

黄芪桂枝五物汤辅助治疗结直肠癌研究进展

常 阳¹, 夏亚飞², 颜士欣¹, 李宏宇¹, 阎 姝^{1,2*}

(1. 天津医科大学, 天津 300070; 2. 天津市南开医院 药剂科, 天津 300100)

摘要:黄芪桂枝五物汤(HGWD)是《金匮要略》中的经典名方,由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成,为血痹专方,主治气虚血滞、营卫不和,近年来常用于治疗结直肠癌。研究发现,该方在改善结直肠癌患者免疫力,降低化疗药物所产生的周围神经病变,缓解手足综合征,降低心脏毒性等方面具有很好的疗效。综述近年来有关黄芪桂枝五物汤辅助治疗结直肠癌的作用机制及临床研究相关文献,以供参考。

关键词:黄芪桂枝五物汤;结直肠癌;作用机制;临床应用

DOI:10.11954/ytctyy.202308046

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R287;R735.3

文献标识码:A

文章编号:1673-2197(2023)08-0216-05



Research Progress on Huangqi Guizhi Wuwu Decoction Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer

Chang Yang¹, Xia Yafei², Yan Shixin¹, Li Hongyu¹, Yan Shu^{1,2*}

(1. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Pharmacy Department, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract: Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (HGWD) is a classic recipe in the *Jinkui Yaolue*, consisting of huangqi, guizhi, peony, ginger, jujube, which is a special formula for blood paralysis, treating blood stasis due to qi deficiency, disharmony between nutrient qi and defensive qi, and is commonly used in the treatment of colorectal cancer in recent years. It has been found to be effective in improving the immunity of colorectal cancer patients, reducing peripheral neuropathy produced by chemotherapy drugs, alleviating hand-foot syndrome, and reducing cardiotoxicity. Summarizes and analyzes the literature related to the mechanism of action and clinical studies on the adjuvant treatment of colorectal cancer with HGWD in recent years, for reference.

Keywords: Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; Colorectal Cancer; Mechanism; Clinical Application

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是发生于结肠直肠部位常见的消化道恶性肿瘤,占胃肠道肿瘤第3位,已成为我国常见恶性肿瘤之一^[1]。目前,临床治疗CRC主要采用手术、放疗和化疗^[2],但长期使用这些疗法会导致严重的副作用,因此有必要找到疗效高且副作用小的替代或辅助疗法。相较于单独化疗,中医药在减少化疗不良反应、改善生活质量、免疫调节等方面优势明显^[3]。黄芪桂枝五物汤(HGWD),为治疗气虚血瘀之血痹症代表方,在治疗CRC过程中发挥着重要作用。因此,本研究基于CRC病因病机、HGWD组成及其药理作用和临床研究,阐述HGWD辅助治疗CRC,以期为中医药辅助治疗结直肠癌提供思路及参考。

1 结直肠癌病因病机及常用药物

1.1 病因病机

目前,现代医学的解释尚不十分清楚CRC的病因。现有证据表明,高脂、高糖饮食、遗传差异、慢性炎症以及息肉病变(CRC往往遵循从腺瘤形成开始,至癌状态结束)等因素在CRC进展中扮演着重要角色^[4-5]。有文献表明,肠道菌群(如牛链球菌、产肠毒素细菌、梭杆菌)失调也与CRC密切相关,可在炎症、氧化应激、基因毒素等方面影响CRC发生进展和转移^[6]。

中医学并无“结直肠癌”这一概念,据其临床症状与体征应归于“肠蕈”“脏毒”“锁肛痔”等范畴^[7]。

收稿日期:2022-09-27

基金项目:天津市科技计划项目(18ZXXYSY00130)

作者简介:常阳(1998—),男,天津医科大学硕士研究生,研究方向为中药学和临床药理学。E-mail:cy17632008692@126.com

通讯作者:阎姝(1968—),女,博士,天津医科大学教授,博士生导师,主任药师,研究方向为临床药理学、药物分析及中药学。E-mail:13389989966@163.com

李国栋认为,气阴两虚、余毒未尽是 CRC 术后主要病机^[8],孔宪斌等^[9]认为,CRC 主因正气亏虚、气血瘀滞、毒邪旺盛合而致病,二者均认为正气不足是 CRC 的发病前提,因此服用扶正祛邪、增强免疫力的补益类中药可对 CRC 起到良好的治疗效果。

1.2 结直肠癌常用药物及其副作用

目前,用于治疗 CRC 的化疗药物主要包括氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂、伊立替康等,但往往会产生较大的毒副作用,甚至化疗过程终止。如 5-氟尿嘧啶和卡培他滨(5-FU 的前体药物)的心脏毒性^[10],卡培他滨和奥沙利铂可能产生周围神经病变和手足综合征^[11-12],伊立替康最常见的不良反应则是严重腹泻^[13]。

在 CRC 治疗过程中,中医药以其辨证论治、整体观念等特色而日益受到重视,化疗过程中辅以中药常能增效减毒,帮助患者完成化疗过程,其中尤以益气养血、补脾益肺之方为主^[14]。

2 黄芪桂枝五物汤的组成及功效

2.1 源流

HGWD 始载于《金匱要略·血痹虚劳脉证并治

篇》,其曰:血痹,阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之^[15]。HGWD 以其调和营卫、温阳行血的特性成为血痹专方,临床运用范围十分广泛。研究表明,HGWD 在卵巢癌、乳腺癌、糖尿病血管功能障碍及肩周炎治疗中发挥着重要作用^[16-19]。中医学认为 CRC 发生、进展多与正气虚弱、寒邪入侵相关,恰与 HGWD 治疗血痹中营卫不足,风邪入侵之特性相契合,结合现有文献报道,笔者认为 HGWD 在 CRC 治疗中有很大应用前景。

2.2 方解

该方由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣组成。黄芪抵御外邪、益气养血;桂枝散风寒、助卫阳、温经通络;芍药和血通脉、益阴敛营;桂枝与黄芪配伍,益气温阳、和血通痹;桂枝与芍药配伍,调营卫而和表里,养血和营而通血痹;生姜具有辛温散寒之效;大枣可滋脾生津、益气补中。诸药合用共奏化瘀通痹、活血通络、养血益气之功效^[20-21]。HGWD 各单味药药理作用,如表 1 所示。

表 1 单味药药理作用及机制

单味药	药理作用	作用机制	文献
黄芪	增强免疫功能,抗肿瘤,保护心脑血管系统	诱导人原代淋巴细胞增殖,改善免疫状态,上调 NK 细胞含量,激活巨噬细胞,激活 AMPK 通路,促进心肌摄取利用游离脂肪酸	[22-23]
桂枝	抗肿瘤,利尿,抗炎抗过敏	抑制 Wnt/ β -catenin 和 PI3K/Akt 信号通路、AP-1 因子、调节 miR-27a 的表达,抑制多种肿瘤细胞的生长	[24-25]
芍药	抗肿瘤,抗炎,调节免疫	抑制大肠癌细胞的迁移和侵袭,抗 TNF- α 诱导的趋化因子产生和白细胞迁移	[26-27]
生姜	减轻化疗引起的恶心呕吐,提高免疫力	减少刺激呕吐中枢相关神经递质的释放,活化 NK 细胞、巨噬细胞,提高肠道免疫功能	[28-29]
大枣	增强免疫、抑制癌细胞增殖	降低血清 MDA 含量,改善 T 和 B 淋巴细胞的转化能力,平衡细胞因子和炎症介质的含量,发挥间接的抗癌作用	[30-31]

3 黄芪桂枝五物汤辅助治疗结直肠癌

CRC 的发生在于正气虚弱,以至邪气有机可乘。补益类中药 HGWD 可治疗素体营卫不足,风邪入侵,在改善免疫力,降低化疗药物神经毒性,减轻心脏毒性,抑制肿瘤血管生成等方面发挥治疗作用。

3.1 调节 T 细胞亚群,增强机体免疫

肿瘤微环境对于肿瘤生长分化有很大作用,其中影响最大的是免疫细胞,T 细胞亚群是机体免疫细胞中的关键成分^[32]。CRC 患者外周血中 T 淋巴细胞相较于正常人,CD4⁺ 数量减少,CD8⁺ 增多,CD4/CD8 比例下降^[33]。

HGWD 中黄芪、芍药、生姜可增强机体免疫,研究证明,HGWD 可有效调节 CRC 患者 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平,增强机体免疫并控制其肿瘤扩散及复发,进而增强疗效,促进

病情恢复。刘艺^[34]选取 104 例 CRC 术后患者,用随机对照法将患者分为 FOLFOX4 化疗方案对照组和化疗基础上给予 HGWD 研究组发现,研究组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组,且治疗后血清 VEGF、TGF- β 1、MMP-9 水平均明显降低(均 $P < 0.05$)。梁德宇^[35]采用 HGWD 配方颗粒探究了其对患者术后免疫功能的影响,得到给药组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD19⁺ 显著高于对照组的结果($P < 0.05$),表明 HGWD 可有效调节 CRC 术后患者 T 淋巴细胞亚群水平,增强机体免疫能力。

3.2 降低化疗药物相关周围神经病变

CRC 常用药物如奥沙利铂、卡培他滨会产生周围神经毒性(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy,CIPN)^[11-12]。CIPN 是周围神经暴露于神经毒性化疗药物所造成的损害,常表现为单纯感觉神

经病变,伴有对称症状,包括麻木、本体感觉丧失、针刺感、手或脚异常疼痛等症状^[36],可能导致用药剂量减少甚至停药,目前尚无药物能有效防治 CIPN。

CIPN 据其主要临床症状,属中医学“血痹”范畴, HGWD 益气温经、和血通痹,切合病机,可多成分、多靶点、多途径降低 CIPN。LI M 等^[37]以奥沙利铂诱导神经病理性疼痛大鼠模型为研究对象发现, HGWD 可下调奥沙利铂诱导的慢性 CIPN 大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子水平,抑制 MAPK 信号通路家族及其所属 ERK1/2、p38、JNK 信号通路相关蛋白表达水平,进而降低下游关键蛋白 c-Fos、CREB、Nf- κ B 的表达,达到抗神经细胞损伤及降低痛

觉敏化状态。CHENG X 等^[38]探究了 HGWD 标准化提取物 AC591 是否可以预防奥沙利铂诱导的 CIPN 发现,其神经保护作用同样取决于参与炎症下调和免疫反应的多个分子靶点和通路。此外, AC591 也可在一定程度上增强奥沙利铂的抗肿瘤活性。陆小曼^[39]研究表明, HGWD 可通过上调血清、脊髓中 SOD 的活性,降低血清、脊髓中 MDA 的含量,通过抗氧化应激作用降低 CIPN,还可降低化疗过程中神经元细胞的凋亡程度。HGWD 及其加减联合西医治疗可明显缓解 CRC 患者化疗引起的 CIPN,其治疗 CIPN 的临床研究见表 2。

表 2 黄芪桂枝五物汤治疗 CIPN 的临床试验研究

病例	对照组药物	治疗组药物	疗程	临床疗效	参考文献
对照组 31 例, 治疗组 30 例	mFOLFOX4 方案: 四氢亚叶酸钙, 5-氟尿嘧啶	在对照组基础上予以黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 45g、桂枝 6g、白芍 30g、生姜 15g、大枣 10 枚。1 剂/d, 3 次/d	10 d	治疗组 CIPN 总发生率为 26.67%, 对照组为 51.61%	[40]
对照组 34 例, 治疗组 34 例	改良 FOLFOX 方案: 奥沙利铂, 亚叶酸钙, 5-氟尿嘧啶 + 甲钴胺片, 3 次/d, 连服 10 d	在 FOLFOX 方案基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 30g、鸡血藤 30g、党参 15g、桂枝 10g、当归 10g、细辛 3g、炙甘草 6g、生姜 10g、大枣 9g。1 剂/d, 2 次/d 予以黄芪桂枝五物汤加减治疗: 生黄芪 15g、桂枝 10g、白芍 10g、鸡血藤 30g、当归 15g、丝瓜络 15g、生姜 5g、大枣 10g。1 剂/d, 2 次/d	10 d	治疗组 CIPN 总发生率为 29.4%, 对照组为 52.9%	[41]
对照组 39 例, 治疗组 39 例	甲钴胺片, 0.5 mg/次, 3 次/d	在对照组基础上予以黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 9g、桂枝 9g、芍药 9g、生姜 18g、大枣 12g。1 剂/d, 2 次/d 在对照组基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 30g、桂枝、大枣、生姜各 9g、白芍 15g、地龙、木瓜、当归、茯苓、白术各 12g、鸡血藤 20g、甘草 3g。1 剂/d, 2 次/d	4 周	治疗组总有效率为 71.79%, 对照组为 48.72%	[42]
对照组 24 例, 治疗组 24 例	FOLFOX6 方案: 奥沙利铂, 亚叶酸钙, 5-氟尿嘧啶	在对照组基础上予以黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 9g、桂枝 9g、芍药 9g、生姜 18g、大枣 12g。1 剂/d, 2 次/d 在对照组基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 50g、白芍 15g、桂枝 12g、干姜 10g、大枣 10g、当归 12g、红花 10g、鸡血藤 30g、威灵仙 10g。外洗治疗, 1 次/d	6 个月	治疗组 CIPN 总发生率为 37.5%, 对照组为 79.17%	[43]
对照组 30 例, 治疗组 31 例	奥沙利铂, 甲酰四氢叶酸钙, 5-氟尿嘧啶	在对照组基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 30g、桂枝、大枣、生姜各 9g、白芍 15g、地龙、木瓜、当归、茯苓、白术各 12g、鸡血藤 20g、甘草 3g。1 剂/d, 2 次/d 在对照组基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 50g、白芍 15g、桂枝 12g、干姜 10g、大枣 10g、当归 12g、红花 10g、鸡血藤 30g、威灵仙 10g。外洗治疗, 1 次/d	6 个月	治疗组 CIPN 总发生率为 48.4%, 对照组为 80.0%	[44]
对照组 30 例, 治疗组 30 例	予以甲钴胺注射液, 0.5 mg/d, 3 次/周	在对照组基础上予以加味黄芪桂枝五物汤治疗: 黄芪 50g、白芍 15g、桂枝 12g、干姜 10g、大枣 10g、当归 12g、红花 10g、鸡血藤 30g、威灵仙 10g。外洗治疗, 1 次/d	14 d	治疗组总有效率为 73.3%, 对照组为 40.0%	[45]

3.3 缓解手足综合征

手足综合征 (Hand-foot syndrome, HFS) 亦是 CRC 术后化疗药物 (如卡培他滨、5-氟尿嘧啶) 的常见不良反应, 位于手掌和脚底的红斑、感觉迟钝及疼痛是其最典型表现, 显著影响患者生活质量^[46]。HFS 属中医学“痹证”范畴, 临床多辨证为营卫不和、络脉瘀阻, 针对不同原因的 HFS 辨证使用 HGWD, 可提高患者生活质量。在基础研究方面, 有文献报导 HGWD 可通过 p53、TNF、HIF-1、VEGF、PI3K-Akt 信号通路作用于 HFS^[47]。在临床研究方面, 周丽琴^[48]将 46 例接受卡培他滨化疗的患者随机分为治疗组和对照组, 对照组化疗第 1 天开始口服甲钴胺片, 治疗组全程采用 HGWD 加减煎汤浸泡手足, 结果发现, 治疗组 II 度及以上 HFS 发生率为 13.0%,

对照组为 47.8% ($P < 0.05$)。李志锋^[49]将 68 例 HFS 患者随机分为对照组和联合组, 对照组以甲钴胺片, 联合组以 HGWD 联合甲钴胺片治疗, 结果发现, 联合组治疗 2 个周期后皮肤红斑、肿胀、出血及灼热评分较对照组低 ($P < 0.05$), 且 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较对照组高, 这说明 HGWD 治疗 HFS 疗效确切, 可缓解临床症状。

3.4 降低心脏毒性

CRC 化疗药奥沙利铂、卡培他滨、5-氟尿嘧啶均可能产生严重心脏毒性, 如心力衰竭、缺血性心绞痛、心肌梗死^[10,50]。中医学对心衰早有深刻认识, 认为气虚是发病基础, 气虚血瘀贯穿其始终^[51]。杨雪^[52]将 100 例慢性心衰患者随机分为 2 组, 中西医组在西药基础上给予 HGWD 治疗, 结果发现, 治疗

后中西医结合组左室射血分数、CD3⁺、CD4⁺明显高于对照组($P<0.05$),心功能等级和脑钠肽也低于对照组,这说明 HGWD 可改善患者心功能,纠正心力衰竭。刘伟伟^[53]将 70 例稳定型心绞痛(气虚血瘀证)患者随机分为中药组和对照组,中药组在常规西医治疗基础上联合 HGWD 治疗,8 个疗程后发现,中药组心绞痛症状总积分及各单项积分较西药组降低更显著,且硝酸甘油减停率明显更高(均 $P<0.05$)。

3.5 其他

HGWD 还可抑制 CRC 患者肿瘤血管生长,减轻化疗引起的消化道反应及骨髓抑制等。在肿瘤发展过程中,VEGF、TNF- α 和 IL-1 等促血管生成因子表达增强,给癌细胞持续生长创造了有利微环境,促进其进展和转移^[54],因此拮抗 VEGF,抑制肿瘤血管生成就可能抑制肿瘤细胞生成。沈慧等^[55]将 CRC 术后患者随机分为两组,治疗组采用 FOLFOX 方案化疗并联合 HGWD,结果发现,治疗组患者 VEGF、TGF β 1、MMP-9、白细胞计数水平明显降低。张杰^[56]选取 40 例 CRC 术后患者随机分为两组,治疗组除接受奥沙利铂外加用 HGWD,结果发现,在白细胞、血红蛋白及血小板计数方面,治疗组与对照组具有显著差异,说明 HGWD 可减轻化疗期间患者骨髓抑制,经 Ridit 分析发现,治疗组出现恶心呕吐、腹泻的频率显著低于对照组,说明 HGWD 可减轻患者化疗期间的消化道反应。

4 总结与展望

CRC 发生根源在于气血亏虚、本虚标实。HGWD 益气温经、和血通痹,善治气虚血瘀之证。学界从 HGWD 的作用机制、CRC 疾病及病证的临床研究等开展了 HGWD 辅助治疗 CRC 的相关研究,取得了一定成果,但也存在诸多需要改进之处。第一,基础实验方面,现有研究多局限于动物实验,缺少细胞、分子水平的研究。第二,临床试验方面,可以增加抑制剂、激动剂的使用,从正向反向两个角度同时开展研究,可增设单纯使用黄芪桂枝五物汤组,明确其对临床疗效的影响。第三,有关 HGWD 在人体内的药物动力学研究较少,有待后续研究跟进。第四,研究者在施用方药时无统一用量标准,希望在今后的研究中可以补足短板,为 HGWD 大规模应用于临床奠定基础。

综上所述,黄芪桂枝五物汤具有很好的应用前景,值得进一步深入研究。

参考文献:

[1] DEKKER E, TANIS P, VLEUGELS J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.

[2] KUIPERS E, GRADY W, LIEBERMAN D, et al. Colorectal cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15065.

[3] ZHONG L L, CHEN H Y, CHO W C, et al. The efficacy of Chinese herbal medicine as an adjunctive therapy for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Complement Ther Med, 2012, 20(4): 240-252.

[4] CUNNINGHAM D, ATKIN W, LENZ H J, et al. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2010, 375(9719): 1030-1047.

[5] MARMOL I, SANCHEZ-DE-DIEGO C, PRADILLA D, et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 197.

[6] CHENG Y, LING Z, LI L. The intestinal microbiota and colorectal cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 615056.

[7] 刘思凯, 陈鹏, 刘明怀. 中医防治大肠癌化疗不良反应研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(11): 1514-1515.

[8] 舒涛, 邱剑锋, 袁亮, 等. 李国栋运用中药干预大肠癌术后经验介绍[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(4): 80-81.

[9] 孔宪斌, 杨振毅, 彭莹莹, 等. 基于“虚、毒、瘀”浅谈结直肠癌的病机和治疗[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2081-2084.

[10] PENG J, DONG C, WANG C, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil and capecitabine in Chinese patients: a prospective study[J]. Cancer Commun (Lond), 2018, 38(1): 22.

[11] SAIF M. Capecitabine and hand-foot syndrome[J]. Expert Opin Drug Saf, 2011, 10(2): 159-169.

[12] STAFF N, CAVALETTI G, ISLAM B, et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24 (Suppl 2): S26-S39.

[13] WONG D, HOLANDA R, CAJADO A, et al. TLR4 deficiency upregulates TLR9 expression and enhances irinotecan-related intestinal mucositis and late-onset diarrhoea[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(20): 4193-4209.

[14] 陈叶青, 李晓琳, 陈子睿. 现代中医药治疗结直肠癌的用药规律文献研究[J]. 中南药学, 2022, 20(1): 193-196.

[15] 周聪, 喻嵘, 谭艳, 等. 血痹病机与黄芪桂枝五物汤的理论探讨[J]. 中国医药导报, 2020, 17(9): 127-129, 133.

[16] 李东华, 王爱华, 于晶, 等. 黄芪桂枝五物汤加减对卵巢癌患者化疗引起的神经毒性防治及神经传导速度的影响[J]. 中国医学创新, 2020, 17(11): 82-85.

[17] 孔佑虔, 王小玉, 宋爱英. 加减黄芪桂枝五物汤治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者肢体肿胀程度的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(11): 2083-2087.

[18] CHENG H, LU T, WANG J, et al. Huangqiguizhiwuwu decoction prevents vascular dysfunction in diabetes via inhibition of endothelial arginase 1[J]. Front Physiol, 2020, 11: 201.

[19] ZHANG Y W, JIANG C, LI X H, et al. Effect and safety of huangqi-guizhi-wuwu decoction and erxian decoction in the treatment of frozen shoulder: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(23): e20540.

[20] 沈中琪, 黎丽娟, 谭景光, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗气虚血瘀型慢性心力衰竭运动耐量的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(5): 54-56.

[21] 刘大文. 黄芪桂枝五物汤加减内服联合中药浴足治疗消渴病痹证气虚血瘀证的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(14): 56-58.

[22] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.

- [23] DONG Z,ZHAO P,XU M,ZHANG C, et al. Astragaloside IV alleviates heart failure via activating PPAR α to switch glycolysis to fatty acid β -oxidation[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):2691.
- [24] CHANG W L,CHENG F C,WANG S P, et al. Cinnamomum cassia essential oil and its major constituent cinnamaldehyde induced cell cycle arrest and apoptosis in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(2): 456-468.
- [25] YUAN H J,LI W,JIN J M,et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological mechanism and clinical application of Guizhi decoction[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2017, 42(23):4556-4564.
- [26] 张育贵,张淑娟,边甜甜,等. 芍药苷药理作用研究新进展[J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3735-3740.
- [27] ZHANG L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [28] MARX W, RIED K, MCCARTHY A, et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(1): 141-146.
- [29] 王欢欢,孔巧丽,郭琴,等. 生姜的古代文献沿革分析及现代药理研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(10): 1582-1590.
- [30] 吴国泰,何小飞,牛亭惠,等. 大枣的化学成分、药理及应用[J]. *中国果菜*, 2016, 36(10): 25-28.
- [31] 裴森,熊中奎,吕梦宇. 大枣多糖的药理作用研究进展[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(22): 161-164.
- [32] TURLEY S, CREMASCO V, ASTARITA J. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 669-682.
- [33] FERRIS R, LU B, KANE L. Too much of a good thing? Tim-3 and TCR signaling in T cell exhaustion[J]. *J Immunol*, 2014, 193(4): 1525-1530.
- [34] 刘艺. 黄芪桂枝五物汤对大肠癌术后患者免疫功能及血清 VEGF、TGF- β 、MMP-9 水平的影响[J]. *光明中医*, 2021, 36(20): 3392-3394.
- [35] 梁德宇. 黄芪桂枝五物汤配方颗粒对手术后患者免疫功能的影响研究[J]. *山西中医学院学报*, 2010, 11(5): 31-32.
- [36] PARK S, GOLDSTEIN D, KRISHNAN A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis [J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(6): 419-437.
- [37] LI M, LI Z, MA X, et al. Huangqi guizhi wuwu decoction can prevent and treat oxaliplatin-induced neuropathic pain by TNF α /IL-1 β /IL-6/MAPK/NF-kB pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(12): 5013-5022.
- [38] CHENG X, HUO J, WANG D, et al. Herbal medicine AC591 prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in animal model and cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 344.
- [39] 陆小曼. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致周围神经毒性的抗氧化应激作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016: 1-26.
- [40] 王泳, 杨建伟, 黄争荣, 等. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂所致急性神经毒性的临床观察[J]. *广西中医药*, 2018, 41(5): 20-24.
- [41] 徐成兴, 胡新民, 徐森华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂致周围神经毒性的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(1): 53-54, 63.
- [42] 许炜茹, 于明薇, 富琦. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂所致周围神经病变的回顾性研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(1): 24-30.
- [43] 李道明, 王蓉, 谢菁. 黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性 24 例[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(2): 186-188.
- [44] 王—安. 黄芪桂枝五物汤加味防治奥沙利铂所致周围神经毒性 31 例[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2011, 21(9): 651-652.
- [45] 沈婕, 何胜利, 孙贤俊, 等. 加味黄芪桂枝五物汤外洗治疗奥沙利铂致周围神经病变临床研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(11): 13-15.
- [46] NIKOLAOU V, SYRIGOS K, SAIF M. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(12): 1625-1633.
- [47] 齐雪维, 万宇翔, 张巧丽, 等. 黄芪桂枝五物汤治疗手足综合症的网路药理学研究[C]//中华中医药学会, 北京中医药大学第三临床医学院. 第四届全国肿瘤阳光论坛暨中西医肿瘤创新国际高峰论坛论文集. 北京: 中华中医药学会, 2019: 101-119.
- [48] 周丽琴. 黄芪桂枝五物汤加减外用防治卡培他滨相关性手足综合征 23 例临床观察[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2017, 34(3): 46-48.
- [49] 李志锋. 加味黄芪桂枝五物汤联合甲钴胺片治疗手足综合征 34 例效果观察[J]. *中国疗养医学*, 2020, 29(4): 446-448.
- [50] OUN R, MOUSSA Y, WHEATE N. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists [J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653.
- [51] 冯秀芝, 李文杰. 心衰病中医病因病机探讨[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(11): 102-103.
- [52] 杨雪. 黄芪桂枝五物汤加减治疗慢性心力衰竭临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2022, 16(2): 199-201.
- [53] 刘伟伟. 黄芪桂枝五物汤治疗多支冠脉临界病变稳定型心绞痛(气虚血瘀证)的临床研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019: 1-76.
- [54] SIVEEN K, PRABHU K, KRISHNANKUTTY R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(4): 339-351.
- [55] 沈慧, 崔彦收, 杨旭杰. 黄芪桂枝五物汤联合运用化疗对大肠癌术后患者的肿瘤血管生长影响及疗效[J]. *中成药*, 2018, 40(11): 2603-2606.
- [56] 张杰. 加味黄芪桂枝五物汤对大肠癌术后患者血清中 CK20mRNA 与 GCCmRNA 表达的影响及与微转移的相关性研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014: 1-54.

(编辑:赵 可)