

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.17.019

文献研究

中医外治法治疗化疗性周围神经病变 用药规律文献分析

郑磊¹, 马莉¹, 姜彦妮², 刘猛², 贾立群^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院)

摘要 目的 基于文献分析中医外治法治疗化疗性周围神经病变的用药规律。方法 检索中文生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库和万方数据库 2005 年 1 月至 2014 年 12 月中医外治法治疗化疗性周围神经病变临床研究文献, 建立化疗性周围神经病变中医外治用药数据库, 统计药物使用频次, 并对药物分类、功效、性、味、归经等进行描述性分析。结果 共纳入文献 35 篇, 涉及方剂 35 首, 药物 64 味, 共计 290 频次。64 味药物按功效可分 11 类, 其中使用频率最高的是活血祛瘀药 (34.83%), 其次是祛风湿药 (18.62%)、解表药 (11.72%)、温里药 (11.03%)、补气药 (8.28%)、补血药 (7.93%); 使用频数 ≥ 5 的药物共 17 味, 前 10 位依次为桂枝、红花、川芎、当归、黄芪、威灵仙、鸡血藤、赤芍、伸筋草、附子; 药性使用频率最高的是温性 (39.06%), 温、微温、热性 3 类药物累积频率为 51.56%; 药味使用频率最高的是辛味 (38.00%), 辛、甘、微甘 3 类药物累积频率为 58.00%; 归经频率最高的是肝经 (32.39%), 其次是脾经 (15.49%)、肺经 (12.68%)。结论 中医外治法治疗化疗性周围神经病变以益气、活血、化瘀、温阳、通络为基本用药原则, 临床常用活血祛瘀、祛风湿、温里、补气补血等辛温行散之品。

关键词 周围神经病变; 中医外治法; 用药规律; 文献分析

化疗性周围神经病变是由化疗药物直接损伤周围神经系统而导致的一种神经毒性病变, 为抗肿瘤药物常见的神经系统不良反应, 并且是许多化疗药物的主要剂量限制性毒性^[1], 尤其是奥沙利铂、紫杉醇等临床常用化疗药物。目前化疗致周围神经病变的发病机制尚未完全明确, 并缺乏预防或缓解症状的有效方法, 急性期可采用激素或对症止痛治疗, 慢性期可采用营养神经制剂, 但患者的主要临床症状如麻木、疼痛等仍难以缓解^[2]。近年来, 中医外治法防治化疗药物引起的周围神经病变研究日益增多, 包括针灸推拿、中药外敷、中药泡洗等^[3]。为此我们对近 10 年中医外治法治疗化疗性周围神经病变的临床研究文献进行分析, 并总结其用药规律, 希望为今后化疗性周围神经病变的治疗提供借鉴。

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划(2012BAJ18B05); 北京市中医药科技发展项目(JJ2014-52); 北京市科技计划(D131100002213004);

* 通讯作者: liqun-jia@hotmail.com, (010) 84205735

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索方式

采用计算机检索与人工检索相结合的方法, 检索中文生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库 2005 年 1 月至 2014 年 12 月中医外治法治疗化疗性周围神经病变临床文献, 采用跨库高级检索, 以“化疗性周围神经病变”“周围神经毒性”“中医药”“中医外治”等为检索词, 进行全文检索, 并根据文献纳入、排除标准提取方药信息进行数据录入。

1.2 文献纳入标准

文献类型为临床研究; 治疗采用或包含中医外治方法 (包括熏洗、浸泡等); 主方有完整及明确的药物组成; 疗效明确, 治疗前后或与对照组比较更好, 疗效比较差异有统计学意义; 重复发表或同一研究从不同角度发表的多篇文献而药物相同者, 只取其中 1 篇。

1.3 文献排除标准

综述、动物实验、经验总结、个案报道类文献；采用针刺、艾灸、拔罐、刮痧、穴位贴敷等其他中医外治法治疗；同一研究单位资料来源相同，经分析后进行整合，删除重复内容；资料来源不明，与临床实际情况明显不符；只记录自拟方名，无具体辨证和方药。

1.4 研究方法

将药名、功效、性味、归经分类以《中药学》^[4]标准进行规范统一，不在《中药学》药物目录内的药物则参考《中华本草》^[5]予以规范。

应用 Excel 2010 按照编号、治法、方名、药名、性味、归经、功效等格式建立数据库，并应用 SAS 8.2 统计软件对药物按照治法、功效、性、味和归经分别进行频数统计。

2 结果

共纳入文献 35 篇，涉及中医外治法治疗化疗性周围神经病变方剂 35 首，药物 64 味，药物使用频次共计 290 次。

2.1 中医外治化疗性周围神经病变高频药物使用情况

64 味药物中使用频数 ≥ 5 的药物共 17 味。结合功效分析，17 味药物中活血祛瘀药出现频数最多，其次是温里药、祛风湿药、补血药、补气药、解表药和平肝熄风药，具体药物及使用情况见表 1。

表 1 中医外治化疗性周围神经病变高频药物使用情况

药物	频数	频率 (%)	药物	频数	频率 (%)
桂枝	23	7.93	附子	9	3.10
红花	23	7.93	乌头	8	2.76
川芎	17	5.86	地龙	8	2.76
当归	17	5.86	桃仁	8	2.76
黄芪	17	5.86	艾叶	6	2.07
威灵仙	13	4.48	透骨草	5	1.72
鸡血藤	12	4.14	牛膝	5	1.72
赤芍	12	4.14	白芍	5	1.72
伸筋草	10	3.45			

2.2 中医外治化疗性周围神经病变药物功效分类情况

本研究赤芍、牡丹皮、紫草均取其活血祛瘀之功，故归入活血祛瘀药进行统计。表 2 示，功效分类中使用频率最高的是活血化瘀药，其次是祛风湿药、解表药、温里药、补气药、补血药，上述 6 类药的累积频率达 92.41%。

表 2 中医外治化疗性周围神经病变药物功效分类情况

药物分类	味数	频数	频率 (%)	累积频率 (%)
活血祛瘀药	16	101	34.83	34.83
祛风湿药	17	54	18.62	53.45
解表药	8	34	11.72	65.17
温里药	7	32	11.03	76.21
补气药	4	24	8.28	84.48
补血药	3	23	7.93	92.41
平肝熄风药	4	13	4.48	96.90
补阳药	2	5	1.72	98.62
理气药	1	2	0.69	99.31
清热解毒药	1	1	0.34	99.66
补阴药	1	1	0.34	100

2.3 中医外治化疗性周围神经病变药物性味情况

药性频数统计分析中出现频率最高的是温，并且温、微温、热 3 类药物累积频率达到 51.56%；药味统计中位于首位的是辛味，辛、甘、微甘 3 类药物的累积频率为 58.00%。药物性、味具体情况见表 3。

表 3 中医外治化疗性周围神经病变药物性、味情况

四气	频数	频率 (%)	五味	频数	频率 (%)
温	25	39.06	辛	38	38.00
平	16	25.00	苦	31	31.00
微寒	8	12.50	甘	19	19.00
寒	6	9.38	咸	6	6.00
热	5	7.81	酸	3	3.00
微温	3	4.69	微苦	2	2.00
凉	1	1.56	微甘	1	1.00

2.4 中医外治化疗性周围神经病变药物归经情况

在药物归经统计分析中，由于路路通在《中华本草》记载中归十二经，故未纳入统计分析。表 5 示，药物归经排在第 1 位的是肝经，其次是脾经、肺经，前 3 位累积频率为 60.56%。

表 4 中医外治化疗性周围神经病变药物归经情况

归经	频数	频率 (%)	归经	频数	频率 (%)
肝经	46	32.39	胃经	8	5.63
脾经	22	15.49	膀胱经	6	4.23
肺经	18	12.68	胆经	4	2.82
心经	17	11.97	心包经	2	1.41
肾经	17	11.97	大肠经	2	1.41

3 讨论

化疗性周围神经病变是随着肿瘤临床治疗进展出现的新病症，也是中医肿瘤学发展中亟待解决的难题之一。化疗药物引起的周围神经病变主要表现为肢体远端的对称性感觉、运动、自主神经功能障碍

碍,根据四肢末端麻木、感觉异常、疼痛等症状,多数医家认为,化疗性周围神经病变属于中医学“麻木”“血痹”“络病”的范畴^[6-9]。对化疗性周围神经病变病机的认识,各医家见仁见智,但对于“本虚”和“血瘀”的认识则基本一致,其中以“虚”为本、以“瘀”为标^[9]。“邪之所凑,其气必虚”,中医认为,人体正气不足导致肿瘤发生,肿瘤患者体虚多痰瘀阻滞之证,化疗后峻伤气血,气虚失运,血虚不荣,瘀血阻滞,不荣四末,而见四肢末端麻木、感觉减退;卫气虚败,则遇风寒加重;更有血不荣筋,出现肢体功能障碍;其中气虚为本,瘀毒为标^[6,10]。故临床治疗化疗性周围神经病变宜采用益气、活血、化瘀、温阳、通络之法。

徐灵胎认为,“若病有定所,在皮肤、筋骨之间,可用外治法,使药物从毛孔入,通达经络,较服药尤有力”。故根据化疗性周围神经毒病变的临床表现和病理特征,可采用中医外治法治疗。吴师机在《理渝骈文》中提出,“外治之理即内治之理,外治之药即内治之药”,因此,中医外治化疗性周围神经病变亦应遵循“益气、活血、化瘀、温阳、通络”的基本治疗原则。本研究结果表明,使用频率最高的是活血化瘀药,其次是祛风湿药、解表药、温里药、补气药、补血药,上述6类药的累积频率达到92.41%,符合“气虚为本,瘀毒为标”的化疗性周围神经病变中医病机认识,并且与其“益气、活血、化瘀、温阳、通络”的治法相一致。

高频药物分析可知,活血祛瘀药中使用频率较高的有红花、川芎、鸡血藤、赤芍、桃仁、牛膝,具有活血、祛瘀、通络之效,现代药理研究亦证实,红花黄色素可以抑制兴奋性氨基酸神经,抑制神经细胞凋亡,对氧化性神经损伤有保护作用^[11];川芎嗪可以扩张微血管,改善血流动力学,并对神经元和线粒体有保护作用^[12];鸡血藤可以扩张外周血管,增加器官血流量,同时还具有抵抗血管阻力的作用^[13]。祛风湿药使用频率较高的有威灵仙、伸筋草、透骨草,均可祛风除湿、通络止痛。解表药中使用频率较高的有桂枝,功能通利血脉、助阳化气、通阳行瘀。温里药使用频率较高的有附子、乌头、艾叶,皆有温补阳气、温经通络之效,现代药理研究表明乌头属植物中所含有效成分二萜生物碱可以调节中枢神经系统细胞膜钠离子通道而发挥镇痛作用^[14]。补气药中使用频率较高的有黄芪,与活血祛瘀药配伍共奏益气活血、通络行瘀之功。

补血药使用频率较高的有当归、白芍,可以补血活血,并且黄芪、当归还具有增加局部血流灌注、促进侧支循环建立、提高外周组织耐缺氧能力的作用,使损伤的神经得以恢复^[15]。

《本草备要·药性总义》云“凡药物酸者能涩能收,苦者能泻能燥能坚,甘者能补能和能缓,辛者能润能行,咸者能下能软,淡者能利窍能渗泄。”辛味药具有较强的发散表邪、行气消滞、活血化瘀作用,与温性药物配伍应用可增强发散、行气、活血之功。本研究药物的药性频数统计分析显示,温性药的使用频率为39.06%,辛味药的使用频率为38.00%,均居首位,并且温、微温、热3类药物累积频率为51.56%,辛、甘、微甘3类药物的累积频率为58.00%,表明中医外治法治疗化疗性周围神经病变多选用辛温发散之品,如桂枝、红花、川芎、当归、黄芪、附子、乌头、威灵仙等。此外,药物归经排在第1位的是肝经,其次是脾经、肺经,前3位累计频率为60.56%。我们认为,化疗性周围神经病变与营卫失调有关。巢元方《诸病源候论·不仁候》中认为“不仁”是“荣气虚,卫气实,风寒入于肌肉,是血气不得宣流”而致,而肝藏血,主疏泄;脾主运化,为气血生化之源;肺朝百脉,主治节,三者与全身气血的生成运行密切相关,本研究药物归经分析结果亦可佐证。但是目前药物归经理论对中医外治法治疗化疗性周围神经病变的指导意义尚缺乏相关研究,其相关性还有待进一步研究。

综上,中医外治法治疗化疗性周围神经病变有一定的理论基础和临床疗效,临床多以“益气、活血、化瘀、温阳、通络”为指导,选用活血祛瘀、祛风湿、温里、补气、补血等辛温行散之品,如桂枝、红花、川芎、当归、黄芪、威灵仙、附子、乌头等。但是本研究采用单纯频数分析研究,无法明确方剂中君、臣、佐、使的组方原则,以及各个药物之间的配伍关系,并不能直接反映医家临床应用有效的经验,还有待于今后综合运用聚类分析、因子分析等多元统计方法进行深入探讨^[16]。

参考文献

- [1] Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue [J]. Neurologia, 2010, 25(2): 116-131.
- [2] 秦英刚,林洪生,花宝金. 外洗通络方治疗化疗引起的周围神经病变34例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 53(23): 2014-2016.

- [6] 何斌,杜欣,杨宇飞. 中医外治化疗性周围神经病变的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(6): 208-210.
- [7] 颜正华. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [9] 姜彦妮,田爱平,张侠,等. 中医外治化疗性周围神经病变的多中心、随机、双盲、对照临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2682-2685.
- [10] 唐武军,信彬,邓超,等. 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 [J]. 中医杂志, 2014, 55(23): 2007-2010.
- [11] 关洁珊,肖志伟,林丽珠. 中药泡洗治疗白蛋白结合型紫杉醇所致周围神经毒性 30 例 [J]. 中国医学报, 2014, 42(3): 175-177.
- [12] 侯丽,陆鸿飞,张雅月,等. 中药泡洗缓解化疗引起外周神经损伤临床体会 [J]. 北京中医药, 2012, 31(9): 673-676.
- [13] 贾立群,姜彦妮. 中医外治化疗性周围神经病变的临

床研究 [J] // 中国科学技术学会. 中医药中青年科技创新与成果展示论坛论文集. 北京: 中国科学技术学会, 2009: 110-113.

- [14] 贾佼佼,苗明三. 红花的现代药理与新药 [J]. 中医学报, 2013, 28(11): 1682-1685.
- [15] 王永忠,童树洪. 川芎的传统用法与现代药理研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(7): 95-96.
- [16] 张淑芳,王殿俊,屠鉴清,等. 丹参、当归、鸡血藤对贫血家兔末梢红细胞、血色素及网织红细胞的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 1989, 9(9): 387-389.
- [17] 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.
- [18] 石关桐,李义凯,石印玉. 补阳还五汤对周围神经损伤后腓肠肌及血粘度的影响实验研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 1996, 4(2): 4-7.
- [19] 杜业勤,王庆全,刘晶,等. 中医外治法治疗癌性疼痛用药规律分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(12): 2278-2280.

Literature Analysis of Medicine Principles of Chinese Medication External Therapies Treating Chemotherapeutic Peripheral Neuropathy

ZHENG Lei¹, MA Li¹, LOU Yanni², LIU Meng², JIA Liquan²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital)

ABSTRACT Objective To analyze medication principles of Chinese medicine external therapies treating chemotherapeutic peripheral neuropathy based on published literature. **Methods** Review all published literature of clinical research about Chinese medicine external therapies treating chemotherapeutic peripheral neuropathy from Chinese Biology Literature Database, Journal Full-Text Database of China National Knowledge Infrastructure and Wanfang Data from January of 2005 to December of 2014. Establish database of Chinese medicine external therapies treating chemotherapeutic peripheral neuropathy. Make statistics of the frequency of herbs applied. Make descriptive analysis of herbs' type, effect, property, flavor channel tropism, etc. **Results** A total of 35 papers were included, 35 prescriptions involved, 64 herbs. The frequency was 290 in total, and 64 herbs were classified into 11 types according to effect. The most frequent herbs applied were herbs of activating blood and removing stasis (34.83%); more frequent herbs were herbs of dispelling wind and dampness (18.62%), relieving the exterior (11.72%), warming interior (11.03%), invigorating Qi (8.28%) and invigorating blood (7.93%). Herbs which frequency were more than 5 were 17. Top ten were Guizhi (*Cassia Twig*), Honghua (*Carthamus tinctorius*), Danggui (*Angelica sinensis*), Huangqi (*Astragalus mongholicus*), Weilingxian (*radix clematidis*), Jixueteng (*lignum millettiae*), Chishao (*radix paeoniae rubrae*), Shenjincao (*lycopodium clavatum*) and Fuzi (*radix aconiti carmichaeli*). The most frequent herb property applied was warm (39.06%). Total frequency of warm, slightly warm and hot herbs was 51.56%. The most frequent herb flavor applied was pungent (38.00%). Total frequency of pungent, sweet and slightly sweet herbs was 58.00%. The most frequent herb channel tropism applied was Liver Meridian (32.39%); second was Spleen Meridian (15.49%); third was Lung Meridian (12.68%). **Conclusion** The basic medication principles were supplementing Qi, activating blood, removing stasis, warming Yang and dredging collaterals in Chinese Medicine external therapies treating chemotherapeutic peripheral neuropathy. Pungent, warm, promoting and dispelling herbs, which could activate blood, remove stasis, dispel wind and dampness, warm interior and invigorate Qi and blood, were commonly applied clinically.

Keywords peripheral neuropathy; Chinese medicine external therapy; medicine principles; literature analysis

(收稿日期: 2015-02-26; 修回日期: 2015-03-30)

编辑: 崔京艳