

· 学术探讨 ·

基于“劳者温之”探讨HPA轴在癌症相关性疲乏中的作用

韩凤娟¹, 刘芳媛², 张景欣^{1*}

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 该文基于《黄帝内经》中“劳者温之”理论,结合下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失调在癌症相关性疲乏的作用,探讨中医药治疗癌症相关性疲乏(CRF)的理论基础,为临床治疗CRF提供诊疗新思路。在HPA轴脉冲式的调控机制中,由肾上腺皮质合成并释放的皮质醇在人体生命活动中发挥重要作用。皮质醇的昼夜节律异常及血清含量降低是导致癌症相关性疲乏发生的重要机制,故提高皮质醇的血清含量,激发其生物学活性,平衡HPA轴的失调是治疗癌症相关性疲乏的重要靶点,也是中医药诊疗本病的关键。从中医经典基础理论“劳者温之”出发,通过解读“劳”在病因病机及临床表现上的不同含义,以“劳”为切入点,探讨CRF发生的病因病机,认为肾、脾、肝三脏之气血、阴阳、精液耗伤、形气衰少为其病要之所在,从而产生疲乏、劳倦等病理症状。基于此,阐述“温”的理论内涵,并以“温”法为治疗总则,总结出“温养”及“甘温除热”两大治疗原则。根据受邪脏腑的不同特点,提出温肾益精以培其本、温胃养脾以补其气、养肝补血以疏其机、甘温除热以抑其劳的治法,通过“温”法,增加CRF患者体内皮质醇含量,振奋其生物学功能,以此论治CRF,为癌症患者的临床治疗,提供改善症状、提高生存质量的新的理论依据。

[关键词] 劳者温之; 癌症; 疲乏; 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴; 皮质醇

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0216-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202201728

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220720.1150.003.html>

[网络出版日期] 2022-07-20 16:25:42

Role of HPA Axis Dysregulation in Cancer-related Fatigue Based on Principle of "Treating Overstrain with Warming"

HAN Fengjuan¹, LIU Fangyuan², ZHANG Jingxin^{1*}

(1. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;*

2. *Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)*

[Abstract] This paper discusses the theoretical basis of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of cancer-related fatigue (CRF) based on the principle of treating overstrain with warming in the *Huangdi's Internal Classic* 《黄帝内经》 and the role of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation in CRF, aiming to provide new ideas for the clinical treatment of CRF. In the pulsatile regulation of the HPA axis, cortisol, which is synthesized and released by the adrenal cortex, plays an essential role in the life activities. The abnormal circadian rhythm and reduced serum level of cortisol are major factors leading to CRF. Therefore, increasing the serum level and stimulating the biological activity of cortisol and restoring the normal function of HPA axis are important targets for the treatment of CRF and also the key to the TCM treatment of this disease. According to the TCM principle of treating overstrain with warming, we interpreted the etiology and

[收稿日期] 2022-05-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074484);国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(JDZX2015055)

[第一作者] 韩凤娟,博士,教授,从事中西医结合诊疗妇科肿瘤的研究,E-mail:hanfengjuan2004@163.com

[通信作者] *张景欣,硕士,副教授,从事中西医结合治疗消化系统疾病的研究,E-mail:zjhrbgolf@163.com

clinical manifestations of overstrain and further explored the causes of CRF. It is believed that the depletion of Qi and blood, Yin and Yang, and fluid in the kidney, spleen, and liver is the key of the disease, which results in symptoms such as fatigue. Further, we elaborated on the theoretical connotation of warming and summarized the two main treatment principles of tonifying with warm-natured herbs and relieving fever with sweet- and warm-natured herbs. According to the different characteristics of the organs affected by pathogen, we proposed the treatment method of warming kidney to cultivate essence, warming stomach and nourishing spleen to replenish Qi, nourishing liver and tonifying blood to promote Qi movement, and relieving fever with sweet- and warm-natured herbs to alleviate fatigue. The warming method can elevate the serum level and invigorate the biological functions of cortisol in CRF patients, which provides a new theoretical basis for alleviating the symptoms and improving the quality of life of cancer patients in clinical practice.

[Keywords] treating overstrain with warming; cancer; fatigue; hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis; cortisol

据 GLOBOCAN 最新统计数据^[1], 2020 年全球新发癌症病例达到 19.3 亿, 死亡病例近 10 万。近年来, 癌症已成为威胁生命健康的主要疾病之一^[2]。据研究, 疲劳是癌症患者从确诊到生命结束期间最常见的症状, 癌症相关性疲劳 (CRF) 表现为与癌症或癌症治疗相关的情绪和/或认知疲劳或疲惫, 是一种痛苦的、持续的、主观的身体感觉, 其与体力活动不成正比, 也不能通过休息而缓解^[3-4]。流行病学调查显示 CRF 发生率高于 60%^[5-7], 可见, 绝大多数癌症患者在生存期间饱受疲劳的折磨^[8]。目前, CRF 的发病机制尚不明确。研究发现, 放化疗、女性、失眠、神经质、疼痛和抑郁是 CRF 的风险因素^[9]; CRF 的发生与炎症、免疫、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴、能量代谢、心理因素等密切相关。有学者研究发现, HPA 轴失调在 CRF 中的作用最为突出^[8]。目前, 西医尚无特效药物治疗本病^[5], 中医在改善 CRF 患者临床症状上具有一定的优势。

在中医学中, CRF 可归属于“虚劳”范畴, 《黄帝内经》中即有关于“虚”“损”“劳”等的论述, 并提出“劳者温之……损者温之”等治疗原则, 为“虚劳”的诊疗奠定了理论及临床基础。癌症患者往往由于病程日久, 耗伤正气, 再加上手术、放疗、化疗、免疫治疗等手段损及其本就微弱的气血^[10], 脾胃虚损更甚; 久病及肾, 肾精亏耗, 先天之气渐趋耗伤等均可导致疲劳。基于此, 本文从“劳者温之”理论出发, 通过平衡 HPA 轴失调为中医药对 CRF 病因病机及治疗提供理论依据, 为癌症患者的临床治疗, 提供改善症状、提高生存质量的新思路。

1 HPA 轴与癌症相关性疲劳

HPA 轴, 作为神经内分泌系统的重要组成部分^[11], 对应激、炎症反应、神经功能等方面具有重要

的调节作用^[12]。位于下丘脑室旁核的神经内分泌神经元在 HPA 轴中起到决定性作用, 能够合成并且分泌出促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)。CRH 主要作用是促进垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素 (ACTH) 并使其释放。ACTH 进而作用于肾上腺皮质, 使肾上腺皮质合成并释放糖皮质激素 (主要是皮质醇)^[13]。糖皮质激素进一步反馈作用于下丘脑和垂体 (两者分别抑制 CRH 和 ACTH 的合成与分泌), 进而在系统中形成反馈调节环路^[14]。见图 1。

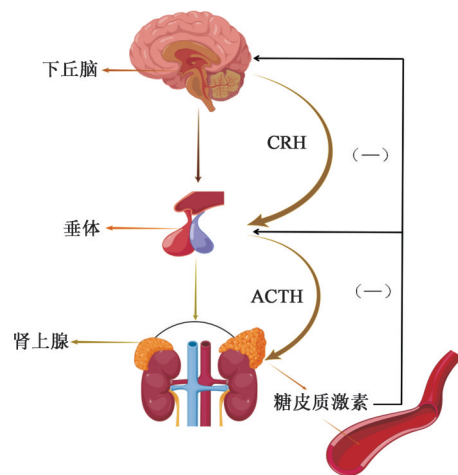


图 1 HPA 轴的合成分泌及负调控机制

Fig. 1 Mechanisms of synthetic secretion and negative regulation of HPA axis

皮质醇的功能多样, 其能分泌释放氨基酸、葡萄糖及脂肪酸, 这些物质被输送到血液里充当能量使用; 维持血压的稳定及调控炎症因子等。另外, 在健康人群中, 皮质醇的含量是存在昼夜节律变化的, 即上午 8 时左右分泌达高峰, 以后逐渐下降, 午夜零点最低^[15]。若其昼夜节律出现异常, 就会影响机体的新陈代谢功能, 从而产生多种不良表现。有

研究发现,非生理性的皮质醇波动与多种疾病有关,如慢性疲劳综合症、乳腺癌、卵巢癌等。进一步研究发现很多CRF的患者HPA轴也存在着不同程度的失调^[10],其机制可能与CRF患者的HPA轴对刺激的反应下降,导致皮质醇释放减少有关^[16]。BOWER等^[17]通过检测早期乳腺癌患者的清晨血清皮质醇含量发现,与无疲劳的患者比较,疲劳患者血清中皮质醇的水平较低。另外,有研究从基因层面发现CRF患者的糖皮质激素基因转录表达下降^[18]。基于此,“提高皮质醇的血清含量,激发其生物学活性,平衡HPA轴的失调是治疗CRF的重要靶点”。

2 “劳者温之”的理论概述

2.1 “劳”的含义 “劳”,有劳伤之义,如《黄帝内经·素问·举痛论》“劳则气耗”,《黄帝内经·素问·本病论》“饮食劳倦即伤脾”。至《金匱要略》专列虚劳病篇,时称“虚劳”,时而单称为“劳”,据考证二者所指没有差别^[19]。《诸病源候论》进一步提出“虚劳”的概念与“五劳六极七伤”的概念相同。《圣济总录》认为虚劳感五脏称为五劳;因七情而致为七伤;若劳伤甚而致身体疲极,则为六极;至此,劳不仅局限于病因的层面,进一步扩展到症状层面,指劳倦、疲劳等虚损的症状。同时,《圣济总录》将“虚劳五蒸”归入了“骨蒸传尸门”,使得“虚劳”与“传尸”逐渐合流,共称其为“骨蒸”。至后世将骨蒸、尸、注(疰),共称为“劳瘵”,“瘵”字本义为病“劳”。随着“劳瘵”这一命名的出现,中医“劳”又多了一层含义,即概括了疾病慢性消耗的特点。基于古籍及现代医学家的研究,“劳”即可指过劳、大病久病等劳伤的病因,亦指因劳累、嗜欲、饮食无节、情志过激、大病久病等因素引起脏腑、阴阳、气血、精液大损;且指劳瘵、阴虚或为虚损发展较重阶段^[20]。

2.2 “温”的内涵 “温”,一者温养也。《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》曰:“形不足者,温之以气”。历代医家对“形不足”的解释主要有2种观点^[21],一是指外在形体瘦弱不足之象,如杨上善提出“寒瘦少气之徒”;一是指内在的卫阳不足、阳气衰微,如李中梓言:“阳气衰微,则形不足,温之以气,则形渐复也。”认为“形不足”不在于形体表现如何,而在于阳与气的不足所导致机体功能的衰退。如此症状与“劳”暗合,当以温法,此处之“温”,以温养精气为要。当人体虚损到了一定程度,则虚不受补,宜以温养之法,助阳气缓慢生发,精气缓慢积累,从而达到“少火之气壮”之目的^[22]。《黄帝内经·灵枢·邪气

脏腑病形》篇曰:“阴阳形气俱不足,勿取以针,而调以甘药也”,虚劳病阴阳气血俱虚,以甘药为主进行补益,是虚劳病补益的重要原则。二者“甘温除热”也。李东垣认为因饮食劳倦、情志失调等损伤元气,导致脾胃气虚,“脾胃气虚则下流于肾,阴火得以乘其土位”,故而产生内伤之阴火,即机体劳损太多,气虚则阴火内生而发内热。李东垣在治疗上提出“唯当以甘温之剂,补其中,升其阳,甘寒以泻其火则愈”,基于此而创立“甘温除热法”,亦是“温”的一种内涵。

“劳者温之”始见于《黄帝内经·素问·至真要大论》。《医学正传》解释曰:“经言劳者温之。损者益之。夫劳则动之太过,而神不宁矣,故温之。温者,养也。”可见,“劳者温之”描述了劳伤过度耗损精气时,宜用温养调补的治疗方法。CRF患者由于癌症而导致机体过度损耗精气,与“劳者温之”理论具有高度一致性,故而笔者拟从“劳者温之”理论出发,探索中医药治疗CRF的理论基础。

3 “劳者温之”与HPA轴失调的癌症相关性疲乏

3.1 “劳”与HPA轴失调的癌症相关性疲乏——病机探索 癌症,即传统意义上的恶性肿瘤,其生物学特征表现为癌细胞的分化、增殖、生长失去控制,具有浸润性和转移性。在其不断侵袭和转移的过程中,要摄取机体能量、气血,故在癌症的发生及进展过程中必然会耗伤人体的气血、阴阳、精液,从而导致“劳伤”,产生倦怠、乏力等症状。现代研究表明,HPA轴功能失调会引起皮质醇的含量降低,多项临床观察研究均证实,化疗后CRF患者体内的皮质醇明显减低,ACTH的水平增高^[23-25],而患者血清中皮质醇浓度的降低会影响患者CRF的程度^[26],从而引起患者疲劳、倦怠的症状发生。进一步研究发现,恶性肿瘤患者机体低血清皮质醇激素导致促肾上腺皮质激素紊乱和CRF的发生,血清皮质醇激素降低的机制与其合成原料血清胆固醇及其运载蛋白(白蛋白特别是 α_2 球蛋白)降低有关^[27]。可见,“劳”与HPA轴功能失调,皮质醇含量降低密切相关^[28]。

周慎斋《慎斋遗书·劳伤》:“劳病有似虚损,然虚损起于脾,劳病起于肾。”且根据癌症发生部位的不同,其病因病机亦有不同之处。如女性生殖系统恶性肿瘤,中医认为女性生殖之本在肾,所谓“经水出诸肾”,故妇科癌症的发生与肾密切相关,肾阳虚衰,血瘀与冲任、胞宫,发为癌肿^[29],肾阳更亏,无力化气而致“劳”。对于消化系统恶性肿瘤,若癌肿积

聚于胃,脾胃之运化功能受阻,水谷气血布散失调,升降功能失司,气血不达于四末而疲倦;且手术、放化疗等治疗,攻损邪气之时,亦克伐脾胃之正气而发为疲乏。肝者,主藏血,主疏泄气机,与气血密切相关,情绪失常则肝之功能失调,疏泄不利,气血不畅,机体气血运行失常即出现劳倦等症状;肝主筋,肝损则及筋脉,故而可见劳倦之象。恶性肿瘤晚期的患者还往往伴随疲乏、出现口干、低热等阴虚的表现,所谓“五脏所伤,穷必及肾”,所有恶性肿瘤的晚期,病程时间长,消耗机体精、气、血、津液,最终耗伤肾精而导致疲乏的发生。有研究通过构建肾阳虚大鼠模型发现,HPA轴是肾虚及肾阳虚病理变化的关键靶点^[30]。同时,有学者在构建脾虚型的动物模型中发现,HPA轴也是肝郁脾虚证发病的重要机制之一^[31]。综上所述,结合“劳”的含义,其不仅是CRF的典型症状,也与HPA轴失调导致CRF的机理高度一致。通过对中医病机梳理,CRF的病机当主要责之于肾、脾、肝三脏,三脏之气血、阴阳、精液失调,形气衰少,导致CRF发生。

3.2 “温”与HPA轴失调的癌症相关性疲乏——治疗应用 有研究发现,温法可以提高皮质醇的浓度^[32],从而激活皮质醇的生物学活性,振奋人体的机能,平衡HPA轴以治疗CRF。从中医学角度来说,CRF的发生与肾、脾、肝三脏密切相关,在治法上,当以“温之”的治疗原则,结合“温”的含义,以温养三脏之气血、阴阳,和调脏腑,即温肾益精以培其本,恢复肾脏之功能;温胃养脾以补其气,协调脾胃后天气血;养肝补血以疏其机,通利气血运行之通路。对于肿瘤晚期,气虚发热者,当甘温除热以抑其劳,制阴虚之热而平调寒热。

3.2.1 温肾益精以培其本 《医宗必读》云:“肾为先天之本”,即肾的功能是决定人体先天禀赋强弱、生长发育迟速、脏腑功能盛衰的根本。癌症累及于肾,损及先天之本,肾阳虚衰,无力化气,则出现疲乏、面色苍白、唇舌色淡、夜尿频多、腰脊酸痛、健忘、少苔、苔光、脉沉、脉弱等^[33],当温肾益精以培先天之本,恢复肾脏之功能。胡磊颖^[34]通过临床观察研究具有益肾生髓健脾作用的健脾生髓膏方发现,其可升高皮质醇含量,降低ACTH水平,从而改善CRF患者疲乏表现;顾刚寿等^[35]采用自拟补中益肾汤治疗康复期胃癌和结直肠癌患者30例,发现自拟补中益肾汤可以提高皮质醇水平,改善疲乏症状;有研究应用龟鹿二仙膏(鹿角、党参、龟板、枸杞子)治疗100例虚劳患者,取得了满意的疗效^[36]。龟鹿

二仙膏中鹿角温肾阳助化气,党参补其气,龟板补肾育阴,枸杞子养肾阴,以“善补阳者必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷;善补阴者必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”,诸药同用,以达温肾益精之效。现代药理学研究表明,鹿角托盘蛋白质能显著地增强机体的抗疲劳作用、提高肾上腺功能、增加血浆中的皮质醇含量^[37-38]。由此可见,温肾益精可以增加皮质醇含量,调节HPA轴,改善CRF患者临床症状。

3.2.2 温胃养脾以补其气 《黄帝内经·素问·玉机真脏论》言:“五脏者,皆禀气于胃。胃者,五脏之本也”,脾胃是维系生命的根本,脾胃的强弱决定了元气的盛衰。脾胃之气未伤,则人体脏腑功能健旺,若脾胃之气已伤,则元气亦不能充,而疲劳从生^[39],可表现为神疲乏力、面色萎黄、肌瘦无力、少气懒言、大便溏薄、胃纳差、舌胖大、齿印、脉细、舌淡等征,治以温胃养脾以补其后天之气,协调脾胃气血。冷玉玲等^[40]通过培土固本灸治疗消化道恶性肿瘤化疗后CRF患者,发现培土补脾胃治法可以提高患者皮质醇水平,降低ACTH水平;具有温胃养脾功能的中医经典方剂炙甘草汤也被证明可以提高消化系统恶性肿瘤CRF患者的皮质醇水平^[41];健脾养血的十全大补汤也被证实可以提高肺癌CRF患者皮质醇水平,改善疲乏症状^[42];有研究证实,穴位艾灸(双侧三阴交、气海、肾俞、关元、足三里)可以提升CRF患者皮质醇激素水平,降低促肾上腺皮质激素水平,影响HPA轴功能^[43]。另外,具有温建中焦作用的康艾注射液及参芪扶正注射液因其扶正的有效性^[44-46],而被推荐应用^[5]。有研究通过临床试验及体内动物实验均证实,参芪扶正注射液可以提高皮质醇含量,改善新陈代谢^[47-48]。可见,温胃养脾的治疗原则也可以通过增加皮质醇含量,平衡HPA轴,发挥治疗CRF的作用。

3.2.3 养肝补血以疏其机 《格致余论》载:“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也”,肝者喜条达而恶抑郁,主筋,以血为体,以气为用,体阴而用阳,集阴阳气血于一身,成为阴阳统一之体。在诊疗过程中,癌症患者之不良情绪,如恐惧、焦虑、抑郁、悲伤等,是难以避免的。心理健康和身体健康密切相关,在癌症自身增殖、消耗气血,或手术、放化疗等方法耗伤气血的基础上,负面情绪影响肝脏疏泄功能,则气血进一步亏损,气机不通,血虚失荣,产生疲劳、嗝气反酸、头晕目眩、肢体麻木、喜抑郁、喜叹息、急躁易怒、恶心、口苦、脉弦等症状,治疗当以养肝补血

以疏其机,通利气血运行之通路。郑巧等^[49]通过研究具有疏肝养血功效的活血复元汤,发现其可以提高血清皮质醇含量,明显缓解肺癌患者重度癌因性疲乏;储真真教授以《景岳全书》中的柴胡疏肝散合《太平惠民合剂局方》中的四物汤为底方化裁治疗CRF,提出以柴胡、郁金、香附、枳壳、白芍、当归6味药为主,疏肝解郁、柔肝缓急,兼以补养肝血,改善癌因性疲乏的症状^[50]。有研究表明,低剂量的柴胡皂苷d可以改善脂多糖(LPS)诱导的小鼠神经炎症并减少神经元凋亡,从而发挥抗抑郁的作用^[51];而郁金被证实可以提高皮质醇含量^[52],有效缓解患者疲乏症状。体内研究证实,具有疏肝作用的解郁1号可能通过调节HPA轴,来调节血浆内ACTH、皮质醇水平,达到抗抑郁的目的^[53]。目前关于此方面的研究较少,具体机制仍需进一步验证。

3.2.4 甘温除热以抑其劳 《黄帝内经·素问·调经论》言:“有所劳倦,形气衰少,谷气不盛,上焦不行,下脘不通。胃气热,热气熏胸中,故内热”,即机体由于受到各种因素的影响,导致劳伤,气机不通,而胃部积热,则出现虚而发热的症状。临床中,肿瘤患者常表现为乏力、低热、口干、大便干结、舌有裂纹、舌红等。李东垣名此为“阴火”,认为脾不升清,令精微不能呈递心肺,心阴亏虚,火失所涵^[54],并由此而提出“内伤不足之病,惟当以甘温之剂,补其中升其阳,甘寒以泻其火则愈”,确立甘温除热的治则。陈诗园等^[55]观察补中益气汤联合耳穴贴压治疗消化道肿瘤引起的CRF,发现其可以有效提高血清皮质醇水平,改善患者疲乏症状;谢燕华等^[56]通过分析补中益气汤对晚期胃癌患者CRF影响,认为其能有效改善疲乏症状;宁博彪等^[57]运用加味补中益气汤观察非小细胞肺癌术后癌因性疲乏患者,疗效确切,可明显改善癌因性疲乏患者的疲乏症状,提高其生活质量。方中人参、黄芪补益正气,扶正祛邪;白术则补气健脾;当归可养血和血;陈皮可奏理气和胃之效;少量升麻、柴胡可以升举阳气;炙甘草调和诸药;全方共奏补气健脾、甘温除热之效,本方亦为后世“甘温除热的代表方”。可见,补中益气汤可提高CRF患者皮质醇水平,延长患者生存期,改善疲劳症状、免疫功能指标,提高生活质量。

4 结语

本文基于《黄帝内经》中“劳者温之”理论,结合HPA轴失调在CRF的作用,探讨中医药治疗CRF的理论基础。HPA轴脉冲式的调控机制中,肾上腺皮质合成并分泌的皮质醇在人体生命活动中发挥重

要作用。皮质醇的昼夜节律异常、血清含量的降低是导致CRF发生的重要机制,由此中医药通过增加皮质醇的含量、平衡HPA轴可能是诊疗本病的关键。基于“劳者温之”理论,结合“劳”“温”的含义,从“劳”探讨HPA轴失调的CRF的病因病机,认为本病的发生当主要责之于肾、脾、肝三脏,三脏之气血、阴阳、精液失调,形气衰少,导致虚劳的发生,从而出现倦怠、乏力,甚则低热等症状。基于此,从“温”探索HPA轴失调的CRF的治疗应用,温法具有振奋皮质醇功能的疗效,中西医理论融合,提出4种方法论治CRF,即温肾益精以培其本,恢复肾脏之功能;温胃养脾以补其气,协调脾胃后天气血;养肝补血以疏其机,通利气血运行之通路;对于肿瘤晚期,气虚发热者,当甘温除热以抑其劳,抑阴虚之热而平调寒热。但目前对于CRF的研究,依然存在着许多不足:如CRF的发病机制仍不明确,温法与皮质醇的关系缺少验证,中医缺乏系统的辨证论治原则等。由此看来,对于CRF的研究,无论是临床研究方面,还是实验研究方面,都任重而道远。

[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] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 中国癌症相关性疲乏临床实践诊疗指南(2021年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(9): 852-872.
- [3] FABI A, BHARGAVA R, FATIGONI S, et al. Electronic address: Clinicalguidelines@esmo.org. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment [J]. Ann Oncol, 2020, 31(6): 713-723.
- [4] EBEDE C C, JANG Y, ESCALANTE C P. Cancer-related fatigue in cancer survivorship [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(6): 1085-1097.
- [5] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗癌因性疲乏临床应用指南(2020年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(5): 534-541.
- [6] THONG M S Y, VAN NOORDEN C J F, STEINDORF K, et al. Cancer-related fatigue: Causes and current treatment options [J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(2): 17.
- [7] 徐丽伟, 朱立德, 陈澍, 等. 中西医治疗癌因性疲乏研究进展 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(4): 493-496.

- [8] MUSTIAN K M, ALFANO C M, HECKLER C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: A Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7):961-968.
- [9] 赵鹏, 雷晓梅. 癌因性疲乏病因研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(4):894-898.
- [10] 苏羚子, 李柏. 癌因性疲劳与下丘脑-垂体-肾上腺轴关系研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(4):406-409.
- [11] 谭滢, 朱潇雨, 李杰. 基于“诸逆冲上, 皆属于火”探讨肿瘤相关性呃逆的病因病机与治法[J]. *中医杂志*, 2021, 62(24):2153-2156.
- [12] 陈靖. 头发脱氢表雄酮和皮质醇评价HPA轴长期活性的研究和应用[D]. 南京:东南大学, 2018.
- [13] 朱延. 基于HPA轴探讨捏脊法改善未成年哮喘大鼠气道炎症的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [14] SPENCER R L, DEAK T. A users guide to HPA axis research[J]. *Physiol Behav*, 2017, 178:43-65.
- [15] GJERSTAD J K, LIGHTMAN S L, SPIGA F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility[J]. *Stress*, 2018, 21(5):403-416.
- [16] 薛秀娟, 许翠萍, 杨雪莹, 等. 癌因性疲乏测评工具及评价指标的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(9):859-861.
- [17] BOWER J E, GANZ P A, AZIZ N, et al. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors[J]. *Psychosom Med*, 2002, 64(4):604-611.
- [18] BOWER J E, GANZ P A, IRWIN M R, et al. Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF- κ B and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(1):147-150.
- [19] 尚勇, 顾漫. 中医虚、劳、损、伤概念的分合衍变[J]. *江西中医药*, 2007, 38(4):13-14.
- [20] 夏洁楠. 中医虚劳理论研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2015.
- [21] 卞楠. “形不足者, 温之以气; 精不足者, 补之以味”之食治观[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(1):40-41.
- [22] 刘晓明, 鞠宝兆. 中医温法的《黄帝内经》溯源[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(4):743-745.
- [23] 骆春林. 化疗患者癌因性疲乏与生存质量、血清皮质醇激素水平的相关性研究[J]. *当代护士: 上旬刊*, 2018, 25(9):93-94.
- [24] 黄红敏, 吴健松. 肺癌化疗患者癌因性疲乏与生存质量、血清皮质醇激素的相关性研究[J]. *现代医院*, 2018, 18(2):243-245.
- [25] 林豫蓉. 肺癌患者癌因性疲乏与血清CRP、IL-6、ACTH、皮质醇的关系研究[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(1):146-149.
- [26] 李征, 米登海, 温志震, 等. 癌因性疲乏与神经内分泌相关性的前瞻性临床对照研究[J]. *甘肃医药*, 2018, 37(1):5-10.
- [27] 李忠信, 米登海, 杨芳, 等. 恶性肿瘤患者血清皮质醇激素变化致癌因性疲乏及其机制研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(17):1089-1093.
- [28] 李征. 癌因性疲乏机制探讨及热学疗法临床应用的系统研究[D]. 兰州:兰州大学, 2018.
- [29] 沈影, 韩凤娟. 王秀霞治疗肾虚血瘀型癥瘕的经验分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(2):321-324.
- [30] 史年刚. 基于先天禀赋的肾虚虚体质大鼠模型构建与能量代谢调控机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [31] 黄辰, 李瑛, 赵妍, 等. 脾虚证动物模型评价方法评述[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(2):433-437, 447.
- [32] 叶建军, 蔡雪贞. 中药配合灸法对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能、皮质醇功能影响的临床研究[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(7):143-144.
- [33] 张永慧. 恶性肿瘤患者的癌因性疲乏中医证型临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [34] 胡磊颖. 健脾生髓膏方对气血亏虚型NSCLC患者化疗后疲乏的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2020.
- [35] 顾刚寿, 崔淑娟, 李成彪, 等. 自拟补中益肾汤治疗消化道肿瘤癌因性疲乏的临床研究[J]. *中医临床研究*, 2021, 13(22):108-111.
- [36] 宋和新. 龟鹿二仙膏治疗虚劳证100例临床疗效观察[J]. *时珍国医国药*, 1999, 10(10):782.
- [37] 曹胜男, 包海鹰. 鹿角的化学成分及药理活性研究进展[J]. *经济动物学报*, 2011, 15(4):230-233.
- [38] 赵巍. 中医药治疗肾病综合征激素副作用的优势分析[J]. *国医论坛*, 2013, 28(2):18-20.
- [39] 陈星宇, 邓力. 从李东垣学术思想论治癌因性疲乏[J]. *河北中医*, 2021, 43(9):1413-1415, 1443.
- [40] 冷玉玲, 吴勇, 周先阳, 等. 培土固本灸治疗消化道恶性肿瘤化疗相关性癌因性疲乏的疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(9):1565-1568.
- [41] 顾刚寿, 崔淑娟, 李成彪, 等. 炙甘草汤加减治疗消化道肿瘤癌因性疲乏32例[J]. *中医研究*, 2021, 34(3):30-33.
- [42] 韩笑, 迟文成, 庞雪莹, 等. 十全大补汤改善肺癌患者化疗后癌因性疲乏效果及作用机制分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(5):139-142.
- [43] 孙春. 艾灸治疗癌因性疲乏的临床研究[D]. 合肥:

- 安徽中医药大学, 2018.
- [44] 张玉人, 林洪生. 癌症相关性乏力的临床干预及其机制概述[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3484-3487.
- [45] 王新亭, 陈欣菊, 王莉姣, 等. 康艾注射液治疗癌因性疲乏的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(3): 28-31.
- [46] 李潇, 崔岩岩, 董青, 等. 参芪扶正注射液治疗癌症相关疲劳的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(11): 1967-1971.
- [47] 于硕. 癌因性疲乏病因机制的初步研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [48] 罗晓红, 万东君, 张新宇, 等. 参芪扶正注射液对老年多脏器功能不全综合征的临床疗效研究[J]. 西北国防医学杂志, 2005, 26(2): 117-119.
- [49] 郑巧, 姚德蛟, 蔡懿. 活血复元汤对肺癌患者重度癌因性疲乏及血清CRP、IL-6、ACTH及皮质醇水平的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(4): 61-64.
- [50] 汪小琳, 闫君梅, 温婷惠, 等. 储真真教授疏肝养血法治疗癌因性疲乏的临床经验[J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 207-209.
- [51] 郑连军, 付然, 王庆洁, 等. 柴胡皂苷类成分提取分离及生物活性研究进展[J]. 辽宁化工, 2022, 51(1): 50-53.
- [52] 陈敏珠, 戴俐明, 沈英, 等. 郁金抗炎作用机制的探讨[J]. 中国药学杂志, 1982, 17(7): 12-14.
- [53] 武丽, 张丽萍, 陈贵海, 等. 解郁1号对抑郁大鼠血浆促肾上腺皮质激素释放因子和皮质醇含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 513-514.
- [54] 崔翰博, 关恠, 魏青, 等. 结合临证再探“阴火”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1763-1764, 1822.
- [55] 陈诗园, 董明国, 吴意红. 补中益气汤联合耳穴贴压对消化道肿瘤癌因性疲乏患者免疫功能及血清皮质醇的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1241-1244.
- [56] 谢燕华, 李琳婵, 苗文红, 等. 补中益气汤对晚期胃癌患者癌因性疲乏及生存质量的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3455-3458.
- [57] 宁博彪, 李宝花, 郝淑兰, 等. 加味补中益气汤治疗非小细胞肺癌术后脾气虚弱型癌因性疲乏的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2685-2688.
- [责任编辑 张丰丰]