

经方、时方防治肿瘤放、化疗副作用的机制及研究进展

杜薇¹, 王文萍^{2*}, 曹莹²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 虽然肿瘤的靶向治疗及免疫治疗将成为未来肿瘤系统治疗的趋势,但放、化疗因其价格低廉、作用广泛,目前仍被视为治疗癌症主要手段之一。放、化疗毒副作用的产生可限制治疗的疗效,影响机体免疫力,运用现代医疗手段处理仍十分棘手;在此过程中患者极易对放疗、化疗的应用产生抵抗情绪,使后续治疗难以实施,导致疾病进展,最终影响患者预后。近些年大量中医相关临床实践研究发现,经方、时方的应用可明显缓解放、化疗所致毒副作用,疗效明确而显著,一定程度上可以提高患者生存质量,延长生存期。由此可见对于毒副作用的难治性及高发性,中药汤剂的干预治疗或许可为其提供新的机遇。故为了进一步探究经方、时方在肿瘤治疗中的应用,该文对放、化疗所致毒副作用的机制,经方、时方治疗毒副作用作用机制以及近五年治疗肿瘤常见毒副作用的经方、时方3个方面作一综述。希望通过该文对经方、时方防治放、化疗毒副作用研究进展的系统总结,促进经方、时方在肿瘤治疗领域的应用和发展。

[关键词] 经方;时方;化疗副作用;放疗副作用

Mechanism and research progress of classical prescriptions and non-classical prescriptions in prevention and treatment of side effects of radiotherapy and chemotherapy

DU Wei¹, WANG Wen-ping^{2*}, CAO Ying²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. the Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

[Abstract] Although targeted therapy and immunotherapy will become the trend of systematic therapy for tumor in the future, radiotherapy and chemotherapy are still regarded as one of the main means to treat cancer due to their low price and wide application. The toxic and side effects of radiotherapy and chemotherapy can limit the therapeutic effect and affect the body immunity, which is very difficult to deal with by modern medical means, and in this process, patients are prone to develop resistance to the application of radiotherapy and chemotherapy, which makes it difficult to implement follow-up treatment, leading to disease progression and ultimately affecting the prognosis of patients. In recent years, a large number of traditional Chinese medicine (TCM)-related clinical studies have found that classical prescriptions and non-classical prescriptions can markedly alleviate the toxic and side effects caused by radiotherapy and chemotherapy, with clear and significant efficacy, and to some extent, they can improve the quality of life and prolong the survival period of patients. Therefore, TCM decoction may provide new opportunities for intervening in the refractory and high-incidence toxic and side effects. To further explore the application of classical prescriptions and non-classical prescriptions in tumor, this study reviewed the mechanism of toxic and side effects caused by radiotherapy and chemotherapy, the mechanism of classical prescriptions and non-classical prescriptions in the treatment of toxic and side effects, and the classical prescriptions and non-classical prescriptions

[收稿日期] 2022-06-11

[基金项目] 辽宁省“兴辽英才计划”基金项目(XLYC1802008);国家中医药管理局中药临床药理学科建设项目;辽宁中医药大学中药临床药理学科建设项目(辽中医校发2016-198)

[通信作者] *王文萍,教授,博士生导师,研究方向为中西医结合治疗肿瘤,E-mail:wenpingwang@hotmail.com

[作者简介] 杜薇,博士研究生,E-mail:1744802822@qq.com

used for treating common toxic and side effects in recent five years. This study was expected to promote the application and development of classical prescriptions and non-classical prescriptions in the field of cancer treatment by systematically summarizing their research progress in the prevention and treatment of toxic and side effects caused by radiotherapy and chemotherapy.

[Key words] classical prescription; non-classical prescription; side effects of chemotherapy; side effects of radiotherapy

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20220725.501

自北宋至今,各中医大家将张仲景《伤寒论》《金匱要略》,即《伤寒杂病论》所记载的方剂称为经方^[1-2]。《伤寒杂病论》受伊尹的《汤液经》影响,由东汉张仲景总结前人经验继承并推陈创新传承至今。仲景方药少而精,配伍严谨、法度森严,经千年的临床实践反复验证,其科学性、严谨性、实用性已成为公认的事实,备受历代医家推崇。时方是指张仲景之后的医家所制的方剂,主要以唐宋至清代医家所创的方剂为主^[3-5],其在经方的基础上继承创新,填补了前人未备而临床有效的方剂空白,进一步推动了中医学的发展^[3]。近些年肿瘤发生率逐渐攀升,西医对肿瘤治疗方式日新月异,但放、化疗在肿瘤治疗中的地位仍不可撼动。然而放、化疗所产生的副作用严重影响患者治疗进程,且运用西药治疗疗效甚微。纵观中医古籍对肿瘤略有提及仍不尽详细,近些年众多医家通过大量的临床实践研究发现,经方、时方在处理恶性肿瘤放、化疗导致的副作用方面疗效明确而显著,可改善生活质量,延长生存期。故笔者对放、化疗所致毒副作用的机制,经方、时方治疗毒副反应作用机制以及近五年经方、时方治疗毒副作用的临床应用进行概述。

1 放、化疗导致毒副作用的机制

1.1 化疗

1.1.1 炎症作用 化疗促进肿瘤细胞死亡,癌细胞释放DNA于胞质溶胶中,引起机体病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP),在细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1/CD31)的诱导下,招募中性粒细胞和巨噬细胞等免疫效应细胞聚集积累到受损组织处,促进树突状细胞(DC)分化及抗原呈递作用,介导免疫应答。在此期间释放白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10、IL-7、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等炎症因子,激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等炎症信号通路,促进全身性的炎症反应^[6-7]。

1.1.2 氧化应激 氧化应激反应本质是体内氧化与抗氧化之间拮抗失常所致。生物体内自由基主要由活性氧(ROS)、活性氮(RNS)构成,二者可由机体的正常代谢或者受到环境刺激而产生。因ROS、RNS具有细胞毒性,过量会导致蛋白质、DNA、脂质等出现氧化损伤^[8]。为了控制其产生使机体细胞免受损害,人体内会制造谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、巯基化合物(如还原型谷胱甘肽)等内源性抗氧化分子以抗氧化应激,

共同维持机体内环境的稳态。

肿瘤细胞本身ROS、RNS含量相较于正常细胞多^[9],故临床上常采用促氧化治疗即运用化疗药物(如阿霉素、三氧化二砷等)使肿瘤细胞特异性释放ROS^[10],利用高浓度的ROS杀死癌细胞。但因无法精确且特异性地调节ROS及其他自由基的剂量,周围的正常组织亦会受到损害即出现化疗毒副作用。

与此同时,亦有众多实验表明炎症反应与氧化应激二者相互影响,相互促进。在炎症过程中机体释放大量的ROS和RNS;同时ROS亦可招募炎症细胞、调控多种信号通路释放更多的炎症因子,导致炎症反应和氧化应激损伤形成恶性循环^[11-14]。

1.1.3 肠道菌群紊乱 肠道的微生态系统是机体内最大、最重要的生态系统,其内含1 000多种菌群,这些微生物细胞总数约 1×10^{14} 个,是机体内细胞总数的10倍、基因组的100倍^[15-16]。肠道内的菌群常直接或间接通过菌群-肠-器官轴(如脑、肝、肺等)参与调节机体的免疫、炎症、物质代谢、细胞分化等生理功能。经过研究发现某些特定的肠道菌群可作为促癌或抑癌因素,影响肿瘤的发生发展。

化疗会导致肠道内菌群的改变以及某些菌群的减少,菌群的改变会促进黏膜炎的发展,例如化疗性肠炎等。同时肠道菌群亦可通过影响化疗药物所需的代谢酶影响化疗的作用,如临床证明伊立替康所致的胃肠道反应可以通过服用 β -葡萄糖醛酸酶抑制剂或抗生素(抑制表达 β -葡萄糖醛酸酶的细菌)进行治疗^[17];且研究者发现化疗会引起损伤相关分子模式分子(damage associated molecular pattern molecule, DAMP)与Toll样受体4(TLR4)异常结合,激活TLR4-MyD88信号通路导致异常炎症因子风暴,产生黏膜炎、神经毒性等副作用。G-菌胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)在缓解奥沙利铂所致的神经毒性中可能起到关键作用^[18]。

1.1.4 免疫功能紊乱 淋巴细胞亚群主要包括B细胞、T细胞、NK细胞等,其中T淋巴细胞是机体免疫系统内最重要的细胞群,主要参与细胞免疫调节,使机体免疫功能处于平衡状态。研究人员常依据细胞表面标志将T淋巴细胞亚群分为CD4、CD8 2种类型,因其为T细胞分化而来,亦常称为CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺。CD4⁺T淋巴细胞(亦可称为辅助性T细胞)可以辅助B淋巴细胞产生抗体,促进巨噬细胞的吞噬功能,加强NK细胞的杀伤作用;同时产生IL-6、IL-2等细胞因子加强免疫效应,起到抑癌及消灭肿瘤的作用。CD8⁺T淋巴细胞(亦称细胞毒性T细胞)可以与靶细胞结合释放穿孔

蛋白以杀伤靶细胞。故而临床通过测量 CD4⁺、CD8⁺ 来体现患者免疫功能是否处于正常状态。

当化疗作用人体时,在杀伤肿瘤细胞的同时亦会损伤机体内的免疫细胞,进而降低机体内的免疫功能。近些年,随着免疫治疗的兴起,研究发现某些化疗药物如环磷酰胺(CTX)应用时会导致淋巴细胞瞬时的减少,刺激肿瘤效应 T 细胞产生,使效应 T 细胞聚集到肿瘤细胞周围并消灭癌细胞,此法可解除肿瘤所致的免疫抑制以增加治疗效果^[19]。

1.1.5 五羟色胺(5-HT)的生成 5-HT 又名血清紧张素,是一种介导化疗呕吐的单胺类神经递质,全身 90% 5-HT 位于胃肠道的嗜铬细胞中,其中大部分 5-HT 又主要分布在胃肠道黏膜层嗜铬细胞,黏膜下层和肌层的含量较小。5-HT 在体内由色氨酸羟化酶(TPH)催化生成,生成的 5-HT 由囊泡转运,胞吐至突触间隙与突触后体结合发挥生理效应,最后由 5-HT 转运体(SERT)将其回收至突触前膜,经单胺氧化酶(MAO)-A 分解失去活性。

化疗药物尤其是铂类药物进入人体直接损伤胃肠道黏膜,导致胃肠黏膜内的嗜铬细胞释放大量的 5-HT,5-HT 与 5-HT₃ 受体结合产生神经冲动,兴奋迷走神经,刺激传导至呕吐中枢,呕吐中枢发出相应的信号,最终引起呕吐反射。临床在化疗前后常予 5-HT₃ 受体拮抗剂或与 5-HT 竞争结合受体以抑制呕吐的产生。但是近些年研究发现 5-HT₃ 受体拮抗剂对急性呕吐疗效明显,对迟发性呕吐疗效欠佳。然而神经激肽受体 1(NK1 受体)拮抗剂对急性呕吐与迟发性呕吐均效果显著。P 物质(SP)是一种神经激肽,与 NK1 受体亲和力最强,研究发现其参与呕吐反射,但具体机制尚不清楚,故 SP 可能成为止吐药的新靶点。

1.2 放疗

1.2.1 炎症作用 与化疗相仿,辐射通过射线杀死癌细胞损伤 DNA,引起 DAMPs,招募相应的免疫效应细胞聚集介导免疫应答,释放炎症分子,产生炎症反应。研究显示,细胞经过射线照射后,IL-1、IL-6、IL-8、TGF- β 、血清胰岛素样生长因子(IGF)等细胞因子水平升高,其中 TGF- β 在射线引起的慢性纤维化的过程中发挥重要的作用^[20]。尤其对于放射性肺损伤来说,TGF- β 1 的增高已成为其在临床诊断与治疗中的重要标志^[21]。

1.2.2 微血管内皮损伤与纤维化 组织纤维化的主要特点为肌成纤维细胞过度增殖和细胞外基质过度沉积。近些年研究发现肌成纤维细胞的形成与血管内皮细胞密切相关^[22]。经放射线照射后,血管内皮细胞出现肿胀、凋亡,诱导炎症因子和趋化因子相继到达,导致内皮基底膜易被 MMP 降解,损伤微血管内皮^[23];此时内皮细胞失去特定的内皮细胞标记物(如血管内皮钙黏蛋白),获得间充质或肌成纤维细胞表型,启动间充质细胞产物如 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、波形蛋白(vimentin)和 I 型胶原的表达,同时这些细胞变得有活力可迁移到周围组织,导致细胞外基质蛋白大量产生与沉积,

诱发相应部位的纤维化^[22]。

TGF- β /Smads 通路的异常激活是慢性纤维化产生的重要通路之一,正常情况下该通路有助于组织的修复、增生和纤维化。国外学者发现人肠道微血管内皮细胞经 10 Gy 放射线照射后出现间质细胞表型,且该表型的出现与 TGF- β /Smads 通路异常激活有关^[24]。

1.2.3 氧化应激与线粒体损伤 放射线照射可通过直接损伤核 DNA 杀死癌细胞;同时机体内细胞经放射线照射后细胞内的水分子被电离,产生 ROS 和 RNS 等,过量的 ROS 和 RNS 会间接损伤核 DNA,病理过程与化疗相似,故高浓度的 ROS 极可杀死癌细胞,亦会损伤周围组织,导致氧化应激反应。ROS 的产生主要依赖于线粒体氧化代谢功能,但高浓度 ROS 也会损伤线粒体 DNA(mtDNA),易出现蛋白质羰基化、脂质过氧化等,从而增加基因突变率和肿瘤转化率^[6]。DNA 损伤和 ROS 产生可激活一系列信号通路,尤其是与炎症反应相关的通路如 NF- κ B、MAPK 通路等,彼此之间相互作用和影响。

1.2.4 微生物群紊乱 当细胞暴露于辐射,辐射及 ROS 共同作用使细胞 DNA 链断裂,白细胞聚集于受照射的正常细胞,在转录因子复合作用下激活各种信号通路,启动促炎细胞因子的级联反应,最终引起黏膜脱落、屏障破坏,形成黏膜炎。

有学者发现放疗所致的 3 级和/或 4 级口腔黏膜炎与普氏菌属、梭杆菌属、密螺旋体属和卟啉单胞菌属的丰度峰值变化有关,故猜测可根据口腔/口咽部特定细菌比例确定口腔黏膜炎的临床分级^[25]。放射性肠炎患者被发现有比较于放疗之前,其厚壁菌门/拟杆菌门比率发生显著变化;同时若放疗后出现急性腹泻的患者体内放线菌和杆菌显著增加,梭菌属较前减少^[26]。由此可见放射性口腔黏膜炎、放射性肠炎的产生与体内微生物群的变化密切相关;故目前尝试通过干预口腔、肠道微生物群治疗放疗后口腔黏膜炎和肠炎。SHARMA A 等^[27]发现,乳酸杆菌 CD2 含片可显著减少头颈部肿瘤患者放、化疗期间放射性口腔黏膜炎的发生率。国外学者对 15 项可降低放、化疗所致黏膜炎发生率及改善症状的益生菌研究进行 Meta 分析,结果发现长双歧杆菌、短双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、布拉酵母菌和婴儿双歧杆菌等效果颇佳^[28]。

1.2.5 免疫功能紊乱 放疗可杀伤体内 CD4⁺、CD8⁺ 等免疫细胞,使机体免疫功能下降。但同化疗一样,适当放疗可解除肿瘤所带来的免疫抑制,间接提高肿瘤治疗疗效,故常称其为放疗的远位效应。远位效应即放疗除了能够减小放射线区域的病灶体积,并且对远处转移病灶亦有影响^[29]。ZENG H 等^[30]发现放疗可上调非小细胞肺癌患者的主要组织相容性复合体-I(MHC-I)分子表达,MHC-I 分子的表达又与 CD8⁺ T 细胞正相关,辐射可通过提高肿瘤 MHC-I 水平增加免疫介导。由此可看出,放疗或化疗与免疫治疗联合

使用将成为肿瘤治疗的一大热点^[31]。

1.3 调控相关信号通路

1.3.1 调控 NF- κ B 通路

NF- κ B 通路是参与肿瘤发生与发展的经典通路之一。NF- κ B 是细胞内重要的核转录因子,其参与调节机体内炎症反应、免疫应答、细胞凋亡以及氧化应激。

损伤(离子损伤、化疗药物)、细胞因子(TNF- α 、IL-1等)、过氧化氢、抗氧化抑制剂等特定刺激,导致 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)被激活,随后 I κ B 蛋白被 IKK 复合物磷酸化,NF- κ B 二聚体分解释放,NF- κ B 被激活后入核介导基因的转录,分泌趋化因子、凝血因子、细胞黏附分子等,从而发挥炎症反应等介导作用。故临床治疗常通过抑制 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子的表达或通过阻断 κ B 抑制剂的降解、p65 磷酸化来减弱 NF- κ B 水平,从而抑制 NF- κ B 信号通路。

1.3.2 调控 MAPK 信号通路

MAPK 信号传导途径是高度保守、具有三级激酶级联传递特点的经典信号传导通路,其广泛存在于真核生物中。MAPK 信号通路主要由 4 条途径构成:细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)激酶通路、JNK(c-Jun N-terminal kinase, JNK)激酶通路、ERK5/BMK1 激酶通路、p38 激酶通路,其中 JNK 激酶、p38 激酶通路可由环境应激、细胞因子等多种因素激活,介导细胞的生长分化、凋亡以及炎症作用,特别是与炎症介质的释放密切相关^[19]。

本研究中经方、时方治疗放、化疗毒副作用所介导的 MAPK 通路,主要为 JNK 激酶、p38 激酶通路。参与二者通路的 3 个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶关键酶为 MAPKKK、MAPKK、MAPK,该三级激酶级联反应进行方向为 MAPKKK \rightarrow MAPKK \rightarrow MAPK。故当放射线照射及化疗药物应用时,释放的炎性细胞因子及 ROS 激活 MAPK 通路,通过三级激酶级联传递反应调控生物效应分子,最终参与机体内的多种病理、生理过程。且 MAPK 信号通路与 NF- κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)等通路存在交叉联系,即上游分子及下游底物均存在“串话(crosstalk)”,三者可协同介导基因转录产生生物学效应。临床治疗时常使用药物减少相关炎症因子,控制氧化应激,使 MAPK 信号通路的活性减弱,最终减轻放、化疗引起的细胞损伤以及炎症反应。

1.3.3 调控 Wnt 通路

Wnt 信号途径在造血系统中起着重要作用,改变造血微环境,提高造血干细胞(HSC)增殖分化的能力,提高 HSC 的极性和年轻态^[32]。张宇等^[33]认为放、化疗损伤组织,导致炎症、ROS 的产生,激活多种信号通路使机体内 ROS 含量进一步升高,最终损伤了 HSC 的增殖与分化,使 HSC 储备减少衰老,造成了放、化疗后的潜在骨髓损伤。王立芳等^[34]运用腹腔注射环磷酰胺(CTX)建造化疗骨髓抑制模型,发现模型组在骨髓中 Wnt 通路相关 Wnt、

β -catenin、Frizzled、DSH mRNA 低于治疗组,与此同时治疗组白细胞数量及造血干细胞比例高于模型组。可看出化疗抑制 Wnt 通路的激活, β -catenin 将与 Axin-APC-GSK-3 复合物结合,使其磷酸化被蛋白酶降解,最终导致 β -catenin 表达不足,使 HSC 失去分化及自我更新的能力引起骨髓抑制。临床治疗时常通过增加骨髓中 Wnt 蛋白和 Frizzled 受体蛋白的水平,增加 Wnt 与受体 Frizzled 的结合率,激活 Wnt 通路,改善骨髓抑制。

通过上述对有关放、化疗所致的毒副作用机制的讨论可看出,二者杀死癌细胞的方式虽不同(一个通过体内静脉,一个通过体外照射),但二者具有相似的病理基础,包括炎症的产生、氧化应激反应、免疫调节等。正是由于部分相似的细胞因子反应,二者存在的共同分子机制可能是因联合治疗的实施而增强后期效应损伤的内在基础。

2 经方、时方治疗毒副反应的作用机制

经过上述讨论,放、化疗通过损伤相应组织,导致炎症因子产生,5-HT 释放,口腔及肠道菌群的紊乱,体内氧化与抗氧化失衡,激活 NF- κ B、MAPK 等相关的炎症通路,进而导致免疫功能的降低,产生骨髓抑制(chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)、化疗所致的周围神经病变(CIPN)、化疗所致的恶心呕吐(CINV)、化疗相关性腹泻(CID)、放射性口腔黏膜炎(RIOM)、放射性肺炎、放射性食管炎(RE)、放射性肠炎等并发症。运用经方、时方治疗并发症主要有以下 5 种机制。①抗炎、抗氧化、抑制炎症通路:通过减少炎症分子以及 ROS、RNS 等自由基的产生,亦或增加 GSH-Px、SOD、CAT 等抗氧化物的含量,从而抑制相关炎症通路的激活,解除炎症与氧化应激的恶性循环,维持机体内环境的稳定。②减少 5-HT 的生成,降低 TPH 的活性、抑制 SERT 对 5-HT 的再转运,亦或增强 MAO 的活性来加快 5-HT 的代谢,减少 5-HT 的生成,从而减少与 5-HT 受体的结合来影响 5-HT 的代谢,减少化疗所致恶心呕吐的症状发生。③恢复口腔、肠道微生物稳态:提高乳酸杆菌、长双歧杆菌、短双歧杆菌等对机体有益菌群的数量,以发挥抗感染消灭炎症因子,抑制病原菌以及内毒素的产生,维持口腔及肠道的微生态平衡等功能,以缓解临床症状。④增强机体免疫力:通过增加机体 CD4⁺、CD8⁺ 含量增强机体免疫力,在缓解副反应的同时也辅助放、化疗杀灭肿瘤细胞,增效解毒。⑤调控 Wnt 通路:通过增加 Wnt 蛋白的含量激活 Wnt 通路,促进造血干细胞的增殖与分化,以缓解骨髓抑制。

3 经方、时方治疗恶性肿瘤化疗毒副反应

3.1 骨髓抑制(CIT)

化疗药物如环磷酰胺、紫杉醇类、铂类等的应用一定程度上会引起造血干细胞凋亡^[35]、骨髓基质的破坏^[36]、造血干细胞的衰老,导致各系造血祖细胞的耗竭,损伤骨髓,出现急、慢性骨髓抑制,从而导致疾病治疗中断影响预后。骨髓抑制表现为全血细胞或单项外周血细胞如红细胞、中性粒细

胞、血小板的减少^[37],临床症状可出现头晕气短,面色苍白,易继发感染以及出血等症状^[38-40]。

中医古籍中并未记载“骨髓抑制”病名,根据其临床表现可属于中医“血虚”“内伤发热”“虚劳”等范畴。中医认为化疗属于外来火热、药毒之邪,火热毒邪入侵机体,耗伤气阴,气血受损,机体失于濡养,脏腑功能受到抑制,气血生化之源导致骨髓抑制。《黄帝内经》云“盖髓者,肾精所生,足则髓足”之言,且脾胃为后天之本、气血生化之源,故临床治疗应以调节全身脏腑气血为治疗原则,遣方用药时应注重补肾填精生髓、固护脾胃中焦,即补益气血,健脾补肾,促进血液的化生^[41]。

傅子凤^[42]运用加味右归丸治疗恶性肿瘤化疗后脾肾虚证患者,发现可提高外周白血细胞及中性粒细胞含量,改善骨髓抑制症状,提高生活质量。姚重华等^[43]为了探索当

归补血汤及其拆方改善骨髓抑制的机制,应用环磷酸胺制造骨髓抑制模型,结果发现当归补血汤组能明显提高外周血红细胞、血小板、骨髓 Wnt3a 蛋白以及骨髓造血干细胞 Frizzled 2 mRNA 表达水平,然而黄芪单用组和当归单用组则效果不佳,由此可见单味药(黄芪、当归)对骨髓抑制的改善疗效差于二者的组合物——当归补血汤。罗文等^[44]发现非小细胞肺癌术后脾肺气虚型患者,化疗时联合加减补中益气汤,可减轻骨髓抑制等副作用,降低 IGF-1、血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β 1,并且通过提高 CD3、CD4 含量以提高机体的免疫力,促进肺功能恢复。亦有众多临床试验证明人参养荣汤、归脾汤、四逆汤、四君子汤、六君子汤、八珍汤、龟鹿二仙胶等补益方剂在治疗肿瘤化疗后骨髓抑制方面均有成效^[45-51](表 1)。

表 1 经方、时方缓解恶性肿瘤化疗毒副作用的作用及治疗机制

Table 1 Mechanism of classical prescriptions and non-classical prescriptions in the treatment of toxic and side effects caused by chemotherapy of malignant tumor

| 疾病 | 方剂 | 类别 | 出处 | 治疗作用 | 治疗机制 |
|------------|---------|--------|------------|---|---|
| 骨髓抑制 | 右归丸 | 时方 | 《景岳全书》 | 缓解临床症状 | 缓解化疗后 I 级、II 级白细胞减少症及 II 级中性粒细胞减少症 |
| | 当归补血汤 | 时方 | 《内外伤辨惑论》 | 调控 Wnt 通路 | 提高骨髓 Wnt3a 蛋白以及骨髓造血干细胞 Frizzled 2 mRNA 表达水平 |
| | 补中益气汤 | 时方 | 《内外伤辨惑论》 | 抑制炎症反应、增强免疫力、抗肿瘤 | 降低血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1),提高 CD4 ⁺ 细胞及免疫球蛋白 G(IgG) 水平 |
| 化疗所致周围神经病变 | 当归四逆汤 | 经方、 | 《伤寒论》《医 | 缓解临床症状 | FACT/GOG-Ntx 评分、周围神经毒性分级情况、疼痛缓解率、临床症状改善情况均优于西药组 |
| | 汤合身痛逐瘀汤 | 时方 | 林改错》 | | |
| | 金匱肾气丸 | 经方 | 《金匱要略》 | 抑制星形胶质细胞激活 | 抑制 S1 星形胶质细胞的激活 |
| 化疗所致的小半夏汤 | 黄芪桂枝五物汤 | 经方 | 《金匱要略》 | 抑制炎症反应、调控 JNK/MAPK 信号通路、调控 NF- κ B 信号通路 | 下调血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 炎症因子,抑制 MAPK 信号通路及 JNK 信号通路相关蛋白表达,降低下游 c-Fos、CREB、NF- κ B 蛋白的表达水平 |
| | 小半夏汤 | 经方 | 《金匱要略》 | 抑制炎症反应、调控 NF- κ B 信号通路、抑制五羟色胺(5-HT)合成 | 下调 Lsp1、Vcam1、TNF、Cybb、Trpv2、Prkch、Adey7、Ptprc、Nlrp3、Peg12、Ncam2、Map3k8、Il1r1、Il1b、Il6、Il34、P2ry2、Cd86 等 343 个过表达基因,进而抑制细胞因子-细胞因子受体、NF-kappa B 等信号通路;抑制 5-HT 合成 |
| | 吴茱萸汤 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制 5-HT 合成、抑制炎症反应 | 降低血清中 5-HT 的浓度、抑制肠道磷酸化组蛋白 H2AX(γ -H2AX)及白细胞共同抗原(CD45)的表达 |
| 橘皮汤 | 经方 | 《金匱要略》 | 抑制 5-HT 合成 | 通过降低色氨酸羟化酶(TPH)活性来降低 5-HT 的合成,抑制 5-HT 膜转运体(SERT)对 5-HT 的再转运,增强单胺氧化酶(MAO)的活性来加快 5-HT 的代谢,减少 5-HT 受体的结合来影响 5-HT 的代谢,降低多巴胺(DA)、P 物质和 NK1 受体的含量 | |

续表1

| 疾病 | 方剂 | 类别 | 出处 | 治疗作用 | 治疗机制 |
|-------------|-------|----|--------|---|--|
| 化疗相关性 腹泻 | 乌梅丸 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制炎症反应、改善肠道菌群、调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路 | 降低炎症细胞因子(IL-1 β 、MPO、IL-6、TNF- α)的水平,逆转 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路蛋白的高表达;升高肠道高渗透,紧密连接蛋白(ZO-1、Claudin-1、E-cadherin),增加黏膜层厚度及黏蛋白 Mucin-2 的分泌;改变小鼠肠道菌群丰度和结构,升高乳酸杆菌的丰度,升高短链脂肪酸(SCFAs)的合成代谢 |
| | 生姜泻心汤 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制炎症反应、改善肠道菌群 | 提高拟杆菌科的含量,上调抑炎因子 TLR4 mRNA 表达和减少致炎因子 TNF- α 、IL-10 表达 |
| | 黄芩汤 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制炎症反应、改善肠道菌群 | 提升乳杆菌科的含量,上调抑炎因子 TLR4 mRNA 表达和减少致炎因子 TNF- α 、IL-10 表达 |
| | 人参健脾丸 | 时方 | 《景岳全书》 | 抑制炎症反应、改善肠道菌群 | 降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 血清炎症因子,平衡肠道菌群 |

3.2 化疗所致的周围神经病变(CIPN)

CIPN 是指化疗药物及其代谢物损害周围神经或自主神经系统所产生的四肢感觉或运动障碍^[52],属于神经毒性病变的一种。感觉障碍异常表现为手足麻木、疼痛,痛温觉异常表现为呈对称或“手套和长袜”样分布^[53];运动障碍异常表现为肌肉痉挛、震颤,甚或远端肌肉无力^[53];自主神经损害发生率较低,表现为汗出或无汗,便秘,直立性低血压,尿潴留等^[54]。现代医学尚无明确有效的内服药可治疗 CIPN,临床常用的外治法有药物外涂,冷冻、压迫疗法以及运动疗法等。

根据 CIPN 临床症状,属于中医“痹证”等范畴。化疗药物为外来热毒邪气,峻伤气血,气血亏虚,血液不能濡养肢体筋脉,则出现肢体麻木不仁、不荣则痛;脉中空虚,卫气不达于四末,四肢失于温煦,故遇寒邪疼痛加剧。故大致病机可概括为“气虚络痹,血不荣筋”,临床治疗应补益气血,温经通络止痛。

乔雪蕾^[55]将 CIPN 患者分为 2 组,中药组患者予当归四逆汤合身痛逐瘀汤内服,并联合中药外洗;西药组患者予甲钴胺片、维生素 B1 片口服,经过 28 d 治疗,中药组总有效率 83.33%,西药组总有效率 46.67%;治疗后中药组 FACT/GOG-Ntx 评分、周围神经毒性分级情况、疼痛缓解率均优于西药组。日本学者发现金匱肾气丸可以通过抑制 S1 星形胶质细胞的激活,从而抑制紫杉醇类化疗药所致的 CIPN(机械异常痛和热异常痛),S1 星形胶质细胞有可能成为治疗 CIPN 的新靶点^[56]。李明珠^[57]发现黄芪桂枝五物汤可通过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,抑制 MAPK 信号通路及 JNK 信号通路相关蛋白表达,从而降低下游 c-Fos、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)、NF- κ B 蛋白的表达水平,进而达到抗神经细胞损伤、降低痛觉敏化状态预防和修复 CIPN 大鼠神经细胞损伤(表 1)。

3.3 化疗所致的恶心呕吐(CINV)

即便目前肿瘤靶向、免疫治疗在临床上广泛应用,但化疗因其价格低廉、作用广泛,仍被视为治疗癌症主要手段之

一。CINV 为化疗的最常见副作用^[58],临床统计发现化疗之前若未给予呕吐预防药物,则高致吐性药物导致 90% 患者出现 CINV^[59]。目前西医常用 5-HT₃ 受体拮抗剂、NK1 受体拮抗剂及糖皮质激素等联用对症治疗,临床效果并不显著,并且在止吐药使用的同时常出现头痛、腹胀、便秘等不良反应^[60]。

中医学认为呕吐基本病机为胃失和降、胃气上逆。化疗药物属于中医“药毒”范畴,药毒入侵身体,影响气血津液的运行,脏腑功能失调,脾胃受损,胃气上逆所致呕吐。中医学通过辨证论治对 CINV 的治疗颇具成效且不易复发,大量临床试验亦可证明。

有学者运用高通量转录组测序技术(RNA-Seq)以及实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)验证发现,小半夏汤可以不同程度下调因顺铂导致的 Lsp1、Vcam1、TNF、Cybb、Trpv2、Prkch、Adey7、Ptprc、Nlrp3、Peg12、Ncam2、Map3k8、Il1r1、Il1b、Il6、Il34、P2ry2、Cd86 等 343 个过表达基因,进而抑制细胞因子-细胞因子受体、NF- κ B 等炎症信号通路;该研究还发现,小半夏汤可以通过减少促炎性因子的产生从而抑制 5-HT 合成以抑制呕吐^[61]。李甜等^[62]发现高、中剂量组的吴茱萸汤可改善顺铂所致呕吐,可能与降低 5-HT 的浓度、抑制肠道 γ -H2AX(DNA 损伤标志物)及 CD45(肠道炎症标志物)的表达有关。楚玉^[63]通过实验证明橘皮汤治疗 CINV 的有效成分,并推测这些有效成分通过降低 TPH 的活性来降低 5-HT 的合成、抑制 SERT 对 5-HT 的再转运、增强 MAO 的活性,同时加快 5-HT 的代谢以及减少与 5-HT 的结合来影响 5-HT 的代谢并降低多巴胺(DA)、SP 和 NK1 受体的含量进而发挥抗化疗呕吐的作用(表 1)。

3.4 化疗相关性腹泻(CID)

CID 亦是肿瘤化疗后最常见的副作用之一,其发病机制尚不明确,导致 CID 的因素很多,可能与药物诱导的肠道上皮损伤^[64]、肠道感染^[65]、肠道炎症^[66]等有关。伊利替康为消化道肿瘤常用的化疗药物,其在抑制肿瘤细胞增殖分化、

杀死癌细胞的同时易损伤肠黏膜,导致肠道内的通透性增加,从而引发腹泻。轻、中度腹泻可服用调理肠道菌群的药物联合止泻药如蒙脱石散进行治疗,然而化疗后的患者免疫力较正常人低,易引发感染性肠炎加重腹泻,针对严重顽固性腹泻,西医并无明确有效药物进行控制,进而影响患者的生活质量以及激发对化疗的抵抗情绪影响后续治疗。

“清气在下,则生飧泄;浊气在上,则生膜胀”,药毒进入人体内可直中脏腑损伤脾胃,脾胃失和,运化失司,气血运行不畅,湿邪内生,大肠内气机紊乱,且湿热毒邪流注大肠,大肠泌别清浊失常导致腹泻的产生。因肿瘤较于其他疾病的特殊性,腹泻患者常易表现为寒热错杂性腹泻,运用乌梅丸、泻心汤类方治疗效果颇为显著。卢冬雪^[67]发现乌梅丸可以降低5-氟尿嘧啶(5-FU)所致化疗性肠黏膜炎的炎症细胞因子(IL-1 β 、MPO、IL-6、TNF- α)的水平,逆转TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路蛋白的高表达,缓解肠黏膜炎性损伤;升高5-FU小鼠的肠道高渗漏,紧密连接蛋白(ZO-1、Claudin-1、E-cadherin),增加黏膜层厚度及黏蛋白Mucin-2的分泌,从而保护肠黏膜屏障;改变小鼠肠道菌群丰度和结构,升高乳酸杆菌的丰度,升高SCFAs的合成代谢,修复肠道黏膜屏障,缓解肠黏膜炎症。吴梦雨^[68]通过实验研究发现生姜泻心汤和黄芩汤均能通过减少致炎因子TNF- α 、IL-10表达和上调抑炎因子TLR4 mRNA表达抑制伊立替康所致的肠道黏膜炎症,且黄芩汤减少TNF- α 的效果优于生姜泻心汤;在肠道菌群方面,黄芩汤可有效提升乳杆菌科的含量,生姜泻心汤组拟杆菌科水平显著升高。崔庆雨等^[69]发现人参健脾丸可以降低TNF- α 、IL-6、IL-1 β 血清炎症因子,平衡肠道菌群,从而降低伊立替康迟发性腹泻的发生率(表1)。

4 经方、时方治疗恶性肿瘤放疗毒副反应

4.1 放射性口腔黏膜炎(RIOM)

放射性口腔黏膜炎是指当放射线的累计剂量达10~20 Gy时所产生的急、慢性口腔内黏膜反应,具有剂量限制性毒性的特征^[70-71]。RIOM是大约80%的头颈部肿瘤患者放疗后常出现的副反应^[72],其临床常表现为鼻腔、口腔或口咽黏膜充血水肿,糜烂溃疡,疼痛等,严重时会出现深大溃疡、伴发出血,进食困难,厌食,继发感染等全身症状^[71]。西医运用“互相模型”阐述RIOM的发病机制:起始阶段、原发性损伤、信号放大、溃疡和愈合阶段^[73]。目前主要为对症支持治疗为主,如抗炎、止痛、保护黏膜促进修复等。

中医学根据其症状表现,放射性口腔黏膜炎属于中医范畴内的“口疮”“喉痹”等疾病。放射线属于“火热毒邪”,肿瘤患者本为本虚标实,火热毒邪入侵机体,蒸熬津液,导致机体内阴液耗损,出现口渴咽干;热毒邪气入血,热蒸肉腐,黏膜出现红肿热痛,发为口疮;治疗以清热解毒,益气养阴润燥为主。

毕明月^[74]将60例慢性放射性口腔黏膜炎阴虚火旺患者分为2组,试验组予益胃汤加减联合康复新液,对照组予康复新液,发现试验组总有效率为93.10%,对照组总有效率为

72.45%,且试验组复发率低于对照组,临床症状的改善较对照组明显,益胃汤加减联合康复新液能有效治疗慢性放射性口腔黏膜炎阴虚火旺的患者。李明珠等^[75]将60例患者分为2组,治疗组用养阴清肺汤联合美洲大蠊研末口腔含漱,对照组采用养阴清肺汤联合注射用重组人IL-11含漱,治疗组口腔黏膜炎的发生率低于对照组,明显改善了患者的临床症状,且未出现明显不良反应(表2)。

4.2 放射性肺炎

放射治疗为晚期不适宜手术的胸部肿瘤患者(如肺癌、乳腺癌、食管癌等)主要治疗手段之一,是胸部肿瘤放疗常见的并发症,其发生率与肺组织对放射线的敏感性以及单位体积内所接受的放射线剂量密切相关。目前为止国际上还未明确放射性肺炎的发病原因,患者临床表现为咳嗽、咳痰、胸闷、胸痛、气短、乏力等症状,严重时患者肺组织向不可逆性肺纤维化转化出现进行性呼吸困难等症状^[76]。

中医认为火热毒邪透过皮毛直中脏腑,热势壅盛,热盛伤津,灼伤体内阴液,治疗时应注重养阴润肺,清热解毒散结。周晓娜等^[77]发现非小细胞肺癌患者经过同步放、化疗后血浆中TGF- β 1水平较前升高,予麻杏石甘汤加味进行治疗,TGF- β 1降低效果优于单纯同步放、化疗组,可见加味麻杏石甘汤通过抑制TGF- β 1进而减少放射性肺炎的发生率。万兴富等^[78]发现沙参麦冬汤联合西药甲强龙静滴可有效降低C反应蛋白(CRP)及TNF- α 炎症因子水平,改善咳嗽、咳痰、胸痛等临床症状。李重^[79]转换思路从心肺相关角度发现当归补血汤可以通过降低血清中TNF- α 和内皮素-1(ET-1)的水平,减轻Wistar大鼠的放射性肺炎;亦降低信号轴ET-1/Ang-II/AT1R基因的表达,通过NF- κ B/ET-1信号转导通路保护肺血管内皮细胞以减轻大鼠急性放射性肺损伤。亦有研究证明养阴清肺汤^[80]、加味四物汤^[81]等对放射性肺炎的治疗疗效亦佳(表2)。

4.3 放射性食管炎(RE)

RE临床初起常表现为吞咽困难、疼痛,持续性胸骨后烧灼痛,与进食吞咽无关;严重者会出现呼吸困难、咯血、胸部剧痛等症状,易并发食管穿孔、消化道出血、食管气管瘘等危重并发症^[82]。目前西医治疗以对症处理为主,如抗生素抑制炎症、减缓水肿,麻醉剂止痛,糖皮质激素抑制炎症因子释放,维生素类药物促进创面愈合等。

刘俊德等^[83]通过实验发现,沙参麦冬汤可通过降低血清中IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-10等炎症因子,提高血清中免疫功能CD3、CD4、CD8含量增强免疫力,以降低RE的发生率,缓解症状;且与单纯应用西药的对照组相比具有较低的不良反应,临床疗效显著。王丽娟等^[84]将40只家兔经直线加速器6 MV X射线照射32 Gy后,发现复方竹叶石膏颗粒能够显著降低急性放射性食管炎家兔食管组织中一氧化氮(NO)含量、羟自由基(OH \cdot)产生能力以及GSH-Px与CAT活性,从而发挥保护食管的作用,减轻发生率(表2)。

表2 经方、时方缓解恶性肿瘤放疗毒副作用的作用及治疗机制

Table 2 Mechanism of classical prescriptions and non-classical prescriptions in the treatment of toxic and side effects caused by radiotherapy of malignant tumor

| 疾病 | 方剂 | 类别 | 出处 | 治疗作用 | 治疗机制 |
|--------------|---------------|-----------|------------------|---|---|
| 放射性口腔 黏膜炎 | 益胃汤 | 时方 | 《温病条辨》 | 缓解临床症状 | 益胃汤加减联合康复新液对于阴虚火旺证放射性口腔黏膜炎(RIOM)疗效显著,明显改善口腔疼痛、口干口渴、灼热不适、口疮、红肿疼痛等相关中医证候,并降低复发率 |
| | 养阴清肺汤 | 时方 | 《重楼玉钥》 | 缓解临床症状 | 养阴清肺汤联合注射用重组人IL-11可以降低RIOM各个等级分度的发生率,减轻溃疡面积、渗出面积、充血面积、疼痛、烧灼感等中医证候,提高患者卡氏(Karnofsky, KPS)评分 |
| 放射性肺炎 | 麻杏石甘汤 加味 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制炎症反应 | 抑制血浆中肿瘤坏死因子(TGF)- β 1的生成 |
| | 沙参麦冬汤 | 时方 | 《温病条辨》 | 抑制炎症反应 | 降低C反应蛋白(CRP)及TNF- α 炎症因子 |
| | 当归补血汤 | 时方 | 《内外伤辨 惑论》 | 抑制炎症反应、调控 NF- κ B信号通路 | 降低血清中TNF- α 、内皮素-1(ET-1)水平;降低信号轴ET-1/ANG-II/AT1R基因表达,通过NF- κ B/ET-1信号转导通路保护肺血管内皮细胞以减轻RP |
| 放射性食管炎 | 沙参麦冬汤 | 时方 | 《温病条辨》 | 抑制炎症反应、增强免 疫力 | 降低血清中白细胞介素(IL)-2、TNF- α 、IL-6、IL-10炎症因子,提高CD3、CD4、CD8含量 |
| | 复方竹叶石 膏颗粒 | 经方 | 《伤寒论》 | 抑制炎症反应、抗氧化 应激作用 | 降低组织中一氧化氮(NO)含量、羟自由基(OH \cdot)产生能力以及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)与过氧化氢酶(CAT)活性 |
| 放射性直肠炎 | 槐花散联合 白头翁汤 | 时方、 经方 | 《普济本事 方》《伤寒论》 | 抗氧化应激作用、调控 NF- κ B信号通路 | 降低核转录因子-kappa B(NF- κ B)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1) |
| | 葛根芩连汤 加味 | 经方 | 《伤寒论》 | 抗氧化应激作用 | 提高直肠组织中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)的活性水平及降低丙二醛(MDA) |
| | 下瘀血汤 | 经方 | 《金匮要略》 | 抑制炎症反应、抗氧化 应激作用、调控NF- κ B信 号通路 | 通过PPAR- γ /NF- κ B通路,降低肠道组织TNF- α 、IL-6、IL-10;降低血清中NO、MDA,提高血清中SOD、GSH |
| | | | | | |

4.4 放射性直肠炎

放射性直肠炎常继发于盆腔肿瘤行放射治疗后,10%~30%的患者在经过放射治疗后出现轻重不一的急性腹泻^[85]。根据起病的缓急有急、慢性之分,临床表现为疼痛、出血、里急后重等症状,严重出现失禁、坏死或瘘管的形成^[86-90]与放射性口腔黏膜炎、放射性食管炎、放射性肺炎一样均无明确的循证医学治疗证据支持,目前所采用的药物均疗效欠佳,故治疗应重在预防。

中医将其归类为“肠风”“便血”“痢疾”等。中医进行辨证论治采用中药内服或灌肠的方法进行治疗,但以二者并用效果更佳。赵杨等^[91]将接受6 MV X射线20 Gy照射,形成急性放射性直肠炎的40只大鼠分为4组,每天给予相应药物灌胃,结果发现槐花散联合白头翁汤可以通过降低NF- κ B、ICAM-1、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,抑制炎症因子的产生,从而缓解直肠黏膜损伤状态,改善放射性直肠炎大鼠临床症状。肖配^[92]发现加味葛根芩连汤通过提高直肠组织中超氧化物歧化酶(SOD)、CAT内源性抗氧化因子

的活性水平及降低直肠组织中丙二醛(MDA)的含量,进而减轻放射后大鼠直肠组织黏膜的充血、水肿,促进溃疡斑点愈合。沙海霞^[93]发现经方下瘀血汤中的大黄酸通过PPAR- γ /NF- κ B通路降低TNF- α 、IL-6、IL-10的浓度以抗炎及提高血清中SOD和GSH含量,降低NO和MDA抗氧化的机制治疗放射性直肠炎。大黄甘草汤^[94]、芍药甘草汤^[95]保留灌肠亦有疗效(表2)。

5 总结与展望

综上所述,经方、时方治疗放、化疗所致的毒副作用疗效显著,从临床研究可以看出相比较于西药治疗相关副作用,经方、时方在缓解临床症状的同时可提高机体免疫力,提升患者生存质量,且药物不良反应少,降低患者抵抗情绪的产生有助于后续的治疗。从作用机制看,相关的经方、时方主要以抑制炎症因子的产生,抗氧化应激,抑制5-HT的产生,改善口腔、肠道菌群,降低纤维化发生率,抑制NF- κ B、MAPK炎症通路的激活,调控Wnt通路促进造血干细胞的增殖分化,提高体内CD4⁺、CD8⁺含量以辅助放、化疗疗效,总归起到

“增效解毒”的作用。并且经方、时方中众多药物如紫花地丁^[96]、败酱草^[97]、石斛^[98]等所含单体有效成分已被研究证实具有抗肿瘤作用,可从侧面佐证经方、时方的抗肿瘤作用,与中医药本身具有多靶点、多途径协同作用的特点相应。但是本研究仍有许多不足之处:①以动物实验为主,多以小鼠以及家兔作为研究对象,具有一定局限性,缺乏高质量的体内或体外的临床验证;②相关的临床研究纳入病例较少,规模较小,缺乏随机双盲、多中心、大样本的前瞻性试验,亦无长期随访,难以进行临床大规模推广;③缺乏经方、时方治疗放、化疗毒副作用相关的药代动力学以及副反应的研究;④相关机制大都集中在抗炎、抗氧化应激,作用通路多局限于 MAPK、NF- κ B 等炎症通路,缺乏创新性,且较少有深层次的研究。因此今后应积极思考,关注前沿咨询,整理前沿文献,借助基因组学、蛋白质组学、代谢组学等相关技术,从细胞、基因水平深入挖掘经方、时方治疗放、化疗毒副作用的机制,且应开展大样本、多中心的临床研究,为循证医学提供依据。

[参考文献]

- [1] 张昉,姚凝,王小荣,等. 张士卿经方时方用辨[J]. 中医药通报,2018,17(5):19.
- [2] 周登威,顾漫. 经方概念的形成与演变[J]. 中医药文化,2022,17(1):10.
- [3] 陈腾飞,刘清泉. 探析“经方”概念之源流演变兼论“经方”“时方”之争[J]. 中华中医药杂志,2017,32(3):939.
- [4] 库喜龙. 经方与时方合用的理论研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2016.
- [5] 刘晓丽,温兴铸,黄煌. 经方与时方思维特点的比较[J]. 中医杂志,2012,53(12):995.
- [6] YAN Y, FU J, KOWALCHUK R O, et al. Exploration of radiation-induced lung injury, from mechanism to treatment: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(2):307.
- [7] 胡胜,于丁. 癌症化疗与免疫系统[J]. 肿瘤防治研究,2008,35(S1):39.
- [8] 熊珊珊,石英英,石汉平. 活性氧与肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2014,21(13):1045.
- [9] BISWAS S K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5698931.
- [10] 毕郑妍,刘艳岚. 自由基级联反应调控策略在重大疾病防治中的应用[J]. 黑龙江大学自然科学学报,2021,38(5):574.
- [11] YU W, WANG X, ZHAO J, et al. Stat2-Drp1 mediated mitochondrial mass increase is necessary for pro-inflammatory differentiation of macrophage [J]. *Redox Biol*, 2020, 37:101761.
- [12] MAEDA Y, INOUCHE T. Oxidative stress and chronic inflammation[J]. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(Supl 2):73.
- [13] LEAVY O. Inflammation: regulating ROS [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(6):357.
- [14] BRÜNE B, DEHNE N, GROSSMANN N, et al. Redox control of inflammation in macrophages[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(6):595.
- [15] SOMMER F, BÄCKHED F. The gut microbiota: masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4):227.
- [16] QIN J, LI R, RAES J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285):59.
- [17] YAMAMOTO M, KURITA A, ASAHARA T, et al. Metabolism of irinotecan and its active metabolite SN-38 by intestinal microflora in rats[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4):727.
- [18] SHEN S Q, LIM G, YOU Z R, et al. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(9):1213.
- [19] COULTHARD L R, WHITE D E, JONES D L, et al. p38 (MAPK): stress responses from molecular mechanisms to therapeutics[J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15(8):369.
- [20] RUBIN P, JOHNSTON C J, WILLIAMS J P, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(1):99.
- [21] HUANG Y J, ZHANG W Q, YU F R, et al. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:3446.
- [22] PIERA-VELAZQUEZ S, LI Z, JIMENEZ S A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3):1074.
- [23] FOUNTAIN M D, MCLELLAN L A, SMITH N L, et al. Isoflavone-mediated radioprotection involves regulation of early endothelial cell death and inflammatory signaling in radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(2):245.
- [24] MINTET E, RANNOU E, BUARD V, et al. Identification of endothelial-to-mesenchymal transition as a potential participant in radiation proctitis[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(9):2550.
- [25] HOU J, ZHENG H, LI P, et al. Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy PJ[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1):44.
- [26] WANG A, LING Z, YANG Z, et al. Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic cancer radiotherapy: a pilot study [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(5):e0126312.
- [27] SHARMA A, RATH G K, CHAUDHARY S P, et al. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation-and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(6):875.
- [28] PICÓ-MONLLOR J A, MINGOT-ASCENCAO J M. Search and selection of probiotics that improve mucositis symptoms in oncologic patients: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2019, 11

- (10);2322.
- [29] 史业辉,佟仲生. 肿瘤免疫检查点抑制剂耐药机制及逆转耐药的相关治疗进展[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(15):812.
- [30] ZENG H, ZHANG W J, GONG Y, et al. Radiotherapy activates autophagy to increase CD8⁺ T cell infiltration by modulating major histocompatibility complex class-I expression in non-small cell lung cancer[J]. J Int Med Res,2019,47(8):3818.
- [31] 刘正浩,杨春光,胡志全. 化疗药物的免疫调节作用研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(1):72.
- [32] MU X, ZHANG Y, LI J, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide prevents hematopoietic stem cells senescence in D-galactose-induced aging mouse model[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 3508907.
- [33] 张宇,王文娟. 肿瘤放、化疗引发造血干细胞衰老的机制[J]. 医学研究杂志,2016,45(11):7.
- [34] 王立芳,徐振晔,司海龙,等. 双黄升白颗粒对荷瘤鼠化疗骨髓抑制期 Wnt 信号通路的调控作用[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(2):204.
- [35] WICKREMasinghe R G, Hoffbrand A V. Biochemical and genetic control of apoptosis: relevance to normal hematopoiesis and hematological malignancies[J]. Blood,1999,93(11):3587.
- [36] HELLMAN S, BOTNICK L E. Stem cell depletion: an explanation of the late effects of cytotoxins[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,1977,2(1/2):181.
- [37] CAREY P J. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management[J]. Drug Saf, 2003,26(10):691.
- [38] KUTER D J. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy[J]. Oncology,2015,29(4):282.
- [39] WEYCKER D, HATFIELD M, GROSSMAN A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice[J]. BMC Cancer, 2019,19(1):151.
- [40] EPSTEIN R S, WEERASINGHE R K, PARRISH A S, et al. Real-world burden of chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: a retrospective analysis of electronic medical data from community cancer care providers[J]. J Med Econ,2022,25(1):108.
- [41] 曾妙,甘家丽,黄培锋,等. 中医药防治化疗后骨髓抑制疗效及药理机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(10):213.
- [42] 傅子凤. 加味右归丸减轻恶性肿瘤(脾肾阳虚证)化疗后骨髓抑制的临床观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2021.
- [43] 姚重华,苏晓,曲环汝,等. 当归补血汤及其拆方对骨髓抑制模型小鼠 Wnt 蛋白及其受体的影响[J]. 云南中医学院学报,2018,41(3):1.
- [44] 罗文,王涛,熊国江,等. 补中益气汤加减对非小细胞肺癌术后化疗患者 VEGF, IGF-1, TGF- β 1, 免疫功能的影响及安全性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):90.
- [45] 郑雯,吴玉华. 归脾汤加减防治乳腺癌手术化疗后骨髓抑制的效果探究[J]. 中国医学创新,2021,18(29):82.
- [46] 陈鑫丽,李权,刘笑静. 四君子汤加减对气阴两虚型中晚期肺癌化疗患者骨髓抑制的影响及其机制探讨[J]. 中国基层医药,2021,28(6):815.
- [47] 杨朝晖. 加味六君子汤联合 EC 方案治疗乳腺癌脾胃虚弱证的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2020.
- [48] 吴展猷. 加味四逆汤治疗结肠癌患者化疗后血小板减少的效果观察[J]. 黑龙江医药,2018,31(5):1072.
- [49] TAKANO F, OHTA Y, TANAKA T, et al. Oral administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang Ninjin-yoeito protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-fluorouracil-induced anemia [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2009,6(2):247.
- [50] LIEN C Y, LU C W, LIN Y H, et al. Chinese herbal medicine, Guilu Erxian Glue, as alternative medicine for adverse side effects of chemotherapy in doxorubicin-treated cell and mouse models [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5548968.
- [51] 杨艳菁. 八珍汤加味治疗化疗后白细胞减少症的效果评价[J]. 当代医药论丛,2018,16(20):199.
- [52] 徐芑芑,薛鹏,李林瀚,等. 中西医治疗化疗性周围性神经病变临床研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(6):565.
- [53] WASEEM M, KAUSHIK P, TABASSUM H, et al. Role of mitochondrial mechanism in chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Curr Drug Metab, 2018,19(1):47.
- [54] ARGYRIOU A A, BRUNA J, MARMIROLI P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2012,82(1):51.
- [55] 乔雪蕾. 当归四逆汤合身痛逐瘀汤联合中药外洗治疗化疗后周围神经病变临床研究[D]. 保定:河北大学,2019.
- [56] TAKANASHI K, SHIBATA K, MIZUNO K, et al. Goshajinkigan attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain via cortical astrocytes[J]. Pharmacol Res Perspect,2021,9:e00850.
- [57] 李明珠. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂诱导的神经病理疼痛的相关机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [58] NAVARI R M, AAPRO M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. N Engl J Med, 2016,374(14):1356.
- [59] GILMORE J, D'AMATO S, GRIFFITH N, et al. Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT₃-receptor antagonists[J]. Cancer Manag Res,2018,10:1827.
- [60] ZHAO Y Z, DAI Y Z, NIE K. Research progress on the antiemetic effect of traditional Chinese medicine against chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review[J]. Front Pharmacol,2022,12:790784.
- [61] LI Y Q, YANG Y H, ZHANG G L, et al. RNA-Seq reveals inflammatory mechanisms of Xiao-Ban-Xia-Tang decoction to ameliorate cisplatin-induced emesis in *arat pica* model [J]. Biomed Pharmacother, 2020,131:110699.
- [62] 李甜,陈飞,吴叶晨,等. 吴茱萸汤对化疗性食欲减退恶心呕吐模型大鼠干预效果与作用机制的初步研究[J]. 上海中医药杂志,2022,56(2):61.
- [63] 楚玉. 橘皮汤对抗化疗呕吐的效应机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [64] KORDES M, GERLING M. Variations in the management of

- diarrhoea induced by cancer therapy: results from an international, cross-sectional survey among European oncologists [J]. *ESMO Open*, 2019,4(6):e000607.
- [65] LIAN Q, XU J, YAN S, et al. Chemotherapy-induced intestinal inflammatory responses are mediated by exosome secretion of double-strand DNA via AIM2 inflammasome activation [J]. *Cell Res*, 2017,27(6):784.
- [66] GIBSON R J, STRINGER A M. Chemotherapy-induced diarrhoea [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*,2009,3(1):31.
- [67] 卢冬雪. 乌梅丸对化疗性结肠炎的治疗作用及其机制初探 [D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [68] 吴梦雨. 比较生姜泻心汤与黄芩汤防治伊立替康所致小鼠腹泻的研究 [D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [69] 崔庆丽,胡彦辉,崔庆安,等. 人参健脾丸治疗伊立替康所致迟发性腹泻及对肠道菌群和血清炎症因子的影响 [J]. *中医学报*,2021,49(5):83.
- [70] ORONSKY B, GOYAL S, KIM M M, et al. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis [J]. *Transl Oncol*,2018,11(3):771.
- [71] 程斌,李春阳,夏娟. 放射性口腔黏膜炎诊断与治疗 [J]. *中国实用口腔杂志*,2008,1(9):513.
- [72] MARIA O M, ELIOPOULOS N, MUANZA T. Radiation-induced oral mucositis [J]. *Front Oncol*,2017,7:89.
- [73] SONIS S T. The pathobiology of mucositis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2004,4(4):277.
- [74] 毕明月. 益胃汤加减联合康复新液治疗慢性放射性口腔黏膜炎阴虚火旺证的临床观察 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2020.
- [75] 李明珠,金圣博. 养阴清肺汤联合美洲大蠊研末治疗 30 例鼻咽癌患者放疗后急性放射性口腔黏膜炎的临床疗效 [J]. *华西药理学杂志*,2018,33(5):570.
- [76] VERMA S, DUTTA A, DAHIYA A, et al. Quercetin-3-rutinoside alleviates radiation-induced lung inflammation and fibrosis via regulation of NF- κ B/TGF- β 1 signaling [J]. *Phytomedicine*,2022,99:154004.
- [77] 周晓娜,骆学新,熊中奎. 加味麻杏石甘汤防治非小细胞肺癌同步放、化疗所致放射性肺炎 29 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2020,55(10):730.
- [78] 万兴富,何凤蛟,杜小艳. 西药联合沙参麦冬汤加减治疗肺癌放疗后急性放射性肺炎 46 例临床观察 [J]. *中国民族民间医药*,2021,30(17):107.
- [79] 李重. 基于心肺相关理论探讨当归补血汤防治大鼠急性放射性肺损伤作用机制 [D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
- [80] 鲁玲玲,孙亚波. 养阴清肺汤对放疗肺癌患者放射性损伤及炎症因子水平的影响 [J]. *国际医药卫生导报*,2020,26(20):3064.
- [81] 刘彦玲,杨永净,许杨,等. 加味四物汤对肺癌胸部放疗患者放射性损伤影响的临床研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019,19(77):171.
- [82] 文艳萍,姜彦妮,罗静瑶,等. 中医药治疗放射性食管炎的研究进展 [J]. *中国中医急症*,2021,30(8):1487.
- [83] 刘俊德,全建峰,沈睿,等. 沙参麦冬汤对放射性食管损伤患者血清炎症因子及免疫相关性指标的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020,31(2):363.
- [84] 王丽娟,路军章,李明伟,等. 复方竹叶石膏颗粒防治家兔急性放射性食管炎氧化与抗氧化作用研究 [J]. *现代中西医结合杂志*,2017,26(1):1.
- [85] 张亮,龚剑峰,倪玲,等. 放射性肠炎合并肠梗阻行病变肠管切除术后远期随访分析 [J]. *中华外科杂志*,2014,52(2):94.
- [86] DENHAM J W, O'BRIEN P C, DUNSTAN R H, et al. Is there more than one late radiation proctitis syndrome? [J]. *Radiother Oncol*,1999,51(1):43.
- [87] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1995,31(5):1341.
- [88] PAVY J, DENEKAMP J, LETSCHERT J. LENT SOMA scales for all anatomic sites [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1995,31(5):1049.
- [89] DUECK A C, MENDOZA T R, MITCHELL S A, et al. National cancer institute PRO-CTCAE study group validity and reliability of the us national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *JAMA Oncol*,2015,1(8):1051.
- [90] PERGOLIZZI S, MARANZANO E, DE ANGELIS V, et al. Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy-IGARR diarrhoea in irradiated patients: a prospective multicentre observational study [J]. *Dig Liver Dis*,2013,45(11):933.
- [91] 赵杨,张玉双,王玉祥,等. 槐花散白头翁汤合用对急性放射性直肠炎大鼠的治疗作用及其机制研究 [J]. *中国应用生理学杂志*,2021,37(3):313.
- [92] 肖配. 葛根苓连汤加味治疗急性放射性直肠炎作用机制的研究 [D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
- [93] 沙海霞. 经方“下瘀血汤”对急性放射性肠炎大鼠模型的治疗作用及相关机制研究 [D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [94] 唐清. 大黄甘草汤保留灌肠治疗中低位直肠癌急性放射性直肠炎的临床疗效观察 [D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [95] 曾纪权,郑智,朱伟,等. 芍药甘草汤保留灌肠预防放射性直肠炎临床观察 [J]. *江西中医药大学学报*,2019,31(1):52.
- [96] 张敏,高优恒,李焯,等. 堇菜属植物的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*,2022,doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220513.201.
- [97] 范宇,沙冬梅,沙马里牛,等. 白花败酱草的化学成分、药理活性及质量控制研究进展 [J]. *中国中药杂志*,2022,47(22):6005.
- [98] 赵菊润,王艺涵,金艳,等. 石斛属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*,2022,47(9):2358.