

外洗通络方治疗化疗引起的周围神经病变 34 例临床观察

秦英刚^{1,2} 林洪生¹ 花宝金^{2*}

1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学)

* 通讯作者: huabaojin@sohu.com, (010)88001221

[摘要] **目的** 观察外洗通络方治疗化疗药物引起的周围神经病变的临床疗效。**方法** 将 68 例化疗引起的周围神经病变患者随机分为外洗方组和西药组各 34 例。外洗方组以外洗通络方外洗, 每次 60min, 每日 1 次; 西药组采用腺苷钴胺肌肉注射, 每次 1mg, 每日 1 次, 两组均治疗 14 天后观察疗效。比较两组临床疗效及外洗方组不同化疗药物引起的周围神经病变疗效、不同病情分级疗效, 同时观察各组不良反应。**结果** 外洗方组临床疗效总有效率为 61.76%, 西药组为 38.24%, 两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。外洗方组因奥沙利铂引起的周围神经病变 21 例, 总有效率为 80.95%; 因紫杉醇引起的周围神经病变 13 例, 总有效率为 30.77%, 两种化疗药物引起的周围神经病变疗效比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。外洗方组周围神经病变 1 级者 7 例, 有效率为 71.43%; 2 级 19 例, 有效率为 63.16%; 3 级 8 例, 有效率为 50.00%, 各级病情疗效比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间各组均未出现与治疗相关的不良反应。**结论** 外洗通络方治疗化疗引起的周围神经病变与腺苷钴胺肌肉注射疗效相当并且对奥沙利铂引起的周围神经病变有更好的疗效趋势。

[关键词] 化疗; 神经毒性; 周围神经病变; 外洗通络方

Clinical Observation of Network Vessel-Freeing Formula as a Topical Wash Combined for 34 Cases of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

QIN Yinggang, LIN Hongsheng, HUA Baojin

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect and its influencing factors of network vessel-freeing formula as a topical wash for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Methods** Sixty eight cases of CIPN were randomized into the treatment group and control group, with 34 cases in each. The treatment group was given network vessel-freeing formula as a topical wash, 60min each time once daily. The control group was treated with intramuscular injection of cobamamide, 1mg each time, once daily. The grading scores of peripheral neurotoxicity were observed and compared in both groups before and after 14-day treatment according to CIPN questionnaire. **Results** There were 7 cases excellent, 14 cases valid and 13 cases invalid in the treatment group, with a total effective rate of 61.76%. There were 4 cases excellent, 9 cases valid and 21 cases invalid in the control group, with a total effective rate of 38.24%. There was no significant difference between groups in the total effective rate ($P>0.05$). There were 5 cases excellent, 12 cases valid and 4 cases invalid among 21 cases of CIPN induced by oxaliplatin in the treatment group, with a total effective rate of 80.95%. There were 2 cases excellent, 4 cases valid and 7 cases invalid among 13 cases of CIPN induced by paclitaxel in the treatment group, with a total effective rate of 30.77%. There was no significant difference between different chemotherapy drugs in the treatment group ($P>0.05$). There were 5 cases valid and 2 cases invalid among 7 cases of peripheral neuropathy (grade 1), with a total effective rate of 71.34% in the treatment group. There were 12 cases valid and 7 cases invalid among 19 cases of peripheral neuropathy (grade 2), with a total effective rate of 63.16% in the treatment group. There were 4 cases valid and 4 cases invalid among 8 cases of peripheral neuropathy (grade 3), with a total effective rate of 50.00% in the treatment group. The pairwise comparisons showed no significant difference ($P>0.05$). There was no treatment-related adverse reaction. **Conclusion** The therapeutic effect of network vessel-freeing formula for CIPN is as same as that of cobamamide, with a better effect on CIPN induced by oxaliplatin.

Keywords chemotherapy; neurotoxicity; peripheral neuropathy; network vessel-freeing formula as a topical wash

临床常用的化疗药物如紫杉醇、奥沙利铂等会引起患者的周围神经病变, 产生麻木、疼痛等症状, 严重者甚至影响运动功能。本研究观察了中国中医科学院广安门医院肿瘤科运用“外洗通络方”治疗化疗引起的周围神经病变的效果, 并与临床常用的肌肉注射腺苷钴胺比较, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《神经病学·神经系统中毒及代谢性疾病》^[1] 化疗药物引起周围神经病变: 肢端感觉异常, 刺痛、无力、麻木、腱反射减退, 神经传导速度减慢, 停药后多可恢复, 但也可长期存在。常由长春花生

物碱(总累积量 $>20\text{mg}$)、紫杉醇(总累积量 $>300\text{mg}$)、铂类、异环磷酰胺、依托泊苷、丙卡巴肼、阿糖胞苷、六甲蜜胺等引起。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准并均经病理组织学或细胞学证实为恶性肿瘤;化疗用药结束14天后仍然有四肢末端麻木,感觉减退,疼痛,感觉异常,或者肌肉痉挛,肌肉无力,肌痛,甚至出现瘫痪等症状;行为状态Karnofsky评分^[2]60分以上,心、肝、肾功能均正常,预计生存期3个月以上。

排除标准:原有神经系统、骨关节疾病、末梢感觉异常的糖尿病患者或中毒、感染、放疗等引起周围神经病变者;观察期间接受可能改变神经系统症状的其他药物治疗者。

1.3 一般资料

收集2009年11月至2010年4月中国中医科学院广安门医院肿瘤科病房化疗引起的周围神经病变患者68例,采用CHISS统计软件生成随机方案,按照入选顺序分入外洗方组和西药组各34例。外洗方组中男18例,女16例;年龄42~76岁,平均 (57.2 ± 8.6) 岁。西药组中男14例,女20例;年龄35~81岁,平均 (59.5 ± 7.9) 岁。周围神经病变分级^[3]:外洗方组神经病变分级1级7例、2级19例、3级8例;西药组1级9例、2级13例、3级12例。行为状态Karnofsky评分分级:外洗方组Karnofsky评分60分8例、70分9例、80分9例、90分8例;西药组60分10例、70分9例、80分7例、90分8例。化疗药物累积剂量:外洗方组奥沙利铂累积量 $(584.2\pm 89.3)\text{mg}$;西药组 $(534.3\pm 78.5)\text{mg}$ 。外洗方组紫杉醇累积量 $(464.2\pm 34.3)\text{mg}$;西药组 $(486.3\pm 26.5)\text{mg}$ 。两组患者临床资料比较,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

外洗方组:给予外洗通络方,药物组成:桂枝12g,黄芪20g,丹参15g,桃仁12g,红花10g,当归12g,川芎15g,鸡血藤30g,白芍12g,莪术10g等,煎汤500ml,将煎好的药汁倒入足浴桶内中间放置上口固定、下端封闭的塑料袋中,足浴桶内倒入热水($38\sim 41^\circ\text{C}$),水面低于塑料袋上口,通过水温维持药袋温度,水药隔开,先浸泡手,再浸泡足,各30min,每日1次。

西药组:肌肉注射腺苷钴胺(哈尔滨三联药业有限公司生产,国药准字H20045993)1mg,每日1次。

两组共用的基础抗癌药:艾迪注射液(南京圣和药业)80ml+氯化钠注射液250ml,静脉滴注,每日1次;胸腺五肽(海南中和药业股份有限公司)1mg+氯化钠注射液100ml,静脉滴注,每日1次。

两组均治疗14天后观察疗效。

2.2 观察指标

观察两组患者临床疗效、外洗方组患者不同化疗药物引起的周围神经病变的疗效及外洗方组患者不同病情分级的疗效。

2.3 疗效标准

疗效判定均采用尼莫地平三分法^[3]:显效:周围神经毒性评估降低 ≥ 2 级,或周围神经毒性评估为0级。有效:周围神经毒性降低1级。无效:周围神经毒性未减轻或加重。

2.4 统计学方法

采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理,计量资料采用方差分析,计数资料采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

外洗方组34例,显效7例,有效14例,无效13例,总有效率为61.76%;西药组34例,显效4例,有效9例,无效21例,总有效率为38.24%。两组疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 外洗方组患者不同化疗药物引起的周围神经病变的疗效比较

因奥沙利铂引起的周围神经病变21例,显效5例,有效12例,无效4例,总有效率为80.95%;因紫杉醇引起的周围神经病变13例,显效2例,有效2例,无效9例,总有效率为30.77%。两种化疗药物引起的周围神经病变患者疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 外洗方组患者不同病情分级的疗效比较

外洗方组周围神经病变1级者7例,有效5例,无效2例,有效率为71.43%;2级19例,有效12例,无效7例,有效率为63.16%;3级8例,有效4例,无效4例,有效率为50.00%。两种分级患者疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.3 不良反应

治疗期间两组均未出现与治疗相关的不良反应。

4 讨论

虽然目前已有许多研究发现一些药物可以防治化疗引起的周围神经病变,但迄今为止,这些研究大多是例数不足且没有很好对照的小型研究,仍缺乏

相关的大型随机对照试验以确定上述药物在防治化疗引起周围神经病变的作用^[2]。西医目前尚无有效的药物适用于临床。急性期可以采用激素或对症止痛治疗,慢性期采用营养神经制剂治疗,但患者的主要症状麻木仍然很难缓解。

化疗引起的周围神经病变属中医“痹证”之“寒痹”、“血痹”范畴。化疗后患者多气血两虚,络脉不通,血失荣养则麻木、疼痛,寒则血滞,因此遇寒诸症加重,治宜益气养血,活血通络。黄芪桂枝五物汤源于《金匮要略》,此方重用黄芪补气^[4],并鼓舞气血运行,以赤芍活血行滞,桂枝温通血脉。用于气虚血滞,肌肤麻木,或肢体疼痛,或半身不遂,为治疗营卫虚弱血痹的经典方剂。外洗方在黄芪桂枝五物汤的基础上重用黄芪补气助阳,再配伍活血药,因此对化疗后周围神经病变患者的气虚两虚、络脉不通而致的麻木等有很好的疗效。且外用给药,药力直达病所,加上持续热刺激都对提高疗效、缓解症状大有裨益。分层分析显示,外洗方对奥沙利铂引起的周围神经病变的改善有更好的疗效趋势。奥沙利铂是一种临床常用的化疗药物,周围神经毒性是其剂量限制性毒性之一。其引起的周围神经病变的临床症状特点是冷刺激可诱发或加重,属于中医的寒证、痹证范畴。而紫杉醇引起的周围神经病变则不具有此特点^[5]。因此外洗方可能对临床表现为寒证的周围神

经病变有较好的疗效。

本研究采用外洗通络方治疗化疗后患者出现的周围神经病变,从有效率上看,外洗方组有效率高于西药组,但是差异无统计学意义,考虑可能由于样本量较小所致。期待有更大样本量的试验来证明。但是根据实验观察和临床实际,外洗方治疗周围神经病变应用方便,患者认可度高,外用给药,无胃肠道等不良反应。

参考文献

- [1]何凤生,薛启冀.神经病学·神经系统中毒及代谢性疾病[M].北京:人民军医出版社,2002:174.
- [2]Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2002,20(16):3478-3483.
- [3]Komiya Y. Changes of fast axonal transport by taxol injected subepineurally into the rat sciatic nerve[J]. Neurosci Res, 1992,14(3):159-165.
- [4]戴虹,潘宇,王晓露.补阳还五汤加味治疗草酸铂化疗后周围神经毒性42例[J].实用中医内科杂志,2006,20(5):518-519.
- [5]Letourneau PC, Ressler AH. Inhibition of neurite initiation and growth by taxol[J]. J Cell Biol, 1984,98(4):1355-1362.

(收稿日期:2012-4-27;修回日期:2012-08-29)

[编辑:叶晨]

(上接第2013页)

优于单一的作用。太子健Ⅱ方可以降低尿LTE₄的水平,虽然较顺尔宁咀嚼片稍差,但较治疗前显著降低,提示对气道炎症有一定的减轻作用。通过对PEF的监测、C-CAT评分的分析,提示太子健Ⅱ方对慢性持续期哮喘患儿的肺功能及临床症状的改善均有疗效,与顺尔宁咀嚼片疗效相当。表明太子健Ⅱ方对治疗儿童哮喘慢性持续期具有良好的临床疗效。

由于本研究是针对儿童,故存在儿童服药困难、难以坚持、测PEF不准确、C-CAT评分的客观性受影响等因素。考虑到儿童病情变化快,临床观察期又长达3个月,且仅以中药和顺尔宁咀嚼片治疗,故仅对第1级、第2级患儿纳入,未对中度持续和重度持续患儿观察,这可能是临床疗效较好的原因之一。由于观察的病例数及观察时间有限,可能影响疗效的判定,有待进一步完善。

参考文献

- [1]刘春涛译.哮喘管理和预防袖珍指南(2006年修订版)——根据哮喘管理和预防的全球策略[J].中国呼吸与危重监护杂志,2007,6(2):148.

- [2]陈育智.中国城区儿童哮喘患病率调查[J].中华儿科杂志,2003,41(2):123.
- [3]中华医学会儿科分会呼吸学组.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008修订)[J].中华儿科杂志,2008,46(10):745-753.
- [4]汪爱传,俞景茂.中医儿科临床研究[M].北京:人民卫生出版社,2009:158.
- [5]Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007,119(4):817-825.
- [6]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:64.
- [7]全国儿科哮喘防治协作组.儿童哮喘防治常规[J].中华儿科杂志,1998,36(12):749.
- [8]陈奇.中成药名方药理与临床[M].北京:人民卫生出版社,1998:104-109.
- [9]李岚,陈华,俞景茂.太子健Ⅱ煎剂对哮喘模型豚鼠嗜酸性粒细胞及内皮素1的影响[J].中国中西医结合儿科学,2010,2(2):132-134.
- [10]赵育芳,俞景茂,周大兴.太子健Ⅱ缓解期防治小儿哮喘作用机理的实验研究[J].厦门大学学报(自然科学版),2005,44(4):589-591.

(收稿日期:2012-06-13;修回日期:2012-08-07)

[编辑:王利芬]