

张月宇,王艺,马贤德,等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探讨补中益气汤改善化疗肌少症的机制[J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(3): 352-361.

ZHANG Y Y, WANG Y, MA X D, et al. Mechanism of Buzhong Yiqi Decoction in ameliorating chemotherapy-induced sarcopenia investigated by network pharmacology, molecular docking and experimental validation [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 352-361.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.004

基于网络药理学、分子对接和动物实验探讨 补中益气汤改善化疗肌少症的机制

张月宇¹, 王艺¹, 马贤德², 张思琦¹, 雷萍^{1*}

(1. 辽宁中医药大学基础医学院, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学中医药创新工程技术中心, 沈阳 110847)

【摘要】目的 采用网络药理学与体内实验,探讨补中益气汤(Buzhong Yiqi Decoction, BZYQD)改善化疗肌少症(chemotherapy-induced sarcopenia, CIS)的潜在活性成分及作用机制。**方法** 利用TCMSP筛选BZYQD活性成分及靶点;通过GeneCards和OMIM数据库筛选CIS疾病靶点。取药物与疾病交集靶点构建蛋白互作网络,识别核心靶点,进行GO功能注释及KEGG通路富集。利用AutodockTools 1.5.7和PyMOL 2.7.1进行分子对接及可视化处理。通过动物实验验证BZYQD改善CIS的效果。**结果** 药物与疾病交集的核心靶点,包括Akt1、TP53、TNF、IL-1 β 、IL-6等。分子对接核心靶点与主要活性成分大部分具有较好结合能力。在SD大鼠实验中,相较于空白组(C组),模型组(M组)体质量、抓力和力竭游泳时间与肌丝横截面积显著降低,ELISA检测血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的含量显著升高,Western Blot检测显示,骨骼肌p-NF- κ B p65/NF- κ B p65比值显著升高,p-Akt/Akt和p-PI3K/PI3K比值显著降低;BZYQD各剂量组大鼠上述指标均有所改善,其中高剂量组(HBYD组)效果最为显著。**结论** BZYQD可能通过调节PI3K/Akt/NF- κ B信号通路改善CIS。

【关键词】 化疗;肌少症;补中益气汤;网络药理学;动物实验

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 03-0352-10

Mechanism of Buzhong Yiqi Decoction in ameliorating chemotherapy-induced sarcopenia investigated by network pharmacology, molecular docking and experimental validation

ZHANG Yueyu¹, WANG Yi¹, MA Xiande², ZHANG Siqi¹, LEI Ping^{1*}

(1. School of Basic Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847,

China; 2. Engineering Technology Center for Traditional Chinese Medicine Innovation,

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Corresponding author: LEI Ping. E-mail: lphare1978@163.com

【基金项目】 辽宁省科技厅自然科学基金计划指导项目(2019-ZD-0444), 辽宁中医药大学远志工程。

Funded by the Guiding Project of Natural Science Foundation of Liaoning Provincial Department of Science and Technology (2019-ZD-0444), Yuanzhi Project of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine.

【作者简介】 张月宇,女,在读硕士研究生,研究方向:虚证免疫机制及中医药调节。Email: zhangyueyu0713@126.com

【通信作者】 雷萍,女,博士,副教授,研究方向:虚证免疫机制及中医药调节。Email: lphare1978@163.com

【Abstract】 Objective To explore the potential active components and underlying mechanisms of Buzhong Yiqi Decoction (BZYQD) in ameliorating chemotherapy-induced sarcopenia (CIS) using integrated strategies of network pharmacology and *in vivo* validation. **Methods** The active components of BZYQD and their targets were identified using the TCMSP platform. CIS-related targets were obtained from the GeneCards and OMIM databases. We constructed a protein-protein interaction network by taking the intersection targets of drugs and diseases and identifying the core targets. We carried out gene ontology (GO) functional annotation and kyoto encyclopedia of genes and genomes pathway (KEGG) enrichment. Molecular docking and visualization were performed using AutodockTools 1.5.7 and PyMOL 2.7.1. The therapeutic effects of BZYQD on CIS were validated in animal experiments. **Results** The core targets at the drugs/diseases intersection included Akt1, TP53, tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1 β , and IL-6. Molecular docking analysis indicated that the core targets and main active components had favorable binding affinities. In the experiment on SD rats, body mass, grip strength, exhaustive swimming time, and myofiber cross-sectional area were significantly decreased in the model (M group) compared with the control group (C group). Serum levels of TNF- α , IL-1 β , and IL-6 detected by enzyme-linked immunosorbent assay were significantly elevated. The phospho (p)-nuclear factor (NF)- κ B p65/NF- κ B p65 ratio was significantly increased, while the p-Akt/Akt and p-phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/PI3K ratios were significantly decreased, as shown by Western Blot. Administration of BZYQD ameliorated these alterations in a dose-dependent manner, with the most pronounced effects in the HBYD group. **Conclusions** BZYQD may improve CIS by regulating the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway.

【Keywords】 chemotherapy; sarcopenia; Buzhong Yiqi Decoction; network pharmacology; animal experiment
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肌肉减少症,简称肌少症,依病因分为两类:当肌肉减少与衰老相关时,为原发性肌少症;与肿瘤、营养不良等疾病相关时,为继发性肌少症^[1]。化疗是癌症治疗常见手段,不良反应之一便是损害肌肉组织^[2]。化疗药物是引发继发性肌少症的重要因素,如五氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和紫杉醇等药物,已被证实会减少肌肉蛋白质合成,诱发或加重肌少症^[3]。化疗引起的肌少症(chemotherapy-induced sarcopenia, CIS)是一个常被忽视的公共卫生问题,目前对CIS发生发展的机制理解有限,且缺乏有效治疗药物。

肌少症可归于“痿证”范畴,《素问·痿论篇》“痿谓痿弱,无力以运动”,这一描述与肌少症患者四肢痿弱无力症状契合^[4]。虽然CIS的发病机制尚未完全明确,且临床治疗效果有限,但中医学在调理虚劳和提高生活质量方面具有优势。中医强调脾胃虚弱与虚劳的关系,补脾益气方剂在治疗这类疾病中的潜力为CIS的治疗提供了新的思路。补中益气汤(Buzhong Yiqi Decoction, BZYQD)作为经典补脾方剂,通过调理脾胃功能,增强机体的气血生化,促进肌肉的恢复。

BZYQD是治疗脾胃气虚证的基础方,其对骨骼肌功能障碍也具有改善作用。BZYQD被证实

能显著改善肿瘤患者化疗后的癌因性疲乏及生活质量^[5-6],改善化疗模型动物的生存质量指标,以缓解其体质量下降和抓握力减弱等症状^[7],其机制与促进线粒体自噬以修复肌纤维损伤相关^[8]。以上研究为BZYQD在骨骼肌相关疾病中的应用提供了依据,然而,BZYQD改善CIS的相关研究少见。

本课题组前期实验表明BZYQD具有改善CIS的作用,然而其具体机制不清。网络药理学分析药物成分与疾病关系以揭示作用机制^[9],本研究将基于网络药理学预测BZYQD改善CIS的相关靶点及调节的信号通路,并利用动物实验进行验证。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

32只SPF级雄性SD大鼠(6~8周龄,体质量 200 ± 20 g),采购自辽宁长生生物技术股份有限公司【SCXK(辽)2025-0001】。饲养于辽宁中医药大学动物实验中心【SYXK(辽)2024-0006】,标准化温控(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,湿度(60 ± 5)%,12 h:12 h光照明暗循环。本实验方案经辽宁中医药大

学实验动物伦理委员会批准(21000062024134)。

1.1.2 药物

BZYQD 组方及剂量为黄芪 18 g,炙甘草及白术各 9 g,陈皮、升麻、柴胡、人参各 6 g,当归 3 g。采购自辽宁中医药大学附属医院,批号:黄芪(2307238101)、炙甘草(2301708101)、白术(2207475101)、陈皮(2307157101)、升麻(2302093101)、柴胡(2304145101)、人参(2207047101)、当归(2309120101)。

1.1.3 主要试剂与仪器

5-FU(Sigma, F6627-5G);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(索莱宝生物公司, G1120);肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)试剂盒、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)试剂盒、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)试剂盒(Bioswamp, RA20035、RA20607、RA20020);GAPDH(Abmart, P60037F);p-Akt、p-NF- κ B p65、HRP-linked Antibody(CST, 4060、3033S、7074s);核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)、p-PI3K、蛋白激酶(protein kinase B, Akt)(成都正能生物技术有限公司, 310099、341468、382804);磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)(武汉三鹰生物技术有限公司, 60225-1-Ig)。

170-4405 电泳槽、170-4401 型转移电泳槽(伯乐公司, 美国);Arcadia 型组织包埋机(Arcadia-C12 Pro, TissuePro, 加拿大);M8 数字切片扫描成像系统(PrecipointFM34F056, Precipoint, 德国)。

1.2 方法

1.2.1 交集靶点的获取与筛选

用中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP),条件为化合物口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18 筛选 BZYQD 活性成分。获取对应靶点去重后获得药物靶点。在 GeneCard 数据库、OMIM 数据库检索“Chemotherapy Induced Sarcopenia”,汇总去重后获得 CIS 靶点。将药物与疾病靶点通过 Venny

2.1.0 分析获得交集靶点。

1.2.2 “中药-有效活性成分-靶点”网络

整理中药、活性成分与靶点的关联数据,应用 Cytoscape 3.9.1 构建网络分析复方作用架构。

1.2.3 蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图

将疾病和药物交集靶点导入 STRING 数据库中,构建蛋白互作网络,使用 Cytoscape 3.9.1 执行拓扑分析,按节点度值定位核心靶点,可视化输出 PPI 网络图。

1.2.4 功能富集(gene ontology, GO)分析及通路富集(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析

采用 Metascape 数据库对交集靶点进行 GO 与 KEGG 通路富集分析,并利用微生信云平台输出条形图和气泡图。

1.2.5 分子对接

从 PubChem 获取核心活性成分结构,经 AutoDockTools 1.5.7 处理成适配文件;从 PDB 数据库获取核心靶点结构并预处理;设置对接盒覆盖活性口袋,导出最低结合能的结构,导入 PyMOL 2.7.1 可视化。

1.2.6 药物制备

参照中药汤剂煎煮规范方法制备 BZYQD^[10],纯水浸泡 40 min,首煎武火煮沸后转文火煎煮 40 min,滤液;二煎文火煎 40 min。合并药液后加热浓缩为 1.0 g/mL 的溶液,再稀释至 0.5 g/mL 溶液,4℃冷藏。

1.2.7 动物造模、分组及给药

32 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,随机分成 4 组($n = 8$):空白组(C 组)、模型组(M 组)、低剂量 BZYQD 组(LBYD 组, 0.5 g/mL)、高剂量 BZYQD 组(HBYD 组, 1 g/mL)。参考文献^[11-12],并根据实验改良,除 C 组外,其余大鼠按 28 mg/(kg·d)腹腔注射 5-FU 溶液,连续干预 6 d 建立 CIS 模型,C 组同步给予等体积生理盐水处理。通过体质、抓力、力竭游泳时间和腓肠肌的肌丝横截面积判断造模是否成功^[13-14]。

自建模首日起,分别以 0.5 和 1.0 g/mL 灌胃干预 LBYD 组和 HBYD 组,等体积生理盐水灌胃 C 组和 M 组,每天 1 次持续 15 d。定期检测体质、抓力与运动耐力。

1.2.8 样本采集

腹腔注射 2%戊巴比妥钠(50 mg/kg)进行深度麻醉,腹主动脉采血,经 4℃、3500 r/min 离心 10 min 后,分离血清,-80℃保存;取左侧腓肠肌,

4%多聚甲醛中固定;右侧腓肠肌于-80℃保存。

1.2.9 大鼠体质量、抓力、力竭游泳时间的测定

实验过程中每隔 72 h 对大鼠体质量、抓力和力竭游泳时间进行记录。

(1)体质量:每日 9:00 空腹称量;(2)抓力:适应测力杆 3 次后,以 5 cm/s 恒速牵拉鼠尾测抓力,测 3 次取均值;(3)力竭游泳时间:实验在 25~30℃的水池;先进行 3 d 的无负重适应性训练(15 min);正式测试时,大鼠负重其体质量 8%的铅丝;大鼠头部浸没深度>10 cm 且持续时间≥10 s,即为力竭^[15-16]。

1.2.10 HE 染色

4%多聚甲醛固定好的骨骼肌样本,依次完成脱水处理、二甲苯透明,石蜡包埋切片。HE 染色后,使用显微镜观察,每个切片随机选择 3 个不重叠的视野,使用 Image J 1.53 软件计算各组大鼠腓肠肌肌纤维的面积。

1.2.11 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定

腹主动脉取血,4℃,3500 r/min 离心,吸取上清。利用 ELISA 试剂盒,测定大鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的含量。

1.2.12 Western Blot 检测大鼠腓肠肌相关蛋白表达水平

取腓肠肌于离心管中,裂解 30 min,离心取上清;蛋白样本经 SDS-PAGE 电泳分离后,湿转法转印至 PVDF 膜;以 5%脱脂牛奶封闭 2 h;一抗 4℃过夜后,孵二抗。经 ECL 化学发光底物催化显影,采用 Tanon 5200 成像系统捕获蛋白印迹信号,以 GAPDH 为内参。

1.3 统计学分析

实验数据经 GraphPad Prism 9.4.0 分析,计量资料用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经正态性与方差齐性检验后,使用单因素方差分析(One-way ANOVA),否则采用非参数秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

2 结果

2.1 交集靶点的获取与筛选

从 TCMS 数据库获取 BZYQD 活性成分,去重后共得 163 个;经 UniProt 数据库双向验证后得到 559 个靶点。GeneCards 和 OMIM 数据库检索

CIS 靶点,汇总去重后共得 567 个。将药物与疾病靶点通过 Venny 2.1.0 分析获得交集靶点 37 个。

2.2 “中药-有效活性成分-靶点”网络

Cytoscape 3.9.1 构建“中药-有效活性成分-靶点”网络。确定了 596 个节点和 2599 条边,如图 1。度值前 5:槲皮素(Quercetin)、山柰酚(Kaempferol)、异鼠李素(Isorhamnetin)、异黄酮(Isoflavone)、刺芒柄花素(Formononetin)。

2.3 PPI 网络图

STRING 数据库中输入 37 个交集靶点:用 Cytoscape 3.9.1 分析,获取 PPI 网络图,34 个节点,275 条边,见图 2。基于度值筛选前五:Akt1、肿瘤蛋白 p53(tumor protein p53, TP53)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-1β、IL-6。度值越高颜色越深、面积越大,发挥的作用越大。

2.4 GO 分析及 KEGG 分析

基于 Metascape 数据库对交集靶点进行 GO 分析:生物过程,富集条目 1153 项;细胞组分,定位亚细胞结构 63 类;分子功能,解析结合活性功能 81 种。依 P 值大小,从中选择前 10 个 GO 功能富集结果,使用微生信平台可视化分析,见图 3A。结果显示,生物过程主要集中在激素响应、炎症反应和磷酸化等;细胞组分主要集中在质膜微区、细胞连接处和肌细胞结构等;分子功能主要集中在蛋白激酶和转录调控因子等。

KEGG 分析显示通路共有 156 条。节点面积与富集靶点数量成正比,颜色映射统计学意义(绿到红),取前 22 条通路做气泡图,核心涉及 PI3K-Akt 信号通路、Toll 样受体信号通路、TNF 信号通路、NF-κB 信号通路等,见图 3B。

2.5 分子对接

使用 AutoDockTools 1.5.7 对核心蛋白靶点与药物主要活性成分进行分子对接,并绘制矩阵图,结合能低于-7.0 kcal/mol 的值表明优异的结合活性。结果表明,Quercetin、Kaempferol、Isorhamnetin、Isoflavone、Formononetin 与度值排名前五的核心蛋白靶点均具备结合活性,见图 4。筛选 3 组最优结合构象可视化展示,见图 5。

2.6 BZYQD 对各组大鼠体质量、抓力、力竭游泳时间的影响

实验初期各组体质量、抓力及力竭游泳时间

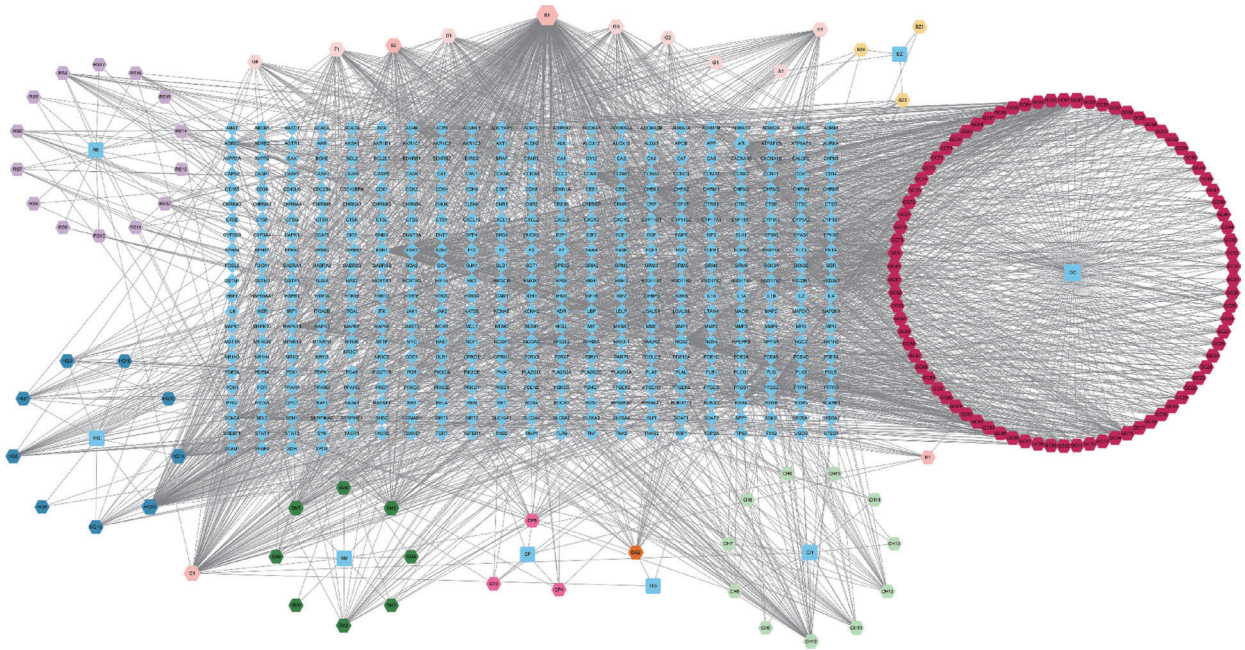


图 1 “中药-有效活性成分-靶点”网络

Figure 1 Network of “Chinese medicine-active compounds-key targets”

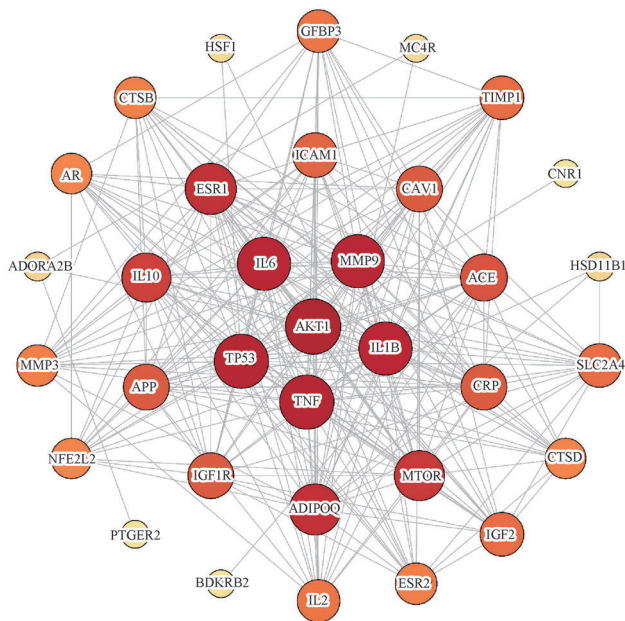


图 2 PPI 网络

Figure 2 PPI network

无显著性差异。第 5 天, M 组体质量与抓力显著低于 C 组 ($P < 0.05$), 力竭游泳时间极显著降低 ($P < 0.01$), HBYD 组仅力竭游泳时间显著高于 M 组 ($P < 0.05$)。第 15 天, M 组 3 项指标较 C 组分别下降 17.99%、34.57% 和 40.06% ($P < 0.01$), LBYD 组、HBYD 组体质量均显著高于 M 组 ($P <$

0.01), 抓力分别显著 ($P < 0.05$) 和极显著 ($P < 0.001$) 高于 M 组, HBYD 组力竭游泳时间显著高于 M 组 ($P < 0.05$), 见图 6。

2.7 BZYQD 对各组大鼠肌肉组织结构的影响

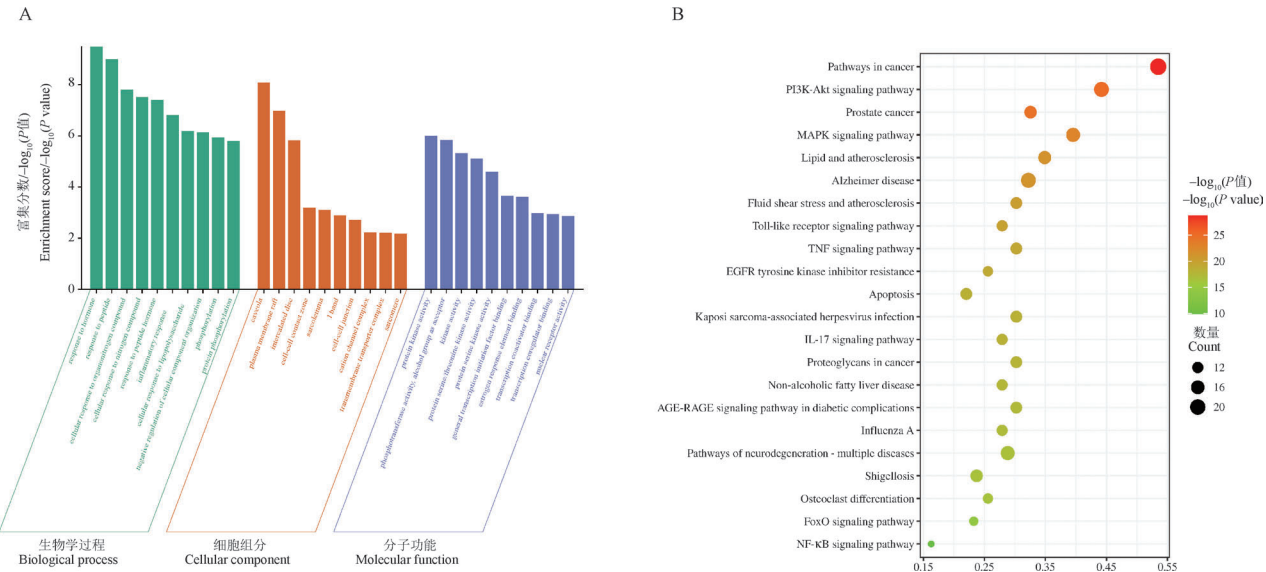
C 组大鼠腓肠肌组织肌纤维束间质致密且呈现规律性平行排列; M 组则表现为肌纤维间隙增宽、排列方向紊乱及局部结构松散。肌纤维横截面积分析显示, M 组比 C 组下降了约 30.55% ($P < 0.01$), LBYD 组和 HBYD 组均呈现不同程度的改善, HBYD 组有显著性差异 ($P < 0.05$) (图 7)。

2.8 ELISA 测定大鼠血清中炎症因子含量

相较于 C 组, M 组大鼠血清中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均显著升高 ($P < 0.001$)。与 M 组比较, HBYD 组干预可显著降低上述炎症因子的水平 ($P < 0.05$)。见图 8。

2.9 Western Blot 检测大鼠腓肠肌相关蛋白表达水平

相较于 C 组, M 组腓肠肌中 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值显著升高 ($P < 0.0001$), p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 比值则显著降低 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。在 HBYD 组, 上述指标均被显著逆转, p-PI3K/PI3K 与 p-Akt/Akt 比值显著回升 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值显著下降 ($P < 0.001$)。见图 9。



注:A:GO 功能富集; B:KEGG 通路富集。

图 3 GO 与 KEGG 通路富集分析

Note. A. GO functional enrichment. B. KEGG pathway enrichment.

Figure 3 GO and KEGG pathway enrichment analysis

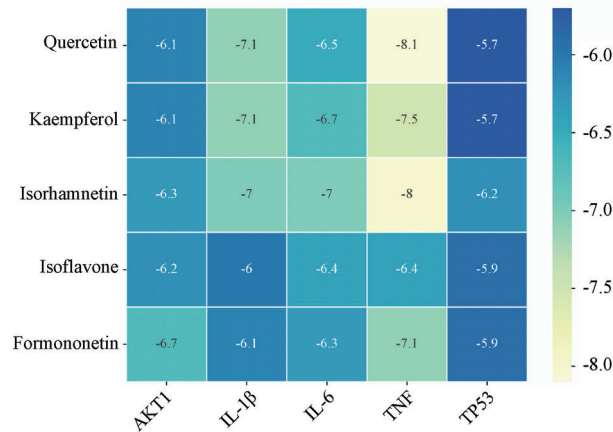
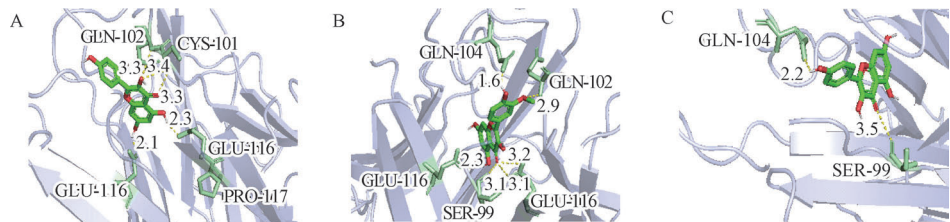


图 4 BZYQD-CIS 核心成分与核心靶点分子对接结合自由能矩阵热图

Figure 4 Molecular docking binding affinity heatmap of BZYQD-CIS core bioactives and hub targets

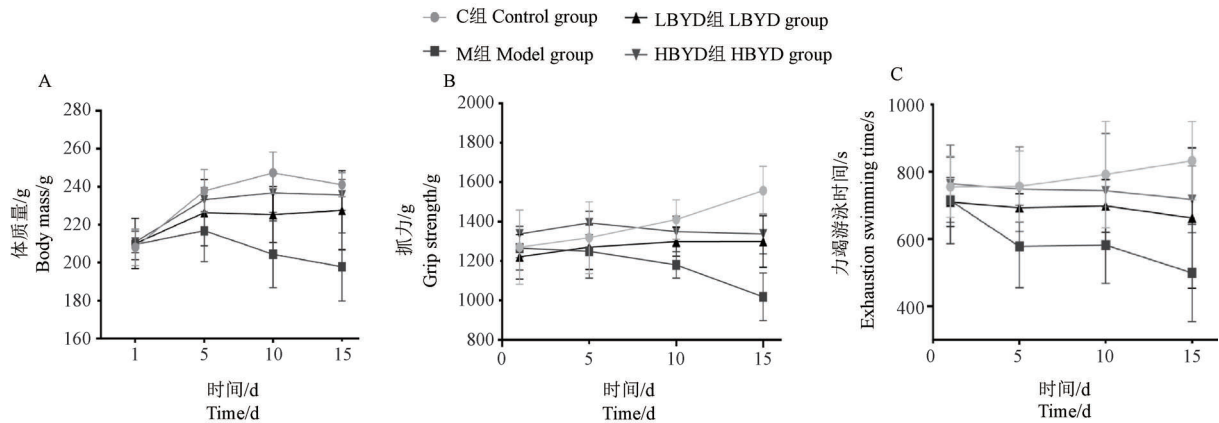


注:A:Quercetin 与 TNF; B:Isorhamnetin 与 TNF; C:Kaempferol 与 TNF。

图 5 BZYQD 改善 CIS 核心成分与核心靶点分子对接

Note. A. Quercetin with TNF. B. Isorhamnetin with TNF. C. Kaempferol with TNF.

Figure 5 Molecular docking of core BZYQD components with CIS-related targets

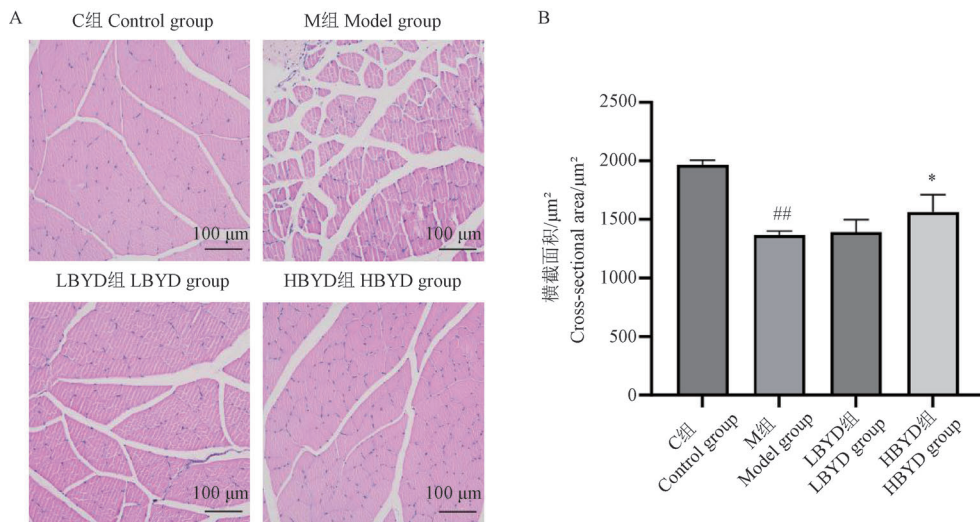


注:A:大鼠体质量;B:大鼠抓力;C:大鼠力竭游泳时间。

图6 BZYQD 对各组大鼠体质量、抓力、力竭游泳时间的影响

Note. A. Body mass of the rat. B. Grip strength of the rat. C. Exhaustion swimming time of the rat.

Figure 6 Effect of BZYQD on body mass, grip strength and exhaustion swimming time of rats in each group



注:A:腓肠肌组织 HE 染色;B:腓肠肌肌纤维横截面积;与 C 组相比,^{##} $P < 0.01$;与 M 组相比,^{*} $P < 0.05$ 。(下同)

图7 BZYQD 干预下腓肠肌组织病理学结构变化(HE 染色)

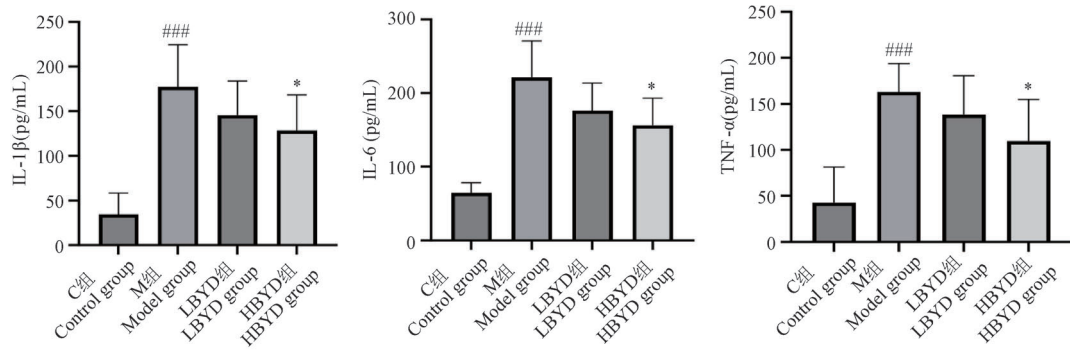
Note. A. HE staining of the gastrocnemius muscle tissue. B. Cross-sectional area of gastrocnemius muscle fibers. Compared with the control group, ^{##} $P < 0.01$. Compared with the model group, ^{*} $P < 0.05$. (The same in the following figures)

Figure 7 Histopathological alterations in gastrocnemius muscle with BZYQD intervention(HE staining)

3 讨论

CIS 主要由化疗药物的毒性作用、毒邪入侵和脾胃功能受损等原因导致。BZYQD 以培补中焦为枢要,复振脾阳而举陷,能显著降低血清中促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,改善骨骼肌功能^[17];还可以直接改善骨骼肌细胞的能量代谢状态,降低线粒体活性氧产生率、提升三磷酸腺苷水平以及稳定线粒体膜电位^[18]。这表明,BZYQD 在改善 CIS 等疾病中的潜力不容忽视。

本研究基于系统筛选,得到 BZYQD 的活性成分为 Quercetin、Kaempferol、Isorhamnetin、Isoflavone、Formononetin 等,药物疾病 5 个核心靶点为 Akt1、TP53、TNF、IL-1 β 、IL-6。其中 AKT1 是 Akt 家族中关键的亚型,其被激活后能够参与细胞生长,作为 PI3K-Akt 信号通路的核心分子,磷酸化的 Akt1 可进一步启动下游的炎症、凋亡与自噬等通路。TNF、IL-1 β 和 IL-6 作为 NF- κ B 的典型下游效应分子,在炎症信号的放大与维持中发挥重要作用,调控免疫反应及组织损伤等过程,

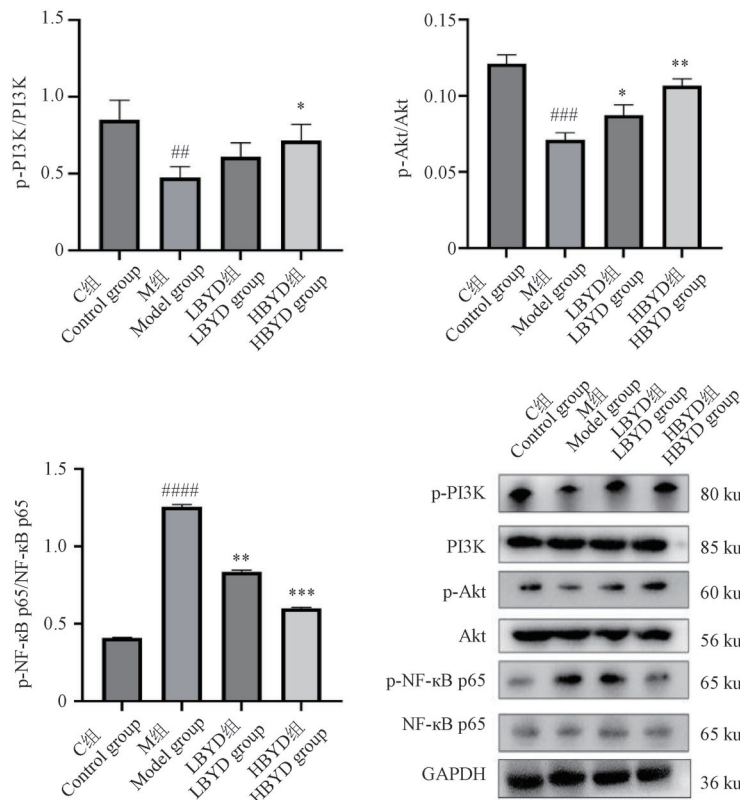


注:与 C 组相比,### $P < 0.001$ 。(下图同)

图 8 BZYQD 对 CIS 大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量的影响

Note. Compared with the control group, ### $P < 0.001$. (The same in the following figures)

Figure 8 Effect of BZYQD on the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the serum of CIS rats



注:与 C 组相比,#### $P < 0.0001$;与 M 组相比,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图 9 BZYQD 对 CIS 大鼠腓肠肌相关蛋白表达量的影响

Note. Compared with the control group, #### $P < 0.0001$. Compared with the model group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Figure 9 Effect of BZYQD on the expression of related proteins in the gastrocnemius muscle of CIS rats

从而影响疾病的发生与发展^[19]。

GO 分析表明,BZYQD 在 CIS 中的作用与多种生物学过程有关,包括激素响应、炎症反应和磷酸化等;分子功能主要包括蛋白激酶活性、蛋白质丝氨酸激酶活性等;KEGG 通路主要涉及 PI3K-Akt、TNF、NF- κ B 信号通路等,表明 BZYQD

改善 CIS 的机制可能与细胞增殖及降低炎症反应相关。已有证据表明 PI3K-Akt 信号通路是调控骨骼肌质量的核心通路,通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 促进蛋白质合成^[20];NF- κ B 通路作为炎症反应的关键介质,通过上调其下游靶点,加速蛋

白降解^[21];PI3K-Akt 激活可间接抑制 NF- κ B 活性,减少炎症因子释放,而 NF- κ B 激活则抑制胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)/Akt/mTOR 信号,导致合成减少和降解增加,形成恶性循环^[22]。

Quercetin 具有显著的抗氧化和抗炎作用,能激活 PI3K/Akt 信号通路,减轻氧化应激和线粒体损伤,延缓肌肉减少^[23];还可抑制 NF- κ B 信号通路的活化,减轻炎症反应积极保护骨骼肌功能^[24]。Kaempferol 具有抗肿瘤、抗氧化和抗炎等多重作用,可以缓解由癌症治疗引发的肌肉萎缩,通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进骨骼肌葡萄糖摄取、线粒体功能和蛋白质合成,改善骨骼肌代谢并增强运动表现^[25]。Formononetin 已被证明具有抗肿瘤、降血脂、抗菌、抗脂质过氧化等作用,能够显著降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的水平,减少肌肉蛋白的降解,并通过调节能量代谢、减少炎症反应来减轻肌肉萎缩^[26];还可以激活 PI3K-Akt 信号通路,下调肌肉生长抑制素的表达,改善骨骼肌萎缩并增加横截面积^[27]。以上证明 BZYQD 多种成分均可作用于 PI3K/Akt 信号通路改善骨骼肌相关疾病。因此推测 BZYQD 调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路可能是其改善 CIS 的主要机制。

本研究实验发现,第 15 天时与 C 组相比,M 组大鼠体重质量下降 17.99%,抓力下降 34.57%,肌纤维横截面积下降 30.55%,力竭游泳时间下降 40.06%,血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的高表达,表明 5-FU 诱导的 CIS 大鼠模型在肌肉力量、肌肉质量与功能上呈现出肌少症的特征,存在炎症反应。给予 BZYQD 干预后,BZYQD 组症状得到改善,血清中炎症因子下调,腓肠肌 p-PI3K、p-Akt 表达均升高,p-NF- κ B p65 表达降低,表明 BZYQD 有良好的抗炎作用,可以通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路改善 CIS,这与网络药理学的预测结果一致。

临床研究表明,BZYQD 在多种疾病具有良好的疗效与安全性。BZYQD 能够改善宫颈癌患者的癌因性疲乏,调节 T 淋巴细胞亚群及提升免疫球蛋白水平,增强化疗患者的免疫功能^[5],也能改善胃癌化疗患者的免疫功能和癌因性疲乏水平,提高治疗有效率^[28],BZYQD 能显著改善化疗

相关症状,增强机体免疫,降低不良反应。

本研究结合网络药理学与动物实验初步验证 BZYQD 可能通过调控 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路改善 CIS,为 BZYQD 改善 CIS 的深入探索提供了实验依据。由于实验条件所限,未能对 BZYQD 复方药液进行指纹图谱分析,研究人员将在后续研究中优先完善此项工作。未来研究将结合基因敲除模型、信号通路抑制剂等手段进一步验证实验结果,为揭示 BZYQD 的作用机制及其临床应用前景提供更为坚实的依据。

参 考 文 献 (References)

- [1] CRUZ-JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis [J]. Age Ageing, 2019, 48(4): 601.
- [2] NOVINGER L J, WEINZIERL N M, BONETTO A. Diversity in chemotherapy-induced cachexia [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2025, 328(1): C139-C147.
- [3] VODENKOVA S, BUCHLER T, CERVENA K, et al. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: past, present and future [J]. Pharmacol Ther, 2020, 206: 107447.
- [4] 田代华. 黄帝内经 [M]. 北京: 人民卫生出版社; 2012. TIAN D H. Huang Di Nei Jing [M]. Beijing: People's Medical Publishing House; 2012.
- [5] HU J, LI X, FANG Y, et al. Efficacy and safety of Buzhong Yiqi Decoction in improving cancer-related fatigue and immunity of cervical carcinoma patients: a protocol of randomized controlled trial [J]. Medicine, 2021, 100(49): e27938.
- [6] 李宁雁, 钟斯婷. 补中益气汤合沙参麦冬汤加减联合化疗治疗非小细胞肺癌临床疗效观察及其对治疗肿瘤效果、生存质量、药物毒性反应、中医治疗疗效的影响 [J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(1): 106-107. LI N Y, ZHONG S T. Clinical observation of Buzhong Yiqi Decoction combined with Shashen Maidong Decoction combined with chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer and its influence on tumor treatment, quality of life, drug toxicity and curative effect of traditional Chinese medicine [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2020, 49(1): 106-107.
- [7] XIONG Y, SHANG B, XU S, et al. Protective effect of Buzhong-yi-qi decoction, the water extract of chinese traditional herbal medicine, on 5-fluorouracil-induced renal injury in mice [J]. Ren Fail, 2016, 38(8): 1240-1248.
- [8] 韦华妮, 姜婷, 彭娟, 等. 补中益气汤通过 PINK1 途径调控骨骼肌线粒体稳态抗运动性疲劳 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(11): 31-39.

- WEI H N, JIANG T, PENG J, et al. Buzhong yiqitang regulates mitochondrial homeostasis of skeletal muscle via PINK1 pathways to resist exercise-induced fatigue [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(11): 31–39.
- [9] 杨明, 王朝平, 雷志强, 等. 川芎挥发油治疗心绞痛的网路药理学研究及实验验证 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(7): 867–878.
- YANG M, WANG C P, LEI Z Q, et al. Network pharmacological study and experimental validation of Rhizoma Chuanxiong volatile oil in the treatment of angina pectoris [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(7): 867–878.
- [10] 中华中医药学会. 中药汤剂煎煮规范. T/CACM1366-2021 [S]. 北京: 中国标准出版社; 2021.
- Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Specification of traditional Chinese emedicine decoction. T/CACM1366-2021 [S]. Beijing: Standards Press of China; 2021.
- [11] CHEN H, XU C, ZHANG F, et al. The gut microbiota attenuates muscle wasting by regulating energy metabolism in chemotherapy-induced malnutrition rats [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(6): 1049–1062.
- [12] HSU T H, HUNG S W, WU C Y, et al. Supplementation of beef extract improves chemotherapy-induced fatigue and toxic effects in mice [J]. *J Funct Foods*, 2020, 75: 104232.
- [13] CELLA P S, MATOS R L N, MARINELLO P C, et al. Doxorubicin causes cachexia, sarcopenia, and frailty characteristics in mice [J]. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0301379.
- [14] CHEN L K, WOO J, ASSANTACHAI P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3): 300–307.
- [15] DOS REIS I G M, MARTINS L E B, DE ARAUJO G G, et al. Forced swim reliability for exercise testing in rats by a tethered swimming apparatus [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1839.
- [16] HOHL R, OLIVEIRA R B D, FERRARESSO R L P, et al. Effect of body weight variation on swimming exercise workload in rats with constant and size-adjusted loads [J]. *Scand J Lab Anim Sci*, 2011, 38(3): 145–154.
- [17] ZENG Y, ZENG H, LIU X, et al. Buzhong Yiqi decoction attenuates acquired myasthenia by regulating the JAK2/STAT3/AKT signaling pathway, inhibiting inflammation, and improving mitochondrial function [J]. *Allergol Immunopathol*, 2024, 52(5): 59–64.
- [18] RAJALEKSHMI R, AGRAWAL D K. Therapeutic efficacy of medicinal plants with allopathic medicine in musculoskeletal diseases [J]. *Int J Plant Anim Environ Sci*, 2024, 14(4): 104–129.
- [19] LIU T, ZHANG L, JOO D, et al. NF- κ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [20] ZHANG Z K, LI J, LIU J, et al. Icaritin requires phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/Akt signaling to counteract skeletal muscle atrophy following mechanical unloading [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20300.
- [21] MOURKIOTI F, ROSENTHAL N. NF- κ B signaling in skeletal muscle: prospects for intervention in muscle diseases [J]. *J Mol Med*, 2008, 86(7): 747–759.
- [22] MARTÍN A I, GÓMEZ-SANMIGUEL A B, PRIEGO T, et al. Formoterol treatment prevents the effects of endotoxin on muscle TNF/NF- κ B, Akt/mTOR, and proteolytic pathways in a rat model. Role of IGF-I and miRNA 29b [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4): E705–E714.
- [23] SUN J, LIU H, YAN Y, et al. Quercetin prevents sarcopenia by reversing oxidative stress and mitochondrial damage [J]. *J Mol Histol*, 2025, 56(2): 133.
- [24] RADZKA J, ŁAPIŃSKA Z, SZWEDOWICZ U, et al. Alterations of NF- κ B signaling by natural compounds in muscle-derived cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 11900.
- [25] HE X, WU T, HE H, et al. Study of kaempferol in the treatment of rheumatoid arthritis through modulation of the NLRP3/CASP1/GSDMD axis and T-cell activation: based on network pharmacology, single-cell analysis, and experimental validation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143: 113357.
- [26] JI X, ZHANG C, YANG J, et al. Kaempferol improves exercise performance by regulating glucose uptake, mitochondrial biogenesis, and protein synthesis via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways [J]. *Foods*, 2024, 13(7): 1068.
- [27] LIU L, HU R, YOU H, et al. Formononetin ameliorates muscle atrophy by regulating myostatin-mediated PI3K/Akt/FoxO3a pathway and satellite cell function in chronic kidney disease [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1493–1506.
- [28] 赵静香, 何瑜洁. 补中益气汤对胃癌化疗患者机体免疫及癌因性疲乏的影响 [J]. *世界复合医学*, 2025, 11(3): 79–82.
- ZHAO J X, HE Y J. Effect of Buzhong Yiqi decoction on the immune and cancer-related fatigue of gastric cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *World J Complex Med*, 2025, 11(3): 79–82.

[收稿日期] 2025-06-12