

coumarate: coenzyme A ligase from *Salvia miltiorrhiza* Bunge: cDNA cloning and functional study[J]. *J Integr Plant Biol*, 2006, 48(11): 1355-1364.

[15] Tan R H, Chen M, Wang L, *et al.* A tracking work on how Sm4CL2 re-directed the biosynthesis of salvianolic acids and tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* hairy roots[J]. *Plant Cell Rep*, 2023, 42(2): 297-308.

[16] Jin X Q, Chen Z W, Tan R H, *et al.* Isolation and functional analysis of 4-coumarate: coenzyme A ligase gene promoters from *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Biologia Plantarum*, 2012, 56(2): 261-268.

[17] 谈荣慧, 赵 望, 张金家, 等. 丹参 *SmHPPR1* 基因调控丹酚酸生物合成的研究[J]. *药学报*, 2023, 58(9): 2818-2828.

[18] Lu S. Biosynthesis and regulatory mechanisms of bioactive compounds in *Salvia miltiorrhiza*, a model system for medicinal plant biology[J]. *CRC Crit Rev Plant Sci*, 2021, 40(3): 243-283.

[19] Xu Z C, Ji A J, Zhang X, *et al.* Biosynthesis and regulation of active compounds in medicinal model plant *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(1): 3-11.

[20] Zheng H, Fu X Q, Shao J, *et al.* Transcriptional regulatory network of high-value active ingredients in medicinal plants[J]. *Trends Plant Sci*, 2023, 28(4): 429-446.

[21] Giri M K, Singh N, Banday Z Z, *et al.* GBF 1 differentially regulates CAT 2 and PAD 4 transcription to promote pathogen defense in *Arabidopsis thaliana*[J]. *Plant J*, 2017, 91(5): 802-815.

[22] Deng C P, Shi M, Fu R, *et al.* ABA-responsive transcription factor bZIP1 is involved in modulating biosynthesis of phenolic acids and tanshinones in *Salvia miltiorrhiza*[J]. *J Exp Bot*, 2020, 71(19): 5948-5962.

[23] Guo J, Ma X H, Cai Y, *et al.* Cytochrome P450 promiscuity leads to a bifurcating biosynthetic pathway for tanshinones[J]. *New Phytol*, 2016, 210(2): 525-534.

[24] Cui G H, Duan L X, Jin B L, *et al.* Functional divergence of diterpene syntheses in the medicinal plant *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Plant Physiol*, 2015, 169(3): 1607-1618.

[25] Wu S J, Shi M, Wu J Y. Cloning and characterization of the 1-deoxy-*D*-xylulose 5-phosphate reductoisomerase gene for diterpenoid tanshinone biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* (Chinese sage) hairy roots[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2009, 52(1): 89-95.

[26] Zhou W, Huang F F, Li S, *et al.* Molecular cloning and characterization of two 1-deoxy-*D*-xylulose-5-phosphate synthase genes involved in tanshinone biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza*[J]. *Mol Breed*, 2016, 36: 1-12.

肿瘤免疫治疗相关不良反应的中医病机及中药用药规律分析

李徐阳， 亓 奥， 王德才， 龚亚斌， 许 玲， 焦丽静*
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院，上海 200437)

摘要: **目的** 探讨中医药缓解肿瘤免疫治疗不良反应的中医病机及中药用药规律。**方法** 在中国知识资源总库 (CNKI)、维普、万方数据库中检索发表时间在 2016 年 1 月~2024 年 2 月的中医药缓解免疫治疗不良反应的所有文献，根据纳排标准筛选文章并建立数据库，采用数据挖掘技术对中医病机和中药用药规律进行分析。**结果** 共纳入文献 40 篇，方剂 42 首，涉及中药 176 味。目前中药协同免疫治疗主要集中在缓解胃肠道、皮肤相关不良反应，其中免疫治疗相关病机主要分为虚证和虚实夹杂，且以气虚最常见；药物频次和关联规则分析得到核心药物组合 16 组，出现频次最高且关联最强的前三味中药为白术 (23 次)、茯苓 (20 次)、黄芪 (19 次)；聚类分析得到 5 组中药聚类组合。**结论** 免疫治疗相关不良反应的病机多为本虚标实之证，多通过调补正气、恢复气血平衡来纠正机体免疫失衡状态，缓解免疫治疗不良反应。

关键词: 中医药；免疫治疗；不良反应；气虚；用药规律

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2802-06

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2025. 08. 051

收稿日期: 2024-08-24

基金项目: 国家重点研发计划项目“中医药现代化”重点专项 (2023YFC3503302)；上海市科委医学创新研究专项 (22Y31920400)；上海市自然科学基金 (22ZR1462400)

作者简介: 李徐阳 (1999—)，女，硕士生，从事中医药治疗恶性肿瘤的临床及基础研究。Tel: 15717845742, E-mail: lixuyang5742@163.com

* **通信作者:** 焦丽静 (1984—)，女，副研究员，从事中医药治疗恶性肿瘤的临床及机制研究。Tel: (021) 65161782—1663, E-mail: jlj969@163.com

近年来，随着肿瘤领域内科学研究的迅猛发展，肿瘤治疗方法有放化疗、靶向治疗、免疫治疗，个体化、精准化治疗特点日益凸显。作为近几年新兴的恶性肿瘤治疗方式，免疫治疗带来了革命式突破，它通过阻断机体免疫系统中抑制性免疫调节位点，从而截断免疫逃逸，增强机体抗肿瘤作用^[1-2]；但往往会因免疫耐受失衡、脱靶效应、细胞表面交叉抗原呈递、多种细胞因子比例升高、肠道微生物群紊乱等引发免疫相关性不良反应（immune-related adverse events，irAEs），给免疫治疗的临床疗效提升造成巨大挑战^[3-7]。近 5 年来，学者开始在肿瘤免疫治疗方面挖掘中医药协同的潜在价值，初步观察其不仅能提高免疫抑制剂的临床疗效，又能缓解免疫治疗所带来的相关不良反应^[8]，但尚缺少系统认识。因此，本研究采用文献计量学方法，收集中医药协同免疫治疗的相关临床文献，总结和分析中医药缓解 irAEs 的病机特点，梳理临床用药规律，以期为中医药缓解 irAEs 的临床诊治提供知识图谱，为今后开展免疫治疗不良反应的临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在中国知识资源总库（CNKI）、维普、万方数据库等中采用高级检索，以“中医/中药”“免疫治疗/免疫检查点抑制剂/PD-1 抑制剂/PD-L1 抑制剂/信迪利单抗/卡瑞利珠单抗/纳武利尤单抗”“不良反应/毒副作用/胃肠道不良反应/腹泻/结肠炎/皮疹/甲状腺功能紊乱/免疫性肺炎”等为检索词，检索发表时间在 2016 年 1 月~2024 年 2 月的所有文献。使用 Zotero 软件进行文献分类与整理。

1.2 处方筛选

1.2.1 纳入标准 ①西医明确诊断为肿瘤（经影像学诊断及病理学、细胞学检查等，且有可观测的瘤灶）；②明确采用中医药缓解肿瘤免疫治疗不良反应的临床试验、病例观察研究、医案等；③用药为口服药，且所载药物组成明确，处方完整。

1.2.2 排除标准 ①动物实验、综述、Meta 分析、系统评价、理论探讨等相关文献。②重复发表的文献。③中药处方信息不完整。④无法获取全文的文献，或者会议摘要等。

1.3 数据筛选与提取 检索到中医药缓解 irAEs 的相关文献共 317 篇，按照纳排标准筛出符合标准的文献 40 篇，方剂 42 首。按作者、文献名称、发表年份、肿瘤种类、免疫治疗类型、方剂、剂型、中医病机、中药组成等条目提取信息，录入 Excel 软件，并建立数据库。

1.4 数据规范 参照《中医临床诊疗术语国家标准·证候部分》^[9]和《中医诊断学》^[10]对纳入文献的病机进行规范化，如“肺脾两虚”统一为“肺脾气虚”，“痰湿蕴肺”统一为“痰湿阻肺”。参照《中药学》^[11]、2020 年版《中国药典》^[12]对中药名称等进行规范，如“生晒参”规范为“人参”，“蜀椒”“川椒”规范为“花椒”；同时，炮制前后差异不明显的药物不进行单独归纳，按原药录入，如“麸炒白术”“生白术”规范为“白术”，“姜半夏”“清半

夏”“法半夏”规范为“半夏”等，而“熟地黄”“生地”等炮制前后差异较大的药物分开归类。

1.5 数据处理及分析 对纳入文献的文献类型、肿瘤类型、不良反应类型、中药剂型、联合用药方式、病机进行统计及频次分析，采用 SPSS Modeler 软件对中药进行关联规则分析，SPSS Statistics 软件对高频中药进行聚类分析。

2 结果

2.1 文献特征 纳入文献共 40 篇，涉及期刊论文 27 篇，学位论文 13 篇；其中研究类型为临床研究 31 篇，医案 9 篇；共涉及肿瘤类型 5 种，以肺癌为主，另有 11 篇文献未限制其研究的肿瘤类型。常见的免疫治疗不良反应包括胃肠道反应、皮肤毒性、肺毒性、内分泌系统毒性等六大类，频次最高前两名为胃肠道和皮肤不良反应，见表 1。

表 1 纳入文献的具体特征及其频次和频率

文献特征		频次/次	频率/%
文章类型	学位论文	13	32.50
	期刊	27	67.50
研究类型	临床研究	31	77.50
	医案	9	22.50
肿瘤类型	肺癌	22	55.00
	肝癌	3	7.50
	食管癌	2	5.00
	乳腺癌	1	2.50
	胃癌	1	2.50
	综合	11	27.50
不良反应类型	胃肠道不良反应	5	12.50
	皮肤不良反应	5	12.50
	肺炎	4	10.00
	疲乏	3	7.50
	甲状腺功能紊乱	3	7.50
	多系统综合性不良反应	20	50.00

2.2 中医药特征 纳入文献中共涉及 4 种剂型，以汤药频次最高。出现 irAEs 后的后续联合用药方式有 4 种，出现频次最高的前三项为中药联合免疫治疗、中药联合激素、中药联合免疫治疗和化疗，见表 2。

表 2 纳入文献的中医药特征及其频次和频率

中药特征		频次/次	频率/%
剂型	汤药	38	90.48
	中成药	2	4.76
	丸剂	1	2.38
	散剂	1	2.38
联合用药方式	中药+免疫治疗	14	33.33
	中药+免疫治疗+其他肿瘤内科治疗	15	35.71
	中药+免疫治疗+不良反应对症治疗	3	7.14
	中药+不良反应对症治疗	10	23.81

2.3 中医药缓解 irAEs 的病机分析 对纳入文献的中医病机进行统计分析，结果大致可分为虚证和虚实夹杂两大类，见表 3。

2.4 中医药对 irAEs 的疗效评价 本研究纳入的文献中，临床研究类文献共有 31 篇，其中 RCT 类 25 篇，NRCT 类 6

表 3 中医药缓解 IrAEs 的病机

不良反应	病机	数量/个
甲状腺功能紊乱	虚证	脾肾阳虚证 2
	虚实夹杂	肝郁气滞,脾虚痰阻 1
疲乏	虚证	气虚 3
		气阴两虚 2
胃肠道不良反应	虚证	脾阳虚 2
	虚实夹杂	肝郁脾虚 2
		脾虚湿热 1
肺炎	虚证	正虚邪实 1
		阴虚 1
		气阴两虚 1
皮肤不良反应	虚实夹杂	脾肾亏虚,痰瘀互结 1
	虚证	阴亏风燥 1
		血虚风燥 1
	虚实夹杂	肝肾阴虚,湿热蕴结 1
		气阴两虚,湿热蕴结 1
多系统综合不良反应	实证	风热犯肺证 1
		痰瘀阻络 1
		湿热蕴结 1
	虚证	阳虚 1
		阴阳两虚,寒热错杂 1
		气虚 3
		气血两虚 3
		气阴两虚 6
	虚实夹杂	气虚血瘀 1
		脾胃虚弱,气滞痰瘀 1
		脾肾阳虚,气滞痰瘀 1
		脾气虚弱,痰湿凝聚 1
		肝肾亏虚,痰瘀互结 1
		肝虚脾弱,水瘀互结 1

篇。通过比较各研究治疗组与对照组发现,中医药能够提高肿瘤患者体内 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺浸润,恢复免疫稳态,均能显著降低不良反应发生率 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 中医药缓解 irAEs 的方药分析

2.5.1 中药使用频次分析 符合纳入标准的方剂 42 首,共涉及中药 176 味,其中频次 ≥ 20 次的 2 味,频次 10~20 次的 6 味,频次 5~10 次的 20 味,频次 ≤ 4 次的 148 味,频次 ≥ 5 的药物及频次见表 5。

2.5.2 中药关联规则分析 使用 SPSS Modeler 对中药进行关联规则分析,得到 176 味中药的关联网络图,连线粗细反映各药物间的配伍频率,见图 1。由此可知,黄芪-白术、白术-茯苓、黄芪-茯苓 3 组药物的关联最紧密。设置置信度 $\geq 100\%$,支持度 $\geq 10\%$,得到中药核心组合 15 组,其中支持度、置信度均高的 3 味药物组合为白术-党参、茯苓,白术-甘草、黄芪,白术-甘草、茯苓,见表 6。

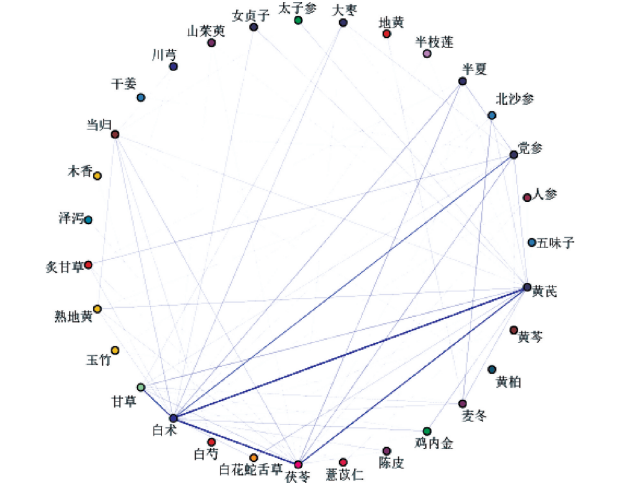


图 1 缓解 irAEs 的中药配伍网络图

表 4 中医药对肿瘤治疗相关 irAEs 的临床疗效

作者	研究方式	中药方剂	干预方法	疗效
李祥	RCT	沙参	T:中药+化疗+信迪利单抗	治疗后血红蛋白降低发生率;C:41.8% vs.T:20.8%
		麦冬汤	C:化疗+信迪利单抗注射液	血小板降低发生率;C:51.2% vs.T:27.2% 恶心呕吐发生率;C:25.6% vs.T:8.3% 食欲减退发生率;C:30.2% vs.T:14.6%
王黎	RCT	健脾化痰消癭汤	T:中药+NP 方案化疗+卡瑞利珠单抗 C:NP 方案化疗+卡瑞利珠单抗	治疗后不良反应发生率: T:6.82% vs.C:29.55%
杨勃	RCT	自拟温补脾胃方	C:甲泼尼龙 T:自拟温补脾胃方+甲泼尼龙	治疗后不良反应发生率: T:6.12% vs.C:30.61%
吴亭	RCT	扶正消瘤汤	T:中药+单纯 CIK 细胞过继免疫治疗 C:单纯 CIK 细胞过继免疫治疗	治疗后 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T 细胞比例、NK 细胞比例、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值: C:(62.89±6.12)、(34.88±5.64)、(27.92±4.07)、(13.33±3.57)%、(1.26±0.27) T:(65.67±6.33)、(38.99±5.77)、(26.13±4.02)、(15.41±4.03)%、(1.48±0.30) 不良反应发生率: T:5.26% vs.C:26.32%
陈培仪	RCT	加味二仙汤	T:中药 C:左甲状腺素钠片	治疗 4 周 2 组患者的 TGAb、TPOAb 值: T:52.26±1.13,17.27±1.19 C:78.11±0.52,25.25±0.52
郭环宇	RCT	芍药汤	T:中药+盐酸洛哌丁胺胶囊 C:盐酸洛哌丁胺胶囊	治疗总有效率;T:90.00% vs.C:80.00% 不良反应发生率;T:5.00% vs.C:22.5%

续表 4

作者	研究方式	中药方剂	干预方法	疗效
李明晶	RCT	加味二仙汤	T: 中药+优甲乐 C: 优甲乐	治疗后的血清 FT3、FT4、TSH 水平: C: (5.77±1.71)、(9.04±3.93) pmol/L, (4.75±1.21) μIU/mL T: (8.64±2.15)、(15.78±5.18) pmol/L, (3.11±0.76) μIU/mL
宗嘉宝	RCT	小柴胡汤	T: 中药+泼尼松龙 C: 泼尼松龙	治疗后 2 组临床-影像-生理评分: T: (11.28±1.98) 分 <i>vs.</i> C: (14.25±1.87) 分 治疗后 CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平: T: 37.24±9.53, 1.57±0.32 C: 31.75±7.23, 1.25±0.51 治疗后不良反应发生率: T: 28.20% <i>vs.</i> C: 56.41%
都小丽	RCT	沙参麦冬汤	T: 中药+卡瑞利珠单抗+化疗 C: 卡瑞利珠单抗+化疗	不良反应发生率: 腹泻; T: 2.7% <i>vs.</i> C: 19.4% 免疫相关性肺炎; T: 22.2% <i>vs.</i> C: 52.8%
丁欢	RCT	炙甘草汤加减	T: 中药+PD-1 单抗 C: PD-1 单抗	不良反应发生率: 腹泻; T: 2.7% <i>vs.</i> C: 19.4% 免疫相关性肺炎; T: 22.2% <i>vs.</i> C: 52.8%
瞿学平	RCT	补肺汤	T: 中药+PC 方案化疗+免疫方案 C: PC 方案化疗+免疫方案	治疗后血红蛋白、血小板计数、中性粒细胞计数: C: 102±14.61, 104±25.37, 1.26±0.38 T: 115±15.93, 107±17.77, 1.97±0.19 治疗后 TSH、FT4、FT3: C: 1.19±2.23, 0.86±1.13, 1.86±3.23 T: 1.01±2.13, 0.97±1.53, 1.58±4.17
叶子	RCT	加味乌梅汤	T: 中药+TP 方案化疗+卡瑞利珠单抗 C: TP 方案化疗+卡瑞利珠单抗	不良反应发生例数: 恶心呕吐; T: 30 例 <i>vs.</i> C: 24 例 骨髓抑制; T: 30 例 <i>vs.</i> C: 16 例 毛细血管瘤; T: 12 例 <i>vs.</i> C: 1 例
曹思敏	RCT	养正消积胶囊	T: 中药+免疫治疗+靶向治疗; C: 免疫治疗+靶向治疗	不良反应乏力的发生率: T: 21.43% <i>vs.</i> C: 40.74%
柴化红	RCT	益气通络解毒方	T: 中药+免疫治疗+AP 方案化疗 C: 免疫治疗+AP 方案化疗	不良反应改善有效率: 咳嗽; T: 69.23% <i>vs.</i> C: 39.29% 气短; T: 61.54% <i>vs.</i> C: 32.14% 食欲减退; T: 53.85% <i>vs.</i> C: 28.57% 便秘症状; T: 50.00% <i>vs.</i> C: 25.00%
柴化红	RCT	复方守宫散	T: 中药+卡瑞丽珠单抗 C: 卡瑞丽珠单抗	治疗后的 CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 及 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平: C: 30.03±2.29, 30.05±1.07, 1.01±0.01 T: 34.02±2.03, 32.36±1.31, 1.33±0.15
司一含	RCT	加味升阳益胃散	T: 中药+西药常规止泻治疗 C: 西药常规止泻治疗	不良反应发生率; T: 0.036% <i>vs.</i> C: 0.39%
王学语	RCT	参芪益肺汤	T: 中药+纳武利尤单抗 C: 纳武利尤单抗	治疗后 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 水平: C: (66.86±5.57)、(41.19±5.13)% T: (82.53±7.73)、(53.28±5.05)%
张志涛	RCT	自拟健脾除积方	T: 中药+信迪利单抗+含铂双药化疗 C: 信迪利单抗+含铂双药化疗	不良反应发生率: 恶心; T: 20% <i>vs.</i> C: 46.7% 白细胞减少; T: 13.3% <i>vs.</i> C: 40%
邹增城	RCT	阴阳攻积丸	T: 中药+肝 TACE 及靶免(信迪利单抗+仑伐替尼) C: TACE 及靶免	不良反应总发生率: C: 23.33% <i>vs.</i> T: 3.33% (<i>P</i> <0.05)
程晓金	RCT	消岩汤	T: 中药+盐酸安罗替尼胶囊+卡瑞丽珠单抗 C: 盐酸安罗替尼胶囊+卡瑞丽珠单抗	不良反应发生率: 消化道反应; T: 21.42% <i>vs.</i> C: 48.15% 白细胞减少; T: 25.00% <i>vs.</i> C: 51.85% 红细胞减少; T: 32.14% <i>vs.</i> C: 57.14% 疲乏; T: 39.29% <i>vs.</i> C: 66.67% 治疗后体力状况疗效总有效率: T: 96% <i>vs.</i> C: 66%
姚生旺	RCT	芪归补血糖浆	T: 中药+免疫治疗+对症治疗 C: 免疫治疗+对症治疗	贫血、胃肠道反应、肾功能损害的发生例数: C: 8、12、8 例 T: 3、4、1 例
赵佳丽	RCT	培土滋肾方	T: 中药+帕博利珠单抗 C: 帕博利珠单抗	治疗后 2 组 CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T 比值: T: 1.75±0.26 <i>vs.</i> C: 1.53±0.41 不良反应出现例数: 骨髓抑制; T: 11 例 <i>vs.</i> C: 4 例 肝肾功能损伤; T: 13 例 <i>vs.</i> C: 6 例
方华	RCT	加味八珍汤	T: 中药+MP 方案化疗+PD-1 抑制剂 C: MP 方案化疗+PD-1 抑制剂	

续表 4

作者	研究方式	中药方剂	干预方法	疗效
周颖	RCT	抑肺饮	T: 中药+甲泼尼龙片 C: 甲泼尼龙片	治疗后的一氧化碳弥散量和氧合指数: C: 47.65±5.96, 292.41±16.52 T: 46.12±6.44, 299.47±23.91
杨勃	RCT	温补脾肾复方	T: 中药 C: 泼尼龙片	治疗后不良反应缓解率: T: 6.25% vs. C: 23.91%
陈浪	NRCT	自拟方	T: 自拟方+免疫检查点抑制剂+其他内科对症治疗	不良反应总发生率: 40.7% (22/54)
匡汪浩	NRCT	温阳通络解毒方	中药+免疫治疗+靶向治疗+化疗	治疗后不良反应发生率: 34.38% (11/32)
罗悦琼	NRCT	健脾补肺方	T: 中药+DP 方案化疗加+PD-1 单抗治疗 C: DP 方案化疗+ PD-1 单抗治疗	不良反应发生率: 中性粒细胞减少: T: 68.18% vs. C: 59.09% 消化道: T: 86.36% vs. C: 81.81%
时红萍	NRCT	柴胡桂枝汤	T: 中药+免疫治疗+对症支持治疗 C: 免疫治疗+对症支持治疗	腹泻持续时间: T: 6.39±2.82 d vs. C: 8.65±2.63 d
苏悦	NRCT	解毒清疹方	T: 中药 C: 对症治疗	治疗后风热疮缓解率: T: 82.35% vs. C: 70.58%
张思容	NRCT	肝癌方	T: 中药+常规护肝治疗+回输自体 DC-CIK 共培养细胞进行单纯细胞免疫治疗 C: 常规护肝治疗+回输自体 DC-CIK 共培养细胞进行单纯细胞免疫治疗	不良反应发生率: 发热: C: 43.8% vs. T: 16.1% 恶心呕吐: C: 33.3% vs. T: 9.7% 腹泻: C: 11.1% vs. T: 3.2%

注：RCT 为随机对照临床研究，NRCT 为非随机对照临床研究，T 为治疗组，C 为对照组。

表 5 缓解 irAEs 方剂中的高频（频次≥5）中药					
序号	药物	频次/次	序号	药物	频次/次
1	白术	23	15	鸡内金	7
2	茯苓	20	16	人参	7
3	黄芪	19	17	熟地黄	7
4	党参	16	18	薏苡仁	7
5	甘草	15	19	黄柏	6
6	当归	13	20	黄芩	6
7	半夏	11	21	太子参	6
8	麦冬	11	22	陈皮	5
9	北沙参	9	23	干姜	5
10	炙甘草	9	24	黄连	5
11	大枣	8	25	桔梗	5
12	白花蛇舌草	7	26	女贞子	5
13	白芍	7	27	山茱萸	5
14	地黄	7	28	泽泻	5

表 6 中药关联规则分析					
序号	后项	前项	实例/次	支持度/%	置信度/%
1	白术	党参、茯苓	7	16.67	100.00
2	白术	甘草、黄芪	7	16.67	100.00
3	白术	甘草、茯苓	6	14.29	100.00
4	黄芪	女贞子	5	11.90	100.00
5	白术	女贞子	5	11.90	100.00
6	茯苓	陈皮	5	11.90	100.00
7	白术	陈皮	5	11.90	100.00
8	白术	女贞子、黄芪	5	11.90	100.00
9	黄芪	女贞子、白术	5	11.90	100.00
10	白术	陈皮、茯苓	5	11.90	100.00
11	茯苓	陈皮、白术	5	11.90	100.00
12	白术	大枣、甘草	5	11.90	100.00
13	白术	鸡内金、甘草	5	11.90	100.00
14	黄芪	麦冬、白术	5	11.90	100.00
15	白术	党参、甘草	5	11.90	100.00

2.5.3 中药聚类分析 对频次≥6 次的中药进行聚类分析，生成树状聚类图，可知中药聚为 5 类，见图 2。对得到的 5 个中药聚类组合功效进行探讨，发现聚类结果主要体现了益气健脾，清热和胃、滋阴润燥，清热生津、益气补血，生津润燥、健脾燥湿，清热化痰、清热燥湿的功效，见表 7。

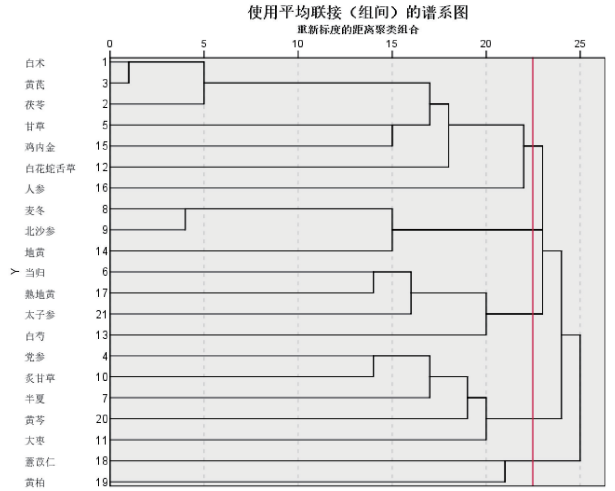


图 2 缓解 irAEs 的高频中药（频次≥6 次）聚类分析

3 讨论

IrAEs 多由免疫系统过度激活、细胞炎症因子释放增加等引发，常见于治疗开始后的 2~16 周，且治疗前 4 周出现的风险最高^[13-15]。中药既能调控免疫功能，又能改善免疫逃逸^[16]。本研究梳理中医药治疗 irAEs 的相关研究，发现 irAEs 属本虚标实、阴阳失衡之象，且以气虚多见。其治疗相关的 176 味中药中，白术、茯苓、黄芪、党参、甘草的

表 7 缓解 irAEs 的方药分析

序号	组成	主要功效
1	人参、白术、黄芪、茯苓、甘草、鸡内金、白花蛇舌草	益气健脾,和胃清热
2	麦冬、北沙参、地黄	滋阴润燥,清热生津
3	当归、熟地黄、太子参、白芍	益气补血,生津润燥
4	党参、炙甘草、半夏、黄芩、大枣	健脾燥湿,清热化痰
5	薏苡仁、黄柏	清热燥湿

使用频次最高。白术为后天资生之要药，于金、木、水、火四脏皆能有所补益。纳入处方中，白术出现 23 次，麸炒白术 8 次，生白术 1 次，白术 14 次。配伍组方时多取其健脾益气之用，而麸炒白术燥湿利水之效优于生白术，故临床辨证用药中稍有区别。茯苓能补能利，功擅利水渗湿、健脾补心。黄芪为补气诸药之最，具有抗肿瘤、抗病毒及调节免疫作用^[17]。党参益气生血，其化合物也能调节免疫，临床常用米炒党参和蜜炙党参以健脾，增强后天获得性免疫^[18]；甘草性味甘平，为健脾益气的调和良药。五药皆有健脾补气之功，从虚论治，切中“正气虚损”之癌生内因。

药物关联分析中，“黄芪-白术-茯苓”药物组应用最多，黄芪擅补、白术长助、茯苓专消，共奏健脾补气、利水渗湿之功。聚类分析显示，中药多为益气健脾、养阴生津、益气养血、健脾燥湿、清热燥湿 5 类，可见中药协同治疗免疫治疗中，用药紧扣气虚、阴伤、湿盛之象，健脾益肾而固本培元、清热燥湿以祛除毒邪，且以补气为补虚之要，以疗药毒。

尽管 irAEs 的发生机制十分复杂，但其根源仍是免疫失衡。有研究发现，健脾益气类中药可以纠正肿瘤自身的免疫抑制状态^[19-20]，此类中药可以平衡免疫治疗后带来的免疫紊乱，减轻毒副反应^[21-23]。因此，补气药的免疫调节作用在 irAEs 的临床指导用药中值得进一步挖掘。

4 结论

本研究发现，irAEs 临床表现多以气虚为主，且属本虚标实之象；中医药治疗多以健脾补气为主，补消结合，以促气血平衡、阴平阳秘，恢复免疫功能稳态以减轻毒副反应。但由于 irAEs 相关中医药临床治疗尚处于起步阶段，导致本研究在样本量及文献研究的深度、质量等方面存在缺陷。期待今后能够围绕 irAEs 的症-证-法-效-理开展相应研究，为中西医结合治疗 irAEs 提供更精准的治疗思路及方案。

参考文献:

[1] Bagchi S, Yuan R, Engleman E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 223-249.

[2] Zhang Y Y, Zhang Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821.

[3] Liu J, Blake S J, Harjunpää H, *et al.* Assessing immune-related adverse events of efficacious combination immunotherapies in

preclinical models of cancer. [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5288-5301.

[4] Luoma A M, Suo S, Williams H L, *et al.* Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2020, 182(3): 655-671. e22.

[5] Esfahani K, Elkrief A, Calabrese C, *et al.* Moving towards personalized treatments of immune-related adverse events[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(8): 504-515.

[6] Khan S, Gerber D E. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 93-101.

[7] Kennedy L B, Salama A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2): 86-104.

[8] 杨红星, 林丽珠. 中医药调控肺癌免疫治疗的研究进展[J]. 医药导报, 2022, 41(6): 853-857.

[9] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 1-71.

[10] 李灿东. 中医诊断学[M]. 中国中医药出版社, 2016.

[11] 钟赣生. 中药学[M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1088.

[13] Yoest J M. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review[J]. *Immunotargets Ther*, 2017, 6: 73-82.

[14] Parakh S, Cebon J, Klein O. Delayed autoimmune toxicity occurring several months after cessation of anti-PD-1 therapy[J]. *Oncologist*, 2018, 23(7): 849-851.

[15] Nadelmann E R, Yeh J E, Chen S T. Management of cutaneous immune-related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(1): 130-138.

[16] 吴万垠. 中医药在现代肿瘤治疗中的补充作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1291-1293.

[17] 王选阳, 高原, 唐进法, 等. 黄芪及其药对研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(3): 155-160.

[18] 张重阳, 于 淼, 陈荣昌, 等. 党参药理作用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(5): 765-770.

[19] 杨卫萍, 韩新丽, 杨海发. 益气逐瘀汤联合肠内营养支持对胃癌术后患者 Th1/Th2 细胞因子及营养状况的影响[J]. 中医药信息, 2022, 39(4): 72-76.

[20] 庄晓丹, 刘浩恩, 陈益超, 等. 通阳化气汤加加减联合化疗对胃癌患者疾病控制率和 CEA、VEGF、Th17/Treg 水平的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 94-98.

[21] 吴 亭, 邱晓堂, 陈学武. 扶正消瘤汤辅助细胞因子诱导杀伤细胞对晚期恶性肿瘤患者临床改善情况的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1560-1563.

[22] 周 颖, 魏 毅, 陈嘉斌, 等. 抑肺饮治疗免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(8): 561-563.

[23] 李 祥, 崔艳红, 姚中平, 等. 益气养阴法联合信迪利单抗注射液及化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(15): 2675-2678.