAT3、TNF、MAPK1、IL-6、CASP3、ESR1等靶点,通过抑制黑素细胞凋亡、抵抗炎症、调节免疫等过程,发挥治疗白癜风的作用。

综上所述,本研究通过网络药理学方法阐述了黄芩治疗白癜风的作用机制,充分体现了黄芩多成分、多靶点、多通路的作用特点,以期为进一步研究

黄芩治疗白癜风的作用机制提供理论参考,但本研究未进行实验验证,后续期望通过进一步的体内外实验对黄芩治疗白癜风的作用机制进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姜兆婷,张甲,王琪,等.莫诺苯宗联合维甲酸对C57BL/6小鼠及SCF转基因小鼠模拟白癜风的作用[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(7):763-770.
- [2] 李晶晶,曾婧纯,梁雪松,等.岭南火针通过调控Hippo-YAP信号通路抑制白癜风模型小鼠黑素细胞凋亡[J].中山大学学报:医学科学版,2023,44(2):244-253.
- [3] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(3): 252-270.
- [4] Yang Q L, Zhang G H, Su M W, et al. Vitiligo skin biomarkers associated with favorable therapeutic response [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 613031.
- [5] 李曼,丁晓岚,王芳,等.白癜风白发的临床特征及治疗现状分析[J].中国皮肤性病学杂志,2022,36(7):769-774.
- [6] Namazi M R. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: Can they be interconnected? [J]. *Pigment Cell Res*, 2007, 20(5): 360-363.
- [7] 田硕,武晏屹,白明,等.白芷治疗白癜风作用机制的网络药理学分析[J].中药新药与临床药理,2021,32(8):1147-1153.
- [8] Zokaei S, Farhud D D, Keykhaei M, et al. Cultured epidermal melanocyte transplantation in vitiligo: A review article [J]. *Iran J Public Health*, 2019, 48(3): 388-399.
- [9] 王远红,杨锐,张思远,等.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.
- [10] 陈乐乐,陈曙光,孙坤坤,等.中医药治疗白癜风的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(5):822-826.
- [11] 中国药典[S].一部.2020:81-82.
- [12] 龚妍春,李玉萍.黄芩在动物体内药理作用的研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2018(1):86-89.
- [13] 宋丹,魏文峰,张婕,等.黄芩有效成分抗支原体作用及机制的研究进展[J].中华中医药学刊,2023,41(4):226-229.
- [14] 祝逸平,金嵘,王遂泉,等.黄芩苷对白癜风小鼠模型的作用机制研究[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(1):27-32.
- [15] 祝逸平,金嵘,林福全,等.黄芩苷对H₂O₂氧化损伤人

- 黑素细胞的保护机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(4): 377-382.
- [16] 郑蓉, 张淇淞, 胡雪梨, 等. 多药耐药相关蛋白 2 对汉黄芩素及其主要 II 相代谢产物药动学特征的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6779-6784.
- [17] 涂彩霞, 张荣鑫, 刘亚玲, 等. 18 味中药乙醇提取物对小鼠 B16 黑素瘤细胞增殖及黑素生成的影响 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(7): 400-402.
- [18] 陈辉华, 祁金丽, 梁洁, 等. 基于网络药理学及实验验证分析止咳颗粒治疗咳嗽的作用机制 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2023, 25(1): 128-143.
- [19] 冯婉莹, 关永格, 罗晓敏, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芩-白术治疗先兆流产的机制 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2023, 47(3): 29-36.
- [20] 蔺吉新, 郝延科. 基于网络药理学探讨葛根-二藤治疗颈椎病的作用机制 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(9): 82-85.
- [21] 袁云飞, 刘娇, 徐远坤. 基于网络药理学探讨半夏白术天麻汤治疗糖尿病的分子机制 [J]. 贵州科学, 2023, 41(2): 42-47.
- [22] 李婷婷, 管亚, 弘子姗, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨辣木叶抗肥胖的作用机制 [J/OL]. 食品工业科技, [2023-02-07]. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022090318>.
- [23] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [24] 王家悦, 张丰川, 蔡玲玲, 等. 张丰川教授治疗白癜风的辨证思路及临床经验总结 [J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3471-3474.
- [25] Zabolinejad N, Maleki M, Salehi M, et al. Psoralen and narrowband UVB combination provides higher efficacy in treating vitiligo compared with narrowband UVB alone: A randomised clinical trial [J]. *Australas J Dermatol*, 2020, 61(1): e65-e69.
- [26] Yuan J P, Lu Y S, Wang H X, et al. Paeoniflorin resists H₂O₂-induced oxidative stress in melanocytes by JNK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 536.
- [27] Ma J J, Li S L, Zhu L F, et al. Baicalein protects human vitiligo melanocytes from oxidative stress through activation of NF-E2-related factor2 (Nrf2) signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 492-503.
- [28] 贾惠莲, 秦彦筠, 杨倩婷, 等. 转录调节蛋白 TP53 基因敲除增加斑马鱼耐寒能力与运动行为的研究 [J/OL]. 辽宁大学学报: 自然科学版, [2023-05-23]. <https://doi.org/10.16197/j.cnki.lnurse.20230522.001>.
- [29] Storer N Y, Zon L I. Zebrafish models of p53 functions [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(8): a001123.
- [30] McKenna M, Balasuriya N, Zhong S S, et al. Phosphoform specific substrates of protein kinase B (AKT1) [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 8: 619252.
- [31] Hillmer E J, Zhang H Y, Li H S, et al. STAT3 signaling in immunity [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 1-15.
- [32] Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S I, et al. Transmembrane TNF-alpha: Structure, function and interaction with anti-TNF agents [J]. *Rheumatology*, 2010, 49(7): 1215-1228.
- [33] Malysch T, Reinhold J M, Becker C A, et al. In vivo immunomodulation of IL6 signaling in a murine multiple trauma model [J]. *Immunol Res*, 2023, 71(2): 164-172.
- [34] Crowley L C, Waterhouse N J. Detecting cleaved caspase-3 in apoptotic cells by flow cytometry [J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2016, doi: 10.1101/pdb.prot087312.
- [35] Lung D K, Reese R M, Alarid E T. Intrinsic and extrinsic factors governing the transcriptional regulation of *ESR1* [J]. *Horm Canc*, 2020, 11(3): 129-147.
- [36] Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review [J]. *Dermatology*, 2020, 236(6): 571-592.
- [37] 张祥月, 胡雯, 康晓静. 白癜风新型靶向药物治疗研究进展 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(8): 972-979.

[责任编辑 金玉洁]