

引用:房立源,李慧杰,王志鹏,李秀荣. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗化疗相关性恶心呕吐的用药规律和机制[J]. 湖南中医杂志,2022,38(8):29-35.

基于数据挖掘和网络药理学 探讨中药治疗化疗相关性恶心呕吐的用药规律和机制

房立源¹,李慧杰²,王志鹏²,李秀荣²

(1. 山东中医药大学,山东 济南,250014;

2. 山东中医药大学附属医院,山东 济南,250011)

[摘要] 目的:分析和挖掘中医药治疗化疗相关性恶心呕吐(CINV)的用药特点、潜在关联规则及配伍规律,并借助网络药理学和分子对接技术探讨高频药物干预 CINV 的作用机制。方法:收集中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)中2000年1月1日至2020年12月31日发表的中医药治疗 CINV 的随机对照文献,采用统计描述、关联规则、聚类分析等方法探讨中药治疗 CINV 的用药规律。利用 TCMSP 数据库收集相关活性成分,进行靶点预测,利用 DAVID 数据库进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,使用分子对接技术对核心化学成分与关键靶点进行分子对接验证。结果:共纳入符合要求的文献 101 篇,涉及中药 141 味;高频核心药物主要有甘草、半夏、茯苓、白术和陈皮,中药功效以补虚和化痰为主;关联组合提升度较高者为“半夏-大枣-甘草→生姜”等;共筛选得到核心药物活性成分 131 个,作用靶点 151 个,认为高频核心药物可能通过神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路和 5-羟色胺能突触等作用机制对 CINV 发挥作用。结论:中医药治疗 CINV 以健脾化痰止呕为法,多采用补虚药、化痰药、理气药,其中甘草、半夏、茯苓、白术、陈皮为高频核心药物,网络药理学和分子对接结果进一步验证了高频核心药物治疗 CINV 的微观作用机制。

[关键词] 化疗相关性恶心呕吐;用药规律;数据挖掘;网络药理学

[中图分类号] R256.31, R273.053 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.08.007

Medication rule and mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A study based on data mining and network pharmacology

FANG Liyuan¹, LI Huijie², WANG Zhipeng², LI Xiurong²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China;

2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication feature, potential association rule, and compatibility rule of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), as well as the mechanism of action of high-frequency TCM drugs in the intervention of CINV based on network pharmacology and molecular docking. Methods: CNKI, Wanfang Data, and VIP databases were searched for randomized controlled trials on TCM in the treatment of CINV published from January 1, 2000 to December 31, 2020, and the methods including statistical description, association rule, and cluster analysis were used to investigate the medication rule of TCM in the treatment of CINV. TCMSP database was used to collect related active components and perform target prediction, DAVID database was used to perform Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome pathway en-

基金项目:山东省重点研发计划项目(2017G006020)

第一作者:房立源,男,2019 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤

通信作者:李秀荣,女,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤,E-mail:lixr2000@126.com

richment analysis, and the molecular docking technique was used to perform molecular docking validation of core chemical components and key targets. Results: A total of 101 articles meeting the inclusion criteria were included, involving 141 TCM drugs. High-frequency core drugs included Radix Glycyrrhizae, Pinellia ternata, Poria cocos, Atractylodes macrocephala Koidz., and tangerine peel, and deficiency-tonifying and phlegm-eliminating were the main functions of TCM drugs. The combinations with a relatively high degree of association included "Pinellia ternata-jujube-Radix Glycyrrhizae-ginger". A total of 131 active components and 151 action targets were screened out for the core drugs, and it was believed that high-frequency core drugs might exert a therapeutic effect on CINV via the mechanisms of action such as neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, and 5-hydroxyaminergic synapses. Conclusion: In the treatment of CINV, TCM treatment applies the method of invigorating the spleen, removing phlegm, and arresting vomiting and often uses deficiency-tonifying, phlegm-eliminating, and Qi-regulating drugs, among which Radix Glycyrrhizae, Pinellia ternata, Poria cocos, Atractylodes macrocephala Koidz., and tangerine peel are the high-frequency core drugs. Network pharmacology and molecular docking further validate the microscopical mechanism of action of the high-frequency core drugs in the treatment of CINV.

[**Keywords**] chemotherapy-induced nausea and vomiting; medication rule; data mining; network pharmacology

化疗相关性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是肿瘤患者化疗时常见的不良反应之一,其发生率高达70%~80%^[1],可导致患者厌食、营养不良,出现脱水、电解质紊乱等,严重影响患者的生活质量,甚至使患者对化疗产生抵触情绪从而中断治疗,导致病情进展^[2]。CINV的发生机制十分复杂,至今尚未完全阐明,有研究认为可能与多巴胺受体P物质、5-羟色胺(5-HT)和心理因素等有关^[3-4]。目前临床上广泛应用5-HT受体阻滞剂、神经激肽-1(NK-1)受体阻滞剂、地塞米松和奥氮平等药物进行治疗,临床效果显著,但也常伴随大量不良反应,如头晕、便秘、口干、腹胀等^[5-6]。CINV属于中医学“呕吐”范畴,基本病机是胃失和降、胃气上逆。中医药治疗CINV具有较大优势,尤其是在控制迟发性呕吐方面疗效确切。本研究对近20年中医药治疗CINV的文献进行收集、整理,分析和挖掘中医药治疗CINV的用药特点、潜在关联规则及配伍规律,并借助网络药理学和分子对接技术探讨高频药物干预CINV的作用机制,以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)为数据来源,检索主题为“化疗相关性恶心呕吐+中医药”或“化疗胃肠道反应+中医药”或“肿瘤恶心呕吐+中医药”。检索时间为2000年1月1日至2020年12月31日。

1.2 纳入标准 1) 中医药治疗CINV的随机对照试验;2) 中药处方服用方法为口服;3) 中药处方有具体的用药及药物剂量;4) 同一处方的多篇文献选择样本量较大的文献。

1.3 排除标准 采用单味中药治疗的文献。

1.4 中药名称规范 中药名称依据《中药学》^[7]和《中华人民共和国药典·一部》^[8]进行规范,将具有多种名称的中药进行规范,例如“乌贼骨”规范为“海螵蛸”,“仙灵脾”规范为“淫羊藿”,“三仙”分别规范为“山楂、麦芽、神曲”,“炒白术”规范为“白术”等。

1.5 数据录入与分析 运用Microsoft Office Excel 2016专业版软件记录所有符合纳入标准的中药处方,建立中药复方数据库。所有数据录入均由双人复核。运用SPSS Statistics 21和Clementine 12.0进行统计描述(药物使用频次、性味归经和药物功效分类)、关联规则分析、系统聚类分析和因子分析。

1.6 中药化学成分收集和靶点预测 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)收集高频核心药物的主要化学成分,筛选条件为药物口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18,建立药物化学成分数据库。将筛选所得化学成分导入Pubchem(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)和Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中获得与活性成分最相关的靶点信息,建立药物作用靶点的数据库。

1.7 KEGG通路富集分析 运用David(<https://>

david. ncfcrf. gov/tools. jsp) 数据库对药物作用靶点进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,并筛选与 CINV 相关的通路。

1.8 分子对接 将活性成分与 CINV 的关键靶点 (HTR2C; 5-羟色胺 2C) 进行分子对接验证。从 PDB 数据库中下载靶蛋白的 3D 结构,从 TCMSPP 数据库中下载化合物结构,并保存为 mol2 格式。利用 PYMOL 软件对靶蛋白进行除水除配体,利用 AutoDock 1.5.6 软件将活性成分及靶蛋白格式转换为 pdbqt 格式,最后运行 Auto dock vina 进行对接,再使用 PyMOL 对结果进行可视化^[9]。相关文献报道,化合物和靶标之间结合自由能小于-5kcal. mol-1 被认为具有较好作用^[10]。

2 结 果

共检索到中医药治疗 CINV 的文献 717 篇,根据纳入及排除标准对文献进行筛选,最后收集到文献 101 篇,包含方剂 101 首,涉及中药 141 味。

2.1 单味药物使用频次分析 单味药累计用药频次 1055 次,最高使用频次 84 次,最低使用频次 1 次。使用频次≥15 次的中药共有 20 味,其中排前 5 位的药物为甘草、半夏、茯苓、白术和陈皮。(见表 1)

表 1 单味药物使用频次分析(频次≥15 次)

序号	中药	频次(次)	频率(%)	序号	中药	频次(次)	频率(%)
1	甘草	84	7.96	11	砂仁	30	2.84
2	半夏	78	7.39	12	黄芪	27	2.56
3	茯苓	70	6.64	13	人参	23	2.18
4	白术	54	5.12	14	代赭石	22	2.09
5	陈皮	51	4.83	15	木香	18	1.71
6	党参	49	4.64	16	黄连	17	1.61
7	生姜	41	3.89	17	干姜	16	1.52
8	竹茹	33	3.13	18	神曲	16	1.52
9	大枣	32	3.03	19	旋覆花	16	1.52
10	麦芽	30	2.84	20	厚朴	15	1.42

2.2 药物性味、归经分析 药物性味总频次为 1055 次,以温(522 次)、平(298 次)和寒(186 次)为主;药味总频次为 1556 次,以甘(696 次)、苦(356 次)、辛(333 次)和淡(91 次)为主;药物归经涵盖 12 条经络,总频次为 3249 次,以脾(863 次)、肺(661 次)和胃(643 次)经为主。(见图 1、2、3)

2.3 中药功效分类 对 141 味中药进行中药功效归类,共归纳为 18 个类别。其中频数较多的为补虚药(351 次)、化痰药(133 次)、理气药(99 次)和利水渗湿药(90 次)。(见图 4)

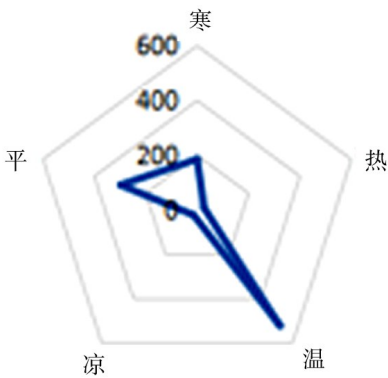


图 1 四气雷达图

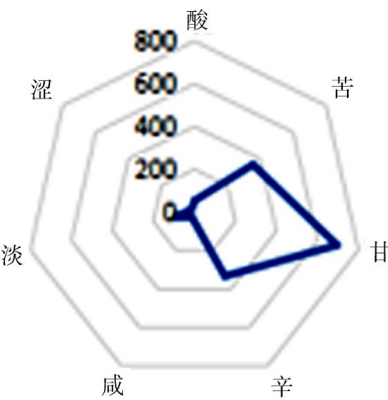


图 2 五味雷达图

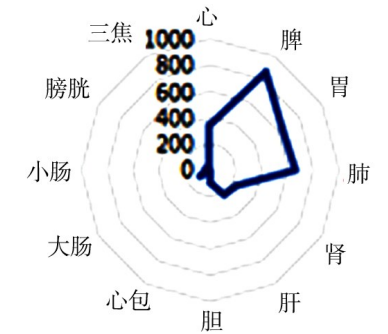


图 3 归经雷达图

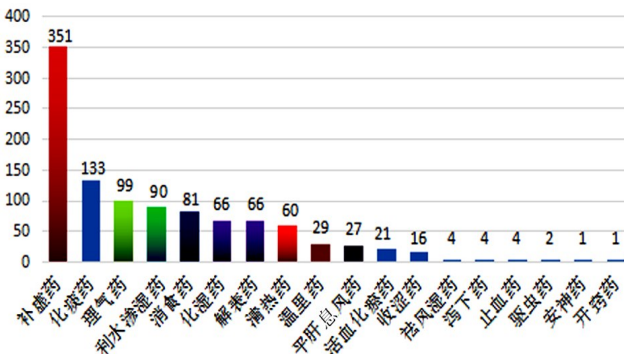


图 4 中药功效分类柱状图

2.4 关联规则分析 利用 Clementine12.0 统计软件进行关联规则分析,采用 Apriori 算法挖掘药物之间的配伍关系,条件设置为最小置信度 80.0%,最小支持度 20.0%,最大前项数为 5,提升度 ≥ 1 。关联组合提升度较高的组合为“半夏-大枣-甘草 $\rightarrow$ 生姜”“半夏-茯苓-甘草-生姜 $\rightarrow$ 陈皮”“半夏-茯苓-砂仁 $\rightarrow$ 陈皮”和“党参-茯苓-甘草-白术”。(见表 2)

表 2 关联规则分析结果

前项	后项	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
半夏-大枣-甘草	生姜	22	81.48	2.00
半夏-茯苓-甘草-生姜	陈皮	21	84.00	1.68
半夏-茯苓-砂仁	陈皮	20	83.33	1.67
党参-茯苓-甘草	白术	29	82.86	1.56
甘草-砂仁	白术	22	81.48	1.54
半夏-党参-茯苓	白术	25	80.65	1.52
陈皮-砂仁	茯苓	20	100.00	1.47
白术-砂仁	茯苓	23	100.00	1.47
白术-半夏-党参	茯苓	25	96.15	1.41
白术-党参	茯苓	29	93.55	1.38

2.5 聚类分析 运用 IBM SPSS Statistics 21 统计软件对高频药物(频次 ≥ 15 次)进行系统聚类分析,分析方法采用组间联接,绘制聚类树状图。以 20 为组间距分析可知,组方规律可分为 5 组,第 1 组:代赭石、旋覆花、生姜、大枣、半夏、陈皮;第 2 组:甘草、党参、茯苓、白术、砂仁、木香;第 3 组:竹茹、厚朴、麦芽、神曲、黄芪;第 4 组:黄连、干姜;第 5 组:人参。(见图 5)

2.6 因子分析 运用 SPSS Statistics 21 统计软件对高频药物(频次 ≥ 15 次)进行因子分析,并进行 KMO 和 Bartlett 的球形度检验,结果:KMO 值为 0.559,Bartlett 球形度检验的 χ^2 值为 651.457,差异有统计学意义($P<0.001$),说明数据间具有较好的线性关系,可进行主成分分析。选取载荷图、最大方差法进行旋转,提取得到 7 个主成分,累计方差贡献率达 69.692%。7 个主成分依次为:F1:砂仁、木香;F2:人参、大枣、甘草;F3:黄连、干姜;F4:旋覆花、代赭石、生姜、竹茹;F5:党参、麦芽、神曲、黄芪;F6:茯苓、陈皮、半夏;F7:白术、厚朴。(见图 6)

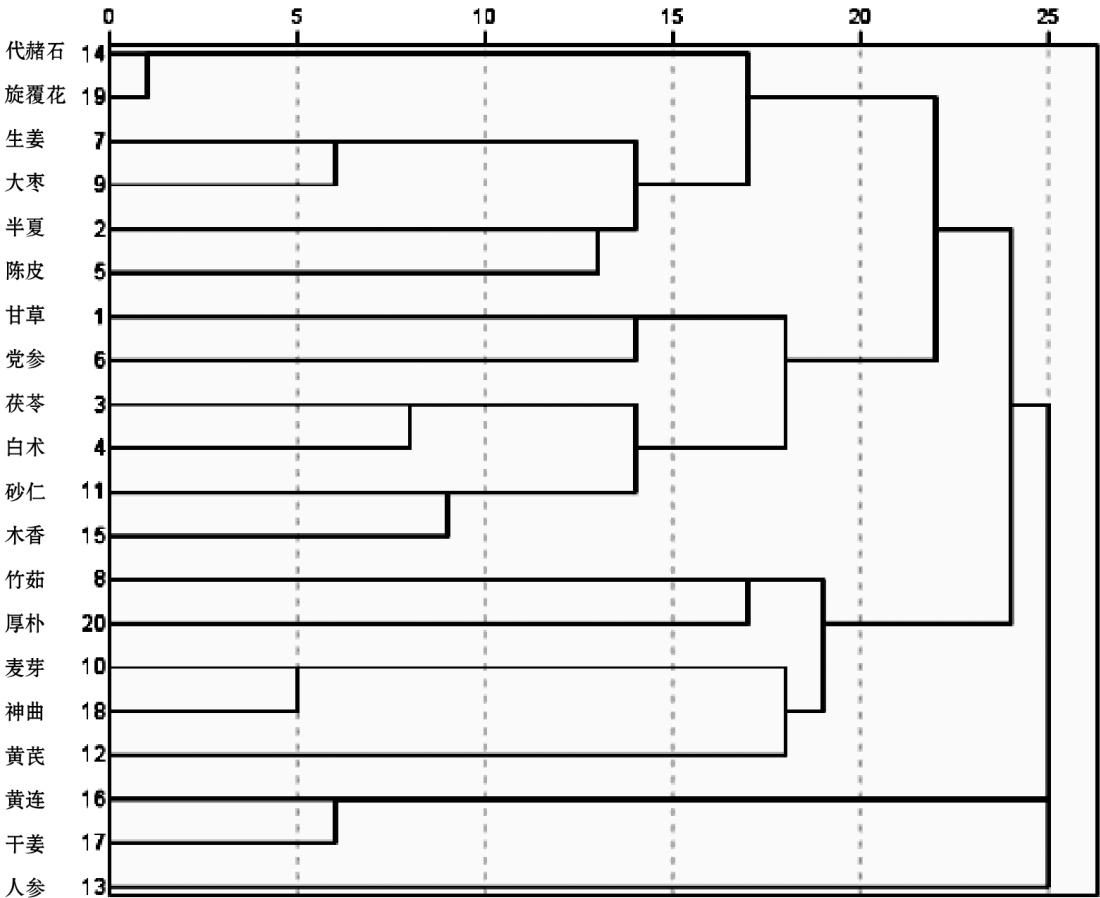


图 5 聚类分析树状图

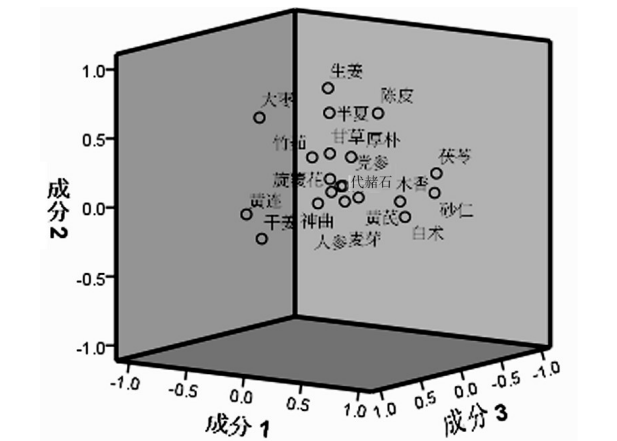


图 6 因子分析图

2.7 中药化学成分收集与靶点预测 将高频使用的前 5 味中药(甘草、半夏、茯苓、白术和陈皮)导入 TC MSP 数据库中,筛选条件设定为:OB ≥ 30%, DL ≥ 0.18。共筛选得到 131 种化学成分,经过靶点标准化转化后得到 151 个作用靶点。

2.8 KEGG 通路富集分析 运用 David 数据库对药物作用靶点进行功能通路富集分析,共得到 132 条 KEGG 信号通路($P < 0.05$),其中与 CINV 相关的信号通路有 9 条。(见表 3)

表 3 KEGG 信号通路

ID	英文名称	中文名称
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	神经活性配体-受体相互作用
hsa04020	Calcium signaling pathway	钙信号通路
hsa04540	Gap junction	细胞间隙连接通讯
hsa04726	Serotonergic synapse	5-羟色胺能突触
hsa04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	炎症介质调节 TRP 通道
hsa00982	Drug metabolism-cytochrome P450	药物代谢-细胞色素 P450
hsa05204	Chemical carcinogenesis	化学致癌作用
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	细胞色素 P450 对异生素的代谢
hsa00380	Tryptophan metabolism	色氨酸代谢

2.9 分子对接 分子对接结果显示,高频活性药物中的主要活性成分 beta-sitosterol、Stigmasterol 和 shinpterocarpin 与 CINV 的疾病靶点 HTR2C 均具有较好的结合能力,其中 shinpterocarpin 和靶点 HTR2C 最为紧密。(见表 4、图 7)

表 4 分子对接结果

名称	HTR2C(kcal/mol)
beta-sitosterol	-9.5
Stigmasterol	-8.6
shinpterocarpin	-10.0

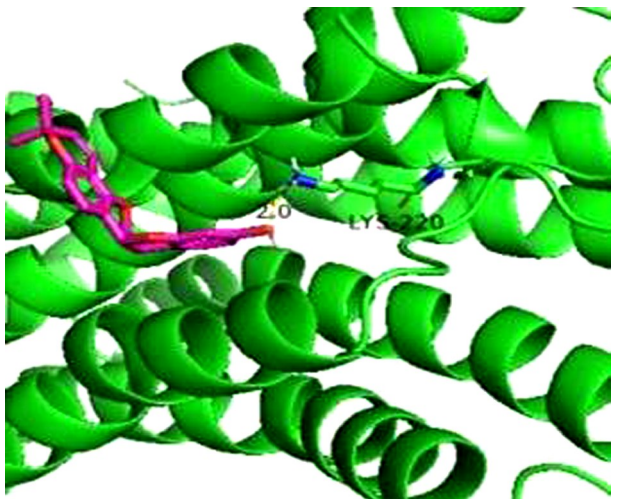


图 7 shinpterocarpin 分子对接图

3 讨 论

恶心、呕吐等胃肠道反应是肿瘤患者治疗期间常见的不良反应之一,目前临床上广泛应用止吐药物对 CINV 进行有效干预。但是仍然有约 50% 的恶性呕吐未得到有效控制,严重影响患者生活质量^[11-12]。中医药在治疗 CINV 方面具有独特优势,中医学强调整体观念、辨证论治,制定个体化治疗方案,常取得较好的临床疗效。

本研究对治疗 CINV 的中药频次进行分析,结果显示,甘草、半夏、茯苓、白术和陈皮频次最高。甘草性平、味甘,归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、缓急止痛、调诸药之效。《汤液本草》载:“甘以补脾,能缓之也,故汤液用此以建中”,《本草纲目》载:“甘草,补脾胃”。中医学认为化疗药物属于“药毒”范畴,药毒最易损伤脾胃,加之肿瘤患者原本正气素虚,脾胃运化失常,湿浊内停,发为呕逆,故用甘草补脾胃、护胃气、建中阳、止呃逆。半夏味辛、性温,归脾、胃、肺经,具有降逆止呕之功。《名医别录》记载其“主消心腹胸中膈痰热满结,咳嗽上气,心下急痛坚痞,时气呕逆”。半夏生物碱是半夏发挥止吐作用的主要成分。张启龙等^[13]研究发现,半夏生物碱对回肠上的 5-HT 受体与 NK-1 受体具有一定阻断作用,这可能是半夏防治 CINV 的重要机制之一。陈雅琳等^[14]研究发现,半夏生物碱可通过损伤 DNA 发挥一定的抗肿瘤作用。茯苓味甘、淡,性平,归心、肺、脾、肾经,具有健脾利湿之效,《药性论》言其“能开胃,止呕逆,安心神”。白术味甘、苦,性温,归脾、胃经,具有益气健脾之效。《长沙药解》

载其可“补中燥湿,止渴生津,最益脾精,大养胃气,降浊阴而进饮食,善止呕吐,升清阳而消水谷,能医泄利”。曹艳霞等^[15]研究发现,白术多糖可提高胃黏膜抗氧化的能力,起到护胃的作用。陈皮味甘、苦,性温,归脾、肺经,具有理气健脾、燥湿化痰之效。《本草纲目》谓其“疗呕哕反胃嘈杂,时吐清水”,《名医别录》谓其“下气,止呕”,故陈皮为治疗呕吐、呃逆之佳品。

治疗 CINV 的中药多为补虚药、化痰药和理气药。明代医家张景岳将呕吐分为虚实两大类,其在《景岳全书·呕吐》中记载:“呕吐一证,最当详辨虚实,实者有邪,去其邪则愈;虚者无邪,则全由胃气之虚也,补其虚则呕吐可止。”实证注重祛邪,采用解表、消食、化痰之法,虚证重在扶正,采用益气、温阳、养阴之法。关联规则分析显示,党参、白术、茯苓、甘草、砂仁、半夏等中药是中医药治疗 CINV 的常用药物组合,也是六君子汤的主要组成部分。黄智芬等^[16]运用六君子汤联合盐酸格拉司琼治疗 CINV,患者不良反应发生率较低且耐受性良好。王晋秋等^[17]运用香砂六君子汤加减治疗化疗后迟发性恶心呕吐,结果显示中药治疗组能够显著提高临床疗效,缓解恶心呕吐等胃肠道症状,同时在一定程度上提高患者生活质量和治疗依从性。王长宏等^[18]研究证实六君子汤可能通过释放表皮生长因子和转化生长因子,促进胃黏膜的保护和修复。

系统聚类分析共得到五组聚类方,第1组:代赭石、旋覆花、生姜、大枣、半夏、陈皮;第2组:甘草、党参、茯苓、白术、砂仁、木香;第3组:竹茹、厚朴、麦芽、神曲、黄芪;第4组:黄连、干姜;第5组:人参。第1组为旋覆代赭汤的主要组成部分,旋覆花、代赭石重镇降逆止呕,陈皮、半夏燥湿化痰,生姜、大枣护胃和中。周紫琼等^[19]运用旋覆代赭汤治疗妇科肿瘤患者化疗相关性恶心呕吐,经过一周期治疗后,中药联合的治疗组在呕吐评分、体力状况评分和生命质量评分等方面均优于对照组。第2组为香砂六君子汤的主要组成部分,白术、党参燥湿利水、健脾益气,茯苓健脾渗湿,木香行气健脾,砂仁行气宽中、和胃醒脾。李霞等^[20]运用香砂六君子汤联合托烷司琼注射液治疗化疗相关性胃肠道反应亦取得较好的临床疗效,值得临床

推广应用。第3、4、5组为半夏泻心汤和橘皮竹茹汤的主要组成部分。半夏泻心汤或橘皮竹茹汤辅助治疗化疗相关性恶心呕吐均可降低呕吐分级,提高治疗效果^[21-22]。因子分析共得到7个公因子,因子1:砂仁、木香;因子2:人参、大枣、甘草;因子3:黄连、干姜;因子4:旋覆花、代赭石、生姜、竹茹;因子5:党参、麦芽、神曲、黄芪;因子6:茯苓、陈皮、半夏;因子7:白术、厚朴。因子分析结果和聚类分析结果有大量相似部分,更加印证了分析结果的可靠性。

运用网络药理学对高频核心药物分析,共得到131种活性成分和151个作用靶点。对药物作用靶点进行功能富集分析显示,中药主要通过神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、细胞间隙连接通讯和5-HT能突触等通路发挥作用。CINV的发生机制之一是5-HT与特异性受体结合产生神经冲动传入呕吐中枢导致呕吐。《备急千金要方·呕吐哕逆》载:“凡呕者,多食生姜,此是呕家圣药。”生姜的主要活性物质6-姜酚可降低中枢及外周5-HT水平以达到防治CINV的作用^[23]。杜静等^[24]研究发现生姜有效成分6-姜酚、6-姜烯酚可阻断肠管5-羟色胺3受体(5-HT_{3R})和NK-1受体,拮抗相应递质引起的豚鼠肠管兴奋。本研究选用beta-sitosterol、Stigmasterol和shinpterocarpin和5-HT靶点进行分子对接,结果显示中药与靶点间具有很好的结合力。

综上所述,本研究通过数据挖掘发现中医药治疗 CINV 以健脾化痰止呕为法,多采用补虚药、化痰药和理气药,其中甘草、半夏、茯苓、白术和陈皮为高频核心药物。网络药理学及分子对接结果进一步验证了高频核心药物治疗化疗相关性呕吐的微观作用机制,可对进一步研究提供参考。

参考文献

- [1] FONTE C, FATIGONI S, ROILA F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting in palliative care patients [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 95 (2): 214-221.
- [2] FARRELL C, BREARLEY SG, PILLING M, et al. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life [J]. Supportive Care in Cancer, 2013, 21(1): 59-66.
- [3] LEE HM, KIL HK, KOO BN, et al. Comparison of sufentanil-and

- fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting after laparoscopic nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized-controlled trial [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(2): 207-213.
- [4] ZULKIFLI MH, VISWENADEN P, JASAMAI M, et al. Potential roles of 5-HT₃receptor (5-HT₃R) antagonists in modulating the effects of nicotine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019(112): 108630.
- [5] MULLER V, REMUS K, HOFFMANN V, et al. Effectiveness of a placebo intervention on visually induced nausea in women—a randomized controlled pilot study [J]. *J Psychosom Res*, 2016(91): 9-11.
- [6] 李丽, 宋燕青, 张四喜. 化疗相关性恶心呕吐治疗药物研究进展 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(5): 421-424.
- [7] 唐德才, 吴庆光. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [9] TROTT O, OLSON AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2009, 31(2): 455.
- [10] LI BJ, RUI J Q, DING XJ, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy [J]. *J Ethnopharmacology*, 2019(233): 158-168.
- [11] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告 (2018年) [J]. *中国药物评价*, 2019, 36(6): 476-480.
- [12] MERSIADES AJ, TOGNELA A, HABER PS, et al. Oral cannabinoid-rich THC/CBD cannabis extract for secondary prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A study protocol for a pilot and definitive randomised double-blind placebo-controlled trial (CannabisCINV) [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e20745.
- [13] 张启龙, 巩丽丽, 李贵生, 等. 半夏生物碱对豚鼠离体回肠 5-HT₃ 受体与 NK-1 受体的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(5): 466-468.
- [14] 陈雅琳, 唐瑛, 王庆敏, 等. 半夏总生物碱对人胃癌细胞增殖的抑制作用 [J]. *海军医学杂志*, 2014, 35(3): 179-182.
- [15] 曹艳霞, 白光斌. 白术多糖对运动应激性胃溃疡大鼠抗氧化作用和胃黏膜 Bel-2, Bax 表达影响的实验研究 [J]. *西北大学学报: 自然科学版*, 2016, 46(4): 553-557.
- [16] 黄智芬, 黎汉忠, 刘俊波, 等. 六君子汤加味合西药防治肿瘤化疗呕吐疗效观察 [J]. *广西中医药*, 2004, 27(2): 19-20.
- [17] 王晋秋, 陈海燕, 翟长云. 香砂六君子汤加味治疗化疗后迟发性恶心呕吐的临床研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(49): 25-26.
- [18] 王长宏, 刘明晖, 王璞, 等. 六君子汤对胃溃疡大鼠胃组织中 EGF、TGF- α 的影响 [J]. *长春中医药大学学报*, 2015, 31(3): 448-450.
- [19] 周紫琼, 杜雪莲, 黄剑美, 等. 旋覆代赭汤加减治疗妇科恶性肿瘤化疗期呕吐的临床研究 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(11): 25-28.
- [20] 李霞, 李志鹏, 高素云. 香砂六君子汤联合托烷司琼注射液治疗妇科恶性肿瘤化疗所致胃肠道反应的临床研究 [J]. *山西中医药大学学报*, 2020, 21(3): 201-203.
- [21] 龚仪棠. 半夏泻心汤辅助治疗化疗药物所致胃肠道反应临床疗效 [J]. *中国中医急症*, 2017, 26(5): 897-899.
- [22] 曹一波, 杨桃, 梁宛伶, 等. 基于血清 5-HT₃ 受体探讨橘皮竹茹汤联合托烷司琼对化疗相关性呕吐的研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(9): 1882-1885.
- [23] 程倩倩, 冯晓娣, 孟琦, 等. 6-姜酚对化疗大鼠异食癖及 5-HT 水平的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4): 375-379.
- [24] 杜静, 张启龙, 李贵生, 等. 生姜对 5-HT₃ 受体介导的豚鼠离体回肠收缩的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(5): 632-636.

(收稿日期: 2021-10-27)

名医名方: 益精兴阳方

来源:江苏省徐州市第一人民医院王劲松主任医师。

组成:熟地黄 15 g, 山茱萸 20 g, 巴戟天 15 g, 续断 20 g, 沙苑子 10 g, 黄芪 20 g, 当归 10 g, 紫丹参 15 g, 川芎 10 g, 柴胡 10 g, 白芍 15 g, 木香 5 g, 五味子 5 g, 酸枣仁 15 g。

用法:每天 1 剂, 水煎服, 上午 9:30 与晚上 9:00 左右各服用 1 次, 温服。

功效:补气血、通经络、滋阴精、助阳气。

主治:阳痿、早泄、性欲减退与男性不育等证属精气血亏损, 心、肝、肾功能异常者, 或伴有神经衰弱而阴精阳气暗伤者。

加减:劳伤心脑者, 加茯神 15 g、远志 10 g; 焦虑郁悌者, 加郁金 10 g、白蒺藜 10 g; 脾虚胃弱者, 加白术 10 g、莲子肉 10 g; 湿热浊蕴者, 加苍术 10 g、泽泻 10 g; 痰瘀阻滞者, 加法半夏 10 g、怀牛膝 15 g; 阴虚火旺者, 去黄芪、川芎, 加麦门冬 10 g、黄连 5 g。(王心恒, <http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=204700>)