

基于网络药理学和分子对接探究湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的作用机制

任川¹, 吴发胜^{2*}, 梁鸿彬¹, 史经龙¹, 谢旂阳¹, 雷蕾¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530000

2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接技术探究湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的作用机制。 **方法** 从中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 和 HERB 数据库中检索湿润烧伤膏的所有成分。使用 UniProt 和 GeneCards、OMIM、TTD 数据库检索靶点对应的基因。使用 Cytoscape 3.10.0 构建网络图。使用 STRING 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络。使用基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析湿润烧伤膏的核心靶点。将湿润烧伤膏的主要活性成分与核心靶点进行分子对接。 **结果** 活性成分-靶点网络主要包含 98 个成分和 412 靶点。关键靶点包括肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤蛋白 53 (TP53) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)。生物过程 (BP) 主要包括程序性细胞死亡的正向调控、对外来化学物质的反应、炎症反应的调节、对伤口的反应等; 细胞组分 (CC) 主要包括膜筏、质膜的外侧、囊泡腔室、蛋白酶抑制复合体等; 分子功能 (MF) 主要包括转录因子结合、激酶结合、蛋白质特定区域结合、蛋白质激酶活性、泛素样蛋白连接酶结合、整合素结合、细胞因子受体结合。KEGG 通路主要包括癌症中的信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、核因子- κ B (NF- κ B)、FoxO 转录因子、Janus 激酶-信号转导和转录激活因子 (JAK-STAT) 等信号通路。Degree 值前 5 位的活性成分包括槲皮素、黄芩素、棕榈酸甲酯、尿黑酸和汉黄芩素, 分子对接结果显示湿润烧伤膏的活性成分与放射性皮炎核心靶点的结合活性较好。 **结论** 湿润烧伤膏可能通过 IL-6、IL-1 β 、TNF、TP53、CASP3 等靶点, 调控 JAK/STAT、NF- κ B、PI3K/Akt 等信号通路发挥治疗放射性皮炎的作用。

关键词: 湿润烧伤膏; 放射性皮炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 槲皮素; 黄芩素; 棕榈酸甲酯; 尿黑酸; 汉黄芩素
中图分类号: R914; R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2790-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.007

Mechanism of Shirun Shaoshang Ointment in treatment of radiation dermatitis based on network pharmacology and molecular docking

REN Chuan¹, WU Fasheng², LIANG Hongbin¹, SHI Jinglong¹, XIE Yiyang¹, LEI Lei¹

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Shirun Shaoshang Ointment in treatment of radiation dermatitis based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** All ingredients of Shirun Shaoshang Ointment were retrieved from the TCMSP and the HERB database. The genes corresponding to the targets were retrieved using UniProt, GeneCards, OMIM, and TTD databases. The network graph was constructed using Cytoscape 3.10.0. The PPI network was constructed using the STRING database. The core targets of Shirun Shaoshang Ointment were analyzed using GO and KEGG. The main active ingredients of Shirun Shaoshang Ointment were molecularly docked with the core targets. **Results** The “active ingredient-target” network mainly includes 98 ingredients and 412 targets. Key targets include IL-6, IL-1 β , TNF, TP53, and CASP3, etc. BP mainly included the positive regulation of programmed cell death, the response to foreign chemicals, the regulation of inflammatory response, and the response to wounds. CC mainly included membrane rafts, the outer side of the plasma membrane, vesicle compartments, protease inhibitory complexes, etc. MF mainly included transcription factor binding, kinase binding, protein-specific region binding, protein kinase activity, ubiquitin-like protein ligase

收稿日期: 2024-08-17

基金项目: 广西青年岐黄学者培养项目 (GXQH202422); 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (GZSY20-36)

作者简介: 任川, 男, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤疾病的中西医结合防治。E-mail: renchuan0148@outlook.com

*通信作者: 吴发胜, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤疾病的中西医结合防治。E-mail: 840766676@qq.com

binding, integrin binding, and cytokine receptor binding. The KEGG pathway mainly included signaling pathways in cancer, lipid metabolism and atherosclerosis, PI3K/Akt, NF- κ B, sugar FoxO transcription factor, JAK-STAT and other signaling pathways. The top five active components of Degree value included quercetin, baicalein, methyl palmitate, urocanic acid, and wogonin. Molecular docking results showed that the active ingredients of Shirun Shaoshang Ointment had good binding activity with the core targets of radiation dermatitis. **Conclusion** Shirun Shaoshang Ointment regulate signal pathways such as the JAK/STAT pathway, NF- κ B pathway, and PI3K/Akt pathway through targets such as IL-6, IL-1 β , TNF, TP53, and CASP3, thereby playing a role in treating radiation dermatitis.

Key words: Shirun Shaoshang Ointment; radiation dermatitis; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action; quercetin; baicalein; methyl palmitate; urocanic acid; wogonin

放射治疗是癌症治疗的重要方式, 据统计近 50% 的癌症患者会接受放射治疗^[1], 其中大约 95% 的恶性肿瘤患者会发生放射性皮炎^[2], 严重影响患者的生活质量和癌症治疗进展^[3]。放射性皮炎的发生是由于表皮细胞、真皮和血管增殖能力丧失^[4-5], 进而引起氧化应激、DNA 损伤、炎症和线粒体功能障碍等^[6]。放射性皮炎的临床表现为皮肤色素沉着、脱毛、红斑、脱屑、溃疡、出血和坏死等^[4]。目前药物治疗效果有限, 且可能存在一定的不良反应, 因此临床尚无治疗放射性皮炎的统一标准, 进一步探究治疗放射性皮炎的方法, 仍是目前的研究重点。

美宝湿润烧伤膏是徐荣祥教授研制的外用膏剂, 组方为黄连、黄芩、黄柏、地龙和罂粟壳, 其主要功效为清热解毒、止痛生肌、促进皮肤修复。研究表明, 湿润烧伤膏在促进皮肤创面修复和减轻放射性皮炎导致的疼痛等方面具有好的效果^[7]。然而, 湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的作用机制尚不明确, 湿润烧伤膏共含 5 味中药, 各药材成分复杂, 各成分的治疗作用尚不明确。

网络药理学被认为是一种有前途的方法, 可用于了解草药配方并预测疾病的潜在新药或靶点^[8]。分子对接是结构分子生物学和计算机辅助药物设计新药的重要途径^[9]。本研究利用网络药理学和分子对接来预测湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的靶点和信号通路, 并探索湿润烧伤膏的活性成分治疗放射性皮炎的作用机制, 为临床应用湿润烧伤膏治疗放射性皮炎提供更多的科学依据。

1 资料与方法

1.1 活性成分的筛选、蛋白质靶点的识别及“药物-活性成分-靶点”网络图的构建

运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/>)^[10]对湿润烧伤膏中 5 种中药材的所有成分进行筛选。以中药名称为关键词检索所有成分。本研究根据吸收、分布、

代谢和排泄 (ADME) 筛选, 其中口服生物利用度 (OB) 和药物相似性 (DL) 是最重要的药动学参数。本研究中, 湿润烧伤膏中的活性成分是根据 OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 的标准进行筛选^[11]。由于数据库中无地龙成分和靶点的记录, 从 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 查找地龙的成分, 检索文献查找地龙成分, 再从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载化学结构式, 在 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 物种选择 “Homo sapiens”, 预测地龙靶点, 进而得到靶点基因名称和 UniprotID。最后整理湿润烧伤膏药物成分和靶点信息, 通过 Uniprot 蛋白质数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 进一步提取靶点, 包括基因名称和基因 ID。通过 Cytoscape 3.10.0 软件构建“药物-活性成分-靶点”网络图^[12]。

1.2 放射性皮炎疾病靶点的收集

GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)^[13]、治疗靶点数据库 (TTD, <https://db.idrblab.org/ttd/>)^[14] 和 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)^[15] 用于收集放射性皮炎相关靶基因。以 “radiation ulcer” “radiation skin lesion” “radiation-induced dermatitis” 为关键词筛选。在 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 导入药物和疾病靶点, 绘制韦恩图, 得到药物-疾病交集靶点。

1.3 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建及网络拓扑分析

在 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中导入药物-疾病交集靶点^[16]构建 PPI 网络, 将生物种类设定为 “Homo sapiens”, 最小互相作用阈值设定为 “medium confidence” (>0.4), 并隐藏游离的靶点, 使用 Cytoscape 3.10.0 构建可视化 PPI 网络, 运用 Cytoscape 3.10.0 软件中网络拓扑分析插件 NetworkAnalyzer 对蛋白互作网络节点中心性进行

拓扑分析,以筛选核心作用靶点。筛选参数包括连接度(degree)、介度(BC)和紧密度(CC)。

1.4 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

在 Metascape (<https://metascape.org>) 数据库中导入药物-疾病交集靶点^[17],将物种设置为“Homo sapiens”,选择“CustomAnalysis”,分别进行生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)及 KEGG 通路分析,以此阐明靶点蛋白的潜在作用,进而探究湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的作用机制,并将结果以可视化形式输出。

1.5 “药物-活性成分-靶点-通路-疾病”网络构建及筛选核心成分

根据 KEGG 富集分析结果,运用 Cytoscape 3.10.0 构建“药物-活性成分-靶点-kegg 通路-疾病”网络图。并通过 NetworkAnalyzer 插件进行网络拓扑分析筛选核心成分,筛选条件为 degree、BC 和 CC。

1.6 分子对接

从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载核心靶点蛋白的 3D 结构。使用 AutoDock Tools 1.5.7 软件去除水分子与配体,添加非极性氢后保存为 PDBQT 文件。使用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载活性成分 3D 结构的 SDF 格式,使用 Openbabel 3.1.1 软件将 SDF 格式转化为 PDB 格式,导入 AutodockTools 1.5.7 软件中加氢后导出为 PDBQT 文件。使用 Autodock Vina 1.1.2 将配体和受体对接,选择亲和力最好的构象作为最终的对接构象,并在 Pymol 2.6.0 中可视化。

2 结果

2.1 湿润烧伤膏活性成分及蛋白质靶点及“药物-活性成分-靶点”网络图的构建

湿润烧伤膏的有效成分在 TCMSP 数据库中检索到 98 个有效成分,主要来源于黄柏(37 个),黄芩(36 个)、罂粟壳(11 个)、黄连(14 个)和地龙(3 个)。剔除 19 个无靶标的化合物后,“药物-活性成分-靶点”网络包含 489 个节点(包括 5 种中药、98 个化合物和 412 个基因)和 1 497 条边(图 1)。

2.2 放射性皮炎靶点筛选和交集靶点的获取

共筛选出 412 个湿润烧伤膏的可能靶点,将这 412 个靶点与放射性皮炎的 1 834 个靶点组合,共得到 186 个交集靶点,见图 2。

2.3 交集靶点 PPI 网络构建及核心靶点筛选

在 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中导入 186 个药物-疾病交集靶点,构建 PPI 网络图,见图 3A。将 PPI 网络数据导出后,利用 Cytoscape

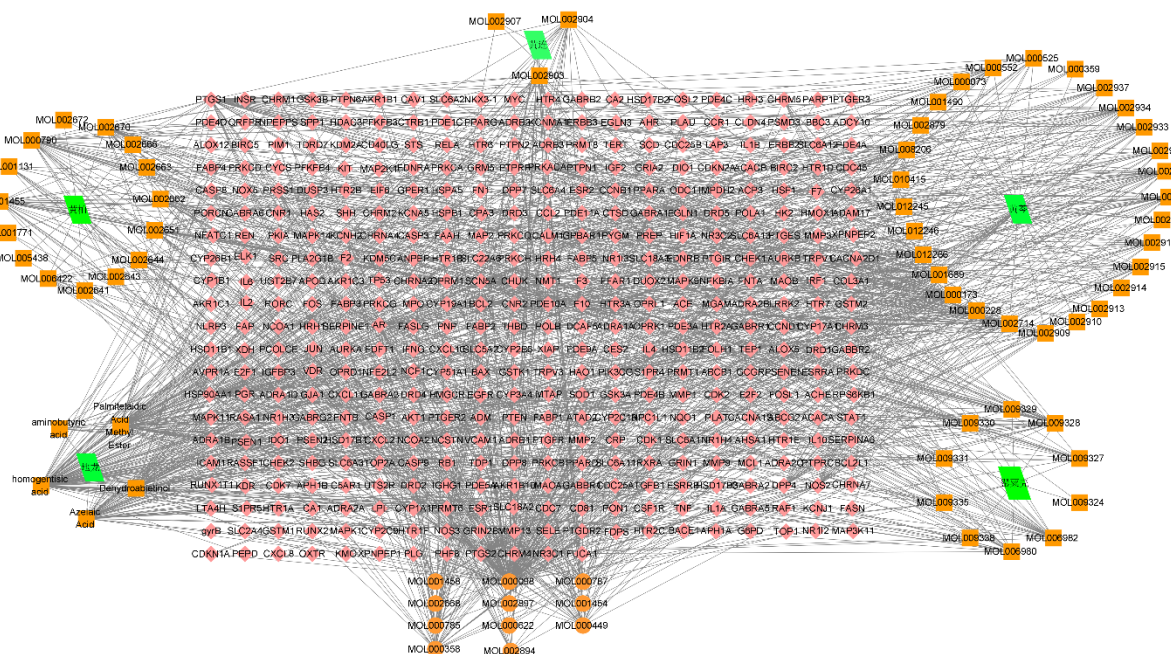


图 1 “药物-活性成分-靶点”网络图

Fig. 1 “Drugs-active ingredients-targets” network diagram

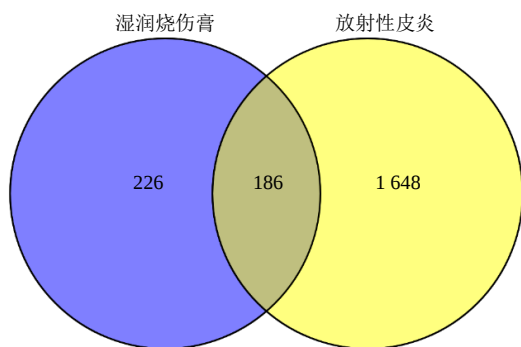


图 2 湿润烧伤膏与放射性皮炎共有靶点韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of common targets of MEBO and radiation dermatitis

3.10.0 软件中 NetworkAnalyzer 插件通过 2 倍 degree 进行第 1 次网络拓扑分析, 滤过条件为 2 倍 degree

值: 90, 得到图 3B, 图中仍有 32 个节点, 495 条边, 再通过 BC、CC 进行第 2 次网络拓扑分析, 滤过条件为 BC: 0.012 831 463, CC: 0.710 175 361, 最终结果显示剩余 13 个核心靶点, 分别为肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤蛋白 53 (TP53)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、转录因子 JUN、酪氨酸激酶 SRC、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、雌激素受体 α (ESR1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、原癌基因蛋白 MYC 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)。上述基因可能为湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的关键交集靶点, 见图 3C, 13 个核心靶点的 degree 值、BC 值和 CC 值见表 1。

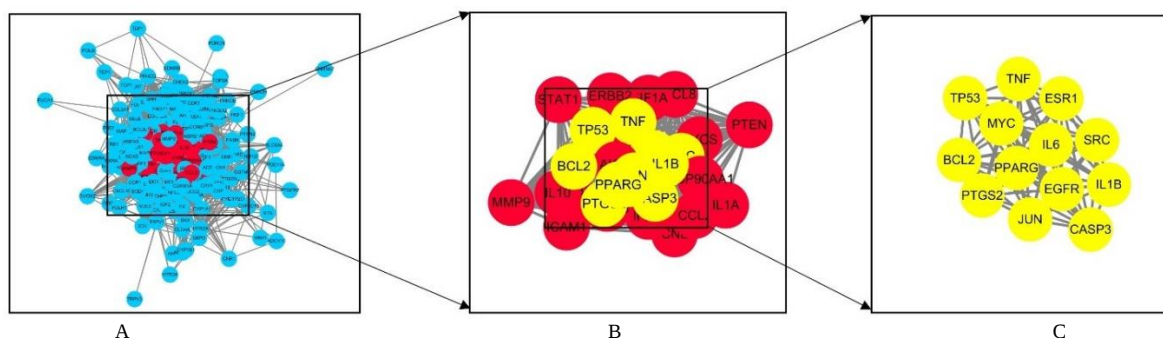


图 3 PPI 网络图 (A)、PPI 网络图第 1 次网络拓扑分析后 32 个靶点 (B) 和 PPI 网络图第 2 次网络拓扑分析后 13 个核心靶点 (C)

Fig. 3 PPI network diagram (A), PPI network diagram 32 targets after the first network topology analysis (B), and PPI network diagram 13 core targets after the second network topology analysis (C)

表 1 核心靶点
Table 1 Key targets

靶点	degree 值	BC 值	CC 值
IL-6	144	0.04	0.82
TNF	142	0.04	0.81
TP53	139	0.04	0.80
IL-1 β	133	0.02	0.78
CASP3	131	0.05	0.77
JUN	128	0.02	0.76
EGFR	127	0.03	0.76
Bcl-2	125	0.02	0.76
PTGS2	120	0.03	0.74
SRC	116	0.02	0.73
MYC	116	0.02	0.73
ESR1	114	0.02	0.72
PPARG	110	0.02	0.71

2.4 GO 和 KEGG 富集分析

GO 通路富集分析, 分别筛选出排名前 10 的 BP、CC 和 MF。其中 BP 主要包括程序性细胞死亡的正向调控、对外来化学物质的反应、炎症反应的调节、对伤口的反应等; CC 主要包括膜筏、质膜的外侧、囊泡腔室、蛋白酶抑制复合体等; MF 主要包括转录因子结合、激酶结合、蛋白质特定区域结合、蛋白质激酶活性、泛素样蛋白连接酶结合、整合素结合、细胞因子受体结合, 见图 4。KEGG 通路进行富集, 共筛选出 30 个排名靠前的通路, 主要包括癌症中的信号通路、脂质代谢与动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、核因子- κ B (NF- κ B)、糖 FoxO 转录因子、Janus 激酶 - 信号转导和转录激活因子 (JAK-STAT) 等信号通路, 见图 5。

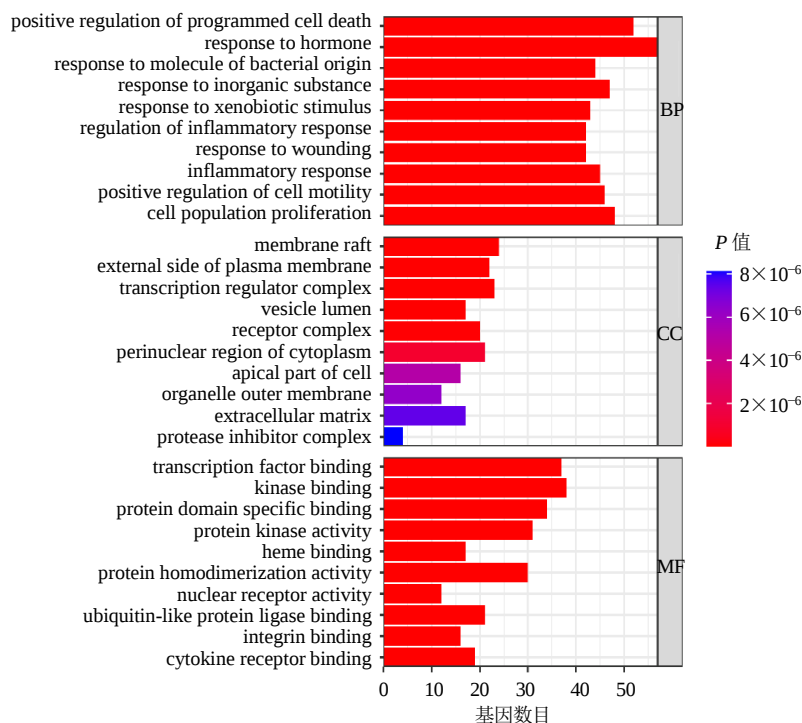


图 4 湿润烧伤膏治疗放射性皮炎交集靶点 GO 分析

Fig. 4 GO analysis of intersection target of Shirun Shaoshang Ointment in treatment of radiation dermatitis

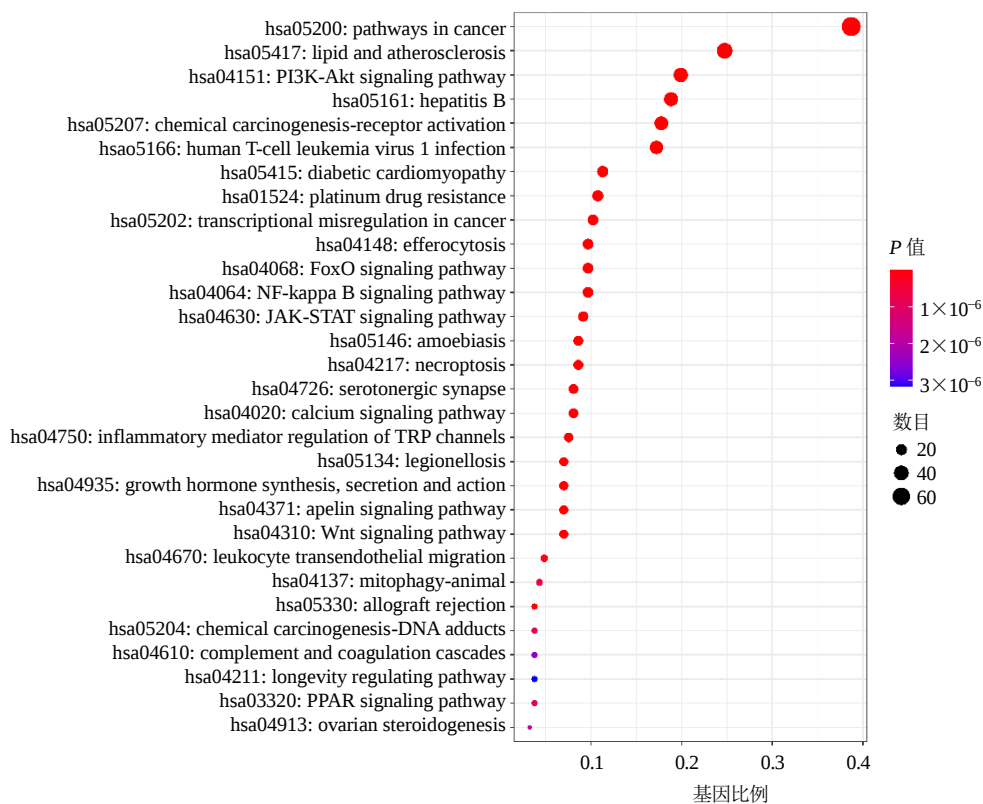


图 5 湿润烧伤膏治疗放射性皮炎交集靶点 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG enrichment analysis of intersection target of Shirun Shaoshang Ointment in treatment of radiation dermatitis

2.5 “药物-活性成分-靶点-通路-疾病”网络构建及筛选核心成分

“药物-活性成分-靶点-通路-疾病”网络包含 287 个节点和 1 838 条边, 根据 degree 值分析, 排名前 5 的化合物分别为槲皮素、尿黑酸、汉黄芩素、棕榈酸甲酯和黄芩素, 见图 6。

2.6 分子对接

将“药物-活性成分-靶点-通路-疾病”网络中 degree 值前 5 位的中药活性成分包括槲皮素、黄芩素、棕榈酸甲酯、尿黑酸和汉黄芩素作为配体和前 5 位的核心靶点蛋白 IL-6、TNF、TP53、IL-1 β 和 CASP3 作为受体, 导入 Autodock Vina 1.1.2 软件, 进行分子对接验证并计算其结合能, 见表 2。

选择亲和力最好的 5 对构象作为最终的对接构象, 并在 Pymol 2.6.0 中可视化, 见图 7。

3 讨论

本研究筛选出湿润烧伤膏的主要活性成分包括槲皮素、黄芩素、汉黄芩素、棕榈酸甲酯和尿黑酸等。槲皮素、黄芩素和汉黄芩素是黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、抗过敏、抗菌和抗病毒活性、减轻皮肤色素沉着等作用^[18]。电离辐射使水电离, 产生大量高反应性和不稳定的活性氧(ROS), 过量的 ROS 可引发细胞的氧化应激反应, 导致细胞功能障碍、脂质过氧化, 最终诱导细胞凋亡和坏死, 从而引起放射性皮炎^[19]。Verma 等^[20]研究表明槲皮素通过清除 ROS 减轻电离辐射引起的氧化应激, 进

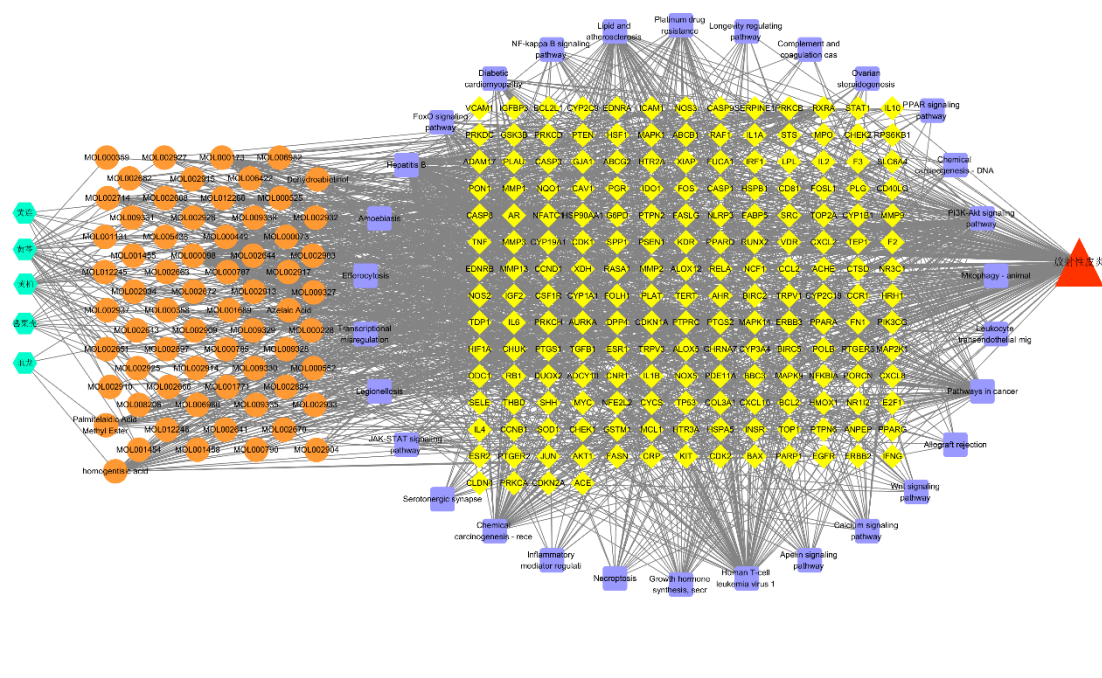


图 6 “药物-活性成分-靶点-通路-疾病”可视化网络图

Fig. 6 Visualized network diagram of “drugs-active ingredients-targets-kegg pathway-disease”

表 2 活性成分与靶点的结合能

Table 2 Binding energy of active ingredients to targets

活性成分	结合能/(kJ mol ⁻¹)				
	IL-6	TNF	TP53	IL-1 β	CASP3
槲皮素	-32.64	-29.29	-27.61	-28.03	-28.45
黄芩素	-31.80	-30.96	-28.58	-26.36	-31.38
棕榈酸甲酯	-22.18	-20.08	-17.66	-20.08	-19.66
尿黑酸	-23.01	-24.69	-34.06	-22.18	-20.92
汉黄芩素	-29.71	-30.12	-26.07	-29.29	-30.54

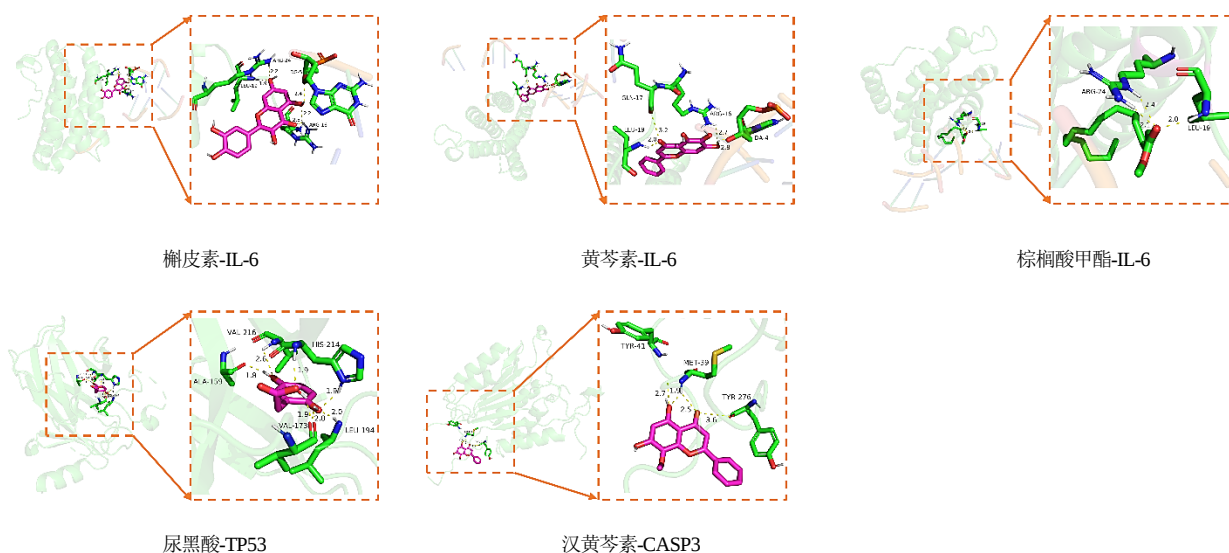


图 7 分子对接模式图

Fig. 7 Molecular docking pattern diagram

而减轻放射性皮炎的程度。放射性损伤通常会引起皮肤附属物丢失、萎缩和不可逆的进行性纤维化。Doersch^[21]等研究表明槲皮素具有减少纤维化的潜力,可通过减少皮肤中的胶原蛋白积累,减少电离辐射引起的皮肤纤维化,从而对放射性皮炎起作用。放射性皮炎可出现皮肤色素沉着等临床表现。酪氨酸酶是一种激活色素沉着过程的关键酶,槲皮素和黄芩素可通过抑制酪氨酸酶产生,从而在阻止黑色素生成方面发挥着至关重要的作用,进而减轻放射性皮炎导致的皮肤色素沉着^[22-23]。Da 等^[24]研究结果表明黄芩素和汉黄芩素是具有抗真菌活性的主要化合物,可引发致病真菌的凋亡样程序性细胞死亡,从而对放射性皮炎起到抗菌作用。Lamer-Zarawska 等^[25]研究表明黄芩素、汉黄芩素可以降低高水平 ROS、减少炎症反应,进而减轻皮肤的损伤程度。Kimura 等^[26]发现汉黄芩素通过抑制环氧合酶-2 (COX-2) 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 表达来抑制金属蛋白酶-9(MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF)水平的增加,从而抑制辐射引起的皮肤损伤。

通过对 PPI 网络进行拓扑分析,得到 IL-6、IL-1 β 、TNF、TP53 和 CASP3 等核心作用靶点。电离辐射释放的自由基爆发导致持续的双链 DNA 断裂,随后毛囊干细胞和基底角质形成细胞立即受损,从而引发炎症介导的电离辐射诱发皮肤损伤过程^[27]。研究表明,电离辐射暴露后释放出大量促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等^[4],通过增加血管

通透性,降低疼痛阈值,并通过敏感中枢和周围神经系统末梢诱发疼痛,从而导致炎症反应^[28]。IL-1 β 已被证明在放射性纤维化的发展中起着重要作用^[29]。Janko 等^[30]研究表明缺乏 IL-1 β 或 IL-1 β 受体的小鼠皮肤炎症较少,病理变化较轻。Fallah 等^[31]研究表明放射性皮炎模型小鼠的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达和蛋白质水平增加。正常细胞直接暴露于电离辐射会导致细胞核和线粒体 DNA 损伤,从而导致细胞凋亡、有丝分裂和坏死^[32]。细胞凋亡和坏死可导致促炎细胞因子释放^[33]。细胞促炎因子的过度表达,会导致基质积聚不受控制、角质形成细胞角蛋白表达异常、胶原沉积紊乱、成纤维细胞软组织重塑不充分、血管生成不规则,从而导致纤维化、伤口愈合延迟和不良^[34]。IL-1 和 TNF- α 水平升高会刺激金属蛋白酶(MMP)的产生,导致真皮基质成分降解和表皮基底细胞层破坏^[35]。TP53 是位于人类第 17 号染色体上的一个基因,它编码了一个名为 p53 的蛋白质。辐射诱导的 DNA 损伤通常会导致 p53 依赖性细胞周期停滞、凋亡或衰老^[36]。CASP3 是一种在细胞凋亡过程中起关键作用的蛋白酶。Hacat 细胞暴露于紫外线 B 后, p53 和 CASP3 的表达显著增加^[37]。p53 激活减弱,对电离辐射诱导的细胞凋亡更具抵抗力^[38]。因此下调 TP53、CASP3 的表达,可以抑制电离辐射诱导的细胞凋亡。

KEGG 富集分析显示关键靶点主要集中在 JAK/STAT 通路、NF- κ B 通路、PI3K-Akt 通路等通

路上。PI3K/Akt 通路是细胞内一个重要的信号转导途径,它在细胞生长、增殖、存活、代谢和细胞骨架重组等过程中起着关键作用。EGFR 广泛表达于正常皮肤组织,如表皮、皮脂腺、腺体、小汗腺和树突状细胞^[39],在正常表皮的发展和生理中起重要作用^[40]。STAT3 是维持皮肤稳态的关键分子,转基因小鼠 STAT3 表达的缺失会影响伤口愈合,表现为毛囊发育和毛发生长受损及强烈的炎症反应^[41-42]。PI3K 和 STATs 等信号通路可激活 EGFR,进而激活 STAT3^[43]。JAK/STAT 通路是参与各种生物过程的经典信号转导途径,其介导的细胞因子的产生抑制了重要皮肤屏障蛋白的表达。研究表明,JAK/STAT 通路参与调节各种身体功能,并在细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节和体内平衡等一些重要的生物过程中发挥重要作用^[44]。Igbe^[45]等研究表明,槲皮素在抑制 JAK/STAT 信号的异常激活方面发挥了重要作用,并抑制了炎症疾病中细胞因子的过度表达。NF- κ B 通路是与皮肤氧化应激和炎症相关的信号传导途径。Yang 等^[46]实验结果表明,可通过减弱鼠辐射诱导的 NF- κ B 通路和炎症小体活化,抑制氧化应激和炎症信号传导以及促进愈合过程来缓解放射性皮炎症状。Tewary 等^[47]研究表明考虑放射性皮炎与银屑病类似,受辐射皮肤中促炎信号通路如 NF- κ B 通路的过度激活,导致角质形成细胞过度增殖,从而导致表皮增生。

综上所述,通过网络药理学研究,初步预测湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的主要机制可能是黄芩素、汉黄芩素和槲皮素通过 IL-6、IL-1 β 、TNF、TP53、CASP3 等核心靶点,调控 JAK/STAT 通路、NF- κ B 通路、PI3K-Akt 通路等信号通路,发挥治疗作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Leventhal J, Lacouture M, Andriessen A, et al. United states cutaneous oncology management (USCOM) II: A multidisciplinary-guided algorithm for the prevention and management of acute radiation dermatitis in cancer patients [J]. *J Drugs Dermatol*, 2022, 21(11): SF3585693-SF35856914.
- [2] Zasadziński K, Spalek M J, Rutkowski P. Modern dressings in prevention and therapy of acute and chronic radiation dermatitis-a literature review [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1204.
- [3] Borrelli M R, Shen A H, Lee G K, et al. Radiation-induced skin fibrosis: Pathogenesis, current treatment options, and emerging therapeutics [J]. *Ann Plast Surg*, 2019, 83(4S Suppl 1): S59-S64.
- [4] Robijns J, Laubach H J. Acute and chronic radiodermatitis [J]. *J Egypt Women's Dermatol Soc*, 2018, 15(1): 2-9.
- [5] Rosenthal A, Israilevich R, Moy R. Management of acute radiation dermatitis: A review of the literature and proposal for treatment algorithm [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 558-567.
- [6] Niu H, Tang Z Y, Chi Q, et al. Formulations of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of radiation-induced injury [J]. *Acupunct Herb Med*, 2024, doi: 10.1097/hm9.000000000000126..
- [7] 路易玲, 汤艳艳, 陈思梦. 重组人表皮生长因子联合湿润烧伤膏在宫颈癌放疗所致放射性皮炎中的应用效果分析 [J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2024, 36(4): 253-255.
- [8] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [9] Saikia S, Bordoloi M. Molecular docking: Challenges, advances and its use in drug discovery perspective [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(5): 501-521.
- [10] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [11] 高申蓉, 黄廓均, 方晓萍, 等. 基于豚鼠模型结合网络药理学探究七白粉的皮肤美白作用机制 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(7): 941-948.
- [12] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [13] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. *Database*, 2010, 2010: baq020.
- [14] Chen X, Ji Z L, Chen Y Z. TTD: Therapeutic target database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 412-415.
- [15] Hamosh A, Scott A F, Amberger J, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 52-55.
- [16] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, et al. The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [17] Zhou Y Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [18] Zaborowski M K, Długosz A, Błaszak B, et al. The role of quercetin as a plant-derived bioactive agent in preventive medicine and treatment in skin disorders [J]. *Molecules*, 2024, 29(13): 3206.
- [19] Adjemian S, Oltean T, Martens S, et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1003.

- [20] Verma S, Dutta A, Dahiya A, *et al.* Quercetin-3-Rutinoside alleviates radiation-induced lung inflammation and fibrosis via regulation of NF- κ B/TGF- β 1 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154004.
- [21] Doersch K M, Newell-Rogers M K. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in α V and β 1 integrin expression [J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(14): 1424-1431.
- [22] Fan M H, Zhang G W, Hu X, *et al.* Quercetin as a tyrosinase inhibitor: Inhibitory activity, conformational change and mechanism [J]. *Food Res Int*, 2017, 100(Pt 1): 226-233.
- [23] Li X H, Guo L, Sun Y, *et al.* Baicalein inhibits melanogenesis through activation of the ERK signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(6): 923-927.
- [24] Da X, Nishiyama Y, Tie D, *et al.* Antifungal activity and mechanism of action of Ou-gon (*Scutellaria* root extract) components against pathogenic fungi [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1683.
- [25] Lamer-Zarawska E, Wiśniewska A, Błach-Olszewska Z. Anticancer properties of *Scutellaria baicalensis* root in aspect of innate immunity regulation[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2010, 19(4): 419-428.
- [26] Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of baicalein and wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis* roots on skin damage in acute UVB-irradiated hairless mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 661(1/2/3): 124-132.
- [27] Ryan J L. Ionizing radiation: The good, the bad, and the ugly [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 2): 985-993.
- [28] Mbonye U R, Yuan C, Harris C E, *et al.* Two distinct pathways for cyclooxygenase-2 protein degradation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(13): 8611-8623.
- [29] Liu W M, Ding I, Chen K Q, *et al.* Interleukin 1 β (IL1 β) signaling is a critical component of radiation-induced skin fibrosis [J]. *Radiat Res*, 2006, 165(2): 181-191.
- [30] Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald T J, *et al.* IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis [J]. *Radiat Res*, 2012, 178(3): 166-172.
- [31] Fallah M, Shen Y, Brod á J, *et al.* Plasminogen activation is required for the development of radiation-induced dermatitis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1051.
- [32] Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2(1): 27.
- [33] Frey B, Rückert M, Deloch L, *et al.* Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1): 231-248.
- [34] Haubner F, Ohmann E, Pohl F, *et al.* Wound healing after radiation therapy: Review of the literature [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 162.
- [35] Müller K, Meineke V. Radiation-induced alterations in cytokine production by skin cells [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4 Suppl 1): 96-104.
- [36] Chabanon R M, Rouanne M, Lord C J, *et al.* Targeting the DNA damage response in immuno-oncology: Developments and opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(11): 701-717.
- [37] Liu S W, Sui Q Q, Zou J, *et al.* Protective effects of hawthorn (*Crataegus pinnatifida*) polyphenol extract against UVB-induced skin damage by modulating the p53 mitochondrial pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(2): e12708.
- [38] Huang W Y, Lai S F, Chiu H Y, *et al.* Mobilizing transit-amplifying cell-derived ectopic progenitors prevents hair loss from chemotherapy or radiation therapy [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6083-6096.
- [39] Schneider M R, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(3): 460-466.
- [40] Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(3): 199-209.
- [41] Sano S, Itami S, Takeda K, *et al.* Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis [J]. *EMBO J*, 1999, 18(17): 4657-4668.
- [42] Lichtenberger B M, Gerber P A, Holcman M, *et al.* Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(199): 199ra111.
- [43] Pardinas J R, Xiao L, Zhang J, *et al.* Re: Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(5): 362-363.
- [44] Bolli R, Dawn B, Xuan Y T. Role of the JAK-STAT pathway in protection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2003, 13(2): 72-79.
- [45] Igbe I, Shen X F, Jiao W, *et al.* Dietary quercetin potentiates the antiproliferative effect of interferon- α in hepatocellular carcinoma cells through activation of JAK/STAT pathway signaling by inhibition of SHP2 phosphatase [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 113734-113748.
- [46] Yang K, Kim S Y, Park J H, *et al.* Topical application of phlorotannins from brown seaweed mitigates radiation dermatitis in a mouse model [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(8): 377.
- [47] Tewary G, Freyter B, Al-Razaq M A, *et al.* Immunomodulatory effects of histone variant H2A.J in ionizing radiation dermatitis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2024, 118(3): 801-816.

[责任编辑 金玉洁]