

Original Article / 원저

네트워크 약리학을 이용한 소양증을 동반한 피부 염증에 대한 陳皮의 잠재적 치료기전 탐색

홍예은^{1,3} · 김병현¹ · 이은경^{1,3} · 이희재^{1,3} · 김규석² · 남혜정² · 김윤범²

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실 (¹수련의, ²교수)

경희대학교 대학원 임상한의학과 (³대학원생)

Analysis of Potential Active Ingredients and Treatment Mechanism of Citrus reticulata Blanco for Dermatitis Accompanied by Pruritus Using Network Pharmacology

YeEun Hong^{1,3} · Byunghyun Kim¹ · EunKyung Lee^{1,3} · Heejae Lee^{1,3} · Kyuseok Kim² ·
Haejeong Nan² · YoonBum Kim²

^{1,2}Department of Ophthalmology, Otolaryngology and Dermatology of Korean Medicine, Kyung Hee University

³Department of Clinical Korean Medicine, Graduate school, Kyung Hee University

Abstract

Objective : To explore the potential therapeutic mechanisms of Citrus reticulata Blanco for inflammatory skin diseases accompanied by pruritus using network pharmacology and to compare its mechanisms with those of antihistamine(fexofenadine).

Methods : Active compounds of Citrus reticulata Blanco were screened, and effective ingredients were selected from them. Pathways and terms associated with the common target proteins of Citrus reticulata Blanco, fexofenadine, and inflammatory skin diseases accompanied by pruritus were then explored.

Results : Five active compounds were identified from Citrus reticulata Blanco, with 164 target proteins. Among these, 44 overlapping proteins were associated with pruritus-related targets. Key pathways included 'Relaxin signaling pathway', 'Olefinic compound metabolic process', 'Peptidyl-tyrosine autophosphorylation', and 'Response to amyloid-Beta'. Indirect pathways related to proteins not associated with pruritus included 'Regulation of cholesterol storage', 'Monoamine transport' and 'Regulation of synaptic transmission, GABAergic'. Meanwhile, SRC, PTGS2, MMP9, STAT1, and MMP2 were identified as coregenes playing significant roles. Citrus reticulata Blanco demonstrated potential therapeutic effects for inflammatory skin diseases accompanied by pruritus through suppressing inflammation, enhancing skin barrier integrity, and reducing neuronal sensitization. While fexofenadine primarily targets histamine-mediated pathways, Citrus reticulata Blanco showed broader efficacy by targeting both central and peripheral pathways of pruritus.

Conclusion : Citrus reticulata Blanco has the potential to complement or enhance the effects of antihistamines by modulating both histamine-dependent and independent pathways, offering promise as an alternative or adjunct treatment for inflammatory skin diseases accompanied by pruritus. Further clinical studies are needed to validate these findings.

Key words : Pruritus; Itch; Dermatitis; Citrus reticulata Blanco; Network pharmacology

I. 서 론

소양감(가려움)은 '피부를 긁거나 문지르고 싶은 충동을 일으키는 불쾌한 감각'을 말하며 누구나 한 번쯤은 경험할 수 있는 흔한 증상이다¹⁾. 현재 서양의학에서는 소양감을 호소하는 환자들에게 진정 효과가 없는 (non-sedative) 2세대 혹은 3세대 항히스타민제를 처방하도록 권고하고 있으나, 아토피피부염을 포함한 여러 만성 피부질환에서 항히스타민제가 효과적이지 않다는 보고가 다수 제기되었다²⁾. 이는 소양증의 기전이 히스타민성 신호 외에도 다양한 경로에 의해 복합적으로 작용하기 때문으로, 치료 약제 선택과정에서 어려움을 초래할 뿐만 아니라 소양증의 다양한 기전에 작용하여 증상을 완화시킬 수 있는 새로운 약제 개발 필요성을 부각시킨다.

저자들은 앞서 염증성 피부질환에 대한 평위산(平胃散)의 치료 기전을 밝히기 위해 네트워크 약리학을 활용하여 평위산의 구성 약제 중蒼朮(蒼朮) 및 厚朴(厚朴)의 소양증에 대한 치료 기전을 분석하였으며, 3세대 항히스타민제인 fexofenadine을 비교대상으로 선정하여 그 치료 효과를 분석하였다³⁾. 한편, 평위산은 알레르기성 및 기타 염증성 피부 질환에 대한 항염증 및 항소양 효과가 특허청에 등록된 바 있으며, 점막면역학의 측면에서 경희대학교 한방병원 한방 피부과에서 염증성 피부 질환에 다빈도로 활용하고 있는 처방이다⁴⁾.

본 연구는 선행 연구에 이어 네트워크 약리학을 활용하여 평위산의 구성 약제 중 이기약(理氣藥)에 속하는

진피(陳皮, *Citrus reticulata* Blanco)의 소양증을 동반하는 피부 염증에 대한 잠재적 치료 기전을 제시하고자 한다. 또한 진피의 활성 성분과 해당 표적 단백질들이 독자적으로 작용하는 기전을 확인하고, 표준 약제의 치료 기전과의 비교를 통해 기존 약제의 보완 및 대체 가능성에 대해 고찰하고자 한다.

II. 연구방법

1. 진피의 활성 화합물 수집 및 유효성분 선별

Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database(TCMSP)를 활용하여 진피의 활성 화합물 중 유효 성분을 선별하였다. 진피의 중국어 간체자를 입력하여 검색을 시행하였으며, 검색 결과에서 경구생체이용률(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 약물유사도(drug likeness, DL) ≥ 0.18 의 기준을 충족하는 성분을 유효 성분으로 선별하였다. 이후 Pubchem에서 각 유효 성분의 분자구조 및 표준 SMILE number를 확인하였다.

2. 진피의 유효 성분에 대한 잠재적 표적 수집

Swiss Target Prediction database을 활용하여 진피의 유효 성분의 표적 단백질을 추출하였다. 유효 성분의 SMILE number를 검색하여 잠재적인 표적 단백질을 얻었으며, 검색 결과 생체 활성도를 나타낼 probability가 0인 단백질은 유효하지 않은 것으로 판단하여 제외하였다. 이후 Cytoscape 3.10.0을 통하여 진피의 유효 성분과 그 표적 단백질 간의 네트워크를 시각화하였다.

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 2025/1/3 • Revised 2025/1/21 • Accepted 2025/1/28

3. 소양증을 동반하는 피부 염증, fexofenadine의 잠재적 표적 수집

소양증을 동반하는 피부 염증과 관련된 표적 단백질을 찾기 위하여 GeneCards를 활용하여 검색을 진행하였다. 검색식은 'Itch' AND 'Pruritus' AND 'Dermatitis' AND 'Eczema'로 구성하였다. 비교대상으로는 유럽 및 일본의 소양증 진료지침을 기반으로 3세대 항히스타민인 fexofenadine을 선정하였다. 동일한 방법으로 GeneCards에 fexofenadine을 검색하여 그 표적 단백질을 수집하였다.

4. PPI network 구축 및 Coregene 추출

앞서 수집한 표적 단백질을 대상으로 Venny 2.1.0을 활용하여 진피, 소양증을 동반하는 피부 염증, fexofenadine의 교차 단백질을 벤다이어그램을 통해 시각화하였다. 이후 STRING database를 활용하여 각 군이 공유하는 교차 단백질 간의 PPI network를 분석하였다. Organisms은 'Homo sapiens'로 설정하였으며, Interaction score가 'highest confidence>0.700'를 충족하는 단백질을 선별하였다. Cytoscape의 CytoNCA ver.2.1.6을 활용하여 앞서 구축했던 PPI network에서 보다 핵심적으로 작용하는 표적 단백질을 추출하였다. 이후 Degree Centrality(DC), Eigenvector Centrality(EC), Betweenness(BC), Closeness Centrality(CC)의 4가지 지표의 평균값 이상을 갖는 단백질을 Coregene으로 추출하였다.

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

앞서 수집한 교차 단백질을 대상으로 생체 내 작용 기전을 탐구하기 위해 Cytoscape의 ClueGO plugin 2.5.10을 활용하여 GO분석과 KEGG pathway 분석을 진행하였다. 검색 조건은 P-value≤0.05, Kappa value≥0.7인 경로만 검색되도록 설정하였다. 보다 핵

심적으로 작용하는 경로를 확인하기 위해 진피 Coregene을 대상으로 GO분석과 KEGG pathway 분석을 진행하였다.

진피는 소양증을 동반한 피부 염증에 직접적으로 관여할 뿐만 아니라, 전신적인 대사 경로를 통해 간접적으로 작용할 가능성이 있다. 이에 따라, 진피의 표적 단백질 중 피부질환과 직접적인 연관이 없는 단백질들이 생체 내에서 어떤 경로에 관여할 수 있는지 추가적으로 분석하였다.

도출된 경로의 하위 경로에 대한 정보는 AmiGO 2 (<https://amigo.geneontology.org/amigo>) 및 KEGG PATHWAY database(<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) 사이트를 활용하였다.

III. 결 과

1. 진피의 잠재적 유효 성분 및 표적 단백질 수집

TCMSP database에서 진피의 성분을 검색하였으며, OBDL의 기준에 따라 총 5가지의 유효 성분이 추출되었다(Table 1). 각 유효 성분으로 단백질 표적을 수집한 결과 총 164개의 단백질 표적을 얻었다(Fig. 1, Appendix 1).

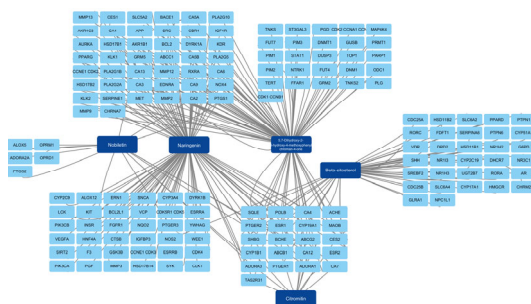


Fig. 1. Network between Active Ingredients of Compounds (*Citrus reticulata* Blanco) and Target Proteins

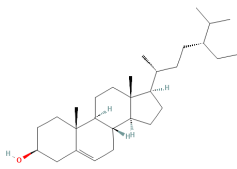
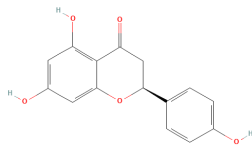
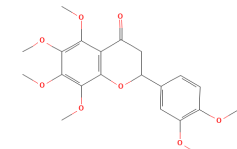
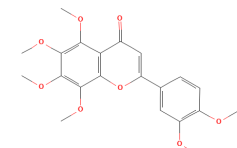
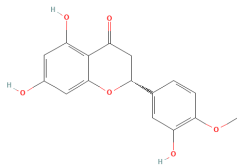
2. 단백질 표적 간 교차 분석

GeneCards를 통해 소양증을 동반하는 피부 염증과 관련된 총 1045개의 표적 단백질을 수집하였다. 비교 대상 약제인 fexofenadine의 경우 선행 연구와 동일하게 76개의 표적 단백질을 수집하였다. 이후 벤다이어그램을 통해 소양증을 동반하는 피부 염증과, 진피, fexofenadine간의 교차 대상을 확인하였다. 진피와 소양증을 동반하는 피부 염증과의 교차 단백질은 44개이며, fexofenadine도 44개로 확인되었다(Fig. 2). 세 군 모두의 교차 단백질은 ABCB1, CYP3A4, MMP9, PTGS1, EDNRA로 나타났다.

3. 연구 대상 한약재의 활성 화합물과 잠재적 표적 간의 네트워크

STRING database를 통해 소양증을 동반한 피부 염증과, 진피, fexofenadine이 공유하는 군집에 대한 PPI network를 분석하였다. 모든 군의 교차 대상인 ABCB1, CYP3A4, MMP9, PTGS1, EDNRA에 대한 PPI network는 high confidence의 기준을 적용한 결과 5개의 nodes, 1개의 edges를 확인하였으며 평균 node degree는 0.4로 나타났다. 소양증을 동반한 피부 염증과 진피의 44개의 교차대상으로 PPI network를 분석한 결과 44개의 nodes, 74개의 edges를 확인

Table 1. Active Compounds of *Citrus reticulata* Blanco and Their Molecular Structures

	Active Compound	OB(%)	DL	Smile Number	Structure
1	Sitosterol	36.91	0.75	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CC3C2CC=C4C3(CCC(C4O)C)C)C(C)C</chem>	
2	Naringenin	59.29	0.21	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>	
3	Citromitin	86.90	0.51	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3OC)OC)OC)OC</chem>	
4	Nobiletin	61.67	0.52	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3OC)OC)OC)OC</chem>	
5	5,7-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	

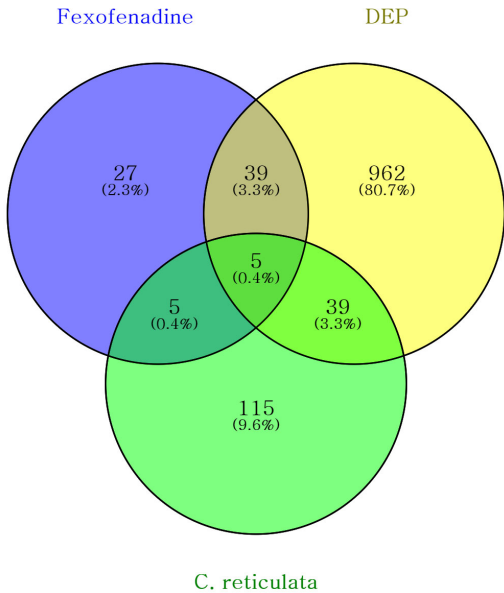


Fig. 2. Venn Diagram Showing Intersection Targets between Compounds(*Citrus reticulata* Blanco), Disease(Dermatitis and Eczema with Pruritus,DEP)and Drugs(Fexofenadine)

하였으며 평균 node degree는 3.36로 나타났다. 소양증을 동반한 피부 염증과 fexofenadine의 44개의 교차대상으로 PPI network를 분석한 결과 42개의 nodes, 122개의 edges를 확인하였으며 평균 node degree는 5.81으로 나타났다.

4. Coregene 추출

CytoNCA를 활용하여 앞서 분석한 각 PPI network에서 핵심적으로 작용하는 Coregene을 추출하였다. 기준이 되는 네 가지 매개변수 DC, EC, BC, CC의 모든 지표에서 평균값보다 높은 값을 가지는 단백질을 Core gene으로 간주하였다. 소양증을 동반한 피부 염증과 진피의 교차 단백질의 PPI network 분석 결과 평균 DC, EC, BC, CC값은 각각 4.111111111, 0.120269486, 48.00000028, 0.118068357으로, 기준을 만족하는 SRC, PTGS2, MMP9, STAT1, MMP2, COL18A1 6개의 단백질이 Coregene으로 선정되었다(Table 2).

5. 주요 표적의 GO 및 KEGG pathway 분석

ClueGo를 활용하여, 소양증을 동반한 피부 염증과 진피의 교차 단백질을 대상으로 진피가 관여할 것으로 기대되는 생체 내 경로를 분석하였다. 분석을 통해 86개의 Functional group과 208개의 GO term을 확인하였으며, 관련 경로는 Relaxin signaling pathway (8.17%), Olefinic compound metabolic process(5.29%), Peptidyl-tyrosine autophosphorylation(4.33%), Response to amyloid-Beta(3.85%) 등으로 나타났다(Fig. 3A). 진피의 간접적인 경로를 확인하기 위

Table 2. Coregenes of PPI Network of Intersection Targets between Compounds(*Citrus reticulata* Blanco) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus)

Genes	Degree	Eigenvector	Betweenness	Closeness
SRC	13	0.43487272	435.74762	0.14957266
PTGS2	10	0.2734507	233.95238	0.14403293
MMP9	9	0.32109922	143.31429	0.14522822
STAT1	9	0.31776732	89.00476	0.1417004
MMP2	6	0.21683265	52.67619	0.14227642
COL18A1	5	0.13352932	64.57143	0.13409962
Average	4.111111111	0.120269486	48.00000028	0.118068357

해 소양증을 동반한 피부 염증과 공통적으로 연관된 44개의 단백질을 제외한 나머지 120개의 단백질을 추가 분석하였다. 관련 경로는 Regulation of cholesterol storage(8.38%), Monoamine transport(5.69%), Regulation of synaptic transmission, GABAergic(3.895%) 등으로 나타났다(Fig. 3B).

IV. 고찰

소양증은 병태 생리 및 발병 기전이 다양하고 불확실하며, 다양한 치료법들이 적용되고 있으나 효과적인 치료로 아직 확립된 바 없다.

소양증은 히스타민성 및 비히스타민성 경로를 통해 중추로 전달되며, 말초에서 발생한 소양증 신호는 척수 후각에서 수용된 후 대뇌피질로 전달된다. 이 과정에서

반복적인 자극과 신호 전달이 강화되면서 감각화(sensitization)가 발생한다. 감각화는 신경계가 반복적인 자극에 과민하게 반응하는 상태로, 소양증 신호가 과도하게 증폭되고 지속되는 데 중요한 역할을 한다. 정서적 요인도 소양증 신호 증폭에 큰 영향을 미치며, 스트레스와 불안은 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, HPA axis)의 활성화, 내인성 오피오이드 방출, 자율신경계 활성화를 통해 소양증을 심화시킨다. 이러한 과정은 결국 '가려움-긁기 악순환'을 형성하며, 소양증 신호를 억제하는 경로를 약화시키고 중추신경계에서 소양증 신호가 비정상적으로 증폭되는 결과를 초래한다. 또한, 긁는 행위는 피부 장벽을 손상시켜 염증 매개물질의 방출을 유도하며, 손상된 피부 장벽은 다시 긁기를 유발하여 소양증의 악순환을 더욱 심화시킨다. 항히스타민제가 소양증 완화

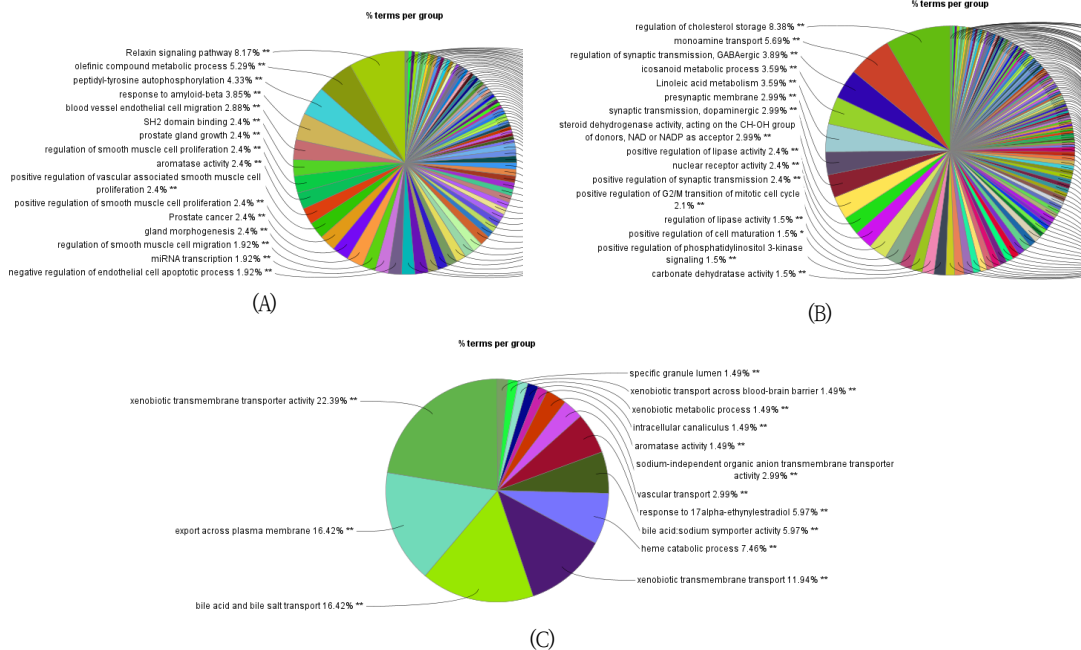


Fig. 3. (A) GO Term and KEGG Pathway of Module in PPI Network of Intersection Targets between Compounds(Citrus reticulata Blanco) and Disease(Dermatitis or Eczema with Pruritus) (B) GO Term and KEGG Pathway of Module in PPI Network of Unique Targets for Compounds (Citrus reticulata Blanco) Excluding Intersection with Disease (Dermatitis or Eczema with Pruritus) (C) GO Term and KEGG Pathway of Module in PPI Network of Unique Targets for Compounds (Fexofenadine) Excluding Intersection with Disease (Dermatitis or Eczema with Pruritus)

에 제한적인 효과를 보이는 이유는 소양증의 병태생리에 히스타민뿐만 아니라 다양한 비히스타민성 경로가 관여하기 때문이며, 이러한 비히스타민성 경로는 난치성 소양증에서 중요한 치료 타겟으로 주목받고 있다⁵⁾. 따라서 본 연구에서는 경희대학교 한방 피부과에서 다용도로 처방되는 평위산의 구성 약재 중 하나인 진피를 선정하여, 소양증을 동반한 피부 염증에 대한 치료 효과와 기존 약제의 대체 가능성을 탐구하고자 하였다. 먼저 진피의 활성 성분 중 체내에서 유효하게 작용할 것으로 사료되는 화합물을 추출하였으며, Sitosterol, Naringenin, Citromitin, Nobiletin, 5,7-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one 총 5개의 유효 성분이 도출되었다.

Sitosterol은 식물 유래 스테롤로, 그 중 가장 대표적인 이성질체인 β -Sitosterol은 항암, 항산화, 항균 및 항염 효과를 가진다. β -Sitosterol은 아토피 피부염 마우스 모델에서 히스타민과 IgE의 발현을 억제하고, Caspase-1 및 NF- κ B 신호 경로를 차단함으로써 염증 세포의 침윤과 소양증을 완화하는 효과를 보였다⁶⁾. 건선 마우스 모델에서는 IL-6, TNF- α , CXCL1 등의 염증성 사이토카인 발현을 억제하고, 각질형성세포에서 STAT3 인산화를 감소시켜 표피 과다 증식과 면역 세포 침윤을 감소시켰다. 특히 β -Sitosterol은 베타메타손과 달리 피부장벽 손상을 유발하지 않으면서도 높은 피부 흡수율을 보여주었다⁷⁾.

Naringenin은 플라보노이드 계열의 항산화 물질로 강력한 항염증 및 항감염 효과를 나타내며, 주요 기전으로는 TNF- α , IL-6 등의 염증성 사이토카인 억제와 NF- κ B, AKT/mTOR, COX-2 경로의 억제가 해당된다⁸⁾. Citromitin과 Nobiletin은 주로 감귤류에서 발견되는 플라보노이드로, Citromitin은 AKT 및 mTOR을 통해 PI3K/AKT 신호 경로를 조절할 가능성을 내포하며⁹⁾, 이는 염증 반응을 조절할 수 있는 잠재력을 나타낸다^{10,11)}. 특히, Nobiletin은 소양증 마우스 모델에서 IL-4와 TNF- α 등의 알레르기성 사이토카인과 NF- κ B, AP-1, PKC 신호 경로를 억제하고, IgE 유도 탈과립을

차단하여 항히스타민 및 항알레르기 효과를 나타낸 것으로 나타났다¹²⁾. 또한 Nobiletin에 대한 in vivo 및 in vitro 연구에서는 UVB로 자극된 각질형성세포에서 COX-2 발현과 cPLA2 활성화를 억제하여 PGE2 생성을 감소시키는 효과를 확인하였으며, 이를 통해 피부장벽 손상과 표피 과형성을 완화함으로써 광염증 및 광노화를 예방할 가능성을 제시하였다¹³⁾. 한편, 5,7-Dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one은 활성산소(ROS)를 제거하는데 효과적이며, 항염증 효과가 있다는 것이 보고된 바 있다¹⁴⁾.

다음으로 진피의 유효 성분의 표적 단백질 중 핵심적인 역할을 할 것으로 판단되는 단백질을 분석하였으며, 분석 결과 SRC, PTGS2, MMP9, STAT1, MMP2, COL18A1 총 6개의 Coregene이 도출되었다. 이 중 SRC, MMP9, MMP2, COL18A1은 세포 성장 및 신호 전달, 조직 재형성, 세포외기질 분해와 관련되어 염증을 간접적으로 조절할 가능성을 시사하는 단백질로 확인되었으며, PTGS2, STAT1은 보다 직접적으로 염증 반응 및 면역 조절에 관여하는 것으로 확인되었다.

SRC는 세포 성장, 분화 및 생존 신호 전달에 관여하는 Tyrosine Kinase로, 암의 발생과 진행에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. SRC는 각질형성 세포의 성장과 분화 과정에서 핵심적인 역할을 하며, 지속적인 SRC 활성화는 각질형성세포의 과도한 증식을 유도할 수 있다¹⁵⁾. 이는 아토피피부염, 건선 등에서 흔히 관찰되는 각질형성세포의 과도한 증식과 분화 장애와 밀접하게 연관되어 있다.

MMP(Matrix Metalloproteinase)은 세포외기질의 단백질을 분해하여 조직 구조의 변화를 유발하는 기질 금속단백질분해효소로, MMP9은 주로 혈관 기저막을 구성하는 콜라겐 및 젤라틴을 분해하여 염증반응을 촉진하며, MMP2는 MMP9과 유사하게 콜라겐 분해에 관여하나 세포외기질 재구성을 통해 조직 재생 과정에서 중요한 역할을 한다. 한편 COL18A1은 혈관 기저막에 주로 존재하는 콜라겐 계열 단백질로, 혈관 기저막의 구조적 안정성을 유지하는 역할을 하며 엔도스타틴의

전구체로 알려져 있다. 세포외기질 조각은 종종 카텡신 및 MMP와 같은 비만세포에서 방출된 다양한 촉매 효소의 분해 활성의 결과이며¹⁶⁾, 엔도스타틴은 NO 합성을 통해 혈관내피세포에서 혈관 이완 작용을 한다고 보고된 바 있다¹⁷⁾. 이러한 과정에서 MMP의 활성은 COL18A1로부터 엔도스타틴의 형성을 유도하여 혈관 이완과 염증 반응의 증폭을 초래할 수 있다.

만성 염증성 질환인 건선에서 MMP2와 MMP9은 섬유아세포, CD100, CD8+ T 세포와의 상호작용을 통해 염증 반응을 증폭시키는 주요 매개체로 작용하였으며, 특히 MMP2는 CD100 방출과 PLXNB2 활성화를 유도하여 염증성 사이토카인의 생성을 촉진하며, CD103 발현을 증가를 통해 T 세포의 조직 잔류성을 강화하여 건선의 지속성과 재발에 기여하는 것으로 나타났다¹⁸⁾. 다른 연구에서는 MMP9의 혈청 수치가 소양증이 없는 그룹에 비해 소양증이 있는 그룹에서 유의하게 높은 수준으로 관찰되었으며, 건선 및 아토피 피부염 쥐 모델에서 두 질환 모두 MMP9의 유전자 발현이 증가한 것으로 보고되었다¹⁹⁾. 이 외에도 만성 두드러기 환자의 혈장에서 엔도스타틴의 수치가 증가했다는 결과가 보고된 바 있다²⁰⁾.

그 외의 PTGS2는 COX-2 효소를 암호화하여 염증 반응을 매개하는 PGE2와 같은 프로스타글란딘의 생성을 촉진하며²¹⁾, STAT1은 사이토카인 신호 전달 경로에서 핵심적인 전사인자로 면역 반응 조절과 세포 성장에 관여하며 PTGS2, STAT1은 염증 과정에서 직접적인 역할을 수행하는 것으로 확인되었다.

이상의 진피의 유효 성분 및 Coregene에 대한 다수의 연구 결과를 종합한 결과, 진피는 항염증 기전, 세포외기질 재형성, 면역 조절 및 혈관 안정화를 통해 소양증이나 염증성 피부 질환에 효과를 나타낼 가능성이 있음을 확인하였다.

한편 GO 및 KEGG pathway 분석을 통해 진피가 생체 내 작용할 것으로 예측되는 경로는 Relaxin signaling pathway, Olefinic compound metabolic process, Peptidyl-tyrosine autophosphorylation, Re-

sponse to amyloid-Beta 로 나타났다.

Relaxin signaling pathway은 Relaxin이라는 펩티드 호르몬이 작용하는 신호 전달 경로로, 세포외기질의 재구성, 염증 반응 조절, 혈관 확장, 조직 재생 등에 관여한다²²⁾. Relaxin은 MMP를 통해 콜라겐과 엘라스틴의 분해 및 합성을 조절한다. 콜라겐은 항산화 작용을 통해 피부를 보호하는 것 외에도 표피 보습에도 작용할 가능성이 제기된 바 있다²³⁾. 연구에 따르면 Relaxin은 인간 피부 섬유아세포에서 Procollagenase와 콜라겐의 합성과 분해를 조절하며, TGF- β , IL-1 β 와 같은 사이토카인에 의해 유도된 과도한 콜라겐 축적을 억제하는 효과를 보였다^{24,25)}. 뿐만 아니라 Relaxin은 cAMP/PKA 경로를 활성화함으로써 항염증 반응을 유도하고 ERK/MAPK 경로의 활성화를 통해 세포 성장과 분화를 촉진하여 조직 재생을 도모한다. 그 외에도 Relaxin은 RXFP1 수용체에 결합하여 NO를 통해 혈관 이완 및 혈류 개선을 촉진하며, 이는 피부로의 혈류 공급을 증가시키며 산소와 영양소 전달을 향상시켜 상처 치유와 조직 재생을 촉진시키는 기전으로 작용할 수 있다²⁶⁾. 따라서 Relaxin signaling pathway경로는 염증 상황에 따라 콜라겐 합성 및 재구성을 통해 피부 장벽 보호와 흉터 형성 억제에 기여할 것으로 예측되며, 혈류 개선 및 세포외기질 조절을 통해 손상된 피부 장벽을 강화시킬 수 있을 것으로 기대된다.

뿐만 아니라, Olefinic compound metabolic process도 피부 장벽 강화에 밀접한 연관성이 있을 것으로 나타났다. 위 경로는 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 불포화 화합물의 대사 경로로, 지질 대사와 밀접하게 연관되어 있는 경로이다. 관련 경로 중에서는 리놀레산 대사가 있으며, 리놀레산은 필수 오메가-6 다불포화지방산(PUFA)으로 피부 지질 장벽의 주요 구성 요소로 작용하여 피부 장벽을 강화하고 수분 손실을 방지하는 데 기여한다²⁷⁾. 한편, 관련 경로 중 아라키돈산 대사는 프로스타글란딘, 류코트리엔과 같은 염증 매개체의 생성을 조절함으로써 피부 염증과 소양증의 병리 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다²⁸⁾. 뿐만 아니라 아

라키돈산은 Epoxygenase P450 경로를 통해 대사되어 에폭사이드(Epoxyde) 형태로 전환되며, 이 과정에서 생성된 대사 산물인 Epoxyeicosatrienoic acid(EET)는 각질형성세포에서 각질화 세포 외피 형성을 촉진한다. 이 과정에서 단백질 교차 결합을 통해 표피의 구조적 안정성을 강화하여 피부 장벽 기능을 향상시킨다. 또한 EET는 PI3K/Akt 경로를 활성화하여 세포 사멸을 억제하고, 혈관 내피세포에서 Src 경로를 통해 혈관 신생을 유도하며 조직 재생과 상처 치유를 촉진할 수 있는 가능성을 보여준다^{29,30}.

한편 Response to amyloid-Beta와 Peptidyl-tyrosine Autophosphorylation의 경로는 다양한 신경전달물질을 매개로 작동하는 비히스타민성 경로를 통해 유발되는 소양증을 완화시킬 가능성을 내포한다. Response to amyloid-Beta는 Amyloid Beta 자극에 대한 효소 생산, 유전자 발현 등의 세포나 유기체의 변화를 포함한다. Amyloid Beta는 주로 알츠하이머와 같은 신경병증 모델에서 NF- κ B 경로를 활성화하여 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 염증성 과분비를 유도할 수 있다고 알려져 있으며³¹. 이는 피부 염증에서도 신경 감각을 악화시킬 가능성이 있다.

또한 Peptidyl-tyrosine Autophosphorylation은 Receptor Tyrosine Kinase(RTK) 계열의 신호 전달의 초기 활성화 단계로, 자가 인산화 과정을 통해 PI3K/Akt, JAK/STAT, MAPK 등 다양한 하위 경로를 활성화하여 염증 반응, 면역 조절, 세포 생존 등의 여러 생리적 과정에 관여한다³².

특히 RTK의 한 유형인 KIT는 SCF(Stem Cell Factor)와 결합하여 비만세포의 생존과 증식을 조절하고, 탈과립을 통해 히스타민뿐 아니라 IL-6, TNF- α 와 같은 비히스타민성 매개체의 분비를 유도함으로써 염증성 반응과 소양증의 병리에 기여할 가능성을 제시한다^{33,34}. PI3K/Akt/mTOR 경로는 외부 자극에 대한 세포의 반응을 조절하여 염증 반응과 세포 생존에 기여하며, 염증성 사이토카인 발현과 면역 반응을 조절한다. 아토피 피부염에서 PI3K/Akt/mTOR 경로는 Filaggrin과

같은 피부 장벽 단백질의 발현을 억제하고 만성 면역 반응을 촉진하며, 건선에서는 과도한 각질형성세포 증식과 Th17 면역 반응을 유도하며, 염증 및 병리적 피부 증식을 악화시키는 주요 요인으로 작용한다는 연구결과를 확인할 수 있었다³⁵. 이 외에도 JAK/STAT 경로는 IL-4와 IL-13과 같은 염증성 사이토카인의 신호 전달을 매개하며, Th2 면역 반응을 촉진하여 IgE 과다 분비와 피부 염증을 유도한다. MAPK 경로는 염증 반응을 조절하는 다양한 매개체를 통해 염증성 피부질환의 병리적 과정을 형성하며, ERK, p38, JNK와 같은 하위 신호 경로는 스트레스 자극과 염증 매개체에 대한 세포 반응을 조절하여 염증 유도와 세포 사멸 과정에 관여한다³⁶.

이상의 경로를 종합해 볼 때, 진피는 크게 피부 장벽 강화와 비히스타민성 기전의 조절을 큰 축으로 소양증을 동반한 피부 염증에 효과를 보일 것으로 기대된다.

본 연구에서는 추가적으로 소양증을 동반한 피부 염증 외에도 진피가 가지는 고유의 생체 내 기전을 탐구하여 소양증을 동반한 피부 염증에 간접적으로 작용할 수 있는 경로를 확인하고자 하였다. 이를 위해 진피와 소양증을 동반한 피부 염증과의 교차 단백질을 제외한 간접 단백질을 대상으로 경로 분석을 시행하였다. 분석 결과 Regulation of cholesterol storage, Monoamine transport, Regulation of synaptic transmission, GABAergic 등의 경로가 도출되었다.

Regulation of Cholesterol Storage는 세포 내 콜레스테롤 저장과 관련된 경로로, 콜레스테롤은 세포막의 주요 구성 성분이자 스테로이드 호르몬의 전구체로서 피부장벽 강화에 필수적인 역할을 한다. 이를 통해 진피는 피부 장벽과 직간접적인 연관성이 있을 것으로 사료된다.

또한 Monoamine Transport 및 Regulation of synaptic transmission, GABAergic의 경로는 진피가 정서적 안정을 통해 소양감 완화에 기여할 수 있음을 시사한다. Monoamine Transport 경로는 세로토닌, 도파민, 노르에피네프린과 같은 모노아민 신경전달물질의 수송을 조절하며 이러한 신경전달물질은 기분 조절,

심리적 스트레스 반응, 자기 통제력 및 인지적 수행 능력에 중요한 영향을 미친다³⁷⁾. 한편, Regulation of synaptic transmission, GABAergic은 GABA를 통한 시냅스 전달 조절 경로로, GABA는 중추신경계에서 주요 억제성 신경전달물질로 작용하여 불안과 스트레스를 경감하는 역할을 한다.

소양증은 단순한 피부 증상을 넘어 정서적 요인과 밀접하게 연결되어 있다. 아토피 피부염 환자들은 건강한 대조군에 비해 상태 불안과 특성 불안 수준이 더 높게 나타났다. 건강한 대조군에 비해 건선 및 아토피 피부염 환자에서 스트레스 사건을 경험한 비율이 더 높은 것으로 확인되었으며, 조사 대상자 중 약 21%가 정신 장애의 과거력을 가지고 있는 것으로 나타났다³⁸⁾. 또한 불안과 아토피 질환자의 면역기능 간의 연관성을 조사한 연구에 따르면, 특성 불안이 높은 아토피 피부염 환자에서 혈청 IgE 합성과 Th2 면역 반응으로의 전환이 촉진된다고 보고된 바 있다³⁹⁾.

따라서 진피의 고유의 생체 내 작용 경로는 정서적 안정을 통해 소양증을 완화하고 악화된 신경 감각을 조절하여 신경의 과민 반응을 줄이는 데 기여할 가능성이 있을 것으로 사료된다. 한의학적으로 스트레스는 기울(氣鬱)로 표현되며, 이기약(理氣藥)은 기의 순환을 촉진하여 기체(鬱滯)를 해소하는 역할을 한다. 진피는 이기약 중 하나로 비위(脾胃)의 기운을 소통시켜 소화 기능을 개선하는 데 활용되는 한약재로, 이상의 밝혀진 진피의 생체 내 작용 경로와도 부합하는 것으로 보인다.

앞서, 소양증의 복합적인 병태 생리와 치료의 어려움에 대해 논의한 바 있다. 진피의 직간접적인 경로를 종합적으로 분석한 결과, 진피는 소양증의 주요 경로에 다각적으로 작용하여 효과를 가질 가능성을 확인하였다. 먼저, 진피는 항염증 효과를 통해 염증 반응을 조절하고, 히스타민 경로뿐 아니라 비히스타민성 경로에도 작용하여 다양한 소양증 유발 매개체의 활동을 차단할 수 있는 잠재력을 가진다. 또한 피부 장벽을 강화하여 긁기 행위로 인한 손상을 방지하고 이를 통해 가려움-긁기 악순환을 차단하는 데 기여할 수 있다. 뿐만 아니

라 척수 후각 및 대뇌피질에서 억제성 신경전달물질과 관련 경로를 활성화함으로써 신경 감각 및 소양증 신호 전달을 억제할 가능성을 보여준다.

한편, 저자들의 선행 연구³⁾에서 밝힌 fexofenadine의 생체 내 작용 기전은 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 response로 나타났다. 또한, fexofenadine의 Coregene을 대상으로 한 경로 분석에서는 Regulation of chronic inflammatory response to antigenic stimulus, Mature B cell differentiation involved in immune response 등의 경로가 확인되었다. 이상의 경로들은 염증 신호 전달 및 조절 과정에 관여할 뿐만 아니라, 항체 매개 면역 반응에서도 중요한 역할을 하는 것으로 나타났다. 이는 서 등⁴⁰⁾의 연구에서 네트워크 약리학을 활용해 fexofenadine이 항원-항체 반응과 알레르기 반응에 직접적으로 관여하여 염증 세포의 활성을 억제함으로써 소양증을 완화하는 기전을 제시한 결과와도 부합한다. 추가적으로, 본 연구에서는 진피와의 비교를 위해 fexofenadine의 간접 표적단백질에 대한 경로 분석을 수행하였다. 그 결과, 주요 경로는 약물 대사 및 수송, 담즙산 대사, 혈관 및 호르몬 대사 기전에 집중되어 있었으며, 정서적 안정과 관련된 경로는 확인되지 않았다. 이는 fexofenadine이 간접적으로라도 정서적 안정에 영향을 미칠 가능성이 매우 낮음을 시사한다(Fig. 3C).

결론적으로, fexofenadine은 주로 히스타민 수용체 길항과 염증 매개체 억제를 통해 가려움증을 완화하는 반면, 진피는 말초 및 중추 신경계를 포함한 다양한 경로를 통해 염증성 피부질환에 대한 항소양 효과를 가질 것으로 기대되며 fexofenadine이 가진 한계를 보완하는 데 있어 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

본 연구는 네트워크 약리학을 활용하여 진피가 소양증을 동반한 피부 염증에 미칠 것으로 예상되는 생체 내 작용 기전을 확인하고자 하였으며, 이는 평위산의

구성 약제 중 창출 및 후박에 대한 연구를 기반으로 진행하였다. 선행 연구³⁾에 따르면 창출은 피부 장벽의 항상성을 유지하고 피부 염증을 억제하는 효과를 보인 반면, 후박은 직접적으로 피부 염증과 관련된 경로는 관찰되지 않았으나 간접적으로 항소양 효과를 가질 가능성이 시사되었다. 본 연구에서 새롭게 밝혀진 진피의 효과를 종합적으로 고려할 때, 평위산은 소양증을 동반한 피부 염증에 대해 다각적인 약리 작용을 발휘할 가능성이 있음을 시사한다.

다만, 본 연구는 몇 가지 한계를 지닌다. 확인된 진피의 경로 별 점유 비율이 상대적으로 낮게 나타나 해당 경로들이 실제 생체 내에서 발현되는 강도와 효과를 정확히 예측하기에는 어려움이 있다. 진피의 표적 단백질을 추출하는 과정에서 신뢰도를 세부적으로 검증하는데 한계가 있었으며, 도출된 표적 단백질 중 일부가 낮은 신뢰도의 상호작용을 포함했을 가능성이 있다. 이러한 요인은 경로 비율이 상대적으로 낮게 나타난 원인 중 하나로 작용했을 수 있다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 진피가 소양증을 동반한 피부 염증에 미치는 잠재적 영향을 확인하였으며, 관련 후속 연구를 위한 기초자료로서 중요한 의미를 가진다. 한약 및 본초의 효능은 오랜 임상 경험을 통해 검증되어 왔으나, 약리학적 연구를 통한 과학적 해석이 부족하다는 점이 제기되어왔다. 본 연구는 네트워크 약리학을 활용하여 개별 약제의 작용 기전을 정밀하게 분석할 수 있음을 제시하였으며, 이를 통해 한약에 대한 이해도를 높이고 임상적 활용 근거를 강화하는 데 기여하였다. 향후 실험 연구와 같은 다양한 연구 방법론을 병행한다면, 한약의 치료 기전을 더욱 명확히 밝히고, 과학적 근거를 확립하는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

V. 결 론

1. 본 연구는 네트워크 약리학을 기반으로 하여 창출 및 후박이 소양증 및 피부 염증에 관여할 것으로 기

대되는 생체 내 경로를 확인하고자 하였다.

2. 진피는 히스타민성 및 비히스타민성 염증 경로를 억제하고, 피부 장벽을 보호하며, 신경 감각을 완화하는 효과를 지닐 것으로 사료된다.
3. 진피와 fexofenadine은 서로의 효능을 보완하여, 병용 시 시너지 효과를 가질 수 있을 것으로 사료된다.
4. 본 연구는 네트워크 약리학을 기반으로 진피의 소양증 및 피부 염증 완화 기전을 규명하고, 한약의 임상적 활용 근거를 강화하는 데 기여하였으며, 향후 다양한 연구 방법론과의 병행을 기대하는 바이다.

ORCID

- YeEun Hong
(<https://orcid.org/0009-0007-16008-8040>)
- Byunghyun Kim
(<https://orcid.org/0000-0003-1958-415X>)
- Eunkyung Lee
(<https://orcid.org/0000-0003-3529-1912>)
- Heejae Lee
(<https://orcid.org/0009-0008-0810-4767>)
- 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. Han L, Dong X. Itch mechanisms and circuits. Annual review of biophysics. 2014;43:331-55.
2. Stander S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k guideline: Di

- agnosis and treatment of chronic pruritus. *J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(10):1387-402.
- Hong YE, Seo GY, Kim BH, Kim KS, Nam HJ, Kim YB. Analysis of Potential Active Ingredients and Treatment Mechanism of *Atractylodes Lancea* (Thunb.) DC and *Magnolia Officinalis* Rehder et Wilson for Dermatitis Accompanied by Pruritus Using Network Pharmacology. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2023; 36(4):30-50.
 - Kim KN, Kim KM. Leaky gut syndrome. *Korean Journal of Family Practice*. 2020;10(5):316-23.
 - Li K. Itch in atopic dermatitis: from pathogenesis to treatment. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*. 2014;2(1):8-15.
 - Jang SE, Ryu KR, Park SH, Chung S, Teruya Y, Han MJ, et al. Nobiletin and tangeretin ameliorate scratching behavior in mice by inhibiting the action of histamine and the activation of NF- κ B, AP-1 and p38. *International Immunopharmacology*. 2013; 17(3):502-7.
 - Chang ZY, Chen CW, Tsai MJ, Chen CC, Alshetaili A, Hsiao YT, et al. The elucidation of structure-activity and structure-permeation relationships for the cutaneous delivery of phytoestrogens to attenuate psoriasisiform inflammation. *International Immunopharmacology*. 2023;119:110202.
 - Cai J, Wen H, Zhou H, Zhang D, Lan D, Liu S, et al. Naringenin: A flavanone with anti-inflammatory and anti-infective properties. *Biomolecules & Pharmacotherapy*. 2023;164:14990.
 - Ullah A, Bo Y, Li J, Li J, Khatun P, Lyu Q, et al. Insights into the Therapeutic Potential of Active Ingredients of *Citri Reticulatae* Pericarpium in Combatting Sarcopenia: An In Silico Approach. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11451.
 - National Cancer Center. Implication of PI3K/Akt pathway for carcinogenesis [Internet]. Korea: National Cancer Center; 2010 Dec [cited 2024 Dec 28]. Available from: <https://scienceon.kisti.re.kr/srch/selectPORSrchReport.do?cn=TRKO201100007055>
 - Kyung Hee University. Study on the resolution of inflammation through unraveling molecular mechanism of mRNA stability and transcription factor regulation [Internet]. Korea: Kyung Hee University; 2018 May [cited 2024 Dec 28]. Available from: <https://scienceon.kisti.re.kr/srch/selectPORSrchReport.do?cn=TRKO201900023128>
 - Jang SE, Ryu KR, Park SH, Chung S, Teruya Y, Han MJ, et al. Nobiletin and tangeretin ameliorate scratching behavior in mice by inhibiting the action of histamine and the activation of NF- κ B, AP-1 and p38. *International Immunopharmacology*. 2013;17(3):502-7.
 - Tanaka S, Sato T, Akimoto N, Yano M, Ito A. Prevention of UVB-induced photoinflammation and photoaging by a polymethoxy flavonoid, nobiletin, in human keratinocytes in vivo and in vitro. *Biochemical pharmacology*. 2004;68(3):433-9.
 - Islam F, Khadija JF, Harun-Or-Rashid M, Rahaman MS, Nafady MH, Islam MR, et al.

- Bioactive compounds and their derivatives: an insight into prospective phytotherapeutic approach against alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022(1):5100904.
15. Ayli EE, Li W, Brown TT, Witkiewicz A, Elenitsas R, Seykora JT. Activation of Src-family tyrosine kinases in hyperproliferative epidermal disorders. *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35(3):273-7.
 16. Felbor U, Dreier L, Bryant RA, Ploegh HL, Olsen BR, Mothes W. Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *The EMBO journal*. 2000;15;19(6):1187-94.
 17. Wenzel D, Schmidt A, Reimann K, Hescheler J, Pfitzer G, Bloch W, et al. Endostatin, the proteolytic fragment of collagen XVIII, induces vasorelaxation. *Circulation research*. 2006;98(9):1203-11.
 18. Dong C, Lin JM, Lu X, Zhu J, Lin L, Xu J, et al. Fibroblasts with high matrix metalloproteinase 2 expression regulate CD8+ T-cell residency and inflammation via CD100 in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2024;191(3):405-18.
 19. 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(1):1177299.
 20. Puxeddu I, Rabl SC, Panza F, Pratesi F, Rocchi V, Del Corso I, et al. Endostatin and thrombospondin-1 levels are increased in the sera of patients with chronic spontaneous urticaria. *Archives of dermatological research*. 2014;306:197-200.
 21. Lee JL, Mukhtar H, Bickers DR, Kopelovich L, Athar M. Cyclooxygenases in the skin: pharmacological and toxicological implications. *Toxicology and applied pharmacology*. 2003;192(3):294-306.
 22. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1997;28(1):13-22.
 23. Kim JK, Lee JH, Bae IH, Seo DB, Lee SJ. Beneficial effect of a collagen peptide supplement on the epidermal skin barrier. *Korean Journal of Food Science and Technology*. 2011;43(4):458-63.
 24. Unemori EN, Amento EP. Relaxin modulates synthesis and secretion of procollagenase and collagen by human dermal fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 1990;265(18):10681-5.
 25. Mookerjee I, Unemori EN, DU XJ, Tregear GW, Samuel CS. Relaxin modulates fibroblast function, collagen production, and matrix metalloproteinase-2 expression by cardiac fibroblasts. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1041(1):190-3.
 26. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, Conrad K, Voors AA, Teerlink JR, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. *Heart failure reviews*. 2009;14:321-9.
 27. Elias PM, Brown BE, Ziboh VA. The permeability barrier in essential fatty acid deficiency: evidence for a direct role for linoleic acid in barrier function. *Journal of Investigative Dermatology*. 1980;74(4):230-3.
 28. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory

- bowel diseases. *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(8):885-97.
29. Spector AA. Arachidonic acid cytochrome P450 epoxygenase pathway. *Journal of lipid research*. 2009;50:S52-S6.
 30. Ladd PA, Du L, Capdevila JH, Mernaugh R, Keeney DS. Epoxyeicosatrienoic acids activate transglutaminases in situ and induce cornification of epidermal keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; 278(37):35184-92.
 31. Zhang Y, Chen C, Jiang Y, Wang S, Wu X, Wang K. PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α) protects neuroblastoma cells against amyloid-beta (A β) induced cell death and neuroinflammation via NF- κ B pathway. *BMC Neuroscience*. 2017;18(1):69.
 32. Butti R, Das S, Gunasekaran VP, Yadav AS, Kumar D, Kundu GC. Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges. *Molecular cancer*. 2018;17:1-18.
 33. Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(6): 478-86.
 34. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multi-functional master cell. *Frontiers in immunology*. 2016;6:620.
 35. Roy T, Boateng ST, Uddin MB, Banang-Mbeumi S, Yadav RK, Bock CR, et al. The PI3K-Akt-mTOR and associated signaling pathways as molecular drivers of immune-mediated inflammatory skin diseases: update on therapeutic strategy using natural and synthetic compounds. *Cells*. 2023;12(12): 1671.
 36. Qinwufeng G, Jiacheng L, Xiaoling L, Tingru C, Yunyang W, Yanlong Y. Jiu-Wei-Yong-An Formula suppresses JAK1/STAT3 and MAPK signaling alleviates atopic dermatitis-like skin lesions. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022;295:115428.
 37. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;45:54-63.
 38. Vargas LE, Vargas ML, Vargas MA. Influence of anxiety in diverse cutaneous diseases. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2006;97(10): 637-43.
 39. Hashizume H, Horibe T, Ohshima A, Ito T, Yagi H, Takigawa M. Anxiety accelerates T-helper 2-tilted immune responses in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1161-4.
 40. 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.

Appendix 1. The Information of 164 Target Proteins of Compounds (*Citrus reticulata* Blanco)

ABCB1	ABCC1	ABCG2	ACHE	ADORA1	ADORA2A	ADORA3	AKR1B1
AKR1C3	ALOX12	ALOX5	APP	AR	AURKA	BACE1	BCHE
BCL2	BCL2L1	CA1	CA12	CA13	CA2	CA3	CA4
CA5A	CA5B	CA6	CA7	CA9	CBR1	CCNE1 CDK2	CCNE1 CDK3
CDC25A	CDC25B	CDK1 CCNB1	CDK2 CCNA1 CCNA2	CDK4	CDK5R1 CDK5	CES1	CES2
CHRM2	CHRNA7	CLK1	CTSB	CYP17A1	CYP19A1	CYP1B1	CYP2C19
CYP2C9	CYP3A4	CYP51A1	DHCR7	DNM1	DNMT1	DRD2	DUSP3
DYRK1A	DYRK1B	EDNRA	ERN1	ESR1	ESR2	ESRRA	ESRRB
F3	FDFT1	FFAR1	FGFR1	FUT4	FUT7	G6PD	GLRA1
GRM2	GRM5	GSK3B	GUSB	HMGCR	HNF4A	HSD11B1	HSD11B2
HSD17B1	HSD17B14	HSD17B2	IGF1R	IGFBP3	INSR	KDR	KIT
KLK1	KLK2	LCK	MAOB	MAP4K4	MET	MMP12	MMP13
MMP2	MMP3	MMP9	NOS2	NOX4	NPC1L1	NQO2	NR1H2
NR1H3	NR1I3	NR3C1	NTRK1	ODC1	OPRD1	OPRM1	PARP1
PGD	PGF	PIK3CA	PIK3CB	PIM1	PIM2	PIM3	PLA2G10
PLA2G1B	PLA2G2A	PLA2G5	PLG	POLB	PPARD	PPARG	PRMT1
PTGER1	PTGER2	PTGER3	PTGS1	PTGS2	PTPN1	PTPN6	RORA
RORC	RXRA	SERPINA6	SERPINE1	SHBG	SHH	SIRT2	SLC5A2
SLC6A2	SLC6A4	SNCA	SQLE	SRC	SREBF2	ST3GAL3	STAT1
SYK	TAS2R31	TERT	TNKS	TNKS2	TOP1	UGT2B7	VCP
VDR	VEGFA	WEE1	YWHAG				