

本文引用: 张思佳, 过颖颖, 唐晓龙. 基于“寒毒内伏”病机理论探讨奥沙利铂毒副作用的中医药防治策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45 (9): 1729–1733.

## 基于“寒毒内伏”病机理论探讨奥沙利铂毒副作用的 中医药防治策略

张思佳, 过颖颖, 唐晓龙\*  
苏州市中西医结合医院, 江苏 苏州 215100

〔摘要〕 基于“寒毒内伏”病机理论系统阐述奥沙利铂毒副作用的统一病理机制, 并总结其指导下的中医药干预策略。通过归纳其临床常见的周围神经病变、消化道反应及骨髓抑制症状, 提出该类症状的病机分别为: 寒毒伏络、痹阻经脉, 寒毒客脾、脾阳受损, 寒毒伏髓、元阳衰微。在治疗上, 强调运用温阳散寒、益气活血、健脾和胃、温肾填精等治法, 常用方剂包括黄芪桂枝五物汤、补中益气汤、阳和汤及其衍生方, 并辅以针灸、热敷等中医外治法。研究表明, 此类治法有助于改善奥沙利铂所致的毒副作用, 提高患者耐受性与生活质量。本文明确了“寒毒内伏”为奥沙利铂毒副作用的核心病机, 提出以温阳解毒为核心的治疗思路, 为后续临床与实验研究提供了理论依据。

〔关键词〕 寒毒内伏; 奥沙利铂; 毒副作用; 温阳解毒; 周围神经病变; 消化道反应; 骨髓抑制

〔中图分类号〕 R273

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.09.020

## Managing oxaliplatin-induced toxicities with Chinese medicine based on the "latent cold toxin" theory

ZHANG Sijia, GUO Yingying, TANG Xiaolong\*

Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Suzhou, Jiangsu 215100, China

〔Abstract〕 This paper expounds the unified pathogenesis of oxaliplatin-induced toxicities based on the Chinese Medicine (CM) theory of "latent cold toxin," and summarizes corresponding CM interventions. Its common clinical manifestations such as peripheral neuropathy, gastrointestinal reactions, and myelosuppression are summarized, and the pathogenesis of these manifestations is proposed to be cold toxin lying latent in the collaterals and blocking the meridians, cold toxin invading the spleen and impairing the spleen yang, and latent cold toxin in the marrow exhausting primordial yang, respectively. Therapeutic strategies emphasize warming yang and dissipating cold, supplementing qi and circulating blood, strengthening the spleen and harmonizing the stomach, and warming the kidney and replenishing essence. Commonly used formulas include Huangqi Guizhi Wuwu Decoction, Buzhong Yiqi Decoction, Yanghe Decoction, and their modified formulas, complemented by external CM therapies such as acupuncture, moxibustion, and warm compresses. Studies indicate that these approaches help alleviate oxaliplatin-induced toxicities and improve patients' tolerance and quality of life. This paper clarifies that "latent cold toxin" is the core pathogenesis of oxaliplatin-induced toxicities, proposes a treatment strategy centered on warming yang and detoxification, and provides a theoretical basis for subsequent clinical and experimental research.

〔Keywords〕 latent cold toxin; oxaliplatin; toxicities; warming yang and detoxification; peripheral neuropathy; gastrointestinal reactions; myelosuppression

〔收稿日期〕 2025-07-14

〔基金项目〕 吴中区科技局指导性项目(WKJ2022005); 江苏省中医药学会科研项目(ZXFZ2024068); 苏州市科技计划发展指导性项目(SKYXD2022073)。

〔通信作者〕 \* 唐晓龙, 男, 博士, 副主任医师, E-mail: tangxl2025@126.com。

近年来,胃癌、结直肠癌等消化系统肿瘤的发病率持续上升,已成为严重威胁生命健康的主要恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。奥沙利铂作为第三代铂类化疗药物,是目前中晚期消化系统肿瘤化疗方案的核心药物,其主要通过与 DNA 形成加合物,抑制肿瘤细胞复制,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[2]</sup>。然而,奥沙利铂在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常组织,尤其是外周神经系统、胃肠系统及血液系统的损伤日益凸显<sup>[3]</sup>,这些毒副作用已成为限制其临床应用、影响患者治疗依从性与生活质量的关键因素<sup>[4]</sup>。

目前,现代医学针对奥沙利铂毒副作用的干预手段仍存在局限性,而传统中医药在“减毒增效”方面展现出独特优势,已成为近年来的研究热点<sup>[5-7]</sup>。中医药研究多从“气血亏虚”“瘀毒”等角度论治,虽取得了一定疗效,但尚未能充分解释其遇寒加重的独特临床表现。基于吴门士材学派近 5 年临床观察病例(约 56 例),并参考国内外系统回顾与临床研究数据(涵盖约 6 200 例奥沙利铂化疗患者),金庆江主任提出奥沙利铂毒副作用的核心病机为“寒毒内伏”<sup>[8]</sup>。此观点颇具启发性,但尚缺乏系统阐释。鉴于此,本文基于吴门士材学派的临床经验,系统性阐释以“寒毒内伏”为核心的病机理论,阐释奥沙利铂所致主要毒副作用的统一病理学基础,并在此理论框架下,重新审视和归纳现有中医药干预策略的内在作用逻辑,旨在为临床治疗提供新的理论视角与依据。

## 1 奥沙利铂“寒毒”属性的理论溯源与构建

中医学理论认为,疾病的发生是机体与致病因素相互作用的结果。奥沙利铂的毒副作用临床表现为遇寒加重,与中医寒邪所致的畏寒、肢体冷痛麻木、精神萎靡、四肢冰凉等症状相似。故从“寒邪伤阳”角度理解其病机为“寒毒内伏”,表现为深伏体内、病势缠绵、损伤不已的疾病特点。

寒毒病理机制与“寒邪深入三阴”“寒久化毒”“邪伏脏腑”诸说高度契合。《伤寒论·少阴病》有言“少阴病,欲寐,恶寒而踈,脉微细”,指出少阴主里,寒邪内伏,损伤心肾阳气,临床以寒象与疲惫症状为主,病势缠绵,阳气难复<sup>[9]</sup>。《景岳全书·寒证》进一步指出:“寒邪直中三阴,其病难解。伤于寒者,其邪伏

而难出”,说明当寒邪直中脏腑深处,常潜伏不解,演变为毒,致病情迁延、反复难愈。《温病条辨·伏邪篇》记载“邪留内伏,遇动则发”,提示病邪深藏于体内,经年不发,然遇内伤或诱因即显,尤与奥沙利铂停药后毒副作用持续或迟发的临床表现相同<sup>[10]</sup>,这些症状与中医寒邪的临床辨证要点高度吻合,综上,其症候特征以畏寒为显著标志,并兼见乏力、骨髓抑制、食欲减退、腹胀腹泻等“阳虚”表现,提示机体阳气耗损明显,符合“寒邪伤阳”的病理机制。奥沙利铂的毒性具有“蓄积性”,部分毒副作用甚至在停药后仍持续存在。这种深伏于体内、迁延难愈的特点,与中医理论中毒邪“深伏”“胶着难去”的特性高度吻合。因此,基于临床遇寒加重的表现及阳气虚损的证候演变,本研究提出“寒毒内伏”为奥沙利铂毒副作用的核心病机,既抓住了其临床表现的“寒象”特征,又揭示了其病理损伤的“毒邪”本质。

## 2 从“寒毒内伏”病机探讨奥沙利铂常见毒副作用

### 2.1 寒毒伏络,痹阻经脉——周围神经病变的核心病机

奥沙利铂诱导的周围神经病变是其最主要的毒副作用,主要临床表现为多种感觉、运动和自主神经症状<sup>[11]</sup>,其核心病机在于寒毒伏络、痹阻经脉。现代研究表明,奥沙利铂所致的冷敏感、手足麻木症状,与外周神经中瞬时受体电位 M8(transient receptor potential melastatin 8, TRPM8)受体的上调密切相关<sup>[12]</sup>。TRPM8 是冷觉传导的关键分子,其高表达可降低冷觉阈值,并增强低温刺激下神经元的放电频率,诱发冷性异感与神经过度兴奋<sup>[13]</sup>。进一步研究显示,TRPM8 受体异常激活并伴随钾通道功能失衡,共同导致神经元去极化阈值下降,可能是慢性冷痛和异感发生的重要机制<sup>[14]</sup>。这种离子通道紊乱与寒毒伏络、痹阻经脉的临床表现相同,均为经络气机受阻的微观表现。临床上,既可见肢体麻木、刺痛等“不通则痛”的症状;又因经脉失于阳气的温煦濡养,而出现乏力、麻木不仁等“不荣则痛”的症状。

### 2.2 寒毒客脾,脾阳受损——消化道反应的重要机制

消化道反应表现为食欲减退、腹胀、腹痛、腹泻、

恶心呕吐伴见喜温畏寒,提示脾胃阳虚明显,与中医学寒邪客脾、脾阳受损的病机特点相符。脾胃为后天之本,主运化升降。奥沙利铂所导致的“寒毒”随经脉流转,直中中焦,即为寒毒客脾。现代医学认为,奥沙利铂可直接损伤胃肠道黏膜、影响肠道菌群、抑制胃肠动力<sup>[15]</sup>。从中医学角度分析,这种对消化系统结构与功能的直接损伤,正是脾阳受损的表现。若脾阳受损,运化功能减弱,则水谷不化,故见食欲不振、腹胀;若寒凝气滞,胃失和降,胃气上逆,则见恶心呕吐<sup>[16]</sup>。此即《素问·举痛论篇》所谓“寒气客于肠胃,厥逆上出,故痛而呕”,明确指出寒邪致呕的病机。

### 2.3 寒毒伏髓,元阳衰微——骨髓抑制的关键环节

骨髓抑制的临床表现为贫血、白细胞减少、血小板降低,甚者出现血小板减少症<sup>[17]</sup>,并伴随手足冰凉、腰膝酸软、畏寒乏力等肾阳不足的典型表现,体现寒邪深伏骨髓、损伤肾阳的病机特点。中医学认为,肾主骨生髓,髓化血,而肾中元阳是生命活动的根本动力。因此,其病机关键在于寒毒伏髓、元阳衰微。奥沙利铂之寒毒深伏于骨髓,即寒毒伏髓。肾中元阳为人体阳气之根,寒为阴邪,最易损伤一身之元阳,导致元阳衰微。现代医学认为,奥沙利铂对骨髓造血干细胞有抑制作用<sup>[18]</sup>,而造血细胞的增殖分化功能,即可视为肾阳温煦和推动作用在细胞层面的体现。元阳既伤,则肾主生髓化血的功能必受影响,精血无以化生,最终表现为骨髓抑制、血细胞下降。

## 3 基于“寒毒”理论的防治策略

### 3.1 周围神经病变:治以益气托毒,温经通络

针对“寒毒伏络”引起的肢体麻木、刺痛和畏寒症状,临床常用黄芪桂枝五物汤以温经通络、益气活血,通过温通阳气、驱寒止痛,直接改善神经末梢血液循环,缓解寒凝血瘀的症状<sup>[19]</sup>。方中重用黄芪大补肺脾之气,意在扶助正气,增强机体“托毒外出”的能力,以抗衡寒毒的“深伏”特性;桂枝辛温,温通经脉、散寒止痛,精准地作用于“寒凝”和“络阻”这两个关键病理环节;而芍药配伍桂枝,一收一散,调和营卫,更能养血活血,针对性地改善因寒凝血瘀所导致的

经脉“不荣”与“不通”。现代药理研究发现,该方能减少奥沙利铂在神经节的蓄积,这为其“托毒”作用提供了微观层面的证据<sup>[20]</sup>。除黄芪桂枝五物汤外,阳和汤亦常用于此症的防治。阳和汤以温阳补血、散寒通络为主要治法<sup>[21]</sup>。针对临床典型的四肢冰凉、刺痛麻木、遇寒加重的周围神经病变症状,通过温阳驱寒、通络止痛,以“非温不散”为治疗原则,改善患者症状。近年来,温经通脉颗粒<sup>[22]</sup>、温经通络方<sup>[23]</sup>、芪桂双乌汤<sup>[24]</sup>等中药方剂对该疾病具有明显治疗效果,其中,温阳中药如干姜、人参等可显著下调 TRPM8 mRNA 与蛋白表达水平,可改善四肢冷痛与神经过度兴奋等症<sup>[25]</sup>。结合手套式粗盐袋热敷<sup>[26]</sup>、中药封包<sup>[27]</sup>、雷火灸<sup>[28]</sup>、火针<sup>[29]</sup>等中医外治法,在临床上治疗该疾病取得了明显疗效。

### 3.2 消化道反应:治以温阳健脾,降逆和胃

消化道反应多表现为食欲减退、腹胀腹泻、畏寒喜暖,治疗以温中健脾、散寒和胃为主,临床应用补中益气汤、加味黄芪桂枝五物汤等方剂,增强中焦阳气,改善寒邪导致的脾胃功能失调症状。针对寒毒客脾、脾阳受损的病机,温运中阳、健脾和胃为其主要治疗策略<sup>[30]</sup>。在Ⅱ~Ⅲ期直肠癌术后人群中,阳和汤联合西药可改善免疫功能与炎症指标,此方温阳之力不止作用于经络,亦可温暖中焦脾胃,恢复其被寒毒所抑的运化功能<sup>[31]</sup>。此外,补中益气汤作为益气升阳、调理脾胃的代表方,亦被用于防治此症<sup>[32]</sup>。其重在升提中焦清阳、健运脾气,从而增强机体对寒毒的抵抗力及对水谷的运化能力,与“脾阳受损则运化无力”的病机对应。加味黄芪桂枝五物汤<sup>[33]</sup>、电针联合芪胶升白<sup>[34]</sup>等方法亦可有效预防或减轻奥沙利铂相关的消化道不良反应。

### 3.3 骨髓抑制:治以温肾暖脾,益气填精

针对寒毒伏髓、元阳衰微的病机,治则核心为温肾暖脾、益气填精。金庆江主任自拟益气养血升血小板方,即重用温肾助阳之品,配伍益气健脾、滋阴养血药,在提高血小板水平方面取得了较好效果<sup>[35]</sup>。此外,生血方<sup>[36]</sup>、八珍汤配合雷火灸<sup>[37]</sup>以及针灸疗法<sup>[38]</sup>等,均通过扶正固本、温养气血的方法,增强机体对

寒毒的抵抗力,减轻其对骨髓造血功能的损伤。其治疗思路均在于通过温补脾肾之阳,为气血精髓的化生提供动力和基础,从而有效拮抗寒毒对骨髓的抑制作用。

#### 4 结语

本文基于“寒毒内伏”病机,系统分析了奥沙利铂毒副作用的临床表现,进一步明确和深化了“寒邪伤阳”的临床辨证内涵,并在此框架下阐释了相关中医药疗法的内在作用逻辑。论证表明,奥沙利铂毒副反应的病机为“寒毒内伏”,具有坚实的理论基础和明确的临床实践指向性,为提高奥沙利铂化疗的临床疗效和患者生活质量提供了新的辨治思路。

#### 参考文献

- [1] 李东东, 张晓青, 刘培民, 等. 泛凋亡在消化系统肿瘤中的研究进展[C]/2025 年 CACA 肿瘤标志物学术大会暨肿瘤标志物产业创新大会暨肿瘤标志物青年科学家大会暨整合肿瘤学学术会议论文摘要集, 重庆, 2025: 500-501.
- [2] 李康艳, 李振华, 饶鹏鹏, 等. 晚期结直肠癌患者血清透明质酸酶 1 型、脱嘌呤脱嘧啶核酸内切酶 1 水平与奥沙利铂化疗敏感性的相关性分析及临床价值[J]. 慢性病学杂志, 2025, 26(4): 550-552.
- [3] 麻青, 刘京, 王松琪. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂加卡培他滨方案对晚期结肠癌患者血清肿瘤标志物水平的影响[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(4): 603-605.
- [4] 刘兆捷, 党安建, 郭静. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂综合方案对结直肠癌患者肿瘤标志物、免疫功能及预后的影响[J]. 中国肛肠病杂志, 2025, 45(4): 26-29.
- [5] 唐松江, 陈荣, 张洋, 等. 基于 ERK/P38MAPK 信号通路研究苗药金乌健骨方防治奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 242-246, 273.
- [6] 曾沙, 赵晖, 高景莘, 等. 白花蛇舌草抗消化系统肿瘤活性成分及其作用机制的最新研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025: 1-19. (2025-05-06). <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=ZYHS20250430013&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [7] 李文君, 王成志, 杨振耀, 等. 中药活性成分诱导消化系统肿瘤细胞自噬的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-12. (2025-01-21). <https://link.cnki.net/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.20250528>.
- [8] 汤海林, 方志军, 王鑫, 等. 基于数据挖掘探讨士材学派医家治疗肿瘤的用药规律[J]. 中国现代医生, 2019, 57(22): 98-102.
- [9] 李泽明, 徐晓英, 程绍民. 明清伤寒辨证派方法学初探[J]. 江西中医药, 2022, 53(1): 9-10.
- [10] KIM S H, KIM W, KIM J H, et al. A prospective study of chronic oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colon cancer: Long-term outcomes and predictors of severe oxaliplatin-induced neuropathy[J]. Journal of Clinical Neurology, 2018, 14(1): 81-89.
- [11] 李震寒, 陈中沛, 余晓霞. 糖尿病周围神经病变诊断和治疗的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(5): 574-578.
- [12] KONO T, SATOMI M, SUNO M, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity involves TRPM8 in the mechanism of acute hypersensitivity to cold sensation[J]. Brain and Behavior, 2012, 2(1): 68-73.
- [13] PIÑA R, UGARTE G, CAMPOS M, et al. Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal damage[J]. The Journal of Neuroscience, 2019, 39(41): 8177-8192.
- [14] 刘春燕. 含铂方案化疗肿瘤患者消化道症状负荷的纵向研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(15): 23-25.
- [15] STOJANOVSKA V, MCQUADE R M, MILLER S, et al. Effects of oxaliplatin treatment on the myenteric plexus innervation and Glia in the murine distal colon[J]. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2018, 66(10): 723-736.
- [16] GUPTA K, WALTON R, KATARIA S P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, recommendations, and new trends[J]. Cancer Treatment and Research Communications, 2021, 26: 100278.
- [17] JARDIM D L, RODRIGUES C A, NOVIS Y A S, et al. Oxaliplatin-related thrombocytopenia[J]. Annals of Oncology, 2012, 23(8): 1937-1942.
- [18] SHIMODA M, YAMAGUCHI A, SHIKATA A, et al. Prophylactic administration of lecithinized superoxide dismutase for a murine model of oxaliplatin-induced myelosuppression[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1607814.
- [19] 许炜茹, 于明薇, 富琦. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂所致周围神经病变的回顾性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 24-30.
- [20] 魏国利, 顾展丞, 李灵常, 等. 黄芪桂枝五物汤减少铂蓄积预防奥沙利铂慢性外周神经毒性机制研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(7): 1467-1473.

- [21] 何秀云,李世杰. 阳和汤加减治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的临床观察[J]. 四川中医, 2019, 37(9): 101-104.
- [22] 秘智彤,刘 泽,戴玲玲,等. 温经通脉颗粒防治中晚期结直肠癌患者采用奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(7): 3-7.
- [23] 黄健华,杨林松,万玉婷,等. 温经通络方内服加外泡对奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的防治作用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(2): 32-36.
- [24] 夏宁俊,顾根网,陈 艳,等. 芪桂双乌汤防治奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023, 5(1): 37-43.
- [25] YAN S D, HUANG Y C, XIAO Q, et al. Regulation of transient receptor potential channels by traditional Chinese medicines and their active ingredients[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1039412.
- [26] 李 玲,魏丽丽,李菊萍,等. 手套式粗盐袋热敷在结直肠癌化疗患者应用奥沙利铂致周围神经毒性中的研究[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(12): 1282-1285, 1302.
- [27] 覃美绿,贺鲜娇,杨 玲,等. 中药封包热敷配合微波仪照射治疗奥沙利铂周围神经病变的疗效观察[J]. 四川中医, 2022, 40(7): 210-213.
- [28] 何燕燕,陈毓雯,管慧芸,等. 雷火灸热敏穴治疗奥沙利铂化疗所致周围神经病变的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(7): 30-33.
- [29] 陈悦轩. 火针治疗奥沙利铂诱导的周围神经病变的疗效和基于转录组测序的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [30] 孙 浩. 李中梓升阳益脾医案辨析[J]. 国医论坛, 2020, 35(3): 60-61.
- [31] 牛明了,吕秋霞,唐诚馨,等. 阳和汤联合西药对Ⅱ~Ⅲ期直肠癌术后免疫功能及炎症因子的影响[J]. 中医研究, 2024, 37(1): 30-34.
- [32] 高文正. 补中益气汤加减对胃癌术后气虚血瘀证胃肠功能恢复的影响[J]. 天津药学, 2019, 31(2): 37-38.
- [33] 刘 磊,郑 磊,张 梅,等. 加味黄芪桂枝五物汤预防奥沙利铂致胃癌患者周围神经毒性的临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(3): 17-20.
- [34] 王小毛,潘清华,何华生,等. 电针联合芪胶升白辅助SOX方案对老年局部晚期胃癌毒副反应、免疫因子、肿瘤标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(21): 5163-5167.
- [35] 赵 江,刘伟伟. 益气养血升血小板方治疗化疗后血小板减少症的临床安全性及有效性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2021, 8(11): 20-22, 13.
- [36] 陈国庆,喻怀斌,丁美钱. 生血方拮抗奥沙利铂联合替吉奥方案致晚期胃癌骨髓抑制的临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(3): 30-35.
- [37] 张 旭. 八珍汤配合雷火灸对胃癌术后化疗患者骨髓抑制和营养状态的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(14): 100-102.
- [38] 杨 洋. 针灸防治化疗后白细胞减少症的数据挖掘及临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2023.

(本文编辑 田梦妍)