

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002146

# 芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂预防 mFOLFOX6 方案化疗所致神经毒性的随机、对照临床观察

叶 磊, 陈 文

(福建医科大学附属第二医院中西医结合肿瘤科, 泉州 362000)

**【摘要】目的:**旨在观察芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂预防结直肠癌患者术后使用 mFOLFOX6 方案化疗所引起的神经毒性的有效性及安全性,从而为中西医结合方法防治化疗所致周围神经毒性提供临床依据。**方法:**将符合纳入标准的 180 例接受 mFOLFOX6 方案化疗的结直肠癌患者随机分为治疗组 1(芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂+化疗)、治疗组 2(神经节苷脂+化疗)、对照组(单纯化疗),每组各 60 例。各组均以 14 d 为 1 个疗程,共治疗 12 个疗程。观察并分析各组治疗前后奥沙利铂神经毒性的发生情况、肌电图变化及不良反应。**结果:**治疗组 1、治疗组 2、对照组周围神经毒性发生率有显著差异( $\chi^2=21.899, P=0.000$ )。3 个组的外周神经毒性出现时间分别为( $129.920 \pm 4.615$ )、( $104.680 \pm 3.912$ )和( $49.190 \pm 3.699$ ) d,差异均有统计学意义( $F=4\ 422.520, P=0.000$ )。3 个组的腓总神经的感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SNCV)分别为( $52.74 \pm 4.01$ )、( $45.55 \pm 4.21$ )和( $35.79 \pm 7.67$ ) m/s;运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MNCV)分别为( $48.98 \pm 3.95$ )、( $44.69 \pm 4.18$ )和( $37.89 \pm 6.65$ ) m/s,差异均有统计学意义( $F=135.472, P=0.000; F=70.334, P=0.000$ )。3 个组的主要不良反应发生率均相似,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂可明显减少 mFOLFOX6 方案化疗所致神经毒性的发生率,且不增加治疗相关性不良反应,有望成为治疗化疗药物奥沙利铂所致神经毒性的优效、无毒方法,在临床可以进一步推广应用。

**【关键词】**奥沙利铂;外周神经毒性;芪藤通痹熏洗液;神经节苷脂

**【中图分类号】**R730.52

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2018-09-25

## Clinical effect of Qiteng Tongbi fumigant combined with ganglioside in preventing neurotoxicity caused by mFOLFOX6 chemotherapy: A randomized controlled study

Ye Lei, Chen Wen

(The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University combined with the Oncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical effect and safety of Qiteng Tongbi fumigant combined with ganglioside in preventing neurotoxicity caused by mFOLFOX6 chemotherapy in colorectal cancer patients, and to provide clinical evidence for integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in the treatment of peripheral neurotoxicity caused by chemotherapy. **Methods:** A total of 180 colorectal cancer patients who met the inclusion criteria and received mFOLFOX6 chemotherapy were randomly divided into treatment group 1 (Qiteng Tongbi fumigant combined with ganglioside+chemotherapy), treatment group 2 (ganglioside+chemotherapy), and control group (chemotherapy alone), with 60 patients in each group. Each course of treatment was 14 days, and all patients were treated for 12 courses. The three groups were evaluated and compared in terms of the incidence rate of peripheral neurotoxicity caused by oxaliplatin, electromyography (EMG) changes, and adverse reactions after treatment. **Results:** There was a significant difference in the incidence rate of peripheral neurotoxicity between the treatment group 1, the treatment group 2, and the control group ( $\chi^2=21.899, P=0.000$ ). The time to peripheral neurotoxicity in the three groups was ( $129.920 \pm 4.615$ ), ( $104.680 \pm 3.912$ ), and ( $49.190 \pm 3.699$ ) d, respectively, and there was a significant difference between the three groups ( $F=4\ 422.520, P=0.000$ ). There were significant differences between the three groups in

作者介绍: 叶 磊, Email: 67290052@qq.com,

研究方向: 胃肠道恶性肿瘤的中西医结合诊治。

通信作者: 陈 文, Email: amo1996@163.com。

基金项目: 福建省卫生计生委中医药科研资助项目(编号: 2017FJZY LC405)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190510.1528.056.html>  
(2019-05-13)

sensory nerve conduction velocity(SNCV) and motor nerve conduction velocity(MNCV) of the common peroneal nerve[SNCV:( $52.74 \pm 4.01$ ) m/s vs. ( $45.55 \pm 4.21$ ) m/s vs. ( $35.79 \pm 7.67$ ) m/s,  $F=135.472$ ,  $P=0.000$ ; MNCV:( $48.98 \pm 3.95$ ) m/s vs. ( $44.69 \pm 4.18$ ) m/s vs. ( $37.89 \pm 6.65$ ) m/s,  $F=70.334$ ,  $P=0.000$ ]. There were no significant differences in the incidence rates of major adverse reactions between the three groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Qiteng Tongbi fumigant combined with ganglioside can significantly reduce the incidence rate of peripheral neurotoxicity caused by mFOLFOX6 chemotherapy and does not increase treatment-related adverse reactions. It is expected to become a superior and non-toxic treatment method for neurotoxicity caused by the chemotherapy drug oxaliplatin and holds promise for clinical application.

**[Key words]** oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; Qiteng Tongbi fumigant; ganglioside

奥沙利铂作为结直肠癌患者治疗最为常用的药物之一,神经毒性是其最常见的剂量限制性毒性。据报道,70%~90%使用奥沙利铂的患者曾出现过不同程度的神经毒性,发生率为12%~18%<sup>[1-2]</sup>。其神经毒性主要为慢性累积性毒性,可引起长达数月甚至1年的手足麻木,并引起不同程度的神经系统的功能障碍,常常是患者停止化疗的主要原因<sup>[3]</sup>。

目前,临床上常用的预防药物主要有B族维生素、钙镁合剂等,但疗效均不理想,最有效的方法就是暂停使用奥沙利铂<sup>[3-4]</sup>。关于神经节苷脂(gangliosides)对奥沙利铂神经毒性的防治,国内文献已有报道,均显示有良好的疗效<sup>[5-7]</sup>,但这些研究样本量较少,可信度较低。基于目前研究现状,本研究充分发挥祖国医学中药外治的优势,化疗同期配合我科自拟方剂芪藤通痹熏洗液手足浴联合神经节苷脂,探讨两者预防奥沙利铂所致神经毒性的疗效以及两者联合应用有无协同作用,为中西医结合方法防治奥沙利铂所致周围神经毒性提供临床依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例选择

随访2015年8月至2018年4月福建医科大学附属第二医院中西医结合肿瘤科收治的结直肠癌术后病例。

1.1.1 入选标准 ①年龄18~75岁,男女均可。②细胞学或组织学确认的Ⅱ期(存在复发高危因素包括肿瘤分化3~4级,淋巴管/血管浸润,肠梗阻,检出淋巴结 $<12$ 个,T4N0M0,T3伴局部穿孔,接近切缘、切缘不确定或切缘阳性)或Ⅲ期结肠腺癌或者上段直肠腺癌患者,根治性手术切除2个月内,有辅助化疗适应证,预期可以完成mFOLFOX6方案化疗6个月。③入组前不存在任何级别的周围神经系统疾病。④既往未使用过任何其他可能引起神经毒性反应的化疗药物如奥沙利铂、顺铂、紫杉类药物、长春碱类药物等。⑤患有可以准确记录神经毒性的发生和严重程度的问卷调查。⑥主要脏器功能

基本正常,预计生存期 $\geq 3$ 个月,无化疗禁忌证。⑦具有完整的病史记录及随访资料。本研究遵循医院伦理委员会的伦理学标准,均获得患者的知情同意。⑧符合中医血痹证的临床表现,且辨证属气虚证、血虚证(参照《中药新药临床研究指导原则》中的有关标准)。

1.1.2 排除标准 ①结直肠癌患者根治术后,预计不能完成6个月辅助化疗。②结直肠癌患者根治术中予以局部化疗。③结直肠癌患者肝或肺转移切除术后化疗。④结直肠癌患者行姑息化疗。⑤结直肠癌患者化疗期间需要行辅助或姑息放疗。⑥已证实对神经节苷脂或者中药配方中某种成分过敏。⑦遗传性糖脂代谢异常(神经节苷脂累积病,如家族性黑蒙性痴呆、视网膜变性病)。⑧医生认为患者不适合接受神经节苷脂药物治疗。⑨既往有明确的神经或精神障碍史,包括癫痫或痴呆。⑩根据研究者的判断,有严重的危害患者安全或影响患者完成研究的伴随疾病。

1.1.3 出组标准 治疗过程中,患者肿瘤复发转移或死亡;患者要求退组;依从性差,不能按研究设计进行治疗或随访。

### 1.2 分组和治疗方法

1.2.1 分组 将180例符合入组标准的Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌术后患者采用随机数字表法分为3组:治疗组1(芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂+化疗)60例;治疗组2(神经节苷脂+化疗)60例;对照组(化疗+安慰剂)60例。2组患者在性别、年龄、分期、ECOG评分、肿瘤类型等资料分布均衡,结果有可比性( $P>0.05$ )。见表1。

1.2.2 治疗方法 ①建议所有参加研究的患者均进行静脉输液港置入或PICC插管,奥沙利铂由输液港或PICC管滴入,在输入奥沙利铂期间及24~48h内避免接触冷刺激物,以免诱发或加重毒性症状。②3个组所有患者均接受mFOLFOX6方案化疗(奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2 h d1+左亚叶酸钙200 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2 h d1+氟尿嘧啶400 mg/m<sup>2</sup>静脉推注 d1+氟尿嘧啶2 400 mg/m<sup>2</sup> civ46 h d1 每2周重复1次),共12个周期。③治疗组1和治疗组2均于化疗前1天开始至化疗第3天给予神经节苷脂静滴(单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液80 mg+5%葡萄糖注射液/0.9%氯化钠溶液注射液250 mL静滴滴注2 h d0~3),由于神经节苷脂目前并非预防和治疗化疗药物所致神经毒性的标准方法,故在治疗

表 1 3 个组恶性肿瘤患者临床特征比较 ( *n* )

| 项目       | 例数  | 治疗组 1 ( <i>n</i> =60 ) | 治疗组 2 ( <i>n</i> =60 ) | 对照组 ( <i>n</i> =60 ) | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|----------|-----|------------------------|------------------------|----------------------|------------|------------|
| 性别       |     |                        |                        |                      | 0.847      | 0.655      |
| 男        | 85  | 31                     | 28                     | 26                   |            |            |
| 女        | 95  | 29                     | 32                     | 34                   |            |            |
| 年龄 ( 岁 ) |     |                        |                        |                      | 0.585      | 0.746      |
| < 65     | 100 | 35                     | 34                     | 31                   |            |            |
| ≥ 65     | 80  | 25                     | 26                     | 29                   |            |            |
| ECOG 评分  |     |                        |                        |                      | 0.134      | 0.935      |
| 0        | 96  | 33                     | 31                     | 32                   |            |            |
| 1        | 84  | 27                     | 29                     | 28                   |            |            |
| 临床分期     |     |                        |                        |                      | 0.933      | 0.627      |
| Ⅱ 期      | 90  | 31                     | 32                     | 27                   |            |            |
| Ⅲ 期      | 90  | 29                     | 28                     | 33                   |            |            |
| 肿瘤类型     |     |                        |                        |                      | 2.010      | 0.366      |
| 结肠癌      | 110 | 41                     | 35                     | 34                   |            |            |
| 直肠癌      | 70  | 19                     | 25                     | 26                   |            |            |

前已与患者及其家属进行充分的沟通并获得知情同意。④治疗组 1 在给予化疗及神经节苷脂期间同步给予芪藤通痹熏洗手足浴(黄芪 60 g、桂枝 12 g、生姜 10 g、大枣 4 枚、鸡血藤 30 g、稀莪草 20 g、蜈蚣 2 条、独活 15 g、川乌 20 g、草乌 20 g、赤芍 15 g、苦参 15 g、紫草 15 g、桑枝 15 g、地龙 20 g、当归 30 g、川芎 15 g、桃仁 20 g、红花 15 g、甘草 6 g), 上药用水 3000 mL, 浸泡 10 min, 煎沸 30 min, 过滤倒入木桶中, 先熏蒸双足、双手, 待水温冷却到 40 ℃ 左右, 先泡双手, 后泡双足, 每次约 20 min, 2 次/d, 每程化疗第 1 天开始, 共 7 d。⑤化疗方案中所用奥沙利铂为辰欣药业股份有限公司生产, 国药准字 H20093945; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(商品名申捷)为齐鲁制药有限公司生产, 国药准字 H20051485。⑥建议辅助化疗开始时, 使用以上推荐的标准剂量的化疗方案, 若在后续的疗程中患者出现不良反应, 则根据相应的减量原则对化疗药物进行减量, 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液剂量无须调整。如果奥沙利铂因不良反应需永久停止, 则氟尿嘧啶/左亚叶酸钙可持续治疗至预定的疗程数, 试验治疗同时进行。若氟尿嘧啶/左亚叶酸钙因不良反应需永久停止, 则整个治疗终止, 包括试验治疗。

### 1.3 神经毒性评价

1.3.1 按照奥沙利铂神经毒性分级标准评定 奥沙利铂神经毒性分级见表 2<sup>[8]</sup>。

表 2 神经毒性分级标准

| 级别  | 临床表现                                            |
|-----|-------------------------------------------------|
| 0   | 无                                               |
| I   | 感觉异常 / 感觉障碍 <sup>a</sup> , 但不影响功能               |
| II  | 感觉异常 / 感觉障碍 <sup>a</sup> , 影响功能, 但不影响日常活动       |
| III | 感觉异常 / 感觉障碍 <sup>a</sup> , 伴有疼痛及功能性损害, 同时影响日常活动 |
| IV  | 持续性的感觉异常 / 感觉障碍导致功能丧失或威胁生命                      |

注: a, 可能由于受冷所致

1.3.2 神经毒性评价时间点 基线: 在首次化疗前 1~3 d 评价 1 次; 化疗中: 每程化疗前 1 d 评价上次化疗后慢性累积性神经毒性情况, 并记录好每 1 次的时间点, 观察 3 个组外周神经毒性出现的时间。

1.3.3 肌电图检测 治疗前后由本院肌电图室专人运用 DantecKeypoint 四道程肌电诱发电位仪测量患者腓总神经的 SNCV 和 MNCV。检测时室内温度保持在 20 ℃ 以上<sup>[9]</sup>。观察比较对照组和治疗组 1、治疗组 2 的神经传导速度变化情况。

### 1.4 化疗不良反应评价

1.4.1 评价标准 参考 NCI CTCAE V4.0 毒性分级标准。

1.4.2 不良反应评价时间点 每程化疗前 1 d 记录上次化疗后不良反应情况, 并根据 NCI CTCAE V4.0 毒性标准分级; 每程化疗前 7~1 d 予以实验室检查(日期、数值)血常规、生化、ECG、肿瘤标志物、影像学检查(非必需)等。

### 1.5 病例基本资料收集及随访

依病历、临床调查表及面询式访谈方式记录患者姓名、年龄、性别、TNM 分期、病理类型、入院时间、住院号、治疗情况等基本资料。对于非肿瘤死亡病例和末次随访时仍存活的病例, 统计学分析时均按截尾数据处理。完成了方案所规定的治疗或因为出现不可耐受的毒性反应或肿瘤复发转移没有完成方案治疗, 在接受末次治疗后 4 周内对患者进行随访, 评价神经毒性情况。对于发生 ≥ 2 度神经毒性患者, 在随后的 2 年内每 3 个月对患者进行 1 次随访, 了解神经毒性缓解情况和生存情况。随访方式: 来院就诊、电话、微信。随访起点: 使用目标观察方案进行化疗开始时间。截至 2018 年 7 月 31 日全组 180 例患者随访时间 2~35 个月, 中位随访时间 16.5 个月, 无失访者, 随访率 100%。

### 1.6 统计学处理

用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。组间临床特征比较、毒副反应比较使用卡方检验或者 Fisher's 精确检验; 毒性

出现时间、SNCV、MNCV 比较使用单因素方差分析,使用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;神经毒性分级情况比较使用秩和检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 一般情况

180 例患者中,共 173 例完成全部研究内容,脱落 7 例。其中治疗组 1 有 2 例(1 例因化疗 2 个疗程后出现Ⅳ度骨髓抑制而未继续行后续化疗;另 1 例患者因化疗后出现Ⅱ度胃肠道反应,患者遂拒绝后续化疗)。治疗组 2 有 2 例(1 例患者第 1 程化疗后出现Ⅲ度肝功能异常,给予暂停化疗并予保肝治疗后肝功能恢复正常,后患者自行停止化疗;另 1 例患者因家庭经济原因在化疗 3 程后自行终止治疗出组)。对照组有 3 例(1 例患者化疗 1 个疗程后出现顽固性腹泻而未行第 2 程化疗;另 2 例分别在化疗第 2 程及第 3 程后因个人或家庭原因未继续入院治疗)。脱落病例未纳入疗效统计。

### 2.2 奥沙利铂外周神经毒性疗效分析

3 组各级神经毒性发生情况见表 3,使用秩和检验评估 3 种治疗方法之间神经毒性是否有差异,结果显示: $\chi^2=21.899, P=0.000$ ,3 组之间有统计学差异。两两比较发现:治疗组 1 和治疗组 2 神经毒性无统计学差异( $P=0.258$ ),治疗组 2 和对照组有统计学差异( $P=0.010$ ),治疗组 1 和对照组有统计学差异( $P=0.000$ )。无论是中西药共同联合化疗或西药联合化疗均较单纯化疗有更小的神经毒性,显著改善了患者因奥沙利铂神经毒性所带来的生活质量下降,而中西药联合与单纯西药相比神经毒性发生率无统计学差异。

### 2.3 外周神经毒性出现时间

治疗组 1 外周神经毒性出现时间为( $129.920 \pm 4.615$ ) d,治疗组 2 外周神经毒性出现时间为( $104.680 \pm 3.912$ ) d,对照组外周神经毒性出现时间为( $49.190 \pm 3.699$ ) d。治疗组 1 和治疗组 2 的神经毒性出现时间较对照组明显推迟,3 个组的差异有统计学意义( $F=4\ 422.520, P=0.000$ )。治疗组 1 与治疗组 2 之间有统计学差异( $P=0.000$ );治疗组 1 与对照组

之间有统计学差异( $P=0.000$ );治疗组 2 与对照组之间有统计学差异( $P=0.000$ )。

### 2.4 3 个组患者腓总神经肌电图变化情况比较

3 组 SNCV 和 MNCV 情况见表 4,使用方差分析检测 3 组之间 SNCV、MNCV 的差异,结果显示:SNCV 3 组之间有统计学差异( $F=135.472, P=0.000$ )。治疗组 1 与治疗组 2 之间有统计学差异( $P=0.000$ ),治疗组 1 与对照组之间有统计学差异( $P=0.000$ ),治疗组 2 与对照组之间有统计学差异( $P=0.000$ )。MNCV 3 组之间有统计学差异( $F=70.334, P=0.000$ )。治疗组 1 与治疗组 2 之间有统计学差异( $P=0.000$ ),治疗组 1 与对照组之间有统计学差异( $P=0.000$ ),治疗组 2 与对照组之间有统计学差异( $P=0.000$ )。提示神经节苷脂可延缓和减轻慢性累积性神经毒性的发生,而联合芪藤通痹熏洗液可进一步延缓和减轻慢性累积性神经毒性发生。

### 2.5 3 个组患者化疗不良反应发生率比较

3 个组患者的其他化疗相关性不良反应(如白细胞下降、血小板减少、贫血、腹泻、肝功能损害等),发生率均相似,部分不良反应(如恶心、呕吐、腹痛、口腔黏膜炎、肾功能损害等)发生率较低,故在表格中未进一步分级表述,亦未进行统计,详见表 5,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示中药方剂芪藤通痹熏洗液及神经节苷脂与化疗合用并不会加重化疗的原有不良反应,亦未见新发不良反应。

## 3 讨 论

奥沙利铂是一种新型的铂类药物,其抗癌谱广,不良反应相对较低,对消化系统恶性肿瘤疗效显著,是消化系统恶性肿瘤的常用化疗药物<sup>[10]</sup>。但是,奥沙利铂的神经毒性尤其是慢性神经毒性的发生也是导致患者减量或者停药的主要原因,且随着药物剂量的增加,神经毒性也逐渐加重,对患者的生理、心理健康造成严重的不良影响,使其生活质量明显降低,甚至危及患者生命,部分患者停药后症状仍持

表 3 3 个组奥沙利铂神经毒性各级发生情况比较 (n,%)

| 组别    | 例数 | 神经毒性分级 |     |      |       |      | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------|----|--------|-----|------|-------|------|------------|-------|
|       |    | 0 级    | I 级 | II 级 | III 级 | IV 级 |            |       |
| 治疗组 1 | 58 | 21     | 25  | 7    | 4     | 1    | 21.899     | 0.000 |
| 治疗组 2 | 58 | 17     | 18  | 10   | 11    | 2    |            |       |
| 对照组   | 57 | 10     | 11  | 6    | 23    | 7    |            |       |

表 4 3 个组患者腓总神经 SNCV 和 MNCV 比较 (m/s)

| 组别    | 例数 | SNCV             | MNCV             |
|-------|----|------------------|------------------|
| 治疗组 1 | 58 | 52.74 $\pm$ 4.01 | 48.98 $\pm$ 3.91 |
| 治疗组 2 | 58 | 45.55 $\pm$ 4.21 | 44.69 $\pm$ 4.18 |
| 对照组   | 57 | 35.79 $\pm$ 7.67 | 37.89 $\pm$ 6.65 |

表 5 3 个组患者其他毒性反应的发生情况 (n, %)

| 毒性反应       | 治疗组 1 (n=58) | 治疗组 2 (n=58) | 对照组 (n=57) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|------------|--------------|--------------|------------|------------|-------|
| 白细胞减少      |              |              |            | 0.700      | 0.705 |
| I ~ II 级   | 23 (39.7)    | 19 (32.8)    | 25 (43.9)  |            |       |
| III ~ IV 级 | 10 (17.2)    | 8 (13.8)     | 7 (12.3)   |            |       |
| 血红蛋白减少     |              |              |            | 0.505      | 1.000 |
| I ~ II 级   | 3 (5.2)      | 4 (6.9)      | 4 (7.0)    |            |       |
| III ~ IV 级 | 1 (1.7)      | 1 (1.7)      | 1 (1.8)    |            |       |
| 血小板减少      |              |              |            | 1.457      | 0.714 |
| I ~ II 级   | 1 (1.7)      | 3 (5.2)      | 1 (1.8)    |            |       |
| III ~ IV 级 | 1 (1.7)      | 1 (1.7)      | 2 (3.5)    |            |       |
| 食欲减退       |              |              |            | 1.254      | 1.000 |
| I ~ II 级   | 26 (44.8)    | 30 (51.7)    | 28 (49.1)  |            |       |
| III ~ IV 级 | 0 (0.0)      | 1 (1.7)      | 0 (0.0)    |            |       |
| 腹泻         |              |              |            | 1.659      | 1.000 |
| I ~ II 级   | 2 (3.4)      | 1 (1.7)      | 2 (1.8)    |            |       |
| III ~ IV 级 | 0 (0.0)      | 0 (0.0)      | 1 (3.5)    |            |       |
| 肝功能损害      |              |              |            | 1.449      | 1.000 |
| I ~ II 级   | 3 (5.2)      | 5 (8.6)      | 4 (7.0)    |            |       |
| III ~ IV 级 | 0 (0.0)      | 1 (1.7)      | 0 (0.0)    |            |       |

续存在<sup>[11-12]</sup>。

慢性累积性神经毒性的发生机制尚不明确,目前有 3 种可能的机制。①轴突神经病变:由于长期的 Na<sup>+</sup>通道的兴奋性增高导致细胞的应激性过高使神经细胞受损。②脊神经后根神经节(dorsal root ganglia, DRG)损伤:奥沙利铂可能干扰了 DRG 神经元的 DNA 合成以及使机体产生的自由基增多均诱发了神经元的凋亡,从而导致慢性累积性神经毒性。③神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达下调:NGF 对神经系统中特异神经元的分化和生长起重要作用,并且可减轻各种因素造成的神经元损伤。研究发现,NGF 水平下降与铂类制剂所致的周围神经系统功能损伤密切相关<sup>[13]</sup>。

目前用于预防、治疗奥沙利铂慢性神经毒性的各类中西医结合治疗方法不是疗效欠佳就是由于样本数据量较小,或缺乏对照客观分析,可信度亦较低。神经节苷脂是含唾液酸的一类膜糖脂的总称,主要位于神经元的细胞中,有促进神经细胞再生的作用,对神经系统的发育和再生起很重要的作用。目前主要用于中枢神经损伤性疾病,在糖尿病引起的周围神经病变中也有较好的疗效<sup>[14]</sup>。其主要功能是促进神经元修复及再生,从而达到减轻神经损伤并进行神经修复的目的。目前已有多项研究证实其在预防及减轻奥沙利铂神经毒性上的优效性<sup>[15-16]</sup>,且其神

经保护机制并不像钙镁合剂涉及奥沙利铂的抗肿瘤机制,理论上应不影响奥沙利铂的抗肿瘤效果。

此外,在传统祖国医学中,本病当隶属于“血痹”“麻木”等范畴<sup>[17]</sup>。其病机为正气亏虚,外邪乘虚侵袭肢体关节肌肉,筋脉失于濡养则肢体麻木不仁,络脉瘀阻阳气不能鼓动则刺痛难忍、遇寒加重。治疗上当以温经通脉、益气活血通络为主<sup>[18]</sup>。现代研究也表明,在加热、水化的条件下,皮肤组织渗透性显著增加,有利于药物的吸收,可以达到同样的治疗效果。因此,采用中药汤剂浸泡患处,既可使药物成分直达病所,又能疏通经络,改善血液循环,从而使症状缓解。基于以上理论基础,本研究采用自拟芪藤通痹熏洗液,其中黄芪能补气升阳,使气旺血行,祛瘀不伤正;桂枝散风寒而温经通痹;赤芍养血和营、行瘀消肿;生姜疏散风邪;大枣、甘草养血益气;豨莶草、川草乌等祛风湿,利关节,止痛;鸡血藤、蜈蚣、地龙通经活络;当归、桃红等补血活血止痛,苦参、紫草清热燥湿、凉血解毒,两者搭配可减轻川乌、草乌温燥之性。全方共奏益气养血、活血通络、温经止痛之功。

本研究化疗同期外用芪藤通痹熏洗液手足浴及神经节苷脂防治奥沙利铂周围神经毒性结果显示:无论是中西药共同联合化疗或西药联合化疗均较单纯化疗有更小的神经毒性( $P=0.000$ 、 $P=0.01$ ),

显著改善了患者因奥沙利铂神经毒性所带来的生活质量下降。中西药联合使用的治疗组 1 显示出良好的减轻神经毒性尤其是慢性神经毒性的优势,显著改善了患者因奥沙利铂神经毒性所带来的生活质量下降,差异有显著统计学意义( $P=0.000$ )。同时,中西药联合治疗组还能明显延缓神经毒性出现的时间及减轻奥沙利铂对末梢神经传导的影响,差异均有统计学意义( $P=0.000$ )。最后,在化疗不良反应发生率方面,3 个组患者中观察到的胃肠道反应、骨髓抑制等化疗相关性不良反应的发生率均类似,未见明显统计学差异( $P>0.05$ ),提示芪藤通痹熏洗液与化疗合用良好的安全性,不会增加化疗不良反应。汤秀红采用自拟温经通络方对 30 例使用奥沙利铂化疗的患者进行同步中药熏蒸,发现该法能明显降低患者神经毒性的发生率,差异有统计学意义( $P<0.05$ )<sup>[19]</sup>。王建楠等<sup>[20]</sup>采用祛麻煎外用治疗奥沙利铂相关外周神经毒性,结果显示无论是神经毒性的程度,还是患者的生活质量评分,中药组均明显优于对照组,且未产生相关不良反应( $P<0.05$ )。这些研究均与本课题研究结果相符,进一步验证了中药外治法在减轻奥沙利铂神经毒性方面的优效性及安全性。

综上所述,芪藤通痹熏洗液联合神经节苷脂可明显提高患者的生活质量,减轻患者外周神经毒性。这种中西医结合方法有望成为治疗化疗药物奥沙利铂所致神经毒性的优效、无毒方法,在临床可以进一步推广应用。但是,由于目前两药联合应用的协同机制尚不清楚,且联合应用对患者 PFS 和 OS 是否有不利影响还需后续基础及临床研究进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Park SB, Goldstein D, Lin CS, et al. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1243-1249.
- [2] Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer; NSABP C-07[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2205-2211.
- [3] Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer; NCCTG N04C7[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(4): 421-427.
- [4] Battaglini E, Park SB, Barnes EH, et al. A double blind, placebo controlled, phase II randomised cross-over trial investigating the use of duloxetine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Contemp Clin Trials, 2018, 70: 135-138.
- [5] 韩灵敏, 曲申, 杜利力, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂防治奥沙利铂周围神经毒性疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(5): 483-485.
- [6] 曹梦苒, 王海清, 秦叔逵. 神经节苷脂预防奥沙利铂周围神经毒性的研究[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(4): 387-390.
- [7] 刘颖, 尹磊, 张伟杰. 神经节苷脂对奥沙利铂所致周围神经毒性的预防作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2017, 30(4): 307-309.
- [8] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. Semin Oncol, 2002, 29(5 S 15): 21-33.
- [9] 许凯, 成薇婷, 胡作为, 等. 丹参酮 II A 对奥沙利铂诱导的外周神经病变的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 559-563.
- [10] 张倩, 卢辉. 多西他赛与奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物治疗晚期胃癌的临床对比研究[J]. 肿瘤基础与临床, 2016, 29(3): 206-209.
- [11] Kim SH, Kim W, Kim JH, 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]. J Clin Neurol, 2018, 14(1): 81-89.
- [12] 崔光卫, 程怀锦, 陈颢, 等. 电针对大鼠奥沙利铂所致周围神经毒性的缓解作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2670-2672.
- [13] 卜思含. 奥沙利铂的神经毒性作用[J]. 中外医疗, 2017, 36(21): 193-195.
- [14] 巩蕾, 臧恒昌. 单唾液酸四己糖神经节苷脂临床应用研究进展[J]. 食品与药品, 2012, 22(5): 207-209.
- [15] 杨宏山, 李俊, 贾晓艳. 神经节苷脂防治奥沙利铂周围神经毒性临床观察[J]. 中国当代医药, 2017, 24(6): 80-82.
- [16] 郑泰浩, 李宁, 李明. 神经节苷脂预防奥沙利铂所致神经毒性的 Meta 分析[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(9): 1668-1672.
- [17] 柯丹丹, 贾立群, 姜彦妮. 奥沙利铂致周围神经病变的中医外治研究进展[J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(1): 56-58.
- [18] 苏晓琳, 王江威, 王长福, 等. 中药防治奥沙利铂神经毒性的作用及机制研究进展[J]. 2018, 49(13): 3148-3152.
- [19] 汤秀红. 自拟温经通络中药熏洗防治奥沙利铂引起的周围神经毒性 30 例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(19): 94-95.
- [20] 王建楠, 贾尧, 顾群浩, 等. 祛麻煎外用治疗奥沙利铂相关外周神经毒性的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1347-1349.

(责任编辑: 冉明会)