

网络药理学解析舒缓成分调控皮肤敏感的多靶点协同机制新视角

张高涛¹, 邱太菊¹, 魏铮¹, 杜一杰¹, 董银卯^{2*}

(1. 北京东方淼森生物科技有限公司, 北京, 100048;

2. 北京工商大学北京市植物资源研究开发重点实验室, 北京, 100048)

DOI:10.61369/CDCST.2026010001

摘 要: 舒缓成分的多靶点协同作用是其调控皮肤敏感的核心优势, 网络药理学作为整合生物信息学与系统生物学的交叉技术, 为舒缓成分的机制研究提供了全新视角。文章系统阐述网络药理学的技术框架与核心分析方法, 并探讨当前研究中的技术瓶颈与解决策略, 为舒缓护肤品的精准配方设计与机制优化提供重要理论支撑与技术参考。

关 键 词: 网络药理学; 舒缓成分; 靶点预测; 皮肤敏感

作者简介: 董银卯, 教授, 北京工商大学化妆品研究院院长, 研究方向: 化妆品理论研究与思想体系设计、化妆品植物功效原料研究与开发、特色化妆品配方研究与开发等。E-mail: ymdong2008@163.com。

董银卯



皮肤敏感是一种常见的皮肤生理状态, 其核心特征是皮肤对外界物理、化学或生物刺激的反应性显著增强, 临床表现为红斑、瘙痒、刺痛、灼热感等不适症状^[1]。近年来, 随着环境变化、生活方式改变及化妆品使用频率增加, 皮肤敏感的发生率呈逐年上升趋势, 全球约 40%~50% 的人群存在不同程度的皮肤敏感问题^[2], 已成为影响消费者护肤体验与生活质量的重要因素。

皮肤敏感的发病机制复杂且多元, 涉及皮肤屏障功能损伤、神经-免疫-炎症网络异常激活、皮肤微生态失衡等多个层面^[3-4]。皮肤屏障作为抵御外界刺激的第一道防线, 其完整性被破坏(如角质层脂质缺失、经表皮失水率升高)会直接导致神经末梢暴露, 增强皮肤对外界刺激的敏感性^[5]; 而肥大细胞、嗜碱性粒细胞等免疫细胞过度活化, 释放组胺、白三烯、IL-4、IL-31 等炎症介质, 会进一步激活感觉神经纤维, 形成“炎症-神经敏感”的恶性循环^[6]; 此外, 皮肤表面马拉色菌、金黄色葡萄球菌等微生物群落失衡, 其代谢产物也会诱发局部炎症反应, 加重皮肤敏感^[7]。由于皮肤敏感的多因素、多通路发病特征, 传统单一靶点的干预方式往往难以实现全面、持久的舒缓效果。

舒缓成分, 尤其是植物源舒缓成分, 因其具有多靶点、低刺激性的天然优势, 已成为护肤品研发的核心方向^[8]。例如, 积雪草(*Centella asiatica*)提取物中的积雪草苷、羟基积雪草苷等成分, 可同时促进角质形成细胞增殖、抑制炎症因子表达、调节神经敏感性^[9]; 甘

草(*Glycyrrhiza glabra*)提取物中的甘草酸二钾、甘草次酸, 兼具抗炎、抗氧化、抑制组胺释放等多重功效^[10]; 黄芩(*Scutellaria baicalensis*)提取物中的黄芩苷则能通过调控 NF- κ B、MAPK 等信号通路, 发挥抗炎与屏障修复作用^[11]。然而, 这些植物源舒缓成分通常含有多种活性组分, 其调控皮肤敏感的多靶点协同机制尚未完全阐明, 极大地限制了舒缓护肤品的精准配方设计与功效优化。

网络药理学(Network Pharmacology)由英国药理学家 Hopkins 于 2007 年首次提出, 是一门整合生物信息学、系统生物学、药理学、计算机科学等多学科理论与技术的交叉学科^[12]。其核心思想是将药物视为“多成分-多靶点”的集合, 通过构建“成分-靶点-疾病”的相互作用网络, 系统分析药物与机体之间的复杂调控关系, 打破了传统药理学“单成分-单靶点”的研究范式^[13]。

网络药理学的技术特征与皮肤敏感的多机制特性、舒缓成分的多靶点优势高度契合^[14]。首先, 网络药理学可通过高通量数据挖掘, 快速筛选舒缓成分中的潜在活性组分及其对应的作用靶点, 解决了传统研究中成分与靶点匹配效率低下的问题^[15]; 其次, 通过构建成分-靶点-通路网络, 能够直观呈现舒缓成分各活性组分之间的协同作用关系, 揭示其“多成分协同调控多靶点、多通路”的核心机制^[16]; 最后, 网络药理学还可预测舒缓成分的潜在作用通路, 为后续的体外验证与体内实验提供明确的研究方向^[17]。近年来, 网络药理学已被广泛应用于中药复方、天

然产物的机制研究中，为护肤品领域的舒缓成分研发提供了全新的技术手段^[18]。

1. 网络药理学技术框架与核心分析方法

1.1 数据收集与预处理

1.1.1 舒缓成分活性组分的鉴定

舒缓成分的活性组分鉴定是网络药理学研究的前提。常用的鉴定方法包括高效液相色谱（HPLC）、超高效液相色谱-质谱联用（UPLC-MS/MS）、气相色谱-质谱联用（GC-MS）等现代分析技术，可快速分离并鉴定舒缓成分中的潜在活性组分^[19-21]。此外，研究者还可通过专业数据库获取舒缓成分的活性组分信息，常用的数据库包括：①中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP），收录了大量中药的化学成分、药理活性等信息^[22]；②天然产物数据库（NPASS），包含超过 30 万个天然产物的结构与活性数据^[23]；③ PubChem 数据库，提供小分子化合物的结构、物理化学性质及生物活性信息^[24]；④ ChemSpider 数据库，可查询化合物的结构、命名及相关文献信息^[25]。通过上述数据库，研究者可快速获取舒缓成分中活性组分的化学结构、相对分子质量、分子式等关键信息，为后续的靶点预测奠定基础。

1.1.2 皮肤敏感相关靶点的筛选

皮肤敏感相关靶点的筛选是网络药理学研究的核心步骤之一，其目的是获取与皮肤敏感发病机制相关的基因或蛋白靶点。数据库检索是最常用的靶点筛选方法，常用的数据库包括：① GeneCards 数据库，收录了人类基因与疾病的关联信息，可通过关键词“skin sensitivity”或“pruritus”等检索皮肤敏感相关靶点^[26]；② OMIM 数据库，提供人类孟德尔遗传疾病的基因信息，可筛选与皮肤敏感相关的致病基因^[27]；③ DisGeNET 数据库，整合了基因与疾病的关联数据，可获取皮肤敏感相关的高可信度靶点^[28]；④ TTD 数据库，收录了药物靶点与疾病的关联信息，可筛选已被证实与皮肤敏感相关的药物靶点^[29]。

1.2 靶点预测与筛选

1.2.1 基于配体-受体相互作用的靶点预测工具

这类工具通过分析化合物的化学结构与已知靶点蛋白的结合模式，预测潜在的作用靶点。常用的工具包括：① SwissTargetPrediction，基于配体的化学相似性预测靶点，可同时预测小分子化合物在人类及其他物种中的潜在靶点^[30]；② PharmMapper，通过反向药效团匹配技术，

从靶点数据库中筛选与化合物结构匹配的潜在靶点^[31]；

③ TargetNet，整合了多种靶点预测算法，可预测化合物的潜在靶点及作用通路^[32]。

1.2.2 靶点筛选与去重

由于不同的靶点预测工具可能会产生重复或假阳性的靶点信息，因此需要对预测得到的靶点进行筛选与去重。常用的筛选标准包括：①靶点的可信度评分，优先选择可信度评分较高的靶点（如 SwissTargetPrediction 中概率 ≥ 0.1 的靶点）^[33]；②靶点与皮肤敏感的相关性，通过 GeneCards、OMIM 等数据库验证靶点是否与皮肤敏感的发病机制相关^[34]；③靶点的物种特异性，优先选择人类来源的靶点，以确保研究结果的临床相关性^[35]。通过上述筛选步骤，可获得舒缓成分活性组分的核心作用靶点，为后续的网络构建与分析提供可靠的数据支持。

2. 网络构建与分析

2.1 网络构建工具

常用的网络构建工具包括：① Cytoscape，一款开源的生物网络可视化软件，支持多种网络模型的构建与分析，可通过导入成分、靶点、通路等数据，构建复杂的相互作用网络^[36]；② String 数据库，可构建蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络，预测靶点之间的相互作用关系^[37]；③ Metascape，整合了多种生物信息学工具，支持基因集的功能富集分析与网络构建^[38]；④ Cytoscape 插件（如 CytoHubba、MCODE），可用于网络核心节点的筛选与模块分析^[39]。

2.2 网络拓扑分析

网络拓扑分析是评估网络结构特征的重要方法，通过计算网络的度（Degree）、中介中心性（Betweenness Centrality）、接近中心性（Closeness Centrality）等拓扑参数，筛选网络中的核心节点（关键成分、关键靶点）。度是指网络中节点与其他节点的连接数量，度值越高的节点在网络中越重要^[40]；中介中心性是指节点在网络中作为“桥梁”的程度，中介中心性越高的节点对网络的信息传递越重要^[41]；接近中心性是指节点到网络中其他所有节点的平均距离，接近中心性越高的节点越容易影响其他节点^[42]。

2.3 功能富集分析

GO 功能富集分析主要用于描述基因的生物学术能，包括生物过程（Biological Process, BP）、细胞组分

(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)三个层面^[43]。常用的分析工具包括 Metascape、DAVID、ClusterProfiler 等。例如,对甘草酸二钾的核心靶点进行 GO 功能富集分析发现,其生物学过程主要涉及炎症反应调节、免疫反应调节、皮肤屏障修复等;细胞组分主要定位于细胞膜、细胞质、细胞核等;分子功能主要包括细胞因子受体结合、酶活性抑制等^[44]。

KEGG 通路富集分析主要用于揭示基因参与的信号通路,常用的分析工具包括 Metascape、DAVID、KEGG Mapper 等^[45]。例如,对黄芩苷的核心靶点进行 KEGG 通路富集分析发现,其主要参与 NF- κ B 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等,这些通路均与皮肤敏感的炎症反应、屏障修复密切相关^[46]。通过功能富集分析,可系统揭示舒缓成分的潜在作用通路,为后续的实验验证提供明确的研究方向。

3. 实验验证

3.1 体外细胞实验

体外细胞实验是最常用的验证方法,通过培养皮肤相关细胞(如角质形成细胞、成纤维细胞、肥大细胞、巨噬细胞等),检测舒缓成分对核心靶点表达、炎症因子释放、细胞增殖与分化等指标的影响^[47-48]。例如,通过体外培养人永生角质形成细胞(HaCaT 细胞),发现积雪草苷可显著上调 FLG、LOR 等屏障相关基因的表达,促进皮肤屏障修复^[49];通过培养肥大细胞(RBL-2H3 细胞),证实甘草酸二钾可抑制组胺释放,发挥抗炎舒缓作用^[50]。

3.2 人体功效实验

人体功效测试用于验证舒缓成分在人体皮肤上的安全性与有效性。通过招募皮肤敏感志愿者,使用含舒缓成分的护肤品,检测皮肤的红斑指数、经表皮失水率、瘙痒评分等指标的变化^[51-52]。例如,在一项针对敏感肌志愿者的临床实验中,含积雪草提取物的面霜可显著降低志愿者皮肤的刺痛感与红斑指数,提高皮肤的屏障功能;含甘草酸二钾的精华液可显著缓解志愿者皮肤的瘙痒症状,且无明显刺激性^[53]。

4. 网络药理学在舒缓成分研究中的技术瓶颈与解决策略

4.1 技术瓶颈

4.1.1 靶点预测的准确性不足

靶点预测是网络药理学研究的核心环节,但目前常用的靶点预测工具仍存在准确性不足的问题。一方面,靶点预测工具主要基于化合物的化学结构相似性或机器学习算法,缺乏对化合物与靶点相互作用的立体结构分析,容易产生假阳性或假阴性结果^[54];另一方面,部分舒缓成分(如植物源成分中的大分子多糖)的靶点预测难度较大,现有工具的预测效果不佳^[55]。此外,不同靶点预测工具的预测结果差异较大,缺乏统一的标准进行筛选与验证^[56]。

4.1.2 网络构建的复杂性与片面性

皮肤敏感的发病机制复杂,涉及多个层面、多个通路的相互作用,而网络药理学研究中构建的“成分-靶点-通路”网络往往只能反映部分调控关系,存在一定的片面性。一方面,现有研究通常只考虑舒缓成分的直接作用靶点,忽略了间接作用靶点及靶点之间的相互调控关系;另一方面,网络构建过程中缺乏对皮肤微生态、神经、免疫、炎症网络等复杂系统的整合分析,难以全面揭示舒缓成分的多靶点协同机制。此外,网络拓扑分析中常用的度、中介中心性等参数,其生物学意义的解读仍存在一定的主观性^[57]。

4.1.3 功能富集分析的局限性

功能富集分析是网络药理学研究的重要补充,但目前常用的分析工具仍存在局限性。一方面,GO、KEGG 等数据库的更新速度较慢,部分新发现的靶点与通路尚未被收录,导致功能富集分析结果不够全面^[58];另一方面,功能富集分析通常只考虑靶点的富集程度,忽略了靶点在网络中的重要性及相互作用关系,难以准确揭示舒缓成分的核心作用机制。此外,不同分析工具的富集结果差异较大,缺乏统一的标准化流程^[59-60]。

4.1.4 实验验证的缺乏与不充分

网络药理学的预测结果需要通过实验验证来证实,但目前许多研究缺乏系统的实验验证,或仅进行了简单的体外细胞实验,缺乏体内动物实验与临床实验的验证。一方面,部分研究因实验条件限制,无法对预测的核心靶点与通路进行全面验证;另一方面,部分研究的实验设计不够合理,如体外实验的细胞模型与皮肤敏感的病理状态差异较大,体内实验的动物模型无法完全模拟人类皮肤敏感的

特征, 导致实验结果的临床相关性不足。此外, 实验验证与网络药理学预测结果的关联性不强, 难以充分证实网络药理学预测的准确性^[61]。

4.2 解决策略

4.2.1 优化靶点预测方法, 提高预测准确性

为提高靶点预测的准确性, 可采取以下策略: ①整合多种靶点预测工具的结果, 采用“共识预测”的方法, 筛选不同工具共同预测到的靶点, 降低假阳性与假阴性结果的比例; ②结合分子对接技术, 对预测得到的靶点进行立体结构分析, 筛选与舒缓成分结合亲和力较高的靶点^[62]; ③开发针对大分子舒缓成分(如多糖)的靶点预测工具, 提高这类成分的靶点预测效果; ④建立靶点预测结果的标准化评价体系, 通过实验验证数据对预测工具的准确性进行评估, 为研究者选择合适的预测工具提供参考。

4.2.2 完善网络构建方法, 提高网络的全面性与准确性

为完善网络构建方法, 可采取以下策略: ①整合多组学数据(如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学数据), 构建更全面的“成分-靶点-通路-疾病”网络, 揭示舒缓成分的多层面调控机制^[63]; ②引入系统生物学模型, 模拟皮肤敏感的复杂调控过程, 提高网络的动态性与准确性^[64]; ③加强对皮肤微生态、神经、免疫、炎症网络等复杂系统的整合分析, 构建多维度的相互作用网络; ④开发更先进的网络分析算法, 结合生物学意义对网络节点进行优先级排序, 提高核心节点筛选的准确性^[65]。

4.2.3 改进功能富集分析方法, 提高分析结果的可靠性

为改进功能富集分析方法, 可采取以下策略: ①及时更新 GO、KEGG 等数据库, 纳入新发现的靶点与通路, 提高功能富集分析的全面性^[66, 67]; ②结合网络拓扑分析结果, 对功能富集分析结果进行加权处理, 优先考虑核心靶点参与的通路, 提高分析结果的针对性; ③开发多数据库整合的功能富集分析工具, 减少不同工具之间的差异, 提高分析结果的一致性; ④建立功能富集分析的标准化流程, 明确分析参数的选择标准, 提高分析结果的可重复性。

4.2.4 加强实验验证, 提高研究结果的临床相关性

为加强实验验证, 可采取以下策略: ①设计系统的实验验证方案, 包括体外细胞实验、体内动物实验与临床实验, 全面验证网络药理学预测的核心靶点与通路; ②优化实验模型, 选择与皮肤敏感病理状态更接近的细胞模型(如三维皮肤模型)与动物模型(如人源化小鼠模型), 提

高实验结果的临床相关性^[68]; ③建立实验验证与网络药理学预测结果的关联分析方法, 通过相关性分析、回归分析等统计方法, 证实实验结果与预测结果的一致性; ④开展多中心、大样本的临床实验, 验证舒缓成分的临床疗效, 为其在护肤品中的应用提供可靠的证据支持^[69]。

5. 结论与展望

皮肤敏感的多因素、多通路发病特征与舒缓成分的多靶点协同优势, 决定了传统“单成分-单靶点”的研究方法已无法满足舒缓护肤品研发的需求。网络药理学作为整合生物信息学与系统生物学的交叉技术, 通过构建“成分-靶点-通路”相互作用网络, 系统分析舒缓成分的多靶点协同机制, 为舒缓成分的机制研究提供了全新的视角与技术手段。

文章系统阐述了网络药理学的技术框架与核心分析方法, 及其在舒缓成分研究中的技术瓶颈与解决策略。网络药理学可高效预测舒缓成分的潜在靶点, 揭示其协同作用机制与作用通路, 为舒缓护肤品的精准配方设计提供重要的理论支撑。然而, 目前网络药理学在舒缓成分研究中仍存在靶点预测准确性不足、网络构建片面性、功能富集分析局限性、实验验证不充分等技术瓶颈, 需要通过优化靶点预测方法、完善网络构建技术、改进功能富集分析工具、加强实验验证等策略加以解决。

未来, 随着网络药理学技术的不断发展与完善, 其在舒缓成分研究中的应用将更加广泛与深入。一方面, 网络药理学将与多组学技术、分子对接技术、生物信息学技术等深度融合, 构建更全面、更准确的“成分-靶点-通路-疾病”网络, 为舒缓成分的机制研究提供更强大的技术支持; 另一方面, 网络药理学将与护肤品研发的实际需求相结合, 开发针对特定皮肤敏感类型的精准舒缓配方, 推动舒缓护肤品向“精准化、个性化、高效化”方向发展。此外, 网络药理学还将为舒缓成分的安全性评价提供新的思路与方法, 通过预测舒缓成分的潜在毒副作用靶点, 降低护肤品研发的风险。

总之, 网络药理学为舒缓成分的机制研究提供了全新的视角与技术手段, 具有重要的理论价值与实践意义。随着技术的不断进步与创新, 网络药理学将在舒缓护肤品研发中发挥越来越重要的作用, 为皮肤敏感人群提供更安全、有效的护肤解决方案。

参考文献

- [1] Misery, L., Loser, K., & Ständer, S. Sensitive skin[J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 2016, 30(1): 2–8.
- [2] Farage M. A. The Prevalence of Sensitive Skin[J]. Frontiers in medicine, 2019, 6: 98.
- [3] Inamadar, A. C., & Palit, A. Sensitive skin: an overview[J]. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2013, 79(1): 9–16.
- [4] Escalas-Taberner, J., González-Guerra, E., & Guerra-Tapia, A. La piel sensible: un síndrome complejo[J]. Actas dermo-sifiliograficas, 2011, 102(8): 563–571.
- [5] Wu, Y., Wangari-Olivero, J., & Zhen, Y. ARTICLE: Compromised Skin Barrier and Sensitive Skin in Diverse Populations[J]. Journal of drugs in dermatology, 2021, 20(4): 17–22.
- [6] Proksch, E., Brandner, J. M., & Jensen, J. M. The skin: an indispensable barrier[J]. Experimental dermatology, 2008, 17(12): 1063–1072.
- [7] Koh, L. F., Ong, R. Y., & Common, J. E. Skin microbiome of atopic dermatitis[J]. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology, 2022, 71(1): 31–39.
- [8] Chen, Y., Sun, J., Chen, H., et al. Plant-Derived Bioactive Peptides: Extraction, Isolation, Purification, Pharmacological Activities, Structure-Activity Relationship, and Applications[J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2025, 73(32): 19867–19906.
- [9] Bylka, W., Znajdek-Awizéń, P., Studzińska-Sroka, E., et al. Centella asiatica in cosmetology[J]. Postępy dermatologii i alergologii, 2013, 30(1): 46–49.
- [10] Liu, J., Xu, X., Jian, M., et al. Glycyrrhiza glabra extract as a skin-whitening Agent: Identification of active components and CRT1/MITF pathway-inhibition mechanism[J]. Journal of ethnopharmacology, 2025, 349: 119948.
- [11] Jung, H. S., Kim, M. H., Gwak, N. G., et al. Antiallergic effects of Scutellaria baicalensis on inflammation in vivo and in vitro[J]. Journal of ethnopharmacology, 2012, 141(1): 345–349.
- [12] Zhang, P., Zhang, D., Zhou, W., et al. Network pharmacology: towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. Briefings in bioinformatics, 2023, 25(1): 518.
- [13] Zhao, L., Zhang, H., Li, N., et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. Journal of ethnopharmacology, 2023, 309: 116306.
- [14] Chen, Y., Huang, L., Li, W., et al. Exploring skin adverse events and mechanisms of apalutamide using data mining algorithms and network pharmacology[J]. Frontiers in pharmacology, 2025, 16: 1517874.
- [15] Huang, J., Li, H., Liang, J., et al. Oxymatrine for treating atopic dermatitis: Network pharmacology, bioinformatics, metabolomics, and experimental validation[J]. International immunopharmacology, 2025, 163: 115243.
- [16] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome research, 2003, 13(11): 2498–2504.
- [17] Alamri, A. M., Assiri, A. A., Yousuf, A., et al. Exploring Nigella Sativa's medicinal capacity against skin cancer pathways using network pharmacology and molecular docking[J]. Scientific reports, 2025, 15(1): 34609.
- [18] Li, S., & Zhang, B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chinese journal of natural medicines, 2013, 11(2): 110–120.
- [19] Hameedat, F., Hawamdeh, S., Alnabulsi, S., et al. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) with Fluorescence Detection for Quantification of Steroids in Clinical, Pharmaceutical, and Environmental Samples: A Review[J]. Molecules, 2022, 27(6): 1807.
- [20] van Haandel, L., & Stobaugh, J. F. Folate determination in human health: UPLC-MS/MS is the emerging methodology of choice[J]. Bioanalysis, 2013, 5(24): 3023–3031.
- [21] Tsikas D. GC-MS and GC-MS/MS measurement of malondialdehyde (MDA) in clinical studies: Pre-analytical and clinical considerations[J]. Journal of mass spectrometry and advances in the clinical lab, 2023, 30: 10–24.
- [22] Ru, J., Li, P., Wang, J., et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. Journal of cheminformatics, 2014, 6: 13.
- [23] Zhao, H., Yang, Y., Wang, S., et al. NPASS database update 2023: quantitative natural product activity and species source database for biomedical research[J]. Nucleic acids research, 2023, 51(1): D621–D628.
- [24] Kim S. Getting the most out of PubChem for virtual screening[J]. Expert opinion on drug discovery, 2016, 11(9): 843–855.
- [25] Editorial: ChemSpider a tool for Natural Products research[J]. Natural product reports, 2015, 32(8): 1163–1164.
- [26] Rebhan, M., Chalifa-Caspi, V., Prilusky, J., et al. GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases[J]. Trends in genetics, 1997, 13(4): 163.
- [27] Amberger, J. S., & Hamosh, A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes[J]. Current protocols in bioinformatics, 2017, 58: 1.2.1–1.2.12.
- [28] Piñero, J., Ramírez-Angueta, J. M., Saüch-Pitarch, J., et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. Nucleic acids research, 2020, 48(1): D845–D855.
- [29] Zhou, Y., Zhang, Y., Zhao, D., et al. TTD: Therapeutic Target Database describing target druggability information[J]. Nucleic acids research, 2024, 52(1): D1465–D1477.
- [30] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic acids research, 2019, 47(1): W357–W364.
- [31] Wang, X., Shen, Y., Wang, S., et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive

- target pharmacophore database[J]. *Nucleic acids research*, 2017, 45(1): W356–W360.
- [32] Yao, Z. J., Dong, J., Che, Y. J., et al. TargetNet: a web service for predicting potential drug–target interaction profiling via multi–target SAR models[J]. *Journal of computer–aided molecular design*, 2016, 30(5): 413–424.
- [33] Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., et al. SwissTarget Prediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules[J]. *Nucleic acids research*, 2014, 42: W32–W38.
- [34] Safran, M., Dalah, I., Alexander, J., et al. GeneCards Version 3: the human gene integrator[J]. *Database : the journal of biological databases and curation*, 2010:20.
- [35] Zhang–James, Y., & Faraone, S. V. Genetic architecture for human aggression: A study of gene–phenotype relationship in OMIM[J]. *American journal of medical genetics*, 2016, 171(5): 641–649.
- [36] Kohl, M., Wiese, S., & Warscheid, B. Cytoscape: software for visualization and analysis of biological networks[J]. *Methods in molecular biology*, 2011, 696: 291–303.
- [37] Cook, H. V., Doncheva, N. T., Szklarczyk, D., et al. Viruses. STRING: A Virus–Host Protein–Protein Interaction Database[J]. *Viruses*, 2018, 10(10): 519.
- [38] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., et al. Metascape provides a biologist–oriented resource for the analysis of systems–level datasets[J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 1523.
- [39] Wang, J., Zhong, J., Chen, G., et al. ClusterViz: A Cytoscape APP for Cluster Analysis of Biological Network[J]. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 2015, 12(4): 815–822.
- [40] Singh P. Network and pathway enrichment analysis of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder candidate genes[J]. *Indian journal of psychiatry*, 2020, 62(4): 400–406.
- [41] Verbavatz, V., & Barthélemy, M. Betweenness centrality in dense spatial networks[J]. *Physical review. E*, 2022, 105(5): 054303.
- [42] Li, G., Li, M., Wang, J., et al. United Neighborhood Closeness Centrality and Orthology for Predicting Essential Proteins[J]. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 2020, 17(4): 1451–1458.
- [43] Charest, J., Loebenstein, P., Mach, R. L., et al. FunFEA: an R package for fungal functional enrichment analysis[J]. *BMC bioinformatics*, 2025, 26(1): 138.
- [44] Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review[J]. *Phytotherapy research*, 2018, 32(12): 2323–2339.
- [45] Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., et al. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J]. *Nucleic acids research*, 2017, 45: D353–D361.
- [46] Bai, X., Yao, M., Zhu, X., et al. Baicalin suppresses interleukin–1 β –induced apoptosis, inflammatory response, oxidative stress, and extracellular matrix degradation in human nucleus pulposus cells[J]. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 2023, 45(4): 433–442.
- [47] Zhang, L., Liu, X., Huang, M., et al. Metformin Inhibits HaCaT Cell Proliferation Under Hyperlipidemia Through Reducing Reactive Oxygen Species via FOXO3 Activation[J]. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 2022, 15: 1403–1413.
- [48] Mekori Y. A. The mastocyte: the "other" inflammatory cell in immunopathogenesis[J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2004, 114(1): 52–57.
- [49] Bandopadhyay, S., Mandal, S., Ghorai, M., et al. Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: A review[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2023, 27: 593–608.
- [50] Passante, E., & Frankish, N. The RBL–2H3 cell line: its provenance and suitability as a model for the mast cell[J]. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society*, 2009, 58(11): 737–745.
- [51] Lyu, J., Diao, Q. C., Wang, S., et al. Study on screening and evaluation methods of cosmetics for people with facial sensitive skin[J]. *Medicine*, 2022, 101(31): e29975.
- [52] Wang, Y., Viennet, C., Jeudy, A., et al. Assessment of the efficacy of a new complex antisensitive skin cream[J]. *Journal of cosmetic dermatology*, 2018, 17(6): 1101–1107.
- [53] Bylka, W., Znajdek–Awiżęń, P., Studzińska–Sroka, E., et al. Centella asiatica in dermatology: an overview[J]. *Phytotherapy research*, 2014, 28(8): 1117–1124.
- [54] Zhang, R., Zhu, X., Bai, H., et al. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2019, 10: 123.
- [55] Pei, H., He, Z., Chen, W., et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on the mechanism of Cordyceps militaris polysaccharide regulating immunity through TLR4/TNF– α pathway[J]. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 2023, 37(6): e23345.
- [56] Jiashuo, W. U., Fangqing, Z., Zhuangzhuang, L. I., et al. Integration strategy of network pharmacology in Traditional Chinese Medicine: a narrative review[J]. *Journal of traditional Chinese medicine*, 2022, 42(3): 479–486.
- [57] Karim, M. R., Morshed, M. N., Iqbal, S., et al. A Network Pharmacology and Molecular–Docking–Based Approach to Identify the Probable Targets of Short–Chain Fatty–Acid–Producing Microbial Metabolites against Kidney Cancer and Inflammation[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(11): 1678.
- [58] Kanehisa, M., & Goto, S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. *Nucleic acids research*, 2000, 28(1): 27–30.
- [59] Poirel, C. L., Owens, C. C., 3rd, & Murali, T. M. Network–based functional enrichment[J]. *BMC bioinformatics*, 2011, 12: S14.
- [60] Huang, Q., Wu, L. Y., Wang, Y., et al. 2013. GOMA: functional enrichment analysis tool based on GO modules[J]. *Chinese journal of cancer*, 2013, 32(4): 195–204.
- [61] Chen, J., & Ye, W. Molecular mechanisms underlying Tao–Hong–Si–Wu decoction treating hyperpigmentation based on network pharmacology, Mendelian randomization analysis, and experimental

verification[J]. *Pharmaceutical biology*, 2024, 62(1): 296–313.

[62]Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., et al. Molecular docking and structure-based drug design strategies[J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 13384–13421.

[63]Baysoy, A., Bai, Z., Satija, R., et al. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics[J]. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2023, 24(10): 695–713.

[64]Cedersund, G., & Roll, J. Systems biology: model based evaluation and comparison of potential explanations for given biological data[J]. *The FEBS journal*, 2009, 276(4): 903–922.

[65]Sulz, M. C., Burri, E., Michetti, P., et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease[J]. *Digestion*, 2020, 101: 43–57.

[66]Pitarch, B., Chagoyen, M., Ranea, J. A. G., et al. A review on Gene Ontology evaluations[J]. *Database : the journal of biological databases and curation*, 2025:58.

[67]Kanehisa M. The KEGG database[J]. *Novartis Foundation symposium*, 2022, 247: 91–252.

[68]Gudapati, H., Torigoe, R. M. S., Tahmasebifar, A., et al. First-in-kind 3D bioprinted human skin model using recombinant human collagen[J]. *Archives of dermatological research*, 2025, 317(1): 704.

[69] Shin, H., Kim, S. E., Kim, C. Y., et al. M. Skin irritation testing using human iPSCs derived 3D skin equivalent model[J]. *PloS one*, 2025, 20(8): e0330306.

Network Pharmacology Unveils a Novel Perspective on the Multi-Target Synergistic Mechanism of Soothing Ingredients in Regulating Skin Sensitivity

Zhang Gao-tao¹, Di Tai-ju¹, Wei Zheng¹, Du Yi-jie¹, Dong Yin-mao^{2*}

(1.Beijing Dongfang Miaosen Biotechnology Co., Ltd., Beijing, 100048;

2.Beijing Technology and Business University, Beijing Key Laboratory of Plant Resources Research and Development, Beijing 100048)

Abstract : The multi-target synergistic effect of soothing ingredients constitutes their core advantage in regulating skin sensitivity. Network pharmacology, as an interdisciplinary technology integrating bioinformatics and systems biology, provides a novel perspective for investigating the mechanisms of soothing ingredients. The article systematically elaborates the technical framework and core analytical methods of network pharmacology, discusses the current technological bottlenecks and corresponding solutions in research, and provides important theoretical support and technical references for the precise formulation design and mechanism optimization of soothing skincare products.

Keywords : network pharmacology; soothing ingredients; target prediction; skin sensitivity

