基于“肝阳虚”理论探讨化疗所致周围神经病变的病机与治疗*

王 熙^{1,2**}, 张莹雯^{1,3}

(1. 湖北中医药大学中医临床学院 武汉 430061; 2. 武汉市中医医院 武汉 430014;
3. 武汉大学中南医院 武汉 430071)

摘要:化疗所致周围神经病变(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是临床常见的由化疗药物引起的一系列神经毒性症状,易造成神经功能障碍,四肢感觉弱化、缺失等,严重影响肿瘤患者生活质量及临床疗效。CIPN的发病机制尚不十分明确,目前也没有可广泛用于临床的特效药物治疗。中医药治疗CIPN具有特定的优势,取得了一定成绩,但在理论依据和临床疗效方面仍有一定的局限性。本文通过分析CIPN的临床症状特点,深入剖析其与中医肝阳虚理论之间的关系,探讨CIPN的中医病因病机与用药规律,指导临床治疗CIPN,以期更好地发挥中医药在肿瘤治疗中的减毒增效作用。

关键词:肝阳虚 药物性肝损伤 化疗 化疗所致周围神经病变

doi: 10.11842/wst.20211115009 中图分类号: R256.4 文献标识码: A

化学药物治疗是临床上最常见的肿瘤药物治疗手段之一,尽管近年来靶向药及免疫药的问世增添了肿瘤药物治疗的策略,但化疗仍然是诸多晚期肿瘤临床一线治疗选择。化疗药由于其特有药理机制,在应用过程中常常导致急性或慢性肝肾损害、周围神经病变等副反应的发生,严重影响患者的治疗连续性和生存质量,最终缩短肿瘤患者的生存期。现代研究表明,中医药联合化疗可减毒增效,减轻患者骨髓抑制、肝功能及肾功能损伤等诸多副反应^[1],尤其对化疗所致周围神经病变有着巨大的应用前景。肝阳虚是近年来被重新认识和关注的脏腑理论,笔者在临床诊治过程中发现,以中医肝阳虚理论辨治能较好地缓解化疗引起的周围神经病变,现对其进行阐述和探讨,以期更好地发挥中医药在临床肿瘤治疗中的减毒增效作用。化疗所致周围神经病变(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是指化疗药物引

起的一系列神经毒性症状,临床表现为不同程度的感觉异常甚至缺失、手足麻木、刺痛等,严重者可导致四肢远端肌力减退、肌肉痉挛等^[2],具有对称性及肢体远端性,对机械和冷刺激过敏等特点。CIPN最常见于长春碱类、铂类、紫杉烷类等化疗药物的治疗过程中,当下免疫检查点抑制剂联合化疗还可能增加本病的发病风险^[3]。CIPN常在化疗期间急性发作,同时也存在明显的剂量蓄积性,超过30%的患者可能发展为慢性病变^[4],如奥沙利铂所致的急性神经毒性6个周期可达80%-95%,慢性神经毒性发生率则为68%-98%^[5],其发生机制可能与线粒体功能障碍、氧化应激反应、胶质细胞活化、离子通道改变有关^[6]。西医目前常用治疗药物包括镇痛药、抗抑郁药、抗癫痫药、神经保护剂、抗氧化剂等^[7],但均只能起到对症治疗的作用,疗效欠稳定,且长期应用的副作用大,如镇痛药长期应用可能形成成瘾性。

收稿日期:2021-11-15

修回日期:2022-03-07

* 湖北省卫生健康委员会中医药科研面上项目(ZY2019M072):经方乌梅丸干预胰腺癌特异糖代谢的研究,负责人:王熙;武汉市卫生健康委员会医学科面上重点科研项目(WZ21A09):基于厥阴病及PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨乌梅丸对胰腺癌SW1990细胞的影响,负责人:王熙;武汉市卫生健康委员会中青年医学骨干人才培养工程(武卫通[2020]55号)。

** 通讯作者:王熙,博士,主治医师,主要研究方向:中西医结合防治肿瘤。

表1 常见化疗所致周围神经病药物及机制

种类	常见化疗药物	发病机制	参考文献
铂剂	卡铂、奈达铂、奥沙利铂、洛铂	脊神经后根神经节损伤;干扰rRNA的合成;离子通道改变	[10-12]
微管蛋白抑制剂	紫杉类,长春碱类	线粒体功能障碍;炎性刺激	[13-14]
免疫调节剂	沙利度胺	影响轴突营养代谢	[15]
蛋白酶体抑制剂	硼替唑米	激活氧化应激反应	[16]

中医目前主要从“痹证”、“血痹”、“痿证”等疾病认识CIPN,认为该病由“虚”、“瘀”、“寒”、“湿”、“毒”等病理因素兼夹而成,以中药复方、中成药如黄芪桂枝五物汤、参附注射液,结合针灸、中药外洗治疗,较西医具有独特的优势,取得了一定的成效^[8]。但同时我们也应注意到,中医药治疗该病在理论创新方面明显存在不足,因而临床疗效未见突破性的进展,其治法仍囿于温经活血、益气通络,理论认识较为粗泛和单一,缺乏针对于本病的病因病机的深层次思考,尤其与脏腑的联系方面不够深入和具体。藏象学说是中医基础理论的重要组成部分,是通过观察外在之象与内在之藏的联系,结合疾病的病因、病机等综合分析,归纳其发生规律。基于中医藏象学说及整体观研究CIPN作为另辟蹊径的理论性创新,或能为中医药临床治疗化疗相关副反应提供新思路^[9]。

1 肝阳虚的理论渊源

肝阴与肝阳是关于中医肝脏物质与功能的一对对立统一的概念,二者相互依存,密不可分,共同维持着人体肝脏的平衡。肝阴代表肝之“体阴”,而肝阳即为肝之“用阳”,具体而言肝阴是指肝体、肝血等物质基础,肝阳则为肝主升发、疏泄、温煦、藏血、藏魂等功能动力^[17]。肝阴、肝阳的盛衰是肝及相关肝系疾病产生的内在基础,既往受钱乙“肝为相火,有泄无补”及朱丹溪“阳常有余、阴常不足”等理论影响,对肝虚的认识不足,而肝虚也仅详述于肝阴血之不足,易忽略肝阳之偏衰^[18]。对肝阳虚的忽视还跟肝气与肝阳的概念混淆不清有关,如《素问·上古天真论》篇“丈夫七八肝气虚,筋不能动”,《灵枢·天年》篇:“五十岁,肝气始衰,肝叶始薄,胆汁始减,目始不明”,《素问·方盛衰论》篇“肝气虚则梦茵香生草,得其时则梦伏其下不敢起”,《灵枢·本神》篇“肝气虚则恐”等,均反应出《内经》对肝的虚衰状态惯以“肝气”一概而论,同时其发生的原因也仅与年老体衰有关。肝气是肝脏所藏之精气,反应的是肝的生理功能,肝气虚则可看作肝病

发生的隐性阶段或先导,类似于中医“未病”状态^[19]。肝阳则是负责推动气化的动力,温煦的源泉。后世在论及肝气与肝阳时常将二者作为同一概念认识,或仅认为二者是症状轻重程度不同的肝虚,忽视了肝阳虚较前者更着重于阳的虚衰状态,阳虚必生寒而出现肝系相关失温煦表现。近现代名老中医蒲辅周、秦伯未都曾明确提出肝虚应有气、血、阴、阳之分,肝阳虚的症状为“筋无力,恶风,善惊惕,囊冷,阴湿,饥不欲食^[20]”,也有后世医家对肝阳虚进行了更全面地总结,认为其症状应包括:头晕、精神萎靡、四肢不温、纳差、脘腹闷胀或隐痛、忧郁多虑、胆怯、善怒、便秘或便溏、夜寐多梦、浮肿、舌苔薄、舌质淡、舌体胖边见齿痕、脉弦大无力,尤以左关为甚,或沉弱等^[21]。

2 肝阳虚或为化疗所致周围神经病的重要病机

化疗药物可通过不同途径产生不同形式的肝损伤,常在用药后1-4周出现,包括细胞溶解、胆汁淤积或混合性肝损伤等,临床表现为谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)水平升高以及组织病理改变,其机制主要为化疗药直接损伤肝细胞或联合用药增加了药物毒性^[22]。相较于西医对药物性肝损伤的认识,笔者认为中医对药物性肝损的解读应更注重从肝的气血阴阳层面全面考虑,并同时兼顾对整个肝系的影响。中医的病位不同于西医解剖定位,而是一种系统定位,这种系统定位又叫做“定系或病系”^[23]。如伤及肝阳则易出现面色苍白,畏冷肢冷,肢节麻木、冷痛,乏力倦怠,心悸易惊等,病位特征症还包括胁肋隐痛、巅顶冷痛、干呕、爪甲不荣等;伤及肝气常见脱发、失眠、抑郁等;伤及肝阴血则可见眩晕耳鸣、眼目昏花、爪甲干枯、虚烦多梦等。“症候群”是指由某种原因(器官病变或功能紊乱)引发的一组症状的、松散的集合概念,它不是一种独立的疾病,而是一系列广义症状的合集,基于“症候群”的临床思维方法在疑难病和未分化疾病的诊治中

亦有重要临床价值^[24]。化疗亦可通过多个关联症状构成特异性的稳定症候群^[25]。临床上CIPN发生时患者往往兼夹有上述症状发生,故笔者认为可将CIPN看作是化疗药物导致的肝损伤中医症候群之一。致CIPN高发生率的铂剂及紫杉烷剂等均属于化疗药中的寒药、阴药,最易伤及人体之阳^[26]。因此,基于肝阳虚理论及CIPN的临床症状特点,我们认为肝阳虚或为CIPN发生的重要病机如下:

2.1 肝失升发,气机不畅

麻木,是指机体感觉障碍或异常,可发生于身体任何部位,以手、足、手指、足趾等肢体部位最多见,现代医学认为与局部血供减少及神经损伤有关^[27]。中医古籍将麻木称为“不仁”,“麻”与“木”亦有细微区别,《杂病源流犀烛》曰:“麻,非痒非痛,肌肉之内,如有千万小虫乱行,或遍身淫淫如虫行有声之状,按之不止,搔之愈甚,有如麻之状;木,不痒不痛,自己肌肉如人肌肉,按之不知,掐之不觉,有如木之厚”,可见“木”较“麻”的病变程度更为严重。《素问·风论》曰:“卫气有所凝而不行,故其肉有不仁也。”《灵枢·刺节真邪》曰:“卫气不行,则为不仁。”《素问·逆调论》另载有“肉苛”一病与CIPN之麻木症状极其相似:“荣气虚则不仁,卫气虚则不用,荣卫俱虚则不仁且不用,肉如故也。”由此可知麻木的中医病机在于卫气不行,荣气失养,卫气属阳主气,荣气属阴主血,日久则气血同病。肝阳具有升发疏泄的特性而主气机升降,对维持人体一身之气疏畅条达、通而不滞、散而不郁有重要的调节作用。肝的疏泄功能正常,则气机调畅,升降适宜,气血调和,经络通利。反之,如因化疗药物之寒毒伤及肝阳,势必会导致肝之疏泄功能受损,影响人体阳气运行,导致气郁气滞,气又为血之帅,气血不能通达四末故见“麻”,日久不愈则进而为“木”,《临证指南医案》中也曾明确提出“入肝必麻木”的观点^[28]。

2.2 肝失藏血,营血不运

肝主藏血同样也需要通过肝阳健运、肝气条达而发挥作用,保证营血运行正常。正如《血证论》所云:“肝之藏血焉,至其所以能藏之故,则以肝属木,木气冲和条达,不致遏郁,则血脉流畅”。肝主藏血除储藏血液之外,还体现在调节各部位血量方面。《素问·五脏生成》云:“故人卧血归于肝,肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”肝为藏血之

脏,肝阳受损则见肝血调节功能异常,肝血的疏布,合理分配亦有赖于肝阳的温煦推动。肝血运行不畅,手足不能受血,故见CIPN患者手足麻木、刺痛症状。

2.3 肝失温煦,筋爪不养

《素问·生气通天论》云“阳气者,精则养神,柔则养筋”,历来对于此句的理解虽颇有争议,但无论从何角度解释均说明了阳气充盈与筋的功能正常与否关系密切。阳气充足输养运转功能正常,则可输后天之精以养先天之精,人则精神爽慧;阳气盈满则能输阴血而养筋、柔筋,即“散精于肝,淫气于筋”,筋则可柔和条达。肝在体合筋,其华在爪,爪为筋之余,肝阳虚则无以输阴血养筋,易见肢体拘挛,痿软无力,甚则影响行走、抓握、精细动作等生活能力,爪甲不荣则见枯槁、脱屑等,正如《求正录·真阴论》所云“或拘挛痛痹者,以木脏之阳虚,不能营筋也”。

2.4 肝失疏泄,阴阳不接

仲景《伤寒论》厥阴篇谓:凡厥者,阴阳气不相顺接便为厥,厥者手足逆冷是也。CIPN患者手足发冷,遇冷刺激加重的现象非常普遍。所谓逆冷是指冷起于四肢,手冷过肘,足冷过膝^[29]。四支者,诸阳之本也,手足居人体末端,距心脏最远,为阳气最后到达之处,若阳气衰微、阴寒内盛则手足首先出现失温煦而冷,是为“逆冷”。从经络循行来看,手三阳经与手三阴经在手指交接,厥阴肝经其支者又络手太阴肺经,因此可以认为肢体末梢是阴阳不相顺接的具体病位。肝阳虚失条达疏泄之职,不仅导致阳虚且同时兼有阳郁的病理改变,不能温煦四末而为逆冷为厥也,重者累及于脏于里,经脏俱病,尚伴有巅顶头痛,干呕,吐涎沫等肝寒上逆证,临床此类症状群在CIPN的患者中亦不少见。

2.5 肝阳虚馁,内风冲逆

国医大师李士懋认为,肝阳虚馁是导致厥阴病的根本原因^[30]。《素问·天元纪大论》曰:“厥阴之上,风气主之”,肝阳虚馁厥阴为病,阴阳动荡则易成虚风内动之势^[31]。虚风不如实风之有力,而以自觉之内症为主要表现,冲逆内扰遍及全身各处可出现不同的病变表现,客于筋则筋脉挛急,客于表则皮肤麻木,久则耗伤津血出现皮肤瘙痒、脱屑等症状,并且由于阴阳往复而时发时止、时轻时重,长期反复、迁延不愈,高度符合慢性CIPN的病变特点。

3 基于肝阳虚理论的CIPN治疗启示

3.1 升肝阳理肝气以复肝用

CIPN临床虽表现于局部,但其发生却源于药毒对脏腑功能的损伤,具体来说则是攻伐过度肝阳受损,导致肝气推动作用的减弱。《素问·诊要经终论》曰“正月二月,天气始方,地气始发,人气在肝。”肝气通于春,秉少阳春生之气,欲复其用即是复其升发之机。近代名医张锡纯认为“肝属木而应春令,其气温而性喜条达,黄芪之性温而上升,以之补肝,原有同气相求之妙用”。桂枝味辛性温,得金气而旺,又味辛属金,故善抑肝木之盛;川芎味辛性温微苦,温窜相并,故升降内外无所不至;麦芽为谷之萌芽,与肝同气相求,能条达肝气,故而凡遇因肝阳不振、肝气虚弱不能条达所致诸症时,一概重用黄芪配以少许理肝气药如桂枝、川芎、生麦芽等无不效验,在其《治气血郁滞肢体疼痛方》篇中多有体现^[32]。国医大师朱良春也认为黄芪能益气升阳,为补肝气肝阳之良药,治疗肝阳不足型肝炎尤善用黄芪,并且剂量可达30-60g^[33]。吕英教授认为黄芪禀赋了春升之少阳火气和土地的平和性味,临床主张重用黄芪治疗各类神经系统疾病,改善神经系统受损导致的感觉、运动、语言、认知功能等,加快患者的功能康复^[34]。现代药理研究发现,黄芪皂苷为黄芪的有效成分之一,具有明确的抗神经元凋亡、保神经的作用^[35]。桂枝味辛,微甘性温,《长沙药解》载其入肝经,其升浮之性与肝阳升发之性吻合,因此也被看作为升肝阳的要药,伤寒大家刘渡舟认为桂枝加桂汤为治疗肝阳虚的首选方^[36]。张锡纯则认为桂枝形似鹿角直上无曲,因此善理肝木之郁,其疏肝之功仍应归因于其利于肝阳升发之性。药理学研究发现桂枝、肉桂的活性成分均为肉桂醛,具有抗炎、调节免疫、调节细胞增殖、抗氧化等治痹活性^[37]。黄芪配伍桂枝则温达通阳,有助于增加黄芪的有效成分,能提高总黄酮与皂苷提取率^[38]。网络药理学研究证明,黄芪桂枝药对可以扩张血管改善末梢血供,调整和促进肢体血液循环从而有效治疗CIPN,其机制是通过多成分、多途径、多靶点从基因转录、细胞凋亡等方面实现的^[39]。从黄芪、桂枝等补肝疏肝药物的临床效应及药理作用来看,肝阳的升复对神经损伤及微循环的修复有积极肯定的作用,以此为切入点借助现代研究技术如蛋白质、代谢组学等,设计科学严谨的实验方案,研究验证其潜在机制或可揭示肝阳的物质基础,能更好地为临

床治疗CIPN提供理论依据。

3.2 养肝血助肝阳以滋肝筋

《说文解字》释筋:“肉之力也”。《素问·阴阳应象大论》云:“东方生风,风生木,木生酸,酸生肝,肝生筋……”,故而筋生于肝气长于肝血,与肝同样具有体阴而用阳的特性,长于肝血成其体,以力为用而用阳,因此筋的生长、柔和、外用也必须依赖于肝血和肝气。肝阳受损则肝失藏血,调节无度,筋无所长,失于阳气输运则无以柔和致用,因而出现肢体麻木,弛缓无力等CIPN症状。因此,治疗上应注重养肝血以濡养生筋,助肝阳以温煦柔筋。养肝血首推当归、芍药的药对组合:当归味甘、辛,性温,为补肝血的首选药,又能治诸痛症,《神农本草经校注》云:除血痹;芍药,味苦微酸,入肝经而生肝血,《本经》载芍药亦能主血痹、止痛。当归、芍药配伍一散一收,动静结合,补血养肝,共奏柔肝养血、舒筋止痛之功。朱敏等^[40]研究发现当归-白芍两药配伍对化学损伤血虚模型小鼠均有不同程度的保护作用,且二药联合作用优于单药组。当归中所含当归挥发油与有机酸均有镇痛作用^[41],芍药苷是中药白芍的单萜类含量最高的成分,具有明确的神经保护作用^[42]。《经方实验录·大承气汤证其三》中曾描述“所谓肝者,筋者,即指神经也”,张锡纯亦以脑髓神经为灰白色之筋为依据,认为西医的神经即是筋^[43]。这里姑且不论该论断是否正确,由此应该看到的是,众多中西医结合的先驱早已从临床实证的角度,给与我们认识筋与神经关系的一种启示,以养肝血滋肝筋治疗神经系统相关疾病具有广阔的研究前景与价值。

3.3 益肝阴和肝阳以敛肝风

《内经》曰:“孤阴不生,独阳不长”,治疗肝阳不足,除温升肝阳外,还应同时注重对肝阴的补益以求阴中求阳、阴阳自和。秦伯未在其所著《谦斋医学讲稿》中指出:“肝脏本身阳不足,宜以温阳助长生气升发……补肝阳的方法,必须在养血中佐以温药升发,不能单用温热。”《临证指南医案·肝风》中提出:“肝为风木之脏,因有相火内寄,体阴用阳,其性刚,主动主升,全赖肾水以涵之,血液以濡之。”另一方面,肝为肝脏,内寄相火,如一味辛温助阳恐适得其反耗散动阳,同时益肝阴肝体则使阳有所主,《素问·脏气法时论》曰:“肝欲散,急食辛以散之,用辛补之,酸泻之”,补肝之法,除辛温以合肝升散之性外,佐以酸味之白芍、乌

梅、木瓜等益肝阴以调和肝阳,敛肝息风。大凡治风,外风宜逐,内风宜熄,正是叶天士所谓“厥阴肝风振动内起……酸以制肝”^[44]。药理学研究显示白芍、乌梅、木瓜等益肝阴药物具有改善微循环、消炎、镇痛的作用,临床应用治疗 CIPN 同样具有现代理论依据^[45-46]。温肝阳、复肝用在治疗 CIPN 的过程中占有主导地位,但一味温升肝阳则易助热上逆,以酸制辛燮理阴阳、护体制用,方可调和动荡之阴阳以息内风,从根本上治疗 CIPN 控制病情反复一劳永逸。

4 小结

现代医学对于 CIPN 的防治主要以微观的细胞、基因、分子等为研究对象,尤其着眼于神经损伤修复方面,依然属于还原论的范畴,具有典型的确定性、客观化的特点,由于其缺乏对人体的宏观认识,因而在指导疾病的防治过程中具有一定的局限性,临床疗效短暂并不令人满意。中医凭借其整体观、动态观的优

势,应用脏腑病机理论诠释 CIPN 较之于现代医学更具完备性。内经病机十九条明言“诸风掉眩皆属于肝”,《名医类案·伤寒·李谨案》云:“诸痛皆属肝木”,CIPN 临床表现为麻木、疼痛、肢体无力、肌肉痉挛、冷过敏等症状均可认为与肝有关,具体来说是化疗之寒毒伤及肝阳导致的虚损症候群之一,以此为基础建立关于 CIPN 的中医病机、治法尚未见相关报道,具有一定的理论创新性,可为临床和科研工作拓展思维,以更好地提高 CIPN 的临床疗效。同时也应认识到以肝阳虚论治 CIPN 还处于理论论证阶段,如何围绕肝阳虚病机,发挥中医药多靶点、多途径的优势,挖掘行之有效的方药,设计相关基础及临床实验研究其作用机制,验证该理论的可行性是当下亟需解决的问题。笔者认为加快对肝气、肝阳的物质基础研究或有助于科学地阐述其与 CIPN 的关系,积极合理地采用中医证候研究,结合现代组学技术成果探析肝阳虚证的实质,并制定其客观化标准是进行科学论证的关键。

参考文献

- 曹迪,张亚密,全建峰. 中医药改善化疗毒副反应的研究进展. 中国中医急症, 2020, 29(7):1302-1305.
- Staff N P, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 772-781.
- Si Z H, Zhang S S, Yang X W, et al. The association between the incidence risk of peripheral neuropathy and PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment for solid tumor patients: A systematic review and Meta-analysis. *Front Oncol*, 2019, 9:866.
- Ibrahim E Y, Ehrlich B E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145:102831.
- 张丽红,庄志江,张维真. 加味八珍汤对奥沙利铂神经毒性减毒增效研究. 成都中医药大学学报, 2015, 38(2):52-54.
- 徐芄芄,薛鹏,李林潞,等. 中西医治疗化疗性周围性神经病临床研究进展. 山东中医药大学学报, 2018, 42(6):565-568.
- 梁翠绿,张吟,陈文发. 药物防治化疗所致周围神经病变的临床研究进展. 中国现代应用药学, 2021, 38(8):1012-1020.
- 饶志璟,邓海滨,祝利民,等. 化疗药物所致周围神经毒性中西医结合研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(4):1307-1314.
- 李闪闪,魏丹丹,蒋士卿. 基于藏象理论探讨化疗药的药物毒性. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5):198-205.
- McDonald E S, Randon K R, Knight A, et al. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons *in vitro* and *in vivo*: A potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(2): 305-313.
- McKeage M J, Hsu T, Screnci D, et al. Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs. *Br J Cancer*, 2001, 85(8):1219-1225.
- 张红,黄婷婷,卢祖能. 铂类药物诱导性周围神经病: 临床研究进展. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(6):544-546.
- Xiao W H, Zheng H, Zheng F Y, et al. Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience*, 2011, 199:461-469.
- Anand P, Elsafa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: From pain relief towards disease modification. *J Pain Res*, 2019, 12:2039-2052.
- Tacchetti P, Terragna C, Galli M, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: Clinical and molecular analyses of a phase 3 study. *Am J Hematol*, 2014, 89(12): 1085-1091.
- Ludman T, Melemedjian O K. Bortezomib and metformin opposingly regulate the expression of hypoxia-inducible factor alpha and the consequent development of chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Mol Pain*, 2019, 15:1744806919850043.
- 安忠秋,王海军. 浅论肝阳虚是郁证发作的基本病机. 中华中医药杂志, 2015, 30(10):3445-3447.
- 潘家乐,王德龙,龙惠珍. 肝气虚及肝阳虚理论探讨. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(6):509-510.

- 19 陈家旭. 试述肝气虚证的诊断与鉴别. 中医药研究, 1993, (6): 11-12.
- 20 周振华, 李曼, 高月求. 从肝气虚与肝阳虚论治慢性乙型肝炎探讨. 上海中医药杂志, 2009, 43(12):22-23.
- 21 傅振中. 肝阳虚证的临床初探. 四川中医, 1994, 12(2):12-13.
- 22 方凯, 许健, 徐可, 等. 化疗药物致肝损伤的作用机制. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3):677-679.
- 23 吴承玉. 统一、规范中医辨证体系——证候辨证系统研究. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(4):25-27.
- 24 孟庆义. 基于症候群的临床思维在疑难未分化疾病诊治中的应用策略. 中国急救医学, 2021, 41(9):750-754.
- 25 刘杰, 周慧灵, 宋丽君, 等. 肺癌患者不同治疗阶段症状群研究现状. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(4):926-930.
- 26 田雲, 杜晓泉, 肖尧. 基于化疗药物的药效特性论治恶性肿瘤. 四川中医, 2020, 38(2):42-45.
- 27 沈友进, 罗信国, 谢琼英, 等. 麻木的病因及诊治现状. 临床医学工程, 2013, 20(9):1180-1182.
- 28 尹锦楠. 《临证指南医案》论治麻木浅析. 河南中医, 2012, 32(3): 295-296.
- 29 钱会南. 解读《内经》之厥. 中华中医药学刊, 2012, 30(5):935-936.
- 30 李士懋, 田淑霄. 中医临证一得集. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 372-373.
- 31 刘英锋, 姚荷生. 从寒温理论沟通看厥阴主风病机与乌梅类方活用于临证实践. 中华中医药杂志, 2013, 28(2):420-422.
- 32 张锡纯. 医学衷中参西录. 北京: 中医古籍出版社, 2016:181-184.
- 33 张金颖, 曾斌芳. 论黄芪在肝阳虚证中的应用. 中医杂志, 2009, 50(S1):93-94.
- 34 李小霞, 李爱武, 杨海芳, 等. 吕英运用重剂黄芪治疗神经系统疾病探析. 广州中医药大学学报, 2021, 38(2):397-401.
- 35 徐锴, 吴晓俊. 黄芪皂苷对神经系统疾病的药理作用研究进展. 中国中药杂志, 2021, 46(18):4674-4682.
- 36 刘渡舟, 程昭寰. 肝病证治概要. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 184-186.
- 37 夏天卫, 周国威, 姚晨, 等. 桂枝及肉桂治痹的中医认识与现代药理学研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6):218-226.
- 38 俞春林, 杜正彩, 郝二伟, 等. 四类不同功效桂枝药对化学成分与药理作用的研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1):226-234.
- 39 夏亚飞, 潘博宇, 阎姝. 基于网络药理学探究黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的作用机制. 中草药, 2021, 52(12):3611-3618.
- 40 朱敏, 段金殿, 唐于平, 等. 采用化学药物联合致小鼠血虚模型评价四物汤及其配伍组成的作用特点. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2543-2547.
- 41 陈琳, 朱靖, 王嵩, 等. 当归主要活性成分提取方法及其活性研究进展. 上海医药, 2021, 42(9):71-75.
- 42 丛超, 张玥, 李盛楠, 等. 芍药苷神经保护作用机制的研究进展. 上海中医药杂志, 2020, 54(11):93-97.
- 43 李元浩, 陈彦飞, 秦伟凯, 等. 中医“筋”的解剖实质探析. 陕西中医, 2019, 40(3):374-377.
- 44 杨亦奇, 由凤鸣, 严然, 等. 乌梅丸论治乳腺癌. 成都中医药大学学报, 2016, 39(1):98-100.
- 45 李冀, 李庆伟, 郝峰. 木瓜白芍配伍的现代临床应用及药理研究. 中医药学报, 2017, 45(1):93-95.
- 46 张华月, 李琦, 付晓伶. 乌梅化学成分及药理作用研究进展. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1):296-300.

To Explore the Pathogenesis and Treatment of Peripheral Neuropathy Caused by Chemotherapy Based on the Theory of "Deficiency of Liver Yang"

Wang Xi^{1,2}, Zhang Yingwen^{1,3}

(1. College of Clinical Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China; 3. Central South Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: Chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) is a series of neurotoxic symptoms caused by chemotherapy drugs, which is easy to cause neurological dysfunction, limb sensory weakening and loss, and seriously affect the quality of life and clinical efficacy of tumor patients. The pathogenesis of CIPN is not very clear, and there is no specific drug treatment that can be widely used in clinic. Traditional Chinese medicine has specific advantages in the treatment of CIPN and has made some achievements, but it still has some limitations in theoretical basis and clinical efficacy. In this paper, we analyzed the clinical symptoms of CIPN, analyzed the relationship between CIPN and the theory of liver-yang deficiency in Chinese medicine, and discussed the etiology and mechanism of CIPN and the rules of medicine to guide the clinical treatment of CIPN, so as to better play the role of Chinese medicine in reducing toxicity

and increasing effectiveness in tumor treatment.

Keywords: Deficiency of liver Yang, Drug induced liver injury, Chemotherapy, Chemotherapy-induced peripheral neuropathy

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)