

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220811

· 综述 ·

固本培元的中医药治疗癌因性疲乏的作用及机制研究进展

焦玮祎^{1,2}, 王明达², 杨田², 沈锋^{1,2*}

1. 广东药科大学, 广州 510006

2. 海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院肝胆外科, 上海 200438

[摘要] 随着各类恶性肿瘤发病率的逐年增长及患者带瘤存活时间的延长, 肿瘤本身及抗肿瘤治疗所引起的癌因性疲乏(CRF)对患者的社交、情绪、睡眠和生存期等造成越来越显著的负面影响。目前CRF发生机制尚不明确且西医治疗效果不佳。本文回顾中医药治疗CRF的相关研究进展, 发现中医药在固本培元的治疗原则下, 采用中成药、穴位刺激、导引运动等措施可有效缓解CRF。同时中医药在治疗CRF中注重脾肾同补以培固元气及相关机制的研究, 从而减轻CRF患者的痛苦, 提高患者生存质量, 凸显癌症诊疗过程中的人文关怀。

[关键词] 癌因性疲乏; 中医药疗法; 恶性肿瘤; 虚劳; 固本培元

[引用本文] 焦玮祎, 王明达, 杨田, 等. 固本培元的中医药治疗癌因性疲乏的作用及机制研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(3): 346-351. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220811.

Role and mechanism of traditional Chinese medicine treatment in cancer-related fatigue based on consolidating basis and cultivating primordial *qi* theory: research progress

JIAO Weiyi^{1,2}, WANG Mingda², YANG Tian², SHEN Feng^{1,2*}

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong, China

2. Department of Hepatobiliary Surgery, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] With the increasing incidence of various malignancies and the patients' prolonged time of surviving with tumors, cancer-related fatigue (CRF) caused by tumor or anti-tumor therapies has an increasingly significant negative impact on sociality, emotion, sleep, and survival of patients. The underlying mechanism of CRF is unclear and the efficacy of Western medicine treating CRF is unsatisfactory. This paper reviews the relevant research progress of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of CRF. With the guidance of TCM principle "consolidating basis and cultivating primordial *qi*", treatments including Chinese patent medicine, acupoint stimulation, and guided exercise can effectively alleviate CRF. Meanwhile, TCM treatment for CRF emphasizes studying the relevant mechanism and tonifying the spleen and kidney to strengthen *qi*, so as to reduce the pain of CRF patients, improve the quality of life of patients, and enhance the humanistic care in the process of tumor diagnosis and treatment.

[Key words] cancer-related fatigue; traditional Chinese medicine therapy; malignant tumor; consumptive disease; consolidating basis and cultivating primordial *qi*

[Citation] JIAO W, WANG M, YANG T, et al. Role and mechanism of traditional Chinese medicine treatment in cancer-related fatigue based on consolidating basis and cultivating primordial *qi* theory: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(3): 346-351. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220811.

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是与癌症、癌症治疗相关的一种痛苦、持续、主观的躯体、情感和/或认知方面的疲劳, 与活动量不成正

比, 并可损害癌症患者机体、情绪和社交等功能^[1]。70%~90%的癌症患者不同程度地受到CRF的影响, 且由于个体和癌症治疗等的差异, CRF往往持

[收稿日期] 2022-10-19 [接受日期] 2022-12-24

[基金项目] 国家自然科学基金(82273074), 上海市自然科学基金(22ZR1477900), 上海市临床重点专科项目(shslczdk02402)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82273074), Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1477900), and Shanghai Municipal Key Clinical Specialty Project (shslczdk02402).

[作者简介] 焦玮祎, 硕士生. E-mail: 501847390@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875701, E-mail: fengshensmmu@gmail.com

续数年,导致患者生活质量下降,甚至明显缩短患者的生存期^[1-2]。目前CRF的病理生理机制尚不明确,对于CRF的药物治疗尤其是西药治疗多不推荐^[3]。在中低等收入国家,约80%的癌症患者在积极寻求补充和替代药物治疗的方法缓解癌症相关症状^[4]。同时,多项研究证实中医药在治疗CRF方面有着积极疗效^[5-6]。本文简要介绍CRF,并从内治和外治两个方面对中医基于固本培元思想治疗CRF的研究现状进行综述,以期为更好地治疗CRF提供循证医学证据。

1 CRF的发生机制

目前尚无确切的证据解释CRF的发生、发展机制,但研究表明CRF的发生可能与细胞因子失调、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴紊乱、昼夜节律紊乱、5-羟色胺失调和迷走神经传导激活引起的神经元、中枢神经系统紊乱及外周骨骼肌代谢失偿有关^[7]。中枢与外周形成一个恶性循环。由于炎症应激,外周的炎症因子进入大脑,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,产生过量的神经毒素,引起中枢神经系统的炎症^[8]。此外,神经系统炎症可导致严重的体循环障碍。受外周或中枢炎症反应影响的神经系统倾向于破坏肌肉细胞,抑制能量和营养的产生,导致运动单位减少并产生相应的疲劳^[9]。

2 中医对CRF的病因病机认识

根据CRF的临床症状,传统中医多将CRF归属于“虚劳”的范畴。《黄帝内经》指出:“精气夺则虚”,总揽虚劳病机。后世医家汪绮石在《理虚元鉴·虚证有六因》中道“有先天之因,有后天之因,有痘疹及病后之因,有外感之因,有境遇之因,有医药之因”,对虚劳的发病病因作出了较为全面的概述。《诸病源候论·虚劳病诸侯》载“夫虚劳者,五劳、六极、七伤是也”,即认为CRF多因气血不足、阴阳不调、五脏虚损而发病。临床上对于虚劳的辨证也多以气、血、阴、阳为纲,五脏虚候为目。熊家青等^[10]总结发现其辨证分为两大类:一是虚证,包括脾胃虚弱证、脾肾阳虚证、肝脾不调证;二是虚实夹杂证,包括肝郁脾虚、气滞血瘀证,脾肾亏损、痰瘀互结证,精气两亏、湿热中阻证)。如在伴有CRF的乳腺癌患者中最常见的中医体质是阳气虚、阴血虚和痰滞血瘀^[11]。《难经·十四难》

中针对五脏虚损这一病机则提出“损其肺者,益其气;损其心者,调其荣卫;损其脾者,调其饮食;适其寒温;损其肝者,缓其中;损其肾者,益其精,此治损之法也”。因此,对于虚劳的治疗也以固本培元为基本原则,根据气血阴阳的偏虚,采取益气、养血、滋阴、温阳等不同方法。

3 CRF的中医药治疗

Ben-Arye等^[12]发现受病痛及文化影响,中东地区的肿瘤患者更倾向于使用草药来缓解癌症及相关治疗所导致的疲劳。基于文化背景差异和现实情况,中医药治疗CRF也逐渐应用于临床。同时结合CRF的中医病因病机,临床治疗上多采用固本培元的方法。固本培元即巩固根本、培养元神之意。中医认为肾和脾胃为先后天之本,亦为先后天之元。因此,明初医家汪机重视脾胃,重用参、芪以固本培元。孙一奎则在此基础上注重下焦元气的补益,用药多选用人参、黄芪、白术、茯苓、干姜等与熟地、附子、山茱萸、肉桂之品同用。吴澄则更进一步丰富固本培元的内涵,临证以人参、黄芪等补气药配伍山药、扁豆、莲肉、白芍等滋阴益元^[13]。此外,在实践应用中也通过调补气血阴阳以促使机体气流畅通,保持动态平衡达到固本培元的目的。

3.1 中医药的内治法 中医药的内治法是指遵循中医药的理论指导,通过口服中药以达到治疗疾病的目的。有研究证实仅服用补中益气汤2周,CRF患者便在视觉疲劳模拟量表和癌症治疗功能评估量表的评估中显示了良好的疗效^[14]。四君子汤可以缓解脾虚型慢性疲劳^[15]。李东垣在《脾胃论》中提出“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气”,又指出“真气又名元气,乃先身之精气也,非胃气不能滋之”,认为元气为人一身之正气,而补养元气需从后天之本脾胃入手。此类中医药发挥疗效可能是通过补气健脾以顾护后天之本,从而健旺体内元气而抵御病邪。此外,在使用人参养荣汤辨证治疗非贫血相关癌症患者的疲劳时,经过6周的治疗后患者平均疲劳程度明显改善^[16]。Lee等^[17]发现十全大补汤具有调节免疫的作用,可激活自然杀伤细胞、抑制调节性T细胞,缓解肺癌和乳腺癌患者化疗后所产生的疲劳。两方脾肾并治,方中熟地、肉桂入肾经使下元温煦,又佐以参、芪滋养脾胃之元达到先后天元气的培护。参芪

扶正注射液可以减少小鼠抑郁样行为并抑制肿瘤生长^[18]。此外,参芪扶正注射液可能通过抑制促炎细胞因子的产生改善小鼠疲劳症状,机制上主要是逆转T细胞功能障碍,并介导程序性死亡受体配体1、T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白3和叉头框蛋白P3表达,从而提高抗肿瘤免疫力^[18]。参芪扶正注射液中人参补元气、黄芪补气升阳,两药“味甘能生血,气温能补阳”,也是调补脾胃的圣药。脾胃气旺,后天之本便有所滋,先天之元便有所充养,元气得以旺盛从而固本以培元。复方阿胶浆中人参和阿胶补气补血,可以改善气虚血瘀证患者的贫血状况、骨髓抑制,缓解患者的CRF,进而提高生活质量^[19]。有学者认为元气通行既与脉络通畅有关又与脏腑气化有关,并提出元气要调补兼施^[20]。因此认为健脾助运、补助化源是元气亏虚证的基本治法;滋阴养血使气血阴阳复归平和也是保养元气的重要方法。

值得注意的是,上述研究证实的方剂中均含有人参,而黄芪也几乎被所有方剂所囊括。叶天士提出“元气有伤当与甘药”。孙一奎也擅长用补中益气汤提补三焦元气,更以人参、黄芪合附子、肉桂、干姜等,甘温益气与辛热温阳兼用,脾肾并治^[21]。正与新安医学“固本培元”思想善用人参、白术、黄芪,调营和卫、温补脾胃阳气,再合干姜、附子,以固先后天之本、培补脾肾元气^[22]相合。通过调补后天有形脏腑之脾胃与肾,充盈气血,化生其源,以后天有形补养先天无形,进而激发先天生生之机^[23]。中药单药的临床试验及药理学研究证实大剂量(2 g/d)服用与人参成分(人参皂苷)类似的西洋参8周可显著缓解疲劳,这可能与人参皂苷下调炎症途径及调节皮质醇和慢性应激对HPA轴的影响有关^[24-25]。黄芪中含有的黄芪多糖可使癌症患者的疲劳改善反应度在第1周时显著高于安慰剂组,且8周的给药时间可使大约71%的患者持续获益^[26]。对人参、黄芪的研究给我们提供了通过固本培元法缓解CRF的可能机制,为后续更多相关的中药方剂科学地应用于CRF的治疗提供了理论依据。

3.2 中医药的外治法 中医药的外治法泛指施术于体表或以药物、器具从体外进行治疗的方法。

3.2.1 穴位刺激法 针刺足三里、三阴交、合谷穴治疗乳腺癌患者CRF的研究发现,6周的针刺治疗不仅改善了患者身体的疲劳,同时对其焦虑、抑郁

等情绪也有改善作用,表明针刺效果是多方面的而不仅仅是针对单一症状,患者在总体疲劳、身体和精神疲劳及生活质量等方面都有获益^[27]。此外,Wang等^[28]选取百会、印堂、中脘、气海、关元、合谷、太冲、三阴交、足三里等穴位,在肺癌患者中进行了为期6周共12次的针刺治疗,结果表明针刺组较假针灸组的疲劳缓解程度更明显。肺癌化疗引起的CRF可能与血浆TNF- α 和IL-1水平升高密切相关,且尿液中17-羟基皮质类固醇水平异常升高可能与化疗后不良反应的发生有关^[29]。针刺穴位治疗CRF的机制可能与此有关。有研究表明10.6 μm 的红外激光艾灸照射关元、气海、足三里穴不仅避免了传统艾灸的缺陷(如有烟雾、气味等),且在治疗进行到第4周时,经简易疲乏量表中文版评估发现,接受红外激光艾灸照射较未接受红外激光艾灸照射的患者疲劳程度有所改善^[30]。此外,在减轻CRF方面,单耳刺激对疲劳的改善程度优于双耳刺激^[31]。6周的随机对照试验结果显示,放松穴位(印堂、安眠、神门、三阴交、太冲)按压比刺激穴位(百会、气海、合谷、太溪、足三里、三阴交)按压对缓解慢性疲劳及改善睡眠更有效^[32]。

综合当前研究发现,对于CRF的治疗选穴,研究者们通常选取有补益强健功能的穴位;足三里、三阴交两穴几乎被所有穴位刺激疗法所选用,关元、气海的选配也十分常见,同时兼以督脉和面部穴位的配伍。督脉为阳脉之海,头面为诸阳之会,可调畅全身阳气。李时珍在《奇经八脉考》中就指出“任督二脉,人身之子午也,此元气之所由生,真息之所由起”。足三里可理中焦胃肠之气血,三阴交可调补肝肾。气海主一身之气机,有通调气机、补虚固本之效。关元穴为元阴元阳交关之处,有培肾固本、补益元气之功效。上述穴位相配以调气血、补后天、资先天从而达到培元固本之效、共奏治虚劳之功。

3.2.2 导引法 导气引体是将呼吸运动与肢体运动相结合,使身体柔和强健从而达到养生的功效。在《云笈七签》卷三十六《云鉴导引法》中认为“导引之道,务于详和,俛仰安徐,屈伸有节”并且具有“一则以调营卫,二则以消谷水,三则排却风邪,四则以长进血炁……言人导引摇动,而人之精神益盛也”的作用。研究发现练习气功10周后,癌症患者的整体生活质量和情绪状态皆有获益,并减少了癌症本身及其治疗的不良反应^[33]。超过8周的

太极拳练习对乳腺癌^[34]和肺癌^[35]患者CRF的治疗是有效的。在另一项试验中,24周的八段锦运动也被发现可以改善结直肠癌患者的疲劳、睡眠质量和身体活动水平^[36]。在中医知识体系的构成中认为气具有推动与调控、温煦、凉润、防御及固摄五大生理功能。其中宗气由水谷精微化生的营卫之气与自然界中清气合而聚于胸中,具有行呼吸、行血气、资先天的作用。

导引法将呼吸运动与肢体运动结合,一方面通过呼吸吐纳达到身体之气与自然界之间气的平衡;另一方面通过肢体的舒展使气遍布全身,达到身体内部气的平衡。同时中医认为气能生血、血能载气,气为阳、血为阴。人体内阴阳平衡则根本得以巩固,元气得以滋生而不发病。通过导引治疗CRF可能与对气的调节及加强从而达到体内气血和、阴阳平有关。

4 中医药治疗CRF的机制

炎症引起的免疫调节紊乱是CRF发病的关键。同时由炎症引起的红、肿、热、痛加剧了能量的消耗,导致疲劳的产生。研究表明CRF的发生与ATP生成减少及消耗增多有关,线粒体的破坏导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,诱导细胞损伤、凋亡或坏死产生炎症反应并激活免疫系统,可能也是造成CRF的原因之一^[9]。癌症患者尤其是晚期癌症患者更易表现出严重的疲劳,加之治疗相关不良反应使患者大多久病体虚,因此目前关于CRF的中医药治疗多从固本培元入手,旨在扶正以提高癌症患者的正气,增强患者的免疫力。

4.1 调节细胞因子 基于中药多靶点的特性,研究发现黄芪和白术的有效成分如槲皮素、山奈酚和木犀草素等可以通过Akt1、TNF和IL-6等靶点达到抗CRF的作用^[37]。另外有研究表明附子和干姜配对能有效减少炎症介质IL-6、TNF- α 、ROS、一氧化氮和前列腺素E2的产生,并抑制诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶2的表达,这与NF- κ B/核转录因子 κ B 2相关因子2/血红素加氧酶1信号通路的激活有关^[38]。此外,该研究还发现干姜改善了CRF模型小鼠的抑郁样行为,这与抑制炎症表达有关^[38]。

4.2 抑制细胞凋亡和抗氧化 体外实验发现参芪扶正注射液显著抑制了肌细胞的凋亡,增加了肌细胞的线粒体膜电位,而这种表现可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶和抑制PI3K/Akt信号通路实现,

并且线粒体代谢酶锰超氧化物歧化酶和凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2的表达变化也被触发^[39]。同时,研究发现槲皮素显著提高了小鼠腓肠肌中谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和总超氧化物歧化酶的活性,并降低了腓肠肌中ROS的水平^[40]。因此槲皮素可以通过促进抗氧化能力及增强肌肉功能达到抗疲劳的目的。

4.3 调节肠道微生物群 随着表观遗传学的发展,有学者从肠道菌群的角度阐明高疲劳状态下患者体内与炎症相关的菌群较多,而低疲劳状态下患者的体内产生短链脂肪酸的菌群丰度较高,表明炎症可能是导致CRF相关肠脑轴活化的主要驱动因素^[41]。同时,研究人员对与分类群和疲劳相关的顶部差异甲基化CpG位点进行了基因富集分析,发现所有生物学过程都与免疫反应和炎症有关^[41]。这提示DNA的甲基化变化,特别是那些与炎症信号通路和免疫反应相关的变化,参与了肠道微生物群和疲劳之间的联系。16S rRNA测序表明针灸治疗可以增加肠道分节丝状菌属、乳酸杆菌属和未分类梭菌属UCG-014的丰度^[42]。同时发现,针灸治疗可以调节不同的代谢产物 β -甘油磷酸、5-羟色胺和苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成、金黄碱和低硫氨酸及 β -丙氨酸的代谢途径^[42]。相关分析表明,肠道菌群和肠道炎症、神经炎症、肠屏障、HPA轴功能和血清代谢产物之间有一定的相关性^[42]。总之,研究发现针灸治疗的抗疲劳机制可能与肠道菌群肠脑轴密切相关。

5 小结

“调补气血,固本培元”的医学思想强调“用药以元气为重,不可损伤,故峻厉之品不轻用,恐伤元气也;用针以元神为重,不可轻坏,五脏之俞不可轻刺,恐伤元神也”,注重对先后天之本元的补益,用药行针皆以此为指导。《医学源流论·元气存亡论》明确指出人体“正气之蓄,即为元气”。CRF的中医药治疗多重视人体自身正气的主导地位,通过补益脾肾之本,培护人体元气,以达到扶正祛邪的目的。临床治疗CRF的用药重用参、芪更与固本培元派开创者汪机的“参芪双补说”相契合。他提出“营兼血气,培元益气”的学术主张,通过温补脾胃之气以化生营卫、补气补阴,形成“固本培元、扶正防邪”的特色治法。针灸选穴也多注重脾肾本元的气血调理。现代研究证实,采用

固本培元的治法,可通过各种途径作用于机体,使CRF患者从中获益。近年来,人们越来越关注癌症患者的生活质量及在癌症治疗中的人文关怀,因此我们也有充分理由相信,在晚期癌症的临床诊疗过程中以固本培元为本的中医药治疗CRF的研究必定具有广阔的前景和深远的意义。

[参考文献]

- [1] BOWER J E. Cancer-related fatigue: mechanisms, risk factors, and treatments[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(10): 597-609. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
- [2] EBEDE C C, JANG Y, ESCALANTE C P. Cancer-related fatigue in cancer survivorship[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(6): 1085-1097. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.06.007.
- [3] FABI A, BHARGAVA R, FATIGONI S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6): 713-723. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.016.
- [4] MAO J J, PILLAI G G, ANDRADE C J, et al. Integrative oncology: addressing the global challenges of cancer prevention and treatment[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2): 144-164. DOI: 10.3322/caac.21706.
- [5] FINNEGAN-JOHN J, MOLASSIOTIS A, RICHARDSON A, et al. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue[J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12(4): 276-290. DOI: 10.1177/1534735413485816.
- [6] MUSTIAN K M, ALFANO C M, HECKLER C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): 961-968. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.6914.
- [7] BOWER J E, LAMKIN D M. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30 Suppl(0): S48-S57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.
- [8] MORRIS G, MAES M. Oxidative and nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in patients with myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS)[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2014, 12(2): 168-185. DOI: 10.2174/1570159X11666131120224653.
- [9] 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): 738. DOI: 10.3390/cells8070738.
- [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(2):986-989.
- [11] DENG S M, CHIU A F, WU S C, et al. Association between cancer-related fatigue and traditional Chinese medicine body constitution in female patients with breast cancer[J]. *J Tradit Complement Med*, 2020, 11(1): 62-67. DOI: 10.1016/j.jtcme.2020.08.005.
- [12] BEN-ARYE E, MASSALHA E, BAR-SELA G, et al. Stepping from traditional to integrative medicine: perspectives of Israeli-Arab patients on complementary medicine's role in cancer care[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2): 476-480. DOI: 10.1093/annonc/mdt554.
- [13] 陈娜,杨文明,魏涛华,等.固本培元法治疗老年性痴呆探析[J].*中华中医药学刊*,2023,42(3):186-189. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.03.040.
- [14] JEONG J S, RYU B H, KIM J S, et al. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial[J]. *Integr Cancer Ther*, 2010, 9(4): 331-338. DOI: 10.1177/1534735410383170.
- [15] DAI L, ZHOU W J, WANG M, et al. Efficacy and safety of *Sijunzi* decoction for chronic fatigue syndrome with spleen deficiency pattern: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20): 587. DOI: 10.21037/atm.2019.09.136.
- [16] XU Y, CHEN Y, LI P, et al. *Ren Shen Yangrong Tang* for fatigue in cancer survivors: a phase I / II open-label study[J]. *J Altern Complement Med*, 2015, 21(5): 281-287. DOI: 10.1089/acm.2014.0211.
- [17] LEE J Y, KIM E H, YOON J H, et al. Traditional herbal medicine, *Sipjeondaebo-tang*, for cancer-related fatigue: a randomized, placebo-controlled, preliminary study[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211040830. DOI: 10.1177/15347354211040830.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.01.042.
- [19] SONG Z, SUN L Y, GU S S, et al. Exploring the safety, effectiveness, and cost-effectiveness of a Chinese patent medicine (*Fufang E'jiao* Syrup) for alleviating cancer-related fatigue: a protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211002919. DOI: 10.1177/15347354211002919.
- [20] 郑桃云,龙清华,徐波,等.王平从培调元气论治癌因性疲乏经验摘要[J].*中华中医药杂志*,2018,33(4):1428-1431.
- [21] 王键,黄辉,蒋怀周.新安固本培元派[J].*中华中医药杂志*,2013,28(8):2341-2349.
- [22] 王春花,夏黎明.基于新安医学“固本培元”思想治疗癌症恶液质临床研究[J].*中医临床杂志*,2016,28(12):1716-1719. DOI: 10.16448/j.cjctcm.2016.0605.

- [23] 刘珍珠,胡建鹏,刘金涛,等.新安固本培元思想与江浙温补派形成期思想的区别与联系[J].浙江中医药大学学报,2022,46(3):295-299. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.03.013.
- [24] BARTON D L, SOORI G S, BAUER B A, et al. Pilot study of *Panax quinquefolius* (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N03CA[J]. Support Care Cancer, 2010, 18(2): 179-187. DOI: 10.1007/s00520-009-0642-2.
- [25] BARTON D L, LIU H, DAKHIL S R, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(16): 1230-1238. DOI: 10.1093/jnci/djt181.
- [26] CHEN H W, LIN I H, CHEN Y J, et al. A novel infusible botanically-derived drug, PG2, for cancer-related fatigue: a phase II double-blind, randomized placebo-controlled study[J]. Clin Invest Med, 2012, 35(1): E1-E11. DOI: 10.25011/cim.v35i1.16100.
- [27] MOLASSIOTIS A, BARDY J, FINNEGAN-JOHN J, et al. Acupuncture for cancer-related fatigue in patients with breast cancer: a pragmatic randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36): 4470-4476. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6222.
- [28] WANG Z, LI S, WU L, et al. Effect of acupuncture on lung cancer-related fatigue: study protocol for a multi-center randomized controlled trial[J]. Trials, 2019, 20(1): 625. DOI: 10.1186/s13063-019-3701-0.
- [29] SHA F, ZHUANG S, ZHOU L, et al. Biomarkers for cancer-related fatigue and adverse reactions to chemotherapy in lung cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2015, 3(1): 163-166. DOI: 10.3892/mco.2014.439.
- [30] MAO H, MAO J J, GUO M, et al. Effects of infrared laser moxibustion on cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Cancer, 2016, 122(23): 3667-3672. DOI: 10.1002/cncr.30189.
- [31] HAN Q, YANG L, HUANG S Y, et al. Effectiveness of auricular point therapy for cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis[J]. J Adv Nurs, 2020, 76(8): 1924-1935. DOI: 10.1111/jan.14375.
- [32] ZICK S M, WYATT G K, MURPHY S L, et al. Acupressure for persistent cancer-related fatigue in breast cancer survivors (AcuCrft): a study protocol for a randomized controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 132. DOI: 10.1186/1472-6882-12-132.
- [33] OH B, BUTOW P, MULLAN B, et al. Impact of medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial[J]. Ann Oncol, 2010, 21(3): 608-614. DOI: 10.1093/annonc/mdp479.
- [34] LARKEY L K, ROE D J, WEIHS K L, et al. Randomized controlled trial of Qigong/Tai Chi Easy on cancer-related fatigue in breast cancer survivors[J]. Ann Behav Med, 2015, 49(2): 165-176. DOI: 10.1007/s12160-014-9645-4.
- [35] ZHANG L L, WANG S Z, CHEN H L, et al. Tai Chi exercise for cancer-related fatigue in patients with lung cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. J Pain Symptom Manage, 2016, 51(3): 504-511. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.020.
- [36] LU Y, QU H Q, CHEN F Y, et al. Effect of Baduanjin Qigong exercise on cancer-related fatigue in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial[J]. Oncol Res Treat, 2019, 42(9): 431-439. DOI: 10.1159/000501127.
- [37] ZHANG C, GUO W, YAO X, et al. Database mining and animal experiment-based validation of the efficacy and mechanism of *Radix Astragali* (*Huangqi*) and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (*Baizhu*) as core drugs of traditional Chinese medicine in cancer-related fatigue[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285: 114892. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114892.
- [38] YANG S, YANG Y, CHEN C, et al. The anti-neuroinflammatory effect of *Fuzi* and *Ganjiang* extraction on LPS-induced BV2 microglia and its intervention function on depression-like behavior of cancer-related fatigue model mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 670586. DOI: 10.3389/fphar.2021.670586.
- [39] 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. DOI: 10.1155/2021/5556212.
- [40] CHEN X, LIANG D, HUANG Z, et al. Anti-fatigue effect of quercetin on enhancing muscle function and antioxidant capacity[J]. J Food Biochem, 2021, 45(11): e13968. DOI: 10.1111/jfbc.13968.
- [41] XIAO C, FEDIRKO V, BEITLER J, et al. The role of the gut microbiome in cancer-related fatigue: pilot study on epigenetic mechanisms[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(6): 3173-3182. DOI: 10.1007/s00520-020-05820-3.
- [42] LV Z, LIU R, SU K, et al. Acupuncture ameliorates breast cancer-related fatigue by regulating the gut microbiota-gut-brain axis[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 921119. DOI: 10.3389/fendo.2022.921119.