

基于网络药理学和蛋白模块探讨培土清心颗粒治疗特应性皮炎的作用机制

秦爽¹, 莫秀梅², 陈达灿²(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

摘要: **目的** 运用网络药理学和蛋白模块方法探讨培土清心颗粒治疗特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)的作用机制。**方法** 基于中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)和 BATMAN-TCM 数据库获取培土清心颗粒化学成分及其对应靶点, 通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库筛选特应性皮炎疾病靶点。使用 String 数据库构建蛋白相互作用(PPI)网络; 使用 Cytoscape 软件绘制培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络图, 使用 Network Analyzer 工具对网络进行拓扑属性分析; 以插件 ClusterMaker 对靶点进行模块化分解, 并使用 DAVID 数据库进行基因百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 得到培土清心颗粒治疗特应性皮炎活性成分 185 个, 靶点 125 个, 重要活性成分包括槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素等; 重要靶点包括 PTGS2、CXCL8、IL-10、CCL2 等; PPI 网络模块化分析结果显示, 125 个靶点主要分为 3 个模块, KEGG 通路富集方面, 模块一内靶点 KEGG 通路主要与特应性皮炎免疫系统、炎症反应相关; 模块二内靶点 KEGG 通路主要与细胞增殖、分化、凋亡相关; 模块三内靶点 KEGG 通路与代谢密切相关。**结论** 培土清心颗粒可能通过抗炎、调节免疫、调控细胞凋亡以及调节氨基酸代谢以达到治疗特应性皮炎的目的。

关键词: 培土清心颗粒; 特应性皮炎; 网络药理学; 蛋白模块; 信号通路; 抗炎; 免疫调节; 细胞; 凋亡; 氨基酸代谢

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2021)02-0191-09

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.02.006

Study on the Mechanism of *Peitu Qingxin* Granules in the Treatment of Atopic Dermatitis Based on Network Pharmacology and Protein Module

QIN Shuang¹, MO Xiumei², CHEN Dacan²(1. Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Peitu Qingxin* granules in the treatment of atopic dermatitis (atopic dermatitis, AD) by means of network pharmacology and protein module. **Methods** The chemical constituents and corresponding targets of *Peitu Qingxin* granules were obtained based on the traditional Chinese medicine system pharmacology database and analysis platform(TCMSP) and BATMAN-TCM database, and the disease targets of AD were screened by GeneCards, OMIM and DisGeNET databases. String database was used to construct protein interaction(PPI) network. Cytoscape software was used to draw the potential active component-target-disease network map of *Peitu Qingxin* granules. We analyzed the topological properties of the network by NetworkAnalyzer tool. Then, plug-in ClusterMaker was used to modularize the targets, and DAVID database was used for Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes(KEGG) pathway enrichment analysis. **Results** 185 active components and 125 targets of *Peitu Qingxin* granules were obtained. Quercetin, luteolin, kaempferol and wogonin were the main ingredients in *Peitu Qingxin* granules. And the key targets were PTGS2, CXCL8, IL-10 and CCL2. The results of PPI network modularization analysis showed that the 125 targets were mainly divided into three modules. In the aspect of KEGG

收稿日期: 2020-07-04

作者简介: 秦爽, 女, 博士, 研究方向: 中医药治疗变态反应性皮肤病研究。Email: 947391782@qq.com。通信作者: 陈达灿, 男, 主任医师, 研究方向: 中医药治疗变态反应性皮肤病研究。Email: 4910702@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774307); 广东省中医药防治难治性慢病重点实验室(中医二院[2019]78号, 2018B030322012)。

pathway enrichment, targets are mainly related to AD immune system and inflammation in module one, the pathways of module two targets are mainly related to cell proliferation, differentiation and apoptosis, and targets are closely related to metabolism in module three. **Conclusion** *Peitu Qingxin* granules may treat AD by anti-inflammation, regulating immunity, regulating apoptosis and regulating amino acid metabolism.

Keywords: *Peitu Qingxin* granules; atopic dermatitis; network pharmacology; protein module; signal pathway; anti-inflammatory; immunomodulatory; cells; apoptosis; amino acid metabolism

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种常见的慢性、炎症性、复发性皮肤病,临床以皮肤干燥、皮炎改变及剧烈瘙痒为特点。在过去几十年中,特应性皮炎的发病率明显增加,尤其儿童发病率高达10%~20%^[1],且该病终生患病率高达34.1%^[2],整个病程跨越儿童期、青少年期直至成年期,给患者带来持久的生理和心理的双重损害,严重影响患者生命质量。现代医学认为本病与遗传、免疫、感染、屏障功能等相关,治疗主要是抗炎抗过敏、调节免疫、恢复皮肤屏障等,但疗效均有局限性。中医学中特应性皮炎属于“四弯风”范畴,现代医家对特应性皮炎的辨证分型虽存在一定争议,但在病机方面多认同该病与心、脾两脏关系最为密切,故清心火,健脾胃是临床特应性皮炎主要治法之一^[3]。

培土清心颗粒是广东省中医院皮肤科针对特应性皮炎研发的中药颗粒剂,其理论基础来源于陈达灿教授临证治疗特应性皮炎凝练的培土清心法。临床实践证明,培土清心颗粒能有效改善特应性皮炎患者皮损严重程度、控制瘙痒、提高生活质量^[4]。该制剂由白术、连翘、白茅根、太子参、薏苡仁、山药、珍珠粉、白鲜皮、甘草9味中药组成,全方紧扣病机,轻灵平正,清而不伤正,养而不留邪,共奏健脾清心,祛风止痒之功,主要用于心火脾虚型特应性皮炎。前期动物实验^[5-8]发现,培土清心颗粒可降低 DNCB 介导的肥大细胞诱导,减轻耳背皮肤炎症细胞的浸润,降低特应性皮炎小鼠脾脏 Th2 细胞的表达,刺激调节性 B 细胞增殖,从而抑制炎症反应,调节免疫平衡,改善病情。特应性皮炎的病机十分复杂,中药复方治疗存在多途径、多靶点、多效性等特点,故为进一步探索培土清心颗粒治疗特应性皮炎的作用机制,本研究基于网络药理学和模块分析对其主要有效成分、重要作用靶点、信号通路等方面进行分析。

1 材料和方法

1.1 培土清心颗粒潜在活性成分及靶点的筛选 通过

检索中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)收集培土清心颗粒中(除珍珠粉外)每味中药的化合物成分;设置 ADME 参数,以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 进行筛选,得到潜在活性成分;检索潜在活性成分的靶点蛋白,并在 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将预测出的靶点蛋白名转换为基因名。检索 BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)收集珍珠粉的化合物成分及靶点蛋白,合并数据即得到培土清心颗粒潜在活性成分的预测作用靶点。

1.2 特应性皮炎疾病靶点的获取 以“atopic dermatitis”“dermatitis, atopic”为检索词分别在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)中进行检索,对获取的结果整合、去除重复后得到特应性皮炎的疾病靶点。

1.3 培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络的构建及拓扑分析 将培土清心颗粒潜在活性成分的预测作用靶点与特应性皮炎疾病靶点导入 OmicShare 平台(<https://www.omicshare.com>)进行映射,得到培土清心颗粒治疗特应性皮炎的潜在作用靶点。将其与上述活性成分导入网络图像可视化软件 Cytoscape 3.7.1 中,绘制培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络图。然后用 Network Analyzer 插件对网络进行拓扑分析,通过自由度(Degree)、介数(Betweenness Centrality)、接近中心性(Closeness Centrality)对活性成分的重要性进行评估。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建及拓扑分析 将培土清心颗粒治疗特应性皮炎的潜在作用靶点导入 String 数据库(<https://string-db.org/>),物种设置为“Homo sapiens”,阈值设置为“medium confidence=0.9”,构建培土清心颗粒治疗特应性皮炎的靶点蛋白相互作用(PPI)网络。

1.5 蛋白模块分解及拓扑分析 运用 Cytoscape 软件

中的 clusterMaker 插件将培土清心颗粒治疗特应性皮炎的潜在靶点进行模块化分解, 然后利用 Network Analyzer 插件对网络进行拓扑分析, 通过自由度 (Degree)、介数 (Betweenness Centrality)、接近中心性 (Closeness Centrality) 对各模块靶点的重要性进行评估。

1.6 基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析 将各个模块的靶蛋白导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 分别进行 KEGG 通路富集分析, 然后将 KEGG 通路富集信息导入 OmicShare 平台绘制四维气泡图进行展示, 通过对不同模块基因的富集分析预测培土清心颗粒治疗特应性皮炎的可能机制。

2 结果

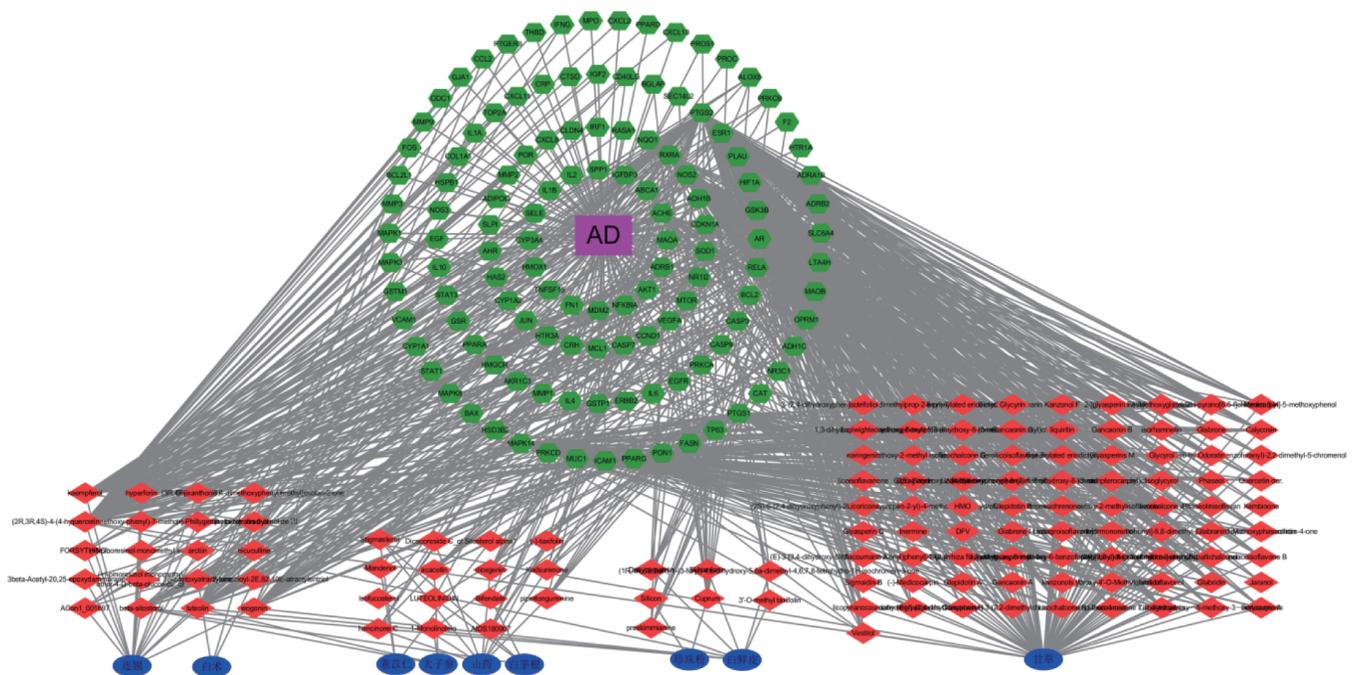
2.1 培土清心颗粒潜在活性成分收集及靶点预测结果 按口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$, 类药性 (DL) ≥ 0.18 筛选后, 共得到培土清心颗粒潜在活性成分 185 个 (白术 7 个, 连翘 23 个, 白茅根 4 个, 太子参 8 个, 薏苡仁 9 个, 山药 16 个, 珍珠粉 8 个, 白鲜皮 18 个, 甘草 92 个), 将上述潜在活性成分逐一对应靶点并在 Uniprot 数据库中转成基因名, 共得到 263 个靶点, 即培土清心颗粒潜在活性成分的预测作用靶点。

2.2 特应性皮炎疾病靶点收集结果 在 GeneCards、

OMIM、DisGeNET 数据库中分别检索到 1 256、36、483 个疾病靶点, 整合数据、去除重复后共得到 1 387 个靶点。

2.3 培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络构建和分析结果 将 263 个活性成分预测作用靶点与 1 387 个特应性皮炎疾病靶点导入 OmicShare 平台进行映射, 得到活性成分-疾病交集靶点 125 个, 即培土清心颗粒治疗特应性皮炎的潜在作用靶点。将潜在活性成分和靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件构建培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络, 见图 1。图中培土清心颗粒包含众多潜在活性成分, 一个潜在活性成分可对应多个靶点, 特应性皮炎对应众多靶点, 一个靶点也可与多个潜在活性成分相对应, 充分体现培土清心颗粒治疗特应性皮炎的作用机制是多成分、多靶标、多通路的特点。根据拓扑学指标自由度 (Degree)、介数 (Betweenness Centrality)、接近中心性 (Closeness Centrality) 的大小对潜在活性成分进行筛选, 共得到 11 个重要活性成分, 分别是槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、芒柄花素、甘草查尔酮 A、灯盏花素和豆甾醇, 推测可能是培土清心颗粒治疗特应性皮炎的关键化合物, 详细信息见表 1。

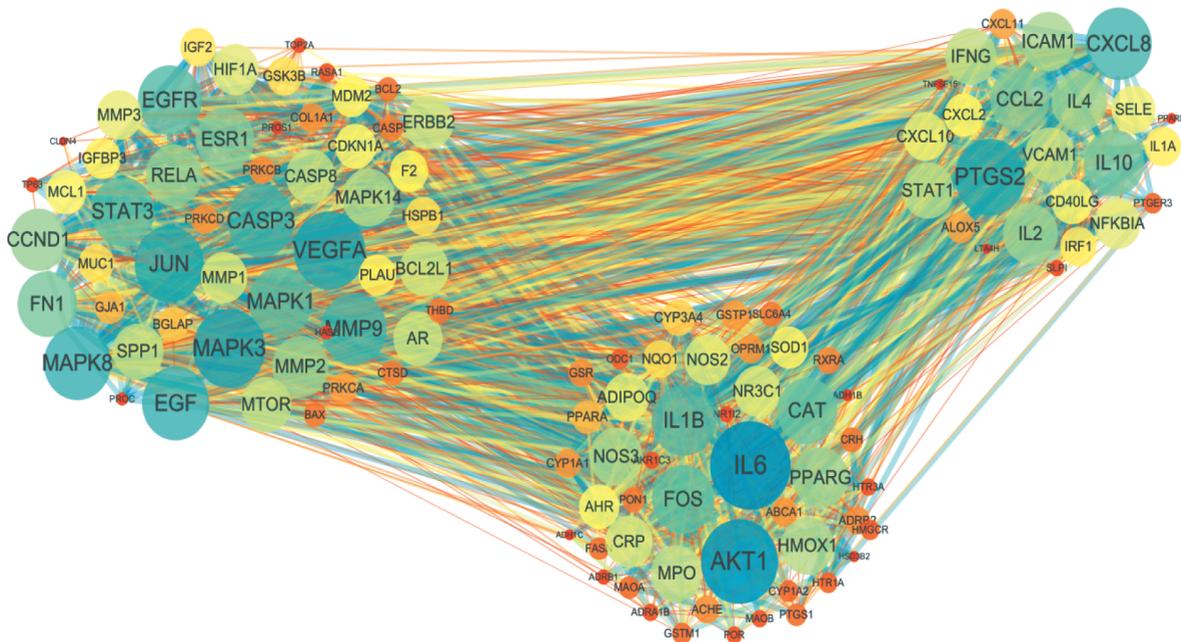
2.4 PPI 网络构建结果 将培土清心颗粒治疗特应性



注: 紫色节点代表疾病; 绿色节点代表靶点; 红色节点代表活性成分; 蓝色节点代表培土清心颗粒中按、君、臣、佐、使组合的中药

图 1 培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络

Figure 1 Potential active ingredients-targets-disease network of Peitu Qingxin granules



注：节点代表蛋白。节点大小和颜色由 Degree 值决定，值越大则节点越大，节点颜色接近于蓝色；节点之间连接线的粗细和大小由 combined score 值决定，值越大边越粗，边的颜色越接近于蓝色

图 3 培土清心颗粒治疗特应性皮炎靶蛋白模块分解

Figure 3 Modular decomposition of target protein of *Peitu Qingxin* granules in the treatment of AD

靶点在各个模块中具有核心地位，提示这些靶点在培土清心颗粒治疗特应性皮炎作用机制中具有重要意义，详细信息见表 2。

2.6 基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析结果 分别对 3 个模块内的靶点进行 KEGG 通路富集分析，设定阈值 $P < 0.05$ 。结果模块一靶点共得到 KEGG 信号通路 55 条，主要富集在疾病及相关信号通路上，如 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、T 细胞受体信号通路、趋化因子信号通路、干扰素 γ 信号转导、细胞因子网络、疟疾、利什曼病、甲型流感、炎症

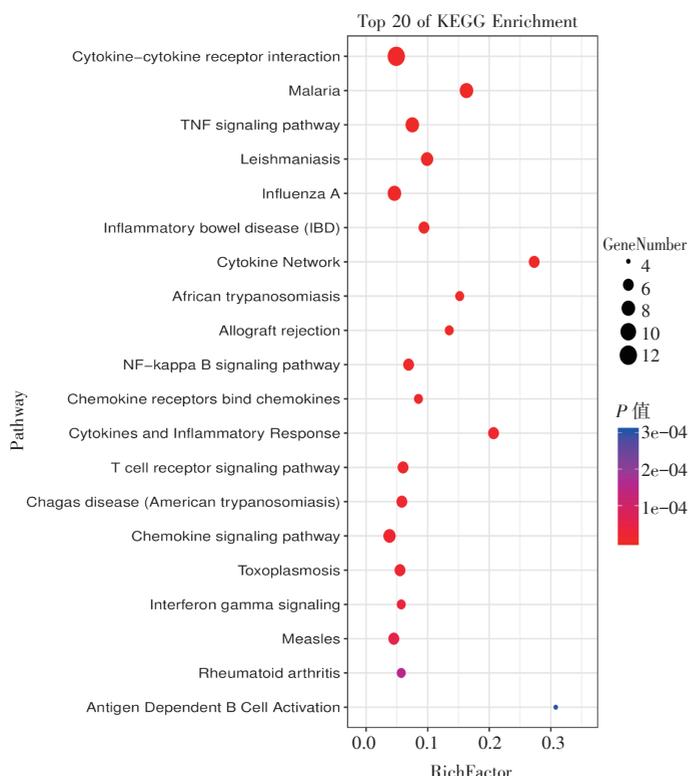
性肠病等，根据 P 值排序取前 20 条通路进行绘图分析(图 4)；模块二靶点共得到 KEGG 信号通路 220 条，主要富集在癌症及相关信号通路上，如 HIF-1 信号通路、ErbB 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路、促性腺激素释放激素信号通路、催乳素信号通路等，根据 P 值排序取前 20 条通路进行绘图分析(图 5)；模块三靶点共得到 KEGG 信号通路 51 条，主要富集在代谢及相关信号通路上，如药物代谢-细胞色素 P450、HIF-1 信号通路、色氨酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、酪氨酸代谢、5-羟色胺能突触、核受体转录途径等，根据 P 值排序取前 20 条通路进行绘图分析(图 6)。KEGG 通路富集分析结果显示，培土清心颗粒活性成分靶点分布在不同的通路上，提示培土清心颗粒可以通过多通路协调发挥治疗作用。

表 2 培土清心颗粒治疗特应性皮炎各蛋白模块关键靶点信息
Table 2 Key Target Information of protein Modules of AD treated with *Peitu Qingxin* granules

序号	靶点	模块	自由度	介数	接近中心性
1	PTGS2	1	80	0.030 2	0.741 0
2	CXCL8	1	74	0.016 4	0.715 1
3	IL-10	1	66	0.008 9	0.679 6
4	CCL2	1	64	0.006 7	0.672 1
5	MAPK3	2	83	0.029 6	0.754 6
6	VEGFA	2	82	0.024 9	0.750 0
7	JUN	2	79	0.021 5	0.736 5
8	IL-6	3	95	0.051 7	0.814 6
9	AKT1	3	90	0.035 1	0.788 5
10	IL1B	3	72	0.015 9	0.706 9

3 讨论

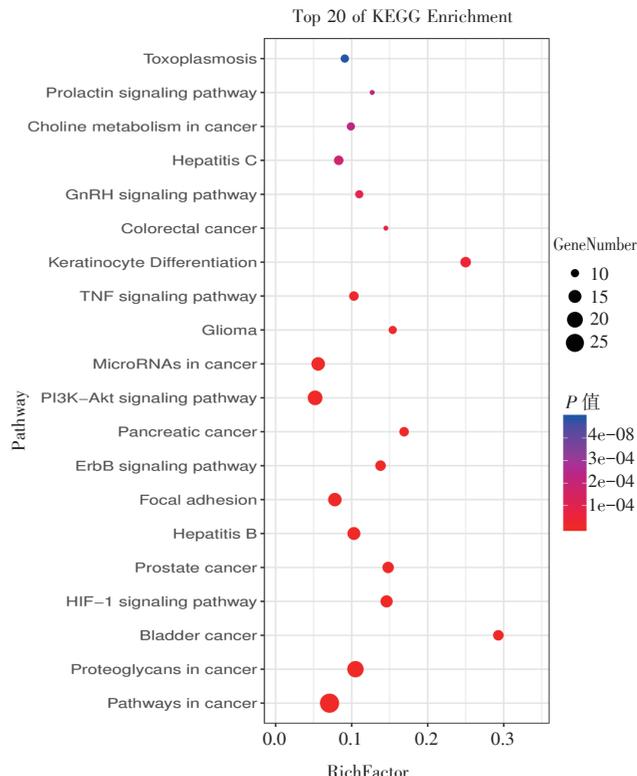
培土清心颗粒潜在活性成分-靶点-疾病网络拓扑学分析显示，槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、 β -谷甾醇、芒柄花素、甘草查尔酮 A、灯盏花素和豆甾醇可能是培土清心颗粒治疗特应性皮炎作用的关键化合物。研究^[9]表明，槲皮素具有很强的抗炎能力，能通



注：气泡图中 Y 轴代表通路名称；X 轴代表富集因子。气泡面积大小表示目标基因集中属于这个通路的基因数量；气泡颜色越红则富集越明显，P 值越小

图 4 模块一靶点的 KEGG 分析结果气泡图

Figure 4 Bubble diagram of KEGG analysis in module 1



注：气泡图中 Y 轴代表通路名称；X 轴代表富集因子。气泡面积大小表示目标基因集中属于这个通路的基因数量；气泡颜色越红则富集越明显，P 值越小

图 5 模块二靶点的 KEGG 分析结果气泡图

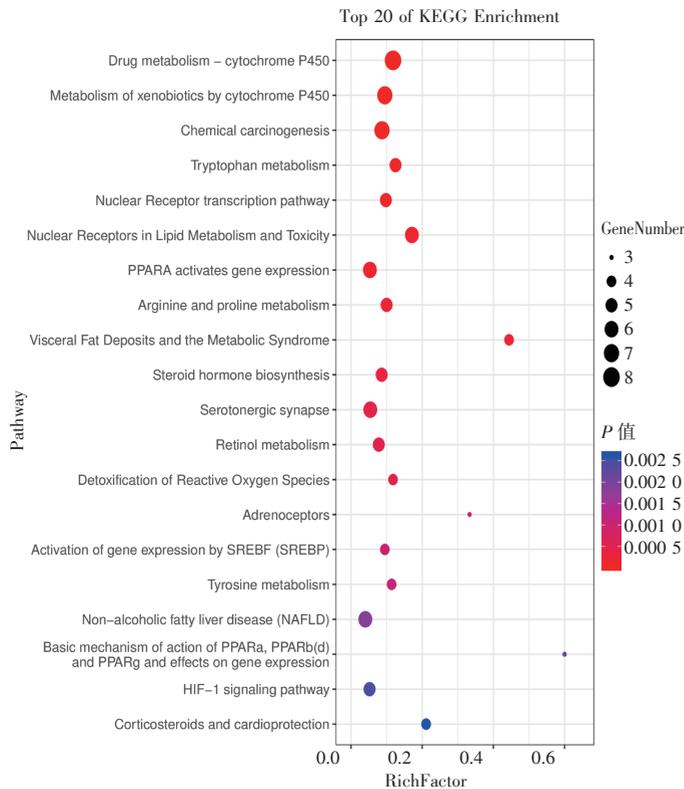
Figure 5 Bubble diagram of KEGG analysis in module 2

过诱导 Th1 衍生的细胞因子 IFN- γ 和抑制 Th-2 衍生的细胞因子 IL-4 发挥有益免疫刺激作用。木犀草素可降低血清 IgE 和 IL-4 水平，减少表皮水分流失并增加皮肤水分，在皮肤中表现出较强的抗异位性皮炎活性^[10]。柚皮素能明显抑制特应性皮炎小鼠 M1 样巨噬细胞表型、HMGB1 级联反应和炎症细胞因子水平，通过将 M1 表型转换为 M2 表型，激活抗炎基因表达^[11]。甘草查尔酮 A 在体内外均能明显下调 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平，发挥有效的抗炎作用^[12]。其他化合物如山奈酚^[13-14]、汉黄芩素^[15]、芒柄花素^[16]虽被证明有有效的抗炎特性，但在特应性皮炎中的研究较少。而 β -谷甾醇、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、灯盏花素和豆甾醇对特应性皮炎的治疗作用尚未得到证实，这为培土清心颗粒治疗特应性皮炎的作用机制给出了新的化合物预测。

模块分解及拓扑学分析结果显示，培土清心颗粒主要通过 PTGS2、CXCL8、IL-10、CCL2、MAPK3、VEGFA、JUN、IL-6、AKT1、IL-1 β 等靶点达到治

疗特应性皮炎作用。PTGS2 在炎症中起重要作用，是特应性皮炎的重要基因靶点^[17]；IL-6 通过 T 细胞上的单核细胞聚集、血管增生和抗凋亡功能放大慢性炎症过程环路^[18-20]，在特应性皮炎慢性期表达水平升高；IL-10 限制炎症反应，调节 T 淋巴细胞，在特应性皮炎急性期表达升高^[21-22]；AKT1 活性或表达的丧失能导致角质形成细胞微丝聚集蛋白加工减少，使特应性皮炎皮肤屏障功能受损^[23]；IL-1 β 促进表达 IL-1R1 的肥大细胞过度活化，在皮肤屏障受损小鼠慢性特应性皮炎样炎症中起关键作用^[24]；而 CXCL8^[25]、CCL2^[26]、VEGFA^[27]、JUN^[28]均在特应性皮炎中检测到高表达，被证实是特应性皮炎的重要靶点；但其他关联性较高的靶点如 MAPK3 在特应性皮炎中的作用和地位尚未得到确切的证实。上述基因可能是培土清心颗粒发挥治疗特应性皮炎作用的重要靶点，这给培土清心颗粒治疗特应性皮炎作用机制的研究提供了进一步的方向。

网络模块化分析有助于深入挖掘中药复方治疗疾



注：气泡图中 Y 轴代表通路名称；X 轴代表富集因子。气泡面积大小表示目标基因集中属于这个通路的基因数量；气泡颜色越红则富集越明显，P 值越小

图 6 模块三靶点的 KEGG 分析结果气泡图

Figure 6 Bubble diagram of KEGG analysis in module 3

病的途径和通路。本研究结果表明，培土清心颗粒治疗特应性皮炎作用靶点主要分为 3 个模块。模块一内靶点 KEGG 通路主要与特应性皮炎免疫系统、炎症反应相关。如培土清心颗粒治疗特应性皮炎的交集基因有 7 个富集在 NF-κB 信号通路上，该通路具有抗凋亡作用，可被炎症、自身免疫性疾病、感染和癌症激活^[29]，当特应性皮炎炎症过程建立后，细胞因子与附近的血管内皮细胞受体结合，就会导致 NF-κB 信号级联激活^[30]，促进大量炎症因子表达。有研究证明，通过灭活核因子-κB^[31]或阻断 NF-κB 信号通路^[32]可以改善特应性皮炎症状。而槲皮素能通过增加过氧化物酶体和增殖物激活因子受体 c (PPARγ) 的活性，从而拮抗 NF-κB 或激活蛋白-1 (AP-1) 转录激活炎症基因，进而间接预防炎症^[9]。甘草查尔酮 A 能通过抑制 NF-κB 活化以剂量依赖的方式发挥抗炎作用^[12]。T 细胞受体信号通路、干扰素 γ 信号转导以及趋化因子信号通路均与特应性皮炎炎症与免疫反应密切相关。模块二内靶点 KEGG 通路主要与细胞增殖、分化、凋亡相关。

PI3K-Akt 信号通路及 ErbB 信号通路^[33]均参与并调控细胞增殖、分化、凋亡等活动，富集在 PI3K-Akt 信号通路上的交集基因有 20 个，其中 EGFR 和 ErbB2 在一项全基因组研究中显示在特应性皮炎病变皮肤中表达降低，结论提示 EGFR 的抑制可能通过调节炎症趋化因子参与特应性皮炎的发病^[34]；通过下调 PI3K/AKT 的下游信号通路可抑制肥大细胞衍生的过敏性炎症反应^[35]。研究^[36]发现，木犀草素通过抑制 PI3K/AKT 途径，在减轻脂多糖诱导的炎症级联反应中发挥重要作用。HIF-1 信号通路在生物发育、代谢、贫血、损伤修复等生理和病理生理过程中具有重要生物学意义^[37]，在过敏性皮炎中，通过下调 HIF-1α 的表达可修复紧密连接^[38]。模块三内靶点 KEGG 通路与代谢密切相关，尤其是氨基酸的代谢如色氨酸、精氨酸、脯氨酸、酪氨酸密切相关。有研究^[39]发现在 IgE 正常的特应性皮炎儿童中氨基酸代谢异常，尤其是精氨酸明显减少，而精氨酸是一氧化氮(NO)的前体，NO 是神经传递、炎症和免疫反应的信号分子，已有研究表明 NO 在特应性皮炎中起重要作用。色氨酸代谢途径是具有免疫调节能力的一种途径^[40]，皮肤微生物组衍生的色氨酸代谢产物吲哚-3-醛 (IAld) 对特应性皮炎患者的皮肤炎症反应具有负调控作用，提示色氨酸降解途径可能在特应性皮炎的病理生理中起重要作用^[41-42]。在慢性特应性皮炎皮肤病变中，小脯氨酸富集区 (SPRR) 蛋白 1A 和 2C 的 RNA 过度表达，与特应性皮炎慢性皮肤病变的持续存在可能相关^[43]。

由此预测，培土清心颗粒治疗特应性皮炎的主要途径是：抗炎、调节免疫、调控细胞凋亡以及调节氨基酸代谢。这说明培土清心颗粒治疗特应性皮炎是多途径、多功效的。

综上所述，培土清心颗粒可能通过槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素、柚皮素等多种活性成分作用于 PTGS2、CXCL8、IL-10、IL-6、AKT1、IL-1β 等关键靶点，通过调控 NF-κB、PI3K-Akt、HIF-1、ErbB 及氨基酸代谢等多条通路，参与抗炎、调节免疫、调控细胞凋亡以及调节氨基酸代谢等方面，发挥治疗特应性皮炎的作用。下一步可将培土清心颗粒关键的活性成分、靶点和通路作为实验方向对培土清心颗粒的疗效机制进行验证，这也将为培土清心颗粒的临床运用和特应性皮炎的治疗提供新的思路和参考。

参考文献:

- [1] KIM J E, KIM J S, CHO D H, et al. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis[J]. *International journal of molecular sciences*, 2016, 17(8): 1234.
- [2] MORTZ C G, ANDERSEN K E, DELLGREN C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities[J]. *Allergy*, 2015, 70(7): 836-845.
- [3] 林欢儿, 李孜怡, 彭静, 等. 中医药治疗特应性皮炎研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(11): 29-32.
- [4] LIU J, MO X, WU D, et al. Efficacy of a Chinese herbal medicine for the treatment of atopic dermatitis: a randomised controlled study [J]. *Complementary therapies in medicine*, 2015, 23(5): 644-651.
- [5] YAN F, ZHANG J, LI X, et al. Therapeutic effects of Chinese Herbal Formula (PTQX) on NC/Nga mice with atopic dermatitis-like skin lesions[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 8359252.
- [6] 林颖, 孟威威, 张娟, 等. 培土清心颗粒对小鼠特应性皮炎模型脾脏Th1/Th2细胞的影响[J]. *新中医*, 2017, 49(6): 5-9.
- [7] 莫秀梅, 刘俊峰, 陈玉兴, 等. 培土清心颗粒的抗炎效果研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(6): 744-746.
- [8] 温晓文, 赵巍, 孟威威, 等. 培土清心颗粒对特应性皮炎动物模型的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(05): 1992-1995.
- [9] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [10] JO B G, PARK N J, JEGAL J, et al. *Stellera chamaejasme* and its main compound luteolin 7- α -glucoside alleviates skin lesions in oxazolone- and 2,4-dinitrochlorobenzene-stimulated murine models of atopic dermatitis[J]. *Planta medica*, 2019, 85(7): 583-590.
- [11] KARUPPAGOUNDER V, ARUMUGAM S, THANDAVARAYAN R A, et al. Naringenin ameliorates skin inflammation and accelerates phenotypic reprogramming from M1 to M2 macrophage polarization in atopic dermatitis NC/Nga mouse model[J]. *Experimental dermatology*, 2016, 25(5): 404-407.
- [12] CHU X, CI X, WEI M, et al. Licochalcone a inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in vitro and in vivo[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2012, 60(15): 3947-3954.
- [13] DEVI K P, MALAR D S, NABAVI S F, et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine[J]. *Pharmacological research*, 2015, 99: 1-10.
- [14] CHU M, TSANG M S, HE R, et al. The active compounds and therapeutic mechanisms of pentaherbs formula for oral and topical treatment of atopic dermatitis based on network pharmacology[J]. *Plants(Basel, Switzerland)*, 2020, 9(9): 1166.
- [15] LEE J Y, PARK W. Anti-inflammatory effect of wogonin on RAW 264.7 mouse macrophages induced with polyinosinic-polycytidylic acid[J]. *Molecules(Basel, Switzerland)*. 2015, 20(4): 6888-6900.
- [16] LI L, WANG Y, WANG X, et al. Formononetin attenuated allergic diseases through inhibition of epithelial-derived cytokines by regulating E-cadherin[J]. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*, 2018, 195: 67-76.
- [17] LEUNG T F, WONG G W. The Asian side of asthma and allergy[J]. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008, 8(5): 384-390.
- [18] ILVES T, HARVIMA I T. Decrease in chymase activity is associated with increase in IL-6 expression in mast cells in atopic dermatitis[J]. *Acta dermato-venereologica*, 2015, 95(4): 411-416.
- [19] ILVES T, TIITU V, SUTTLE M M, et al. Epidermal expression of filaggrin/profilaggrin is decreased in atopic dermatitis: reverse association with mast cell tryptase and IL-6 but not with clinical severity[J]. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 2015, 26(6): 260-267.
- [20] ATAIE-KACHOIE P, POURGHOLAMI M H, RICHARDSON D R, et al. Gene of the month: Interleukin 6(IL-6)[J]. *Journal of clinical pathology*, 2014, 67(11): 932-937.
- [21] TRIVELLA D B, FERREIRA-JUNIOR J R, DUMOUTIER L, et al. Structure and function of interleukin-22 and other members of the interleukin-10 family[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2010, 67(17): 2909-2935.
- [22] TRIFUNOVIC J, MILLER L, DEBELJAK Ž, et al. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review[J]. *Biochemia medica*, 2015, 25(1): 36-48.
- [23] NAEEM A S, TOMMASI C, COLE C, et al. A mechanistic target of rapamycin complex 1/2(mTORC1)/V-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 1(AKT1)/cathepsin H axis controls filaggrin expression and processing in skin, a novel mechanism for skin barrier disruption in patients with atopic dermatitis[J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2017, 139(4): 1228-1241.
- [24] SCHWARTZ C, MORAN T, SAUNDERS S P, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice with a defective skin barrier is independent of ILC2 and mediated by IL-1 β [J]. *Allergy*, 2019, 74(10): 1920-1933.
- [25] KAMSTEEG M, JANSEN P A, VAN VLIJMEN-WILLEMS I M, et al. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis[J]. *The British journal of dermatology*, 2010, 162(3): 568-578.
- [26] SULCOVA J, MEYER M, GUIDUCCI E, et al. Mast cells are dispensable in a genetic mouse model of chronic dermatitis[J]. *The American journal of pathology*, 2015, 185(6): 1575-1587.
- [27] ESPOSITO S, PATRIA M F, SPENA S, et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis[J]. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2015, 28(3): 286-295.
- [28] FAN H J, XIE Z P, LU Z W, et al. Anti-inflammatory and immune response regulation of Si-Ni-San in 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin dysfunction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 222: 1-10.
- [29] 张岩, 班允泽, 蔡宏飞. NF- κ B信号通路对食管癌根治术后吻合

- 口狭窄的影响[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 101-105.
- [30] FAN H J, ZHAO X S, TAN Z B, et al. Effects and mechanism of action of Huang-Lian-Jie-Du-Tang in atopic dermatitis-like skin dysfunction in vivo and in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 240: 111937.
- [31] LEE Y S, HAN S B, HAM H J, et al. IL-32gamma suppressed atopic dermatitis through inhibition of miR-205 expression via inactivation of nuclear factor-kappa B[J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2020, 146(1): 156-168.
- [32] SUNG Y Y, KIM H K. Crocin ameliorates atopic dermatitis symptoms by down regulation of Th2 response via blocking of NF-kappaB/STAT6 signaling pathways in mice[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1625.
- [33] 周勇, 谭晶. ErbB信号通路及其对胆囊癌靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 447-452.
- [34] SAAF A, PIVARCSI A, WINGE M C, et al. Characterization of EGFR and ErbB2 expression in atopic dermatitis patients[J]. Archives of dermatological research, 2012, 304(10): 773-780.
- [35] YE J, PIAO H, JIANG J, et al. Polydatin inhibits mast cell-mediated allergic inflammation by targeting PI3K/Akt, MAPK, NF-kappaB and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11895.
- [36] PARK C M, JIN K S, LEE Y W, et al. Luteolin and chicoric acid synergistically inhibited inflammatory responses via inactivation of PI3K-Akt pathway and impairment of NF-kappaB translocation in LPS stimulated RAW 264.7 cells[J]. European journal of pharmacology, 2011, 660(2-3): 454-459.
- [37] 赵名, 范明, 朱玲玲. HIF-1通路在低氧调控神经干细胞发育中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(11): 1050-1054.
- [38] PARK J, YOUN D H, KANG J, et al. Taeumjowi-tang, a traditional korean sasang remedy, improves obesity-atopic dermatitis comorbidity by regulating hypoxia-inducible factor 1 alpha [J]. Frontiers in pharmacology, 2019, 10: 1458.
- [39] HUANG Y, CHEN G, LIU X, et al. Serum metabolomics study and eicosanoid analysis of childhood atopic dermatitis based on liquid chromatography-mass spectrometry[J]. Journal of proteome research, 2014, 13(12): 5715-5723.
- [40] HARDEN J L, LEWIS S M, LISH S R, et al. The tryptophan metabolism enzyme L-kynureninase is a novel inflammatory factor in psoriasis and other inflammatory diseases[J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2016, 137(6): 1830-1840.
- [41] LI W, YOSIPOVITCH G. The role of the microbiome and microbiome-derived metabolites in atopic dermatitis and non-histaminergic itch[J]. American journal of clinical dermatology, 2020, 21(suppl 1): 44-50.
- [42] YU J, LUO Y, ZHU Z, et al. A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor[J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2019, 143(6): 2108-2119.e12.
- [43] JARZAB J, FILIPOWSKA B, ZEBRACKA J, et al. Locus 1q21 Gene expression changes in atopic dermatitis skin lesions: deregulation of small proline-rich region 1A[J]. International archives of allergy and immunology, 2010, 151(1): 28-37.

(编辑: 修春)