基于数据挖掘与网络药理学分析中药外治手足综合征用药规律及作用机制

楼鹏程，屠世良

杭州师范大学第二临床医学院/浙江省人民医院，浙江 杭州 310014

［摘要］**目的：**基于数据挖掘与网络药理学分析中药治疗手足综合征（HFS）的组方用药规律及作用机制。**方法：**检索自建库至2024年6月30日中国知网、万方、维普、谷歌学术、PubMed等数据库中有关中药外用治疗HFS的文献，建立方剂数据库。使用Excel 2021、IBM SPSS Modeler 18.0、SPSS Statistics 27.0等软件进行中药频数、性味归经统计，关联规则和聚类分析。应用网络药理学方法研究核心药对黄芪-当归-桂枝治疗HFS的关键靶点，构建蛋白质互作（PPI）网络，并进行基因本体（GO）功能和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；运用AutoDockTools等软件对核心活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果：**研究涉及中药160味，高频药物19味，其中当归、桂枝、黄芪、红花、川芎使用频次较高。药性以温、寒、平为主，药味以苦、辛、甘为主，多归肝经。关联规则分析得到支持度≥10%、置信度≥88%的关联规则85条。高频药物聚类分析得到5类药物组合。核心药物黄芪-当归-桂枝包含62种活性成分，涉及81个HFS治疗靶点。网络拓扑分析获得7-*O*-甲基异粘氨基葡萄糖醇、二氢异黄酮、9，10-二甲氧基-3-羟基紫檀素、美迪紫檀苷、鞘磷脂等核心成分。PPI网络分析获得G1/S-特异性周期蛋白-D1（CCND1）、表皮生长因子受体（EGFR）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3（CASP3）、信号转导和转录激活因子3（STAT3）、热休克蛋白90α家族A类成员1（HSP90AA1）等为核心靶点。KEGG结果显示癌症通路、缺氧诱导因子-1（HIF-1）、叉头框O型转录因子（FoxO）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）等是其主要作用通路。核心活性成分与关键靶点分子对接结合能大多数＜-5 kcal/mol。**结论：**中医药治疗HFS以外用活血化瘀类药物为主，核心药对黄芪-当归-桂枝具有多成分、多靶点、多通路的治疗特点，通过抗炎、调节细胞增殖与凋亡、改善氧化应激等机制发挥治疗HFS的作用。

［关键词］手足综合征；中药外治；网络药理学；数据挖掘；用药规律；作用机制

［中图分类号］R285.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2026）01-0183-08

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.031

Analysis of Medication Patterns and Mechanisms of Topical Chinese Medicine in Hand-Foot Syndrome Based on Data Mining and Network Pharmacology

LOU Pengcheng, TU Shiliang

The Second Clinical Medical College, Hangzhou Normal University / Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou Zhejiang 310014, China

Abstract: Objective: To analyze the medication patterns and mechanisms of topical Chinese medicine for hand-foot syndrome (HFS) by integrating data mining and network pharmacology. **Methods:** Literature on Chinese medicine external treatment of HFS published from databases inception to June 30, 2024 was retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, Google Scholar, and PubMed to build a prescription database. Excel 2021, IBM SPSS Modeler 18.0, and SPSS Statistics 27.0 were used to analyze herb frequency, properties, flavors, and meridian tropism, association rule

［收稿日期］2025-05-19
［修回日期］2025-12-25
［作者简介］楼鹏程（1999-），男，住院医师。
［通信作者］屠世良（1966-），男，主任医师。

analysis, and clustering analysis. Network pharmacology was applied to identify key targets of the core herb-pair "Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix-Cinnamomi Ramulus" for HFS. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed; GO and KEGG enrichment analyses were performed. Molecular docking between core active components and key targets was carried out using AutoDockTools. **Results**: A total of 160 herbs were included; 19 were of high frequency, among which Angelicae Sinensis Radix, Cinnamomi Ramulus, Astragali Radix, Carthami Flos, and Chuanxiong Rhizoma were most frequently used. The dominant properties were warm, cold, and neutral; the dominant flavors were bitter, pungent, and sweet; most herbs entered the liver meridian. Association-rule analysis yielded 85 rules with support ≥ 10% and confidence ≥ 88%. Clustering analysis produced five herb combinations. The core herbal triplet "Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix-Cinnamomi Ramulus" contained 62 active components and 81 HFS-related targets. Network topology identified 7-*O*-methylisomucronulatol, dihydroisoflavone, 3-hydroxy-9, 10-dimethoxypterocarpan, medicarpin, and sphingosine as key components. PPI analysis highlighted G1/S-specific cyclin-D1 (CCND1), epidermal growth factor receptor (EGFR), cysteine-aspartic protease 3 (CASP3), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and heat-shock protein 90α family class A member 1 (HSP90AA1) as hub targets. KEGG analysis revealed that the main signaling pathways involved the cancer pathway, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), forkhead box O (FoxO), and mitogen-activated protein kinase (MAPK). Molecular docking showed that the binding energies between the core active components and the key targets were mostly < -5 kcal/mol. **Conclusion**: Topical Chinese medicine for HFS focuses on herbs that activate blood and resolve stasis. The core herbal triplet "Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix-Cinnamomi Ramulus" exerts therapeutic effects via multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms involving anti-inflammation, modulation of cell proliferation/apoptosis, and alleviation of oxidative stress.

Keywords: Hand-foot syndrome; Topical Chinese medicine; Network pharmacology; Data mining; Medication pattern; Mechanism

手足综合征(HFS)，又被称为掌足红肿触痛(PPE)综合征，是一种由化疗药物或靶向药物引起的常见皮肤毒性反应。它主要表现为手掌和脚底出现麻木、红斑、肿胀、刺痛、感觉异常、色素沉着，伴有干燥、开裂、脱屑，甚至可导致水疱、溃疡等相关症状[1]。现代医学对上述疾病的治疗以尿素软膏外抹，口服环氧合酶-2(COX-2)抑制剂、维生素B类药物为主，虽能改善相应症状但有效率较低。HFS可归属于中医学痹症范畴。认为是化疗、靶向药物或免疫药物的毒性侵及人体，损伤气血；加之肿瘤患者本身正气已虚，气血失调，从而导致毒发于表，肌肤失养。本研究基于数据挖掘技术系统分析HFS的组方用药规律，通过频次统计、关联聚类及复杂网络分析等多维度评估，筛选核心配伍组合，并通过网络药理学和分子对接技术分析核心药物治疗HFS的作用机制。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在中国知网、万方、维普、谷歌学术、Pubmed等数据库中以"手足综合征(Hand-foot syndrome)"与"中医药""中药""复方""外用"等关键词组合检索式检索相关文献，使用Microsoft Excel 2021建立治疗HFS的方剂数据库。检索时间为自建库至2024年6月30日。

1.2 纳入标准 文献中患者明确诊断为HFS；明确使用中药方剂或中成药治疗HFS；有明确疗效的研究性文献；给药方式为外用。

1.3 排除标准 方药严重缺失、单味药、中药注射剂、中药方剂内服；以其它治疗手段为主，如西药、针灸等；重复发表或临床数据雷同文献。

1.4 中药名称、性味归经规范 参考2020版《中华人民共和国药典》标准规范中药名称、性味等，如"豨益草"规范为"豨莶草"，"薏米"规范为"薏苡

仁”，“老鹤草”规范为“老鹳草”等，规范后统一进行数据录入。

1.5　数据分析　将收集的处方数据导入Microsoft Excel 2021进行初步处理，通过频数统计方法计算中药的使用频率及其属性、功效等关键指标。将频次≥10次的药物作为高频药物，针对高频药物，进一步采用SPSS Statistics 27.0实施聚类分析，并基于SPSS Modeler 18.0平台，运用Apriori算法构建关联规则模型以挖掘药物间的潜在关联。

1.6　核心药物活性成分及对应靶点预测　基于中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)，对数据挖掘筛选的核心药物的活性成分进行检索，并依据脂水分配系数(Alogp≥0)和类药性(DL≥0.18)标准筛选各成分的潜在作用靶点。对于未收录靶点信息的活性成分通过SwissTargetPrediction平台进行靶点预测。最后借助UniProt数据库完成靶点基因名称的标准化转换。

1.7　HFS疾病靶点预测及交集靶点获取　采用“hand-foot syndrome”作为检索词，通过GeneCards数据库预测疾病相关靶点基因，整合检索结果后对冗余数据进行去重处理。通过Venny 2.1.0在线工具分别载入核心中药靶点基因与HFS相关疾病靶点基因数据集，提取共有靶点基因。

1.8　核心成分及关键靶点筛选　将核心药物成分及其对应的靶点导入Cytoscape 3.10.1软件，根据药物活性成分和交集靶点数据构建“药物-成分-靶点”网络，分析其网络的拓扑属性，并对核心中药中的主要活性成分进行预测。通过将交集靶点输入STRING数据库，去除游离点，再将蛋白相互关联数据导入Cytoscape 3.10.3软件，调节节点度值(Degree)、接近中心性(closeness)和中介中心性(betweenness)获取蛋白质互作(PPI)网络图，分析关键靶点。

1.9　基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析　将共有靶点基因数据集上传至DAVID数据库，开展GO功能注释与KEGG通路富集分析。随后通过微生信在线平台对GO富集结果进行柱状图可视化，并基于KEGG通路数据生成气泡图以呈现关键通路的显著性分布。

1.10　分子对接验证　将核心药物主要活性成分及核心靶点进行分子对接。在Pubchem数据库下载活性成分的3D结构图，以SDF格式保存，用Open.Babel将小分子的SDF格式文件转换为GBD格式。小分子配体采用MM2力场进行能量最小化并检测其扭转键，保存为PDBQT格式。在PDB数据库检索基因蛋白构象，下载3D结构PDB格式文件。采用AutoDock4.2和AutoDock tools1.5.7软件进行蛋白与小分子的分子对接。

2　结果

2.1　药物频次统计　纳入文献中共涉及药物160味，使用频次居前5位的药物有当归、桂枝、黄芪、红花、川芎，高频药物使用频次和频率见表1。

表1　药物频次统计

中药名称	频次(次)	占比(%)	中药名称	频次(次)	占比(%)
当归	51	6.19	桃仁	15	1.82
桂枝	51	6.19	白术	13	1.58
黄芪	51	6.19	丹参	12	1.46
红花	41	4.98	老鹳草	12	1.46
川芎	33	4.00	威灵仙	12	1.46
赤芍	26	3.16	川乌	10	1.21
白芍	24	2.91	防风	10	1.21
鸡血藤	24	2.91	附子	10	1.21
甘草	21	2.55	细辛	10	1.21
紫草	17	2.06			

2.2　药物性味归经统计　见图1。160种中药药性主要为温、寒、平性；药味主要为苦、辛、甘味；归经主要归肝、脾、肾经。

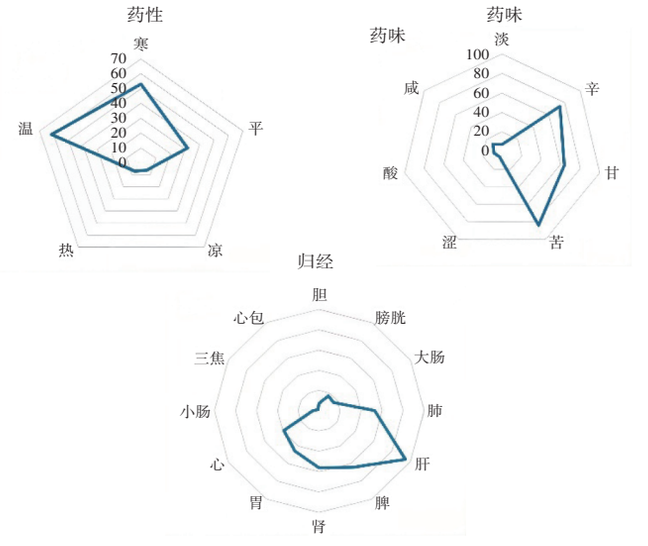


图1　药物性味归经分布雷达图

2.3　高频药物聚类分析　见图2、表2。聚类分析分为5大类，第1类为当归、黄芪、桂枝；第2类为红花、川芎；第3类为白术、丹参、桃仁、甘草、赤芍；第4类为白芍、鸡血藤；第5类为威灵仙、细辛、老鹳草、川乌、防风、附子、紫草。

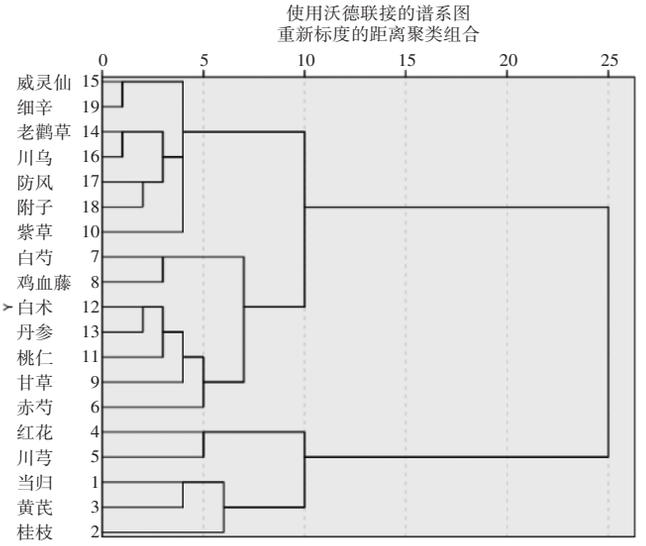


图2　高频中药聚类分析树状图

表2　高频药物聚类分析

聚类药物	药物组合
C1	当归、黄芪、桂枝
C2	红花、川芎
C3	白术、丹参、桃仁、甘草、赤芍
C4	白芍、鸡血藤
C5	威灵仙、细辛、老鹳草、川乌、防风、附子、紫草

2.4　药物关联规则分析　对160味药物进行关联分析，设置支持度≥10%，置信度≥88%，最大前项数为3，提升度≥1的规则进行关联分析。经筛选得到6条中药前项数为1关联规则核心药对，见表3；23条前项数为2关联规则核心药对，见表4；15条前项数为3关联规则核心药对，见表5。高频中药间关联强度网络可视化展示见图3。

表3　前项为1关联规则药对

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
桂枝	细辛	12.35	100	1.59
桂枝	威灵仙	14.81	91.67	1.46
当归	细辛	12.35	90.00	1.43
桂枝	附子	12.35	90.00	1.43
红花	附子	12.35	90.00	1.78
川芎	地黄	11.11	88.89	2.18

表4　前项为2关联规则药对

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
当归	甘草 and 川芎	11.11	100.00	1.59
桂枝	附子 and 红花	11.11	100.00	1.59
桂枝	威灵仙 and 当归	11.11	100.00	1.59
红花	附子 and 桂枝	11.11	100.00	1.98
红花	桃仁 and 川芎	11.11	100.00	1.98
桂枝	细辛 and 当归	11.11	100.00	1.59
桂枝	鸡血藤 and 赤芍	13.58	90.91	1.44
当归	川芎 and 黄芪	24.69	90.00	1.43
当归	细辛 and 桂枝	12.35	90.00	1.43
桂枝	甘草 and 白芍	12.35	90.00	1.43
桂枝	威灵仙 and 黄芪	12.35	90.00	1.43
红花	桃仁 and 当归	12.35	90.00	1.78
黄芪	桃仁 and 当归	12.35	90.00	1.43
当归	白芍 and 川芎	11.11	88.89	1.41
当归	桃仁 and 赤芍	11.11	88.89	1.41
当归	桃仁 and 川芎	11.11	88.89	1.41
红花	细辛 and 当归	11.11	88.89	1.76
黄芪	白芍 and 川芎	11.11	88.89	1.41
黄芪	桃仁 and 赤芍	11.11	88.89	1.41
黄芪	桃仁 and 川芎	11.11	88.89	1.41
黄芪	威灵仙 and 当归	11.11	88.89	1.41
黄芪	紫草 and 红花	11.11	88.89	1.41
当归	红花 and 黄芪	30.86	88.00	1.40

表5　前项为3关联规则药对

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
当归	川芎 and 红花 and 黄芪	16.05	92.31	1.47
赤芍	桃仁 and 当归 and 黄芪	11.11	88.89	2.77
川芎	桃仁 and 红花 and 当归	11.11	88.89	2.18
川芎	桃仁 and 红花 and 黄芪	11.11	88.89	2.18
当归	桃仁 and 川芎 and 红花	11.11	88.89	1.41
当归	桃仁 and 红花 and 黄芪	11.11	88.89	1.41
当归	威灵仙 and 桂枝 and 黄芪	11.11	88.89	1.41
桂枝	鸡血藤 and 赤芍 and 当归	11.11	88.89	1.41
桂枝	鸡血藤 and 赤芍 and 黄芪	11.11	88.89	1.41
红花	桃仁 and 当归 and 黄芪	11.11	88.89	1.76
红花	细辛 and 桂枝 and 当归	11.11	88.89	1.76
黄芪	桃仁 and 川芎 and 红花	11.11	88.89	1.41
黄芪	桃仁 and 红花 and 当归	11.11	88.89	1.41
黄芪	威灵仙 and 桂枝 and 当归	11.11	88.89	1.41
当归	红花 and 桂枝 and 黄芪	20.99	88.24	1.40

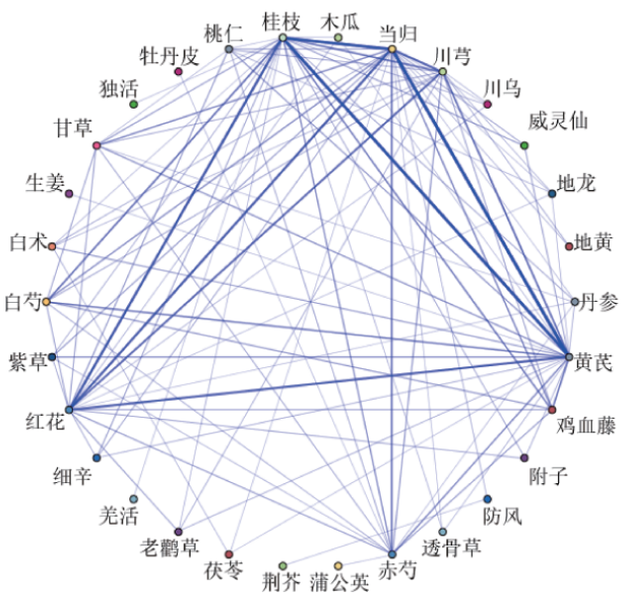


图3　药物关联规则网络图

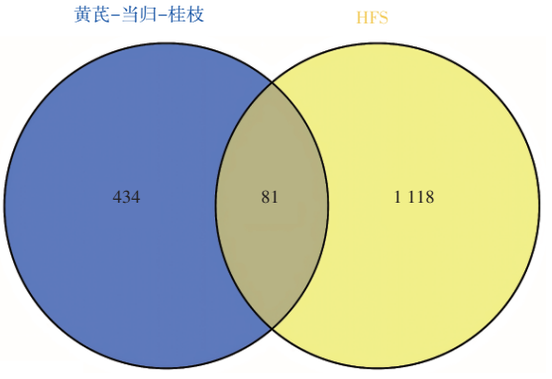


图4　核心药物和HFS交集靶点韦恩图

2.5　核心药物活性成分及靶点基因　因黄芪、当归、桂枝均为药物频次统计中前3位；在药物关联网络图中，该3味药有强连接；聚类分析结果显示其有较高关联性，综合数据挖掘结果，将黄芪、当归、桂枝视为核心药物。TCMSP数据库获得3味中药活性成分62种，获得对应靶点基因515个，与1 199个HFS靶点基因取交集，获得交集靶点81个，见图4。

2.6　“药物-成分-靶点”网络分析　见图5。网络包含145个节点与365条关联边，图中节点尺寸与其关键性呈正相关，关联边则表征活性成分与靶点的相互作用关系。经网络拓扑参数评估，筛选出Degree值排名前五的核心活性成分为7-*O*-甲基异粘氨基葡萄糖醇、二氢异黄酮、9，10-二甲氧基-3-羟基紫檀素、美迪紫檀苷、鞘磷脂。

2.7　PPI网络及关键靶点　核心中药治疗HFS的关键靶点网络图见图6，核心靶点为G1/S-特异性周期蛋白-D1（CCND1）、表皮生长因子受体（EGFR）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3（CASP3）、信号转导和转录激活因子3（STAT3）、热休克蛋白90α家族A类成员1（HSP90AA1）。

2.7　GO和KEGG富集分析　GO分析涉及生物过程153条，包括信号通路表达调控、炎症反应与凋亡过程等；细胞组分24条，包含细胞质、细胞核、核浆

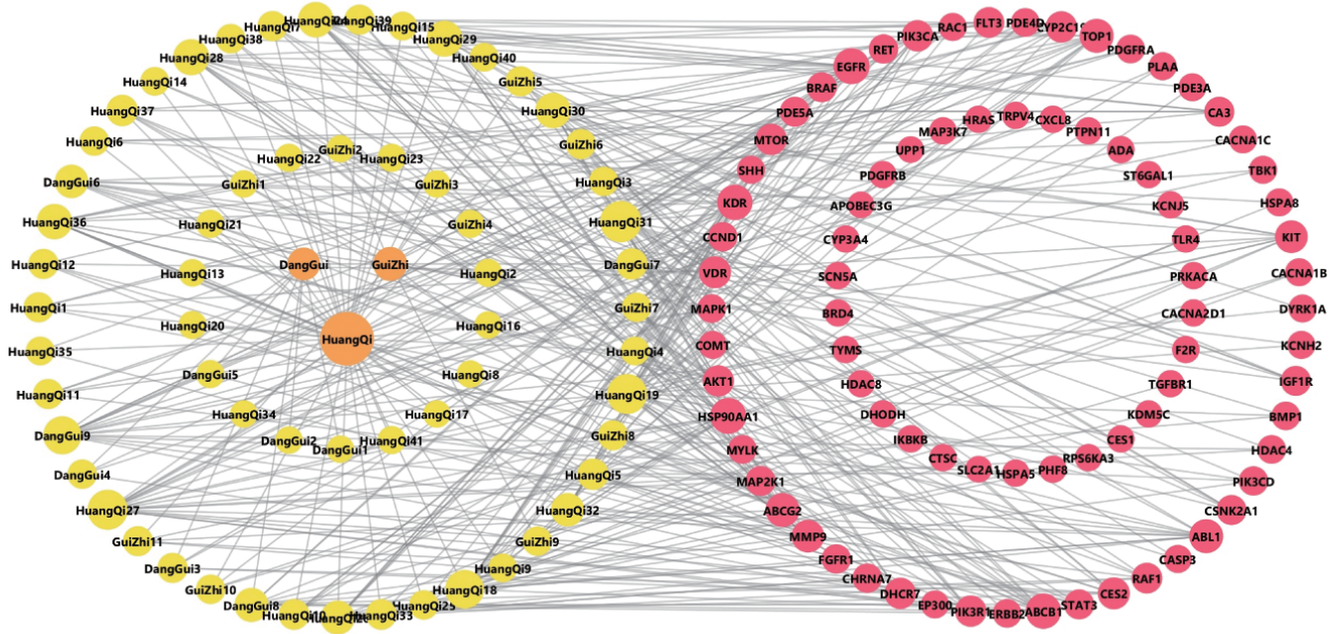


图5　“药物-成分-靶点”网络

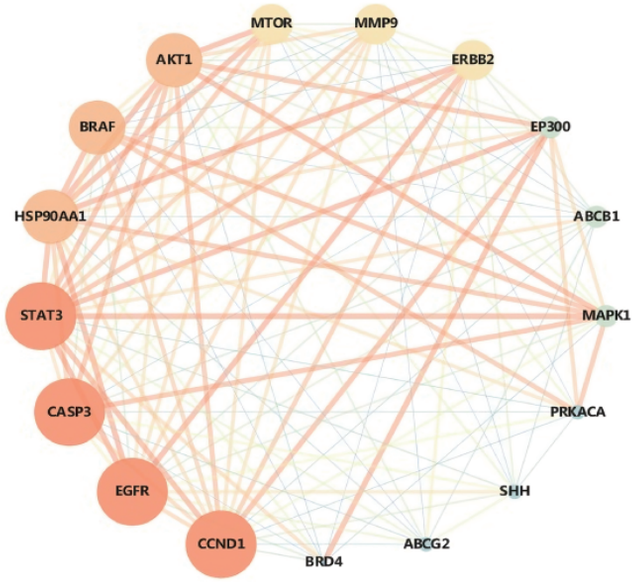


图6　“当归-黄芪-桂枝”治疗HFS　PPI网络图

等；分子功能有71条，包括蛋白结合、三磷酸腺苷(ATP)结合、蛋白激酶活性等。根据生物学通路(pathway)中差异表达基因的占比选取各组前10条进行可视化分析，见图7。KEGG通路涉及115条，作用靶点可能涉及癌症、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、叉头框O型转录因子(FoxO)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等，筛选排名前20的结果进行气泡图展示，见图8。

2.8　分子对接　见图9。选择核心药物活性成分中Degree排名前5的成分与PPI网络中以度值排名前5的靶基因进行分子对接验证，大多数结合能<-5 kcal/mol，

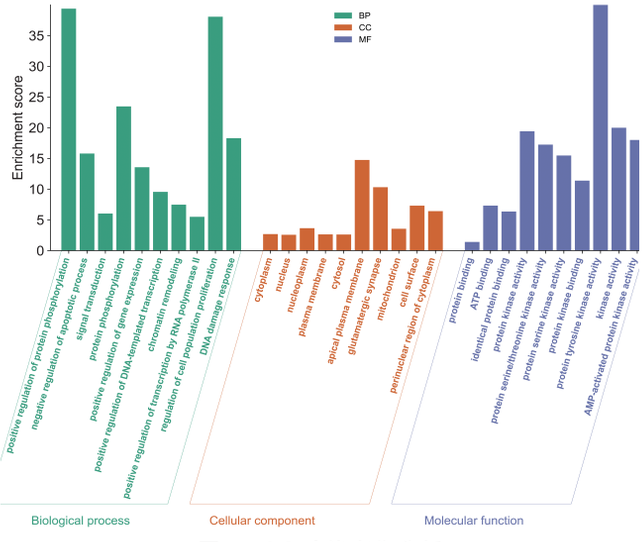


图7　GO功能富集分析

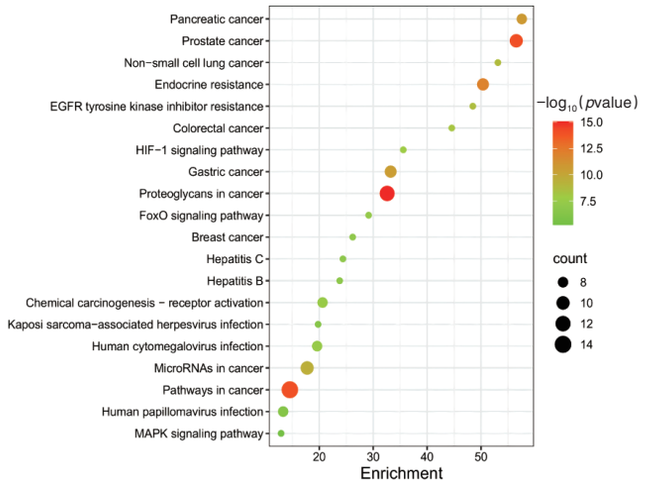
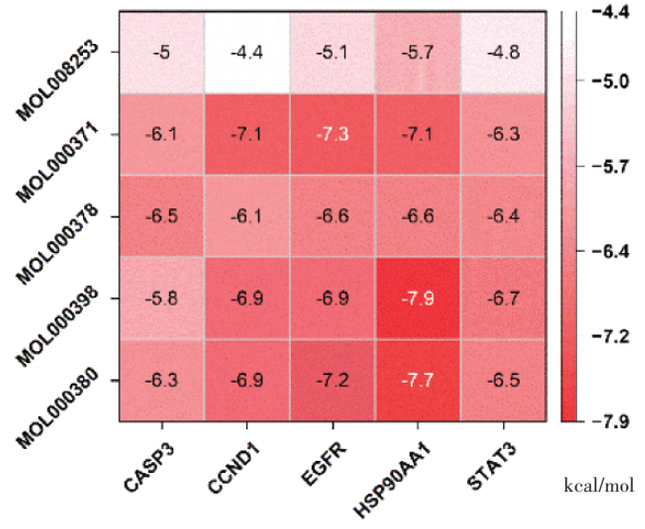


图8　KEGG通路富集分析



注：MOL008253为鞘磷脂；MOL000371为美迪紫檀苷；MOL000378为-O-甲基异粘氨基葡萄糖醇；MOL000398为二氢异黄酮；MOL000380为9，10-二甲氧基-3-羟基紫檀素。

图9　分子对接结合能热图

具有较好的结合活性。选取每个靶基因结合能最高的进行可视化，见图10。

3　讨论

HFS可归于中医学痹病范畴。病位在手足，病性本虚标实，病机为经络瘀阻。《素问·五脏生成篇》曰：“血凝于肤者，为痹。”肿瘤患者脏腑气血阴阳失调，正气已虚，不耐攻伐，而化疗及靶向药物属于药毒范畴，药毒损伤气血，客于经络，发而为病[2]。《灵枢·百病始生》云：“壮人无积，虚者有之。”化疗后峻伤气血，气虚失运，血虚不荣，瘀血阻滞，血瘀络阻，不荣四末[3]。《类证治裁》云：“诸

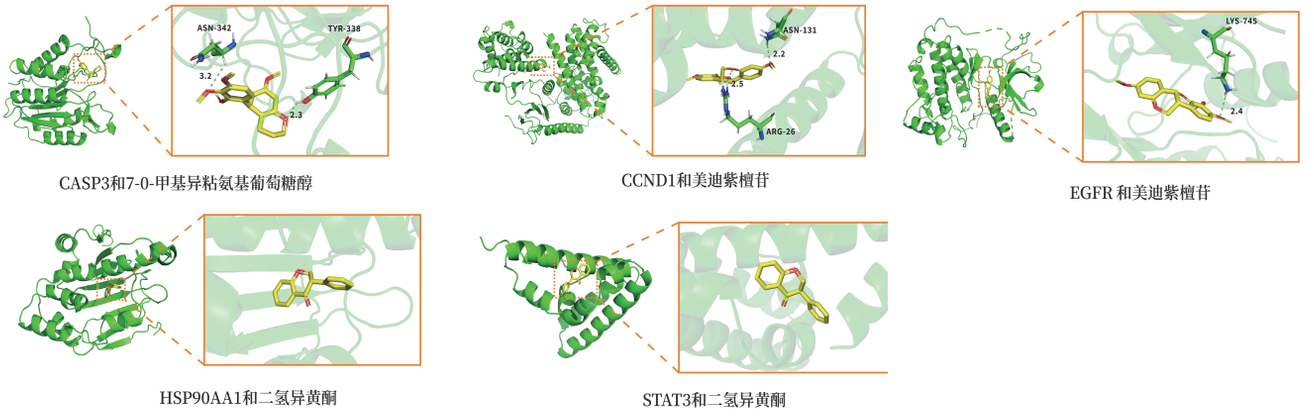


图10　分子对接可视化图

痹……良由营卫先虚，腠理不密，风寒湿乘虚内袭，正气为邪气所阻……久而成痹。”阳气亏虚，浊阴之邪诸如痰、湿、瘀血凝聚，邪气停聚，气血不通，可见营卫失调、阴阳失衡也是HFS发病的重要病机。在临床治疗中，应针对相应病机，调和阴阳，加以养血、化瘀、通络、解毒从而缓解HFS症状[4]。

本研究数据挖掘结果发现，高频药物多为活血化瘀类中药，符合HFS经络瘀滞的病机。高频药物药性多以温、寒、平为主，药味以苦、甘、辛为主，苦味药能泄、能降、能坚，辛味药能散能行，疏通内外，均具有活血祛瘀的作用，甘味药可缓和药物活血之力[5]。归经以肝、肾、脾经为主，肝主疏泄，肝气具有疏通、畅达全身气机的作用，入肝经的药物多以清热、活血化瘀为主；肾藏精，主纳气，肾为气血之根，肾之阴阳，濡养和温煦全身脏腑；脾主运化，主统血，运输血液，维持血液循环。HFS病位在四末，《素问·太阴阳明论》言：“四肢皆禀气于胃，而不得至经，必因于脾，乃得禀也。”脾主运化水谷精微以濡养四末。肝经“循股阴，入毛中，过阴器”，肾经“循内踝之后，别入跟中”，二经皆贯手足三阴经之枢要；脾经“循胫骨后，交出厥阴之前，下循足跗”，直通手足末端。肝主筋、肾主骨、脾主肌肉，三经共司四肢筋骨肌肉之濡养与气机调达，故本病与肝、肾、脾三脏同气相应。聚类后的药方侧重理气活血，化瘀通络。如C1由当归、黄芪、桂枝组成，当归补血活血，黄芪补气升阳，桂枝温通经脉，三药协同补气生血、驱散寒凝，调和气血以濡养肢末；C2由红花、川芎组成，红花活血通经，川芎行气化瘀，二者相须为用，专攻气滞血瘀之证，破经络瘀阻、疏利气血，缓解手足肿胀刺痛，契合“血瘀宜通，气滞宜散”之理；C3由白术、丹参、桃仁、甘草、赤芍组成，白术健脾化湿，丹参、桃仁破血逐瘀，赤芍清热凉血，甘草调和缓急，全方健脾益气以资血运，化瘀清热而通脉络；C4由白芍、鸡血藤组成，白芍养血柔肝以缓筋急，鸡血藤补血活血而通经络，二者配伍养血润筋、活血通痹，能够缓解血虚血瘀、筋脉失养导致的手足拘挛麻木；C5由威灵仙、细辛、老鹳草、川乌、防风、附子、紫草组成，威灵仙、防风祛风除湿，细辛、川乌、附子温经散寒，老鹳草舒筋活络，紫草凉血制燥，诸药峻逐寒湿、透达痹结。

网络药理学分析显示，核心药物黄芪、当归、桂枝中含有62种有效成分，其中7-*O*-甲基异粘氨基葡萄糖醇，二氢异黄酮，9,10-二甲氧基-3-羟基紫檀素等与HFS密切相关，推测这些成分可能是治疗HFS的关键。通过PPI网络筛选出CCND1、EGFR、CASP3、STAT3、HSP90AA1等核心靶点。CCND1作为cyclin家族一员，在控制细胞周期的进展及细胞增殖中起重要作用[6-7]，可能导致皮肤屏障功能紊乱。EGFR是一种生长因子受体，通过与配体结合激活受体细胞内的酪氨酸激酶，从而使多种细胞内底物磷酸化，在细胞增殖、分化、分裂、存活和癌基因的表达等方面发挥作用[8]，其信号通路的异常会干扰角质形成细胞的正常分化与修复。CASP3通过蛋白水解裂解细胞的功能和存活所需的多种关键蛋白，在凋亡细胞死亡过程中发挥重要作用[9]。STAT3已被证明在生物体中具有广泛的调节作用，包括炎症、细胞存活、增殖、血管生成和细胞黏附。当细胞受到外界各种信号刺激，通过JAK通路激活STAT3，促进相关基因的表达，形成炎症反应。在HFS中，可能

导致手足血管、神经及皮肤的损伤[10]。HSP90AA1是热休克蛋白家族90的重要组成，参与多种生物进程，如病毒感染、免疫调节、信号转导等。通过调节NF-κB参与氧化应激反应，其过度表达可能延长炎症信号的传导时效[11]。这些机制提示，核心药物通过调控多个靶点，改善化疗药物引发的皮肤毒性反应，从而缓解HFS的临床症状。

KEGG通路富集分析发现，癌症、HIF-1、FoxO及MAPK信号通路可能在HFS的病理机制中发挥协同作用。癌症通路通过参与细胞增殖、免疫、炎症和血管调节等过程，影响HFS的发生发展。HIF-1信号通路通过上调血管内皮因子、一氧化氮、活性氧和血小板衍生生长因子，引起内皮细胞功能障碍、增殖、血管生成和炎症反应[12-13]，通过上调VEGF、基质金属蛋白酶(MMP)等靶基因增强血管通透性[14-15]，导致组织液外渗形成特征性水疱。FoxO信号通路作为氧化应激关键调控者，调节体内活化率，对表皮细胞的氧化损伤具有修复作用[16-17]。MAPK信号通路通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)/c-Jun氨基末端激酶(JNK)/p38三级激酶级联反应，一方面促进促凋亡蛋白B淋巴细胞瘤2相关X蛋白(Bax)/半胱天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)活化引发基底细胞过度死亡，另一方面通过AP-1转录因子驱动MMP-9过度表达，破坏真皮-表皮连接结构完整性[18]。这些通路间的交互作用提示，靶向干预HIF-1介导的代谢紊乱、恢复FoxO抗氧化防御功能、阻断MAPK炎症-凋亡信号级联，可能成为缓解化疗相关性HFS的多维治疗策略。

综上，中药外治HFS以活血化瘀类药物为主，网络药理学分析显示核心药物黄芪、当归、桂枝的核心活性成分靶向调控CCND1、EGFR、CASP3、STAT3及HSP90AA1等关键蛋白，通过调控癌症相关通路，并介导HIF-1、FoxO及MAPK等信号通路，抑制炎症因子释放以改善HFS。

[参考文献]

[1] BALDO B A，PHAM N H. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch[J]. Cancer Metastasis Reviews，2013，32(3-4)：723-761.

[2] 中国中医药研究促进会肿瘤分会，中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会，等. 手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识[J]. 中医杂志，2022，63(6)：595-600.

[3] 娄彦妮，陈信义，田爱平，等. 通络活血法外用治疗化疗性手足综合征临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2013，15(4)：68-70.

[4] 孙芙蓉，隋秀林，黄利敏. 从营卫失调论治卡培他滨化疗后手足综合征验案[J]. 中国民间疗法，2023，31(17)：101-104.

[5] 王广龙，白云飞，冯梦函，等. 基于四气五味理论探析活血化瘀药的用药思维[J]. 中医药导报，2023，29(3)：73-77.

[6] MUSGROVE E A，CALDON C E，BARRACLOUGH J，et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer [J]. Nature reviews Cancer，2011，11(8)：558-572.

[7] TAHA M Y，MOHAMED N O，ALHAJ L G，et al. CCND1 as a Prognostic and Diagnostic Biomarker and the Impact of Its Epigenetic Alterations on Cancer Survival[J]. Cureus，2024，16(7)：e65504.

[8] SABBAH D A，HAJJO R，SWEIDAN K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure，Signaling Pathways，Interactions，and Recent Updates of EGFR Inhibitors [J]. Curr Top Med Chem，2020，20(10)：815-834.

[9] LIN J，ZHANG Y，WANG H，et al. Genetic Polymorphisms in the Apoptosis-Associated Gene CASP3 and the Risk of Lung Cancer in Chinese Population[J]. PLoS One，2016，11(10)：e0164358.

[10] HU Y S，HAN X，LIU X H. STAT3：A Potential Drug Target for Tumor and Inflammation [J]. Curr Top Med Chem，2019，19(15)：1305-1317.

[11] AMMIRANTE M，ROSATI A，GENTILELLA A，et al. The activity of hsp90 alpha promoter is regulated by NF-kappa B transcription factors[J]. Oncogene，2008，27(8)：1175-1178.

[12] JAIN T，NIKOLOPOULOU E A，XU Q，et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis [J]. Pharmacol Ther，2018，183：22-33.

[13] YANG C，ZHONG Z F，WANG S P，et al. HIF-1：structure，biology and natural modulators[J]. Chin J Nat Med，2021，19(7)：521-527.

[14] LEE K S，KIM S R，PARK S J，et al. Mast cells can mediate vascular permeability through regulation of the PI3K-HIF-1alpha-VEGF axis[J]. Am J Respir Crit Care Med，2008，178(8)：787-797.

[15] BAUMANN J，TSAO C C，PATKAR S，et al. Pericyte，but not astrocyte，hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) drives hypoxia-induced vascular permeability in vivo[J]. Fluids Barriers CNS，2022，19(1)：6.

[16] ZUO M，TONG R，HE X，et al. FOXO signaling pathway participates in oxidative stress-induced histone deacetylation[J]. Free Radic Res，2023，57(1)：47-60.

[17] SOH R，HARDY A，ZUR NIEDEN N I. The FOXO signaling axis displays conjoined functions in redox homeostasis and stemness [J]. Free Radic Biol Med，2021，169：224-237.

[18] YEUNG Y T，AZIZ F，GUERRERO-CASTILLA A，et al. Signaling Pathways in Inflammation and Anti-inflammatory Therapies[J]. Curr Pham Des，2018，24(14)：1449-1484.

[责任编辑：钟志敏，蒋维超(英文)]