

DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2025.05.17

# 基于网络药理学 探讨玉屏风散治疗口腔扁平苔藓的作用机制\*

唐伟丽<sup>1</sup>, 鲁毅<sup>1△</sup>, 韩欣妍<sup>1</sup>, 李崇<sup>1</sup>, 赵芳<sup>2</sup>, 郭鹏琦<sup>3</sup>

1 西安交通大学口腔医院陕西省颅颌面精准医学研究重点实验室, 陕西 西安 710004;

2 西北妇女儿童医院药剂科, 陕西 西安 710061; 3 西北大学化工学院, 陕西 西安 710069

**[摘要]** 目的:利用网络药理学方法探讨玉屏风散治疗口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)的主要活性成分及作用机制。方法:利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)和人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)获取玉屏风散的活性成分、作用靶点以及OLP疾病靶点;利用韦恩图分析获得药物与疾病共同靶点;利用STRING软件构建药物与疾病共同靶点蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络,并筛选关键靶点。通过基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID)对核心靶基因关键靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)功能、京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。构建“药物-成分-靶点-通路”网络,获得主要活性成分,并将主要活性成分与关键靶点进行分子对接。结果:共筛选得到关键靶点11个,主要活性成分为槲皮素、汉黄芩素、山柰酚、芒柄花黄素、 $\beta$ -谷甾醇。富集分析发现正向调控RNA聚合酶II启动子转录、促进一氧化氮生物合成、Toll样受体、MAPK及T细胞受体介导的信号通路等与OLP相关。分子对接结果表明主要活性成分与关键靶点有一定作用力。结论:玉屏风散治疗OLP具有多靶点、多

network pharmacology and molecular docking [J]. Biosci Rep, 2021, 41(6):20203520.

- [25] 钟梅芳, 赵青, 李秋月, 等. mTtor 通路在糖尿病肾病大鼠足细胞损伤中的作用[J]. 广东医学, 2017, 38(23):3561-3565.
- [26] ITAKURA E, MIZUSHIMA N. Atg14 and UVRAG: mutually exclusive subunits of mammalian Beclin 1-PI3K complexes[J]. Autophagy, 2009, 5(4):534-536.
- [27] AL LAMKI R S, MAYADAS T N. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction[J]. Kidney Int, 2015, 87(2):281-296.
- [28] NAVARRO GONZÁLEZ J F, JARQUE A, MUROS M, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  as a therapeutic target for diabetic nephropathy [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009, 20(2):165-173.
- [29] DIPETRILLO K, COUTERMARSH B, GESEK F A. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284(1):113-121.
- [30] PARK J, GUAN Y, SHENG X, et al. Functional methylome analysis of human diabetic kidney disease[J]. JCI Insight, 2019, 4(11):128886.
- [31] SANTHANAM U, RAY A, SEHGAL P B. Repression of the interleukin 6 gene promoter by p53 and the retinoblastoma susceptibility gene product [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(17):7605-7609.
- [32] KOMAROVA E A, KRIVOKRYSENKO V, WANG K, et al. p53 is a suppressor of inflammatory response in mice[J]. FASEB J, 2005, 19(8):1030-1032.
- [33] LIU L, ZHENG T, WANG F, et al. Pro12A1 $\alpha$  polymorphism

in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1):144-149.

- [34] LIVINGSTONE C, COLLISON M. Sex steroids and insulin resistance[J]. Clin Sci(Lond), 2002, 102(2):151-166.
- [35] SEED M. The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women[J]. Atheroscler Suppl, 2002, 3(1):53-63.
- [36] GUBBELS BUPP M R. Sex, the aging immune system, and chronic disease[J]. Cell Immunol, 2015, 294(2):102-110.
- [37] GUCCIONE M, SILBINGER S, LEI J, et al. Estradiol up-regulates mesangial cell MMP-2 activity via the transcription factor AP-2 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 282(1):164-169.
- [38] Li D. Research progress of COX-2 in kidney and its relationship with diabetic nephropathy [J]. Foreign medical urology volume, 2003, 5:538-543.

收稿日期:2024-05-19

\*基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2019YFC1710101)。

作者简介:杨俏丽(1995—),女,在读博士研究生。研究方向:中医药防治肾病与内分泌疾病。

△通讯作者:刘尚建(1974—),男,硕士学位,硕士研究生导师,主任医师。研究方向:中医药防治肾病与内分泌疾病。Email:dzmyy7682@163.com。

通路等特点,其可能通过抑制机体炎性反应,改善免疫功能,抑制OLP癌变,发挥治疗OLP的作用。

[关键词] 口腔扁平苔藓;网络药理学;机制;玉屏风散;成分

[中图分类号] R276.8 [文献标识码] A [文章编号] 2096-9600(2025)05-0088-06

## Network Pharmacology-based Discussion on the Mechanism of *Yupingfeng* Powder in the Treatment of Oral Lichen Planus

TANG Weili<sup>1</sup>, LU Yi<sup>1Δ</sup>, HAN Xinyan<sup>1</sup>, LI Chong<sup>1</sup>, ZHAO Fang<sup>2</sup>, GUO Pengqi<sup>3</sup>

1 Key laboratory of Shaanxi Province for Craniofacial Precision Medicine Research, Hospital of Stomatology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

2 Department of Pharmacy, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China;

3 School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, China

**Abstract** Objective: To discuss the main active ingredients and mechanism of *Yupingfeng* powder in the treatment of oral lichen planus (OLP) using network pharmacology. Methods: TCMSP and GeneCards were applied to obtain the active ingredients, targets of action of *Yupingfeng* powder and OLP - related targets, Venn diagram was utilized to analyze and gain shared targets between medicine and disease. STRING software was used to construct PPI of the shared targets between medicine and disease for the screening of key targets. GO and KEGG of the key targets and core target genes were conducted using DAVID. The network of "medicine-ingredient-target-pathway" was built to obtain the main active ingredients, and to perform molecular docking of the main active ingredients and key targets. Results: All 11 key targets were screened and obtained in the study, the main active ingredients were quercetin, baicalin, kaempferol, flavanone and  $\beta$ -glucosinolate. The results of enrichment analysis showed that these factors including the transcription of positive regulation of RNA polymerase II promoter, promoting nitric oxide biosynthesis, toll-like receptor, MAPK and T cell receptor mediated signaling pathways, were closely related to OLP. The results of molecular docking demonstrated that there was a certain interaction between the main active ingredients and key targets. Conclusion: *Yupingfeng* powder in treating OLP, possessing the characteristics of multiple targets and multiple pathways, could exert therapeutic effects of OLP possibly through inhibiting inflammatory reaction, improving immunologic function and restraining OLP carcinogenesis.

**Keywords** oral lichen planus; network pharmacology; mechanism; *Yupingfeng* powder; ingredients

口腔健康与生活质量息息相关,世界卫生组织已将口腔健康列为人体健康的十大标准之一。口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)作为一种影响口腔黏膜表面的炎症性疾病,主要发生于颊黏膜、舌前、牙龈等部位,常见症状为口腔黏膜白色网纹样病损,并伴有充血甚至糜烂。因OLP具有发病率高、治愈率低、并发症多、可癌变等特征,已成为口腔疾病研究的重点和难点<sup>[1-2]</sup>。玉屏风散由黄芪、防风、白术组成,具有益气固表止汗功效,其对OLP患者具有缓解口腔病变组织疼痛,减小以及修复溃疡面积的作用<sup>[3]</sup>。但目前尚无针对玉屏风散在OLP发生发展过程中发挥作用的可能成分、靶点以及相关信号转导途径的研究。因此,本研究通过网络药理学方法筛选玉屏风散的活性成分,探究其在OLP病理进程中的作用、主要活性成分以及可能的作用机制,为OLP的防治提供理论依据。

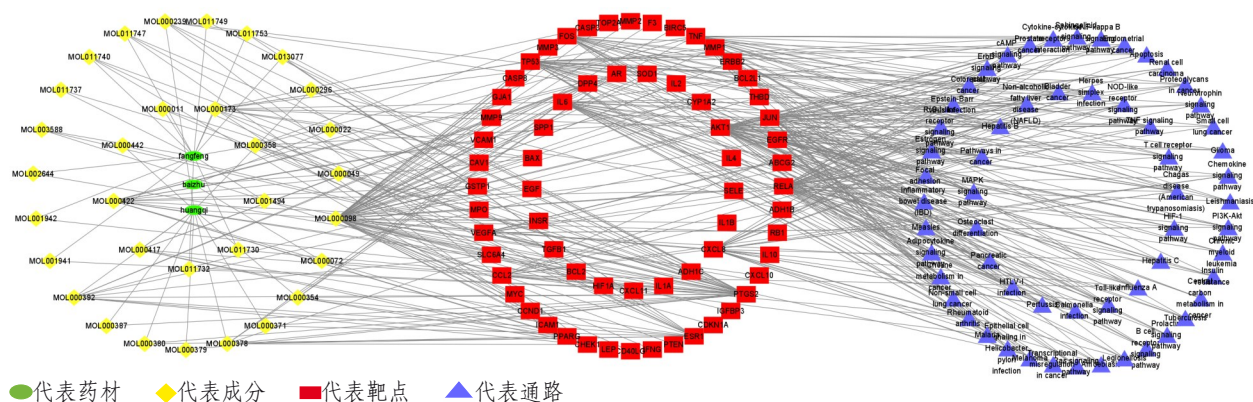
## 1 研究方法

1.1 玉屏风散活性成分及潜在靶点筛选 利用中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)分别以玉屏风散组成药物黄芪、防风、白术为关键词进行检索,得到药物活性成分。根据口服生物利用度(oral bioavailability, OB) > 30% 和类药性(drug-likeness, DL) > 0.18<sup>[4]</sup>对药物活性成分进行筛选,得到潜在作用靶点。利用UniProt数据库对检索到的蛋白靶点数据标准化,限定物种为“Homo Sapiens”,得到靶点基因名称。

1.2 OLP相关靶点 在人类基因数据库(the human gene database, GeneCards, <http://www.genecards.org/>)中以“oral lichen planus”为关键词检索疾病相关蛋白靶点,得到OLP靶点基因名称。







●代表药材 ◆代表成分 ■代表靶点 ▲代表通路

注:3种药物的45个化学成分(左边部分)作用于玉屏风散与OLP的共同靶点(中间部分),其中的关键靶点(11个)显著富集在59条信号通路(右边部分)上

图4 玉屏风散-成分-靶点-通路网络图

表2 主要活性成分-关键靶点分子对接

序号	靶点	成分	CAS号	结合能(kcal/mol)	序号	靶点	成分	CAS号	结合能(kcal/mol)
1	JUN	槲皮素	73123-10-1	-2.51	6	TP53	汉黄芩素	632-85-9	-4.11
2	JUN	芒柄花黄素	485-72-3	-3.62	7	TNF- $\alpha$	槲皮素	73123-10-1	-5.51
3	JUN	汉黄芩素	632-85-9	-3.15	8	TNF- $\alpha$	山柰酚	520-18-3	-5.89
4	JUN	$\beta$ -谷甾醇	83-46-5	-3.50	9	TNF- $\alpha$	汉黄芩素	632-85-9	-6.61
5	TP53	槲皮素	73123-10-1	-3.31					

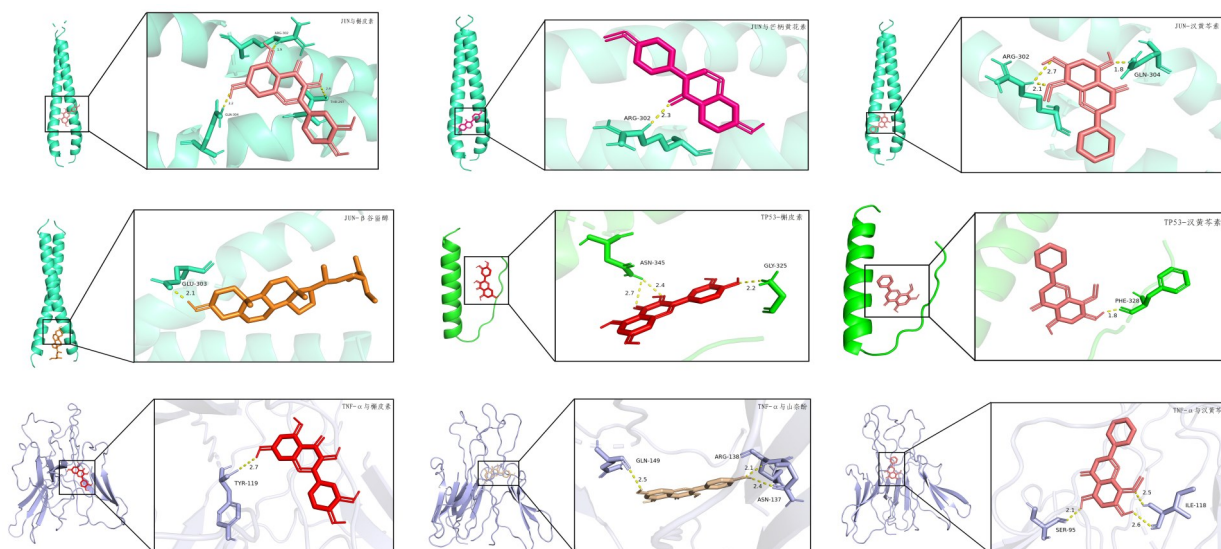


图5 主要活性成分-关键靶点分子对接3D图

### 3 讨论

本研究结果表明,玉屏风散中的黄芪(含有槲皮素、山柰酚、汉黄芩素)和防风(含有芒柄花黄素和 $\beta$ -谷甾醇)可能通过TNF- $\alpha$ 、TP53、JUN等靶点,以及活化Toll样受体(toll like receptors, TLRs)、TNF、MAPK(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)等分子介导的多条信号通路发挥治疗OLP的作用。其中, TNF- $\alpha$ 是一种炎症趋化因子

和激活因子,适量的TNF- $\alpha$ 能杀伤或抑制肿瘤细胞,过量TNF- $\alpha$ 则会加重黏膜炎性反应。多项研究证实, TNF- $\alpha$ 参与了OLP发生发展的多个环节,是导致OLP活动期与静止期、病损复发与愈合交替出现的慢性迁延过程的重要因素<sup>[6-7]</sup>。本研究结果发现,玉屏风散中的槲皮素、山柰酚及汉黄芩素均可作用于TNF- $\alpha$ ,因此推测玉屏风散可能通过抑制TNF- $\alpha$ 表达,减轻患者口腔黏膜炎性反应,从

而发挥预防OLP反复发作的作用。TP53是一种重要的肿瘤抑制基因,其编码的P53蛋白具有阻滞细胞周期,促进细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成,防止癌变的作用<sup>[8]</sup>。本研究发现,玉屏风散所含槲皮素和汉黄芩素可能通过促进TP53表达而抑制OLP癌变。OLP患者口腔局部组织和外周血液中白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)表达水平升高<sup>[9-10]</sup>。本研究结果表明,槲皮素和汉黄芩素可能通过降低IL-6水平,减轻患者口腔内部炎症反应,从而发挥治疗OLP的作用。

GO功能富集结果显示,最显著的生物过程是RNA聚合酶II启动子的正向调控,因此推断玉屏风散可能通过促进RNA聚合酶II启动子的正向转录发挥治疗OLP的作用。其次,还富集在炎症反应的生物过程上,说明玉屏风散可能通过抑制OLP的炎症反应发挥治疗作用。此外,富集结果表明NO的生物合成参与OLP的发生发展过程。研究表明,高浓度的NO是机体抗肿瘤免疫反应的重要效应分子,可通过活化巨噬细胞抑制微生物的数量,降低癌变细胞风险<sup>[11]</sup>。本研究发现,玉屏风散可能通过提高NO含量而降低口腔扁平苔藓癌变的发生率,从而发挥减缓癌变风险的作用。

KEGG通路富集分析发现,TLRs、MAPK、T细胞受体等分子介导的信号通路在OLP的发生发展过程中发挥关键作用<sup>[12-13]</sup>。其中,TLRs家族中TLR4表达的增加与OLP局部炎症和迁延不愈有关,TLR9功能异常可能促进自身免疫性疾病的发生发展<sup>[14]</sup>,因此推测玉屏风散可能通过抑制TLRs活化,发挥抑制OLP患者炎症信号通路免疫应答激活、提高机体免疫功能的作用。MAPK可通过增加炎症因子转录、调控CD4<sup>+</sup>T细胞中TH1和TH2型细胞因子产生,从而在自身免疫性疾病的发生中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。因此推测玉屏风散可能通过抑制MAPK信号转导途径的活化,降低炎症因子转录、增强机体免疫力,从而缓解OLP的症状。

综上所述,本研究通过网络药理学构建的药物-成分-靶点-通路网络,预测了玉屏风散治疗OLP的主要活性成分及关键作用靶点,并初步明确了其作用机制,从整体层面揭示玉屏风散通过抑制机体炎症反应,改善机体免疫功能,抑制OLP癌变发挥治疗OLP的作用。本研究结果为经方玉屏风散的临床新用、新药研发提供了新思路,为OLP的治疗提供了理论依据。

#### 参考文献

- [1] 张程,孙红英.口腔微生物组与全身疾病的相关性[J].生理科学进展,2021,52(2):128-132.
- [2] 林梅.口腔扁平苔藓临床疗效研究中的问题及探讨[J].

中华口腔医学杂志,2005,40(2):105-107.

- [3] 西玉立,丁思,李善昌,等.玉屏风口服液治疗糜烂型口腔扁平苔藓的短期疗效观察[J].黑龙江医药科学,2012,35(6):52-53.
- [4] 李兴琴,胡泉.基于网络药理学探讨玉屏风散治疗支气管哮喘的作用机制[J].湖南中医杂志,2021,37(2):142-146.
- [5] 张丽,杨志波.基于网络药理学探讨玉屏风散治疗特应性皮炎的作用机制[J].中医学报,2020,48(9):36-41.
- [6] 满昭昭,许野,朱兰兰,等.核因子- $\kappa$ B与肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白介素1 $\beta$ 在口腔扁平苔藓中的表达及意义[J].口腔医学,2013,33(7):461-464.
- [7] GE Y, XU Y, SUN W, et al. The molecular mechanisms of the effect of Dexamethasone and Cyclosporin A on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation in oral lichen planus[J]. Gene, 2012, 508(2):157-164.
- [8] 张卫东,江刚,吴怀球,等.细胞核相关抗原(Ki67)和p53表达对非小细胞肺癌患者预后的意义[J].中国现代医学杂志,2018,28(27):57-63.
- [9] WANG S, YANG Y, CAO Y D, et al. Androgen downregulation of miR-760 promotes prostate cancer cell growth by regulating IL6[J]. Asian J Androl, 2021, 23(1):85-90.
- [10] GONÇALVES B P, FLAUZINO T, INOUE C J, et al. IL6 genetic variants haplotype is associated with susceptibility and disease activity but not with therapy response in patients with inflammatory bowel disease[J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(2):383-393.
- [11] 王霞,孙善珍.一氧化氮合酶在口腔癌中的研究进展[J].现代口腔医学杂志,2005,19(1):101-102.
- [12] 马志,朱沂,补娟.缺血性卒中后小胶质细胞介导的炎症信号通路[J].国际脑血管病杂志,2017,25(2):174-178.
- [13] ZHU Q, HONG B F, ZHANG L, et al. Pyruvate kinase M2 inhibits the progression of bladder cancer by targeting MAPK pathway[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(supplement):616-621.
- [14] 王学莹,宋典坤.口腔扁平苔藓病灶中Toll样受体4与TNF- $\alpha$ 的表达[J].实用医药杂志,2016,33(4):331-334.
- [15] 石欢,郑凌艳,俞创奇,等.Toll样受体9依赖的p38MAPK信号通路在原发性舍格伦综合征中的作用机制[J].口腔颌面外科杂志,2015,25(2):90-95.

收稿日期:2024-05-19

\*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(82000284);陕西省自然科学基金(2020JQ-609);中国博士后科学基金(2020M683701XB);西安交通大学口腔医院青年科研基金项目(201704)。

作者简介:唐伟丽(1987—),女,硕士学位,药师。研究方向:口腔药理学与临床药学。

△通讯作者:鲁毅(1986—),男,博士学位,助理研究员。研究方向:药理学。Email:lyppon@126.com。