

血热型银屑病的用药规律与作用机制研究

李蝉秀¹,舒福¹,王昕¹,范琳¹,李忻红²

(1. 辽宁中医药大学 研究生院,辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院 皮肤科,辽宁 沈阳 110032)

摘要:从文献研究角度,使用多算法挖掘中医药治疗血热型银屑病有效的中药处方用药规律,并运用网络药理学方法探讨其核心药对的作用机制。收集中国知网、万方、维普及中国生物医学文献数据库自建库以来于期刊文献中发表的运用中医药为主治疗血热型银屑病有效的临床研究数据,采用古今医案云平台(V2.4.3)进行中药组方药物特征分析、关联规则分析、聚类分析及复杂网络分析,并在此基础上,应用中药系统药理学数据库与分析平台数据库(TCMSP)筛选出核心药对的活性成分与靶点并与TTD、DisGeNET、GeneCards、OMIM及DrugBank数据库检索获得的银屑病靶点取交集;然后将交集靶点分别导入String与DAVID数据库用于蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建与基因本体论(GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。共计纳入治疗血热型银屑病有效的方剂225首,涉及中药236味,药性以寒、微寒、平为主,药味以苦、甘、辛居多,多入肝、心、胃三经;使用频次 ≥ 50 次的中药有17味,通过聚类分析可以分成4类;关联规则中药配伍分析显示,置信度最高的核心药对为“鸡血藤-赤芍”;复杂网络分析提示核心处方为犀角地黄汤合清营汤加减。对核心药对“鸡血藤-赤芍”行网络药理学分析,发现其通过木樨草素、芦荟大黄素、芍药苷等关键成分,作用于ALB、TNF、IL-6等核心靶点,参与细胞因子介导的信号通路、凋亡过程的负调控、细胞增殖的正调节等生物学进程,主要调节IL-17信号通路、PI3K-Akt信号通路、松弛素信号通路等。由此可知,治疗血热型银屑病的中药以清热凉血解毒、止血活血化瘀为主,辅以透热转气、补虚扶正之品。“鸡血藤-赤芍”主要通过干预ALB、TNF等核心基因与调节IL-17等信号通路以治疗血热型银屑病。

关键词:银屑病;血热型;数据挖掘;网络药理学

中图分类号:R932 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-8513(2024)06-0712-10

银屑病是一种由免疫介导的慢性炎症性皮肤病,其特征为表皮细胞增生与角化细胞异常分化。银屑病不仅影响皮肤美观及身体机能,使患者遭受巨大身心折磨,更有甚者可能导致患者产生自杀冲动^[1]。现今,我国银屑病患者率约为0.123%~0.59%^[2],该疾已成为一个重要的社会性健康问题。然而,银屑病的发病机制至今仍未有确切定论,据相关研究报道其可能与免疫、感染及遗传等多种因素有关^[3-4]。目前临床常用的治疗药物包括甲氨蝶呤、环孢素、维A酸类、糖皮质激素等,虽然短期内都可以在一定程度上控制病情,但长期疗效欠佳,并且若长期应用这些药物治疗该疾易出现胃肠道反应、肝肾功能受损、感染等不良反应。生物制剂是目前临床药物研究的新方向,但其高昂的价格、较多的禁忌症、未知的长期疗效、潜在的恶性肿瘤风险制约了部分患者的临床应用^[3]。中医药从整体论治和辨证论治的角度出发,通过多靶点、多途径治疗银屑病,具有疗效佳、安全性高、复发率低的优点^[5],但受限于中药成分的复杂性,其作用于银屑病的机制尚不明晰。本研究旨在通过数据挖掘与网络药理学方法探析治疗血热型银屑病方剂的组方用药规律及潜在的作用机制,以期对血热型银屑病的临床诊疗及中药新药研发提供参考。

收稿日期:2022-07-17.

基金项目:国家中医药管理局全国中医优秀人才资助项目(国中医药人教函[2022]1号),中医临床优秀人才研修项目。

作者简介:李蝉秀(1996-),女,硕士研究生。主要从事银屑病的基础及临床研究。

通信作者:李忻红(1972-),女,博士,主任医师,硕士生导师。主要从事银屑病的基础及临床研究。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究以中国知网、万方、维普及中国生物医学文献数据库为数据来源,检索主题为:“银屑病”或“白疮”或“松皮癣”或“干癣”或“白壳疮”(#1);“血热”(#2).检索式为:#1和#2.检索时间为建库至2022年2月21日.具体文献筛选流程详见图1.

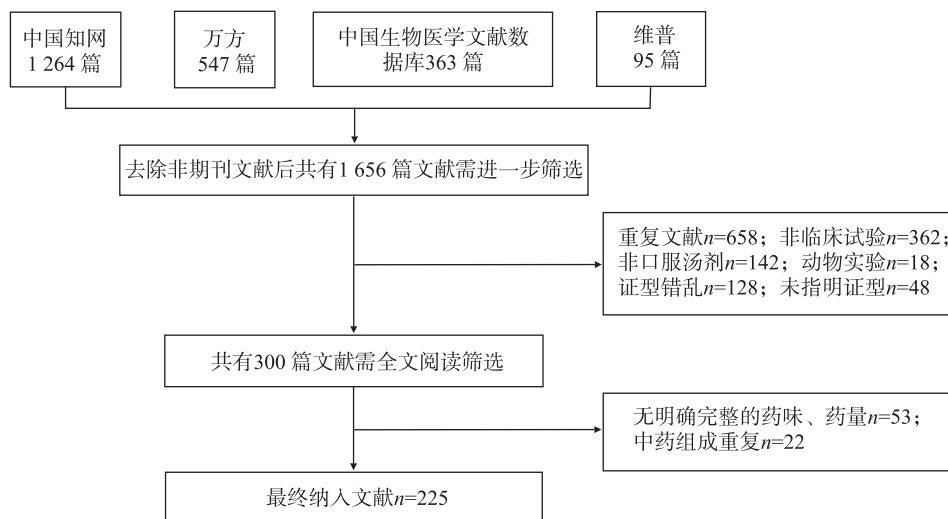


图1 文献筛选流程

1.2 纳入标准

①中医方案或以中医药为主的中西医结合方案诊治银屑病的临床研究;②文献中含中药复方治疗血热型银屑病,并且方剂有完整明确的药味、药量;③中药服药方式为内服;④拥有明确的临床疗效评价指标,且治疗前后存在统计学意义.

1.3 排除标准

①动物或细胞实验类文献;②非期刊文献;③中药处方中含有少数民族医药;④重复发表的文献只纳入一次.

1.4 数据规范与录入

将经筛选后得到的方剂录入 Microsoft Excel 以建立血热型银屑病方剂数据库,并将方剂的药物组成上传至古今医案云平台(V2.4.3)的批量导入数据库,然后根据《中华人民共和国药典》^[6]及《中药大辞典》^[7]对中药名称进行标准化处理,如:将“生地黄”规范为“地黄”,“槐花根”规范为“槐花”,“小红参”规范为“红参”等.最终将已完成标准化的数据添加入分析池中,准备行数据分析.数据录入过程采用双人录入、双人核对的方式以确保数据的可靠性.

1.5 数据挖掘方法

本研究运用古今医案云平台数据挖掘分析模块功能,首先对中药频次、属性、中药关联度等进行统计分析,然后采用聚类分析法对中药进行分类,最后通过复杂网络分析获得中药核心处方.

1.6 网络药理学分析

运用中药系统药理学数据库与分析平台数据库(TCMSP)(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)对经“1.5”分析后得到的核心药对“鸡血藤-赤芍”进行活性成分筛选,并获得核心药对作用靶点.然后,利用TTD数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DisGeNET数据库(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)、OMIM数据库(<http://omim.org>)及DrugBank数据库(<https://go.drugbank.com/>),分别检索关键词“Psoriasis”并获得银屑病的疾病靶点.将核心药对与疾病靶点的交集靶点上传至String数据库(<https://string-db.org>)构建PPI网络,并借助DAVID数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)进行富集分析.最后,应用Cytoscape 3.7.1软件构建“药物-成分-靶点-通路”网络.

2 结果

2.1 中药组方药物统计分析

纳入的225个方剂共涉及236味中药.对纳入方剂进行中药频次统计,获得17味使用频次 ≥ 50 次的中药(表1);药性以寒(47.44%)、微寒(25.16%)、平(13.39%)为主;药味以苦(53.18%)、甘(49.53%)、辛(19.22%)为主;中药多入肝(61.96%)、心(48.64%)、胃(35.33%)三经.

表1 用药频次 ≥ 50 次的中药

序号	中药	频次	占比/%	平均剂量/g	最小剂量/g	最大剂量/g	标准差
1	地黄	198	88.00	21.48	6	100	10.77
2	赤芍	135	60.00	13.53	6	30	3.13
3	牡丹皮	124	55.11	12.7	6	20	2.74
4	甘草	116	51.56	7.72	3	30	3.2
5	紫草	116	51.56	14.01	5	30	4.26
6	土茯苓	110	48.89	23.95	6	30	7.3
7	金银花	98	43.56	20.48	6	60	11.36
8	丹参	91	40.44	16.66	10	30	6.04
9	白鲜皮	87	38.67	16.24	9	30	6.51
10	槐花	80	35.56	18.89	6	30	8.02
11	白花蛇舌草	75	33.33	23.03	10	30	6.98
12	白茅根	72	32.00	24.74	10	30	6.74
13	板蓝根	61	27.11	20.54	6	30	7.37
14	玄参	60	26.67	14.37	6	30	6.02
15	鸡血藤	59	26.22	20.25	10	30	7
16	黄芩	58	25.78	12.79	6	30	4.29
17	水牛角	50	22.22	25.04	10	40	7.93

2.2 关联规则分析

对本研究涉及的236味中药进行关联规则分析,设置置信度 ≥ 0.50 ,支持度 ≥ 0.20 ,共得到核心关联规则27条(表2).全部关联规则的提升度均高于1,显示其具有较强正相关性,且都具有统计学意义^[8].根据表2可得知,在所有关联规则中,“鸡血藤-赤芍”这一配伍药对的置信度最高,且支持度、提升度、共线度均居前列,故将“鸡血藤-赤芍”定义为核心理药对.

表2 中药关联规则分析

序号	中药	中药	置信度	支持度	提升度	共线度
1	鸡血藤	赤芍	0.89	0.30	1.35	65
2	牡丹皮	赤芍	0.76	0.22	1.30	50
3	丹参	赤芍	0.75	0.30	1.28	68
4	白茅根	赤芍	0.74	0.24	1.26	53
5	牡丹皮	地黄	0.73	0.21	1.46	48
6	紫草	赤芍	0.72	0.35	1.23	73
7	白鲜皮	土茯苓	0.71	0.28	1.45	62
8	地黄	赤芍	0.69	0.32	1.18	69
9	金银花	赤芍	0.69	0.26	1.18	58
10	土茯苓	赤芍	0.64	0.31	1.09	68
11	赤芍	紫草	0.57	0.33	1.23	69
12	白鲜皮	赤芍	0.57	0.22	1.01	50
13	土茯苓	白鲜皮	0.56	0.28	1.45	62

续表 2

序号	中药	中药	置信度	支持度	提升度	共线性
14	紫草	土茯苓	0.56	0.26	1.15	58
15	赤芍	地黄	0.55	0.32	1.18	64
16	丹参	紫草	0.54	0.22	1.17	49
17	甘草	地黄	0.54	0.20	1.41	45
18	赤芍	土茯苓	0.53	0.31	1.08	70
19	土茯苓	紫草	0.53	0.26	1.15	58
20	紫草	地黄	0.53	0.24	1.14	55
21	丹参	土茯苓	0.53	0.21	1.08	48
22	白鲜皮	紫草	0.53	0.20	1.15	46
23	甘草	赤芍	0.53	0.20	1.01	44
24	赤芍	丹参	0.52	0.30	1.29	68
25	地黄	紫草	0.52	0.24	1.13	55
26	地黄	甘草	0.52	0.20	1.41	45
27	地黄	土茯苓	0.51	0.20	1.04	44

2.3 中药聚类分析

对使用频次 ≥ 50 次的中药采用“欧式距离”及“最长距离法”进行聚类分析,可得到4种药物分类:类I:牡丹皮、地黄、赤芍;类II:甘草、金银花、玄参、黄芩;类III:紫草、丹参、白茅根、槐花、鸡血藤;类IV:白花蛇舌草、水牛角、板蓝根、土茯苓、白鲜皮。聚类分析结果详见图2。

2.4 复杂网络分析

对血热型银屑病方剂数据库中的225个中药组方进行复杂网络分析,通过设置边权重 ≥ 80 ,获得核心中药组方为:地黄、赤芍、牡丹皮、紫草、甘草、土茯苓、金银花、丹参。复杂网络分析结果详见图3。

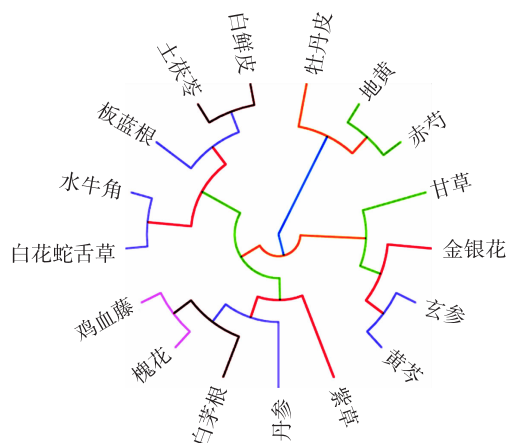


图2 聚类分析图

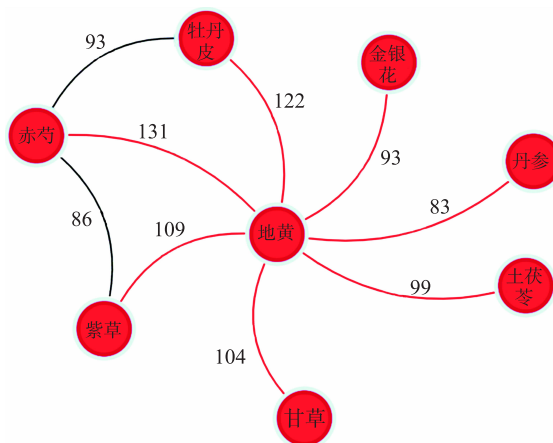


图3 复杂网络分析

2.5 核心药对作用机制研究结果

2.5.1 活性成分及靶点的收集与筛选

根据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 及类药性(DL) ≥ 0.18 的筛选标准,对TCMSP数据库进行检索,获得核心药对的活性成分共计50个,其中鸡血藤24个,赤芍29个,两者有3个共同活性成分。共获得1278个成分靶点,去除重复值,最终获得222个成分靶点。

2.5.2 银屑病疾病靶点

在TTD、DisGeNET、GeneCards、OMIM及DrugBank数据库中检索,共获得1515个疾病靶点,其中TTD数据库99个,DisGeNET数据库365个,GeneCards数据库850个,OMIM数据库120个,DrugBank数据库81个,去除重复值后,最终获得1119个疾病靶点。

2.5.3 药物 - 疾病交集靶点

利用微生信平台 (http://www. bioinformatics. com. cn/) 制作药物活性成分靶点与疾病靶点韦恩图 (图 4), 并得到 MMP2、XDH、PLAU、NOS2、MMP13 等 79 个交集靶点. 应用 Cytoscape 软件的 NetworkAnalyzer 计算分析功能对交集靶点对应的活性成分进行拓扑分析, 用 Degree 值衡量成分的重要性, Degree 值越高则成分的重要性越强. Degree 值居前五位的活性成分分别为木樨草素 (luteolin)、芦荟大黄素 (aloe modin)、芍药苷 (paeoniflorin)、甘草查耳酮 A (licochalconea) 及 β -谷甾醇 (beta - sitosterol). 见表 3.

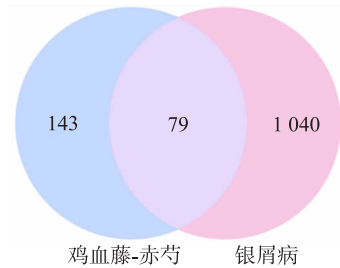


图 4 药物活性成分靶点与疾病靶点韦恩图

表 3 “鸡血藤 - 赤芍”主要活性成分信息

中文名称	英文名称	Degree	OB/%	DL
木樨草素	luteolin	51	31.16	0.25
芦荟大黄素	aloe - emodin	21	83.38	0.24
芍药苷	paeoniflorin	15	53.87	0.79
甘草查耳酮 A	licochalconea	15	40.79	0.29
β -谷甾醇	beta - sitosterol	14	36.91	0.75
异苯甲酰芍药苷	isobenzoylpaeoniflorin	12	31.14	0.54
芒柄花素	formononetin	9	69.67	0.21
儿茶素	(+) - catechin	8	54.83	0.24
豆甾醇	stigmasterol	8	43.83	0.76
黄芩苷	baicalin	6	29.53	0.77

2.5.4 PPI 网络

将交集靶点上传至 String 数据库, 获取相关网络数据, 将数据导入 Cytoscape 软件构建 PPI 网络 (图 5), 结果共得到 79 个节点, 1980 条边, Degree 值越大则节点越大, 且颜色越明亮; Combined Score 值越大则边线条越粗, 且颜色越明亮. 使用 CytoHubba 分析插件, 根据其 Degree 算法获得 PPI 网络的核心靶点为血清白蛋白 (Albumin, ALB)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)、白介素 (Interleukin, IL) - 6、肿瘤抗原 p53 (Tumor antigen p53, TP53)、IL - 1B、血管内皮生长因子 A (Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、基质金属蛋白酶 - 9 (Matrix metalloproteinase - 9, MMP9)、信号转导及转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、MYC 原癌基因蛋白 (MYC Proto - oncogene, MYC) 及环氧合酶 2 (Prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2) 等. 详见图 6.

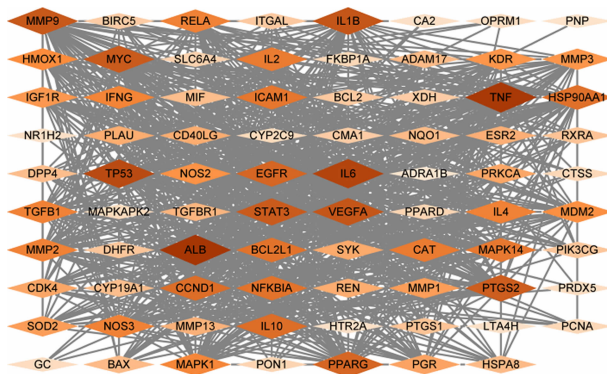


图 5 “鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病作用靶点 PPI 网络

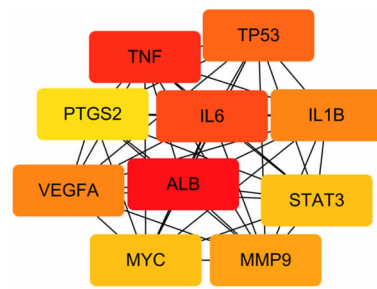


图 6 “鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病前十位核心靶点 PPI 网络
Degree 值越大则节点颜色越红

2.5.5 基因本体论 (GO) 功能分析

应用 David 数据库对“鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病的作用靶点进行 GO 功能分析, 以 P 值 < 0.05 为筛选标准, 获得 GO 功能条目共 568 条, 其中生物过程 (Biological Process, BP) 为 448 条, 细胞组分 (Cellular Com-

ponent, CC) 为 44 条,分子功能(Molecular Function, MF) 为 76 条(图 7). BP 主要富集在细胞因子介导的信号通路、凋亡过程的负调控、细胞增殖的正调节、基因表达的正向调控、对药物的反应、正转录调控, DNA 模板化等; CC 主要富集在细胞质、胞质溶胶、细胞核、质膜、胞外区等; MF 主要富集在蛋白质结合、酶结合、锌离子结合、蛋白质同二聚化活性、细胞因子活性等.

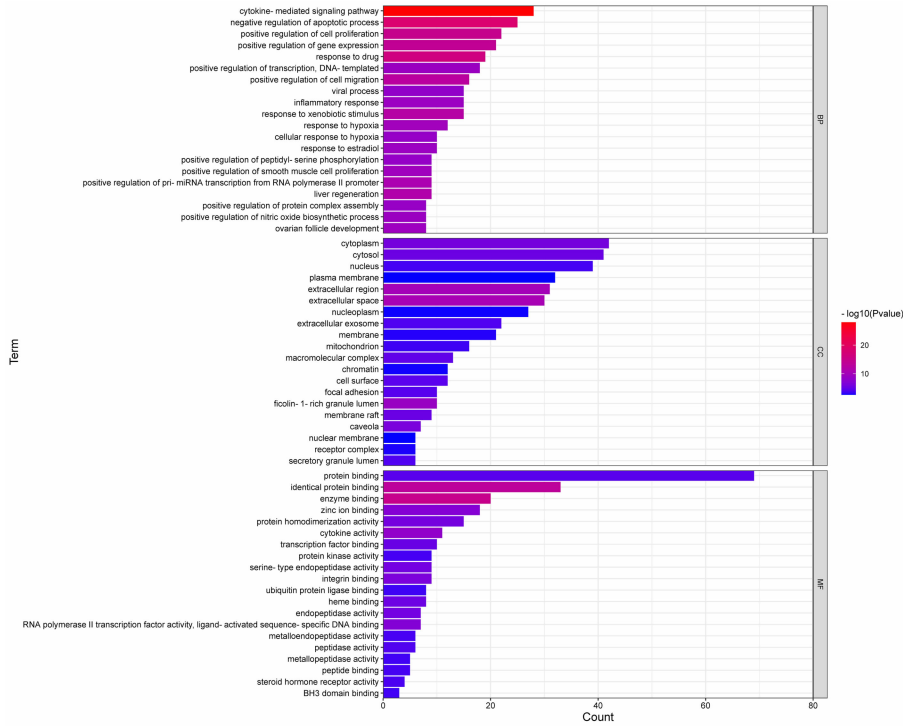


图 7 “鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病作用靶点的 GO 功能分析

2.5.6 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

应用 David 数据库对“鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病的作用靶点进行 KEGG 通路富集分析,以 P 值 < 0.05 为筛选标准,共获得 133 条 KEGG 通路.将 P 值按照由小到大的顺序排列,对其排名前 20 的通路进行可视化分析,见图 8.发现 IL - 17 信号通路、磷脂酰肌醇 3 - 激酶(Phosphatidylinositol 3 - Kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B(Protein Kinase B, Akt)信号通路、松弛素信号通路等信号通路为“鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病的关键通路.

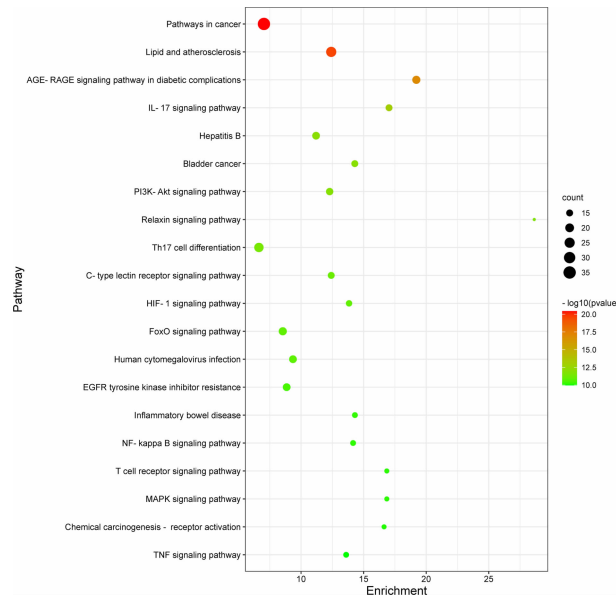
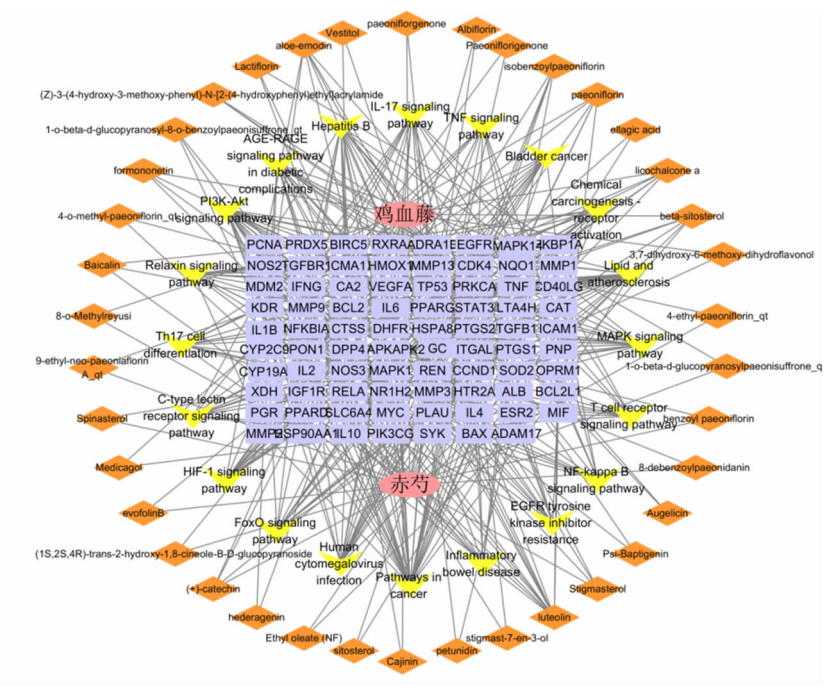


图 8 “鸡血藤 - 赤芍”治疗银屑病作用靶点的 KEGG 通路富集分析

2.5.7 “鸡血藤-赤芍”治疗银屑病的“药物-成分-靶点-通路”网络图

利用 Cytoscape 软件构建“鸡血藤-赤芍”治疗银屑病的多靶点、多层次调控网络图(图 9). 该网络图共 139 个节点及 432 条边,其中包含 38 个相关活性成分、79 个交集靶点基因及 20 条 P 值排名前列的信号通路.



椭圆形代表中药,菱形代表中药的活性成分,矩形代表交集靶点基因,倒三角形代表相关通路

图 9 “药物-成分-靶点-通路”网络图

3 讨论和结语

银屑病归属于中医“白疔”“松皮癣”“干癣”等范畴,多因禀赋不耐,外感风湿热毒,内侵肌肤,加之情志内伤、饮食不节,阴阳失调,以致营血亏损,生风化燥,肌肤失养所致^[9]. 血热既是银屑病发病的核心环节,也是银屑病由血热型转变为血瘀、血燥型的枢机^[10]. 此外,据相关研究显示^[11],血热型为银屑病临床诊疗中最常见证型. 由此,如何更好的对血热型银屑病进行合理施治便显得尤为重要.

从宏观层面来看,本研究通过筛选获得治疗血热型银屑病有效的方剂 225 首,共涉及 236 味中药. 中药频次统计分析显示:使用频次≥50 次的中药 17 味,其中,清热药:地黄、赤芍、牡丹皮、紫草、土茯苓、金银花、白鲜皮、白花蛇舌草、板蓝根、玄参、黄芩、水牛角;补虚药:甘草;活血化瘀药:丹参、鸡血藤;止血药:槐花、白茅根. 以上药物类别体现血热型银屑病呈现“血、热、毒、瘀”的病机特点,用药以清热凉血解毒、止血活血化瘀为主,辅以透热转气、补虚扶正之品. 中药四气五味分析显示:中药药性以寒、微寒、平为主,药味以苦、甘、辛居多. 苦寒者,清热除热也,血热型银屑病营血失和,气血不畅,血分蕴热化毒,苦寒可内清血分积热蕴毒,外除肌表腠理之热邪;应用大量苦寒药物易凉遏留瘀,苦甘性质和缓,配合能散能行能润的辛味,有助于活血散瘀;血热化毒留瘀易伤阴耗气,而甘寒在泄热之余,还可与甘平一同养阴生津,扶助正气. 中药归经分析显示,药物多入肝、心、胃三经. 肝主疏泄与藏血,可调畅气血津液,令血液循于脉内^[12];《素问》云:“诸痛痒疮,皆属于心”,心主血脉,可令血液正常循行周身,布散肌表,濡润肌肤腠理^[13];脾胃互为表里,共为气血生化之源. 通过中药组方药物统计分析,发现治疗血热型银屑病的方剂体现出“清热凉血以驱邪,养阴补脾以扶正”的思想.

中药配伍关联规则分析表明,“鸡血藤-赤芍”为核心药对,二者相使为用,以清热凉血为主,兼顾活血化瘀. 现代药理研究^[14]表明,鸡血藤可通过调节相关细胞因子、辅助性 T 细胞(T-helper cell,Th)1 与 Th2,

以发挥抗炎、抗氧化、调节免疫、调控血液微循环等多重作用,从而改善血热型银屑病患者失衡的机体内环境.赤芍中主要含有的单萜糖苷类、黄酮类等化合物能够很好的起到抗炎、抑菌、保肝、护胃、保护心血管系统等作用^[15],并且芍药苷可显著缓解皮损并抑制患者 IL-6、IL-17、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)等促炎细胞因子表达^[16].

通过聚类分析发现,类 I 为《外台秘要》之犀角地黄汤加减,具有活血散瘀、透热滋阴之效^[17];类 II 为《验方新编》之四妙勇安汤加减,可清热解毒,养血活血^[18];类 III 为中医皮肤科泰斗赵炳南之凉血活血汤加减,方具清营活血、清肝泻火之功^[19];类 IV 的白花蛇舌草、板蓝根与土茯苓清热解毒,水牛角清营凉血,白鲜皮燥湿祛风,诸药相伍,共奏活血祛风化斑之功.

通过复杂网络分析发现治疗血热型银屑病的核心处方为犀角地黄汤合清营汤加减.犀角地黄汤为《皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识》^[20]中治疗血热型银屑病的推荐方,主治热入血分证.清营汤为温病学说中“透热转气法”在银屑病方面的应用,其核心在于给邪以出路,主治热入营分证^[21].

从微观层面来看,利用网络药理学对“鸡血藤-赤芍”治疗血热型银屑病的机制进行分析,得到前五位的重要成分为木樨草素、芦荟大黄素、芍药苷、甘草查耳酮 A 及 β -谷甾醇.木樨草素可影响 T 细胞分化,抑制核转录因子- κ B(Nuclear Factor- κ B, NF- κ B)通路,降低 IL-6 水平^[22];芦荟大黄素可抑制人永生角质形成细胞(Human Immortal Keratinocyte, HaCaT)增殖,并诱导其凋亡^[23];芍药苷可减少中性粒细胞及巨噬细胞浸润,抑制角质形成细胞的形成与分化,降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-23 水平^[24].“鸡血藤-赤芍”治疗血热型银屑病居前十位的潜在靶点基因为 ALB、TNF、IL6、TP53、IL1B、VEGFA、MMP9、STAT3、MYC 及 PTGS2.研究发现,C 反应蛋白与 ALB 的比值可作为一种炎症生物标志物来判断银屑病患者的治疗效果^[25].TNF 超家族属于细胞因子家族,其中 TNF- α 是参与银屑病炎症反应及免疫调节的关键促炎细胞因子,其可影响淋巴细胞及角质形成细胞的存活与增殖,并调控 NF- κ B 通路以诱导 Th17 产生促炎细胞因子.TNF- α 是银屑病富有前景的治疗靶点,其抑制剂已在银屑病临床治疗中得到大量应用,并取得较好疗效^[26].相关研究^[27]发现,慢性银屑病可产生大量 IL-6 等促炎细胞因子,其能从脂肪组织中释放游离脂肪酸、胆固醇和甘油三酯.同时,慢性炎症状态可能增强 IL-6 的促动脉粥样硬化作用.因此,IL-6 可能与银屑病、脂质紊乱和心血管疾病的发生有关,是银屑病患者疾病活动的潜在标志物.体外实验^[28]证实,TP53 在银屑病的细胞凋亡过程中起着重要作用.

GO 功能分析表明“鸡血藤-赤芍”治疗血热型银屑病可能与细胞因子介导的信号通路、凋亡过程的负调控、细胞增殖的正调节等有关,这些生物过程在细胞质、胞质溶胶、细胞核等进行,其分子机制主要包括与蛋白质结合、酶结合、锌离子结合等.KEGG 通路富集分析主要与 IL-17 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、松弛素信号通路等密切相关.Tomalin 等^[29]研究发现 IL-17 信号是银屑病表型的关键驱动因素.在 IL-17 信号转导缺失的情况下,Th1、Th22 分泌的细胞因子及 IFN- γ 、IL-22 不直接在银屑病发病机制中发挥作用.实验证实,IL-17 拮抗剂可广泛改善银屑病的临床与组织学特征.Gao 等^[30]研究发现,甘草酸可通过抑制 PI3K-Akt 信号通路以诱导 HaCaT 凋亡,并改善咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠皮损.吴越等^[31]研究发现松弛素可减缓多种组织中中性粒细胞、嗜碱性粒细胞等炎症细胞的浸润,并通过减少颗粒胞外分泌及肥大细胞脱粒从而阻止组胺、白三烯的释放.

综上所述,本研究综合运用数据挖掘与网络药理学技术,对现代医家治疗银屑病的组方用药规律进行了初步总结,并研究了核心药对可能的作用机制,为临床血热型银屑病的诊疗与新药研究提供了理论支撑.然而,仅依靠数据挖掘与网络药理学方法研究相关问题仍存在一定不足,在实际临床诊疗中仍需与中医药学经典理论与实际相结合,并需要体内、外实验进一步验证“鸡血藤-赤芍”治疗血热型银屑病的作用机制,从而更好的为临床治疗血热型银屑病提供相关理论依据.

参考文献:

- [1] GRÄN F, KERSTAN A, SERFLING E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis[J]. Yale J Biol Med, 2020, 93(1):97-110.
- [2] 张亚妮,杨浩,吕伟,等.基于文献计量学的中医药治疗银屑病现状和研究热点聚类分析[J].中国中西医结合皮肤性病学志, 2019, 18(5):391-396.

- [3] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10): 667-710.
- [4] 李元策, 孙玉梅, 王艳雯, 等. 紫连膏对大鼠银屑病治疗机制研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2023, 32(4): 428-435.
- [5] 李晨丹, 李领娥, 孟娇玉, 等. 中医治疗寻常型银屑病血热证研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 117-121.
- [6] 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, 2015: 8-393.
- [7] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 49-399.
- [8] 钟叶, 吴春兴, 王博龙. 《清宫膏方精华》中脾胃病治疗膏方的用药规律分析[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2023, 32(6): 745-751.
- [9] 吴孙思, 程塞渊, 康砚澜, 等. 基于网络药理学和分子对接研究丹皮-丹参药对治疗银屑病的机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 1-8.
- [10] 强燕, 王瑞平, 孙晓颖, 等. 银屑病血热证中药治疗用药规律及疗效分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(9): 1073-1077.
- [11] 刘欣, 张广中, 肖士菊, 等. 银屑病血热证与血燥证肠道菌群特征研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2480-2486.
- [12] 刘蔚翔, 潘远志. 从肝论治白疔探析[J]. 北京中药, 2020, 39(3): 256-258.
- [13] 高玥璇, 贾苑凝, 刁若涵, 等. 浅析从心论治银屑病[J]. 环球中医药, 2022, 15(3): 483-486.
- [14] 李雪, 李萍, 王燕, 等. 鸡血藤在银屑病中的应用及现代研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 360-364.
- [15] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 198-206.
- [16] 孔雪, 史冬梅. 芍药苷在皮肤科的应用及机制探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(5): 473-476.
- [17] 张思文, 陈湘君, 刘靖. 基于伏气学说的犀角地黄汤用于寻常型银屑病血热证[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 126-127.
- [18] 刘甜甜, 胡镜清, 陈香云, 等. 经典名方四妙勇安汤的古代文献分析[J]. 环球中医药, 2020, 13(4): 629-634.
- [19] 徐文俊, 毛常亮, 冯仁洋, 等. 凉血活血汤对寻常型银屑病进展期患者外周血 Th17 相关因子的干预作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(1): 45-47.
- [20] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 273-277.
- [21] 柴进, 许鹏光. “透热转气法”在银屑病治疗中的应用探讨[J]. 中国中医急症, 2021, 30(12): 2228-2230.
- [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] 曾德贵, 莫衍石, 刘荣丰, 等. 芦荟大黄素对人永生化角质形成细胞增殖和凋亡作用研究[J]. 中国药业, 2014, 23(14): 41-42.
- [24] XIN Q, YUAN R, SHI W, et al. A review for the anti-inflammatory effects of paeoniflorin in inflammatory disorders[J]. Life Sci, 2019, 239: 116925.
- [25] TAMER F, AVCI E. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study[J]. Croat Med J, 2020, 61(4): 333-337.
- [26] OGAWA E, SATO Y, MINAGAWA A, et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment[J]. J Dermatol, 2018, 45(3): 264-272.
- [27] PIETRZAK A, CHABROS P, GRYWALSKA E, et al. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2020, 37(1): 41-45.
- [28] MOORCHUNG N, VASUDEVAN B, DINESH KUMAR S, et al. Expression of apoptosis regulating proteins p53 and bcl-2 in psoriasis[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2015, 58(4): 423-426.
- [29] TOMALIN L E, RUSSELL C B, GARCET S, et al. Short-term transcriptional response to IL-17 receptor-A antagonism in the treatment of psoriasis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(3): 922-932.
- [30] GAO J, GUO J, NONG Y, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid induces human HaCaT keratinocytes apoptosis through ROS-mediated PI3K-Akt signaling pathway and ameliorates IMQ-induced psoriasis-like skin lesions in mice[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1): 41.
- [31] 吴越, 刘维. 基于网络药理学探讨四妙丸治疗骨关节炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3604-3611.

Analysis on medication rules and mechanism of blood – heat psoriasis

LI Chan-xiu¹, SHU Fu¹, WANG Xin¹, FAN Lin¹, LI Xin-hong²

(1. School of Graduate, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: From the perspective of literature research, multi – algorithm was used to explore the effective prescription of TCM in the treatment of blood – heat psoriasis, and network pharmacology method was used to explore the mechanism of action of its core drug pairs. Collecting CNKI, Wanfang database, VIP database and Chinese biomedical literature database the application of TCM treatment of blood – heat psoriasis effective clinical research data, the Ancient and Modern Record Cloud Platform (V2.4.3) for analysis of characteristics of TCM prescription drugs, association rules analysis, cluster analysis and complex network analysis, and based on this, The active components and targets of the core drug pairs were screened by using TCMSD database, and their intersection with the psoriasis targets retrieved from TTD, DisGeNET, GeneCards, OMIM and DrugBank database was obtained; Then, the intersection targets were imported into String and DAVID databases for protein – protein interaction (PPI) network construction, GO function analysis and KEGG pathway analysis. A total of 225 effective prescriptions were included in the treatment of blood – heat psoriasis, involving 236 Chinese medicines, mainly cold, mild cold, flat, bitter, sweet, xin, mostly into the liver, heart, stomach three channels; There were 17 TCM that were used ≥ 50 times, which could be divided into 4 categories by cluster analysis. The analysis of compatibility of TCM with association rules showed that the core drug pair with the highest confidence was “*Spatholobi caulis – Radix paeoniae Rubra*”. Complex network analysis suggested that the core prescription was dihuang Decoction and Qingying Decoction. The network pharmacology analysis of the core drug of “*Spatholobi caulis – Radix paeoniae Rubra*” showed that it acted on core targets such as ALB, TNF and IL – 6 through key components such as luteolin, aloemoflavin and paeoniflorin, and participated in biological processes such as cytokine mediated signaling pathway, negative regulation of apoptosis and positive regulation of cell proliferation. It mainly regulates IL – 17 signaling pathway, PI3K – Akt signaling pathway and relaxin signaling pathway. It can be seen that the TCM for the treatment of blood – heat type psoriasis are mainly based on clearing heat, cooling blood and detoxification, stopping bleeding, promoting blood circulation and removing blood stasis, supplemented by diathermy to turn qi, tonic and righting products. “*Spatholobi caulis – Radix paeoniae Rubra*” can treat blood – heat type psoriasis by interfering with core genes such as ALB and TNF and regulating signaling pathways such as IL – 17.

Key words: psoriasis; blood – heat type; data mining; network pharmacology

(责任编辑 王煜丹)