

· 综述 ·

小柴胡汤在恶性肿瘤全程管理中的应用研究进展

赵越¹, 王文萍^{2*}, 李晓斌², 王华伟², 曹莹²

(1. 辽宁中医药大学 研究生学院, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学 附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 恶性肿瘤已超过中风及冠心病跃升成为全球70岁前的主要死因,其发病率正逐年增长,严重影响我国人民生活水平及社会经济发展。外科手术、放射治疗、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗是西医干预肿瘤的主要手段,对延长患者生存期具有重要意义,但存在不良反应多、易耐药等弊端。中医药在肿瘤治疗中的疗效确切、应用广泛,成为了近年的研究热点。小柴胡汤出自《伤寒杂病论》,由柴胡、黄芩、人参、半夏、炙甘草、生姜、大枣组成,具有和解少阳、调和寒热阴阳、疏肝解郁之功效。该方及其为基础变化的方药被广泛应用于肿瘤的各个阶段。该研究对近10年来小柴胡汤在肿瘤领域的国内外研究进行总结,探究小柴胡汤在阻断癌前病变、控制恶性肿瘤发展、降低干预后不良反应发生、缓解常见并发症上的作用及机制,以期拓展临床用药思路。

[关键词] 小柴胡汤; 恶性肿瘤; 癌症; 全程管理; 癌前病变

[中图分类号] R2-0; R22; R242; R2-031; R259; R730.5; R273; R246.5; R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)12-0219-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240998

[增强出版附件] 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240131.1735.009>

[网络出版日期] 2024-02-01 14:38:58

Application of Xiao Chaihutang in Whole Process Management of Malignant Tumors: A Review

ZHAO Yue¹, WANG Wenping^{2*}, LI Xiaobin², WANG Huawei², CAO Ying²

(1. Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

[Abstract] Malignant tumors have surpassed stroke and coronary heart disease to become the main cause of death before the age of 70 in the world. The incidence of malignant tumors is increasing year by year, which seriously affects the living standards and social and economic development of Chinese people. Surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy are the main means of Western medicine to intervene in tumors, which are of great significance for prolonging the survival time of patients. However, there are many disadvantages such as adverse reactions and drug resistance. Traditional Chinese medicine has become a research hotspot in recent years because of its definite curative effect and wide application in tumor treatment. Xiao Chaihutang is derived from the *Treatise on Febrile and Miscellaneous Diseases*. It is composed of Bupleuri Radix, Scutellariae Radix, Ginseng Radix, Pinelliae Rhizoma, Glycyrrhizae Preparata Radix, Ginger, and Jujube. It has the effects of reconciling Shaoyang, reconciling cold and heat Yin and Yang, soothing the liver, and relieving depression. This prescription and the prescriptions based on it are widely used in various stages of tumors. This study summarized the Chinese and foreign research of Xiao Chaihutang in the field of tumors in the past 10 years and explored the role and mechanism of Xiao Chaihutang in blocking precancerous lesions,

[收稿日期] 2023-11-16

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1311600);辽宁省“兴辽英才计划”基金项目(XLYC1802008)

[第一作者] 赵越,博士,从事中西医结合肿瘤与临床药理研究, E-mail: 631903937@qq.com

[通信作者] * 王文萍,博士,教授,从事中西医结合治疗肿瘤研究, E-mail: wenpingwang@hotmail.com

controlling the development of malignant tumors, reducing the occurrence of adverse reactions after intervention, and alleviating common complications, with a view to expanding the clinical medication ideas.

[Keywords] Xiao Chaihutang; malignant tumor; cancer; whole process management; precancerous lesions

恶性肿瘤是临床常见危重病、疑难病,根据国际癌症研究机构最新的统计数据,2020年内全球有1 930万新发病例,已超过中风及冠心病跃升成为全球70岁前的主要死因,预计2040年癌症患病率将增长47%,是延长预期寿命的重要障碍^[1]。截止2023年10月,我国最新的数据显示,2020年中国新增456万余例癌症患者,全球新发病例中有23.7%发生在中国,死亡人数占全球的30.2%,与英、美相比发病率较低,但死亡率和生命年负担较高^[2]。肿瘤的常见治疗手段有手术、放化疗、靶向、免疫治疗等,对延长患者生命具有重要意义,但其中也有很多难以克服的问题,如干预后的不良反应、患者的耐药、治疗带来的经济负担等^[3-4]。中国传统医学秉持“以人为本”的思路,关注提高患者生活质量,放眼于疾病全程的宏观干预,不仅对控制肿瘤发展有明确疗效^[5],还可降低癌前病变的进展概率^[6],减少干预后不良反应发生率^[7-8],增强放化疗敏感性^[9],缓解肿瘤相关并发症^[10-11]。当前相关研究多是完善作用机制,或探讨治疗的有效性、安全性,然而疾病的发生发展是一个动态的过程,缺少方药在肿瘤全程干预中的总结。

小柴胡汤出自东汉张仲景所著《伤寒论》,由柴胡、黄芩、人参、半夏、炙甘草、生姜、大枣组成。全方和解少阳为主,顾护胃气,解邪气、利枢机。虚实夹杂为肿瘤的主要病机。肿瘤初期祛邪为要,中期虚实同兼顾,晚期多虚多损,常见脏腑失和、气血不调、寒热错杂,治疗注意不能过重攻补任一方,应采用和法,调和气血阴阳,激发机体抗邪能力,通上焦、下津液而自愈^[12-13]。笔者对近10年来小柴胡汤在肿瘤领域的国内外研究进行总结,从阻断癌前病变、控制恶性肿瘤发展、降低干预后不良反应发生、缓解常见并发症四个方面,深入探讨小柴胡汤在恶性肿瘤全程中的作用及机制,以期拓展临床应用提供有效依据。

1 小柴胡汤在阻断肿瘤癌前病变中的应用

1.1 慢性肝病(肝炎、肝硬化) 由慢性乙肝介导的“肝炎-肝硬化-肝癌”三部曲被公认为肝癌发生的典型途经。乙型肝炎病毒(HBV)基因组中截短或变异的HBV编码的x蛋白(HBx)和preS/S蛋白形成了

病毒蛋白突变体,影响细胞功能,激活致癌途经,增加肝细胞对突变体的敏感性^[14]。小柴胡汤瞄准FOS、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、肿瘤蛋白p53(TP53)、雌激素受体1(ESR1)等疾病靶点,经多种通路[乙型肝炎、丙型肝炎、肿瘤坏死因子(TNF)等]抑制炎症,调控细胞增殖,通过干预花生四烯酸代谢、亚油酸新陈代谢、核转录因子- κ B(NF- κ B)、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路,参与糖脂代谢、免疫、血管新生,从而对抗肝硬化^[15-17]。HepG2.2.15细胞能够稳定地长时间分泌乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)和完整的Dane颗粒,同时也能产生大量的复制中间体。这是一个很好的体外筛选抗HBV药物的模型。有研究分别用健康者血清、恩替卡韦含药血清、10%小柴胡汤含药血清、20%小柴胡汤含药血清处理HepG2.2.15细胞,48 h后发现小柴胡汤可显著降低HBsAg表达,且20%小柴胡汤血清组STAT3的mRNA和蛋白表达水平显著升高,猜测小柴胡汤可能通过调节信号转导及转录激活因子3(STAT3)的表达发挥抗乙肝作用^[18]。多项随机对照试验(RCT)提示,小柴胡汤可以改善患者肝功能,降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL);干预T淋巴细胞介导的免疫反应,升高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺,降低CD8⁺;对抗病毒及相关炎症,调控白细胞介素(IL)-10、辅助性T细胞(Th)17、IL-17、IL-23等炎症指标,降低HBsAg定量、HBV-DNA拷贝数,提高病毒学应答率^[19-24]。陈李森^[25]用小柴胡汤联合针灸治疗1例慢性乙肝,1月后ALT、AST、TBIL下降,HBeAg由阳转阴,HBV-DNA由3 200万U·mL⁻¹降至6.5 U·mL⁻¹。

丙型肝炎病毒(HCV)感染后80%~85%患者可发展为慢性肝炎,HCV基因组不能整合到宿主基因组,但是可通过病毒蛋白及调控特定的致癌通路产生活性氧(ROS),损伤宿主肝脏细胞DNA。约20%的慢性丙肝患者会因肝细胞基因突变诱发为原发性肝癌^[14]。田昆仑等^[26]将小柴胡汤用于ICR小鼠模型中,发现其抗HCV作用不是通过抑制mRNA的转录实现的,而是通过增强T细胞转化,提高机体免疫功能发挥的治疗作用。

脂肪性肝病是引发肝纤维化,增加肝细胞癌变的重要诱因。硫普罗宁对慢性肝损伤的甘油三酯(TG)蓄积有抑制作用,联合小柴胡汤及肝病治疗仪可更好的降低肝功能指标^[27]。刘静等^[28]在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)小鼠模型中,发现小柴胡汤给药组较模型组小鼠体质量、摄入量及肝脏系数显著升高,肝组织脂肪变性和炎症程度得到很好的缓解,肝细胞的形态和结构获得良好的改善,血清及肝组织中的TG、胆固醇(TC)水平显著降低,血清中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高,AST、ALT、IL-6、TNF- α 水平降低,死亡结构域蛋白(FAS)和固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的基因表达降低。由此证明,小柴胡汤通过抑制脂肪酸合成基因(FAS、SREBP-1c)的表达,减少脂肪堆积,实现调脂作用,通过抑制炎症因子的表达改善肝组织的损伤。

小柴胡汤在小鼠肝纤维化模型(二甲基亚硝胺诱导的)中,显著改善肝脏损伤程度,对抗肝纤维化变性,通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测发现,小鼠肝脏内IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、C反应蛋白(CRP)含量明显下降,IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA表达水平、NF- κ B抑制因子(I κ B)的磷酸化水平及NF- κ B核内积累量、4-羟脯氨酸(4-Hyp)含量显著下降,从而证明炎症改善,影响肝星状细胞(HSCs)的激活,起到减轻肝纤维化的作用^[29]。小柴胡汤可以降低四氯化碳(CCl₄)诱导的大鼠肝纤维化模型AST、ALT及透明质酸(HA)、血清Ⅲ型胶原(PCⅢ)、层粘连蛋白(LN)浓度,降低其 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,提高谷胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)和谷胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM) mRNA表达,GCLC、GCLM、磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶(Nqo-1)、血红素氧合酶-1(HO-1)蛋白水平,促进核因子E₂相关因子2(Nrf2)核易位,上调抗氧化酶活性,激活Nrf2途径对抗外源性物质引发氧化应激,从而抑制活化的HSC,逆转肝纤维化^[30]。多项随机对照试验(RCT)研究证明,小柴胡汤可以降低肝硬化患者的ALT、AST、TBIL、HA、LN、PCⅢ数值,与常见口服抗病西药相比,其提高HBeAg、HBV-DNA转阴率的效果明显更好^[23,31-32]。

1.2 幽门螺杆菌(Hp)感染 Hp感染可诱发胃黏膜下层的慢性炎症,导致消化道溃疡、胃炎等胃肠道疾病的产生,增加胃癌的发病风险。通过琼脂扩散

法测定药物作用于Hp标准菌株后的抑菌环直径,小柴胡汤组的直径明显大于克拉霉素阳性对照组^[33-34]。经Meta分析发现,小柴胡汤在治疗Hp感染型慢性胃炎上的总有效率、显效率明显优于对照组,但Hp根除率两组无统计学差异^[35]。联合小柴胡汤较单纯口服西药(奥美拉唑+枸橼酸铋钾+阿莫西林)可更好的降低胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原(PG)-I、PG-II,观察组临床总有效率为92.50%,高于对照组的67.50%^[36]。

小柴胡汤阻断肿瘤癌前病变的作用机制总结见增强出版附加材料。

2 小柴胡汤在控制恶性肿瘤发展中的应用

2.1 肺癌 小柴胡汤内多种抗癌成分(槲皮素、汉黄芩素、人参皂苷Rh₂等)通过作用于酪氨酸激酶受体(ErbB)、p53、MAPK、TGF- β /Smad2/3等信号通路,抑制肺癌细胞增殖,通过抑制VEGF蛋白表达,干预肿瘤血管生成,发挥抗肺癌作用^[37]。与单纯放化疗相比,联合小柴胡汤可提高临床总有效率及疾病控制率,更好的降低血清肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、癌抗原(CA)199、CA125的数值及炎性反应因子CRP、TNF- α 、IL-6、IL-10、IL-13、S100A8、S100A9水平,升高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平^[38-41]。甲胆乘生发之性,分清浊,利气机,在少阳枢机的作用下温煦脏腑维持内环境稳定。若平衡打破则造成脏腑功能衰退,形成肿瘤预转移微环境,酿成癌毒逃逸。基于此理论以小柴胡汤治疗ⅢA期肺癌术后放化疗后患者,预防复发转移,3年内密切关注影像学及实验室检查,效果良好,未见阳性结果^[42]。小柴胡汤对常见的咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气急等肺癌主证也有很好的治疗作用,若合止嗽散疗效优于复方甘草片^[43-45],陈五一将之用于1例肺腺癌患者2月后即见咳喘症状消失^[46]。

2.2 乳腺癌 甘氨酸和苏氨酸代谢过度激活是乳腺癌形成的重要途径。通过生物信息学分析和整合药物代谢动力学数据进行多重药物靶点预测发现,小柴胡汤通过其主要有效成分槲皮素、山柰酚作用于细胞周期蛋白A2(CCNA2)、细胞周期蛋白B1(CCNB1)和检查点激酶1(CHEK1)靶点,调控氨基酸代谢过程,参与肿瘤细胞凋亡、成纤维细胞形成和肿瘤细胞增殖及炎症进程达到干预三阴性乳腺癌(TNBC)的作用^[47-48]。基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和E-钙黏蛋白(E-cadherin)是判断乳腺癌侵袭、转移能力的重要指标。上调MMP-2、下调E-cadherin或使E-cadherin表达缺失都会增强乳腺

癌的侵袭、转移。小柴胡汤在MDA-MB-435细胞裸鼠模型上,有效控制瘤体质量,提高抑瘤率,通过下调MMP-2蛋白,上调E-cadherin蛋白,降低乳腺癌侵袭转移能力^[49]。小柴胡汤可以有效提高临床总有效率,降低血清CEA、CA153、CA125、CA724、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、中期因子(MK)、血清胸苷激酶1(TK1)数值及血管生成指标VEGFA、VEGFB、可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)水平,增高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM水平,降低CD8⁺水平,证明诱导细胞凋亡,干预肿瘤血管微环境,提高患者免疫功能,从而抗乳腺癌^[50-60]。刘丽坤教授认为乳腺癌患者治疗后易肝胆郁热、横逆脾胃,出现脘腹胀满、急躁易怒、口干口苦、大便溏薄等症状,但见一症便可用小柴胡汤,1例乳腺癌患者用之月余,其乏力、浮肿、睡眠均好转^[61]。王中奇教授认为乳腺癌是由于少阳枢机不畅,肝气郁而乘脾,郁久化生火热毒邪所导致,以小柴胡汤治疗1例乳腺癌患者,其焦虑抑郁、类绝经期潮热、失眠等症状均有改善^[62]。

2.3 消化道肿瘤 肝脏与肠道在解剖及功能上关系密切,肝癌因肝肠循环的存在会影响肠道稳态,肠道菌群改变和肠道黏膜的破坏加速肝癌的发生与发展^[63]。小柴胡汤可以改善肠-肝互作用,减轻脏器损害^[64]。将加权算法引入传统网络药理学,结合肿瘤基因组图谱计划(TCGA)数据挖掘方法发现,TP53、蛋白激酶B1(Akt1)、MAPK1是肝癌治疗的关键靶点,小柴胡汤可能通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt、MAPK、IL-17信号通路作用于这些靶点,抑制MAPK1、Akt1活性,促进细胞凋亡,阻滞肝癌细胞分裂周期,逆转肝癌耐药^[65-67]。研究表明,小柴胡汤可以抑制HepG2细胞生长,通过Rhodamine-123染色发现经药液处理的肝癌细胞线粒体膜电位丢失,Hoechst-33342染色显示染色质固缩,细胞色素C(Cyt C)表达明显增加。经胱天蛋白酶-3(Caspase-3)抑制剂处理后,中药组细胞自噬相关蛋白-1(Beclin-1)随着时间的延长而出现表达的增多,微管相关蛋白1轻链2(LC3) I大量转化成LC3 II,从而证明诱导肝癌细胞发生程序性死亡——细胞凋亡和自噬,发挥抗肝癌的作用^[68]。B细胞淋巴瘤(Bcl)基因是调控细胞凋亡的基因家族,Bcl-2、Bcl-2相关X蛋白(Bax)是其中两个重要成员,二者同源,但生物学作用相互拮抗,前者抑制凋亡,后者促进。小柴胡汤可以增加Bax/Bcl-2值,促进原发性肝癌(HCC)调

亡;降低细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)和细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)的mRNA和蛋白表达水平,抑制HCC细胞增殖^[69]。另外,环磷酸腺苷联合小柴胡汤较单用有更好的抑瘤率,降低肿瘤组织内的VEGF蛋白表达阳性率和平均染色强度,光镜、电镜下看到联合组肿瘤内新生毛细血管减少,凋亡小体生成增多^[70-71]。患者在微波消融、经皮肝动脉化疗栓塞术(TACE)、靶向治疗中联合小柴胡汤可以更好的降低甲胎蛋白(AFP),改善肝功能,有效保护患者细胞免疫及体液免疫功能,缓解不良反应,提高生活质量^[72-80]。王三虎教授^[81]认为肝癌初期及手术切除后,湿热熏灼肝胆,气血凝滞,用小柴胡汤最佳;若见腹水,多因热毒凝滞三焦水道,可予小柴胡汤合五苓散。秉此思路验于2案,见患者体力恢复良好,生存期均超过5年。

胰腺癌在全球的发病率呈现上升趋势^[1],在我国发病率排第八,死亡率第六^[2],手术切除率仅有20%~30%,属于原发、先天耐药疾病,使用药物治疗的有效率很低,被称为“癌中之王”。近10年未见小柴胡汤在该疾病中的基础研究文献,但临床观察可窥一隅。将纳入的胰腺癌患者随机分为治疗组、对照组,对照组予吉西他滨,治疗组在此基础上间歇口服小柴胡汤,治疗组客观有效率、临床受益反应率明显高于对照组,化疗后不良反应发生率也更低^[82-83]。宁小菊选取32例中晚期胰腺癌患者随机分为观察组、对照组各16例,对照组予碘¹²⁵放射粒子植入联合常规化疗,观察组在此基础上服用小柴胡汤,6周后发现观察组治疗有效率更高(68.75%:31.25%),可以明显降低CA242、CA199,提高12个月生存率、无进展生存期和总生存期^[84]。

食管、胃、结直肠都是消化道系统中的管腔脏器,除肿瘤浸润性生长侵犯管壁导致破溃,还会向管腔内发展阻塞食物通行。杜好信等^[85]发现小柴胡汤作用于人食管癌细胞株Eca-109后,会降低癌细胞增殖存活率,诱导细胞凋亡,使细胞周期阻滞于G₀/G₁期。邵诗芸发现高剂量小柴胡汤(800 mg·kg⁻¹)可以提高压力应激性大肠癌小鼠的体质量,缩小瘤体体积,延长中位生存期;瘤体内NF-κB、NOD样受体蛋白3(NLRP3)蛋白表达降低,血清炎症因子TNF-α水平降低,从而证明通过NF-κB/NLRP3炎症体信号通路发挥抗癌作用^[86]。许彬等^[87]发现小柴胡汤可以降低HCT116结肠癌细胞增殖活力,减少细胞脂肪累积,柴胡、黄芩、半夏、生姜在其中的作用很大,去掉任何一个,都会失去效果;还可以升高

肠碱性磷酸酶(IAP)活性,组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP)活性显著低于IAP酶活性,调节脂肪转运代谢,从而抑制结肠癌细胞生长。曹玮等^[88]将90例胃癌患者分为3组,每组各30例,对照组予阿帕替尼,中药组在对照组基础上加小柴胡汤,观察组在中药组基础上予情志干预,发现观察组总缓解率及疾病控制率分别为40.0%和90.0%,明显优于对照组(23.3%、66.7%)及中药组(33.3%、80.0%);CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、一般自我效能感量表(GSES)评分均高于对照组与中药组。刘竺华教授秉持疏肝和胃、化痰散结、行气活血、固护正气、抗癌的处方思路,治疗1例未经手术的贲门癌晚期患者,予小柴胡汤加減半年,复查影像学均较前改善^[89]。

2.4 头颈部肿瘤 胶质瘤是颅内最常见的原发肿瘤,具有难根治、易复发的特点。研究表明,小柴胡汤抑制C6胶质瘤细胞生长,通过实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测发现,miR-34a、p53、剪切后Caspase-3、Caspase-9、Bax表达增高,Bcl-2蛋白表达降低,从而证明通过p53/Caspase途径调控细胞凋亡^[90]。在动物实验中发现,小柴胡汤可以提高胶质瘤大鼠体质量,延缓肿瘤体积增长速度,血清中TNF- α 、IL-2、IL-6的蛋白水平明显提高,CD34、增殖细胞核抗原(PCNA)、内皮细胞特异分子-1(ESM-1)、VEGF蛋白含量及表达强度、ESM-1和VEGF蛋白含量降低,肿瘤组织中肿瘤内微血管密度(MVD)和增殖指数降低^[91-92],从而证明通过增强机体免疫,抑制肿瘤细胞增殖活性及微血管形成,抑制胶质瘤增长。

鼻咽癌主要是EB病毒感染引起,在我国东南沿海地区较为常见。潘运宝等^[93]发现以小柴胡汤为基所成复方会参与调控miRNA的表达,对高、低分化鼻咽癌细胞CNE-1、CNE-2增殖均有抑制作用。口腔癌生长快、浸润性强,患者常有多年槟榔咀嚼史。有研究表明,小柴胡汤联合紫杉醇可以降低人口腔鳞癌细胞CAL27荷瘤小鼠Bcl-2蛋白含量及蛋白阳性表达强度,升高Caspase-3 mRNA水平、Bax蛋白含量及蛋白阳性表达,降低凋亡抑制基因(Survivin) mRNA水平,通过调控Bcl、Caspase家族细胞凋亡途经抗口腔癌^[94-95]。

甲状腺癌(TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤。小柴胡汤对正常甲状腺细胞几乎没有影响,但可以抑制TC细胞的活性,激活Caspase-3,诱导细胞凋亡,抑制人滤泡状甲状腺癌细胞(FTC-133)中PI3K和Akt1的磷酸化,增加p62、LC3蛋白的表达,从而

证明通过PI3K/Akt途径诱导自噬的发生;显著提高甲状腺转录因子-1(TTF-1)、配对盒基因8(PAX8)、甲状腺过氧化物酶(TPO)和促甲状腺激素受体(TSHR)的蛋白质水平,从而证明促进碘摄取和甲状腺分化相关基因的表达,这可能是未来突破碘难治性分化型甲状腺癌(RAIR-DTC)治疗瓶颈的关键^[96]。硫鸟嘌呤(Tg)、甲状腺蛋白抗体(TgAb)促甲状腺素(TSH)是判断甲状腺癌进展、恢复的重要指标。沈刚等^[97]发现联合小柴胡汤较单用优甲乐可以更明显的降低血清Tg及TgAb,但对TSH的影响无明显差异。彭万年用小柴胡汤合四君子汤治1例甲状腺癌侵犯声门下区患者,患者咯血、咽中异物感、气喘、胸痛等症状均好转^[98]。王三虎教授认为甲状腺癌基本病机是痰气交结,化火成毒,壅滞少阳,1例甲状腺癌术后复发的患者服小柴胡汤1年3个月后,2个原最长径高于1 cm的甲状腺肿块消失^[99]。胡陵静认为甲状腺癌术后高血压的病机为邪郁少阳,枢机不利,化生痰火湿热,1例患者予小柴胡汤12剂后,血压从就诊时的138/118 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa)下降并稳定在116/78 mmHg^[100]。

2.5 其他 《伤寒论·辨太阳病脉证并治》说:“血弱气尽,腠理开……往来寒热,休作有时,嘿嘿不欲饮食…小柴胡汤主之”,这之中的“休作有时”,可以有所展开的理解,原文多关注寒热的往来,但是也可以用来理解其他有往复过程的症状。张青所治子宫内癌不完全性肠梗阻,症状上时有发作,用之2个月后排便次数正常,腹痛缓解,情绪平稳,睡眠也有改善^[101]。有恶性淋巴瘤患者局部淋巴结肿大者,症状也有反复发作,时大时小、时作时止的特点,所以选用小柴胡汤,20余剂后患者左颈多发淋巴结消退,最终仅可扪及1个淋巴结(1 cm $\times$ 1 cm),后续病情稳定超过了10年^[102]。

小柴胡汤控制恶性肿瘤发展的作用机制总结见增强出版附加材料。

3 小柴胡汤降低肿瘤干预后不良反应发生率的应用

手术是肿瘤早期最直接且无法替代的治疗手段,通过摘除病变部分、周围组织及可能传变的淋巴结,若切缘R0可以很大程度实现零复发。但脏器的切除必定带来功能的缺失,如胆囊癌术后,胆汁失去储备场所,致持续流入肠道,刺激肠道蠕动,改变肠道酸碱度,引起菌群失调,妨碍脂肪吸收,产生脂肪泻。临床上多用蒙脱石止泻,复合乳酸菌素调节肠道菌群平衡,效果不佳。以此方案作为对照组,观察组加用小柴胡汤总有效率高于对照组,复

发生率更低^[103-104]。组织损伤修复及血液吸收是术后非感染性发热的主要病机。若行腹腔镜微创手术,机体还会因吸收气体、对抗冲洗所致热损失而见发热。有研究表明,服用小柴胡汤较静脉补液可更加有效的缩短妇科腹腔镜术后发热持续时间,降低平均体温,患者白细胞及中性粒细胞明显下降^[105]。颅脑肿瘤术后多由于中枢受压、缺血缺氧或者直接损伤下丘脑体温“调定点”上移,而致中枢性发热,马桂琴教授认为应责之为少阳枢机不利,外感内伤夹杂,予小柴胡汤加减3例均有效^[106]。肿瘤术后有一定的癌毒蛰伏,阳虚寒伏痰凝,伏邪伺正虚而发,术后恢复期予小柴胡汤扶助阳气,兼顾癌毒伏匿,扶正驱邪以恢复机体阴阳平衡,可有效预防复发和转移。郑清莲教授用之于1例肺癌术后发热者和1例食管癌术后乏困无力、口苦纳呆者,均7剂后缓解^[107]。

肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)是通过介入导管插入到肿瘤供血靶动脉,注入相关抗癌药、药物联合微粒或者是微球进行一些栓塞。栓塞剂及化疗药物作为“药毒”,长期滞留于肝内固定部位,所以见少阳枢机不利,肝胆失于疏泄,郁久则见化热,故术后常有发热、腹痛;肝郁乘脾而见纳差、乏力、恶心呕吐、身黄、苔黄厚腻等表现,以小柴胡汤和解少阳、调畅枢机可有效缓解其不良反应。有研究表明,TACE术后予小柴胡汤可显著提高总有效率,更好的控制瘤体大小及数量,降低患者AFP^[108];如合六味地黄丸可降低栓塞综合征的发生率和发病的严重程度,合茵陈蒿汤可降低肝区疼痛、发热、恶心呕吐、便秘等症状的持续时间^[109-110]。潘攀^[111]发现TACE术后反复发热,予小柴胡汤6剂后可回归正常体温;口苦、恶心想呕者,予之5剂好转。

放疗是通过放射线照射,消灭和根治局部肿瘤,多应用于头颈部肿瘤、食管癌、乳腺癌的原发灶治疗,肿瘤淋巴结、癌栓的预防性干预,以及为提高患者生存质量而设的姑息性治疗。但是放疗的疗效与肿瘤对放射线的敏感性有很大关系,且过程中常见的放射性口腔炎、肺炎、肠炎等影响治疗进行。小柴胡汤中所含有效成分槲皮素、山柰酚可以作用于p53途径,抑制CNE-2R细胞的生长增殖,促进其早调,同时调控Bcl-2和Bax的表达,诱导细胞衰老或凋亡,增强放疗敏感性^[112-113]。王晞星教授认为鼻咽癌放疗后呈现“少阳证+热毒证”之像,予方以小柴胡汤为基加清肺热、滋肺阴之药,放疗前就开始中药干预,可以缓解不良反应,缩短病程^[114]。

化疗是通过全身或局部使用化学合成药物杀

灭肿瘤细胞的一种方法,被广泛用于肿瘤治疗中。由于该方法具有广泛、强效的特点,常常带来多种不良反应,如呕吐、腹泻、肝损伤等。小柴胡汤通过抑制外排转运蛋白,降低7-乙基10-羟基喜树碱(SN-38)、葡萄糖醛酸化SN-38(SN-38G)从胆汁排泄到肠道,增加伊立替康(CPT-11)、SN-38在血液循环系统的暴露,通过抑制肠道p-葡萄糖醛酸苷酶的活力降低SN-38在肠道内的暴露,从而有效降低CPT-11治疗过程中腹泻的发生,且不影响其抗癌活性。CPT-11主要因促进IL-1 β 分泌引发迟发性腹泻。小柴胡汤通过降低肠道中TNF- α 、COX-2、前列腺素E₂(PGE₂)、IL-1 β 、IL-6浓度,增加IL-10、IL-15浓度,减轻CPT-11肠损伤^[115-117]。CPT-11还会影响肠道上皮细胞腺体细胞的分裂,破坏肠道的消化酶,而引起血便。小柴胡汤在CPT-11所致迟发性腹泻模型小鼠上,能一定程度改善其体重质量减轻,降低血便率,效果比洛哌丁胺好。病理观察显示,模型对照组小肠上皮黏膜细胞有明显的弥漫性坏死脱落和炎症细胞浸润,小柴胡汤组和洛哌丁胺组则接近正常,大肠杯状细胞受损程度、肠绒毛萎缩情况也较模型对照组有较大改善^[118]。小柴胡汤还可以缓解化疗所致的肝损伤。有研究发现,小柴胡颗粒在腹腔注射硫代乙酰胺(TAA)诱导的雄性SD大鼠化疗后急性肝损伤模型上,可以改善肝组织破坏情况,降低ALT、AST活性,升高丙二醛(MDA),降低总超氧化物歧化酶(T-SOD),从而证明其抗化疗后急性肝损伤可能与抗氧化应激有关;肝组织中Nrf2, Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1),醌氧化还原酶1(NQO1),GCLC和GCLM蛋白及mRNA表达水平平均明显升高,从而证明小柴胡汤可能是通过Nrf2途径对抗外源性物质引起氧化应激^[119]。化疗药物刺激患者胃肠道致黏膜及呕吐中枢,多见顽固性迟发性呕吐。西医用药效果有限且易有抗药性。多项临床试验证实,联合小柴胡汤可提高患者食欲,缓解恶心、呕吐症状,降低止呕药的用量^[120-122]。郑清莲教授认为化疗药侵袭人体,元气亏虚,应扶正祛邪、恢复元气,此与《伤寒论》第97条小柴胡汤证的病因病机“血弱气尽,邪气因入”一致,接诊1例四度骨髓抑制后有继发感染者,西医对症支持治疗后仍有乏力、发热、恶心呕吐等症状,予小柴胡汤12d后症状缓解^[123]。小柴胡汤还可以加强机体化疗敏感性,提高有效率、控制率,降低骨髓抑制的发生率,提升T细胞总数及亚群的逆转幅度^[124]。此外,多药耐药(MDR)基因产物P-糖蛋白(P-gp)的过度

表达是肝癌化疗后出现耐药的重要原因。小柴胡汤能够增加耐药细胞株对化疗药物的敏感性,抑制耐药细胞的增殖,促进耐药细胞的凋亡,抑制药物泵的外排作用,调节 Bax、Bcl-2、ABCG1 和 ABCG2 表达,增加化疗药阿霉素在 BEL-7402/5-FU 细胞内的蓄积,降低 MDR1 基因和 P-gp 蛋白的表达,提示小柴胡汤可能通过调节细胞增殖、凋亡和 miR-122 表达,降低多药耐药蛋白 P-gp 的表达而实现逆转肝癌多药耐药的作用^[125-126]。

射频消融术是指在影像引导下,通过介入手段进入机体,利用导管/针尖端射频电流产生的热能,精准消融异常病灶增生组织,是一种创伤少、疗效快、安全有效的肝癌微创治疗方法,但因有脏器损伤也会出现很多不良反应。杨芳明等^[127]将 64 例肝癌患者分为 2 组,观察组 32 例射频消融术后予小柴胡汤加西医一般治疗,对照组 32 例仅予一般西医治疗,探讨小柴胡汤对射频术后不良反应的治疗效果,以术后发热、肝区疼痛、ALT、AST 升高情况定义疗效,发现 3 d 时 2 组无差异,7 d 时观察组总有效率高于对照组(93.8%:75.0%),尤其在控制肝区疼痛和发热上效果良好,2 组有统计学差异。

免疫治疗是指通过强化机体免疫系统,控制与治疗恶性肿瘤的一种治疗方法,随着免疫检查点抑制剂(ICI)的发现,肿瘤的治疗已从单纯手术、放化疗、靶向治疗走向免疫的时代。但免疫系统亢奋易出现免疫性肺炎、心肌炎、肝炎等不良反应。宗嘉宝将 ICI 所致免疫性肺炎患者分为对照组、联合组各 40 例,对照组采用泼尼松治疗,联合组在此基础上加用小柴胡汤,根据临床-影像-生理评分法对疗效进行评估,发现联合组较对照组临床-影像-生理评分下降显著,对照组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平较治疗前显著下降,而联合组无明显下降^[128]。小柴胡汤合当归芍药散可以增强抗氧化能力,减少释放炎症因子,调控免疫系统,对抗免疫性肝炎,在模型小鼠可见肝指数、脾指数和胸腺指数的降低,肝功能中的 ALT、AST 数值很好改善,病理观察发现,肝组织损伤程度显著减轻,坏死面明显减小,空泡减少^[129]。甘霞等^[130]通过临床疗效分析发现,小柴胡汤联合泼尼松较单用泼尼松可以更好的降低免疫性肝炎患者的 ALT、AST、TBIL、IgG。

小柴胡汤降低肿瘤干预后不良反应发生率的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 小柴胡汤在缓解肿瘤常见并发症中的应用

癌性发热是指肿瘤本身高代谢或因治疗手段

而引起的非感染性发热,是中晚期癌症患者常见症状之一,多为低热或潮热,体温在 37.5~39.0℃,中医学多将其归为“内伤发热”范畴。患者感受外邪,传变少阳而出现低热、间歇发热,临床上若发热低于 38.0℃多予物理降温,若高于 38.0℃予退烧药加补液治疗。多项临床研究将纳入患者随机分为观察组、对照组,观察组予口服小柴胡汤,对照组予西医常规治疗,观察组较对照组有更好的总有效率,体温恢复正常时间更短,可以更显著的降低 TNF- α ,升高 IL-2,不良反应也更少^[131-137]。小柴胡汤较退烧药——新癍片、萘普生、吲哚美辛栓有更好的治疗效果^[138-142],若治疗中联用小柴胡汤也会提高有效率,缩短体温恢复时间^[143-145]。

由于肿瘤疾病的复杂性,常常给患者带来焦虑、抑郁等不良情绪,不仅影响后续治疗,也会影响肿瘤的发生发展,中医学将此类情志疾病归于“郁证”,用药重在疏肝解郁。蔡萧君等^[146]用网络药理学及分子对接技术预测,小柴胡汤可能通过其中的有效成分黄芩苷及黄芩素作用于机体 γ -氨基丁酸(GABA)和 5-羟色胺(5-HT)蛋白发挥抗抑郁作用。张慧等^[147]发现小柴胡汤可以提高抑郁大鼠模型的体质量,减少其强迫游泳静止时间,提高糖水偏好度,降低血清皮质酮;通过 ELISA 检测得知,脑组织 IL-1 β 、TNF- α 水平降低, TGF- β 、IL-10 水平升高;通过免疫组化检测得知,海马钙离子接头蛋白-1(Iba-1)免疫阳性细胞数明显减少,活化的小胶质细胞数量明显减少;通过 Western blot 检测得知,脑组织磷酸化 Janus 氨基末端激酶(p-JAK2)/JAK2、p-STAT3/STAT3 蛋白表达降低,从而证明小柴胡汤可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路磷酸化,抑制小胶质细胞极化,减少中枢炎症发挥抗抑郁作用。温昊天^[148]发现小柴胡汤可以缓解肿瘤患者焦虑抑郁症状,提高肠道菌群的丰富度,但菌群多样性无明显影响,提示可能作用于肠道菌群改善患者抑郁;还可以改善慢性束缚应激所致大肠癌伴抑郁小鼠的抑郁样行为,可能与提高皮质 5-HT 表达及血清炎症因子的表达有关。此外,多项临床观察证明,抑郁症患者应用小柴胡汤可有效改善睡眠质量,促进神经营养因子脑源性神经营养因子(BDNF)水平恢复,调节神经功能因子 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、IGF-1 水平,升高单胺类递质 5-HT、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)水平,总有效率显著高于西药对照组(95%:70%)^[149-152]。胡玉英教授认为少阳枢机运动

失常、脏腑生理功能失调、气血运行不畅等可导致郁证的产生,小柴胡汤治之14剂后可明显好转^[153]。王文友教授认为焦虑症的病机为“湿热内蕴,少阳枢机不利”,遣方小柴胡汤合三仁汤,随湿、热程度不同加减,1例患者服之2月后痊愈^[154]。黄煌教授认为放化疗后肿瘤患者多出现情绪焦虑、口苦咽干、胸胁疼痛等肝郁气结及水湿内停的症状,从此病机入手,使用柴苓汤,即小柴胡汤合五苓散,往往可以改善以上症状,缓解患者情绪低落、精神萎靡的情况^[13]。

肿瘤相关性失眠(CRI)是指恶性肿瘤患者因睡眠质量差、睡眠时间缺乏而导致的一种主观性感受,在中医学属“不寐”范畴。靳宝辉将86例少阳证CRI患者分为治疗组、对照组各43例,治疗组予小柴胡汤,对照组予艾司唑仑,治疗4周后,治疗组降低PSQI评分程度明显高于对照组,对眠浅易醒、夜寐多梦的疗效也优于对照组^[155]。胡珂教授认为失眠多因营卫失调、阴阳不交,小柴胡汤可调和营卫、调配阴阳最切病机。案记1例子子宫肌瘤子宫全切术后失眠患者,予方17剂后心烦失眠、肤热感均消失^[156]。酸枣仁汤是不寐常用汤剂,但是联合小柴胡汤可以更好的延长每日总睡眠时间,在入睡时间、夜间苏醒、早醒、总睡眠时间、总睡眠质量、白天嗜睡等方面均有更好的效果^[157]。

内分泌疗法通过阻止体内雌激素的合成,控制雌激素水平和激素受体活性,目的是人工去势,减少激素敏感型肿瘤的诱因,常用于乳腺癌患者。患者常因此造成类围绝经期综合征的产生,而见潮热、盗汗、失眠、情绪波动大等症状。小柴胡汤调节脑内5-HT、DA能神经元功能及下丘脑-垂体-肾上腺轴/卵巢轴功能,缓解围绝经期抑郁焦虑、失眠、骨质疏松等症状^[158-162]。田丽丽^[163]将82例乳腺癌类围绝经期综合征患者随机分为治疗组、对照组各41例,治疗组予小柴胡合知柏地黄汤,对照组予谷维素,治疗组体力状况(PS)评分明显改善,雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)水平无明显变化。

恶性胸腔积液(MPE)指原发于胸膜的肿瘤或其他部位恶性肿瘤转移至胸膜所引起的异常胸腔积液。肿瘤腹水多由于腹膜转移、恶病质蛋白低下或肝硬化晚期失代偿所致。两者是恶性肿瘤晚期患者最常见的并发症之一。临床上多用胸腔灌注铂类化疗药控制胸水,但是联合小柴胡汤有效率、胸水缓解稳定率明显提高,且化疗所致白细胞下

降、肝肾功能、免疫功能损伤也更小^[164-165]。刘书芳^[166]发现肝硬化腹水患者加用小柴胡汤合五苓散比单纯西医对症支持之劳有更好的临床疗效。

小柴胡汤影响肠内电解质浓度,增大粪便体积,软化粪便,润滑肠道,加强肠道平滑肌收缩力及肠道菌群对粪便的分解作用,对功能性便秘也有疗效,使患者在排便时间、频率等方面均有改善^[167-168]。贾为壹发现小柴胡汤可以促进脑皮质星形胶质细胞Nr2f2核转移及其下游抗氧化损伤信号通路的激活,抑制星形胶质细胞水肿,从而对硫代乙酰胺致大鼠A型肝性脑病具有治疗作用^[169]。久卧、年老体弱者易患肺部多重耐药菌感染,在抗生素基础上加用小柴胡汤,可以更好的缓解咳嗽、胸闷及发热情况,降低临床肺部感染评分(CPIS)评分,结合发热、血白细胞、痰病原菌检查结果看疗效评价,总有效率高于单用抗生素(89.70%:69.4%)^[170]。

小柴胡汤缓解肿瘤常见并发症的作用机制总结见增强出版附加材料。

4 小结与展望

综上所述,小柴胡汤可以促进细胞凋亡、自噬,抑制细胞增殖,激活炎症通路、氧化应激通路,刺激机体免疫反应,干预肿瘤微环境,在肿瘤全程干预中均有积极作用。小柴胡汤和解少阳,调和寒热阴阳,疏肝解郁,其方证病位在半表半里,肿瘤初起之癌前病变直中少阳,或太阳受邪久之传变少阳,又或药毒滞留少阳、枢机不畅,均可择小柴胡汤。选方应把握“但见一证变是”的思想,对“休作有时”的症状,如反复发热、呕吐、皮疹等,警惕小柴胡汤证的可能。但是本研究也有很多不足之处:①研究中实验内容未涉及近几年的热点研究,如外泌体、铁死亡、铜死亡等,缺少一些创新性;②相关的临床研究规模较小,缺乏随机双盲、多中心、大样本的前瞻性试验;③所用小柴胡汤多为加减方,不够针对性。因此,在今后的研究过程中应关注前沿热点,完善相关机制研究,拓展其在肿瘤全程干预中的其他应用,关注经方本身的临床效用,使研究更针对、更新颖、更细致。

【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] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality,

- and burden in China: A time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(10):1037-1048.
- [3] 王子卓. 经皮动脉港肝动脉灌注化疗在肝恶性肿瘤中的应用现状和进展[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2023, 32(4):290-298.
- [4] 张忠亮,陈泽南,孟亮亮,等. 射频消融联合免疫治疗用于恶性肿瘤进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2023, 20(9):566-569.
- [5] 王留芳,唐玉君,蒋士卿,等. 精元康方治疗中晚期恶性肿瘤研究进展[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(6):234-237.
- [6] 侯敏艳,何亚萍,彭海燕. 基于中医治未病思想谈恶性肿瘤癌前病变的防治[J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(12):106-110.
- [7] 汤利萍,向生霞,周铁成,等. 益气散结糕治疗气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发临床研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2023, 46(5):104-108.
- [8] 田冲. 中医药治疗在恶性肿瘤化疗后骨髓抑制中的应用进展[J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(7):167-168.
- [9] 谢贵萍. 黄芪四君子汤增强进展期胃癌术前辅助化疗敏感性及相关机制的初步研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2022.
- [10] 杜春海,赵灿,孙谦. 中医治疗恶性肿瘤相关性口腔溃疡研究进展[J]. *河北中医药学报*, 2023, 38(5):61-64.
- [11] 马海刚,高宏,王晓东. 活血化瘀药治疗恶性肿瘤伴高凝状态的用药规律及安全性研究[J]. *中国处方药*, 2023, 21(10):138-141.
- [12] 乔荣跃,廉滋鑫,张永康. 和法之小柴胡汤在肿瘤治疗中的运用[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4):1426-1428.
- [13] 林嘉雯,苗婷婷. 黄煌运用经方治疗恶性肿瘤验案摘要[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):178-180.
- [14] 李晓月,李述捷,易永祥. 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒相关性肝癌的研究进展[J]. *新发传染病电子杂志*, 2022, 7(1):92-99.
- [15] 郑雅. 基于网络药理学联合基因芯片数据探讨小柴胡汤治疗肝炎-肝硬化-肝癌的机制演变[D]. 宜春:宜春学院, 2021.
- [16] 凌慧,侯恩存,赵艺蔓,等. 小柴胡汤抗慢性乙型肝炎病毒相关肝细胞癌的机制研究[J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(1):110-116.
- [17] 蓝绍航,唐秋媛,李娜娜,等. 基于网络药理学研究小柴胡汤治疗乙型肝炎的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10):2308-2315.
- [18] CHEN S, WANG Z, WAN S, et al. Effect of modified Xiaochaihu decoction-containing serum on HepG2. 2. 15 cells via the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7416-7422.
- [19] 宋银芳,赫伟丽,韩安晖. 基于Th17/Treg细胞失衡探讨小柴胡汤治疗慢性乙肝的机制[J]. *世界中医药*, 2020, 15(17):2593-2597.
- [20] 吴坤显. 加味小柴胡汤联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎80例[J]. *贵阳中医学院学报*, 2018, 40(5):66-69.
- [21] 胡发武. 小柴胡汤加减治疗肝郁脾虚型慢性乙型肝炎的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(7):66-69.
- [22] 冯珍,陈莉熔,何倩丹,等. 小柴胡汤加味对肝郁脾虚证慢性乙型肝炎患者HBsAg定量的影响[J]. *光明中医*, 2020, 35(7):1010-1013.
- [23] 师会杰. 恩替卡韦联合小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝硬化临床疗效[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(15):40-42.
- [24] 夏莉,陈新瑜,李小青,等. 小柴胡汤对感染性乙型肝炎病毒肝炎患者肝功能与HBV-DNA拷贝数的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(6):827-830.
- [25] 陈李森,周智梁,马延宁,等. 小柴胡汤结合针灸治疗慢性乙型肝炎1例[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(6):144-145.
- [26] 田昆仑,杨志华,苏娟,等. 小柴胡汤抗丙型肝炎病毒机制的实验研究[J]. *当代医学*, 2021, 27(4):68-70.
- [27] 胡玉锋,黄松华. 小柴胡汤联合肝病治疗仪治疗酒精性肝炎患者的临床效果[J]. *医疗装备*, 2018, 31(15):21-22.
- [28] 刘静,孙蓉. 小柴胡汤对非酒精性脂肪性肝炎模型小鼠的保护作用研究[J]. *中草药*, 2020, 51(14):3708-3716.
- [29] 陈靖,谢鑫,吴成举,等. 经方小柴胡汤对小鼠肝纤维化的改善作用及其机制的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(5):1271-1274, 后插21.
- [30] 胡睿. Nrf2/ARE信号通路参与小柴胡汤抗大鼠肝纤维化的机制研究[D]. 遵义:遵义医学院, 2018.
- [31] 李达,王双全. 两种复方中药制剂治疗乙型肝炎纤维化的临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊*, 2018, 18(45):121, 125.
- [32] 代垚,曾松林,陈旭怡,等. 小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的Meta分析[J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(6):116-120.
- [33] 肖湘滇,杨应合,李桂香. 加味小柴胡汤有效成分抑制幽门螺杆菌的效果[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(19):142-144.
- [34] 涂仪军,陈雪剑,但汉雄,等. 加味小柴胡汤有效成分抑制幽门螺杆菌的研究[J]. *中国药师*, 2018, 21(9):1559-1562.
- [35] 曾光,黄延芳,谢日升,等. 小柴胡汤加减治疗Hp感染型慢性胃炎的Meta分析[J]. *湖南中医杂志*, 2019, 35(8):112-115.

- [36] 李志鹏. 加味小柴胡汤联合三联药物治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎的临床疗效[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(2): 224-226.
- [37] 赵怡, 陈美琪, 郝书婷, 等. 基于网络药理学探讨小柴胡汤抗肺癌作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 208-214.
- [38] 蒋庆锋, 马东阳, 程金华, 等. 小柴胡汤对肺癌晚期患者生命质量、免疫能力及炎症反应效应的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 982-987.
- [39] 盘锋, 陈运芳. 小柴胡汤辅助常规化疗对Ⅱ-ⅢA期非小细胞肺癌术后患者CEA、CA199、CA125水平的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(3): 353-358.
- [40] 唐婷婷, 施贝德, 陈小会, 等. 小柴胡汤辅助化疗对晚期肺癌患者炎症因子与免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1759-1761.
- [41] 蒋光明. 用小柴胡汤联合GP化疗方案对晚期肺癌患者进行治疗的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(3): 210-211.
- [42] 傅榕, 景传庆, 谭兆峰, 等. 基于“胆气春升”理论探讨从少阳枢机干预肿瘤转移微环境[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(11): 1149-1152, 1175.
- [43] 林满遍, 赵爱萍. 小柴胡汤治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 129-132.
- [44] 任梅梅, 杨朋, 张海鸥, 等. 小柴胡汤本源剂量治疗肺癌咳嗽验案二则[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(14): 73-74.
- [45] 孙明令. 小柴胡汤合止咳散对原发性支气管肺癌咳嗽的干预作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [46] 赵一举, 张云瑞. 陈五一运用太少合病法治疗肺癌哮喘的经验[J]. 山西中医, 2018, 34(9): 12, 24.
- [47] 纪蒲家, 孙涛, 徐君南. 基于网络药理学和分子对接探讨小柴胡汤治疗乳腺癌的作用机制[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(11): 19-23, 后插6-6后插10.
- [48] 丁然, 刘启伟, 余静, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究小柴胡汤治疗三阴性乳腺癌的作用机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(5): 80-87.
- [49] 崔钰珠. 小柴胡汤加减方联合依西美坦对乳腺癌裸鼠MMP-2和E-cadherin表达的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [50] 朱奔奔. 经方小柴胡汤治疗乳腺恶性肿瘤浅析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(13): 158-159.
- [51] 杜家豪, 金军, 吴衍伟. 小柴胡汤辅助化疗对乳腺癌免疫功能及生命质量的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1452-1455, 1460.
- [52] 罗溢昌. 小柴胡汤辅助化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及血管生成指标的影响[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(4): 352-353.
- [53] 秦春华, 李凤霞. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察及其对肿瘤标志物的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15): 1420-1421, 1438.
- [54] 刘宝义. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(2): 148.
- [55] 詹钦波, 凌森耀, 范铎. 小柴胡汤加减联合化疗治疗乳腺癌临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(13): 136-139.
- [56] 黄小龙, 王玮, 木海鸥. 小柴胡汤联合化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(21): 2619-2621, 2625.
- [57] 钟建平. 小柴胡汤联合静脉化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 669-672.
- [58] 甘卓慧. 小柴胡汤治疗乳腺浸润性小叶癌60例的疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(6): 899-900.
- [59] 王中泉. 中药小柴胡汤配合化疗对晚期乳腺癌病人临床疗效及肿瘤标志物的影响[J]. 中外女性健康研究, 2018(18): 45, 54.
- [60] 陈宏鹏, 郑霁萱, 陈俊鹏. 小柴胡汤联合静脉化疗对晚期三阴性乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2021, 34(3): 614-616.
- [61] 马娜, 刘丽坤. 刘丽坤运用小柴胡汤治疗乳腺癌经验[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(5): 23-25.
- [62] 杨鹭, 王中奇. 王中奇运用小柴胡汤加减治疗乳腺癌医案2则[J]. 中医文献杂志, 2019, 37(5): 34-35, 42.
- [63] 白傲雪, 刘立萍, 李然. 从肝与大肠相通探讨中医和法对肝癌患者肠稳态的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2065-2066.
- [64] 张潇潇, 张莹. 柴胡汤类方剂用于肝恶性肿瘤治疗进展[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2033-2036.
- [65] 翟玉萱, 赵怡, 项荣武, 等. 基于加权网络药理学的小柴胡汤抗肝癌作用机制研究[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(11): 658-668.
- [66] 李雄, 李玉运, 温赐祥, 等. 基于网络药理学和生物信息学探讨小柴胡汤治疗肝细胞癌的作用机制[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 456-462.
- [67] 钱晓涛, 张媛媛. 基于网络药理学研究小柴胡汤治疗肝癌的机制[J]. 淮海医药, 2021, 39(1): 57-63.
- [68] 张磊. 小柴胡汤含药血清诱导人HepG2细胞凋亡和自噬的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [69] ZHAO J, LIU L, ZHANG Y, et al. The herbal mixture Xiao-Chai-Hu Tang (Xcht) induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma Huh7 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2017, 14(3): 231-241.
- [70] 王珊丽, 王迎, 赵金茹, 等. 小柴胡汤联合环磷酰胺对EAC肝癌小鼠细胞凋亡影响的实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(5): 38-39.
- [71] 李彬彬, 王莹, 赵金茹, 等. 小柴胡汤联合环磷酰胺对腹水瘤细胞株肝癌小鼠肿瘤间质血管生成影响随机平行

- 对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5): 34-36.
- [72] 杨彩杰. 加味小柴胡汤联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [73] 王文英, 张克勤, 刘金明, 等. 加味小柴胡汤联合微波消融治疗原发性肝细胞癌的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 121-126.
- [74] 郝颖, 迟文成. 小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(2): 260-262.
- [75] 赵玉芬. 小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效研究[J]. 世界复合医学, 2018, 4(2): 79-81.
- [76] 乔喜婷, 王克穷, 代引海, 等. 小柴胡汤联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 835-836.
- [77] 张雯雯, 蒋吟嘯, 杨丹, 等. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2): 149-153, 157.
- [78] 田颖颖, 田宝睿, 李冠贞, 等. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(12): 63-64.
- [79] 赵威武, 孙厚坦, 陈朝旻, 等. 小柴胡汤联合微波消融并门静脉灌注治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(7): 543-546.
- [80] 许文翼, 金大业, 吴倩倩, 等. 小柴胡汤联合常规疗法对原发性肝癌TACE术后患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 新中医, 2022, 54(13): 151-154.
- [81] 王三虎. 王三虎治疗肝癌验案2则[J]. 四川中医, 2016, 34(2): 115-116.
- [82] 吴晓茹, 吴中平, 洪强, 等. 小柴胡汤联合吉西他滨化疗对晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(6): 323-324.
- [83] 董芸. 小柴胡汤联合吉西他滨化疗治疗晚期胰腺癌的效果及对生活质量影响分析[J]. 科技风, 2019(35): 230.
- [84] 宁小菊, 李晓龙, 雷光焰, 等. 碘125放射性粒子植入联合小柴胡汤治疗中晚期胰腺癌的临床疗效分析[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(12): 1123-1126.
- [85] 杜好信, 黄种新, 姚成才. 小柴胡汤对人食管癌细胞株 Eca-109 增殖和凋亡的影响[J]. 光明中医, 2014, 29(1): 51-54.
- [86] 邵诗芸, 温昊天, 张兆洲, 等. 小柴胡汤对压力应激性大肠癌小鼠 NF- κ B/NLRP3 信号通路的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 132-136, 141.
- [87] 许彬, 梁晓峰, 鲁佳, 等. 小柴胡汤及其寒热减方对结肠癌细胞增殖、脂肪及碱性磷酸酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 134-141.
- [88] 曹玮, 潘玉真, 朱颖, 等. 小柴胡汤加味联合情志干预治疗胃癌临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 173-176.
- [89] 李立娟, 杨萍, 刘竺华. 刘竺华运用中药治疗贲门癌验案[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(5): 105-107.
- [90] 于慧玲, 麻春杰, 孙勤暖, 等. 小柴胡汤对胶质瘤 C6 细胞增殖的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(5): 1003-1006.
- [91] 于慧玲, 麻春杰, 盖聪. 小柴胡汤对 C6 胶质瘤大鼠模型抑瘤及免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3375-3377.
- [92] 于慧玲, 麻春杰, 盖聪. 小柴胡汤对 C6 胶质瘤大鼠微血管密度和肿瘤细胞增殖活性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3056-3058.
- [93] 潘运宝, 夏洪平, 杨惠玲, 等. 复方小柴胡汤调控 microRNA 抑制鼻咽癌细胞增殖[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(5): 323-327.
- [94] 潘清华, 刑永新. 小柴胡汤联合紫杉醇对人口腔鳞癌细胞凋亡机制的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16): 4039-4041.
- [95] 邢永新. 小柴胡汤联合紫杉醇对 CAL27 荷瘤鼠肿瘤组织中 Survivin 和 Caspase-3 表达水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 187-189.
- [96] 王坤. 基于网络药理学与体外实验探讨小柴胡汤对甲状腺癌的药理作用机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [97] 沈刚, 戴春山, 王雄华. 乳头状甲状腺癌术后小柴胡汤应用研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2012, 22(8): 628-630.
- [98] 姜帅. 彭万年教授应用经验方改善石瘰患者临床症状验案1则[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(10): 1082-1084.
- [99] 张炜, 张鹏. 王三虎教授运用小柴胡汤治疗甲状腺癌的经验介绍[J]. 新中医, 2011, 43(2): 164-165.
- [100] 曾玲玉, 胡陵静, 李航. 胡陵青主任少阳论治甲状腺癌术后高血压验案举隅[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(5): 113-114.
- [101] 陈柯羽, 张青. 张青教授运用经方治疗肿瘤并发症验案3则[J]. 中医药导报, 2016, 22(17): 31-32.
- [102] 庄娟娜, 池伟东, 方灿途. 小柴胡汤加减治疗恶性淋巴瘤[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(6): 121-123.
- [103] 尤金搁, 石海霞, 刘彩云. 加味小柴胡汤治疗胆囊切除术后腹泻35例[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(6): 559-560.
- [104] 王占凤. 小柴胡汤合四君子汤治疗胆囊术后腹泻94例[J]. 光明中医, 2016, 31(17): 2489-2491.
- [105] 黄臣. 小柴胡汤在妇科腔镜术后发热治疗的临床应用[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(2): 172-173.
- [106] 王海舰, 张云馨, 马桂琴. 马桂琴教授运用小柴胡汤方证治疗颅脑术后发热的体会[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1): 50-54.
- [107] 刘映, 蔡云, 郑清莲. 郑清莲以加减小柴胡汤用于肿

- 瘤术后的经验总结[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(9):116-117.
- [108] 孟凡瑞,孙建业,伦俊杰. 观察小柴胡汤加味联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. 海峡药学, 2021, 33(3):170-172.
- [109] 李正军,梁定,张元朝,等. 小柴胡汤合六味地黄汤加减防治原发性肝癌 TACE 术后栓塞后综合征 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(5):38-41.
- [110] 邹增城,郭文海,李永伟. 小柴胡汤合茵陈蒿汤加减辅助肝动脉化疗栓塞术后综合征临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(7):1127-1129.
- [111] 潘攀. 小柴胡汤防治肝癌介入术后并发症验案举隅[J]. 广西中医药大学学报, 2018, 21(1):44-45.
- [112] 裴路,仇雯丽,王佳佳,等. 基于网络药理学探讨小柴胡汤增强鼻咽癌放疗敏感性的分子机制[J]. 右江医学, 2022, 50(10):726-732.
- [113] 裴路. 槲皮素增强鼻咽癌放疗敏感性的网络药理学分析及实验验证研究[D]. 百色:右江民族医学院, 2024.
- [114] 朱潇雨,李志辉. 王晞星教授运用小柴胡汤治疗鼻咽癌放疗后不良反应经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(7):918-920, 937.
- [115] 胡培. 小柴胡汤对伊立替康体内代谢的影响及肠道保护作用[D]. 咸宁:湖北科技学院, 2019.
- [116] 宋文杰. 小柴胡汤作用于外排转运蛋白降低伊立替康腹泻的分子机制[D]. 广州:广州中医药大学, 2021.
- [117] 孙荣进. 小柴胡汤及其活性成分在降低伊立替康所致腹泻中的作用及机制[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [118] 周圆,杨光义,宛蕾. 小柴胡汤对伊立替康致迟发性腹泻模型小鼠血便的防治作用[J]. 中国药房, 2017, 28(13):1762-1765.
- [119] 贾为壹,刘佳佳,胡睿,等. 小柴胡颗粒激活 Nrf2 通路抗 TAA 致大鼠急性肝损伤的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8):54-59.
- [120] 张绍文,叶佐荣. 小柴胡汤合蒿芩清胆汤治疗肺癌化疗所致恶心呕吐临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(5):214-216.
- [121] 王耀荣,鲁晓玲. 小柴胡汤合蒿芩清胆汤治疗化疗所致恶心呕吐的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(2):47-49.
- [122] 彭兰清. 加味小柴胡汤治疗卵巢癌化疗相关性恶心呕吐(肝胃不和证)的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2021.
- [123] 蔡云,刘昉. 郑清莲运用小柴胡汤治疗肿瘤经验[J]. 河南中医, 2016, 36(3):407-409.
- [124] 李燕,刘怀民,彭亮,等. 小柴胡汤对食管癌化疗增敏及免疫耐受的逆转作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(7):579-581, 585.
- [125] 赵锦燕. 小柴胡汤调控 miR-122 逆转肝癌多药耐药的作用机制[D]. 福州:福建中医药大学, 2016.
- [126] 赵锦燕,刘丽雅,张毓宸,等. 小柴胡汤逆转人肝癌细胞 BEL-7402/5-FU 的多药耐药作用[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(9):1-3, 35.
- [127] 杨芳明,杨亚琴. 小柴胡汤改善肝癌射频消融术后不良反应 32 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20):50-52.
- [128] 宗嘉宝,韩磊,卢元丽,等. 小柴胡汤联合泼尼松对肺癌患者免疫性肺炎及 T 淋巴细胞的影响[J]. 肿瘤药理学, 2021, 11(5):607-611.
- [129] 宋伍,魏琳,刘智,等. 小柴胡汤和当归芍药散单方及合用对免疫性肝损伤的保护作用[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6):88-92.
- [130] 甘霞,赵新芳,杨百京. 小柴胡汤加减治疗肝郁脾虚型自身免疫性肝炎的临床疗效分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(21):198-199.
- [131] 宋永蕾,齐元富. 探讨小柴胡汤加减治疗癌症发热的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(16):4.
- [132] 罗守江. 小柴胡汤加减治疗癌症发热的临床疗效分析[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(6):13-14.
- [133] 李华. 小柴胡汤加减治疗癌症发热疗效分析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(8):126-127.
- [134] 肖鑫. 小柴胡汤治疗癌性发热的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(14):44-47.
- [135] 胡静娜,马卫成,徐赛华,等. 小柴胡汤治疗癌性发热 53 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(6):395-396.
- [136] 姜希仁,王文萍. 小柴胡汤治疗癌性发热 47 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(5):29-31.
- [137] 张连科. 小柴胡汤加减治疗癌性发热 12 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(22):110-111.
- [138] 朱兆承,宗登伟. 加味小柴胡汤联合新贛片治疗原发性肝癌癌性发热临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(7):749-750.
- [139] 张洁,李建波,杨秀丽,等. 小柴胡汤加减治疗癌性发热的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(6):603-605.
- [140] 龚时夏,薛青,耿雨晴. 小柴胡汤加减治疗癌性发热疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(5):571-572.
- [141] 吴俊生. 小柴胡汤联合吡哆美辛栓治疗中晚期原发性肝癌性发热的临床分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(20):149-150.
- [142] 马丽,王艳,叶华. 小柴胡汤联合针对性护理对放疗后癌性发热患者血清 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 水平的影响[J]. 现代医学与健康研究:电子版, 2020, 4(6):92-93.
- [143] 陈永和. 小柴胡汤加减治疗癌性发热的临床效果评价[J]. 中国医药指南, 2019, 17(16):174-175.
- [144] 彭昭文. 小柴胡汤加减治疗癌性发热的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2018.

- [145] 李舜,蔡钢,潘艳华. 小柴胡汤联合消炎痛栓治疗中晚期原发性肝癌性发热的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(8):91-92.
- [146] 蔡萧君,颀彦鹏,王旭玲,等. 基于网络药理学及分子对接技术的小柴胡汤抗抑郁的作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(7):1404-1410.
- [147] 张慧,原晨,卢华锋,等. 小柴胡汤对抑郁症大鼠 JAK2/STAT3 通路及小胶质细胞活化的影响[J]. 中国药师,2021,24(4):617-624.
- [148] 温昊天. 小柴胡汤治疗肿瘤患者伴随抑郁状态的临床及实验研究[D]. 上海:上海中医药大学,2023.
- [149] 戴建锋. 小柴胡汤对抑郁症患者睡眠质量及神经功能相关因子水平的影响[J]. 福建中医药,2022,53(1):7-9.
- [150] 曹新毅. 小柴胡汤加减对抑郁患者神经细胞因子及单胺类递质水平的影响[J]. 浙江中医杂志,2021,56(5):321-322.
- [151] 李海苹. 小柴胡汤加减治疗 34 例抑郁症患者的临床疗效观察[J]. 中国社区医师,2018,34(18):94,96.
- [152] 徐川,徐君逸. 小柴胡汤加减治疗抑郁症患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2020,12(12):32-34.
- [153] 刘春柳,胡玉英,高晓. 胡玉英运用小柴胡汤加减治疗郁证经验[J]. 河南中医,2019,39(6):860-862.
- [154] 贾竑晓,李自艳. 王文友应用小柴胡汤合三仁汤治疗焦虑症经验探讨[J]. 北京中医药,2019,38(12):1186-1188.
- [155] 靳宝辉,金娟秀,呼怡媚,等. 小柴胡汤加减治疗少阳证肿瘤相关性失眠的临床疗效观察[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(6):30-33,38.
- [156] 汪瑶,胡珂. 胡珂运用小柴胡汤治疗失眠经验浅析[J]. 中医药通报,2018,17(3):15-16.
- [157] 王学晶. 小柴胡汤联合酸枣仁汤治疗不寐患者的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗,2022,33(1):13-15.
- [158] 张阔,王芷倩,杨静玉,等. 小柴胡汤对围绝经期小鼠抑郁焦虑症状的改善作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):876.
- [159] 赵倩,张静,汪美霞,等. 小柴胡汤联合盐酸度洛西汀治疗围绝经期躯体症状障碍的临床观察[J]. 中医临床研究,2021,13(32):105-109.
- [160] 朱惠燕. 小柴胡汤加减治疗围绝经期女性肝郁脾虚型失眠的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2023.
- [161] 惠艳妮. 六味地黄汤合小柴胡汤加减治疗围绝经期综合征 30 例总结[J]. 湖南中医杂志,2018,34(6):73-74.
- [162] 沈虹. 小柴胡汤合阿仑膦酸钠肠溶片治疗绝经后骨质疏松症患者的临床疗效研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2023.
- [163] 田丽丽. 知柏地黄汤合小柴胡汤加减治疗乳腺癌内分泌治疗类更年期综合征[J]. 中国药物与临床,2021,21(9):1582-1584.
- [164] 杨洪静. 中医综合方案联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [165] 徐鹏,李群,刘家军,等. 小柴胡汤合桂枝人参汤加减联合顺铂胸腔灌注化疗对恶性胸腔积液患者胸水及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(27):3043-3046.
- [166] 刘书芳. 小柴胡汤合五苓散治疗肝硬化腹水临床观察[J]. 北方药学,2016,13(11):112-113.
- [167] 佟驰,于永铎. 小柴胡汤化裁联合穴位埋线疗法治疗慢传输型便秘临床观察[J]. 山西中医,2019,35(12):15-17.
- [168] 赵智勇,张娜,刘妍研,等. 小柴胡汤加减治疗功能性便秘伴抑郁的疗效观察[J]. 现代医药卫生,2018,34(14):2213-2215.
- [169] 贾为壹. 小柴胡汤激活 NRF2 信号通路对大鼠 A 型肝性脑病治疗作用及机制研究[D]. 遵义:遵义医科大学,2020.
- [170] 王凌立,刘燎原,王振国. 加味小柴胡汤治疗肺部多重耐药菌感染临床研究[J]. 陕西中医药大学学报,2017,40(2):37-40.

[责任编辑 王鑫]