



网络药理学联合多技术在皮肤组织再生中的应用

王 敏¹⁾ 曹立欣¹⁾ 陈丹婷¹⁾ 罗如婷¹⁾ 赵 乐^{2)*}

(¹⁾ 北京工商大学轻工科学与工程学院, 北京 102401; (²⁾ 河南中医药大学药学院, 河南郑州 450046)

摘要 皮肤组织再生是一个涉及多种细胞、分子及信号通路协同作用的复杂生物学过程, 其协调调控关系到皮肤屏障、组织结构和功能的恢复, 调控失衡则可能导致慢性创面或病理性瘢痕。创面闭合并不意味着原有组织已经恢复, 评价修复结局还需关注真皮结构、皮肤附属器和屏障功能。网络药理学是药理学、网络科学与系统生物学交叉形成的研究方法, 通过整合“药物-靶点-通路-疾病”信息, 从复杂分子关系中筛选可能参与药物调控皮肤组织再生的候选靶点和通路, 为后续实验验证提供方向。本文系统梳理了皮肤创面修复与组织再生的生物学基础及核心调控网络, 概述网络药理学的研究方法与技术局限, 重点探讨其与多组学、人工智能、生物化学和生物物理技术以及细胞和动物实验的整合应用。转录组、蛋白质组和代谢组可依据实际样本中的分子变化筛选候选网络; 单细胞和空间组学有助于确定候选靶点所在的细胞亚群、组织区域及修复阶段; 机器学习可对候选靶点进行优先级排序。直接结合、蛋白功能及靶点干预实验能够进一步检验预测的药物-靶点关系, 细胞和动物实验则将分子变化与再上皮化、血管新生、细胞外基质重塑及组织结构恢复相联系。多技术整合有助于缩小候选范围并提高机制分析的针对性, 但预测结果与实验观察相符仍不能单独证明靶点的因果作用。现有研究还面临数据库偏倚、创面时空异质性、成分及组织暴露不明确、实验模型外推受限等问题。未来需在明确病理场景的基础上规范数据来源和模型评价, 结合给药方式、剂量、安全性及临床相关终点评价, 逐步建立由网络预测、分子互作、靶点功能到组织修复表型和临床评价的证据链, 为促进皮肤组织再生药物的机制研究与转化提供更可靠的依据。

关键词 皮肤组织再生, 创面修复, 网络药理学, 多组学, 多技术整合

中图分类号 R965, R751.05

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0354

CSTR: 32369.14.pibb.20260354

皮肤是人体面积最大的器官, 也是机体抵御外界刺激、维持内环境稳定的重要屏障。在严重创伤或糖尿病等病理条件下, 皮肤损伤后的修复过程容易受到干扰, 导致创面闭合延迟、组织结构和功能恢复不足, 组织重塑失衡时还可能形成病理性瘢痕。创面闭合主要反映损伤部位完整性的恢复, 并不意味着原有组织结构与功能已经重建, 不能直接等同于皮肤组织再生。皮肤组织再生还涉及表皮、真皮以及毛囊、皮脂腺等皮肤附属器在结构和功能上的恢复^[1-2]。这一过程依赖免疫细胞、成纤维细胞、角质形成细胞和血管内皮细胞等多种细胞的协同参与, 涉及炎症反应、血管新生、细胞外基质重塑过程, 受到多条信号通路的共同调控。传统研究方法往往以单一靶点或单条通路为中心, 难以全面揭示药物作用与皮肤组织再生网络之间的联系。网络药理学基于“多靶点、多通路”的理念, 将网络

科学与系统生物学方法相结合, 通过数据库检索和计算分析整合药物、靶点、通路与疾病信息, 构建“药物-靶点-通路-疾病”关联网络, 为候选成分、靶点和通路的筛选以及后续实验设计提供线索。在皮肤创面研究中, 网络药理学已与组学技术、分子对接及细胞和动物实验结合, 用于筛选候选靶点和通路, 并分析潜在的药物-靶点结合关系^[3-4]; 也有研究进一步通过细胞和动物实验评价药物效应, 为部分预测结果提供实验支持^[3, 5]。但网络药理学分析主要依赖静态数据库和预测算法, 其结果只能提示可能的药物-靶点关联。提高结论的可靠性仍需结合组学、人工智能、生物化学和生物物理技术, 并通过分子、细胞和动物实验进行逐层筛选和

* 通讯联系人。

Tel: 0371-65962746, E-mail: zhaole@hactcm.edu.cn

收稿日期: 2026-06-30, 接受日期: 2026-10-10

验证。

1 皮肤组织再生的生物学基础与分子信号网络

1.1 皮肤组织再生的结构基础及关键过程

皮肤由表皮、真皮和皮下组织构成。表皮以角质形成细胞为主，其增殖、迁移和分化共同推动再上皮化与屏障功能恢复^[6-8]。真皮层中的成纤维细胞参与细胞外基质的合成与重塑，胶原纤维和弹性纤维则为皮肤组织再生中的结构重建提供支撑。毛囊、皮脂腺等皮肤附属器由表皮向真皮延伸，其结构与功能恢复也是评价皮肤组织再生质量的重要方面^[2]。皮下组织以脂肪细胞为主，发挥缓冲和保温作用，并参与成纤维细胞募集及真皮重建^[9-10]。皮肤受损后，不同层次的细胞在时间和空间上协调

响应，共同参与再上皮化、血管新生和细胞外基质重塑，促进皮肤屏障、组织结构和功能恢复^[11-15]。若上述过程受阻或失衡，可能形成慢性创面或病理性瘢痕，影响皮肤外观和功能，进而降低患者的生活质量^[16-17]。

皮肤损伤后的创面愈合通常经历止血、炎症、增殖和重塑4个阶段。止血和炎症反应主要负责控制出血、清除病原体及细胞碎片，并形成后续组织重建所需的局部环境^[18-20]。增殖和重塑阶段则以肉芽组织形成、再上皮化、血管新生及细胞外基质重组为主要特征，重塑阶段则以细胞外基质持续重组和组织成熟为主^[21-24]。各阶段的衔接与平衡不仅影响创面闭合，也关系到组织结构与功能的恢复，最终可表现为接近正常皮肤的再生性修复，或以瘢痕形成为主的修复结局（图1）。

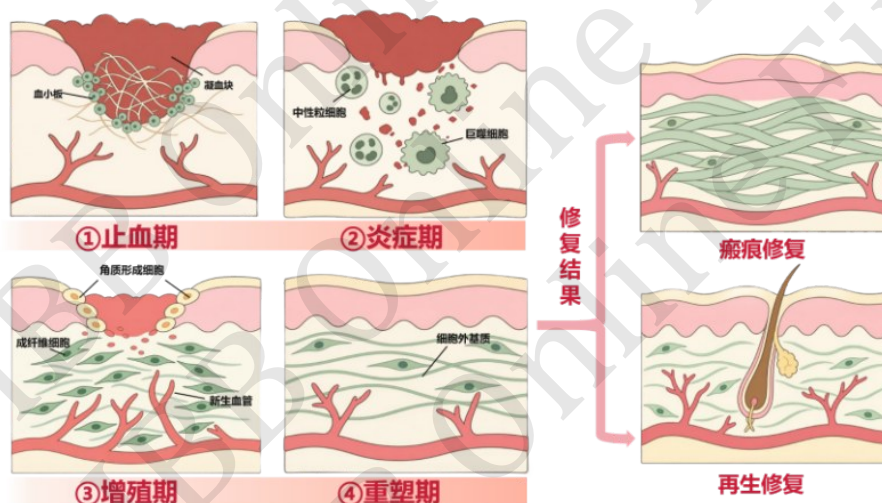


Fig.1 Skin wound repair process and its different outcomes

图1 皮肤创面修复过程及不同结局

1.2 皮肤组织再生障碍

理想的皮肤组织再生状态应以组织结构和生理功能恢复为目标，但皮肤损伤后常出现慢性创面或病理性瘢痕。慢性创面包括糖尿病足溃疡、静脉性溃疡和压力性损伤等类型，通常伴有炎症消退受阻、细胞衰老、血管新生不足及细胞外基质代谢异常。其中，糖尿病创面的修复还受到高糖环境、神经病变和局部缺氧等多重因素影响，可损害角质形成细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞的功能，导致再上皮化、血管新生及细胞外基质重塑受阻^[25-27]。单细胞和空间转录组研究进一步表明，糖尿病足溃

瘍及瘢痕组织中的成纤维细胞、血管内皮细胞和免疫细胞具有明显的细胞异质性，并提示不同细胞亚群之间可能存在通讯异常^[28-31]。

当损伤累及真皮深层时，毛囊、皮脂腺等附属器及其干细胞微环境也可能受到破坏，使创面闭合后仍存在结构缺失和功能恢复不足。病理性瘢痕主要与成纤维细胞持续活化、肌成纤维细胞消退不足及胶原过度沉积有关，最终可形成增生性瘢痕或瘢痕疙瘩^[32-33]。不同病理状态下的局部微环境和修复结局不同，因此不能仅以创面闭合率评价皮肤组织再生质量，还应结合组织结构、屏障功能、瘢痕程

度及皮肤附属器恢复情况进行判断。

1.3 皮肤组织再生核心靶点与调控

皮肤组织再生涉及炎症免疫调节、血管新生与再上皮化、细胞外基质重塑及神经源性修复调控等多个过程。这些过程在时间和功能上相互联系, 核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 和转化生长因子- β /Smad (transforming growth factor- β /Smad, TGF- β /Smad) 等信号通路, 以及缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 等转录因子, 共同调节相关细胞功能并影响修复结局。相关代表性分子及其主要作用见表1。

炎症免疫调节影响创面由炎症阶段向组织重建阶段的转换。白介素-1受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 和白介素-18受体 (interleukin-18 receptor, IL-18R) 与相应配体结合后, 可通过髓样分化初级反应蛋白88 (myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 和白介素-1受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 激活NF- κ B信号通路。在糖尿病创面模型中, 局部抑制IL-1R信号可改善创面的炎症微环境^[34-35]。白介素-6受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R) 主要通过糖蛋白130 (glycoprotein 130, gp130)/JAK/信号转导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路传递信号, 参与炎症反应、角质形成细胞迁移和组织修复^[36-37]。白介素-17A (interleukin-17A, IL-17A) 及其受体白介素-17受体A (interleukin-17 receptor A, IL-17RA) 参与中性粒细胞募集和宿主防御, 但其持续活化可造成炎症延续, 阻碍慢性创面进入组织重建阶段^[38]。巨噬细胞早期主要参与炎症反应及组织碎片清除, 随后逐渐转向促进炎症消退、血管新生和组织重建, 并释放白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、TGF- β 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等因子^[39]。

血管新生与再上皮化共同恢复创面血液供应和表皮屏障。血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 与血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 结合后, 可调节内皮细胞增殖、迁移和管腔形成, 从而促进创面血管新生^[40]。

HIF-1 α 在缺氧环境中稳定后, 可调节VEGF等缺氧应答基因的表达, 参与血管新生和肉芽组织形成^[41-42]。表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 结合后, 通过STAT3和NF- κ B等下游信号促进角质形成细胞迁移, 推动再上皮化及表皮屏障恢复^[43]。

成纤维细胞活化以及细胞外基质合成与降解的平衡, 会影响创面收缩、组织重建和瘢痕形成。血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 在创面早期促进成纤维细胞增殖, 随后该信号下调有利于成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 因此可能影响创面收缩和瘢痕形成^[44]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 和转化生长因子- β 2 (transforming growth factor- β 2, TGF- β 2) 通过Smad2/3信号促进成纤维细胞活化和胶原沉积, 持续活化时容易导致病理性瘢痕形成^[45]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及其组织抑制因子 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 的失衡可能造成细胞外基质过度降解或异常沉积^[46]。在小鼠创面模型中, 机械应力可经Yes相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 诱导同源盒蛋白Engrailed-1表达, 使成纤维细胞呈现促纤维化状态, 抑制这一机械转导轴后, 可观察到瘢痕减少及毛囊、腺体和细胞外基质结构恢复^[47]。锌指蛋白469 (zinc finger protein 469, ZNF469) 也可能通过促进胶原及其他细胞外基质成分表达参与瘢痕疙瘩形成^[48]。这一过程还受到微小RNA (microRNA, miRNA) 的转录后调控。miR-192-5p、miR-425-5p和miR-124-3p分别作用于IL-17RA/Smad或TGF- β 1/Smad2信号, 影响肌成纤维细胞形成及胶原沉积^[49-51]; miR-21-3p通过靶向受体酪氨酸激酶信号拮抗因子1 (sprouty RTK signaling antagonist 1, *SPRY1*), 改善高糖环境下成纤维细胞的增殖和迁移能力^[52]。

皮肤神经调节同样影响再生过程。表皮和真皮感觉神经对神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3) 及其相应的原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, Trk) 信号存在不同程度的依赖^[53]。损伤后, 施万细胞分泌的转化生长因子- β 3 (transforming growth factor- β 3,

TGF- β 3) 促进角质形成细胞和成纤维细胞迁移, 参与神经系统对创面修复的调节^[54]。感觉神经元释放的降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 还可经受体活性修饰蛋白 1

(receptor activity-modifying protein 1, RAMP1) 调节中性粒细胞和巨噬细胞功能, 推动炎症反应向组织修复转变^[55]。

表1 皮肤创面修复与组织再生相关的代表性靶点及调控机制

Table 1 Representative targets and regulatory mechanisms involved in skin wound repair and tissue regeneration

调控类别	靶点/分子	所属通路/类型	作用机制
炎症免疫调节	IL-1R、IL-18R、MyD88、IRAK1/4、NF- κ B	IL-1R/IL-18R-MyD88-IRAK-NF- κ B信号轴	调节炎症介质和趋化因子表达; 持续活化可延长炎症反应, 抑制IL-1R信号可改善糖尿病创面的炎症微环境
	IL-6R、gp130、JAK、STAT3	IL-6R/gp130/JAK/STAT3信号轴	参与炎症信号传递、角质形成细胞迁移和组织修复, 其作用具有阶段依赖性
	IL-17A、IL-17RA	IL-17A/IL-17RA信号轴	参与中性粒细胞募集和宿主防御; 持续活化可维持慢性炎症并阻碍修复进程
	TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF	巨噬细胞相关细胞因子	早期促炎因子参与病原体和组织碎片清除, 后期IL-10、TGF- β 和VEGF等参与炎症消退、血管新生和组织重建
血管新生与再上皮化	VEGF-A、VEGFR2	VEGF-A/VEGFR2信号轴	促进血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成, 参与创面血管新生
	HIF-1 α	缺氧应答转录因子	在缺氧环境中调节VEGF等下游基因表达, 参与血管新生和肉芽组织形成
	EGF、EGFR	EGF/EGFR及STAT3、NF- κ B信号	促进角质形成细胞迁移, 推动再上皮化及表皮屏障恢复
细胞外基质重塑	PDGFR α	PDGF/PDGFR α 信号轴	调节成纤维细胞向肌成纤维细胞转变, 其激活时间影响创面收缩和瘢痕形成
	TGF- β 1、TGF- β 2、Smad2/3	TGF- β /Smad信号轴	促进成纤维细胞活化、肌成纤维细胞形成和胶原沉积; 持续活化可诱导纤维化
	MMPs、TIMPs	基质降解及其抑制系统	共同调节细胞外基质降解和重组, 二者失衡可导致慢性创面或异常瘢痕形成
	YAP、Engrailed-1	YAP/Engrailed-1机械转导轴	机械应力可通过YAP促进Engrailed-1活化, 使成纤维细胞进入促纤维化状态
	ZNF469	细胞外基质相关转录调控因子	调节胶原及其他细胞外基质成分表达, 可能参与瘢痕疙瘩的基质过度沉积
	miR-192-5p	miR-192-5p/IL-17RA/Smad轴	抑制IL-17RA及Smad信号, 减少成纤维细胞向肌成纤维细胞转变和胶原沉积
	miR-425-5p	miR-425-5p/TGF- β 1/Smad2轴	抑制TGF- β 1/Smad2信号, 减少增生性瘢痕中的胶原纤维沉积
	miR-124-3p	miR-124-3p/TGF- β 1轴	靶向抑制TGF- β 1, 降低增生性瘢痕成纤维细胞增殖及纤维化相关分子表达
	miR-21-3p、SPRY1	miR-21-3p/SPRY1轴	改善高糖环境下成纤维细胞的增殖和迁移能力, 并调节胶原相关修复反应
神经源性修复调控	NGF、BDNF、NT-3及Trk受体	神经营养因子及Trk受体信号	维持表皮和真皮感觉神经支配, 参与神经纤维存活和生长
	施万细胞来源TGF- β 3	神经细胞旁分泌信号	促进角质形成细胞和成纤维细胞迁移, 参与神经系统对创面修复的调节

续表			
调控类别	靶点/分子	所属通路/类型	作用机制
	CGRP、RAMP1	感觉神经元CGRP/RAMP1信号	抑制中性粒细胞募集并促进其清除, 同时推动巨噬细胞向促修复表型转变
IL-1R: 白介素-1受体 (interleukin-1 receptor); IL-18R: 白介素-18受体 (interleukin-18 receptor); MyD88: 髓样分化初级反应蛋白88 (myeloid differentiation primary response 88); IRAK1/4: 白介素-1受体相关激酶1/4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1/4); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor kappa B); IL-6R: 白介素-6受体 (interleukin-6 receptor); gp130: 糖蛋白130 (glycoprotein 130); JAK: Janus激酶 (Janus kinase); STAT3: 信号转导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3); IL-17A: 白介素-17A (interleukin-17A); IL-17RA: 白介素-17受体A (interleukin-17 receptor A); TNF-α: 肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor-α); IL-1β: 白介素-1β (interleukin-1β); IL-6: 白介素-6 (interleukin-6); IL-10: 白介素-10 (interleukin-10); TGF-β: 转化生长因子β (transforming growth factor-β); VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor); VEGF-A: 血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A); VEGFR2: 血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor receptor 2); HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α (hypoxia-inducible factor-1α); EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); PDGF: 血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor); PDGFRα: 血小板源性生长因子受体α (platelet-derived growth factor receptor α); TGF-β1: 转化生长因子β1 (transforming growth factor-β1); TGF-β2: 转化生长因子β2 (transforming growth factor-β2); Smad2/3: SMAD家族成员2/3 (SMAD family member 2/3); MMPs: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases); TIMPs: 基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitors of metalloproteinases); YAP: Yes相关蛋白 (Yes-associated protein); ZNF469: 锌指蛋白469 (zinc finger protein 469); miR: 微小RNA (microRNA); SPRY1: 受体酪氨酸激酶信号拮抗因子1 (sprouty RTK signaling antagonist 1); NGF: 神经生长因子 (nerve growth factor); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); NT-3: 神经营养因子-3 (neurotrophin-3); Trk: 原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase); TGF-β3: 转化生长因子β3 (transforming growth factor-β3); CGRP: 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide); RAMP1: 受体活性修饰蛋白1 (receptor activity-modifying protein 1)。			

2 网络药理学在皮肤创面修复与组织再生研究中的应用

2.1 网络靶标与网络药理学研究方法

网络药理学融合系统生物学、网络科学和药理学方法,通过分析药物、靶点、通路与疾病表型之间的联系,从系统层面提出药物作用的机制假说^[56-57]。其核心的“网络靶标”理念强调将相关分子及其相互作用视为一个功能网络,关注共同影响生物学过程的靶点组合和信号通路^[58]。

网络药理学研究通常包括以下5个步骤: a. 数据获取: 通过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)、高通量实验与文献指导的中药数据库 (High-throughput Experiment- and Reference-guided Database of Traditional Chinese Medicine, HERB) 和中药综合数据库 (Traditional Chinese Medicine Integrated Database, TCMID) 等数据库获取药物成分及潜在靶点, 并通过疾病基因网络数据库 (Disease Gene Network, DisGeNET)、人类孟德尔遗传在线数据库 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 以及美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 的 Gene 数据库等获取疾病相关基因^[59-62]。

b. 网络构建与分析: 将药物成分靶点与疾病相关基因进行匹配, 筛选交集靶点, 并利用相互作用基因/蛋白质检索工具 (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, STRING) 和 Cytoscape 等工具构建“成分-靶点-通路-疾病”网络, 结合度中心性、介数中心性和接近中心性等参数对候选成分与靶点进行排序^[63-64]。c. 功能富集分析: 通过基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 分析, 预测候选靶点涉及的生物学功能和信号通路^[65-66]。d. 分子对接: 利用 AutoDock Vina 等软件模拟候选成分与靶蛋白的潜在结合方式并评估其结合可能性^[67]。e. 结果整合: 综合成分筛选、网络分析、功能富集和分子对接结果, 筛选待验证的关键成分、靶点及信号通路, 为后续实验研究提供依据。由此, 网络药理学可从大量信息中高效筛选潜在活性成分、靶点和通路, 为后续实验设计和机制验证提供依据。

2.2 网络药理学的应用价值

网络药理学能够整合药物成分、候选靶点、信号通路与疾病表型信息, 从复杂信息中筛选可能参与皮肤创面修复的成分和调控网络, 进而缩小候选范围。对于慢性创面和病理性瘢痕, 该方法可围绕炎症持续、血管新生不足和细胞外基质异常重塑等病理过程提出机制假说, 为后续实验选择靶点和检

测指标提供依据。

柚皮素、槲皮素和Gomisin A相关研究通过网络分析筛选候选靶点和通路,并结合分子对接、细胞或动物实验观察其与炎症调节、血管新生和创面修复表型的关系^[68-70]。在增生性瘢痕研究中,转录组和网络分析还被用于筛选整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$, ITGB1)等候选靶点及潜在药物,并通过成纤维细胞和动物模型开展进一步研究^[71]。这些研究表明,网络药理学可将多个候选成分、靶点和通路置于一分析框架中,并据此确定优先验证对象。

2.3 网络药理学分析的技术局限

网络药理学能够缩小候选范围,但其分析结果容易受到数据库和预测算法的影响。不同数据库的收录范围、更新速度和数据质量存在差异,研究较多的分子通常积累了更多相互作用信息,因而更容易成为网络中心节点,但未必是皮肤创面修复或组织再生的关键靶点。不同算法的数据来源和计算方法也不一致,同一成分可能得到不同的候选靶点^[72-74]。度中心性、介数中心性和接近中心性等参数反映的是网络拓扑特征,不能直接说明相应节点具有关键的生物学作用。

药物的口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 和类药性 (drug-likeness, DL) 常用于活性成分的筛选,但 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 等经验阈值并不适用于所有药物和给药方式^[74]。对于皮肤局部治疗,还需考虑透皮吸收、创面滞留和组织暴露情况^[75]。数据库收录的成分也不等同于实际作用成分,应通过色谱或质谱确认样品的化学组成,并检测血液或皮肤组织中的暴露成分^[76]。

蛋白质相互作用网络、GO和KEGG富集分析以及分子对接只能提示潜在关联,并不代表候选成分能够在体内与靶蛋白结合并发挥作用^[77-79]。关键的药物与靶点关系仍需通过直接结合、蛋白功能和靶点干预实验进行验证。体内研究还应评价再上皮化、血管新生、细胞外基质重塑、皮肤附属器和组织结构恢复等指标,避免将创面闭合直接等同于皮肤组织再生。

因此,网络药理学主要为药物作用机制研究提供候选靶点和关联性证据,适合作为后续研究的起点。预测结果仍需结合其他技术进行筛选和验证,并在具体病理场景中评价其转化价值,形成从预测到验证再到转化的证据链 (图2)。



Fig.2 Framework for prediction, validation and translation in network pharmacology research

图2 网络药理学的预测、验证与转化框架

3 网络药理学整合多元技术促进皮肤组织再生的应用

3.1 网络药理学与多组学技术的整合

网络药理学通过建立药物成分和疾病相互作用网络预测潜在的作用靶点, 但预测结果容易受到数据偏倚和算法差异的影响^[80]。多组学技术能够利用实际样本中的分子变化进一步筛选预测网络。其中, 转录组学可反映药物处理后皮肤细胞或创面组织中的基因表达变化; 蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学可观察蛋白表达及信号活化状态; 代谢组学则能从下游代谢变化评价药物作用结果^[81-82]。单细胞 RNA 测序可将候选靶点定位至具体细胞亚群, 空间转录组学和空间蛋白质组学则可进一步观察其在创缘、肉芽组织、表皮和真皮等区域的分布; 结合不同修复阶段取样, 还可分析候选靶点是否具有时间和空间特异性^[83-84]。这些数据可从不同层面对候选网络进行筛选和定位, 并判断其是否与实际创面中的分子和细胞变化一致。

Lin 等^[85]将网络药理学、转录组学和代谢组学用于分析回阳生肌汤治疗糖尿病皮肤溃疡的作用。网络药理学围绕复方成分及疾病靶点构建作用网络, 将芥子碱、精氨酸等成分以及 NF- κ B、STAT3 和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 等炎症相关信号列为重点研究对象; 创面组织转录组进一步反映药物干预后的基因表达变化, 代谢组则鉴定出 12 种差异代谢物和 7 条相关代谢途径。整合分析将网络药理学提出的候选成分和炎症相关信号, 与创面组织中的基因表达、氨基酸和脂质代谢变化以及组织学改善相联系。相较于单独采用网络药理学或组学技术, 该策略能够利用实际样本数据进一步筛选候选网络, 并建立上游作用线索、下游代谢响应与创面修复表型的联系, 从而缩小后续验证范围, 提高机制分析的准确性。

Li 等^[86]将网络药理学与单细胞 RNA 测序结合, 探究黄芪干预糖尿病足溃疡的潜在机制。单细胞分析鉴定出创面中的 10 类主要细胞, 并揭示糖尿病足溃疡中巨噬细胞亚群及细胞间通信的变化; 网络药理学筛选出黄芪的 14 种活性成分及其预测靶点, 并与巨噬细胞差异表达基因取交集, 将候选范围集中至基质金属蛋白酶 9 (matrix

metalloproteinase 9, MMP9)、信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)、核因子 κ B 亚基 1 (nuclear factor kappa B subunit 1, NF κ B1) 和肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53) 等枢纽分子。皮肤组织定量聚合酶链式反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 检测进一步验证了部分候选基因的差异表达。在该研究中, 网络药理学与组学技术的整合使黄芪的候选作用网络进一步定位至巨噬细胞亚群, 为后续确定细胞亚群、干预靶点和验证指标提供了依据。

多组学技术可从基因表达、蛋白质和代谢变化等层面对网络预测结果进行筛选, 单细胞和空间组学则可进一步明确候选靶点所在的细胞亚群和组织区域。不同组学数据相互补充, 可将药物作用网络与创面中的炎症调节、血管新生、再上皮化和细胞外基质重塑等过程联系起来。

3.2 网络药理学与人工智能技术的融合

传统网络分析多依赖已知的蛋白质相互作用信息以及度中心性等拓扑指标确定核心节点, 其结果容易受到数据库收录范围和先验生物学知识完整性的影响。深度神经网络可从大规模药物-靶点关联数据中学习复杂的非线性关系, 用于预测新的药物-靶点关联^[87]。以图神经网络 (graph neural networks, GNNs) 为代表的深度学习技术, 还可同时处理药物分子的图结构与靶蛋白序列信息, 用于药物-靶点关联及结合亲和力和预测^[88]。网络药理学与人工智能的结合不仅能够提高潜在靶点的预测效率, 还能解析药物多靶点调节皮肤组织再生的机制提供新的方法支撑。

Ning 等^[89]利用网络药理学获得丹参素钠与糖尿病创面的 126 个共同靶点, 发现了磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 等重要信号通路; 机器学习算法进一步对候选靶点进行评价, 将 EGFR 确定为优先验证靶点。高糖诱导的人脐静脉内皮细胞实验显示, 丹参素钠可促进细胞迁移和成管, 减轻氧化应激及炎症反应, 并调节 EGFR 介导的 PI3K/Akt 信号。该分析路径将包含 126 个共同靶点的预测网络集中至以 EGFR 为代表的优先对象, 使后续实验能够围绕 PI3K/Akt 信号及血管新生相关表型开展。

Sima 等^[90]在研究白藜芦醇干预糖尿病足溃疡的潜在机制时, 采用最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator,

LASSO)、随机森林 (random forest, RF) 和支持向量机递归特征消除 (support vector machine-recursive feature elimination, SVM-RFE) 等算法, 对结合药物靶点与疾病差异表达所得的 30 个共同候选基因进行了交叉筛选, 将胞苷脱氨酶 (cytidine deaminase, CDA) 和鸟氨酸脱羧酶 1 (ornithine decarboxylase 1, ODC1) 确定为共同核心分子。单细胞测序结果进一步显示了二者在不同细胞中的表达特征, 免疫组织化学则验证了 CDA 和 ODC1 蛋白在临床糖尿病足溃疡组织中的表达变化。三种算法的交叉筛选降低了结果对单一算法的依赖, 提高了关键靶点识别的准确性。

人工智能能够对网络药理学的预测结果进行多特征分析、模式识别和靶点评价, 使广泛的药物作用网络转化为具有明确优先级的验证对象。同时, 结合网络药理学构建的成分、靶点、通路关联网络, 可进一步分析高优先级靶点与炎症调节、血管新生、再上皮化和细胞外基质重塑等过程的潜在联系。

3.3 网络药理学与生物化学及生物物理技术的结合

网络药理学可从多成分和多靶点作用网络中筛选核心靶点和通路, 生物化学和生物物理技术则能够进一步解析药物分子与靶蛋白的相互作用及其功能影响。分子对接可通过计算预测结合位点和结合构象, 分子动力学模拟可进一步评价复合物的稳定性; 表面等离子体共振 (surface plasmon resonance, SPR) 与生物层干涉技术 (bio-layer interferometry, BLI) 等技术能够量化药物与蛋白质的结合亲和力及动力学参数^[91]; 细胞热迁移分析 (cellular thermal shift assay, CETSA) 和药物亲和反应靶点稳定性分析 (drug affinity responsive target stability, DARTS) 还可检测细胞环境中的药物与靶点结合^[92-93]。此外, 酶活性、蛋白磷酸化和下游底物变化等指标可用于判断药物是否改变了靶蛋白功能。

Wang 等^[94] 通过网络药理学筛选得到了重点靶点 EGFR, 经分子对接分析了原花青素 C1 与 EGFR 可能的结合构象。药物亲和反应靶点稳定性分析和细胞热迁移分析进一步验证两者的相互作用, 微量热泳动 (microscale thermophoresis, MST) 则用于测定结合亲和力。蛋白磷酸化检测表明, 原花青素 C1 与 EGFR 结合后可抑制其活化, 并调节下游 TGF- β /SMAD 等纤维化相关信号。多种技术的联合

应用将网络药理学提出的候选关系推进至直接结合和蛋白功能变化层面, 为解释原花青素 C1 调节皮肤细胞外基质重塑的机制提供了分子依据。

Ye 等^[95] 在研究铜离子配位穿心莲内酯水凝胶促进糖尿病创面修复的机制时, 利用网络药理学将 Rac 家族小 GTP 酶 1 (Rac family small GTPase 1, Rac1) /c-Jun N 端激酶 1 (c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1) /Jun/Fos 信号级联确定为重点研究方向。分子对接和分子动力学模拟用于预测穿心莲内酯与 Rac1 的结合位点、作用构象及复合物稳定性, SPR 检测则为穿心莲内酯与 Rac1 的直接结合提供了实验依据。信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 和蛋白表达检测进一步将穿心莲内酯与 Rac1 的分子互作关联至 JNK1/Jun/Fos 信号调节。该研究将候选网络、分子模拟、直接相互作用和下游信号检测相衔接, 使网络预测获得了分子层面的实验支持。

生物化学和生物物理技术能够将网络药理学提出的药物靶点关联进一步转化为可测量的结合构象、亲和力、蛋白活性和信号变化。网络筛选、分子模拟、相互作用检测和功能评价依次衔接, 可将复杂的药物作用网络落实到具体的分子互作及其下游调控过程, 进而提高靶点识别和机制分析的准确性。

3.4 网络药理学与多层次生物学验证

分子细胞生物学实验是连接网络预测和机体效应的桥梁, 也是评价皮肤组织再生效果的重要环节。角质形成细胞的增殖和迁移可反映再上皮化过程, 血管内皮细胞迁移和成管可评价血管新生, 成纤维细胞活化及胶原合成与降解可反映细胞外基质重塑, 巨噬细胞状态变化则与炎症消退和组织重建有关^[96]。通过靶点抑制剂或激动剂、基因敲降、过表达及挽救实验, 还可观察药物效应是否随靶点活性改变, 从而判断候选靶点或通路是否参与药物作用^[97-98]。

Pu 等^[99] 利用网络药理学从芹菜素与糖尿病创面的共同靶点中筛选出热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90A1)、Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt serine/threonine kinase 1, Akt1) 等核心基因, 并将 PI3K/Akt 确定为重点通路。随后, 该研究在糖尿病创面动物模型中评价芹菜素的促修复作用, 并检测创面组织中 PI3K/Akt 信号及凋亡相关指标的变化。动物实验观察到的创面修复表型和组织分子变化与网络预测方向基本一致, 使候选通路与整

体创面修复效应建立了联系。

Han 等^[100] 研究漆黄素促进创面修复的作用时, 利用网络药理学将 *Akt1* 确定为候选基因, 并将 PI3K/Akt 信号通路列为重点通路, 通过成纤维细胞模型探究了漆黄素对磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)、TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 及 PI3K/Akt 信号的调节。在体外模型中, 成纤维细胞和纤维化相关分子的调节作用随 Akt 活性的改变而改变, 说明 PI3K/Akt 通路参与了漆黄素的作用。大鼠实验进一步显示创面炎症、胶原沉积和组织结构得到改善。该研究经体内外实验验证

将网络预测的 PI3K/Akt 通路成纤维细胞活化及胶原重塑建立了联系, 并将相关指标变化与创面修复形成关联。

细胞实验可检验候选靶点和通路成纤维细胞增殖、迁移、成管及胶原代谢等功能的关系, 动物实验则可评价再上皮化、血管新生、细胞外基质重塑、皮肤附属器和组织结构恢复。网络筛选与多层次实验相结合, 可将候选靶点、细胞行为和修复表型联系起来, 使药物作用机制由预测关联转化为实际证据。网络药理学与不同技术的整合路径及主要优势见表 2。

表2 网络药理学联合多技术的整合路径与主要作用

Table 2 Integration strategies and main roles of network pharmacology combined with multiple technologies			
整合方式	网络药理学作用	联合技术作用	整合优势
网络药理学+多组学技术	提出候选成分、靶点和通路	检测实际样本中的基因表达、蛋白活性和代谢变化, 通过实际生物学变化检验预测网络, 并连接并不确定候选靶点所在的细胞亚群、空间区域及修复阶段	同分子层次, 定位候选靶点至具体细胞和组织环境
网络药理学+人工智能	构建与药物和疾病的关联候选靶点集	对候选靶点进行多特征分析、模式识别和优先级排序	从较为广泛的作用网络中筛选优先验证对象, 缩小后续实验范围
网络药理学+生物化学和生物物理技术	预测的药物-靶点关系及重点通路	分析结合构象和稳定性, 检测直接互作、结合亲和力及蛋白质功能变化	将网络关联推进至直接药物-靶点相互作用和蛋白功能层面
网络药理学+多层次生物学验证	明确候选靶点和信号通路	评价细胞功能和组织修复表型, 观察靶点或通路干预对药物效应的影响	建立候选靶点、细胞行为与皮肤组织修复表型之间的联系

4 网络药理学与多技术整合的挑战与应对策略

4.1 网络药理学整合多技术的挑战

不同数据库在化合物、靶点和疾病的命名、收录范围及更新频率方面存在差异, 直接合并容易产生重复记录、错误映射和证据等级混杂。转录组、蛋白质组和代谢组的交叉比对可以判断候选靶点是否在实际样本中发生变化, 但不同组学结果的一致性只能说明不同分子层次之间存在关联, 不能证明候选靶点介导了药物的组织再生效应。人工智能能够综合表达差异、网络特征和药物信息对候选靶点进行排序, 但在样本量较小或变量数较多时容易发生拟合, 导致筛选出的高排名靶点具有一定偶然性。因此, 多组学与算法分析只能用于缩小候选范围和确定验证顺序, 不能直接作为机制证据^[101]。

传统网络模型主要基于静态数据, 难以反映创面微环境随修复阶段发生的动态变化。同一靶点在

不同细胞、不同创面区域和不同修复阶段发挥的作用可能不同, 静态模型容易忽略这些差异^[102]。不同病理状态下的创面微环境和主要修复障碍也存在差异: 糖尿病创面常伴随代谢异常、免疫失调和血管功能受损; 压力性损伤与持续受压和局部缺血有关; 静脉性溃疡则受到静脉高压和慢性炎症的影响^[103]; 病理性瘢痕则主要表现为成纤维细胞持续活化和细胞外基质过度沉积^[104]。同一靶点或通路可能同时出现在多个疾病网络中, 但其作用方式和重要性不一定相同。因此, 针对单一病理状态建立的作用网络不宜直接用于解释其他类型创面中的修复与再生过程。

从计算预测走向临床应用还受到实验模型和用药条件的限制。在细胞和动物实验中观察到的促修复作用, 不能直接等同于其在人体皮肤创面中的实际效应。二维细胞模型常用于观察特定细胞的功能变化, 但难以模拟多细胞互作、组织结构以及免疫、血管和力学环境; 三维皮肤模型虽然增加了组

织层次, 仍不能完全模拟人体慢性创面的复杂微环境^[105]。在临床转化阶段, 治疗效果还会受到药物剂量、给药方式和作用时间的影响; 采用载体递送时, 还需考虑药物释放、创面滞留、制剂稳定性和局部刺激性等问题^[106]。实验模型与实际创面之间的差异, 以及给药和递送条件的不确定性, 均会影响网络预测结果的临床转化。

4.2 网络药理学整合多技术的应对策略

数据规范是多技术整合的基础。不同数据库对化合物、靶点和疾病的命名方式、收录标准及更新频率并不一致, 简单合并可能增加重复信息和错误关联。统一化合物、基因和蛋白质标识及疾病术语, 并完整记录样本来源和数据库版本, 有助于提高不同数据之间的可比性。多个数据库的结果进行交叉核对, 可减少单一数据源造成的遗漏或偏差, 提高潜在作用靶点的预测可靠性。经过标准化整理的网络数据和实验数据还可形成可追溯、可复核的数据集, 为皮肤组织再生相关数据资源的建立提供基础^[107]。

为减少静态网络造成的偏差, 应将病理状态、细胞来源、组织区域和修复阶段作为网络分层条件。连续时间点的数据可用于分析节点和通路随修复过程发生的变化^[108-109]; 不同创面类型、细胞来源和组织区域的数据则应分别建模或进行分层分析, 而不是简单叠加到同一网络中。通过比较不同条件下的共有节点和特异性节点, 可以区分一般性损伤反应与特定再生障碍, 并判断候选靶点可能发挥作用的细胞、组织区域和修复阶段。组学数据或实验结果之间的不一致也不应被简单排除, 而应作为修正网络和限制结论适用范围的依据。对于缺少实际表达、直接互作、蛋白功能或靶点干预证据的候选分子, 应相应降低其证据等级和验证优先级。若采用人工智能进行候选靶点排序, 还需通过交叉验证和独立测试集评价模型性能, 并对排序结果进行实验验证^[110]。

多技术验证的重点是形成相互衔接的完整证据链。网络药理学用于提出候选成分、靶点和通路, 多组学分析确认实际样本中的分子响应, 分子对接和分子动力学模拟预测可能的结合构象及稳定性, 直接结合和蛋白功能检测进一步验证成分-靶点的结合以及其功能影响^[111]。靶点抑制、基因敲降或敲除、过表达及救援实验可用于检验候选靶点是否参与药物效应, 细胞和动物实验则将靶点变化与创面修复及组织再生表型相联系。证据由网络关联逐

步推进至分子互作、功能改变、靶点干预和组织表型, 可提高药物作用机制解释的可信度^[112]。

临床转化应选择与目标病理状态相符的实验模型, 并结合人源细胞或三维皮肤模型, 减少单一模型外推造成的偏差^[113-114]。研究中应将药物剂量、给药方式、组织暴露浓度、作用时间和靶点调节程度与修复表型相对应, 用于判断预测机制是否具有实际的体内作用基础。采用载体递送时, 还需评价药物释放、创面滞留、制剂稳定性和局部刺激性^[114]。创面面积和炎症变化主要反映修复进度, 再上皮化、血管新生和细胞外基质重塑则用于评价主要组织修复过程。必要时还可结合损伤深度和模型特点, 进一步观察毛囊、汗腺或皮脂腺等皮肤附属器以及皮肤屏障功能的恢复, 以更全面地评价皮肤组织结构与功能的恢复情况^[115]。

5 总结及展望

网络药理学能够整合药物成分、作用靶点、信号通路和病理过程, 为分析皮肤组织再生中的多成分和多靶点作用提供系统性框架。其主要价值在于从复杂分子关系中筛选候选靶点和通路, 缩小后续实验的验证范围并明确研究重点, 而非直接证明药物作用机制。网络药理学与多组学、人工智能、生物化学和生物物理技术以及分子细胞和动物实验相结合, 可使研究由网络预测逐步推进至分子互作、靶点功能和组织修复表型验证。但这一研究路径目前仍受到数据偏倚、时空异质性、实验模型差异和因果证据不足等因素的影响, 预测结果仍需经过多层次验证。

未来研究需要进一步提高网络模型的病理状态特异性和时空分辨能力, 增强实验结果的可重复性以及实验模型与临床场景的关联性。网络药理学提出的候选靶点应在明确病理背景和修复阶段中进行前瞻性验证, 并通过实验和临床证据评价其实际作用。研究重点也应由创面闭合和炎症变化等一般修复指标, 进一步拓展至表皮屏障、皮肤附属器和组织力学性能等结构与功能恢复指标。通过将假设提出、靶点验证和组织再生评价等环节衔接, 并根据实验结果修正预测网络, 网络药理学研究可为促皮肤组织再生药物的机制研究与临床转化提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] Rodrigues M, Kosaric N, Bonham C A, *et al.* Wound healing: a

- cellular perspective. *Physiol Rev*, 2019, **99**(1): 665-706
- [2] Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, **5**(1): a023267
- [3] Fan S, Shen X, Liu Q, *et al.* Exploring the molecular mechanism of Chinese herbal extracts used to improve skin wound healing. *Fitoterapia*, 2025, **185**: 106752
- [4] Deng P, Liang H, Wang S, *et al.* Combined metabolomics and network pharmacology to elucidate the mechanisms of Dracorhodin Perchlorate in treating diabetic foot ulcer rats. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1038656
- [5] Xu F, Wu J, Hu Y, *et al.* Mechanisms of action underlying the effect of Tongsaimai on wound healing based on experimental and network pharmacology. *J Ethnopharmacol*, 2023, **311**: 116451
- [6] Wong R, Geyer S, Weninger W, *et al.* The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*, 2016, **25**(2): 92-98
- [7] Choudhary V, Choudhary M, Bollag W B. Exploring skin wound healing models and the impact of natural lipids on the healing process. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(7): 3790
- [8] Huang S, Kuri P, Zou J, *et al.* Stress vesicles link epidermal mechanotransduction to stem cell differentiation. *Nat Commun*, 2026, **17**(1): 1578
- [9] Schmidt B A, Horsley V. Intradermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing. *Development*, 2013, **140**(7): 1517-1527
- [10] Driskell R R, Lichtenberger B M, Hoste E, *et al.* Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*, 2013, **504**(7479): 277-281
- [11] Gurtner G C, Werner S, Barrandon Y, *et al.* Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008, **453**(7193): 314-321
- [12] Eming S A, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*, 2014, **6**(265): 265sr6
- [13] Bielefeld K A, Amini-Nik S, Alman B A. Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration. *Cell Mol Life Sci*, 2013, **70**(12): 2059-2081
- [14] Peña O A, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(8): 599-616
- [15] Mascharak S, Talbott H E, Januszyk M, *et al.* Multi-omic analysis reveals divergent molecular events in scarring and regenerative wound healing. *Cell Stem Cell*, 2022, **29**(2): 315-327.e6
- [16] Sitaniya S, Subramani D, Jadhav A, *et al.* Quality-of-life of people with keloids and its correlation with clinical severity and demographic profiles. *Wound Repair Regen*, 2022, **30**(3): 409-416
- [17] Lu W, Chu H, Zheng X. Effects on quality of life and psychosocial wellbeing in Chinese patients with keloids. *Am J Transl Res*, 2021, **13**(3): 1636-1642
- [18] Nurden A T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*, 2011, **105**(Suppl 1): S13-S33
- [19] Martin P, Leibovich S J. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*, 2005, **15**(11): 599-607
- [20] de Oliveira S, Rosowski E E, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat Rev Immunol*, 2016, **16**(6): 378-391
- [21] Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*, 2003, **83**(3): 835-870
- [22] Xue M, Jackson C J. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Adv Wound Care*, 2015, **4**(3): 119-136
- [23] Olczyk P, Mencner Ł, Komosińska-Vassev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**: 747584
- [24] Li J, Zhang Y P, Kirsner R S. Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microsc Res Tech*, 2003, **60**(1): 107-114
- [25] Wilkinson H N, Hardman M J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*, 2020, **10**(9): 200223
- [26] Franz S, Torregrossa M, Anderegg U, *et al.* Dysregulated S100A9 expression impairs matrix deposition in chronic wounds. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(18): 9980
- [27] Sanusi K O, Asiwe J N, Sulaimon F A, *et al.* Diabetic neuropathy and wound healing: an update on epigenetic crosstalk. *World J Diabetes*, 2025, **16**(11): 110428
- [28] Theocharidis G, Thomas B E, Sarkar D, *et al.* Single cell transcriptomic landscape of diabetic foot ulcers. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 181
- [29] Lu Y, Liu X, Zhao J, *et al.* Single-cell profiling reveals transcriptomic signatures of vascular endothelial cells in non-healing diabetic foot ulcers. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1275612
- [30] Deng C C, Hu Y F, Zhu D H, *et al.* Single-cell RNA-seq reveals fibroblast heterogeneity and increased mesenchymal fibroblasts in human fibrotic skin diseases. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 3709
- [31] Shim J, Oh S J, Yeo E, *et al.* Integrated analysis of single-cell and spatial transcriptomics in keloids: highlights on fibrovascular interactions in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol*, 2022, **142**(8): 2128-2139.e11
- [32] Jiang D, Rinkevich Y. Scars or regeneration? -Dermal fibroblasts as drivers of diverse skin wound responses. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(2): 617
- [33] Younesi F S, Miller A E, Barker T H, *et al.* Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(8): 617-638
- [34] Pereira M, Gazzinelli R T. Regulation of innate immune signaling by IRAK proteins. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1133354
- [35] Tan J L, Lash B, Karami R, *et al.* Restoration of the healing microenvironment in diabetic wounds with matrix-binding IL-1 receptor antagonist. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 422
- [36] Jin C, Jin Y, Ding Z, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of wound repair: from biology to therapeutic innovation. *Cells*, 2025, **14**(23): 1850
- [37] Bonnici L, Suleiman S, Schembri-Wismayer P, *et al.* Targeting signalling pathways in chronic wound healing. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(1): 50

- [38] Mu X, Gu R, Tang M, *et al.* IL-17 in wound repair: bridging acute and chronic responses. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 288
- [39] Pérez S, Rius-Pérez S. Macrophage polarization and reprogramming in acute inflammation: a redox perspective. *Antioxidants*, 2022, **11**(7): 1394
- [40] Liu J, Zhang Y, Liu C, *et al.* A single dose of VEGF-A circular RNA sustains *in situ* long-term expression of protein to accelerate diabetic wound healing. *J Control Release*, 2024, **373**: 319-335
- [41] Nauta T D, Van Hinsbergh V W M, Koolwijk P. Hypoxic signaling during tissue repair and regenerative medicine. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(11): 19791-19815
- [42] Botusan I R, Sunkari V G, Savu O, *et al.* Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(49): 19426-19431
- [43] Dai X, Shiraishi K, Muto J, *et al.* Nuclear IL-33 plays an important role in EGFR-mediated keratinocyte migration by regulating the activation of signal transducer and activator of transcription 3 and NF- κ B. *JID Innov*, 2023, **3**(4): 100205
- [44] Yao L, Rathnakar B H, Kwon H R, *et al.* Temporal control of PDGFR α regulates the fibroblast-to-myofibroblast transition in wound healing. *Cell Rep*, 2022, **40**(7): 111192
- [45] Penn J W, Grobbelaar A O, Rolfe K J. The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *Int J Burns Trauma*, 2012, **2**(1): 18-28
- [46] Gill S E, Parks W C. Metalloproteinases and their inhibitors: regulators of wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, **40**(6-7): 1334-1347
- [47] Mascharak S, desJardins-Park H E, Davitt M F, *et al.* Preventing Engrailed-1 activation in fibroblasts yields wound regeneration without scarring. *Science*, 2021, **372**(6540): eaba2374
- [48] Charoenthanakitkul D, Boonto T, Nokkeaw A, *et al.* ZNF469 promotes extracellular matrix production in normal and keloid dermal fibroblasts. *Mol Med Rep*, 2025, **32**(5): 303
- [49] Li Y, Zhang J, Shi J, *et al.* Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. *Stem Cell Res Ther*, 2021, **12**(1): 221
- [50] 梁艳, 王丽娟, 吴惠林. miR-425-5p 靶向 TGF- β 1/Smad2 信号通路减少小鼠增生性瘢痕组织胶原纤维沉积. *基础医学与临床*, 2023, **43**(3): 393-401
Liang Y, Wang L J, Wu H L. *Basic Clin Med*, 2023, **43**(3): 393-401
- [51] Zhang S, Pan S. miR-124-3p targeting of TGF- β 1 inhibits the proliferation of hypertrophic scar fibroblasts. *Adv Clin Exp Med*, 2021, **30**(3): 263-271
- [52] Wu Y, Zhang K, Liu R, *et al.* MicroRNA-21-3p accelerates diabetic wound healing in mice by downregulating SPRY1. *Aging*, 2020, **12**(15): 15436-15445
- [53] Rice F L, Albers K M, Davis B M, *et al.* Differential dependency of unmyelinated and A δ epidermal and upper dermal innervation on neurotrophins, Trk receptors, and p75LNGFR. *Dev Biol*, 1998, **198**(1): 57-81
- [54] Ou M Y, Tan P C, Xie Y, *et al.* Dedifferentiated Schwann cell-derived TGF- β 3 is essential for the neural system to promote wound healing. *Theranostics*, 2022, **12**(12): 5470-5487
- [55] Lu Y Z, Nayer B, Singh S K, *et al.* CGRP sensory neurons promote tissue healing *via* neutrophils and macrophages. *Nature*, 2024, **628**(8008): 604-611
- [56] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol*, 2008, **4**(11): 682-690
- [57] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chin J Nat Med*, 2013, **11**(2): 110-120
- [58] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点. *中国中药杂志*, 2011, **36**(15): 2017-2020
Li S. *China J Chin Mater Med*, 2011, **36**(15): 2017-2020
- [59] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. *J Cheminform*, 2014, **6**(1): 13
- [60] Fang S, Dong L, Liu L, *et al.* HERB: a high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(D1): D1197-D1206
- [61] Huang L, Xie D, Yu Y, *et al.* TCMID 2.0: a comprehensive resource for TCM. *Nucleic Acids Res*, 2018, **46**(D1): D1117-D1120
- [62] Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, *et al.* DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants. *Nucleic Acids Res*, 2017, **45**(D1): D833-D839
- [63] Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, *et al.* The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(D1): D638-D646
- [64] Shannon P, Markiel A, Ozier O, *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 2003, **13**(11): 2498-2504
- [65] Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a Gold mine. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(D1): D325-D334
- [66] Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, *et al.* KEGG: integrating viruses and cellular organisms. *Nucleic Acids Res*, 2021, **49**(D1): D545-D551
- [67] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*, 2010, **31**(2): 455-461
- [68] Sun R, Liu C, Liu J, *et al.* Integrated network pharmacology and experimental validation to explore the mechanisms underlying naringenin treatment of chronic wounds. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 132
- [69] Zhang Z, Wang L, Li X, *et al.* Integrating network pharmacology, molecular docking and experimental validation to explore the pharmacological mechanisms of quercetin against diabetic wound. *Int J Med Sci*, 2024, **21**(14): 2837-2850
- [70] Zhang Z, Yang W, Chen J, *et al.* Efficacy and mechanism of Schisandra chinensis active component Gomisin A on diabetic skin wound healing: network pharmacology and *in vivo* experimental

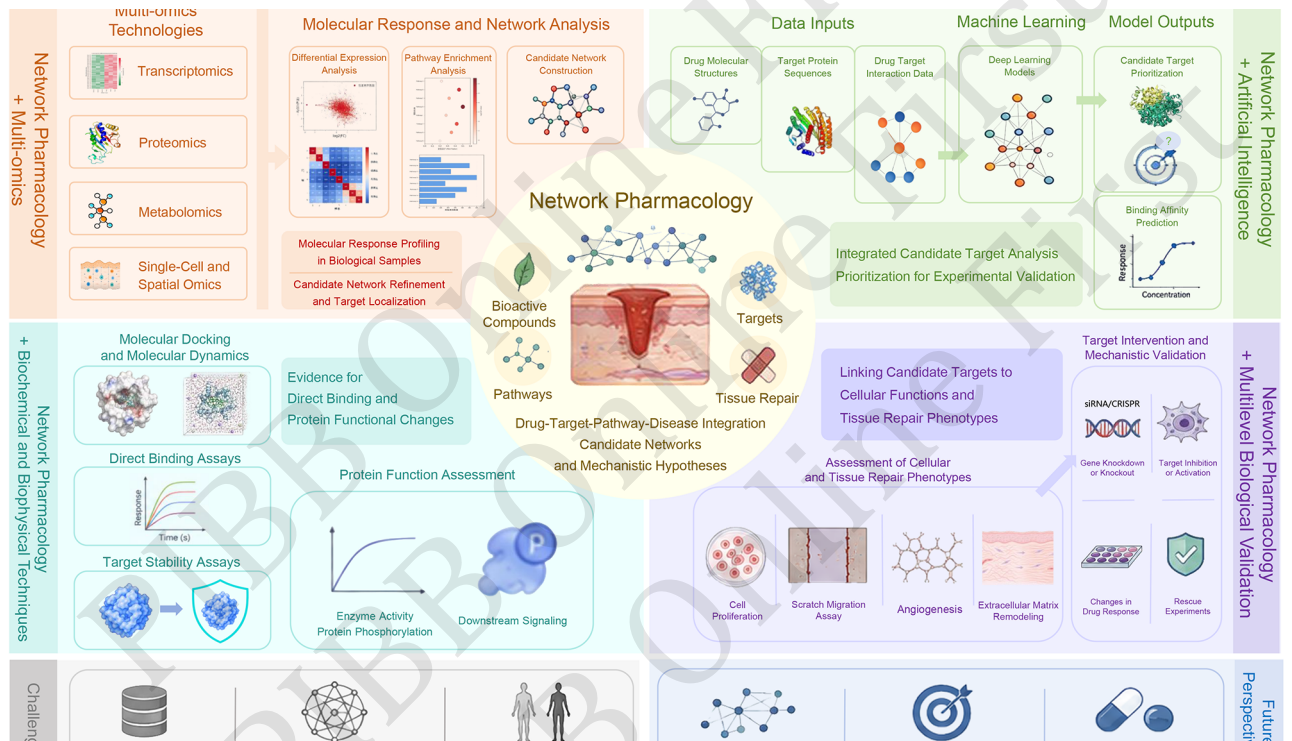
- validation. *J Ethnopharmacol*, 2025, **337**(Pt 1): 118828
- [71] Zhang Y, Li X, Yu Q, *et al.* Using network pharmacology to discover potential drugs for hypertrophic scars. *Br J Dermatol*, 2024, **191**(4): 592-604
- [72] Zhang R, Zhu X, Bai H, *et al.* Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 123
- [73] Mathai N, Kirchmair J. Similarity-based methods and machine learning approaches for target prediction in early drug discovery: performance and scope. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(10): 3585
- [74] Li S. Network pharmacology evaluation method guidance - draft. *World J Tradit Chin Med*, 2021, **7**(1): 146-154
- [75] Prausnitz M R, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2008, **26**(11): 1261-1268
- [76] Liu X, Liu J, Fu B, *et al.* DCABM-TCM: a database of constituents absorbed into the blood and metabolites of traditional Chinese medicine. *J Chem Inf Model*, 2023, **63**(15): 4948-4959
- [77] Warren G L, Andrews C W, Capelli A M, *et al.* A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J Med Chem*, 2006, **49**(20): 5912-5931
- [78] Nogales C, Mamdouh Z M, List M, *et al.* Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, **43**(2): 136-150
- [79] Wang X, Wang Z Y, Zheng J H, *et al.* TCM network pharmacology: a new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches. *Chin J Nat Med*, 2021, **19**(1): 1-11
- [80] Zhao W, Wang B, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence. *Chin Herb Med*, 2024, **16**(4): 558-560
- [81] Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*, 2017, **18**(1): 83
- [82] Karczewski K J, Snyder M P. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*, 2018, **19**(5): 299-310
- [83] Liu Z, Bian X, Luo L, *et al.* Spatiotemporal single-cell roadmap of human skin wound healing. *Cell Stem Cell*, 2025, **32**(3): 479-498.e8
- [84] Li J, Ma J, Zhang Q, *et al.* Spatially resolved proteomic map shows that extracellular matrix regulates epidermal growth. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 4012
- [85] Lin L, Yu F, Tang X, *et al.* Huiyang Shengji decoction promotes healing of diabetic skin ulcers *via* the NF- κ B/STAT3/NLRP3 signaling pathway: A multi-omics analysis. *Phytomedicine*, 2025, **143**: 156695
- [86] Li X, Dong Y, Huang C, *et al.* Mechanism of action of Astragalus membranaceus for treating diabetic foot ulcers based on single-cell RNA sequencing data and network pharmacology. *Sci Rep*, 2026, **16**(1): 12959
- [87] Wen M, Zhang Z, Niu S, *et al.* Deep-learning-based drug-target interaction prediction. *J Proteome Res*, 2017, **16**(4): 1401-1409
- [88] Nguyen T, Le H, Quinn T P, *et al.* GraphDTA: predicting drug - target binding affinity with graph neural networks. *Bioinformatics*, 2021, **37**(8): 1140-1147
- [89] Ning P, Yang F, Cao H, *et al.* Sodium Danshensu promotes diabetic wound healing by targeting the EGFR-mediated PI3K-AKT pathway: a combined network pharmacology, machine learning, and *in vitro* approach. *RSC Adv*, 2026, **16**(15): 13394-13407
- [90] Sima C, Wang Z, Wang S, *et al.* Investigating the molecular mechanisms of resveratrol in treating diabetic foot ulcers: a comprehensive analysis of network pharmacology and experiment validation. *Front Mol Biosci*, 2025, **12**: 1708426
- [91] Murali S, Rustandi R R, Zheng X, *et al.* Applications of surface plasmon resonance and biolayer interferometry for virus-ligand binding. *Viruses*, 2022, **14**(4): 717
- [92] Martinez Molina D, Jafari R, Ignatushchenko M, *et al.* Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science*, 2013, **341**(6141): 84-87
- [93] Lomenick B, Hao R, Jonai N, *et al.* Target identification using drug affinity responsive target stability (DARTS). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, **106**(51): 21984-21989
- [94] Wang J H, Li M, Xie P F, *et al.* Procyanidin C1 ameliorates aging-related skin fibrosis through targeting EGFR to inhibit TGF β /SMAD pathway. *Phytomedicine*, 2025, **142**: 156787
- [95] Ye P, Dai Y, Zhang Q, *et al.* Novel copper-ion coordinated andrographolide-loaded hydrogel activates Rac1/JNK1 axis for enhancing diabetic wound healing. *NPJ Regen Med*, 2026, **11**(1): 14
- [96] Masson-Meyers D S, Andrade T A M, Caetano G F, *et al.* Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *Int J Exp Pathol*, 2020, **101**(1-2): 21-37
- [97] Hughes J P, Rees S, Kalindjian S B, *et al.* Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*, 2011, **162**(6): 1239-1249
- [98] Kaelin W G. Molecular biology. Use and abuse of RNAi to study mammalian gene function. *Science*, 2012, **337**(6093): 421-422
- [99] Pu P, Zheng F, Wang H, *et al.* Integrating network pharmacology, experimental validation and molecular dynamics simulation to investigate the underlying mechanism of apigenin against diabetic wound. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, **775**: 152113
- [100] Han Y, Sun G. Fisetin promotes skin wound healing and inhibits pathological scar formation through modulation of the PI3K/Akt/TGF- β 1 signaling axis. *Front Pharmacol*, 2026, **17**: 1793847
- [101] Picard M, Scott-Boyer M P, Bodein A, *et al.* Integration strategies of multi-omics data for machine learning analysis. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, **19**: 3735-3746
- [102] Shen Y, Feng F, Sun H, *et al.* Quantitative and network pharmacology: A case study of Rhein alleviating pathological progress of renal interstitial fibrosis. *J Ethnopharmacol*, 2020, **261**: 113106
- [103] Pastar I, Balukoff N C, Marjanovic J, *et al.* Molecular pathophysiology of chronic wounds: current state and future directions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2023, **15**(4): a041243
- [104] Kim H J, Kim Y H. Comprehensive insights into keloid pathogenesis and advanced therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(16): 8776
- [105] Hofmann E, Fink J, Pignet A L, *et al.* Human *in vitro* skin models

- for wound healing and wound healing disorders. *Biomedicines*, 2023, **11**(4): 1056
- [106] Tiwari R, Pathak K. Local drug delivery strategies towards wound healing. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 634
- [107] Wilkinson M D, Dumontier M, Aalbersberg I J J, *et al.* The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data*, 2016, **3**: 160018
- [108] Hu K H, Kuhn N F, Courau T, *et al.* Transcriptional space-time mapping identifies concerted immune and stromal cell patterns and gene programs in wound healing and cancer. *Cell Stem Cell*, 2023, **30**(6): 885-903.e10
- [109] Almet A A, Liu Y, Nie Q, *et al.* Integrated single-cell analysis reveals spatially and temporally dynamic heterogeneity in fibroblast states during wound healing. *J Invest Dermatol*, 2025, **145**(3): 645-659.e25
- [110] Walsh I, Fishman D, Garcia-Gasulla D, *et al.* DOME: recommendations for supervised machine learning validation in biology. *Nat Methods*, 2021, **18**(10): 1122-1127
- [111] Moustaqil M, Gambin Y, Sierceki E. Biophysical techniques for target validation and drug discovery in transcription-targeted therapy. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(7): 2301
- [112] Emmerich C H, Gamboa L M, Hofmann M C J, *et al.* Improving target assessment in biomedical research: the GOT-IT recommendations. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(1): 64-81
- [113] Saeed S, Martins-Green M. Animal models for the study of acute cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen*, 2023, **31**(1): 6-16
- [114] Aljamal D, Iyengar P S, Nguyen T T. Translational challenges in drug therapy and delivery systems for treating chronic lower extremity wounds. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(6): 750
- [115] Reinke J M, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*, 2012, **49**(1): 35-43

Applications of Network Pharmacology Integrated with Multiple Technologies in Skin Tissue Regeneration

WANG Ming¹⁾, CAO Li-Xin¹⁾, CHEN Dan-Ting¹⁾, LUO Ru-Ting¹⁾, ZHAO Le^{2)*}
(¹⁾*School of Light Industry Science and Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 102401, China;*
²⁾*School of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)*

Graphical abstract



Abstract Skin tissue regeneration requires coordinated responses from immune cells, keratinocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells, and other cell populations. Wound closure restores tissue continuity, but it does not necessarily indicate recovery of the epidermal barrier, dermal architecture, skin appendages, or tissue function. Chronic wounds and pathological scars are distinct manifestations of dysregulated repair: the former are commonly associated with persistent inflammation and impaired tissue formation, whereas the latter involve excessive extracellular matrix deposition and fibrosis. Their distinct pathological settings need to be considered when interpreting mechanisms and evaluating interventions. Network pharmacology integrates information on drug constituents, candidate targets, signaling pathways, and disease phenotypes to generate testable hypotheses about multicomponent and multitarget drug actions. It can narrow the range of candidates for subsequent studies, but associations derived from databases, network topology, functional enrichment, or molecular docking do not establish direct target engagement or a causal contribution to tissue regeneration. This review summarizes the biological basis and representative regulatory networks of skin wound repair and tissue regeneration, outlines the main steps and limitations of network pharmacology, and examines how it can be integrated with other

techniques. Transcriptomics, proteomics, phosphoproteomics, and metabolomics can compare predicted networks with molecular responses measured in treated samples. Single-cell sequencing and spatial omics can further locate candidate targets in specific cell populations and wound regions, while sampling across repair stages helps assess their temporal context. Machine-learning methods can rank candidate targets for experimental follow-up, provided that model performance is evaluated using appropriate validation procedures. Biochemical and biophysical approaches, including direct binding assays and measurements of protein activity, can test whether a predicted drug-target relationship is supported at the molecular level. Target inhibition or genetic perturbation, together with rescue experiments where feasible, can then assess whether the target contributes to an observed drug response. Cell-based assays and animal studies can relate these molecular findings to processes such as re-epithelialization, angiogenesis, extracellular matrix remodeling, and restoration of skin structure. Together, these approaches can prioritize candidate targets and relate predicted drug actions to molecular, cellular, and tissue-level observations. Agreement between network predictions and experimental observations can support a proposed mechanism, but it does not, by itself, establish a causal role for the target. Database coverage and target-prediction algorithms can bias candidate selection; commonly used oral bioavailability and drug-likeness thresholds may be poorly suited to topical treatment; and the composition and tissue exposure of multicomponent preparations are not always known. In addition, target effects may vary among wound types, cell populations, anatomical regions, and repair stages. Two-dimensional cell cultures and animal models cannot fully reproduce human chronic wounds, and promising experimental results do not by themselves demonstrate clinical benefit. Together, these limitations may affect the reliability and applicability of network predictions. Future work should standardize data sources and reporting, account for pathological and spatiotemporal context, and use direct target-engagement and causal-intervention experiments to test key hypotheses. Drug dose, route of administration, local exposure, formulation stability, and safety should be evaluated alongside healing outcomes. Beyond wound area and inflammatory changes, endpoints should include barrier recovery, tissue architecture, relevant skin appendages, and functional properties when the injury model permits. A connected evidence pathway from network prediction through molecular and biological validation to clinically relevant evaluation may provide a more reliable basis for studying drugs intended to improve skin wound repair and tissue regeneration.

Key words skin tissue regeneration, wound repair, network pharmacology, multi-omics, multi-technology integration

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0354

CSTR: 32369.14.pibb.20260354

* Corresponding author.

Tel: 86-371-65962746, E-mail: zhaole@hactem.edu.cn

Received: June 30, 2026 Accepted: October 10, 2026