

형개와 방풍의 여드름 치료 효과에 대한 네트워크 약리학 기반 작용기전 연구

장수비¹ · 최준용^{2,3} · 천진홍^{1,3} · 김기봉^{1,3,*}

¹부산대학교 한방병원 한방소아과, ²부산대학교 한방병원 한방내과, ³부산대학교 한의학전문대학원

Abstract

Network Pharmacology-based Investigation of the Therapeutic Mechanisms of Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix in Acne Vulgaris

Jang Subi¹ · Choi Junyong^{2,3} · Cheon Jin Hong^{1,3} · Kim Kibong^{1,3,*}

¹Department of Korean Pediatrics, Korean Medicine Hospital, Pusan National University

²Department of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital, Pusan National University

³School of Korean Medicine, Pusan National University

Objective

We aimed to predict the therapeutic mechanisms of Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix against acne vulgaris using network pharmacology-based in silico analysis and characterize their mechanistic features.

Methods

Active compounds and targets of Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix were identified using TM-MC 2.0, PubChem, SwissADME, and SwissTargetPrediction. Acne-related targets were retrieved from GeneCards and DisGeNET databases. Intersecting targets were analyzed via protein-protein interaction network (using STRING), gene ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses (using Enrichr and ClueGO).

Results

We identified 25 active compounds (272 targets) of Schizonepetae Spica and 41 active compounds (700 targets) of Saposhnikoviae Radix. The core targets included AR, PPAR γ , ESR1, EGFR, MMP9, and HDAC1. GO and KEGG pathway analyses predicted that both herbs act complexly on hormone metabolism, sebaceous gland differentiation, immune regulation, and lipid metabolism pathways. Schizonepetae Spica was involved in pathways related to androgen metabolism and sebum production, whereas Saposhnikoviae Radix was associated with antioxidant and tissue recovery pathways.

Conclusion

Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix may modulate multiple pathways in acne pathophysiology, supporting their potential as complementary therapies for addressing the limitations of conventional pharmacological treatments. Further in vivo studies are required to validate these mechanisms and to determine their biological relevance.

Key words: Schizonepetae Spica, Saposhnikoviae Radix, Acne vulgaris, Network pharmacology

•Received: January 21, 2026 •Revised: January 26, 2026 •Accepted: January 30, 2026

*Corresponding Author: Kibong Kim

Department of Korean Pediatrics, Pusan National University Korean Medicine Hospital,
Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea
Tel: +82-55-360-5952 / Fax: +82-55-360-5952

E-mail: kkb2630@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article 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.

I. Introduction

여드름 (Acne vulgaris)은 털피지샘 단위 (pilosebaceous unit)의 만성 염증성 질환으로, 개방형 면포나 폐쇄형 면포와 같은 비염증 병변과 구진, 농포, 결절 및 낭종 등의 염증성 병변이 특징적으로 나타난다¹⁾. 모낭 표피의 과다각질화, 과도한 피지 생성, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)의 집락 형성 및 그에 따른 염증 반응의 복잡한 상호작용이 여드름 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다²⁾. 12-24세 연령군의 약 85%가 여드름을 경험하는 것으로 추정되며, 일반적으로 사춘기 이후 유병률이 감소하는 경향을 보이나, 상당수에서 성인기까지 질병 부담이 지속된다^{3,4)}. 또한 청소년의 최대 20%에서 얼굴 흉터가 남는 것으로 보고되며, 병변의 가시적인 특성으로 인해 신체적, 사회적 변화를 겪는 청소년기의 심리·사회적 안정에 상당히 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{5,6)}.

병변의 중등도에 따라 증상이 경한 경우 일차적으로 국소 치료제를 사용하고, 국소 치료가 불충분하거나 중등도-중증인 경우에는 경구 항생제, 이소트레티노인 (isotretinoin), 호르몬 요법 등의 전신 치료를 적용할 수 있다⁷⁾. 경구 이소트레티노인은 중증·난치성 여드름의 발병 기전을 억제하고 지속적 관해를 유도할 수 있는 유일한 약물이지만, 혈중 지질 및 간수치 이상, 점막·피부 건조증, 정신과적 부작용 위험, 그리고 태아 기형 유발 가능성으로 인해 투약 시 주의가 필요하다^{8,9)}. 또한 이소트레티노인 치료 이후에도 일부 환자에서는 여드름이 재발하거나 추가적인 치료가 필요할 수 있는데, 여드름 환자 19,907명을 대상으로 한 코호트 연구에서 이소트레티노인 치료 후 재발률은 22.5%, 100인년당 12.9건으로 보고되었다¹⁰⁾. 이와 같이 항생제 내성¹¹⁾, 약물 부작용^{9,12,13)}, 치료 종료 후 재발 가능성 등 기존 약물치료의 한계를 고려할 때¹⁴⁾, 여드름의 복합적인 병태생리에 대응할 수 있는 새로운 약물치료 전략에 대한 탐색이 요구된다.

형개 (Schizonepetae Spica)와 방풍 (Saposhnikovia Radix)은 모두 산풍해표 (散風解表)의 효능이 있고 약력이 비교적 완화하여 풍한 (風寒) 및 풍열 (風熱) 표증 (表證)에 함께 사용된다¹⁵⁾. 두 본초의 약대 (藥對)는 호흡기·피부 질환의 치료에 빈번히 활용되어 왔으며, 해열, 진통, 항균 및 면역 조절 등의 유사한 약리 활성과 다수의 연구를 통해 항산화·항염증 효과가 보고된 바 있다

¹⁶⁻¹⁹⁾. 현재까지 형개의 여드름 치료 효과를 네트워크 약리학적으로 분석한 연구는 없었고, 이소트레티노인과 방풍의 치료 기전을 비교한 연구가 1편²⁰⁾ 있었을 뿐이다. 또한 형개와 방풍의 활성 성분이 여드름에 대하여 어떠한 치료 표적과 생체 내 작용 경로를 갖는지를 예측하고 비교한 연구는 아직 보고되지 않았다.

네트워크 약리학 (Network pharmacology)은 시스템 생물학과 네트워크 분석을 기반으로 생물학적 네트워크와 약물 작용 네트워크를 통합해 단일 표적을 넘어 약물-유전자 표적-질병의 복합적 상호작용과 작용 기전을 규명하는 접근법이다²¹⁾. 이러한 특성은 한약의 다중 성분과 다중 표적 간 상호작용을 밝히고, 그 효능을 탐색하는 데 적합할 뿐만 아니라, 치료 기전에 대한 대단위 분석 (large-scale analysis)을 효율적으로 수행할 수 있는 도구로 생각된다²²⁾. 따라서 본 연구에서는 네트워크 약리학 기반의 *in silico* 분석을 통해 형개와 방풍의 여드름 관련 잠재적 치료 표적과 작용 기전을 예측하고자 하였다.

II. Materials and Methods

1. 형개와 방풍의 활성 성분 및 잠재적 표적 수집

형개와 방풍의 구성 성분을 확인하기 위해, TM-MC 2.0으로부터 각 본초의 생약명인 'Schizonepetae Spica', 'Saposhnikovia Radix'를 검색하였다. PubChem의 Compound Identification (CID)가 제공되지 않는 성분은 분석에서 제외하였다. 확보된 성분의 Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES)를 SwissADME에 입력해 경구 생체 이용률을 평가했으며, 선정 기준을 충족하는 성분만 활성 성분으로 예측하였다. 약동학적 특성에 따른 선정 기준은 기존 연구²³⁻²⁸⁾를 참고하여 Lipinski's rule of five (Molecular Weight \leq 500 Daltons, Hydrogen bond acceptors \leq 10, Hydrogen bond donors \leq 5, MlogP \leq 4.15) violations \leq 1, Gastrointestinal (GI) absorption = high, Abbot Bioavailability score \geq 0.55, Topological polar surface area (TPSA) $<$ 130 Å²으로 설정하였고, 해당 정보 중 하나라도 제공되지 않는 성분은 제외하였다.

PubChem으로부터 확인한 SMILES를 SwissTarget-Prediction 데이터베이스에 검색해 잠재적 표적 단백질 목록을 확보하였다. 입력한 화합물이 특정 단백질을

표적으로 삼을 통계적 확률값 (probability)이 0.1보다 큰 경우만 선별하였다. 0.1이라는 기준은 결합 가능성이 떨어지는 표적은 배제하면서 표적 예측의 포괄성을 확보할 수 있도록 기존 연구를 참고하여 설정하였다²⁹⁻³¹⁾.

2. 여드름 관련 표적 스크리닝

여드름 관련 표적 정보는 GeneCards와 DisGeNET을 활용하였으며, 각 데이터베이스에서 “acne vulgaris”를 키워드로 검색을 수행하였다. 본 연구에서는 여드름 관련 표적을 포괄적으로 확보하기 위해 GeneCards에서 중간값보다 높은 relevance score를 가지는 표적³²⁾, DisGeNET에서 GDA score > 0.1인 표적³³⁾을 각각 선별하였다. 두 데이터베이스로부터 확보한 표적 유전자 목록을 통합하여 중복 항목을 제거하였으며, 이후 UniProt ID를 연결해 유전자 이름을 변환하였다.

3. PPI 네트워크 구축 및 핵심 표적 선별

1) 단백질-단백질 상호작용 분석

형개와 방풍 그리고 여드름 모두와 교차하는 표적 (공통 표적, Co-target)을 잠재적 치료 표적으로 선별하고, Venny 2.1.0에서 시각화하였다. 이후 STRING 데이터베이스를 활용해 잠재적 치료 표적 간의 단백질-단백질 상호작용 (protein-protein interaction, PPI) 정보를 확인하고 네트워크를 구축하였다. 네트워크 토폴로지 (Network topology)를 분석하기 위해 Organism은 ‘Homo sapiens’, 그리고 Interaction score가 ‘high confidence > 0.700’을 충족하는 단백질만을 선별하였다³⁴⁾. PPI 네트워크에서 연결성이 없는 노드 (node)를 제거한 뒤 Cytoscape로 가져와 시각화하였다.

2) 핵심 표적 선별 및 MCODE 기반 클러스터 분석

Cytoscape 소프트웨어의 Analyze Network option과 Molecular Complex Detection (MCODE) plugin 2.0.3을 사용해 PPI 네트워크의 위상 분석을 수행하였다. 도출된 Degree centrality (DC) 값과 MCODE score를 기반으로 여드름 관련 핵심 표적 (Core target)을 식별하였다.

추가적으로 MCODE plugin을 사용하여 PPI 네트워크 내에서 고도로 연결된 단백질 클러스터 (cluster)를 확인하였다. MCODE score가 3 이상이고, 포함된 노드가 4개 이상인 경우를 의미 있는 단백질 조합으로 정의하고, 이 중 가장 높은 상호작용 밀도를 보이는 클러스

터를 주요 분석 대상으로 선정하였다. 분석 매개변수는 선행 연구를 참고하여 Degree cutoff (DC) = 2, Node Score cutoff = 0.2, K-Score = 2, Maximum depth = 100으로 설정하였다³⁵⁾. 이후 여드름과 형개의 공통 표적, 그리고 여드름과 방풍의 공통 표적에 대해 각각 PPI 네트워크를 구축하고 동일한 방식으로 MCODE 분석을 진행하였다.

4. 잠재적 치료 표적에 대한 Functional enrichment 분석

여드름에 대한 형개와 방풍의 생체 내 작용 경로를 예측하기 위해, Enrichr를 활용해 기능적 풍부도 분석 (functional enrichment analysis)을 수행하였다. The Gene Ontology (GO) 및 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 데이터베이스로부터 Adjusted P-value < 0.05를 기준으로 유효 신호 경로를 선별하고, 분석 결과는 R software를 활용해 버블 차트로 시각화하였다. GO 기능 분석으로 Biological Process (BP), Molecular Function (MF), Cellular Component (CC)의 세 가지 범주에서 상위 20개의 표적 유전자 기능을 도출하였고, KEGG 경로 분석을 통해 상위 30개의 주요 대사 및 신호전달 경로를 확인하였다.

이후 형개와 방풍 각각의 PPI 네트워크로부터 도출된 클러스터에 대해 ClueGO plugin 2.5.10으로 GO 및 KEGG 경로를 분석하고 형개와 방풍의 작용 기전을 비교하였다. 또한 KEGG 경로 분석 결과와 이전 과정에서 도출한 핵심 표적을 기반으로 Cytoscape 내에서 본초 성분-표적-경로 (Herb-Compound-Target-Pathway, HCTP) 네트워크를 구축하였다.

III. Results

1. 형개와 방풍의 활성 성분 선별 및 표적 단백질 수집

TM-MC 2.0 데이터베이스로부터 형개는 95개, 방풍은 121개의 성분이 확인되었다. 각 본초 내에서 같은 화합물이 다른 명칭으로 중복 등록된 경우를 제거하여 형개는 67개, 방풍은 88개의 성분이 선별되었다. 다음으로 PubChem CID가 연결되지 않았거나, 본 연구에서 설정한 경구 생체이용률 기준을 만족하지 않는 성분을 제외하여, 최종적으로 형개 44개, 방풍 54개, 총 98개

의 활성 성분이 추출되었고, 두 분초 사이에는 중복된 성분이 존재하지 않았다.

SwissTargetPrediction 데이터베이스에서 표적 단백질 예측에 사용된 활성 성분은 형개 25개, 방풍 41개로, probability > 0.1의 기준을 적용한 결과, 각각 272개 및 700개의 표적이 확보되었다. 중복을 제외하고 도출한 748개의 표적으로부터 생성한 분초-활성 성분-표적 네트워크 (Herb-Compound-Target network)는 816개의 노드 (node)와 3461개의 엣지 (edge)를 포함하였다. 회색 원형은 활성 성분을 나타내는 노드이며, 파란색 사각형으로 공통 표적을, 연두색 육각형으로 두 분초를 표시하였다 (Figure 1).

2. 여드름 관련 표적 단백질 수집

'Acne vulgaris'를 검색한 결과, GeneCards에서 379개, DisGeNET으로부터 292개의 여드름 관련 표적이 확인되었다. 본 연구의 선정 기준을 만족하는 표적으로 GeneCards에서 87개, DisGeNET에서는 110개가 수집

되었다. 중복을 제외한 146개의 표적 가운데 UniProt ID가 검색되지 않는 비번역 (non-coding) RNA를 제외하여, 최종적으로 140개의 질병 연관 표적을 식별하였다.

3. 공통 표적 단백질 확인

벤 다이어그램 (Venn diagram)을 통해 형개와 방풍의 활성 성분과 여드름 관련 표적의 교차 내용을 시각화하였다 (Figure 2). 형개와 방풍 그리고 여드름 모두와 교차하는 공통 표적은 총 22개로, 이를 여드름 관련 잠재적 치료 표적으로 정의하였다 (Table 2). 한편, 여드름과 형개의 공통 표적은 총 26개였으며, 이 중 22개는 방풍과도 교차하는 잠재적 치료 표적이었고, 나머지 4개는 여드름과 형개 사이에서만 교차하고 있었다. 여드름과 방풍의 경우 공통 표적은 총 40개로, 이 중 18개는 형개와 교차하지 않고 여드름과 방풍 간에서만 교차하는 표적으로 나타났다.

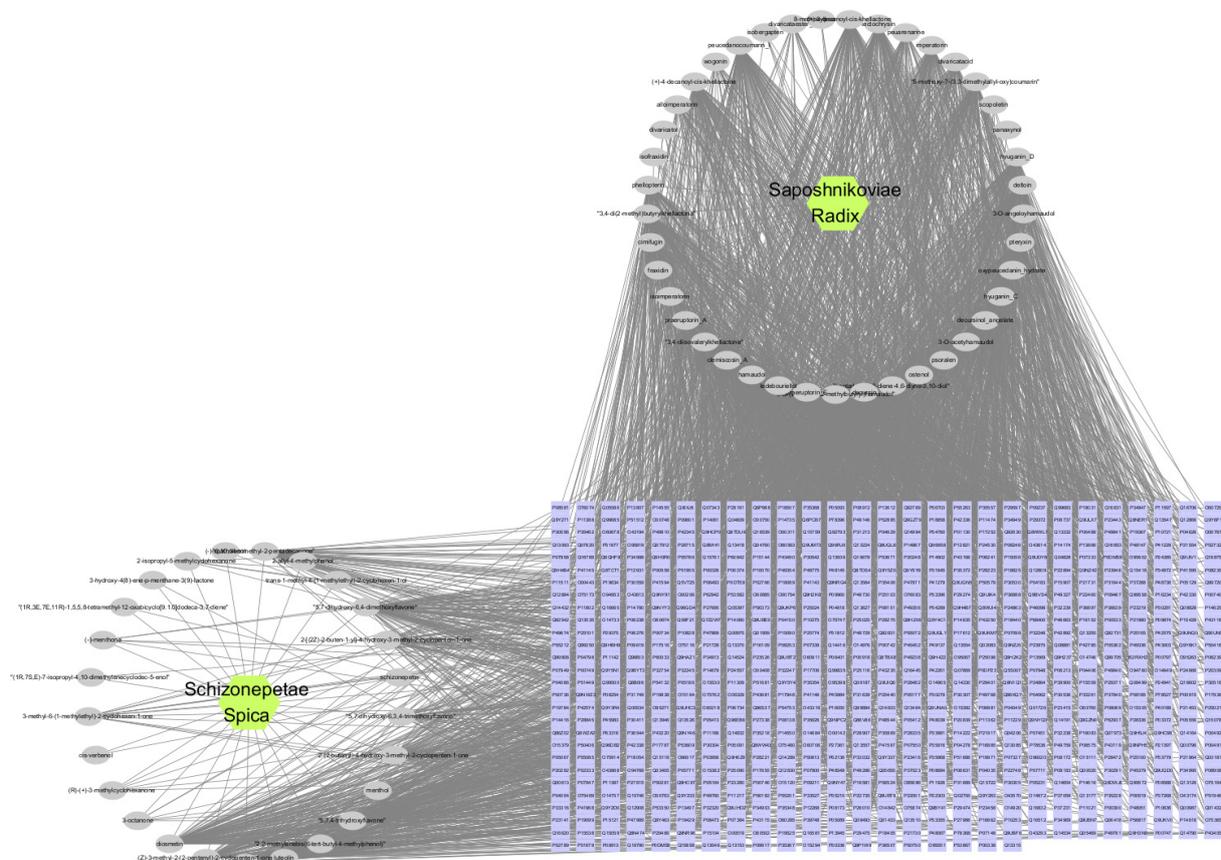


Figure 1. Herb-Compound-Target network of Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix.

Gray circles represent the active compounds, blue squares represent the targets, and green hexagons represent the herbs.

Table 1. List of Gene Symbols

Gene Symbol	Gene Description	UniProt Identification
ANPEP	Alanyl Aminopeptidase, Membrane	P15144
ALPL	Alkaline Phosphatase, Biom mineralization Associated	P05186
AR	Androgen Receptor	P10275
ACE	Angiotensin I Converting Enzyme	P12821
AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor	P35869
BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5	O15392
BRD2	Bromodomain Containing 2	P25440
CFD	Complement Factor D	P00746
CYP1A1	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1	P04798
CYP17A1	Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1	P05093
CYP19A1	Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1	P11511
CYP26A1	Cytochrome P450 Family 26 Subfamily A Member 1	O43174
ELANE	Elastase, Neutrophil Expressed	P08246
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	P00533
ESR1	Estrogen Receptor 1	P03372
F2RL1	F2R Like Trypsin Receptor 1	P55085
FASN	Fatty Acid Synthase	P49327
FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1	P11362
GSTP1	Glutathione S-Transferase Pi 1	P09211
HDAC1	Histone Deacetylase 1	Q13547
HSD3B1	Hydroxy-Delta-5-Steroid Dehydrogenase, 3 Beta- And Steroid Delta-Isomerase 1	P14060
HSD11B1	Hydroxysteroid 11-Beta Dehydrogenase 1	P28845
IGFBP3	Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3	P17936
INSR	Insulin Receptor	P06213
IL6	Interleukin 6	P05231
JAK1	Janus Kinase 1	P23458
JAK3	Janus Kinase 3	P52333
MMP1	Matrix Metalloproteinase 1	P03956
MMP2	Matrix Metalloproteinase 2	P08253
MMP9	Matrix Metalloproteinase 9	P14780
MTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin Kinase	P42345
MC1R	Melanocortin 1 Receptor	Q01726
MC5R	Melanocortin 5 Receptor	P33032
MPO	Myeloperoxidase	P05164
NCSTN	Nicastrin	Q92542
PPARG	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma	P37231
PSEN1	Presenilin 1	P49768
PSENEN	Presenilin Enhancer, Gamma-Secretase Subunit	Q9NZ42
PTPRC	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C	P08575
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin	P04278
SRD5A1	Steroid 5 Alpha-Reductase 1	P18405
SRD5A2	Steroid 5 Alpha-Reductase 2	P31213
TLR4	Toll Like Receptor 4	O00206
TRPV1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1	Q8NER1

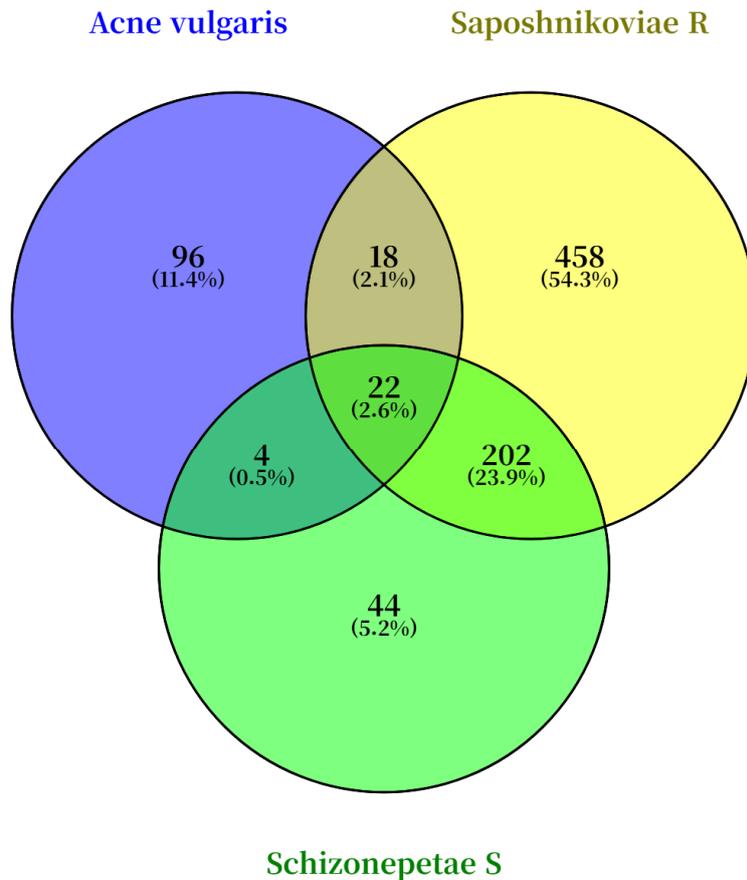


Figure 2. Venn-diagram of co-targets among Schizonepetae Spica, Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris.

Saposhnikoviae R; Saposhnikoviae Radix, Schizonepetae S; Schizonepetae Spica

Table 2. List of Co-targets among Schizonepetae Spica, Saposhnikoviae Radix, and Acne Vulgaris

Co-targets
EGFR, ESR1, CYP1A1, MPO, ALPL, MMP2, AR, CYP19A1, ACE, MMP9, SRD5A1, JAK1, BRD2, HSD11B1, SRD5A2, AHR, PPARG, PSEN1, JAK3, HDAC1, NCSTN, PSENEN

성이 없는 1개의 노드 (ALPL)를 제거해 Cytoscape에서 PPI 네트워크를 구현하였다 (Figure 4). 붉고 큰 구형의 노드일수록 노드 간 연결성이 높은 표적을 의미하며, 평균 (3.238095238)보다 큰 DC 값을 갖는 표적은 총 8개가 도출되었다 (Table 3).

4. PPI 네트워크 분석

형개와 방풍 그리고 여드름 모두와 교차하는 공통 표적 22개에 대해 22개의 노드와 34개의 엣지로 구성된 PPI 네트워크가 구축되었다 (Figure 3). 단백질 1개가 평균 3.09개의 노드와 상호작용하며, PPI enrichment P-value가 6.88×10^{-15} 으로 유의미하게 작은 것으로 나타났다. 이는 공통 표적 간의 네트워크가 우연히 생길 확률이 극히 낮으며, 해당 단백질들이 여드름 관련 생물학적 경로나 기전에 적어도 부분적으로는 함께 관여하고 있다는 것을 통계적으로 뒷받침한다³⁶⁾. 연결

Table 3. Top 8 Targets with the Highest Degree Centrality among Co-targets

Gene name	Degree Centrality
ESR1	8
EGFR	7
MMP9	6
AR	6
CYP19A1	5
PPARG	4
HDAC1	4
CYP1A1	4

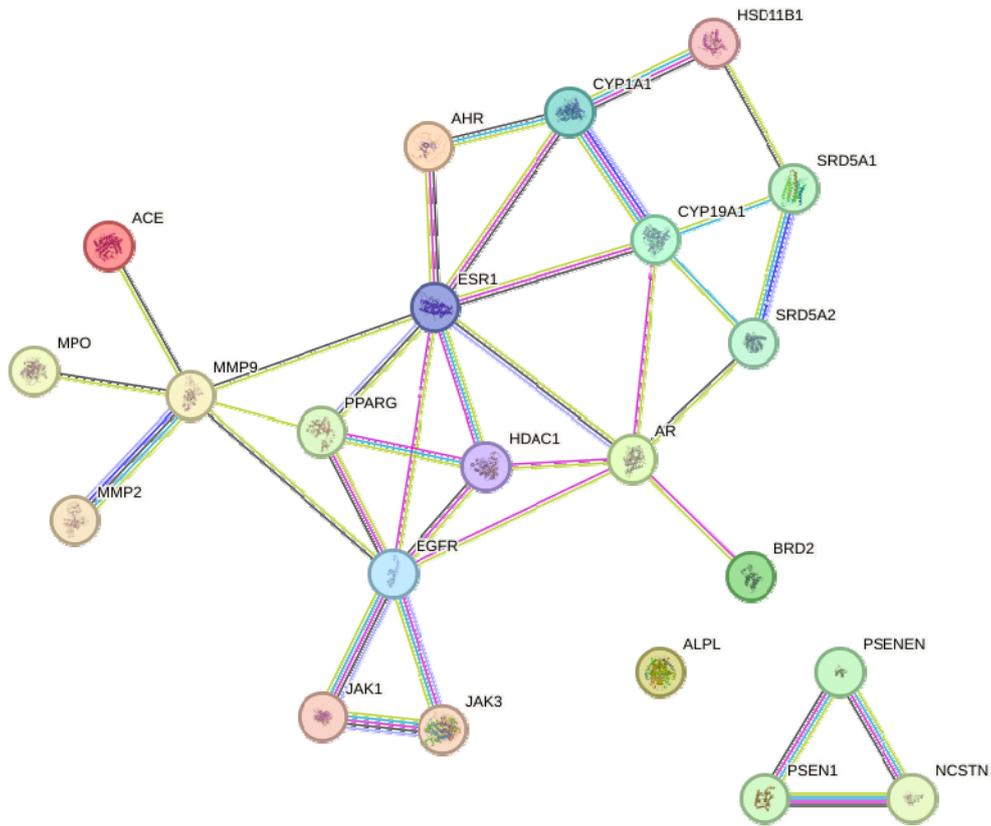


Figure 3. Protein–Protein Interaction (PPI) network of 22 co-targets associated with *Schizonepetae Spica*, *Saposhnikovia Radix* and acne vulgaris.

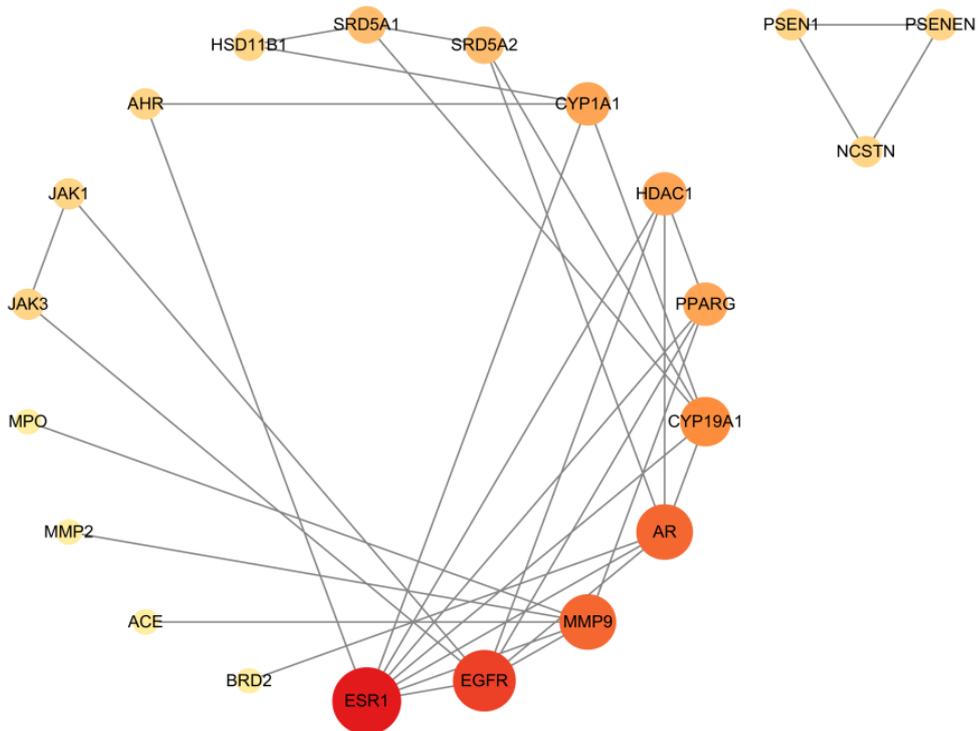


Figure 4. Cytoscape–based visualization of the Protein–Protein Interaction (PPI) network.

Number of nodes, 21; number of edges, 34; average node degree, 3.238095238. The larger and redder the circle, the higher degree of connectivity between nodes in the co-targets.

한편 여드름과 형개의 공통 표적 26개를 대상으로 PPI 네트워크를 분석한 결과, 26개의 노드와 57개의 엣지가 확인되었으며, 평균 노드 차수 (node degree)는 4.38로 나타났다 (Figure 5). 여드름과 방풍의 공통 표

적 40개로부터 PPI 네트워크를 분석한 결과, 40개의 노드와 63개의 엣지가 확인되었고, 평균 노드 차수는 3.15로 나타났다 (Figure 6).

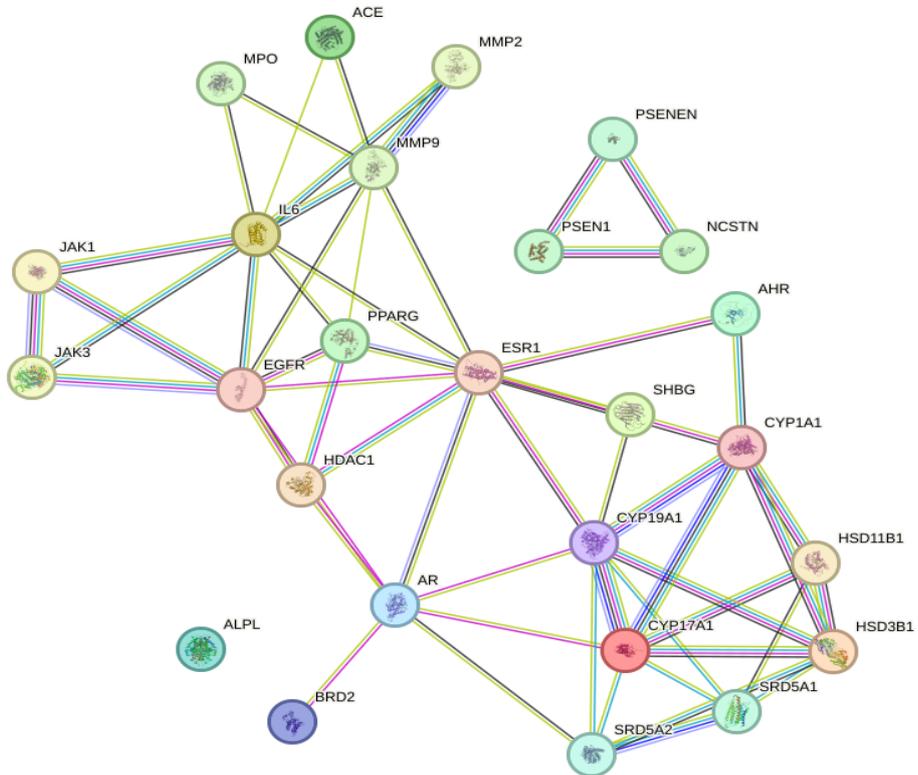


Figure 5. Protein-Protein Interaction (PPI) network of 26 co-targets associated with Schizonepetae Spica and acne vulgaris

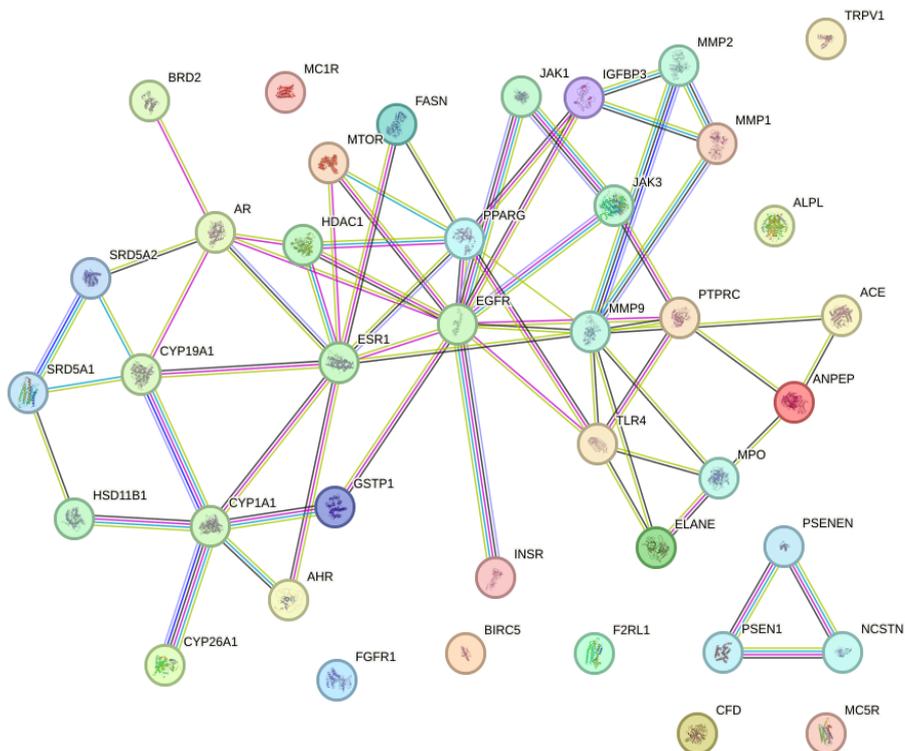


Figure 6. Protein-Protein Interaction (PPI) network of 40 co-targets associated with Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris

5. 핵심 표적 도출 및 MCODE 클러스터 분석

DC가 평균값보다 크고 MCODE score 기준 상위 6개에 해당하는 핵심 표적 (Core target)은 AR, ESR1, EGFR, MMP9, PPARG, HDAC1으로 나타났다 (Table 4).

MCODE plugin을 이용한 분석 결과, 형개와 방풍 그리고 여드름과 모두 교차하는 공통 표적의 PPI 네트워크로부터 총 2개의 클러스터가 도출되었다. 이 중 가장 높은 상호작용 밀도를 보이는 주요 클러스터 (MCODE score = 4.800)에서 총 6개의 노드, 12개의 엣지가 확인되었다 (Table 5A)(Figure 7A). 해당 클러스터에 포함된 모든 노드는 앞서 선별한 핵심 표적과 일치하였으며, 클러스터 내에서 가장 노드 점수가 높은 시드 (Seed)는 AR로 나타났다. Figure 7에서 노드 모양은

클러스터 상태를 나타내는데, 사각형은 시드, 다이나몬드형은 클러스터링 되지 않은 노드, 원은 클러스터링된 노드를 의미한다. 또한 노드 색상은 MCODE 분석 결과 계산된 노드 점수를 나타내며, 흰색은 0점, 검은색은 가장 낮은 점수, 빨간색은 가장 높은 점수를 의미한다^{37,38}.

한편 여드름과 형개 간 공통 표적의 PPI 네트워크에서 최종적으로 10개의 노드로 구성된 클러스터 (MCODE core = 4.667)가 (Table 5B)(Figure 7B), 여드름과 방풍 간 공통 표적의 PPI 네트워크에서는 총 6개의 노드로 구성된 클러스터가 (MCODE score = 4.400) 주요 클러스터로 확인되었다 (Table 5C)(Figure 7C).

Table 4. Core Targets Based on Degree Centrality and Molecular Complex Detection (MCODE) scores

Gene name	MCODE score	Degree Centrality	Core targets
ESR1*	2.4000000000000004	8	O
EGFR*	2.4000000000000004	7	O
MMP9*	3.0	6	O
AR	3.0	6	O
CYP19A1	1.2	5	
PPARG*	2.7	4	O
HDAC1*	2.7	4	O
CYP1A1	1.6666666666666667	4	

*: Acne vulgaris related genes from Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis

Table 5. Molecular Complex Detection (MCODE)-based Cluster Analysis of Protein-Protein Interaction Network for Co-targets

Cluster	Nodes	Edges	MCODE Score	Nodes Identification
1	6	12	4.800	AR (Seed), MMP9, PPARG, HDAC1, ESR1, EGFR
2	3	3	3.000	PSENE1 (Seed), NCSTN, PSEN1

A. MCODE-based cluster analysis of co-targets between Schizonepetae Spica and Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris

Cluster	Nodes	Edges	MCODE Score	Nodes Identification
1	10	21	4.667	PPARG (Seed), CYP19A1, EGFR, SRD5A2, ESR1, IL6, SRD5A1, MMP9, CYP17A1, HSD3B1
2	3	3	3.000	NCSTN (Seed), PSENE1, PSEN1

B. MCODE-based cluster analysis of co-targets between Schizonepetae Spica and acne vulgaris

Cluster	Nodes	Edges	MCODE Score	Nodes Identification
1	6	11	4.400	PPARG (Seed), ESR1, FASN, TLR4, MMP9, EGFR
2	3	3	3.000	PSENE1 (Seed), PSEN1, NCSTN

C. MCODE-based cluster analysis of co-targets between Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris

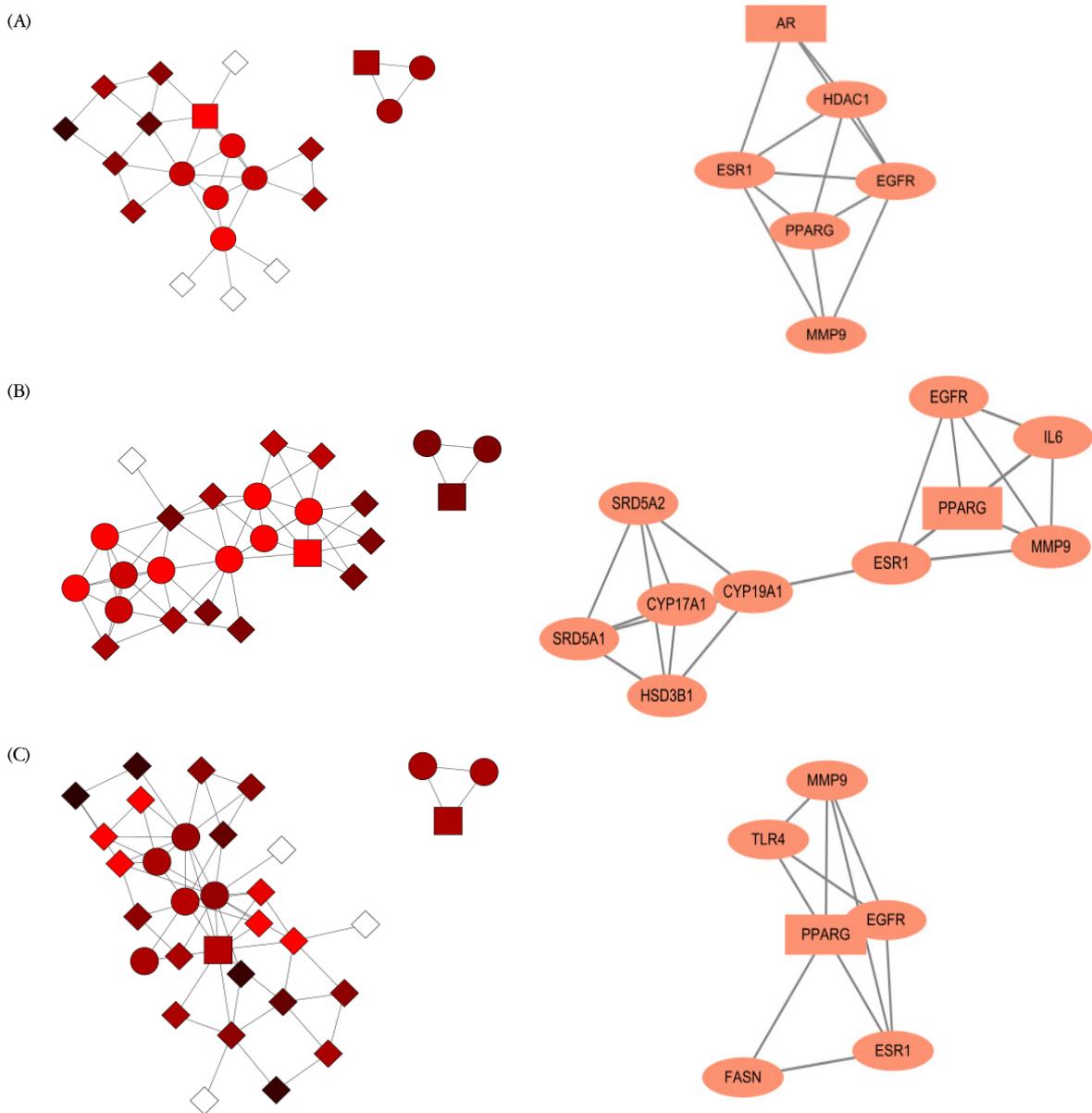


Figure 7. Molecular Complex Detection (MCODE)-based cluster analysis of protein-protein interaction networks for co-targets

(A) Co-targets associated with Schizonepetae Spica, Saposhnikovia Radix and acne vulgaris (B) Co-targets associated with Schizonepetae Spica and acne vulgaris (C) Co-targets associated with Saposhnikovia Radix and acne vulgaris

6. GO 및 KEGG 경로 분석

22개의 공통 표적을 대상으로 GO 및 KEGG 경로 분석을 시행한 결과, Adjusted P-value < 0.05 기준을 만족하는 KEGG 경로에 PI3K-Akt signaling pathway, JAK-STAT signaling pathway, Th17 및 Th1/Th2 cell differentiation 등이 상위 30위 경로 내에 포함된 것으로 나타났다 (Figure 8)(Table 6). GO-BP 분석에서는 Steroid Metabolic Process, Proteolysis, Interleukin-4-Mediated

Signaling Pathway 등이, GO-MF 분석에서는 Protein Tyrosine Kinase Activity, Hormone Receptor Binding 등이, GO-CC 분석에서는 Endoplasmic Reticulum Membrane, Azurophil Granule 등이 주요 항목으로 포함되었다 (Figure 9).

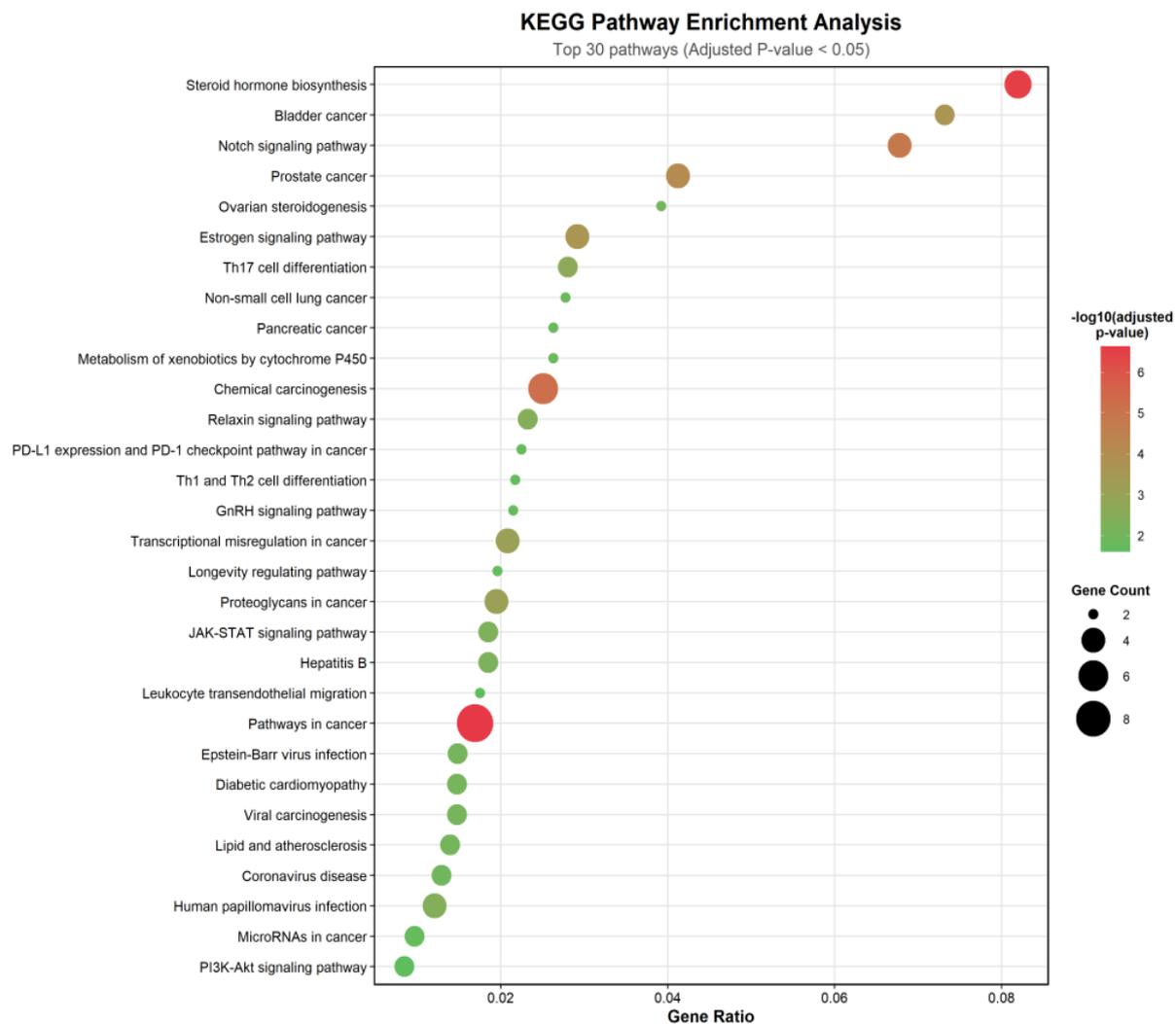


Figure 8. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis of co-targets associated with *Schizonpetae Spica*, *Saposhnikovia Radix* and acne vulgaris

Table 6. Acne-related KEGG Pathways Enriched from Co-targets Associated with *Schizonpetae Spica*, *Saposhnikovia Radix* and Acne Vulgaris

Pathway	Adjusted P-value	Genes
Steroid hormone biosynthesis	3.02×10^{-07}	HSD11B1;SRD5A2;SRD5A1;CYP1A1;CYP19A1
Notch signaling pathway*	1.28×10^{-05}	PSENEN;NCSTN;HDAC1;PSEN1
Estrogen signaling pathway*	2.14×10^{-04}	MMP2;ESR1;MMP9;EGFR
Th17 cell differentiation	2.28×10^{-03}	AHR;JAK3;JAK1
JAK-STAT signaling pathway*	5.48×10^{-03}	JAK3;EGFR;JAK1
Ovarian steroidogenesis	8.47×10^{-03}	CYP1A1;CYP19A1
Lipid and atherosclerosis*	9.14×10^{-03}	CYP1A1;PPARG;MMP9
PI3K-Akt signaling pathway*	2.43×10^{-02}	JAK3;EGFR;JAK1
Leukocyte transendothelial migration*	2.46×10^{-02}	MMP2;MMP9
GnRH signaling pathway*	1.84×10^{-02}	MMP2;EGFR
Th1/Th2 differentiation	1.84×10^{-02}	JAK3;JAK1

*: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway for the 6 core targets

GO Enrichment Analysis

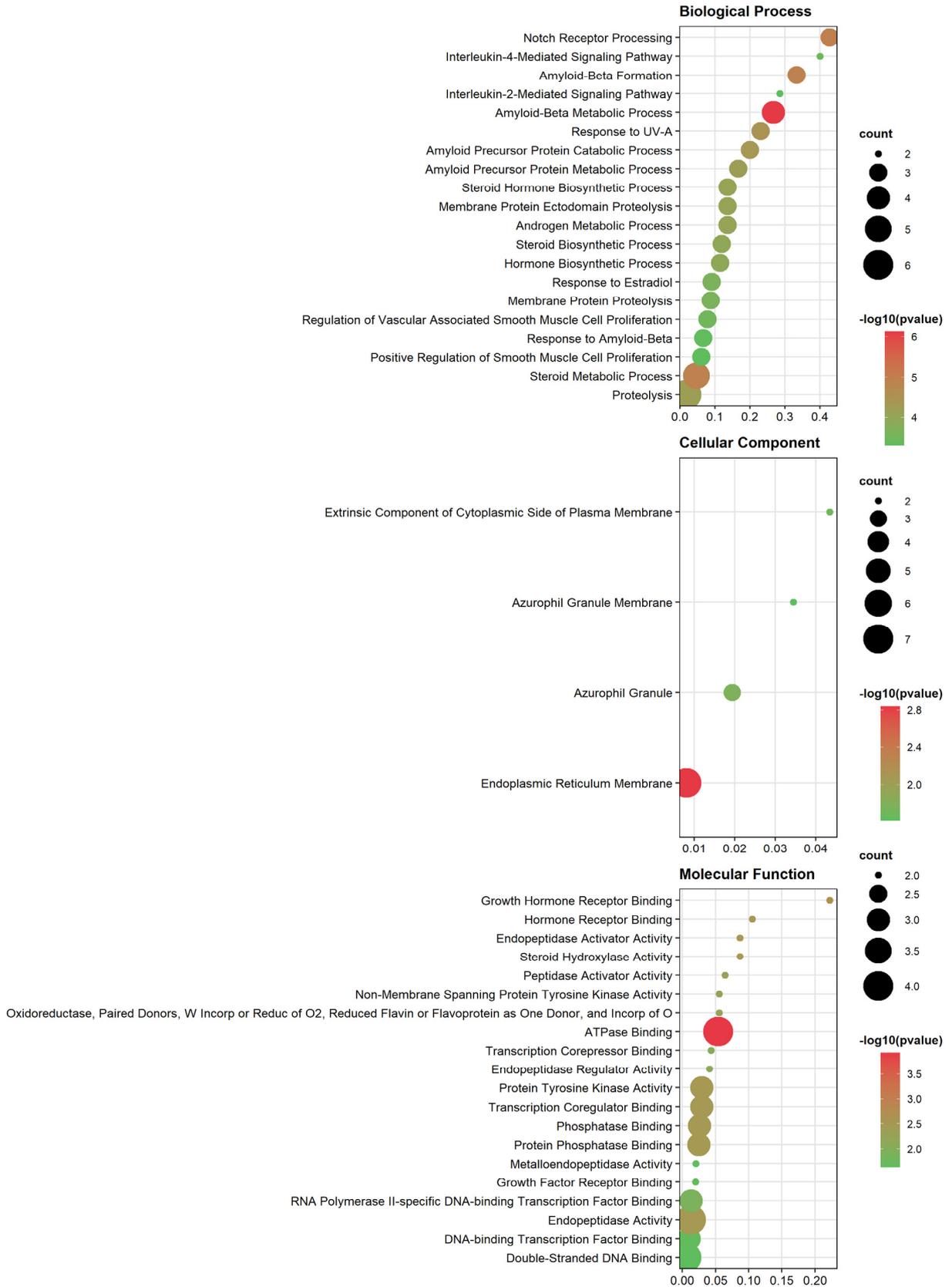


Figure 9. Gene Ontology (GO) enrichment analysis of co-targets associated with *Schizonepetae Spica*, *Saposhnikovia Radix* and *acne vulgaris*

앞서 도출한 주요 클러스터를 대상으로 Cytoscape의 ClueGO plugin 2.5.10을 활용해 분석을 진행하였다 (Figure 10). 형개 (54.84%)와 방풍 (51.72%) 모두 regulation of gene silencing by RNA가 절반 이상의 비중을 차지하고 있었다. 형개의 경우 안드로겐 대사 관련 경로인 androgen metabolic process (38.71%)가 뒤를 이었으며, 이외에도 response to UV-A (4.84%), regulation of neuroinflammatory response (1.61%)의 기능적 그룹이 발견되었다 (Figure 10A). 방풍의 경우 cellular response to hyperoxia (17.24%) 및 wound healing involved in in-

flammatory response (13.79%), response to UV-A (10.34%) 등의 경로에 관여하는 것으로 나타났다 (Figure 10B). 마지막으로 형개와 방풍 그리고 여드름 간 공통 표적의 PPI 네트워크로부터 도출한 주요 cluster에 대해 ClueGO 분석을 진행하였다. 그 결과 많은 표적이 nuclear receptor activity (80.0%)를 중심으로 기능하고 있었고, Interleukin-2-mediated signaling pathway (10.48%) 및 Notch receptor processing (9.52%)에도 일부 연계되어 있었다 (Figure 10C).

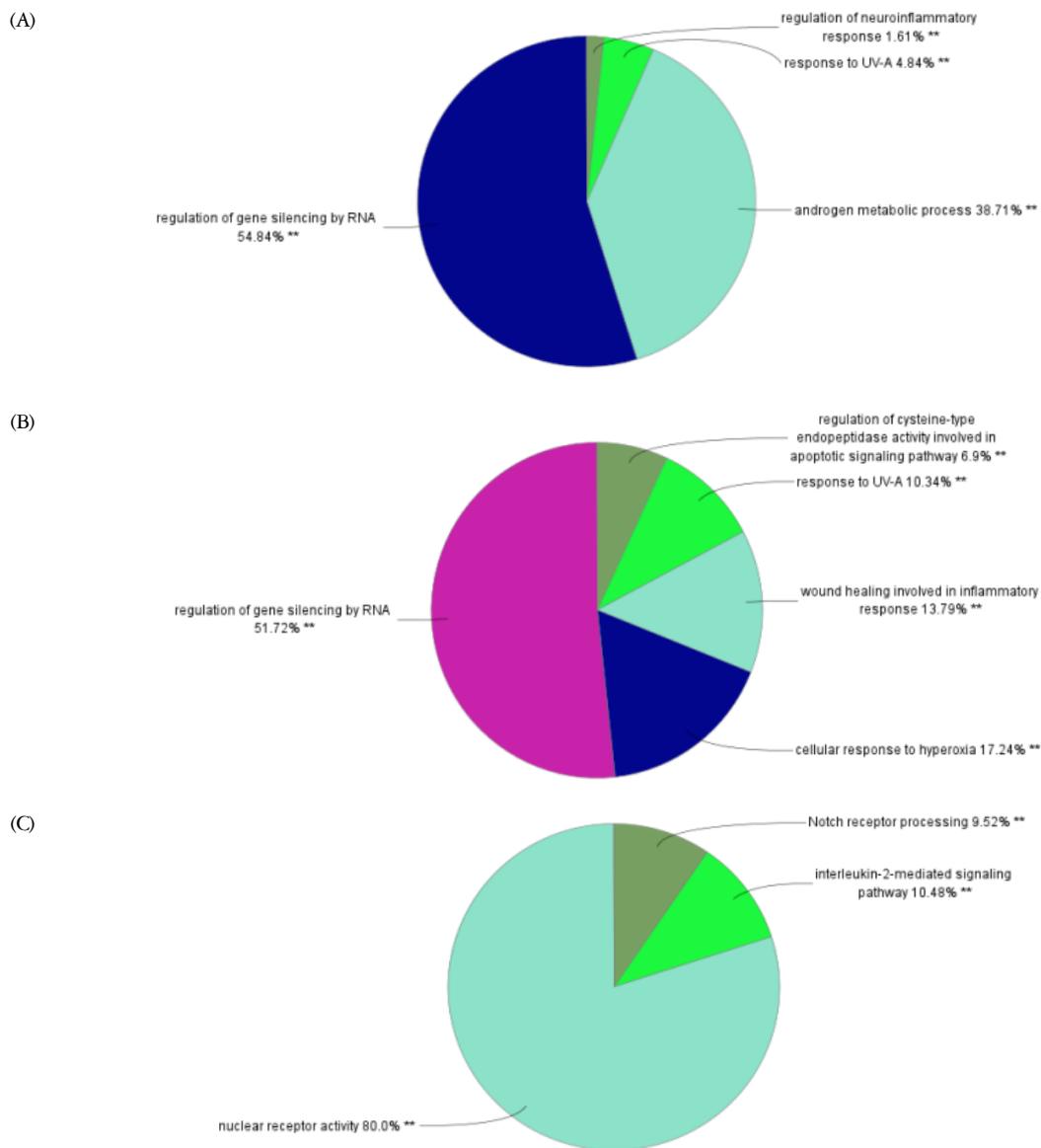


Figure 10. ClueGO-based Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of main cluster

(A) derived from co-targets between Schizonepetae Spica and acne vulgaris (B) derived from co-targets between Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris (C) derived from co-targets shared by Schizonepetae Spica, Saposhnikoviae Radix and acne vulgaris

7. 형개와 방풍의 여드름 관련 HCTP 네트워크 구축

핵심 표적 6개 (AR, MMP9, PPARG, HDAC1, ESR1, EGFR)와 여드름 관련 주요 KEGG 경로 분석 결과를 기반으로 구축한 Herb-Compound-Target-Pathway (HCTP) 네트워크는 Figure 11에 제시하였다. 여드름과 관련이 있는 것으로 여겨지는 11개의 KEGG 경로 중 7개만 핵심 표적을 공유하고 있는 것으로 나타났다.

핵심 표적과 가장 높은 연결성을 나타내는 활성 성분은 5,7-dihydroxy-6,4-dimethoxyflavone으로 총 5개의 표적과 연결되어 있었고, 5,7,4-trihydroxyflavone, luteolin이 각각 4개로 뒤를 이었으며, 모두 형개의 활성 성분으로 확인되었다. 주요 경로 모두와 공유되는 표적은 없었으나, EGFR이 4개의 경로 (Estrogen signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, GnRH, JAK-STAT signaling pathway)와 연결되어 가장 높은 연결성을 갖는 핵심 표적으로 나타났다.

IV. Discussion

형개와 방풍은 신온해표 (辛溫解表) 작용을 공유하는 약대로, 이를 주요 구성 약재로 포함한 처방들이 아토피 피부염, 소양증, 여드름 등 다양한 피부 질환에 치료 효과를 보인 것으로 보고되었다^{16,39,40}. 또한 여드름의 염증성 병변에 대한 치료로 사용되는 형개연교탕 (荊芥連翹湯), 청상방풍탕 (淸上防風湯), 십미패독산 (十味敗毒散)⁴¹은 형개와 방풍 약대를 공통적으로 포함하며, 국내 여드름 한약 치험례 분석 결과에서도 두 본초는 다빈도 사용 본초 상위 10위에 동시에 포함되어 있었다⁴². 이에 본 연구에서는 네트워크 약리학적 분석을 기반으로 형개와 방풍의 활성 성분과 관련 표적 및 생물학적 경로를 종합적으로 검토하여, 여드름에 대한 생체 내 작용 경로를 예측하고 두 본초 간 기전 차이를 비교해보고자 하였다.

TM-MC 2.0으로부터 형개와 방풍의 화학 성분 정보를 확인하였다. TM-MC는 한국, 중국, 일본 약전에 등재된 약재에 대해, MEDLINE 및 PubMed Central에서 검색된 크로마토그래피 논문을 수동으로 큐레이션하여 화학 성분 정보를 제공하는 데이터베이스이다⁴³. 2015년 이후 지속적인 큐레이션을 통해 데이터의 양과 질을 개선하고 있으며, 최근 출시된 TM-MC 2.0의 경우 약재의 표지 화합물과 새롭게 발견된 많은 화합물이 추가되

었다. 또한, 처방, 유전자 표적, 질병, 그리고 이들 사이의 연관성에 대한 새로운 정보를 포함하고 있어 약재의 네트워크 약리학 및 현대 신약 개발을 위한 의약 소재의 화합물 스크리닝 연구에 활용되고 있다⁴⁴.

형개와 방풍 그리고 여드름 모두와 교차하는 공통 표적 (Co-targets)을 분석한 결과, 22개의 잠재적 치료 표적이 식별되었다 (Table 2). 구축된 PPI 네트워크는 잠재적 치료 표적 간의 연관성을 전반적으로 시각화한 것으로, 노드는 각 표적을, 엮이는 표적 간 상호작용을 의미한다⁵¹ (Figure 3). 네트워크 위상 분석으로 식별된 여드름 관련 핵심 표적 (AR, MMP9, PPARG, HDAC1, ESR1, EGFR)은 이후 MCODE 분석에서 도출된 주요 클러스터와 일치하였다 (Table 4, Table 5A). 이러한 분석 결과의 일관성은 식별된 핵심 표적 선정의 신뢰성을 뒷받침하며, 여드름 병태생리에서 해당 표적의 중요성을 시사한다^{45,46}.

안드로겐 증가는 피지샘 활성을 촉진해 과도한 피지 분비와 여드름 발생을 유도하며, 이 과정은 주로 AR 및 PPAR 신호 경로를 통해 매개된다⁴⁷. 안드로겐 수용체 (AR)는 피지샘에서 고도로 발현되는 핵 수용체로, dihydrotestosterone (DHT)과 결합을 통해 활성화된다. SREBPs 발현을 증가시켜 피지샘의 지방 생성을 증가시키고 대식세포와 호중구의 염증 반응을 강화하여 여드름 발병의 주요 원인으로 작용한다^{47,48}. 기능적 AR이 존재하지 않는 안드로겐 비감수성 환자는 피지가 생성되지 않고 여드름도 발생하지 않으며, spironolactone과 같은 AR 길항제 투여는 피지 분비를 감소시켜 호르몬성 여드름 치료에 사용된다⁴⁸. 또한 PPARG는 여드름 발생의 핵심 조절 인자인 PPAR 계열의 isoforms 중 하나로, 피지 세포의 지질 대사 조절·피지 생성, 각질 세포 분화 및 증식을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. PPARG가 활성화되면 Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB)와 Activator Protein-1 (AP-1) 신호전달 경로를 통한 염증 반응이 억제되며, 실제 PPARG 작용제인 아젤라산을 여드름 병변에 국소 도포한 결과 항염 효과를 보이는 것으로 나타났다⁵⁰. 한편 ESR1은 에스트로겐과 결합하여 세포 증식·분화 및 지질 대사와 관련된 유전자 발현을 조절하는 핵 수용체로, AR 신호전달을 간접적으로 조절함으로써 안드로겐 유도성 피지 생성을 억제한다. AR에 비해 직접적인 조절 효과는 상대적으로 낮으나, 피부 염증 및 면역 반응 조절에도 관여하는 것으로 보고되고 있다.

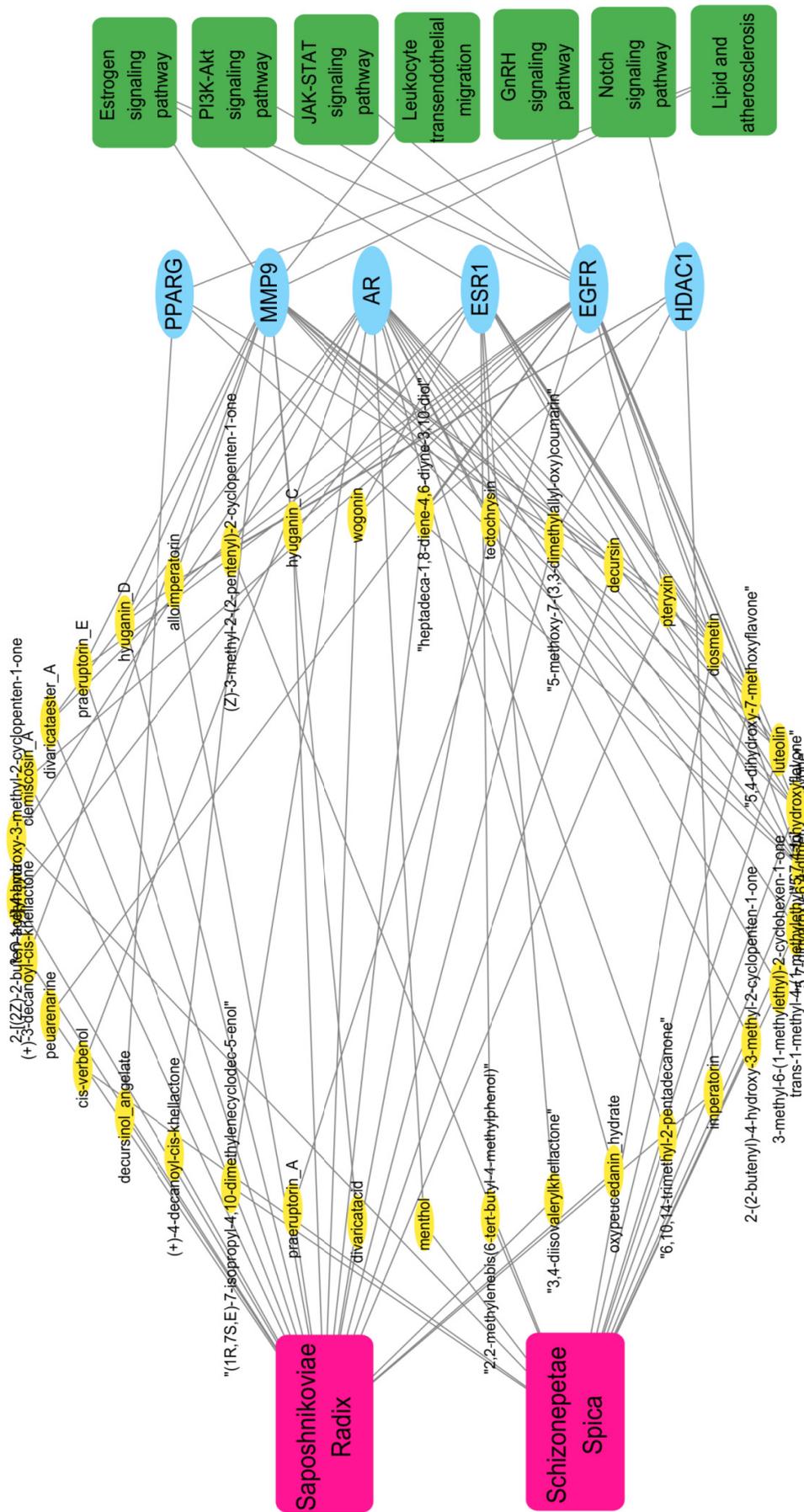


Figure 11. Herb-Compound-Target-Pathway network in acne vulgaris treatment.

Pink represents herbs, yellow represents compounds, blue represents core targets and green represents acne-related pathways.

이러한 효과는 복합 경구피임약과 같이 에스트로겐 신호를 증가시키는 호르몬 치료가 여드름의 임상적 중증도를 완화시키는 기전을 설명한다⁴⁸). EGFR은 피부 표피 및 피지샘 주변 미분화 피지 세포에서 강하게 발현되는 상피 성장 인자의 수용체로, 피지 세포 분화와 피지의 지질 합성 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵¹). EGF/EGFR 신호는 TLR2/NF- κ B 경로를 매개로 *C. acnes*에 의해 자극된 각질형성세포에서 염증성 사이토카인 발현을 억제함으로써 염증 반응과 선천 면역 조절에 기여한다⁵²). 반대로 EGFR 결핍 마우스 모델에서 각질 세포의 케모카인 발현이 증가하고 염증 세포의 침윤이 관찰되었으며, EGFR 억제제 투여 후에는 각질 세포 분화 장애, 케라틴 플러그 형성 및 acneiform 발진 발생이 보고되었다^{53,54}). MMP는 조직 재형성 과정에 관여하는 세포외기질 (ECM) 분해효소로, 특히 MMP9은 모낭 주변 기저막과 콜라겐을 분해해 모낭 벽 파열을 유도하고 염증 확산을 촉진한다⁵⁵). 실제 여드름 병변에서 MMP9 수치가 증가 되어있으며, 이는 병변의 개수 및 중등도와 양의 상관관계를 보였다⁵⁶). 또한 국소 니코틴아마이드·레티놀 복합제나 이소트레티노인 치료 후 MMP9 발현이 감소하면서 임상 증상이 호전되었다는 보고가 있어, MMP9이 여드름 치료 기전의 한 축임을 뒷받침한다^{57,58}). HDAC1은 유전자 발현을 후성유전학적으로 조절하는 1형 히스톤 탈아세틸화 효소로, 염증 조절뿐 아니라 모낭 및 표피의 항상성 유지에 중요한 역할을 한다⁵⁹). 또한 일부 연구에서 여드름 환자에게 혈청 HDAC1 수치가 증가되어 있는 것으로 나타나 여드름의 잠재적 치료 표적으로서의 가능성이 예측되었다⁶⁰).

추가적으로 여드름과 형개, 여드름과 방풍 간 공통 표적의 PPI 네트워크에서 MCODE 클러스터를 분석한 결과, 형개에서는 PPARG (Seed), CYP19A1, EGFR, SRD5A2, ESR1, IL6, SRD5A1, MMP9, CYP17A1, HSD3B1, 방풍의 경우 PPARG (Seed), ESR1, FASN, TLR4, MMP9, EGFR가 주요 클러스터를 구성하는 노드로 확인되었다 (Table 6)(Figure 8). 형개의 주요 클러스터에 포함된 SRD5A2, SRD5A1, CYP17A1, CYP19A1, HSD3B1은 콜레스테롤로부터 DHT로 이어지는 안드로겐 생성, 흡수, 전환 (APUC) 과정에 관여하는 효소들로, 피지샘 활성 조절에 영향을 미칠 수 있다^{61,62}). 5 α -환원효소 (5 α R)에 해당하는 SRD5A1와 SRD5A2는 테스토스테론을 보다 강력한 안드로겐인 DHT로 전환하는데, 여드름이 호발하는 피부에서 5 α R 효소계의 활성 증가가 관찰된

다는 보고가 있어 잠재적 치료 표적 중 하나로 고려될 수 있다⁶³). 피지샘 기능 및 활성에 영향을 미치는 것으로 알려진 CYP 및 HSD3B 유전자 계열은 여드름과의 연관성이 반복적으로 보고되어온 대표적 유전자군이다. 특히 피지샘에서 발현되는 type 1 3 β -HSD는 국소 안드로겐 농도를 조절해 피지 분비를 결정하는 핵심 전환 효소로, HSD3B1 유전자가 여드름 감수성 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다^{61,64}). 마지막으로 Interleukin (IL)-6는 T 림프구의 증식 및 분화를 촉진하고, 급성 염증 반응, ECM 침착 조절, 그리고 *C. acnes*에 대한 면역 반응에 관여하는 염증성 사이토카인으로, 여드름 병태생리에 중요한 역할을 하는 인자 중 하나로 여겨진다⁶⁵). 다음으로, 방풍의 주요 클러스터 중 TLR4는 각질·피지 세포에서 발현되는데, 특히 *C. acnes*의 자극 시 NF- κ B 신호전달을 활성화하고 IL-1 β , IL-6, IL-8 및 TNF- α 등의 염증성 사이토카인 방출을 유도해 염증 반응이 시작되는 것으로 알려져 있다^{66,67}). 한편 FASN은 피지샘에서 지방산 합성을 촉진하는 핵심 효소로, 이를 억제하면 과도한 피지 생성과 모공 폐쇄를 줄일 수 있다. 피지 감소를 통해 간접적으로 염증을 억제하고, NF- κ B 등의 경로 통한 염증 반응 조절에도 관여해, FASN 억제제가 여드름 치료에 잠재력이 있음이 보고된 바 있다⁶⁸).

핵심 표적의 생체 내 기능을 종합한 결과, 형개와 방풍이 피지샘 분화 및 증식 억제, 염증 반응 완화, 호르몬 신호전달 조절, 지질 대사 정상화를 통해 여드름의 다면적 병태생리에 복합적으로 작용할 것으로 추론하였다. 또한 형개와 방풍 각각의 주요 클러스터를 분석하여, 형개는 스테로이드 합성 및 호르몬 기반의 여드름 치료 잠재력을 가지고, 방풍은 피지 생성과 선천 면역을 통한 염증 조절을 핵심 치료 기전으로 할 가능성이 클 것으로 예측되었다. 이러한 특성은 형개의 해표산풍 (解表散風) 작용과 방풍의 거풍승습 (祛風勝濕) 효능과 상응하여, 풍열 (風熱) 혹은 습열 (濕熱)로 인한 피부의 울체와 창양 (瘡瘍)을 완화하는 기전적 근거로 해석될 수 있다⁵⁹).

이전 과정에서 도출된 공통 표적을 대상으로 Enrichr를 활용해 GO 기능 예측과 KEGG 경로 분석을 수행함으로써 그 생물학적 의미를 파악하고자 하였다 (Figure 8, 9). Adjusted P-value를 적용해 다중 비교로 인한 통계적 오류 (false positive)를 보정하였으나, 'Bladder cancer', 'Non-small cell lung cancer', 'Hepatitis B' 및 'Amyloid-beta metabolic process', 'Response to Amyloid-beta' 등 실제

여드름의 생리·병리와 관련도가 낮은 GO/KEGG term 이 다수 포함된 것으로 나타났다. 이는 GO/KEGG term 간 중첩이 높고 단일 유전자가 여러 질환 또는 경로에 공통적으로 포함되어 암, 감염 등의 특정 경로가 과대 검출되는 것이므로, 여드름의 생리 및 병리와 무관한 항목은 결과 해석에서 배제하였다⁶⁹. 우선 주요 경로로 Steroid hormone biosynthesis (adjusted P-value= 3.02×10^{-7})와 Notch signaling pathway (adjusted P-value= 1.28×10^{-5}), Estrogen signaling pathway (adjusted P-value= 2.14×10^{-4}) 등 호르몬 대사 및 피지샘 발달 관련 경로들이 최상위에 도출되었다. 안드로젠은 여드름의 병태생리에서 핵심적인 역할을 하는 호르몬으로, 특히 DHT가 AR을 자극하며 피지샘의 분화와 피지 생성을 촉진한다⁷⁰. 본 연구에서 Aromatase, aryl hydrocarbon hydroxylase, hydroxysteroid dehydrogenase 및 5 α -reductase 등 다수의 유전자 (CYP19A1, CYP11A1, HSD11B1, SRD5A1, SRD5A2)가 Steroid hormone biosynthesis 경로에 포함된 것은 이러한 기전을 뒷받침한다. 에스트로젠은 피지샘에서 안드로젠 작용을 직접 길항하거나 생식샘에서 안드로젠 생성 억제 및 피지샘 성장·지질 합성 억제 유전자를 조절하는 방식으로 피지 생성과 염증을 감소시킨다⁷⁰. 따라서 MMP2, ESR1, MMP9, EGFR가 포함된 Estrogen signaling pathway가 유의한 경로에 포함되었을 것으로 예측된다. 한편 PI3K-AKT pathway의 활성화는 FoxO 활성을 억제해 지방 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 피지 세포의 FoxO1은 안드로젠 수용체 관련 주요 전사인자인 SREBP-1을 조절하므로 이러한 신호 축은 여드름 발병에 관여하는 핵심 기전 중 하나로 해석될 수 있다^{71,72}.

Notch signaling pathway는 표피 분화와 모낭·피지샘 유지에 필수적인 신호 경로로, 염증 반응 조절에도 관여하는 것으로 알려져 있다^{73,74}. 연관 유전자인 PSENEN, NCSTN, PSEN1은 γ -secretase 복합체의 필수 소단위체로, Notch 수용체에 대한 막 내 절단을 통해 하위 유전자 발현을 조절한다. 실제 γ -secretase 결핍 마우스에서 피지샘이 정상적으로 형성되지 않고, 털피지샘 단위 대신 표피낭종이 발생한 것으로 보고된 바 있다^{75,76}. Th17 cell differentiation과 핵심 상위 조절 경로인 JAK-STAT signaling pathway의 도출은 *C. acnes* 자극에 의한 Th17 축 과활성화와 IL-17·IL-22 과발현이 호중구 모집과 염증 증폭을 주도하는 여드름의 적응 면역 반응을 반영한다⁷⁷. 또한 Th1 and Th2 cell differentiation 경로는 병변 초기 단계에서 Th1 (IFN- γ) 반응

이 활성화되고, Th17 반응을 보완하는 Th2의 면역 반응은 상대적으로 미약하게 관여함을 시사한다^{78,79}. 마지막으로 Lipid and atherosclerosis가 유의한 경로로 도출된 것은 여드름이 피지 과다에 따른 지질 축적·호중구·대식세포 침윤-거품세포 (foam cell) 형성 등 죽상경화증과 주요 병리적 요소를 공유하기 때문으로 해석된다. 이는 여드름이 단순한 피부 질환이 아닌 지질 대사 이상과 면역 염증 반응이 결합된 복합 염증성 질환임을 시사한다⁸⁰. 공통 표적 유전자 세트의 농축 분석에서 호르몬 대사, 피지샘 분화, 면역 조절, 지질 대사 경로가 복합적으로 도출된 것은 형개와 방풍이 여드름의 다면적 병태생리에 통합적으로 작용할 수 있음을 시사하며, 이는 여드름 치료에서 의미 있는 약대로 해석될 수 있다.

다음으로 여드름과 형개, 여드름과 방풍 간 공통 표적의 PPI 네트워크에서 주요 클러스터를 대상으로 ClueGO 풍부도 분석을 수행하고 여드름 연관 경로를 비교하였다 (Figure 10). 마찬가지로 여드름과 생물학적 관련성이 낮은 경로는 제외하였다. 형개와 방풍 모두에서 여드름 관련 주요 클러스터가 regulation of gene silencing by RNA에 주로 농축되었는데, 이는 RNA 매개 유전자 발현 조절이 여드름 병태생리에서 중요한 조절 기전 중 하나일 가능성을 시사한다. 실제 miR-223, miR-21, miR-150 등은 모두 염증성 사이토카인 변화가 동반되는 다양한 질환과의 관련성이 보고된 바 있는데, 특히 여드름 병변 및 흉터에 취약한 환자의 피부에서 유의하게 과발현되어있는 것으로 나타났다⁸¹. 이러한 점을 종합하면, RNA 매개 유전자 침묵 경로는 여드름의 면역·대사 네트워크에 관여하는 잠재적 치료 표적 계층으로 해석될 수 있다. 한편 형개의 다음 주요 기능으로 androgen metabolic process (38.71%)가 도출되었다. 이는 CYP17A1에 의한 안드로젠 전구체 생합성, CYP19A1의 안드로젠-에스트로젠 균형 조절, 그리고 SRD5A1·SRD5A2의 DHT 생성 증가와 같은 경로가 형개의 작용 기전과 연관될 가능성을 뒷받침한다. 이러한 변화는 피지 분비 조절과 관련된 여드름의 주요 병태생리와 밀접하게 연관된다. 방풍의 경우 다음으로 wound healing involved in inflammatory response (13.79%)와 cellular response to hypoxia (17.24%) 등의 기능이 확인되었다. Wound healing involved in inflammatory response 경로는 염증성 여드름 병변의 회복 과정에 관여하며, 상처 치유 과정에서 MMP9은 TIMP와 함께 세포 외기질의 재구성을 촉진하는 것으로 알려져 있다⁸². 또

한 cellular response to hypoxia는 여드름 병변 초기에 각 질형성세포 증식에 따른 국소적 저산소 환경이 형성되고, 이로 인해 염증성 사이토카인 생성 및 염증성 병변이 유도되는 과정과 관련이 있는 것으로 추측된다⁸³⁾. 따라서 이러한 연구 결과를 종합했을 때, 형개가 안드로젠 대사 경로에 집중적으로 관여하는 반면, 방풍은 저산소 및 염증 반응 경로, 염증성 병변 이후의 조직 회복에 관여하는 것으로 추측해볼 수 있다.

형개와 방풍의 Herb-Compound-Target-Pathway 네트워크 분석 결과, 핵심 표적과 가장 높은 연결성을 보인 활성 성분으로 5,7-dihydroxy-6,4-dimethoxyflavone, 5,7,4-trihydroxyflavone, luteolin이 도출되었으며, 모두 형개에서 유래한 화합물로 확인되었다 (Figure 11). 이러한 결과는 형개가 핵심 표적과 직접적으로 연결되어 여드름 치료 과정에서 중심적인 역할을 수행할 가능성을 시사한다. 반면 방풍은 핵심 표적과의 직접적 연결성은 상대적으로 낮으나, 네트워크 상에서 주변 조절 위치에 분포하며 여드름 관련 생물학적 환경을 조절하고 형개의 작용을 보조하거나 증폭하는 역할을 수행할 가능성이 있는 것으로 해석된다. 한편, prim-O-glucosylcimifugin과 5-O-methylvisammioside의 경우 중국 약전에서 방풍의 품질 관리를 위한 지표 화합물로 사용되는 두 가지 chromones이지만⁸⁴⁾, 본 연구에서는 Swiss ADME에서 확인되는 GI absorption이 낮은 것으로 나타나 활성 성분의 선별 과정에서 배제되었다. 또한 형개의 지표 성분이자 주요 약리학적 성분으로 알려진 pulegone⁸⁴⁾도 본 연구의 분석에서 제외되었는데, 해당 화합물이 경구 생체이용률 기준은 만족하지만 SwissTargetPrediction에서 예측되는 표적 중 probability가 0.1을 초과하는 항목이 없었기 때문이다.

본 연구는 *in silico* 분석을 통해 형개와 방풍의 작용 기전을 탐색한 연구로, 성분-표적 간 상호작용 예측 결과에 기반하고 있어 실제 생체 내에서 작용 기전을 완전히 설명하기에는 한계가 있다⁸⁵⁾. 이를 보완하기 위해 약재의 구성 화합물에 대한 정보를 크로마토그래피 연구로부터 직접 검토해 제공하는 TM-MC 2.0를 활용하였다. 그러나 관련 논문 수가 적고 구성 성분이 충분히 알려지지 않은 일부 약재의 경우 타 데이터베이스보다 제공되는 화합물 정보가 적을 수 있다⁴⁴⁾. 실제로 기존 Traditional Chinese Medicine (TCM) 데이터베이스를 통합한 HERB 2.0 (<http://47.92.70.12/>)의 경우 형개와 방풍에 대해 각각 218개, 213개의 화합물이 검색되는 것에 반해, TM-MC 2.0에는 각각 95개, 121개의 화합물

목록이 제공되고 있었다.

또한 SwissADME와 SwissTargetPrediction을 활용해 경구 투여를 전제로 두 본초의 생체 내 작용을 분석하였기 때문에, 국소 도포 등 다른 투여 경로에서 활성은 반영하지 못하였다. 따라서, prim-O-glucosylcimifugin 및 pulegone과 같이 임상적으로 중요성이 보고된 성분이라 하더라도, 본 연구의 분석 조건에서는 네트워크에 포함되지 않았다. 이는 해당 성분의 약리학적 중요성을 부정하는 것이 아니며, 향후 다양한 투여 경로를 고려한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다. 한편 표적의 기능적 풍부도 분석 과정에서 여드름과 생물학적 연관성이 낮은 경로는 제외하고 연구 대상 한약재의 작용 기전을 분석하였다. 또한 관련 분야의 선행 연구와 근거 문헌을 제시하였으나, GO 및 KEGG 경로 분석과 마찬가지로 데이터 선별 과정이나 검색 기준 설정 과정에서 연구자의 판단이 개입되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 아울러 여러 데이터베이스를 동시에 활용하는 과정에서 일부 정보가 누락되었을 가능성도 존재한다. 실제 방풍의 경우 새로 식별되어 PubChem에서 검색되지 않는 다수의 화합물이 분석에서 배제되었고, 이외에도 생체이용률 관련 정보가 충분히 밝혀지지 않았거나 공통 표적과 연결되지 않는 성분들이 분석 대상에서 배제되었다. 마지막으로 여드름 다빈도 처방인 청상방풍탕(淸上防風湯)의 구성 본초 중 발산풍한약(發散風寒藥)에 해당하는 형개와 방풍을 우선적으로 분석하였으나, 복합 처방이 주를 이루는 실제 한의약 임상 환경에 본 연구 결과를 그대로 적용하기에는 어려운 점이 있다. 따라서 향후 실제 임상에서 사용 빈도가 높은 처방을 활용해 High Performance Liquid Chromatography 기반 성분 분석과 *in vivo* -*in vitro* 연구를 병행하여 분석 결과를 검증할 필요가 있다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 복잡한 여드름의 병태생리를 고려한 한약 치료 전략에서 형개와 방풍 약대의 임상적 활용 가능성을 제시하였다는 점에서 의의가 있다. 특히 기존 여드름의 약물치료와는 차별화된 다중 성분, 다중 표적 및 다중 경로의 한약 치료 패러다임에서 두 본초의 잠재적 작용 기전과 처방 구성의 방향성을 제시하였다. 따라서 본 연구 결과는 여드름에 대한 임상 다빈도 처방의 치료 기전 탐색을 위한 기초 자료로 활용될 수 있으며, 향후 실험적, 임상적 검증을 병행한 추가 연구가 시행된다면 더욱 정밀한 기전 규명이 가능할 것으로 기대된다.

V. Conclusion

본 연구는 네트워크 약리학적 분석을 통해 형개와 방풍의 여드름에 대한 생체 내 작용 기전을 예측하였다. 잠재적 치료 표적과 연관된 기능 및 경로를 해석하고, 두 약재의 생물학적 의미를 비교 분석하여 도출된 결론은 다음과 같다.

1. 형개와 방풍은 호르몬 대사, 피지샘 분화, 면역 조절 및 지질 대사 경로에 관여하는 것으로 예측되어, 여드름의 다면적 병태생리에 대응하는 한약 치료 전략으로의 활용 가능성이 높다.
2. 형개의 주요 클러스터는 안드로겐 대사 과정과 높은 연관을 보였으며, 스테로이드 합성·전환 경로 및 피지 생성 조절에 보다 비중이 큰 것으로 나타났다.
3. 방풍은 여드름과 관련하여 염증 반응 및 염증 이후의 조직 회복, 저산소 반응 등의 경로에 관여하는 것으로 나타났다.

VI. Acknowledgment

본 연구는 2026년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

VII. References

1. Ryguła I, Pikiewicz W, Kaminiow K. Impact of diet and nutrition in patients with acne vulgaris. *Nutrients*. 2024;16(10):1476 doi: 10.3390/nu16101476
2. Kim HJ, Kim YH. Exploring acne treatments: from pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5302. doi: 10.3390/ijms25105302
3. American Academy of Dermatology Association. Skin Conditions by the Numbers: Acne; 2025 [updated 2025 2 Nov, cited 2026 19 Jan]. Available from: <https://www.aad.org/media/stats-numbers>
4. Zaenglein AL, Nelson AM, Lalor LEB. 36 Acne Vulgaris. In: Bologna JL, editor. *Dermatology*. Amsterdam: Elsevier. 2025:592-609.
5. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012;379(9813):361-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8
6. Layton AM, Ravenscroft J. Adolescent acne vulgaris: current and emerging treatments. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(2):136-44. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00314-5
7. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. [Updated 2023 Aug 17]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
8. Marcadante KJ, Kliegman RM, Schuh AM. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 9th ed. New York:Elsevier Inc. 2023:737-8.
9. Park KY. Pharmacological treatment options for acne. *J Korean Med Assoc*. 2018;61(11):680-6. doi: 10.5124/jkma.2018.61.11.680
10. Lai J, Barbieri JS. Acne relapse and isotretinoin retreatment in patients with acne. *JAMA Dermatol*. 2025;161(4):367-74. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.5416
11. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE, Leyden JJ, Reynolds RV, Silverberg NB, Gold LFS, Tollefson MM, Weiss JS, Dolan NC, Sagan AA, Stern M, Boyer KM, Bhusahn R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-73. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
12. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, Mancini AJ, Orlow SJ. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 3:S163-86. doi: 10.1542/peds.2013-0490B
13. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *JAMA*. 2021;326(20):2055-67. doi: 10.1001/jama.2021.17633.
14. Cho SB. Acne treatment also needs to be customized

- to the patient... Non-pharmacological treatments are also recommended for increased effectiveness [Internet]. Seoul: Health Trend; c2013 [updated 2025 Jul 10; cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://www.k-health.com/news/articleView.html?idxno=82882>
15. Herbology Textbook Committee for Nationwide School of Korean Medicine Complilation. Herbology. Seoul: Yeongrimsa. 2020:160-4.
 16. Yu L, Wang Z, Wu Z, He M, Zeng N. Research progress on the medicinal pair Jingjie-Fangfeng. *Chin J Pharmacol Clin Chin Med*. 2013;29(5):150-5. doi:10.13412/j.cnki.zyyl.2013.05.050
 17. Herbal Medicine up-to-date [Internet]. Seoul: Korean Medicine Convergence Research Information Center [cited 2025 Nov 24]. Available from: https://www.km-cric.com/database/herb_search
 18. Gao JW, Zhan Ym Wang YH, Zhao SJ, Han ZM. Advances in phytochemistry and modern pharmacology of *Saposhnikovia Divaricata* (Turcz.) Schischk. *Chin J Intergr Med*. 2023;29:1033-44. doi: 10.1007/s11655-023-3746-5
 19. Zhao X, Zhou M. Review on chemical constituents of *Schizonepeta tenuifolia* Briq. and their pharmacological effects. *Molecules*. 2022;27(16):5249. doi: 10.3390/molecules27165249
 20. Lee HL. A network pharmacology-based study to explore the potential mechanism of *Saposhnikovia Radix* for acne [dissertation]. [Seoul]:Kyung Hee University. 2023: 1-32.
 21. Li R, Li Q, Ji Q. Molecular targeted study in tumors: From western medicine to active ingredients of traditional Chinese medicine. *Biomed Pharmacother*. 2020;121:109624. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109624
 22. Lee WY, Kim CE, Lee CY. A novel method to investigating Korean medicine theory : Drug-centered approach employing network pharmacology. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2021;35(5):125-31. doi: 10.15188/kjopp.2021.10.35.5.125
 23. Roskoski R. Rule of five violations among the FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacol Res*. 2023;191:106774. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106774
 24. Singh R, Bhardwaj VK, Purohit R. Inhibition of non-structural protein 15 of SARS-CoV-2 by golden spice: A computational insight. *Cell Biochem Funct*. 2022; 40(8):926-34. doi: 10.1002/cbf.3753
 25. Ertl P, Rohde B, Selzer P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J Med Chem*. 2000;43:3714-7. doi: 10.1021/jm000942e
 26. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*. 2016;11(11):1117-21. doi: 10.1002/cmdc.201600182
 27. Rampogu S. Structure-based pharmacophore modeling, molecular docking and ADMET analysis to discover potential hMPV inhibitors. *In Silico Research Biomed*. 2025;1:100031. doi: 10.1016/j.insi.2025.100031
 28. Martin YC. A bioavailability score. *J Med Chem*. 2005;48(9):3164-70. doi: 10.1021/jm0492002
 29. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(W1):W357-64. doi: 10.1093/nar/gkz382
 30. Lv Q, Wu X, Guan Y, Lin J, Sun Y, Hu M, Xiao P, He C, Jiang B. Integration of network pharmacology, transcriptomics and molecular docking reveals two novel hypoglycemic components in snow chrysanthemum. *Biomed Pharmacother*. 2023;163:114818. doi:10.1016/j.biopha.2023.114818
 31. Lee SH. Exploring the antidepressant mechanisms of *Coptidis Rhizoma* via a network pharmacology approach: focusing on neurotransmitter, neuroplasticity, and inflammation. *J Korean Med*. 2025;46(3):28-44. doi: 10.13048/jkm.25032
 32. Yan Y, Shi H, Li Y, Wan X, Li J, Wang L. Mechanism of *Rhizoma Chuanxiong* for the treatment of diabetic kidney disease based on network pharmacology. *Ren Fail*. 2025;47(1):2524528. doi: 10.1080/0886022X.2025.2524528
 33. Tuo Y, Lu X, Tao F, Tukhvatshin M, Xiang F, Wang X, Shi Y, Lin J, Hu Y. The potential mechanisms of catechins in tea for anti-hypertension: an integration of network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation. *Foods*. 2024;13(17):2685. doi: 10.3390/foods13172685

34. Zhang L, Huang Y, Zhu W. The therapeutic mechanisms of Huayu Quban Capsule in treating acne vulgaris are uncovered through network pharmacology and molecular docking. *J Cosmet Dermatol.* 2024;24(1):e16632. doi: 10.1111/jocd.16632
35. An Jun, Chen P, Li X, Li X, Peng F. Identification of potential hub genes and biological mechanism in rheumatoid arthritis and non-small cell lung cancer via integrated bioinformatics analysis. *Transl Oncol.* 2024; 45:101964. doi: 10.1016/j.tranon.2024.101964
36. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou K, Mehryary F, Hachilif R, Gable AL, Fang T, Doncheva NT, Pyysalo S, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. 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):D638-46. doi: 10.1093/nar/gkac1000
37. Huang X, Bajpai AK, Sun J, Xu F, Lu L, Yousefi S. A new gene-scoring method for uncovering novel glaucoma-related genes using non-negative matrix factorization based on RNA-seq data. *Front Genet.* 2023;14: 1204909. doi: 10.3389/fgene.2023.1204909
38. Shaji SK, Sunilkumar D, Mahalakshmi NV, Kumar GB, Nair BG. Analysis of microarray data for identification of key microRNA signatures in glioblastoma multiforme. *Oncol Lett.* 2019;18(2):1938-48. doi: 10.3892/ol.2019.10521
39. Li H, Liang J, Li P, Li X, Liu Q, Yang S, Zhang C, Liu S, He Y, Tan C. *Schizonepeta tenuifolia* Briq-Saposhnikovia divaricata decoction alleviates atopic dermatitis via downregulating macrophage TRPV1. *Front Pharmacol.* 2024;15:1413513. doi: 10.3389/fphar.2024.1413513
40. Huang XC, Zhu MF. Representative clinical cases of Professor Zhu Mingfang using Xiaofeng San in the treatment of dermatological diseases. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med.* 2020;41(5):1-3. doi: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.2020.05.00
41. Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K, Shimada-Omori R, Kaminaka C, Kurokawa I, Kono T, Kobayashi M, Tanioka M, Furukawa F, Furumura M, Yamasaki O, Yamasaki K, Yamamoto Y, Miyachi Y, Kawashima M. Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. *J Dermatol.* 2018;45(8):898-935. doi: 10.1111/1346-8138.14355
42. Cho EC, Kim KS. A review on acne treatment in Korean medicine by analyzing case studies with herbal medicine treatment. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2018;31(4):65-82. doi: 10.6114/jkood.2018.31.4.65
43. Kim SK, Nam SJ, Jang H, Kim A, Lee JJ. TM-MC: a database of medicinal materials and chemical compounds in northeast Asian traditional medicine. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:218. doi: 10.1186/s12906-015-0758-5
44. Kim SK, Lee MK, Jang H, Lee JJ, Lee SH, Jang YJ, Jang HC, Kim A. TM-MC 2.0: an enhanced chemical database of medicinal materials in Northeast Asian traditional medicine. *BMC Complement Med Ther.* 2024;24: 40. doi: 10.1186/s12906-023-04331-y
45. Tang L, Gao J, Li X, Cao X, Zhou B. Molecular mechanisms of Luteolin against atopic dermatitis based on network pharmacology and in vivo experimental validation. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:4205-21. doi: 10.2147/DDDT.S387893
46. Khan SA. Network pharmacology and in silico analysis reveal *Kochia fructus* as a potential therapeutic against atopic dermatitis through immunomodulatory pathway interactions. *PLoS One.* 2025;20(4):e0320818. doi: 10.1371/journal.pone.0320818
47. Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):41-9. doi: 10.4161/derm.3.1.13900
48. Targets for Acne [Internet]. New York: Ace Therapeutics; 2025 [cited 2025 Nov 25]. Available from: <https://www.ace-therapeutics.com/acne/targets-for-acne.html>
49. Lai JJ, Lai KP, Chuang KH, Chang P, Yu IC, Lin WJ, Chang C. Monocyte/macrophage androgen receptor suppresses cutaneous wound healing in mice by enhancing local TNF- α expression. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3739-51. doi: 10.1172/JCI39335.
50. Zhang Y, Yang Y, Yang L, Meng F, Mu Y, Yuan Y, Zhang Y. The role of PPARs family members in acne. *J Dermatol Sci.* 2025;119(1):3-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2025.04.003

51. Dahalhoff M, Camera E, Ludovici M, Picardo M, Muller U, Leonhardt H, Zouboulis CC, Schneider MR. EGFR/ERBB receptors differentially modulate sebaceous lipogenesis. *FEBS Letters*. 2015;589(12):1376-82. doi: 10.1016/j.febslet.2015.04.003
52. Kim JM, Choo JE, Lee HJ, Kim KN, Chang SE. Epidermal growth factor attenuated the expression of inflammatory cytokines in human epidermal keratinocyte exposed to *Propionibacterium acnes*. *Ann Dermatol*. 2018;30(1):54. doi: 10.5021/ad.2018.30.1.54
53. Mascia F, Lam G, Keith C, Garber C, Steinberg SM, Kohn E, Yuspa SH. Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy. *Sci Transl Med*. 2013;5(199):199ra110. doi: 10.1126/scitranslmed.3005773
54. Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Itoh E, Kido-Nakahara M, Nakanishi Y, Furue M. Changes in sebum levels and the development of acneiform rash in patients with non-small cell lung cancer after treatment with EGFR inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2015;8:259-63 doi: 10.2147/OTT.S76860
55. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, Dreno B. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *British J Dermatol*. 2005;153(6):1105-13. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x
56. Hammam M, Alhelbawy N, Mahmoud SH. Matrix metalloproteinase-9 in the blood of acne patients: The possible use of matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of acne severity. *Menoufia Med J*. 2020;33(3):1055-8. doi: 10.4103/mmj.mmj_98_19
57. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, Fimmel S, Gouvousis P, Herwig R, Lehrach H, Zouboulis CC, Karakiulakis G. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2005;125(4):673-84. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23848.x
58. Emanuele E, Bertona M, Altabas K, Altabas V, Alessandrini G. Anti-inflammatory effects of a topical preparation containing nicotinamide, retinol, and 7-dehydrocholesterol in patients with acne: a gene expression study. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2012;5:33-7. doi: 10.2147/CCID.S29537
59. Abdelkader HA, Amin I, Rashed LA, Samir M, Ezzat M. Histone deacetylase 1 in patients with alopecia areata and acne vulgaris: An epigenetic alteration. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):e138-41. doi: 10.1111/ajd.13784
60. Bahloul RM, Abdelgaber S, El Arman MM, Ismael AF. Evaluation of serum level of histone deacetylase 1 enzyme in patients with acne vulgaris. *Egypt J Hosp Med*. 2024;96:3169-73. doi: 10.21608/ejhm.2024.380507
61. Heng AHS, Say YH, Sio YY, Ng YT, Chew FT. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genomics*. 2021;14(1):103. doi: 10.1186/s12920-021-00953-8
62. Bergom HE, Boytim E, McSweeney S, Sadeghipour N, Elliott A, Passow R, Toye E, Li X, Likasitwatanakul P, Geynisman DM, Dehm SM, Halabi S, Sharifi N, Antonarakis ES, Ryan CJ, Hwang J. Androgen production, uptake, and conversion (APUC) genes define prostate cancer patients with distinct clinical outcomes. *JCI insight*. 2024;9(20):e183158. doi: 10.1172/jci.insight.183158
63. Azzouni F, Godoy A Li Y, Mohler J. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2011;2012(1):530121. doi: 10.1155/2012/530121
64. Yang XY, Wu WJ, Yang C, He JD, Yang Z, He Li. Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in southwestern Han Chinese. *Dermatology*. 2013;227(3):202-8. doi: 10.1159/000353581
65. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:878-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
66. Torocsik D, Kovacs D, Poliska S., Szentkereszty-Kovacs Z, Lovaszi M, Hegyi K, Szegedi A, Zouboulis CC, Stahle M. Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid a as a marker for activated sebaceous glands. *PLoS ONE*. 2018;13:e0198323. doi: 10.1371/journal.pone.0198323
67. Noh HH, Shin SH, Roh YJ, Moon NJ, Seo SJ, Park KY. Particulate matter increases *Cutibacterium acnes*-in-

- duced inflammation in human epidermal keratinocytes via the TLR4/NF- κ B Pathway. *PLoS ONE*. 2022;17:e0268595. doi: 10.1371/journal.pone.0268595
68. Ju R, Ying Y, Zhou Q, Cao Y. Exploring genetic drug targets in acne vulgaris: a comprehensive proteome-wide Mendelian randomization study. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(12):4223-9. doi: 10.1111/jocd.16567
69. Yan Y, Shi H, Li Y, Wan X, Li J, Wang L. Mechanism of *Rhizoma Chuanxiong* for the treatment of diabetic kidney disease based on network pharmacology. *Ren Fail*. 2025;47(1):2524528. doi: 10.1080/0886022X.2025.2524528
70. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol*. 2004;123(1):1-12. doi: 10.1111/j.1523-1747.2004.t01-2-.x
71. Melnik BC. Acne vulgaris: an inflammasomopathy of the sebaceous follicle induced by deviated FoxO1/mTORC1 signaling. *Br J Dermatol*. 2016;176(6):1186-8. doi: 10.1111/bjd.14564, 2-s2.0-84975132611
72. Melnik, BC. Acne transcriptomics: fundamentals of acne pathogenesis and isotretinoin treatment. *Cells*. 2023;12(22):2600. doi: 10.3390/cells12222600
73. Abidi SNF, Chan S, Seidel K, Lafkas D, Vermeulen L, Peale F, Siebel CW. The Jag2/Notch1 signaling axis promotes sebaceous gland differentiation and controls progenitor proliferation. *Elife*. 2024;13:RP98747. doi: 10.7554/eLife.98747
74. de Avila MJR, Lopez-Lopez S, Garcia-Blazquez A, Ruiz-Garcia A, Gonzalez-Gomez MJ, Nueda ML, Baladron V, Perez-Roger I, Poch E, Ballester-Lurbe B, Garcia-Ramirez JJ, Monsalve EM, Diaz-Guerra MJM. RND3 potentiates proinflammatory activation through NOTCH Signaling in activated macrophages. *J Immunol Res*. 2024;2024:2264799. doi: 10.1155/2024/2264799
75. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, Barker JNWN, Trembath RC. PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (acne inversa). *J Invest Dermatol*. 2011;131(7):1568-70. doi: 10.1038/jid.2011.42
76. Pan Y, Lin MH, Tian X, Cheng HT, Grیدهley T, Shen J, Kopan R. γ -Secretase functions through notch signaling to maintain skin appendages but is not required for their patterning or initial morphogenesis. *Dev Cell*. 2004;7(5):731-43. doi: 10.1016/j.devcel.2004.09.014
77. Sardana K, Verma G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian J Dermatol*. 2017;62(4):392-4. doi: 10.4103/ijid.IJD_483_16
78. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, Elashoff D, Garban HJ, Kim J. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin a and vitamin d. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):366-73. doi: 10.1038/jid.2013.33
79. Kelhala HL, Palatsi R, Fyhrquist N, Lehtimäki S, Vayrynen JP, Kallioinen M, Kubin ME, Greco D, Tasanen K, Alenius H, Bertino B, Carlavan I, Mehul B, Deret S, Reiniche P, Martel P, Marty C, Blume-Peytavi U, Lauerma A, Voegel JJ. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105238. doi: 10.1371/journal.pone.0105238
80. Jiang H, Li C. Common pathogenesis of acne vulgaris and atherosclerosis. *Inflammation*. 2019;42(1):1-5. doi: 10.1007/s10753-018-0863-y
81. Ghumra W, Lee N, Whitehouse H, Bhutani R, Lagos D, Layton AM. MicroRNAs as biomarkers of atrophic scarring in acne: a cross-sectional analysis of 41 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2021;48(8):1495-503. doi: 10.1111/ced.14792
82. Mahmoud NN, Hamad K, Shubitini AA, Juma S, Sharifi S, Gould S, Mahmoudi M. Investigating inflammatory markers in wound healing: understanding implications and identifying artifacts. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024;7(1):18-27. doi: 10.1021/acsptsci.3c00336
83. Danby FW. Ductal hypoxia in acne: is it the missing link between comedogenesis and inflammation? *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):948-9. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.029
84. State Commission of Chinese Pharmacopoeia. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, 2015 ed. Beijing:China Chemical Industry Press. 2015:404-5.
85. Park MK, Lee SH. Comparative Study of characteristics of network pharmacology databases used in Korean medicine : mainly with representative scenarios. *J Physicol & Pathol Korean Med*. 2024;38(5):129-37. doi: 10.15188/kjopp.2024.10.38.5.129.

Appendix 1. List of Abbreviation

Abbreviation	Full name
BOILED-Egg	Brain Or Intestinal EstimateD permeation method
CREB	cAMP response element-binding protein
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
InChIKey	International Chemical Identifier Key
JAK-STAT	Janus kinase-signal transducer and activator of transcription
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MlogP	logP calculated by the Moriguchi method
NF-kB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NLRP3	Nucleotide-binding domain, Leucine-rich repeat (LRR)-containing, Pyrin domain-containing protein 3
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RNA	Ribonucleic acid
SMILES	Simplified Molecular Input Line Entry System
SREBPs	Sterol Regulatory Element Binding Proteins
STRING	Search Tool for the Retrieval of the Interacting Genes
Th17	T helper 17 cells
Th1/Th2	Type 1 helper T cell/type 2 helper T cell
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPSA	Topological polar surface area