

本文引用:汤钰,陈惠媚,陈雄,姚小磊.基于Meta分析和网络药理学探讨五苓散降眼压和治疗黄斑水肿的“异病同治”疗效及机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(3):493-500.

# 基于Meta分析和网络药理学探讨五苓散降眼压和治疗黄斑水肿的“异病同治”疗效及机制

汤钰<sup>1</sup>,陈惠媚<sup>1</sup>,陈雄<sup>1</sup>,姚小磊<sup>2\*</sup>

1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007

**[摘要]** **目的** 基于中医学“异病同治”理论,采用Meta分析评价五苓散降眼压和治疗黄斑水肿的效果,并结合网络药理学预测其可能的作用机制。**方法** 检索知网、万方、维普、PubMed、Web of science、Embase、Cochrane library等数据库,收集五苓散降眼压和治疗黄斑水肿的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),采用RevMan 5.4软件进行统计处理,评价五苓散降眼压及治疗黄斑水肿的实际效果。运用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSAP)获取五苓散活性成分及对应靶点,利用GeneCards等数据库检索疾病靶点,将药物与两疾病靶点分别取交集获取共有靶点。通过STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,使用Cytoscape 3.8.2构建“药物成分-共有靶点-疾病”网络,借助Metascape平台对五苓散降眼压及治疗黄斑水肿的共有靶点进行GO分析和KEGG通路分析。**结果** 共纳入9篇RCT。Meta分析结果显示五苓散能够有效降低黄斑中心区厚度,并能降低眼压。五苓散同治二病的关键靶点主要涉及CTNBN1、JUN、STAT3、CASP3、CCND1和PPARG。KEGG的富集结果主要集中在AGE-RAGE信号通路、细胞凋亡通路、FoxO信号通路和p53信号通路等。**结论** 五苓散能够通过多靶点、多通路对黄斑水肿和高血压相关疾病发挥共同治疗作用,本研究初步揭示了五苓散降眼压和治疗黄斑水肿的潜在机制,结果可为探析中医治疗相关眼病及新药开发提供参考。

**[关键词]** 五苓散;异病同治;眼压;黄斑水肿;Meta分析;网络药理学

**[中图分类号]** R276.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.03.018

## Efficacy and mechanism of "same treatment for different diseases" of Wuling Powder in treating ocular hypertension and macular edema based on Meta-analysis and network pharmacology

TANG Yu<sup>1</sup>, CHEN Huimei<sup>1</sup>, CHEN Xiong<sup>1</sup>, YAO Xiaolei<sup>2\*</sup>

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

2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy of Wuling Powder (WLP) in lowering intraocular pressure (IOP) and treating macular edema by Meta-analysis, and to predict the possible action mechanism by network pharmacology based on the theory of "same treatment for different diseases" in Chinese medicine. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) of WLP in lowering IOP and treating macular edema were collected by searching CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Web of science, Embase and Cochrane library. Statistical analysis was performed with RevMan 5.4 software, and the actual effects of WLP in lowering IOP and relieving macular edema were evaluated. After that, the active constituents and related targets of WLP were obtained by TCMSAP database

**[收稿日期]** 2022-08-01

**[基金项目]** 国家自然科学基金地区基金项目(81860870);白求恩·朗沐中青年眼科科研基金(BJ-LM2021009J);中国博士后科学基金面上资助一等资助项目(2018M640754);全国中医药创新骨干人才培养项目(湘中医药函[2019]67号);湖南省高层次人才“225”工程培养项目(湘卫函[2019]196号);中医药防治眼耳鼻咽喉疾病湖南省重点实验室开放基金项目(2018YZD02)。

**[第一作者]** 汤钰,女,硕士研究生,研究方向:中西医结合眼科学。

**[通信作者]** \*姚小磊,男,副教授,博士研究生导师,E-mail:yxshh@126.com。

and targets of the two diseases were obtained by GeneCards database. The common targets were obtained by the drug-disease intersections. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING database and the common targets of drug component-disease network was constructed by Cytoscape 3.8.2. The GO and KEGG pathways analysis of the common targets of WLP in lowering IOP and relieving macular edema was performed with Metascape platform. **Results** A total of 9 RCTs were included. Meta-analysis results showed that WLP can reduce the thickness of the central macular area and lower IOP. The key targets of WLP in treating the two diseases are CTNBN1, JUN, STAT3, CASP3, CCND1 and PPARG. The result of KEGG enrichment analysis mainly focused on the signaling pathways of AGE-RAGE, apoptosis, FoxO, and p53. **Conclusion** WLP can play a joint therapeutic effect on macular edema and IOP related diseases through multiple targets and pathways. This study preliminarily reveals the potential mechanism of WLP in treating both macular edema and elevated IOP, which might provide reference for Chinese medicine treatment of related ophthalmopathy and the development of new drugs.

[**Keywords**] Wuling Powder; same treatment for different diseases; intraocular pressure; macular edema; Meta-analysis; network pharmacology

临床上,黄斑水肿(macular edema, ME)和高眼压(high intraocular pressure, HIOP)常常相互影响,ME患者行玻璃体腔注射术后常继发HIOP<sup>[1-2]</sup>;具有慢性HIOP史的患者白内障术后ME较频发<sup>[3-4]</sup>;降眼压常用药前列腺素衍生物的促炎作用会增加ME的风险<sup>[3,5]</sup>;青光眼小梁切除术可能会导致黄斑厚度增加等<sup>[6]</sup>。HIOP和ME若未及时治疗,都将对视力造成难以逆转的严重损害,当两者互为因果、联合发病时,其治疗方法就成了关键难点。

HIOP是房水外排阻力增大导致的房水滞留所致,而ME主要表现为黄斑区细胞间隙出现液体异常积聚。二病病理都有局部血流及水液的运行不畅,在中医学病机为脉络不利导致的津液外渗与瘀积。治疗上往往要注意活血利水、行气通络法的应用。五苓散出自《伤寒论》,其利水渗湿、温阳化气之功效使之“适用于水湿内停一切眼病”,其在中医临床上不仅被用来降眼压,还被应用于ME的治疗<sup>[7-9]</sup>。为明确五苓散降眼压和治疗ME的有效性,以及预测其潜在治疗成分、靶点及通路,本研究首先采用Meta分析评价五苓散对此二病的疗效,然后运用网络药理学方法初步预测五苓散“异病同治”这两种疾病的可能机制,为五苓散的临床应用及机制探索提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 五苓散降眼压和治疗ME的Meta分析

两名研究者以“五苓散”“黄斑水肿”“眼压”及英文检索词“Wuling Powder”“Wuling San”“macular edema”“intraocular pressure”等关键词在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of science、Embase、Cochrane library 数据库中检索,采用主题词和自由词结合的

检索方式,筛选五苓散治疗黄斑水肿及高血压疾病的国内外随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行数据采集(图1),语言仅限中文与英文。数据采集过程中产生的分歧通过第3位研究者裁决。检索研究截至日期为2022年5月31日,未设置检索时间上限日期。结局指标包括黄斑中心区厚度及眼压。排除重复文章、经验类、动物实验、综述、会议论文、非RCT及全文不完整的文章。运用Jadad量表对纳入研究的质量进行评估。1~2分表明研究质量较低,3~5分表明研究质量较高。检索过程中,发现五苓散的青光眼临床研究文献比较陈旧,缺少RCT。考虑到五苓散药味组成简单,其运用多通过复方加减的形式,且随着现代医学控制眼压手段的蓬勃发展,中医药在青光眼领域的研究更偏重于高眼压症的防治和视神经的保护。本文将五苓散治疗黄斑水肿的RCT进行筛选纳入,采用黄斑中心区厚度和眼内压作为结局指标。采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。

### 1.2 药物-疾病靶点获取及可视化

分别以“猪苓”“茯苓”“白术”“泽泻”“桂枝”为关键词,在TCMSP、TCMID和SwissTargetPrediction平台上检索,设定“口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、药物相似性(drug-likeness, DL)≥0.18”并结合文献挖掘筛选出五苓散的主要有效活性成分及对应的作用靶点<sup>[10]</sup>。使用UniProt数据库将上述靶点与人类疾病基因谱匹配获得五苓散治疗靶点。在GeneCards数据库以“高血压症(ocular hypertension)”“原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma)”和“黄斑水肿(macular edema)”为关键词检索<sup>[11]</sup>,将原发性开角型青光眼和高眼压症的靶点做合集作为HIOP靶点。将五苓散靶点与HIOP和ME靶点分

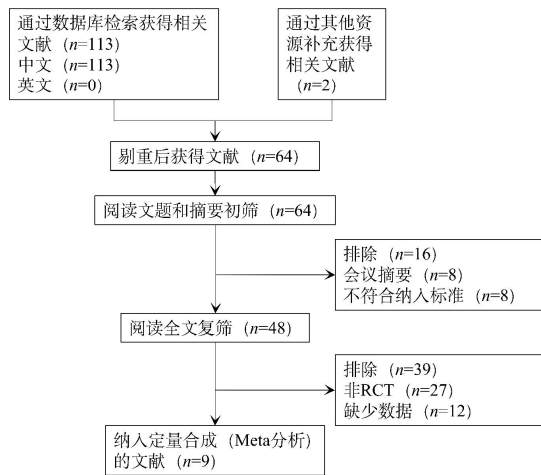


图1 文献筛选流程图

别取交集,绘制药物-两疾病靶点的 Venn 图。采用 Cytoscape 3.8.2 软件进行五苓散活性成分-靶点-疾病网络构建<sup>[12]</sup>。

### 1.3 异病同治靶点、GO 与 KEGG 通路富集

将五苓散治疗 HIOP 和 ME 的靶点分别导入 STRING 11.5 网络平台<sup>[13]</sup>构建 PPI 网络。使用 Cytoscape 3.8.2 软件融合和绘制五苓散异病同治 HIOP 和 ME 的 PPI 网络。取度值前 25 位的靶点蛋白绘制直方

图。将上述异病同治靶点通过 Metascape 数据库 (<https://metascape.org>) 进行 KEGG 通路富集分析及 GO 富集分析,并将结果导入微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 基于“异病同治”理论,五苓散降眼压和治疗 ME 的 Meta 分析

本次研究共检索到文献 115 篇,去重后剩余 64 篇。经阅读题目、摘要及全文,最终纳入 9 篇文献。其中 5 篇文献的质量评分为 3 分<sup>[9,17-20]</sup>,1 篇 5 分<sup>[8]</sup>,1 篇 2 分<sup>[15]</sup>,2 篇为 1 分<sup>[14,16]</sup>,详见表 1。为方便统计,本研究将纳入病例数量统一为纳入眼数而非个体病例数。纳入研究的基本信息如表 2 所示。在黄斑中心区厚度比较上,共纳入 9 篇文献<sup>[8-9,14-20]</sup>,纳入眼数共 818 只,其中对照组纳入 405 只眼,观察组纳入 413 只眼。在降低眼压比较上,共纳入 2 篇文献<sup>[8-9]</sup>,共纳入 167 只眼,其中对照组 84 只眼,观察组 83 只眼。结果显示,五苓散能够有效降低黄斑中心区厚度(图 2, MD=-26.51,95%CI[-31.10,-21.92], $P<0.000\ 01$ ),

表 1 纳入文献质量评分

纳入文献	文献年份	随机序列	随机化隐藏	盲法	退出或失访	Jadad 评分/分
曹雪艳等 <sup>[14]</sup>	2014	1	0	0	0	1
何俊等 <sup>[15]</sup>	2015	1	1	0	0	2
张林平等 <sup>[16]</sup>	2017	1	0	0	0	1
梁嘉慧等 <sup>[8]</sup>	2020	2	2	0	1	5
王丹等 <sup>[17]</sup>	2020	2	1	0	0	3
李江玲等 <sup>[18]</sup>	2021	2	1	0	0	3
林珍等 <sup>[9]</sup>	2021	1	2	0	0	3
赵艳霞等 <sup>[19]</sup>	2021	2	1	0	0	3
陈俊等 <sup>[20]</sup>	2021	2	1	0	0	3

表 2 纳入文献基本信息

纳入研究	眼数/只	干预措施		疗程	结局指标
		观察组	对照组		
曹雪艳等 <sup>[14]</sup>	80	五苓散+球周注射曲安奈德	球周注射曲安奈德	2 个月	黄斑中心区厚度
何俊等 <sup>[15]</sup>	150	五苓散加味+眼周注射曲安奈德	眼周注射曲安奈德	1 个月	黄斑中心区厚度
张林平等 <sup>[16]</sup>	50	五苓散加味	球周注射曲安奈德	1 个月	黄斑中心区厚度
梁嘉慧等 <sup>[8]</sup>	99	加减五苓散+典必殊+可乐必妥+海露	典必殊+可乐必妥+海露	1 个月 1 周	黄斑中心区厚度 眼压
王丹等 <sup>[17]</sup>	80	五苓散与补阳还五汤加减+普拉洛芬+典必殊	普拉洛芬+典必殊	1 个月	黄斑中心区厚度
李江玲等 <sup>[18]</sup>	93	加味五苓散+普拉洛芬+典必殊	普拉洛芬+典必殊	1 个月	黄斑中心区厚度
林珍等 <sup>[9]</sup>	68	五苓散+补阳还五汤+普拉洛芬+典必殊	普拉洛芬+典必殊	1 个月	黄斑中心区厚度、眼压
赵艳霞等 <sup>[19]</sup>	84	八珍汤合五苓散加减+雷珠单抗+玻璃体切割术	雷珠单抗+玻璃体切割术	3 个月	黄斑中心区厚度
陈俊等 <sup>[20]</sup>	114	加味桃红五苓散+普拉洛芬	普拉洛芬	1.5 个月	黄斑中心区厚度

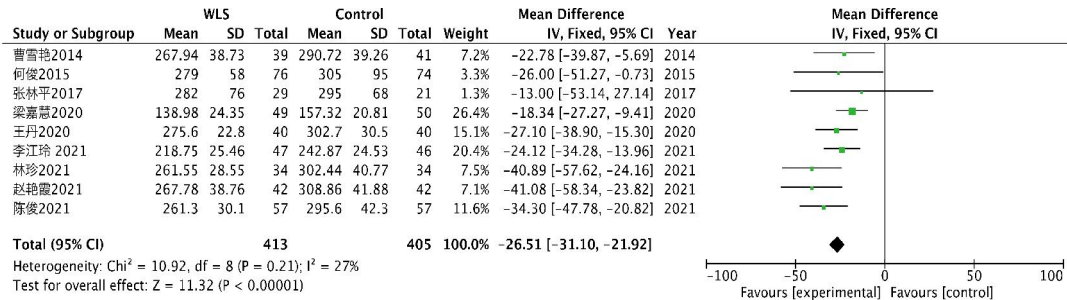


图 2 五苓散治疗 ME 对黄斑中心区厚度影响森林图

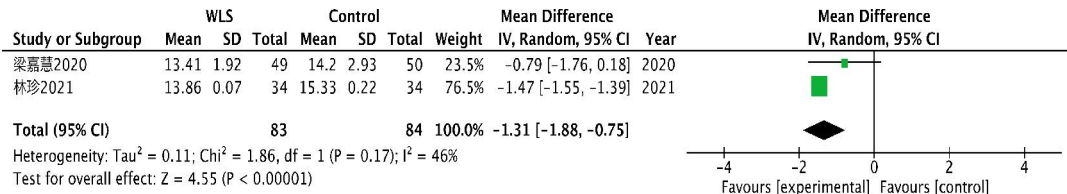


图 3 五苓散治疗 ME 对眼压影响森林图

并能降低眼压(图 3, MD=-1.31, 95%CI[-1.88, -0.75], P<0.000 01)。对 9 个研究进行漏斗图分析,各研究分布基本对称,提示结果存在发表偏倚的可能性较小(图 4)。

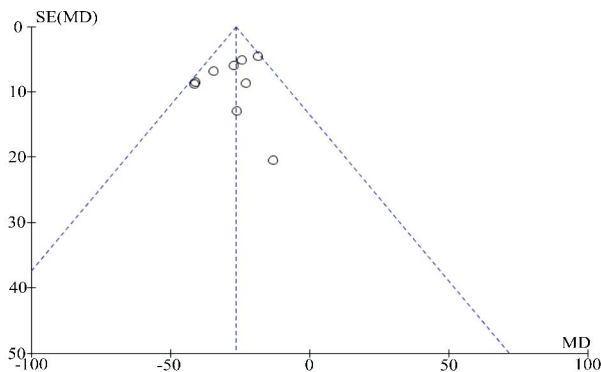


图 4 五苓散治疗 ME 的漏斗图

### 2.2 五苓散有效成分-作用靶点可视化

在 TCMSP 搜索到五苓散满足条件的活性成分共 46 种。通过靶点匹配及文献查阅,筛选出 27 种五苓散重要成分和 53 个重要靶点。将这些关键靶点于 STRING 数据库进行 PPI 富集及靶点扩充,获得 151 个相关治疗靶点。在 GeneCards 数据库筛选到 1221 个 HIOP 相关基因(相关度评分≥8)和 1381 个 ME 相关基因(相关度评分≥2),将 151 个五苓散活性成分相关靶点与两疾病靶点分别取交集,得到两疾病共同交集基因 44 个(图 5)。五苓散活性化合物-靶点-疾病网络构建显示五苓散“异病同治”ME 和 HIOP 的关键成分是 3β-乙酰氧基苍术酮和常春藤皂苷元(图 6)。

原发性开角型青光眼和高眼压症 黄斑水肿

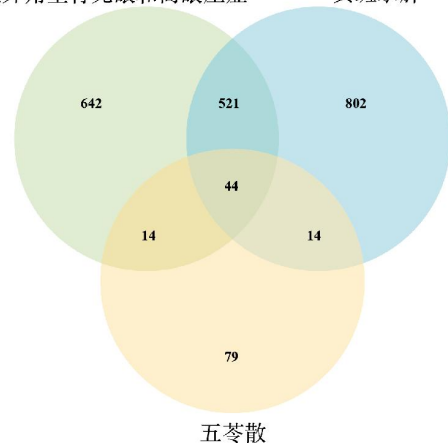


图 5 药物与疾病交集靶点 Venn 图

### 2.3 五苓散异病同治靶点、GO 与 KEGG 通路富集

五苓散治疗 ME 和 HIOP 的 PPI 网络及两者融合后的网络如图 7 所示。结果包括 44 个节点,432 条边,平均节点度值 19.6,靶点连线的边数越多说明其越可能是关键的作用靶点。可见五苓散异病同治 ME 和 HIOP 的关键蛋白有 CTNNB1、JUN、STAT3、CASP3、CCND1 和 PPARG 等(图 8a)。使用 Metascape 数据库对五苓散异病同治相关基因进行 KEGG 通路富集分析和 GO 功能富集分析,根据 P≤0.01,得到显著富集的相关通路 206 条,按富集显著度筛选出排名前 20 的 KEGG 通路(图 8b)。共筛选出 GO 条目 4072 条。包括 324 条细胞组成(cellular component, CC)、421 条分子功能(molecular function, MF)和 3327 条生物过程(biological process, BP),按照富集分数降序排列结果前 15 条显著富集条目(图



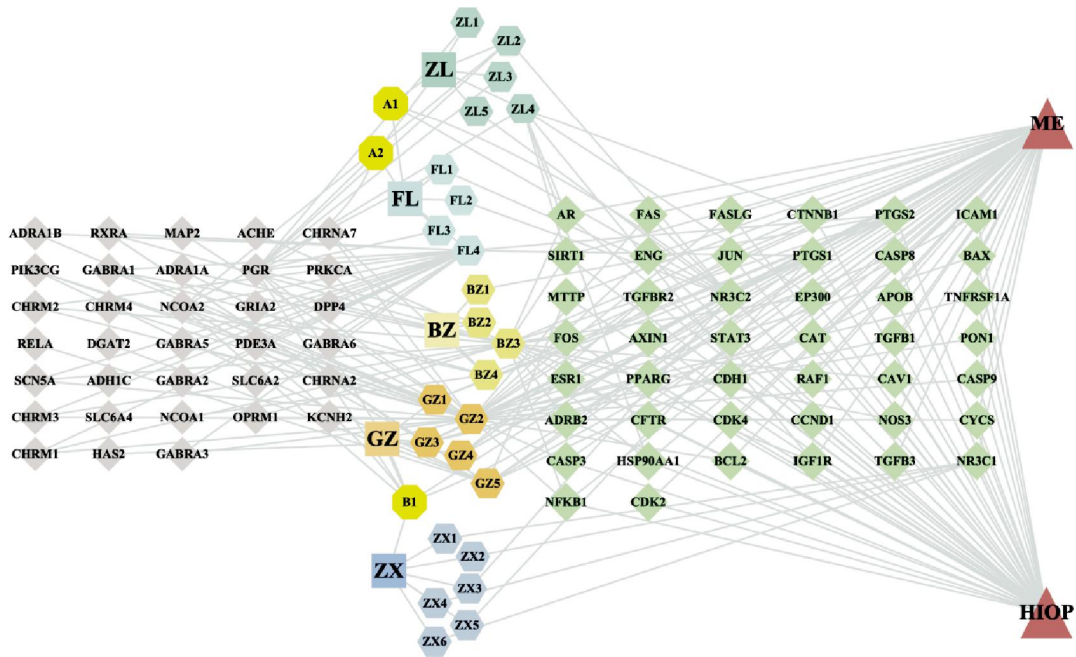


图6 五苓散有效成分-作用靶点调控网络

注:正方形代表药材;六边形代表药物成分;绿色菱形代表共有作用靶点;灰色菱形代表其他作用靶点;三角形代表疾病。ME.黄斑水肿;HIOP.原发性开角型青光眼和高血压症;ZL.猪苓;FL.茯苓;BZ.白术;GZ.桂枝;ZX.泽泻。

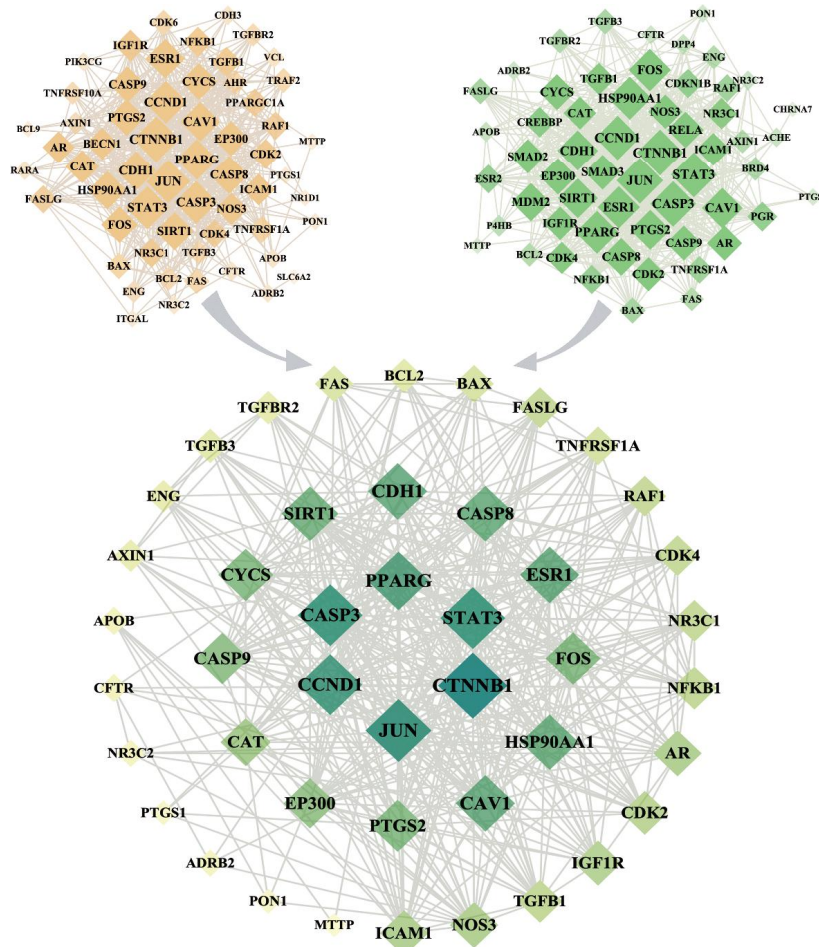


图7 五苓散治疗 HIOP 和 ME 交集 PPI 网络

8c)。KEGG 通路的富集分析结果有 AGE-RAGE 信号通路(hsa04933)、细胞凋亡通路(hsa04210)、FoxO 信号通路(hsa04068)和 p53 信号通路(hsa04115)等。通

过查阅KEGG 数据库,发现以上靶点和通路形成联系紧密的互相作用网络。五苓散的异病同治预测机制如图9所示。

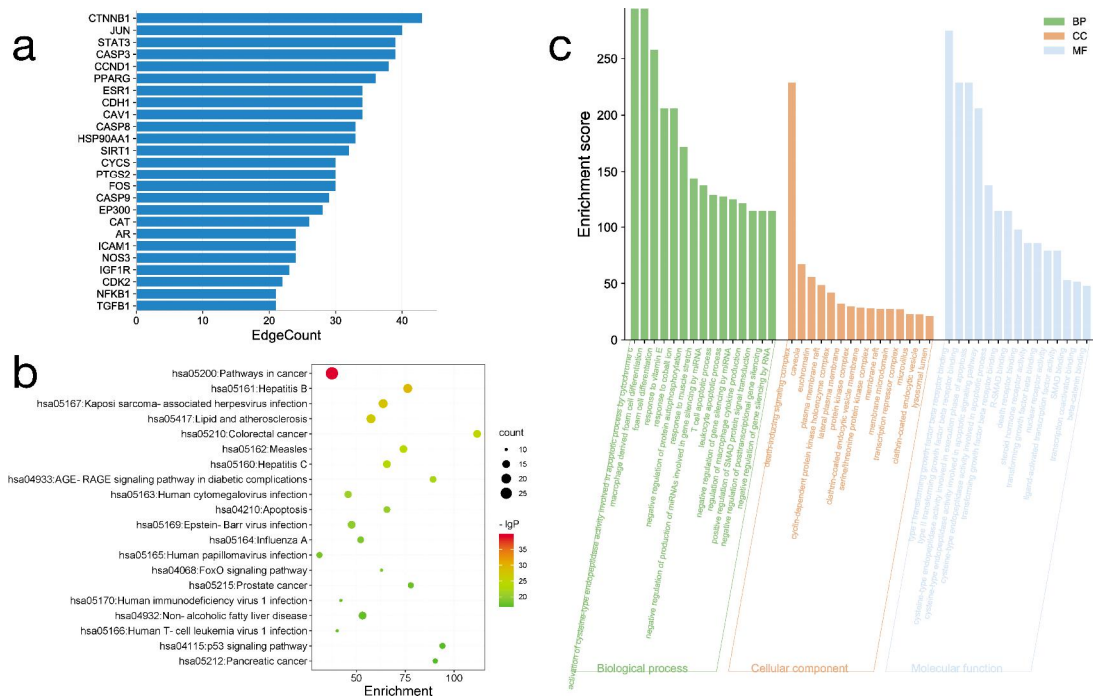


图 8 富集分析结果

注:a. PPI 富集排名前 25 的靶点,横坐标代表通过靶点的连线边数;b. KEGG 通路富集分析,横坐标表示该通路所富集的基因与通路基因总数的比率,气泡大小表示富集基因数量,气泡颜色表示 P 值;c. GO 富集分析结果,纵坐标表示 GO 富集分数。

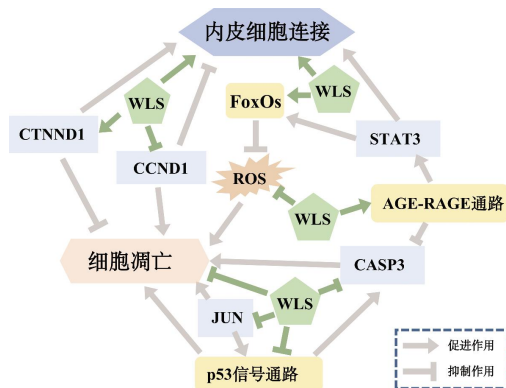


图 9 五苓散预测作用机制图  
注:WLS.五苓散;ROS.活性氧物种。

### 3 讨论

#### 3.1 五苓散治疗 ME 和 HIOP 的中医理论基础

ME 可归于中医学“视瞻昏渺”“视瞻有色”范畴,HIOP 相关疾病属于“青风内障”范畴。根据五轮学说,两者均属瞳神疾病。瞳神归于水轮,在脏属肾。肾气充,则水湿代谢正常。因肾与膀胱相表里,水轮病变常与肾、膀胱有关<sup>[21]</sup>。ME 和 HIOP 病理都包括局部血流动力学的改变和水液的堆积<sup>[1,22]</sup>,中医学病机可解释为目中脉络不利,血行异常,津液外渗,瘀积眼内<sup>[23]</sup>。中医学认为人体水饮运行不畅是脏腑水液气化输布功能的失调<sup>[24]</sup>,在治疗两病时,应注重方药对脾、肾、膀胱等脏腑功能的调整,以改善水液及血液运行。《素问·至真要大论》载:“诸湿肿满,皆属

于脾。”脾属土,主运化,脾气健则水湿之邪不得泛滥;故以归脾胃经之白术、茯苓健脾益气,燥湿利水,使邪气得以制约;以归肾、膀胱经之猪苓、泽泻利水渗湿,使邪气从小便而出;佐以桂枝通经化气之功,引药入达病所,亦使邪气有外出之路<sup>[25]</sup>。瞳神疾病病位在眼球内,病所高而深,故邪气所处一般药物难以到达,五苓散中白术、茯苓、猪苓、泽泻皆有不同程度的化湿利水之效,而桂枝又能奏引药上行,导邪外出之功,五药合用,脾气健,肾气行,经脉通,则邪气可去,水肿渐消。

#### 3.2 ME 和 HIOP 的主要病理机制及联系

ME 的病理特点是视网膜毛细血管通透性增高和血管内压升高,其由神经胶质细胞介导的视网膜水离子代谢失衡,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和炎症介质上调<sup>[2]</sup>。ME 的发病与 VEGF 相关通路、激肽/激肽释放酶系统、肾素-血管紧张素系统、氧化应激和炎症密切相关<sup>[26]</sup>。研究表明青光眼患者的血清和房水中氧化应激标志物过度表达,引起的小梁网细胞的衰老和凋亡会导致房水流出的阻力增高<sup>[27]</sup>。HIOP 可导致神经退行性改变,其病变核心问题是防治视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)的缓慢进行性死亡。RGC 死亡的危险因素主要有轴浆流受阻导致的神经生长因子缺乏、自身免疫机制异常、谷氨酸毒性作用、内皮细胞异常、促炎细胞因子变化和氧化应激等<sup>[28]</sup>。综

上所述,ME和HIOP都与内皮细胞异常、细胞氧化损伤及凋亡等生物过程密切相关,存在病理生理学上的相似之处。

### 3.3 Meta分析结果分析

本研究纳入的9项研究均为RCT研究。其中,3项研究<sup>[14-16]</sup>未交代具体随机区组方法。总体纳入研究质量较好。因为选题的特殊性,纳入的9项研究均为国内研究,导致纳入文献存在一定的地域局限性。本研究Meta分析结果显示五苓散的临床使用能够有效降低黄斑中心区厚度,与纳入研究的结果一致。同时结果显示五苓散观察组和对照组的眼压差异具有统计学意义。值得注意的是,由于缺少五苓散降眼压的临床RCT,本Meta分析采用的是五苓散治疗ME的研究,并纳入眼内压作为第二结局指标,这样更符合二者共病的真实情况。但因包含眼压指标的研究较少,研究存在一定偏倚。同时,考虑到眼压指标自身的特点,本研究选取的是较短疗程的指标结果,可能会造成选择偏倚。另外,由于研究时间及患者依从性有限,总体纳入研究的试验时间较短,未能显示长期服药对两者指标的影响及停药后的随访情况。建议今后的研究在提高研究质量的同时,规范干预的时长,从而为五苓散的临床使用模式提供参考依据。总体看来,五苓散对黄斑中心区厚度和眼压的同时降低作用能够说明其“异病同治”ME和HIOP的疗效。

### 3.4 网络药理学所预测的治疗机制分析

本研究通过成分-靶点网络的构建发现五苓散“异病同治”ME和HIOP的关键成分主要来自白术的 $\beta$ -乙醚氧基苍术酮和茯苓的常春藤皂苷元,现代药理研究中这两种化合物都有着明确的抗炎、抑凋亡作用<sup>[29-31]</sup>。另外,具广泛抗炎、抗氧化效应的多种甾醇也排名富集有效成分前列<sup>[32]</sup>。这些化合物已验证的治疗作用与疾病治疗需求较为吻合。富集的关键治疗靶点中,CTNNB1在细胞的黏附过程中扮演重要角色,其下调会引起内皮连接不稳定,从而增高血管通透性<sup>[33]</sup>,导致渗出,影响到包括小梁网细胞在内的组织<sup>[27]</sup>,其circRNA还被证实能够减轻缺氧诱导的脊柱损伤模型神经元细胞凋亡<sup>[34]</sup>;JUN和STAT3能够调节炎症和氧化应激损伤从而减少细胞凋亡<sup>[35-36]</sup>;CASP3除了在细胞凋亡中起作用,其和CCND1还被发现能够直接与多种促血管生成基因(如VEGF)相互作用,对血管内皮功能产生影响<sup>[37-38]</sup>;PPARG抗VEGF、减轻炎症、平衡氧化还原、促进营养因子产生等维持眼部稳态功能已得到充分证实<sup>[39]</sup>,并在一些神经退行性疾病中显示出神经保护作用<sup>[40-41]</sup>。富集的KEGG通路中,AGE-RAGE通路的信号传导

能够促进促炎症细胞因子、VEGF表达从而参与细胞凋亡过程<sup>[42]</sup>;FoxO蛋白家族与青光眼的发病中的线粒体功能障碍和氧化应激密切相关<sup>[43]</sup>;另外,作为p53信号通路的核心蛋白,p53蛋白已被证明能够协同FoxO蛋白在抵抗细胞氧化损伤中起重要作用<sup>[44]</sup>。综上所述,根据本研究数据挖掘结果并结合现代研究理论,本研究团队推测:五苓散主要通过调节血管内皮细胞连接以及细胞凋亡过程起到对HIOP和ME的异病同治作用,其作用机制涉及多靶点和多通路。

## 4 结论

本研究通过Meta分析初步证实了五苓散能在有效减少黄斑中心区厚度的同时降低眼压,为两病联合发病的临床管理提供了科学参考依据。网络药理研究初步揭示了五苓散“异病同治”HIOP和ME的可能机制,其共治效果可能是通过CTNNB1、JUN、STAT3、CASP3、CCND1和PPARG等蛋白作用于AGE-RAGE、细胞凋亡、FoxO和p53等信号通路实现的,主要潜在治疗机制与五苓散调节血管内皮细胞连接和抑制细胞凋亡作用相关。在此基础上,学者们可实施进一步的实验验证,并对相关药物及成分进行配伍剂量探索,深入探究五苓散“异病同治”的机制。

## 参考文献

- [1] CHOI M Y, KWON J W. Risk factors for ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implantation in diabetic macular edema[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 13736.
- [2] SUDHALKAR A, BILGIC A, VASAVADA S, et al. Current intravitreal therapy and ocular hypertension: A review[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2021, 69(2): 236-243.
- [3] GÁBOR, HOLLÓ, MD P, et al. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: Mechanism, diagnosis, and management[J]. *Survey of Ophthalmology*, 2020, 65(5): 496-512.
- [4] ERICHEV V P, KOZLOVA I V, KOSOVA J V. Frequency and type of macular edema after cataract surgery in patients with glaucoma[J]. *Vestnik Oftalmologii*, 2019, 135(5. Vyp. 2): 241-247.
- [5] HÉBERT M, GRAVEL J F, YOU E, et al. Cystoid macular edema secondary to latanoprostene bunod[J]. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2021, 56(6): e185-e187.
- [6] SESAR A, CAVAR I, SESAR A P, et al. Macular thickness after glaucoma filtration surgery[J]. *Collegium Antropologicum*, 2013, 37(3): 841-845.
- [7] 程 镡,杨景锋,陈丽名,等.《伤寒论》五苓散证的再辨析[J].*中医药导报*,2021,27(11):158-161.
- [8] 梁嘉慧.加减五苓散干预糖尿病并白内障术后黄斑水肿的临床研究[D].广州: 广州中医药大学,2020:19-30.
- [9] 林 珍,陈淑珠.五苓散与补阳还五汤治疗超声乳化术后黄斑水

- 肿的疗效[J].中国卫生标准管理,2021,12(10):115-117.
- [10] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSp: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *Journal of Cheminformatics*, 2014, 6: 13.
- [11] STELZER G, DALAH I, STEIN T I, et al. In-silico human genomics with GeneCards[J]. *Human Genomics*, 2011, 5(6): 709-717.
- [12] KOHL M, WIESE S, WARSCHIED B. Cytoscape: Software for visualization and analysis of biological networks[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2011, 696: 291-303.
- [13] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [14] 曹雪艳,王鹏,贾飞.五苓散联合曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效分析[J].*中国现代药物应用*,2014,8(22):111-112.
- [15] 何俊.五苓散加味治疗糖尿病黄斑水肿的临床观察[J].*医药前沿*,2015(20):319-320.
- [16] 张林平.中药五苓散加味治疗糖尿病黄斑水肿的临床分析[J].*糖尿病新世界*,2014,34(13):5-6.
- [17] 王丹,陈小凤,张蓝.五苓散结合补阳还五汤加减治疗白内障术后黄斑水肿的临床疗效[J].*当代医学*,2020,26(15):71-72.
- [18] 孙艳雪,关海滨,乔颖,等.白芷指纹图谱研究进展[J].*陕西中医*, 2020,41(10):1510-1512.
- [19] 赵艳霞,王爽,鞠家君.八珍汤合五苓散加减联合雷珠单抗对增殖期糖尿病性视网膜病变玻璃体切割术后患者自觉症状及视网膜功能恢复的影响[J].*航空航天医学杂志*,2021,32(4):385-388.
- [20] 陈俊,刘彬彬,黄冰林,等.加味桃红五苓散联合普拉洛芬治疗白内障术后黄斑水肿的临床疗效观察[J].*江西中医药大学学报*, 2021,33(4):31-34.
- [21] 彭清华.中医眼科学:新世纪第四版[M].北京:中国中医药出版社, 2016:25-34.
- [22] BROWNING D J, STEWART M W, LEE C. Diabetic macular edema: Evidence-based management[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2018, 66(12): 1736-1750.
- [23] 李建超,彭俊,曾志成,等.原发性开角型青光眼患者眼血流动力学的改变及与中医证型关系的研究[J].*湖南中医药大学学报*, 2016,36(12):27-30.
- [24] 丁玎,张殷建,董志国,等.中医药防治糖尿病性黄斑水肿的研究进展[J].*中国中医眼科杂志*,2022,32(1):62-65.
- [25] 钟麟生.中药学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2016:188-192.
- [26] DARUICH A, MATET A, MOULIN A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface[J]. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2018, 63: 20-68.
- [27] BUFFAULT J, LABBÉ A, HAMARD P, et al. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications: a review of the literature[J]. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 2020, 43(7): e217-e230.
- [28] VERNAZZA S, ODDONE F, TIRENDI S, et al. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 7994.
- [29] 李静,金倫喆,金洪光.白术提取物苍术酮对脂多糖诱导的BV2细胞神经炎性影响及相关机制研究[J].*天然产物研究与开发*, 2020,32(5):826-830.
- [30] 邢颖,南敏伦,王雪,等.常春藤皂苷元的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(22):226-234.
- [31] 唐杰.中药三棱有效成分筛选及其对胃癌 MGC-803 细胞增殖、凋亡的影响[D].衡阳:南华大学,2021.
- [32] ZHENG C, LI W, YAO Y, et al. Quality evaluation of *Atractylodes macrocephalae* rhizoma based on combinative method of HPLC fingerprint, quantitative analysis of multi-components and chemical pattern recognition analysis[J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7124.
- [33] LEE B, SHIN H, OH J E, et al. An autophagic deficit in the uterine vessel microenvironment provokes hyperpermeability through deregulated VEGFA, NOS1, and CTNNA1[J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1649-1666.
- [34] QI J L, WANG T, ZHANG Z D, et al. Circ-Cttnb1 regulates neuronal injury in spinal cord injury through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Developmental Neuroscience*, 2022, 44(3): 131-141.
- [35] LIU B, HOU Q Y, MA Y H, et al. HIPK3 mediates inflammatory cytokines and oxidative stress markers in monocytes in a rat model of Sepsis through the JNK/c-Jun signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 1127-1142.
- [36] OSHIMA Y, FUJIO Y, NAKANISHI T, et al. STAT3 mediates cardioprotection against ischemia/reperfusion injury through metallothionein induction in the heart[J]. *Cardiovascular Research*, 2005, 65(2): 428-435.
- [37] BERNARD A, CHEVRIER S, BELTJENS F, et al. Cleaved caspase-3 transcriptionally regulates angiogenesis-promoting chemotherapy resistance[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(23): 5958-5970.
- [38] YANG Z, WANG T F, WU D J, et al. RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP3 regulates cell cycle and angiogenesis in colon cancer[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 203.
- [39] ESCANDON P, VASINI B, WHELCHER A E, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in healthy and diseased eyes[J]. *Experimental Eye Research*, 2021, 208: 108617.
- [40] BARRERA J, SUBRAMANIAN S, CHIBA-FALEK O. Probing the role of PPAR $\gamma$  in the regulation of late-onset Alzheimer's disease-associated genes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196943.
- [41] CHEN Y C, WU J S, TSAI H D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) and neurodegenerative disorders[J]. *Molecular Neurobiology*, 2012, 46(1): 114-124.
- [42] KANEHISA M, FURUMICHI M, TANABE M, et al. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(D1): D353-D361.
- [43] YAMAN D, TAKMAZ T, YÜKSEL N, et al. Evaluation of silent information regulator T (SIRT) 1 and Forkhead Box O (FOXO) transcription factor 1 and 3a genes in glaucoma[J]. *Molecular Biology Reports*, 2020, 47(12): 9337-9344.
- [44] HORI Y S, KUNO A, HOSODA R, et al. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73875.