DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.029

半夏泻心汤防治结直肠癌的研究进展

张格[1],周平生[1,2],张庆玲[1],易剑峰[3],程仕萍[1,4]
(1.江西中医药大学研究生院,江西 南昌 330004;2.江西中医药大学国际教育学院,江西 南昌 330004;
3.江西中医药大学药学院,江西 南昌 330004;4.江西中医药大学附属医院,江西 南昌 330006)

摘要:结直肠癌是消化道常见恶性肿瘤,具有高发病率和高病死率,现有西医疗法一定程度上能够延长患者生存期,但面临着复发率高、耐药性强、药物不良反应大等挑战,不能完全满足患者整体需求。医圣张仲景所创的半夏泻心汤是治疗寒热错杂之痞证的经典名方,现代临床上常用于防治结直肠癌。大量研究发现半夏泻心汤前期可以治疗癌前病变,通过抑制炎症反应,调控多种信号通路,改善肠道菌群失调,有效治疗溃疡性结肠炎和结直肠腺瘤,阻断癌前病变转化的进程,降低结直肠癌的发病率;中期可以协同化疗减毒,减轻化疗所致的延迟性腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、周围神经病变和口腔溃疡不良反应,缓解肠道损伤,提高骨髓造血机能,缓解化疗引起的疼痛,辅助化疗顺利进行,提高整体疗效;后期可以抑制复发转移,通过调控蛋白表达,促进结直肠癌细胞凋亡,多途径诱导铁死亡抑制细胞增殖迁移,从而降低结直肠癌转移率和复发率,广泛用于疾病的全程治疗。通过检索文献,对半夏泻心汤防治结直肠癌的相关研究进展进行综述,包括理论基础、药效物质基础和防治应用等多方面的研究,并针对目前研究提出了不足与改进措施,以期为今后防治结直肠癌的新药研发和临床应用提供新思路。

关键词:结直肠癌;半夏泻心汤;癌前病变;溃疡性结肠炎;不良反应
中图分类号:R289.5;R273 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0152-08

Research Progress in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer in Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤)

ZHANG Ge[1],ZHOU Pingsheng[1,2],ZHANG Qingling[1],Yi Jianfeng[3],CHENG Shiping[1,4]
(1. Graduate School of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
2. International Education College of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
3. Pharmacy School of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
4. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330006,Jiangxi,China)

Abstract:Colorectal cancer is a common malignant tumor of the digestive tract with high incidence and mortality,and the existing treatment methods can prolong the survival of the patients to a certain extent,but it faces challenges such as high recurrence rate,strong drug resistance and serious adverse reactions,which cannot fully meet the overall needs of patients. Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) created by the medical saint ZHANG Zhongjing is a classic prescription for the treatment of cold and heat syndrome,and is often used for the prevention and treatment of colorectal cancer in modern clinical practice. A large number of studies have found that Banxia Xiexin Decoction can treat precancerous lesions in the early stage,by inhibiting inflammatory response,regulating a variety of signaling pathways,improving intestinal flora dysbiosis,effectively treating ulcerative colitis and colorectal adenoma,blocking the process of precancerous lesion transformation,and reducing the incidence of colorectal cancer. In the medium term,it can be combined with chemotherapy to reduce the adverse reactions of delayed diarrhea,nausea and vomiting,bone marrow suppression,peripheral neuropathy and oral ulcers caused by chemotherapy,alleviate intestinal injury,improve bone marrow hematopoietic function and relieve pain caused by chemotherapy,and adjuvant chemotherapy can be carried out smoothly to improve the overall efficacy. In the later stage,it can inhibit recurrence and metastasis,promote colorectal cancer cell apoptosis by regulating protein expression,and induce ferroptosis to inhibit cell proliferation and migration through multiple pathways,thereby reducing the rate of colorectal cancer metastasis and recurrence,and is widely used in the whole treatment of the disease. This article reviewed the relevant research progress on the prevention and treatment of colorectal cancer using Banxia

基金项目:国家自然科学基金项目(82060739);江西省自然科学基金面上项目(20242BAB25560);江西省中医药中青年骨干人才项目(赣中医药科教字〔2022〕7号)
作者简介:张格(2001-),女,湖南岳阳人,硕士在读,研究方向:经方防治肿瘤疾病。
通讯作者:周平生(1981-),男,江西吉安人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:《伤寒杂病论》经方临床与基础研究。E-mail:20052040@jxutcm.edu.cn。

Xiexin Decoction through literature retrieval, including theoretical foundations, pharmacological basis and various aspects of prevention and treatment applications. It also addressed the shortcomings and improvement measures of current research, aiming to provide new ideas for the development of new drugs and clinical applications for the prevention and treatment of colorectal cancer in the future.

Keywords: colorectal cancer; Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤); precancerous lesions; ulcerative colitis; adverse reactions

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第3大最常见的癌症,也是导致癌症相关死亡的第2大原因,约占全球癌症发病率和病死率的10%[1-2],且发病率呈现逐年上升的趋势,预计2035年全球结直肠癌患者将新增2500万[3]。目前手术治疗是大多数患者的首选方案,术后联合化疗、放疗和靶向治疗等辅助疗法,尽管目前手术切除和放疗、化疗、靶向治疗CRC确有疗效,但伴随着延迟性腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、神经毒性和口腔黏膜炎等不良反应,严重降低CRC患者的生活质量,甚至加重了患者的痛苦[4-5]。因而寻找新的更为安全有效药物预防和治疗CRC,减轻化疗带来的不良反应,降低术后复发率和转移率成为当前面临的医学挑战。中医药在CRC的治疗过程中具有疗效显著、不良反应少、简便价廉等明显优势,仲景名方半夏泻心汤原为治疗寒热错杂之痞证而设,由半夏、黄连、黄芩、干姜、人参、大枣和炙甘草组成,具有寒热平调、消痞散结、畅达气机的功效,近年来大量的现代研究证实了此方是结直肠癌综合防治的重要武器,已取得长足进步[6]。本文将论述半夏泻心汤治疗结直肠癌的方证基础和药效基础,从疾病防治的前、中、后期3个阶段,深入阐述半夏泻心汤防治结直肠癌的研究进展,旨在为结直肠癌的临床防治提供新的思路及方法。

1 方证基础

在中医古籍中,并未载"结直肠癌"这一现代病名,但根据其腹部痞满、便血、下利、里急后重等症状,可归属于"肠覃""肠癖""肠风""脏毒""锁肛痔"等病范畴。《灵枢·水胀》中提到:"肠覃何如?……寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内著,恶气乃起,息肉乃生。"中医学认为该病多属本虚标实、寒热错杂,体虚之人因长期嗜食肥甘厚味,酿生湿热,邪气乘虚侵入壅滞肠道,灼伤血络,湿热瘀毒等病理因素互相胶结;久病则耗伤中焦之气,脾胃升降失司,气机凝滞不通,进一步加重痰瘀积聚,使得肠道功能受损,治疗原则应以扶正祛邪、祛瘀解毒、健脾和胃为根本。

半夏泻心汤最早记载于东汉张仲景的《伤寒杂病论》[7],其独特之处在于寒温并用、辛开苦降、补泻兼施的配伍法则,精准对应了结直肠癌"湿热瘀毒蕴结、脾胃气机逆乱"的核心病机。方中以半夏、干姜辛温散结,化痰消痞,辛开气机以解肠道壅滞,同时制约芩、连苦寒之性,防其伤胃;黄芩、黄连苦寒降泄,直折肠道湿热,清解血分热毒,契合"湿热蕴结"之标实;人参、大枣、甘草甘温补中,益气健脾,补"脾胃虚损"之本,扶正祛邪,诸药相伍,使寒去热清,痞消结散,升降复常,是主治寒热错杂之痞证的代表方,常用来治疗痞满、下利、腹痛等胃肠道疾病,也是防治CRC的常用方[8-10]。后世在《伤寒杂病论》所记载的基础上进一步创新,依据病情需要加减化裁,明显扩展了其使用范围。《类证治裁》记载:"积聚初起,宜理气化痰:久则扶正祛邪……若寒热错杂,可仿半夏泻心汤法,"积聚(类似肿瘤)治疗寒热错杂证可以借鉴半夏泻心汤思路,调和脾胃以助攻邪。国医大师王庆国认为[11]"半夏泻心汤是治疗脾胃病证通用方,临床中紧扣'寒热错杂'的病机和'心下痞'的主证,随证加减化裁得当,兼顾方证对应与病证结合,效如桴鼓,"张锡纯也主张"凡胃气不和、寒热错杂之痞满、吐利,皆可加减用之,"为灵活运用半夏泻心汤治疗CRC奠定了基础。

2 药效基础

近年来,药理学与药物化学的进步一定程度上有力推动了中药有效成分研究的发展,研究表明[12] BXD的入血成分主要含有黄酮类、生物碱类、皂苷类、酸类和酚类等,通过TCMSP数据库筛选得到半夏泻心汤中有黄芩苷、黄芩素、小檗碱、人参皂苷、β-谷甾醇等活性成分,其有效成分对防治CRC及缓解CRC临床症状作用显著。现代药理研究发现,BXD中的黄酮类,如来自黄芩的黄芩苷、黄芩素可以通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine-protein kinase, AKT)/糖原合成激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)通路发挥作用,干预血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,抑制血管生成从而阻断结直肠癌细胞侵袭转移,具有抑制细胞增殖、诱导细胞死亡、抑制细胞侵袭转移和调节肿瘤微环境等作用,对CRC具有治疗效果[13]。BXD含有丰富的生物碱类成分,小檗碱通过分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等多条信号通路,调节肿瘤细胞周期、抗血管生成、优化肠道微生物群和抗氧化途径以实现对结直肠癌的抑制作用[14]。人参皂苷是人参治疗CRC的主要皂苷类活性成分之一,多种皂苷类成分共同作用可降低基质金属蛋白酶9(matrix metallo proteinase-9, MMP-9)的表达量,升高G0/G1期细胞比例,降低S期、G2/M期细胞比例,进而抑制SW480细胞增殖、迁移和侵袭,同时提高磷酸化c-Jun氨基末端激酶(phosphorylated c-Jun N-terminal kinase, P-JNK)的表达,激活内质网,上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)的表达,并下调B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,最终诱导CT26细胞凋亡[15]。β-谷甾醇是半夏的主要活性成分,通过促进细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、抑制癌细胞的迁移与侵袭、介导免疫应答、调节氧化应激及抑制癌细胞的多药耐药性等多方面发挥抗肿瘤效果[16]。研究发现β-谷甾醇通过下调淋巴样增强因子结合蛋白1(lymphoid enhancer-binding factor 1, LEF-1)基因的表达,进而调控Wnt/β-catenin信号通路,有效抑制人结肠癌细胞的增殖与迁移;同时还能上调肿瘤蛋白53(tumor protein 5, p53)以抑制NF-κB/p50依赖的乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance

protein,BCRP)的表达,改善了结直肠癌化疗药物的耐药性,提高了化疗疗效[17-18]。综上,BXD中活性成分具有抗肿瘤、抗氧化、抑制凋亡、调节免疫等多种药理作用,可干预炎症反应、氧化应激、自噬、线粒体损伤和细胞凋亡等,改善肠道损伤以防治结直肠癌。

表1 半夏泻心汤防治结直肠癌的有效成分

有效成分	来源	作用机制
黄芩素、黄芩苷	黄芩	抑制PI3K/AKT/GSK-3β通路发挥作用,干预VEGF的表达,抑制血管生成
小檗碱	黄连	调控MPK/ERK、NF-κB和EGFR等多条信号通路
人参皂苷	人参	调整各周期细胞比例,降低MMP-9和Bcl-2的表达,上调P-JNK和Bax的表达
β-谷甾醇	半夏	抑制LEF-1基因的表达,阻断Wnt/β-catenin信号通路;上调p53抑制BCRP的表达

3 防治应用

3.1 前期治疗癌前病变

肿瘤的发生发展与癌前病变关系密切,CRC癌前病变包括炎症性肠病和结直肠腺瘤(Colorectal adenoma,CRA)两大类。炎症性肠病是一类难以治愈的慢性、进展性、终身性疾病,其中溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis,UC)作为重要的危险因素,通过"慢性炎性反应-低度异型增生-高度异型增生-癌"的序列演进过程发展成为CRC。结直肠腺瘤是一种起源于结直肠黏膜腺上皮的良性肿瘤,通过增生性息肉-管状腺瘤-早期癌-浸润癌(腺癌)这一经典途径转化为CRC。许多研究表明癌前病变是促发结直肠癌的重要危险因素,中医以其特有的治未病理论为指导,利用半夏泻心汤治疗癌前病变,特别是在治疗溃疡性结肠炎和结直肠腺瘤方面取得了较好疗效,以达到防止CRC发生的目的。

3.1.1 *溃疡性结肠炎* 溃疡性结肠炎是一种表现为炎细胞浸润、结直肠腺体糜烂破坏的慢性非可控性炎性肠病,结直肠组织在这种持续性的炎性微环境刺激下,上皮细胞可能发生癌变,据统计UC患者患CRC的风险比正常人高约1.7倍[19],其结直肠癌的发病率明显高于常人,严重影响着癌变的进程与转归。因此,早期治疗UC可以阻断UC"炎-癌转化"的进程,从而降低CRC的发病率。目前溃疡性结肠炎主要使用硫唑嘌呤或甲氨蝶呤等免疫抑制剂进行治疗,但这些药物容易产生不良反应,例如类固醇依赖和严重感染[20],迫切需要寻找更好治疗方法,而半夏泻心汤在治疗UC及预防UC炎癌转化方面有独到的优势。目前有许多半夏泻心汤参与治疗溃疡性结肠炎的临床观察性研究,这些研究均指出半夏泻心汤可以有效治疗溃疡性结肠炎,具有降低CRC的发病率和病死率、改善相对预后的潜在益处。

在临床应用方面,张博[21]选取86例慢性溃疡性结肠炎患者,根据就诊编号分为对照组和研究组各43例,对照组采用西药灌肠方式治疗,研究组采用在此基础上联合半夏泻心汤加减方治疗。结果显示采用半夏泻心汤加减方联合西药灌肠方式进行治疗总有效率更佳,可以明显提高临床疗效,缓解患者临床症状,降低患者不良反应发生率,优势显著。魏振兴等[22]将118例溃疡性结肠炎患者随机平均分为对照组与观察组,对照组实施常规西医治疗,观察组采用西医疗法联合半夏泻心汤治疗。与对照组相比,观察组抗炎因子白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)的水平更高,白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、粪便钙卫蛋白(fecal calprotectin protein,FCP)、人S100钙结合蛋白A12(S100 calcium-binding protein A12,S100A12)的水平较低,可以得知半夏泻心汤能调节炎症因子,抑制炎症反应,使疾病症状得到明显改善。

在动物实验方面,LUO Y T等[23]通过给雄性C57BL/6小鼠注射葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS),建立UC实验模型,观察小鼠体质量、疾病活动指数评分、结肠长度以及脾脏和胸腺指数等,探究BXD对UC小鼠的治疗作用。结果发现,BXD可减轻UC小鼠的结肠损伤和炎症反应,同时恢复肠道屏障功能,BXD对溃疡性结肠炎有显著治疗效果。JI W等研究发现[24]半夏泻心汤能够降低DSS组小鼠白细胞介素-8(interleukin-8,IL-8)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、IL-1β和TNF-α的血清炎性指标水平,显著改善了上皮隐窝丢失、黏膜屏障破坏和炎症细胞浸润等病理变化,有效治疗UC从而阻延结肠炎癌转化。同时BXD能抑制UC小鼠中的蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)通路激活,显著降低AKT、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B,p-AKT)、核因子抑制蛋白α(NFκB inhibitor α,IκBα)、磷酸化核因子抑制蛋白α(phosphorylated NFκB inhibitor α,p-IκBα)、ERK、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase,p-ERK)、核因子κB p65(NF-κB p65)等蛋白表达水平,以此来维持炎症的均衡状态,减轻UC小鼠的结肠损伤,进一步实现对UC的有效治疗。

上述研究表明,半夏泻心汤在临床上可以通过抑制炎症反应,有效治疗溃疡性结肠炎,并阻止肠道组织进一步癌变。药理研究表明半夏泻心汤主要是通过调节IL-8、IL-6、IL-1β等细胞炎症因子,调控MAPK/AKT等相关信号通路,减轻炎症反应,有效改善UC病理变化。因此半夏泻心汤在前期治疗溃疡性结肠炎这一癌前病变效果显著,国内外研究者通过结局性评价和药理药效学研究,针对其抑制炎症反应的效果,阐明了干预癌前病变的作用机制,最终达到阻断癌前病变转化的目的。

3.1.2 *结直肠腺瘤* 结直肠腺瘤又称大肠腺瘤,指突出大肠黏膜并向大肠腔内长出的一种赘生物,若不加以干预,在多种因素的刺激下可能诱发癌变。据统计数据显示,80%~90%的结直肠癌是结直肠腺瘤历经长达10~15年的复杂演变过程而来[25],因此提前治疗CRA可以截断癌变的过程,从而预防CRC。目前CRA患者治疗以结肠镜下黏膜切除术和内镜下黏膜剥离术为主,术后缺乏有效防治药物,患者复发率较高,大约37%~60%患者在术后1~5年内再次发病[26],如何防止术后复发和根治疾病成为重大难题。中医临床表明,CRA患者以湿热蕴结证和痰瘀互结证多见[27],痰瘀互结证腺瘤患者癌变风险、炎症水平较湿热蕴结证高。国医大师王晞星[28]认为结直肠腺瘤是痰、湿、瘀阻滞气机的病理产物,复杂的病理因素以及本虚标实的病机与半夏泻心汤主治功效相似,一旦出现呕

吐、腹胀和腹泻等临床症状即可选择半夏泻心汤为主方。

现代药理研究证明,NOD样受体蛋白3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3,NLRP3)炎症小体及其下游炎症因子胱天蛋白酶-1(cysteine-dependent aspartate-specific protease-1,Caspase-1)、IL-1β、白细胞介素-18(Interleukin-18,IL-18)参与了腺瘤的发生发展以及癌变的过程[29]。赵卓等[30]发现半夏泻心汤能够降低结直肠组织内的NLRP3炎症小体水平,调控NLRP3/Caspase-1通路表达,抑制下游细胞焦亡,进而缓解肠道炎症反应,预防肠道腺瘤及癌前病变转化为CRC。此外,CRA与肠道微生物关系密不可分,常伴随着肠道菌群的改变,而BXD中主要活性成分小檗碱可以重塑肠道菌群。SHIHAI YAN等[31]利用嘧氧基甲烷/葡聚糖硫酸钠(azoxymethane/dextran sulfate sodium,AOM/DSS)诱导小鼠结肠炎相关癌症模型,探讨小檗碱对小鼠肠道菌群的影响及其重塑肠道菌群以改善短链脂肪酸代谢的能力,结果显示小檗碱可以调整肠道有益菌群和致病菌的相对含量,调节短链脂肪酸代谢,抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)/磷酸化核因子κB(phosphorylated nuclear factor-κB,p-NF-κB)/IL-6/磷酸化信号传导及转录激活子3(phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3,p-STAT3)通路的激活,改善肠道微生物群失调,减轻结肠炎相关癌症的发生;杨庆万等[32]采用自发形成CRA的$APC^{min/+}$小鼠,给予不同剂量小檗碱治疗,通过非靶向代谢组学发现小檗碱还可以$APC^{min/+}$小鼠调控肠道精氨酸合成途径的血清代谢物的水平与关键基因表达水平,从而降低结直肠腺瘤复发的风险。

综上所述,半夏泻心汤可以降低NLRP3炎症小体通路表达,缓解肠道炎症反应;干预TLR4/p-NF-κB/IL-6/p-STAT3等炎症与氧化应激相关通路,改善肠道菌群失调;调节精氨酸的合成代谢与血清代谢物水平等防止结直肠腺瘤形成和复发,从而发挥抑制癌变的作用。因此半夏泻心汤对前期治疗结直肠腺瘤这一癌前病变,从而预防结直肠癌至关重要。

3.2 中期协同化疗减毒

化疗是CRC患者综合疗法中的重要手段之一,目前CRC患者常用的化疗药物有伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨等,此类药物不良反应严重,如延迟性腹泻、恶心呕吐、骨髓抑制、神经毒性和口腔黏膜炎等,长期应用易发生耐药情况,甚至部分患者由于术后体质虚弱和化疗相关的不良反应而拒绝接受化疗或退出化疗,整体化疗效果欠佳。因此,如何降低化疗的毒性也是治疗的重点。目前研究发现[33-34],半夏泻心汤在与传统化疗药物联合使用时具有极好的支持作用,可以防止和缓解化疗药物的不良反应,增强临床疗效,从而改善患者的症状,提高生活质量并延长生存期。

3.2.1 *延迟性腹泻* 伊立替康(irinotecan hydrochloride,CPT-11)是晚期或转移性结直肠癌的一线化疗药物[35],由CPT-11治疗引发迟发性腹泻通常发生在化疗后的24 h后,发生率高达80%,超过40%的患者患有Ⅲ级和Ⅳ级迟发性腹泻,其化疗方案只能提前终止[36]。半夏泻心汤已在早期临床观察中被证明可以预防迟发性腹泻,花宝金教授[37]运用半夏泻心汤加减治疗128例消化道恶性肿瘤化疗患者,统计数据显示除了3例患者效果不佳,其余125例均能消除化疗引起的消化道反应,患者胃肠道得到了有效调整和保护,使化疗得以顺利进行。

SHI J W等[38]利用CPT-11诱导腹泻模型的小鼠,通过超高效液相色谱-电喷雾电离串联质谱法(UPLC-ESI-MS/MS)测量接受BXD不同中药组合成分治疗的小鼠的7-乙基-10-羟基喜树碱(7-ethyl-10-hydroxycamptothecin,SN-38,CPT-11代谢产物)水平,探讨BXD的主要草药成分与小鼠模型系统中对CPT-11诱导的肠道毒性的保护相关。结果显示苦寒与补益组成分(黄连、黄芩、炙甘草、人参、大枣)可以降低肠道SN-38水平并减轻肠道黏膜损伤,预防CPT-11诱导的小鼠腹泻。BXD还可以下调模型大鼠肠道组织TNF-α、IL-1β和IL-6水平,通过抑制TLR4/NF-κB通路的激活对CPT-11引起的迟发性腹泻具有治疗作用[39]。此外,半夏泻心汤还可以缓解和控制大鼠的腹泻症状,其中的主要活性成分黄芩素对花生四烯酸15-脂氧合酶(arachidonate 15-lipoxygenase,ALOX15)的表达具有抑制作用,减轻ALOX15介导的铁死亡的抑制作用,从而缓解CPT-11介导的肠道损伤[40]。研究表明,半夏泻心汤可以有效缓解中期化疗治疗引起的延迟性腹泻不良反应,其作用机制主要是降低肠道内CPT-11的活性代谢产物水平,减轻肠道黏膜损伤;下调肠道组织中TNF-α、IL-1β和IL-6等炎症因子水平,抑制TLR4/NF-κB通路激活;活性成分黄芩素减轻ALOX15介导的铁死亡的抑制作用,缓解肠道损伤。

3.2.2 *恶心呕吐* 消化道不良反应主要包括恶心、呕吐、食欲不振等,是接受化疗或放疗的癌症患者最为常见的症状,发生率高达77.5%~97.4%[41]。奥沙利铂是结直肠癌化疗的常用铂类抗癌药物,其所导致的恶心、呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting,CINV)不仅使患者饮食摄入量减少、营养不良,还严重影响了临床治疗效果和患者的生活质量[42]。美国国家综合癌症网络推荐使用5-羟色胺3(5-hydroxytryptamine receptor 3,5-HT3)受体拮抗剂和地塞米松控制化疗引起的恶心、呕吐,但由于奥沙利铂致吐性较强,使用止吐药物后CINV发生率仍较高[43]。半夏泻心汤被后世称为"呕方之祖",在降逆止呕方面有着明显效果。大量的临床研究随机对照试验发现单用半夏泻心汤或者联合其他方法在缓解肿瘤化疗患者的恶心、呕吐方面更优。例如,使用BXD联合四君子汤用于辅助化疗可减轻化疗药物所致的恶心、呕吐、厌食等消化道反应症状[44];通过西医联合半夏泻心汤治疗的患者恶心呕吐的情况均少于仅采用西医常规治疗患者[45]。半夏泻心汤寒热同调、化痰消痞,与结直肠癌患者化疗后的病机一致,能够有效缓解化疗后恶心呕吐。然而半夏泻心汤治疗CINV的作用机制尚不明确,可能与BXD调节5-羟色胺(5-hydroxytryptamine receptor,5-HT)、P物质、血管活性肽、胃泌素等与CINV发病相关物质的含量以及机体免疫功能这一作用机制相关[46]。所以,半夏泻心汤可以缓解中期化疗引起的恶心呕吐。

3.2.3 *骨髓抑制* 骨髓抑制是指骨髓活性降低导致红细胞、中性粒细胞、血小板和白细胞的数量减少,当骨髓功能低于正常水平时,患者可能出现神疲乏力、自汗、出血等症状,增加了感染的风险,不利于疾病的恢复。相关研究报道,直肠癌新辅

助放化疗期间Ⅲ级以上骨髓抑制发生率可达60%[47]。赵国华等[48]以半夏泻心汤加减治疗26例食管癌患者,结果疗程完成率达96%,化疗期间血红蛋白≥90 g/L,白细胞≥3.0×10^9/L,红细胞≤3.00×10^{12}/L,生存质量明显优于单纯化疗者,有效地提高了患者的骨髓造血机能。据研究发现[49]和胃颗粒(HWKL,半夏泻心汤改良衍生的现代产品)给药显著减轻了环磷酰胺(cyclophosphamide,CTX)诱导的毒性。与对照组相比,HWKL给药以剂量依赖性方式逆转了CTX小鼠的体质量下降,小鼠谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性显著恢复,同时丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量降低20.7%($P<0.05$)。结果表明,HWKL可通过下调氧化应激水平显著降低CTX诱导的骨髓抑制,对骨髓抑制具有显著保护作用,可以有效促进骨髓抑制小鼠骨髓造血功能的恢复。所以,半夏泻心汤可以下调氧化应激水平提高骨髓造血机能,减少中期化疗引发的骨髓抑制。

3.2.4 周围神经病变 周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy,CIPN)是应用奥沙利铂化疗药物出现的常见严重不良反应,大约30%~40%接受神经毒性化疗的患者会发展为CIPN[50],中度至重度CIPN会显著降低癌症患者的生活质量和生理功能。周围神经病变的临床症状表现为手足呈手套-袜子状麻木、神经病理性疼痛、触觉异常甚至丧失,冷诱导的感觉障碍[51],均有手足麻木、感觉障碍等症状,中医认为属"痹证"、"血痹"的范畴。陈善明等发现在化疗间歇期服用半夏泻心汤后可降低化疗引起的不良反应,半夏泻心汤联合mFOLFOX6化疗组患者的生存质量较单纯化疗组明显提高,在Ⅰ~Ⅱ、Ⅲ~Ⅳ度白细胞下降和Ⅰ~Ⅱ、Ⅲ~Ⅳ度外周神经毒性发生率方面也更有优势,可以增强外周血T淋巴亚群($CD3^+$、$CD4^+$)比例,提高患者的免疫功能,增强患者对化疗的耐受性,有效减少或预防后期复发[52]。因此,半夏泻心汤可以有效降低周围神经病变的发生率,辅助中期化疗的顺利进行。

3.2.5 口腔黏膜炎 口腔黏膜炎相当于中医的"口疮",以口腔糜烂、肿胀、吞咽困难、进食减少等局部症状为主要临床表现,具有反复性和自限性,迁延难愈。大量研究表明高达80%的接受大剂量化疗的患者会出现这种并发症[53],发作时口腔局部疼痛症状明显,影响进食,患者难以忍受,长期将导致摄入减少,出现体质量下降、营养不良等情况,严重地影响患者的生活质量,大大降低肿瘤治疗方案的完成率。Toru Aoyama教授进行了一项双盲试验,选取93例出现化疗性口腔黏膜炎的CRC患者,随机给予TJ-14(Hangeshashinto,属于日本汉方,与半夏泻心汤的药物组成相同)或安慰剂,观察是否能够预防和控制CRC患者由于化疗引起的口腔黏膜炎,结果表明,半夏泻心汤可以降低前列腺素E_2(prostaglandin E_2,PGE_2)的水平并影响环氧合酶(cyclooxygenase,COX)活性,联合化疗在降低CRC患者化疗引起的口腔黏膜炎严重程度级别(≥2)和缩短持续时间方面疗效明显[54-55]。王怡丁等发现甘草泻心汤(药物组成与半夏泻心汤相同)加味对寒热错杂型化疗性口腔黏膜炎疗效显著,明显缓解了患者的中医症状,降低口腔黏膜炎分级,并明显改善了患者的口腔黏膜疼痛,降低IL-6水平,同时也改善了患者的生活质量[56]。所以半夏泻心汤在临床上可以显著缓解口腔黏膜炎,减少中期化疗引发的不良反应。

3.3 后期抑制复发转移

由于结直肠癌患者前期往往表现为间歇性腹痛、排便习惯改变等非特异性症状,肠镜普查率也相对低下,多数患者确诊已是中晚期阶段,错过了切除病灶的最佳时机,即使行根治术也易复发和转移,严重威胁着患者的生存质量,抑制结直肠癌的复发转移成为患者预后的关键性因素,而半夏泻心汤在临床治疗和基础研究上均显示出极佳的作用效果。

在临床治疗方面,半夏泻心汤是结直肠癌复发转移的常用经方。孙志刚将96例结肠癌患者随机分为对照组45例与观察组51例,对照组采用常规化疗治疗,观察组采用半夏泻心汤治疗,治疗3月并进行随访,结果显示观察组复发率较对照组下降13.6%($P<0.05$),大大降低CRC患者的复发率[57]。肝转移作为结直肠癌的常见转移症状,王晞星教授应用补中益气汤合半夏泻心汤加减方进行治疗,取其辛开苦降、甘温调补、扶正祛邪之功,患者规律服用中药,未明显改变治疗原则,未行特殊西医治疗,疗后两年余未见复发[58]。由此可知,半夏泻心汤在临床上对于CRC的复发转移疗效确切。

在病理机制方面,半夏泻心汤通过细胞凋亡和铁死亡可以抑制结直肠癌细胞增殖,阻断细胞周期,有效发挥抗结直肠癌复发转移的作用。凋亡机制障碍是肠道组织癌变的主要分子机制,可导致细胞增殖出现紊乱,从而促进肿瘤发生发展。BXD以细胞凋亡为靶点,其主要活性成分槲皮素、山柰酚、柚皮素、甘草查尔酮A通过作用于前列腺素内过氧化合物合酶(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPARG)、蛋白激酶Bα(AKT serine,AKT1)、BAX等靶标,调控P53、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)、神经营养因子等信号通路防治结直肠癌[59]。研究表明,不同浓度的BXD使Bax、胱天蛋白酶-3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3,Caspase-3)、胱天蛋白酶-9(cysteine-dependent aspartate-specific protease-9,Caspase-9)的蛋白表达升高,还可以降低肿瘤组织中核因子E2相关因子(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2,Nrf2)和血红素氧合酶-1(Heme Oxygenase-1,HO-1)的蛋白表达,并增加MAPK/NF-κB通路水平,促进细胞凋亡[60],在多种基因的协同作用下,BXD诱导细胞凋亡抑制CRC复发和转移。WANG等通过体内和体外实验发现BXD能够通过靶向磷酸肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶点(mechanistic target of rapamycin,mTOR)信号通路促进铁蛋白自噬,降低PI3K、AKT和mTOR的磷酸化水平,导致细胞内Fe^{2+}积累、活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生增加,诱导铁死亡抑制SW480细胞和HCT116细胞增殖,最终抑制CRC复发和转移[61]。

综上可知,运用半夏泻心汤抑制CRC复发转移在临床疗效中表现出极大优势,能够有效降低肿瘤复发率,延长常见肝转移患者的生存期;在西医病理机制研究中也取得了相当显著成果,半夏泻心汤通过多途径诱导细胞凋亡和铁死亡,从而达到抑制肿瘤复发和转移的作用,这为半夏泻心汤抑制CRC复发转移提供了新的靶点和策略。

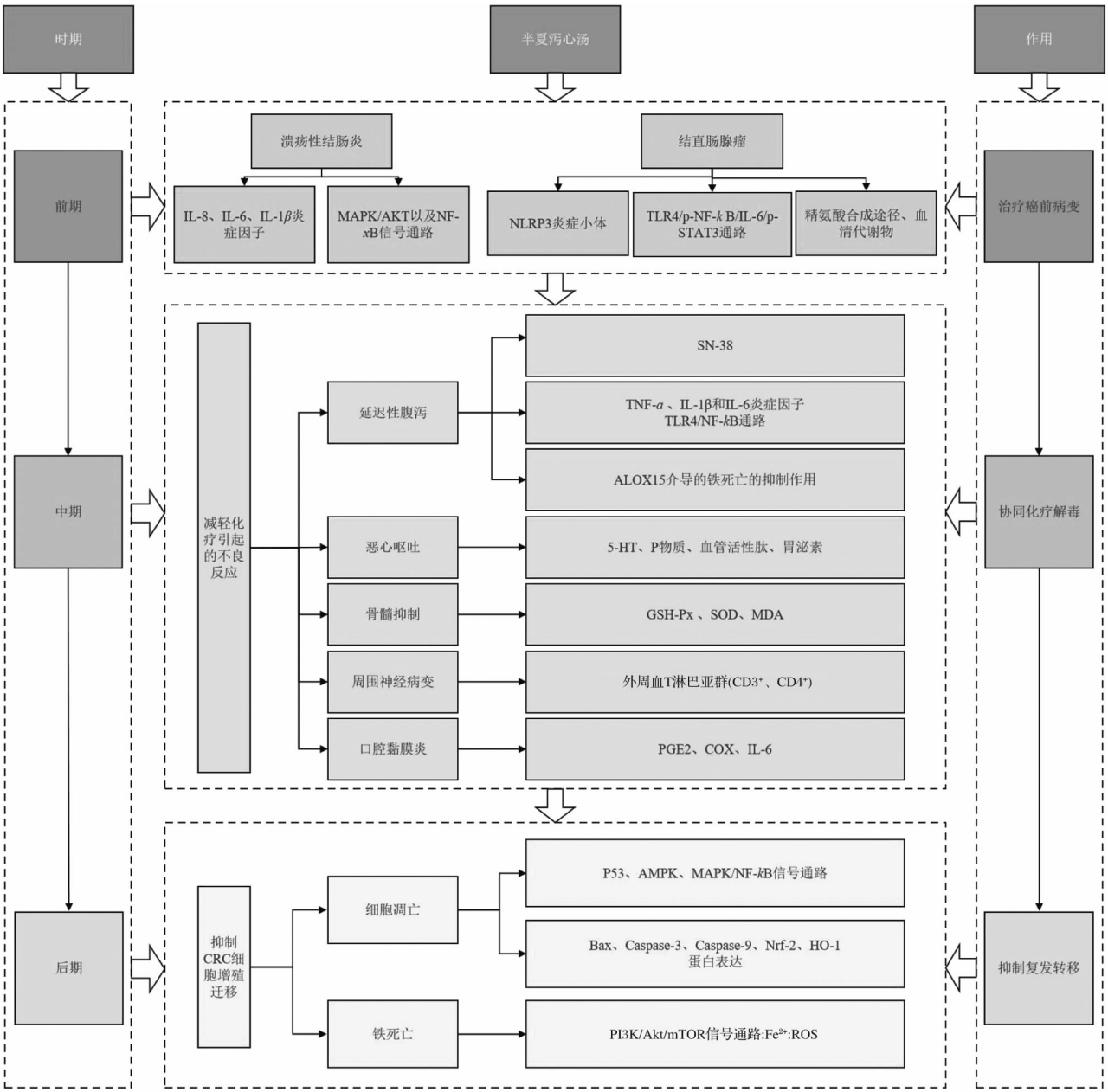


图1 半夏泻心汤防治结直肠癌的主要途径

4 结语与展望

半夏泻心汤组方精炼，配伍考究。《伤寒论》记载“半夏(洗，半升)、黄芩、干姜、人参、甘草(炙，各三两)、黄连(一两)、大枣(擘，十二枚)[62]”，其苦辛合化，寒温相调，一阴一阳，能降能通，能补能泻，斡旋中焦枢机，宣畅气机，治疗寒热错杂之痞证。在中医临床方面，半夏泻心汤常用来治疗胃脘痛、腹痛、呕吐、痞满、泄泻等与“痞证”相对应的疾病，这与西医的功能性消化不良、慢性胃炎、慢性腹泻、寒热错杂型肠易激综合征等疾病相类似，随着大量临床应用发现半夏泻心汤在治疗结直肠癌方面也有重要的临床意义。结直肠癌患者多为素体亏虚，易感受外邪，阴阳不和、寒热错杂的体质致使热、毒、瘀互结，促进肿瘤的发生发展。其病位主要是脾、胃、肠，病机多属本虚标实，脾胃正气虚弱为疾病之本，热毒痰湿瘀结阻滞肠道为疾病之标，机体气血阴阳失衡，气机逆乱失常，半夏泻心汤以温补脾胃，益气助运为根本，兼以清寒热、化湿浊、散痞结，使机体处于动态的平衡。因此，半夏泻心汤历史悠久，应用广泛，与结直肠癌病因病机和治疗关系密切。

半夏泻心汤作为替代和辅助疗法在防治结直肠癌中发挥了积极作用(见图1)。中医“治未病”思想强调了预防重于治疗，重视防微杜渐，其核心在于通过预先采取措施，防止疾病发生、传变及复发。癌前病变转化成为癌症是一个正邪相搏逐渐正虚邪盛的动态过程，对于结直肠癌这一疾病的预防，重点是将“未病先防”思想贯穿在癌前病变转化的全过程，即在前期通过半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎和结直肠腺瘤，可在反复出现腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状时服用，以阻止癌前病变转化的慢性进程，将治疗结直肠癌的关口前移，大大降低发病率。至于中期治疗阶段现代中医认为化疗药物属于药毒，作用于人体周营全身，在破坏肿瘤微环境的同时，易损伤机体正气，影响

脏腑气化，营卫运行失调，其阳热火毒的性质致使热、毒、瘀等病理产物相互胶结，相应地引起一些不良反应延缓了患者的恢复进程。中期协同半夏泻心汤减少化疗药物引起的不良反应和毒性，有效缓解延迟性腹泻、恶心和呕吐等一系列胃肠道不良反应，降低化疗引起的骨髓抑制和周围神经病变的发生率，减轻口腔黏膜炎的疼痛，有利于结直肠癌患者顺利完成化疗，但部分机制研究尚不明确。复发转移是结直肠癌患者预后过程中的重要影响因素，临床以肝转移最为常见，具有治疗反应差、预后不佳等特点。后期半夏泻心汤作用于结直肠癌细胞，调控 MAPK/NF－κB 和 PI3K/AKT/mTOR 等相关信号通路，通过诱导细胞凋亡和铁死亡两种方式，抑制其增殖、迁移和侵袭，防止疾病复发和转移，治疗常见转移症状，延长生存期，从而提高患者的生活质量。由此可见，半夏泻心汤在结直肠癌的全程都发挥着重要作用。

然而，由于半夏泻心汤处方的加减变化和中医药成分的复杂组成，仍存在一些不足阻碍全面且完整研究。（1）中医的临床研究缺乏大样本、多中心参与、随机对照和疗效比较，导致对其科学有效性存在疑问，今后可扩大样本量，开展更为全面的基础研究及多中心、大样本临床试验研究，为进一步推广和规范临床应用提供支持。（2）由于中药复方组方成分较为复杂，含药血清、冻干粉、水煎剂等体外药物研究形式尚无统一标准，体外实验难以确保稳定性、重复性和标准化，无法揭示其具体作用机制，可以利用各种组学技术手段精确探寻作用机制，促进中医药的进一步发展和应用。（3）目前大多数的研究主要集中在疗效方面，对药物的抗癌成分结构基础和抗癌构效机制的研究不够深入，未来研究应深入探讨半夏泻心汤组成药物抗癌成分结构和作用机制。总之，半夏泻心汤作为经典名方，可在防治结直肠癌的不同阶段发挥作用，随着对半夏泻心汤作用机制的深入了解和临床试验的进一步开展，有望为开发更有效抗癌疗法提供新的理论依据和治疗策略，也为中医药基础研究和临床转化提供新的研究范式。

参考文献

[1] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early－onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 262－274.

[2] ANDREI P, BATTUELLO P, GRASSO G, et al. Integrated approaches for precision oncology in colorectal cancer: The more you know, the better[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 84: 199－213.

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

[4] MEYERS B M, COSBY R, QUERESHY F, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer following complete resection: a cancer care Ontario systematic review[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(7): 459－465.

[5] MUSTIAN K M, DEVINE K, RYAN J L, et al. Treatment of nausea and vomiting during chemotherapy[J]. US Oncol Hematol, 2011, 7(2): 91－97.

[6] 蒋义芳，黄渝清，赖恒周，等. 半夏泻心汤重塑色氨酸代谢抑制结肠癌进展的效应及机制研究[J]. 中国中药杂志，2025，50(5)：1310－1320.

[7] 王微微，张彤，浦益琼. 经典名方半夏泻心汤的历史沿革研究[J]. 时珍国医国药，2021，32(9)：2213－2217.

[8] 方霜霜，独思静，杨洋，等. 半夏泻心汤方证述义[J]. 辽宁中医杂志，2023，50(9)：45－47.

[9] 何朝，刘思怡，王明芸，等. 半夏泻心汤不同相态中7种成分在大鼠体内的药动学差异[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(13)：215－222.

[10] 陈萌，赵唯含，张宇，等. 半夏泻心汤临床研究现状[J]. 陕西中医药大学学报，2023，46(6)：119－123.

[11] 赵琰，王雪茜，王国力，等. 王庆国运用半夏泻心汤及合方治疗脾胃病经验[J]. 北京中医药，2014，33(7)：507－508.

[12] 王若玲，霍静娴，张辉兰，等. 半夏泻心汤化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测[J]. 世界中医药，2024，19(5)：719－726.

[13] 王佳梅，易璐，李雪珂，等. 黄芩苷与黄芩素对结直肠癌多重调控作用的研究进展[J]. 中草药，2025，56(2)：742－752.

[14] CAO F, XIA W Y, DAI S C, et al. Berberine: an inspiring resource for the treatment of colorectal diseases[J]. Biomedecine Pharmacother, 2023, 167: 115571.

[15] 刘一帆，王成志，席作武. 中药皂苷类成分抗结直肠癌作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊，2026，44(5)：138－143，293.

[16] 张文文，向施，陈慧，等. β－谷甾醇对肿瘤的防治作用及其机制研究进展[J]. 医药导报，2024，43(5)：757－761.

[17] GU S L, LIU F H, XIE X H, et al. β－Sitosterol blocks the LEF－1－mediated Wnt/β－catenin pathway to inhibit proliferation of human colon cancer cells[J]. Cell Signal, 2023, 104: 110585.

[18] WANG Z Y, ZHAN Y P, XU J, et al. β－sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53－MDM2 interaction in colorectal cancer[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(12): 3850－3858.

[19] WU Y Q, ZHENG Y F, WANG X L, et al. Ginseng－containing sijunzi decoction ameliorates ulcerative colitis by orchestrating gut homeostasis in microbial modulation and intestinal barrier integrity[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(3): 677－699.

[20] ZHANG C L, ZHANG S, HE W X, et al. Baicalin may alleviate inflammatory infiltration in dextran sodium sulfate－induced chronic ulcerative colitis via inhibiting IL－33 expression[J]. Life Sci, 2017, 186: 125－132.

[21] 张博，姜鑫. 半夏泻心汤加减联合灌肠方式治疗慢性溃疡性结肠炎的应用研究[J]. 辽宁中医杂志，2018，45(4)：763－765.

[22] 魏振兴，李建国，周锦都. 半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 光明中医，2022，37(13)：2289－2292.

[23] LUO Y T, FU S, LIU Y L, et al. Banxia Xiexin decoction modulates gut microbiota and gut microbiota metabolism to alleviate DSS－induced ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117990.

[24] JI W L, LIU W, HUO Y, et al. Banxia Xiexin decoction ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)－induced ulcerative colitis via inhibiting serine－threonine protein kinase (Akt)/mitogen－activated protein kinase (MAPK) signaling pathway[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2023, 70(4): 1530－1542.

[25] 季双双，龙思丹，杨洋，等. 结直肠“正常黏膜－腺瘤－腺癌”序列转化的靶向基因筛选及防治中药预测[J]. 中草药，2025，56(3)：933－946.

[26] 赵硕琪，惠逸帆，李柳，等. 健脾法治疗结直肠腺瘤术后疗效和安全性Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(14)：130－137.

[27] 惠逸帆,李晨,郭天灏,等. 结直肠腺瘤中医证候分布规律及其方药干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(11):1866 - 1870.
[28] 王姝丹,王晞星. 王晞星教授运用半夏泻心汤治疗消化系统疑难病经验举隅[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(10):1366 - 1369.
[29] 贺芝兰,谢文瑞,何君连,等. 白介素 18、炎症小体在大肠腺瘤性息肉患者体内的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志,2019,35(23):3644 - 3649.
[30] 赵卓,刘林,宋囡,等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase - 1 细胞焦亡信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(16):29 - 34.
[31] YAN S H, CHANG J Y, HAO X H, et al. Berberine regulates short - chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis - associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora[J]. Phytomedicine,2022,102:154217.
[32] 杨庆万,周松,陈春兰,等. 基于代谢组学探索小檗碱对 APCmin/ + 小鼠结直肠腺瘤的作用机制[J]. 中草药,2024,55(22):7736 - 7745.
[33] QI F H, ZHAO L, ZHOU A Y, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer[J]. Biosci Trends,2015,9(1):16 - 34.
[34] 廉坤,刘可欣,苏畅,等. 半夏泻心汤的临床应用及作用机制探讨[J]. 中草药,2025,56(9):3380 - 3389.
[35] DE MAN F M, GOEY A K L, VAN SCHAIK R H N, et al. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics[J]. Clin Pharmacokinet, 2018,57(10):1229 - 1254.
[36] KON R, TSUBOTA Y, MINAMI M, et al. CPT - 11 - induced delayed diarrhea develops via reduced aquaporin - 3 expression in the colon[J]. Int J Mol Sci,2018,19(1):170.
[37] 王晓燕. 花宝金运用半夏泻心汤治疗结肠癌经验[J]. 中医学报,2019,34(6):1201 - 1204.
[38] SHI J W, LI Z Z, WU J S, et al. Identification of the bioactive components of Banxia Xiexin Decoction that protect against CPT - 11 - induced intestinal toxicity via UPLC - based spectrum - effect relationship analyses[J]. J Ethnopharmacol,2021,266:113421.
[39] ZOU Y Y, WANG Y K, ZHOU W Y, et al. Banxia Xiexin decoction combined with 5 - ASA protects against CPT - 11 - induced intestinal dysfunction in rats via inhibiting TLR4/NF - κB signaling pathway[J]. Immun Inflamm Dis,2024,12(6):e1208.
[40] PEI J B, ZOU Y Y, ZHOU W Y, et al. Baicalein, a component of Banxia Xiexin decoction, alleviates CPT - 11 - induced gastrointestinal dysfunction by inhibiting ALOX15 - mediated ferroptosis[J]. Chem Biol Drug Des,2023,102(6):1568 - 1577.
[41] WANG D D, FU J F. Symptom clusters and quality of life in China patients with lung cancer undergoing chemotherapy[J]. Afr Health Sci,2014,14(1):49 - 55.
[42] NATALE J J. Overview of the prevention and management of CINV[J]. Am J Manag Care,2018,24(18 Suppl):S391 - S397.
[43] NAVARI R M, RUDDY K J, LEBLANC T W, et al. Avoidable acute care use associated with nausea and vomiting among patients receiving highly emetogenic chemotherapy or oxaliplatin[J]. Oncologist, 2021,26(4):325 - 331.
[44] 宋媛媛. 半夏泻心汤联合四君子汤治疗化疗消化道反应的临床观察[J]. 陕西中医,2016,37(5):578 - 579.
[45] 龚仪棠. 半夏泻心汤辅助治疗化疗药物所致胃肠道反应临床疗效[J]. 中国中医急症,2017,26(5):897 - 899.
[46] 陶雯佳,沈芸,杨勤. 经方治疗肿瘤化疗性恶心呕吐的研究探讨[J]. 内蒙古中医药,2021,40(8):83 - 85.
[47] 王逸君,张碧云,于大海,等. 益髓健脾汤防治直肠癌患者新辅助同期放化疗骨髓抑制的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(6):557 - 560.
[48] 赵国华,张新,戴卫东. 半夏泻心汤在食管癌化疗中减毒作用的临床观察[J]. 中医研究,1996,9(2):40 - 41.
[49] ZHAI J X, SONG Z H, CHANG H, et al. He - Wei Granule enhances anti - tumor activity of cyclophosphamide by changing tumor microenvironment[J]. Chin Herb Med,2022,14(1):79 - 89.
[50] STAFF N P, GRISOLD A, GRISOLD W, et al. Chemotherapy - induced peripheral neuropathy: a current review[J]. Ann Neurol, 2017,81(6):772 - 781.
[51] STAFF N P, FEHRENBACHER J C, CAILLAUD M, et al. Pathogenesis of paclitaxel - induced peripheral neuropathy: a current review of *in vitro* and *in vivo* findings using rodent and human model systems[J]. Exp Neurol,2020,324:113121.
[52] 陈善明,林俊,吴共国,等. 半夏泻心汤加减联合 mFOLFOX6 化疗治疗肝脾不和结肠癌 25 例[J]. 浙江中医杂志,2020,55(3):205 - 206.
[53] DAUGĖLAITĖ G, UŽKURAITYTĖ K, JAGELAVIČIENĖ E, et al. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis[J]. Medicina (Kaunas),2019,55(2):25.
[54] NISHIKAWA K, AOYAMA T, OBA M S, et al. The clinical impact of Hangeshashinto (TJ - 14) in the treatment of chemotherapy - induced oral mucositis in gastric cancer and colorectal cancer: Analyses of pooled data from two phase II randomized clinical trials (HANGESHA - G and HANGESHA - C)[J]. J Cancer,2018,9(10):1725 - 1730.
[55] MATSUDA C, MUNEMOTO Y, MISHIMA H, et al. Double - blind, placebo - controlled, randomized phase II study of TJ - 14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated - pyrimidine - based colorectal cancer chemotherapy - induced oral mucositis[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2015,76(1):97 - 103.
[56] 王怡丁. 基于"辛开苦降"理论研究甘草泻心汤加味对化疗性口腔黏膜炎的影响[D]. 昆明:云南中医药大学,2023.
[57] 孙志刚. 辛开苦降法联合半夏泻心汤治疗结肠癌临床研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(8):125 - 126.
[58] 申丽丽,王晞星,郝淑兰,等. 国医大师王晞星三期论治大肠癌肝转移的中西医结合思路[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(8):1233 - 1237.
[59] 乐音子,丁天雯,顾云慧,等. 半夏泻心汤治疗结直肠癌的作用机制探讨[J]. 中医药临床杂志,2022,34(10):1897 - 1902.
[60] YAN S, YUE Y Z, WANG J B, et al. Banxia Xiexin decoction, a traditional Chinese medicine, alleviates colon cancer in nude mice[J]. Ann Transl Med,2019,7(16):375.
[61] WANG Y, ZHAO T, HUANG C Y, et al. Effect and mechanism of Banxia Xiexin decoction in colorectal cancer: a network pharmacology approach[J]. Phytomedicine,2024,123:155174.
[62] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:149.