

药食同源中药应用于结直肠癌患者化疗期间的作用

张津铖¹, 孙小梅¹, 于瑶¹, 程志强^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029;

2. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 恶性肿瘤是当今社会的重大卫生健康问题,随着人们生活水平的提高及饮食结构的变化,我国消化道肿瘤的发展态势逐渐趋同发达国家。其中结直肠癌(CRC)在中国的发病率和死亡率居高不下,虽近年来靶向及免疫治疗大大改善了患者的预后,但临床中仍以化学治疗作为主要手段。然而化学治疗的不良反应常常严重影响患者的生活质量,甚至导致治疗中断,进而影响疗效。口服中药在CRC患者化疗期间中展现出增效减毒的独特优势,但其不良的用药体验不仅使患者难以坚持服用,还影响了中药在此阶段的普及性。药食同源中药(MEHs)是中药中的重要组成部分,其平和温润、香甜适口、简便惠民、营养丰富、安全性高等特点可能更适于CRC化疗期患者坚持治疗,但其药效常常为临床从业者所诟病,目前仅多用于食品和保健品行业,并未充分发挥其作为中药材的作用。该文通过文献统计的方法,总结了CRC化疗期中医临床常见证候和常用治法、整理了MEHs的性味归经和功效、梳理了MEHs现代药理学研究成果,发现MEHs的性味归经和功效与CRC化疗期中医临床常见证候和常用治法吻合度较高,且许多MEHs具有抑制CRC活性和抗CRC化疗不良反应的药理作用,进而从理论的层次证明MEHs在CRC化疗期间使用的有效性和优越性,但仍有待更高的临床证据予以支持。该文通过对MEHs在CRC患者化疗期间的增效减毒作用和应用优势进行探讨,以期对MEHs的临床推广提供参考。

[关键词] 药食同源中药; 结直肠癌; 化学治疗; 增效减毒; 不良反应

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)19-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222422 **[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.20221021.1341.003>

[网络出版日期] 2022-10-22 17:29:50

Effect of Medicinal and Edible Herbs in Colorectal Cancer Patients During Chemotherapy

ZHANG Jincheng¹, SUN Xiaomei¹, YU Yao¹, CHENG Zhiqiang^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] Malignant tumors are a major health problem in current society. With the improvement of people's living standards and the changes in diet structure, the development trend of gastrointestinal tumors in China is gradually similar to that in developed countries. The incidence and mortality of colorectal cancer (CRC) remain high in China. Although targeted therapy and immunotherapy have greatly improved the prognosis of patients in recent years, chemotherapy is still the main means in clinical practice. However, the adverse reactions of chemotherapy often seriously affect the quality of life of patients, and even lead to treatment interruption, thereby affecting the efficacy. Oral Chinese medicine shows unique advantages in enhancing efficiency and reducing toxicity in CRC patients during chemotherapy, but its poor drug experience not only makes it difficult for patients to take it consistently but also affects the popularization of Chinese medicine at this stage. Medicinal and edible herbs (MEHs) are an important part of Chinese medicine and they are mild,

[收稿日期] 2022-07-25

[基金项目] 中央高水平医院临床科研业务费项目(2022-NHLHCRF-LX-02-0109);北京市自然科学基金项目(7212194)

[第一作者] 张津铖,在读硕士,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:18813061816@163.com

[通信作者] *程志强,博士,教授,主任医师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:zhiqiangcheng@163.com

delicious, convenient, affordable, nutritious, and safe. Therefore, they may be more suitable for patients with CRC chemotherapy to adhere to treatment. However, their efficacy is often criticized by clinical practitioners. They are only used in the food and health products industry, and their role as Chinese medicines has not been fully utilized. This paper summarized the common traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and treatment methods during CRC chemotherapy, sorted out the nature, flavor, meridian tropism, and efficacy of MEHs, and reviewed the modern pharmacological research results of MEHs by the method of literature statistics. This study finds that the nature, flavor, meridian tropism, and efficacy of MEHs are in good agreement with the common TCM syndromes and treatment methods during CRC chemotherapy. Moreover, many MEHs have the effects of resisting CRC and alleviating the adverse reactions of chemotherapy. Furthermore, the effectiveness and superior efficacy of MEHs in CRC chemotherapy are initially demonstrated from the theoretical level, but high-quality clinical evidence is still needed to support it. The present study discussed the efficiency-enhancing and toxicity-reducing effects and application advantages of MEHs in CRC patients during chemotherapy to provide references for the clinical promotion of MEHs.

[Keywords] medicinal and edible herbs (MEHs); colorectal cancer; chemotherapy; efficiency-enhancing and toxicity-reducing; adverse reactions

结直肠癌(CRC)是起源于结直肠的恶性肿瘤,其发病率和死亡率在我国处于增长态势^[1]。现代医学针对CRC的治疗手段日新月异,近年来虽然靶向和免疫治疗异军突起,但化学治疗(后简称化疗)仍然占据主要地位^[2]。然而在真实世界研究中,许多患者对化疗的不良反应不耐受,由此产生的剂量不足、早期停药等问题十分影响疾病的预后^[3]。多项荟萃分析表明化疗联合中草药在提高有效率、减少不良反应和改善生活质量^[4-7]方面更有优势,国内专家团队也已开展《CRC化疗期中医诊疗指南》的制定工作,拟针对CRC化疗期间中医药协同能否增效减毒的相关问题展开讨论^[8]。但临床观察提示,化疗引起的食欲减退、恶心呕吐等消化道不良反应一度限制了患者对中药的依从性,而传统汤剂不良气味口感甚至进一步加重患者食欲不振等症状。因此,化疗期间选择平和适口的方药可能更具优势^[9]。

药食同源中药(MEHs)是中国食药千年历史的产物^[10],是药性平和、口感良好的中药材的代表,《肘后备急方》《食疗本草》等众多医学典籍均对其有大量论述。如今人民大众和相关部门对于MEHs的关注度持续上升,目前已有109种中药被纳入MEHs范畴^[11],并于2021年正式进入了依法管理阶段^[12]。但长期以来,相关从业人员对MEHs存在偏见,不断弱化其作为中药材的角色,将其与食疗物质混为一谈,多用于食品加工和保健食品研发^[13],没有充分体现中医学养生康复的观念^[14]。并非一切食物都有成为“中药材”的资格,MEHs被《中华人民共和国药典》2020年版收录有其深刻内涵,虽然

现代中药药理学对MEHs药效机制的研究在持续开展^[15],但仍有待更多的专家学者为其正名。故而本文从中医临床和药理学两方面对MEHs用于CRC患者化疗期间的可行性和优势展开论述。

1 MEHs的功效与CRC化疗期中医临床治法契合

1.1 CRC化疗期间的常见证型与治法

临床辨治CRC化疗期患者立足于脾胃和大肠,多以扶正为核心,并兼以活血、调气、化湿等法。样本统计方面,陈叶青等^[16]对近40年多个数据平台相关文献的数据挖掘显示,化疗期间脾虚证为多,用药以补气药、活血药和消食药为主;王国娟等^[17]文献统计结果发现化疗后患者以脾气不足、脾虚湿蕴者最为多见;王贝贝等^[18]发现晚期CRC化疗会使中医证型从湿热下注、痰瘀毒结等实证向脾虚痰湿等虚证转变;熊小梅^[19]则发现不同的化疗方案会对患者产生不同影响,FOLFIRI方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康)常导致肠道湿热证,CAPELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)常导致寒湿困脾证,FOLFOX方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)常导致湿热蕴脾证。医家经验方面,杨宇飞教授认为CRC化疗早期应健脾和胃^[20];陈欣等^[21]认为CRC化疗后气阴同补效果更佳,杜怀棠教授则以调气兼以扶正作为CRC化疗患者的治法^[22]。此外,当患者出现肝、肺等其他脏器转移灶时,常配合使用疏肝^[23]、清肺^[24]之法。

1.2 CRC化疗不良反应的常见证型与治法

CRC的常用化疗药物有5-氟尿嘧啶、奥沙利铂、卡培他滨和伊立替康等,常见不良反应有骨髓抑制、周围神经病变、手足综合征和迟发性腹泻等消化不良

反应^[25]。临床辨治化疗后骨髓抑制立足于脾肾,多以补益为主,如魏大荣等^[26]统计发现气虚质和阳虚质患者更容易发生骨髓抑制,治以补中气、温肾阳;杨宇飞教授提出的“两阶段三步曲法”以健脾益肾法作为应对骨髓抑制的主要手段^[20];赵晓华等^[27]以益肾养血补气法治疗晚期CRC化疗后骨髓抑制收获良效。临床辨治化疗后周围神经病变立足于血络,多以活血、温阳为主,如陈婷等^[28]发现周围神经病变呈现瘀血阻络渐重,阳虚寒凝致虚的特点;许炜茹等^[29]以益气化痰法治疗化疗后周围神经病变收获良效;盛军章等^[30]的临床对比研究发现当归四逆汤比补阳还五汤和黄芪桂枝五物汤的疗效更佳。临床辨治化疗后手足综合征同样立足于血络,但更重视寒热病机,《手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识》^[31]指出常见证型有阳虚血瘀证、热毒蕴结证和血虚风燥证3类;李杰教授基于“诸湿肿满,皆属于脾”提出温阳健脾通络的核心治则^[32]。临床辨治化疗后消化道不良反应立足于脾胃和大肠,多提倡明辨寒热,如钱佳南等^[33]梳理近年中医药治疗相关消化道不良反应的临床研究后认为健脾益气 and 清热解毒是主要治法;侯红松^[34]统计发现脾肾阳虚证患者较其他证型更容易发生腹泻;唐志敏^[35]统计发现大肠湿热证患者亦占据一定比例。

1.3 MEHs的功效分类及性味归经统计 参照2020年版《中华人民共和国药典》、中国中医药出版社新世纪第4版《中药学》教材及上海科学技术出版社第2版《中药大辞典》进行统计:MEHs涉及29种功效分类,主要包括补气药11味(人参、黄芪、山药等),温里药9味(肉桂、干姜、小茴香等),理气药9味(玫瑰花、佛手、香橼等),清热药13味(马齿苋、鱼腥草、鲜芦根等);涉及11种归经,主要包括脾经50味(橘皮、茯苓、龙眼肉等),胃经51味(薤白、荷叶、鸡内金等)、大肠经20味(槐花、火麻仁、桃仁等)、肺经51味(玉竹、金银花、乌梅等)、肝经42味(枸杞子、木瓜、酸枣仁等);涉及中药的所有性味,主要包括性温42味(紫苏叶、砂仁、姜黄等)、性平33味(山药、桔梗、赤小豆等)和味甘65味(山楂、薏苡仁、蜂蜜等)、味辛40味(白芷、八角茴香、芫荽等)。结合前文论述和统计结果可知,在MEHs范畴内选药基本可以满足CRC化疗期间的用药需求。其实许多经典名方以MEHs为主药,如参苓白术散、乌梅丸、丁香柿蒂汤、当归补血汤等,故而笔者推测其临床有效性可以得到保障。MEHs的功效分类及性味归经统计网络见增强出版附加材料。

2 MEHs的抑瘤和化疗减毒实验研究

本文以“中药名+结直肠癌/不良反应名称”为关键词,在中国知网、万方和PubMed等数据库检索实验类型文献,共计筛选出60余味有抗CRC活性相关报道的中药,30余味有减轻化疗不良反应相关报道的中药。后遴选近5~10年内的代表性研究予以展示。

2.1 MEHs抗CRC活性的机制梳理 近5年的相关研究主要包括黄芪、人参、铁皮石斛和西洋参等MEHs,以体外实验居多,涉及的抗CRC生物机制主要有干预细胞周期相关蛋白、阻滞细胞周期;抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、跨膜受体蛋白(Notch)、转化生长因子(TGF)- β /Smad等信号通路来抑制肿瘤细胞增殖,诱发细胞自噬和凋亡;激活p53等信号通路诱导线粒体凋亡;调节TGF- β_1 、白细胞介素(IL)-17、IL-8等因子,改善肿瘤微环境;抑制核转录因子(NF)- κ B、环氧合酶(COX)-2、血管内皮细胞生长因子(VEGF)等表达,进而抑制血管新生;通过提高CD4⁺/CD8⁺水平,调节辅助性T淋巴(Th)细胞和调节性T细胞(Treg)分化等途径起到免疫促进作用。

近年来有许多关于MEHs中确切化合物抗肿瘤活性的报道,赵媛媛等^[36]研究发现黄芪多糖可通过降低血清TGF- β_1 和IL-17水平来抑制肿瘤细胞增殖,刘雷蕾等^[37]证实其可抑制上皮间充质转化(EMT)过程来减少肿瘤细胞转移,其他研究表明黄芪多糖还可通过干预Akt/mTOR/p70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)通路下调肿瘤细胞表面细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)的表达^[38],并能诱导CD133⁺/CD44⁺结肠癌干细胞的自噬和凋亡^[39];研究发现黄芪甲苷能干预细胞周期,通过上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、切割后活化的(cleaved)胱天蛋白酶(Caspase)-3和cleaved Caspase-9的表达,下调p21、细胞周期蛋白(Cyclin)D₁、Bcl-2表达,进而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡^[40-41]。而李强等^[42]则从介导内质网应激、抑制细胞外基质水解等角度证实了黄芪甲苷的抗肿瘤作用;此外,黄芪所含的槲皮素、异鼠李素和芒柄花黄素^[43]亦可通过下调趋化因子2(CCL2)、白细胞介素-8配体(CXCL8)、CXCL10和环加氧酶2(PTGS2)的表达来促进肿瘤凋亡。人参多糖和人参皂苷一直以来都是各门类疾病的研究热点,WANG等^[44]研究发现人参多糖能抑制IL-8分泌、Th1细胞和Treg细胞分化,进而抑制肿瘤增殖,增加5-氟尿

嘧啶(5-FU)敏感性;还有研究表明人参皂苷Rb₂^[45]和人参皂苷Rg₃^[46]分别可以通过调控TGF-β₁/Smad信号通路和NF-κB、COX-2、VEGF的表达来抑制EMT和血管新生。TAO等^[47]研究发现铁皮石斛多糖能激活p53信号通路相关的线粒体凋亡途径,而SUN等^[48]研究则表明铁皮石斛中的毛兰素具有促进巨噬细胞吞噬结肠肿瘤细胞的作用。有研究分别揭示了西洋参总皂苷和沙棘叶多糖在不杀伤正常细胞的前提下发挥阻滞肿瘤细胞周期的作用^[49-50]。

此外,一些从MEHs中提取的混合物亦可发挥抗肿瘤作用,JIN等^[51]发现马齿苋的提取物能通过调控Notch信号转导通路抑制肿瘤干细胞结节形成;HSU等^[52]发现枸杞子的类胡萝卜素提取物能诱导肿瘤细胞阻滞在G₂/M期;SHAO等^[53]发现甘草中的黄酮类化合物能通过抑制Akt/mTOR信号通路促进肿瘤细胞自噬和凋亡;LIU等^[54]发现丁香的乙醇提取物亦可抑制PI3K/Akt/mTOR通路诱发肿瘤细胞自噬和凋亡;李大宇等^[55]则发现白芷的醇提取物能通过激活MAPK通路抑制肿瘤增殖,促进机体免疫。MEHs抗CRC活性的作用机制的实验研究见增强出版附加材料。

2.2 MEHs减轻化疗不良反应的机制 近5~10年的相关研究以动物实验居多,治疗骨髓抑制的生物机制主要为抗氧化、修复炎症损伤和激活PI3K/Akt、Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)、大鼠肉瘤原癌基因(RAS)/MAPK等信号通路以恢复骨髓造血功能;治疗周围神经毒性的生物机制主要为调控炎症因子和生长信号水平,进而恢复相关神经细胞的活化与凋亡平衡;治疗腹泻的生物机制主要为抑制炎症因子和炎性通路,从而修复肠道屏障并稳定肠道微生态;手足综合征多为临床研究,未见相关实验报道。

对于骨髓抑制,相关研究主要集中于补气养血药中,齐嵘嘉^[56]发现当归多糖能激活Wnt/β-catenin信号通路,通过拮抗骨髓基质细胞成骨分化的损伤和氧化应激进而纠正细胞成骨/成脂分化的失衡,从而纠正5-FU引起的骨髓抑制;叶婷婷^[57]研究发现人参皂苷Rg₂能修复炎症损伤,改善骨髓中受损基质细胞和髓系、树突状和淋巴系的增殖和分化异常;有研究发现黄芪和当归药对能激活PI3K/Akt和RAS/MAPK信号通路,进而促进骨髓间充质干细胞的增殖,提升骨髓造血细胞增殖率^[58-59];崔运浩等^[60]发现黄芪甲苷和毛蕊异黄酮能上调骨髓干细胞Janus激酶(JAK)2/信号转导及转录活化因子(STAT)5信号通路,进而促进骨髓造血损伤的修复。

对于周围神经毒性的研究较少,KIM等^[61]发现肉桂水提取物和香豆素均能降低脊髓中IL-1β和肿瘤坏死因子(TNF)的表达水平,抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的活化;陈群伟等^[62]研究发现人参皂苷Rg₃能增加神经生长因子(NGF)的表达,减少背根神经元细胞的凋亡。

对于化疗所致的腹泻和肠损伤,宋媛媛^[63]发现乌梅水提取物能稳定伊立替康致泻大鼠的肠道菌群,提高结肠中CD4⁺/CD8⁺,降低血清TNF-α、干扰素(IFN)-γ、IL-1β水平;徐露等^[64]发现姜黄素能通过抑制IL-6/STAT3信号通路来抑制EMT进程,修复5-FU所致的肠黏膜损伤;祁新等^[65]发现铁皮石斛粗多糖能上调小肠细胞间质相关蛋白表达,下调部分炎症因子的表达,起到增加小肠绒毛长度与隐窝深度比值的作用。MEHs减轻化疗不良反应的作用机制的实验研究见增强出版附加材料。

3 MEHs与普通中药材相比的优势

3.1 MEHs具有更高的安全性和可及性 化疗作为细胞增殖抑制药物,其对患者正气的克伐较为严重,因而中医药辅助化疗时应当考虑药物毒性。《医学衷中参西录》中“用之对症,病自渐愈,即不对症,亦无他患”的描述说明MEHs的安全性古来就被人们所认可,如今国家卫生健康委员会更是要求具有食用历史和食用安全性评价证明的中药方可被考虑纳入MEHs范畴,因此其安全性值得被肯定。许多患者在足程足量化疗后仍会复发和转移,中医认为这与癌毒未尽^[66]和体质因素^[67]有关,长期加用安全性更高的MEHs来清余毒和纠体质,有利于疗效的巩固。此外,MEHs在处方开具和价格方面比传统中药材更占优势,这将有利于中药使用的普及。

3.2 MEHs使肿瘤患者依从性更好 肿瘤患者因肿瘤本身的消耗及化疗的冲击,整体状态与“虚劳”一病类似,往往存在脾胃之气薄弱,不胜药力的情况,即所谓“虚不受补”。《医学衷中参西录》中“病人服之,不但疗病,并可充饥;不但充饥,更可适口”指出MEHs在平和地发挥药效的同时,还兼具良好的口感和营养价值。其一,较好的滋味和辛散的药性能帮助患者舒缓心情,良好的精神状态不仅可提高患者的用药依从性,还能促进肿瘤的康复^[68];其二,接受化疗的CRC患者发生严重营养不良的比例相当高^[69],口服营养剂已被证明有助于增加患者对化疗的耐受性,从而能减少治疗相关的消瘦及治疗中断^[70],研究表明MEHs含有人体所必需和非必需的营养素^[71],推测其能达到治病与养病一体的效果。

4 MEHs亦应妥善使用

MEHs的临床应用并不随意,常需遵循药物四气五味进行组方^[72]。《吕氏春秋》中“大甘、大酸、大苦、大辛、大咸五者充形则生害矣”和《黄帝内经》中“阳之所生,本在五味,阴之所宫,伤在五味”等描述均揭示了五味偏嗜会对机体产生不良影响。MEHs同样秉有五味偏性,然而人们对于包括MEHs在内的一众毒性不明显或尚未发现的药物没有给予足够的重视。目前MEHs质量的控制标准多以传统性状和显微鉴定辅以简单的理化检验以及含量测定为主^[73],但MEHs成分复杂,某些药物仍有超剂量毒性报道,例如大量食用肉豆蔻会引起急性中枢神经系统疾病和抗胆碱等各类症状^[74],高剂量紫苏挥发油表现出急性致死毒性和杀虫活性^[75],张祖奇等^[76]对7种MEHs的药理作用进行分析后认为长期服用此类物质时应注意其对药物代谢酶的影响。因此,通过充分的患者教导和医患沟通,声明MEHs使用剂量的规范性,是维持配伍规则、药物疗效和用药安全性的重要环节。

5 结语

《千金方》中“夫为医者,必须先洞晓病源,知其所犯,以食治之;食疗不愈,然后命药”指出MEHs临床运用的优选性,但《类经证治本草》中“药优于伐病而不优于养生,食优于养生而不优于伐病”一说,则指出MEHs在药效方面的欠缺。在如今CRC治疗以化疗药承担主要抑瘤作用的“彪悍”局面之下,联用药性平润温和,安全性、依从性和可及性更高的MEHs可能具有更大的临床优势。本文基于总结CRC化疗期中医临床常见证候和常用治法、梳理现代中药药理学研究成果及文献统计的方法,初步认为MEHs在化疗期间能够起到可观的协同增效减毒作用。本文仅从理论层面提出新的观点,旨在为临床推广MEHs的应用尽绵薄之力,然而更高级别的证据仍有待本团队临床研究数据的更新。在当下科技水平、精准医学和转化医学飞速发展的背景下,依照《“健康中国2030”规划纲要》指示内容,将MEHs应用于CRC化疗期间的治疗模式有利于大健康体系的建设。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020

[J]. Chin Med J(Engl), 2021, 134(7): 783-791.

- [2] DONG C, DING Y, WENG S, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020 [J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 302-307.
- [3] 张翔宇,张帅,赖浩,等. 结直肠癌的治疗真实世界研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(24): 1287-1290.
- [4] LIN S, AN X, GUO Y, et al. Meta-analysis of astragalus-containing traditional Chinese medicine combined with chemotherapy for colorectal cancer: Efficacy and safety to tumor response [J]. Front Oncol, 2019, 9: 749.
- [5] TANG M, HE B, ZHAI J, et al. Oral Chinese patent medicine combined with oxaliplatin-based chemotherapy regimen for the treatment of colorectal cancer: A network Meta-analysis [J]. Integr Cancer Ther, 2021, 20: 15347354211058169.
- [6] 张士林. 口服中药结合化疗治疗结直肠癌的Meta分析[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2020.
- [7] 唐末,闫蕴孜,孙凌云,等. 口服中药联合术后辅助化疗影响早中期结直肠癌根治术后复发转移率的Meta分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(10): 47-52.
- [8] 李高彪,何斌,梁昌昊,等. 基于德尔菲法的《结直肠癌化疗期中医诊疗指南》临床问题和结局指标的收集与确定[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(4): 565-570.
- [9] ANDREYEV H J N, LALJI A, MOHAMMED K, et al. The FOCCUS study: A prospective evaluation of the frequency, severity and treatable causes of gastrointestinal symptoms during and after chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2021, 29(3): 1443-1453.
- [10] 谢果珍,唐雪阳,梁雪娟,等. 药食同源的源流内涵及定义[J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1423-1427, 1462.
- [11] 杨光,苏芳芳,陈敏. 药食同源起源与展望[J]. 中国现代中药, 2021, 23(11): 1851-1856.
- [12] 国家卫生健康委关于印发《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2021, (11): 7-9.
- [13] 胡思,王超,孙贵香,等. 大健康产业背景下药食同源资源开发的现状与对策研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(5): 815-820.
- [14] 贾慧杰. 我国药食同源的发展与应用概况分析[J]. 现代食品, 2022, 28(4): 33-35.
- [15] 邓斯琪,潘晓彦,肖梓淮,等. 基于CiteSpace的药食同源研究热点与趋势可视化分析[J]. 中国医药报, 2021, 18(31): 12-16.
- [16] 陈叶青,李晓琳,陈子睿,等. 基于数据挖掘的结直肠癌中医证型与中药应用规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 412-416.
- [17] 王国娟,余文燕. 大肠癌中医证型规律研究[J]. 中华

- 中医药杂志, 2016, 31(3): 837-840.
- [18] 王贝贝, 栗书元, 王晓强. 晚期结直肠癌围化疗期中医证型变化研究[J]. 光明中医, 2019, 34(15): 2285-2288.
- [19] 熊小梅. 159例晚期结直肠癌不同化疗方案的证型差异研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [20] 闫韶花, 许云, 孙凌云, 等. “两阶段三部曲”在结直肠癌辅助化疗期的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(10): 3640-3644.
- [21] 陈欣, 刘晓芳. 扶土消癌汤对结直肠癌手术化疗后气阴两虚证患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(11): 2341-2346.
- [22] 王静, 刘少玉, 齐文颖, 等. 杜怀棠教授“调气通腑”法治疗大肠癌经验[J]. 环球中医药, 2021, 14(1): 106-108.
- [23] 吴乐霞, 张华堂, 方灿途, 等. 中医辨治结直肠癌肝转移的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(3): 1-5.
- [24] 臧明泉, 任建琳, 靖琳, 等. 从“肺与大肠相表里”论大肠癌防治[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 42-45.
- [25] MAGUIRE R, MCCANN L, KOTRONOULAS G, et al. Real time remote symptom monitoring during chemotherapy for cancer: European multicentre randomised controlled trial (eSMART) [J]. BMJ, 2021, doi: 10.1136/bmj.n1647.
- [26] 魏大荣, 秦超, 郑邦本, 等. 中医体质在预测结直肠癌患者 mFOLFOX6 化疗所致骨髓抑制中的作用研究[J]. 河北中医, 2019, 41(8): 1185-1188.
- [27] 赵晓华, 刘桂, 温珍平. 升血汤对转移性结直肠癌化疗所致骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1321-1323.
- [28] 陈婷, 方灿途, 李陆振. 奥沙利铂致周围神经毒性中医证候、证素特点及与神经毒性分级相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(3): 498-507.
- [29] 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.
- [30] 盛军章, 李庆亮, 任志兵, 等. 当归四逆汤、补阳还五汤、黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂所致周围神经病变的临床对比研究[J]. 中医临床研究, 2015, 7(3): 18-20.
- [31] 中国中医药研究促进会肿瘤分会, 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会. 手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 595-600.
- [32] 许博文, 张潇潇, 李杰, 等. 基于“诸湿肿满, 皆属于脾”分级辨治手足综合征[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(5): 46-49.
- [33] 钱佳南, 鲍超群, 胡鸿毅. 中医药治疗结肠癌化疗相关消化道不良反应研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(6): 456-460.
- [34] 侯红松. 大肠癌 UGT1A1*28 基因多态性及中医证型特点分析对伊立替康不良反应结局的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [35] 唐志敏. 大肠癌化疗后副反应与中医辨证分型相关性研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [36] 赵媛媛, 张楠, 孙维义, 等. 黄芪多糖对裸鼠结直肠癌移植瘤的抑制作用[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(3): 375-379.
- [37] 刘雷蕾, 马淑然. 基于肠道菌群介导的炎性反应研究黄芪多糖对结肠炎相关癌症的作用[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 226-237.
- [38] CHANG H L, KUO Y H, WU L H, et al. The extracts of Astragalus membranaceus overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(7): 939-945.
- [39] 李成军, 沈光辉. 黄芪多糖通过诱导自噬作用促进结肠癌干细胞凋亡的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2274-2279.
- [40] 侯本超, 何志坚, 刘海云, 等. 黄芪甲苷对结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 144-149.
- [41] 陈攀丽, 唐建荣, 张逸强. 黄芪甲苷对人结肠癌 SW480 细胞系增殖和凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(8): 702-706.
- [42] 李强, 毛池容, 黄辉. 黄芪甲苷调节结肠癌细胞离体生长及侵袭的实验研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(19): 1703-1706.
- [43] CHU X D, ZHANG Y R, LIN Z B, et al. A network pharmacology approach for investigating the multi-target mechanisms of Huangqi in the treatment of colorectal cancer[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10(2): 681-693.
- [44] WANG C Z, HOU L, WAN J Y, et al. Ginseng berry polysaccharides on inflammation-associated colon cancer: Inhibiting T-cell differentiation, promoting apoptosis, and enhancing the effects of 5-fluorouracil [J]. J Ginseng Res, 2020, 44(2): 282-290.
- [45] DAI G, SUN B, GONG T, et al. Ginsenoside Rb2 inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by suppressing TGF- β /Smad signaling[J]. Phytomedicine, 2019, 56: 126-135.
- [46] LIU T, DUO L, DUAN P. Ginsenoside Rg₃ sensitizes colorectal cancer to radiotherapy through downregulation of proliferative and angiogenic biomarkers[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi: 10.1155/2018/1580427.
- [47] TAO S, REN Z, YANG Z, et al. Effects of Different molecular weight polysaccharides from dendrobium officinale kimura & migo on human colorectal cancer and transcriptome analysis of differentially expressed

- genes[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 704486.
- [48] SUN Y, LI G, ZHOU Q, et al. Dual targeting of cell growth and phagocytosis by erianin for human colorectal cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3301-3313.
- [49] CHANG L, ZHOU R, HE Y, et al. Total saponins from *Rhizoma Panacis Majoris* inhibit proliferation, induce cell cycle arrest and apoptosis and influence MAPK signalling pathways on the colorectal cancer cell[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 542.
- [50] 胡盼盼. 沙棘叶多糖的提取优化及对CT-26细胞增殖的影响[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(24): 159-164.
- [51] JIN H, CHEN L, WANG S, et al. *Portulaca oleracea* extract can inhibit nodule formation of colon cancer stem cells by regulating gene expression of the Notch signal transduction pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317708699.
- [52] HSU H J, HUANG R F, KAO T H, et al. Preparation of carotenoid extracts and nanoemulsions from *Lycium barbarum* L. and their effects on growth of HT-29 colon cancer cells[J]. *Nanotechnology*, 2017, 28(13): 135103.
- [53] SHAO X, CHEN X, WANG Z, et al. Diprenylated flavonoids from licorice induce death of SW480 colorectal cancer cells by promoting autophagy: Activities of lupalbigenin and 6, 8-diprenylgenistein[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115488.
- [54] LIU M, ZHAO G, ZHANG D, et al. Active fraction of clove induces apoptosis via PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy in human colorectal cancer HCT-116 cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 1363-1373.
- [55] 李大宇, 滕萍英. 白芷提取物对大肠癌荷瘤裸鼠模型抗肿瘤和免疫调节作用的研究[J]. *中医药信息*, 2019, 36(5): 8-12.
- [56] 齐嵘嘉. 1. 当归多糖逆转5-FU介导骨髓基质细胞成骨/成脂分化失衡的作用及机制研究. 2. 人参皂苷R_{g1}通过FOXO1转录因子预防D-半乳糖诱导的小鼠脂肪性肝病[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [57] 叶婷婷. 单细胞水平人参皂苷R_{g2}抗化疗致骨髓抑制效应及作用机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [58] 朱志健, 张进, 植耀锋, 等. 黄芪甲苷配伍阿魏酸对顺铂诱导损伤的骨髓间充质干细胞的保护作用[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2898-2904.
- [59] 许卓. 当归多糖联合黄芪多糖对骨髓抑制小鼠骨髓造血干细胞RAS/MAPK信号系统影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [60] 崔运浩, 初杰, 范颖, 等. 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮及其配伍对化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞JAK2/STAT5信号转导通路的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(7): 1576-1580.
- [61] KIM C, LEE J H, KIM W, et al. The suppressive effects of cinnamomi cortex and its phytochemical coumarin on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats[J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1253.
- [62] 陈群伟, 舒琦瑾, 刘清君, 等. 人参皂苷R_{g3}对大鼠奥沙利铂神经毒性的保护作用[C]. 第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集, 2015: 124-133.
- [63] 宋媛媛. 乌梅水提物对伊立替康所致腹泻的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [64] 徐露, 王嫻, 王宣瓔, 等. 姜黄素介导IL-6/STAT3信号通路修复结肠癌5-FU化疗引起的肠黏膜损伤[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 670-677.
- [65] 祁新, 戴天焜, 周丽免, 等. 铁皮石斛粗多糖预防化疗性肠道黏膜炎作用的研究[J]. *云南农业大学学报: 自然科学*, 2021, 36(4): 676-683.
- [66] 林怡, 陶丽. 结直肠癌转移的中医理论构想[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(2): 6-9.
- [67] 秦静波, 李竹青, 孟翔鹤, 等. 大健康背景下中医体质学在恶性肿瘤防治中应用的思考[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(9): 818-823.
- [68] 高宇, 马云飞, 陈宇晗, 等. 基于癌毒学说论肿瘤经验[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(12): 42-45.
- [69] ATTAR A, MALKA D, SABATÉ J M, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: An AGEO prospective cross-sectional multicenter study[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(4): 535-542.
- [70] LIN J X, CHEN X W, CHEN Z H, et al. A multidisciplinary team approach for nutritional interventions conducted by specialist nurses in patients with advanced colorectal cancer undergoing chemotherapy: A clinical trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26): e7373.
- [71] 肖吉祥, 周杨升, 田鑫清, 等. “健脾”类药食同源中药现状及产业前瞻[J]. *现代食品*, 2021, 27(18): 44-49.
- [72] 邢蓓蓓, 程海波, 沈卫星. 药食同源中药在肿瘤预防中的应用探讨[J]. *四川中医*, 2018, 36(2): 46-48.
- [73] 石镇港, 姜德建. 药食同源中药安全性研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(6): 772-777.
- [74] 马可, 南星梅, 赵婧, 等. 肉豆蔻的药理和毒理作用研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 218-224.
- [75] 钟萍, 汪镇朝, 刘英孟, 等. 紫苏叶挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 215-225.
- [76] 张祖奇, 张光晨, 阮盼盼, 等. 药食两用物质效用成分对人孕烷X受体的激活效应及细胞增殖抑制筛选[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 42-51.

[责任编辑 张丰丰]