

单位代码: 10369

学 号: 2022502229007

安徽中医药大学

2025 届硕士研究生学位论文

基于数据挖掘研究临床治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的用药特点及网络药理学分析

**INVESTIGATING THE HERBAL MEDICATION
CHARACTERISTICS IN CLINICAL TREATMENT OF
CANCER-RELATED FATIGUE (SPLEEN-KIDNEY YANG
DEFICIENCY SYNDROME) BASED ON DATA MINING
AND NETWORK PHARMACOLOGY ANALYSIS**

学 科 专 业: 中医内科学（专业学位）

研 究 方 向: 中医药防治肿瘤研究

导 师: 董昌武 教授

硕 士 生: 王俊

论文完成单位: 安徽中医药大学

2025 年 6 月 • 合肥



密 级：_____

学 号： 2022502229007

安徽中医药大学

2025 届硕士研究生学位论文

基于数据挖掘研究临床治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的用药特点及网络药理学分析

**INVESTIGATING THE HERBAL MEDICATION
CHARACTERISTICS IN CLINICAL TREATMENT OF
CANCER-RELATED FATIGUE (SPLEEN-KIDNEY YANG
DEFICIENCY SYNDROME) BASED ON DATA MINING
AND NETWORK PHARMACOLOGY ANALYSIS**

作者姓名：王俊

申请学位级别：硕士

指导教师姓名：董昌武

职称：教授

学科专业：中医内科学（专业学位） 研究方向：中医药防治肿瘤研究

学习时间自：2022 年 09 月 01 日起 至：2025 年 06 月 30 日止

论文提交日期：2025 年 03 月

论文答辩日期：2025 年 05 月

学位授予单位：安徽中医药大学

学位类型：专业学位

目 录

英文缩略表表.....	5
前言.....	6
第一部分 基于数据挖掘的癌因性疲乏(脾肾阳虚证)用药规律分析 ...	8
一、数据收集.....	8
(一)病例来源	8
(二)病例筛选	8
二、数据录入与处理.....	10
(一)构建数据库	10
(二)术语标准化处理	10
(三)数据量化	10
三、统计学处理.....	11
(一)频率分析	11
(二)关联分析	11
(三)聚类分析	11
四、结果.....	11
(一)中药使用频次分析	11
(二)药物关联规则分析	13
(三)药物系统聚类分析	14
五、讨论.....	15
(一)中药使用频次及频率统计结果的分析与讨论	15
(二)中药关联分析结果分析与讨论	17
(三)中药系统聚类分析结果分析与讨论	18
六、小结.....	18
第二部分 中医药治疗癌因性疲乏(脾肾阳虚证)的网络药理学作用机制.....	20
一、研究目的.....	20
二、研究方法.....	20
(一)核心药物组合化学成分及潜在靶点的获取	20
(二)CRF 潜在靶点筛选	21
(三)核心药物组合-CRF 共同靶点的筛选	21
(四)靶点蛋白交互作用网络模型的构建与分析	21
(五)富集分析基因本体 GO 及 KEGG 通路	21
三、研究结果.....	22
(一)核心药物组合有效活性成分及靶点	22

(二)核心药物组合-CRF 交集靶点构建	22
(三)核心药物组合-化学成分-交集靶点网络构建	23
(四)核心药物组合-CRF 交集靶点 PPI 构建	24
(五)功能和通路富集分析	26
(六)CRF-靶点-通路网络构建	32
四、讨论	32
(一)核心药物组合化学成分分析	32
(二)核心药物组合治疗 CRF(脾肾阳虚证)的靶点分析	33
(三)KEGG 通路分析	34
五、小结	36
结论	37
参考文献	38
综述 新安医学固本培元法治疗癌因性疲乏的研究进展	44
参考文献	51

中文摘要

目的：本研究旨在运用数据挖掘技术与网络药理学方法，系统性地总结临床中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的用药规律，并对核心药物的网络药理学进行深入探讨，以期望为将来的临床实践和基础研究提供理论支持和研究方向。

方法：

1. 本项研究对 2022 年 7 月至 2024 年 12 月期间在安徽中医药大学第二附属医院门诊及病房确诊为“癌因性疲乏（脾肾阳虚证）”的病例进行了系统的搜集与整理。利用 SPSS 软件，采用数据挖掘技术对病例资料进行回顾性分析，目的在于总结处方中各类药物使用的频次及频率规律，并通过关联规则分析与系统聚类分析方法，揭示中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的用药规律，以确定核心药物组合。

2. 利用 TCMSP 数据库筛选出核心药物组合中的有效成分及其作用靶点，并通过 Genecard、OMIM 等数据库获取与癌因性疲乏相关的靶点，以确定核心药物组合与癌因性疲乏相关疾病靶点的共同靶点。采用 Cytoscape 软件构建核心药物组合有效成分与共同靶点的网络模型，利用 STRING 数据库绘制共同靶点的蛋白质相互作用网络，并对共同靶点执行 GO 基因富集分析与 KEGG 通路富集分析，以初步探索中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的潜在作用机制。

结果：

1. 数据挖掘结果表明：共筛选出 217 个处方，涉及 191 种中药材。高频使用的药物按照其功效主要可以划分为补阳类、补气类、补血类、活血化瘀类以及消肿散结类药物。通过关联规则分析，得出了 16 个在临床实践中常用的药物配伍。主要包括白术→附子、附子→白术+黄芪。系统聚类分析共获得三个组合，分别为淫羊藿、白芍、当归、附子、熟地黄、莪术，巴戟天、山药、补骨脂、白术、夏枯草、仙鹤草，菟丝子、山慈姑、丹参、人参、姜黄、肉桂、肉苁蓉。得到核心药物组合为附子、白术、人参、黄芪、仙鹤草。

2. 网络药理学研究结果：针对核心药物组合开展网络药理学分析，揭示了其在治疗癌因性疲乏方面的潜在靶点共计 248 个，核心靶点数目为 67 个，主要有 TP53、

AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1 等靶点。GO 富集分析结果主要富集在细胞对氧化应激、外源性刺激和氧化应激、膜小区、囊泡腔、蛋白激酶复合物、DNA 结合转录因子结合、蛋白激酶活性、转录共调控因子结合等。KEGG 富集分析结果主要富集在 PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路等。

结论：

- 1.癌因性疲乏的中医病机以“正虚为本，痰瘀毒为标”为核心，涉及多脏腑、多病理因素的交互作用。临床中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）多以扶阳固本、益气养血为主，兼活血化瘀、消肿散结等。
- 2.核心药物组合“附子-白术-人参-黄芪-仙鹤草”通过调节 TP53、AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1 等靶点，调控 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等发挥对癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的治疗作用。

关键词:癌因性疲乏；脾肾阳虚；中医药；数据挖掘；网络药理学

ABSTRACT

Objective: This study employs data mining techniques and network pharmacology approaches to systematically summarize the herbal medication patterns in clinical traditional Chinese medicine (TCM) practice for cancer-related fatigue (Spleen-Kidney Yang Deficiency Syndrome), and further explores the network pharmacology of core herbal compounds. The findings aim to provide theoretical support and research directions for future clinical applications and fundamental investigations.

Methods:

1.A total of 217 cases diagnosed with "cancer-related fatigue (spleen-kidney yang deficiency syndrome)" from July 2022 to December 2024 in the outpatient and inpatient departments of the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine were systematically collected. SPSS software was employed for retrospective analysis of prescription data using data mining techniques. The frequency and patterns of herbal usage were summarized, and core herbal combinations were identified through association rule analysis and systematic cluster analysis.

2.Active components and targets of the core herbal combinations were screened using the TCMSP database. CRF-related targets were obtained from GeneCards and OMIM databases to identify shared targets. Cytoscape software was used to construct a network model of active components and shared targets. Protein-protein interaction (PPI) networks were generated using the STRING database. GO functional enrichment and KEGG pathway analyses were performed to explore potential molecular mechanisms.

Results:

1.Data mining revealed 217 prescriptions involving 191 herbs. High-frequency herbs were classified into yang-tonifying, qi-tonifying, blood-nourishing, blood-activating and stasis-resolving, and swelling-reducing and mass-dispersing categories. Association rule analysis identified 16 commonly used herbal pairs (e.g., Atractylodis Macrocephalae

Rhizoma → Aconiti Lateralis Radix Praeparata; Aconiti Lateralis Radix Praeparata → Atractylodis Macrocephalae Rhizoma + Astragali Radix). Systematic cluster analysis yielded three herbal groups: (1) Epimedii Folium, Paeoniae Radix Alba, Angelicae Sinensis Radix, Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Rehmanniae Radix Praeparata, Curcumae Rhizoma; (2) Morinda Officinalis Radix, Dioscoreae Rhizoma, Psoraleae Fructus, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Prunellae Spica, Agrimoniae Herba; (3) Cuscutae Semen, Cremastrae Pseudobulbus, Salviae Miltorrhizae Radix, Ginseng Radix, Curcumae Longae Rhizoma, Cinnamomi Cortex, Cistanches Herba. The core combination was Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Ginseng Radix, Astragali Radix, and Agrimoniae Herba.

2. Network pharmacology identified 248 potential therapeutic targets for CRF, with 67 core targets including TP53, AKT1, ESR1, HSP90AA1, JUN, MAPK1, SRC, MYC, and CCND1. GO enrichment highlighted biological processes such as "cellular response to oxidative stress," "membrane microdomain," and "protein kinase activity." KEGG pathways were enriched in the PI3K-Akt, AGE-RAGE, and TNF signaling pathways.

Conclusion:

1. The pathogenesis of CRF in TCM is characterized by "deficiency of vital qi as the root and phlegm-stasis-toxin as the branch," involving multi-organ and multi-pathological interactions. Clinical treatment emphasizes reinforcing yang to consolidate the foundation, supplementing qi and nourishing blood, alongside blood-activating, stasis-resolving, and swelling-reducing therapies.

2. The core herbal combination (Aconiti Lateralis Radix Praeparata-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Ginseng Radix-Astragali Radix-Agrimoniae Herba) exerts therapeutic effects on CRF by regulating TP53, AKT1, ESR1, and other targets through pathways such as PI3K-Akt, AGE-RAGE, and TNF signaling.

Keywords: Cancer-Related Fatigue ; Spleen-Kidney Yang Deficiency ; Traditional Chinese Medicine; Data Mining; Network Pharmacology

英文缩略表表

英文缩写	英文全称	中文译名
BC	Betweenness Centrality	中介中心性
BP	Biological Process	生物学过程
CC	Closeness Centrality	紧密中心性
CC	Cellular Component	细胞组分
CRF	Cancer-Related Fatigue	癌因性疲乏
DC	Degree Centrality	基因度中心性
DL	Drug Likness	类药性
GO	Gene Ontology	基因本体
IL-1 β	Interleukin-1 β	白细胞介素-1 β
KEGG	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	京都基因与基因组百科全书
MF	Molecular Function	分子功能
OB	Oral Bioavailability	口服生物利用度

前言

癌因性疲乏 (Cancer-Related Fatigue, CRF) 为恶性肿瘤患者中最为普遍的伴随症状之一，其发生率高达 60%-90%，且贯穿于癌症治疗及康复的全过程^[1]。CRF 以持续性、消耗性身心疲惫为特征，严重损害患者生活质量，甚至影响抗肿瘤治疗的依从性。现代医学认为 CRF 与炎症因子激活、代谢紊乱、神经内分泌失调等多因素相关，但缺乏特异性治疗手段，临床多以对症支持为主，疗效有限且易反复。中医药在改善 CRF 方面具有整体调节优势，尤其针对脾肾阳虚证型，通过温补脾肾、益气扶正可显著缓解疲乏症状，但其用药规律及作用机制尚未系统阐明，制约了临床方案的优化与推广。

脾肾阳虚证作为 CRF 的核心证型，源于癌生病程中正气耗损、脾失健运、肾阳衰微，导致气血生化乏源、脏腑失于温煦。历代医家多以“虚劳”“阳微”论治，强调“脾肾同调，温阳益气”的治则，如《景岳全书》^[2]提出“虚损之治，当以脾肾为先”。现代临床研究表明，以附子、黄芪、白术、肉桂等为主的温补方剂可有效改善 CRF 患者的疲劳评分及免疫功能^[3]。然而，现有研究多局限于小样本经验总结，缺乏对用药规律的深度挖掘，且复方多成分、多靶点的作用机制尚未明晰。数据挖掘技术能够从海量医案中提取高频药物组合及配伍规律，而网络药理学可系统解析“成分-靶点-通路”的生物学网络，二者的结合为揭示中医药治疗 CRF 的科学内涵提供了新思路。

近年来，数据挖掘在名老中医经验传承中广泛应用。例如，刘铁军教授^[4]运用麻黄类方治疗寒证的组方规律研究，通过聚类分析提炼出“温阳解表、顾护脾胃”的核心治法；张守琳教授^[5]治疗特发性膜性肾病的用药规律研究，则通过关联规则挖掘出黄芪、熟地黄等健脾益肾药对。这些成果表明，数据挖掘可客观揭示证候-药物的内在关联。同时，网络药理学在中医药机制研究中展现独特价值，如葶苈子心饮通过调控 TGF-β1/Smad3 通路抑制心肌纤维化的研究，证实了“苦辛平逆”法治疗心衰的分子基础^[6]。然而，针对 CRF 脾肾阳虚证的系统研究仍显不足，尤其缺乏从临床处方分析到分子机制验证的整合性探索。

本研究以 CRF “脾肾阳虚”证为切入点，利用数据挖掘及网络药理学对临床

中治疗 CRF（脾肾阳虚证）的病例进行研究，通过多成分、多靶点、多通路等全面探究核心药物组合治疗 CRF 的作用机制，为进一步实验室研究提供理论基础，为临床诊治方案及处方用药提供思路，使中医药治疗 CRF 更广泛应用于临床。

第一部分 基于数据挖掘的癌因性疲乏（脾肾阳虚证）用药规律分析

一、数据收集

（一）病例来源

以安徽中医药大学第二附属医院于2022年7月至2024年12月期间收治的CRF（脾肾阳虚证）患者为研究对象，对其临床病例资料进行了系统性的搜集与整理。在严格遵循纳入与排除标准的基础上，剔除不符合研究要求的病例，最终筛选出217个符合标准的处方。

（二）病例筛选

1. 诊断标准

（1）CRF：由国际疾病分类第10版（International Classification of Diseases Tenth Edition, ICD-10）^[7]提出：癌症患者出现疲劳症状的反复发作，且持续时间超过2周，并伴随以下5个或5个以上症状。

- ①全身无力或肢体沉重；
- ②不能集中注意力；
- ③缺乏激情、情绪低落，兴趣减退；
- ④失眠或嗜睡；
- ⑤睡眠后感到精力仍未能恢复；
- ⑥活动困难；
- ⑦存在情绪反应，如悲伤、挫折感或易激惹；
- ⑧不能完成原先能胜任的日常活动；
- ⑨短期记忆减退；
- ⑩疲乏症状持续数小时不能缓解；

（2）中医证候诊断标准：主要依据《中药新药治疗慢性疲劳综合症的临床研究指南》^[8]及《中医症候鉴别诊断学（第二版）》并结合团队前期研究成果。

- ①主症（需≥2项）
 - a. 持续性疲乏：休息后不缓解，活动后加重，符合《中医药导报》对癌因性疲乏的“虚劳”病机描述；

b.畏寒肢冷：四肢不温，腰腹冷痛，舌淡胖边有齿痕（反映脾肾阳虚的温煦失职）；

c.腰膝酸软/冷痛：肾阳亏虚致腰府失养，伴下肢无力或浮肿（与脾肾阳虚水液代谢障碍相关）；

②次症（需≥2项）

a.纳呆便溏：脾阳虚衰，运化失司，大便稀溏或完谷不化；

b.夜尿频多：肾阳虚衰，固摄无权，夜尿≥3次，尿色清长；

c.神疲倦怠：脾虚气血生化不足，表现为精神萎靡、动作迟缓；

d.性功能减退：男性阳痿、女性经闭或不孕，与肾阳不足、命门火衰相关；

③舌脉特征

a.舌象：舌质淡胖，苔白滑；

b.脉象：脉沉细或迟弱；

2.纳入标准

(1) 符合中西医诊断标准，即中医证型属脾肾阳虚证的CRF患者；

(2) 以规律口服中药汤剂为主要治疗方法的脾肾阳虚证的癌因性疲乏患者（若伴有西药治疗，筛选西药剂量保持稳定或逐渐减量者）；

(3) 患者资料信息完善可靠且疗效明确；

(4) 符合以上所有标准；

3.研究排除标准

(1) 诊断依据不足或存在疑问的病例；

(2) 使用单味药物治疗的患者病理；

(3) 缺乏完整的中医诊疗记录或具体处方用药信息的病例；

(4) 合并有心脏、肝脏、脑部、肾脏等严重原发性疾病的患者病例；

(5) 合并有精神疾病的患者病例；

(6) 主要以西药、中成药治疗的患者病例；

(7) 诊断不明确或数据记录不完整的病例；

二、数据录入与处理

(一) 构建数据库

针对符合诊断标准及纳入标准的医案，经过规范化处理后，由两位研究者依时间顺序依次输入至 Microsoft Office Excel 表格。对选定的病例进行编号，并将其中的中药数据完整地录入，以构建临床中医药治疗 CRF（脾肾阳虚证）的数据库。若在录入过程中两位研究者出现意见分歧，则需调整两个数据库直至达成一致。

(二) 术语标准化处理

参照《中华人民共和国药典（2015 年版）》^[9]中的中医学命名规范，对处方中同一药物的不同或简化表述进行了标准化处理，详见表 1。

表 1 中药名称规范表

Tab1 Standardised list of names of Chinese medicines

规范前	规范后	规范前	规范后
炮附子	附子	炒酸枣仁	酸枣仁
怀山药	山药	牛蒡	牛蒡子
盐杜仲	杜仲	蝉衣	蝉蜕
熟地	熟地黄	麸炒苍术	苍术
麸炒枳壳	枳壳	焦栀子	栀子
生芪	黄芪	鸟贼骨	海螵蛸
丹皮	牡丹皮	醋香附	香附
怀牛膝、川牛膝	牛膝	姜半夏	半夏
川断	续断	煅瓦楞子	瓦楞子
北柴胡	柴胡	元胡	延胡索
麸炒白术	白术	鹿角片	鹿角

(三) 数据量化

在 Microsoft Office Excel 软件的使用过程中，执行操作以移除数据库内所有重复的中药条目。选定中药名称作为列标识，处方编号作为行标识，进而创建数据透视表矩阵。此外，将处方中中药的存在与否转换为二元变量进行编码记录，其中存在者赋予值 1，缺失者赋予值 0，以此构建全面的中药管理统计数据库。

三、统计学处理

(一) 频率分析

对已录入 Excel 表格中的所有中药进行频数与频率的统计分析，依据使用频数进行排序，进而制作出高频使用中药的柱状图。

(二) 关联分析

本研究采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件对治疗 CRF（脾肾阳虚证）的中药处方中使用频次 ≥ 15 次的所有中药进行关联规则分析，导入经过整理的二分类矩阵数据，构建中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的关联规则网络图。采用关联规则分析中的 Apriori 算法，计算出每个药物组合的支持度与置信度。支持度的高低能够体现药物组合的出现频率；而置信度的水平则反映了结果的可信度。

(三) 聚类分析

将用于治疗 CRF（脾肾阳虚证）的中药处方中出现频率最高的前二十味药材导入 IBM SPSS Statistics 25.0 软件，进行系统聚类分析，构建系统聚类谱系图，以直观揭示各个聚类组合所包含的药物。

四、结果

(一) 中药使用频次分析

本研究共纳入符合纳入标准的 217 例处方，涉及中药使用共计 3502 次。在剔除重复药物后，剩余 191 种药物。根据使用频次进行排序，筛选出频次 ≥ 65 次的中药共 18 种，依次为附子（171 次）、白术（157 次）、人参（136 次）、黄芪（127 次）、仙鹤草（118 次）、当归（113 次）、山药（112 次）、菟丝子（104 次）、淫羊藿（100 次）、山慈姑（93 次）、补骨脂（93 次）、莪术（82 次）、白芍（80 次）、巴戟天（78 次）、肉桂（73 次）、熟地黄（72 次）、姜黄（69 次）、肉苁蓉（65 次）。详细数据见图 1 及表 2。基于此 18 种高频药物，进一步提炼出 5 种核心药物，构成潜在的核心处方：附子、白术、人参、黄芪、仙鹤草，以供后续网络药理学研究分析之用。

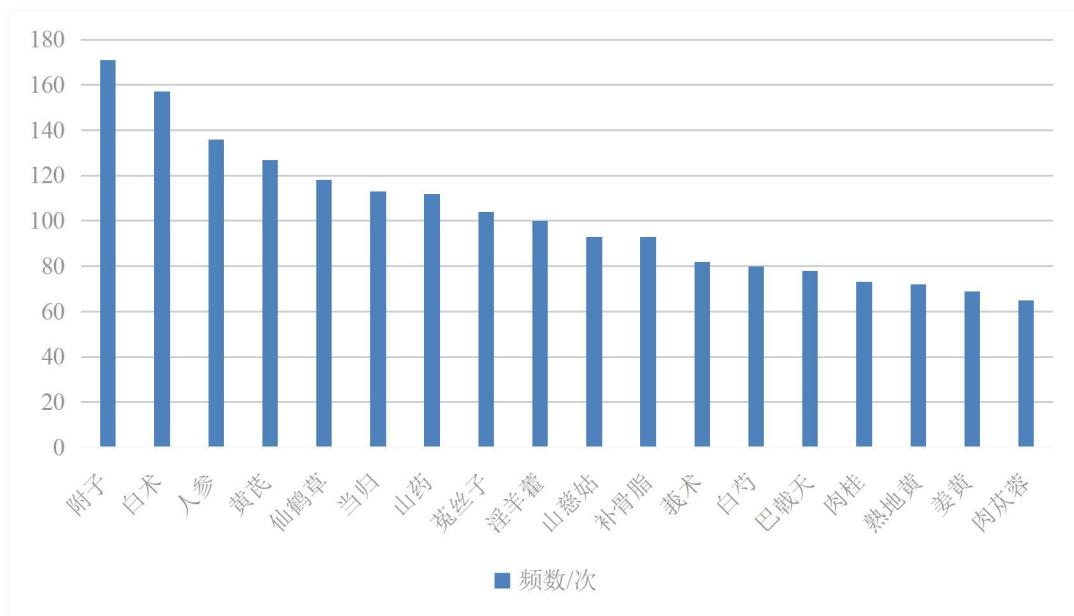


图 1 中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的高频药物

Fig1 High frequency drugs used in Chinese medicine to treat cancer-caused fatigue (spleen and kidney yang deficiency)

表 2 中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的频次 ≥ 65 的药物

Tab2 Medicinal substances with application frequencies ≥ 65 in Traditional Chinese Medicine

treatment of cancer-related fatigue (spleen and kidney yang deficiency)					
药物	频数/次	频率%	药物	频数/次	频率%
附子	171	4.88	山慈姑	93	2.66
白术	157	4.48	补骨脂	93	2.66
人参	136	3.88	莪术	82	2.34
黄芪	127	3.63	白芍	80	2.28
仙鹤草	118	3.37	巴戟天	78	2.23
当归	113	3.23	肉桂	73	2.08
山药	112	3.20	熟地黄	72	2.06
菟丝子	104	2.97	斑蝥	69	1.97
淫羊藿	100	2.86	肉苁蓉	65	1.86

通过将高频使用的药物依据其功效进行分类，可以得出以下结论：补阳类药物包括肉附子、肉桂、巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、补骨脂；补气类药物包括人参、黄芪、白术、山药；补血类药物包括当归、熟地黄、白芍；活血化瘀类药物为莪术、姜黄；消肿散结抗癌类药物为山慈姑、仙鹤草。

(二) 药物关联规则分析

本研究采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件, 对使用频次 >15 次的药物数据进行了分析。在设置链接数大于 80 的前提下, 构建了关联网络图, 详细信息见图 2。研究中选取了 Apriori 算法作为关联规则的挖掘工具, 并从最低条件支持度 10.0%、最小规则置信度 60.0% 的初始参数开始, 随后调整最低条件支持度为 50.0% 和最小规则置信度为 90.0%, 同时将最大前项数限制为 5, 最终获得了 10 条二阶关联规则和 6 条三阶关联规则。为了便于直观分析, 本研究按照支持度对所有规则结果进行了降序排列, 具体结果展示于表 3。在二阶和三阶关联规则中, 支持度最高的组合分别为白术 \rightarrow 附子以及附子 \rightarrow 白术+黄芪。

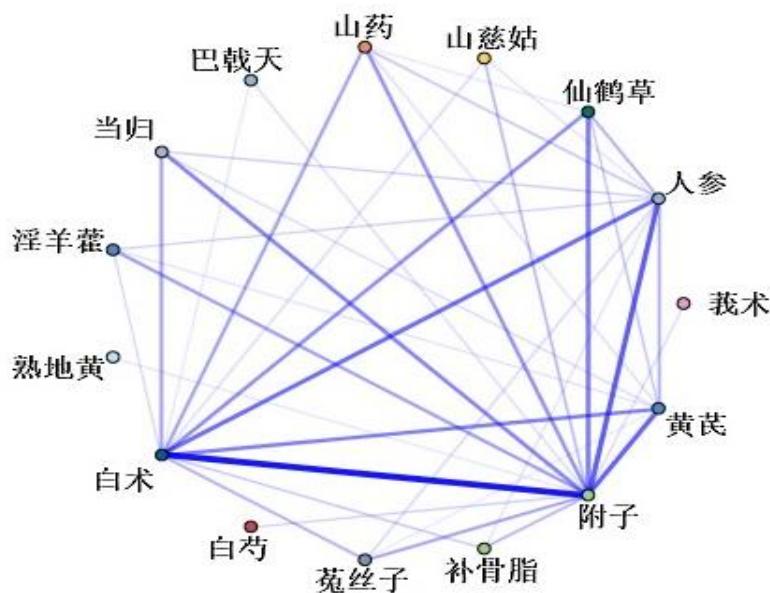


图 2 链接数大于 80 二阶关联网络图

Fig2 Graph of second-order correlation network with number of links greater than 80

表 3 中医药治疗癌因性疲乏(脾肾阳虚证)药物的关联分析结果

Tab3 Results of association analysis of drugs used in Chinese medicine to treat cancer-caused fatigue
(spleen and kidney yang deficiency)

后项	前向	支持度 %	置信度 %
白术	附子	72.197	91.152
附子	黄芪	71.683	90.263

附子	人参	69.548	92.462
附子	仙鹤草	67.548	90.836
附子	白术、黄芪	64.862	91.352
白术	黄芪	62.163	93.694
白术	黄芪、人参	61.671	90.275
附子	人参、仙鹤草	58.758	92.682
附子	当归	57.412	91.264
人参	白术	55.648	91.359
白术	淫羊藿	55.052	90.676
附子	当归、菟丝子	53.263	92.965
附子	山药	52.792	91.657
附子	白术、黄芪	51.217	90.871
白术	黄芪、当归	51.151	90.659
白术	仙鹤草	50.359	91.501

(三) 药物系统聚类分析

通过 IBM SPSS Statistics 25.0 软件对治疗癌因性疲乏 (CRF, 脾肾阳虚证) 的中药处方中使用频次最高的前 20 味中药进行系统聚类分析。分析过程中，采用组间联接法作为聚类方法，以皮尔逊相关性作为测量区间。通过系统聚类分析，生成了聚类谱系图，如图 3 所示。根据谱系图的分析结果，当类间距设定为 23 时，可将药物分为三个主要类别。第一类药物包括淫羊藿、白芍、当归、附子、熟地黄、莪术，其主要功效为温补肾阳和补血活血；第二类药物包括巴戟天、山药、补骨脂、白术、夏枯草、仙鹤草，其主要功效为温补脾肾和固本培元；第三类药物包括菟丝子、山慈姑、丹参、人参、姜黄、肉桂、肉苁蓉，其主要功效为补肾益气和活血通络。

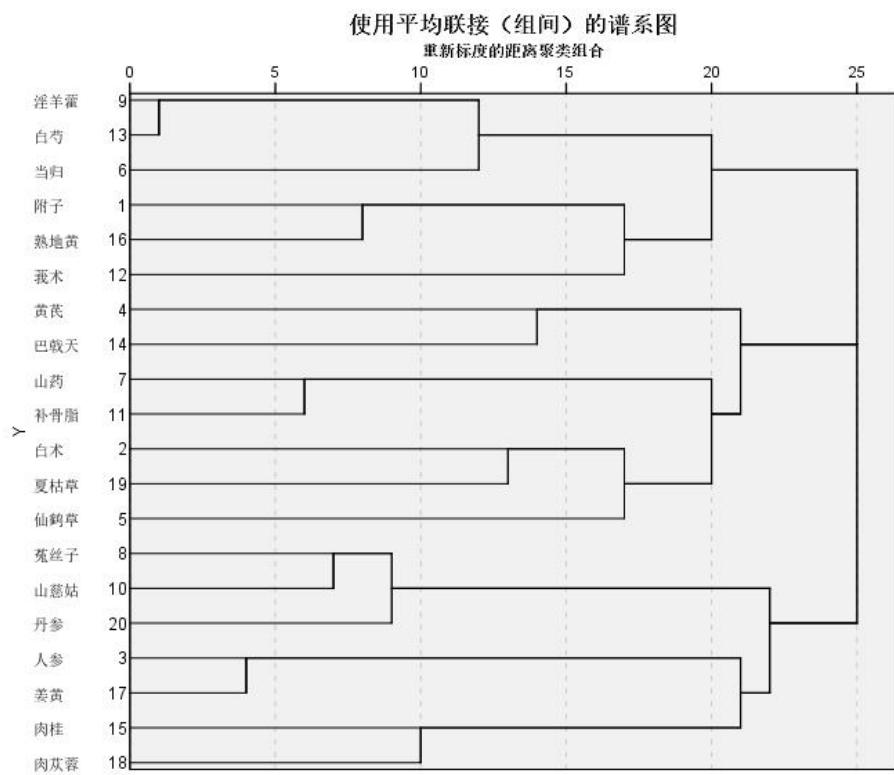


图 3 频次前二十味中药聚类分析谱系图

Fig3 Spectrum of cluster analysis of the top twenty herbal medicines in terms of frequency

五、讨论

(一) 中药使用频次及频率统计结果的分析与讨论

在传统中医学理论中，CRF 属于“虚劳”或“虚损”的范畴。如《金匱要略·血痹虚劳病脉证》：“五劳虚极羸瘦，腹满不能饮食……缓中补虚，大黄蛰虫丸主之。”明确提出“虚劳”的概念，指出其病机为“五劳虚极羸瘦”，并描述症状为“腹满不能饮食”“肌肤甲错，两目黯黑”等，与 CRF 患者的消瘦、乏力、代谢紊乱高度吻合。《素问·通评虚实论》提出“精气夺则虚”，指出正气耗损是虚证的核心；CRF 由癌症及放化疗等耗伤气血、损伤脏腑所致，符合“久虚不复”的虚劳特点。明代张景岳强调“虚损之病，必由脾肾”，与现代研究认为 CRF 与脾肾两虚密切相关一致。《金匱要略》虚劳篇中黄芪建中汤、八珍汤等方剂，均以补益气血为治则，对应 CRF 的气短懒言、神疲乏力等症状。熊家青等^[10]总结了现代医家对癌因性疲乏(CRF)辨证治疗的经验，现代中医医家认为癌因性疲乏属于中医“虚劳”范畴，辨证多以虚证及虚实夹杂为主，疾病的发病部位多与肝、脾、

肾等密切相关，虚证为本，往往兼夹瘀、痰、湿、热的表现，结合文献发现辨证以虚证为主的医家认为主要是肝、脾、肾亏虚，治疗以补益为主，脾胃虚弱则健脾益气，脾肾阳虚则温补脾肾，肝脾不调则调补肝脾。而辨证为虚实夹杂的往往认为以肝郁脾虚，痰瘀互结；脾肾亏损，湿热中阻为主。治疗补益为主，兼顾实证，肝郁脾虚则疏肝健脾，痰瘀则理气化瘀，湿热则清热利湿。本次研究整理分析了近三年安徽中医药大学第二附属医院门诊及病房治疗的 CRF（脾肾阳虚证）病例，共纳入处方 217 个，中药 191 味。其中，使用频次 ≥ 65 次的中药共 18 味，高频次使用药物中最主要为补阳药，其次为补气药、补血药、活血化瘀、消肿散结药。频数分析得出，高频使用的补阳药有肉附子、肉桂、巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、菟丝子、补骨脂；补气药为人参、黄芪、白术、山药；补血药为当归、熟地黄、白芍；活血化瘀药为莪术、姜黄；消肿散结抗癌类药物为山慈姑、仙鹤草。

高频药物中附子具有回阳救逆，补火助阳，散寒止痛的功效，实验研究表明附子能够抑制肿瘤细胞的新陈代谢，特别是在低氧条件下，通过降低低氧诱导因子 (HIF-1 α) 的表达，抑制肿瘤生长^[11]。白术健脾益气，燥湿利水，止汗安胎，实验证明其能有效抑制肿瘤细胞的生长，其中白术内酯和挥发油是有效的抗肿瘤活性成分^[12]。人参大补元气，补脾益肺，生津安神，其中人参皂苷能够增强机体对肿瘤细胞的免疫能力，通过调节免疫系统的功能，帮助身体抵抗肿瘤的生长和扩散^[13]。黄芪补气升阳，生津养血，固表止汗，行滞通痹，利水消肿，具有免疫调节、抗氧化、抗炎、保护心肾、抗肿瘤等药理作用^[14, 15]。仙鹤草收敛止血，补虚活血，抗癌辅助，具有止血、止汗、止泻、抗菌、抗炎、抗肿瘤、镇痛等药理作用^[16]。当归功效补血活血，调经止痛，润肠通便，具有造血、抗血栓、镇痛等药理作用^[17]。山药补脾肺肾，益气养阴，固精止带，具有调节肠道菌群、调节糖脂代谢、抗肿瘤、抗炎、抗衰老等药理作用^[18]。菟丝子补肾固精，养肝明目，止泻安胎，其主要化学成分可以通过促进肿瘤细胞的凋亡来抑制肿瘤的生长^[19]。淫羊藿补肾壮阳，祛风除湿，强筋健骨，淫羊藿素等黄酮类化合物能够诱导肿瘤细胞凋亡，通过影响凋亡相关基因的表达，从而促进肿瘤细胞的死亡^[20]。山慈姑清热解毒，化瘀散结，消肿止痛，其富含多酚类化合物和维生素 C 等抗氧化物质，这些成分可以中和自由基，减少细胞氧化损伤，从而帮助预防癌症的发生和发展。

山慈姑中的多糖和多肽等成分可能具有免疫调节作用，能够增强免疫系统的功能，提高机体对癌细胞的识别和消灭能力^[21]。补骨脂补肾壮阳，温脾止泻，纳气平喘，具有抗菌消炎、抗氧化、抗肿瘤、促进骨折愈合等药理作用^[22]。莪术破血行气，消积止痛，实验表明，莪术能破坏癌细胞结构，抑制其增殖，并增强机体免疫反应，其中莪术醇、莪术二酮和生物碱对多种癌细胞具有直接抑制作用^[23]。白芍养血敛阴，柔肝止痛，平抑肝阳，具有保肝、抗炎、镇痛、抗抑郁、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫等药理作用^[24]。巴戟天补肾阳，强筋骨，祛风湿，具有抗疲劳、抗炎、抗氧化、增强免疫力等药理作用^[25]。肉桂补火助阳，引火归元，散寒通脉，具有抗炎、抗菌、镇静、抗氧化、抗溃疡、抗糖尿病、抗肿瘤等药理作用^[26]。熟地黄补血滋阴，益精填髓，具有造血、抗衰老、降血压、保护心肌、抑制血栓形成等药理作用。姜黄活血行气，通经止痛，祛风通络，具有抗炎、镇痛、降压、利胆、抗氧化等药理作用^[27]。肉苁蓉补肾阳，益精血，润肠通便，具有抗衰老、抗疲劳、增强记忆力、增强免疫力等药理作用^[28]。

对高频药物总频次进行分析比较，其中补益类药物占主导，尤其以补气（人参、黄芪）、补阳（附子、肉桂、淫羊藿）为核心，由此可见，体现中医“扶正固本”原则，适用于虚劳、阳虚、气血不足等证，如肿瘤放化疗后调理、慢性病康复。现代药理研究进一步验证了传统功效，并扩展了抗肿瘤、抗氧化等新应用领域。

（二）中药关联分析结果分析与讨论

针对使用频次不少于 15 次的中药材，本研究运用关联规则分析方法，设定最小支持度阈值为 50.0%，最小规则置信度阈值为 90.0%，并限制最大前项数为 5。通过此方法，共提取出二阶关联规则 10 条，三阶关联规则 6 条。所有规则结果依据支持度进行降序排列，前五位的规则组合依次为：1. 白术→附子；2. 附子→黄芪；3. 附子→人参；4. 附子→仙鹤草；5. 附子→白术+黄芪。

支持度最高的为白术、附子，白术苦、甘，温，归脾、胃经，健脾益气，固表止汗，附子辛、甘，大热，归心、肾、脾经，补火助阳，散寒止痛，回阳救逆，两药配伍，具有温阳健脾，散寒除湿的功效。其次附子、黄芪配伍，附子辛、甘，大热，归心、肾、脾经，补火助阳，散寒止痛，回阳救逆，黄芪甘，微温，归肺、

脾经，补气升阳，固表止汗，托毒生肌，两者配伍，共奏温阳益气，固表通脉之效。支持度第三的为附子、人参，附子辛、甘，大热，归心、肾、脾经，补火助阳，散寒止痛，回阳救逆，人参甘、微苦，微温，归脾、肺、心、肾经，大补元气，复脉固脱，补脾益肺，生津安神，两药配伍，益气回阳，固脱救逆。支持度第四的药物组合为附子、仙鹤草，附子辛、甘，大热，归心、肾、脾经，补火助阳，散寒止痛，回阳救逆，仙鹤草苦、涩，平，归心、肝经，收敛止血，补虚止痢，兼能解毒，两药共效温阳止血，扶正固脱，散寒止痢之功。支持度第五的药物组合为附子、白术、黄芪，附子辛、甘，大热，归心、肾、脾经，补火助阳，散寒止痛，回阳救逆，白术苦、甘，温，归脾、胃经，健脾益气，固表止汗，黄芪甘，微温，归肺、脾经，补气升阳，固表止汗，托毒生肌，三药配伍，温补脾肾，益气固表，祛湿利水、散寒止痛通痹。

（三）中药系统聚类分析结果分析与讨论

通过对使用频次前二十位的药物进行系统聚类分析，我们得到了一个聚类谱系图。在该谱系图上，当类间距设定为 23 时，药物被划分为三个聚类组合。第一组由淫羊藿、白芍、当归、附子、熟地黄、莪术组成，其主要功效为温补肾阳，补血活血；第二组巴戟天、山药、补骨脂、白术、夏枯草、仙鹤草，其功效主要为温补脾肾，固本培元；第三组为菟丝子、山慈姑、丹参、人参、姜黄、肉桂、肉苁蓉，其功效主要为补肾益气，活血通络。

六、小结

本项研究搜集并整理了过去三年间安徽中医药大学第二附属医院门诊与病房治疗 CRF（脾肾阳虚证）患者的病例资料。通过对符合纳入标准的病历处方进行使用频次分析、关联规则分析以及系统聚类分析，揭示了中医药在治疗 CRF（脾肾阳虚证）中的用药规律，并归纳出主要药物组合。

根据药物频次结果来看，临幊上中医药治疗 CRF（脾肾阳虚证）的高频次药物占比最多的为补阳类药物，其次为补气药、补血药、活血化瘀、消肿散结药。可知 CRF（脾肾阳虚证）多以扶阳固本、益气养血为主，兼活血化瘀、消肿散结等。从 18 味高频药物中提炼出 5 味核心药物，组成潜在核心组合：附子、白术、人参、黄芪、仙鹤草，进行后续网络药理学分析。经由对药物进行关联规则分析，

揭示了多个在临床实践中高频使用的药对或药物组合。其中，整体支持度排名前五的组合主要功效为温补脾肾、益气固表。聚类分析结果表明，使用频次位于前二十位的中药可划分为三个聚类组合，其主要功效分别为温补肾阳、补血活血，温补脾肾、固本培元，以及补肾益气、活血通络。

第二部分 中医药治疗癌因性疲乏（脾肾阳虚证）的网络药理学作用机制

网络药理学作为一门在生物医药大数据和人工智能技术推动下形成的交叉学科，其研究方法以整体性、系统性和网络性为核心特征。该学科在中医药成分、靶点及通路的作用机制研究方面具有独特的优势。网络药理学理论和方法用于深入分析中药成分的作用机制，这不仅简化了研究流程，还提高了研究效率，促进了中医药研究的微观化和分子化趋势。同时，该方法为进行动物实验或细胞实验提供了坚实的研究基础和清晰的研究导向，并为中医临床处方提供了新的策略。

附子回阳救逆，补火助阳，散寒止痛；人参大补元气，补脾益肺，生津安神；黄芪补气升阳，固表止汗，利水消肿；白术健脾益气，燥湿利水，止汗安胎；仙鹤草收敛止血，补虚活血，抗癌辅助。诸药合用，具有温补脾肾、益气固表的功效，是临床中治疗 CRF（脾肾阳虚证）的核心药物组合。

一、研究目的

利用网络药理学方法对通过数据挖掘技术筛选出的核心药物组合进行深入分析，揭示活性成分与 CRF（脾肾阳虚证）疾病交集靶点之间的相互作用及其相关信号通路，旨在探究核心药物组合在治疗 CRF（脾肾阳虚证）中的潜在作用机制。

二、研究方法

（一）核心药物组合化学成分及潜在靶点的获取

在本研究中，通过对纳入第一部分的处方数据进行深入挖掘与分析，成功识别出一组核心药物组合，包括附子、人参、黄芪、白术及仙鹤草。基于中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>），本研究对上述药物的活性成分进行了全面检索，并筛选出类药性（Drug-like, DL） ≥ 0.18 以及口服生物利用度（Oral Bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 的化合物，作为中药有效活性成分的候选。此外，本研究还收集了这些有效成分的预测靶标，并依据 Uniprot 数据库（<https://www.uniprot.org>）对靶点信息进行了精确比对与校正，构建中药活性成分靶点数据库。

(二) CRF 潜在靶点筛选

以“Cancer-Related Fatigue”为关键词，选择物种为“Homo sapiens”，检索(<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.Omim.rg/>) 数据库中疾病相关靶点。去除各数据库的重复靶点后得到CRF疾病潜在靶点。

(三) 核心药物组合-CRF 共同靶点的筛选

将核心药物活性成分的作用靶点与CRF疾病靶点，导入Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)，获取疾病靶点与中药活性成分靶点的交集，并绘制成Venn图。

(四) 靶点蛋白交互作用网络模型的构建与分析

1. 构建成分靶点网络

将收集核心靶点数据导入Cytoscape3.9.1，将核心药物组合与CRF的核心靶点可视化处理，得出的各个关键节点用STRING (<https://string-db.org/>) 数据库，构建“核心中药—活性成分—核心靶点”网络模型，揭示药物有效成分与疾病间相互作用关系。

2. 构建靶蛋白相互作用网络 (PPI)

基于STRING (<https://string-db.org/>) 数据库，获取潜在靶点蛋白质-蛋白质互作关系，设定物种为人类(Homo Sapiens)，可信度设置为0.9，进行筛选、构建PPI网络。并借助Cytoscape 3.9.1对PPI网络进行挖掘分析，通过应用CytoNCA插件，对网络进行了拓扑特性分析，计算了各个节点的基因度中心性(Degree centrality, DC)、中介中心性(Betweenness centrality, BC)和紧密中心性(Closeness centrality, CC)，选取DC、BC、CC值均高于中位数的靶点作为核心靶点。

(五) 富集分析基因本体 GO 及 KEGG 通路

运用RStudio软件包“ggplot2”、“clusterProfiler”、“enrichplot”、“org.Hs.eg.db”，对中药治疗疾病的潜在靶点进行基因本体(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析。以 $P_{adj} < 0.05$ 为筛选条件得到最终富集结果，得到中药作用于疾病的主要通路，进而对研究结果进行可视化。基于KEGG通路映射的相关靶点，本研究通过构建“基因-通路”网络，揭示了药物靶点与疾病间的相互作用。进一步，通过“核心基因-信号通路”网络，

展示了药物靶点与疾病信号通路的相互作用机制。

三、研究结果

(一) 核心药物组合有效活性成分及靶点

利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选得出活性成分 66 种，其中包括附子的活性成分 15 种、黄芪的活性成分 20 种、白术的活性成分 4 种、仙鹤草的活性成分 5 种、人参的活性成分 22 种。共得到预测靶点 671 个，包含附子靶点 19 个、黄芪靶点 319 个、白术靶点 19 个、仙鹤草靶点 194 个、人参靶点 120 个。经过剔除重复靶点后获取 328 个药物活性靶点。经过剔除重复靶点后获取 395 个药物活性靶点。

(二) 核心药物组合-CRF 交集靶点构建

通过检索各个疾病靶点数据库，筛选出 CRF 疾病靶点，并剔除重复项，以确定 CRF 的潜在靶点。将这些潜在靶点与核心药物组合作用靶点进行整合分析，获取交集靶点，即核心药物组合对 CRF 潜在的作用靶点。通过检索 GeneCards 数据库，共识别出与 CRF 相关的靶点 4686 个；同时，通过检索 OMIM 数据库，共识别出与 CRF 相关的靶点 181 个。对这两个数据库的检索结果进行合并与去重处理，最终确定 CRF 的潜在靶点共计 4832 个。将核心药物组合中各药物成分的靶点与 CRF 的潜在靶点进行交集分析，从而识别出治疗 CRF 的潜在靶点，共 248 个，绘制成 Venn 图，见图 4。

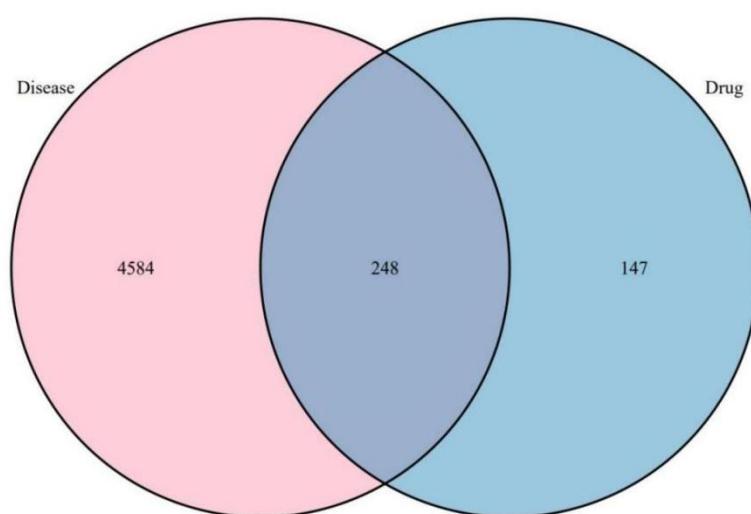


图 4 核心药物组合与 CRF 交集靶点韦恩图

Fig4 Wayne diagram of core drug combinations and CRF intersection targets

(三) 核心药物组合-化学成分-交集靶点网络构建

将核心药物组合治疗 CRF (脾肾阳虚证) 的潜在靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件中, 构建“中药—成分—靶点”网络, 进行可视化构图, 见图 5。利用 CytoNCA 插件对该网络进行拓扑分析, 得到 DC 的中位数为 3, BC 的中位数为 23.680, CC 的中位数为 0.355。符合 DC 大于中位数 $DC>3$, 同时 $BC>23.680$, $CC>0.355$ 的节点被认为是该网络的关键节点。通过对关键节点中的活性成分构建“中药-成分-靶点”网络, 深入了解成分与靶点关系, 该网络中橘色六边形代表人参的活性成分, 蓝色六边形节点代表仙鹤草的活性成分, 绿色圆形六边形节点代表白术有效成分, 紫色六边形节点代表黄芪有效成分, 黄色六边形节点代表附子有效成分。每条边代表活性成分与疾病靶点间的互作关系。主要活性成分进行展示前 10, 见表 4。quercetin(槲皮素)、kaempferol(山柰酚)、luteolin(木犀草素)、isorhamnetin(异鼠李素)、beta-sitosterol(β -谷甾醇)等为核心成分。

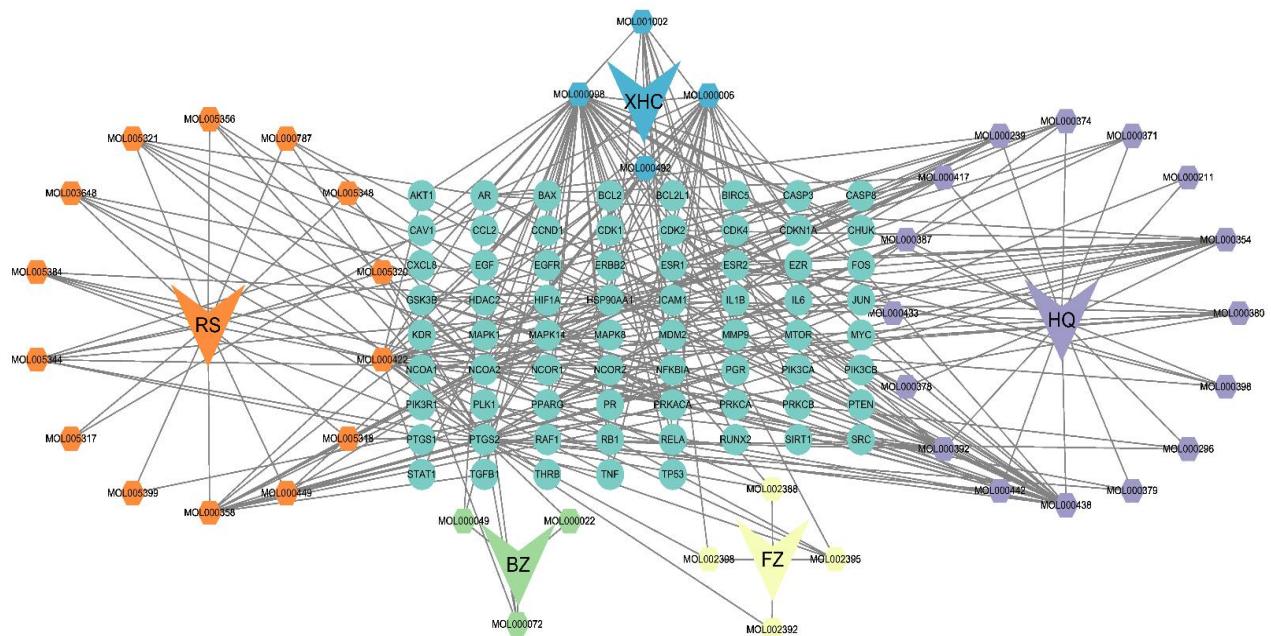


图 5 核心药物组合-化学成分-CRF 交集靶点网络图

Fig5 Core drug combination-chemical composition-CRF intersection target network map

表 4 主要活性成分进行展示前 10

Tab4 Top 10 main active ingredients for presentation

Mol ID	Degree	Betweenness	Closeness	Molecule Name
MOL000098	44	4834.828	0.528	quercetin
MOL000422	23	1446.232	0.442	kaempferol
MOL000006	22	1319.513	0.425	luteolin
MOL000354	22	484.697	0.410	isorhamnetin
MOL000358	13	436.840	0.399	beta-sitosterol
MOL000392	13	550.471	0.404	formononetin
MOL000417	12	227.923	0.399	Calycosin
MOL000239	10	146.224	0.393	Jaranol
MOL000438	9	2760.036	0.404	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxy phenyl)chroman-7-ol
MOL005321	7	58.612	0.380	Frutinone A

（四）核心药物组合-CRF 交集靶点 PPI 构建

将 CRF 靶点基因与核心药物组合作用靶点的交集基因文件导入 STRING 数据库，物种选择为“Homo sapiens”，并结合 Cytoscape 3.9.1 对所有靶点基因信息进行集中性分析和评估，构建蛋白互作网络，如图 6 所示。设定 BC、CC、DC 均大于等于中位值作为筛选标准，其中 BC 中位值为 115.756，CC 中位值为 0.325，DC 中位值为 6。筛选后得到 67 个核心靶点，展示前 20 个蛋白，如表 5 所示。在该网络中，TP53、AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1 等基因具有较多的互作关系，被选为研究的核心基因，以进一步探讨靶点间的功能关系。研究结果表明，第一部分获得的核心药物组合可能通过调节上述核心靶点发挥对 CRF（脾肾阳虚证）的治疗作用。

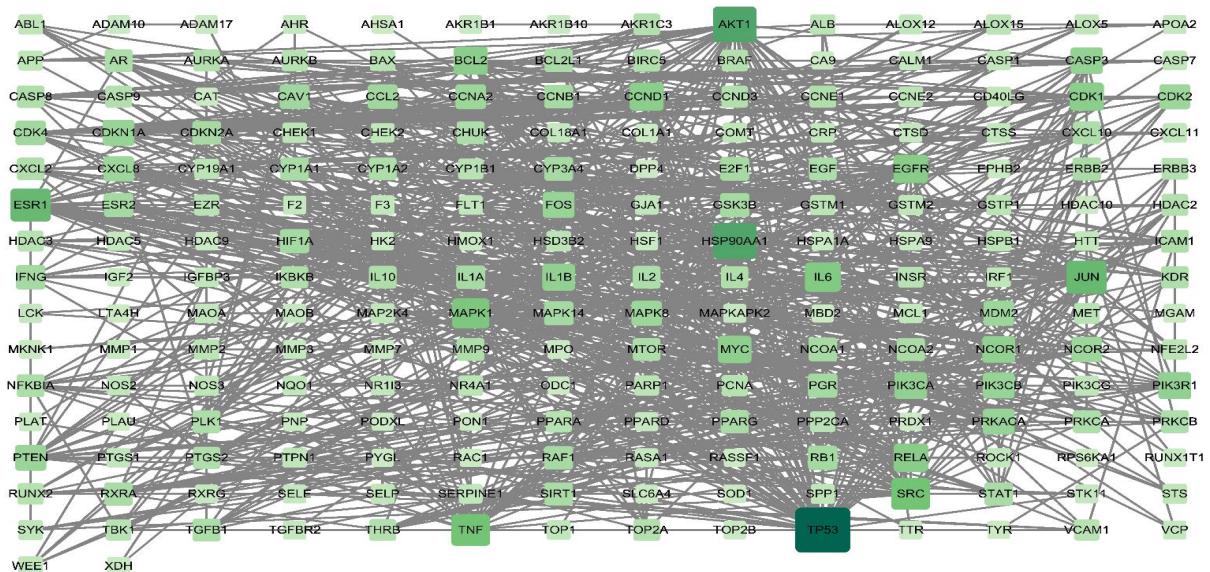


图 6 核心药物组合-CRF 交集靶点 PPI 网络图

Fig6 Core drug combination-CRF intersection target PPI network map

表 5 前二十个蛋白

Tab5 Top twenty proteins

序号	GENE	Degree	Betweenness	Closeness
1	TP53	59	9919.978	0.472
2	AKT1	39	3336.844	0.455
3	HSP90AA1	39	4818.413	0.441
4	ESR1	33	4005.252	0.450
5	JUN	33	4748.074	0.458
6	SRC	30	2520.961	0.416
7	TNF	30	3284.471	0.404
8	MAPK1	27	1987.061	0.434
9	IL6	25	2591.766	0.395
10	EGFR	23	1465.304	0.422
11	RELA	23	1434.930	0.416
12	CCND1	22	966.338	0.400
13	BCL2	22	2022.574	0.413
14	CDK1	22	710.500	0.366
15	MYC	21	609.901	0.410
16	PIK3CA	20	671.269	0.392
17	PIK3R1	20	679.573	0.366
18	IL1B	20	578.928	0.371
19	NCOR1	20	1346.336	0.358
20	CASP3	19	2129.810	0.407

(五) 功能和通路富集分析

1.GO 生物学功能分析

本研究对 284 个核心药物组合与 CRF 疾病相关靶点的交集靶点进行了 GO 生物学功能分析，共获得 3311 条分析结果，并据此绘制了 GO 富集分析结果的柱状图。分析结果显示，生物学过程 (Biological Process, BP) 类别下共有 2928 条结果，细胞组分 (Cellular Component, CC) 类别下共有 122 条结果，分子功能 (Molecular Function, MF) 类别下共有 261 条结果。基于 P 值从大到小的排序原则，本研究筛选出 BP、CC、MF 各自的前十条分析结果，并分别展示于表 6、表 7、表 8 中。进一步整合这些结果，并绘制了 GO 富集分析结果的柱状图和环形图，分别见图 7 和图 8。根据 GO 分析结果，BP 类别主要富集于与细胞对氧化应激、细菌来源分子、外源性刺激以及氧化应激等反应相关的生物学过程。CC 类别主要富集于膜小区、囊泡腔以及蛋白激酶复合物等细胞内结构和复合物。MF 类别则主要富集于 DNA 结合转录因子结合、蛋白激酶活性和转录共调控因子结合等功能。这些分析结果暗示，相关基因可能在调节细胞对外部刺激、氧化应激反应、转录调控和激酶活性等方面发挥着关键作用。

表 6 生物过程 G O 富集分析结果

Tab6 Results of bioprocess GO enrichment analyses

ID	Description	-Log10(P)	Count
GO:0032496	response to lipopolysaccharide	35.613	52
GO:0002237	response to molecule of bacterial origin	35.613	53
GO:0009410	response to xenobiotic stimulus	33.205	54
GO:0000302	response to reactive oxygen species	30.277	39
GO:0062197	cellular response to chemical stress	29.730	45
GO:0006979	response to oxidative stress	28.587	48
GO:0070482	response to oxygen levels	27.251	44
GO:0043434	response to peptide hormone	27.251	48
GO:0042060	wound healing	26.567	47
GO:0034599	cellular response to oxidative stress	25.670	38

表 7 细胞组分 GO 富集分析结果

Tab7 Results of GO enrichment analysis of cellular fractions

ID	Description	-Log10(P)	Count
GO:0045121	membrane raft	12.262	26
GO:0098857	membrane microdomain	12.262	26
GO:0031983	vesicle lumen	11.121	26
GO:1904813	ficolin-1-rich granule lumen	10.688	17
GO:0034774	secretory granule lumen	10.688	25
GO:1902911	protein kinase complex	10.688	18
GO:0060205	cytoplasmic vesicle lumen	10.688	25
GO:1902554	serine/threonine protein kinase complex	10.688	17
GO:0101002	ficolin-1-rich granule	10.087	19
GO:0061695	Transferase complex, transferring phosphorus-containing groups	8.788	22

表 8 分子功能 GO 富集分析结果

Tab8 Results of molecular functional GO enrichment analysis

ID	Description	-Log10(P)	Count
GO:0140297	DNA-binding transcription factor binding	17.345	40
GO:0004674	protein serine/threonine kinase activity	17.345	38
GO:0061629	RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding	16.860	34
GO:0106310	protein serine kinase activity	15.384	33
GO:0019207	kinase regulator activity	12.903	26
GO:0004879	nuclear receptor activity	10.943	13
GO:0098531	ligand-activated transcription factor activity	10.943	13
GO:0001221	transcription coregulator binding	10.943	17
GO:0005126	cytokine receptor binding	10.642	24
GO:0019887	protein kinase regulator activity	10.576	22
GO:0044389	ubiquitin-like protein ligase binding	9.048	24
GO:0019209	kinase activator activity	8.807	16

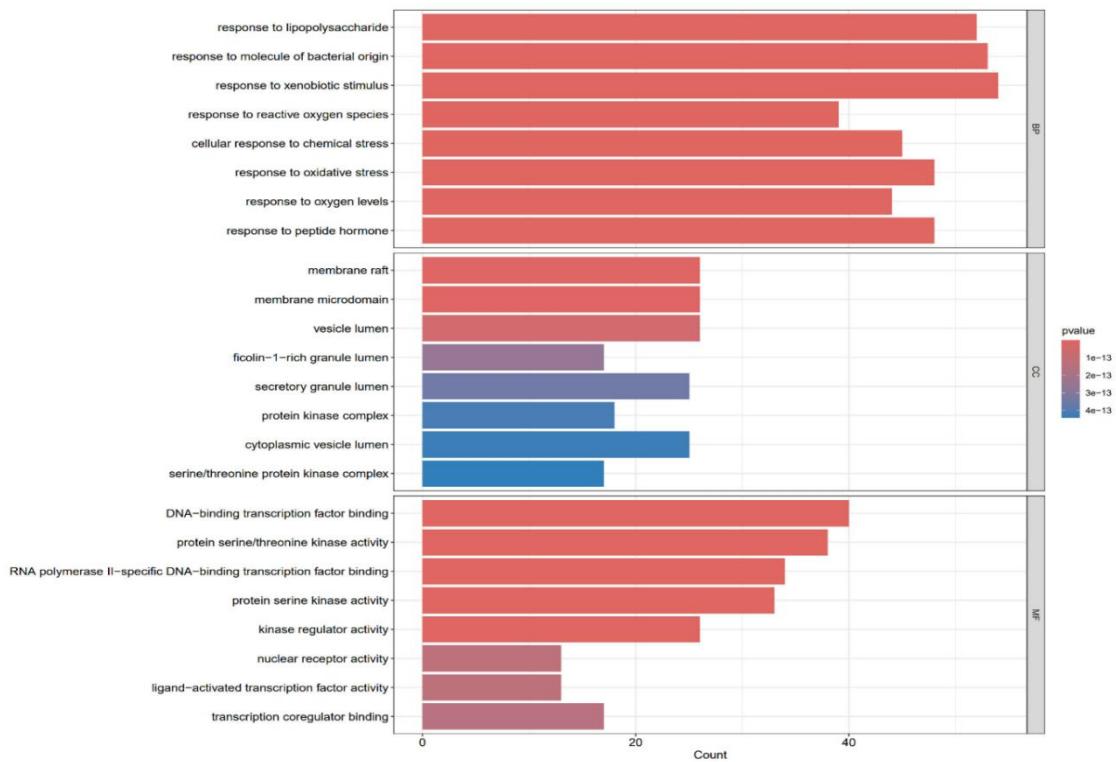


图 7 GO 富集分析结果柱状图

Fig7 Histogram of GO enrichment analysis results

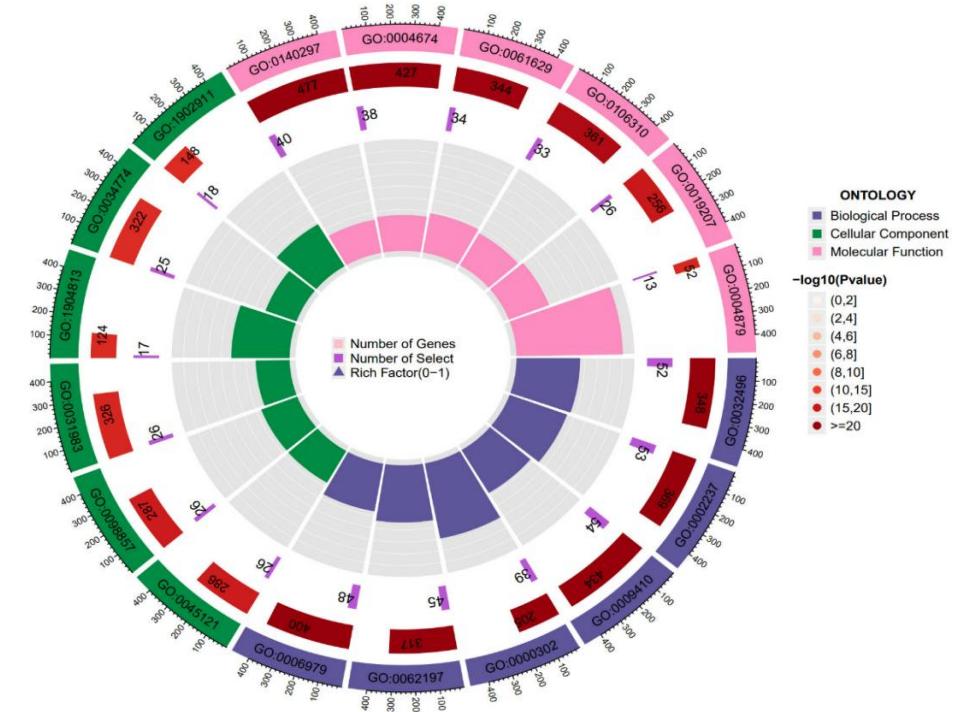


图 8 GO 富集分析结果环形图

Fig8 Ring diagram of GO enrichment analysis results

2.KEGG 通路富集分析

通过对核心药物组合与 CRF 交集靶点进行 KEGG 通路富集分析，并设定过滤条件为 $pvalue < 0.05$ ，共识别出与 CRF 相关的通路 191 条。基于 P 值及显著性水平，选取了前二十条通路进行展示，详见表 9。同时，绘制了 KEGG 通路富集的柱状图和气泡图，分别见图 9 和图 10。KEGG 通路分析结果表明，核心药物组合可能通过调节以下通路对 CRF(脾肾阳虚证)发挥治疗作用：脂质与动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signalling pathway in diabetic complications)、乙型肝炎 (Hepatitis B)、前列腺癌 (Prostate cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis)、胰腺癌 (Pancreatic cancer) PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、膀胱癌 (Bladder cancer)、慢性髓性白血病 (Chronic myeloid leukemia)。

表 9 KEGG 通路富集分析结果

Tab9 Results of KEGG pathway enrichment analysis

ID	Description	-Log10(P)	Count
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	30.991	51
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	28.315	36
hsa05161	Hepatitis B	28.250	43
hsa05215	Prostate cancer	27.796	35
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	26.470	39
hsa05212	Pancreatic cancer	25.056	30
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	25.018	43
hsa04218	Cellular senescence	23.597	38
hsa01522	Endocrine resistance	22.728	31
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	22.509	53
hsa05169	Epstein-Barr virus infection	22.373	41
hsa05219	Bladder cancer	22.154	22
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	21.625	42
hsa05207	Chemical carcinogenesis - receptor activation	21.550	41
hsa05223	Non-small cell lung cancer	20.710	26
hsa05160	Hepatitis C	20.406	35
hsa04668	TNF signaling pathway	20.308	31
hsa05222	Small cell lung cancer	20.161	28
hsa05220	Chronic myeloid leukemia	20.121	26
hsa05166	Human T-cell leukemia virus 1 infection	20.021	40

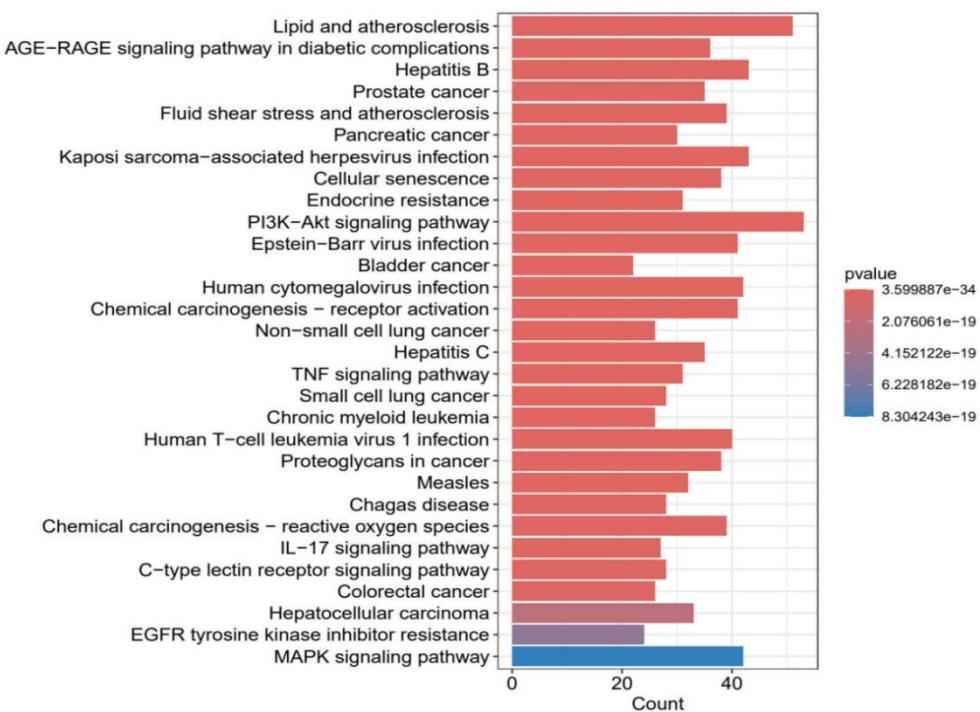


图 9 KEGG 通路富集柱状图

Fig9 KEGG pathway enrichment histograms

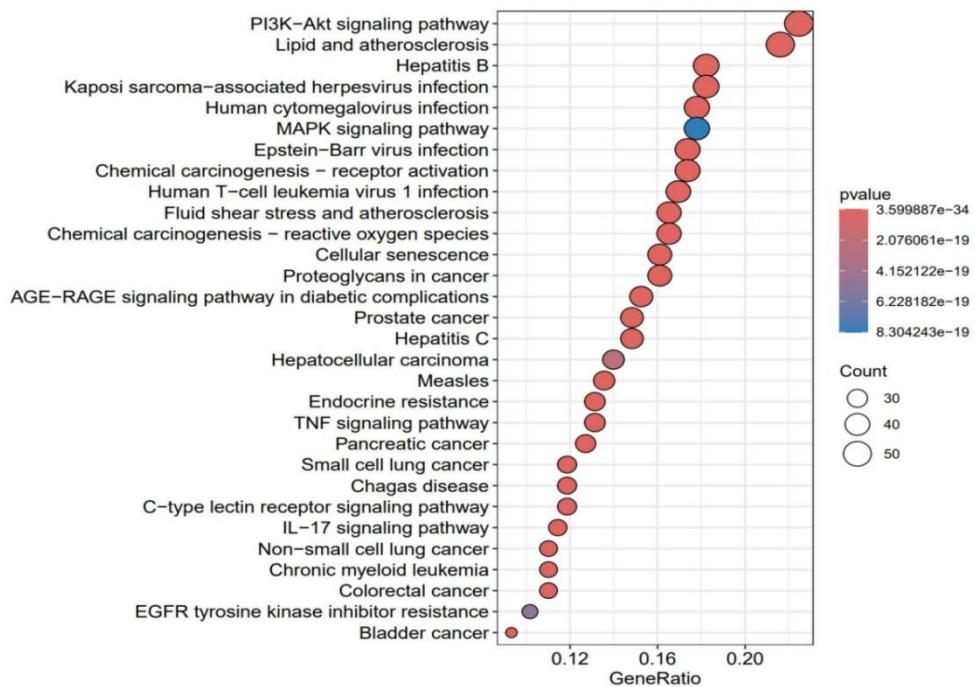


图 10 KEGG 通路富集气泡图

Fig10 KEGG pathway enrichment bubble map

(六) CRF-靶点-通路网络构建

采用 Cytoscape 3.9.1 软件对 67 个核心靶点及排序前二十的 KEGG 通路进行可视化分析，构建了靶点与通路的交集网络图，详见图 11。图中，绿色圆形节点代表交集靶点，箭头表示通路方向，三角形节点代表疾病。

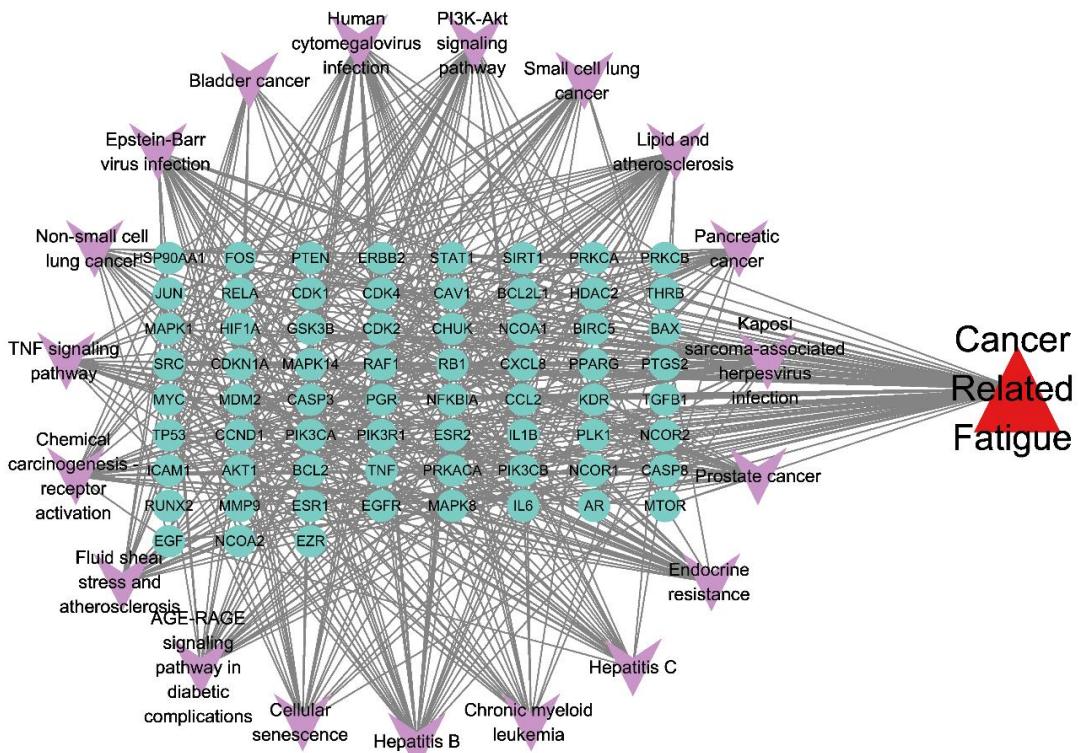


图 11 CRF-靶点-通路网络

Fig11 CRF-target-pathway network

四、讨论

(一) 核心药物组合化学成分分析

通过对核心药物组合中五味中药的化学成分进行了深入分析，通过检索与筛选，鉴别出各药物所对应的活性成分，具体包括：附子的 15 种活性成分、黄芪的 20 种活性成分、白术的 4 种活性成分、仙鹤草的 5 种活性成分以及人参的 22 种活性成分。利用 Cytoscape 软件进行计算，得出具有最高 Degree 值的前五种核心分子成分，分别为 quercetin（槲皮素）、kaempferol（山柰酚）、luteolin（木犀草素）、isorhamnetin（异鼠李素）和 beta-sitosterol（ β -谷甾醇）。

槲皮素是一种类黄酮，普遍存在于植物性食物中，具有许多生物活性，包括

抗氧化活性^[29]，抗炎、抗增殖和肿瘤抑制等多种药理作用，可以通过调节单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1），也称为趋化因子配体2（CCL2）表达和下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴的关键激素来减轻顺铂诱导的 CRF^[30]。山柰酚是一种天然黄酮类化合物，具有多种药理学特性，其中包括抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、心脏保护、神经保护和抗糖尿病活性，并正在应用于癌症化疗^[31-33]。木犀草素是一种天然黄酮类化合物，通过多种机制抑制癌细胞的生长，如刺激癌细胞凋亡、细胞周期停滞、抑制细胞复制、肿瘤生长、提高耐药性、预防癌细胞癌细胞生长等^[34]，此外，它还具有抗炎功能，它的抗炎作用可能与癌症特别相关^[35]。异鼠李素是从沙棘中提取的类黄酮化合物，具有多种药理作用，包括抗炎和抗癌特性，抑制细胞增殖和转移^[36]。 β -谷甾醇是坚果、种子和植物油中的主要生物活性成分和最丰富的植物甾醇。迄今为止的研究工作和现有文献中的信息表明， β -谷甾醇对改善人类健康具有许多药理学益处；它能有效预防心脏病、癌症和糖尿病^[37]，对多种恶性肿瘤发挥抗肿瘤作用，如乳腺癌、胃癌、肺癌、肾癌、胰腺癌、前列腺癌和其他癌症。此外，具有结构修饰的 β -谷甾醇衍生物是具有显着抗肿瘤作用的有前途的抗肿瘤药物^[38]。

（二）核心药物组合治疗 CRF（脾肾阳虚证）的靶点分析

获取交集靶点共 248 个，即核心药物组合治疗潜在的作用靶点。利用 STRING 数据库筛选，并进行网络拓扑的参数分析，设置 Degree 等大于等于中位值，通过网络图得到 67 个核心靶点，TP53、AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1 等具有较多的互作关系，可能为治疗疾病的关键靶点。TP53 是一种重要的肿瘤抑制基因^[39]，在超过一半的人类癌症中发生突变，TP53 突变不仅会削弱其抗肿瘤活性，还会赋予突变 p53 蛋白致癌特性^[40]。此外，在调节许多细胞过程中起着重要作用，包括细胞周期、DNA 修复、细胞凋亡、自噬、细胞代谢和免疫反应^[41]。AKT1 也称为蛋白激酶 B（PKB），是 PI3K/AKT 信号通路的关键元件，参与调控细胞生长、存活、代谢和分化等多种过程^[42]。它的异常活性与多种癌症的发生和发展密切相关，过度激活可促进肿瘤细胞的增殖和存活，使其成为癌症治疗的重要靶点^[43]。ESR1 是一种酪氨酸激酶受体，参与增殖和肿瘤进展^[44]。有研究表明，补中益气法在治疗 CRF 时，其核心药物中的主要活性成分可能

通过靶向 AKT1、IL6、IL1B、PTGS2、CASP3、ESR1 和 BCL2 等分子，以及通过 TNF、IL17、TLR、NF- κ B 和 C 型凝集素受体等信号通路对 CRF 产生积极的治疗作用^[45]。HSP90AA1 是一种分子伴侣，通过其 ATPase 活性帮助特定靶蛋白的正确折叠和稳定，它参与多种细胞过程，包括蛋白质折叠、信号传导、细胞周期调控和凋亡。在多种癌症中表达上调，与肿瘤的恶性进展和耐药性有关，它的高表达与肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭能力增强相关，使其成为癌症治疗的重要靶点^[46]。

JUN 是一个多功能的原癌基因，编码一种转录因子，属于 AP-1 (Activator Protein 1) 转录因子家族。JUN 的异常表达与多种癌症的发生和发展密切相关，高表达的 JUN 可以促进肿瘤细胞的增殖和存活^[47]。MAPK1 既具有作为激酶对组蛋白进行磷酸化的独立功能，又具有作为转录因子直接结合基因启动子区调控基因表达的功能，它通过磷酸化下游靶标，如转录因子和信号分子，来调节基因表达和细胞功能，它的异常激活与多种癌症的发生和发展密切相关^[48]。有研究表明肉苁蓉治疗 CRF，与核心基因 MAPK1 有关^[49]。SRC 基因编码的 c-Src 蛋白是一种非受体酪氨酸激酶。Src 的功能异常与多种疾病的发生发展有关，尤其是与肿瘤的发生、发展和转移密切相关，在肿瘤细胞中，Src 的过度活化可以促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[50]。此外，c-Src 还参与调节肿瘤细胞的脂质代谢过程，增强酶活性，以支持肿瘤细胞的快速增长^[51]。c-Src 还可能与肿瘤免疫逃逸有关，通过影响免疫检查点分子来帮助肿瘤细胞躲避免疫系统的攻击^[52]。原癌基因 MYC 编码一系列转录因子，这些转录因子是人类肿瘤中最常被激活的癌蛋白之一，事实上，MYC 基因的异常或 MYC 相关通路通过其他机制的上调发生在绝大多数癌症中^[53]。研究发现，MYC 在多种癌症中高表达，并且与肿瘤的增殖、侵袭和耐药性密切相关^[54]。CCND1 作为细胞周期蛋白依赖激酶 (CDK) 的调控蛋白，它的过表达或基因扩增会导致细胞增殖调节机制失控，细胞周期进程加速，从而促进肿瘤的发生和发展^[55]。CCND1 的高表达与不良预后相关，特别是在头颈癌和胰腺癌中^[56]。

(三) KEGG 通路分析

KEGG 通路分析结果可见，核心药物组合可能通过调控以下通路对 CRF (脾肾阳虚证) 发挥治疗作用：脂质与动脉粥样硬化 (Lipid and atherosclerosis) 、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic

complications)、乙型肝炎 (Hepatitis B)、前列腺癌 (Prostate cancer)、流体剪切应力与动脉粥样硬化 (Fluid shear stress and atherosclerosis)、胰腺癌 (Pancreatic cancer) PI3K-Akt 信号通路 (PI3K-Akt signaling pathway)、膀胱癌 (Bladder cancer)、慢性髓性白血病 (Chronic myeloid leukemia)。

脂质与动脉粥样硬化患者患癌症的风险增加，而癌症患者患动脉粥样硬化的风险也显著高于非癌症人群^[57]。AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症和肿瘤发生中起着重要作用。AGE (晚期糖基化终产物) 和 RAGE (AGE 受体) 的相互作用可以激活多种信号通路，导致炎症反应、氧化应激和细胞增殖等生物学效应，从而促进肿瘤的发生和发展^[58]。乙型肝炎通过多种机制影响肿瘤的发生和发展，包括病毒持续感染导致的慢性炎症和肝硬化、免疫功能下降、免疫检查点分子的异常表达以及肿瘤微环境的改变^[59]。前列腺癌的肿瘤免疫微环境由多种免疫细胞和非免疫细胞组成，这些细胞及其分泌的细胞因子相互作用，影响肿瘤的生存、发展和免疫逃逸。在去势抵抗性前列腺癌 (CRPC) 中，多种免疫抑制分子和机制共存，促进肿瘤细胞免疫逃逸，导致前列腺癌向 CRPC 进展^[60]。有研究发现有氧联合抗阻运动可减轻前列腺癌晚期化疗患者的 CRF 症状^[61]，流体剪切应力通过影响内皮细胞和免疫细胞的功能，促进动脉粥样硬化的发生和发展，动脉粥样硬化通过慢性炎症、免疫抑制和血管生成等机制，可能促进肿瘤的发生和发展。胰腺癌患者在接受化疗治疗时普遍存在较高的疲劳水平，且疲劳水平与患者的年龄和疾病分期等因素相关^[62]。有研究表明，黄芪四君子汤可能通过调节多种信号通路 (包括 PI3K-Akt) 通过 AKT1 明显改善乳腺癌患者的 CRF 症状^[63]。参芪扶正注射液可以通过激活 AMPK 和抑制 PI3K/AKT 信号通路，改善线粒体功能，从而缓解癌症相关疲劳症状^[64]。膀胱癌患者在接受根治性膀胱切除术治疗期间，疲劳强度在治疗初期显著增加，随后逐渐减少，但与癌症症状、治疗副作用和情绪问题密切相关^[65]。CRF 和癌症恶病质是由于持续的压力导致的内分泌功能衰竭所致。促炎性细胞因子和激素水平的变化在这些症状的发生中起着重要作用^[66]。随着老年 NSCLC 患者化疗次数的增加，CRF 的严重程度和睡眠障碍的表现不断升级，此外，身体机能、心理弹性以及 IL-6 和 TNF- α 水平呈下降趋势^[67]。CRF 是慢性髓性白血病患者中最为常见的症状之一，在慢性髓性白血病患者中，CRF 的发生率高达 40%

至 85%，其中中重度 CRF 占比为 30% 至 60%^[68]。人 T 细胞白血病病毒 1 型感染通过多种机制影响 CRF 的发生和发展，包括细胞因子失调、HPA 轴紊乱和免疫细胞过度活化^[69]。

五、小结

本研究通过网络药理学对数据挖掘所得的核心药物组合进行分析，阐明活性成分与 CRF 疾病交集靶点相互作用及通路，以期探究核心药物组合对 CRF（脾肾阳虚证）发挥治疗作用的可能机制。通过对核心药物组合中五味中药的化学成分进行分析，检索并筛选后得到各药物所对应的有效活性成分，分别为：附子的活性成分 15 种、黄芪的活性成分 20 种、白术的活性成分 4 种、仙鹤草的活性成分 5 种、人参的活性成分 22 种。筛选出中药核心化学成分前五个为 quercetin（槲皮素）、kaempferol（山柰酚）、luteolin（木犀草素）、isorhamnetin（异鼠李素）、beta-sitosterol（ β -谷甾醇）。构建 PPI 网络图，得到核心靶点为 TP53、AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1。交集靶点 GO 富集化分析结果，生物学过程（BP）分析结果主要富集在与细胞对氧化应激、细菌来源分子、外源性刺激和氧化应激等反应相关的过程。细胞组分（CC）分析结果主要富集在膜小区、囊泡腔以及蛋白激酶复合物等细胞内结构和复合物中。分子功能（MF）分析结果主要富集在 DNA 结合转录因子结合、蛋白激酶活性和转录共调控因子结合等功能上。KEGG 通路分析结果表明，核心药物组合 CRF（脾肾阳虚证）发挥治疗作用的相关通路可能涉及 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等。CRF 疾病与多种成分和多个靶点相关，并且受到多个通路的共同调控。本研究通过分析成分、靶点和信号通路等多方面因素，旨在为后续的细胞及动物实验提供理论依据。

结论

第一，本研究运用数据挖掘技术，对近三年安徽中医药大学第二附属医院门诊及病房治疗 CRF（脾肾阳虚证）的中药处方进行了深入分析。研究结果表明，临床用药主要集中在扶阳固本、益气养血两大类，同时辅以活血化瘀、消肿散结等治疗手段。通过对高频药物的分析，提炼出五味核心药物，即附子、白术、人参、黄芪、仙鹤草，这些药物构成了潜在的核心组合。

第二，本研究采用网络药理学方法对核心药物组合进行了深入分析，揭示了其作用的核心靶点，包括 TP53、AKT1、ESR1、HSP90AA1、JUN、MAPK1、SRC、MYC、CCND1 等。研究发现，核心药物组合可能通过 AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TNF 信号通路等途径发挥对 CRF（脾肾阳虚证）的治疗作用。

第三，本研究的局限性在于数据库资源的局限性和整合性较差，以及中药药理研究的深度有限，这些因素均对研究结果产生了一定影响。为了更好地总结临床治疗 CRF 的经验，未来研究需加强与医疗机构的沟通合作，发挥主观能动性，克服现有困难，持续深入探索。

参考文献

- [1] YANG S, CHU S, GAO Y, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis[J]. Cells, 2019,8(7).
- [2] 张介宾明. 景岳全书[M]. 上海科学技术出版社, 1959.
- [3] 李连珍, 柴逸飞, 薛春苗, 等. 附子肉桂仙茅对不同状态大鼠免疫功能和能量代谢的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021,39(05): 32-36.
- [4] 黄旭鹏. 基于数据挖掘的刘铁军教授运用麻黄类方治疗寒证的组方规律研究[D]. 长春中医药大学, 2023.
- [5] 刘玥. 基于数据挖掘技术总结张守琳教授治疗特发性膜性肾病的用药规律研究[D]. 长春中医药大学, 2023.
- [6] 孟立立. 枸杞多糖通过TGF β 1/Smad3信号通路改善慢性心衰大鼠心肌纤维化[J]. 中国实验诊断学, 2021,25(02): 242-247.
- [7] RUST J. Updating the International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)[J]. Health Inf Manag, 2010,39(2): 40.
- [8] 罗仁, 邝日建, 赵晓山, 等. 中药新药治疗慢性疲劳综合症的临床研究指南: 中华中医药学会亚健康分会换届选举暨“治未病”及亚健康防治论坛”[C]. 中国湖南长沙, 2008.
- [9] 国家食品药品监督管理总局发布《中华人民共和国药典》[J]. 化工与医药工程, 2015,36(03): 64.
- [10] 熊家青, 李逵, 吴泳蓉, 等. 癌因性疲乏中医辨证治疗概述[J]. 中华中医药杂志, 2021,36(02): 986-989.
- [11] ZHANG W, CAI S, QIN L, et al. Alkaloids of Aconiti Lateralis Radix Praeparata inhibit growth of non-small cell lung cancer by regulating PI3K/Akt-mTOR signaling and glycolysis[J]. Commun Biol, 2024,7(1): 1118.
- [12] 张雪青, 邵邻相, 吴文才, 等. 白术挥发油抑菌及抗肿瘤作用研究[J]. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2016,39(04): 436-442.
- [13] 赵璐, 许佳豪, 张玲. 人参皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023,40(14): 2016-2022.

-
- [14]袁伟琛,甄建华,李晓红.黄芪抗肿瘤作用的研究现状[J].中华中医药学刊,2023,41(06):91-97.
- [15]胡妮娜,张晓娟.黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2021,38(01):76-82.
- [16]张慧兰,郭文晖,王旭,等.仙鹤草化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J].中草药,2023,54(16): 5399-5409.
- [17]周美丽,韩妮萍.当归的有效成分及药理作用研究进展[J].环球中医药,2024,17(07):1420-1427.
- [18]董庆海,吴福林,王涵,等.山药的化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J].特产研究,2018,40(04): 98-103.
- [19]陈鲁宁,胡扬,辛国松,等.菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测[J].中草药,2024,55(15): 5298-5314.
- [20]张季林,杨硕,徐彭.淫羊藿活性成分抗肿瘤作用的研究进展[J].实用中西医结合临床,2017,17(05): 163-165.
- [21]王晓,范焕芳,李德辉,等.山慈姑抗肿瘤作用研究进展[J].江苏中医药,2023,55(02):74-76.
- [22]刘改廷,勾文峰,许飞飞,等.补骨脂抗肿瘤作用机制研究进展[J].中草药,2024,55(10):3529-3538.
- [23]杜利莉,王钢,梁研,等.黄芪-莪术-重楼配伍调控巨噬细胞极化对结直肠癌细胞增殖、迁移影响[J].南京中医药大学学报,2024,40(02): 29-36.
- [24]王秋艳,王世新,隋方宇,等.白芍活性成分、药理作用及成分变化的影响因素研究进展[J].中草药,2025,56(05): 1817-1829.
- [25]詹积.巴戟天抗抑郁和抗疲劳的活性成分研究[D].江南大学,2019.
- [26]沈梦婷,白丹妮,王庆伟,等.肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展[J].中草药,2022,53(10): 3218-3225.
- [27]孙林林,乔利,田振华,等.姜黄化学成分及药理作用研究进展[J].山东中医药大学学报,2019,43(02): 207-212.
- [28]姚辛敏,周晓洁,周妍妍.肉苁蓉化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2024,52(02): 142-148.

2021,49(02): 93-97.

- [29]ANAND D A, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid[J]. *Pharmacogn Rev*, 2016,10(20): 84-89.
- [30]CHUANG C H, TAI Y A, WU T J, et al. Quercetin attenuates cisplatin-induced fatigue through mechanisms associated with the regulation of the HPA axis and MCP-1 signaling[J]. *Front Nutr*, 2025,12: 1530132.
- [31]肖美灵, 易嘉宁, 阳孝琛, 等. 山柰酚治疗乳腺癌机制的网络药理学与生物信息学分析及机制相关预后模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2024,33(11): 1854-1865.
- [32]QATTAN M Y, KHAN M I, ALHARBI S H, et al. Therapeutic Importance of Kaempferol in the Treatment of Cancer through the Modulation of Cell Signalling Pathways[J]. *Molecules*, 2022,27(24).
- [33]IMRAN M, SALEHI B, SHARIFI-RAD J, et al. Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential[J]. *Molecules*, 2019,24(12).
- [34]HUSSAIN Y, CUI J H, KHAN H, et al. Luteolin and cancer metastasis suppression: focus on the role of epithelial to mesenchymal transition[J]. *Med Oncol*, 2021,38(6): 66.
- [35]FRANZA L, CARUSI V, NUCERA E, et al. Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota[J]. *Biofactors*, 2021,47(2): 181-189.
- [36]ZHAI T, ZHANG X, HEI Z, et al. Isorhamnetin Inhibits Human Gallbladder Cancer Cell Proliferation and Metastasis via PI3K/AKT Signaling Pathway Inactivation[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12: 628621.
- [37]ADHIMOOLAM K, SURESHBABU A, SMIRNOVA E, et al. beta-Sitosterol-Dietary sources and role in cancer and diabetes management[J]. *Food Sci Nutr*, 2024,12(11): 8870-8886.
- [38]BAO X, ZHANG Y, ZHANG H, et al. Molecular Mechanism of beta-Sitosterol and its Derivatives in Tumor Progression[J]. *Front Oncol*, 2022,12: 926975.
- [39]VOSKARIDES K, GIANNOPPOULOU N. The Role of TP53 in Adaptation and Evolution[J]. *Cells*, 2023,12(3).
- [40]HU J, CAO J, TOPATANA W, et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies[J]. *J Hematol Oncol*, 2021,14(1): 157.

-
- [41]TORNESELLO M L. TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review)[J]. Int J Mol Med, 2025,55(1).
- [42]HINZ N, JUCKER M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review[J]. Cell Commun Signal, 2019,17(1): 154.
- [43]LIU Y, KANG L, LUO J, et al. Targeting AKT as a promising strategy for SOX2-positive, chemoresistant osteosarcoma[J]. Bone Res, 2025,13(1): 25.
- [44]PATEL J M, JESELSON R M. Estrogen Receptor Alpha and ESR1 Mutations in Breast Cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2022,1390: 171-194.
- [45]ZENG J, WU Q, MENG X D, et al. Systematic review of Buzhong Yiqi method in alleviating cancer-related fatigue: a meta-analysis and exploratory network pharmacology approach[J]. Front Pharmacol, 2024,15: 1451773.
- [46]吴佳慧, 刘晓萍, 俞快, 等. HSP-90 α 在乳腺癌中的诊断价值及功能富集分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2024,64(06): 55-61.
- [47]WU K, XU X, WEI W, et al. c-JUN interacts with HDAC1 as a potential combinatorial therapeutic target in acute myeloid leukemia[J]. Int Immunopharmacol, 2025,146: 113927.
- [48]WANG Y, GUO Z, TIAN Y, et al. MAPK1 promotes the metastasis and invasion of gastric cancer as a bidirectional transcription factor[J]. BMC Cancer, 2023,23(1): 959.
- [49]ZHANG S L, LIU J L, GONG F K, et al. [Mechanism of Cistanches Herba in treatment of cancer-related fatigue based on network pharmacology and experimental verification][J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023,48(5): 1330-1342.
- [50]邹晓倩, 汪芮萱, 杨林, 等. Src及其信号通路在肿瘤发生过程中的作用[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019,19(30): 156-158.
- [51]SONG L, LIU Z, HU H H, et al. Proto-oncogene Src links lipogenesis via lipin-1 to breast cancer malignancy[J]. Nat Commun, 2020,11(1): 5842.
- [52]HONG Y, CHEN Q, WANG Z, et al. Targeting Nuclear Receptor Coactivator SRC-1 Prevents Colorectal Cancer Immune Escape by Reducing Transcription and Protein Stability of PD-L1[J]. Adv Sci (Weinh), 2024,11(33): e2310037.
- [53]DHANASEKARAN R, DEUTZMANN A, MAHAUAD-FERNANDEZ W D, et al. The MYC

oncogene - the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022,19(1): 23-36.

[54]王恒, 赵春. MYC 基因在人肿瘤中致癌作用的泛癌分析[J]. 现代医学, 2021,49(08): 877-883.

[55]罗可可, 欧阳婷, 廖玉丹, 等. let-7c-5p调控细胞周期蛋白D1在氟诱导成骨细胞增殖和活化中的作用: 中国毒理学会表观遗传毒理专业委员会第一次学术大会[C]. 中国广东广州, 2020.

[56]TAHA M Y, MOHAMED N O, ALHAJ L G, et al. CCND1 as a Prognostic and Diagnostic Biomarker and the Impact of Its Epigenetic Alterations on Cancer Survival[J]. Cureus, 2024,16(7): e65504.

[57]闫凯欣, 胡舜英. 动脉粥样硬化性疾病与肿瘤发生的相关性及机制研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022,21(01): 72-75.

[58]ZHOU M, ZHANG Y, SHI L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions - A review[J]. Pharmacol Res, 2024,206: 107282.

[59]CAMPBELL C, WANG T, MCNAUGHTON A L, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2021,28(3): 493-507.

[60]杨文博, 张斌, 吴佳慧, 等. 去势抵抗性前列腺癌免疫微环境的研究现状与治疗方向[J]. 中国癌症杂志, 2023,33(10): 945-953.

[61]李蕾, 潘杰, 李萍. 有氧联合抗阻运动干预对前列腺癌晚期化疗患者癌因性疲乏的应用研究[J]. 现代医药卫生, 2023,39(24): 4154-4157.

[62]Di MARCO M, RUBBI I, BALDI A, et al. Evaluation of fatigue in patients with pancreatic cancer receiving chemotherapy treatment: a cross-sectional observational study[J]. Acta Biomed, 2018,89(4-S): 18-27.

[63]CUI Y, MI J, FENG Y, et al. [Huangqi Sijunzi decoction for treating cancer-related fatigue in breast cancer patients: a randomized trial and network pharmacology study][J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2022,42(5): 649-657.

-
- [64]GUO W, LIU S, ZHENG X, et al. Network Pharmacology/Metabolomics-Based Validation of AMPK and PI3K/AKT Signaling Pathway as a Central Role of Shengqi Fuzheng Injection Regulation of Mitochondrial Dysfunction in Cancer-Related Fatigue[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021: 5556212.
- [65]ZDUN-RYZEWSKA A, GAWLIK-JAKUBCZAK T, TRAWICKA A, et al. Fatigue and related variables in bladder cancer treatment - Longitudinal pilot study[J]. *Heliyon*, 2024,10(16): e35995.
- [66]LAI S. Cancer related fatigue and cancer cachexia are the consequence of endocrine failure caused by persistent stress[J]. *Med Hypotheses*, 2019,123: 60-62.
- [67]WANG T, WANG Y, LUO Y, et al. Longitudinal Study on Changes of Cancer-Related Fatigue in Elderly Patients with Postoperative Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Ann Ital Chir*, 2024,95(1): 22-29.
- [68]张剑军, 钱建新. 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(09): 852-872.
- [69]MARDI S, RASHIDIAN M, BASTAN F, et al. The role of human leukocyte antigen in HTLV-1 infection and progression to ATLL and HAM/TSP: a systematic review and meta-analysis[J]. *Virol J*, 2025,22(1): 13.

综述

新安医学固本培元法治疗癌因性疲乏的研究进展

摘要：癌因性疲乏是癌症患者普遍存在的多维症状，严重影响生存质量。中医将其归为“虚劳”范畴，新安医学“固本培元”法以“培先后天之元气，调阴阳气血之衡”为核心，为癌因性疲乏的诊疗提供了独特理论框架。本文系统梳理新安固本培元法的学术源流与治疗机制，阐明其与癌因性疲乏病理的契合性。明代汪机奠基的固本培元学派，通过整合营卫理论、脾胃学说及命门元气论，形成“温补脾肾、调和营卫”的诊疗体系，强调人参、黄芪等甘温药物在扶阳固本中的核心作用。新安医家提出的“三本同治”策略（培补脾胃、温煦肾阳、调和阴阳）针对癌因性疲乏“本虚标实”的病机特点，在临床实践证实，固本培元法在改善患者疲劳程度、提升生活质量方面具有显著优势，其“扶正祛邪、标本兼顾”的治疗理念为现代肿瘤康复提供了重要启示。未来需进一步开展循证医学研究，深化新安医学理论与现代肿瘤学机制的交叉融合，以推动中医药在癌因性疲乏治疗中的临床应用与创新。

关键词：新安医学；固本培元；中医药；癌因性疲乏；虚劳；

癌因性疲乏是各种肿瘤患者最常见的症状之一，CRF 被 2018 年的 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 指南定义为：一种痛苦的、持续的、主观的、有关躯体、情感或认知方面的疲乏感或疲惫感，与近期的活动量不符，与癌症或癌症的治疗有关，并且妨碍日常生活^[1]。有研究显示^[2]，癌因性疲乏在肿瘤患者中非常普遍，大约 70%~99% 的患者会出现不同程度的癌因性疲乏。随着医疗技术的发展与医学模式的转变，对于癌症患者的治疗已不局限于治疗肿瘤本身，如何消除或缓解肿瘤患者癌因性疲乏和其他类似症状，提高肿瘤患者治疗后的生存质量已成为当前医学研究的关切点。在中医看来，癌因性疲乏应属于“虚劳”病范畴。广义虚劳是指以脏腑失调、气血紊乱、阴阳衰退为主要病机且以五脏虚证为主要临床表现的多种慢性虚弱症候的总称。对于虚劳的治疗，总以补益为基

本原则。而新安医家“固本培元”理论中的“培先后天之元气，补气血精津之偏”的治则于此恰为契合。中医防治疾病的重点在于使人体自身环境与自然环境达到平衡，即所谓的“天人合一”。阴平阳秘代表着人体最佳健康状态，中医通过中药等治疗手段来激发人体的自我抗邪能力，从而对人体失衡的阴阳进行调整，以汪机为代表的新安“固本培元”派擅长运用参、芪来调和营卫气血，温补脾胃阳气，认为参、芪不惟补阳，且亦补阴，体现了“以气为先”的气血观和“以阳为本”的阴阳观^[3]，能够很好地达到治病保健效果。因此，新安医家以扶阳为基础的“固本培元”思想对于癌因性疲乏的治疗具有重要的学术价值和临床价值。

1. 新安医家固本培元法的源流

新安医学作为根植于徽州地域文化的中医学术流派，凭借其鲜明的诊疗特色与理论创新，在中医发展史上具有重要地位^[4]。新安固本培元学派以明代汪机为奠基者，经徐春甫、孙一奎等医家传承拓展，形成了以“固本培元”为核心的理论体系，其四百余年的发展历程体现了学术传承与创新的辩证统一。当时以刘完素、朱丹溪为代表的河间学派为纠时医滥用《太平惠民和剂局方》的辛燥之弊，倡导用药寒凉^[5]。而朱丹溪滋阴降火学说又对后世产生较大影响，时医多效仿之，因而导致滥用苦寒滋阴降火之剂盛行，偏执寒凉又成为新的时弊^[6]。汪机继承家学及李东垣脾胃学说，系统整合《内经》营卫理论，提出“营卫一气”学说，阐明营卫气血与元气生化的内在关联。在此基础创立“参芪双补”理论，开创温补阳气、扶正防邪的诊疗范式，确立人参、黄芪等甘温药物的核心地位，奠定了固本培元法的理论基础^[7]。固本培元学派发展呈现多维度创新特征，徐春甫深化脾胃元气学说，主张“百病皆由脾胃衰而生”，确立参、芪、芩、术为培补要药；罗周彦提出外损学说，完善虚损病机理论；吴澄融合养阴清润派思想，首创“理脾阴”治法，实现脾胃阴阳分治的学术突破；吴楚则创立“脾胃分治说”，主张慎用升提药物，强调甘温补脾与和胃降气的动态平衡，临证注重脾肾双补，形成参芪配伍桂附的用药特色^[8]。郑重光作为扶阳思想的集大成者，系统批判朱丹溪“阳有余”学说，援引《素问》阴阳互根理论，强调“阳秘”对生命活动的主宰作用。其《素圃医案》集中体现广用、重用附子的诊疗特色，形成与吴门时医迥异的温阳体系。程衍道、汪文绮^[9]等医家则从温润固肾、重用人参等角度拓展培元理论，共同构建起

多层次的学术框架。固本培元学派在四百年传承中，始终围绕元气调摄这一核心命题，通过理论整合与临床验证，逐步形成“培元不离脾肾、固本首重阳气”的学术共识。其发展轨迹不仅反映了新安医家承古拓新的学术智慧，更为中医虚损病机理论与温补治法研究提供了重要范式，对现代中医临床仍具有指导价值。

2.癌因性疲乏的病理机制

近些年研究发现，造成癌因性疲乏的病理机制多，涉及面广。其中下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴、炎症介质、肠道菌群、免疫激活、氧化应激、线粒体功能障碍和各种信号通路等均在癌因性疲乏的发生发展过程中有着重要作用。ZHUAN 等^[10]将 70 例癌因性疲乏患者随机分为两组，分别收集治疗开始和结束时的血液和粪便并配合 Piper 疲劳量表、KPS 评分量表和生活质量量表来观察 CRF 患者疲劳症状和生活质量的变化，以评价针刺治疗 CRF 的疗效。结果表明，针刺能通过调节肠脑轴改善乳腺癌化疗后 CRF 患者的疲劳症状，而肠道菌群的相关性分析也与炎症细胞因子、HPA 轴以及临床疗效评价相关。值得一提的是中药“参芪”能够有效干预癌因性疲乏的病理机制，从而达到缓解癌因性疲乏的效果。张涛等^[11]所做的 GO 分析表明参芪扶正注射液活性成分可能通过参与细胞活性氧合成及代谢过程，调节细胞氧化应激反应来干预 CRF。同时，邢智伟等^[12]的研究发现参芪扶正注射液能够降低血清超氧化物歧化酶水平，改善晚期结肠癌患者奥沙利铂化疗所引起的周围神经损伤，神疲乏力症状显著缓解，同时提高化疗疗效和生活质量。而郭苇等^[13]的动物试验表明，参芪扶正注射液可以调节腓肠肌中的线粒体功能、减轻氧化损伤，提高 ATP 水平，从而显著改善结肠癌腹腔转移小鼠的恶液质状态。此外，免疫细胞、炎症因子和抗炎性细胞因子网络能共同作用于肿瘤发生发展过程，肿瘤本身或抗肿瘤治疗引起的全身炎症因子的释放与癌因性疲乏发生的严重程度密切相关^[14]。余江清等^[15]的研究表明，参芪扶正注射液可以显著降低外周免疫细胞产生的炎症因子 IL-2、IL-6 和 TNF- α 的水平，减轻化疗所引起的炎症反应，改善炎性微环境和患者的免疫功能，且不增加患者不良反应发生的风险，有利于增强疗效从而更好缓解疲劳症状。ZHU 等^[16]研究发现，参芪扶正注射液可能通过抑制外周免疫细胞产生的促炎细胞因子来改善疲劳症状，可以调节 T 细胞的分化和激活，并以 PDL1、TIM3 和 FOXP3 为靶点，提高抗肿瘤免疫功能，并减轻荷瘤

小鼠抑郁样行为，抑制肿瘤生长，进而改善癌因性疲乏。

3. 癌因性疲乏的病因病机与辨证分型

研究认为^[17]，引发癌因性疲乏的诱因有 5 个方面：癌症的直接影响、癌症治疗（手术、放疗、化疗、生物治疗等）、癌症或癌症治疗的合并症（贫血、甲状腺功能紊乱、感染、营养不良等）、慢性合并症状（慢性疼痛、睡眠紊乱、低免疫力等）以及心理社会因素（应对方式、焦虑、沮丧等）。周婷等^[18]认为，癌因性疲乏在中医多以“虚劳”“郁证”“百合病”“痿证”论治，其中医病因可以归纳为癌毒损正、七情内伤、医药之因、病后失调、饮食劳逸失度 5 个方面。在癌因性疲乏的病理演变中，多重致病因素的协同作用引发机体功能紊乱，主要表现为正气不足与气机郁滞的复合病机特征。这种“本虚标实”的病理状态具有动态转化特性，虚损体质可加剧气机阻滞，而气郁日久又可损耗正气，形成互为因果的恶性转化链条。在此过程中，气化失司导致津液输布障碍，渐成痰浊积聚；血行不畅则产生脉络瘀阻，最终形成痰瘀互结的病理格局。当虚、郁、痰、瘀等病理要素形成叠加效应时，机体自稳调节系统遭受持续破坏，由此产生的负反馈循环不断加剧能量代谢障碍与生理功能失调，最终演变为癌因性疲乏的复杂临床征象。

陈亚栋等^[19]从经络辨识及中医证候角度探讨中重度癌因性疲乏患者的中医病机，采用经络热度感测法对 CRF 患者进行经络诊察，并使用《癌因性疲乏中医证候调查表》、TCM-I 量表进行综合评估以分析 CRF 的中医病机。结果发现癌因性疲乏患者经络特点多表现为足太阴脾经、手太阴肺经虚，手太阳小肠经、足阳明胃经实为主；而中医病机总体表现为虚实夹杂，以虚为主，虚在肺脾，脾虚尤甚；实证在胃肠，痰湿为患。熊家青等^[20]总结了现代医家对癌因性疲乏（CRF）辨证治疗的经验，现代中医医家认为癌因性疲乏属于中医“虚劳”范畴，辨证多以虚证及虚实夹杂为主，疾病的发病部位多与肝、脾、肾等密切相关，虚证为本，往往兼夹瘀、痰、湿、热的表现，结合文献发现辨证以虚证为主的医家认为主要是肝、脾、肾亏虚，治疗以补益为主，脾胃虚弱则健脾益气，脾肾阳虚则温补脾肾，肝脾不调则调补肝脾。而辨证为虚实夹杂的往往认为以肝郁脾虚，气滞血瘀；脾肾亏损，痰瘀互结；精气两亏，湿热中阻为主。治疗补益为主，兼顾实证，肝郁脾虚则疏肝健脾，痰瘀则理气化瘀，湿热则清热利湿。

4.新安医学固本培元法视域下论治虚劳类疾病

新安医家“固本培元”理论以“培先后天之元气，调阴阳气血之衡”为核心，针对虚劳病脾肾亏虚、元气虚损的核心病机，强调“三本同治”，即培补脾胃之本，温煦肾阳之本，调和阴阳之本。

4.1 培补脾胃之本

汪机^[21]提出“脾为元气之母”，重用参、芪、术等甘温之品健运中焦，如《石山医案》中常以四君子汤为基础方，配伍山药、扁豆等甘淡养脾，契合吴澄“理脾阴法”以固护胃气；汪机在其父汪渭的学术影响下，推崇并继承了李东垣的脾胃学说。在此基础上，他结合《黄帝内经》中对营卫的理解，提出了“营卫一气”理论^[22]，并在此理论衍生出“参芪双补”说，提出了“营兼血气，培元益气”的主张，力荐并重用、活用“参芪”益胃气、补阳气，通过温补脾胃之气以化生营卫、补气补阴，申明“宁可用药柔和，不可过用刚烈”^[23]，强调用药“罪疑惟轻，功疑为重”、“与其毒也宁善，与其多也宁少”，形成了以扶阳为基础的“固本培元、扶正防邪”的特色治法和重用参、术、芪温补阳气的用药理念。汪机创立的“固本培元”理论体系以温养中焦阳气为核心要义，通过调节气血生化功能实现机体稳态重建，其学术建构既承继了朱丹溪滋阴学说的合理内核，又整合了李东垣补土理论的实践精髓。该学说通过系统阐释脾胃阳气在生命活动中的枢机作用，实现了南北医学思想的创造性融合。其学术传承体系经由门人系统整理诊疗经验得以确立，标志着新安医学温补学派理论框架的正式形成，为后世元气学说与培本治则的深入研究奠定了方法论基础。

4.2 温煦肾阳之本

孙一奎在“固本培元”理论的学术建构中，系统阐释了命门元气在生命活动中的核心地位。其《赤水玄珠》^[24]提出“三焦为元气传输之通道”的创新观点，构建了“命门动气-三焦相火”理论体系，强调元气通过三焦系统实现脏腑功能的动态协调。在病机阐释层面，孙氏指出三焦相火虚衰可致气化功能紊乱：上焦失于摄纳，中焦腐熟无权，下焦泌别失司，这种三焦气化理论与其师承的“营卫一气”学说形成互补，共同完善了元气运行学说^[25]。临证实践中，孙一奎将“参芪培土”治则与温补命门相结合，形成独特的诊疗范式。以右归丸为基础方进行加

减，配伍附子、肉桂等温阳之品，既体现其“命门动气为生发之本”的核心思想，又与吴楚“甘温助长”理论形成学术呼应^[26]。在药物配伍层面，善用人参、黄芪健运中焦阳气，辅以干姜、附子温煦下元，通过脾肾命门协同调治实现元气生化不息。这种将后天之本与先天之根相结合的诊疗策略，标志着新安温补学派从单纯补脾向脾肾同治的学术跨越，为“固本培元”理论注入了动态平衡的学术内涵。

4.3 调和阴阳之本

罗周彦在新安医学“固本培元”理论发展中实现重要突破，其《医宗粹言》^[27]创造性将元气分为先后天元阴、元阳。该学说突破性地将元气划分为先天元阴（肾精）、先天元阳（命门火）、后天元阴（脾阴）、后天元阳（脾阳）四个维度，建立起“元气具阴阳双重属性”的核心理论框架。通过当归、熟地黄等滋阴药物配伍人参、黄芪的经典组合，形成“滋阴助阳化气，温阳固本生津”的治疗法则，实现阴阳互根互化的动态平衡，标志着新安温补学派从单纯补阳向阴阳双调的学术转型。在理论完善层面，新安医家群体呈现多维度创新格局：罗周彦聚焦元气阴阳学说，吴澄发展外损病机理论，吴楚完善脾胃分治策略，三者共同推进理论体系纵深发展。罗周彦系统阐释元气虚损病机的辨证要点，主张温补先天元阳以固根基，滋养后天元阴以培化源，其“先天后天互济”的治疗原则不仅弥补了汪机“营卫一气”学说在滋阴环节的理论缺失，更将“固本培元”的适用范围扩展至阴阳俱损的复杂证候。这种从元气调摄切入的整体辨证模式，为虚损性疾病提供了“阴阳双补、标本兼治”的诊疗范式。

5. 结语

癌因性疲乏作为肿瘤患者生存质量的重要威胁，其复杂病理机制与“虚劳”病机的高度契合性，为新安医学“固本培元”理论提供了独特的实践空间。本文系统梳理了新安医家“固本培元”法的学术源流与核心理论，揭示了其以“三本同治”为纲、脾肾共调为本、阴阳气血并重的诊疗特色。明代汪机奠立的“参芪双补”学说，经孙一奎、罗周彦等医家的传承与创新，逐步形成“温补脾肾、调和营卫、固本培元”的完整体系，其“扶正祛邪、标本兼顾”的治则与癌因性疲乏“本虚标实”的核心病机深度契合。

当前临床实践表明，新安医学“固本培元”法在癌因性疲乏治疗中展现出显著优势：一方面，以人参、黄芪为核心的甘温药物组合可多维度干预能量代谢与

免疫炎症网络；另一方面，“三本同治”策略通过脾肾双补、阴阳调和实现机体自稳功能的重建，凸显中医药整体调节的特色。然而，现有研究仍存在不足，如高质量循证医学证据相对匮乏，新安医籍中特色治法的现代化阐释尚待深化，中药复方的作用靶点与代谢通路仍需系统解析。未来研究应聚焦以下方向：其一，构建符合新安医学理论特色的癌因性疲乏辨证分型标准与疗效评价体系；其二，运用代谢组学、肠道微生物组学等现代技术，揭示固本培元法“调元气、复气化、平阴阳”的科学内涵；其三，开展多中心随机对照试验，明确固本培元方药在肿瘤康复中的协同增效作用。通过理论与实践的深度融合，新安医学“固本培元”法不仅有助于构建中医肿瘤支持治疗的理论框架，更可为推动中医药抗肿瘤疗法的国际学术认可提供循证依据，具有促进传统医学现代化发展的双重意义。

参考文献

- [1] 谢晓冬, 张潇宇. 癌因性疲乏最新进展——NCCN(2018版)癌因性疲乏指南解读[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(16): 817-820.
- [2] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 肿瘤特医食品国家市场监管重点实验室, 北京肿瘤学会肿瘤缓和医疗专业委员会. 中国恶性肿瘤患者运动治疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(03): 298-311.
- [3] 杨勤军, 童佳兵, 王传博, 等. 新安“固本培元”理论发展及在慢性阻塞性肺疾病稳定期中应用的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(06): 736-742.
- [4] 王键, 牛淑平, 黄辉. 新安医学的成就与贡献[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(12): 1053.
- [5] 王键, 黄辉, 蒋怀周. 新安固本培元派[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(12): 1077.
- [6] 张倩, 牛淑平. 新安医家汪机、孙一奎“固本培元”学术流派研究[J]. 中医学报, 2012, 27(06): 697-699.
- [7] 洪靖, 唐巍. 《养生余录》固本培元思想探骊[J]. 中医学报, 2019, 34(02): 313-316.
- [8] 吴楚等清. 吴氏医验录全集[M]. 中国中医药出版社, 2011: 20.
- [9] 朱长刚. 私淑固本培元派的新安医家[J]. 中医文献杂志, 2015, 33(02): 35-38.
- [10] LV Z, GU Y M, LIU R D, et al. The Clinical Observation and Mechanism of Acupuncture on Cancer-Related Fatigue of Breast Cancer Based on "Gut-Brain Axis": Study Protocol for a Randomized Controlled Trial[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 8099595.
- [11] 张涛, 苏丽群, 卢建辉, 等. 基于网络药理学的参芪扶正注射液治疗癌因性疲乏作用机制探析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1840-1846.
- [12] 邢智伟, 乔晓娟, 石秀换, 等. 参芪扶正注射液联合神经妥乐平防治晚期结肠癌患者含奥沙利铂方案所致蓄积性周围神经毒性的效果及对氧化应激的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(12): 1299-1304.
- [13] 郭苇, 肖敏, 左谦, 等. 参芪扶正注射液对结肠癌小鼠恶液质后骨骼肌线粒体功能的影响[J]. 中草药, 2019, 50(24): 6059-6063.
- [14] YANG S, CHU S, GAO Y, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis[J]. Cells, 2019, 8(7).

-
- [15]余江清, 施昌礼, 李小松, 等. 参芪扶正注射液对50例肺癌患者炎症反应因子的影响[J]. 上海医药, 2016,37(23): 48-51.
- [16]ZHU G, ZHANG B, JIANG F, et al. ShenQi FuZheng Injection ameliorates fatigue-like behavior in mouse models of cancer-related fatigue[J]. Biomed Pharmacother, 2019,111: 1376-1382.
- [17]WAGNER L I, CELLA D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches[J]. Br J Cancer, 2004,91(5): 822-828.
- [18]周婷, 吴泳蓉, 熊家青, 等. 癌因性疲乏的中医病因探析[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(02): 982-985.
- [19]陈亚栋, 常雪松, 刘译鸿, 等. 基于经络热度感测法探讨癌因性疲乏的中医病机[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022,4(01): 43-48.
- [20]熊家青, 李逵, 吴泳蓉, 等. 癌因性疲乏中医辨证治疗概述[J]. 中华中医药杂志, 2021,36(02): 986-989.
- [21]刘珍珠. 新安医学固本培元思想研究[D]. 北京中医药大学, 2020.
- [22]潘云, 王键. 汪机“营卫一气说”的内涵深析[J]. 环球中医药, 2016,9(01): 86-89.
- [23]迪志文化公司. 石山醫案[M]. 迪志文化出版有限公司, 200: 61.
- [24]孙一奎等明. 医旨绪余[M]. 中国中医药出版社, 2008: 5-6.
- [25]方莉, 李达, 童佳兵, 等. 孙一奎命门动气学说浅析[J]. 中医药临床杂志, 2012,24(12): 1223-1224.
- [26]刘志. 孙一奎“命门动气学说”的形成与影响[J]. 吉林中医药, 2013,33(09): 954-956.
- [27]罗周彦等明. 新安医籍丛刊-二-综合类[M]. 安徽科学技术出版社, 1995:6.