DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.028

山慈菇在乳腺疾病中的应用及机制研究进展

任园园[1],刘胜[2]
(1.江西中医药大学,江西 南昌 330004;2.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

摘要:乳腺疾病作为女性常见疾病,严重影响女性身体及心理健康,且发病率持续攀升。当前西药治疗存在耐药性、激素紊乱及复发等问题,中医药在调节机体整体平衡及多靶点联合干预等方面具有独特优势,且不良反应较少。山慈菇作为一种兰科植物,其性凉,味甘、微辛,归于肝脾二经,具有清热解毒、散结消肿之效,早在《本草纲目》中便有"主痈肿疮瘘,瘰疬结核"的记载,故其在乳腺疾病的中医治疗中应用广泛。通过对以往山慈菇治疗乳腺炎、乳腺增生、乳腺癌的临床应用及作用机制进行归纳分析,并进一步提出山慈菇"炎-增生-癌变"三级联防治体系的假说,为今后的研究提供新思路及理论支撑,以便更好地发挥山慈菇在乳腺疾病中的应用价值。

关键词:山慈菇;乳腺炎;乳腺增生;乳腺癌;临床应用;作用机制
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0146-06

Advances in Application and Mechanism of Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) in Breast Diseases

REN Yuanyuan[1], LIU Sheng[2]
(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
2. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: As a common female disease, breast disease seriously affects women's physical and psychological health, and the incidence rate is on the rise. Current Western medicine treatments face issues such as drug resistance, hormonal imbalances and recurrence. Traditional Chinese medicine, on the other hand, possesses unique advantages in regulating the body's overall balance and multi-target combined intervention, with relatively fewer adverse effects. As an orchid plant with cool nature, Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) is sweet and slightly pungent, attributed to the liver and spleen meridians and has the functions of clearing heat and reliving toxin, dissipating mass and eliminating swelling. As early as in *Compendium of Materia Medica*, it was recorded that "Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) mainly treats carbuncles, abscesses, fistulas and tuberculosis". Therefore, it is widely used in the traditional Chinese medical treatment of breast diseases. This paper summarized and analyzed the clinical application and mechanism of action of Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) in the treatment of mastitis, mammary gland hyperplasia and breast cancer, and further proposed the hypothesis of "inflammation-proliferation-carcinoma" tertiary prevention and control system of Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) in order to provide new ideas and theoretical support for future research, so as to better utilize the value of Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus) in the application of mammary gland diseases.

Keywords: Shancigu (Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus); mastitis; mammary gland hyperplasia; breast cancer; clinical application; mechanism

乳腺疾病为女性常见病、多发病,尤以急慢性乳腺炎、乳腺增生、乳腺纤维瘤、乳腺癌等疾病较为多见,其中女性乳腺癌于2020年首次成为全球最常见的癌症,且其癌症病死率位居全球第五[1]。乳腺疾病西医治疗方式多样,包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗等,然而在治疗的同时还会产生一些不良反应,从而影响疾病恢复及后续治疗[2-3]。中医药以其疗效显著、不良反应少等优势在乳腺疾病中应用广泛[4-6]。山慈菇始见于《本草拾遗》,其来源于兰科植物杜鹃兰、独蒜兰或云南独蒜兰的干燥假鳞茎[7]。山慈菇化学成分多样,包括菲类、芳香化合物及其苷类、联苄类、黄酮类等,具有抗肿瘤、抗氧化、抗菌、降糖降脂等药理作用,在乳腺疾病中常用于治疗乳腺炎、乳腺增生及乳腺癌[8]。从中医经络循行来看,乳房位于胸胁部,足厥阴肝经环绕乳头,而山慈菇归于肝经,可循其经直达病所,发挥清热解毒,消肿散结的功效。因山慈菇在治疗乳腺癌方面已有较多研究,故本文将重点探讨山慈菇在乳腺炎及乳腺增生的临床应用及作用机制,并对山慈菇在乳腺癌的研究进展作简要概述。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474508)
作者简介:任园园(1994-),女,山西临汾人,博士在读,研究方向:中医药防治乳腺疾病。
通讯作者:刘胜(1968-),男,上海人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治乳腺疾病。E-mail:lshtcm@163.com。

1 山慈菇治疗乳腺炎

1.1 疾病认识

乳腺炎属中医乳痈范畴,按其功能状态分为哺乳期乳腺炎和非哺乳期乳腺,其中哺乳期乳腺炎指产后乳房发生的急性炎症,多见于产后3~4周妇女,乳汁瘀积、喂养及护理不当等多

因素导致乳房出现红肿热痛,并伴有全身发热、乏力、汗出等症状,主要致病菌为葡萄球菌,尤以金黄色葡萄球菌为主[9-10]。非哺乳期乳腺炎是由 Ewing 于1925年首先提出的非特异性炎性疾病[11],该病各年龄段均可发生,发病率约占同期乳腺疾病的1.0%~5.4%,且呈上升趋势[12],目前认为该病可能与乳腺导管的异常扩张、乳头异常改变、厌氧菌感染等相关[13],因其病因不明、病种较多、无明确治疗方案且复发率高,故治疗上较为困难。

1.2 临床应用

山慈菇治疗乳腺炎的疗效以复方形式体现,且内治、外治均有应用,尚未有山慈菇单独使用治疗乳腺炎的临床研究。袁江山等[14]采用荆防温消方(由熟地黄、白芥子、肉桂、山慈菇等组成)治疗肿块期属阴证的肉芽肿性小叶性乳腺炎,结果显示中药组在肿块缩小率、乳房疼痛视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale,VAS)评分、患处肤色评分及肿块硬度评分方面均优于对照组,且各炎症指标[白细胞(White Blood Cell,WBC);中性粒细胞(Neutrophil,NEUT);淋巴细胞(Lymphocyte,LYC);C反应蛋白(C-Reactive Protein,CRP)]及免疫球蛋白表达水平[免疫球蛋白G(Immunoglobulin G,IgG);免疫球蛋白M(Immunoglobulin M,IgM);免疫球蛋白A(Immunoglobulin A,IgA)]均显著降低。牛莹超等[15]采用疏肝化浊方(由柴胡、白芍、山慈菇、夏枯草等组成)治疗肝经蕴热型浆细胞性乳腺炎,结果显示中药组在病灶体积、患处肤色评分及疼痛评分方面均优于对照组,血清炎症指标结果显示中药组白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1β(Interleukin-1 beta,IL-1β)及肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)均低于对照组,且中药组复发率仅为3.33%(对照组复发率为23.33%)。高路明等[16]采用乳腺肿疼冷敷凝胶膏(由昆布、浙贝母、黄芪、山慈菇等组成)外敷治疗急性乳腺炎,结果显示中药外治组在改善乳房肿胀疼痛、局部红肿硬结、乳汁淤积等症状及降低炎症因子水平方面均显著优于对照组。王爽等[17]采用中药外敷(由乳香、香附、郁金、山慈菇等组成)配合推拿手法治疗急性乳腺炎,结果显示该法在改善乳房红肿热痛及降低炎症因子等方面均有显著效果。

综上,含山慈菇的中药复方在缩小乳房肿块、缓解乳房疼痛、减轻炎症反应及调节机体免疫功能等方面具有显著效果。山慈菇被广泛用于治疗痈肿疔毒、瘰疬痰核等病症[7]。乳痈属于此病症范畴,由此可知山慈菇在乳腺炎治疗中具有重要价值。由于当前研究缺乏单独使用山慈菇治疗乳腺炎的临床数据,故今后需进一步研究其单独使用治疗本病的临床疗效。

1.3 作用机制

1.3.1 抗炎 上述研究发现,含山慈菇的中药复方可降低IL-6、IL-1β、TNF-α及CRP等炎症指标,进而发挥抗炎作用。研究发现[18-19],IL-6可通过调节多种免疫细胞(如T细胞、B细胞和巨噬细胞等)的功能,诱导CRP等急性期蛋白的合成以及激活Janus激酶(Janus Kinase,JAK)/信号转导与转录激活因子(Signal Transducer and Activator of Transcription,STAT)等信号通路来促进炎症反应。IL-1β在炎症反应和疼痛调节中具有关键作用,作为炎症反应的关键介质,能够激活核因子κB(Nuclear Factor-kappa B,NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase,MAPK)等多种炎症通路,从而促进炎症因子的产生和释放。IL-1β还可直接作用于痛觉感受器或通过诱导炎症因子的产生来间接调节疼痛[20]。TNF-α作为经典促炎细胞因子,可通过激活NF-κB等炎症信号通路,促进炎症因子释放,从而加剧炎症反应[21]。CRP是一种五聚体蛋白,可通过与补体成分1q(Complement component 1q,C1q)结合以激活补体系统,进而促进炎症反应,还可通过与Fcγ受体(Fragment crystallizable gamma receptor)结合以调节免疫细胞的活化,促进白细胞介素-1(Interleukin-1,IL-1)、TNF-α等促炎细胞因子的释放[22]。研究发现[23-24],山慈菇提取物可显著调控IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平,从而发挥抗炎作用。程银水[25]认为,山慈菇化学成分可能作用于IL-6、TNF等靶点,并通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(Protein Kinase B,AKT)及NF-κB信号通路发挥抗炎作用,且栽培山慈菇相比野生山慈菇的抗炎效果更强。

1.3.2 抑菌 哺乳期乳腺炎主要致病菌为金黄色葡萄球菌,阮小丽等[26]测定山慈菇药材杜鹃兰的最低抑菌浓度,发现其对金黄色葡萄球菌以及表皮葡萄球菌的抑菌效果最强。黄小容[27]研究发现,山慈菇水层部分对金黄色葡萄球菌具有显著抑菌活性。此外,以山慈菇为主的复方制剂紫金锭对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等致病菌具有抑制和杀灭的作用[28]。以上表明,山慈菇对金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎具有重要抑菌作用。

1.3.3 调节免疫 上述临床研究还发现,含山慈菇的中药复方可调节免疫球蛋白IgG、IgM、IgA的表达水平,从而调节机体免疫功能。研究认为[29],IgM所具有的凝集作用可使病原体聚集,从而有效增强免疫细胞对细菌等病原体的识别与清除。IgA可通过与病原体结合,进而促进其被识别与清除。IgG的可结晶片段(Fragment crystallizable,Fc段)通过与免疫细胞表面的Fcγ受体结合后,可有效清除病原体或异常细胞。且研究发现[30],机体在应激情况下巨噬细胞能够释放IL-1β及TNF-α等细胞因子,从而参与免疫调节,而山慈菇提取物可调控其细胞因子水平[23],故而发挥调节免疫的机制。脾脏指数与胸腺指数为评估机体免疫功能的重要指标[31],研究发现[32],山慈菇多糖可使脾脏和胸腺指数明显升高,表明山慈菇具有增强免疫的作用。通过作用于乳腺组织,可提高机体抗乳腺炎的能力。吴小南等[33]研究发现,通过向免疫功能低下的小鼠连续灌胃慈菇多糖,可使脏器指数(胸腺、脾脏、肝脏)及巨噬细胞吞噬指数升高,表明慈菇多糖可提高非特异性免疫力功能。研究认为[34],慈菇多糖可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian Target of Rapamycin,mTOR)信号通路,增强巨噬细胞活性,从而增强机体免疫功能。

尽管当前尚未有直接研究山慈菇治疗乳腺炎机制的文献,但基于山慈菇在中药复方中的应用及已知的药理作用,可推测其作用机制可能与抗炎、抑菌及调节免疫有关,今后还需进一步研究来验证和探讨其单味药的作用机制。

2 山慈菇治疗乳腺增生

2.1 疾病认识

乳腺增生属中医乳癖范畴,为乳腺疾病中发病率最高的良性疾病,约占所有乳腺疾病的70%~80%,且有逐年升高的趋势,以青中年女性群体为主[35]。其本质上是由于乳腺小叶和间质不同程度地增生或复旧不全所致的乳腺正常结构紊乱[36]。本病为内分泌失调相关性疾病,其发病机制与雌激素、孕激素、催乳素等激素水平失衡有关[37]。从病理学角度看,本病既非炎症,又非肿瘤性病变[38]。研究认为[39],本病中的非典型增生与囊性增生均为乳腺癌潜在的风险因素,因其发病机制相似,均可由情绪改变引起周期性激素变化。

2.2 临床应用

山慈菇治疗乳腺增生的临床疗效仍以复方形式体现，且临床应用较乳腺炎更为广泛。贾颖等[40]采用逍遥萎贝胶囊（由柴胡、白芍、山慈菇、浙贝母等组成）治疗肝郁痰凝型乳腺增生，总有效率达93.33%，该法可降低雌二醇及催乳素水平，并升高孕酮水平，有效调节雌孕激素的平衡。肖平[41]采用乳核散结片（由柴胡、黄芪、当归、山慈姑等组成）治疗4257例乳腺增生患者，总有效病例数为3783，占88.8%，该药可降低雌激素水平，调节激素平衡，还可降低乳腺上皮细胞核亚硝酸银（Silver Nitrite，$AgNO_2$），并抑制该细胞有丝分裂以减少其生长及增殖，促使增生细胞恢复正常，从而预防及治疗本病。王剑平[42]采用乳宁颗粒结合中药外敷法（由桂枝、艾叶、红花、山慈菇等组成）治疗乳腺增生，总有效率达97.62%，可显著改善乳房肿块及疼痛，且该内外合治优于各对照组。闻艳华[43]采用行气散结方（由柴胡、当归、白芍、山慈菇等组成）外敷配合针灸治疗瘀痰互结型乳腺增生，结果示雌二醇、催乳素及免疫功能指标$CD8^+$均低于对照组，孕酮水平及免疫功能指标$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均高于对照组，差异均有统计意义。

综上，含山慈菇的中药复方可显著改善乳腺增生患者疼痛及肿块等症状，且可调节激素水平及增强机体免疫功能。因山慈菇本身具有消肿散结功效，故可有效缓解乳腺增生引起的乳房肿块及疼痛，且可促进乳腺组织的血液循环，从而改善乳房肿胀等不适。

2.3 作用机制

2.3.1 调节激素水平 余望贻等[44]采用乳腺增生Ⅰ号（由王不留行、郁金、穿山甲、山慈菇等组成）探究其对兔乳腺增生病激素水平及组织的影响，结果示该方对由雌二醇及黄体酮建立的兔乳腺增生模型有显著抑制作用，可减轻乳腺导管扩张程度及减少乳腺细胞增生层数。研究认为，黄体酮和雌二醇水平的周期性失衡及雌二醇对乳腺组织的刺激是造成本病的主要原因[45]。雌孕激素受体的增多可使乳腺上皮细胞对雌激素的敏感性增强，从而引起乳腺增生[46]。研究发现，PI3K/AKT信号通路与激素水平密切相关，雌激素与其受体结合，通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路，调节细胞的增殖及凋亡[47-48]。因此，雌激素可通过调节PI3K/AKT信号通路影响乳腺细胞的增殖，当激素水平失衡时，该信号通路的异常激活可引起乳腺细胞过度增殖，从而导致乳腺增生。且研究发现，山慈菇提取物可通过PI3K/AKT信号通路影响乳腺癌细胞的增殖和凋亡，因乳腺增生病理过程同样涉及细胞过度增殖，通过抑制该通路，可有效减少乳腺细胞的异常增殖[49]。以上表明，山慈菇可能通过调节PI3K/AKT信号通路，进一步影响激素水平，从而达到治疗乳腺增生的目的。未来研究可进一步探讨单味药能否调节激素水平以验证其在治疗乳腺增生疾病中的地位和价值。

2.3.2 抗氧化 李军梅等[50]采用乳结消颗粒（由柴胡、夏枯草、山慈菇、浙贝母等组成）观察其对兔乳腺增生的影响，结果显示该法可增加超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD）活性。研究认为[51-52]，本病的发生与雌激素诱导的氧化应激密切相关，SOD活性提高可使机体抗氧化能力增强，从而有效清除自由基，减少氧化应激对乳腺组织的损伤，相反，氧化应激水平的提高可引起乳腺导管上皮细胞的过度增殖，从而造成乳腺增生。且研究发现，乳结消颗粒用于肝郁气滞型乳腺增生大鼠时可通过抑制脂质过氧化以及抗氧化应激来发挥治疗作用[53]。研究指出，抗脂质过氧化损伤可能为治疗本病的潜在机制，抗脂质过氧化损伤为抗氧化酶的重要功能，通过减少脂质过氧化产物的形成，抗氧化酶可保护乳腺细胞及组织免受氧化损伤[54]。研究发现，山慈菇多糖可显著提高SOD活性，且能显著降低脂质过氧化物丙二醛的水平，表明山慈菇多糖具有抗氧化效果[55]。房宇坤等[56]研究同样证实山慈菇多糖的抗氧化能力，且其作用强度随山慈菇浓度的增加而提高。

2.3.3 抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡 孟军华等[57]采用含山慈菇中药复方观察其对乳腺增生大鼠细胞增殖与凋亡的影响，结果显示该复方可下调乳腺增生大鼠增殖细胞核抗原（Proliferating Cell Nuclear Antigen，PCNA）及抗凋亡蛋白（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）水平，且上调促凋亡蛋白Bax水平，有效抑制细胞过度增殖及促进细胞凋亡，从而发挥治疗作用。PCNA为重要的细胞增殖标志物[58]，因本病发病期间乳腺组织处于异常增殖状态，故PCNA的表达水平可反映乳腺组织的增殖活性，通过下调该表达可改善乳腺增生过度增殖。Bcl-2基因家族在细胞凋亡过程中发挥着关键调控作用。Bcl-2家族蛋白可分为抗凋亡蛋白（如Bcl-2、Bcl-x等）及促凋亡蛋白（如Bax、Bak等），两者相互对立并共同参与细胞凋亡[59]。Bcl-2存在于乳腺导管上皮细胞，通过调控该表达可诱导细胞凋亡，抑制乳腺组织细胞的异常增殖，从而参与乳腺增生的病理过程[60]。研究发现，山慈菇提取物可通过上调Bax表达，降低Bcl-2表达，从而抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡[61]。由此表明，山慈菇可通过调节Bax和Bcl-2表达来抑制乳腺增生。且研究发现[53]，山慈菇复方还可降低细胞增殖核抗原（ki67）的表达水平。ki67为一种细胞核蛋白，是评估细胞增殖活性的重要指标，其指数越高，表明增殖越活跃，乳腺增生时，其表达增强[62]。

2.3.4 抑制血管生成 孟军华等[57]发现，山慈菇复方可下调乳腺增生大鼠血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）水平以改善乳腺增生。SHAN B等[63]发现，雌激素与受体结合后可通过激活下游信号通路细胞外信号调节激酶1/2（Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2，ERK1/2）来促进VEGF的表达，通过上调VEGF的表达可增强其血管生成能力，作用于乳腺组织可使增生随之加重。ZHANG X等[64]发现山慈菇提取物β-谷甾醇可通过降低VEGF表达水平抑制血管新生。血管新生可为增生的乳腺组织提供营养支持，从而加速病变的发展。李余先等[65]采用鸡胚尿囊膜（Chorioallantoic Membrane，CAM）血管生成模型研究山慈菇提取物对血管生成的影响，研究表明该提取物可显著抑制CAM血管新生，且与用药剂量呈正相关。SHIM J S等[66]采用山慈菇提取物高异黄烷酮进行研究，同样发现其具有显著抗血管生成作用。KIM J H等[67]发现，高异黄烷酮可降低细胞周期调控关键因子细胞分裂周期2（Cell Division Cycle 2，Cdc2）蛋白的表达水平以阻滞细胞周期，进而有效抑制血管新生。以上表明，山慈菇有效成分可通过调节VEGF及Cdc2蛋白等的表达水平来抑制血管新生，达到治疗乳腺增生的目的。

3 山慈菇治疗乳腺癌

3.1 疾病认识

乳腺癌为全球确诊最高的癌症，且低收入和中等收入国家具有较高的发病率和病死率[68]。研究发现，该病已成为20~39岁女性发生癌症相关死亡的首要因素[69]。本病常规治疗包括手术、放疗及化疗等，其高复发率及高耐药性的特点使得预后较差[70]。研究认为，乳腺癌发病受遗传因素、激素水平、良性乳腺疾病史、生活方式及环境等多种因素共同影响[71]。

本病属中医乳岩范畴,正气不足、情志不畅、脾胃亏虚、冲任失调等是其主要致病因素,且由痰、瘀、湿、毒等相互交织于乳络而成[72]。

3.2 临床应用

山慈菇治疗乳腺癌的临床研究较少,多集中于基础研究。研究发现[73],以山慈菇为君药的萎慈散结方可显著延长三阴性乳腺癌患者的无病生存期,提高生存率,并能有效降低复发率及远部转移率。国医名师孙桂芝的经验方"乳癌消"以山慈菇和炮山甲为君药,具有解毒清热,化痰散结的功效,其有效率达93.33%,可显著改善患者症状,延长生存期[74]。乳积方(由柴胡、白芍、党参、山慈菇等组成)具有舒肝健脾,解毒散结,软坚消积的功效,该方既可预防激素受体阴性乳腺癌术后疾病的复发与转移,还能有效延长无病生存时间[75]。研究发现[76],以山慈菇为主药的解毒散结方可显著改善乳腺癌放化疗后生存质量,还能恢复患者血常规及免疫相关指标。且现代研究发现[77],常用化痰散结中药如半夏、山慈菇、夏枯草等均具有抗肿瘤效果,广泛用于乳腺癌治疗当中。

3.3 作用机制

有关山慈菇治疗乳腺癌的机制研究较多,刘颖等[78]总结得出,山慈菇可通过影响细胞周期、激活 p53 信号通路以及调控细胞分化等来调节乳腺癌细胞的增殖及凋亡。通过降低细胞基质金属蛋白酶-9(Matrix Metalloproteinase-9,MMP-9)水平以及组织金属蛋白酶抑制因子-1(Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1,TIMP-1)的过表达来影响乳腺癌细胞的侵袭与迁移。此外,山慈菇还可通过降低 VEGF 及 MMP-9 的表达水平来抑制血管新生。宋银辉等[24]研究发现,山慈菇可通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 1/激活蛋白-1(c-Jun N-terminal Kinase 1/Activator Protein-1,JNK1/AP-1)信号通路达到抗炎、调节免疫、抑制血管新生的作用。网络药理学研究发现[79-80],山慈菇可能通过肿瘤蛋白 53(Tumor Protein 53,TP53)、雌激素受体 1(Estrogen Receptor 1,ESR1)、雄激素受体(Androgen Receptor,AR)、前列腺素内过氧化物合成酶 2(Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2,PTGS2)等关键靶点和 MAPK、PI3K-AKT、Wnt/β-catenin 等信号通路发挥治疗作用。曹晓东等[81]认为,IL-17 信号通路可能与山慈菇酯提取物抗 4T1 乳腺癌的作用及免疫调节机制有关。以上表明,山慈菇可通过多靶点、多通路发挥抗炎、调节细胞增殖与凋亡、影响细胞侵袭与迁移、抑制血管新生及调节免疫的作用机制。

4 山慈菇"炎-增生-癌变"三级联防治体系

从上述作用机制层面分析可见,山慈菇可通过抗炎、抑制增殖及肿瘤转移等机制有效干预炎症、增生及癌变的各阶段。山慈菇可通过调节炎症信号通路,减少炎症介质释放及炎性细胞浸润,从而降低炎症反应[23-24],且可在一定程度上降低慢性炎症反应向癌变发生的风险,实现炎→癌变干预。研究发现[82],慢性炎症可通过多机制诱发癌症,如慢性炎症引起的 DNA 损伤及基因突变等可使疾病向癌症发展,且一些炎症细胞可在训练免疫的影响下获得促肿瘤特性,从而诱发癌症。研究发现[83],抑制 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like Receptor Protein 3,NLRP3)炎症小体的激活可降低炎症反应,从而抑制内膜增生的程度,慢性炎症可通过持续的炎症反应影响组织的损伤及修复,进而可能造成异常增生。山慈菇可通过抑制炎性小体的激活,防止慢性炎症诱导细胞异常增生,实现炎→增生干预。此外,山慈菇可通过调节 Bcl-2、Bax 等细胞周期相关蛋白的表达水平来抑制细胞增殖与诱导细胞凋亡[60-61],还可通过降低 VEGF 等表达水平来抑制血管新生[64,78],从而有效治疗乳腺增生与乳腺癌,加之研究认为部分乳腺增生为乳腺癌的潜在风险因素[39],故可通过抑制增生来降低癌变风险,实现增生→癌变干预。其中炎症阶段对应中医的"热毒壅滞",山慈菇"清热解毒"的功效可类比西医的抗炎机制。增生阶段多属中医的"痰瘀互结",山慈菇"软坚散结"的功效可减少乳腺异常增生。癌变阶段多属中医的"癌毒内蕴",山慈菇"解毒散结"的功效与现代"免疫检查点调控"理念相契合,以实现防治癌毒的干预策略。

基于以上故提出山慈菇"炎-增生-癌变"三级联防治体系的假说,该假说印证了山慈菇从炎症阶段的抗炎到增生阶段的抑制增殖,再到癌变阶段的抑制肿瘤侵袭与迁移等。此外,这一假说体现了《外科正宗》中"截断病势"的治则,通过早期干预、先症而治等措施以防止疾病进一步恶化,形成"截断病势-扭转异常-防治癌毒"的动态干预网,不仅为研究中药多成分、多靶点及多阶段治疗疾病的作用规律创立了方法论范式,更为未来抗肿瘤药物的研发提供了新思路。

5 思考与展望

尽管山慈菇在乳腺疾病的治疗中表现出极大潜力,但当前研究仍面临一些挑战,如部分作用机制不明确,尤其是治疗乳腺炎的作用机制,目前以临床研究为主,且乳腺炎、乳腺增生的相关研究多集中于对复方的疗效观察,因此对其单独疗效及作用机制尚未完全明确;目前山慈菇治疗乳腺癌的基础研究多集中于中药单体研究,而临床多采用中药复方来治疗,由此导致临床应用与基础研究的脱节,不利于中医药的发展。此外,部分临床试验存在样本量较少、对照组设置不合理、随机化和盲法实施不当、结局指标主观性强等问题,因此缺乏一定的说服力。

未来研究:(1)进行大规模、多中心、设计严谨的高质量临床试验,从而提高科学性和可信度;(2)多学科交叉以探究其单味药山慈菇的作用机制,且聚焦作用机制之间的相互联系,为协同作用发挥更好疗效提供契机;(3)重视山慈菇非药用部位(如叶片、根须、花蕚等)的开发研究,例如从叶片中提取黄酮类化合物以开发具有抗氧化及抗炎等功效的新药物及保健品;(4)通过色谱、光谱、质谱、超声提取技术等的结合以实现更全面的中药成分分析及活性研究,并有利于揭示其作用机制;(5)关注山慈菇的炮制及煎煮问题,以掌握其药性变化、增效、减毒等方面的情况,并通过建立标准化提取方法及科学的剂量确定机制,以提高山慈菇的临床疗效;(6)深入探究山慈菇与西药联合应用的多途径、多靶点作用机制,旨在实现协同增效,减轻西药不良反应;(7)探究山慈菇能否通过抑制药物外排、影响细胞周期或调控细胞凋亡通路等方式逆转乳腺癌化疗药物的耐药性;(8)受药物经肠肝循环会使生物有效利用度减弱的影响,通过结合靶向技术、微机电系统技术、生物传感器等研发新型给药方式,以实现山慈菇的精准及高效治疗;(9)研发新型制剂(如固体分散体、脂质体或微乳等)以提高山慈菇的生物利用度及靶向性等,还可根据疾病阶段研发适配制剂,如炎性期纳米微粒雾化吸入、增生期透皮贴片以及癌变期靶向纳米脂质体等,以实现精准治疗;(10)从"截断病势"角度出发,通过研究山慈菇多成分、多靶点、多阶段作用机制有效干预疾病进一步恶化。

总之,山慈菇在乳腺疾病的治疗中具有广阔应用前景,完

善其临床试验及基础研究将有助于在现代医学发展中的广泛应用,这不仅是中药发展的重要环节,更是向个性化及综合治疗迈进的重要一步。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249.

[2] 宫文晔,洪陈彦,钟钰婷,等. 非哺乳期乳腺炎临床特征及诊疗研究进展[J]. 解放军医学杂志,2023,48(12): 1478 - 1485.

[3] BURGUIN A, DIORIO C, DUROCHER F. Breast cancer treatments: updates and new challenges[J]. J Pers Med, 2021, 11(8): 808.

[4] 管庆霞,杨寒,刘宇萌,等. 中药复方联合外用疗法治疗乳腺增生的研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,48(11): 2856 - 2867.

[5] 邢政,游雄斌,沃立科,等. 中医药治疗非哺乳期乳腺炎的研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2025,41(2): 210 - 215.

[6] 王泽鹏,程旭锋,张文可,等. 中医药治疗激素受体阳性乳腺癌的研究进展[J]. 环球中医药,2025,18(1): 174 - 181.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:34.

[8] 陈诗,赵玥,王振,等. 山慈菇药理作用及临床应用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(6): 247 - 250.

[9] AMIR L H. Academy of breastfeeding medicine protocol committee. ABM clinical protocol #4: mastitis, revised March 2014[J]. Breastfeed Med, 2014, 9(5): 239 - 243.

[10] DELGADO S, ARROYO R, MARTÍN R, et al. PCR - DGGE assessment of the bacterial diversity of breast milk in women with lactational infectious mastitis[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 51.

[11] MONTAGUE E C, HILINSKI J, ANDRESEN D, et al. Evaluation and treatment of mastitis in infants[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(11): 1295 - 1296.

[12] GoULABCHAND R, HAFIDI A, VAN DE PERRE P, et al. Mastitis in autoimmune diseases: review of the literature, diagnostic pathway, and pathophysiological key players[J]. J Clin Med, 2020, 9(4): 958.

[13] ZHOU F, SHANG X C, TIAN X S, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of patients with non - puerperal mastitis: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021[J]. Chin Med J, 2021, 134(15): 1765 - 1767.

[14] 袁江山,程旭锋,徐留燕,等. 荆防温消方治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎肿块期阴证[J/OL]. 中医学报,2024: 1 - 11. (2024 - 08 - 06). https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HNZK2024080200M&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ.

[15] 牛莹超,兴伟,任伊宁,等. 疏肝化浊方联合微波理疗治疗浆细胞性乳腺炎肝经蕴热证的临床观察[J]. 中医药导报,2024,30(7): 86 - 90.

[16] 高路明,步玉辉,韩晓琳,等. 乳腺肿疼冷敷凝胶膏外敷治疗哺乳期乳腺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(4): 526 - 529.

[17] 王爽,张亚英,李亚珍,等. 乳腺疏导推拿配合中药外敷治疗哺乳期急性乳腺炎的疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2018,33(6): 1216 - 1218.

[18] UCIECHOWSKI P, DEMPKE W C M. Interleukin - 6: a masterplayer in the cytokine network[J]. Oncology, 2020, 98(3): 131 - 137.

[19] HIRANO T. IL - 6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. Int Immunol, 2021, 33(3): 127 - 148.

[20] REN K, TORRES R. Role of interleukin - 1β during pain and inflammation[J]. Brain Res Rev, 2009, 60(1): 57 - 64.

[21] HARDING D, FANTI S, MARELLI - BERG F. Tumour necrosis factor - α in cardiac inflammation: friend or foe?[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(1): 1 - 2.

[22] MARNELL L, MOLD C, DU CLOS T W. C - reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation[J]. Clin Immunol, 2005, 117(2): 104 - 111.

[23] 刘颖,马丽杰,董欣敏,等. 山慈菇正丁醇提取物对 NR8383 细胞分泌的 IL - 1β 和 TNF - α 水平的影响[J]. 科学技术与工程,2019,19(24): 93 - 97.

[24] 宋银辉,包和义,王敬琪,等. 基于 JNK1/AP - 1 信号通路探究山慈菇提取液对乳腺癌大鼠的干预效果[J]. 中国老年学杂志,2024,44(14): 3536 - 3540.

[25] 程银水. 栽培山慈菇的化学成分及抗炎活性研究[D]. 十堰:湖北医药学院,2024.

[26] 阮小丽,施大文. 山慈菇的抗肿瘤及抑菌作用[J]. 中药材,2009,32(12): 1886 - 1888.

[27] 黄小容. 山慈菇水层部分抗菌活性筛选和分离纯化研究[D]. 贵阳: 贵州大学,2009.

[28] 李琦,陈宇纵,辛海量. 山慈菇的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志,2014,32(4): 250 - 253,260.

[29] JUSTIZ VAILLANT A A, JAMAL Z, PATEL P, et al. Immunoglobulin. In: *StatPearls*[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[30] DINARELLO C A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin - 1 family[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 519 - 550.

[31] RIAZ RAJOKA M S, SHI J L, ZHU J, et al. Capacity of lactic acid bacteria in immunity enhancement and cancer prevention[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2017, 101(1): 35 - 45.

[32] 姜爽,徐婧瑶,苏鑫,等. 山慈菇多糖的免疫调节作用及对小鼠骨肉瘤细胞 S180 体内生长抑制作用[J]. 食品科学,2018,39(13): 216 - 221.

[33] 吴小南,杨雪帆,朱萍萍,等. 慈菇多糖对免疫功能低下小鼠免疫调节作用[J]. 中国公共卫生,2015,31(1): 73 - 75.

[34] 杨雪帆. 慈菇多糖对小鼠免疫功能及 mTOR 信号通路的影响[D]. 福州: 福建医科大学,2015.

[35] 刘胜,王怡,吴春宇,等. 中西医结合临床诊疗乳腺增生专家共识[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3):1159 - 1164.

[36] SWEETLAND H M. Benign disorders and diseases of the breast[M]. London: Bailliere Tindal, 2009: 1 - 4.

[37] QIAO N, WANG Q N, TAO Y, et al. α - Cyperone ameliorates depression in mammary gland hyperplasia and chronic unpredictable mild stress rat by regulating hormone, inflammation, and oxidative stress[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(1): 73 - 82.

[38] DANFORTH D N. Molecular profile of atypical hyperplasia of the breast[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 167(1): 9 - 29.

[39] JOHN E M, KOO J, PHIPPS A I, et al. Reproductive characteristics, menopausal status, race and ethnicity, and risk of breast cancer subtypes defined by ER, PR and HER2 status: the Breast Cancer Etiology in Minorities study[J]. Breast Cancer Res, 2024, 26(1): 88.

[40] 贾颖,王友球. 逍遥蒌贝胶囊对乳腺增生患者激素水平的干预作用[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(6): 820 - 823.

[41] 肖平. 乳核散结片治疗乳腺增生病 4257 例[J]. 世界中医药,2010,5(2): 109.

[42] 王剑平. 乳宁颗粒联合中药药渣外敷法在乳腺增生病中的临床

研究[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(10):74-76.
[43] 闻艳华. 行气散结方穴位敷贴配合针灸疗法治疗乳腺增生(瘀痰互结型)疗效观察[J]. 四川中医,2019,37(7):204-207.
[44] 余望贻,姜海斌,于萍,等. 乳腺增生Ⅰ号对兔乳腺增生病模型影响的实验研究[J]. 湖南中医学院学报,2003,23(3):10-12.
[45] JIANG M Y,LIANG Y C,PEI Z L,et al. Diagnosis of breast hyperplasia and evaluation of RuXian-I based on metabolomics deep belief networks[J]. Int J Mol Sci,2019,20(11):2620.
[46] 林妮,邱玉文,何贡云,等. 荔枝核皂苷对大鼠乳腺增生的作用及对雌激素信号通路的影响[J]. 中药材,2015,38(4):798-802.
[47] 姜雨飞,王世鄂. 雌激素受体ERα与PI3K/AKT细胞信号通路[J]. 解剖学研究,2012,34(2):142-145.
[48] WEN P S,LI J,WEN Z H,et al. *MICAL*-L2,as an estrogen-responsive gene,is involved in ER-positive breast cancer cell progression and tamoxifen sensitivity *via* the AKT/mTOR pathway[J]. Biochem Pharmacol,2024,225:116256.
[49] 兴伟,刘远,徐曌,等. 山慈菇通过PI_3K/AKT信号通路影响乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖和凋亡[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(6):693-698,706.
[50] 李军梅,刘建勋,邢泽田,等. 乳结消颗粒对家兔乳腺增生的影响[J]. 中华中医药杂志,2020,35(9):4626-4630.
[51] 连小龙,赵敏,韩宇,等. 西黄丸对乳腺增生大鼠抗氧化能力、乳腺组织雌激素受体和孕激素受体表达的影响[J]. 中药药理与临床,2017,33(5):9-12.
[52] MENSE S M,REMOTTI F,BHAN A,et al. Estrogen-induced breast cancer:alterations in breast morphology and oxidative stress as a function of estrogen exposure[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2008,232(1):78-85.
[53] 李军梅,刘建勋,邢泽田,等. 乳结消颗粒对肝郁气滞型乳腺增生模型大鼠的影响[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(6):627-636.
[54] VILCHIS-LANDEROS M M,VÁZQUEZ-MEZA H,VÁZQUEZ-CARRADA M,et al. Antioxidant enzymes and their potential use in breast cancer treatment[J]. Int J Mol Sci,2024,25(11):5675.
[55] 孟海波. 山慈菇多糖的抗氧化及降脂作用研究[D]. 长沙:湖南农业大学,2015.
[56] 房宇坤,宁安红,刘磊,等. 山慈菇多糖的提取及其抗氧化作用的研究[J]. 大连医科大学学报,2017,39(6):527-531.
[57] 孟军华,安靖,王雄,等. 回乳抑增一号对乳腺增生大鼠激素受体及细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中成药,2021,43(6):1457-1461.
[58] MÜLLER R,MISUND K,HOLIEN T,et al. Targeting proliferating cell nuclear antigen and its protein interactions induces apoptosis in multiple myeloma cells[J]. PLoS One,2013,8(7):e70430.
[59] CARPENTER R,BRADY M F. BAX Gene. In:StatPearls[M]. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing,2023.
[60] 李芮,薛东华,商雪纯,等. 解毒胶囊对乳腺增生大鼠PCNA和BcL-2表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(5):23-26.
[61] 于林楠,翟宏颖. 山慈菇提取物对结肠癌HT29细胞凋亡的影响[J]. 中国民族民间医药,2016,25(16):17-19.
[62] VIALE G,GIOBBIE-HURDER A,REGAN M M,et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer:results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole[J]. J Clin Oncol,2008,26(34):5569-5575.
[63] SHAN B,LI W,YANG S Y,et al. Estrogen up-regulates MMP2/9 expression in endometrial epithelial cell *via* VEGF-ERK1/2 pathway[J]. Asian Pac J Trop Med,2013,6(10):826-830.
[64] ZHANG X,BI C L,SHI H C,et al. Structural studies of a mannoglucan from Cremastra appendiculata (Orchidaceae) by chemical and enzymatic methods[J]. Carbohydr Polym,2021,272:118524.
[65] 李余先,杜刚,官丽丽,等. 山慈菇提取物抑制血管形成的药效学研究[J]. 吉林农业,2015(21):76-77.
[66] SHIM J S,KIM J H,LEE J,et al. Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from Cremastra appendiculata[J]. Planta Med,2004,70(2):171-173.
[67] KIM J H,KIM K H,KIM J H,et al. Homoisoflavanone inhibits retinal neovascularization through cell cycle arrest with decrease of cdc2 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun,2007,362(4):848-852.
[68] LI Q R,XIA C F,LI H,et al. Disparities in 36 cancers across 185 countries:secondary analysis of global cancer statistics[J]. Front Med,2024,18(5):911-920.
[69] QI J L,LI M L,WANG L J,et al. National and subnational trends in cancer burden in China,2005-20:an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health,2023,8(12):e943-e955.
[70] GAO X K,ZHU L H,LU X,et al. KIF15 contributes to cell proliferation and migration in breast cancer[J]. Hum Cell,2020,33(4):1218-1228.
[71] FAN L,STRASSER-WEIPPL K,LI J J,et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol,2014,15(7):e279-e289.
[72] 温晓梨,蔡芳燕,程碧婷,等. 中医药防治乳腺癌的药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(22):252-263.
[73] 罗楚凡. 萎慈散结方干预三阴性乳腺癌复发转移的回顾性队列研究[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
[74] 陈建华. 孙桂芝教授病证结合治疗乳腺癌经验整理与临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2012.
[75] 田华琴,王艳杰,王斌,等. 乳积方加减对激素受体阴性乳腺癌术后复发转移的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(2):169-173.
[76] 陈芳. 解毒散结方辅助治疗乳腺癌放化疗后31例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2021,30(2):106-108.
[77] 陈红,杨永,孟慧,等. 化痰散结治疗乳腺癌的研究概况[J]. 环球中医药,2019,12(1):145-148.
[78] 刘颖,张子英,马丽杰. 山慈菇抗乳腺癌的作用机制研究进展[J]. 现代药物与临床,2019,34(3):863-866.
[79] 吴灵君,梁聪,黄菊,等. 复方山慈菇对人乳腺癌MDA-MB-231细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用及网络药理学分析[J]. 中国癌症防治杂志,2023,15(3):298-303.
[80] 杨婷婷,李志远,孙小慧,等. 基于网络药理学探讨山慈菇治疗乳腺癌的作用机制[J]. 西部中医药,2022,35(12):44-49.
[81] 曹晓东,张楠,杨冬冬,等. 定量蛋白质组学筛选及分析山慈菇酯提物抗4T1乳腺癌的新启示[J]. 天然产物研究与开发,2021,33(2):246-255.
[82] HAJISHENGALLIS G,NETEA M G,CHAVAKIS T. Trained immunity in chronic inflammatory diseases and cancer[J]. Nat Rev Immunol,2025,25(7):497-514.
[83] 刘颖,刘艳秋,李翠玲,等. 抑制NLRP3炎症小体中Caspase-1活化对大鼠颈动脉球囊损伤后内膜增生的保护作用[J]. 中山大学学报(医学科学版),2017,38(2):250-253.