

基于数据挖掘、网络药理学及分子对接探讨国家专利中药外用制剂治疗脂溢性脱发的用药规律与作用机制

刘婷婷^{1,2,3}, 何蓉蓉¹, 李东晓⁴, 倪静云^{2,3*}

1. 暨南大学 药学院, 广州 广东 510632

2. 珠海横琴澳叶健康科技有限公司, 珠海 广东 519031

3. 澳门芝宝健康科技有限公司, 澳门特别行政区 519000

4. 四川省中医药科学院, 成都 四川 610000

摘要:目的 基于数据挖掘技术探讨国家专利中药外用制剂治疗脂溢性脱发的组方规律, 并综合网络药理学与分子对接方法, 初步揭示其核心药物组合的多成分-多靶点-多通路作用机制。方法 检索并筛选国家知识产权局专利数据库中治疗脂溢性脱发的中药外用制剂处方。运用 Excel、SPSS Modeler18.0 和 SPSS Statistics27.0 等软件对纳入的处方中药复方的高频中药、功效类别、性味归经进行频次以及关联规则和聚类分析, 筛选出核心药物组合。通过 BATMAN-TCM 数据库、SwissADME 筛选活性成分, 并通过 Swiss Target Prediction 预测作用靶点, 从 GeneCards、OMIM 等数据库获取脂溢性脱发疾病靶点, 取交集后得到共同靶点; 利用 STRING 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并进行拓扑分析筛选核心靶点; 通过 Metascape 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 最后利用 AutoDockTools1.5.7 等软件对关键活性成分与核心靶点进行分子对接验证。结果 共纳入有效专利处方 152 首, 涉及中药 372 味。高频中药包括何首乌、侧柏叶、当归等。中药药性以温性居多, 药味以苦味为主, 多归于肝经, 功效以补虚清热为主。关联规则得到常用药对有何首乌-当归-侧柏叶、何首乌-人参-侧柏叶、何首乌-熟地黄等, 聚类分析得到 6 类药物组合: C1 (何首乌、侧柏叶、当归、人参、川芎、丹参、红花、生姜)、C2 (苦参、花椒)、C3 (黄芪、补骨脂、熟地黄)、C4 (枸杞子)、C5 (桃仁)、C6 (墨旱莲、女贞子、生地黄), 并筛选出核心药物组合为何首乌-侧柏叶-当归。网络药理学预测显示, 核心组合通过 ω -羟基大黄素-8-甲醚、*N*-反式-阿魏酰酪胺、木犀草素等关键成分, 作用于 AKT1、IL6、TP53、ESR1、EGFR 等核心靶点, 调控磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等, 在蛋白磷酸化、激素与应激应答、改善头皮局部微循环等方面中发挥协同作用。分子对接结果表明, 关键活性成分与核心靶点具有良好的结合活性。结论 国家专利中药复方治疗脂溢性脱发以补虚为主, 兼以清热等, 其药物组合何首乌-侧柏叶-当归的 ω -羟基大黄素-8-甲醚、*N*-反式-阿魏酰酪胺、木犀草素等成分可能通过作用于 AKT1、IL6、TP53、ESR1、EGFR 等多靶点, 调控 PI3K-Akt、MAPK 等信号通路, 发挥治疗脂溢性脱发的作用。

关键词: 专利中药复方; 脂溢性脱发; 数据挖掘; 用药规律; 网络药理学; 分子对接; ω -羟基大黄素-8-甲醚; *N*-反式-阿魏酰酪胺; 木犀草素

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)06-2008-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.013

Exploration of medication principles and mechanism of action of national patent traditional Chinese medicine external preparations in treating seborrheic alopecia based on data mining, network pharmacology, and molecular docking

LIU Tingting^{1,2,3}, HE Rongrong¹, LI Dongxiao⁴, NI Jingyun^{2,3}

1. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

2. Zhuhai Hengqin Aoye Health Technology Co., Ltd., Zhuhai 519031, China

3. Macau Chiherbal Health Technology Co., Ltd., Macao 519000, China

4. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610000, China

收稿日期: 2026-01-10

作者简介: 刘婷婷, 女, 博士后, 研究方向为中药功能产品开发。E-mail: 645099283@qq.com

*通信作者: 倪静云, 女, 副研究员, 研究方向为中药功能产品开发。E-mail: nicole.ni@aoyhealth.com

Abstract: Objective To explore the formulation patterns of national patent traditional Chinese medicine (TCM) external preparations for treating seborrheic alopecia (SA) based on data mining technology, and to preliminarily reveal the multi-component, multi-target, multi-pathway mechanism of its core drug combination using integrated network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** Prescriptions for TCM external preparations treating SA were retrieved and screened from the China National Intellectual Property Administration Patent Database. Software including Excel, SPSS Modeler 18.0, and SPSS Statistics 27.0 were used to analyze the included herbal compound prescriptions for high-frequency herbs, efficacy categories, property-flavor and channel tropism via frequency analysis, association rule analysis, and cluster analysis, to screen the core drug combination. Active ingredients were screened via the BATMAN-TCM database and SwissADME, and their action targets were predicted using Swiss Target Prediction. SA disease targets were obtained from databases like GeneCards and OMIM. Common targets were identified by intersecting the ingredient and disease targets. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database and Cytoscape3.9.1 software, followed by topological analysis to screen core targets. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was performed using the Metascape database. Finally, molecular docking verification between key active ingredients and core targets was conducted using software such as AutoDockTools1.5.7. **Results** A total of 152 effective patent prescriptions were included, involving 372 distinct herbs. High-frequency herbs included *Polygoni Multiflori Radix*, *Platycladi Cacumen*, and *Angelicae Sinensis Radix*. Herbal properties were predominantly warm, flavors were mainly bitter, and herbs most frequently target the liver meridian. In terms of efficacy, tonifying deficiency herbs and heat-clearing herbs were most common. Association rules yielded commonly used herb pairs such as *Polygoni Multiflori Radix-Angelicae Sinensis Radix-Platycladi Cacumen*, *Polygoni Multiflori Radix-Ginseng Radix et Rhizoma-Platycladi Cacumen*, and *Polygoni Multiflori Radix-Rehmanniae Radix Praeparata*. Cluster analysis identified six drug clusters: C1 (*Polygoni Multiflori Radix*, *Platycladi Cacumen*, *Angelicae Sinensis Radix*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Salvia Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Carthami Flos*, *Zingiberis Rhizoma Recens*), C2 (*Picriae Herba*, *Zanthoxyli Pericarpium*), C3 (*Astragali Radix*, *Psoraleae Fructus*, *Rehmanniae Radix Praeparata*), C4 (*Lycii Fructus*), C5 (*Persicae Semen*), C6 (*Ecliptae Herba*, *Ligustri Lucidi Fructus*, *Rehmanniae Radix Praeparata*), from which the core drug combination *Polygoni Multiflori Radix-Platycladi Cacumen-Angelicae Sinensis Radix* was selected. Network pharmacology predictions revealed that the core combination acts through key components like quercetin, *N*-trans-feruloyltyramine, and luteolin, targets core targets such as AKT1, IL6, TP53, ESR1, and EGFR, and regulates signaling pathways including the PI3K-Akt and MAPK pathways. This exerts synergistic effects in protein phosphorylation, hormone and stress response, and improving local scalp microcirculation. Molecular docking results indicated that the key active components and core targets generally possess good binding activity. **Conclusion** National patent TCM compounds for treating SA primarily focus on tonifying deficiency, combined with clearing heat. The core drug combination *Polygoni Multiflori Radix-Platycladi Cacumen-Angelicae Sinensis Radix*, containing components like quercetin, *N*-trans-feruloyltyramine, and luteolin, likely treats SA by acting on multiple targets such as AKT1, IL6, TP53, ESR1, and EGFR, and regulating PI3K-Akt, MAPK, and other signaling pathways.

Key words: patent traditional Chinese medicine compound; seborrheic alopecia; data mining; medication rules; network pharmacology; molecular docking; quercetin; *N*-trans-feruloyltyramine; luteolin

脂溢性脱发(SA), 又称雄激素性脱发(AGA), 是皮肤科常见疾病, 临床表现为头皮油脂分泌增多、毛发进行性减少及毛囊微型化等特征^[1]。随着社会压力增加及生活方式改变, SA 发病率逐年上升, 且呈现年轻化趋势^[2]。目前, 西医治疗主要采用口服非那雄胺、外用米诺地尔等方法, 但存在疗效有限、不良反应及停药后复发等问题^[3]。因此, 探索安全有效的替代疗法已成为临床亟待解决的关键问题。

中医称 SA 为“发蛀脱发”“蛀发癣”, 认为其病因病机以肾精亏虚、气血不足为本, 兼夹湿热、血瘀、风燥等标实之证。中医外治法治疗脱发历史悠久, 如汉末《名医别录》中记载了一味生发单方“鬢头膏”为外用养发制剂开创先河^[4]。近年来, 中药外用制剂(如洗剂、酊剂、微针等)凭借其直达病所、不良反

应的优势, 成为研究热点。然而, 中药外用制剂治疗 SA 的研究仍然存在以下局限: 其一, 中药外用方剂繁杂, 核心药物组合及高频配伍规律尚不明确; 其二, 中药成分复杂, 其发挥防脱生发或抑制油脂分泌的多成分-多靶点-多通路协同机制尚未得到系统阐释, 故制约了中药外用制剂的应用与开发。本研究通过数据挖掘、网络药理学与分子对接方法, 分析中药外用治疗 SA 的用药规律, 筛选核心药物组合, 并探讨其防脱生发控油抑脂的潜在作用机制, 为中药外用制剂的开发研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 登录中国专利公布公告官网(<http://epub.cnipa.gov.cn>)进入“高级查询”界面,

选择专利类型为“发明公布”与“发明授权”，以“脂溢性脱发”“雄激素性脱发”“中药外用”为文本进行检索，检索时间为建库起至 2025 年 9 月 25 日。

1.1.2 纳入标准 ①应用类型为外用，包括中药酊剂、擦剂等；②中药复方专利的处方有完整的药物组成；③纳入复方专利摘要中明确治疗适应证为 SA 或 AGA。

1.1.3 排除标准 ①中药复方属于食品、饮品、保健品类专利，如“一种用于预防和治疗脱发的中药保健品”；②中药复方为内服的专利，如“一种治疗 SA 的中药内服复方”；③治疗 SA 的单味中药提取物专利，如“一种治疗 SA 的中药制剂苦参提取液”；④摘要或详情页中未给出具体药物组成的专利；⑤药物组成相同的专利复方仅录入 1 次。

1.1.4 药物名称规范 根据《中国药典》2020 年版、《中华本草》和《中药学》^[5-7]对录入的中药名称进行规范化校正。按照上述标准对药物的功效类别、性味归经进行规范录入，一味药有多个性味归经则全部录入，按频次分别统计。

1.1.5 数据处理与统计分析 将规范好名称的中药录入 Excel 表建立数据库，对所录入中药的使用频次、四气、五味、归经、功效进行统计，剔除五味中中药的修饰词，“微寒”统一记录为“寒”，“大热”统一记录为“热”。中药功效方面，参照《中药学》划分类别，若《中药学》未收录，则按照其功效人工划分类别。

1.1.6 关联规则分析 应用 SPSS Modeler 18.0 软件进行链接强度和关联规则分析，并获取支持度、置信度、提升度等信息。

1.1.7 聚类分析 使用 SPSS Statistics 27.0 对高频药物进行系统聚类分析，得到药物组合及聚类树状图。

1.2 网络药理学

1.2.1 药物组合的活性成分及靶点筛选 使用生物信息学分析工具和数据库（BATMAN-TCM，<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php/Home/Index>）进行检索，参数设定中目标预测得分不低于 20，Benjamini-Hochberg 多重测试修正后 P 值为 0.05。然后借助 SwissADME 平台，以胃肠道吸收（GI absorption）的得分为“high”，类药性（druglike-ness）至少通过 2 个“**Yes**”确定为活性成分。将筛选出的活性成分 canonical SMILES 输入 Swiss Target Prediction 数据库预测各化学成分的作用靶点。利用 UniProt（<https://www.uniprot.org/>）数据库对预测出的靶点进行校正，剔除非人源基因，从而获得药物

组合的化学成分的潜在作用靶点。

1.2.2 疾病靶点的获取 在 GeneCards、人类孟德尔遗传（OMIM）数据库、PharmGkb、TTD 中分别以“alopecia”“androgenetic alopecia”“hair loss”“seborrheic alopecia”为关键词进行检索，汇总、去重后得到 SA 的疾病靶点。

1.2.3 药物组合活性成分靶点-疾病靶点网络 利用在线软件 Venny 2.1.0 软件，将药物组合活性成分对应的靶点基因和疾病基因进行映射，构建 Venn 图，获得交集基因。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络构建及核心靶点分析 基于以上筛选得到的交集靶点，在 STRING 中进行 PPI 网络模型的构建，物种选择为智人，设置中将相互作用阈值置信度设为 0.4，网络展示中隐藏网络断开的靶点，其他参数不变，所得结果即是交集靶点的关系网络，然后导出 tsv 格式的结果文件及 PPI 网络图，将其导入 Cytoscape3.9.1 软件，运用该软件插件 Centiscape2.2 对网络进行拓扑分析，根据度（degree）值、介数中心性（BC）、接近中心性（CC）的参数值筛选节点，以参数大于阈值的靶点定为核心靶点。

1.2.5 基因本体（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 通过 Metascape（<https://metascape.org/gp/index.html>）数据分析平台对何首乌-侧柏叶-当归治疗 SA 的交集作用靶点进行数据 GO 富集分析、KEGG 通路分析，以获取其潜在的生物学机制和信号通路，并使用微生物信数据分析平台（<https://www.bioinformatics.com.cn/>）对结果进行可视化。以 $P < 0.05$ 为筛选条件，根据 P 值选取 GO 富集结果生物学过程（BP）、细胞组分（CC）、分子功能（MF）前 10 条绘制气泡图，KEGG 富集结果取前 10 条绘制分类图与气泡图。

1.2.6 “中药-活性成分-核心靶点-通路”的构建 将核心靶点与活性成分相映射，与 KEGG 富集的前 5 条信号通路一起导入 Cytoscape3.9.1 软件，构建“中药-活性成分-核心靶点-通路”网络图，进一步筛选中药组合干预 SA 的活性成分。

1.3 分子对接

将网络分析中 degree 值排名前 10 的活性成分与 PPI 及网络分析筛选出的 degree 值 ≥ 85 靶点进行分子对接。先从 ZINC 数据库下载活性成分的 2D 结构文件，通过 Chem3D 软件进行优化，通过 UniProt 查询靶标基因的 PDB 编号，并且在 RCSB

PDB 数据库下载晶体结构，使用 AutoDockTools1.5.7 软件，将活性成分与核心靶点对接，运用 PyMOL 软件对核心靶点与活性成分对接模式图进行可视化，导入 PLIP 数据库中进行结合位点可视化。

2 结果

2.1 数据挖掘

2.1.1 中药频次统计 共纳入 152 项治疗 SA 的复方专利，涵盖 372 味中药，总用药频次 1 711 次。结果见表 1，治疗 SA 的使用频次排名前 5 位的中药依次为何首乌（88 次，5.143%）、侧柏叶（73 次，4.267%）、当归（63 次，3.682%）、川芎（40 次，2.338%）、红花（40 次，2.338%）。

2.1.2 药物属性统计 对纳入的 372 味单味中药进行四气、五味、归经的分析，其中，药物四气频数最多者为温性（734 次，占比 42.90%），五味频数最多者为苦味（846 次，占比 49.44%），归经频数最多者为肝经（1 054 次，占比 61.60%）。功效频数最多者为补虚药（525 次，占比 30.68%），其次为清热药（256 次，占比 14.96%）。见图 1、2。

表 1 用药频次情况 (频率≥1%)

Table 1 Frequency of medication use (frequency ≥1%)

序号	药物	频数/次	频率/%
1	何首乌	88	5.143
2	侧柏叶	73	4.267
3	当归	63	3.682
4	川芎	40	2.338
5	红花	40	2.338
6	黄芪	36	2.104
7	人参	36	2.104
8	苦参	35	2.046
9	生姜	34	1.987
10	墨旱莲	33	1.929
11	丹参	29	1.695
12	补骨脂	24	1.403
13	熟地黄	23	1.344
14	白鲜皮	20	1.169
15	花椒	20	1.169
16	生地黄	20	1.169
17	枸杞子	19	1.110
18	女贞子	18	1.052
19	桃仁	18	1.052

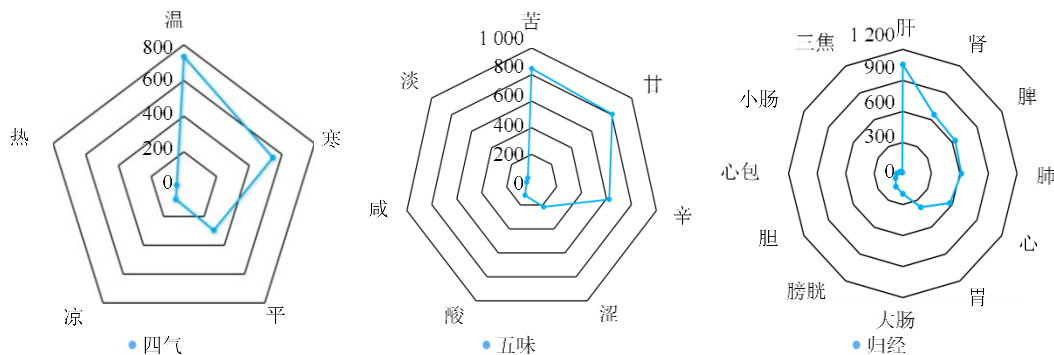


图 1 中药外用制剂治疗 SA 的中药性味归经统计雷达图

Fig. 1 Statistical radar chart of medicinal properties, flavors, and meridian of Chinese herbal drugs in external preparations for SA

2.1.3 高频药物关联规则分析 使用 SPSS Modeler 18.0 软件对中药外用制剂治疗 SA 的高频中药进行关联规则分析。设置最大项数为 2，最小支持度为 10%，最小置信度为 80%，对高频中药进行关联规则分析。支持度反映了前项和后项共同出现的频率，因此，根据支持度进行排序以确定中药之间的关联性。结果见表 2 和图 3。中药外用制剂治疗 SA 的常用药对有何首乌-当归-侧柏叶、何首乌-人参-侧柏叶、何首乌-熟地黄等。综合高频药物频次、关联规则支持度排序及聚类分析结果，选取“何首乌-侧柏叶-当归”为治疗 SA 的核心药物组合。

2.1.4 高频药物聚类分析 使用 IBM SPSS Statistics 27.0 软件对 19 个高频药物进行系统聚类分析，选择“组间连接”和“杰卡德相似系数”，设置区间距离为 22，结果见图 4、表 3。聚类分析得到 6 类药物组合，C1（何首乌、侧柏叶、当归、人参、川芎、丹参、红花、生姜）；C2（苦参、花椒）；C3（黄芪、补骨脂、熟地黄）；C4（枸杞子）；C5（桃仁）；C6（墨旱莲、女贞子、生地黄）。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 药物组合的有效成分和作用靶点筛选 对药物组合进行有效成分分析，初步得到何首乌活性

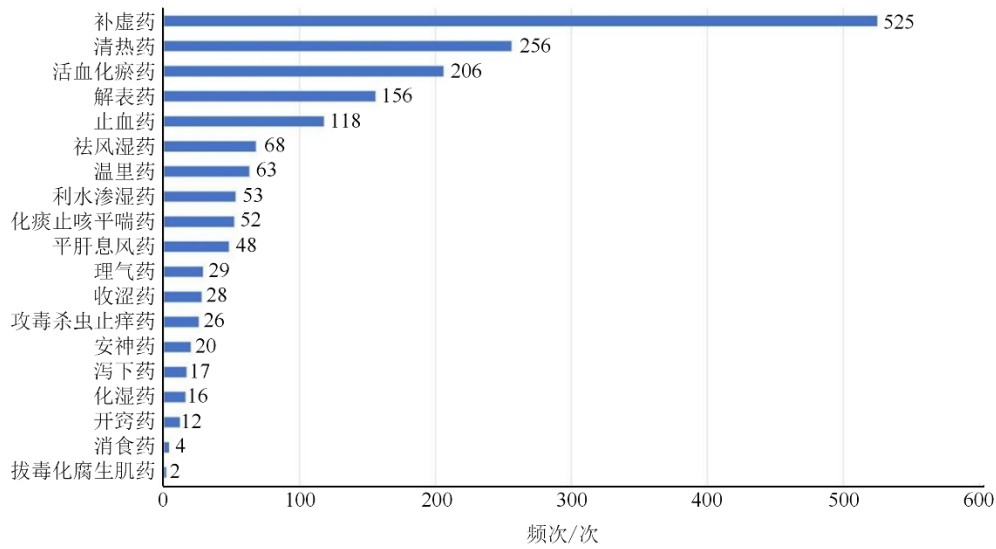


图 2 中药外用制剂治疗 SA 的功效分布

Fig. 2 Efficacy distribution of traditional Chinese medicine external preparations for treating SA

表 2 中药外用制剂治疗 SA 的关联规则分析

Table 2 Association rule analysis of traditional Chinese medicine external preparations for treating SA

序号	后项	前项	实例	支持度/%	置信度/%
1	何首乌	当归-侧柏叶	41	26.97	87.80
2	何首乌	人参-侧柏叶	24	15.79	91.67
3	何首乌	熟地黄	23	15.13	91.30
4	何首乌	红花-侧柏叶	22	14.47	95.45
5	何首乌	川芎-侧柏叶	22	14.47	90.91
6	何首乌	生姜-侧柏叶	20	13.16	85.00
7	何首乌	墨旱莲-侧柏叶	19	12.50	89.47
8	何首乌	丹参-侧柏叶	19	12.50	89.47
9	侧柏叶	丹参-何首乌	19	12.50	89.47
10	侧柏叶	生姜-当归	16	10.53	81.25

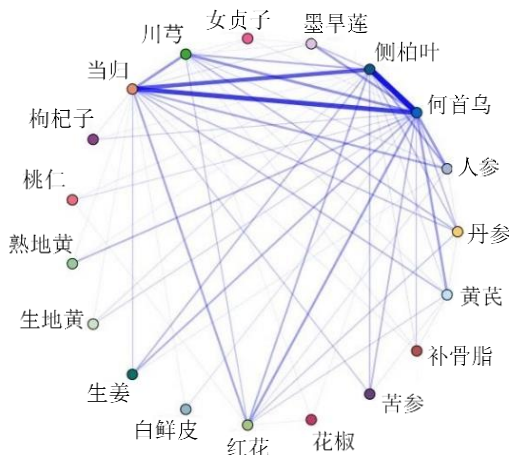


图 3 中药外用制剂治疗 SA 的关联规则网络

Fig. 3 Association rule network of traditional Chinese medicine external preparations for treating SA

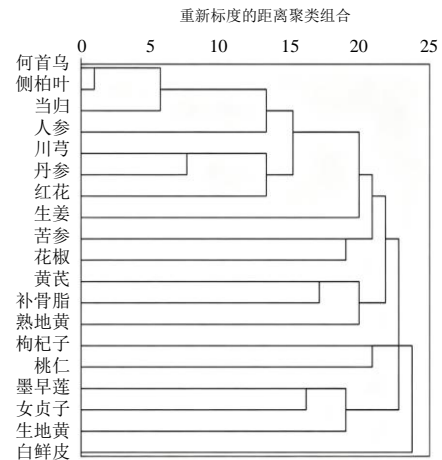


图 4 国家专利中药复方治疗 SA 的聚类分析

Fig. 4 Cluster analysis of national patent Chinese herbal compound formulas for treating SA

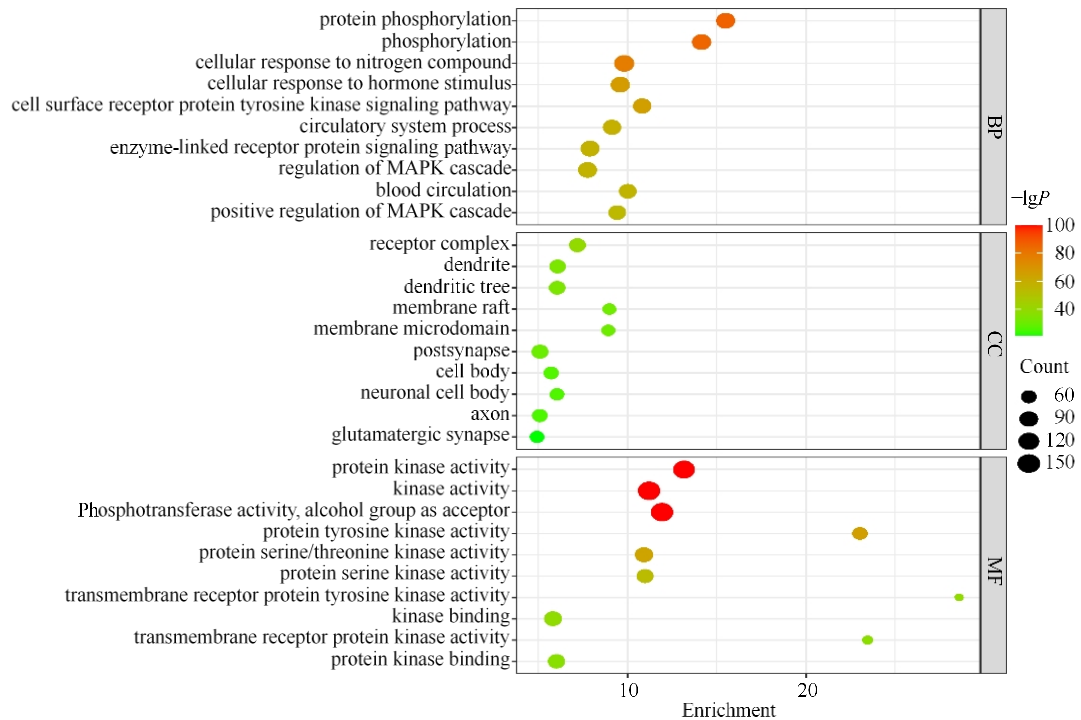


图 7 何首乌-侧柏叶-当归药物组合治疗 SA 靶点的 GO 富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis of putative targets of *Polygoni Multiflori Radix-Platycladi Cacumen-Angelicae Sinensis Radix* combination against SA

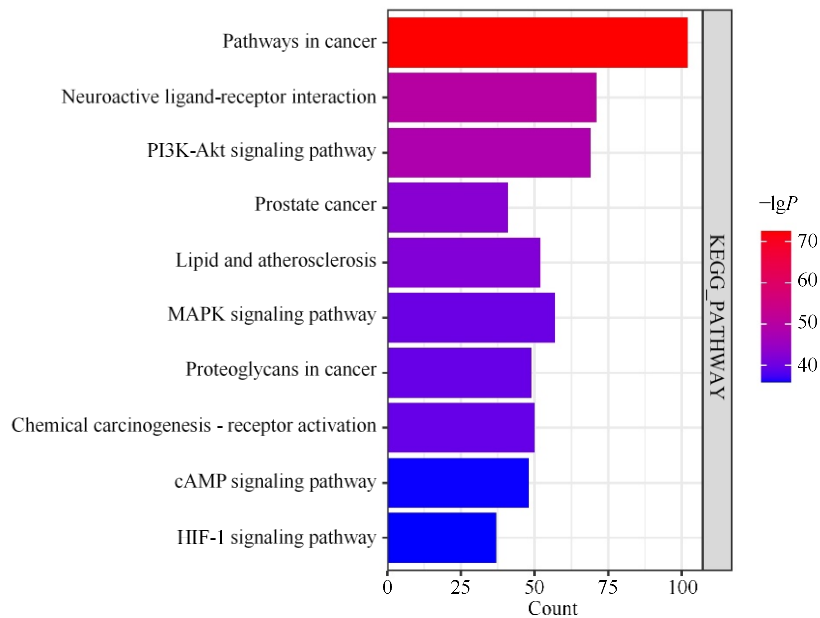


图 8 何首乌-侧柏叶-当归药物组合治疗 SA 靶点的 KEGG 富集分析

Fig. 8 KEGG enrichment of *Polygoni Multiflori Radix-Platycladi Cacumen-Angelicae Sinensis Radix* combination in treating SA targets

2.3 分子对接结果

将“2.2.3”项中筛选的 degree 值 ≥ 85 的靶点 AKT1 (PDB: 1H10)、TP53 (PDB: 1A1U)、ESR1 (PDB: 2BJ4)、EGFR (PDB: 1M14)、IL6 (PDB: 1ALU)、BCL2 (PDB: 9O15)、肿瘤坏死因子 (TNF)

(PDB: 1A8M) 作为对接受体, 鉴于雄激素受体 (AR) 和 PG 家族为 SA 的现今研发的主要靶点^[8], 故也将 AR (PDB: 1XOW) 和 PGD2 (PDB: 9IYB) 纳入核心靶点, 并用于分子对接验证。经去水加氢等预处理后, 使用 AutoDock Vina 将这些靶点与核

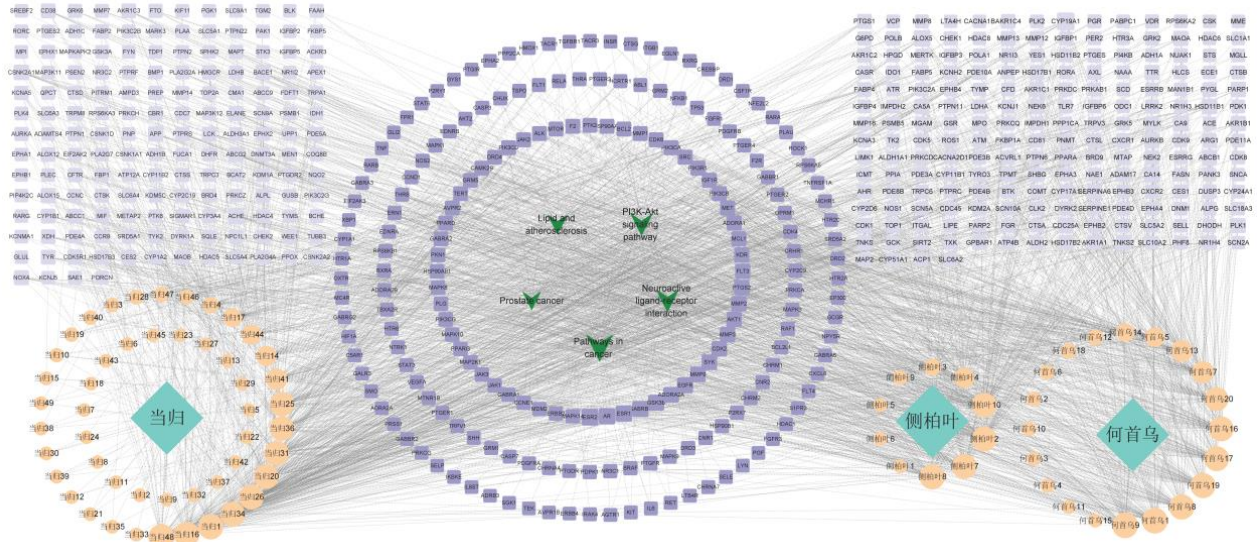


图 9 中药-活性成分-核心靶点-通路网络图

Fig. 9 Network diagram of Chinese medicine-active constituents-core targets-pathway

心药物组合主要活性成分 (ω -羟基大黄素-8-甲醚、*N*-反式-阿魏酰酪胺、当归酯、苏齐内酯、苜蓿素/麦黄酮、扁柏脂素、金圣草黄素/柯伊利素、6-十一碳酮、木犀草素、桉树素) 进行对接。一般认为, 结合能在 $-20.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 以下的区域被视为潜在靶点, 表明成

分与靶点具有良好的结合活性^[9-10]。结果表明, AKT1、TNF 与 ω -羟基大黄素-8-甲醚结合能最低, TP53、ESR1、EGFR、BCL2、PGD2 与扁柏脂素结合能最低, IL6 与苜蓿素结合能最低, AR 与木犀草素结合能最低。见表 4。

表 4 分子对接结合能

Table 4 Molecular docking

活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)								
	AKT1	TP53	ESR1	EGFR	IL6	BCL2	TNF	AR	PGD2
ω -羟基大黄素-8-甲醚	-26.334	-24.662	-27.588	-33.440	-28.006	-34.694	-38.456	-36.366	-33.440
<i>N</i> -反式-阿魏酰酪胺	-24.244	-23.826	-29.678	-28.424	-26.752	-33.858	-25.916	-34.276	-28.006
当归酯	-23.826	-22.572	-27.170	-30.514	-25.080	-30.932	-23.826	-32.604	-36.366
苏齐内酯	-20.900	-25.916	-31.350	-30.096	-25.080	-28.842	-22.572	-32.604	-26.334
苜蓿素/麦黄酮	-25.916	-25.080	-29.678	-31.350	-29.678	-36.366	-26.752	-34.694	-33.858
扁柏脂素	-24.244	-29.678	-40.964	-36.366	-28.842	-38.874	-30.932	-35.530	-40.964
金圣草黄素	-25.916	-25.080	-30.096	-30.932	-29.260	-36.366	-27.170	-28.842	-36.366
6-十一碳酮	-15.048	-13.794	-21.318	-17.974	-14.630	-18.392	-19.228	-20.064	-16.720
木犀草素	-25.916	-26.752	-31.768	-32.186	-27.170	-37.202	-36.366	-39.710	-38.456
桉树素	-25.916	-25.916	-28.842	-32.604	-26.752	-28.424	-27.170	-32.186	-36.366

2.4 分子对接可视化结果

基于分子对接结果中, 将与关键靶点结合能最低的化合物进行可视化 (图 10)。AKT1、TNF 与 ω -羟基大黄素-8-甲醚形成了合适的空间互补, ω -羟基大黄素-8-甲醚与 AKT1 通过氢键作用同 SER0、VAL4、ALA5 结合; ω -羟基大黄素-8-甲醚与 TNF 通过疏水作用力和氢键作用同 GLN102、

GLU104 结合, 通过氢键作用同 CYS101、GLU116 结合。TP53、ESR1、EGFR、BCL2、PGD2 与扁柏脂素形成了合适的空间互补, 扁柏脂素与 TP53 通过疏水作用力同 LYS40、TYR44、ASN45、LEU48、GLU49 结合, 通过氢键作用同 LYS40、LYS51 结合; 扁柏脂素与 ESR1 通过疏水作用力同 ALA350、TRP383、LEU384、LEU391、PHE404、PHE425 结

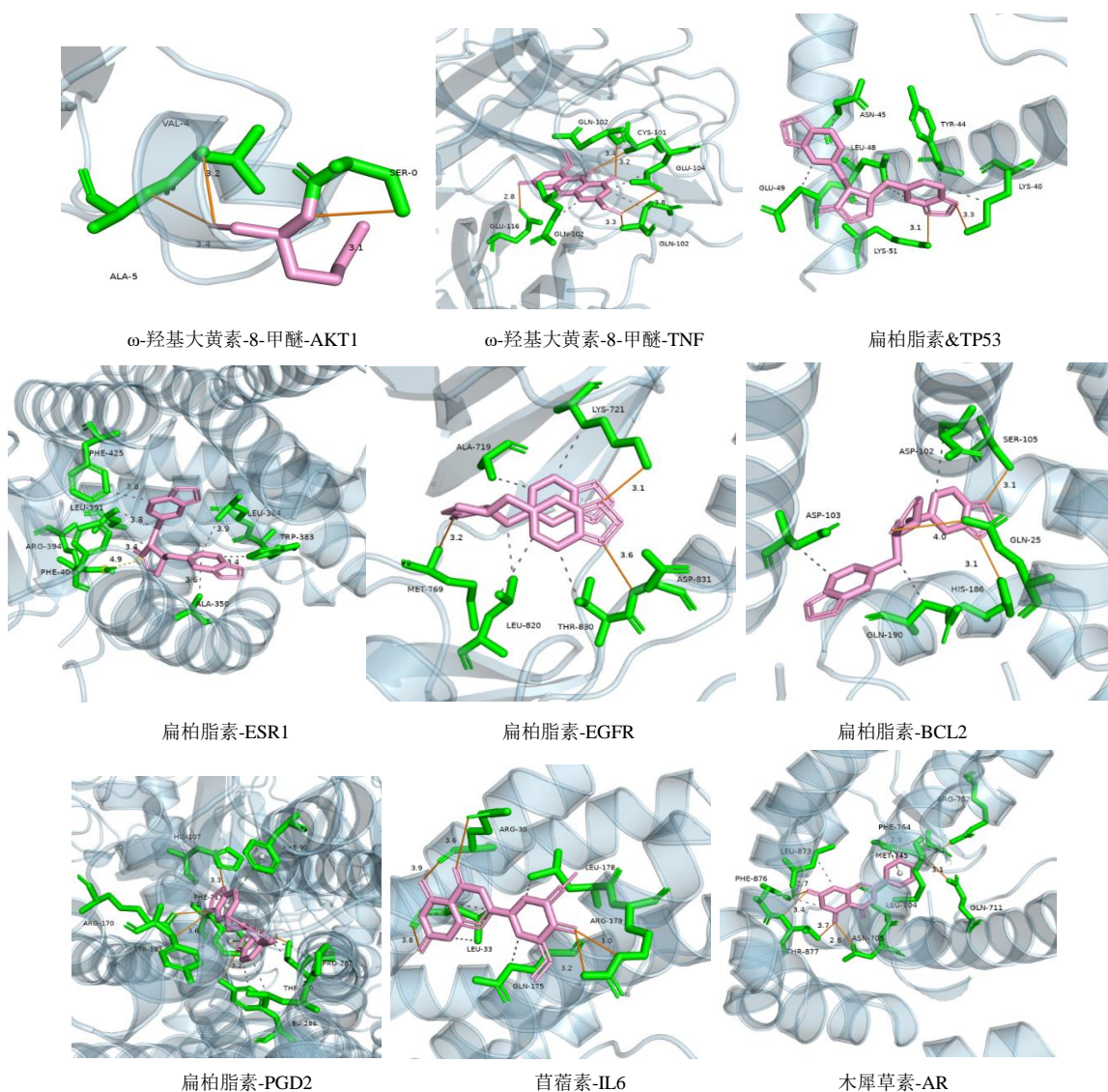


图 10 分子对接

Fig. 10 Molecular docking

合，通过盐桥同 ARG394 结合；扁柏脂素与 EGFR 通过疏水作用力同 ALA719、LYS721、LEU820、THR830 结合，还通过氢键作用同 LYS721、MET769、ASP831 结合；扁柏脂素与 BCL2 通过疏水作用力同 ASP102、ASP103、GLN190 结合，通过氢键作用同 GLN25、SER105、HIS186 结合；扁柏脂素与 PGD2 通过疏水作用同 TYR183A、TYR262A、LEU286A、PRO287A、THR290A 结合，通过氢键作用同 HIS107A、ARG170A、TYR262A、THR290A 结合，通过 π 键同 PHE90A、PHE111A 结合。IL6 与苜蓿素形成了合适的空间互补，苜蓿素与 IL6 通过疏水作用力同 LEU33、GLN175、LEU178 结合，

通过氢键同 ARG30、LEU33、ARG179 结合。AR 与木犀草素形成了合适的空间互补，木犀草素与 AR 通过疏水作用力同 LEU704、LEU873、PHE876 结合，通过氢键同 ASN705、GLN711、MET745、ARG752、LEU873、THR877 结合，还通过 π 键同 PHE764 结合。

3 讨论

中医外治 SA 遵循《理渝骈文》中“外治之理，即内治之理，外治之药，即内治之药，所异者法耳”^[1]原则，在本研究中，纳入 152 项专利包含 372 种中药，使用频次较高的药物依次为何首乌、侧柏叶、当归、川芎、红花等，这些中药大多为调气血、祛风燥湿

浊之品。其中何首乌具有补肝肾、益精血、乌须发之功,《开宝本草》:“主瘰疬,消痈肿,疗头面风疮,五痔,止心痛,益血气,黑髭鬣,悦颜色”^[12],现代药理学发现,大黄素甲醚通过抑制 5 α -还原酶活性,降低毛细血管中二氢睾酮水平,改善毛囊形态,增加毛囊数量,缩短毛发生长的时间,有效地治疗 AGA^[13]。侧柏叶寒凉入血而祛风,有生发乌发之效,《日华子本草》谓其“黑润鬓发”,适用于血热脱发、须发早白。研究发现侧柏叶中挥发油和醇提物均可通过调控毛囊生长周期,促进毛发生长的作用^[14]。当归历来为治疗 AGA 的高频药物^[15],当归多糖为其主要成分,动物实验表明当归多糖具有一定的透皮吸收作用,ig 和外用均可以促进毛发生长,使小鼠毛囊数量明显增多,体外实验通过体外培养人头皮毛囊发现当归多糖可以加速毛发生长并延长毛发的生长时间,对人头皮毛囊生长有促进作用^[16-17]。川芎性温,味辛,曾泉富等^[18]发现涂抹川芎提取物通过恢复 AGA 模型小鼠的水分、油分和温度、增加皮肤血管内皮生长因子(VEGF)、 α -黑素细胞刺激素(α -MSN)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)来促进 AGA 小鼠的毛发生长。红花辛、温,红花的主要药用价值是抑制雄激素活化、活血和抗炎,邓桂球等^[19]通过建立 5 α -还原酶体外模型抑制实验证明,红花提取物在体外剂量大于 0.5 g L⁻¹ 时能抑制 II 型 5 α -还原酶,抑制率高达 61.65%。

在对药物功效性味归经分析发现,国家专利中药复方治疗 SA 的药物以补虚药为首,其次为清热药、活血化瘀药,侧面说明了 SA 治法以补虚扶正为主、清热活血化瘀为辅的原则。在性味归经方面,其药物四气以温、寒为主,五味以苦、甘为主,归经则高度集中于肝、肾二经。补虚药药味以“甘味”为主,四气兼有“温”性,体现了“扶正固本”的治疗思想。《黄帝内经》云:“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”。甘味能补、能和、能缓,温能升发、能通达。中医认为“发为血之余”“肾其华在发”的理论,高频药物中何首乌、当归,可补肝肾精血之亏虚,滋养毛囊。清热药药味以“苦味”为主,指出 SA “湿热上蒸”与“血热风燥”之标实。《黄帝内经》有云“热者寒之”,苦能燥湿、能泻下,寒能清热、能凉血,如高频药物中侧柏叶,性苦寒,清热凉血祛风生发;归经结果显示药物主要归肝、肾二经,中医理论认为,肾藏精,主骨生髓,其华在发,肝藏血,主疏泄,发为血之余,毛

发的荣润依赖于肝肾精血的濡养与肝气的调达,且精血同源互化,肝肾二者协同,共同维持毛发的生长与荣枯。由此可见,专利复方外用用药以归肝肾经为引经药,使药力直达病位;甘温补虚治其本,滋养精血以固发根;苦寒清热治其标,清热祛风除湿;同时辅以活血化瘀、通络开窍,兼用祛风湿药以升清阳、助药力。组方思想以“清补结合、标本兼顾、肝肾同调”,完整反映了 SA 的病机,也与中医内治 SA 治疗思想一致^[20]。高频药物关联规则分析结果显示,获得核心药物药对组成 10 组。药对“何首乌-当归-侧柏叶”“何首乌-人参-侧柏叶”支持度高,SA 的病机本于肝肾不足、精血亏虚,标于湿热上蒸、血热风燥,久病则瘀血阻络,故核心药对均以何首乌补肝肾、益精血、乌须发为主,当归辛温活血,侧柏叶苦寒清热燥湿,构成了“何首乌补虚固本、当归活血行血、侧柏叶清泻标热”之效,发挥“补泻兼施”功用;何首乌-人参-侧柏叶药对反应了气血互化在防脱生发治疗中的作用,人参,大补元气,《神农本草经》谓其“主补五脏,安精神,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”。人参助何首乌生化精血,并强固发根之摄纳之力,同时,再佐以侧柏叶清泻标热,防止人参、何首乌温补之力助长头皮湿热,构成“补中寓泻”药对。高频药物聚类分析结果显示,SA 药物 4 类组合中 C1 组(何首乌、侧柏叶、当归、人参、川芎、丹参、红花、生姜)益气养血、活血通络,与关联规则中“补泻兼施”配伍思想一致,何首乌、当归、人参补益精血、大补元气,以“扶正”;而川芎、丹参、红花活血化瘀,侧柏叶清热凉血,生姜温通经络、助药渗透,则“祛邪”;C2 组(苦参、花椒)是为“泻法”,功在清热燥湿、杀虫止痒,针对 SA “湿热”病邪,去油止痒、疏通毛窍;C3 组(黄芪、补骨脂、熟地黄)与 C6 组(墨旱莲、女贞子、生地黄)是“补法”的代表药对。C3 重在温补,黄芪益气固表,补骨脂温肾助阳,熟地黄滋阴补血,合用共同培补气血阴阳,C6 组中“二至丸”加生地黄,为滋阴凉血之品,专攻肝肾阴虚、虚火上炎所致 SA 脱发,能补益肝肾之阴,清解血分之热;C4 和 C5 组为单味药,C4 组中枸杞子味甘,滋补肝肾,益精养血,杨志波教授将枸杞子和熟地黄作为“壮发”药对^[21],桃仁味苦,活血祛瘀,作为活血专药,针对 SA 血瘀型。

综合高频药物频次、关联规则支持度排序及聚类分析结果,选取“何首乌-侧柏叶-当归”为治疗 SA

的核心药物组合。网络药理学结果发现,何首乌-侧柏叶-当归药物组合治疗 SA 的核心成分有 ω -羟基大黄素-8-甲醚、*N*-反式-阿魏酰酪胺、当归酯、苏齐内酯、苜蓿素/麦黄酮、扁柏脂素、金圣草黄素/柯伊利素、6-十一碳酮、木犀草素、桉树素。其中木犀草素、金圣草黄素、苜蓿素属于黄酮类成分,均来自何首乌。木犀草素通过部分吸收长波紫外线(UVA)和中波紫外线(UVB)辐射来抵御紫外线辐射,可以减少皮肤中的不良光生物效应,木犀草素还可抑制促炎介质[如白细胞介素(IL)-6、IL-17、TNF- α 和环氧化酶-2(COX-2)等],并调节核因子 κ B(NF- κ B)、Janus 激酶-信号转导子与转录激活子(JAK-STAT)信号通路^[22];金圣草黄素可显著降低脂多糖(LPS)激活的 RAW264.7 细胞炎症反应,减少细胞产生的一氧化氮和前列腺素 E₂,降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达^[23];苜蓿素可以通过抑制前列腺素(PG)等炎症介质,同样发挥抗炎作用^[24]。*N*-反式-阿魏酰酪胺、扁柏脂素属于苯丙素与木脂素类成分,*N*-反式阿魏酰酪胺来自何首乌,是一种具有活性的苯丙素类化合物,具备抗氧化、抗菌、抗黑色素生成及抗癌特性^[25];扁柏脂素为侧柏叶的成分,具有抗菌、抗炎、抗病毒活性^[26],两者合用或可达到抑制头皮球形马拉色菌激活 NF- κ B 通路促进毛囊周围纤维化^[27]。苏齐内酯(当归内酯)、桉树素(桉叶素)、6-十一碳酮、当归酯皆为当归的成分,苏齐内酯含有抗急性髓系白血病的贫血、感染的作用,具备抗炎功效^[28],桉树素具有驱虫、抗菌、抗炎的功效,广泛用于化妆品、药品中,可协助苯丙素与木脂素类成分发挥抗球形马拉色菌作用^[29],6-十一碳酮和当归酯关于抑制 SA 研究报导较少,但是二者对应 SA 的靶点多,且当归酯为当归中香料成分,研究发现其具有抗新型冠状病毒的作用^[30],后续可对此二者药理作用展开研究; ω -羟基大黄素-8-甲醚为何首乌中的蒽醌类物质,具有多种生物活性,包括免疫调节、抗癌、抗突变、抗菌、抗氧化等作用^[31],协助以上 9 种主要成分发挥抗 SA 的作用。PPI 网络构建及拓扑学分析得到节点度值靠前的关键靶点有 AKT1、TP53、ESR1、EGFR、IL-6 等。AKT1 作为相关丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一,可调控细胞凋亡与增殖,是 PI3K/Akt 通路的下游分子,其主要作用于毛囊新生再生^[32],并且作为胞外信号,AKT1 可通过 PIK3 成为 PI3K/Akt 通路的正向或负向调节因子,从而调控 AR 表达^[33];近来

研究发现,自噬在 SA 发生中发挥着重要作用^[34-35],TP53 为应激反应性转录因子,以转录依赖性和非依赖性方式参与调节自噬^[36];雌激素受体 α (ESR1) 是介导雌激素效应的关键蛋白,雌激素通过与局部的雌激素受体(ERs)结合影响毛囊生长,ESR1 编码 ER α ,是 ERs 亚型之一,且 ER α 在毛囊休止期表达量最高^[37],故 ESR1 通过影响毛囊生长期从而影响头发;EGFR 是一种重要的生长因子受体,两者在对促进血管生成、增强毛囊周围微循环、促进毛囊再生方面发挥着重要作用^[38];IL-6 是一种多效性的细胞因子,在急慢性炎症中均有表达,IL-6 通过抑制基质细胞增殖来抑制毛干伸长,从而导致毛囊退化^[39]。

GO 分析结果显示,何首乌-侧柏叶-当归药物组合主要通过影响蛋白磷酸化、激素与应激应答、改善头皮局部微循环、调节毛囊周围的神经-免疫-毛囊网络等生物学过程,达到治疗 SA 的目的。KEGG 分析结果提示,核心靶点主要富集在 PI3K-Akt、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、环磷酸腺苷(cAMP)、低氧诱导因子-1(HIF-1)等通路,PI3K/Akt 信号通路在细胞凋亡过程中发挥重要作用,激活 PI3K/Akt 可抑制细胞凋亡,根据研究发现,当阻断 PI3K/Akt 通路时,培养的毛囊再生也会被显著抑制,因此,激活 PI3K/Akt 通路以抑制毛囊细胞凋亡是治疗 SA 的潜在策略^[40];MAPK 信号通路是胞质溶胶中保守的丝氨酸蛋白激酶,传递应激信号促进细胞增殖,当 MAPK 信号通路被抑制,真皮乳头细胞的存活率和增殖率降低,并诱导毛囊的生长期缩短^[41];cAMP 信号通路为细胞内的第 2 信使通路,激活该通路可促进毛囊上皮细胞增殖^[42];HIF-1 通路被证实调控毛发再生过程,控制着真皮乳头的大小与形态^[43-44],当真皮乳头细胞缺氧时,HIF 刺激可通过调节新血管形成和再生发挥作用^[45],相当于中医“活血化瘀”的治则。分子对接结果中,6-十一碳酮与 AKT1、TP53 等核心靶点的结合能较弱($>-20.93 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$),可能是因其并非强效抑制单一靶点,而是发挥多成分-多靶点的协同作用特点^[46-47],与网络药理学中的“多靶点微扰”理论相呼应,通过微弱调节多个关键节点,共同调控疾病网络^[48-49],从而在整体上协同其他成分应对 SA 这一多因素疾病。

本研究通过数据挖掘发现,治疗 SA 的核心治法为补益精血、清热凉血与活血化瘀,找出以何首乌-侧柏叶-当归为代表的核心药物组合及其配伍规

律,体现了中医“标本兼治、扶正祛邪”的整体观念。网络药理学研究从现代科学层面阐释了其多成分、多靶点、多通路的作用特点,通过木犀草素、阿魏酰酪胺、扁柏脂素等关键成分,协同作用于 AKT1、TP53、IL-6、AR 等核心靶点,共同调控 PI3K-Akt、MAPK、HIF-1 等关键信号通路,形成一个涵盖抗炎、调节激素水平、改善毛囊微循环、促进毛囊细胞增殖与抑制凋亡在内的综合作用网络,最后,分子对接结果初步验证了关键成分与核心靶点之间具有良好的结合活性,为上述网络预测结果提供了结构生物学层面的证据支持。然而,本研究存在一定的局限性,其一,数据挖掘所纳入的方剂均来自于国家专利数据库,虽具代表性,但仍可能未涵盖所有临床常用外用复方,存在一定选择偏倚;其二,网络药理学分析基于公共数据库与预测工具,虽经分子对接初步验证,但仍缺乏体内外实验对关键靶点与通路进行功能确认。尽管存在上述局限,但本研究整合了数据挖掘、网络药理学与分子对接方法,从用药规律到现代分子机制进行了初步探索,不仅为阐释国家专利中药外用制剂治疗 SA 的科学原理提供了新的证据和视角,也为后续相关新药的研发与优化奠定了坚实的理论基础与方向指引。未来仍需通过实验研究及临床试验进一步验证相关发现,推动中药外用治疗 SA 的现代化进程

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Oiwoh S O, Enitan A O, Adegbosin O T, et al. Androgenetic alopecia: A review [J]. Niger Postgrad Med J, 2024, 31(2): 85-92.
- [2] 王志彦, 张娜, 赖燕彬. 雄激素性脱发的发病机制以及药物治疗进展 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(6): 1032-1043.
Wang Z Y, Zhang N, Lai Y B. Pathogenesis and advances in drug therapy aspects of androgenetic alopecia [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2025, 42(6): 1032-1043.
- [3] Gupta A K, Talukder M, Williams G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia [J]. J Dermatolog Treat, 2022, 33(7): 2946-2962.
- [4] 彭丽媛. 脱发的古代文献研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
Peng L Y. Research on ancient literature of hair loss [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2020.
- [5] 中国药典 [S]. 三部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume III. 2020
- [6] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 第 9 卷. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 1-533.
Editorial Committee of Chinese Materia Medica, National Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica [M]. Volume 9. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999: 1-533.
- [7] 钟赣生. 中药学 [M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016. 1-485.
Zhong G S. Traditional Chinese Pharmacy [M]. Fourth Edition. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2016. 1-485.
- [8] 刘思序, 郑蓉, 廖雨洁, 等. 雄激素性脱发相关靶点研究进展 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(1): 26-28.
Liu S X, Zheng R, Liao Y J, et al. Research progress of androgen alopecia related targets [J]. Chin J Aesthetic Plast Surg, 2022, 33(1): 26-28.
- [9] 胡虹, 赖莉, 王淑美, 等. 超滤亲和质谱结合分子对接探讨丹参活血化瘀功效成分群的显效形式 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7217-7229.
Hu H, Lai L, Wang S M, et al. Ultra-filtration affinity mass spectrometry coupled with molecular docking to explore effective form of blood-activating and stasis-resolving active ingredient group in *Salvia miltiorrhiza* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(21): 7217-7229.
- [10] 王俊亮, 梁佩华, 马学莉, 等. 基于网络药理学、分子对接和细胞实验验证探讨西黄丸抗乳腺增生作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(4): 41-49.
Wang J L, Liang P H, Ma X L, et al. Exploring therapeutic mechanism of Xihuang Wan for hyperplasia of mammary glands based on network pharmacology, molecular docking, and cell experiments [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, 32(4): 41-49.
- [11] 吴师机. 理渝骈文: 新校版 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006.
Wu S J. Li Yue Pian Wen: Newly Revised Edition [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2006.
- [12] 卢多逊. 开宝本草: 辑复本 [M]. 尚志钧, 辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998. 253.
Lu D X. Kaibao Bencao: Reconstructed Edition [M]. Hefei: Anhui Science & Technology Publishing House, 1998. 253.
- [13] Lao Z Z, Fan Y H, Huo Y H, et al. Physcion, a novel inhibitor of 5 α -reductase that promotes hair growth *in vitro* and *in vivo* [J]. Arch Dermatol Res, 2022, 314(1): 41-51.
- [14] 张瑞峰, 曾阳, 刘力宽, 等. 侧柏叶的化学成分与药理

- 学作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(4): 53-56.
- Zhang R F, Zeng Y, Liu L K, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Platycladus orientalis* leaves [J]. Chin Wild Plant Resour, 2021, 40(4): 53-56.
- [15] 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.
- 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.
- [16] 宋继权, 刘静, 刘胜武, 等. 当归多糖对头皮毛囊体外培养的影响 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2007, 23(11): 960-962.
- Song J Q, Liu J, Liu S W, et al. Effect of Angelica polysaccharide on human scalp hair growth *in vitro* [J]. China J Lepr Skin Dis, 2007, 23(11): 960-962.
- [17] 高合意, 雷登凤, 程树军, 等. 当归提取物对毛发生长作用的体外与体内研究 [J]. 日用化学工业, 2020, 50(12): 867-874.
- Gao H Y, Lei D F, Cheng S J, et al. Study on the effects of *Angelica sinensis* on hair growth *in vitro* and *in vivo* [J]. China Surfactant Deterg Cosmet, 2020, 50(12): 867-874.
- [18] 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.
- [19] 邓桂球, 张蓓, 孔秀娟, 等. 红花提取物对 I 型及 II 型 5 α -还原酶的抑制活性研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(14): 17-19, 20.
- Deng G Q, Zhang B, Kong X J, et al. Inhibitory effect of *Carthamus tinctorius* L. extract on Type I and II 5 α -reductase activity [J]. China Pharm, 2015, 24(14): 17-19, 20.
- [20] 朱琳, 李媛媛, 范香山, 等. 中药何首乌及其复方治疗脂溢性脱发的研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2025, 33(20): 97-100.
- Zhu L, Li Y Y, Fan X S, et al. Research progress of *Polygonum multiflorum* Thunb and its compound in the treatment of seborrheic alopecia [J]. China's Naturopathy, 2025, 33(20): 97-100.
- [21] 陈雅雯, 张珊珊, 蒋茂林, 等. 杨志波教授基于“乙癸同源”理论治疗肝肾不足型雄激素性脱发经验 [J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(6): 98-100.
- Chen Y W, Zhang S S, Jiang M L, et al. Professor Yang Zhibo's experience in treating androgenic alopecia of liver and kidney deficiency based on the theory of "homology of yigui" [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2024, 43(6): 98-100.
- [22] Gendrisch F, Esser P R, Schempp C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation [J]. BioFactors, 2021, 47(2): 170-180.
- [23] Zhang K, Bai Y P, Song T, et al. In vivo and in vitro evidence of protective effects of a natural flavone on rat myocardial ischemia-reperfusion and hypoxia-reoxygenation injuries [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2013, 18(1): 31-36.
- [24] Shalini V, Jayalekshmi A, Helen A. Mechanism of anti-inflammatory effect of tricetin, a flavonoid isolated from Njavara rice bran in LPS induced hPBMCs and carrageenan induced rats [J]. Mol Immunol, 2015, 66(2): 229-239.
- [25] Jiang Y Y, Yu L L, Wang M H. N-trans-feruloyltyramine inhibits LPS-induced NO and PGE2 production in RAW 264.7 macrophages: Involvement of AP-1 and MAP kinase signalling pathways [J]. Chem Biol Interact, 2015, 235: 56-62.
- [26] Marcotullio M, Pelosi A, Curini M. Hinokinin, an emerging bioactive lignan [J]. Molecules, 2014, 19(9): 14862-14878.
- [27] 陈攀存, 王慧, 代余多, 等. 头皮微生态与雄激素性脱发的相关性研究进展 [J]. 海南医学, 2025, 36(18): 2726-2731.
- Chen P C, Wang H, Dai Y D, et al. Research progress on the correlation between scalp microbiota and androgenetic alopecia [J]. Hainan Med J, 2025, 36(18): 2726-2731.
- [28] 李晨, 王中华. 基于网络药理学和分子对接技术探究夏麻化浊颗粒治疗缺血性脑中风的机制研究 [J]. 天津药学, 2024, 36(6): 41-49.
- Li C, Wang Z H. Based on network pharmacology and molecular docking technology, the mechanism of Xiama Huazhuo Granule in treating ischemic stroke was explored [J]. Tianjin Pharm, 2024, 36(6): 41-49.
- [29] 匙占库, 文孟良, 赵江源, 等. 桉叶素生物合成研究进展 [J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(11): 92-102.
- Shi Z K, Wen M L, Zhao J Y, et al. Recent advances in biosynthesis of 1, 8-cineole [J]. China Biotechnol, 2018, 38(11): 92-102.
- [30] Zhang J J, Shen X, Yan Y M, et al. Discovery of anti-SARS-CoV-2 agents from commercially available flavor via docking screening [Z]. Center for Open Science, 2020.

- [31] 周灿, 姚淼, 司海倩, 等. 十堰地区何首乌不同生长期主要活性成分的分布及含量变化 [J]. 华中农业大学学报, 2021, 40(6): 35-42.
Zhou C, Yao M, Si H Q, et al. Distribution and content changes of main active components of *Polygonum multiflorum* Thunb. in different growth periods in Shiyan of Hubei Province [J]. J Huazhong Agric Univ, 2021, 40(6): 35-42.
- [32] Chen Y, Fan Z M, Wang X X, et al. PI3K/Akt signaling pathway is essential for de novo hair follicle regeneration [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 144.
- [33] Sun M, Yang L, Feldman R I, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway by androgen through interaction of p85 α , androgen receptor, and src [J]. J Biol Chem, 2003, 278(44): 42992-43000.
- [34] Liu W W, Li K T, Wang G F, et al. Impairment of autophagy may be associated with follicular miniaturization in androgenetic alopecia by inducing premature catagen [J]. J Dermatol, 2021, 48(3): 289-300.
- [35] Xiong J C, Liu Z X, Jia L L, et al. Bioinspired engineering ADSC nanovesicles thermosensitive hydrogel enhance autophagy of dermal papilla cells for androgenetic alopecia treatment [J]. Bioact Mater, 2024, 36: 112-125.
- [36] Xu X D, Wang H L, Liu S S, et al. TP53-dependent autophagy links the ATR-CHEK1 axis activation to proinflammatory VEGFA production in human bronchial epithelial cells exposed to fine particulate matter (PM2.5) [J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1832-1848.
- [37] Rhie A, Son H Y, Kwak S J, et al. Genetic variations associated with response to dutasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia [J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222533.
- [38] 杨晓双. 浓缩生长因子在雄激素性脱发中的治疗进展 [J]. 中国美容医学, 2021, 30(2): 179-183.
Yang X S. Application of concentrated growth factors in treatment of androgenetic alopecia [J]. Chin J Aesthetic Med, 2021, 30(2): 179-183.
- [39] Kwack M H, Ahn J S, Kim M K, et al. Dihydrotestosterone-inducible IL-6 inhibits elongation of human hair shafts by suppressing matrix cell proliferation and promotes regression of hair follicles in mice [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(1): 43-49.
- [40] Zhang X S, Zhou D M, Ma T F, et al. Vascular endothelial growth factor protects CD200-rich and CD34-positive hair follicle stem cells against androgen-induced apoptosis through the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in patients with androgenic alopecia [J]. Dermatol Surg, 2020, 46(3): 358-368.
- [41] Lu Q M, Gao Y, Fan Z M, et al. Amphiregulin promotes hair regeneration of skin-derived precursors via the PI3K and MAPK pathways [J]. Cell Prolif, 2021, 54(9): e13106.
- [42] 郁枫. 外源性 cAMP 对毛囊及培养毛囊细胞的影响 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2001.
Yu F. Effects of exogenous cAMP on hair follicles *in vivo* and cultured hair follicle cells *in vitro* [D]. Chongqing: Army Medical University, 2001
- [43] Yum S, Jeong S, Kim D, et al. Minoxidil induction of VEGF is mediated by inhibition of HIF-prolyl hydroxylase [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 53.
- [44] Imamura Y, Tomita S, Imanishi M, et al. HIF-2 α /ARNT complex regulates hair development via induction of p21Waf1/Cip1 and p27Kip1 [J]. FASEB J, 2014, 28(6): 2517-2524.
- [45] Pagani A, Aitzetmüller M M, Brett E A, et al. Skin rejuvenation through HIF-1 α modulation [J]. Plast Reconstr Surg, 2018, 141(4): 600e-607e.
- [46] Zhang R Z, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [47] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [48] Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery [J]. J Med Chem, 2014, 57(19): 7874-7887.
- [49] Hopkins A L. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(11): 682-690.

[责任编辑 齐静雯]