

白芷治疗白癜风作用机制的网络药理学分析

田硕, 武晏屹, 白明, 苗明三(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: **目的** 利用网络药理学方法研究白芷治疗白癜风的作用机制。**方法** 以化合物的口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18、肠上皮通透性(Caco-2)≥-0.4 为筛选指标, 通过中药系统药理数据库与分析平台(TCMSP)、TTD 数据库、Swiss Target Prediction 数据库以及人 GeneCards 等数据库, 筛选白芷的活性成分及预测其治疗白癜风的潜在作用靶点。将活性成分和潜在作用靶点导入 Cytoscape 软件构建白芷治疗白癜风的“活性成分-作用靶点”网络。将潜在作用靶点录入 STRING 平台构建靶点间的蛋白相互作用(PPI)网络。采用 DAVID 数据库对潜在作用靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。**结果** 共筛选得到亚油酸乙酯、别异欧前胡素、欧前胡素、异欧前胡素、8-氧甲基异欧前胡内酯、油酸乙酯、异紫花前胡内酯等 21 个活性成分, 作用于 40 个潜在作用靶点。PPI 网络分析得到 CASP3、MAPK1、MAPK8、ESR1、MAPK14、AR 等 6 个核心作用靶点。潜在作用靶点参与了细胞凋亡、肽酰丝氨酸磷酸化、丝裂原活化蛋白激酶的激活等多种生物过程; 涉及细胞凋亡、肿瘤坏死因子信号通路、FOXO 信号通路、HIF-1 信号通路等多条信号通路。**结论** 白芷可能通过调控炎症、细胞凋亡、免疫功能、氧化应激等多个方面以发挥治疗白癜风的作用。

关键词: 白芷; 白癜风; 网络药理学; 炎症; 细胞凋亡; 免疫功能; 氧化应激; 作用机制

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)08-1147-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.08.012

Exploring The Mechanism of Angelicae dahuricae Radix in The Treatment of Vitiligo Based on Network Pharmacology

TIAN Shuo, WU Yanyi, BAI Ming, MIAO Mingsan(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China)

Abstract: Objective Study the mechanism of Angelicae dahuricae radix in the treatment of vitiligo by means of network pharmacology. **Methods** According to the oral bioavailability(OB)≥30%, drug-like property likeness(DL)≥0.18 and Caco-2 permeability≥-0.4 of the compound, Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP), Therapeutic Target Database(TTD), Swiss Target Prediction Platform, Genecards and other databases were used to predict and screen the active components of Angelicae dahuricae radix and its therapeutic targets for vitiligo. The “active ingredient-target of action” network was constructed by Cytoscape software with imported active components and therapeutic targets, and PPI network was constructed using STRING database. Enrichment and analysis of targets was performed using DAVID database to obtain the GO annotation and KEGG signal pathway results. **Results** Twenty-one active ingredients were selected from Angelicae dahuricae radix such as Mandenol, Alloisioimperatorin, Ammidin, isoimperatorin, Cnidilin, Ethyl oleate, Marmesine, etc. The PPI network analysis of target proteins was used to screen out 6 core targets including CASP3, MAPK1, MAPK8, ESR1, AR and MAPK14. The potential therapeutic targets involved in many biological processes, such as cell apoptosis, peptide-acylserine phosphorylation, mitogen-activated protein kinase activation,

收稿日期: 2020-06-15

作者简介: 田硕, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药药理。Email: tianshuo0416@163.com。通信作者: 苗明三, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理。Email: miaomingsan @163.com。

基金项目: 河南省产学研合作项目(182107000029); 国家国际合作基地项目(2016-65); 国家中医药管理局中医药标准化专项(2017-149-11)。

which enriched in multiple psoriasis related signaling pathways, such as apoptosis, TNF, FOXO, HIF-1 signaling pathways, etc. **Conclusion** Angelicae dahuricae radix may play a role in the treatment of vitiligo by regulating inflammation, apoptosis, immune function, oxidative stress and other aspects.

Keywords: Angelicae dahuricae radix; vitiligo; network pharmacology; inflammation; apoptosis; immune function; oxidative stress; mechanism of action

白癜风(Vitiligo)是一种局限性或泛发性的色素脱失性皮肤病^[1],具有可发于任何年龄、部位、大小不一等特点。中医认为其发病由外感六淫,内伤七情,脏腑功能失调所致,属于中医学“白癍”“白驳”“斑驳”等范畴^[2]。白癜风的主要病理特征表现为皮损处的黑素细胞不断减少或消失。其发病机制尚不清楚,目前主要认为与遗传、氧化应激、自身免疫、黑素细胞自噬、生长因子、精神因素等有关^[3]。

白芷为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 或杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根^[4]。药理研究^[5]表明,白芷中的香豆素类成分如欧前胡素和异欧前胡素等具有光敏作用,白芷搽剂可促进机体表皮黑色细胞生成,对白癜风具有较好治疗作用。基于数据挖掘的中药治疗白癜风用药规律分析^[6]结果显示,在内服与外用处方中白芷的用药频次均排在前3位,是治疗白癜风的主要中药。但其物质基础及作用机制尚不清楚,故本研究拟基于网络药理学方法,对白芷的主要活性成分及治疗白癜风的作用靶点、通路进行系统分析,以期为后续研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 白芷化学成分的收集及活性成分筛选 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php/>)^[7]收集白芷的主要化学成分。采用口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(Drug-likeness, DL)≥0.18 以及肠上皮通透性(Caco-2)≥-0.4 三项药动学参数为标准筛选白芷的主要活性成分,作为候选化合物。

1.2 白芷主要活性成分的作用靶点筛选 通过 TCMSP 数据库检索候选化合物作用靶点,并通过 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 数据库将其蛋白名称转化为相应的基因名称。同时还通过 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数

库进行候选化合物作用靶点筛选,以 Probability > 0 为筛选标准,预测作用靶点。将上述 2 个数据库平台筛选得到的作用靶点进行合并、除重,即为白芷主要活性成分的作用靶点。

1.3 白芷治疗白癜风的潜在作用靶点筛选 在 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)、GAD 数据库 (<https://geneticassociationdb.nih.gov/>)、PharmGkb 数据库 (<https://www.pharmgkb.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中输入关键词“Vitiligo”,检索白癜风相关疾病靶点,并删除重复项。将白癜风疾病靶点与白芷主要活性成分的作用靶点进行匹配,并导入到 Bioinformatics & Evolutionary Genomics (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 系统,绘制韦恩图,两者重复部分(交集)即为白芷治疗白癜风的潜在作用靶点。

1.4 活性成分-作用靶点网络的构建 将白芷活性成分及其治疗白癜风的潜在作用靶点导入 Cytoscape 软件,构建白芷治疗白癜风的“活性成分-作用靶点”网络。其中节点(Node)代表活性成分及作用靶点,边(Edge)代表活性成分与作用靶点的相互作用。并利用 Cytoscape 自带的分析功能模块“Network analysis”进行网络拓扑属性分析,计算节点连接度(Degree)、中介中心性(Betweenness centrality, BC)和接近中心性(Closeness centrality, CC)3 个重要拓扑参数,分析白芷治疗白癜风的主要活性成分。

1.5 蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络构建 利用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)将筛选得到的白芷治疗白癜风的潜在作用靶点进行 PPI 网络构建。其中参数 Organism 选择“Homo sapiens”,“Minimum required interaction score”选择“Medium confidence(0.400)”,其他参数保持默认数值,筛选 PPI 网络中的核心作用靶点。

1.6 GO 富集分析和 KEGG 通路分析 将白芷治疗白癜风的潜在作用靶点基因输入 DAVID 数据库功能注释模块 (Version 6.8, <https://david.ncifcrf.gov/>)。其中“Select identifier”选择“OFFICIAL_GENE_

SYMBOL”, “List type” 选择 “Gene list”, “Select a background” 选择 “Homo sapiens”, 以 $P < 0.05$ 为标准, 对作用靶点进行 GO 注释及 KEGG 通路富集分析。选取排名前 20 位的条目, 采用 GraphPad Pism 7.0 软件对结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 白芷的主要活性成分 利用 TCMSP 数据库共检索出白芷化学成分 223 个, 根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 、 $Caco-2 \geq -0.4$ 的条件, 最终筛选出 21 个候选化合物作为白芷的主要活性成分, 包括香豆素类成分如别异欧前胡素(MOL001939)、欧前胡素(MOL001941)、异欧前胡素(MOL001942)等, 结果见表 1。

表 1 白芷主要活性成分的基本信息

Table 1 Basic information of the main active ingredients of Angelicae dahuricae radix

TCMSP 编号	成分名称	OB/%	DL	Caco-2
MOL001494	亚油酸乙酯	42.00	0.19	1.46
MOL001939	别异欧前胡素	34.80	0.22	0.90
MOL001941	欧前胡素	34.55	0.22	1.13
MOL001942	异欧前胡素	45.46	0.23	0.97
MOL001956	8-氧甲基异欧前胡内酯	32.69	0.28	1.03
MOL002883	油酸乙酯	32.40	0.19	1.40
MOL004793	异紫花前胡内酯	84.77	0.18	0.43
MOL005789	新比克白芷内酯	36.18	0.31	0.40
MOL005792	栓翅芹烯醇	42.85	0.26	0.53
MOL005800	白当归脑	41.42	0.36	0.76
MOL005802	丙二醇-油酸脂	37.60	0.26	0.86
MOL005806	水合氧化前胡素	39.99	0.29	0.05
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	1.32
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	1.44
MOL000953	胆固醇	37.87	0.68	1.43
MOL001506	反式角鲨烯	33.55	0.42	2.08
MOL002644	珊瑚菜素	40.19	0.28	0.98
MOL003588	别欧前胡素	36.31	0.22	0.91
MOL003791	三亚麻油酸甘油酯	37.28	0.30	0.49
MOL007514	11,14-二十碳二烯酸甲酯	39.67	0.23	1.47
MOL013430	独活素	43.60	0.29	0.80

2.2 白芷主要活性成分的作用靶点 将所得到的白芷 21 个活性成分通过 TCMSP 数据库共检索出 179 个作用靶点。基于 Swiss Target Prediction 数据库平台, 共得到 1 701 个作用靶点, 其中 β -谷甾醇作用于 38 个靶点, 豆甾醇作用于 31 个靶点, 异紫花前胡内酯作用于 21 个靶点, 别欧前胡素作用于 15 个靶点, 珊瑚菜素作用于 12 个靶点, 8-氧甲基异欧前胡内酯作

用于 12 个靶点, 欧前胡素作用于 8 个靶点。整合 2 个数据库平台筛选得到的所有作用靶点, 使用 UniProt 数据库收集作用靶点的基因名(Gene name), 删除重复或者无效靶点, 共获得白芷主要活性成分的作用靶点 395 个。

2.3 白芷治疗白癜风的潜在作用靶点 通过 TTD 数据库、GAD 数据库、PharmGkb 数据库及 GeneCards 数据库共检索发现白癜风的疾病靶点 888 个。将白芷活性成分作用靶点与白癜风疾病靶点进行映射, 得到 40 个交集靶点, 即为白芷治疗白癜风的潜在作用靶点。结果见图 1。

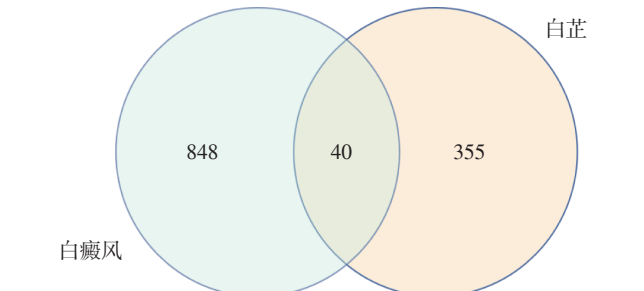


图 1 白芷活性成分治疗白癜风的潜在作用靶点
Figure 1 Targets of the active components of Angelicae dahuricae radix in the treatment of vitiligo

2.4 白芷治疗白癜风的“活性成分-作用靶点”网络 以 40 个潜在作用靶点及 21 活性成分建立白芷治疗白癜风的“活性成分-作用靶点”网络(见图 2), 共有 61 个节点、165 条边。经计算, 该网络的 BC 平均值为 0.032, CC 平均值为 0.361, Degree 平均值为 5.467。其中, 共有 9 个活性成分的 BC、CC、Degree 值均大于平均值, 提示这些成分可能是白芷治疗白癜风的主要活性成分(见表 2)。另外, 该网络中连接度排前 5 位的作用靶点为 PIPN1、CYP17A1、AR、PDE10A、PIK3CG, 表明上述基因可能是白芷治疗白癜风的重要靶点, 可为治疗白癜风的研究提供重要方向。

2.5 白芷治疗白癜风潜在作用靶点的 PPI 网络 结果见图 3。PPI 网络共有 39 个节点, 144 条边, 有 1 个潜在靶点未参与蛋白相互作用。该网络节点连接度的中位数是 7.38, 因此选择 “Degree ≥ 15 ” 的节点作为候选靶点(≥ 2 倍中位数值)。结果共筛选出 6 个核心靶点(见表 3), 分别为 CASP3、MAPK1、MAPK8、ESR1、MAPK14、AR, 提示其可能是白芷治疗白癜风的关键靶点。

2.6 白芷治疗白癜风的 GO 功能富集分析 结果见图 4。白芷治疗白癜风的潜在作用靶点主要涉及的分

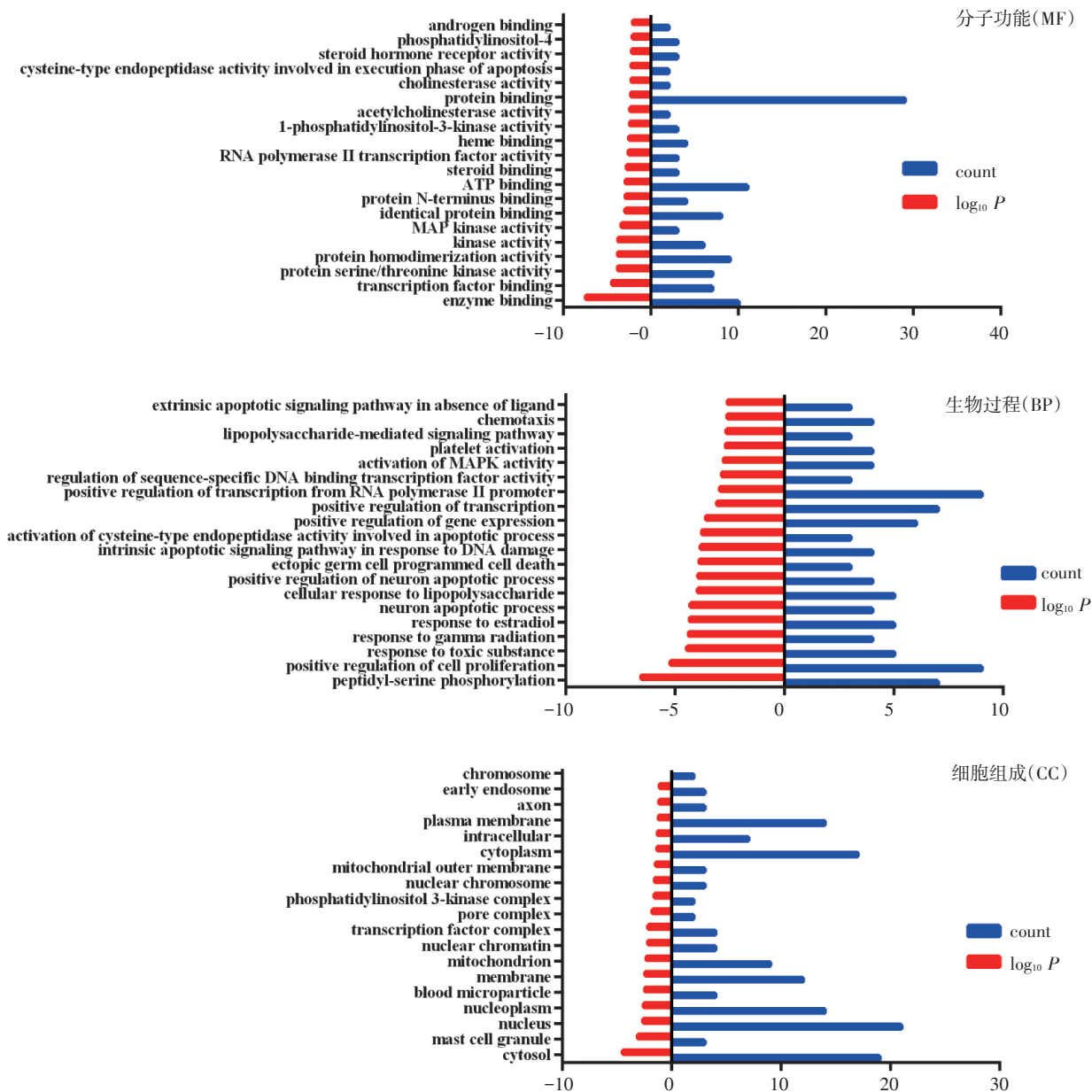


图 4 白芷活性成分治疗白癜风的 GO 功能富集分析

Figure 4 GO enrichment analysis in the treatment of vitiligo by the active components of *Angelicae dahuricae radix*

2.7 白芷治疗白癜风的 KEGG 通路富集分析 结果见图 5。KEGG 通路富集分析结果显示，白芷治疗白癜风的潜在作用靶点主要涉及乙型肝炎、癌症相关通路、细胞凋亡、泌乳素信号通路、弓形体病、肺结核、肿瘤坏死因子信号通路、百日咳、鞘脂类信号通路、神经营养蛋白信号通路、FOXO 信号通路、HIF-1 信号通路等。

3 讨论

隋代著名医家巢元方所著《诸病源候论》首次提出白癜风的命名、病因病机及症状，其中记载“白

癩者，面及颈项身体皮肉色变白，与肉色不同，亦不痒痛，为之白癩。此亦风邪搏于皮肤，血气不和所生也”^[8]。可见隋代对白癜风的发病机制已有较明确的认识。白癜风的全球发病率大约为 0.5%~2%^[9-10]，易发病于皮肤、四肢等暴露部位，严重影响患者的心理健康。研究^[11-12]认为，白癜风是在一定的遗传背景下，通过一系列内源性和外源性刺激，激发氧化应激级联反应，从而诱发机体的自身免疫反应，并与其他因素协调作用而杀伤黑素细胞，从而导致白癜风的发生。目前，黑素细胞自身缺陷及其如何激活特异性免疫应答等发病机制备受关注。还

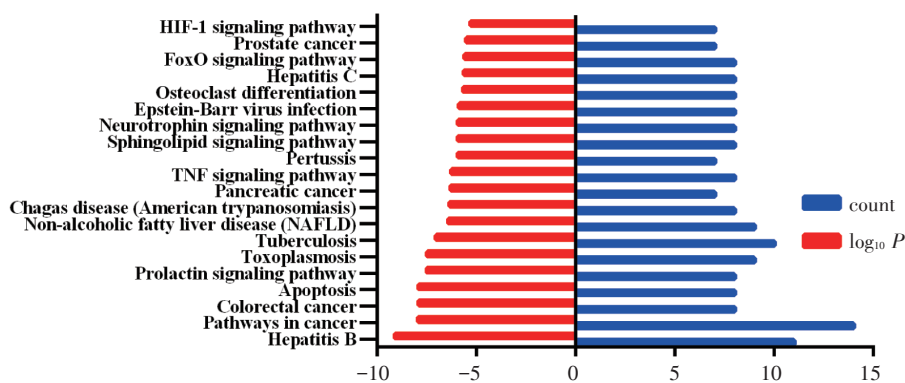


图5 白芷活性成分治疗白癜风 KEGG 通路富集分析

Figure 5 Enrichment analysis of KEGG pathway in the treatment of vitiligo by the active components of Angelicae dahuricae radix

有研究^[13]表明,表观遗传学直接或间接地参与了白癜风的发病,基因的表观遗传修饰如 DAN 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等在白癜风的发生发展中起了重要作用。白癜风患者的皮肤组织与健康皮肤相比,有 4 种 miRNA(miR-135a、miR-183、miR-30a-3p 及 miR-487a)表达均显著上调^[14]。基于表观遗传学研发的相应药物,如组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂和 DNA 甲基化抑制剂,已通过相关临床研究^[15]。

白芷作为治疗白癜风的常用中药^[16],《中国药典》规定的指标性成分为欧前胡素。“活性成分-作用靶点”网络分析显示,独活素、欧前胡素、8-氧甲基异欧前胡内酯、β-谷甾醇、珊瑚菜素、三亚麻油酸甘油酯等 9 个活性成分的度值与介数较高,可作用于白癜风多个潜在靶点。研究^[17]表明,欧前胡素、异欧前胡素均能促进人表皮黑素细胞的增殖,上调酪氨酸酶活性,异欧前胡素还可以促进黑素细胞合成黑素及促进黑素细胞的迁移。但也有研究^[18]认为,异欧前胡素能抑制体外培养的人表皮黑素细胞酪氨酸酶 mRNA 及蛋白的表达。

PPI 网络分析显示,白芷治疗白癜风的关键作用靶点包括促分裂原活化蛋白激酶(MAPK1、MAPK8、MAPK14)、雌激素受体(ESR1)、雄激素受体(AR)以及凋亡因子(CASP3)。MAPK 通路参与了细胞分化、迁移、增殖、凋亡、炎症等过程。MAPK1 主要与炎症反应密切相关;MAPK8 与细胞凋亡及多种免疫细胞的发展有关;MAPK14 可参与多种应激反应,在炎症中发挥重要作用。Caspase 家族是多条凋亡通路的汇聚点,其中 Caspase 3 主要发挥执行凋亡作用,与细胞凋亡密切相关。ESR1、AR 属于内分泌激素,研究^[19-20]表明,皮肤自身具有内分泌及免疫功能,并可相互调节。由此可见,6 个关键作用靶点主要与炎

症、凋亡、应激、内分泌密切相关。可以推测,白芷的主要活性成分独活素、欧前胡素、8-氧甲基异欧前胡内酯等可能通过调节 MAPK1、MAPK8、MAPK14、ESR1 等靶蛋白,发挥抗炎、调节免疫、抑制氧化应激、抑制黑素细胞凋亡的作用,从而促进黑素分泌。

KEGG 信号通路富集结果显示,白芷治疗白癜风的潜在作用靶点主要涉及的通路包括炎症、免疫功能、氧化应激、内分泌紊乱、癌症相关通路等。药理研究^[21-22]表明,白芷具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。白芷中的主要活性成分呋喃型香豆素具有显著的抗肿瘤活性^[23-24]。欧前胡素可以抑制毒激素-L 所诱导的脂肪分解反应,从而遏制恶性肿瘤的发生和进展;独活素可以通过调节细胞周期进程,使细胞阻滞于有丝分裂 G2/M 期,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[25]。异欧前胡素对 HL-60、BEL-7402、He La、A-5494 等 4 种细胞株均具有抑制作用^[26]。KEGG 信号通路富集结果还显示,白芷治疗白癜风的潜在作用靶点还与肝炎相关信号通路密切相关。研究^[27-29]表明,白癜风患者更易患某些感染性疾病,如乙型肝炎、丙型肝炎、自身免疫性肝炎等。肝炎与白癜风发病机制有何相同点及联系,白芷治疗白癜风的主要活性成分是否也对相关肝炎疾病有效,都是值得深入探讨的问题。

综上所述,白芷可能通过独活素、欧前胡素、8-氧甲基异欧前胡内酯、β-谷甾醇等活性成分,作用于 CASP3、MAPK1/8/14、ESR1、AR 等靶点,调节炎症、细胞凋亡、免疫功能、氧化应激、内分泌紊乱等相关通路,从而发挥治疗白癜风的作用,但具体的作用机制有待进一步体内外实验验证。

参考文献:

- [1] 中华中医药学会皮肤科分会. 白癜风中医治疗专家共识[J]. 中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(2): 191-192.
- [2] 刘芳, 李树君, 窦莉莉. 白癜风的中医诊疗思路[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(1): 36-39.
- [3] NAMAZI M R. Neurogenic Dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? [J]. *Pigment Cell Research*, 2007, 20(5): 360-363.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 109-110.
- [5] 谢茹胜. 民间复方中药外敷治疗白癜风浅析[J]. 海峡药学, 2014, 26(5): 81-83.
- [6] 白明, 刘田园, 苗明三. 基于数据挖掘的中药治疗白癜风用药规律分析[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 294-298.
- [7] 马颖, 陈琛, 郑雅, 等. 橘皮汤降逆止呕作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2): 226-233.
- [8] 杭小涵, 李楠, 杨碧莲, 等. 中医药治疗白癜风作用机制的相关研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(12): 2047-2052.
- [9] ALLAM M, RIAD H. Concise review of recent studies in vitiligo[J]. *Qatar Med J*, 2013, 2013(2): 1-19.
- [10] IANNELLA G, GRECO A, DIDONA D, et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(4): 335-343.
- [11] 吕明芬. miRNA-155通过调节Treg抑制CD8⁺ T细胞对白癜风黑素细胞的影响[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [12] 李春英, 李舒丽. 白癜风发病机制研究热点解析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(9): 593-597.
- [13] 黄珂珂, 邢梦, 蒯仿, 等. 白癜风与表观遗传学相关研究及展望[J]. 世界临床药物, 2020, 41(1): 64-68.
- [14] 苏梦云, 雷铁池. microRNA在白癜风发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(10): 1899-1903.
- [15] MANSURI M S, SINGH M, DWIVEDI M, et al. microRNA profiling reveals differentially expressed microRNA signatures from the skin of patients with nonsegmental vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(5): 1263-1267.
- [16] 赵德明, 袁昌齐, 张涵庆. 白芷总香豆素治疗白癜风(附体液免疫及血型测定结果)[J]. 铁道医学, 1980, 5(3): 142-144, 195.
- [17] 王艺淳, 林新瑜, 王芳, 等. 欧前胡素、异欧前胡素对人表皮黑素细胞生物活性及迁移的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(1): 12-15, 49.
- [18] 詹标, 孙贝蕾, 罗思聪, 等. 异欧前胡素对体外人表皮黑素细胞酪氨酸酶和 β -肌动蛋白表达的调节作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(5): 364-369.
- [19] 田军, 周进科, 郑雨婷, 等. 白癜风神经内分泌免疫发病机制研究新进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2016, 9(3): 195-198.
- [20] 李孟艳, 田硕, 苗明三. 皮肤的神经-内分泌-免疫功能及药物调节[J]. 中国药师, 2020, 23(3): 540-543, 548.
- [21] 王蕊, 刘军, 杨大宇, 等. 白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 123-128.
- [22] 朱艺欣, 李宝莉, 马宏胜, 等. 白芷的有效成分提取、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国医药导报, 2014, 11(31): 159-162, 166.
- [23] 熊友健, 杨玉明, 姜松, 等. 呋喃香豆素类成分及其药理作用研究进展[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1764-1770.
- [24] 杨倩, 彭妍. 天然香豆素类药物抗肿瘤作用研究进展[J]. 池州学院学报, 2013, 27(3): 49-52.
- [25] APPENDINO G, BIANCHI F, BADER A, et al. Coumarins from *opopanax chironium*. New dihydrofuranocoumarins and differential induction of apoptosis by imperatorin and heracleolin[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(4): 532-536.
- [26] 王梦月, 贾敏如, 马逾英, 等. 白芷中四种线型呋喃香豆素类成分药理作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(3): 485-489.
- [27] HIROMI T, KOHZOH Y, KENSEI K. Vitiligo with inflammatory raised borders with hepatitis C virus infection[J]. *The Journal of Dermatology*, 2006, 33(8): 577-578.
- [28] TEULINGS H E, WILLEMSSEN K J, GLYKOFRIDIS I, et al. The antibody response against MART-1 differs in patients with melanoma-associated leucoderma and vitiligo[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014, 27(6): 1086-1096.
- [29] 余真君, 何泽宝. 自身免疫性肝炎研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2813-2818.

(编辑: 邹元平)