

引用:李嘉惠,雷金敏,沈新敏,章慧.基于网络药理学及实验探讨益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的作用机制[J].中医药导报,2025,31(5):51-55,79.

基于网络药理学及实验探讨益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的作用机制^{*}

李嘉惠¹,雷金敏¹,沈新敏¹,章慧²

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南省肿瘤医院,湖南长沙 410031)

[摘要] 目的:运用网络药理学技术预测益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的作用机制及核心靶点,并通过实验验证益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的机制。方法:使用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、中医药百科全书(ETCM)数据库筛选益气活血消肿汤中药物活性成分及靶点,GeneCards、OMIM数据库获得疾病靶点,取交集后获得益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的靶点,通过String数据库构建蛋白质相互作用网络,用Metascape数据库对作用靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,根据富集分析的结果进行实验验证。取7周龄SPF级C57BL/6J小鼠24只,随机分为模型组、中药组、西药组,每组8只。构建鼠尾淋巴水肿模型,造模成功后,开始予药物灌胃干预,模型组予0.9%氯化钠溶液,中药组予益气活血消肿汤,西药组予地奥司明片,连续灌胃21 d后,检测血清中白介素-1(IL-1)、 γ 干扰素(INF- γ)、IL-4、IL-10含量,对鼠尾组织进行HE染色及Masson染色分析。结果:网络药理学筛选出益气活血消肿汤的有效活性成分85个,药物和疾病的共同靶点64个,经拓扑分析,得到20个核心靶点,GO富集分析共得到1 454个条目,KEGG分析得到162个条目。动物实验结果显示,益气活血消肿汤可降低小鼠血清中IL-4、IL-10水平,提高IFN- γ 、IL-2的水平,减少小鼠尾皮下组织厚度及皮下组织中胶原沉积,减轻皮下组织纤维化。结论:益气活血消肿汤可通过降低血清中IL-4、IL-10水平,提高IFN- γ 、IL-2的水平,抑制Th2细胞分化,起到治疗乳腺癌术后淋巴水肿的作用。

[关键词] 乳腺癌术后;淋巴水肿;益气活血消肿汤;网络药理学;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)05-0051-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.05.009

Exploring the Mechanism of Yiqi Huoxue Xiaozhong Decoction (益气活血消肿汤) in the Treatment of Postoperative Breast Cancer-Related Lymphedema Based on Network Pharmacology and Experiment

LI Jiahui¹, LEI Jinmin¹, SHEN Xinmin¹, ZHANG Hui²

(1.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China;

2.Hunan Cancer Hospital, Changsha Hunan 410031, China)

[Abstract] Objective: To predict the mechanism and core target of Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction in the treatment of postoperative breast cancer-related lymphedema with network pharmacology technology, and to verify the mechanism of Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction in the treatment of postoperative breast cancer-related lymphedema through experiments. Methods: Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) and the encyclopedia of traditional Chinese medicine (ETCM) were used to screen the active ingredients and targets of drugs in Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction. GeneCards and OMIM databases were used to obtain disease targets. After intersection, the targets of Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction for the treatment of postoperative breast cancer-related lymphedema were obtained. Protein interaction maps were constructed through String database, and GO and KEGG enrichment analysis was performed on the target with Metascape database. Experimental verification was conducted according to the results of enrichment analysis. Totally 24 SPF grade C57BL/6J mice aged 7 weeks were randomly divided into model group, Chinese medicine group, and western medicine group, with 8 mice in each group. Mouse tail lymphedema model was constructed. After successful modeling, drug gavage intervention was initiated. The model group was given 0.9% physiological saline. The Chinese medicine group was given Yiqi Huoxue

*基金项目:湖南省卫生健康委员会项目(D202319017784)

通信作者:章慧,女,主任医师,研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤

Xiaoxiao decoction, and the western medicine group was given Diosimin tablets. After continuous gavage for 21 days, the levels of IL-2, INF- γ , IL-4, and IL-10 in the serum were detected, and HE staining and Masson staining analysis were performed on the mouse tail tissue. Results: Network pharmacology screened 85 effective active ingredients of Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction, 64 common targets of drugs and diseases, and obtained 20 core targets through topological analysis. GO enrichment analysis obtained a total of 1454 entries, and KEGG analysis obtained 162 entries. Animal experiment results showed that Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction reduced the levels of IL-4 and IL10 in serum, increased the levels of IFN - γ and IL-2, reduced the thickness of subcutaneous tissue in mouse tail, decreased collagen deposition in subcutaneous tissue, and alleviated subcutaneous tissue fibrosis. Conclusion: Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction can reduce the content of IL-4 and IL-10 in serum, increase the content of IFN- γ and IL-2, inhibit the differentiation of Th2 cells, and achieve the effect of treating postoperative breast cancer-related lymphedema.

[Keywords] postoperative breast cancer; lymphedema; Yiqi Huoxue Xiaozhong decoction; network pharmacology; mice

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,据报道^[1],2020年中国女性乳腺癌发病率为59.0/10万。根治手术是目前的主要治疗方式,术后常辅助化疗、放疗、靶向治疗等。随着医疗水平的进步,乳腺癌患者的生存率显著提高,其术后并发症的治疗也得到了更多的关注。乳腺癌术后淋巴水肿(breast cancer-related lymphedema, BCRL)是根治术后最常见的并发症之一^[2],发病率为21.9%^[3],常表现为肢体肿胀、皮肤改变、疼痛、肢体功能障碍等^[4]。现代医学治疗乳腺癌术后淋巴水肿常采用手法淋巴引流、压力治疗、药物治疗、手术治疗等方法,但疗效欠佳^[5]。淋巴水肿属于中医学“水肿”的范畴。乳腺癌患者术后正气不足,脉络受损,耗伤气血,脾胃功能受损,水湿不能运化,泛溢肌肤而成水肿^[6-7]。《金匮要略·水气病脉证并治第十四》云“血不利则为水”^[8]。水肿日久,气血不畅,血停生瘀,瘀血化水,水泛肌肤发为本病^[9-10]。益气活血消肿汤从“血不利则为水”论治乳腺癌术后淋巴水肿,在多年的临床应用中取得了显著疗效。研究^[11]表明,益气活血消肿汤可有效减轻乳腺癌术后淋巴水肿患者的患侧上肢水肿,缓解疼痛,改善临床症状。但益气活血消肿汤的有效成分及作用机制尚不明确,故本文通过网络药理学及动物实验探讨益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的作用机制。

1 网络药理学分析

1.1 益气活血消肿汤相关靶点的获取 在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)(<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和中医药百科全书(ETCM)数据库(<http://www.tcmap.cn/ETCM/index.php/Home/>)以“OB \geq 30%、DL \geq 0.18”为筛选条件^[12],检索黄芪、当归、桂枝、桃仁、红花、薏苡仁、泽泻、桑枝、路路通、丝瓜络、王不留行的中药成分及相关靶点,并通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org>)把靶点统一成基因名。

1.2 乳腺癌术后淋巴水肿疾病基因的获取 以“breast cancer-related lymphedema”为关键词,从OMIM(<https://omim.org/>)和GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库获取乳腺癌术后淋巴水肿相关靶点。

1.3 益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿交集靶点的获取 将益气活血消肿汤相关靶点与乳腺癌术后淋巴水肿靶点导入绘图工具Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/>)绘制

Venny图,得到的交集靶点即为益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的潜在靶点。

1.4 蛋白质相互作用网络(PPI)的构建及核心靶点的筛选 将益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿的交集靶点蛋白导入String数据库,研究生物选择“Homo sapiens”,设置combined score >0.90 ,导出tsv文件,运用Cytoscape 3.7.2绘制PPI网络图。利用CytoHubba插件,选取MCC为最优算法筛选出排名前20的核心靶点^[13]。

1.5 基因本体(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿的交集靶点导入Metascape数据库,对交集靶点进行GO和KEGG通路富集分析,并通过“微生信在线”绘制KEGG通路富集气泡图和GO富集分析图。

2 实验验证

2.1 药物及试剂 益气活血消肿汤^[14](黄芪20 g、当归10 g、桂枝12 g、桃仁10 g、红花6 g、路路通15 g、桑枝15 g、薏苡仁20 g、泽泻10 g、丝瓜络15 g、王不留行10 g)购自湖南省肿瘤医院中药房,由湖南省肿瘤医院易萍副主任药师检验为正品。地奥司明片(南京正大天晴制药有限公司,规格:0.45 g/片,批号:A210806)。

白介素-4(IL-4)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:E20211225-203051M)、IL-10 ELISA试剂盒(批号:E20220217-203075M)、IL-2 ELISA试剂盒(批号:E20211225-203061M)、 γ 干扰素(INF- γ)ELISA试剂盒(批号:E20211225-2030097M)均购自泉州市睿信生物科技有限公司。

2.2 主要仪器 多功能酶标分析仪(深圳市汇松科技发展有限公司,型号:MB-530);切片机(金华市益迪医疗设备有限公司,型号:YD-315);全片扫描仪(匈牙利3DHISTECH公司,型号:Pannoramic MIDI);

2.3 实验动物 SPF级C57BL/6J小鼠,雌性,7周龄,体质量18~20 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK(湘)2021-0002,动物质量合格证号:430727211102957257。小鼠饲养于SPF级动物房,饲养条件为温度(22 \pm 3)℃,相对湿度50%~55%,光暗周期12 h/12 h。实验由湖南省肿瘤医院动物实验伦理委员会批准,实验伦理编号:2022-064。

2.4 建立鼠尾淋巴水肿模型 距离鼠尾根部1.8~2.0 cm处做0.2 cm宽的全层皮肤环切,以离断皮肤中的浅部毛细淋巴管。鼠尾两侧的两条侧静脉各有两条深部淋巴管伴行,结扎后离断。透明贴膜包扎手术切口,24 h后拆除敷料^[14]。术后第7天,鼠尾淋巴水肿明显,造模成功。

2.5 分组及给药 按随机数字表法将24只造模成功的SPF级C57BL/6J小鼠随机分为模型组、中药组、西药组,每组8只。术后第8天开始予以药物灌胃干预,模型组予0.9%氯化钠溶液,中药组予益气活血消肿汤,西药组予地奥司明,给药剂量依据体表面积计算公式换算,益气活血消肿汤18.9 g/(kg·d),地奥司明117 mg/(kg·d),共灌胃21 d,第28天取材。

2.6 观察指标

2.6.1 HE染色、Masson染色观察鼠尾组织 小鼠处死后,距离手术切口0.5~1.0 cm的部分取材,置于4%多聚甲醛中固定24~48 h,固定后切成小段置于10%乙二胺四乙酸二钠(EDTA二钠)中脱钙,37 °C,20~30 d,脱水、包埋、切片。之后行HE染色、Masson染色。

2.6.2 ELISA法检测IL-4、INF-γ、IL-2、IL-10水平 小鼠摘除右眼球取血,离心(4 °C,4 000 r/min,20 min,离心半径10 cm)后取上清液,将上清液按ELISA试剂盒说明书进行加样稀释等操作,并在450 nm波长依次测定各孔吸光度值,经计算后得出各组小鼠血清中IFN-γ、IL-2、IL-10、IL-4的水平。

2.7 统计学方法 用SPSS 21.0统计分析软件对结果进行统计学分析。计量资料若满足正态性及方差齐性,则使用单因素方差分析,否则使用Kruskal-Wallis H检验。若满足方差齐性,组间比较使用LSD法,否则使用Game-Howell法。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 益气活血消肿汤中药物活性成分与靶点的筛选 利用TCMSP和ETCM数据库检索益气活血消肿汤中11味中药,共得到105种药代动力学特征较好的有效成分,其中黄芪20种、当归2种、桂枝7种、桃仁23种、红花22种、路路通4种、桑枝3种、薏苡仁9种、泽泻10种、丝瓜络1种、王不留行4种。去除重复活性成分,共85种。通过有效成分找出对应靶点,经过Uniprot转换、去重后得到核心药物的靶点241个。OMIM和GeneCards数据库获得疾病相关靶点1 068个,与中药复方靶点取交集即得到益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的潜在靶点,共64个。(见图1)

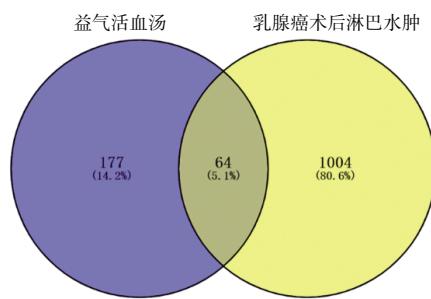
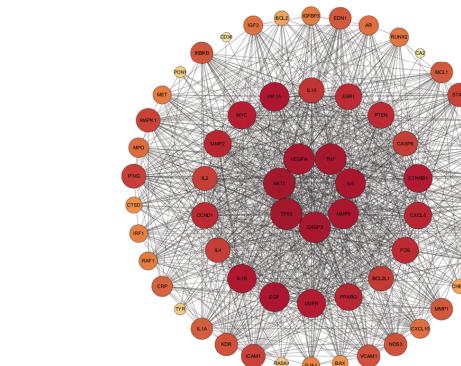


图1 益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿靶点韦恩图

3.2 蛋白质相互作用关系 将筛选出的益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的64个靶点导入String 11.0数据库进行PPI网络分析,剔除2个孤立靶点,得到62个靶点,231条边。

将PPI网络分析后的数据导入Cytoscape 3.7.2软件进行可视化分析,得到益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿疾病靶点PPI网络图。(见图2)



注:圆圈代表交集靶点,横线代表靶点之间的交互作用;圆圈越大,颜色越深,表示靶点贡献度越大。

图2 益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的PPI网络图

在CytoHubba插件拓扑分析中选择MCC算法,筛选出排名前20的核心靶点:IL-6、IL-10、TNF、IL-1B、IL-1A、CXCL8、IL-4、CXCL10、ESR1、HIF1A、FOS、IFNG、MYC、CTNNB1、TP53、MAPK1、CCND1、AKT1、IL-2、VEGFA。通过Cytoscape 3.7.2对排名前20的靶点基因PPI网络进行可视化,颜色越深表明排名越靠前。(见图3)

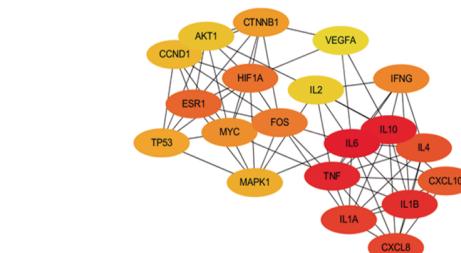


图3 益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿核心靶点PPI图

3.3 GO和KEGG富集分析结果 GO富集分析($P<0.01$)共得到GO条目1 454个,其中生物学过程(biological process, BP)1 309个,主要涉及对脂多糖的反应、炎症反应、细胞对细胞因子刺激的反应、血管生成的调节、细胞因子介导的信号通路等。细胞成分(cellular component, CC)46个,主要涉及膜筏、膜微区、等离子膜筏、Bcl-2家族蛋白复合物、线粒体外膜等。分子功能(molecular function, MF)99个,主要涉及细胞因子受体结合、信号受体调节器活性、细胞因子活性、信号受体激活剂活性、生长因子受体结合、生长因子活性等。选择 P 值排名前10的条目绘制柱形图。(见图4)

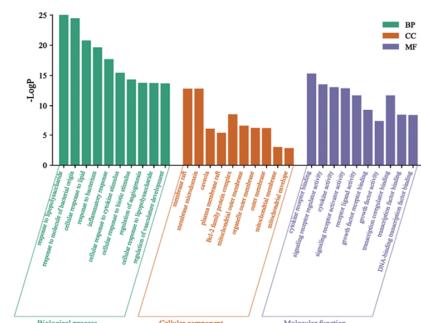
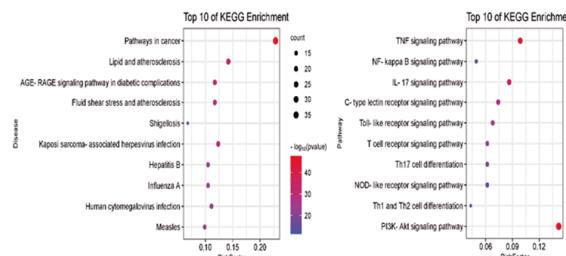


图4 交集靶点的GO富集分析柱形图

通过KEGG通路分析($P<0.01$),得到KEGG条目162个,结果显示,64个基因靶点与癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化、志贺菌病等疾病相关,信号通路多富集在TNF、NF- κ B、IL-17、C型凝集素受体、Toll样受体、T细胞受体、Th17/Th1细胞分化等。筛选KEGG分析排名前10位的疾病及信号通路绘制气泡图。(见图5)



注:圆圈越大,表示富集基因数量越多;颜色越红,表示可信度越高;Rich Factor是目的基因与该通路背景基因的比值。

图5 益气活血消肿汤-乳腺癌术后淋巴水肿交集靶点

KEGG分析气泡图

3.4 鼠尾组织HE染色及Masson染色结果 采用HE染色观察小鼠鼠尾皮下组织厚度。与模型组比较,中药组、西药组小鼠皮下组织厚度均减小,且中药组小鼠皮下组织厚度减小较西药组明显。(见图6)

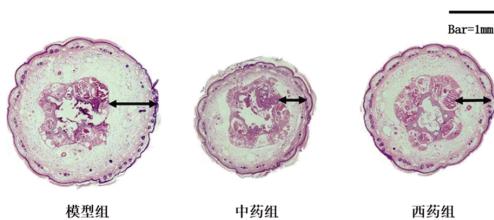


图6 各组鼠尾横截面组织HE染色病理图

采用Masson染色观察小鼠鼠尾皮下组织纤维化程度,并应用ImageJ软件分析蓝染的胶原纤维所占面积比。与模型组比较,中药组、西药组小鼠皮下组织中胶原纤维所占面积比均减少,皮下组织纤维化有所缓解。中药组小鼠皮下组织中胶原纤维所占面积较西药组少,其改善皮下组织纤维化的作用优于西药组。(见图7~8)

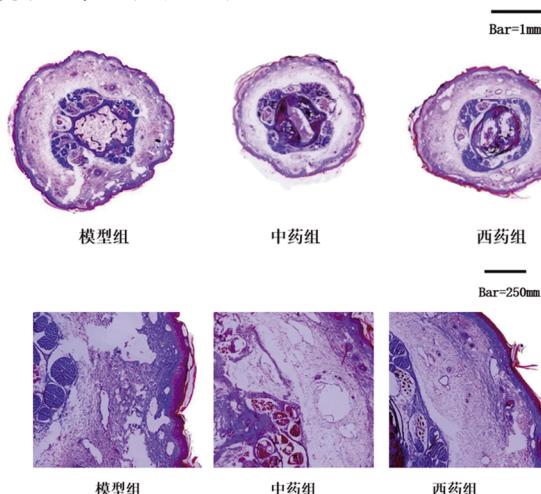


图7 各组鼠尾横截面组织Masson染色病理图

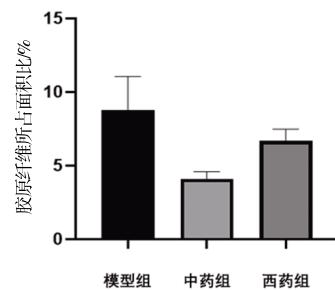


图8 各组鼠尾皮下组织中胶原纤维所占面积比比较
($\bar{x}\pm s, n=8$)

3.5 ELISA法检测各组小鼠外周血清中IL-4、IL-2、INF- γ 、IL-10水平比较 与模型组比较,中药组小鼠血清IL-2、INF- γ 水平升高($P<0.05$)。与西药组比较,中药组小鼠血清IL-2、INF- γ 水平升高($P<0.05$)。(见表1)

表1 各组小鼠血清IL-2、INF- γ 水平比较($\bar{x}\pm s, pg/mL$)

组别	n	IL-2	INF- γ
模型组	8	23.08±9.34	89.78±26.33
中药组	8	35.68±11.50 ^{ab}	143.13±55.64 ^{ab}
西药组	8	25.71±6.41	102.61±26.98
<i>F</i>		4.067	4.120
<i>P</i>		0.032	0.031

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与西药组比较,^b $P<0.05$ 。

与模型组比较,中药组小鼠血清IL-4、IL-10水平均降低($P<0.05$)。与西药组比较,中药组小鼠血清IL-4、IL-10水平降低($P<0.05$)。(见表2)

表2 各组小鼠IL-4、IL-10水平比较($\bar{x}\pm s, pg/mL$)

组别	n	IL-4	IL-10
模型组	8	14.42±2.79	42.39±25.69
中药组	8	8.37±3.15 ^{ab}	15.66±9.00 ^{ab}
西药组	8	13.17±3.01	36.65±17.49
<i>F</i>		9.111	4.539
<i>P</i>		0.001	0.023

注:与模型组比较,^a $P<0.05$;与西药组比较,^b $P<0.05$ 。

4 讨论

乳腺癌术后淋巴水肿的发病原因目前尚未明确,一般认为是由于手术、放疗或其他治疗手段导致淋巴管损伤,使淋巴回流不畅,淋巴液在组织中滞留而出现^[15]。乳腺癌术后淋巴水肿的病理生理学机制涉及一系列复杂的细胞和分子机制,包括淋巴淤滞、炎症反应、脂肪沉积和纤维化等^[16]。在淋巴水肿的发生发展过程中,炎症反应起着关键性作用。炎症反应主要涉及CD4 $^+$ 细胞炎症和Th2炎症,包括巨噬细胞、CD4 $^+$ T细胞、T辅助(Th)细胞、Treg和树突状细胞在内的多种细胞,这些细胞通过调控炎症细胞因子和调节侧支淋巴管的发育影响着淋巴水肿的发生发展^[17-18]。

巨噬细胞可产生并激活促纤维化因子转化生长因子 β 1(TGF- β 1),增加组织纤维化,还可分泌促炎因子IL-6,调节慢性炎症及脂质沉积^[19-20]。巨噬细胞还可促进诱导性一氧化氮合酶(iNOS)的表达,抑制淋巴管的收缩^[21]。CD4 $^+$ T细胞是淋巴水肿

发展中不可或缺的关键因子^[22]。AVRAHAM T等^[23]在裸鼠和CD4敲除小鼠的尾部淋巴水肿模型中发现,CD4⁺T细胞的缺失可明显减少尾部淋巴水肿、炎症、纤维化和脂肪沉积。此外,亦在乳腺癌术后淋巴水肿患者的活检组织中发现,组织中湿润的CD4⁺T细胞数量与淋巴水肿的严重程度呈正相关^[23]。淋巴水肿组织中湿润的CD4⁺T细胞可分化为Th1细胞和Th2细胞,其中Th2细胞的分化是引起皮下组织纤维化和淋巴管功能障碍的关键^[24]。Th2细胞可通过增加组织中胶原蛋白的生成和炎症生长因子(IL-4、IL-13、TGF-β)表达来抑制淋巴细胞的生长并促进纤维化,从而影响淋巴管功能并加重淋巴水肿^[25-26]。MEHRARTA B J等^[27]研究发现,抑制Th2相关细胞因子IL-4、IL-13产生可减轻皮肤纤维化,缓解淋巴水肿。

本研究基于网络药理学筛选出益气活血消肿汤的活性成分85种,得到益气活血消肿汤与乳腺癌术后淋巴水肿的交集靶点64个。通过PPI分析、CytoHubba插件拓扑学分析,得到20个核心靶点,与介导机体的炎症反应、免疫应答、T细胞分化等多个生理病理过程有关。KEGG分析提示益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿主要是通过TNF、NF-κB、IL-17、C型凝集素受体、Toll样受体、T细胞受体、Th17/Th1/Th2细胞分化等信号通路发挥作用。TNF、NF-κB、IL-17、Th1/Th2细胞分化信号通路都与机体炎症反应相关,其中Th1/Th2细胞分化信号通路介导的炎症反应与淋巴水肿密切相关。研究^[28]表明,抑制Th2细胞分化可显著抑制纤维化的发生和发展,改善淋巴功能,显著减轻病理组织病变。且Th1/Th2细胞分化信号通路靶点与核心靶点(IL-2、IFN-γ、IL-4、IL-10)重合,这都提示Th1/Th2细胞分化信号通路可能是益气活血消肿汤治疗乳腺癌术后淋巴水肿的关键通路。因此,本研究通过动物实验对益气活血消肿汤调控Th1/Th2细胞分化信号通路的作用机制进行验证,结果显示,益气活血消肿汤可通过减少Th2相关细胞因子IL-4、IL-10分泌,增加Th1相关细胞因子IL-2、IFN-γ分泌,抑制Th2细胞分化,从而减少皮下组织中胶原沉积,减轻皮下组织纤维化,改善淋巴水肿。

参考文献

- [1] 赫捷,陈万青,李霓,等.中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J].中国肿瘤,2021,30(3):161-191.
- [2] LIU Y F, LIU J E, MAK Y W, et al. Prevalence and predictors of breast cancer-related arm lymphedema over a 10-year period in postoperative breast cancer patients: A cross-sectional study[J]. Eur J Oncol Nurs, 2021, 51: 101909.
- [3] SHEN A M, LU Q, FU X, et al. Risk factors of unilateral breast cancer-related lymphedema: An updated systematic review and meta-analysis of 84 cohort studies[J]. Support Care Cancer, 2022, 31(1):18.
- [4] 张丽娅,朱潇雨,刘丽坤.乳腺癌术后淋巴水肿的中医研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(13):25-27.
- [5] 张慧珍,张丽娟,钟巧玲,等.手法引流综合消肿治疗在乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者中的应用[J].中国医药导报,2021,18(22):176-179.
- [6] 徐静,朱为康,陈旻,等.蠲饮方内服合逐水方外用治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床观察[J].中华中医药学刊,2023,41(5):86-89.
- [7] 何跃君,章密密,赵严冬,等.自拟温阳利水汤联合地奥司明治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿的疗效观察[J].现代生物医学进展,2020,20(22):4319-4322.
- [8] 张仲景.金匱要略[M].何任,何若萍,整理.北京:人民卫生出版社,2005:54.
- [9] 刘瑞,石雪英,赵金,等.乳脉通络洗剂治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床研究[J].现代肿瘤医学,2022,30(1):68-71.
- [10] 范洪桥,刘丽芳,周亮,等.从“血不利则为水”论乳腺癌术后上肢淋巴水肿的中医证治[J].时珍国医国药,2020,31(3):657-659.
- [11] 孙音乐,章慧,袁玉莲,等.益气活血消肿汤治疗乳腺癌患者术后上肢淋巴水肿气虚血瘀、水湿停聚证的临床观察[J].肿瘤药学,2021,11(5):612-617.
- [12] 龙立活,陆永梅,何佳,等.基于网络药理学探讨祛瘀散结胶囊治疗子宫肌瘤的作用机制[J].中成药,2022,44(11):3696-3702.
- [13] 张梦,王欣玲.基于网络药理学探究银杏叶治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变的机制[J].眼科新进展,2021,41(11):1037-1042.
- [14] 周晨笑,苏万春,李娜,等.脂肪干细胞局部注射改善淋巴水肿的实验研究[J].首都医科大学学报,2020,41(6):869-875.
- [15] 刘兆喆,李秋华,李文雅,等.乳腺癌术后淋巴水肿中西医结合诊治中国专家共识[J].创伤与急危重病医学,2023,11(1):1-8.
- [16] 张宏如,俞乔,白子君,等.乳腺癌相关淋巴水肿发病机制及中医药干预研究进展[J].南京中医药大学学报,2022,38(3):258-264.
- [17] LY C L, KATARU R P, MEHRARA B J. Inflammatory manifestations of lymphedema[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1):171.
- [18] BROWN S, DAYAN J H, KATARU R P, et al. The vicious circle of stasis, inflammation, and fibrosis in lymphedema[J]. Plast Reconstr Surg, 2023, 151(2):330e-341e.
- [19] SUNG C, WANG S, HSU J, et al. Current understanding of pathological mechanisms of lymphedema[J]. Adv Wound Care, 2022, 11(7):361-373.
- [20] BAIK J E, PARK H J, KATARU R P, et al. TGF-β1 mediates pathologic changes of secondary lymphedema by promoting fibrosis and inflammation[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(6):e758.
- [21] TORRISI J S, HESPE G E, CUZZONE D A, et al. Inhibition of inflammation and iNOS improves lymphatic function in obesity [J]. Sci Rep, (下转第79页)

五味丸的分析仍存在成分复杂、分离难度大、作用机制欠明確等问题,方中所含矿物药寒水石主要成分是硫酸钙或碳酸钙及微量元素,主要在胃肠道发挥疗效,吸收入血的成分主要是微量元素,参与体内酶的反应,血中移行成分暂时无法运用该方法进行鉴定,需要采用多种方法协同配合完成分析。

参考文献

- [1] 内蒙古卫生厅.内蒙古蒙成药标准[S].赤峰:内蒙古科学技术出版社,1984:337.
- [2] 申凤霞,马云,李倩,等.基于一测多评法的不同药材中6个环烯醚萜类成分的含量测定研究[J].天然产物研究与开发,2025,37(1):122-130,64.
- [3] 陈逾佳.藏药十味诃子丸质量标准提升及其血清药化研究[D].成都:成都中医药大学,2022.
- [4] 谭慧敏,周亮,邹慧婵.梔子苷介导GLP-1R/Akt信号通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤和神经元凋亡的研究[J].药物评价研究,2022,45(9):1822-1829.
- [5] 范倩,陈雪冰,茱莉,等.山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展[J].天然产物研究与开发,2020,32(7):1244-1258.
- [6] XU X, WANG W, ZHAO Z, et al. Effects of total iridoid glycosides of *Picrorhiza scrophulariiflora* against non-alcoholic steatohepatitis rats induced by high-fat and high-sugar diet through regulation of lipid metabolism[J]. Chinese Herbal Medicines, 2020, 12 (1):67-72.
- [7] 戴瑶瑶,闫滨滨,颜雨豪,等.玄参中环烯醚萜类化合物的研究进展[J].中草药,2023,54(9):2993-3003.
- [8] 王喜军.中药及中药复方的血清药物化学研究[J].世界科学技术-中药现代化,2002,4(2):1-4.
- [9] 杨夏,赵桂柱,孙丽君.高效液相法测定蒙成药健脾五味丸中没食子酸的含量[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(17):18-19,21.
- [10] 武晓伟,郝艳艳,聂春霞,等.中药血清药物化学的方法学概述及应用领域研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):173-179.
- [11] 张雯霞,冯敏,苗雨露,等.中药血清药物化学的应用现状概述[J].药物评价研究,2019,42(7):1448-1453.
- [12] 李国霞,何嘉琪.中药及中药复方的血清药物化学研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2018,2(11):153.
- [13] 朱春璐,王静,乔宇航,等.都梁丸的血清药物化学研究[J].中国现代应用药学,2020,37(4):443-446.
- [14] 周枝.基于血清药物化学和多组学的金银花与山银花的成分差异性分析研究[D].贵阳:贵州大学,2020.
- [15] 孙翠翠.小鼠常规采血方法在实验研究中的应用[J].兽医导刊,2020(11):127.
- [16] 田香,拉喜那木吉拉,哈日呼,等.UHPLC-Q-TOF-MS/MS法鉴定地格达-4味汤中化合物及入血成分[J].中成药,2022,44(3):700-707.
- [17] 牟德华,胡高爽,李存满.UPLC/Q-TOF MS/MS负离子模式下环氧烷型环烯醚萜类的结构表征[J].质谱学报,2019,40(2):197-207.
- [18] 王知斌,李凯,高岩,等.UPLC-ESI-MS/MS法同时测定胡黄连中4种环烯醚萜[J].中成药,2019,41(9):2144-2148.
- [19] 陈宇婷.扁柏双黄酮和雷公藤红素的体内外代谢研究及其纳米胶束的制备与评价[D].石家庄:河北医科大学,2020.
- [20] 刘玟君.当归藤抗炎机制及抗炎有效成分的研究[D].南宁:广西中医药大学,2021.
- [21] 苏艺萍,叶向丽,李煌,等.UPLC-MS/MS法同时测定鼠曲草中的咖啡酸、原儿茶酸和绿原酸[J].国际药学研究杂志,2020,47(11):1001-1005.
- [22] 张刘强,韩曼飞,易婧羽,等.西藏胡黄连根茎的化学成分研究[J].中华中医药杂志,2017,32(5):2070-2074.
- [23] 张清,李荣胜,黄思红,等.基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS技术分析黄芪汤颗粒的化学成分与小鼠口服后的入血成分[J].上海中医药杂志,2023,57(9):70-77.

(收稿日期:2024-07-12 编辑:罗英姣)

(上接第55页)2016,6:19817.

- [22] DUHON B H, PHAN T T, TAYLOR S L, et al. Current mechanistic understandings of lymphedema and lipedema: Tales of fluid, fat, and fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12):6621.
- [23] AVRAHAM T, ZAMPELL J C, YAN A L, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema [J]. FASEB J, 2013, 27(3):1114-1126.
- [24] LY C L, NORES G D G, KATARU R P, et al. T helper 2 differentiation is necessary for development of lymphedema[J]. Transl Res, 2019, 206:57-70.
- [25] BOWMAN C, ROCKSON S G. The role of inflammation in lymphedema: A narrative review of pathogenesis and

opportunities for therapeutic intervention[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7):3907.

- [26] LI C Y, KATARU R P, MEHRARA B J. Histopathologic features of lymphedema: A molecular review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2546.
- [27] MEHRARA B J, PARK H J, KATARU R P, et al. Pilot study of anti-Th2 immunotherapy for the treatment of breast cancer-related upper extremity lymphedema[J]. Biology, 2021, 10(9):934.
- [28] KATARU R P, BAIK J E, PARK H J, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema[J]. Front Immunol, 2019, 10:470.

(收稿日期:2024-09-19 编辑:罗英姣)