桃红四物汤改善紫杉醇导致的大鼠外周神经损伤的机制研究Δ

韩　滨*,郝晨伟,董　敏,李正翔#(天津医科大学总医院药剂科,天津　300052)

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)14-1707-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.09

摘　要　目的　探索桃红四物汤(THD)改善紫杉醇(PTX)导致的大鼠外周神经损伤的作用机制。**方法**　考察THD(1 g/mL含药血清)、PTX(0.1 μmol/L)单用和联用下对施万细胞系RSC96细胞增殖率以及自噬溶酶体关联膜蛋白2(LAMP2)、自噬标记蛋白酵母Atg6同源物(Beclin1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶B(Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达的影响,并与自噬促进剂雷帕霉素和自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-MA)进行比较。考察THD高、低剂量对PTX导致的外周神经损伤模型大鼠坐骨神经中髓鞘碱性蛋白质(MBP)、鞘磷脂蛋白(MPZ)、S100钙结合蛋白(S100)、LAMP2、Beclin1、PI3K、Akt、mTOR表达的影响。**结果**　THD+PTX作用下RSC96细胞增殖率显著高于PTX单用;THD+PTX、THD+3-MA作用下RSC96细胞中LAMP2、Beclin1蛋白的表达显著高于PTX、3-MA单用,PI3K、Akt、mTOR蛋白的表达显著低于PTX、3-MA单用($P<0.05$)。与模型组相比,THD高、低剂量组大鼠坐骨神经中MBP、MPZ、S100、LAMP2、Beclin1蛋白表达均显著升高,PI3K、Akt、mTOR蛋白表达均显著降低($P<0.05$)。**结论**　THD可能通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路来激活施万细胞自噬,从而改善PTX导致的外周神经损伤。

关键词　桃红四物汤;紫杉醇;外周神经损伤;自噬;大鼠;施万细胞

Study on the mechanism of Taohong siwu decoction improving peripheral nerve injury induced by paclitaxel in rats

HAN Bin, HAO Chenwei, DONG Min, LI Zhengxiang (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the mechanism of Taohong siwu decoction (THD) improving peripheral nerve injury induced by paclitaxel (PTX) in rats. **METHODS** The effects of THD (1 g/mL drug-containing serum) and PTX (0.1 μmol/L) alone or in combination on the proliferation rate of Schwann cells line RSC96 as well as the expressions of lysosomal-associated membrane protein-2 (LAMP2), autophagy marker protein yeast Atg 6 homolog (Beclin1), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase B (Akt), and mammalian target of rapamycin (mTOR) were investigated, and then compared with autophagy promoter rapamycin and autophagy inhibitor 3-methyladenine (3-MA). The effects of high-dose and low-dose THD on the expressions of myelin basic protein (MBP) and myelin protein zero (MPZ), S100 calcium-binding protein (S100), LAMP2, Beclin1, PI3K, Akt and mTOR were tested at the end of the experiment. **RESULTS** After treatment of THD+PTX, the proliferation rate of RSC96 cells was significantly higher than those treated with PTX alone. After treatment of THD+PTX or THD+3-MA, the protein expressions of LAMP2 and Beclin1 in RSC96 cells were significantly higher than those treated with PTX or 3-MA alone, while the protein expressions of PI3K, Akt and mTOR were significantly lower than those treated with PTX or 3-MA alone ($P<0.05$). Compared with model group, the protein expressions of MBP, MPZ, S100, LAMP2 and Beclin1 in sciatic nerve of rats were increased significantly in THD high-dose and low-dose groups, while the protein expressions of PI3K, Akt and mTOR were significantly decreased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** THD may activate Schwann cell autophagy by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, thereby improving peripheral nerve injury caused by PTX.

KEYWORDS　Taohong siwu decoction; paclitaxel; peripheral nerve injury; autophagy; rat; Schwann cells

紫杉醇(paclitaxel,PTX)在临床广泛应用于乳腺癌、卵巢癌和肺癌等常见癌症的治疗[1-2],疗效显著,但PTX导致的外周神经损伤发病率高[3],严重降低了患者的生存质量,甚至可能迫使患者化疗提前中止,降低其预后效果。有研究证实,PTX损伤的外周神经会出现沃勒变性,导致轴突的崩溃和瓦解,产生大量的髓鞘碎片、细胞器和细胞碎片堆积于病变部位,影响外周神经的修复[4-5]。有效清除髓鞘和轴突碎片对于促进轴突再生至关重要,是改善外周神经损伤的基础和关键[6]。施万细胞(Schwann cells,SC)是正常机体外周神经系统损伤修复的核心细胞,外周神经部位损伤产生的髓鞘碎片主要是由SC通过自噬来清除的[7]。

Δ**基金项目**　天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(No.2019135)

* **第一作者**　主管药师,硕士。研究方向:药理学。E-mail:hanbintj@163.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向:药理学。E-mail:lee41@sina.com

中医认为PTX导致的外周神经损伤属于痹症，主要由血瘀、气虚和阴虚造成，临床治疗常以温经活血、益气补气、化瘀为主。桃红四物汤（Taohong siwu decoction，THD）是2018年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》中的经典方剂[8]，具有活血益气、化瘀生新的功效，对缺氧损伤、肝肾损伤、冠心病等均有良好的改善作用[9－10]，且临床已有THD用于治疗外周神经损伤的报道[11－12]。笔者前期研究也证实，THD对PTX导致的外周神经损伤具有改善作用[13]，但其具体的分子机制尚不明确，在此基础上，本文通过体外实验和体内实验考察THD对SC自噬的影响，旨在为揭示THD治疗外周神经损伤的作用机制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有TD5型高速离心机（湖南赫西仪器装备有限公司）、Synergy H1型全功能酶标仪（美国BioTek公司）、CKX41型荧光相差倒置显微镜（日本Olympus公司）、JS-Power300型电泳仪（上海培清科技有限公司）、ChemiDocMP Imaging System型凝胶成像分析系统（美国Bio-Rad公司）。

1.2 主要药品与试剂

地黄、当归、白芍、川芎、桃仁、红花饮片（批号分别为031201、201516、201035、190927、060707、213010）均购自天津医药津一堂药房，送检天津医药集团有限公司鉴定，均为真品；PTX注射液（规格30 mg∶5 mL，批号2107021）购自重庆莱美药业有限公司；3-甲基腺嘌呤[3-methyladenine（3-MA），纯度≥98%，批号191121]和雷帕霉素（纯度≥99%，批号3682X）购自美国Med Chem Express公司；0.9%氯化钠注射液（批号2E84B1）购自中国大冢制药有限公司；BCA定量试剂盒（批号4093890）购自美国Thermo Fisher Scientific公司；山羊抗兔自噬标记蛋白酵母Atg6同源物（Beclin1）多克隆抗体、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗、山羊抗兔甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）单克隆抗体、山羊抗兔磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）多克隆抗体、山羊抗兔哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）多克隆抗体、山羊抗兔蛋白激酶B（又称Akt）多克隆抗体、小鼠源细胞自噬溶酶体关联膜蛋白2（lysosomal-associated membrane protein-2，LAMP2）多克隆抗体、小鼠髓鞘碱性蛋白质（myelin basic protein，MBP）多克隆抗体、大鼠源鞘磷脂蛋白（myelin protein zero，MPZ）多克隆抗体、大鼠S100钙结合蛋白（简称“S100”）多克隆抗体（批号分别为030716E、1100213、2009876A、20319700231、212203C、YM9036、8379065-21、10985A、99467A、1255782）以及DMEM基础培养基、胎牛血清（批号分别为20001563、21A056）均购自上海碧云天生物技术有限公司；其余试剂均为分析纯或实验室常用规格。

1.3 动物与细胞

SPF级SD大鼠，雌性，体重为160～180 g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，动物生产许可证号为SCXK（京）2019-0010。本实验所有操作均符合实验动物伦理学要求，并通过天津中医药大学实验动物伦理委员会批准，伦理号为TCM-LAEC2021096。大鼠SC系RSC96细胞购自美国ATCC公司。

2 方法

2.1 细胞培养

RSC96细胞于37 ℃、5%CO_2培养箱中用DMEM培养基培养，传代3次后用于实验。

2.2 THD水煎剂的制备

按《古代经典名方目录（第一批）》中THD配比12∶16∶6∶4∶4∶4（*m*/*m*）称取地黄、当归、白芍、川芎、桃仁、红花各适量，按每1 g生药加水5 mL浸泡30 min，煮沸后慢煎20 min，过滤；二煎按每1 g生药加水3 mL，煮沸后慢煎20 min，过滤；合并2次滤液，浓缩，得THD水煎剂。

2.3 空白血清和THD含药血清的制备

将10只大鼠随机分为空白血清组和THD组，每组5只。THD组大鼠每天灌胃1 g/mL（按生药量计，下同）的THD水煎剂，空白血清组大鼠灌胃等体积0.9%氯化钠注射液，给药体积按10 mL/kg计，每天给药2次，连续14 d。末次给药30 min后腹主动脉取血，3 000 r/min离心15 min，取血清。

2.4 细胞实验

2.4.1 细胞增殖率的检测

采用MTT法进行检测。取RSC96细胞按5×10^3个/孔接种于96孔板中，分为对照组、THD组、PTX组和THD+PTX组，每组设3个复孔。按预实验结果设计给药剂量，对照组、THD组和PTX组加入“2.3”项下的空白血清，THD+PTX组加入“2.3”项下的THD含药血清（1 g/mL），孵育12 h后，THD组加入THD含药血清（1 g/mL），PTX组和THD+PTX组加入终浓度为0.1 μmol/L的PTX，继续孵育12 h，然后加入MTT溶液培养4 h，再加入二甲基亚砜终止培养。用酶标仪于492 nm波长处检测各组细胞的光密度（OD）值，计算细胞增殖率，细胞增殖率＝试验组OD值/对照组OD值×100%。

2.4.2 细胞中自噬相关蛋白和PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达的检测

采用Western blot法进行检测。按预实验结果设计给药剂量，取RSC96细胞按5×10^3个/孔接种于6孔板中，分为对照组、PTX组（0.1 μmol/L）、自噬促进剂雷帕霉素组（50 ng/mL）、自噬抑制剂3-MA组（100 mmol/L）、THD组（1 g/mL的THD含药血清）、THD+PTX组（预先12 h加入1 g/mL的THD含药血清+0.1 μmol/L的PTX）

和THD+3-MA组（预先12 h加入1 g/mL的THD含药血清+100 mmol/L的3-MA），每组设3个复孔。对照组、PTX组、雷帕霉素组、3-MA组、THD组加入“2.3”项下的空白血清，THD+PTX组和THD+3-MA组加入“2.3”项下的THD含药血清（1 g/mL），孵育12 h后，各药物组分别加入相应药物继续孵育12 h。收集细胞，裂解，离心，取上清液用BCA定量试剂盒测定蛋白浓度。蛋白变性，电泳分离，转膜，封闭后，加入一抗LAMP2、Beclin1、PI3K、Akt、mTOR（稀释比分别为1∶100、1∶500、1∶1 000、1∶1 000、1∶1 000），在4 ℃下孵育过夜；次日加入二抗（稀释比为1∶2 000），孵育2 h。以凝胶成像系统进行成像，使用Quantity One 4.6软件分析蛋白条带灰度值，以GAPDH作为内参，计算目标蛋白与内参的灰度值比值，并与对照组进行比较计算LAMP2、Beclin1、PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量。

2.5 动物实验

2.5.1 分组、给药与药效学考察

大鼠随机分为对照组、模型组和THD高、低剂量组，每组6只。除对照组大鼠腹腔注射等体积0.9%氯化钠注射液外，其余3组大鼠分别在第1、3、5、7天腹腔缓慢注入PTX（8 mg/kg）以诱导外周神经损伤模型。THD低、高剂量组在造模同时每天分别灌胃1、2 g/mL的THD，对照组和模型组大鼠在造模同时每天分别灌胃等体积0.9%氯化钠注射液，每天2次，连续3周。给药剂量按前期药效学基础实验结果确定[13—14]，机械刺激撤足阈值低于4 g为造模成功。药效学考察内容见文献[14]，结果显示外周神经损伤造模成功，THD对PTX导致的外周神经损伤具有改善作用。

2.5.2 大鼠坐骨神经中标志蛋白、自噬相关蛋白和PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达的检测

末次给药后，处死“2.5.1”项下各组大鼠，取坐骨神经组织适量，剪碎，裂解，离心，提取坐骨神经总蛋白，用BCA定量试剂盒测定蛋白浓度。蛋白变性，电泳分离，转膜，封闭后，分别加入一抗MBP、MPZ、LAMP2、S100、Beclin1、PI3K、Akt、mTOR（稀释比分别为1∶100、1∶100、1∶100、1∶100、1∶500、1∶1 000、1∶1 000、1∶1 000），4 ℃孵育过夜；次日加入二抗（稀释比为1∶5 000），室温孵育2 h；加入ECL发光液，以凝胶成像系统进行成像，每个实验重复3次。以GAPDH作为内参，计算目标蛋白与内参的灰度值比值，并与对照组进行比较计算MBP、MPZ、LAMP2、S100、Beclin1、PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量。

2.6 统计学方法

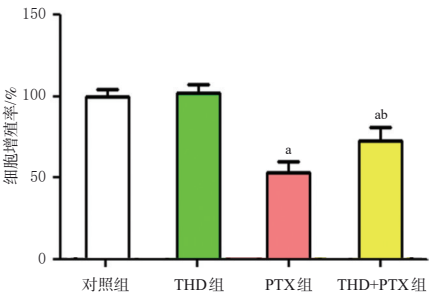
采用SPSS 22.0软件进行统计分析。数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni法。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 细胞实验结果

3.1.1 细胞增殖率比较

与对照组相比，THD组细胞增殖率无明显变化，PTX组和THD+PTX组细胞增殖率均显著降低（$P<0.05$）。与PTX组相比，THD+PTX组细胞增殖率显著升高（$P<0.05$）。结果见图1。

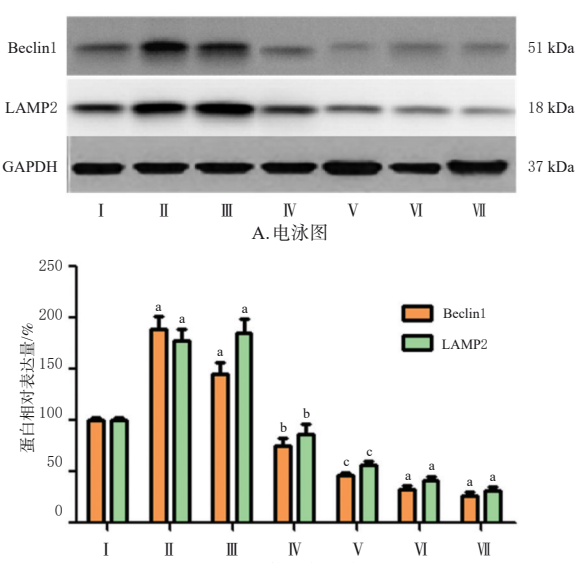


a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与PTX组相比，$P<0.05$。

图1 各组细胞增殖率比较（$n=3$）

3.1.2 细胞中自噬相关蛋白表达比较

与对照组相比，雷帕霉素组和THD组细胞中LAMP2、Beclin1蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$），3-MA组和PTX组细胞中LAMP2、Beclin1蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。与PTX组相比，THD+PTX组细胞中LAMP2、Beclin1蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。与3-MA组相比，THD+3-MA组细胞中LAMP2、Beclin1蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。结果见图2。



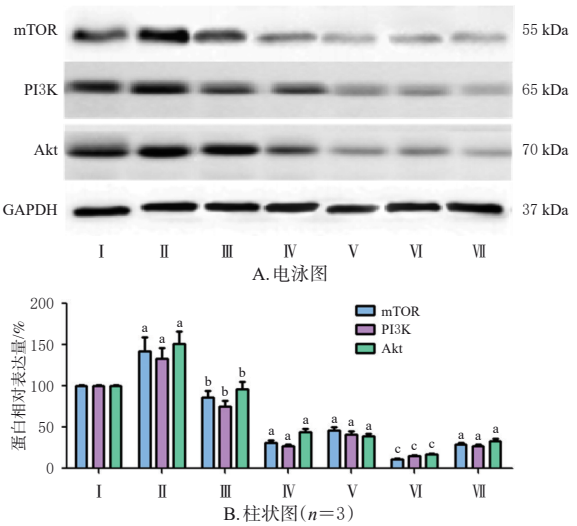
Ⅰ：对照组；Ⅱ：雷帕霉素组；Ⅲ：THD组；Ⅳ：THD+PTX组；Ⅴ：THD+3-MA组；Ⅵ：PTX组；Ⅶ：3-MA组；a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与PTX组相比，$P<0.05$；c：与3-MA组相比，$P<0.05$。

图2 各组细胞中自噬相关蛋白表达比较

3.1.3 细胞中PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达比较

与对照组相比，雷帕霉素组、THD组和PTX组细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著降低（$P<$

0.05）；3-MA组细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。与PTX组相比，THD+PTX组细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。与3-MA组相比，THD+3-MA组细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。结果见图3。



Ⅰ：对照组；Ⅱ：3-MA组；Ⅲ：THD+3-MA组；Ⅳ：PTX组；Ⅴ：THD组；Ⅵ：THD+PTX组；Ⅶ：雷帕霉素组；a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与3-MA组相比，$P<0.05$；c：与PTX组相比，$P<0.05$。

图3　各组细胞中PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达比较

3.2　动物实验结果

3.2.1　大鼠坐骨神经中标志蛋白和自噬相关蛋白表达比较

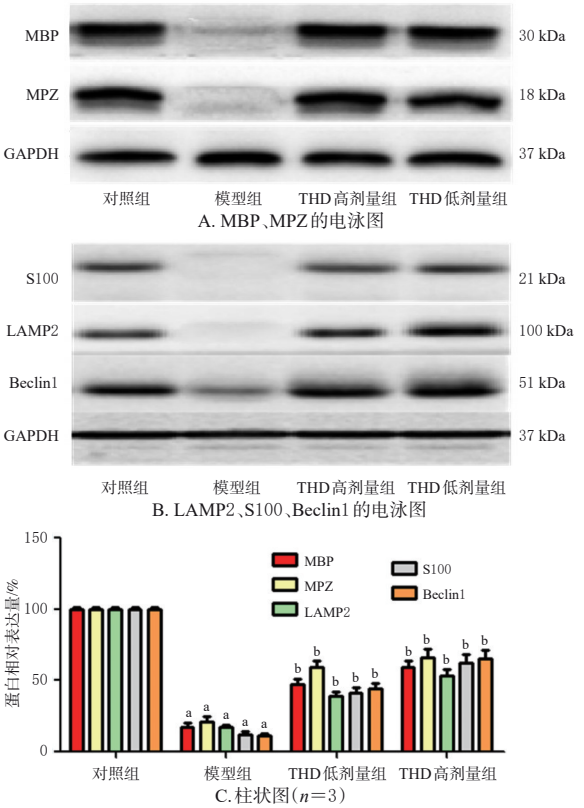
与对照组相比，模型组大鼠坐骨神经中MBP、MPZ、LAMP2、S100、Beclin1蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。与模型组相比，THD高、低剂量组大鼠坐骨神经中MBP、MPZ、LAMP2、S100、Beclin1蛋白的相对表达量均显著升高（$P<0.05$）。结果见图4。

3.2.2　大鼠坐骨神经中PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达比较

与对照组相比，模型组大鼠坐骨神经中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。与模型组相比，THD高、低剂量组大鼠坐骨神经中PI3K、Akt、mTOR蛋白的相对表达量均显著降低（$P<0.05$）。结果见图5。

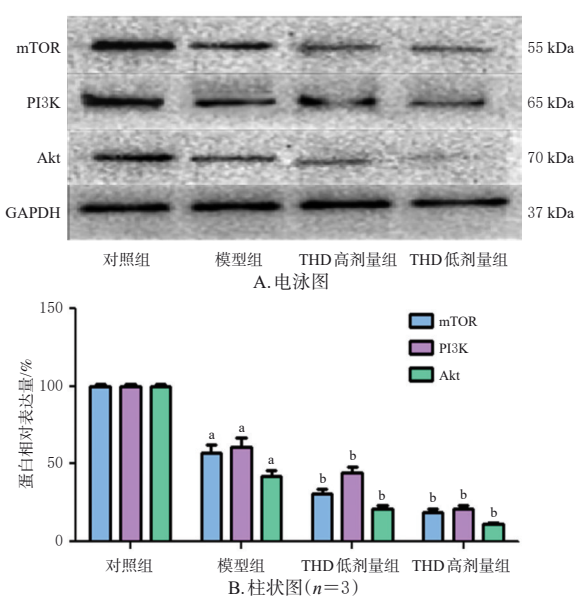
4　讨论

化疗引起的周围神经病变治疗中研究最充分的乙酰-L-肉碱在2017年美国癌症中心发布的指南中不被推荐用于预防该类疾病后[15]，目前临床并没有可推荐的改善外周神经损伤的化学药物。但不同于中枢神经损伤，机体外周神经损伤是可以被修复的，因此明确外周神经损伤的分子修复机制具有重要的临床应用价值。在目



a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

图4　各组大鼠坐骨神经中标志蛋白和自噬相关蛋白表达比较



a：与对照组相比，$P<0.05$；b：与模型组相比，$P<0.05$。

图5　各组大鼠坐骨神经中PI3K/Akt/mTOR信号通路蛋白表达比较

前的临床实践中，多个研究证实THD既可以联合一线化疗药物治疗肿瘤，提高肿瘤的化疗效果[16－18]，又可以改善化疗药物导致的外周神经损伤[19－21]，因此明确THD改善化疗外周神经损伤的机制有助于为明确外周神经损伤的分子修复机制提供参考。

SC是外周神经损伤后通过自噬清除髓鞘碎片修复神经损伤的关键因子，激活SC自噬对恢复神经功能具有重要的意义。本研究结果显示，THD对SC细胞增殖率无明显影响，PTX可明显抑制SC增殖，二者联用时SC细胞增殖率显著高于PTX单用。进一步考察自噬标志蛋白LAMP2、Beclin1的表达结果显示，PTX与自噬抑制剂3-MA具有类似的作用，可显著降低SC中LAMP2、Beclin1的表达；与PTX单用或3-MA单用相比，联用THD可显著改善PTX或3-MA对SC中LAMP2、Beclin1蛋白表达的抑制作用；THD单用可显著增强SC中LAMP2、Beclin1的表达，具有与自噬促进剂雷帕霉素类似的激活SC自噬作用。

笔者前期研究证实，THD可有效改善PTX导致的大鼠外周神经损伤。本研究在此基础上，进一步考察髓鞘标志蛋白MBP、MPZ的表达来验证THD对模型大鼠轴突髓鞘的影响，考察自噬相关蛋白LAMP2、Beclin1和SC标志蛋白S100的表达来评估THD是否具有激活SC自噬的作用。结果发现，与模型组比较，THD能够显著增加模型大鼠坐骨神经中MBP、MPZ、LAMP2、Beclin1、S100蛋白的表达，表明THD对外周神经损伤模型大鼠的髓鞘具有保护作用，还具有激活SC自噬的作用。

PI3K/Akt/mTOR信号通路是调节自噬的重要信号通路，抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路能够有效激活自噬。本研究体内外实验结果显示，与PTX单用或模型组比较，THD能够进一步抑制PI3K、Akt、mTOR蛋白的表达，表明THD可能通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调节自噬。

综上所述，THD能改善PTX对SC增殖的抑制作用，并可通过激活SC自噬参与PTX导致外周神经损伤的修复过程，其机制可能与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路有关。

参考文献

[1] 韩滨，刘骁，孙菁，等. 紫杉醇胶束与紫杉醇注射剂在荷瘤裸鼠体内的组织分布[J]. 中国新药与临床杂志，2011，30(8)：603-608.

[2] 周国亮，韩滨，宋翼升，等. 注射用紫杉醇胶束体内抗肿瘤作用[J]. 中国新药与临床杂志，2014，33(8)：582-587.

[3] 韩滨，李正翔. 紫杉醇致外周神经毒性的研究现状与进展[J]. 中国新药与临床杂志，2018，37(7)：375-379.

[4] HAN Y Q，SMITH M T. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. Front Pharmacol，2013，4：156.

[5] MACK T G，REINER M，BEIROWSKI B，et al. Wallerian degeneration of injured axons and synapses is delayed by a Ube4b/Nmnat chimeric gene[J]. Nat Neurosci，2001，4(12)：1199-1206.

[6] SCHEIB J，HÖKE A. Advances in peripheral nerve regeneration[J]. Nat Rev Neurol，2013，9(12)：668-676.

[7] 韩滨，董敏，李正翔. 施万细胞在修复外周神经损伤中作用机制的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志，2021，48(3)：289-293.

[8] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL].(2018-04-16)[2022-12-20]. http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html.

[9] WANG X Z，WANG T，WANG Y Z，et al. Research progress on classical traditional Chinese medicine Taohong Siwu Decoction in the treatment of coronary heart disease [J]. Biomedecine Pharmacother，2022，152：113249.

[10] CHEN G M，XIE Y Y，LIU Y Y，et al. Taohong Siwu Decoction for femoral head necrosis：a protocol for systematic review[J]. Medicine，2020，99(13)：e19368.

[11] JO H G，LEE D H. Oral administration of East Asian herbal medicine for peripheral neuropathy：a systematic review and meta-analysis with association rule analysis to identify core herb combinations[J]. Pharmaceuticals，2021，14(11)：1202.

[12] 吴莹，田薇莉. 中药熏洗温经活血通络方治疗恶性肿瘤化疗后肢体麻木的效果观察[J]. 中西医结合护理，2021，7(6)：22-25.

[13] 韩滨，郝晨伟，董敏，等. 桃红四物汤对紫杉醇所致大鼠外周神经损伤的保护作用及其机制[J]. 解放军医学杂志，2023，48(5)：570-576.

[14] 万楷杨，李秋芳. 桃红四物汤对脑缺血再灌注大鼠海马及皮质的影响[J]. 新中医，2021，53(1)：11-16.

[15] GREENLEE H，DUPONT-REYES M J，BALNEAVES L G，et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment[J]. CA Cancer J Clin，2017，67(3)：194-232.

[16] 汤效，王桂华，王伟明. 分析桃红四物汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型肺癌的临床疗效[J]. 中国实用医药，2017，12(19)：118-120.

[17] 张毓升. 桃红四物汤加减联合化疗治疗气滞血瘀型肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(7)：310-314.

[18] 赵安斌，赵淑霞，王芳芳. 桃红四物汤加减方联合化疗治疗卵巢癌疗效观察[J]. 医学信息，2016，29(17)：333-334.

[19] 傅秀芳. 桃红四物汤加味中药熏洗防治化疗后外周神经毒性的观察及护理[J]. 护理实践与研究，2017，14(1)：141-143.

[20] 李珍，龚建安，李燕辉，等. 桃红四物汤防治奥沙利铂所致神经毒性37例临床观察[J]. 新中医，2013，45(6)：107-108.

[21] ZHAO C L，CHEN J，YU B，et al. Effect of modified Taohongsiwu decoction on patients with chemotherapy-induced hand-foot syndrome[J]. J Tradit Chin Med，2014，34(1)：10-14.

（收稿日期：2022-12-22　修回日期：2023-07-03）

（编辑：邹丽娟）