

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.23.009

养血温经通络中药泡洗防治草酸铂所致神经毒性 54 例临床观察

唐武军, 信彬*, 邓超, 王笑民, 杨国旺, 张青, 杨中, 张萃

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010)

基金项目: 北京市中医药科技项目 (JJ2009-33)

摘要 **目的** 观察养血温经通络中药泡洗防治草酸铂所致神经毒性的临床疗效及安全性。 **方法** 将 128 例接受草酸铂化疗的患者随机分为治疗组和对照组各 64 例。对照组给予单纯化疗, 共 6~8 周期, 治疗组化疗同时给予养血温经通络中药泡洗, 每日早晚各 1 次, 中药泡洗从化疗第 1 天开始使用直至化疗结束。观察两组患者周围神经毒性的发生率及程度、多伦多临床评分系统 (TCSS) 评分、出现 II 度及以上神经毒性所用草酸铂的累积剂量及不良反应。 **结果** 治疗组周围神经毒性的发生率为 59.26%, 对照组为 78.43%; II 度及以上周围神经毒性的发生率治疗组为 12.96%, 对照组为 37.25%, 治疗组均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组 TCSS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组发生 II 度及以上神经毒性草酸铂累积量、血液学毒性发生率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 养血温经通络中药泡洗可以降低草酸铂所致周围神经毒性的发生率和分级水平, 且不良反应少。

关键词 养血温经通络; 中药泡洗; 草酸铂; 神经毒性

草酸铂是第三代铂类抗癌药, 临床上广泛应用于结直肠癌、胃癌等的治疗, 主要副作用为剂量限制性神经毒性^[1], 发生率高达 85%~95%, 通常由遇冷刺激诱发或者加剧, 并与累积剂量密切相关^[2], 可导致患者生存质量下降, 迫使患者化疗过程降低药物剂量甚至停药, 影响化疗效果。本研究采用养血温经通络中药泡洗治疗, 观察其对草酸铂相关周围神经毒性的预防作用, 总结如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准

①接受含草酸铂化疗方案的结直肠癌、胃癌术后辅助化疗的患者; ②卡氏 (KPS) 评分^[3] ≥ 70 分; ③年龄 ≤ 70 岁; ④血常规及心、肺、肝、肾等脏器功能基本正常; ⑤同意接受化疗, 并签署知情同意书。

1.2 排除标准

既往有中枢神经系统或外周神经病变的患者; 可能引起末梢感觉异常的糖尿病患者。

1.3 脱落标准

患者自动退出治疗; 治疗中出现重要器官功能

异常、药物过敏反应、依从性差、病情加重或出现严重不良反应者。

1.4 剔除标准

未按规定用药或未按时复诊者; 资料不全影响疗效和安全性判断者。

1.5 一般资料

128 例研究对象为 2010 年 6 月至 2013 年 5 月于首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科住院或门诊接受含草酸铂化疗方案的结直肠癌、胃癌患者, 采用随机数字表法分为治疗组与对照组各 64 例。最终可评估病例 105 例, 治疗组 54 例中男 29 例, 女 25 例; 年龄 35~73 岁, 平均 (59.46 ± 11.51) 岁; 病程 3~7 周, 平均 (4.56 ± 2.39) 周; 结直肠癌 45 例, 胃癌 9 例。对照组 51 例中男 28 例, 女 23 例; 年龄 38~72 岁, 平均 (61.16 ± 9.47) 岁; 病程 3~8 周, 平均 (4.85 ± 2.61) 周; 结直肠癌 37 例, 胃癌 14 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 化疗方案 可在如下方案^[4]中选择 1 种:

* 通讯作者: xbxinbin@126.com, (010) 52176035

①FOLFOX4 方案: 草酸铂 (每支 50 mg, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000337) 85 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 亚叶酸钙 (每支 0.1 g, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584) 200 mg, 静脉滴注 2 h, 第 1、2 天; 5-氟尿嘧啶 (5-FU, 每支 0.25 g, 天津金耀氨基酸有限公司, 国药准字 H12020959) 400 mg/m², 静脉推注, 第 1、2 天; 5-FU 600 mg/m², 持续静脉滴注 22 h, 第 1、2 天。14 天为 1 个周期。

②FOLFOX6 方案: 草酸铂 100 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 亚叶酸钙 400 mg, 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 5-FU 400 mg/m², 静脉推注, 第 1 天; 5-FU 2400~3000 mg/m², 持续静脉滴注 46 h。14 天为 1 个周期。

③XELOX 方案: 草酸铂 130 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 希罗达 (卡培他滨, 每片 500 mg, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H20073024) 1800 mg/(m²·d), 分 2 次口服, 第 1~14 天。21 天为 1 个周期。

④L-OHP + S1 方案: 草酸铂 100 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1 天; 替吉奥胶囊 (每粒 20 mg, 山东新时代药业有限公司, 国药准字 H20080803) 80 mg/(m²·d), 分 2 次口服, 第 1~14 天。21 天为 1 个周期。

2.1.2 中药泡洗方案 养血温经通络中药 (主要成分: 黄芪 30 g, 当归 10 g, 乌头 10 g, 鸡血藤 30 g, 艾叶 10 g, 路路通 10 g, 红花 10 g), 装入布袋中加水 2000 ml, 煎煮 30 min, 将药液加入足浴治疗器中, 水温约 38~42℃, 泡洗双手、双足, 每次 20 min, 每日早、晚各 1 次。

治疗组: 化疗期间联合应用养血温经通络法中药泡洗。对照组: 给予单纯化疗。化疗共 6~8 周期, 中药泡洗从化疗第 1 天开始使用直至化疗结束。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 周围神经毒性的发生率及程度 采用世界卫生组织 (WHO) 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准^[145], 0 度: 感觉正常; I 度: 感觉异常或腱反射减退; II 度: 严重感觉异常或轻度无力; III 度: 不能忍受的感觉异常或显著运动障碍; IV 度: 瘫痪。多伦多临床评分系统 (TCSS)^[8]: 下肢: 疼痛、麻木、针刺样感觉、乏力、走路不稳; 上肢相似症状, 每项计 1 分; 神经反射评分: 包括膝反射 (左/右)、踝反射 (左/右), 双侧计分,

正常计 0 分, 减弱计 1 分, 消失计 2 分; 感觉功能检查: 包括痛觉、温度觉、触压觉、振动觉、位置觉, 正常计 0 分, 异常计 1 分。

2.2.2 发生 II 度以上周围神经毒性的草酸铂累积剂量 比较两组患者发生 II 度及以上周围神经毒性时的草酸铂的累积剂量。

2.2.3 安全性指标 采用 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准^[142-145], 观察血液学毒性 (由轻到重分为 0、I、II、III、IV 度), 肝、肾毒性 (由轻到重分为 0、I、II、III、IV 度)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料采用 *t* 检验, 等级资料采用秩和检验。

3 结果

128 例中因患者不能耐受化疗或病情进展终止化疗或更换化疗方案 11 例, 其中治疗组 4 例, 对照组 7 例; 失访 8 例, 其中治疗组 2 例, 对照组 6 例; 治疗组因足部皮肤过敏及足部皮肤皲裂不能耐受泡洗而出组 4 例。

3.1 两组患者周围神经毒性发生率比较

表 1 示, 治疗组周围神经毒性的发生率为 59.26%, 对照组为 78.43%, 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$); II 度及以上周围神经毒性的发生率治疗组为 12.96%, 对照组为 37.25%, 治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组化疗患者周围神经毒性分级比较 例 (%)

组别	例数	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
治疗组	54	22 (40.74)	25 (46.30)	7 (12.96)	0	0
对照组	51	11 (21.57)	21 (41.18)	16 (31.37)	3 (5.88)	0

3.2 两组患者 TCSS 评分及草酸铂累积剂量比较

表 2 示, 两组 TCSS 评分比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组明显低于对照组。两组发生 II 度以上神经毒性草酸铂累积量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组化疗患者 TCSS 评分及草酸铂累积剂量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TCSS 评分 (分)	草酸铂累积量 (mg)
治疗组	54	2.26 ± 2.15*	1045.71 ± 217.86
对照组	51	5.00 ± 2.78	962.53 ± 300.07

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

3.3 安全性指标

表 3 示, 治疗组与对照组血液学毒性发生率分

别为 64.81% 和 72.55%，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗后与治疗前比较，均未出现明显肝、肾功能损伤。治疗组发生足部皮肤过敏 2 例，表现为足部皮肤泛红、瘙痒，停止泡洗后自行缓解；足部皮肤皲裂 2 例，停止泡洗，局部涂擦硅霜后缓解。

表 3 两组化疗患者血液学毒性分级情况比较 例 (%)

组别	例数	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
治疗组	54	19 (35.19)	20 (37.04)	12 (22.22)	3 (5.55)	0
对照组	51	14 (27.45)	24 (47.06)	10 (19.61)	3 (5.88)	0

4 讨论

草酸铂是第三代铂类化疗药物，临床主要应用于结直肠癌晚期一、二线治疗和术后辅助治疗。近年来的临床资料表明草酸铂对胃癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等也均有效^[827]。神经系统毒性为其剂量限制性毒性，特点为遇冷刺激诱发或者加剧，给药间隔时间越短，总累积量越大，神经毒性的严重性越高^[829]。目前多数神经保护措施（包括抗氧化剂、Na⁺ 离子通道阻滞剂、B 族维生素、维生素 E、神经生长因子等）尚处于临床前期研究及 I 期临床研究阶段，其疗效仍需大规模多中心的临床随机试验进一步验证^[8]。

中医药对于预防和治疗草酸铂所致神经毒性能发挥一定的作用，治疗手段包括中药内服、中药泡洗、针刺治疗等^[7-11]。中医学认为本病属于“痹证”、“痿证”、“不仁”等范畴，多因气虚失运，血虚不荣，痰瘀阻滞，经络不通所致。气血亏虚则四肢肌肉得不到气血的温煦与濡养；风寒痹阻、痰瘀阻滞致气血运行受阻，导致肢体肌肤麻木疼痛。基于上述中医理论，并结合草酸铂所致神经毒性遇冷刺激诱发或者加剧的特点，本研究确立了养血温经通络法，并以中医特色疗法中药泡洗法为手段，观察其对草酸铂神经毒性的预防作用。中药泡洗方依据养血温经通络法制定，方中黄芪、当归补气养血，乌头温经散寒，共为君药；鸡血藤养血活血、舒筋活络，艾叶温经散寒止痛，共为臣药；路路通祛风活络，利水通经，《本草纲目拾遗》曰“其性大能通十二经穴”，为通经活络之要药，红花活血通经、散瘀止痛，共为佐使药。综观全方，诸药共奏养血活血、温经通络之功。桑秋凌等^[13]观察了黄芪多糖对大鼠坐骨神经损伤后神经再生的影响，通过电生理学、形态学方法评估坐骨神经再生和功能恢复情况，结果术后坐骨神经传导速度

(MNCV)、有髓神经纤维数目在各时间点上黄芪多糖组均优于对照组。乌头属植物的有效成分二萜生物碱已被证实具有镇痛的作用，其机理与中枢神经系统细胞膜钠离子通道有关^[13]。王舒等^[14]通过色谱和波谱学方法分离出艾叶的多种化学成分，并发现其中部分成分对炎症介质有抑制活性，能够延迟神经性炎症和神经退行性病变的进展。从现代医学的角度证明了本方应用的可行性。

本研究在采用 WHO 抗癌药物急性与亚急性神经毒性反应分度标准的基础上，引用了 TCSS 评分，该评分系统包括神经症状评分、神经反射评分和感觉功能检查等方面内容，且为一种量化指标，尤其是评分系统中的感觉功能检查，与草酸铂慢性神经毒性表现的深感觉（位置觉、震动觉）、浅感觉（痛觉、触觉、温度觉）的缺失和功能异常密切相关，是对 WHO 抗癌药物急性与亚急性神经毒性反应分度标准的有力补充。本研究证实应用养血温经通络中药泡洗可以降低草酸铂所致周围神经毒性的发生率和分级水平，不良反应低，值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 梁昱. 抗肿瘤化疗药物所致的神经毒性研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2006, 23 (6): 430-432.
- [3] 秦凤展, 陈振东, 樊青霞, 等. 肿瘤内科治疗学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 842.
- [4] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 244-248.
- [5] Perkins B A, Bril V, Olaleye D, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic [J]. Diabetes Care, 2001, 24 (2): 250-256.
- [6] 姜彦妮, 贾立群. 奥沙利铂周围神经毒性的发生机制及防治 [J]. 中日友好医院学报, 2007, 21 (4): 250-252.
- [7] 梁学书, 陈明聪, 陈德连, 等. 益气理血愈风汤防治奥沙利铂所致外周神经毒性反应 46 例 [J]. 中国中医药科技, 2012, 19 (1): 94.
- [8] 徐海军. 黄芪桂枝五物汤加味预防奥沙利铂神经毒性临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23 (8): 669-670.
- [9] 周俭, 葛信国, 陈晓霞. 益气通络方防治奥沙利铂神经毒性的临床观察 [J]. 西部中医药, 2011, 24 (11): 66-67.
- [10] 杨中, 唐武军, 杨国旺, 等. 中药泡洗防治奥沙利铂所致神经毒性的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15 (10): 107-108.

- [[1] 许炜茹,花宝金,侯炜,等. 针刺治疗化疗药物所致周围神经病变: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2010, 30(6): 457-460.
- [[2] 桑秋凌,魏壮,许则民,等. 黄芪多糖对大鼠损伤坐骨神经再生的作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 851-853.

- [[3] 李梦然,曲玮,梁敬钰. 乌头属化学成分和药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2010, 22(4): 3-4.
- [[4] Wang S, Jiang Y, Zeng KW, et al. Anti-neuroinflammatory constituents from *Artemisia argyi* [J]. Chin Pharm J, 2013, 22(4): 377-380.

Clinical Observation on 54 Cases of Oxaliplatin Induced Neurotoxicity Treated with Soaking and Washing Therapy with Nurishing-Blood, Warming-Channels and Dredging-Collaterals

TANG Wujun, XIN Bin, DENG Chao, WANG Xiaomin, YANG Guowang, ZHANG Qing, YANG Zhong, ZHANG Cui

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010)

ABSTRACT Objective To observe clinical efficacy and safety of soaking and washing with Chinese medicinals of nurishing the blood, warming channels and dredging collaterals as prevention and treatment for oxaliplatin induced neurotoxicity. **Methods** Totally 128 patients who underwent oxaliplatin chemotherapy were randomly divided into treatment group and control group, each including 64 patients. Mere chemotherapy was given to the control group, from 6 to 8 cycles, whereas soaking and washing in Chinese medicinals with the effects of nurishing the blood, warming channels and dredging collaterals were given along chemotherapy in the treatment group in the morning and at night from day 1 to the end of chemotherapy. We observed the incidence and degree of peripheral neurotoxicity, Toronto Clinical Scoring System (TCSS), adverse effects and the accumulated dose of oxaliplatin when neurotoxicity of degree II or above occurred. **Results** Incidence of peripheral neurotoxicity was 59.26% in the treatment group, while 78.43% in the control group. Incidence of degree II peripheral neurotoxicity or above was 12.96% in the treatment group, significantly lower than 37.25% in the control group ($P < 0.05$). TCSS of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The difference of accumulated dose of oxaliplatin when neurotoxicity of degree II or above occurred and incidence of blood toxicity between two groups suggested no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Soaking and washing in Chinese medicinals with the effects of nurishing the blood, warming channels and dredging collaterals can reduce the incidence and degree of peripheral neurotoxicity caused by oxaliplatin, with low occurrence of adverse effects.

Keywords nurishing blood, warming channel, dredging collaterals; soaking and washing in Chinese medicinal; oxaliplatin; neurotoxicity

(收稿日期: 2014-05-29; 修回日期: 2014-07-20)

[编辑: 叶晨]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年合订本 85 元, 2001 年合订本 95 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007-2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011-2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014 年上半年合订本(共 2 本) 200 元。《中医杂志》2006-2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编: 100700, 电话: (010) 64014411-3036

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951-1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987-1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995-2004 年(1 张光盘) 280 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632

网址: <http://www.jtcm.net.cn>