doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2026.25.0759

• 综 述 •

VEGF抑制剂的抗肿瘤相关常见不良反应及其干预策略

刘璐[1]，孙婉婷[2]，姚舒宁[1]，陈珍雨[1]，王跃飞[1,3]，杨静[1,3]

VEGF Inhibitor–Associated Side Effects in Antitumor Therapy and Intervention Strategies

LIU Lu[1], SUN Wanting[2], YAO Shuning[1], CHEN Zhenyu[1], WANG Yuefei[1,3], YANG Jing[1,3]

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, National Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Haihe Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Corresponding Authors: WANG Yuefei, wangyf0622@tjutcm.edu.cn; YANG Jing, yangjingfei_2006@163.com

Abstract: Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors are drugs that target and inhibit tumor angiogenesis. By blocking the signaling pathway of VEGF and its receptor, they suppress tumor proliferation and play a crucial role in tumor treatment. However, their side effects, such as hypertension, proteinuria, hand-foot skin reactions, and myelosuppression, during treatment seriously affect patients' treatment compliance and quality of life. The development of intervention strategies for the side effects of VEGF inhibitors is of great importance for tumor treatment. This article reviews the clinical characteristics and toxic mechanisms of common side effects caused by VEGF inhibitors during tumor treatment and summarizes intervention strategies that combine traditional Chinese and Western medicines. Drug dosages were precisely monitored and adjusted to achieve antitumor treatment. Patients' discomfort symptoms are improved through prescriptions that act by tonifying qi and promoting blood circulation, strengthening the spleen, and tonifying the kidney. The combination of traditional Chinese and Western medicines is used to treat patients, thus providing a safe and effective treatment plan for patients with cancer.

Key words: VEGF inhibitor; Antitumor; Hypertension; Proteinuria; Hand-foot skin reaction; Myelosuppression; Intervention strategy

Funding: Special Project for Technological Innovation in New Productive Forces of Modern Chinese Medicines (No. 24ZXZKSY00010)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要：血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂是一类靶向抑制肿瘤血管生成的药物，通过阻断VEGF及其受体的信号通路来抑制肿瘤增殖，在肿瘤治疗中发挥了重要作用。然而，其治疗过程中的相关不良反应严重影响患者治疗依从性和生存质量，甚至导致治疗中断。因此探索VEGF抑制剂不良反应的干预策略对肿瘤治疗具有重要意义。本文就VEGF抑制剂在肿瘤治疗过程中导致的高血压、蛋白尿、手足皮肤反应和骨髓抑制等常见不良反应的临床特征和毒性机制等展开综述，并总结了针对性的中西医结合干预策略。精准监测、调整药物剂量以达到抗肿瘤的目的，采用益气活血、健脾补肾等中药针对性地改善患者不适症状，中西药协同救治患者，为肿瘤患者提供更安全有效的治疗方案。

关键词：VEGF抑制剂；抗肿瘤；高血压；蛋白尿；手足皮肤反应；骨髓抑制；干预策略

中图分类号：R730

收稿日期：2025-09-28；**修回日期：**2025-12-15

基金项目：现代中药新质生产力科技创新工程专项（24ZXZKSY00010）

作者单位：1. 301617 天津，天津中医药大学中医药研究院，现代中药创制全国重点实验室；2. 301617 天津，天津中医药大学中药学院；3. 301617 天津，现代中医药海河实验室

通信作者：王跃飞，男，博士，教授，主要从事中药药效物质及质量评价研究，E-mail: wangyf0622@tjutcm.edu.cn，ORCID: 0000-0003-0956-6046；杨静，女，硕士，高级实验师，从事中药药效物质及质量评价研究，E-mail: yangjingfei_2006@163.com，ORCID: 0000-0002-5459-1868

作者简介：刘璐，女，硕士，主要从事药物分析学研究，ORCID: 0009-0009-1652-5008

0 引言

血管内皮生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）是一种含有8个保守的半胱氨酸残基的同源二聚体糖蛋白，在增强血管通透性和促进血管新生中发挥关键作用，并且参与肿瘤增殖及转移[1]。VEGF家族由7个成员组成：VEGF-A、

VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、胎盘生长因子（Placental growth factor, PIGF）、VEGF-E以及VEGF-F[2]，其受体包括血管内皮生长因子受体1、2、3（VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3）和神经毡蛋白（NRP-1和NRP-2）[3-4]。

VEGF抑制剂目前是多种实体瘤靶向治疗的重要手段，可以显著改善预后，延长患者生存期。VEGF在绝大多数实体瘤中过度表达，被广泛认为是介导肿瘤血管生成的关键因素。VEGF抑制剂通过靶向阻断VEGF及其受体的信号通路发挥抗肿瘤作用，其核心机制为干扰VEGF介导的下游Ras/Raf/MAPK、PI3K/Akt等信号转导[5]，抑制内皮细胞增殖、迁移及血管通透性；同时通过减少新生血管形成（致肿瘤缺氧代谢紊乱）或破坏已有肿瘤血管功能（如贝伐珠单抗），从而阻断肿瘤的营养供给，抑制其增殖和转移。这类药物还可降低血管通透性，减少肿瘤间质压，改善化疗药物输送，同时诱导肿瘤新生血管退化。VEGF-A和VEGFR-2是目前抗肿瘤血管生成的主要靶点[6]。自2004年首个VEGF抑制剂贝伐珠单抗（Bevacizumab）获批以来，VEGF抑制剂已在结直肠癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌等多种实体瘤中广泛应用。VEGF/VEGFR抑制剂分类见表1。

然而，VEGF抑制剂治疗相关的毒性严重限制了其临床应用，其中常见的有高血压、蛋白尿、出血和血栓、手足皮肤反应、骨髓抑制等。这些不良反应不仅降低患者依从性和生存质量，甚至还可能导致治疗中断，因此，系统总结VEGF抑制剂的常见不良反应及其机制对肿瘤的防治意义重大。本文系统综述了VEGF抑制剂在肿瘤治疗过程中产生的高血压、蛋白尿、手足皮肤反应和骨髓抑制等常见不良反应及其毒性机制，并总结了针对性的干预策略。

1　VEGF抑制剂导致的相关高血压

1.1　VEGF抑制剂导致的相关高血压概述

流行病学研究证实，恶性肿瘤患者在接受VEGF抑制剂治疗时常伴发高血压等心血管并发症。横断面数据显示，初诊肿瘤患者中高血压患病率位居心血管并发症首位（26.0%）[11]。抗癌治疗期间，VEGF抑制剂引发新发高血压的风险为11%~45%[12]。不同类别VEGF抑制剂在血压升高不良事件（Adverse events, AE）及治疗转归中的差异性分析见表2。值得注意的是，几乎所有用药者均存在血压水平异常波动现象，其发生时间可涵盖治疗启动至停药后1年。

VEGF抑制剂相关高血压存在以下特征：（1）血压升幅与药物剂量呈正相关；（2）效应具有可逆性，治疗初始阶段即可显现，当减少剂量或终止给药后血压多数可恢复至基线水平[19]；（3）约80%患者经规范降压治疗能有效维持目标血压值[20]；（4）与主要不良心血管事件（Major adverse cardiovascular events, MACE）显著关联，包括左心室功能不全、心力衰竭、冠状动脉疾病、QT间期延长及血栓形成等。

美国国立卫生研究院的国家癌症研究所制定的抗癌治疗相关常见不良反应事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）定义了VEGF抑制剂相关高血压的分级标准，见表3。

1.2　VEGF抑制剂相关高血压发生机制

目前关于VEGF抑制剂诱发高血压的具体病理生理过程仍未被系统揭示，可能与血管功能紊乱、肾脏损伤及氧化应激与炎性反应等有关，见图1。VEGF抑制剂相关高血压的发生机制涉及多个病理生理过程。

VEGF抑制剂诱导高血压的核心机制是VEGF

表 1　VEGF抑制剂分类

Table 1　Classification of VEGF inhibitors

Classification	Monoclonal antibodies[7]	Tyrosine kinase inhibitors[8]	Recombinant proteins[9-10]
Representative drugs	Bevacizumab and ramucirumab	Sorafenib and Anlotinib	Aflibercept
Administration route	Intravenous or subcutaneous injection	Oral administration	Intravenous or subcutaneous injection
Target	Cell surface antigens or soluble ligands	Tyrosine kinase domain within cells	Multitarget or receptor traps
Indications	Colorectal cancer, lung cancer, lymphoma, and leukemia	Specific mutant tumors	Colorectal cancer, non-small cell lung cancer, and ophthalmic diseases
Side effects	Cardiotoxicity and immune-related side effects	Hand-foot skin reactions, liver dysfunction, and diarrhea	Myelosuppression, hypertension, and proteinuria

表 2 不同类别VEGF抑制剂在血压升高不良事件及治疗转归中的差异性分析

Table 2 Differences in adverse events of high blood pressure and treatment outcomes among different types of VEGF inhibitors

Drugs	Classification	All levels of AE (%)	Grade 3/4 AE (%)	Risk of SAEs	Improvement in PFS	Improvement in OS
Bevacizumab[13]	Monoclonal antibodies	20–30	5–15	Low and highly reversible	Significant (colorectal cancer and NSCLC)	Significant for some tumors, such as gastric cancer
Ramucirumab[14-15]	Monoclonal antibodies	15–25	5–10			
Sorafenib[16] Anlotinib[17]	Multitargeted TKI	30–60	10–20	Relatively high and requires continuous management	Moderate (gastric and liver cancers)	Limited or none
Aflibercept[18]	Recombinant protein	Limited data available			Effective for colorectal cancer	Limited data available

Notes: SAE: serious adverse events; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NSCLC: non-small cell lung cancer; TKI: tyrosine kinase inhibitors.

表 3 抗癌治疗相关高血压的分级标准（CTCAE 5.0）[21]

Table 3 Grading of anticancer treatment-induced hypertension (CTCAE v5.0)[21]

Grade	Definition	Treatment recommendation
1	Systolic blood pressure 120–139 mmHg, diastolic blood pressure 80–89 mmHg	
2	Previously normotensive, posttreatment systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg, recurrent/persistent (≥24 h) symptomatic diastolic elevation >20 mmHg or BP > 140/90 mmHg	Requires monotherapy
3	Systolic BP ≥ 160 mmHg, diastolic BP ≥ 100 mmHg	Requires medical intervention and multidrug therapy or intensified treatment
4	Life-threatening (e.g., malignant hypertension, transient or persistent neurologic deficit, and hypertensive crisis)	Requires urgent intervention

信号通路抑制介导的血管稳态失衡[22]。首先，抑制VEGF信号通路使一氧化氮（NO）生物利用度降低，导致血管收缩增强，外周阻力增加，同时削弱其对血小板聚集和血管平滑肌增殖的抑制作用[23]。作为强效血管收缩肽的内皮素-1（ET-1）在生理条件下受VEGF的负调控，VEGF抑制剂治疗可解除这种抑制，导致ET-1水平显著升高，ET-1通过内皮素受体A介导血管收缩，并激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶，增加活性氧（ROS）生成，ROS进一步氧化灭活NO，形成ET-1/ROS/NO轴的恶性循环。在细胞水平上，血管平滑肌细胞（VSMC）在VEGF信号阻断后由收缩表型向合成表型转换[24]，激活MAPK、STAT3及mTOR等促增殖信号通路，导致血管中膜增厚、管腔狭窄和血流阻力增加。VEGF信号通路抑制后引发肾脏局部缺血和内皮功能障碍，使肾素—血管紧张素—醛固酮系统（RAAS）代偿性激活，血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）通过血管紧张素Ⅱ Type 1受体刺激血管平滑肌收缩，进一步加剧高血压的发生。VEGF在肾小球足细胞和内皮细胞中高表达，VEGF信号抑制可能导致肾小球滤过率（GFR）下降和蛋白尿[25-27]。此外，肾局部NO减少还削弱其对抗Ang Ⅱ的效应，形成肾脏缺血—RAAS激活—高血压—肾脏损伤的恶性循环。高剂量贝伐珠单抗对VEGF信号的完全阻断加剧上述病理过程，且遗传因素和剂量效应也在高血压发生发展中发挥重要作用。

1.3 VEGF抑制剂相关高血压的干预策略

在VEGF抑制剂治疗期间，在绝大多数患者中均观察到血压水平发生异常波动现象。此类血压变化与药物剂量强度及治疗持续时间密切相关[19]，且常伴随蛋白尿或肾功能损害等肾脏不良事件[28]。因此，所有患者需在用药前严格评估患者基线血压（目标值<140/90 mmHg）并筛查高危人群，治疗期间实施每周动态监测[29]。临床一般采用分级管理方案对症处理：轻度高血压（<160/100 mmHg）优先选用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素受体拮抗剂（ARB）类药物[30]，如依那普利、缬沙坦；中重度患者需停药并强化降压，出现高血压危象则永久停药[31]。

中药在协同西药降压方面具有独特优势，能够修复血管内皮损伤、改善心血管重构功能，并通过调控血管平滑肌增殖与凋亡、平衡ET/NO系统及缓

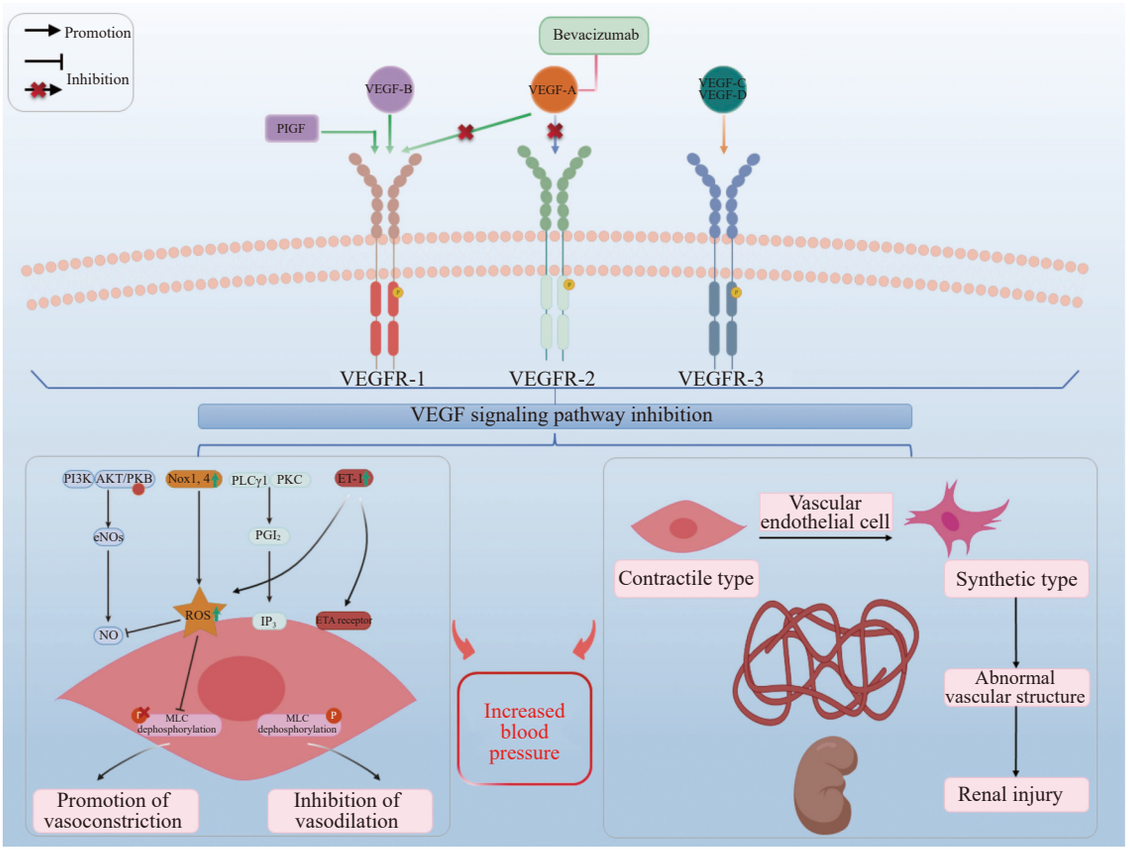


图 1　VEGF抑制剂相关高血压的病理机制

Figure 1　Pathological mechanisms of VEGF inhibitor–induced hypertension

解氧化应激反应实现降压作用。VEGF抑制剂导致NO合成减少，血管收缩增强，这与中医“阴虚阳亢”病机相符。多项临床研究表明，具有平肝潜阳、滋补肝肾功效的中药方剂能有效控制VEGF抑制剂引起的高血压[32]。通过活血化瘀（丹参提取物）与益气养血（含黄芪、熟地黄的方剂）相结合，既能改善血管内皮功能，又能调节NO生成。一项针对50例肺结核患者的随机对照试验显示，养阴祛瘀方可加强患者的血压控制[33]；临床观察发现天麻钩藤饮能减少高血压发生率，其机制可能与调节NO/ET平衡有关[34]；回顾性研究显示，华蟾素注射液有助于稳定患者血压，其机制可能与抗炎和内皮保护作用相关[35]；麝香酮可减少氧化应激，增加NO合酶表达而起到扩张血管的作用，有效缓解血压升高[36]。

此外，降压药物的临床试验通常将肿瘤患者排除在外，而抗肿瘤药物的研究又经常排除合并心血管疾病的受试者。这种双向排除标准导致针对肿瘤治疗诱发的高血压缺乏足够样本量的随机对照研究。基于这一现状，临床医师在处理此类高血压时，必须综合参考现有普通高血压指南、有限的肿瘤患者特异性研究证据以及个体化诊疗经验，进行谨慎的临床决策。这种多维度评估方法虽然存在一定的不确定性，但在当前证据不足的情况下，仍是较为合理的实践策略。通过动态化调整治疗措施，协同实现抗肿瘤疗效与血压控制的平衡，最终提升患者生存质量并延长总体生存期。同时，在患者首次就诊时，医务工作者要重视对其进行VEGF抑制剂致高血压的风险及应对策略的教育，促使患者产生监测血压的意识。

2　VEGF抑制剂相关蛋白尿

2.1　VEGF抑制剂相关蛋白尿概述

VEGF靶向药物通过抑制信号转导通路发挥抗肿瘤作用，同时也会对肾功能产生不良影响。临床实践中观察到的肾脏损害主要表现为蛋白尿，通常无症状，且多数情况下可随治疗终止而逆转。值得注意的是，药物浓度梯度与肾小球滤过屏障的损伤程度存在剂量依赖性。这一现象提示临床需密切监测治疗期间的尿蛋白水平变化。VEGF可由内皮细胞和足细胞分泌。早期研究认为抗VEGF/VEGFR药物易损伤内皮细胞，而TKI则更易损伤足细胞[28,37-38]。但更多研究发现肾损伤的类型与抑制靶点间并非完全对应[39-40]。CTCAE定义了VEGF抑制剂相关蛋白

尿的分级标准：24小时尿蛋白小于1.0 g为1级，1.0~3.5 g为2级，≥3.5 g为3级。常见VEGF抑制剂的蛋白尿发生率见表4。

表 4 常见VEGF抑制剂的蛋白尿发生率

Table 4 Incidence of proteinuria during treatment with common VEGF inhibitors

Drugs	Classification	Incidence of proteinuria (all levels/level 3 and above) (%)
Bevacizumab[41-42]	Monoclonal antibodies	28–31/6–8
Ramucirumab[43-44]	Monoclonal antibodies	21–24/3–4
Sorafenib[45]	Multitargeted TKI	12/2
Anlotinib[46]	Multitargeted TKI	19–21/2–3
Aflibercept[47]	Recombinant protein	20/4

2.2 VEGF抑制剂相关蛋白尿发生机制

VEGF在肾小球滤过屏障的形成及维持过程中发挥关键性调控作用。VEGF抑制剂诱导蛋白尿发生的核心在于对肾小球滤过屏障的破坏。肾小球滤过屏障主要分3层：内皮细胞、基底膜及内脏上皮细胞和足细胞的足突[48]。VEGF信号通路抑制导致肾小球内皮细胞功能障碍，使肾小球滤过通透性增大、重吸收减少，最终导致蛋白尿发生[49]。此外，内皮细胞损伤也可促进血栓性微血管病（Thrombotic microangiopathy, TMA）的形成，表现为微血管血栓、内皮细胞脱落和局部缺血。内皮细胞损伤导致其更新能力下降，因此VEGF抑制剂在治疗过程中不仅有引起血栓的风险，还会加剧患者的出血倾向。血栓性微血管病对肾脏的损伤主要通过作用于肾小球微血管系统，引发肾小球缺血性改变及间质血管异常。其病理特征表现为肾小球微血管内皮细胞出现水肿性改变，伴随间质区域黏膜性水肿等结构异常，最终诱发肾脏功能障碍并导致蛋白尿的发生。足细胞作为肾小球滤过屏障的关键组成部分，VEGF信号轴的干扰会直接导致足细胞足突融合、凋亡或脱落，破坏电荷选择性屏障，增加白蛋白等大分子的通透性。持续性高血压通过诱发肾小动脉和细小动脉的器质性改变，最终导致肾实质缺血性损伤，出现轻中度蛋白尿[50]。

2.3 VEGF抑制剂相关蛋白尿的干预策略

VEGF抑制剂诱发的蛋白尿目前没有标准的治疗方案。患者在进行VEGF抑制剂治疗前应进行基线尿蛋白检测，治疗期间应实施尿蛋白动态监测，并根据蛋白尿分级标准（CTCAE 5.0）制定个体化药物剂量调整方案。目前的标准管理为：若患者为2级蛋白尿，需立即进行24 h尿蛋白检测；若患者为3级蛋白尿，则停药[28]。临床实践中ACEI/ARB类药物被证实可有效缓解蛋白尿进展，但其作用机制及最佳应用策略仍需深入研究[51]。

西医治疗蛋白尿具有一定局限性且容易出现耐药性，结合中医药干预策略可有效发挥减毒增效作用。在中医学中并没有“蛋白尿”这一概念。VEGF抑制剂相关蛋白尿的核心病机可归纳为“肾络瘀阻”与“脾肾两虚”[52]。“肾络瘀阻”表现为肾小球内皮细胞损伤、微循环障碍及血栓形成，对应中医“瘀血阻络”“肾络失和”；“脾肾两虚”则与肾小球滤过屏障功能紊乱、蛋白流失相关，体现为“肾气亏虚”“脾虚湿困”。中医药干预需兼顾活血化瘀、补肾益气及利湿化浊等治法。补肺化瘀汤用于气血瘀滞型非小细胞肺癌患者，研究表明该方可改善“瘀毒”，降低尿蛋白排泄，保护肾功能[53]；联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究显示，扶正益气抗癌汤能减少蛋白尿发生率[54]；基础研究证实六味地黄丸可通过保护足细胞和肾小球内皮细胞减轻蛋白尿[55-56]；益坤饮能够修复损伤的内皮细胞，黄芪提取物可以治疗足细胞损伤，保护肾小球功能，复方苦参注射液能减少化疗引起的肾功能损伤[57-59]。

3 VEGF抑制剂相关手足皮肤反应

3.1 VEGF抑制剂相关手足皮肤反应概述

手足皮肤反应（Hand-foot skin reaction, HFSR）是血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（Vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors,VEGFR-TKIs）常见的剂量相关性不良反应，表现为手掌和足底的红斑、疼痛、角化过度和皲裂，严重的HFSR可导致药物剂量减少、中断甚至终止治疗，从而影响抗肿瘤作用。索拉非尼（Sorafenib）是VEGFR-TKIs的代表药物，是全球首个获批用于晚期肝癌的靶向药物[60]，目前已在多国获批作为晚期肝细胞癌、晚期肾细胞癌和转移性甲状腺癌的一线治疗药物[61]。据报道，VEGFR-TKIs相关HFSR发生率高达45.6%，Ⅲ级以上HFSR达16.9%[62]。

与传统细胞毒性抗肿瘤药物（如卡培他滨、蒽环类、紫杉烷类等）诱发的手足综合征（Hand-foot syndrome, HFS）不同，手足皮肤反应（HFSR）主要分布于手掌、足跖及肘部等承重区域，表现为局灶性水疱性皮损伴显著角化过度。相比之下，HFS则表现为手掌和足底对称性的弥漫性疼痛、红斑及肿胀，其皮肤的损伤不局限于特定受压点[63]。尽管

HFSR并不危及患者的生命，但其可严重影响患者的社会活动、心理健康，并降低患者生活质量。

对HFSR进行分级有助于优化其管理策略、强化治疗监测并改善随访流程，最终提升患者的治疗依从性。CTCAE5.0对HFSR的分级见表5。

表 5　手足皮肤反应分级标准(CTCAE 5.0)[21]

Table 5　Grading of hand-foot skin reactions (CTCAE v5.0)[21]

Grade	Symptoms
1	Painless mild skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis)
2	Painful skin changes, interfering with instrumental daily living activities
3	Severe skin changes with pain, affecting basic daily life activities

3.2　VEGF抑制剂相关手足皮肤反应的发生机制

HFSR的确切发病机制目前尚未阐明。目前HFSR的发病机制研究主要集中于TKIs，而其他靶向药物导致HFSR研究较少。手足皮肤反应是一个多因素、多环节的病理过程，涉及血管损伤、直接细胞毒性、炎性反应和氧化应激等多种机制，见图2。本文主要就索拉非尼引起手足皮肤反应的病理机制进行探讨。

血管内皮功能紊乱和微循环障碍是HFSR发生的初始环节，而索拉非尼对皮肤细胞的毒性作用加剧组织损伤，炎性反应和氧化应激形成恶性循环，推动病程进展。同时，药物代谢特性和个体遗传背景都会影响HFSR的易感性和临床表现。Luo等[64]研究揭示了索拉非尼诱导HFSR的新机制：血管内皮细胞在索拉非尼刺激下释放可溶性肝素结合表皮生长因子（s-HBEGF），激活角质形成细胞表皮生长因子受体（EGFR），促进c-Jun N末端激酶2（JNK2）磷酸化，进而稳定角质化关键诱导因子SIRT1，导致HFSR发生。也有文献认为HFSR发生机制的关键可能在于药物的多靶点作用特性。索拉非尼对血小板衍生生长因子受体（PDGFR）、VEGFR、干细胞因子受体（c-KIT）和Fms样酪氨酸激酶3（FLT-3）具有抑制作用，可能通过其介导的关键信号通路诱导HFSR的发生[8,65-67]。

3.3　VEGF抑制剂相关手足皮肤反应的干预策略

索拉非尼作为多种癌症治疗的一线药物，HFSR的发生会限制其使用剂量，从而影响药物的长期临床应用。因此，规范的HFSR防治策略可显著延长患者的治疗时间并改善生存结局[68-69]。在启用索拉非尼治疗前，需建立肿瘤科与皮肤科的多学科协作机制。皮肤科医师应对患者实施系统性皮肤评估，重点筛查肢端承重区（如掌跖部位）的既存角化病灶，必要时通过专业足病护理清除过度角化组织或胼胝体[70]。

西医干预索拉非尼所致HFSR的核心在于局部护理、药物干预及剂量调整。使用含尿素（10%~20%）的软膏或乳液进行皮肤保湿，以减少角质层增厚和皲裂；若出现炎性反应，可局部应用皮质类固醇药膏（如氢化可的松）或非甾体抗炎药（如塞来昔布）缓解疼痛；对于中重度病例，需暂停索拉非尼至症状缓解，并调整剂量或隔日给药，反复发作者需永久停药。此外，患者需穿软底鞋、棉袜，避免高温刺激及长时间站立，以减少机械摩擦。

中医药对于HFSR的治疗也发挥了重大作用。中医理论里，HFSR属“血痹”“痹症”范畴，病机为药毒损伤气血、脉络瘀阻，治则以活血化瘀、通络止痛为主[71]。可使用外治法，如用含尿素、维生素

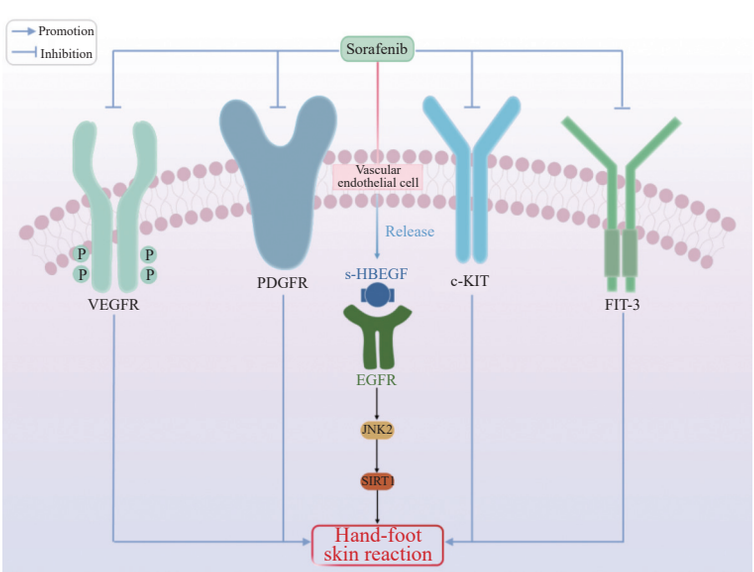


图 2　索拉非尼引起手足皮肤反应的病理机制

Figure 2　The pathogenesis of sorafenib-mediated hand-foot skin reactions

B6的软膏联用中药方药[72]（如牛黄解毒片粉混合尿素霜）外敷，或芦荟汁、金银花煎液浸泡患处，可消炎消肿。内服方剂如黄芪桂枝五物汤（黄芪、桂枝、白芍等）可益气温经，改善手足麻木；参地二仙汤（太子参、熟地黄、仙灵脾等）则通过健脾补肾减轻化疗药物毒性[73]。Meta分析表明，中医外治法在缓解疼痛和生活质量改善方面显著优于单纯西医治疗[74]。乳腺癌术后化疗联合槐耳颗粒的研究表明，治疗组HFSR发生率显著低于对照组（18.8% *vs*. 39.6%，P<0.05）[75]；临床观察显示血府逐瘀汤可改善手足红肿疼痛症状，总有效率为83.3%，其机制可能与抑制局部炎性反应相关[76]；外用黄连解毒汤湿敷，通过直接作用于皮肤病变部位，能缓解疼痛和促进皮损愈合，患者耐受性良好[77]。

4 VEGF抑制剂相关骨髓抑制

4.1 VEGF抑制剂相关骨髓抑制概述

靶向VEGF的多种激酶抑制剂类药物通常被认为可能引发骨髓抑制，而针对VEGF的单克隆抗体则较少引发此类不良反应[78]。骨髓抑制主要表现为中性粒细胞减少伴发热、血小板减少和贫血，80%以上的化疗药物会导致骨髓抑制[79]。严重的骨髓抑制可显著降低患者对抗肿瘤治疗的耐受性及敏感性。

根据世界卫生组织（WHO）抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准，骨髓抑制的分级见表6。轻度骨髓抑制时，患者可能无明显临床表现，也有部分患者会感觉“乏力”“困倦”，此时是治疗的最佳时机[80]。重度骨髓抑制若不及时发现及纠正，可能会出现发烧、咽痛、咳嗽、腹泻、尿频、尿痛等感染表现，白细胞、中性粒细胞降低，逐渐出现心慌、气短、面色苍白等情况，可能提示血红蛋白下降；化疗后出现皮肤的“青紫”、牙龈出血、鼻出血、咳血、呕血、血便，可能提示血小板下降。由于重度骨髓抑制导致免疫力极低、凝血功能障碍等并发症，可能出现重度感染症状、重要脏器出血等致命并发症[81]。

4.2 VEGF抑制剂相关骨髓抑制的发生机制

骨髓抑制的发生机制与药物本身的抗肿瘤作用机制密切相关。在骨髓中，VEGF是维持骨髓微环境稳态的关键因子，VEGF抑制会导致骨髓微环境破坏、造血因子分泌受抑，化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时，会抑制骨髓中的造血干细胞生成，导致外周血细胞（如白细胞、红细胞、血小板等）数量减少，加剧对骨髓细胞的损伤，最终导致骨髓抑制[82]。有些VEGF抑制剂通过抑制VEGF通路，诱导骨髓窦状隙内皮细胞凋亡，使微血管密度下降，同时PIGF抑制导致骨髓间充质干细胞分泌关键造血因子（如干细胞因子SCF和趋化因子C-X-C动态蛋白12CXCL12）减少，共同影响造血干细胞龛的结构完整性[82]。血管通透性增加引发骨髓水肿进一步压迫造血空间，限制正常造血功能。这些改变导致促红细胞生成素（EPO）生成减少，粒细胞集落刺激因子（G-CSF）降低，导致中性粒细胞减少以及血小板生成障碍。这种通过破坏血管—造血耦联的作用，可能引起造血稳态失衡（如CXCL12分泌紊乱），最终导致全身造血功能障碍[83]。高剂量的相关VEGF抑制剂对VEGF/PIGF信号的阻断会显著加重上述病理过程。此外，血小板减少诱发的出血倾向会加重内皮损伤，粒细胞缺乏会加重血管炎性反应[82,84-85]。VEGF抑制剂相关骨髓抑制的病理机制见图3。

4.3 VEGF抑制剂相关骨髓抑制的干预策略

西医治疗骨髓抑制主要采用支持性措施。针对中性粒细胞减少，根据是否预防性使用G-CSF，分别采取不同策略[80]。一级预防适用于预期出现严重粒细胞减少的患者，通常在首次化疗后24小时内使用G-CSF；二级预防则适用于既往未接受预防性治疗但曾发生发热性中性粒细胞减少（FN）或剂量限制性中性粒细胞减少的患者，下次化疗后应预防性给予[79, 86]。需注意，同步放化疗患者不建议预防性使用G-CSF，且粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）不用于FN的预防。治疗性使用G-CSF时，若已进行预防性治疗，应继续用药直至中性粒细胞恢复；若未预防性使用且存在感染风险，则应

表 6 骨髓抑制的分级

Table 6 Grading of myelosuppression

Grade	Hemoglobin (g/L)	Leukocytes ($\times10^9$/L)	Granulocytes ($\times10^9$/L)	Platelets ($\times10^9$/L)	Bleeding manifestations
0	≥110	≥4.0	≥2.0	≥100	None
1	109–95	3.9–3.0	1.9–1.5	99–75	Minor bleeding
2	94–80	2.9–2.0	1.4–1.0	74–50	Moderate bleeding (no transfusion required)
3	79–65	1.9–1.0	0.9–0.5	49–25	Severe bleeding (transfusion indicated)
4	<65	<1.0	<0.5	<25	Life-threatening bleeding

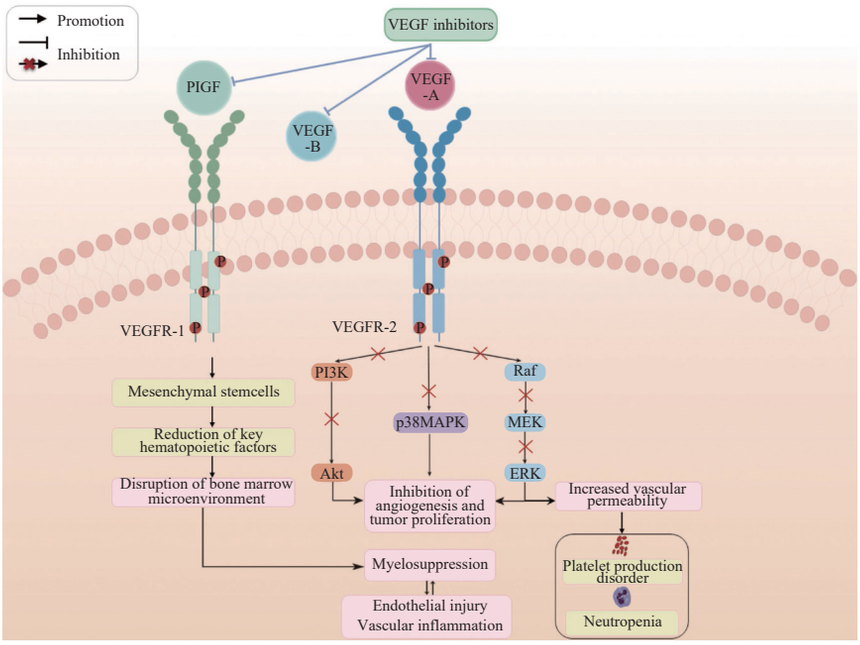


图 3　VEGF抑制剂相关骨髓抑制的病理机制

Figure 3　Pathogenic mechanisms of VEGF inhibitor-induced myelosuppression

在化疗后24至72小时给予治疗性剂量。对于血小板减少，常使用促血小板生成药物如血小板生成素（TPO）或白细胞介素–11（IL-11），或输注血小板[87]。贫血则主要通过补充造血原料（如铁剂、叶酸、维生素B_{12}）或使用促红细胞生成素（EPO）治疗。EPO适用于血红蛋白≤ 100 g/L的患者，但血红蛋白< 80 g/L时应暂停化疗[88]。同时需监测铁代谢指标，必要时输血，尤其在出现心衰、呼吸困难等紧急症状时。

中医认为骨髓抑制属“虚劳”范畴，病机为脾肾亏虚、气血不足，治疗以采用补益气血、健脾补肾为主的中药[79]。针刺、艾灸、穴位敷贴等多种中医外治法也被用于辅助治疗。临床研究表明益气扶正抗癌汤可提升化疗患者外周血白细胞和血小板计数，降低骨髓抑制程度（P<0.05）[54]；康莱特注射液能改善患者骨髓功能，减轻骨髓抑制[89]；槐耳颗粒能提高患者机体免疫力，降低患者骨髓抑制发生率[75]。

5　结语与展望

VEGF抑制剂通过阻断肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用，但其靶向毒性（高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、骨髓抑制）显著影响患者治疗依从性和生存质量。目前VEGF抑制剂在抗肿瘤过程中的不良反应发生机制尚未完全得到阐明，有待临床进一步研究，可能与VEGF通路抑制导致血管内皮功能紊乱（如NO合成减少引发高血压）、肾小球滤过屏障受损（如破坏足细胞功能，使白蛋白等大分子的通透性增加，引发蛋白尿）、表皮细胞增殖失衡（如角质层过度角化导致手足皮肤反应）及造血功能障碍（如VEGF抑制与化疗药物细胞毒性联合作用诱发骨髓抑制）等有关。近年来，中医药凭借多靶点整合特性在缓解此类药物不良反应方面展现出独特优势，能够有效预防和缓解VEGF抑制剂在抗肿瘤治疗中引起的各种不良反应。

然而，当前研究仍面临挑战。一方面，关于VEGF抑制剂在抗肿瘤过程中的不良反应产生机制需进一步研究，其不良反应的精准预测模型尚未完善，需结合分子标志物（如 VEGFR 基因型）与中医辨证建立个体化评估体系。另一方面，中西医结合的干预治疗存在不足之处，需要更高质量的临床研究进一步验证中医药应用于上述不良反应的疗效，并阐明具体作用机制，为中西医结合治疗肿瘤提供更可靠的循证医学证据。中西医联合的剂量优化与作用靶点解析不足，例如中药对VEGF/MEK/ERK通路的潜在调节机制需深入挖掘；缺乏多中心、大样本、高质量随机对照试验验证中西医结合方案的普遍适用性。未来研究应聚焦于“精准机制—精准干预”的转化医学研究，整合系统生物学与网络药理学技术，构建中西医协同的毒性管理标准化方案，深入探索药效物质基础和作用靶点，为抗血管生成药物的安全应用提供更具循证医学价值的解决方案。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Ribatti D. Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor[J]. Oncol Lett, 2022, 24(4): 369.

[2] 王正业, 刘万林, 赵振群. 血管内皮生长因子A靶向调控血管化

治疗激素性股骨头坏死的机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 30(3): 671-679. [Wang ZY, Liu WL, Zhao ZQ. Mechanism by which vascular endothelial growth factor A targets regulation of angiogenesis in the treatment of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu, 2025, 30(3): 671-679.]

[3] Muratori L, Gnavi S, Fregnan F, *et al*. Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Family Member Expression After Peripheral Nerve Regeneration and Denervation[J]. Anat Rec (Hoboken), 2018, 301(10): 1646-1656.

[4] Kurtagic E, Rich CB, Buczek-Thomas JA, *et al*. Neutrophil Elastase-Generated Fragment of Vascular Endothelial Growth Factor-A Stimulates Macrophage and Endothelial Progenitor Cell Migration[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145115.

[5] 邱鲁鹏, 孙卓雅, 赵晓, 等. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床应用进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(12): 1288-1292, 1297. [Qiu LP, Sun ZY, Zhao X, *et al*. Research advances in mechanism and clinical application of anti-angiogenesis therapy combined with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. Jiefangjun Yi Xue Yuan Xue Bao, 2022, 43(12): 1288-1292, 1297.]

[6] 王俊, 严颐丹, 汤浩, 等. 抗肿瘤血管生成类药物致蛋白尿的机制及临床诊治[J]. 世界临床药物, 2023, 44(4): 375-378. [Wang J, Yan YD, Tang H, *et al*. Mechanism and treatment of proteinuria induced by anti-tumor angiogenesis drugs[J]. Shi Jie Lin Chuang Yao Wu, 2023, 44(4): 375-378.]

[7] 李俊萍, 路支超, 张桂芝, 等. 贝伐珠单抗联合放疗治疗老年脑转移瘤的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19): 4646-4649. [Li JP, Lu ZC, Zhang GZ, *et al*. The efficacy and safety of bevacizumab combined with radiotherapy in the treatment of elderly brain metastases[J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi, 2023, 43(19): 4646-4649.]

[8] Massey PR, Okman JS, Wilkerson J, *et al*. Tyrosine kinase inhibitors directed against the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) have distinct cutaneous toxicity profiles: a meta-analysis and review of the literature[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(6): 1827-1835.

[9] 钱茜茜, 李国志, 田浤, 等. 基于肿瘤抗原PBK的融合蛋白疫苗的设计制备及抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 657-665. [Qian QQ, Li GZ, Tian H, *et al*. Design, preparation, and antitumor activity of fusion protein vaccine based on tumor antigen PBK[J]. Zhongguo Yao Ke Da Xue Xue Bao, 2024, 55(5): 657-665.]

[10] 张丽丽. 艾拉莫德联合重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗类风湿关节炎的效果及对疾病活动度、炎症因子的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(3): 23-26. [Zhang LL. Effect of Iguratimod Combined with Recombinant Human Type Ⅱ Tumor Necrosis Factor Receptor-antibody Fusion Protein in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Influence on Disease Activity and Inflammatory Factors[J]. Zhongguo Yi Xue Chuang Xin, 2022, 19(3): 23-26.]

[11] Liu F, Hidru TH, Gao R, *et al*. Cancer patients with potential eligibility for vascular endothelial growth factor antagonists use have an increased risk for cardiovascular diseases comorbidities[J]. J Hypertens, 2020, 38(3): 426-433.

[12] Milan A, Puglisi E, Ferrari L, *et al*. Arterial hypertension and cancer[J]. Int J Cancer, 2014, 134(10): 2269-2277.

[13] Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, *et al*. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017.

[14] 马晓丽, 曹雷雨, 王晓, 等. 雷莫芦单抗治疗晚期非小细胞肺癌有效性及安全性的Meta分析[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(5): 515-521. [Ma XL, Cao LY, Wang X, *et al*. Efficacy and safety of ramucircumab in treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Meta analysis[J]. Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi, 2018, 25(5): 515-521.]

[15] 杨婷, 王国俊, 冯碧敏, 等. 雷莫芦单抗治疗胃或胃食管结合部腺癌疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国药房, 2016, 27(6): 789-792. [Yang T, Wang GJ, Feng BM, *et al*. Efficacy and Safety of Ramucirumab in the Treatment of Adenocarcinoma in Stomach or Gastroesophageal Junction: A Meta-analysis[J]. Zhongguo Yao Fang, 2016, 27(6): 789-792.]

[16] Deng Z, Xiao S, He YY, *et al*. Sorafenib-induced cardiovascular toxicity: A cause for concern[J]. Chem Biol Interact, 2025, 410: 111388.

[17] Shen G, Zheng F, Ren D, *et al*. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 120.

[18] 王政, 邹建军, 李哲, 等. 结直肠癌的靶向治疗药物研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(24): 2077-2081. [Wang Z, Zou JJ, Li Z, *et al*. Targeted Drugs in Colorectal Cancer[J]. Zhongguo Yao Xue Za Zhi, 2016, 51(24): 2077-2081.]

[19] Dobbin SJH, Cameron AC, Petrie MC, *et al*. Toxicity of cancer therapy: what the cardiologist needs to know about angiogenesis inhibitors[J]. Heart, 2018, 104(24): 1995-2002.

[20] Rizzoni D, De Ciuceis C, Porteri E, *et al*. Use of Antihypertensive Drugs in Neoplastic Patients[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017, 24(2): 127-132.

[21] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, *et al*. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

[22] 李伯妍, 郭代红, 孔祥豪, 等. 972例抗肿瘤血管生成类药品不良反应自发报告分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1441-1443, 1450. [Li BY, Guo DH, Kong XH, *et al*. Analysis of 972 spontaneous reports of adverse drug reactions induced by angiogenesis inhibitors[J]. Zhongguo Lin Chuang Yao Li Xue Za Zhi, 2021, 37(11): 1441-1443, 1450.]

[23] Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A[J]. Biomolecules, 2021, 11(1): 128.

[24] 罗亚丹, 丁瑞雪, 鲍宇翔, 等. 基于网络药理学研究银丹心脑通软胶囊调控AKT抑制血管内膜增生的作用机制[J]. 遵义医科大学学报, 2024, 47(2): 127-134. [Luo YD, Ding RX, Bao YX, *et al*. Yindan xinnaotong capsule regulates AKT to inhibit neointimal hyperplasia: mechanism study based on network pharmacological analysis[J]. Zunyi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2024, 47(2): 127-134.]

[25] 康敏, 刘文辉, 黄榕彬, 等. 临床药师参与贝伐珠单抗导致3级蛋白尿的临床治疗实践[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1312-1315. [Kang M, Liu WH, Huang RB, *et al*. Clinical pharmacists participating in the treatment of grade-3 proteinuria induced by

bevacizumab[J]. Shi Yong Yao Wu Yu Lin Chuang, 2019, 22(12): 1312-1315.]

[26] 彭一, 张榕. 药物相关血栓性微血管病的发病机制与诊治[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 457-460. [Peng Y, Zhang R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of drug-induced thrombotic microangiopathy[J]. Zhongguo Shi Yong Nei Ke Za Zhi, 2023, 43(6): 457-460.]

[27] 易涵, 古再丽努尔·如则托合提, 姜明燕, 等. 贝伐珠单抗联合伊立替康与雷替曲塞治疗氟尿嘧啶耐药晚期结直肠癌的疗效和安全性[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 293-298. [Yi H, Ruzetuoheti G, Jiang MY, *et al*. Efficacy and safety of bevacizumab combination with irinotecan/raltitrexed in patients with fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer[J]. Yao Wu Ping Jia Yan Jiu, 2020, 43(2): 293-298.]

[28] Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(2): 187-200.

[29] Klepin HD, Garrett-Mayer E, Kaltenbaugh M, *et al*. Hypertension and use of bevacizumab among patients treated in community settings[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): e18279.

[30] 庞培杰, 殷鑫, 刘天宇, 等. 基于FAERS的贝伐珠单抗相关药品不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2024, 33(14): 109-113. [Pang PJ, Yin X, Liu TY, *et al*. Signal Mining of Bevacizumab-Related Adverse Drug Events Based on FAERS[J]. Zhongguo Yao Ye, 2024, 33(14): 109-113.]

[31] Plummer C, Michael A, Shaikh G, *et al*. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK[J]. Br J Cancer, 2019, 121(2): 109-116.

[32] 潘军伟, 潘铨, 罗晓风. 天麻钩藤饮治疗高血压调控线粒体蛋白通路的机制与疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(10): 41-44. [Pan WJ, Pan Q, Luo XF. Study on Mechanism and Effect of Tianma Gouteng Yin(天麻钩藤饮) in Treatment of Mitochondrial Protein Pathway Regulated by Hypertension[J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Kan, 2025, 43(10): 41-44.]

[33] 徐红艳, 张燕. 养阴祛瘀方辅助治疗对肺结核患者血清血管内皮生长因子、血清干扰素-γ水平及免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(1): 148-152. [Xu HY, Zhang Y. Effects of Yangyin Quyu Formula on Serum VEGF and IFN-γ Levels and Immune Function in Patients with Pulmonary Tuberculosis[J]. Shi Jie Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2023, 18(1): 148-152.]

[34] 曾树群, 周飞庭. 天麻钩藤饮加减治疗肝阳上亢型眩晕患者的临床效果[J]. 系统医学, 2025, 10(15): 183-185, 198. [Zeng SQ, Zhou FT. Clinical Effect Analysis of Modified Tianma Gouteng Drink in the Treatment of Patients with Liver Yang Hyperactivity Type Dizziness[J]. Xi Tong Yi Xue, 2025, 10(15): 183-185, 198.]

[35] 王一同, 马若凡, 武煜, 等. 华蟾素注射液腹腔灌注治疗结肠癌恶性腹水疗效的影响因素分析[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(3): 20-24. [Wang YT, Ma RF, Wu Y, *et al*. Analysis on influencing factors of Huachansu Injection intraperitoneal perfusion in treating colon cancer with malignant ascites[J]. Shanghai Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2022, 36(3): 20-24.]

[36] 汪紫阳, 田丁元, 郑攀, 等. 麝香酮通过促进VEGF表达介导的微血管生成改善冠状动脉微血管疾病[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(19): 2374-2384. [Wang ZY, Tian DY, Zheng P, *et al*. Muscone improves coronary microvascular disease by promoting VEGF-mediated microvascular angiogenesis[J]. Lu Jun Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2025, 47(19): 2374-2384.]

[37] Person F, Rinschen MM, Brix SR, *et al*. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy[J]. Mod Pathol, 2019, 32(5): 684-700.

[38] Gu X, Zhang S, Zhang T. Abnormal Crosstalk between Endothelial Cells and Podocytes Mediates Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-Induced Nephrotoxicity[J]. Cells, 2021, 10(4): 869.

[39] Shye M, Hanna RM, Patel SS, *et al*. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy[J]. Clin Kidney J, 2020, 13(6): 969-980.

[40] Gan G, Michel M, Max A, *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis after intravitreal vascular growth factor inhibitor injections: A case report and review of the literature[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(1): 401-409.

[41] Kanbayashi Y, Ishikawa T, Tabuchi Y, *et al*. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 2011.

[42] Nihei S, Asaka J, Yaegashi M, *et al*. Effect of blood pressure control on the risk of proteinuria during bevacizumab treatment in patients with colorectal cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. J Pharm Health Care Sci, 2024, 10(1): 51.

[43] Dote S, Shiwaku E, Kohno E, *et al*. Impact of prior bevacizumab therapy on the incidence of ramucirumab-induced proteinuria in colorectal cancer: a multi-institutional cohort study[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(8): 1054-1062.

[44] Kimura M, Usami E, Teramachi H, *et al*. Elucidation of optimal proteinuria management based on the risk of ramucirumab-induced proteinuria[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2): 45.

[45] Kato T, Kurasawa S, Takezawa K, *et al*. Efficacy and Safety of Anti-angiogenic Agents for Cancer Patients With Proteinuria or a History of Proteinuria: A Systematic Review[J]. Anticancer Res, 2024, 44(3): 889-894.

[46] 许凌玲, 周京旭, 杨婷, 等. 安罗替尼所致蛋白尿的发生率和总体风险的Meta分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(3): 200-205. [Xu LL, Zhou JX, Yang T, *et al*. Incidence and risk of proteinuria induced by anlotinib: a Meta-analysis[J]. Shi Yong Yao Wu Yu Lin Chuang, 2023, 26(3): 200-205.]

[47] Peng L, Zhao Q, Ye X, *et al*. Incidence and risk of proteinuria with aflibercept in cancer patients: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111839.

[48] Cosmai L, Gallieni M, Liguigli W, *et al*. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFRs)[J]. J Nephrol, 2017, 30(2): 171-180.

[49] Pfister F, Amann K, Daniel C, *et al*. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. Histopathology, 2018, 73(6): 990-1001.

[50] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4): 307-317. [Member of the Chinese Expert Consensus Group on the Diagnosis and Treatment of Hypertensive Nephropathy. Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hypertensive Nephropathy[J]. Zhonghua Gao Xue Ya Za Zhi, 2022,

30(4): 307-317.]

[51] 任越, 吴志超. 基于“脾肾同治”理论辨治肾性蛋白尿[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(10): 125-129. [Ren Y, Wu ZC. Experience in Differential Treatment of Renal Proteinuria Based on the Theory of "Simultaneous Treatment of Spleen and Kidney"[J]. Ya Tai Chuan Tong Yi Yao, 2025, 21(10): 125-129.]

[52] 熊燕, 杜诗晨, 杨松梅, 等. 基于“阴阳之要, 阳密乃固”理论探析蛋白尿病机及治疗[J]. 中医学, 2025, 14(1): 261-267. [Xiong Y, Du SC, Yang SM, *et al*. Based on the theory of "Yin and Yang are essential, and Yang Density is solid", to discusses the pathogenesis and treatment of proteinuria in Traditional Chinese Medicine[J]. Zhong Yi Xue, 2025, 14(1): 261-267.]

[53] 王芳, 杨兴嫒, 孙琮, 等. 气血瘀滞型非小细胞肺癌患者“瘀毒”病机临床特征及补肺化瘀汤辅助治疗干预机制[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(1): 68-77. [Wang F, Yang XY, Sun C, *et al*. Clinical Characteristics of Stasis-Toxin Pathogenesis in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer of Blood Stasis and Qi Stagnation Syndrome and the Interventional Mechanism of Adjuvant Therapy with Bufei Huayu Decoction[J]. Guangzhou Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2024, 41(1): 68-77.]

[54] 赵艳莉, 吴召利, 千维娜, 等. 扶正益气抗癌汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌对患者血清MMP-9、VEGF、T细胞亚群水平影响分析[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(6): 68-71. [Zhao YL, Wu ZL, Qian WN, *et al*. Analysis of the Effects of Fuzheng Yiqi Decoction Combined with Chemotherapy on Serum Levels of MMP-9, VEGF and T cell Subsets in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer[J]. Xian Dai Zhong Yao Yan Jiu Yu Shi Jian, 2017, 31(6): 68-71.]

[55] 王丽娜, 刘书伟. 四君子汤合六味地黄丸加减辅治早期糖尿病肾病气阴两虚型疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2025, 41(6): 1229-1232. [Wang LN, Liu SW. Observation on the Therapeutic Effect of Sijunzi Decoction Combined with modified Liuwei Dihuang Pills in the Treatment of Early Diabetic Nephropathy with Qi and Yin Deficiency Type[J]. Shi Yong Zhong Yi Yao Za Zhi, 2025, 41(6): 1229-1232.]

[56] 王萌萌, 方健, 栾相佳, 等. 基于“肠-肾轴”的泽泻致肾损伤及在六味地黄丸配伍中的肾脏保护机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(1): 121-127, 268-271. [Wang MM, Fang J, Luan XJ, *et al*. To explore the renal damage caused by Alisma orientalis and its renal protective mechanism in the combination of Liuwei Dihuang Pills from the perspective of "gut-kidney axis"[J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Kan, 2026, 44(1): 121-127, 268-271.]

[57] 赵欣妍, 李丽萍, 詹群, 等. 益坤饮通过ERα-SDF-1/CXCR4轴活化内皮祖细胞修复受损的血管内皮细胞[J]. 中药药理与临床, 2026, 42(1): 27-36. [Zhao XY, Li LP, Zhan Q, *et al*. Yikunyin Activated Endoth elial Progenitor Cells via ERα-SDF-1/CXCR4 Axis to Repair Injured Vascular Endothelial Cells[J]. Zhong Yao Yao Li Yu Lin Chuang, 2026, 42(1): 27-36.]

[58] 方芦炜, 马红珍, 丁越越, 等. 黄芪提取物介导VEGF/PI3K/AKT信号通路减缓高糖足细胞损伤的机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2025, 35(6): 514-518, 528. [Fang LW, Ma HZ, Ding YY, *et al*. Mechanism of Astragalus extract in alleviating high glucose-induced podocyte injury via the VEGF/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Zhejiang Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2025, 35(6): 514-518, 528.]

[59] 黄伟, 王健键, 黄英, 等. 复方苦参注射液联合化疗及贝伐珠单抗对卵巢癌患者近期疗效的影响[J]. 天津医药, 2026, 54(1): 88-92. [Huang W, Wang JJ, Huang Y, *et al*. The effect of compound Kushen Injection combined with chemotherapy and bevacizumab onshort-term efficacy of patients with ovarian cancer[J]. Tianjin Yi Yao, 2026, 54(1): 88-92.]

[60] 姚欣, 杨建军. 索拉非尼在原发性肝癌治疗中的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2241-2245. [Yao X, Yang JJ. Sorafenib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. Lin Chuang Yi Xue Jin Zhan, 2020, 10(10): 2241-2245.]

[61] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, *et al*. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 77: 20-28.

[62] Li J, Gu J. Hand-foot skin reaction with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 119: 50-58.

[63] Ding J, Farah MH, Nayfeh T, *et al*. Targeted Therapy- and Chemotherapy-Associated Skin Toxicities: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Oncol Nurs Forum, 2020, 47(5): e149-e160.

[64] Luo P, Yan H, Chen X, *et al*. s-HBEGF/SIRT1 circuit-dictated crosstalk between vascular endothelial cells and keratinocytes mediates sorafenib-induced hand-foot skin reaction that can be reversed by nicotinamide[J]. Cell Res, 2020, 30(9): 779-793.

[65] Zhang L, Zhou Q, Ma L, *et al*. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib[J]. Clin Exp Dermatol, 2011, 36(4): 344-350.

[66] Gomez P, Lacouture ME. Clinical presentation and management of hand-foot skin reaction associated with sorafenib in combination with cytotoxic chemotherapy: experience in breast cancer[J]. Oncologist, 2011, 16(11): 1508-1519.

[67] McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, *et al*. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management[J]. Ann Oncol, 2015, 26(10): 2017-2026.

[68] Tovoli F, Ielasi L, Casadei-Gardini A, *et al*. Management of adverse events with tailored sorafenib dosing prolongs survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1175-1183.

[69] Ochi M, Kamoshida T, Araki M, *et al*. Prolonged survival in patients with hand-foot skin reaction secondary to cooperative sorafenib treatment[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(32): 5424-5437.

[70] Ai L, Xu Z, Yang B, *et al*. Sorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, mechanism, prevention, and management[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(12): 1121-1127.

[71] 张梦凡, 卢雯平, 崔永佳, 等. 手足皮肤不良反应的中医辨治思路探析[J]. 吉林中医药, 2024, 44(11): 1279-1283. [Zhang MF, Lu WP, Cui YJ, *et al*. Syndrome differentiation and treatment of hand-foot skin reaction in traditional Chinese medicine[J]. Jilin Zhong Yi Yao, 2024, 44(11): 1279-1283.]

[72] 赵德华, 楚明明, 陈静, 等. 维生素B6用于预防卡培他滨所致手足综合征的Meta分析与GRADE评价[J]. 实用药物与临床,

2018, 21(10): 1132-1136. [Zhao DH, Chu MM, Chen J, *et al*. Meta-analysis and GRADE profile of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome caused by capecitabine[J]. Shi Yong Yao Wu Yu Lin Chuang, 2018, 21(10): 1132-1136.]

[73] 张华清, 王正浩, 吕玉娥. 施今墨对药组方治疗成人斯蒂尔病验案1例[J]. 中医临床研究, 2022, 14(17): 116-117. [Zhang HQ, Wang ZH, Lyu YE. Treating one case of adult Steele's disease with SHI Jinmo's medicine-pair prescription[J]. Zhong Yi Lin Chuang Yan Jiu, 2022, 14(17): 116-117.]

[74] 毛一鸣, 郝利平, 郭慧君, 等. 中医外治法治疗抗血管生成药物相关手足皮肤反应研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(1): 132-133. [Mao YM, Hao LP, Guo HJ, *et al*. Research Progress on the Treatment of hand-foot Skin Reactions Related to Anti-angiogenic Drugs with External Therapies in Traditional Chinese Medicine[J]. Shi Yong Zhong Yi Yao Za Zhi, 2020, 36(1): 132-133.]

[75] 王伟, 史立波, 张曼丽, 等. 乳腺癌术后化疗联合槐耳颗粒的疗效及对部分标志因子的影响[J]. 西部医学, 2019, 31(1): 113-117. [Wang W, Shi LB, Zhang ML, *et al*. Effect of postoperative chemotherapy combined with Huaier granule on breast cancer and its effect on some markers[J]. Xi Bu Yi Xue, 2019, 31(1): 113-117.]

[76] 刘宥辰, 林柳青, 章秀冰, 等. 血府逐瘀汤降低不同抗栓药物诱导的出血风险[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(21): 2283-2289. [Liu YC, Lin LQ, Zhang XB, *et al*. Xuefu Zhuyu decoction decreases the risk of bleeding induced by different antithrombotic drugs[J]. Zhongguo Xin Yao Za Zhi, 2024, 33(21): 2283-2289.]

[77] 李红晓, 杨波, 马从乾. 负压封闭引流联合黄连解毒汤灌洗治疗湿热毒盛证糖尿病足的疗效分析[J]. 实用医院临床杂志, 2025, 22(4): 153-158. [Li HX, Yang B, Ma CQ. Analysis of the therapeutic effect of negative pressure sealing drainage combined with Huang-lian-jie-du decoction irrigation in the treatment of diabetic foot with damp-heat toxicity syndrome[J]. Shi Yong Yi Yuan Lin Chuang Za Zhi, 2025, 22(4): 153-158.]

[78] Martínez-Zamudio RI, Robinson L, Roux PF, *et al*. SnapShot: Cellular Senescence Pathways[J]. Cell, 2017, 170(4): 816-816. e1.

[79] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11): 1020-1027. [Expert Committee of Integrated Chinese and Western Medicine, CSCO. Expert consensus on the diagnosis and treatment of integrated Chinese and Western medicine for myelosuppression caused by antitumor drugs[J]. Lin Chuang Zhong Liu Xue Za Zhi, 2021, 26(11): 1020-1027.]

[80] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 肿瘤治疗相关骨髓抑制院外管理专家共识(2025版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(11): 793-804. [Clinical Chemotherapy Committee for Tumors, China Anti-Cancer Association. Expert Consensus on Out-of-hospital Management of Myelosuppression Related to Tumor Treatment[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2025, 105(11): 793-804.]

[81] 中华医学会肿瘤学分会肿瘤支持康复治疗学组. 中国癌症相关性疲乏临床实践诊疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(9): 852-872. [Tumor Supportive Rehabilitation Therapy Group, Oncology Branch, Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for cancer-related fatigue in China (2021 edition)[J]. Zhongguo Ai Zheng Za Zhi, 2021, 31(9): 852-872.]

[82] 邓健威, 罗庆任, 朱会文, 等. 骨髓增殖性肿瘤WT1、BCR-ABL基因与IL-6、VEGF、PC、PS的相关性分析[J]. 重庆医学, 2025, 54(6): 1319-1322. [Deng JW, Luo QR, Zhu HW, *et al*. Correlation analysis of WT1, BCR-ABL genes with IL-6, VEGF, PC and PS in myeloproliferative neoplasms[J]. Chongqing Yi Xue, 2025, 54(6): 1319-1322.]

[83] Romero D. Gastrointestinal cancer: Establishing a family tree[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(9): 524-525.

[84] 范晓慧, 焦国书, 牛媛, 等. 贝伐珠单抗致严重血小板减少伴静脉血栓形成1例[J]. 中国临床药学杂志, 2025, 34(4): 312-314. [Fan XH, Jiao GS, Niu Y, *et al*. A case report of severe thrombocytopenia with venous thrombosis caused by bevacizumab[J]. Zhongguo Lin Chuang Yao Xue Za Zhi, 2025, 34(4): 312-314.]

[85] 李翔宇, 张海波, 杨芳宇, 等. 经导管主动脉瓣置换术后血小板变化特点及影响因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2024, 31(6): 832-837. [Li XY, Zhang HB, Yang FY, *et al*. Analysis of the characteristics of platelet changes and influencing factors after transcatheter aortic valve implantation[J]. Zhongguo Xiong Xin Xue Guan Wai Ke Lin Chuang Za Zhi, 2024, 31(6): 832-837.]

[86] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(7): 575-583. [Chinese Society of Clinical Oncology, China Anti-Cancer Association; Chinese Society of Supportive Oncology, China Anti-Cancer Association. Consensus on clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2023 edition)[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2023, 45(7): 575-583.]

[87] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(7): 535-542. [Thrombosis and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the clinical application of recombinant human thrombopoiein and thrombopoiein receptor agonist (2023)[J] Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2023, 44(7): 535-542.]

[88] 杜俊, 张凤奎. 血小板生成素受体激动剂改善重型再生障碍性贫血疗效的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(9): 813-816. [Du J, Zhang FK. Advances on thrombopoietin receptor agonist in severe aplastic anemia[J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2017, 38(9): 813-816.]

[89] 刘新阳, 史英, 晁旭, 等. 康莱特注射液治疗原发性肝癌的临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(7): 851-855, 860. [Liu XY, Shi Y, Chao X, *et al*. Meta-Analysis on Clinical Efficacy and Safety of Kanglaite Injection on Primary Liver Cancer[J]. Zhongguo Yi Yuan Yong Yao Ping Jia Yu Fen Xi, 2025, 25(7): 851-855, 860.]

[**编辑**：邱颖慧；**校对**：安凤]

作者贡献：

刘　璐：文献收集，论文撰写

孙婉婷：文献收集

姚舒宁、陈珍雨：论文校对，数据核实

王跃飞、杨静：论文修改