

Original Article / 원저

네트워크 약리학을 이용한 소양증을 동반한 피부 염증에 대한 蒼朮 및 厚朴의 잠재적 치료기전 탐색

홍예은¹ · 서광일² · 김병현¹ · 김규석³ · 남혜정³ · 김윤범³
경희대학교 대학원 한의과대학 안이비인후피부과학교실(¹대학원생, ³교수)
경희대학교 한방병원 안이비인후피부과(²수련의)

Analysis of Potential Active Ingredients and Treatment Mechanism of *Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C and *Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson for Dermatitis Accompanied by Pruritus Using Network Pharmacology

YeEun Hong¹ · GwangYeel Seo² · Byunghyun Kim¹ · Kyuseok Kim¹ · Haejeong Nam¹ · YoonBum Kim¹

¹Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

Abstract

Objectives : To investigate the active compounds and therapeutic mechanisms of *Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C. and *Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson in the treatment of dermatitis accompanied by pruritus, as well as their potential to complement or replace standard drugs.

Methods : We conducted the network pharmacological analysis. We selected effective ingredients among the active compounds of research target herbs. Then we explore pathway/terms of the common target proteins among research target herbs, fexofenadine and disease.

Results : We selected 9 active compounds are selected from *Atractylodes lancea* and identified 231 target proteins. Among them, 74 proteins are associated with inflammatory skin diseases that cause pruritus. These proteins are involved in various pathways including, 'Nitric-oxide synthase regulator activity', 'Hydroperoxy icosatetraenoate dehydratase activity, Aromatase activity', 'RNA-directed DNA polymerase activity', 'Arachidonic acid metabolism', 'Peptide hormone processing', 'Chemokine binding' and 'Sterol biosynthetic process'. Additionally, coregenes are involved in 'IL-17 signaling pathway'. Similarly, we selected 2 active compounds from *Magnolia officinalis* and identified 133 target proteins. Among them, 33 proteins are related to inflammatory skin diseases that cause pruritus. These proteins are primarily involved in 'Vascular associated smooth muscle cell proliferation' and 'Arachidonic acid metabolism'. There is no significant difference between the pathways in which coregenes are involved.

© 2023 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusions : It is expected that *Atractylodes Lancea* will be able to show direct or indirect anti-pruritus and anti-inflammatory effects on skin inflammation accompanied pruritus through suppressing inflammation and protecting skin barrier. Meanwhile, it is expected that *Magnolia Officinalis* will only be able to show indirect anti-inflammation effects. Therefore, *Atractylodes Lancea* and fexofenadine are believed to complement each other, whereas *Magnolia Officinalis* is expected to provide supplementary support on skin disease.

Key words : Pruritus; Dermatitis; *Atractylodes lancea*(Thunb.) D.C; *Magnolia officinalis* rehder et wilson; Network pharmacology

1. 서 론

네트워크 약리학(Network Pharmacology)은 multicomponent therapeutics, network target을 고려한 약물 접근 방식으로 질병, 유전자 표적, 약물 간의 네트워크를 통해 약물의 작용 기전 및 상호작용을 분석한다¹⁾. 이러한 네트워크 약리학의 특성은 한약의 다중 성분, 다중 표적 및 다중 경로의 패러다임에서 질병 사이의 복잡한 상호 작용을 과학적으로 설명하기 위해 적합한 것으로 보인다.

소양감(가려움)은 '피부를 긁거나 문지르고 싶은 충동을 일으키는 불쾌한 감각'을 말하며 누구나 한 번쯤은 경험할 수 있는 흔한 증상이다. 소양증은 염증성 피부 질환 환자뿐 아니라, 전신 및 신경병증 질환 환자에게 나타날 수 있는 일반적이면서도 삶의 질에 큰 영향을 미치는 증상 중 하나이다²⁾.

현재 서양의학에서는 소양증을 호소하는 환자들에게 진정 효과가 없는(non-sedative) 2세대 혹은 3세대 항히스타민제를 처방하도록 권고하고 있으나 소양증 환자 중 일부만이 항히스타민제에 반응하는 것으로 보고되었다³⁾. 두드러기 이외의 다른 질환에서 항히스타민제의 효능에 관한 무작위 임상 연구는 부족할 실정이며, 아토피 피부염을 포함한 여러 만성 질환에 항히스타민제가 효과적이지 않았다는 보고들이 있다⁴⁾.

소양증의 기본 병태 생리는 온전히 밝혀지지 않았으며, 소양증의 기전에는 히스타민성 신호 이외에도 다양한 매개체 및 경로가 관여하기 때문에 치료 약제 선택과정에서 어려움을 겪게 된다. 이는 소양증의 다양한 기전에 작용하여 증상을 완화시킬 수 있는 새로운 패러다임의 약제에 대한 필요성을 시사한다. 따라서 본 연구에서는 네트워크 약리학을 활용하여 기존의 표준 약제를 보완하거나 대체할 수 있는 한약재의 탐구 및 한약재의 치료 효과에 대한 잠재력을 알아보려고 하였다.

경희대학교 한방병원 한방 피부과에서는 위장병 치료에 널리 쓰이는 한방 처방인 芡胃散 가감방을 피부 질환에 다빈도로 처방하고 있다. 芡胃散 및 그 가감방은 알레르기성 피부 질환 및 기타 염증성 피부 질환에 대한 항염증 및 항소양 효과가 새롭게 특허청에 등록된 바 있으며, 다수의 연구를 통해 芡胃散의 소양증 및 염증성 피부 질환에 대한 효과를 확인할 수 있었다.

한 등⁵⁾은 in vivo 연구에서 芡胃散이 염증성 사이토카인을 억제함으로써 항아토피 효과가 있음을 보고하였으며, 이 등⁶⁾은 만성 두드러기에 대한 芡胃散 가미방의 치료 효과를 밝혔다. 이처럼 芡胃散은 소양증을 동반한 피부 염증에 대해 효과가 있는 것으로 나타났지만 그 치료 기전은 완전히 설명되지 않았다.

따라서 본 연구에서는 네트워크 약리학을 활용하여 芡胃散을 구성하는 약재 중 우선적으로 방향화습약에 속하는 蒼朮(*Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C) 및 厚朴(*Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson)을 선정하여 소양증을 동반하는 피부 염증에 대한 잠재적 치료기전을 제시하고자 한다. 蒼朮 및 厚朴의 활성 성분을 추출하고 해당 활성 성분의 목표 단백질들의 작용 기전을 탐

Corresponding author : YoonBum, Kim, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University, 23, Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul, 02447, Korea. (Tel : 02-958-9181, E-mail : kyb0517@khu.ac.kr)

• Received 2023/10/6 • Revised 2023/10/27 • Accepted 2023/11/3

색하여 기존 표준 약제의 보완 및 대체 가능성에 대해 논해보고자 한다.

II. 연구방법

1. 蒼朮 및 厚朴의 활성 화합물 수집 및 유효 성분 선별

蒼朮 및 厚朴의 활성 성분 중 유효한 성분을 선별하기 위하여 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database(TCMSP)를 활용하였다. 검색어는 한약재의 학명인 *Atractylodes lancea* (Thunb.) D.C, *Magnolia officinalis* Rehder et Wilson으로 선정하였으며, 검색 결과에서 경구생체이용률(oral bioavailability, OB)≥30%, 약물유사도(drug likeness, DL)≥0.18의 기준을 충족하는 성분을 유효 성분으로 선별하였다. 스크리닝 후 Pubchem에서 각 유효 성분의 분자구조 및 표준 SMILE number를 확인하였다. TCMID에서 제시한 분자구조와 Pubchem에서 확인된 분자구조 및 SMILE number를 비교하여 동일한 성분은 제외하였다.

2. 蒼朮 및 厚朴의 유효 성분에 대한 잠재적 표적 수집

蒼朮 및 厚朴의 유효 성분의 표적 단백질을 규명하기 위하여, Swiss Target Prediction database를 활용하였다. 유효 성분의 분자구조 및 SMILE number를 검색하여 잠재적인 표적 단백질을 얻었으며, 그중 유효 성분이 표적 단백질에 작용하여 생체 활성도를 나타낼 probability가 0인 단백질은 제외하였다. 그 후 蒼朮 및 厚朴의 유효 성분과 그 표적 단백질 간의 네트워크를 Cytoscape 3.10.0을 통하여 시각화하였다.

3. 소양증을 동반하는 염증성 피부 질환의 잠재적 표적 수집

소양증을 동반하는 피부 염증이 관여하는 것으로 알려

진 단백질을 수집하기 위해 GeneCards를 활용하였다. 검색어는 'Itch' AND 'Pruritus' AND 'Dermatitis' AND 'Eczema'로 구성하여 데이터를 수집하였다.

4. 소양증을 동반하는 염증성 피부 질환에 쓰이는 표준 약제 선정 및 관련 표적 수집

유럽의 소양증에 대한 임상진료지침^{3,7)}과 일본의 소양증의 대한 임상진료지침을 참고하여 연구 대상 한약재와의 비교 대상으로 3세대 항히스타민제 중 fexofenadine을 선정하였다. 이후 GeneCards에 fexofenadine을 검색하여 표준 약제의 표적 단백질을 수집하였다.

5. PPI network 구축

1) 단백질-단백질 간의 상호 작용 분석

앞서 수집한 표적 단백질을 대상으로 Venny 2.1.0을 활용하여 교차 단백질을 확인하였다. 벤다이어그램을 통해 수집된 연구 대상 한약재들의 표적 단백질과 소양증을 동반하는 피부 염증, 표준 약제(fexofenadine) 간의 공통 표적들의 상관관계를 확인하기 위하여 STRING database를 활용하였다. Organisms은 'Homo sapiens'로 설정하였으며, Interaction score가 'highest confidence>0.700'을 충족하는 단백질만을 선별하였다. 이후 MCODE plugin 2.0.3을 통해 PPI network에서 보다 긴밀하게 연결된 단백질의 조합을 확인하였다. 설정값은 Degree cutoff≥2, Node sCore cutoff≥0.2, K-sCore≥2, Maximum depth=100으로 제한하였다.

2) Coregene 및 모듈 추출

앞서 구축했던 PPI network에서 핵심적으로 작용하는 표적 단백질을 확인하기 위해 Cytoscape의 CytoNCA ver.2.1.6을 활용하였다. Degree Centrality(DC), Eigenvector Centrality(EC) Betweenness Centrality(BC), Closeness Centrality(CC), 4가지 지표의 평균값을 구하고 평균값 이상을 갖는 단백질을

Coregene으로 추출하였다. 이후 위와 동일한 방법으로 각 군의 Coregene을 대상으로 MCODE 분석을 진행하였다.

6. Gene Ontology(GO) 분석 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway 분석

앞서 수집한 공통 표적들의 작용 기전을 분석하기 위하여 Cytoscape의 ClueGO plugin 2.5.10을 활용하였다. MCODE 분석을 통해 도출된 보다 긴밀하게 연결된 각 Cluster를 대상으로 GO 분석 및 KEGG pathway 분석을 진행하였다. 검색 조건은 P-value ≤ 0.05, Kappa value ≥ 0.7인 메커니즘만 검색되도록 설정하였다. 이후 교차 단백질의 Coregene을 대상으로 MCODE 분석을 통해 확인된 Cluster에 대해 추가적인 GO 분석과 KEGG pathway 분석을 진행하였다.

이와 같은 방법으로 소양증을 동반한 피부 질환과 fexofenadine의 교차 단백질을 대상으로 GO 분석 및 KEGG pathway 분석을 진행하였으며, 이후 fexofenadine의 Coregene을 대상으로 경로를 분석하여 蒼朮 및 厚朴과의 메커니즘의 차이를 비교하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상 한약재의 잠재적 활성 성분 및 표적 단백질 수집

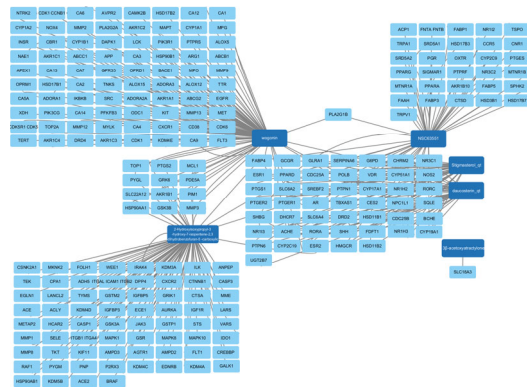
TCMSP database를 통해 蒼朮(*Atractylodes lancea*(Thunb.) D.C) 및 厚朴(*Magnolia officinalis* Rehder et Wilson)의 잠재적 활성 화합물을 추출하였다. 이후 OB ≥ 30%, DL ≥ 0.18의 기준을 충족하는 성분을 활성 성분으로 선별하였다.

蒼朮은 총 9가지의 활성 성분이 추출되었으나, 데이터가 없으며 SMILE number를 확인할 수 없는 2가지의 활성 성분과 중복된 항목을 제외하고 6가지의 활성 성분으로 연구를 진행하였다. 중복 항목은 daucosterin_qt,

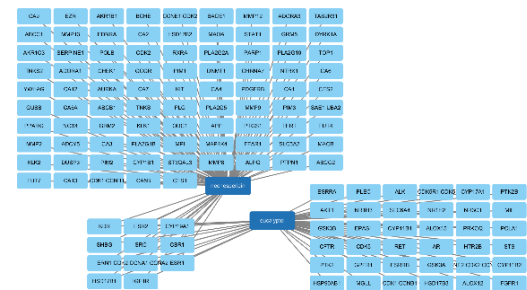
daucosterol_qt으로 Pubchem에서 확인된 분자구조 및 SMILE number가 동일하여 두 성분을 동일 성분으로 간주하였다(Table 1A). 이후 선정된 6가지의 활성 성분으로 단백질 표적을 수집한 결과 241개의 단백질 표적을 얻었다(Fig. 1A, Appendix 1). 厚朴은 총 2가지의 활성 성분이 추출되었으며, 활성 성분에 대한 단백질 표적을 추출하여 133개의 단백질 표적을 수집하였다(Table 1B, Fig. 1B, Appendix 2).

2. 질병 및 표준 약제의 표적 단백질 수집

소양증을 동반하는 피부 염증과 관련된 표적 단백질을



(A)



(B)

Fig. 1. (A) Network between Active Ingredients of Compounds(*Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C) and Target Proteins (B) Network between Active Ingredients of Compounds(*Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson) and Target Proteins

Table 1. Active Compounds of *Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C and *Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson

Active Compound	OB(%)	DL	Smile Number	Structure
1 Wogonin	30.68	0.23	<chem>COC1=C(C=C(C2=C1OC(=CC2=O)C3=CC=CC=C3)O)O</chem>	
2 2-Hydroxyisoxypypropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	45.20	0.20	<chem>CC(=CCC1=C2C(=CC(=C1)C(=O)O)C(C(O2)C(C)C)O)C</chem>	
3 NSC63551	39.25	0.76	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CC3C2CCC4C3(CCC(=O)C4)C)C(C)C</chem>	
4 Stigmasterol3-O-beta-D-glucopyranoside_qt	43.83	0.76	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	
5 3β-acetoxyatractylone	40.57	0.22	<chem>CC1=COC2=C1CC3C(=C)C(CC3(C2)C)OC(=O)C</chem>	
6 Beta-daucosterol_qt *	36.91	0.75	-	-
7 Beta-sitosterol3-O-glucoside_qt *	36.91	0.75	-	-
8 Daucosterin_qt †	36.91	0.76	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	
9 Daucosterol_qt †	36.91	0.76	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>	

A. Active Compounds of *Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C and Their Molecular Structures

*The SMILE number and the structure are not detected on both components.

†The molecular structure and SMILE number identified in Pubchem were the same.

Active Compound	OB(%)	DL	Smile Number	Structure
1 Eucalyptol	60.62	0.32	<chem>CC12CCCC3=C(C1CCC2=O)C=CC4=C3C=CC(=C4)O</chem>	
2 Neohesperidin	57.44	0.27	<chem>COC1=CC(=CC(=C1)O)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>	

B. Active Compounds of *Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson and Their Molecular Structures

찾기 위하여 GeneCards를 활용하여 954개의 표적 단백질을 수집하였다. 또한 국제 및 국내 표준 진료지침에 근거하여 선정된 표준 약제(fexofenadine)에 대하여 GeneCards를 활용하여 77개의 표적 단백질을 수집하였다.

3. 교차 타겟 단백질 확인

벤다이어그램을 통해 연구 대상 한약재의 표적 단백질과 소양증을 동반하는 피부 염증, 표준 약제(fexofenadine) 간의 교차 내용을 시각화하여 확인하였다(Fig. 2). 모든 군과 관련된 단백질은 총 3개이며 해당 단백질은 ABCB1, MMP9, PTGS1이다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮은 74개의 단백질을, 소양증을 동반하는 피부 염증과 厚朴은 32개의 단백질을 공유한다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴이 모두 공유하고 있는 단백질은 총 19개이며, fexofenadine은 40개로 나타났다.

4. 연구 대상 한약재의 활성 화합물과 잠재적 표적 간의 네트워크

STRING database를 통해 소양증을 동반한 피부 염

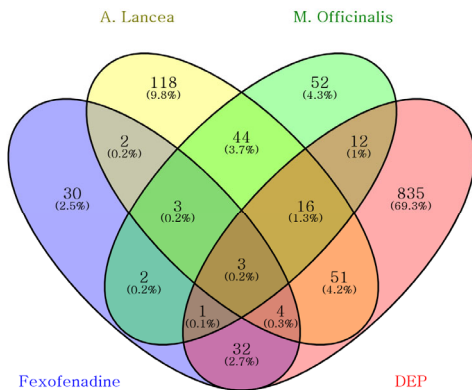


Fig. 2. Venn Diagram Showing Intersection Targets between Compounds(*Atractylodes Lancea*, *Magnolia Officinalis*), Disease(Dermatitis and Eczema with Pruritus, DEP) and Drugs(Fexofenadine)

증과, 연구대상 한약재, 표준 약제(fexofenadine)가 공유하는 군집에 대한 PPI network를 분석하였다. 모든 군의 교차대상인 ABCB1, MMP9, PTGS1에 대한 PPI network는 high confidence의 기준을 적용한 결과 유효한 node 및 edge가 발견되지 않았다. 소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 74개의 교차대상으로 PPI network를 분석한 결과 69개의 nodes, 178개의 edges를 확인하였으며 평균 node degree는 4.81로 나타났다. 소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 32개의 교차대상으로 PPI network를 분석한 결과 24개의 nodes, 46개의 edges를 확인하였으며 평균 node degree는 2.88로 나타났다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴이 공유하고 있는 19개의 교차대상으로 PPI network를 분석한 결과 14개의 nodes, 20개의 edges를 확인하였으며 평균 node degree 2.11로 나타났다.

이후 각 PPI network에서 보다 긴밀하게 관련된 조합을 확인하기 위하여 MCODE 분석을 진행하였다. 소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 PPI network는 총 8개의 Cluster가 산출되었으며, 8개 Cluster의 평균 nodes는 4.875, 평균 edges는 8.25로 나타났다(Table 2A). 소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 PPI network는 총 2개의 Cluster가 산출되었다(Table 2B). Cluster 1은 6개의 nodes, 15개의 edges, Cluster 2는 3개의 nodes와 3개의 edges를 가진다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴의 PPI network는 총 2개의 Cluster가 산출되었다(Table 2C).

5. Coregene 및 모듈 추출

앞서 분석한 각 PPI network에서 핵심적으로 작용하는 Coregene을 추출하기 위해 CytoNCA를 활용하여 위상학적 분석을 실행하였다. 기준이 되는 네 가지 매개 변수 DC, EC, BC, CC의 모든 지표에서 평균값보다 높은 값을 가지는 단백질을 Coregene으로 간주하였다. 분석 결과 蒼朮은 10개, 厚朴의 경우 6개의 단백질이 Coregene으로 도출되었으며, 蒼朮 및 厚朴의 교차 단백질

Table 2. MCODE Analysis of Intersection Targets between Compounds(*Atractylodes Lancea*, *Magnolia Officinalis*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus)

Cluster	Nodes	Edges	Node IDs
1	7	19	HSP90AA1, EGFR, ESR1, PIK3R1, PGR, NR3C1, AR
2	6	11	IDO1, CYP1A2, GSTP1, CYP1A1, CYP1B1, CYP19A1
3	8	13	CREBBP, LCK, SRC, PPARG, KIT, MAPK1, MMP9, BRAF
4	4	6	ALOX5, PLA2G2A, ALOX12
5	4	6	ACE, MME, DPP4, ACE2
6	4	5	G6PD, ACP1, GSR, TKT
7	3	3	CCR5, CXCR2, CXCR1
8	3	3	SQLE, HMGCR, CYP51A1

A. MCODE Analysis of Intersection Targets between *Atractylodes Lancea*(*Thunb.*) *D.C* and Disease

Cluster	Nodes	Edges	Node IDs
1	6	15	ESR1, STAT1, AKT1, MMP9, SRC, PPARG
2	3	3	PTGS1, ALOX12, PLA2G2A

B. MCODE Analysis of Intersection Targets between *Magnolia Officinalis* *Rehder et Wilson* and Disease

Cluster	Nodes	Edges	Node IDs
1	4	6	ESR1, MMP9, SRC, PPARG
2	3	3	PTGS1, ALOX12, PLA2G2A

C. MCODE Analysis of Intersection Targets between *Atractylodes Lancea*(*Thunb.*) *D.C* and *Magnolia Officinalis* *Rehder et Wilson* and Disease

Table 3. Coregenes of PPI Network of Intersection Targets between Each Cluster(*Atractylodes Lancea*, *Magnolia Officinalis*, Disease)

Names of Each Cluster	Names of Coregenes
" <i>A. Lancea. Dc.</i> " and "Disease"	MAPK1, SRC, KIT, PPARA, PTGS2, ESR1, EGFR, Hsp90AA1, MMP9, CASP3
" <i>M. officinalis</i> " and "Disease"	ESR1, SRC, MMP9, CYP19A1, PPARG, AKT1
" <i>A. Lancea</i> ", " <i>M. Officinalis</i> " and "Disease"	ESR1, CYP19A1, SRC, AR

Table 4. MCODE Analysis of Coregenes of Intersection Targets between Each Cluster(*Atractylodes Lancea*, *Magnolia Officinalis*, Disease)

Names of Each Cluster	Nodes	Edges	Node IDs
" <i>A. Lancea. Dc.</i> " and "Disease"	6	10	HSP90AA1, MAPK1, CASP3, MMP9, ESR1, PTGS2
" <i>M. Officinalis</i> " and "Disease"	5	10	AKT1, SRC, PPARG, MMP9, ESR1
" <i>A. Lancea</i> ", " <i>M. Officinalis</i> " and "Disease"	4	5	ESR1, AR, CYP19A1, SRC

질은 총 4개의 단백질이 Coregene으로 도출되었다 (Table 3). 이후 Coregene 내에서 보다 긴밀하게 작용하는 단백질 조합을 확인하기 위해 Coregene을 대상으로 MCODE 분석을 진행하였다(Table 4). 분석 결과 교차 단백질의 Coregene은 각각 1개의 Cluster로 도출되었다.

소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 Cluster는 6개의 nodes, 10개의 edges로 구성되었다. 소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 Cluster는 5개의 nodes, 10개의 edges로 구성되었다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴의 Cluster를 구성하는 단백질들은 Coregene과 동일하였다.

6. 주요 표적의 GO 및 KEGG pathway 분석

ClueGo를 활용하여 앞서 얻은 교차 단백질이 소양증을 동반한 피부 염증에 대해 인체 내에서 어떤 메커니즘으로 작용할 수 있는지 알아보았다. 먼저 모든 군의 교차 대상인 ABCB1, MMP9, PTGS1 3개의 단백질에 대해 PPI network를 분석한 결과 0개의 node, 0개의 edge로 유효한 상호작용을 확인할 수 없었다.

소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 교차 단백질을 대상으로 메커니즘을 분석한 결과 164개의 Functional group과 419개의 GO term을 확인하였다. 이후 MCODE 분석을 통해 얻어진 8개의 Cluster를 대상으로 분석을 진행하였다(Fig. 3).

Cluster 1에서는 1개의 KEGG pathway, 10개의 Biological Process, 3개의 Molecular function이 도출되었다. 해당 단백질들이 생체 내 관여하는 경로는 Mammary gland duct morphogenesis(78.57%), Nitric-oxide synthase regulator activity(14.29%), Prostate cancer(7.14%)로 나타났다. Cluster 2에서는 5개의 KEGG pathway, 7개의 Biological Process, 6개의 Molecular function이 도출되었으며, Hydroperoxy icosatetraenoate dehydratase activity(44.4%), Aromatase activity(27.78%) 등의 경로를 포함하였다. Cluster 3에서는 7개의 KEGG

pathway, 7개의 Biological Process, 1개의 Molecular function이 도출되었으며, 해당 단백질들은 RNA-directed DNA polymerase activity(20.0%), Prostate cancer(20.0%), Vascular associated smooth muscle cell proliferation(13.33%) 등의 경로를 포함하였다. Cluster 4에서는 1개의 KEGG pathway를 가지며 해당 경로는 Arachidonic acid metabolism(100.0%)이다. Cluster 5에서는 1개의 KEGG pathway, 2개의 biological process가 도출되었으며, 해당 단백질들이 관여하는 경로는 Peptide hormone processing(33.33%), Renin-angiotensin system(33.33%), Signaling receptor ligand precursor processing(33.33%)으로 나타났다. 한편 Cluster 6은 GO 분석 및 KEGG pathway 분석 결과 관련 경로가 없는 것으로 나타났다. Cluster 7에서는 5개의 Biological process, 2개의 Molecular function이 도출되었으며 해당 단백질들이 관여하는 경로는 Chemokine binding(100.0%) 단일 경로이다. Cluster 8에서는 1개의 Biological process를 가지며 해당 경로는 Sterol biosynthetic process(100.0%)이다.

소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 교차 단백질은 25개의 Functional group과 49개의 GO term을 가지며 MCODE 분석을 통해 얻어진 2개의 Cluster을 대상으로 메커니즘을 분석한 결과, Cluster 1에서는 1개의 KEGG pathway, 3개의 Biological process, 1개의 Molecular function이 도출되었다(Fig. 4A). 해당 단백질들이 주로 관여하는 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation(40.0%)으로 나타났다. Cluster 2는 1개의 KEGG pathway를 가지며 해당 경로는 Arachidonic acid metabolism(100.0%)이다(Fig. 4B).

소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴 교차 단백질은 8개의 Functional group과 15개의 GO term을 가지며, MCODE 분석을 통해 얻어진 2개의 Cluster를 대상으로 메커니즘을 분석하였다(Fig. 4). Cluster 1은 2개의 Biological process, 1개의 Molecular

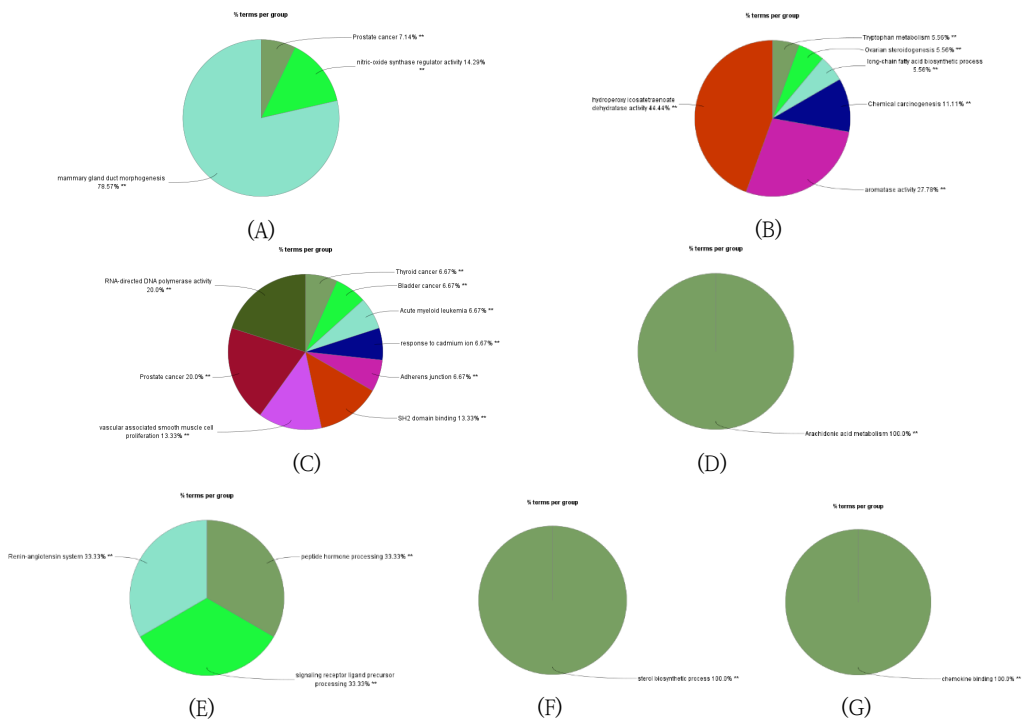


Fig. 3. GO Term and KEGG Pathway of Module in PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Atractylodes Lancea*(*Thunb.*) *D.C*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus); (A) Cluster 1 (B) Cluster 2 (C) Cluster 3 (D) Cluster 4 (E) Cluster 5 (F) Cluster 7 (G) Cluster 8

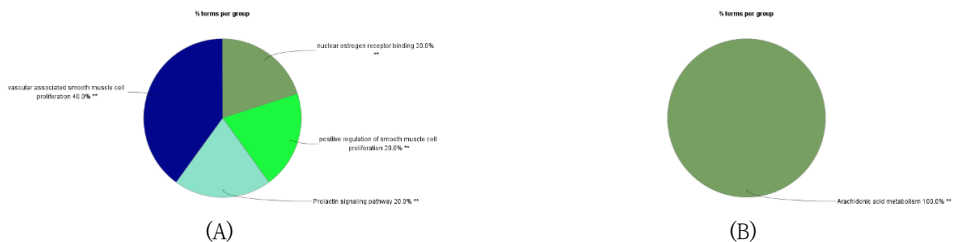


Fig. 4. GO Term and KEGG Pathway of Module in PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Magnolia Officinalis* *Rehder et Wilson*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus); (A) Cluster 1 (B) Cluster 2



Fig. 5. GO Term and KEGG Pathway of Module of Coregenes in PPI Network of Intersection Targets between Each Cluster(*Atractylodes Lancea*, *Magnolia Officinalis*, Disease); (A) *Atractylodes Lancea* and Disease (B) *Magnolia Officinalis* and Disease

function을 가지며 관련 단백질이 관여하는 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation(66.67%), Nuclear estrogen receptor binding(33.33%)으로 나타났다. Cluster 2는 1개의 KEGG pathway를 가지며 해당 경로는 Arachidonic acid metabolism(100.0%)이다.

이어서 보다 상세하게 작용하는 단백질 사이의 경로를 확인하기 위해 Coregene을 대상으로 MCODE 분석을 진행하였다. 각 군당 하나의 Cluster만이 도출되었으며, 도출된 Cluster를 대상으로 경로를 재분석하였다(Fig. 5).

소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 Cluster에 포함된 단백질들이 관여하는 경로는 IL-17 signaling pathway(100.0%) 단일 경로만 도출되었다. 소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 Cluster에 포함된 단백질이 관여하는 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation(50.0%), Prolactin signaling pathway(25.0%), Nuclear estrogen receptor binding(25.0%)을 포함하였다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴이 모두 관여하는 주된 경로는 Branching involved in mammary gland duct morphogenesis(50.0%), Prostate gland development(37.5%), Uterus development(12.5%)로 나타났다.

IV. 고 찰

소양증은 병태 생리 및 발병 기전이 다양하고 불확실하며 이에 다양한 치료법들이 적용되고 있으나 효과적인 치료로 아직 확립된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 芡胃散의 구성 약재 중 우선적으로 蒼朮 및 厚朴을 선정하여 소양증을 동반하는 피부 염증에 대한 치료 효과 및 기존 약제의 대체 가능성에 대해 알아보고자 하였다.

芡胃散은脾胃의 濕滯로 인한 소화기 질환에 사용되는 처방으로, 기본방뿐만 아니라 다양한 가감방으로 활용되고 있는 처방이다. 芡胃散의 구성 약재 중 蒼朮 및 厚朴은 방향회습약에 속하는 약재로 체내에 있는 濕濁을 방

향을 통해 제거한다. 蒼朮은 국화과에 속한 다년생 초본인 茅蒼朮(*Atractylodes Lancea(Thunb.) D.C.*)의 뿌리줄기를 건조한 것으로 약성은 苦辛溫하다. 生用하면 발산을 통해 風寒邪를 제거하며, 炒用하면 濕을 없애며 脾를 보하여 燥濕健脾의 효능이 있다. 厚朴은 목련과에 속한 낙엽교목인 厚朴(*Magnolia Officinalis Rehder et Wilson*)의 나무껍질을 건조한 것으로 약성은 苦辛溫하다. 따뜻한 성질로 胃寒證을 치료하며, 痰을 없애며 체한 것을 내려가게 하여 運化機能을 조절하는 효능이 있다.

소화기관 특히, 장점막은 외부 유해 물질에 대한 1차 방어막 역할을 하며 장점막에는 인체 면역세포의 70%가 모여있다. 다양한 원인들로 인하여 장점막의 투과성이 증가하게 되면 관내에 있던 병원균과 이들의 부산물, 독소, 항원 등이 혈류로 유입되어 인체의 면역체계를 자극함으로써 피부질환, 자가면역질환 등 다양한 질환 및 증상을 초래하게 된다. 또한 다수의 연구로부터 장내미생물과 피부 질환과의 관계가 밝혀지고 있는 만큼 염증성 피부 질환에 대한 소화기 처방의 접근 방향성은 점막 면역학의 측면에서 그 의미가 있다⁸⁾.

따라서 본 연구에서는 경희대학교 한방병원 한방 피부과에서 피부 질환에 다빈도로 사용되는 芡胃散이 소양증을 동반한 피부 염증에 어떤 기전으로 치료 효과를 나타내며, 면역 조절의 측면에서 생체 내 작용할 것으로 기대되는 메커니즘을 네트워크 약리학을 활용하여 탐색하고자 하였다.

일차로 연구 대상 한약재들을 대상으로 보다 인체 내에서 유효하게 작용할 것으로 사료되는 활성 성분을 추출하였다. 각 약제의 선별된 유효 성분으로 검색을 진행했을 때, 가려움증이나 염증성 피부 질환에 효과가 있음을 밝힌 다수의 연구들을 확인할 수 있었다. 蒼朮의 활성 성분 중 wogonin의 경우 in vivo 연구에서 전염증 관련 분자의 발현을 조절함으로써 COX-2, TNF- α 의 발현을 억제하며 급성 및 만성 염증성 피부 질환에 효과가 있다는 것이 보고되었다⁹⁾. 이 외에도 NSC63551의 경우 항균 및 항산화 효과에 대한 보고가 있었다¹⁰⁾. 厚朴의 경우 다수의 연구에서 eucalyptol의 항염증 효과를 확

인할 수 있었다. Eucalyptol은 eucalyptus oil의 70-90%를 차지하는 성분으로, eucalyptus는 IgE-FcεRI의 하향조절을 통해 비만세포의 탈과립을 억제하며, 염증매개물질의 조절을 통해 피부 염증에 효과를 나타낼 수 있음이 보고된 바 있다¹¹⁾. Neohesperidin의 경우 in vivo 및 in vitro 연구에서 피부에서의 IgE 매개 염증 반응과 비만세포의 활성화를 억제한다는 보고가 있었다¹²⁾.

이어서 蒼朮 및 厚朴의 유효 성분 중 보다 핵심적으로 작용하는 단백질을 확인하기 위해 교차 단백질을 대상으로 Coregene을 선별하였다. 蒼朮의 Coregene은 MAPK1, SRC, KIT, PPARA, PTGS2, ESR1, EGFR, Hsp90AA1, MMP9, CASP3의 10가지로 분석되었으며, 厚朴의 Coregene은 ESR1, SRC, MMP9, CYP19A1, PPARG, AKT1의 6가지로 분석되었다.

MAPK1, SRC, KIT는 protein kinase로 세포 신호 전달과정을 매개하는 단백질이다. MAPK1/ERK2는 침해수용자극(nociceptive signaling)과 통증 과민성에 관여하며 일부 통각수용체가 자극이 될 경우 가려움증을 유발할 수 있다²⁾. 또한, CNS의 ERK2가 알레르기성 피부 염증의 가려움 신호전달에 영향을 미친다는 연구 결과가 있었다³⁾. SRC는 비만세포의 신호전달 연쇄반응에 관여하는 것으로 알려져 있다. MRGPRX2는 피부 비만세포에 가장 많이 존재하는 단백질로, SRC는 MRGPRX2의 하위 신호경로에 작용하며 염증반응을 조절한다. 뿐만 아니라 최근의 유전자 연구에서 MRGPR이 단백분해효소 매개 가려움의 주된 전달자로 작용한다는 것이 밝혀졌다⁴⁾. 한편 KIT는 사이토카인에 대한 세포 표면 수용체 역할을 하며, 앞서 언급된 SRC 경로, MAPK1/ERK2 경로 및 여러 신호 전달 경로를 활성화하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

이 외에도 PPARA, PTGS2, ESR1은 염증 전달 경로에 관련된 단백질로, PPARA는 세포 대사 및 세포 내 신호 전달을 조절하며 다양한 염증반응을 억제하는 것이 알려져 있으며, PTGS2는 Cyclooxygenase-2(COX-2)로 아라키돈산을 염증 과정에서 발견되는 Prostaglandin으로 전환시키는 효소이다⁶⁾. 한편 ESR1

은 아토피 피부염 쥐 모델에서 Th2 면역반응을 촉진하고 Th2 사이토카인을 강화한 것으로 나타났다⁷⁾.

EGFR은 표피성장인자 수용체로 말단 각질세포 분화 및 피부장벽 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. ADAM17/EGFR 신호전달은 각질세포에서의 TG 활성을 촉진하며 피부장벽 형성을 유도한다. 암 환자의 EGFR 억제제 치료는 소양증을 동반한 피부 염증을 유발하며, 이와 유사하게 EGFR 결핍 동물모델에서 염증성 피부 반응 및 미성숙 표피 분화를 확인할 수 있었다⁸⁾. 이러한 연구 결과들은 EGFR과 피부장벽 및 피부 항상성과의 관련성을 시사한다. 또한 Hsp90AA1은 세포 스트레스에 세포를 적응시키고 신호전달을 변경하는 작용을 가지는 단백질로, Hsp90AA1과 지질 결합이 잠재적으로 스트레스 조건에서 막 안정화를 유지하는 데 관여한다는 것이 보고된 바 있다⁹⁾. 이는 건선 환자의 각질세포 및 림프구에서 HSP90AA1의 발현이 유의하게 감소하였다는 연구 결과와 함께 HSP90AA1이 피부장벽을 구성하는 지질층 안정성에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 제시한다²⁰⁾. MMP9은 각질세포의 활성을 조절하는 효소로, 높은 수준의 MMP9은 진행성 및 만성 염증과 연관된 TNF-α, IL-8, TGFβ의 증가를 촉진하며, 낮은 수준의 MMP9은 각질세포의 이동을 방해한다. MMP9의 혈청 수치가 가려움증이 없는 그룹에 비해 가려움증이 있는 SM(sulfur mustard) 노출 그룹에서 유의하게 더 높았다는 연구 결과가 있으며, 건선 및 아토피 피부염에 대한 쥐 모델에서 두 질병 모두 MMP9의 유전자 발현이 높게 나타났다는 연구 보고가 있다²¹⁾. 한편 CASP3는 세포자멸사와 관련된 단백질 분해 효소로, 습진의 병리학적 특징인 해면화(spongiosis)의 주된 기전에 관여하는 것으로 나타났다. Cleaved-CASP3는 표피의 기저층 및 극상층의 각질형성세포에서 발생하며 각질세포의 세포사멸을 유도하여 피부의 해면화를 진행시킨다. 또한 급성 습진성 병변의 해면화 부위에 높은 수준의 Cleaved-CASP3가 관찰되었다는 보고가 있다²²⁾.

이와 같은 蒼朮의 Coregene의 생체 내 기능을 종합해봤을 때, 蒼朮은 소양증의 신호 전달 과정 및 염증 신

호 전달 과정에 관여하여 항소양 및 항염증 효과를 나타내고, 각질세포의 조절과 피부장벽 강화를 통해 증상을 완화시킬 수 있을 것으로 예측하였다.

이어서 동일한 방법으로 厚朴의 Coregene의 기능을 탐색하였다. 앞서 언급한 ESRI, SRC, MMP9 이외의 厚朴의 유효성분인 CYP19A1은 염증성 피부 질환에서 면역 세포 활성화 및 피부 병리를 악화시키는 것으로 보고되었다. 뿐만 아니라 아토피 피부염, 전신 홍반 루프스 환자의 피부 병변 부위에서 높은 수준의 CYP19A1이 검출되었다는 연구 보고가 있었다²³. PPARγ는 PPARα와 더불어 피부 염증 억제에 관여하며 전염증성 인자를 하향조절 한다고 밝혀져 있다. 또한 다양한 피부 질환의 가려움증에 대한 PPAR의 역할은 다수의 연구를 통해 보고되었다²⁴. 이 외에도 AKT1은 급성 염증반응에서 히스타민 매개 혈관 투과성을 증가시켜 염증반응을 진행시키는 것으로 밝혀졌다²⁵. 이상으로 미루어 볼 때 厚朴은 염증 경로에 관여하여 염증반응을 억제함으로써 가려움증 및 피부 염증을 완화시킬 수 있을 것으로 예측하였다.

다음으로 본 연구에서는 연구 대상 한약재들의 핵심 단백질을 MCODE plugin을 통해 보다 유기적으로 연결된 Cluster로 나누어 경로를 분석하고자 하였다. 관련 경로 중 피부 질환과 관련되지 않은 경로는 제외하였으며 주된 경로만을 분석하여 소양감을 동반한 피부 염증에 연구 대상 한약재들의 작용 기전을 탐색하였다.

蒼朮과 소양감을 동반한 피부 염증에 모두 관여하는 단백질을 MCODE plugin을 통해 8개의 Cluster로 나누어 GO 및 KEGG pathway를 분석하였다. 그중 1개의 Cluster를 제외한 7개의 Cluster에서 생체 내 관여할 것으로 여겨지는 경로들을 확인하였다.

Cluster 1에 포함된 단백질들이 관여하는 경로는 Nitric-oxide synthase regulator activity의 경로를 포함하였다. Nitric Oxide(NO)는 일종의 신호전달 물질로서 면역 작용, 혈관 확장 등의 생리 활성화에 관여하며 다수의 연구에서 소양증과 NO의 연관성이 보고되었다. 소양증 수용체 중 하나인 TRPV1이 활성화되면 내피세포 및 평활근 세포에서 NO를 방출하여 혈관 확장을 유

도하여 신경성 염증에 관여한다는 것이 보고된 바 있다²⁶. Substance P는 대표적인 신경성 염증을 유발하는 신경펩티드로 아토피피부염의 쥐 모델 in vitro 연구에서 NO가 substance P 유도 소양증을 향상시킨다는 것이 보고되었다²⁷. 또한 임상 연구에서 아토피 피부염 및 건선 환자의 피부 혈청 NO 농도가 증가하는 것으로 나타났다²⁸. 이 외에도 NO는 그 자체로 비히스타민성 가려움증 매개체로 작용하여 소양증을 유발한다고 알려져 있다.

Cluster 2에 포함된 단백질들이 관여하는 경로 중 가장 주된 경로는 Hydroperoxy icosatetraenoate dehydratase activity로 나타났다. Hydroperoxy icosatetraenoate dehydratase는 피부장벽 형성에 주된 효소인 eLOX3로, eLOX3는 피부장벽 형성에 필요한 필수 지방산 대사를 중재하는 것으로 알려져 있다²⁹. 다음으로는 aromatase activity에 관여하는 것으로 나타났으며, aromatase는 testosterone을 estradiol로 전환시키는 효소로 estradiol은 척추 수준에서 소양증을 매개하는 GRP(gastrin-releasing peptide)-GRPR 경로를 조절하는 것으로 나타났다. 또한 쥐 모델 in vitro 연구에서는 estradiol의 농도가 높을수록 말초 DRG 수준에서 소양증 관련 유전자의 발현이 억제되는 것을 밝혔다³⁰.

Cluster 3에 포함된 단백질들은 RNA-directed DNA polymerase activity에 가장 많이 관여하는 것으로 나타났다. 암, 피부 질환 등 다양한 질환에서 이러한 역전사 효소가 관여되어 있음이 밝혀진 바 있다. 각질형성세포 안에서 세포질 DNA(cyDNA)는 각질형성세포의 DNA 내성을 파괴하고 건선 병변에서 자가 염증을 촉진하는 것으로 나타났다. 이러한 cyDNA는 내인성 역전사 효소 활성을 통해 생성되며, Th1 염증성 사이토카인의 생성을 활성화하여 염증반응을 지속하는 것으로 밝혀졌다. 또한 건선 병변의 각질세포에서 건강한 피부와 달리 cyDNA의 발현이 증가된 것을 확인할 수 있었다³¹.

Cluster 4에 포함된 단백질들이 관여하는 것으로 나타난 경로는 Arachidonic acid metabolism 단일 경

로이다. 아라키돈산 대사 물질 중 하나인 Prostaglandin E2(PGE2)는 염증성 피부 질환에 관여하며, 히스타민 방출을 통해 가려움을 유발하는 것을 알려져 있다. 또한 PGE2는 다른 매개 물질을 통해 소양증을 증가시키는 특성이 있으며, 염증 과정에서 신경 말단을 감각시켜 자극에 예민하게 만든다³²⁾.

Cluster 5에 포함된 단백질들이 관여하는 것으로 나타난 경로는 Peptide hormone processing, Renin-angiotensin system, Signaling receptor ligand precursor processing으로 나타났다. Peptide hormone processing은 호르몬 전구체로부터 성숙한 호르몬을 생성하는 과정으로, 많은 수의 신경펩티드와 신경전달물질은 번역 후 각각의 생물학적 작용을 하는 펩티드로 성숙된다. 신경펩티드는 일부 호르몬으로도 작용하며, substance P, 오피오이드 등의 신경펩티드는 비만세포의 탈과립과 함께 신경성 염증에 관여한다³³⁾. 이렇듯 펩티드 호르몬과 신경펩티드는 연관되어 있으며 이는 해당 경로가 신경성 염증 및 비히스타민성 가려움증에 간접적으로 관여할 수 있음을 시사한다. 한편 Renin-angiotensin system은 호르몬 합성 과정의 하위 경로이며, Signaling receptor ligand precursor processing은 마찬가지로 다양한 신호전달 과정에 영향을 미쳐 소양증의 전달 과정 및 염증 경로에 관여할 수 있음을 나타내고 있다.

Cluster 6는 GO 분석 및 KEGG pathway 분석 결과 관련 경로가 없는 것으로 나타났으며, Cluster 7에 속하는 단백질들이 관여하는 경로는 Chemokine binding, Cluster 8에서는 Sterol biosynthetic으로 각각 단일 경로가 도출되었다.

Chemokine binding의 케모카인은 염증 발생 시 염증 부위로 면역세포를 모으는 역할을 하며, 비히스타민성 경로를 통해 만성 소양증을 유발한다. 소양증은 매개 물질과 기전에 따라 크게 급성 소양증과 연관된 히스타민성과 만성 소양증과 연관된 비히스타민성으로 구분된다. 케모카인은 단백질분해효소, 아민 등과 함께 비히스타민성 경로에 관여하는 대표적인 매개체이며 이러한 유

발 물질은 비만세포 외의 다양한 작동 세포에 의해 방출된다²⁾. Sterol biosynthetic의 스테롤은 스테로이드 알코올의 출입말로, 동물은 스테롤 생합성 과정을 통해 콜레스테롤을 생성한다. 콜레스테롤은 피부장벽을 구성하는 주요 성분 중 하나로, 피부장벽의 손상은 경피 수분 손실과 가려움증 관련 신경 섬유의 활성화를 증가시킨다. 가려움은 긁기를 유발하며, 이는 다시 피부장벽의 손상을 유발시키며 가려움을 악화시킨다. 이러한 가려움-긁기 주기(itch-scratch cycle)는 피부장벽 손상과 피부 건조 및 가려움증의 복잡한 연관성을 잘 나타낸다³⁴⁾. 뿐만 아니라 콜레스테롤이 포함된 피부 회복 크림을 도포했을 때 경피 수분 손실이 감소되어 피부장벽이 강화되었다는 연구 결과가 보고된 바 있다³⁵⁾.

이상의 蒼朮의 생체 내 작용할 것으로 밝혀진 경로들을 종합하여 분석한 결과, 蒼朮이 소양증을 동반한 피부 염증을 완화시키는 주된 기전은 면역반응을 담당하는 염증세포의 활성 및 신경성 염증 억제, 피부장벽 기능의 정상화를 통한 증상 완화로 볼 수 있다. 또한 히스타민성 경로에 의한 소양증뿐만 아니라 NO, 케모카인 등에 의한 비히스타민성 경로에도 관여하여 급성 및 만성 가소양증에 모두 효과를 보일 것으로 기대할 수 있다.

이후 동일한 방법으로 厚朴과 소양증을 동반한 피부 염증에 모두 관여하는 단백질들을 MCODE plugin을 통해 2개의 cluster로 나누어 GO 및 KEGG pathway를 분석하였다.

Cluster 1에 속하는 단백질들이 관여하는 주된 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation으로 나타났다. 최근의 연구에서는 혈관 평활근 세포(VSMC)가 지방 생성 표현형을 포함한 다양한 표현형을 나타낼 수 있다는 것을 밝혔으며, 그중 지방세포형 평활근 세포는 다양한 지방세포 marker를 발달시킨다. 피부 관련 지방세포는 사이토카인, 아디포카인 및 항균 펩타이드를 분비하여 피부 면역 반응 및 감염을 조절하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 피부 지방세포에서 발현되는 가장 풍부한 전염증성 아디포카인인 leptin은 다양한 염증 경로에 관여하는 동시에

항균 펩타이드를 분비하여 피부장벽 면역을 유지시킨다³⁶⁾. Cluster 2에 속하는 단백질들이 관여하는 주된 경로는 Arachidonic acid metabolism 단일 경로로 나타났다.

이상의 厚朴의 생체 내 관여할 것으로 밝혀진 경로들을 탐색한 결과, 厚朴의 소양증을 동반한 피부 염증에 대한 효과는 직접적이기보다는 염증 과정에 관여함으로써 간접적으로 항소양 효과를 나타낼 것으로 기대할 수 있다.

추가적으로 연구 대상 한약재들이 관여할 것으로 알려진 경로 중 보다 핵심적으로 작용하는 경로를 확인하기 위해 Coregene을 대상으로 MCODE 분석을 진행하였으며, 도출된 단일 Cluster를 대상으로 경로를 재분석하였다.

소양증을 동반한 피부 염증과 蒼朮의 Cluster에 포함된 단백질들이 관여하는 경로는 IL-17 signaling pathway로, 이를 통해 蒼朮이 소양증을 동반한 피부 염증에 관여할 것으로 나타난 경로 중 IL-17 signaling pathway가 핵심 경로임을 알 수 있다. IL-17은 건선, 아토피 피부염, 원형 탈모증, 천포창을 비롯한 다양한 염증성 피부 질환의 발병 기전과 관련된 사이토카인이다. 건선에서 IL-17은 표피 과증식을 유도하며, IL-17과 TNF는 표피 각질세포에서 염증성 사이토카인과 케모카인의 생성을 상승적으로 촉진하여 염증 반응의 악순환을 초래한다. 또한 아토피 피부염에서 IL-17은 표피 과증식을 유도하며 피부장벽 기능 장애와 아토피 피부염 발병에 기여한다³⁷⁾. 이렇듯 IL-17은 피부장벽 손상을 동반하는 다양한 피부 질환과 관련된 사이토카인으로 본 연구에서 확인된 蒼朮의 피부장벽 강화의 효과와 함께 기존 항히스타민제에 반응하지 않았던 피부 질환에 효과를 보일 가능성을 시사하고 있다. 반면 소양증을 동반한 피부 염증과 厚朴의 Cluster에 포함된 단백질이 관여하는 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation 등으로 앞서 밝힌 경로와 동일하게 도출되었다.

다음으로 소양증을 동반하는 피부 염증에 대한 蒼朮

및 厚朴의 공통 효과 및 상호 작용을 탐색하기 위해 세균의 교차 단백질을 대상으로 경로를 탐색하였다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 蒼朮 및 厚朴의 교차 단백질이 관여하는 경로는 Vascular associated smooth muscle cell proliferation, Nuclear estrogen receptor Binding, Arachidonic acid metabolism로, 해당 경로들은 厚朴이 관여하는 것으로 나타난 경로들이다. 반면, 교차 단백질의 Coregene을 대상으로 경로를 분석하였을 때 관련 경로는 Branching involved in mammary gland duct morphogenesis, Prostate gland development, Uterus development로 나타났으며, 해당 경로들은 蒼朮의 경로에 해당하는 경로들이다. 이는 두 약재가 한쪽으로 치우치지 않고 작용한다는 것을 간접적으로 보여주고 있다. 다만 그 개별 경로들 자체는 직접적으로 소양증이나 피부 염증에 관련된 경로에 해당하지 않으므로, 소양증을 동반하는 피부 질환에 대한 두 약재의 시너지 효과는 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 연구 대상 한약재로 蒼朮 및 厚朴을 선정하였으며 표준 약제로 fexofenadine을 선정하여 소양증을 동반하는 피부 염증에 대한 작용 메커니즘을 비교하고자 하였다. 소양증을 동반하는 피부 염증과 fexofenadine의 교차 단백질을 대상으로 생체 내 경로를 분석하였으며, 이후 fexofenadine의 Coregene을 대상으로 경로를 재분석하였다.

소양증을 동반하는 피부 염증과 fexofenadine의 교차 단백질 단백질들이 관여하는 경로는 Positive regulation of receptor signaling pathway via STAT, Positive regulation of receptor signaling pathway via JAK-STAT, Regulation of chronic inflammatory response, Regulation of neuroinflammatory response 등이 포함되었으며 관련 경로들은 주로 염증 신호 전달 과정 및 염증 조절 과정에 관여하는 경로들로 나타났다. JAK-STAT 신호 전달 경로는 류마티스 관절염, 건선 및 염증성 장질환을 비롯한 자가면역 및 염증성 질환의 발병에 관여하는 경로

로, 연관된 다양한 사이토카인은 JAK-STAT 경로를 통해 세포 내 신호를 전달한다³⁸⁾. 동일한 방법으로 fexofenadine의 Coregene을 대상으로 GO 및 KEGG pathway 분석을 진행한 결과 관련 경로는 Asthma 등의 경로가 포함되었으며, 검색 기준을 하향 조절하여 분석을 진행했을 때 관련 경로는 Regulation of chronic inflammatory response to antigenic stimulus, Mature B cell differentiation involved in immune response 등이 포함되었다. 이는 기존 연구에서 밝힌 fexofenadine의 작용 기전과 일맥상통하며, 서 등³⁹⁾은 네트워크 약리학을 활용하여 소양증을 동반한 염증성 피부 질환에 fexofenadine이 항원항체 반응 혹은 알레르기 반응에 직접적으로 관여하여 염증 세포의 활성을 억제함으로써 효과를 나타내는 것으로 설명한 바 있다.

이상의 蒼朮 및 厚朴, fexofenadine의 작용 기전을 비교한 결과 蒼朮은 피부장벽의 항상성을 유지하면서 피부 염증을 완화시키는 반면, fexofenadine은 보다 직접적으로 염증 경로에 관여하여 증상을 조절하는 것을 확인할 수 있었다. 이렇듯 두 가지의 치료기전은 상이하며 치료 방향성이 다르기 때문에 서로를 보완하거나 대체할 수 있을 것으로 사료된다. 다만 厚朴은 직접적으로 염증 혹은 소양증과 관련된 경로는 관찰되지 않았으므로, fexofenadine을 함께 적용했을 때 시너지 효과를 낼 수 있을 것으로 사료된다.

본 연구는 임상에서 피부 질환에 자주 사용되는 芡實散의 구성 약재 중 蒼朮 및 厚朴이 어떠한 기전을 통해서 작용할 수 있을지 예측하였으며, 표준 약제인 fexofenadine의 비교를 통해 향후 방향성을 제시한 것에 그 의의가 있다. 다만 본 연구는 몇 가지의 한계점이 존재한다. 蒼朮의 경우 활성 성분을 검색하는 과정에서 데이터가 없는 관계로 본 연구에서 제외된 성분이 있으며, 蒼朮의 유효 성분으로 알려진 다수의 성분이 검색 조건을 만족하지 못하여 유효 성분에서 배제되었다. 또한 본 연구에서 선별된 유효 성분 중 그 효과가 밝혀지지 않은 성분들이 존재하여, 생체 내 작용 기전을 예측하는 것에 어려움이 있었다. Li 등⁴⁰⁾의 연구에서는 HPLC(High

Performance Liquid Chromatography)와 같은 실험적 기법을 활용하여 위와 같은 한계를 보완하고자 하였으며, 네트워크 연구와 함께 in vivo 연구를 병행하여 유효 성분의 효과를 탐색하고자 한 연구들을 확인할 수 있었다. 따라서 추후 실험 연구 등이 포함된 추가 연구가 필요할 것으로 사료되며, 본 연구에서 확인할 수 없었던 데이터에 대한 정보가 확충되었을 때 정확한 결과를 도출해 낼 수 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 네트워크 약리학을 기반으로 하여 蒼朮 및 厚朴이 소양증 및 피부 염증에 관여할 것으로 기대되는 생체 내 메커니즘을 확인하고자 하였다.

1. 蒼朮은 히스타민성 및 비히스타민성 염증 경로 및 신경성 염증을 억제하며, 피부장벽을 보호하는 효과를 나타낸다.
2. 厚朴은 직접적인 항염증 및 항소양 효과는 없으나 간접적으로 소양증을 동반한 피부 염증을 완화시킬 수 있을 것으로 보인다.
3. 연구 대상 한약재와 fexofenadine의 병용 사용 시 서로의 효능을 보완하여 시너지 효과를 가질 수 있을 것으로 나타난다.
4. 임상에서 다용되는 芡實散의 구성 약재 중 우선적으로 蒼朮 및 厚朴의 효과를 알아보고자 하였으며 추후 芡實散의 다른 약재들의 분석이 필요할 것으로 보인다.

ORCID

YeEun Hong (<https://orcid.org/0009-0007-6608-8040>)

GwangYeel Seo (<https://orcid.org/0000-0002-5235-6194>)

Byunghyun Kim (<https://orcid.org/0000-0003-1958-415X>)

Kyuseok Kim
(<https://orcid.org/0000-0002-3802-8717>)

HaeJeong Nam
(<https://orcid.org/0000-0002-9974-0863>)

YoonBum Kim
(<https://orcid.org/0000-0002-1254-7797>)

References

1. Jiashuo WU, Fangqing Z, Zhuangzhuang LI, Weiyi J, Yue S. Integration strategy of network pharmacology in Traditional Chinese Medicine: a narrative review. *J Tradit Chin Med.* 2022;42(3):479-86.
2. Jung MJ, Chung BY, Park CW, Kim HO. Pathophysiology and new treatment of itch. *J Korean Med Assoc.* 2018;61(11):670-7.
3. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k guideline: Diagnosis and treatment of chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(10):1387-402.
4. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
5. Han NR, Moon PD, Kim HM, Jeong HJ. Effect of Pyeongwee-San (KMP6) on 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Life sciences.* 2012;90(3,4):147-53.
6. Lee JH, Kim SY, Kim JH. Follow-up Study on Chronic Idiopathic Urticaria Patients Treated with Pyungweesangamibang. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2016;29(1):168-73.
7. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506.
8. Kim KN, Kim KM. Leaky Gut Syndrome. *Korean J Fam Pract.* 2020;10(5):316-23.
9. Chi YS, Lim H, Park H, Kim HP. Effects of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on skin inflammation: in vivo regulation of inflammation-associated gene expression. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(7):1271-8.
10. Dickson RA, Houghton PJ, Hylands PJ. Antibacterial and antioxidant cassane diterpenoids from *Caesalpinia benthiana*. *Phytochemistry.* 2007;68(10):1436-41.
11. Nakamura T, Yoshida N, Yamanoi Y, Honryo A, Tomita H, Kuwabara H, et al. Eucalyptus oil reduces allergic reactions and suppresses mast cell degranulation by downregulating IgE-FcεRI signalling. *Sci Rep.* 2020;10(1):20940.
12. Zhao T, Hu S, Ma P, Che D, Liu R, Zhang Y, et al. Neohesperidin suppresses IgE-mediated anaphylactic reactions and mast cell activation via Lyn-PLC-Ca(2+) pathway. *Phytother Res.* 2019;33(8):2034-43.
13. Alter BJ, Zhao C, Karim F, Landreth GE, Gereau RWT. Genetic targeting of ERK1 suggests a predominant role for ERK2 in murine pain models. *J Neurosci.* 2010;30(34):11537-47.
14. Ahn YH, Kang HR. Pathophysiology,

- diagnosis, and management of chronic pruritus. *Allergy Asthma Respir Dis*. 2021;9(4):189-202.
15. Lennartsson J, Ronnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1619-49.
 16. O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol*. 1999;13(1):45-82.
 17. Niu J, Zhou H, Tian R, Wang X. Estrogen Receptor Alpha Gene (ESR1) Facilitates Th2-immune Response and Enhances Th2 Cytokines in Experimental Atopic Dermatitis Mice. *Iran J Immunol*. 2023;20(2):167-76.
 18. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, Buhren BA, Amberg N, Smolle V, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5(199):199ra111.
 19. Li P, Wang J, Zou Y, Sun Z, Zhang M, Geng Z, et al. Interaction of Hsp90AA1 with phospholipids stabilizes membranes under stress conditions. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2019;1861(2):457-65.
 20. Gęgotek A, Domingues P, Wroński A, Ambrożewicz E, Skrzydlewska E. The proteomic profile of keratinocytes and lymphocytes in psoriatic patients. *PROTEOMICS-Clinical Applications*. 2019;13(4):1800119.
 21. Zhou Z, Meng L, Cai Y, Yan W, Bai Y, Chen J. Exploration of the Potential Mechanism of the Common Differentially Expressed Genes in Psoriasis and Atopic Dermatitis. *BioMed Research International*. 2022;2022:1177299.
 22. Simon D, Lindberg RL, Kozłowski E, Braathen LR, Simon HU. Epidermal caspase-3 cleavage associated with interferon-gamma-expressing lymphocytes in acute atopic dermatitis lesions. *Exp Dermatol*. 2006;15(6):441-6.
 23. Shinde R, Hezaveh K, Halaby MJ, Kloetgen A, Chakravarthy A, Medina T, et al. Apoptotic cell-induced AhR activity is required for immunological tolerance and suppression of systemic lupus erythematosus in mice and humans. *Nature immunology*. 2018;19(6):571-82.
 24. Ostadhadi S, Nikoui V, Haj-Mirzaian A, Kordjazy N, Dehpour AR. The role of PPAR-gamma receptor in pruritus. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:322-5.
 25. Lorenzo AD, Fernández-Hernando C, Cirino G, Sessa WC. Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(34):14552-7.
 26. Choi JE, Di-Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):249-59.
 27. Andoh T, Kuraishi Y. Nitric oxide enhances substance P-induced itch-associated responses in mice. *Br J Pharmacol*. 2003;138(1):202-8.
 28. Tekin NS, Ilter N, Sancak B, Ozden MG, Gurer MA. Nitric oxide levels in patients with psoriasis treated with methotrexate. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(3):16043.
 29. Zheng Y, Yin H, Boeglin WE, Elias PM, Crumrine D, Beier DR, et al. Lipoxygenases mediate the effect of essential fatty acid in

- skin barrier formation: a proposed role in releasing omega-hydroxyceramide for construction of the corneocyte lipid envelope. *J Biol Chem.* 2011;286(27):24046-56.
30. Jin J, Li L, Wang Y, Li K, Qian A, Li W, et al. Estrogen alleviates acute and chronic itch in mice. *Exp Ther Med.* 2023;25(6):255.
 31. Molès JP, Griez A, Guilhou JJ, Girard C, Nagot N, Van-de-Perre P, et al. Cytosolic RNA:DNA Duplexes Generated by Endogenous Reverse Transcriptase Activity as Autonomous Inducers of Skin Inflammation in Psoriasis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169879.
 32. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1375-90.
 33. Nillni EA, Steinmetz R, Pescovitz OH. Posttranslational Processing of Progrowth Hormone-Releasing Hormone1. *Endocrinology.* 1999;140(12):5817-27.
 34. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(13):1201-9.
 35. Zhang Z, Lukic M, Savic S, Lunter DJ. Reinforcement of barrier function - skin repair formulations to deliver physiological lipids into skin. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40(5):494-501.
 36. Guan J, Wu C, He Y, Lu F. Skin-associated adipocytes in skin barrier immunity: A mini-review. *Front Immunol.* 2023;14:1116548.
 37. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2020;11:594735.
 38. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017;77(5):521-46.
 39. Seo GY, Kim JD, Kim BH, Kim KS, Nam HJ, Kim YB. Analysis of Potential Active Ingredients and Treatment Mechanism of Ponciri Fructus Immaturus for Dermatitis Accompanied by Pruritus Using Network Pharmacology. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2022;35(4):75-94.
 40. Li C, Wang C, Guo Y, Wen R, Yan L, Zhang F, et al. Research on the effect and underlying molecular mechanism of Cangzhu in the treatment of gouty arthritis. *Eur J Pharmacol.* 2022;927:175044.

Appendix 1. The Information of 241 Targets of Compounds(*Atractylodes Lancea*(Thunb.) D.C)

ABCB1	AURKA	CNR1	FABP3	HSP90AB1	METAP2	P2RX3	SHBG
ABCC1	AVPR2	CPA1	FABP4	HSP90B1	MKNK2	PDE5A	SHH
ABCG2	BACE1	CREBBP	FABP5	IDO1	MME	PFKFB3	SIGMAR1
ACE	BCHE	CSNK2A1	FDFT1	IGF1R	MMP1	PGR	SLC18A3
ACE2	BRAF	CTNNB1	FLT1	IGFBP3	MMP12	PIK3CG	SLC22A12
ACHE	CA1	CTSA	FLT3	IGFBP5	MMP13	PIK3R1	SLC6A2
ACLY	CA12	CTSD	FNTA FNTB	IKBKB	MMP2	PIM1	SLC6A4
ACP1	CA13	CXCR1	FOLH1	ILK	MMP3	PLA2G1B	SPHK2
ADH5	CA14	CXCR2	G6PD	INSR	MMP8	PLA2G2A	SQLE
ADORA1	CA2	CYP17A1	GALK1	IRAK4	MMP9	PNP	SRC
				ITGAL			
ADORA2A	CA3	CYP19A1	GCGR	ICAM1	MPG	POLB	SRD5A1
				ITGB2			
				ITGB1			
ADORA3	CA4	CYP1A1	GLRA1	ITGA4	MPO	PPARA	SRD5A2
AGTR1	CA5A	CYP1A2	GPR35	JAK3	MTNR1A	PPARD	SREBF2
AKR1A1	CA6	CYP1B1	GRIK1	KDM3A	MTNR1B	PPARG	STS
AKR1B1	CA7	CYP2C19	GRK6	KDM4A	MYLK	PTGER1	TBXAS1
AKR1B10	CA9	CYP2C9	GSK3A	KDM4C	NAE1	PTGER2	TEK
AKR1C1	CAMK2B	CYP51A1	GSK3B	KDM4D	NOS2	PTGES	TERT
AKR1C2	CASP1	DAPK1	GSR	KDM4E	NOX4	PTGS1	TKT
AKR1C3	CASP3	DHCR7	GSTM2	KDM5B	NPC1L1	PTGS2	TNKS
AKR1C4	CBR1	DPP4	GSTP1	KIF11	NR1H2	PTPN1	TOP1
	CCNB3						
	CDK1						
ALOX12	CCNB1	DRD2	HCAR2	KIT	NR1H3	PTPN6	TOP2A
	CCNB2						
ALOX15	CCR5	DRD4	HMGCR	LANCL2	NR1I2	PTPRF	TRPA1
ALOX5	CD38	ECE1	HSD11B1	LARS	NR1I3	PTPRS	TRPV1
AMPD2	CDC25A	EDNRB	HSD11B2	LCK	NR3C1	PYGL	TSPO
AMPD3	CDC25B	EGFR	HSD17B1	MAPK1	NR3C2	PYGM	TTR
ANPEP	CDK1	EGLN1	HSD17B2	MAPK10	NTRK2	RAF1	TYMS
	CDK5R1						
APEX1	CDK5	ESR1	HSD17B3	MAPK8	ODC1	RORA	UGT2B7
APP	CDK6	ESR2	HSD17B7	MAPT	OPRD1	RORC	VARS
AR	CES2	FAAH	HSD3B1	MCL1	OPRM1	SELE	VDR
ARG1	CHRM2	FABP1	HSP90AA1	MET	OXTR	SERPINA6	WEE1
	XDH						

Appendix 2. The Information of 133 Targets of Compounds(*Magnolia Officinalis Rehder et Wilson*)

ABCB1	AURKA	CCNB3 CDK1 CCNB1 CCNB2	CYP17A1	FGFR1	IGF1R	MPI	PLA2G5	SHBG
ABCC1	BACE1	CCNE1 CDK2	CYP19A1	FUT4	KDR	NOX4	PLEC	SLC5A2
ABCG2	BCHE	CCNE2 CDK2 CCNE1	CYP1B1	FUT7	KIT	NR1H2	PLG	SLC6A4
ADCY5	CA1	CDK1 CCNB1	DNMT1	GCGR	KLK1	NR1H3	POLA1	SRC
ADORA1	CA12	CDK2	DUSP3	GPER1	KLK2	NR3C1	POLB	ST3GAL3
ADORA3	CA13	CDK2 CCNA1 CCNA2	DYRK1A	GRM2	MAOA	NTRK1	PPARG	STAT1
AKR1B1	CA2	CDK5	EDNRA	GRM5	MAOB	ODC1	PRKCQ	STS
AKR1C3	CA3	CDK5R1 CDK5	EPAS1	GSK3A	MAP4K4	PARP1	PTGS1	TAS2R31
AKT1	CA4	CES1	ERN1	GSK3B	MGLL	PDGFRB	PTK2	TERT
ALK	CA5A	CES2	ESR1	GUSB	MIF	PIM1	PTK2B	TNKS
ALOX12	CA5B	CFTR	ESR2	HSD17B1	MMP12	PIM2	PTPN1	TNKS2
ALOX15	CA6	CHEK1	ESRRA	HSD17B2	MMP13	PIM3	RET	TOP1
ALPG	CA7	CHRNA7	ESRRB	HSD17B3	MMP2	PLA2G10	RXRA	YWHAG
APP	CA9	CYP11B1	EZR	HSP90AB1	MMP8	PLA2G1B	SAE1 UBA2	
AR	CBR1	CYP11B2	FFAR1	HTR2B	MMP9	PLA2G2A	SERPINE1	

Appendix 3. Coregenes of PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Atractylodes Lancea(Thunb.) D.C*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus)

Genes	Degree	Eigenvector	Betweenness	Closeness
SRC	20	0.3694489	777.24097	0.4689655
EGFR	17	0.33497918	827.3103	0.4755245
HSP90AA1	16	0.31381527	430.91565	0.4415585
ESR1	15	0.31867132	413.6654	0.433121
PTGS2	14	0.19445366	852.37573	0.4594595
MMP9	12	0.20240335	727.3388	0.4657534
MAPK1	10	0.20813413	195.95888	0.3953489
KIT	8	0.13473096	292.60648	0.3820225
CASP3	7	0.14377175	177.14822	0.3976608
PPARA	6	0.08759809	381.33194	0.4
Average	5.15942	0.0791132	141.178261	0.336472

Appendix 4. Coregenes of PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Magnolia Officinalis Rehder et Wilson*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus)

Genes	Degree	Eigenvector	Betweenness	Closeness
AKT1	12	0.437612	86	0.12234
ESR1	10	0.392815	51.33333	0.121053
SRC	8	0.355023	11.16667	0.118557
MMP9	7	0.312793	17.5	0.117949
CYP19A1	6	0.183543	61.66667	0.117949
PPARG	6	0.290626	13	0.117347
Average	3.833333	0.147996	10.58333	0.0949

Appendix 5. Coregenes of PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Atractylodes Lancea, Magnolia Officinalis*) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus)

Genes	Degree	Eigenvector	Betweenness	Closeness
ESR1	7	0.535801	40	0.236364
CYP19A1	5	0.317003	35	0.224138
SRC	5	0.404261	20	0.220339
AR	4	0.369717	11	0.224138
Average	2.857142857	0.210472	7.571429	0.184279