

## 【实验研究】

## 基于组方规律和分子靶点的雄激素性脱发治疗中药发现

许佳<sup>1</sup>, 李欣<sup>2</sup>, 李玮婕<sup>2</sup>, 张益生<sup>1</sup>, 王萍<sup>2</sup>, 代丹<sup>1</sup>, 宋坪<sup>1\*</sup>

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

**摘要:** 目的 通过治疗雄激素性脱发(AGA)方剂的组方用药规律分析,并结合网络靶标反向查找中药,发现治疗AGA的有效中药,为处方发现提供依据。方法 以“脱发”为关键词,在中医药百科全书在线数据库(ETCM v2.0)检索古代方剂和中成药,按照排除标准进行筛选后,采用中医传承辅助系统(v2.5)开展用药频次、药性理论、关联规则等分析。利用文献检索AGA相关通路及靶点,反向查找靶点对应的中药,对2部分中药进行交集,按照中药材对应靶点个数进行排序,在中医药整合药理学研究平台(TCMIP v2.0)收集排名前20味中药的化学成分,用Cytoscape 3.8.0软件构建“中药-成分-靶点-通路”网络图,并进行可视化。结果 分析得出传统组方中治疗脱发的高频次中药为当归、川芎、熟地黄、茯苓、附子、白术等,核心组合10个,使用频次>10的关联规则6个。依据数据库分析富集靶点个数最多的中药为枸杞子、山药、半夏、地黄等,同时富集4条通路及雄激素受体(AR)、II型5 $\alpha$ -还原酶(SRD5A2)基因的中药为丹参,其发挥作用的成分为丹参环庚三烯酚酮、胡萝卜苷、齐墩果醇酸、丹参醛、丹酚酸B。结论 针对AGA的中药主要以补肝血、养血滋阴类为主。丹参可能是治疗AGA的潜在有效中药材,并可能是通过丹参环庚三烯酚酮、胡萝卜苷、齐墩果醇酸、丹参醛、丹酚酸B等成分发挥作用。

**关键词:** 雄激素性脱发;组方规律;分子靶点;中药整合药理学;丹参

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)11-2301-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.003

## Research on a prescription for treating androgenetic alopecia driven by both rules of herbal combinations and molecular targets

XU Jia<sup>1</sup>, LI Xin<sup>2</sup>, LI Weijie<sup>2</sup>, ZHANG Yisheng<sup>1</sup>, WANG Ping<sup>2</sup>, DAI Dan<sup>1</sup>, SONG Ping<sup>1</sup>

1. China Academy of Chinese Medical Sciences Guang'anmen Hospital, Beijing 100053, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** Through the analysis of the prescription medication rules of the prescription for the treatment of androgenic alopecia, and combined with the network target reverse search of traditional Chinese medicine, the effective traditional Chinese medicine for the treatment of the disease was found, which provided the basis for prescription discovery by combining modern medicine. **Methods** The study was conducted by searching for relevant prescriptions in the Traditional Chinese Medicine Encyclopedia Online Database (ETCM v2.0) using "hair loss" as the keyword. After applying exclusion criteria, the study analyzed the frequency of medication, the theory of drug properties and the association rules using the Traditional Chinese Medicine Inheritance Assistance System (v2.5). The study also utilized a literature search to identify relevant pathways and targets related to androgenetic alopecia. Then, it conducted a reverse search to find the corresponding Chinese herbal medicines for these targets. The two sets of herbal medicines were then intersected and ranked based on the number of targets they correspond to. The top 20 herbal medicines were selected, and their chemical components were collected from the Traditional Chinese Medicine Integrated Pharmacology Database (TCMIP). The software Cytoscape3.8.0 was used to construct a network graph of "herbal medicine-component-target-pathway" and visualized it. **Results** This study analyzed that the high-frequency drugs in traditional Chinese

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074448)

第一作者: 许佳,女,博士研究生,研究方向为中西医结合防治皮肤病。E-mail: 619411024@qq.com

\*通信作者: 宋坪,女,主任医师,博士生导师,研究方向为中西医结合防治皮肤病。E-mail: songping@vip.126.com

medicine formulas for treating androgenetic alopecia were *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, *Rehmannia glutinosa*, *Poria cocos*, *Aconitum carmichaelii*, and *Atractylodes macrocephala*, among others. Ten core combinations and six association rules with a usage frequency greater than 10 were identified. Based on the database analysis, the study identified several Chinese herbal medicines that were enriched with a higher number of target proteins, such as wolfberry fruit, Chinese yam, pinellia tuber, and Chinese foxglove. Additionally, the study found that *Salvia miltiorrhiza* enriched in four pathways and targeted AR gene and SRD5A2 gene. The active components identified for *Salvia miltiorrhiza* including danshenol B, miltipolone, alexandrin, 3-*O*-acetyloleanolic acid, and tanshinolide. **Conclusion** Studies showed that traditional Chinese medicine for the treatment of androgenetic alopecia mainly consists of tonifying the liver and nourishing blood and yin. In addition, compounds such as danshenol B, miltipolone, alexandrin, 3-*O*-acetyloleanolic acid, and tanshinolide found in *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) may have good therapeutic effects against androgenetic alopecia.

**Key words:** androgenetic alopecia; pattern of formula; molecular targets; TCMIP; *Salvia miltiorrhiza* Bge.

雄激素性脱发(AGA)为瘢痕性脱发,是最常见的脱发类型,严重影响人的美观,其特征是毛囊细胞微小化和真皮细胞生长期缩短,导致头皮上毛发数量减少,影响世界80%的男性与50%的女性<sup>[1-3]</sup>。在我国,男性发病率为21.3%,女性为6.0%<sup>[4]</sup>。目前发病率逐年上升且发病年龄持续降低,有研究表明,AGA与多种疾病密切相关,是冠心病、高血压病、前列腺癌等疾病的先兆症状<sup>[5]</sup>。现代医学认为是一种复杂的多基因疾病,雄激素受体与II型5 $\alpha$ 还原酶表达水平升高是AGA主要的发病因素,其分子机制主要涉及Wnt/ $\beta$ -catenin通路、TGF- $\beta$ 通路、Sonic Hedgehog(SHH)通路、微炎症机制等<sup>[6-7]</sup>,毛囊上皮细胞与间充质细胞之间相互作用的信号级联参与了毛囊在毛发周期中的形态发生和再生<sup>[3]</sup>。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗AGA的药物仅有米诺地尔和非那雄胺<sup>[8]</sup>,但这2种药物使用疗程较长,且副作用大,导致患者依从性低。

中医对脱发的认识<sup>[9]</sup>最早追溯到先秦时期,《黄帝内经》指出毛发生长与肾脏、肺脏相关,认为毛发生长与气、血、精的关系密切;两汉至隋朝时期不少医家认为其病因与风邪侵袭和素体虚弱有关,并指出脱发病机为肝肾不足、气血虚衰;唐宋时期认为气血虚衰等虚像为基本病机;金元时期认为其主要病因为实邪。清代首次确立“蛀发癣”为AGA。中医古代文献对脱发缺少明确的分类,没有AGA的表述,现代中医专家<sup>[10]</sup>根据临床经验及研究结果对AGA疾病病因病机的认识主要是血热风燥、湿热熏蒸、肝肾不足这3大类。中医认为毛发生长于皮肤,但是代谢过程根源于内脏,用药通常着眼于整体,以辨证论治为原则。中医古代文献中有不少治疗脱发的方剂与中药,但尚缺少单独针对AGA的相关方剂。

目前已有相关报道发现一些中药提取物和中药成分显示出对AGA具有潜在疗效,如锯棕榈中的

$\beta$ -谷甾醇、脂肪酸、 $\beta$ -胡萝卜素和多糖通过竞争和非选择性地抑制I型和II型5 $\alpha$ -还原酶来降低双氢睾酮水平<sup>[4, 11]</sup>,迷迭香油中的成分包括咖啡酸、迷迭香酸、樟脑和12-甲氧基卡诺碳酸,它们能共同抗氧化、抗菌和抗炎<sup>[8]</sup>,川芎提取物可能通过促进毛囊从休止期到生长期,逆转皮肤水分含量降低、油脂分泌过多现象,进而改善AGA<sup>[12]</sup>。但是,目前用于治疗AGA的主要是中药活性成分或提取物,在临床用于其治疗的中药及复方针对性不强,疗效欠佳,且活性成分不清晰及作用机制尚未明确。为此,本研究以大数据为驱动,通过系统收集治疗脱发的古代方剂和中成药,分析治疗脱发中药方剂的传统用药规律,同时进一步从分子机制挖掘有潜在治疗AGA作用的中药,为临床用药、处方发现和新药研发提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 脱发相关方剂处方规律分析

**1.1.1 方剂来源及纳排标准** (1)方剂来源:选用中国中医科学院中药研究所研发的中医药百科全书在线数据库(ETCM v2.0, <http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>),ETCM v2.0<sup>[13-14]</sup>是一个结构化、高质量的多源数据整合的大数据平台,该平台包括中医古籍方剂与中成药数据库,提供了最全面的48 442个中药方剂(包含中国政府颁布的《第一批古籍方剂名方名录》中的100个中成药方)和9 872味中成药,同时提供了中药方剂和中成药的化学特征和靶标特征。(2)纳入标准:以“脱发”为关键词,在ETCM v2.0中成药数据库和中医古籍方剂数据库中检索相关方剂,并统计药材。(3)排除标准:①由于古代对于AGA没有明确的定义,但可以确定“斑秃、油风”与“雄激素性脱发”完全无关,因此排除单独针对“斑秃、油风”的方剂;②方剂成分相同,仅剂型不同;③单味中药;④重复出现者;⑤对症加减用药不予录入,仅取其原方。

**1.1.2 中药名称规范** 参照《中国药典》2020年版中的中药名称,对纳入的中药名称进行统一规范,如制何首乌、首乌、制首乌等,均统一为何首乌,以避免出现变量而影响频次,从而影响数据分析。

**1.1.3 数据分析** 选用由中国中医科学院中药研究所提供的中医传承辅助系统(v2.5)。该平台可以利用用药模式、关联规则、复杂系统熵层次聚类模块,对组方规律进行深层次挖掘,为中医药临床经验总结与传承提供重要技术支持<sup>[15]</sup>。由2名研究者将整理后的方剂依次录入“中医传承辅助系统v2.5”方剂管理模块,利用数据分析模块,对方剂进行用药频率、四气、五味、归经、核心药物组合、关联规则分析。

## 1.2 AGA相关分子及数据挖掘

**1.2.1 AGA相关分子机制和生物信息学分析** 以“androgenetic alopecia”和“脱发”为关键词分别在PubMed和中国学术期刊全文数据库(CNKI)数据库查阅相关文献,检索与AGA相关的信号通路及基因,在京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库中进一步检索上述通路,下载并导出各条通路所对应的基因名。

**1.2.2 基于TCMIP v2.0平台反向查找相关中药** 选用由中国中医科学院中药研究所研发的TCMIP v2.0平台(<http://www.tcmip.cn/TCMIP/index.php/Home/>),该平台有反向查找中药模块,该模块依托“中医药百科全书数据库”,根据疾病、临床表型、生物学通路或基因集,通过富集分析,筛选出与检索目标有显著相关性的中药材<sup>[16]</sup>。将上述靶点及雄激素受体基因(AR)、II型5 $\alpha$ -还原酶基因(SRD5A2)导入该模块,检索所对应的中药,与“1.1.1”项所得中药进行交集,得到2者交集中中药后根据靶点个数进行排序。

**1.2.3 利用TCMIP v2.0平台分析中药的多成分、多靶点以及多通路的复杂网状关系** 利用TCMIP v2.0平台中药材数据库模块,收集靶点个数排名前20的中药的化学成分及对应的靶点,用Cytoscape 3.8.0软件构建“中药-成分-靶点-通路”网络图,并进行可视化,分析中药材的多成分、多靶点以及多通路的复杂网状关系。

## 2 结果

### 2.1 基于中医传承辅助系统治疗脱发方剂的处方规律分析

**2.1.1 使用频次分析** 依据纳排标准,本研究共检索到方剂106首,中药325味,使用频次 $\geq 6$ 的中药共40味,排名前10的中药分别为当归、川芎、熟地

黄、茯苓、附子、白术、甘草、人参、黄芪、干姜(表1),以补肝血、养血滋阴类为主。吴承艳等<sup>[17]</sup>研究表明,近50年在用药频次上,最常用的内服药物为当归、何首乌、熟地黄、生地黄等;Bassin等<sup>[18]</sup>研究发现人参皂苷在体外培养的触须毛囊中能刺激毛干生长;Millar等<sup>[19]</sup>发现川芎提取物可能通过促进毛囊从休止期到生长期,逆转皮肤水分含量降低、油脂分泌过多现象,进而改善AGA。

表1 用药频次 $\geq 6$ 的中药

Table 1 Chinese materia medica with a frequency of  $\geq 6$

| 序号 | 药物名称 | 出现频次 | 序号 | 药物名称 | 出现频次 |
|----|------|------|----|------|------|
| 1  | 当归   | 33   | 21 | 墨旱莲  | 8    |
| 2  | 川芎   | 23   | 22 | 菟丝子  | 8    |
| 3  | 熟地黄  | 22   | 23 | 何首乌  | 8    |
| 4  | 茯苓   | 20   | 24 | 麦冬   | 8    |
| 5  | 附子   | 18   | 25 | 侧柏叶  | 7    |
| 6  | 白术   | 17   | 26 | 大黄   | 7    |
| 7  | 甘草   | 16   | 27 | 牛膝   | 7    |
| 8  | 人参   | 16   | 28 | 桂心   | 7    |
| 9  | 黄芪   | 16   | 29 | 泽泻   | 7    |
| 10 | 干姜   | 12   | 30 | 桑椹   | 7    |
| 11 | 防风   | 11   | 31 | 地黄   | 7    |
| 12 | 川椒   | 10   | 32 | 牡丹皮  | 7    |
| 13 | 枸杞子  | 10   | 33 | 黄连   | 6    |
| 14 | 白芷   | 10   | 34 | 续断   | 6    |
| 15 | 细辛   | 10   | 35 | 肉苁蓉  | 6    |
| 16 | 白芍   | 9    | 36 | 丹参   | 6    |
| 17 | 零陵香  | 9    | 37 | 羌活   | 6    |
| 18 | 制何首乌 | 9    | 38 | 莲子草  | 6    |
| 19 | 蔓荆子  | 9    | 39 | 柏子仁  | 6    |
| 20 | 女贞子  | 8    | 40 | 山药   | 6    |

**2.1.2 性味归经分析** 对325味中药材进行性味归经分析,发现药物四气多以温为主(图1),出现频次共335次,占比47.38%,五味以甘、辛、苦为主(图2),归经总频次为1886次,多以肝、肾、脾、心、肺为主,分别为349、316、307、252、214次(图3)。AGA在中医学以肝肾亏虚、血虚风燥、湿热浸润为主要病机<sup>[10]</sup>,《素问·至真要大论》曰:“苦入心、甘入脾、辛入肺”,因此治疗上以温养中焦、补中益气、补气益血、调补肝肾、补肾填精、乌发生发,同时佐以清热凉血、宣发肺气。

**2.1.3 关联规则分析** 为探究传统医学在脱发治疗上的常用配伍,进行了关联规则分析。将支持度个数设置为10,置信度设置为0.9,得出常用药物组



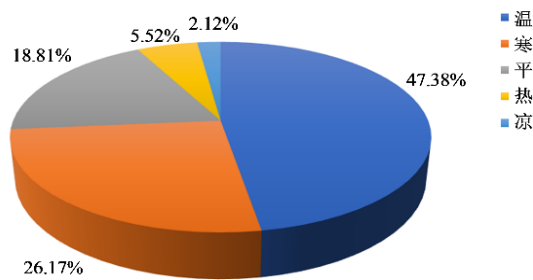


图1 治疗脱发方剂中药四气分析  
Fig. 1 Four properties analysis of Chinese materia medica from prescription in treatment for alopecia

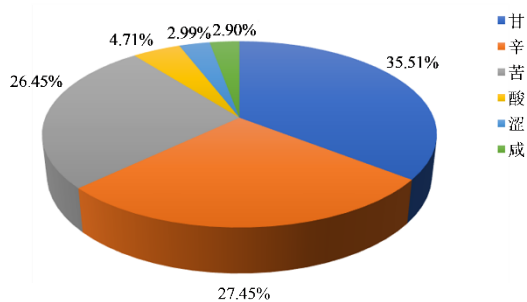


图2 治疗脱发方剂中药五味分析  
Fig. 2 Five flavors analysis of Chinese materia medica from prescription in treatment for alopecia

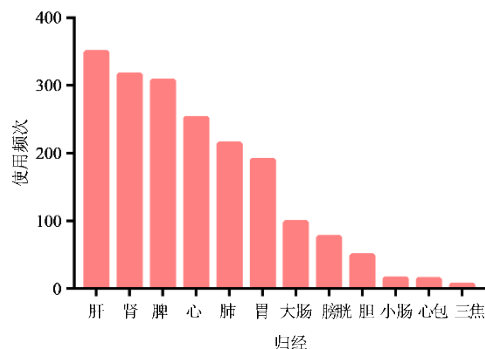


图3 治疗脱发方剂中药归经分析  
Fig. 3 Channel tropism analysis of Chinese materia medica from prescription in treatment for alopecia

合,见表2;进一步分析所得常用药物组合的关联规则结果,见表3。结果发现药物组合出现频度最高的是熟地黄、当归,川芎、当归,置信度最高的是熟地黄,川芎-当归。

## 2.2 基于TCMIP v2.0对AGA相关基因生物信息学分析及潜在治疗中药挖掘

**2.2.1 AGA相关基因生物信息学分析** 由于古代关于AGA没有明确的表述,依据ETCM v2.0平台检索到的中药材为针对“脱发”的药材,因此本研究根据现代医学研究进一步挖掘针对AGA的中药材,检索与AGA相关的研究发现,AGA的发生与发展主要涉

表2 中药关联度分析

| Table 2 Correlation of Chinese materia medica |           |      |
|-----------------------------------------------|-----------|------|
| 序号                                            | 药物模式      | 出现频度 |
| 1                                             | 熟地黄,当归    | 17   |
| 2                                             | 川芎,当归     | 17   |
| 3                                             | 熟地黄,川芎    | 11   |
| 4                                             | 人参,白术     | 10   |
| 5                                             | 白术,茯苓     | 10   |
| 6                                             | 熟地黄,川芎-当归 | 11   |

表3 置信度大于0.5的药物组合关联性规则

| Table 3 Confidence of drug combination association rules > 0.5 |           |       |
|----------------------------------------------------------------|-----------|-------|
| 序号                                                             | 规则        | 置信度   |
| 1                                                              | 当归→熟地黄    | 0.515 |
| 2                                                              | 当归→川芎     | 0.515 |
| 3                                                              | 白术→人参     | 0.588 |
| 4                                                              | 白术→茯苓     | 0.588 |
| 5                                                              | 人参→白术     | 0.625 |
| 6                                                              | 川芎,当归→熟地黄 | 0.647 |
| 7                                                              | 熟地黄,当归→川芎 | 0.647 |
| 8                                                              | 川芎→当归     | 0.739 |
| 9                                                              | 熟地黄→当归    | 0.773 |
| 10                                                             | 熟地黄,川芎→当归 | 1.000 |

及TGF- $\beta$ 信号通路<sup>[8,20]</sup>、Wnt信号通路<sup>[3,21-22]</sup>、Hedgehog信号通路<sup>[20]</sup>,以及AR、SRD5A2。在KEGG数据库中检索各条通路所对应的基因名,下载并导出基因名,并进一步利用TCMIP v2.0反向查找中药模块进行中药发现。

**2.2.2 以分子机制为驱动具有潜在治疗作用的中药发现** TCMIP v2.0平台中有“反向查找中药”功能,将上述基因上传至TCMIP v2.0中,利用该功能对AGA基因集与中药作用靶点进行网络相似性定量评估,共检索到206味中药,按照中药在各通路对应靶点总个数进行排序,本研究选取前22味中药进行展示,见图4、5。22味中药均能作用于AR,能作用于SRD5A2的中药仅有灵芝、雷公藤、丹参。将依据传统组方所查询到的中药与依据靶点反向查找到的中药进行交集,依据对应靶点个数进行排序,对应靶点个数 $\geq 8$ 的有20味中药(图6)。富集通路及靶点个数越多,表示该药作用的范围可能越大,富集通路及靶点个数较多的中药有枸杞子、山药、半夏等。本研究还发现同时富集4条通路及AR基因、SRD5A2基因的中药仅有丹参,表明该药可能是治疗AGA潜在疗效的中药材。

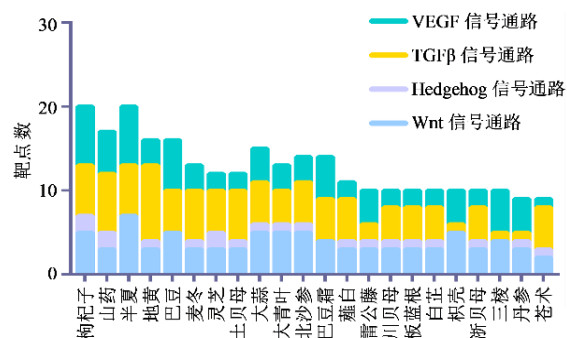


图4 中药在各通路中对应靶点数

Fig. 4 Number of corresponding targets of Chinese materia medica in each pathway

## 2.3 中药材的多成分、多靶点以及多通路的复杂网状关系

找到中药材与靶点、通路的关系后,接下来探究中药材中的有效成分,并分析中药材与成分、靶点、通路的关系。在TCMIP v2.0中药材数据库中分别检索交集部分排名前20味的中药,收集每味药材对应的成分,再根据收集的靶点、通路结果,找出对应的成分为175个,主要为黄酮类、酚酸类、萜类(图7),说明在AGA的治疗中可能是黄酮、酚酸、萜类成分在发挥主要作用。能同时富集到4条通路与AR、SRD5A2的仅有丹参,其主要化学成分丹参环庚

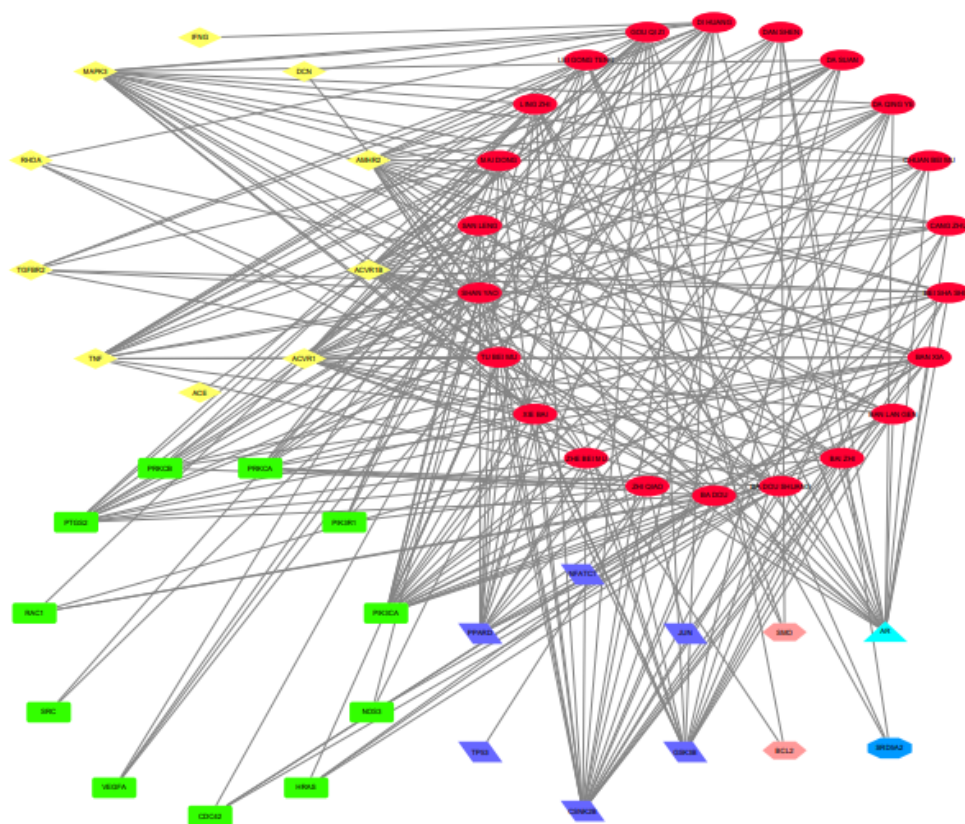


图5 中药对应的靶点名称

Fig. 5 Name of target corresponding to traditional Chinese medicine

三烯酚酮(miltipolone)、胡萝卜苷(alexandrin)、齐墩果醇酸(3-O-acetyloleanolic acid)、丹参醛(tanshinaldehyde)、丹酚酸B(danshenol B)。此结果为进一步找出核心靶点、处方发现以及新药研发提供了一定理论基础。

## 3 讨论

随着“大数据时代”的到来,大数据技术在医药领域将发挥越来越重要的作用,尤其是在药物研发领域,基于大数据技术的药物研发可以有效利用现有资源,缩短研发周期,大幅度降低失败风险,可用

来解决中医药对象属性复杂、数据海量及对象间关系复杂导致的数据难以管理和利用的问题,有望改变国内药物研发创新不足的格局<sup>[23-24]</sup>。本研究首先利用大数据检索针对“脱发”的相关方剂与中药材,但由于古代文献对脱发分类不明确,此部分中药材不单独针对AGA,因此本研究在此基础上,利用现代医学对AGA的研究,从分子机制及相关靶点进一步挖掘仅针对AGA的中药材。

TCMIP v2.0和ETCM v2.0平台为揭示中医药理论的科学内涵和中医原创思维的科学价值、总结

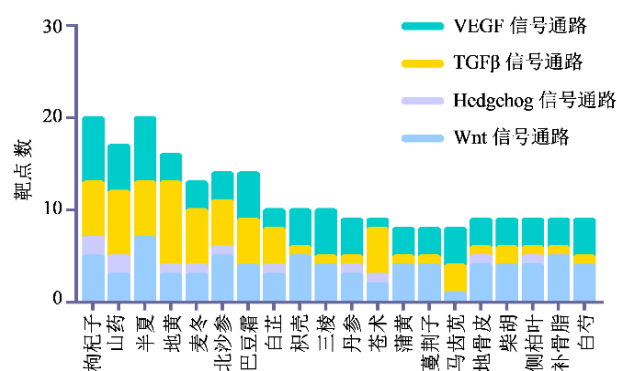


图6 交集部分中药在各通路中对应靶点数

Fig. 6 Number of corresponding targets of some Chinese medicines in each pathway

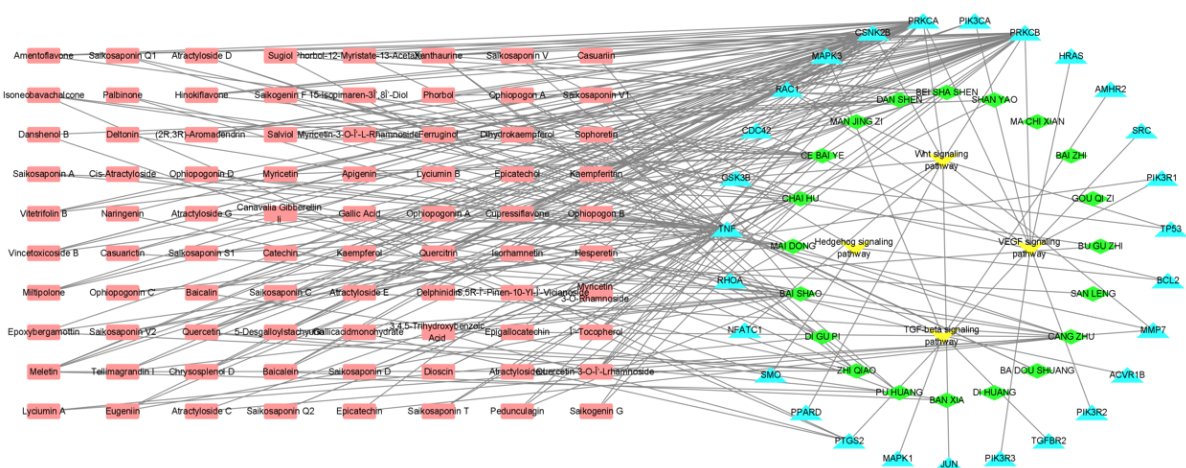


图7 针对AGA的“中药-成分-靶标-通路”多维网络关系

Fig. 7 Multidimensional network relationship of "Chinese medicine-component-target-pathway" for androgenic alopecia

中医辨证复杂,作用靶点广,但针对性不强,在治疗脱发时难以有较好的疗效,因此找到针对该疾病核心靶点、能富集多条通路的中药材或许能进一步增加疗效。本研究从分子靶点反向查找中药,与传统组方中的中药进行交集,最终找到对应靶点和通路数目排名靠前的中药为枸杞子、山药、半夏、地黄、麦冬、北沙参、巴豆霜、白芷、枳壳、三棱、丹参、苍术、蒲黄、蔓荆子、马齿苋、地骨皮、柴胡、侧柏叶、补骨脂、白芍。有文献报道,作用于 $5\alpha$ 还原酶的中药材主要包括大花菟丝子<sup>[26]</sup>、灵芝<sup>[27]</sup>、锯叶棕<sup>[4]</sup>、何首乌<sup>[8]</sup>、墨旱莲<sup>[28]</sup>等;DHT可以激活真皮乳头细胞中TGF- $\beta$ 的表达,而TGF- $\beta$ 是细胞增殖的主要抑制因子,会使毛囊生长周期缩短,墨旱莲、五味子、红花、原青花素B等被报道可以下调TGF- $\beta$ 水平<sup>[29,30]</sup>。刘巧教授在治疗AGA时常用药也有枸杞子、地黄、白芍等<sup>[31]</sup>。本研究发现,针对AGA的中药成分主

与传承名医经验、中药作用原理阐释、中药新药研发,尤其是现代药物组合发现和优化等,提供强有力的数据基础和分析,并已广泛应用<sup>[13,25]</sup>,因此本研究运用这2个平台从大数据挖掘治疗AGA的中药材,充分利用现有资源探究中药内在规律。但是由于古代文献对脱发分类不明确,从传统医学检索到的中药材为针对“脱发”的药材,此外,中药治疗效果欠佳,具体作用机制尚未明确,因此本研究从分子靶点入手进一步挖掘针对AGA的中药材,并与传统组方中的中药进行交集,进一步通过组方规律和分子靶点双轮驱动来发现疗效更优、成分清晰、作用机制明确的中药及处方,这也满足未来对新药研发的新趋势。

要为黄酮类、酚酸类、萜类,能同时富集4条通路及AR基因、SRD5A2基因的中药仅有丹参。并且丹参可能通过丹参环庚三烯酚酮、胡萝卜苷、齐墩果醇酸、丹参醛、丹酚酸B等成分发挥作用,这可能可作为AGA新药研发的质量标志物。姚宏艳等<sup>[32]</sup>通过观察2012年9月—2014年3月的AGA患者发现,用丹参酮胶囊联合米诺地尔效果明显优于单独使用米诺地尔。方慧娟等<sup>[33]</sup>研究发现,丹参酮胶囊可以促进C57小鼠的毛发生长,进而改善DHT诱导的AGA,其主要机制是丹参酮胶囊可能通过抑制DHT诱导自噬改变毛发生长周期。说明丹参可能是治疗AGA的潜在有效中药材。同时本研究还发现,单味中药富集的靶点和通路数目较少,因此在治疗该病时通过配伍,发现新处方能进一步增加疗效。

综上,本研究以大数据为驱动,基于组方规律和分子靶点双轮驱动为AGA的处方发现及中药新



药研发提供一些新的思路,研究结果有待进一步通过实验验证,研究团队正在开展药效学评价和分子机制探讨研究,以大数据计算和实验验证促进治疗AGA的中药新药研发。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Piraccini B M, Alessandrini A. Androgenetic alopecia [J]. G Ital Dermatol Venereol, 2014, 149(1): 15-24.
- [2] Shen Y L, Li X Q, Pan R R, et al. Medicinal plants for the treatment of hair loss and the suggested mechanisms [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(26): 3090-3100.
- [3] Premanand A, Reena Rajkumari B. Androgen modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in androgenetic alopecia [J]. Arch Dermatol Res, 2018, 310(5): 391-399.
- [4] Dhariwala M Y, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia [J]. J Cosmet Dermatol, 2019, 18(4): 966-975.
- [5] Lai C H, Chu N F, Chang C W, et al. Androgenic alopecia is associated with less dietary soy, lower [corrected]blood vanadium and rs1160312 1 polymorphism in Taiwanese communities [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e79789.
- [6] 孙建林, 吕新翔. 雄激素性脱发的发病机制与治疗进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(1): 106-108, 112. Sun J L, Lv X X. Pathogenesis and treatment progress of androgenetic alopecia [J]. J Inn Mong Med Univ, 2020, 42(1): 106-108, 112.
- [7] Kash N, Leavitt M, Leavitt A, et al. Clinical patterns of hair loss in men: Is dihydrotestosterone the only culprit? [J]. Dermatol Clin, 2021, 39(3): 361-370.
- [8] Gupta A K, Talukder M, Bamimore M A. Natural products for male androgenetic alopecia [J]. Dermatol Ther, 2022, 35(4): e15323.
- [9] 王爱娟, 胡慧, 冯放, 等. 脱发中医诊治源流考 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 129-132, 136. Wang A J, Hu H, Feng F, et al. Historical evolution on alopecia of diagnosis and treatment with Chinese medicine [J]. China Med Her, 2021, 18(22): 129-132, 136.
- [10] 王馨雨, 王子好. 雄激素性脱发中西医研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(6): 122-124. Wang X Y, Wang Z Y. Research progress of traditional Chinese medicine and western medicine on androgenic hair loss [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2019, 17(6): 122-124.
- [11] Hosking A M, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Complementary and alternative treatments for alopecia: A comprehensive review [J]. Skin Appendage Disord, 2019, 5(2): 72-89.
- [12] 曾泉富, 王著显, 薛雅琪, 等. 川芎提取物及复合配方对睾酮诱导脱发的C57BL/6小鼠的治疗效果和机制研究 [J]. 今日药学, 2022, 32(7): 510-515. Zeng Q F, Wang Z X, Xue Y Q, et al. Therapeutic effect and mechanism of *Ligusticum wallichii* extract and the prescription on testosterone-induced hair loss in C57BL/6 mice [J]. Pharm Today, 2022, 32(7): 510-515.
- [13] Zhang Y Q, Li X, Shi Y L, et al. ETCM v2.0: An update with comprehensive resource and rich annotations for traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6): 2559-2571.
- [14] Zhang Y Q, Wang N, Du X, et al. SoFDA: An integrated web platform from syndrome ontology to network-based evaluation of disease-syndrome-formula associations for precision medicine [J]. Sci Bull, 2022, 67(11): 1097-1101.
- [15] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 329-331. Tang S H, Shen D, Lu P, et al. Advances in researches made via traditional Chinese medicine inheritance support system [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(2): 329-331.
- [16] Xu H Y, Zhang Y Q, Liu Z M, et al. ETCM: An encyclopaedia of traditional Chinese medicine [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D976-D982.
- [17] 吴承艳, 周雯, 任威铭, 等. 基于数据挖掘的近50年中医治疗雄激素源性脱发用药分析 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(32): 166-169, 181. Wu C Y, Zhou W, Ren W M, et al. Analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of androgenetic alopecia in the past 50 years based on data mining [J]. China Med Her, 2017, 14(32): 166-169, 181.
- [18] Bassino E, Gasparri F, Munaron L. Protective role of nutritional plants containing flavonoids in hair follicle disruption: A review [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 523.
- [19] Millar S E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development [J]. J Invest Dermatol, 2002, 118(2): 216-225.
- [20] Li A G, Koster M I, Wang X J. Roles of TGF $\beta$  signaling in epidermal/appendage development [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(2): 99-111.
- [21] Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal C D, Ortiz-López R, et al. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2018, 84(3): 263-268.
- [22] Lim X, Nusse R. Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect

- Biol, 2013, 5(2): a008029.
- [23] 张解和, 刘彬, 李雪. 大数据技术在药物研发应用的研究进展 [J]. 广州化工, 2020, 48(20): 30-31, 72.  
Zhang J H, Liu B, Li X. Research progress on application of big data technology in drug discovery [J]. Guangzhou Chem Ind, 2020, 48(20): 30-31, 72.
- [24] 梁力伟, 丁长松. 复杂网络在中医药领域应用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10): 131-136.  
Liang L W, Ding C S. Research progress of application of complex network in TCM field [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(10): 131-136.
- [25] 张瞳, 秦月雯, 王萍, 等. 基于UHPLC-QTOF-MS/MS和TCMIP的牡丹皮治疗慢性肾炎活性成分筛选及作用机制分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2756-2767.  
Zhang T, Qin Y W, Wang P, et al. Screening and mechanism analysis of active components of Moutan Cortex in treatment of chronic nephritis based on UHPLC-QTOF-MS/MS and TCMIP [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2756-2767.
- [26] Pandit S, Chauhan N S, Dixit V K. Effect of *Cuscuta reflexa* roxb on androgen-induced alopecia [J]. J Cosmet Dermatol, 2008, 7(3): 199-204.
- [27] Liu J, Kurashiki K, Shimizu K, et al. Structure-activity relationship for inhibition of  $5\alpha$ -reductase by triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(24): 8654-8660.
- [28] Lourith N, Kanlayavattanukul M. Hair loss and herbs for treatment [J]. J Cosmet Dermatol, 2013, 12(3): 210-222.
- [29] 张蓓. 用于脂溢性脱发的中药 $5\alpha$ -还原酶抑制剂的筛选及侧柏叶的生发药效评价研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- Zhang B. The screening of  $5\alpha$ -reductase inhibitor for seborrheic alopecia from traditional Chinese herbs and the pharmacological evaluation of *Cacumen Platycodi* Specialty: Chinese medicine pharmacology [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2015.
- [30] 朱立坚, 李海龙, 张婷, 等. 植物提取物防治雄激素性脱发的研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2022, 38(12): 901-907.  
Zhu L J, Li H L, Zhang T, et al. Update of herbal extract application on androgenic alopecia prevention and treatment [J]. China J Lepr Skin Dis, 2022, 38(12): 901-907.
- [31] 童曦. 基于数据挖掘探讨刘巧教授治疗雄激素性脱发用药规律 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.  
Tong X. Based on data mining, this paper discusses the medication rule of professor Liu Qiao in the treatment of androgenetic alopecia [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [32] 姚宏艳, 李超, 朱红柳. 丹参酮联合米诺地尔治疗雄激素性脱发疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(10): 638-639.  
Yao H Y, Li C, Zhu H L. Clinical observation on tanshinone combined with minoxidil in the treatment of androgenic alopecia [J]. China J Lepr Skin Dis, 2015, 31(10): 638-639.
- [33] 方慧娟. 丹参酮胶囊治疗雄激素性秃发模型小鼠的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.  
Fang H J. Mechanism of tanshinone capsule in treating androgenic alopecia model mice [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.

[责任编辑 刘东博]