

• 综 述 •

逍遥散及其核心加减方治疗恶性肿瘤的作用机制及临床应用进展

朱燃培^{1,2}, 马清海², 张萍心³, 王颖睿¹, 郑玉玲^{1*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 血液肿瘤科, 河南 郑州 450003

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 北京中医药大学东直门医院 中医内科学教育部重点实验室, 北京 100007

摘 要: 逍遥散出自《太平惠民和剂局方》, 具疏肝健脾养血、理气调情怡性之效, 原为妇人之疾所设, 后世在其核心组方基础上衍生黑逍遥散、丹栀逍遥散等系列加减方, 应用范围从妇科拓展至多学科, 近年在肿瘤领域研究颇丰。通过方证、机制及临床应用 3 方面梳理其在恶性肿瘤中的价值。发现本核心组方以“和”“疏”为要, 兼具扶正祛邪之功; 机制上通过调控肿瘤细胞增殖、自噬、凋亡及肿瘤微环境、外泌体、代谢重编程等发挥作用, 分子机制明确且经体内外实验验证; 临床可阻断癌前病变, 联合常规西医疗法减毒增效, 改善终末期患者生活质量, 对肿瘤相关抑郁、失眠等并发症疗效确切, 且安全性高、适合长期服用。为其临床推广、中西医协作及抗肿瘤药物研发提供参考。

关键词: 逍遥散; 恶性肿瘤; 乳腺癌; 肝癌; 肿瘤相关并发症; 肿瘤细胞增殖; 肿瘤微环境

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)20-7564-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.026

Mechanism of action and clinical application progress of Xiaoyao San and its core modified prescriptions in treatment of malignant tumors

ZHU Ranpei^{1,2}, MA Qinghai², ZHANG Pingxin³, WANG Yingrui¹, ZHENG Yuling¹

1. Department of Hematology and Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Key Laboratory of Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China

Abstract: Xiaoyao San (逍遥散), derived from *Formulary of the Bureau of Taiping People's Welfare Pharmacy*, possesses the effects of soothing the liver, strengthening the spleen, nourishing blood, regulating *qi*, and calming the mind. Initially formulated for gynecological diseases, it has since derived a series of modified prescriptions such as Hei Xiaoyao San (黑逍遥散) and Danzhi XiaoYao San (丹栀逍遥散) based on its core composition, with applications extended from gynecology to multiple disciplines. In recent years, increasing research has focused on its use in treating tumors and related conditions. This article systematically reviews the value of Xiaoyao San in malignant tumors from three aspects: formula-syndrome analysis, mechanism research, and clinical application. It is found that the core prescription focuses on “harmonizing” and “soothing”, with both the functions of strengthening healthy *qi* and eliminating pathogenic factors. Mechanistically, it exerts anti-tumor effects by regulating tumor cell proliferation, autophagy, apoptosis, tumor microenvironment, exosomes, and metabolic reprogramming, with clear molecular mechanisms verified by *in vivo* and *in vitro* experiments. Clinically, it can block precancerous lesions, enhance efficacy and reduce toxicity when combined with conventional Western therapies, improve the quality

收稿日期: 2025-06-20

基金项目: 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]245号); 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心(教科技[2023]413号); 河南中医药大学2024年度研究生科研创新能力提升计划(2024KYCX009, 2024KYCX013)

作者简介: 朱燃培, 博士研究生, 研究方向为中医药防治肿瘤。E-mail: zrp18614981907@163.com

***通信作者:** 郑玉玲, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治肿瘤疾病的研究。E-mail: zhengyl@hactcm.edu.cn

of life of end-stage patients, and has definite curative effects on tumor-related complications such as depression and insomnia. It is highly safe and suitable for long-term use by tumor patients. This review provides references for the clinical promotion of Xiaoyao San and its core modified prescriptions, the collaboration between traditional Chinese and Western medicine, and the development of antitumor drugs.

Key words: Xiaoyao San; malignant tumors; breast cancer; liver cancer; tumor-related complications; tumor cell proliferation; tumor microenvironment

最新流行病学数据显示,全球恶性肿瘤年新发病例数高达 1 996 万例,死亡约 972 万例,是世界众多国家人口死亡的主要原因之一^[1]。恶性肿瘤严重危害人类生命健康,已成为全球重大公共卫生难题,因癌症带来的巨大经济和社会负担,在未来 30 年内还将持续加重,降低其发病率和死亡率是减轻癌症负担的重要举措^[2]。现代医学发展日新月异,免疫、靶向新药层出不穷,联合化疗、手术、放疗、介入等手段,对恶性肿瘤的治疗确有一定成效,但也存在费用高昂、不良反应严重、患者生活质量降低、治疗依从性不足等弊端^[3]。中医学秉持“整体观念、辨证论治、个性化治疗”等理念,在肿瘤辅助治疗中具有确切减毒增效作用,特别是经方、古方,配伍严谨,加减得当,经用千年,历久不衰,在恶性肿瘤防治领域具有独特的作用和优势^[4]。结合现代医学,发掘中医药潜力,创建中西医结合防治肿瘤的特色模式,将是未来肿瘤防治的新思路和中医药创新的突破口。

逍遥散首载于《太平惠民和剂局方》,全方由柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、甘草、薄荷、生姜 8 味药组成,具有调气养血、疏肝健脾、解郁调情之功效,原为妇人之疾所设^[5]。因其组方严谨,方效显著,历代医家临床应用多有心得,在此基础上又衍生出丹栀(加味、八味)逍遥散、黑逍遥散等系列加减方药,应用范围也扩展到内、外、儿、皮肤科等学科^[6]。近年来,随着中医普及度的提高及中药制剂的创新,其应用范围进一步扩大,因其调情怡志之功,广泛用于恶性肿瘤的辅助治疗中,研究颇多,且疗效确切^[7]。故本文整理检索近 20 年中、英文文献,全面总结逍遥散及其核心加减方药治疗恶性肿瘤的分子机制和临床研究,为本方进一步实验研究、临床应用及经典名方防治肿瘤提供思路和依据。

1 逍遥散加减方药核心配伍方证探析

逍遥散系列加减方药以柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、甘草 6 味药为核心配伍,组方理念体现“疏”“和”二法之精髓。柴胡以疏肝见长,重在调气解郁以助肝用;白芍以柔肝为功,重在养血以复

肝体;2 药刚柔并济,契合肝体阴而用阳之特性,调气疏肝而不伤阴;当归补血兼活血,配伍白芍充肝体且无壅补之弊端。茯苓、白术、甘草有“四君子汤”之义,健脾益气充后天之本,以防木郁克土之嫌,又可兼顾整体气血之不足。此 6 味药,一则以“疏”为法,平调肝气,畅达气机,明代赵献可评价此方“以一方治木郁,而诸郁皆愈,逍遥散足也”;一则以“和”为度,气血兼治,肝脾共调,药性平和,配伍严谨,可谓疏肝解郁、益气养血的经典配伍,故可在此核心基础上加减裁得到一系列经典方药。郁久则生热,加入丹皮、栀子,凉血兼解郁,即丹栀逍遥散,又名加味逍遥散;血虚者,加入熟地,即为黑逍遥散,重在养血。

肿瘤发生发展多与“郁”“积”相关,《丹溪心法》:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”,《黄帝内经》曰:“气血瘀滞,日久成积”,情志失调、肝气郁结是肿瘤发生的主要诱因。乳腺癌与情志因素关联最为紧密,逍遥散被认为是乳腺癌之“专方”,但此核心组方以疏肝为体,调气为用,健脾养血为助,调情怡性以解郁,调气疏肝可散积,契合肿瘤之病机,不仅局限于乳腺癌,加减配伍后可用于多种恶性肿瘤防治中。

2 逍遥散核心加减方药抗肿瘤作用机制研究

2.1 调控肿瘤细胞生物学行为

2.1.1 调控细胞周期,抑制细胞增殖 细胞增殖过程依赖于细胞周期的 4 个关键阶段:G₀/G₁ 期、S 期、G₂ 期和 M 期,研究表明 G₀/G₁ 期细胞越多,S 期细胞越少,细胞增殖速度会越低。肿瘤细胞多表现出异常的细胞周期活动,因此,调控细胞周期是癌症新药研发的潜力靶标^[8]。研究表明逍遥散提取液可降低人乳腺癌 MCF-7 细胞 S 期比例,抑制细胞增殖,且呈剂量相关性^[9]。丹栀逍遥散含药血清可将人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞阻滞于 G₀/G₁ 期,降低 S 期比例,抑制细胞增殖、迁移^[10]。Ki-67 是一种与细胞增殖特异相关的核蛋白,细胞周期在相互转换过程中也受其调控,可作为细胞增殖状态的重要标志物^[11]。姚华等^[12]研究发现人肝癌 HepG2 细胞荷

瘤裸鼠组织存在 Ki-67 过表达现象,加味逍遥散干预后,Ki-67 表达下降,裸鼠瘤质量显著降低,与化疗药合用效果更明显。

2.1.2 调节细胞自噬 细胞自噬又称为Ⅱ型程序性细胞死亡,在肿瘤发生、发展中具有双重作用,因肿瘤分期、细胞环境等因素,在某些情况下可以互相转化,已成为癌症治疗的新靶点之一^[13]。苺氯素 1(Beclin1)基因是最早在哺乳动物体内发现的自噬性死亡调控基因,对自噬具有正调控作用^[14]。研究表明丹栀逍遥散含药血清可诱导 MCF-7 细胞自噬性死亡,并显著上调 Beclin1 蛋白表达,从而抑制细胞生长^[15]。另有研究表明,丹栀逍遥散含药血清可通过调控 Beclin1 自噬,加速游离铁和活性氧积累,同时抑制抗氧化系统,促进 MDA-MB-231 细胞铁死亡,并逆转铁死亡抑制剂对乳腺癌细胞增殖的促进作用,从而抑制细胞增殖^[16]。

2.1.3 诱导细胞凋亡 凋亡逃逸是肿瘤细胞的特征之一,促进凋亡是癌症治疗中的关键机制之一,与细胞凋亡密切相关的蛋白家族主要有半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)和 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)。Caspase-3 是 Caspase 家族的主要成员之一,已被证实为调控细胞凋亡的核心蛋白酶,上调其表达可促进凋亡^[17];Bcl-2 家族由促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白组成,目前研究较多的分别为 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、Bcl-2^[18];线粒体是细胞凋亡过程中最为关键的细胞器,细胞色素 C(cytochrome C, Cyt-C)在线粒体凋亡过程中处于中心地位,可通过激活 Caspase-3,引发 Caspase 级联反应,从而诱发细胞凋亡^[19]。体内、外研究^[20]表明丹栀逍遥散可抑制 MCF-7 细胞荷瘤裸鼠移植瘤生长和 MCF-7 细胞增殖,增加细胞凋亡率;并上调 Bax、Cyt-C、Caspase-3 表达,下调 Bcl-2 表达,推测其可能通过线粒体介导的凋亡途径上调 Bax、Caspase-3、Cyt-C 表达,下调 Bcl-2 表达,引发下游凋亡蛋白的一系列级联反应最终诱导凋亡^[21]。另有研究表明,逍遥散回流提取浓缩液可诱导 MCF-7 细胞凋亡,联合 Caspase-3 特异性抑制剂后,促凋亡作用被阻断,推测其主要通过 Caspase-3 途径诱导细胞凋亡^[22]。此外,在体外实验中添加逍遥散提取液对人胃癌 MGC-803 细胞^[23]、人肝癌 SMMC-7721 细胞^[24]均具有抑制增殖,诱导凋亡作用。

无限增殖、凋亡抵抗及自噬失衡是恶性肿瘤的

基本生物学特征。体内、外研究表明,逍遥散及其核心加减方可显著阻滞肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、并双向调控自噬水平。通过对上述肿瘤基本生物学行为的调控,发挥抗肿瘤作用,可能是逍遥散及其核心方药中医学“驱邪”功能的基础和基本体现。

2.2 抑制癌前病变,调控炎症转化

癌前病变是指某些具有癌变潜在可能性的良性病变,在形态上表现为细胞的活跃增生和一定异型性,其特点为该病变可以控制甚至可以逆转;世界卫生组织认为至少 40%的肿瘤是可以预防的,控制癌前病变发展则是降低肿瘤发病率的有效手段^[25]。体内研究表明,逍遥丸水溶液可以抑制并逆转乳腺癌癌前病变发展,降低肿瘤发生率,其机制可能与调节雌二醇分泌,抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,从而抑制新生血管生成有关^[26]。另有研究表明,加味逍遥散浓缩液可阻断二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的大鼠肝癌癌前病变发生,对肝癌预防及治疗意义重大^[27]。逍遥散及其核心加减方对癌前病变的治疗作用,既深度契合中医“治未病”思想中“未病先防、既病防变”的核心理念,亦与现代医学癌症三级预防体系不谋而合,体现了中西医在肿瘤防控认知上的内在一致性。针对癌前状态的主动干预,正是方药通过整体调节机体失衡、从根源阻断癌变进程的宏观调控的有力印证。

2.3 调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)

TME 是肿瘤细胞与其周围细胞及非细胞成分构成的复杂内环境,核心组成包括血管、淋巴管网络、免疫细胞等,被认为是肿瘤发展的“土壤”,对肿瘤的增殖、侵袭、迁移关系密切。TME 具有缺氧、酸化、免疫抑制、慢性炎症、基质重塑、血管增生、间质高压等特征,其高度复杂性是导致肿瘤治疗耐药、复发转移的首要原因,癌症研究及治疗范式已从以肿瘤为核心转向以调控 TME 为核心^[28]。

2.3.1 改善炎性微环境与低氧微环境 炎性微环境是 TME 重要组成部分,慢性炎症已被证实是肿瘤发生发展、转移的驱动因素之一,调控炎症因子、改善炎性环境对癌症的预防和治疗至关重要^[29]。Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是经典的炎症信号通路,参与肿瘤细胞增殖、分化、耐药等过程^[30]。巨噬细胞

迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是一种多效性炎症因子, 可促进炎症反应, 改变组织微环境, 在癌细胞中过表达^[31]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是应答缺氧应激的关键因子, 近年研究表明, 炎症反应释放过多炎症因子, 使机体耗氧量增加, 进而形成组织缺氧微环境, 可诱导 HIF-1 α 表达, 炎性微环境和缺氧微环境相互作用, 形成恶性循环^[32], 有明确促癌作用。单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 和 MCT4 是肿瘤细胞排出乳酸、维持内环境稳态的主要转运体, 抑制其表达可使缺氧的细胞因乳酸过度堆积而死亡^[33]。体外研究表明, 丹梔逍遥散含药血清可降低 MCF-7 细胞炎症因子白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、IL-23 含量, 下调 IL-6、STAT3、p-STAT3、JAK2、p-JAK2 等炎性相关蛋白表达, 推测其通过调控 JAK2/STAT3 信号通路显著改变细胞内炎症变化发挥抗肿瘤作用^[34]。动物研究表明, 丹梔逍遥散可抑制 MDA-MB-231-GFP 荷瘤裸鼠移植瘤的生长, 并下调 HIF-1 α 、MIF、IL-6、IL-8 蛋白表达, 通过调控炎性微环境与低氧微环境抑制肿瘤^[35]。李慧等^[36]研究表明, 在低氧条件下丹梔逍遥散含药血清可显著抑制 MDA-MB-231 细胞增殖, 并下调 HIF-1 α 、MCT1、MCT4 蛋白表达, 通过调控缺氧相关乳酸代谢抑制癌细胞生长。

2.3.2 调控肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) CAFs 是 TME 主要细胞组分之一, 通过分泌表达多种炎症因子和趋化因子、促进肿瘤免疫逃逸等途径, 促使形成有利于肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的微环境^[37], 其中, 小窝蛋白-1 (caveolin-1) 表达下调或缺失可能是驱动 CAFs 活化的关键起始因子。细胞实验表明, 丹梔逍遥散含药血清作用于 MDA-MB-231 细胞和 CAFs 共培养体系后, 可抑制 CAFs 对肿瘤的恶性调控, 降低癌细胞增殖、侵袭、黏附能力, 促进细胞凋亡, 使癌细胞阻滞在 G₁ 期; 并下调 HIF-1 α 、MCT1、MCT4 蛋白表达, 上调 caveolin-1 蛋白表达, 推测其通过调控 CAFs 与低氧微环境下乳酸代谢发挥抗乳腺癌作用^[38]; 此外, 还可降低 IL-6、IL-8、MIF 表达, 对炎性因子、炎性微环境均有调控作用。

2.3.3 调控骨微环境与造血微环境, 预防肿瘤骨转移 骨髓、骨骼、骨细胞及由骨内部复杂的血管分布形成的骨脉管系统是骨微环境的重要组成部分,

与肿瘤骨转移关系密切^[39]。C-X-C 趋化因子受体 4 型 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4) 在肿瘤中存在病态高表达, 可促进肿瘤增殖及新生血管形成, 显著增加骨转移发生率; I 型胶原蛋白 (Collagen I) 占骨骼基质有机成分的 90% 以上, 与骨转移密切相关^[40]。骨髓间充质干细胞与 MDA-MB-231 细胞的共培养体系可以较好地探讨骨微环境、癌-骨转移之间的关系, 研究表明, 丹梔逍遥散含药血清作用于共培养体系后可抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭、迁移能力, 并下调炎症因子 IL-6、IL-8 和趋化因子 CXCR4、Collagen I 蛋白表达, 通过对骨微环境的调节, 发挥抗乳腺癌骨转移作用^[41]。

2.3.4 抑制转移前微环境 近年研究发现, 肿瘤细胞在转移前, 靶器官内会发生些许变化, 具体表现为基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、S100 钙结合蛋白 A8 (S100A8)、纤连蛋白的表达量增加及 VEGFR⁺ 髓系细胞募集, 从而更利于肿瘤细胞定植, 被称为转移前微环境, 原发病灶中肿瘤相关巨噬细胞在其中发挥重要作用^[42]。动物实验表明, 逍遥散水煎浓缩液可减少小鼠结肠癌 CT26.WT 细胞移植瘤肺转移模型小鼠肺转移灶数量, 下调肺组织中 MMP9、S100A8、纤连蛋白表达量, 减少肺组织中 VEGFR⁺ 髓系细胞募集, 抑制 STAT3 磷酸化, 并促进肿瘤相关巨噬细胞发生 M1 极化, 从而抑制转移前微环境形成^[43]。Zhao 等^[44]研究表明逍遥散作用于人结肠癌 HT-29 细胞荷瘤联合慢性束缚应激 (chronic restraint stress, CRS) 诱导结肠癌肝转移模型小鼠后, 可显著降低转移肝脏质量, 并降低因束缚刺激升高的肿瘤相关巨噬细胞, 同时可下调脾组织中 TGF- β 、IL-6、MMP9、VEGF 等 mRNA 和蛋白表达, 减少肝转移组织中 VEGF 蛋白水平, 抑制血管生成; 通过抑制炎性因子、阻断血管生成、调控 TME 等多途径抑制转移前微环境形成, 发挥抗结肠癌肝转移作用。

中医药的整体调节作用已成为学界共识, 但其具体调节机制尚未形成定论。TME 作为机体与肿瘤相互作用形成的复杂共同体, 不仅对肿瘤的生长、迁徙起着关键调控作用, 更以成分的多样性与动态不确定性为显著特征, 使得单一药物难以实现全面干预。而中医药恰好具备成分多元、作用广泛的特点, 这种特性与 TME 的复杂性高度适配, 在肿瘤治疗中展现出独特优势。推测中医药可能通过调控 TME, 实现对肿瘤的整体性调节, 既为其整体调节

作用提供了潜在的现代生物学解释,也为中西医融合探索肿瘤治疗机制开辟了新的思路。

2.4 调控外泌体

外泌体是由细胞分泌到外周环境中的小型膜囊泡,其内包含复杂 miRNA、蛋白质、脂质等物质,参与细胞增殖、分化、迁徙等生物学过程,介导肿瘤发生、发展与转移^[45]。E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 是重要的转录调节因子,参与细胞周期、凋亡进程;核受体共激活因子 1 (nuclear receptor coactivator 1, NCOA1) 为核受体共激活剂,具有转录激活子的功能;二者在癌组织中均呈过表达状态^[46]。研究表明加味逍遥散可抑制 DEN 诱导的肝癌模型大鼠肿瘤发展,并降低肝癌特异性标志物甲胎蛋白、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 表达^[47],进一步提取各组大鼠血浆外泌体,检测后发现 miR-223-3p 表达显著上调,结合生物信息分析后获得 2 个靶点 E2F1、NCOA1,推测加味逍遥散可通过肝癌血浆来源外泌体 miR-223-3p 靶向负调控 NCOA1/E2F1 进而发挥抗肝癌效应。另一项体外实验^[48]构建了人肝癌 SK-Hep-1 细胞外泌体与原代神经细胞-星形胶质细胞共培养系统,发现共培养系统中神经细胞树突的数量、长度、分支均明显减少,经加味逍遥散含药血清干预后,显著增加,证实本方对肿瘤因素造成的神经细胞损伤有修复作用,为肿瘤相关抑郁的治疗提供了数据支撑。外泌体作为 TME 信号传递的关键载体,是“肿瘤-宿主”交互的核心媒介,具有多重调控效应。逍遥散方药对外泌体的调控作用,直接体现了中医药整体调节的优势,其并非单一作用于肿瘤细胞,而是通过干预核心媒介,实现对肿瘤发展与机体状态的协同调控。后续可深入探索其对不同癌种外泌体成分的特异性影响,及外泌体标志物与临床疗效的关联性,为精准应用提供实验依据。

2.5 调节细胞代谢重编程

为满足快速增殖对代谢的能量需求,肿瘤细胞在糖、乳酸、氨基酸、脂质等代谢方面均发生了改变,称之为代谢重编程,主要体现在有氧糖酵解、脂质代谢增加、氨基酸代谢改变、线粒体改变等^[49],调控代谢重编程是目前抗肿瘤治疗及药物研发的热点。

2.5.1 调控糖代谢 肿瘤细胞在氧气充足条件下优先通过糖酵解产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP),此表现称为 Warburg 效应,是

肿瘤的能量代谢标志。葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 是肿瘤细胞摄取葡萄糖的关键转运蛋白,己糖激酶是葡萄糖参与糖酵解途径的第 1 个不可逆限速酶,丙酮酸激酶 M2 型 (pyruvate kinase M2, PKM2) 是 Warburg 效应的最后 1 个限速酶,乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 控制糖酵解最后一步反应,上述蛋白和酶在肿瘤组织均呈过表达状态^[50]。徐爽^[10]研究发现丹栀逍遥散含药血清可降低 MDA-MB-231 细胞葡萄糖含量、糖酵解能力和线粒体代谢水平,下调 GLUT1、己糖激酶、PKM2、LDHA 等表达;进一步体内研究发现丹栀逍遥散可抑制 MDA-MB-231 细胞荷瘤裸鼠移植瘤生长,降低肿瘤组织乳酸、ATP 含量,下调 HIF-1 α 、GLUT1、PKM2、LDHA 表达,证实丹栀逍遥散体内外均可抑制肿瘤糖酵解和葡萄糖转运,改善糖代谢。

2.5.2 调控脂质代谢 脂质代谢包括脂质合成、分解和代谢全过程,与肿瘤增殖、迁徙密切相关^[51]。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 可调控相关脂质代谢酶、转录因子,活化后可抑制脂肪酸合成,被称为脂质代谢稳态的调控器。乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FASN) 为脂肪酸合成途径关键酶,脂肪酸去饱和酶 (fatty acid desaturase, FADS) 属于脂肪酸去饱和酶家族,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 是不饱和脂肪酸合成的关键酶;CD36 可协助脂肪酸穿过细胞膜表面,上述酶和蛋白在肿瘤组织中均呈过表达状态,可通过促进内源性脂肪酸合成,为肿瘤细胞增殖、生长提供能量^[52]。固醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 可直接作用于 ACC、FASN、SCD1 等,调节细胞内脂质代谢,是调控脂肪酸合成的重要转录因子,在肿瘤组织中高表达;羟酰辅酶 A 脱氢酶三功能多酶复合物亚基 α (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit α , HADHA) 是线粒体 β 氧化酶,催化脂肪酸通过 β 氧化步骤参与脂代谢,在肿瘤组织内异常过表达;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 可调节葡萄糖代谢与脂肪酸储存,肿瘤组织中呈低表达^[53]。管京京^[54]研究发现丹栀逍遥散可抑制 MDA-MB-231-

GFP 细胞荷瘤裸鼠移植瘤生长, 血清代谢组学显示不饱和脂肪酸中二十二碳六烯酸、芥酸增多, 二十二碳五烯酸、肾上腺素酸下降, 进一步分析显示肿瘤组织 ACC1、FASN、FADS1、SCD1、CD36 表达下调, AMPK 表达上调; 体外实验表明丹栀逍遥散含药血清可促进 MDA-MB-231 细胞凋亡, 并下调脂代谢相关蛋白 SREBP-1、HADHA 表达, 上调 PPAR γ 表达; 通过体内、外实验证实该方可调控脂代谢, 尤其是不饱和脂肪酸的生物合成发挥抗肿瘤作用。

代谢重编程是肿瘤细胞获取营养以维持无限增殖的核心特征, 异常活跃的代谢途径, 构成了肿瘤生存与发展的能量根基。调控异常代谢, 阻断能量获取根源, 恰合中医“治病必求其本”的治则, 既针对肿瘤细胞恶性增殖的物质基础进行干预, 又通过纠正代谢失衡状态恢复机体平衡, 使“驱邪”与“扶正”在能量代谢层面形成协同, 为中医药从根本上遏制肿瘤进展提供了重要的现代生物学诠释。

2.6 缓解应激状态

肿瘤是一个复杂的心身疾病, 患者多合并焦虑、抑郁等负面情绪, 长期的不良情绪、疾病负担与压力联合形成的慢性应激又促进了肿瘤进展和转移, 形成了恶性循环^[55]。研究表明慢性应激可能与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴和交感神经系统异常激活导致应激激素如皮质酮释放有关^[56]。巨噬细胞是 TME 中浸润最广泛的细胞, 包括 M1、M2 表型, 慢性应激会导致巨噬细胞向 M2 型极化, 加速肿瘤进展、转移, 一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1) 分别是 M1、M2 型巨噬细胞的典型标记物^[57]。刘燕等^[58]构建了 CRS 联合 4T1 乳腺癌移植瘤小鼠模型, 结果显示模型组移植瘤体积、质量和肿瘤标志物癌胚抗原、糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199)、VEGF 及皮质酮含量显著增加, 而各脏器指数降低, 慢性应激使小鼠整体状况进一步恶化; 此外, 研究还发现模型组小鼠 Arg-1 上调, 诱导型 NOS 表达减少, IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 含量增多; 经逍遥散干预后, 上述改变得到逆转, 证实逍遥散可抑制慢性应激促发的巨噬细胞 M2 型极化, 减少皮质酮、炎症因子释放, 从而对抗慢性应激引起的乳腺癌进展。吴燕萍等^[59]通过束缚小鼠模拟慢性应激, 结果表明逍遥散可减少

应激条件下皮质酮的释放, 增加巨噬细胞吞噬作用从而抑制肿瘤生长。罗天裕^[60]通过转基因小鼠联合慢性不可预知温和刺激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 成功构建慢性应激自发乳腺癌合并抑郁小鼠模型, 发现模型组小鼠乳腺癌恶性程度更高, Ki-67 表达明显升高, 交感神经兴奋性增强; 逍遥丸干预后, 小鼠抑郁行为得到改善, Ki-67 表达下调, 乳腺癌进展得到抑制。张兆洲^[61]成功构建了 CRS 联合人结肠癌 HCT116 细胞荷瘤裸鼠模型, 证实慢性应激可通过激活肠道炎症反应与 HPA 轴, 增加肠道通透性、影响肠道菌群稳态、损伤肠道屏障, 从而促进大肠癌生长转移; 逍遥散可改善小鼠一般状况、抑制炎症反应、调节肠道菌群、修复肠道屏障, 抑制大肠癌生长、转移。程金来等^[27]通过 DEN 结合 CUMS 成功构建肝癌大鼠模型, 发现加味逍遥散可减轻肝组织病理恶性程度, 改善小鼠证候, 并增加脑内多巴胺、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 含量。

2.7 抗抑郁

肿瘤患者普遍存在心身症状, 其中并发抑郁者高达 44.63%, 严重影响后续治疗依从性及治疗效果, 积极治疗相关身心并发症, 对提升整体疗效有一定裨益。周喆^[62]通过动物实验发现逍遥散加味可改善乳腺癌荷瘤联合 CUMS、CRS 模型小鼠的抑郁样行为, 减轻脑组织损伤, 提高神经递质含量, 促进血脑间氨基酸的转运、代谢, 并降低 Ki-67 表达, 抑制肿瘤生长。Meng 等^[63]研究表明加味逍遥散可改善乳腺癌并发抑郁模型小鼠抑郁性行为, 降低应激激素水平, 减轻海马组织损伤, 降低肿瘤标记物水平并抑制肿瘤增殖。温小雨等^[64]构建的肝癌合并抑郁模型大鼠, 也证实加味逍遥散可改善大鼠抑郁样行为, 并抑制肝癌进展。

2.8 调节激素水平

雌激素可促进乳腺癌细胞增殖, 增加乳腺癌发病、转移风险, 同时雌、孕激素的失调也是乳腺癌内分泌治疗不良反应的主要因素, 调节激素水平是预防乳腺癌及乳腺癌内分泌治疗后不良反应的有效手段。体内研究表明, 逍遥散可降低乳腺癌小鼠体内雌激素水平和活性, 同时上调雌、孕激素受体表达, 降低乳腺癌移植瘤质量并抑制乳腺癌发生发展^[65]。此外, 动物实验表明黑逍遥散加减可缓解乳腺癌模型小鼠他莫昔芬治疗后引发的类更年期综合征, 增加小鼠体质量、活动度及糖水消耗量,

维持雌、孕激素水平稳定,有效预防他莫昔芬治疗后的激素水平下降^[66]。

情志因素既是肿瘤发生的潜在诱因,又可作为疾病进展后的慢性刺激源,长期持续的情志失调会引发机体应激状态的累积,形成“情志-应激-肿瘤”的恶性循环。逍遥散及其核心加减方以疏肝解郁、怡情养性为治则,为调理情志类疾病的经典方药。笔者推测,该方药对激素水平调节可能是“疏肝怡情”功能的重要科学内涵;而其对应激状态的缓解及抑郁症状的改善,亦可能通过调控激素稳态实现级联效应。未来可围绕“激素调节-应激反应-抑郁状态”的协同调控网络展开研究,进一步解析三者间的相互作用机制,为阐释“疏肝怡情”的科学内涵提供新的突破口,也为中医药干预肿瘤相关情志障碍提供更精准的理论依据。

2.9 调节免疫功能

免疫功能低下是肿瘤发生、发展、侵袭、转移的重要因素,提高免疫力已成为肿瘤治疗策略的一部分。T、B 淋巴细胞介导的体液与细胞免疫,巨噬细胞的吞噬作用均是免疫功能的直接体现^[67]。体内、外实验表明,逍遥散均可抑制 M2 型巨噬细胞的比例,促进巨噬细胞向 M1 型极化,增强对肿瘤细胞的杀伤作用^[68]。王丹等^[69]研究发现丹栀逍遥丸含药血清可提高小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞增殖活性,上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6、IL-12 p40 等细胞因子含量,并显著提高巨噬细胞对 HepG2 细胞杀瘤率,证实丹栀逍遥丸可通过上调巨噬细胞活性,诱导免疫系统发挥抗炎、抗肿瘤作用。宋雨婷等^[70]体内研究表明逍遥散可抑制小鼠乳腺癌肺转移 BCML-TA299 瘤株荷瘤小鼠移植瘤生长,并提高小鼠脾脏、胸腺指数,对小鼠免疫器官有保护和调节作用。程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1)、程序性死亡配体 1 是现代肿瘤免疫治疗的创新突破,研究已证实逍遥散联合 PD-1 抑制剂可提高胃癌荷瘤共病抑郁小鼠生存率,抑制移植瘤生长,具有明确增敏、增效作用^[71],为后续免疫联合治疗提供了新思路。中医强调“正气存内,邪不可干”,西医则明确免疫力低下是肿瘤发生的重要诱因,二者有异曲同工之妙。逍遥散及其核心加减方通过调节免疫细胞活性、改善细胞因子网络、保护免疫器官等途径发挥免疫调节作用,不仅是对中医“扶正”理论的现代印证,更搭建了

传统医学“正气”学说与现代免疫机制之间的桥梁,为阐释中医药“扶正”的科学内涵提供了依据。

2.10 调节肠道菌群

肠道菌群是定植于肠道内的微生物群落,通过影响免疫调节、代谢活动、炎症反应及 TME 等途径与肿瘤的发生、发展及治疗效果密切相关;其代谢产物如脂多糖、胆汁酸、硫化氢及短链脂肪酸可通过不同的分子机制调控肿瘤生长、转移及耐药^[72]。研究表明,丹栀逍遥散可恢复 MDA-MB-231 细胞荷瘤裸鼠肠道菌群的丰富度和均匀度,对肠道微生态失衡有一定改善作用,尤其是对拟杆菌的丰度影响,与炎症密切相关^[34]。Li 等^[73]研究表明加味逍遥散可通过调节 DEN 联合 CUMS 的肝癌并病抑郁模型大鼠肠道菌群结构,维持厚壁菌-拟杆菌平衡,减少有害菌及其相关代谢产物,发挥抗肝癌抑郁作用。张兆洲^[61]发现 CRS 可增加结肠癌荷瘤小鼠肠道通透性,影响菌群平衡;经逍遥散干预后,上述改变得到逆转,肠道菌群的多样性指数提高,菌群丰度增加,证实本方可逆转慢性应激诱导的肠道菌群失衡。

综上,逍遥散及其核心加减方通过调控肿瘤细胞生物学行为、调节 TME、调控外泌体、调节细胞代谢重编程、缓解应激状态、调节肠道菌群等多机制抗癌前病变、抑制肿瘤增殖、侵袭、转移,并增强免疫功能,从而发挥抗肿瘤作用,分子机制明确,且已通过体内外实验证实(图 1)。

3 逍遥散核心加减方抗肿瘤作用临床研究

3.1 治疗癌前病变

癌前病变是降低癌症发病率的关键阶段,中医药在干预癌前病变上效果显著。蒋其武^[74]应用逍遥散加味治疗宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)患者 50 例,随访周期为 3 年,发现中药组人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染率显著低于对照组,HPV 自然转阴率优于对照组,证实本方可促进 CIN 转归,有效预防宫颈癌发生,且具有持久效应。李枋霏等^[75]运用逍遥散加味治疗乳腺非典型增生,患者有效率、临床症状、血清激素水平均有显著改善。徐婷等^[76]应用逍遥散加减治疗乳腺癌术后并发乳腺结节患者 1 例,60 余剂后结节变小,280 剂后复查结节消失,逍遥散可阻截癌变,逆转病变。更有医家从中医理论出发,认为癌前病变阶段多以肝郁脾虚证为主,运用逍遥散加减治疗胃、胆囊、肝等癌前病变,也有良好疗效^[77-79]。动物实验与临床研究相佐证,逍遥散

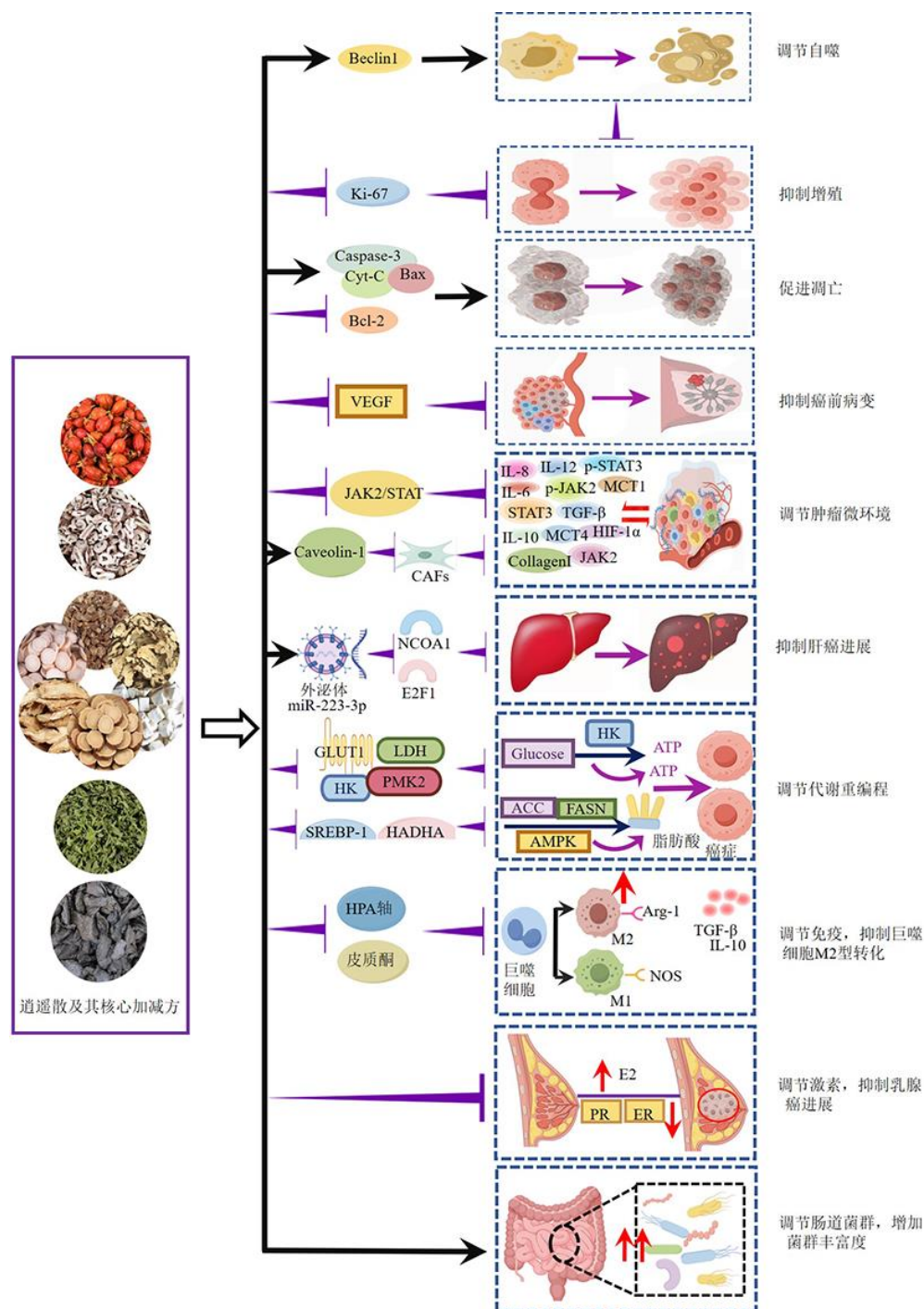


图 1 逍遥散及其核心加减方治疗恶性肿瘤的作用机制

Fig. 1 Mechanism on Xiaoyao San and its core modified prescriptions in treatment of malignant tumors

及其核心加减方可有效干预多种癌前病变, 通过促进病变转归、逆转病理改变发挥防癌作用, 体现中医“治未病”思想, 为癌症预防提供了有力的中医药证据。

3.2 辅助西医, 增强疗效

3.2.1 减轻手术应激, 促进术后康复 手术仍是早中期肿瘤患者的治疗首选, 手术相关的各种生理、

心理刺激贯穿于围手术期, 可引起机体产生应激反应。中医学认为手术一方面直接损伤脏腑完整性, 气血大伤; 一方面引起患者焦虑、恐惧, 肝气疏泄不及, 故扶正疏肝是治疗大法。朱灵兵^[80]应用逍遥散水煎剂联合快速康复外科管理治疗结直肠癌根治术后患者 30 例, 自术后 24 h 起, 每日 1 剂, 连服 7 d, 结果表明治疗组胃肠功能恢复更快, 中医证

候积分显著改善,有效率优于对照组,且应激激素皮质醇、促肾上腺皮质激素水平、焦虑状况、生活质量也有显著改善。秦悦农等^[81]应用逍遥丸联合生脉注射液、常规护理和心理疏导治疗乳腺癌围手术期患者 30 例,疗程结束后联合治疗组患者围手术期基本生命体征平稳,血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、TNF- α 等指标恢复更快,证实逍遥散可有效降低患者应激反应,促进术后恢复。其他相关临床研究^[82-83]证实逍遥散加减辅助治疗,可明显改善患者临床症状,提高生活质量,延长术后生存期。

3.2.2 配合化疗,减毒增效 化疗自 20 世纪 40 年代开始沿用至今,在肿瘤治疗中有重要作用,但其产生的不良反应,严重影响患者生活质量和治疗依从性,中医药辅助治疗可有效解决此问题。陈志斌等^[84]应用逍遥散合旋覆代赭汤水煎剂联合化疗治疗中晚期胃癌患者 39 例,21 d 为 1 周期,2 周期后治疗组总有效率、疾病控制率、生活质量改善率均优于对照组,且不良反应发生率更低。马金龙^[85]以加味逍遥散联合化疗治疗中晚期胰腺癌患者 24 例,2 周期后治疗组有效率更高,生活质量显著改善。多项相似的研究^[86-87]也证实逍遥散联合化疗可提高临床疗效,提升患者免疫功能和生活质量。在减轻不良反应方面,逍遥散也有明确疗效,高华^[88]研究发现逍遥散联合化疗可提高重组人粒细胞集落刺激因子的疗效,减轻骨髓抑制程度,血细胞恢复更快。文玲波等^[89]以加味逍遥散联合化疗治疗乳腺癌根治术后患者 33 例,6 个周期后,治疗组骨髓抑制、消化道不良反应发生率显著低于化疗组,生活质量稳定率高达 90.9%。中医药可减轻化疗不良反应,增强药物疗效,辅助联合化疗治疗恶性肿瘤已成为共识。

在配合姑息化疗,增强终末期患者治疗疗效上,逍遥散也有良好表现。朱晶^[90]以逍遥散加味联合口服卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌患者 46 例,2 组近期疗效相近,但治疗组 1 年生存率高于单用化疗组,且手足综合征发生率更低。杨建波^[91]治疗方案与其一致,也表明中药联合组有效率高于对照组,不良反应发生率显著降低。其他相关研究^[92]也证实逍遥散加减在姑息治疗阶段维持患者生活质量、降低治疗不良反应上具有确切疗效。姑息化疗是延长晚期患者生存期的有效方式,中医药辅助可提高姑息化疗疗效,使患者平稳度过治疗期。

3.2.3 放疗增敏 放疗是局部治疗的主要方法,也是鼻咽癌、宫颈鳞癌等癌根治性治疗的首要选择。彭桂原等^[93]以丹栀逍遥散联合放疗治疗鼻咽癌患者 21 例,治疗后患者肿瘤面积缩小更多,血液 VEGF 水平、全血黏度、血浆黏度、血沉、红细胞聚集指数显著降低,证明本方可改善鼻咽癌患者血液高凝、高黏状态,提高放疗敏感性。李厚吾^[94]以丹栀逍遥散联合放疗(腔内放疗+整体放疗)治疗子宫内膜癌术后患者 30 例,8 周后,治疗组血清肿瘤标记物 CA125、CA199 较对照组显著下降,卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)、中医证候积分、焦虑自评量表积分改善更明显,且骨髓抑制、泌尿生殖系统、皮肤黏膜等放射性损伤程度均有减轻,证实本方可提高机体对放射的敏感性和耐受性,缓解放射期间的焦虑情绪,并减轻急性放射损伤。陈超等^[95]以逍遥散加减联合放疗治疗乳腺癌患者 44 例,发现治疗组 CD4⁺细胞水平明显提升,IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平显著降低,3~4 级放疗不良反应发生率明显降低,证实逍遥散可提高疗效,改善患者免疫功能,降低放疗期间炎症反应和不良反应。

3.2.4 联合内分泌治疗,减轻不良反应 乳腺癌内分泌治疗后因外源性激素的直接干扰,体内激素水平紊乱,产生潮热、盗汗、心悸、烦躁等系列症状,称之为类更年期综合征,极大影响患者生活质量。中医学认为类更年期综合征属于“脏躁”范畴,是阴阳失和,肝失疏泄之证,逍遥散系列加减方药疏肝理气,调肝助用,开解情志,可有效治疗此类病证。裴俊文等^[96]应用丹栀逍遥散合二仙汤纯中药治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征患者 30 例,对照组为谷维素联合维生素 B₆,2 疗程后,中药组有效率优于化学药组,患者类更年期综合征及中医证候积分改善情况更明显,且对激素影响不大,在确保疗效的前提下,有效避免了更年期综合征发生。其他相关研究^[97-98]也表明逍遥散加味既可有效防治更年期综合征相关症状,又不影响体内激素水平,保证治疗效果。除对主观症状的改善外,对于他莫昔芬引起的子宫内膜增厚、血脂异常等客观表现^[99-100],逍遥散加味方也有明确疗效。

3.2.5 减轻肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)不良反应 因肝动脉具有双重血供特点,TACE 是治疗肝癌最常用的局部治疗方式,但 TACE 术后易引发腹胀、腹痛、发热、

便秘等栓塞综合征,影响治疗体验,降低患者依从性。多项临床研究^[101-102]证实丹栀逍遥散加味可有效预防肝癌 TACE 后综合征,缩短症状持续时间、提高中医症状疗效和生活质量,减轻患者治疗后心理痛苦程度,并提高免疫功能和整体疗效。此外,对 TACE 造成的肝功能损伤,酶学指标升高,丹栀逍遥散也具有修复作用^[103]。

3.2.6 联合其他西医治疗手段 除与上述西医治疗合用外,笔者在文献检索中还发现逍遥散加味可用于分子靶向治疗^[104-105]、射频消融术^[106-107]中,发挥增加疗效、改善中医证候、降低不良反应发生率、增加西医治疗耐受性和依从性的功效,为患者后续持续治疗提供了有利条件。

综上,逍遥散及其核心加减方无论是联合术后辅助治疗、化疗、靶向治疗、内分泌治疗等全身疗法,还是配合放疗、TACE、射频消融术等局部治疗,均可收效,在减轻西医治疗不良反应与增强疗效方面作用确切。建议在肿瘤治疗全程中可依据患者具体症状,辨证加减用药,合理联用本方药,以更好发挥协同治疗作用。

3.3 结合非药物疗法,提高生活质量

西医治疗大多损耗人体正气,治疗后需经过短暂恢复期,待气血充足方可继续进行下周期治疗,此阶段多采用中医功法、针灸、护理干预等非药物疗法,身心同调且不良反应较少。多项研究表明,逍遥散加减联合护理干预、心理干预、八段锦、耳针、音乐疗法等非药物疗法,均能明显改善癌症患者负性情绪和临床症状,促进身体修复,提高治疗依从性和治疗效果,值得推广应用^[108-112]。

3.4 纯中医治疗

部分肿瘤患者发现即为晚期,或因身体原因无法耐受西医治疗,此阶段西医多采用对症支持治疗,疗效有限;中医药因人制宜,个性化治疗,在终末期阶段可收获意想不到的效果,已成为此阶段首选治疗方式。孙维刚等^[113]以黑逍遥散加减中医药治疗转移性肝癌患者 62 例,72% 患者生存期达到 6 个月,最长生存期可达 26 月,患者生存质量显著改善,KPS 稳定率达 70%,且肝功能得到改善。国医大师王晞星^[114]认为大肠癌肝转移疾病进展根本关系在于土木失衡,肠癌肝转移晚期属于土竭木枯证,治宜大补土木、疏肝解毒共举,选用逍遥散合补中益气汤加味;经治直肠癌根治术后肝多发转移患者 1 例,10 剂后肝区疼痛好转,乏力及胁肋憋胀

感减轻,后患者拒绝西医治疗,坚持以本方加减纯中医治疗,带瘤生存 9 月余。刘华为^[115]从气机升降论治肿瘤,主张注重整体、调理气机使气化正常,以丹栀逍遥散加味治疗老年乳腺癌患者 1 例,连续服药 15 个月,乳房包块变软,大小稳定,未发现其他脏器转移。李惠义^[116]以逍遥散加味治疗晚期巨块型肝癌患者 1 例,未接受任何西医治疗,口服中药,带瘤生存 3 年余,期间肿块稳定,门脉癌栓消失,腹水减少。

对于终末期肿瘤患者而言,改善生活质量往往比针对癌症治疗更具实际意义。建议临床针对此类患者,结合其具体病情与体质状态,施以中医药辨证施治与个体化干预,通过不断积累实践经验,进一步提升中医药在终末期肿瘤治疗中的应用价值与地位。

3.5 改善肿瘤相关并发症

3.5.1 肿瘤相关抑郁、焦虑 据流行病学统计,肿瘤患者焦虑、抑郁发病率约为普通人群的 4 倍,同时这类患者的死亡率也高于肿瘤非焦虑、抑郁患者^[117]。现代医学主要采用抗焦虑抑郁等精神类药物干预治疗,不良反应较多,临床疗效欠佳;中医药从整体观念出发,在情志类疾病中,特色突出,疗效颇佳,特别是逍遥散系列方药,以疏肝为本,理气为辅,契合其病机,用之多有奇效。

针对癌症治疗过程中引发的负性情绪,心理治疗或健康教育管理等是主要的非药物疗法,多项研究^[118-120]证实联合逍遥散加减方后可显著提升非药物疗法的疗效,最高有效率可达 90.62%,对患者整体的免疫功能、生活质量提升更加明显。此外,孙晨冰等^[121]以逍遥散联合五行音乐治疗肺癌伴焦虑抑郁患者 44 例,对照组为逍遥散加减方,结果表明,联合组汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分和 IL-1 β 、IL-8、IL-6 水平较单用中药组下降更明显。逍遥散联合个性化非药物疗法效果优于单用逍遥散或联合普通非药物疗法,对于后续中医临床,有一定启发作用。

在联合用药方面,多项研究^[122-126]表明逍遥散加减联合黛力新、盐酸氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛等常规抗焦虑抑郁药物,在乳腺癌、肝癌、宫颈癌等伴发焦虑抑郁患者的治疗中,疗效优于单用化学药组,最高有效率可达 97.5%,可显著改善汉密尔顿抑郁量表、HAMA、抑郁自评量表等评分,提高免疫功能、生活质量和 5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺等神经递

质水平。另有研究^[127-129]表明,单用逍遥散加减方对比黛力新、阿普唑仑、帕罗西汀等化学药治疗,纯中药疗效与之相近,但不良反应发生率更低,疗效持久且生活质量改善更明显。熊常州^[130]以逍遥散合甘麦大枣汤加味方治疗乳腺癌并发抑郁患者 48 例,对照组为黛力新片,治疗 8 周后,中药组疗效 85.42%,优于对照组 70.83%,在 KPS 评分、临床症状改善上中药组优势也更明显。刘丹等^[131]应用加味逍遥散联合皮内针治疗乳腺癌抑郁患者 32 例,对照组为米氮平片,结果中药组有效率显著优于对照组,且血清 VEGF、神经生长因子水平下降,有效降低乳癌复发转移可能性。提示临床对于无法耐受化学药的患者,采用中药复方合方或联合中药外治的形式,可达到比化学药更优效果。

3.5.2 肿瘤相关失眠 睡眠对人体的修复无可替代,维持正常的睡眠对肿瘤患者至关重要。“肝藏魂”“人卧则血归于肝”,疏肝调肝是失眠的治疗大法。陈富姣等^[132]以逍遥散纯中药治疗乳腺癌术后失眠患者 40 例,对照组为艾司唑仑,8 周后,采用多导睡眠图检测 2 组睡眠指标,发现中药组睡眠时间、觉醒次数、睡眠效率均优于艾司唑仑,血清 5-HT、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 水平显著提高,中医证候改善更明显。蔡炳勤^[133]以逍遥散加减治疗甲状腺癌术后失眠患者 1 例,7 剂后睡眠改善,14 剂后睡眠明显好转,夜眠可达 6~7 h。

3.5.3 癌因性疲乏 癌因性疲乏是发病率最高的肿瘤相关性疾病,西医尚缺乏标准有效的治疗方案,目前以激素治疗为主,疗效一般,不良反应大。中医将其归属于“虚劳”范畴,通过调理气、血、阴、阳,有一定治疗优势。胡正军等^[134]以逍遥散加减治疗乳腺癌癌因性疲乏患者 48 例,对照组为仙鹤草颗粒剂,治疗 4 周后,逍遥散组 Piper 疲乏修订量表各维度显著改善,临床症状、免疫指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)改善情况均优于对照组。姚韵^[135]以逍遥散联合外科快速康复管理治疗甲状腺癌术后癌因性疲乏患者 15 例,30 d 后中药组疲乏相关量表评分、中医证候积分、炎症因子(CRP、IL-6)、营养指标(白蛋白)改善程度均显著优于对照组,证实逍遥散可降低术后炎症反应,缓解术后疲劳。宋宗良等^[136]从调理气机入手,选用丹栀逍遥散治疗甲状腺癌术后疲乏患者 1 例,7 剂后乏力改善,续服 7 剂,诸证减轻,后坚持服药,疲乏无力症状消失。

3.5.4 胃肠功能紊乱 胃肠功能紊乱是消化系统肿瘤治疗后常见并发症,主要表现为食欲下降、腹胀、呕吐、大便异常等,临床多用肠道菌群调节剂、胃肠动力药等,但疗效不理想。中医学认为其病因多为手术、化疗等损伤正气以致脾胃运化不及,枢机不利,寒热错杂于中,升降不得,治疗重在和解枢机、交融寒热,可选逍遥散加减。杨琦等^[137]应用逍遥散联合乌梅丸治疗肠癌康复期胃肠功能紊乱患者 60 例,对照组为马来酸曲美布汀联合双歧杆菌,14 d 后,中药组有效率显著高于化学药组,且各项症状改善也显著优于化学药组,证实了中医药的确切疗效。另有研究表明,对于胃癌术后造成的胃瘫综合征,逍遥散联用也可显著提升疗效,缩短治愈时间,值得临床推广^[138]。此外,个案研究表明,肿瘤术后呕吐^[139]、食管癌术后腹泻^[140]等,本方亦可收效。

3.6 其他

除上述常见并发症外,通过文献检索发现,逍遥散核心加减方临床应用极其广泛,可用于喉癌化疗后咽喉疼痛^[141]、垂体瘤术后低热^[142]、脑瘤伴消渴^[143]、肾癌术后吐酸^[143]、乳腺癌术后乳房疼痛及乳房烘热感^[144]等。癌种、疾病虽繁杂不一,然辨证之核心均不离于“肝”。提示中医从业者临床需深化中医思维,应不拘病证、病名之复杂,抓住核心的“证”,以不变应万变,方能体现中医辨证的灵活特质。

肿瘤相关并发症是影响患者生活质量的首要因素,积极干预此类症状对提升治疗依从性、增强整体疗效具有重要意义。逍遥散及其核心加减方不仅对肿瘤常见并发症具有明确疗效,还可通过调节患者情绪状态改善抑郁、焦虑等心理症状,对其他并发症的应用价值亦有报道支持。据此,建议在肿瘤治疗过程中,可结合患者具体病情,以逍遥散及其核心加减方为基础底方辨证施治,针对性干预并发症;在未来研究中,进一步探索其在肿瘤相关并发症中的治疗规范化,为临床全方位应用提供依据。逍遥散及其核心加减方抗肿瘤的临床研究见图 2。

4 逍遥散核心加减方药临床安全性

具雌激素样作用的中药在乳腺癌的应用中一直存在争议,当归为逍遥散系列加减方药中的核心药物,具有确切植物类雌激素样作用,但宋泽民^[65]研究发现逍遥散全方可明显降低体内雌激素水平

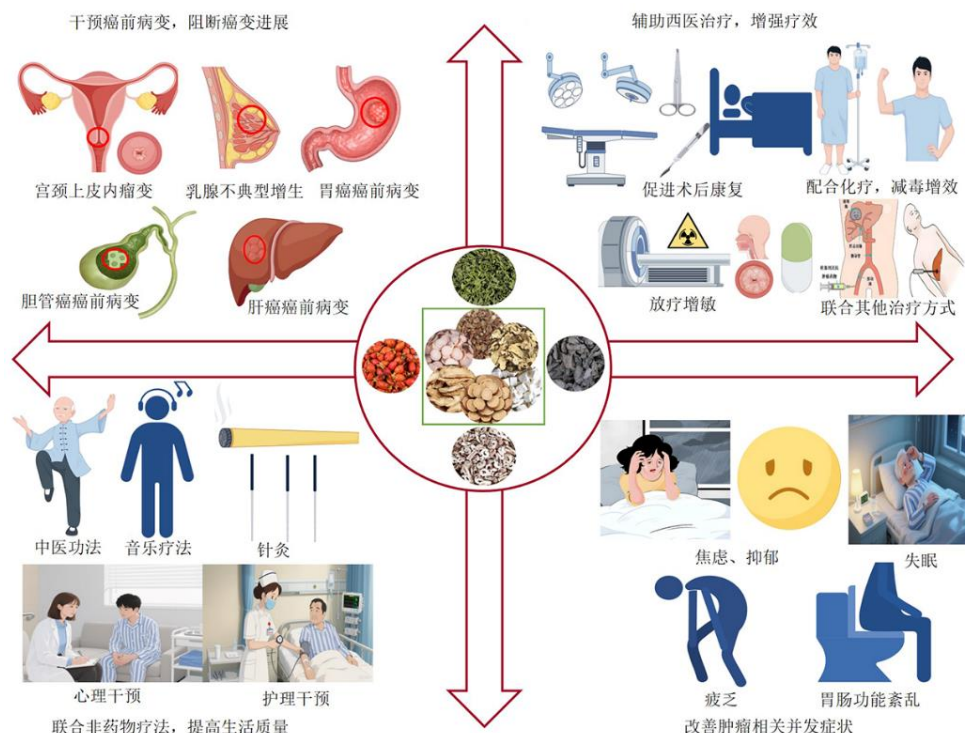


图 2 逍遥散及其核心加减方在恶性肿瘤中的临床应用

Fig. 2 Clinical applications of Xiaoyao San and its core modified prescriptions in malignant tumors

和活性, 并无类雌激素样作用, 而全方去当归后对降低雌激素水平作用反而不大, 证实了逍遥散临床疗效及应用安全性, 并体现出中药复方配伍的微妙。此外, 肿瘤患者多需长周期治疗, 药物长期应用安全性也不容忽视, 有研究中患者连续服用逍遥散加减方 7 年余, 未见任何不良反应^[145]; 且根据文献总结, 在众多临床研究中, 未发现中药组出现肝肾功损伤等不良反应, 可见逍遥散加减方安全性较高, 适合肿瘤患者长期服药的病情需求。

5 结语与展望

逍遥散及其核心加减方在恶性肿瘤领域的研究已取得一定进展, 但从实验设计到临床应用仍存在诸多亟待解决的问题: (1) 核心方研究不均衡, 当前研究多集中于逍遥散、丹栀逍遥散, 其余如黑逍遥散等研究较少, 后续可多开展黑逍遥散及其他加减方药的相关研究; 另一方面可以核心方为出发点, 通过分子-网络药理学对比逍遥散、丹栀逍遥散、黑逍遥散等类方的核心成分-靶点网络, 预测类方作用异同, 探讨核心加减方之间相似性与差异性, 通过超高效液相色谱等药学研究手段分析不同加减方的特征成分, 结合生物信息预测核心靶点差异, 为核心加减方精准应用提供物质基础依据。(2) 机制研究虽全面但太广泛, 现有机制研究虽覆盖抑制

增殖、凋亡、自噬、免疫调节等多通路, 但多为孤立验证, 未解析关键靶点的上游调控源及下游效应网络, 缺乏深度解析; 后续可通过多组学整合分析、基因编辑技术等构建完整机制链、开展靶点功能溯源验证、开发多维度机制整合平台, 深入探究内在机制及相关靶点; 部分基础机制如凋亡、抑制增殖等研究年代较久远, 近年来缺乏探索, 后续可围绕此方向结合最新实验技术开展相关研究。(3) 机制研究多侧重于某个单一机制, 对多机制之间的关联与交互研究较少, 无法解释复方整体效应; 未来研究可尝试多机制联合, 如设计“应激-肠道菌群-TME”“TME-代谢重编程-肿瘤恶性生物学行为”联动实验, 探讨不同机制之间的关联性, 或可从中发现新的通路及靶点。(4) 研究所涉及癌种以乳腺癌偏多, 散在可见于肝癌、甲状腺癌、结直肠癌、胃癌、鼻咽癌、子宫内膜癌等, 可能与方药治疗特色有关, 但癌症已明确是心身疾病, 而中医治疗以“证”为核心, 异病同治是其特色, 未来临床可开展逍遥散系列方药的多癌种研究, 尤其是与“肝郁”密切相关的实体瘤, 如肝癌、胃癌、甲状腺癌, 从中探索异病同治规律。(5) 临床研究不规范: 中药剂型不统一, 不利于大范围推广应用; 未来可开展“标准化制剂疗效验证”研究, 联合有资质中药企业

开发逍遥散标准化制剂（固定药材来源与提取工艺，引入中药指纹图谱质控，确保批间一致性），通过随机对照试验研究比较颗粒剂、传统汤剂、散剂、丸剂在肿瘤患者中的疗效及不良反应，为剂型优化提供依据。患者证型不一致，未来可在前期基础上，开展真实世界研究，基于临床大数据，通过优势人群分析、预测模型构建等，明确逍遥散系列方药的优势人群特征，确定本方适应证。未来可通过剂型优化和优势人群限定，逐步从“经验性应用”向“标准化体系构建”迈进，促进中医药大范围推广应用。（6）逍遥散系列方药与西医常规治疗联合均可收效，中西医结合将是未来肿瘤治疗的趋势，但中药介入的时间、干预的强度尚未可知，有待深入研究；未来可开展“中西医结合治疗时序”研究，横向对比不同干预阶段，如手术前后、化疗前后、放疗前后、稳定期等，确定最佳干预时期及干预时长；也可开展“剂量-效应关系研究”，探讨不同剂量方药对患者疗效、生存期、实验室指标的改变效应，以患者最大受益为度，确定最佳剂量范围。

本文系统总结逍遥散加减方药抗肿瘤的试验和临床研究，发现逍遥散及其核心加减方药有明确抗肿瘤作用，既可联合西医各种治疗发挥减毒增效作用，也可防治肿瘤相关并发症缓解患者痛苦，又可单独用于终末期患者延长其生存时间，且分子机制明确，疗效确切，值得临床推广应用。综上，逍遥散核心加减方药凭借多机制协同抗肿瘤效应及临床灵活适配性，已成为肿瘤中西医结合治疗的关键范式；但现存的临床、实验问题，仍待未来通过深度机制解析与标准化临床研究，进一步拓展其应用空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 王培宇, 黄祺, 王少东, 等. 《全球癌症统计数据 2022》要点解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(7): 933-954.
- [3] 仇静茹, 林志, 霍桂桃, 等. 新型抗肿瘤药物的神经毒性研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 243-249.
- [4] Li S Q, Chen X, Shi H, *et al.* Tailoring traditional Chinese medicine in cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 27.
- [5] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方 [M]. 陈承, 裴宗元, 陈师文校正. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 253.
- [6] 张家和, 赵东升, 高明周, 等. 基于 CiteSpace 的逍遥散研究现状及未来发展趋势文献计量学分析 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 194-207.
- [7] 李卓娴, 徐丽静, 夏猛. 逍遥散类方治疗肝癌的研究进展 [J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1491-1496.
- [8] 尤梅桂, 蔡禹, 吴雅茗, 等. 细胞周期相关激酶及其抑制剂抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 临床合理用药, 2025, 18(6): 172-176.
- [9] 张虹, 季有波. 逍遥散提取液对乳腺癌细胞 MCF-7 细胞周期的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5611-5612.
- [10] 徐爽. 丹栀逍遥散对乳腺癌细胞能量代谢的影响及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [11] Li L T, Jiang G, Chen Q, *et al.* Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1566-1572.
- [12] 姚华, 张华, 杨悦. 加味逍遥散与化疗药结合抗裸鼠移植性肝癌的实验研究 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(6): 532-533.
- [13] Miller D R, Thorburn A. Autophagy and organelle homeostasis in cancer [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 906-918.
- [14] Prerna K, Dubey V K. Beclin1-mediated interplay between autophagy and apoptosis: New understanding [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 204: 258-273.
- [15] 李然, 杜娜, 刘立萍, 等. 丹栀逍遥散含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞自噬的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 98-101.
- [16] 李慧, 刘立萍, 杨鹤丹, 等. 丹栀逍遥散调控 Beclin-1 相关自噬诱导乳腺癌细胞铁死亡的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(14): 2622-2629.
- [17] Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, *et al.* Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(4): 1633-1645.
- [18] Croce C M, Vaux D, Strasser A, *et al.* The Bcl-2 protein family: From discovery to drug development [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(8): 1369-1381.
- [19] Morse P T, Wan J M, Arroum T, *et al.* Prostate cancer-specific lysine 53 acetylation of cytochrome C drives metabolic reprogramming and protects from apoptosis in intact cells [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 695.
- [20] 李然, 刘立萍, 王哲, 等. 丹栀逍遥散对人乳腺癌 MCF-7 细胞株裸鼠移植瘤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 78-81.
- [21] 李雪峰. 丹栀逍遥散通过凋亡途径抗乳腺癌及其分子机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [22] 王迪, 张虹, 付士波. 逍遥散诱导乳腺癌细胞凋亡实验

- 研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(3): 472-473.
- [23] 巩稳定, 田少芳, 梁钢, 等. 逍遥散诱导胃癌细胞凋亡实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2001, 16(6): 256-257.
- [24] 王昆, 王瑶瑶, 杨茂, 等. 加味逍遥散对肝癌细胞凋亡及钙离子的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(2): 272-276.
- [25] Kamboj M, Bohlke K, Baptiste D M, *et al.* Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(14): 1699-1721.
- [26] 邓卫芳, 贾颖, 裴晓华. 逍遥丸对乳腺癌癌前病变大鼠乳腺组织 CXCR4 及 VEGF 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1386-1390.
- [27] 程金来, 温小雨, 孙玉浩, 等. 加味逍遥散对肝癌大鼠脑内多巴胺和 5-羟色胺水平的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(2): 144-148.
- [28] Elhanani O, Ben-Uri R, Keren L. Spatial profiling technologies illuminate the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 404-420.
- [29] Fernandes Q, Inchakalody V P, Bedhiafi T, *et al.* Chronic inflammation and cancer; the two sides of a coin [J]. *Life Sci*, 2024, 338: 122390.
- [30] Huang B, Lang X L, Li X H. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.
- [31] Sumaiya K, Langford D, Natarajaseenivasan K, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 233: 108024.
- [32] McGettrick A F, O'Neill L A J. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [33] 陈哲文, 张杰, 王正平, 等. 单羧酸转运载体与肿瘤代谢的关系 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(2): 266-271.
- [34] 刘佳楠. 丹栀逍遥散调节肠道菌群抗乳腺癌及其机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [35] 安思文. 丹栀逍遥散调节炎性微环境抗乳腺癌及其分子机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [36] 李慧, 李然. 低氧条件下丹栀逍遥散对乳腺癌细胞增殖侵袭及缺氧相关因子的影响 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(4): 651-657.
- [37] Zhang H, Yue X H, Chen Z, *et al.* Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: New opportunities in cancer immunotherapy and advances in clinical trials [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 159.
- [38] 杨佳慧. 丹栀逍遥散调控肿瘤相关成纤维细胞抑制乳腺癌生长、转移及分子机制 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [39] Satcher R L, Zhang X H. Evolving cancer-niche interactions and therapeutic targets during bone metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 85-101.
- [40] 黄学梅, 林丁, 刘预, 等. 血清 I 型前胶原在前列腺癌骨转移早期诊断中的应用 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(2): 187-190.
- [41] 杨璠竹. 基于 PI3K/Akt 通路探讨丹栀逍遥散抗乳腺癌骨转移的影响与机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [42] Peinado H, Zhang H Y, Matei I R, *et al.* Pre-metastatic niches: Organ-specific homes for metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 302-317.
- [43] 汤晓霞, 邓皖利, 张勇, 等. 逍遥散通过调节肿瘤免疫微环境抑制肺转移前微环境形成 [J]. 天津医药, 2023, 51(3): 263-268.
- [44] Zhao L, Zhu X D, Ni Y Q, *et al.* Xiaoyaosan, a traditional Chinese medicine, inhibits the chronic restraint stress-induced liver metastasis of colon cancer *in vivo* [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1085-1091.
- [45] Li J L, Wang J C, Chen Z G. Emerging role of exosomes in cancer therapy: Progress and challenges [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 13.
- [46] Pützer B M, Engelmann D. E2F1 apoptosis counterattacked: Evil strikes back [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(2): 89-98.
- [47] 刘晓明, 程金来, 黎如霜, 等. 加味逍遥散通过外泌体 miRNA 途径发挥抗肝癌作用 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(19): 4052-4062.
- [48] 黎如霜, 刘晓明, 李妞妞, 等. 加味逍遥散通过肝癌外泌体影响神经细胞突起的研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3): 597-601.
- [49] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [50] Liao M R, Yao D H, Wu L F, *et al.* Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(3): 953-1008.
- [51] 杨植然, 刘文博, 刘庆伟, 等. 肿瘤相关巨噬细胞脂质代谢重编程与胃肠道肿瘤靶向治疗策略研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(8): 630-636.
- [52] Bian X L, Liu R, Meng Y, *et al.* Lipid metabolism and cancer [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(1): e20201606.
- [53] Geng F, Guo D L. SREBF1/SREBP-1 concurrently regulates lipid synthesis and lipophagy to maintain lipid homeostasis and tumor growth [J]. *Autophagy*, 2024, 20(5): 1183-1185.

- [54] 管京京. 基于代谢组学研究丹栀逍遥散对乳腺癌的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [55] Wang Y H, Li J Q, Shi J F, *et al.* Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and Meta-analysis of cohort studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487-1499.
- [56] 于盼, 姚嘉良, 田建辉. 慢性应激促进肿瘤进展和转移的机制及其治疗现状 [J]. *肿瘤防治研究*, 2025, 52(4): 324-330.
- [57] Zhang W R, Wang M M, Ji C H, *et al.* Macrophage polarization in the tumor microenvironment: Emerging roles and therapeutic potentials [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116930.
- [58] 刘燕, 刘高源, 彭梦薇, 等. 基于 TGF- β 1/CD147 信号探讨慢性束缚应激促小鼠乳腺癌进展及逍遥散调节机制研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(4): 934-943.
- [59] 吴燕萍, 罗祥, 周青青, 等. 逍遥散降低情志应激诱导的乳腺癌“易感性”的作用机制研究 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 973-978.
- [60] 罗天裕. 逍遥丸活性成分槲皮素调控中枢小胶质细胞极化影响慢性应激小鼠乳腺癌进展相关机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2023.
- [61] 张兆洲. 慢性应激对大肠癌肠道微生态的影响及逍遥散的作用机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [62] 周喆. 基于靶向代谢和肠道菌群研究柴氏逍遥散治疗乳腺癌相关抑郁的作用机制 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [63] Meng P, Han Y S, Yang Q, *et al.* Xiaoyao Kangai Jieyu Fang, a Chinese herbal formulation, ameliorates cancer-related depression concurrent with breast cancer in mice via promoting hippocampal synaptic plasticity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3967642.
- [64] 温小雨, 孙玉浩, 李卓娟, 等. 加味逍遥散治疗肝癌并发抑郁症模型大鼠的网络药理学及蛋白质组学分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(32): 5132-5142.
- [65] 宋泽民. 逍遥散对 MCF-7 细胞诱导的裸鼠乳腺癌的干预作用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [66] 付烱, 运强, 朱学明. 黑逍遥散联合肾四味对乳腺癌大鼠类更年期症状的影响 [J]. *吉林中医药*, 2015, 35(7): 716-718.
- [67] 尚佳文, 张露文, 郑婷婷, 等. 精氨酸及其代谢物调节肿瘤免疫微环境中的免疫细胞功能 [J]. *生命的化学*, 2025, 45(4): 689-697.
- [68] 韩增祥. 基于 β 肾上腺素通路调控的 TAMs 极化研究逍遥散抑制结肠癌转移的作用 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [69] 王丹, 王蔚, 郭胜男, 等. 经方丹栀逍遥丸对代谢相关脂肪性肝病小鼠巨噬细胞增殖活性及抗炎癌作用的影响及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(8): 90-93.
- [70] 宋雨婷, 王玉江, 周正顺, 等. 逍遥散的抑瘤作用研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2006, 22(2): 62-63.
- [71] 陈军, 张兆星, 米婧, 等. 逍遥散对胃癌荷瘤共病抑郁小鼠程序性死亡受体 1 抑制剂治疗的增敏作用及机制探讨 [J]. *环球中医药*, 2024, 17(2): 189-195.
- [72] Fernandes M R, Aggarwal P, Costa R G F, *et al.* Targeting the gut microbiota for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(12): 703-722.
- [73] Li Z X, Zhao Y X, Cheng J L, *et al.* Integrated plasma metabolomics and gut microbiota analysis: The intervention effect of Jiawei Xiaoyao San on liver depression and spleen deficiency liver cancer rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 906256.
- [74] 蒋其武. 逍遥散治疗宫颈上皮内瘤变的临床效果观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(5): 140.
- [75] 李枋霏, 张仲妍, 黄爱云. 加味逍遥散治疗乳腺癌癌前病变的临床疗效观察 [J]. *中文科技期刊数据库 (文摘版) 医药卫生*, 2022, 14(10): 10-13.
- [76] 徐婷, 徐力. 中医药阻截癌变案举隅 [J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(4): 74-76.
- [77] 宫雪晴, 刘同享. 逍遥散治疗慢性萎缩性胃炎作用机制的研究概述 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(32): 87-91.
- [78] 白金钊, 贾立群, 陈冬梅, 等. 中医辨证施治胆管癌用药规律及药理学研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8228-8240.
- [79] 李紫瑞, 王坚, 王瑞平. 中医疏肝健脾法治疗肝癌的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(21): 2383-2388.
- [80] 朱灵兵. 逍遥散对肝郁脾虚型结直肠癌患者术后应激反应调控的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [81] 秦悦农, 鲍以嘉, 胡升芳, 等. 逍遥丸联合生脉注射液对乳腺癌患者围手术期应激反应的影响 [J]. *中国药业*, 2015, 24(17): 21-22.
- [82] 宋泽民, 宋峰, 韩永斌, 等. 逍遥散加减治疗乳腺癌术后不良反应 52 例 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(6): 809-810.
- [83] 陈佳芸. 逍遥散对甲状腺癌术后康复影响的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [84] 陈志斌, 任华益, 伍奕. 逍遥散联合旋覆代赭汤辅助化疗治疗中晚期胃癌的临床疗效分析 [J]. *肿瘤药学*, 2013, 3(3): 227-231.
- [85] 马金龙. 逍遥散加味辅助胰腺癌临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(14): 127-128.
- [86] 张晓粉, 赵利红, 丰慧洁. 逍遥散加味联合化疗治疗中

- 晚期乳腺癌临床观察 [J]. 广西中医药, 2023, 46(6): 9-12.
- [87] 王欣, 张时文, 王玉梅, 等. 香贝养荣汤合逍遥散加减辅助化疗在乳腺癌患者中的应用效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国当代医药, 2024, 31(15): 86-89.
- [88] 高华. 加味逍遥散联合 rhG-CSF 对乳腺癌术后化疗骨髓抑制患者 ANC 的影响 [J]. 山东医药, 2014, 54(14): 74-75.
- [89] 文玲波, 杨兰平, 黄汉生. 加味逍遥散改善乳腺癌术后化疗毒副反应的临床观察 [J]. 湖南中医学院学报, 2006, 26(3): 38-40.
- [90] 朱晶. 卡培他滨维持治疗联合逍遥散治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [91] 杨建波. 逍遥散联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(15): 83-84.
- [92] 李华艳. 加味逍遥散联合姑息性化疗治疗中晚期乳腺癌患者临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2017, 23(15): 122-124.
- [93] 彭桂原, 李云英, 林怡群. 鼻咽癌气血凝滞型与 VEGF 表达关系及祛瘀散结法放疗增敏研究 [J]. 新中医, 2013, 45(1): 60-63.
- [94] 李厚吾. 丹栀逍遥散加味联合放疗治疗肝郁血热型子宫体癌术后临床疗效观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [95] 陈超, 李华峰, 谢洪玲. 逍遥散对肝郁脾虚型乳腺癌患者辅助放疗的减毒增敏作用研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1956-1958.
- [96] 裴俊文, 孙太振. 丹栀逍遥散合二仙汤治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征 [J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1973-1976.
- [97] 孙士玲, 张红瑞. 逍遥散加味防治三苯氧胺副作用的临床研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 956-957.
- [98] 赵淑媛, 赵常国, 杨小霞. 逍遥散合二至丸加减治疗乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征临床观察 [J]. 四川中医, 2017, 35(6): 136-138.
- [99] 慕凯. 逍遥散加味对乳腺癌术后口服他莫昔芬患者子宫内膜增厚影响的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [100] 方凯歌. 丹栀逍遥散调节乳腺癌他莫昔芬治疗引起血脂异常的研究 [D]. 恩施: 湖北民族大学, 2023.
- [101] 陈学武, 姜靖雯, 张永杰, 等. 丹栀逍遥散防治肝郁脾虚型原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后栓塞综合征的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1564-1570.
- [102] 王丹. 丹栀逍遥散联合 TACE 治疗中晚期肝癌的临床疗效观察 [D]. 西安: 陕西中医药大学, 2021.
- [103] 艾青. 丹栀逍遥散治疗介入化疗栓塞术后肝功能损害 [J]. 现代中西医结合杂志, 2002, 11(24): 2461-2462.
- [104] 万小云. 索拉非尼联合加味逍遥散治疗原发性肝癌的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2022, 20(1): 160-162.
- [105] 朱旭. 丹栀逍遥散加味联合仑伐替尼治疗肝郁脾虚型晚期原发性肝细胞癌的临床疗效观察 [D]. 承德: 承德医学院, 2023.
- [106] 朱政, 杨昌卫, 陈永强, 等. 丹栀逍遥散联合消融治疗肝脏肿瘤的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(8): 54-55.
- [107] 杨超. 加味逍遥散联合经皮射频消融术治疗 21 例原发性肝癌 (肝郁脾虚型) 的临床疗效观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [108] 索晶晶, 杨坤颖, 韩凤梅, 等. 乳腺癌术后应用加味逍遥散优质护理效果观察 [J]. 养生保健指南, 2018, 17(46): 278.
- [109] 卢凤霞, 熊振芳, 邢彩珍. 心理干预疗法对肝癌化疗患者临床疗效的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(2): 39.
- [110] 彭超. 五音疗法联合逍遥散干预乳腺癌辅助化疗患者负性心理的临床研究 [D]. 西安: 陕西中医药大学, 2021.
- [111] 帅丹丹. 疏肝解郁法联合八段锦对肺癌术后肺功能、活动耐力及负性情绪的影响 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- [112] 侯晓利. 耳针联合逍遥散治疗康复期肝郁气滞型乳腺癌患者生存质量的临床观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [113] 孙维刚, 潘淑云. 黑逍遥散治疗肝转移癌 62 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 199.
- [114] 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.
- [115] 鱼麦侠, 李增战. 刘华为教授应用气化升降理论治疗肿瘤疾病的经验 [J]. 陕西中医, 2013, 34(11): 1531-1532.
- [116] 李惠义. 晚期肝癌案一则 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(4): 377.
- [117] 尹莹莹, 赵宽, 王彩莲, 等. 肿瘤患者心身症状临床管理中国专家共识 [J]. 中国全科医学, 2025, 28(15): 1809-1822.
- [118] 赖红宇, 骆珍玉, 赖宏洋, 等. 加味逍遥散治疗乳腺癌术后情绪改变肝郁脾虚证临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2025, 23(1): 65-67.
- [119] 吴惠婷. 逍遥散加味治疗 NSCLC¹²⁵I 粒子植入术的围手术期焦虑状态 (肝郁脾虚型) 的疗效观察 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [120] 王海明, 孙欢, 陈格格. 逍遥散治疗乳腺癌术后患者抑郁状态的随机平行对照研究 [J]. 中医药导报, 2019,

- 25(4): 67-70.
- [121] 孙晨冰, 唐云哲, 赵文殊, 等. 五行音乐联合逍遥散干预肺癌患者焦虑行为的临床随机对照研究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3499-3504.
- [122] 谢炜丽, 王兴中, 张桂连. 加味逍遥散治疗更年期乳腺癌化疗后伴抑郁患者的临床疗效及对 T 淋巴细胞亚群水平的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(9): 1562-1565.
- [123] 冯小涛, 焦雨薇, 贾运乔, 等. 中西医结合疗法对肝癌焦虑抑郁症的疗效分析 [J]. 河北中医药学报, 2019, 34(4): 22-23.
- [124] 肖锋. 逍遥散加味联合帕罗西汀辅助治疗乳腺癌术后抑郁的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(13): 78-80.
- [125] 刘展, 孙克佳, 秦丹. 加味逍遥丸联合氟西汀在宫颈癌术后抑郁症患者中的应用效果分析 [J]. 癌症进展, 2021, 19(11): 1157-1160.
- [126] 胡鑫, 李凤珍, 尚亚平, 等. 加味逍遥丸治疗乳腺癌术后伴抑郁疗效及其对血浆 5-HT、DA、NE 的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(4): 725-727.
- [127] 孙士玲, 张红瑞, 杨丽萍, 等. 逍遥散加味治疗乳腺癌术后抑郁症临床研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(12): 1708-1709.
- [128] 徐静, 臧东静, 白洁. 滋阴清火法治疗乳腺癌术后伴焦虑患者的临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(9): 794-796.
- [129] 李劲松. 晚期癌症患者治疗中逍遥散抗抑郁的疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(24): 3267-3268.
- [130] 熊常州. 逍遥散合甘麦大枣汤治疗乳腺癌相关抑郁的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [131] 刘丹, 李高飞, 邓海燕. 皮内针联合中药治疗肝郁气滞型乳腺癌相关抑郁临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(6): 92-95.
- [132] 陈富姣, 刘安家, 张跃强. 逍遥散加减治疗乳腺癌术后失眠肝郁脾虚证患者的疗效及对血清 5-HT、NPY 水平的影响 [J]. 中外女性健康研究, 2024, 32(2): 48-50.
- [133] 练文军, 黄学阳, 林鸿国, 等. 蔡炳勤教授治疗甲状腺癌术后失眠经验 [J]. 中医药导报, 2021, 27(11): 168-171.
- [134] 胡正军, 任广胜, 金益峰, 等. 逍遥散加减治疗肝郁脾虚型乳腺癌患者癌症相关性疲乏疗效观察 [J]. 中医药信息, 2024, 41(8): 52-57.
- [135] 姚韵. 逍遥散治疗肝郁脾虚型甲状腺乳头状癌术后疲劳综合征的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [136] 何亭蔚, 宋宗良. 宋宗良教授基于气机升降理论治疗甲状腺癌术后疲劳综合征经验探析 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(2): 131-136.
- [137] 杨琦, 彭植强. 逍遥散合乌梅丸煎剂加减治疗大肠癌康复期胃肠功能紊乱的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(17): 76-77.
- [138] 杨格娟, 庞瑞, 王崎三. 逍遥散在胃癌术后胃瘫治疗中的作用观察 [J]. 新疆中医药, 2011, 29(4): 11-14.
- [139] 庞佳磊, 施丽婕. 施丽婕运用逍遥散加减治疗化疗后呕吐临床经验 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(2): 157-158.
- [140] 杨爽, 陈大权. 逍遥散治疗食管肿瘤术后腹泻 1 例 [J]. 山西中医, 2011, 27(7): 33.
- [141] 谭开基, 陈锐深, 黎壮伟. 从肝论治恶性肿瘤治验举隅 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1140-1141.
- [142] 牛璐璐, 刘凯. 刘国安主任医师治疗垂体瘤术后发热个案报道 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 154-155.
- [143] 马旭辉, 杨曦. 郑玉玲应用丹栀逍遥散治疗恶性肿瘤举隅 [J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(6): 36.
- [144] 崔笑玉, 李文涛. 张丽英治疗乳房疾病验案举隅 [J]. 环球中医药, 2014, 7(5): 373-374.
- [145] 朱文俊, 史玉聪. 赵昌林主任医师从肝论治晚期乳腺癌经验 [J]. 中医研究, 2020, 33(1): 30-33.

[责任编辑 赵慧亮]