

基于网络药理学和分子对接技术探讨蛇床子治疗湿疹的作用机制

汤柳¹, 陈君茹², 张玲莉¹, 李丹¹, 宋伟¹, 吴杰¹, 陈光辉^{1*}, 周本宏^{1*}

1. 武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探讨蛇床子治疗湿疹的可能作用靶点及机制。**方法** 采用口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 为阈值, 在 TCMSP 和 SwissTargetPrediction 平台筛选蛇床子的主要化学成分及其作用靶点; 以“eczema”为关键词, 借助 GeneCards、DisGeNET 数据库获取与湿疹相关的疾病靶点; Venny 2.1.0 获取蛇床子组分靶点与湿疹的共有靶点; 采用 Cytoscape 3.9.0 软件构建“蛇床子-化学成分-作用靶点”网络图, 并根据网络图中度 (degree) 值, 筛选出蛇床子治疗湿疹的核心活性成分; 利用 STRING 数据库及 Cytoscape 3.9.0 软件构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络图并筛选核心靶点; 基于 Omicshare 云平台对交集靶点的基因本体论 (GO) 与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 预测蛇床子治疗湿疹的潜在作用通路, 最后通过分子对接技术验证活性成分与核心靶点的结合能力。**结果** 筛选出蛇床子化学成分 20 个, 化学成分靶点与湿疹疾病共同靶点 33 个。“蛇床子-化学成分-共有靶点-湿疹”网络图筛选核心化合物 3 个, 分别为香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素。PPI 网络拓扑分析和 KEGG 通路富集分析发现蛇床子可通过作用于肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路及蛋白激酶 B1 (AKT1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、胞间黏附分子-1 (ICAM1)、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 等核心靶点发挥治疗湿疹的作用。分子对接进一步验证主要成分和关键靶点的相互作用, 其中香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素与核心靶点 MMP9、AKT1 的对接亲和力较高。**结论** 网络药理学联用分子对接技术揭示蛇床子可以通过多成分、多靶点、多途径改善湿疹, 为其进一步深入研究及临床应用提供新思路与理论依据。

关键词: 蛇床子; 湿疹; 网络药理学; 分子对接; 香叶木素; 花椒油素 N; 6-香叶基-7-羟基香豆素; 蛋白激酶 B1; 基质金属蛋白酶 9

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0540-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.007

Molecular mechanism of *Cnidii Fructus* i in treatment of eczema based on network pharmacology and molecular docking

TANG Liu¹, CHEN Jun-ru², ZHANG Ling-li¹, LI Dan¹, SONG Wei¹, WU Jie¹, CHEN Guang-hui¹, ZHOU Ben-hong¹

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: Objective To explore the possible targets and mechanisms of *Cnidii Fructus* in treatment of eczema by network pharmacology and molecular docking technique. **Methods** Taking oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ and drug-like (DL) ≥ 0.18 as the thresholds, the main chemical constituents of *Cnidii Fructus* and the corresponding targets were obtained from TCMSP and SwissTargetPrediction databases. Using “eczema” as the key word, the eczema-related disease targets were obtained with the help of GeneCards and DisGeNET databases. Venny 2.1.0 obtained the common targets of *Fructus Cnidii* and eczema. The “*Cnidii Fructus* - chemical compounds - common targets - eczema” network was constructed by Cytoscape 3.9.0 software and then the core active ingredients of *Cnidii Fructus* for the treatment of eczema were screened out. STRING database and Cytoscape 3.9.0 software were

收稿日期: 2022-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104312); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2042022kf1077)

作者简介: 汤柳, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为炎症性皮肤病新药研发与机制研究。E-mail: tangliu900402@whu.edu.cn

*通信作者: 陈光辉, 男, 博士, 主管药师, 研究方向为药理学。E-mail: 843493210@qq.com

周本宏, 男, 博士/教授, 主任药师, 研究方向为中药及天然药物活性成分。E-mail: benhongzh@whu.edu.cn

used to construct the PPI network of the intersection targets, and the core targets were obtained. GO and KEGG enrichment analysis of the intersection targets was performed using the Omicshare platform to predict the potential mechanism of *Cnidii Fructus* against eczema, and the binding ability of active ingredients to core targets was further verified by molecular docking. **Results** 20 chemical constituents of *Cnidii Fructus* were screened out, and 33 intersection targets between *Cnidii Fructus* and eczema were obtained. 3 core compounds were acquired from “*Cnidii Fructus* - chemical compounds - common targets - eczema” network, which were diosmetin, xanthoxylin N and ostruthin. Topology analysis of PPI network and KEGG pathway enrichment analysis showed that *Cnidii Fructus* alleviated eczema mainly acting on the TNF signaling pathway and the core targets AKT1, MMP9, PIK3R1, VCAM1, ICAM1, PIK3CA, etc. The molecular docking results verified the interaction between the active ingredients and the core targets. The docking affinity among diosmetin, xanthoxylin N, and ostruthin and the core targets MMP-9, AKT1 were the highest. **Conclusion** Network pharmacology combined with molecular docking proved that *Cnidii Fructus* could improve eczema through multi-component, multi-target and multi-pathway, which provides new ideas and theoretical basis for its further in-depth research and clinical application.

Key words: *Cnidii Fructus*; eczema; network pharmacology; molecular docking; diosmetin; xanthoxylin N; ostruthin; AKT1; MMP-9

湿疹是一种常见的变态反应性、非传染性，由多种内外因素引起的炎症性皮肤病，其特点为对称分布、多形损害、渗出倾向、瘙痒、易反复发作等^[1]。其皮肤屏障的损伤及剧烈瘙痒的临床表现，严重影响患者的生活质量，并导致睡眠障碍、抑郁等精神负担。目前，临床上主要以外用糖皮质激素和口服抗组胺药进行治疗，虽然有一定疗效，但远期效果不佳且复发概率大^[2]。中医在湿疹的辨证论治中有较多的治疗经验，在治疗效果以及防止复发方面，显示出突出优势^[3]。

蛇床子是历史悠久的传统中药，为伞形科蛇床属植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. 的干燥成熟果实，主要含有香豆素、色原酮、苯并呋喃及萜类等成分。传统的中医药理论认为，蛇床子具有燥湿祛风、杀虫止痒、温肾壮阳之功效。临床发现，名医组方中以蛇床子作为重要药材进行湿疹的治疗均取得明显的效果^[4-5]，然而其药效物质基础和药物的作用机制、药物靶点等尚不明确，需进一步的探索。网络药理学是基于系统生物学理论的一门新兴学科，运用计算机高通量筛选、网络可视化等进行“疾病-基因-靶点-药物”等多层次网络的构建，探索药物与疾病间相关性，从整体层面说明药物作用机制的研究方法^[6]。本研究采用网络药理学结合分子对接技术预测蛇床子治疗湿疹的活性成分及关键靶点及通路作用机制，为后续的实验验证及其临床应用提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 蛇床子化学成分及其靶点的筛选

在 TCMSP 数据库中输入关键词“蛇床子”，以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ ，类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件，检索蛇床子中潜在的活性成分，并纳

入文献已经报道有相关药理作用的其他重要活性成分。借助 TCMSP 与 SwissTargetPrediction 数据库，进一步搜集有效活性成分潜在作用靶点。合并以上数据库中的数据，对相同靶点进行去重，获取最终有效组分的靶点库。

1.2 湿疹疾病相关靶点筛选及交集靶点的获取

以“eczema”为关键词，借助 GeneCards、DisGeNET 数据库收集与湿疹有关的疾病靶点，并进行合并与去重。在线 Venny 2.1.0 工具平台获取蛇床子有效成分靶点与疾病靶点的交集靶点。

1.3 “蛇床子-化学成分-共有靶点-湿疹”网络图的绘制

运用 Cytoscape 3.9.0 软件绘制“蛇床子-化学成分-共有靶点-湿疹”网络图，并根据度 (degree) 值，筛选出蛇床子核心活性成分。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建及核心靶点的筛选

交集靶点输入 STRING 数据库获取交集靶点的 PPI 网络图，并利用 Cytoscape 3.9.0 软件中 CytoHubba 插件对网络图进行网络拓扑结构分析筛选出蛇床子改善湿疹的核心靶点。

1.5 基因本体论 (GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将蛇床子关键成分作用靶点与疾病的共有靶点录入 Omicshare 平台进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析，寻找蛇床子治疗湿疹的关键信号通路。

1.6 分子对接验证

采用 Chimera 1.14 联用 Autodock_vina 软件对筛选出的核心靶点与蛇床子潜在活性成分进行分子对接，比较蛇床子活性成分与核心靶点之间的结

合活性。选取构象和能量最佳的结果进行进一步分析, 并使用 PyMOL 软件将大分子 - 配体复合体进行解释和可视化。

2 结果

2.1 蛇床子化学成分及其作用靶点的搜集

共获取有效化学成分 19 个。有研究显示蛇床子素 (osthol) 具有抗菌、抗变态反应等药理活性^[7], 可抑制小鼠湿疹肥大细胞的增殖^[8], 虽其 $DL < 0.18$ 的筛选标准, 仍将其列入活性成分表中, 见表 1。基于蛇床子 20 个活性成分, 在 TCMSP、Swiss TargetPrediction 平台搜集到蛇床子活性成分潜在作用靶点, 去除重复值, 共得到 484 个人源靶点。

表 1 蛇床子活性成分

Table 1 Active compounds of *Fructus Cnidii*

MOL ID	有效成分	OB/%	DL
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL001510	24-epicampesterol	37.58	0.71
MOL003605	(E)-2,3-bis(2-keto-7-methoxy-chromen-8-yl)acrolein	56.38	0.71
MOL003591	Ar-curcumene	52.34	0.65
MOL003607	cniforin B	36.70	0.6
MOL003606	cniforin A	55.89	0.47
MOL003624	O-isovalerylcolumn bianetin	64.03	0.36
MOL003604	cnidimol F	54.43	0.28
MOL002881	diosmetin	31.14	0.27
MOL003600	cnidimol B	68.66	0.26
MOL003608	O-acetylcolumbianetin	60.04	0.26
MOL003617	isogosferol	30.07	0.25
MOL003626	ostruthin	30.65	0.23
MOL001941	ammidin	34.55	0.22
MOL003588	prangenidin	36.31	0.22
MOL003584	xanthoxylin N	35.51	0.21
MOL002883	ethyl oleate (NF)	32.40	0.19
MOL000614	osthol	38.75	0.13

2.2 湿疹疾病靶点的筛选以及交集靶点的获取

采用 DisGeNET 和 GeneCards 数据库搜集与湿疹有关的潜在靶点, 合并去重后共获得 572 个疾病靶点。利用 Venn 在线工具将蛇床子化学成分靶点与湿疹靶点取交集, 将疾病基因与药物靶点取交集, 获得共有基因 33 个, 见图 1。

2.3 “蛇床子 - 化学成分 - 共有靶点 - 湿疹”网络图的绘制及分析

使用 Cytoscape 3.9.0 工具构建“蛇床子 - 化学成分 - 共有靶点 - 湿疹”网络图, 见图 2。并通过内置数据分析计算出每个节点的 degree 值, degree

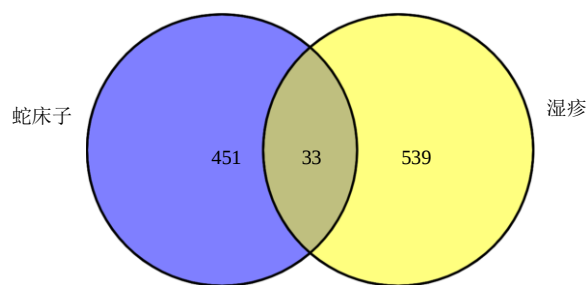


图 1 蛇床子与湿疹交集靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets between *Fructus Cnidii* and eczema

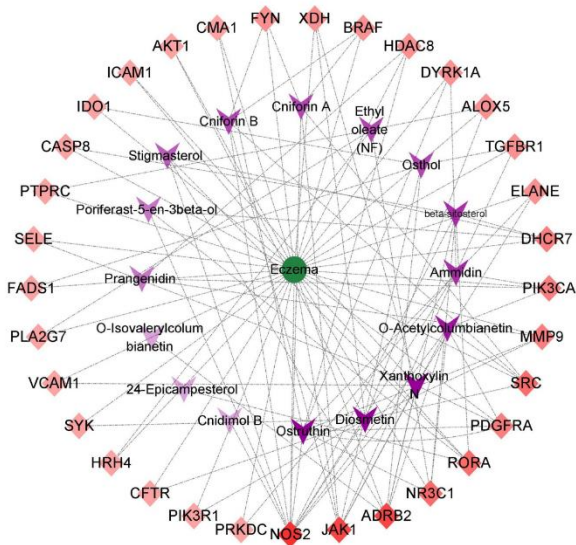


图 2 “蛇床子 - 化学成分 - 共有靶点 - 湿疹”网络图

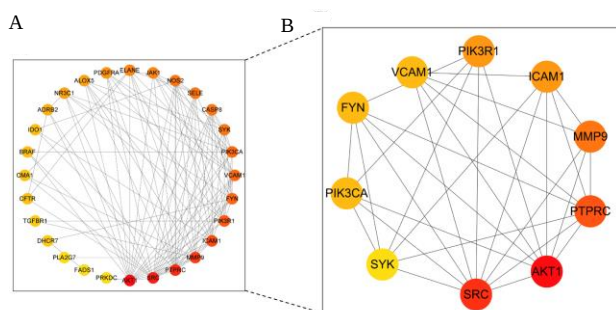
Fig. 2 Network diagram of “*Fructus Cnidii* - component - intersection targets - eczema”

值排名前 3 的化合物依次是香叶木素 (diosmetin)、花椒油素 N (xanthoxylin N)、6-香叶基-7-羟基香豆素 (ostruthin), 表明其可能是蛇床子治疗湿疹的关键成分。

2.4 PPI 网络图的构建及核心靶点筛选

将以上获得的交集靶点 33 个, 输入到 STRING 数据库, 建立 PPI 网络。设置靶点种类为“Homo sapiens”, 最低相互作用阈值为 0.4, 获取靶点相互作用的网络关系数据, 随后将其导入 Cytoscape 3.9.0 软件 (剔除 5 个游离靶点), 建立 PPI 蛋白网络图 (图 3A)。利用 Cytoscape 3.9.0 软件中 CytoHubba 插件对网络图进行分析, 获取蛇床子治疗湿疹的核心靶点。degree 值排名前 10 的核心靶点分别是蛋白激酶 B1 (AKT1)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、受体型酪氨酸蛋白磷酸酶 C (PTPRC)、基

质金属蛋白酶 9 (MMP9)、胞间黏附分子-1 (ICAM1)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)、FYN、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、脾酪氨酸激酶 (SYK), 见图 3B。



A-31 个交集靶点的 PPI 网络图 B-10 个核心靶点网络图

A-PPI network of 31 intersection targets B-10 core target network

图 3 核心靶点基因 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network of core targets

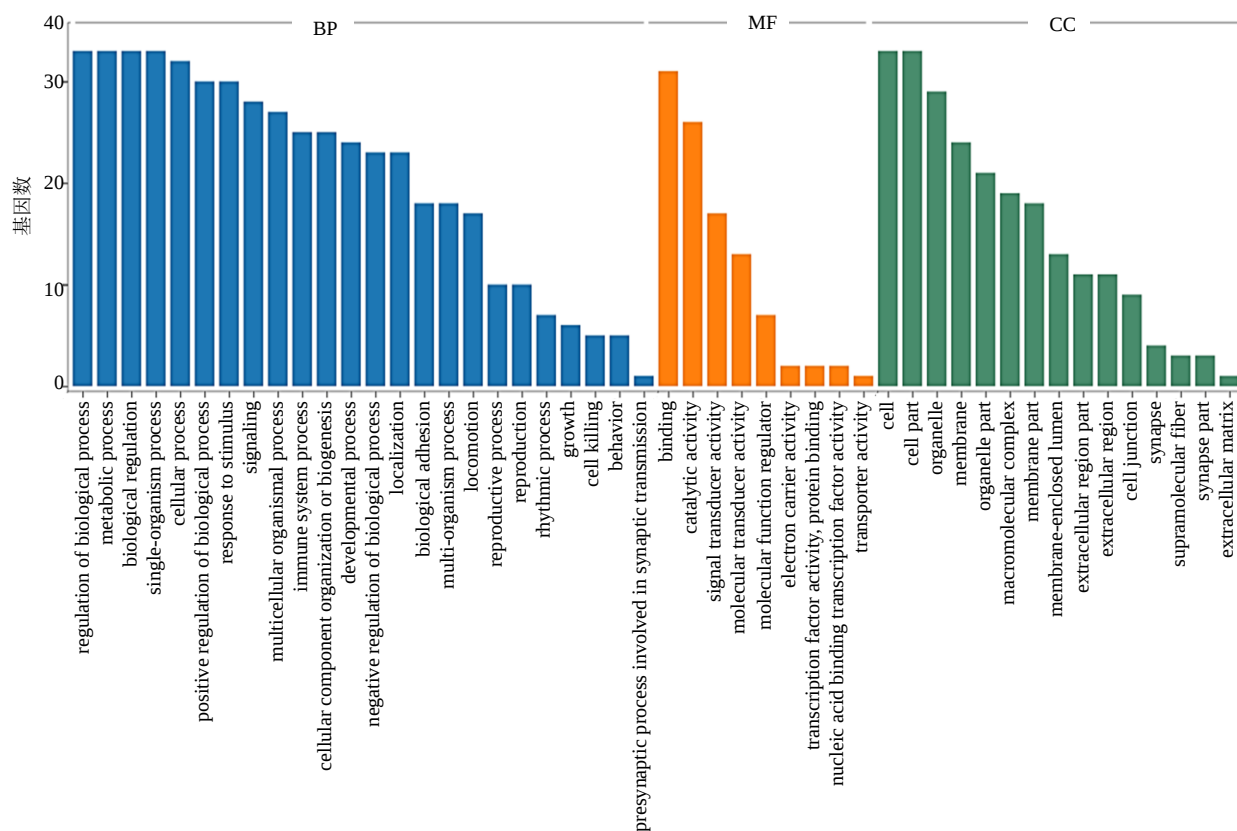


图 4 GO 功能分析

Fig. 4 Analysis of GO function

通路中肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路涉及的靶标较多, 排序靠前。富集在该通路上的靶点为 MMP9、PIK3R1、VCAM1、ICAM1、AKT1、E-选择素

2.5 GO 功能富集

将 33 个共同靶点导入 OmicShare 云平台进行 GO 功能富集分析。列出了这些靶标的前 20 个富集的生物过程 (BP)、分子功能 (MF)、细胞组分 (CC) 条目, 并且以高级气泡图形式将本研究中 GO 富集分析结果直观地展现出来。图 4 显示蛇床子治疗湿疹有效靶点的 GO 分析主要涉及生物过程的调节 (regulation of biological process)、代谢过程 (metabolic process)、对刺激的反应 (response to stimulus) 等 BP; 催化活性 (catalytic activity)、信号传导活性 (signal transducer activity) 等 MF; 细胞器 (organelle)、膜区 (membrane)、细胞外区域 (extracellular region part) 等 CC。

2.6 KEGG 功能富集分析

应用 OmicShare 开放平台, 对 33 个交集靶点进行 KEGG 富集, 获得 87 条显著的富集结果 ($P < 0.01$)。图 5 显示, KEGG 富集路径的前 20 位信号

(SELE)、半胱氨酸蛋白酶 8 (CASP8)、PIK3CA。MMP9、PIK3R1、VCAM1、ICAM1、AKT1、PIK3CA 是 2.4 项下筛选的核心靶点。

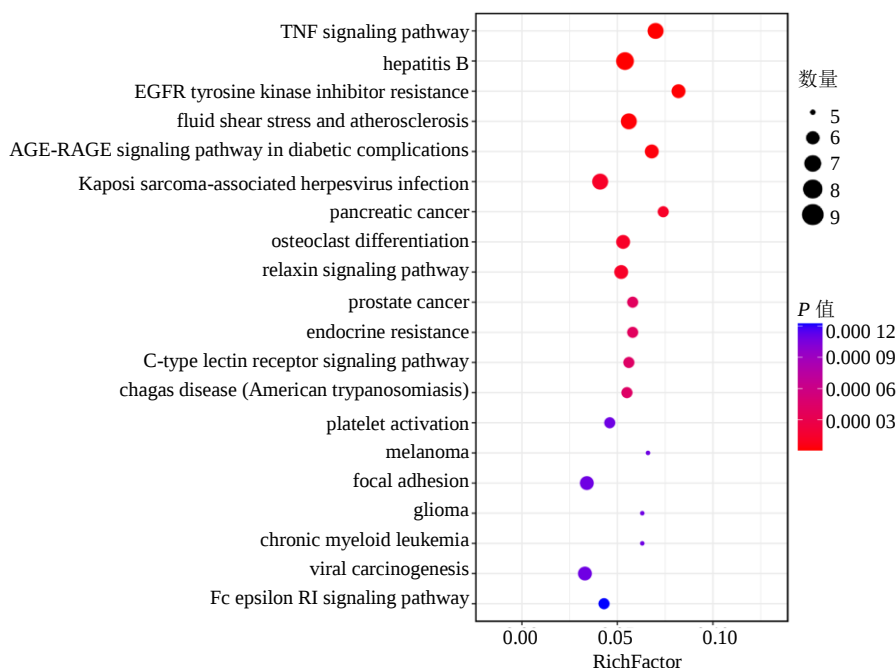


图 5 KEGG 富集分析 (排名前 20)

Fig. 5 KEGG enrichment analysis (top 20)

2.7 分子对接结果

最终以 3 个主要活性成分香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素为配体与 6 个主要核心靶点 MMP9、PIK3R1、VCAM1、ICAM1、AKT1、PIK3CA 为受体分别进行分子对接, 得到 18 组受体配体对接结果, 见表 2。

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

有效成分	靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
diosmetin	MMP9	2OW1	-10.9
	PIK3R1	7PG6	-9.0
	VCAM1	1VSC	-8.0
	ICAM1	1IAM	-7.0
	AKT1	3O96	-10.2
	PIK3CA	7R9V	-9.7
xanthoxylol N	MMP9	2OW1	-10.1
	PIK3R1	7PG6	-8.8
	VCAM1	1VSC	-7.5
	ICAM1	1IAM	-6.7
	AKT1	3O96	-10.2
	PIK3CA	7R9V	-9.4
ostruthin	MMP9	2OW1	-9.8
	PIK3R1	7PG6	-8.4
	VCAM1	1VSC	-8.1
	ICAM1	1IAM	-6.8
	AKT1	3O96	-9.5
	PIK3CA	7R9V	-9.0

一般认为, 结合能 < -5.0 kcal/mol 时, 说明化合物与靶点之间具有较强结合活性; 当结合能 < -7.0 kcal/mol 时则表示两者之间有强烈结合活性^[9]。结果显示, 蛇床子中活性成分与各核心靶点之间的结合能力较好, 其中与香叶木素对接最强的靶点是 MMP9, 与花椒油素 N 对接最强的靶点是 AKT1, 与 6-香叶基-7-羟基香豆素对接最强的靶点是 MMP9。利用 PyMol 软件将结合能力较强的受配体进行可视化, 见图 6。

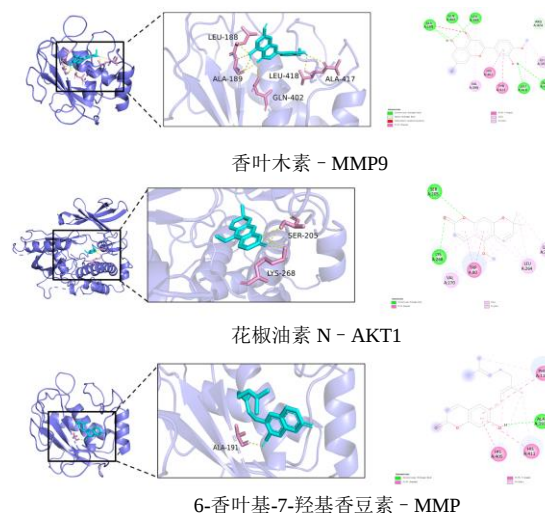


图 6 重要活性成分 - 关键靶点分子对接可视化

Fig. 6 Visualization of docking between key active components and core target molecules

3 讨论

湿疹严重影响患者的生活质量,现代药理学研究表明蛇床子具有抗过敏,抗炎和止痒特性,在治疗湿疹、荨麻疹、银屑病等方面效果显著^[10]。传统中药由于其复杂程度,目前尚缺乏有效的功效分析方法,网络药理学联用分子对接技术为中药现代化及其高效利用与开发提供了新的途径。

通过“药物-靶点-疾病”网络分析显示,香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素可能是蛇床子治疗湿疹的关键活性化合物。韦恩图分析获得蛇床子与湿疹共有靶点 33 个,随后将 33 个共有靶点进行 PPI 分析以及网络拓扑异构分析,得到 10 个关键靶点,分别为 AKT1、SRC、PTPRC、MMP9、ICAM1、PIK3R1、VCAM1、FYN、PIK3CA、SYK,这些靶点可能在蛇床子减轻湿疹皮肤炎症中发挥重要作用。为了进一步探讨蛇床子治疗湿疹的核心通路,本研究对交集靶点进行 KEGG 通路分析,共筛选出 87 条显著性富集通路,其中 TNF 信号通路(TNF signaling pathway)富集最为显著,且富集在通路上的靶点 AKT1、MMP9、PIK3R1、VCAM1、ICAM1、PIK3CA 为核心靶点。最后,利用分子对接技术将香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素分别与 6 个核心靶点进行分子对接。结果显示,蛇床子的主要活性成分香叶木素、花椒油素 N、6-香叶基-7-羟基香豆素与主要靶点的结合能力均较强,在侧面反映了网络预测结果的可靠性。

经文献查阅,TNF 信号通路及核心靶点与免疫炎症、白细胞趋化、血管新生等多个病理环节密切相关,协同参与湿疹发病过程。TNF 是一种参与全身炎症的细胞因子,在调节组织器官稳态和炎症反应中起着关键作用,过度的 TNF 会造成组织损伤,是引发“炎症风暴”的核心细胞因子之一^[11-12]。研究发现,TNF 信号通路的失调与类风湿性关节炎、炎症性肠病、牛皮癣等多种疾病密切相关,也是目前临床上治疗这些疾病的重要靶点^[13]。MMP9 作为基质金属蛋白酶家族中重要成员,能够有效地降解细胞外基质,破坏基底膜的完整性,诱导介质和炎细胞进入表皮损伤角质形成细胞,诱发皮肤炎症反应的发生^[14]。已有研究证实,MMP-9 在湿疹、银屑病患者血清中及皮损内高表达,与疾病的发生与发展密切相关^[15-16]。ICAM-1 和 VCAM-1 属于细胞黏附分子中免疫球蛋白超家族的成员,主要表达于

血管内皮细胞、淋巴细胞、单核细胞等,其表达增加通过增强血管内皮及白细胞的黏附作用进而促进血管新生以及炎症细胞浸润^[17-18]。而 AKT1、PIK3R1、PIK3CA 是调控 PI3K-Akt 信号通路的关键基因,PI3K/Akt 通路在胞外 MAPK、VEGF、TNF 等信号的刺激下,参与细胞代谢、增殖、血管生成等多个生理病理过程^[19-20]。

综上所述,本研究通过应用网络药理学及分子对接技术的方法对蛇床子活性成分、靶点和作用通路进行分析,表明蛇床子治疗湿疹的是多成分、多靶点、多通路协同的结果。蛇床子可能通过 AKT1、MMP9、PIK3R1、VCAM1、ICAM1、PIK3CA 等靶点主要作用于 TNF 信号通路发挥治疗湿疹作用,为其后续进一步深入研究提供了基础和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pezzolo E, Naldi L. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019 [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(2): 155-166.
- [2] Ross T, Ross G, Varigos G. Eczema-practical management issues [J]. *Aust Fam Physician*, 2005, 34(5): 319-324.
- [3] 彭定玉, 梁景辉, 胡恩宜, 等. 中医药治疗湿疹的研究近况 [J]. *中医临床杂志*, 2022, 34(7): 1377-1381.
- [4] 覃祥云, 邸莎, 王青, 等. 蛇床子的临床应用及其用量探究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2021, 37(2): 270-273.
- [5] 梁彪, 高家治, 滕卉茹, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨国家专利中药复方治疗肛周湿疹的用药规律及作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(4): 1-10.
- [6] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [7] 都梦帆, 向汝, 范好, 等. 蛇床子素的药理作用及抗炎活性机制研究进展 [J]. *云南中医学院学报*, 2020, 43(6): 92-98.
- [8] 熊健, 钟振东, 傅荣, 等. 蛇床子素对小鼠湿疹肥大细胞及其 STAT5 基因和蛋白表达的影响 [J]. *医药导报*, 2015, 34(12): 1584-1587.
- [9] 路丽, 关琴笑, 田元新, 等. 基于分子对接技术模拟预测大黄用于缺血性脑中风的物质基础 [J]. *中药材*, 2015, 38(4): 781-785.
- [10] 姜涛, 李慧梁. 中药蛇床子的研究进展 [J]. *中草药*, 2001(2): 181-183.
- [11] Jang D I, Lee A H, Shin H Y, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2719.
- [12] Bradley J R. TNF-mediated inflammatory disease [J]. *J*

- Pathol*, 2008, 214(2): 149-160.
- [13] Kalliolias G D, Ivashkiv L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
- [14] Pittayaprupek P, Meephansan J, Prapapan O, *et al*. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 868.
- [15] 罗权, 林玲, 朱慧兰, 等. 寻常型银屑病患者血清中 MMP-9 与 VEGF 的表达 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2009, 25(7): 506-507.
- [16] Margaritte-Jeannin P, Babron M C, Laprise C, *et al*. The COL5A3 and MMP9 genes interact in eczema susceptibility [J]. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48(3): 297-305.
- [17] Yusuf-Makagiansar H, Anderson M E, Yakovleva T V, *et al*. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases [J]. *Med Res Rev*, 2002, 22(2): 146-167.
- [18] Bui T M, Wiesolek H L, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3): 787-799.
- [19] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, *et al*. The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [20] 邢潇匀, 马蕾. PI3K/AKT 信号通路在银屑病发病机制中的研究进展 [J]. *国际医药卫生导报*, 2022, 28(5): 594-597.

[责任编辑 高源]