

中西医治疗奥沙利铂诱导的周围神经毒性研究进展*

张杰翔¹, 李晓红¹, 袁伟琛¹, 谭兆峰², 齐元富²

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要:奥沙利铂诱导的周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是一种综合性不良反应,西医治疗方法除基础的甲钴胺和B族维生素外,还包括使用抗抑郁剂、抗氧化剂、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制剂、神经保护剂等治疗;中医药防治方法包括中医内治法、中医外治法和中医综合疗法等。目前,研究存在的问题是:现代医学药物如抗抑郁剂、抗氧化剂、AChE抑制剂、神经保护剂等可直接作用于靶点治疗,但现阶段上述多种药物并不是直接针对OIPN的,没有可以作为一线治疗的推荐药物,且临床研究样本量少,没有大规模循证医学数据支持,还需要进行作用机制、药理学、毒理学研究;中医对OIPN的治疗从辨证论治角度出发,但中药内治法普及较为困难,中医外治法则需制定专家共识与指南,推广简单有效的中医外治法以减轻患者痛苦、提高患者生存质量。中医综合疗法和中西医结合治疗或为最有效,但如何进行有效创新和理论结合仍是研究难点,需不断进行临床研究,充分发挥中西医结合治疗OIPN的优势。

关键词:奥沙利铂;周围神经毒性;中西医治疗;中医内治法;中医外治法

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.07.0223

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)07-1127-08

Research Progress of Treating Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy with Traditional Chinese and Western Medicine Treatments

ZHANG Jiexiang¹, LI Xiaohong¹, YUAN Weichen¹, TAN Zhaofeng², QI Yuanfu²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China, 250014; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China, 250014

Abstract: Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OIPN) is a comprehensive adverse reaction. In addition to the basic methylcobalamin and B vitamins, western medicine treatments include the use of antidepressants, antioxidants, acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, neuroprotective agents, etc.; TCM prevention and treatments include TCM internal treatments, TCM external treatments, and TCM comprehensive therapy. At present, the problems with relevant research are as follows: Modern medical drugs such as antidepressants, antioxidants, AChE inhibitors, neuroprotective agents, etc. can directly act on targets. However, these most drugs are not directly targeted at OIPN and have not been recommended as first-line treatment drugs. Moreover, the sample size of clinical research is small, and there is no large-scale evidence-based medical data support. Further research on the mechanism of action, pharmacology, and toxicology is needed. The treatment of OIPN in TCM starts from the perspective of syndrome differentiation, but it is difficult to popularize the internal treatments of TCM. Expert consensus and guidelines need to be developed for the external treatments of TCM, promoting simple and effective external methods of TCM to reduce pain and improve the quality of life. TCM comprehensive therapy and integrated traditional Chinese and Western medicine treatment may be the most effective, but effective innovation and theoretical integration are still research difficulties, and continuous clinical research is needed to fully leverage the advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine in treating OIPN.

Keywords: Oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; traditional Chinese and Western medicine treatments; TCM internal treatments; TCM external treatments

* 基金项目:山东省中医药科技项目(2021Q078);山东省保健科技协会科学技术课题项目(SDBJKT20180119)

奥沙利铂为第 3 代铂类 i 化学药物治疗(化疗)药,在肠癌、食管癌、胃癌等消化道肿瘤中应用广泛,如结直肠癌一线推荐化疗方案为含奥沙利铂的 CapeOx 或 FOLFOX 方案等^[1]。化疗有诸多不良反应,包括胃肠道反应、周围神经毒性、心脏毒性等,奥沙利铂诱导的周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是一种综合性不良反应,主要表现为感觉迟钝与异常、遇冷加重,偶见可逆性急性咽喉感觉异常等。研究表明,OIPN 的发生率为 50%~75%^[2]。Teng^[3] 研究显示,在应用奥沙利铂治疗结直肠癌后的 6 个月、12 个月、24 个月和 36 个月分别有 58%、45%、32% 和 24% 的患者出现了 OIPN,表明 OIPN 是奥沙利铂的一种长期性毒副反应,其治疗效果不佳,现代医学仍未建立起 OIPN 的系统治疗体系,故有必要寻求新的治疗手段,如中医药治疗等。本文根据近 5 年的国内外研究对中西医结合治疗 OIPN 的文献进行综述,以期更好地预防和治疗 OIPN。

1 现代医学对 OIPN 的认识

根据临床特点、持续时间和发病机制的不同,OIPN 可分为急性和慢性两种形式。

1.1 急性 OIPN 急性 OIPN 的主要临床特征是末梢神经感觉异常和四肢冷敏感异常,以四肢刺痛感、麻木与冷或热异常皮肤感觉为主要表现,常见于口腔周围或咽喉,严重者可发生喉痉挛^[4]。OIPN 亦会导致患者日常活动障碍并伴发抑郁^[5]。一项研究显示,85%~95% 的患者在使用奥沙利铂治疗后发生了急性 OIPN,其独特特征是由冷刺激诱发^[6]。急性 OIPN 常在应用奥沙利铂数小时后出现,其症状常于第 3 天达到峰值,数日内自行改善或消失,具有自限性。急性 OIPN 最重要的发病机制是在草酸代谢物的作用下 Na⁺ 通道开放时间延长,导致背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)感觉神经元兴奋受损^[7],从而产生神经毒性。此外,DRG 神经元中引起 Ca²⁺ 通透入细胞内的 TRPA1(一种瞬间受体电位离子通道)和 p38 MAPK 激活被认为是导致痛觉冷过敏的主要原因^[8]。

1.2 慢性 OIPN 慢性 OIPN 是一种剂量相关性神经毒性,祝保玺等^[9] 研究证实,其与奥沙利铂累积剂量有关。随着化疗次数增多,奥沙利铂剂量于人体内不断累积,易发生慢性 OIPN。慢性 OIPN 可引起周围神经功能障碍,导致感觉丧失和本体感觉改

变,影响患者的日常活动,诸如持东西、需四肢相互协调的运动失常等,可持续数年之久^[10]。其发生机制存在争议,一般认为是奥沙利铂损害细胞内线粒体的功能、激活离子通道和神经胶质,导致核 DNA 损伤和神经炎症,同时伴有超负荷氧化应激和神经免疫系统的改变,这些均有可能改变外周神经元的兴奋性,产生不可逆的神经毒性^[2,11]。

2 西医对 OIPN 的治疗

2.1 抗抑郁剂 抗抑郁剂可治疗抑郁症,缓解焦虑,其对 OIPN 神经性疼痛亦有一定疗效,主要为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。文拉法辛与度洛西汀为选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,两者对减轻周围神经性疼痛有一定的效果^[8,12]。度洛西汀是美国临床肿瘤协会唯一推荐的疼痛性 OIPN 治疗药物^[13]。Rokhsareh 等^[14] 发现,度洛西汀可减轻手部神经病变症状,疗效优于足部,而且对低温暴露下发生的神经病变症状,如下肢感觉异常等也有一定作用。Farshchian 等^[15] 研究发现,在减轻化疗引起的周围神经病变症状、运动神经病变和神经病痛程度方面,度洛西汀疗效均优于文拉法辛。文拉法辛虽然被证实可减轻 OIPN 神经性疼痛,但缺乏大量临床试验和数据支持^[16],故在 OIPN 神经性疼痛抗抑郁药的选择上优选度洛西汀。

2.2 抗氧化剂 抗氧化剂是指能有效抑制自由基氧化反应的物质,对 OIPN 有一定的防治作用,主要包括谷胱甘肽和钙锰福地吡。谷胱甘肽(glutathione, GSH)能够减少奥沙利铂在脊髓背根神经节中的蓄积,起到保护外周神经元和神经纤维的作用^[17]。胱氨酸和茶氨酸能促进 GSH 的合成,Kobayashi 等^[18] 实验证明,口服胱氨酸和茶氨酸也可降低 OIPN,但是否可通过 GSH 达到此效果仍未可知。Guillaumot 等^[19] 研究发现,超氧化物歧化酶一种新的模拟物 1,2-二氨基乙烷基 Mn 可诱导细胞产生过氧化氢,通过调节活性氧和离子通道表达在不影响奥沙利铂作用的条件下减轻其诱导的 OIPN,但仍需要 I 期临床研究证实。钙锰福地吡具有线粒体酶锰超氧化物歧化酶的活性,Glimelius 等^[20] 的一项随机对照 II 期临床研究发现,在奥沙利铂联合化疗的转移性结直肠癌患者治疗期间和治疗后,应用钙锰福地吡可防止 OIPN 的发展。Canta 等^[21] 在 OIPN 小鼠模型实验中证实,钙锰福地吡具有减少感觉改变并防止表皮内神经纤维丢失的作用,且 5 mg·kg⁻¹ 剂量

效果要优于 $10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。然而最近一项新的极性Ⅲ期试验^[22]表明,钙锰福地吡可将 Pr^{2+} 氧化获得 Mn^{2+} ,可能会增加锰相关中枢神经系统病变的风险,因此不建议用其来预防 OIPN。

2.3 乙酰胆碱酯酶抑制剂 乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 是一种对氧化应激敏感的重要胆碱能酶,而氧化应激是 OIPN 的重要机制之一。AChE 抑制剂对治疗 OIPN 也有一定效果,其中,多奈哌齐是第二代中枢 AChE 抑制剂,主要用于阿尔茨海默型痴呆症状的治疗。Kawashiri 等^[23]研究大鼠 PC12 嗜铬细胞瘤细胞系建立神经退行性变模型发现,多奈哌齐对奥沙利铂诱导下生长紊乱的 PC12 细胞神经突有保护作用,减轻了大鼠在奥沙利铂诱导下的 OIPN,可能是通过抗氧化发挥作用。Da Motta 等^[24]证实,MTDZ 可通过调节 AChE 和总三磷酸腺苷酶活性来减少奥沙利铂所致的氧化应激,从而缓解小鼠模型的 OIPN 及其焦虑性症状。

2.4 神经保护剂 神经保护剂可保护易受损神经元,在减轻或防止 OIPN 进展方面发挥了一定作用。单唾液酸四己糖神经节苷脂 (monosialotetrahexosylganglioside, GM1) 具有保护和修复周围神经的作用,而目前临床研究对于 GM1 预防 OIPN 的评价存在争议。Wu 等^[25]的一项 Meta 分析未能证实 GM1 在预防 OIPN 方面的有效性,然而一项双盲、安慰剂Ⅲ期研究^[26]和方伟生^[27]的一项临床观察均表明,GM1 可降低急性 OIPN 的发生率,Zhou 等^[28]一项涉及 145 名接受奥沙利铂治疗的胃肠癌患者的随机对照试验证实,GM1 也可使慢性 OIPN 患者受益,但最佳剂量和治疗时间有待观察。OIPN 与神经胶质激活和神经炎症密切相关,一项研究表明^[29],2-十五烷基-2-恶唑啉可调节 $\text{NF}-\kappa\text{B}/\text{Nrf}-2$ 轴,上调脊髓 DRG 神经营养因子水平,从而阻止奥沙利铂对神经元的损伤。Ibutilast 是一种环腺苷酸磷酸二酯酶抑制剂,具有抗感染和神经保护活性的作用,Teng 等^[30]研究发现,Ibutilast 可以通过调节神经胶质活性和细胞因子的表达来减少 OIPN 的发生率。

2.5 其他药物 托吡酯是一种镇痉化合物,在 Alberti 等^[31]的一项实验中被认为可以减轻奥沙利铂对电压门控型 Na^{+} 通道的影响,保护髓鞘纤维,起到预防急慢性 OIPN 的作用。组织蛋白酶 S (cathepsin S, CTSS) 是一种靶向溶酶体半胱氨酸蛋白酶,Chen 等^[32]研究发现,CTSS 抑制剂 RJW-58 可阻止奥沙利铂诱导 CTSS 生成,激活 STAT3 介导的白细胞介

素-10 抗感染性反应,降低促炎细胞因子表达从而减轻 OIPN,血清 CTSS 水平也有望作为一种潜在评估 OIPN 风险的生物标志物。除此之外,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂^[33]、刺芒柄花素^[34]、ART-123 (一种重组人可溶性血栓调节素)^[35]等也被证实对预防和治疗 OIPN 有益。

由上可知,现代医学治疗 OIPN 的方法除基础的甲钴胺与 B 族维生素等还包括抗抑郁剂、抗氧化剂、AChE 抑制剂、神经保护剂和其他多种药物,在一定程度上对 OIPN 有治疗作用,但仍存在以下问题:(1)未有专门治疗 OIPN 的药物,大部分药物均为 OIPN 补充治疗药物且治疗效果一般,有效率低。(2)多数药物还未进行大规模的临床试验和循证医学研究,处于初级开发与试验阶段,未进行药代动力学、药理学与毒理学的研究。(3)需进一步探索针对 OIPN 药物的主要作用机制以提高药物的有效率。(4)药物开发成本高,开发周期时间长。

3 中医对 OIPN 的认识

中医古籍中并无“神经”“周围神经毒性”等名词,奥沙利铂诱导的 OIPN 可归属为中医学中“痹病”“血痹”“不仁”“痿病”等范畴。《济生方·痹》指出:“皆因体虚,腠理空疏,受风寒湿气而成痹也”。本病早期以四肢末端疼痛、麻木为主,患者腠理空疏,营卫不固,体虚感邪,以致气虚血瘀,经脉运行受阻,四肢末端气血不荣,失为濡养,出现疼痛、麻木,与“痹病”症状相似。《三因极一病证方论·五痿叙论》指出,情志不节致“内脏精血虚耗,荣卫失度,发为寒热,使皮血、筋骨、肌肉痿弱,无力以运动,故致痿”,“痿则属五内气不足之所为也”。后期随着病情发展及奥沙利铂毒邪瘀滞,患者脏腑、阴阳、气血、津液日渐损亏,情志抑郁不畅,肢体不得阴阳、气血失之充养,从而导致四肢运动障碍、肌肉疲软、感觉减退甚至消失,可归于“痿病”。奥沙利铂诱导 OIPN 的致病因素和病机较复杂,一般认为病因为“虚”“瘀”“毒”“湿”,多个因素共同致病;病机多属正虚邪实,久病致虚,气滞血瘀,毒邪滞于体内,从而引发此病^[36-37]。

4 中医药防治 OIPN

中医药在治疗奥沙利铂诱导的 OIPN 方面具备独特优势并取得良好成效,李明珠等^[38]通过 Meta 分析发现,中医疗法在改善和治疗 OIPN 方面效果

优于西药或安慰剂。中医治疗 OIPN 主要有内治法、外治法以及内治外治联合应用等方法。

4.1 中医内治法 汤剂内服是中医内治法临床应用最广的方法,《黄帝内经》云“毒药攻其中”,指的就是口服药物。中医内治法治疗奥沙利铂诱导 OIPN 的典型方剂有黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤等,具有温经通络之功效^[39]。

4.1.1 黄芪桂枝五物汤 黄芪桂枝五物汤具有益气温经、和血通痹之功效。许炜茹等^[40]对 78 例接受奥沙利铂化疗后引起周围神经病变的气虚血瘀证患者进行了回顾性研究,治疗组给予口服黄芪桂枝五物汤加减治疗,对照组给予口服甲钴胺片治疗,4 个治疗周期后发现,治疗组在神经毒性改善疗效、中医证候疗效等方面的有效率均优于对照组。王泳等^[41]通过对 61 例接受 mFOLFOX4 方案化疗的胃癌或结直肠癌患者的临床观察发现,黄芪桂枝五物汤对于预防急性 OIPN 有一定效果。魏国利等^[42]以 Wistar 大鼠为模型研究发现,黄芪桂枝五物汤可能通过调节背根神经节细胞中 OCT2 和 ATP7A mRNA 的表达来减少奥沙利铂的毒性累积,从而预防慢性 OIPN。

4.1.2 当归四逆汤 当归四逆汤可温经散寒,养血通脉。丁蓉等^[43]研究证实,当归四逆汤可下调大鼠背根神经节 TRPA1、TRPV1、TRPM8 通道蛋白的表达,预防奥沙利铂所致大鼠慢性 OIPN 的发展。张毅鹏^[44]将 60 例含奥沙利铂化疗的结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,治疗组在化疗的同时加用加味阳和汤,两组均以 21 d 为 1 个周期,共 4 个周期,结果表明,治疗组 OIPN 发生率低于对照组。

4.1.3 阳和汤 阳和汤具有温阳补血、散寒通滞的功效。何秀云等^[45]观察阳和汤治疗 OIPN 的临床疗效,结果显示,治疗组(阳和汤口服加熏洗)疗效优于对照组(甲钴胺)。

4.1.4 自拟方 除上述经典方外,方锦舒等^[46]采用自拟益气祛瘀通络方治疗气虚血瘀型奥沙利铂诱导 OIPN 患者,将 60 例患者随机分成两组,每组各 30 例,对照组采用甲钴胺治疗,观察组服用自拟益气祛瘀通络方治疗,两组治疗 15 d 后,观察组在 OIPN 分级和中医证候疗效比较方面疗效均优于对照组。

4.2 中医外治法 中医外治法具有简便、快捷、安全、不良反应小等优点。《素问·至真要大论》曰:

“内者内治,外者外治。”OIPN 多发于四肢末端,应用针、灸、熏洗、泡浴等外治方法治疗效果较好。中医外治法治疗 OIPN 主要有针灸、中药熏洗、放血疗法、穴位敷贴、推拿等,近 5 年未有关于穴位贴敷与推拿新的临床研究,现将其余最新中医外治法叙述如下。

4.2.1 针灸治疗 针灸具有疏通经络、调和阴阳、扶正祛邪的作用,通过腧穴的选取及相应的手法达到治疗目的。邱钰芹等^[47]的一项 Meta 分析指出,针灸可改善 OIPN 患者主观感觉神经障碍,减轻 OIPN 症状。刘玲玲等^[48]选取 60 例患者随机分成两组,实验组给予艾灸双侧涌泉、劳宫治疗,对照组给予口服甲钴胺分散片治疗,结果表明,实验组治疗有效率为 86.7%,明显高于对照组的 60.0%。施舍等^[49]对 OIPN 大鼠双侧足三里穴分别采取电针和 CO₂ 激光灸的方式治疗,7 个疗程后发现,其可能是通过调节外周坐骨神经瞬间受体电位离子通道和神经生长因子的表达缓解 OIPN。刘丽^[50]研究发现,应用雷火灸涌泉穴可扶助人体正气,促进气血运行,有助于预防 OIPN。张玮琨等^[51]将 60 例 OIPN 患者随机分为两组,每组 30 例,治疗组采用针刺后加温针灸治疗,对照组口服甲钴胺治疗,治疗 21 d 后,治疗组神经毒性分级和患者生活质量的改善情况均优于对照组。贺菊芳等^[52]观察 120 例胃癌术后行奥沙利铂化疗的患者,对照组在化疗后常规应用甲钴胺肌肉注射,试验组在此基础上加用内关、外关、曲池、合谷穴位艾灸配合艾盐包热熨输液肢体上段,结果显示,艾灸穴位热熨治疗配合艾盐包不仅操作简便,而且能有效缓解 OIPN 所致的末梢神经炎。高德慧^[53]观察芪桂温阳通络酊外用联合 TDP 神灯照射治疗 OIPN 的临床疗效,结果显示,试验组疗效优于对照组。王鱈等^[54]采用“徐而和,开四井”的手法通过李氏铜砭刮痧刮拭病变区域循行经络治疗 OIPN 效果较好。

4.2.2 中药熏洗 靳永杰等^[55]选取 80 例接受奥沙利铂化疗的胃肠道肿瘤患者,将其分成对照组和观察组,观察组在化疗同时应用通络泡浴方熏洗治疗,治疗 2 个疗程后,观察患者 OIPN 毒性分级并测定周围神经传导速度和血清神经生长因子,结果表明,通络泡浴方外用熏洗可有效减缓奥沙利铂所致血清神经生长因子下降趋势,减轻外周神经传导损伤,降低 OIPN 的发生率。郭昌等^[56]自拟益气通络活血法手足药浴防治 OIPN,也有较好的效果。姚丽

秋等^[57]探究自拟经验方龙藤通络方手足浸泡对比甲钴胺治疗 120 例 OIPN 患者的临床疗效发现,龙藤通络方外用可以有效改善 OIPN,并且安全性较好。曲淑玉^[58]研究发现,自拟藤芪通痹方外洗治疗 OIPN 具有良好效果。姚衡^[59]研究发现,中药外浴联合应用甲钴胺也能有效改善 OIPN。

4.2.3 放血疗法 麻木是 OIPN 的主要症状之一,放血疗法具有活血祛瘀、通络除痹之功。黄颖等^[60]将 56 例接受 Folfox6 方案后出现 OIPN 的患者随机分为两组,每组各 28 例,两组均口服甲钴胺常规治疗,治疗组加用十宣穴、十二井穴或气端穴针刺放血治疗,结果显示,治疗组有效率明显高于对照组。

4.3 中医综合疗法 中医内治外治联合应用或可起到良好的效果。李明珠等^[61]研究认为,黄芪桂枝五物汤封包联合蜡疗对疼痛性 OIPN 具有较好的防治作用。苏碧莹等^[62]将 100 例接受 FOLFOX4 方案化疗的患者随机分为 4 组,每组 25 例,分别予以观察治疗、黄芪桂枝五物汤口服治疗、温针灸治疗及黄芪桂枝五物汤口服联合温针灸治疗,结果显示,应用联合治疗对比单一治疗效果更好,更能有效减轻 OIPN 的症状。潘传芳等^[63]应用自拟芪藤通络方内服加红艾汤外洗治疗 OIPN,也取得了较好的疗效。郭海丽^[64]研究证实,黄芪桂枝五物汤熏洗联合艾灸治疗能有效改善 OIPN 症状,缓解疼痛,较单独使用黄芪桂枝五物汤或艾灸治疗效果更好。刘丹丹^[65]将 96 例 OIPN 患者作为研究对象,随机分为对照组(48 例,常规治疗)及联治组(48 例,常规治疗联合通麻汤及穴位注射),结果显示,联治组治疗后的外周神经毒性反应评级显著优于对照组。焦蕉等^[66]将 72 例气血亏虚型 OIPN 患者随机分为中药联合组(温经和血通痹方内服与外用)、中药组(温经和血通痹方口服)及对照组(甲钴胺口服联合温水外洗),结果证实,中药联合组的治疗效果优于其他两组。

由上可知,中医药治疗 OIPN 效果良好,中药内服为中医内治法最常用的方法,有效率高但要依据辨证论治方可奏效。针灸治疗为外治法最有效的方法之一,但辨证选穴、针刺手法、灸法需要进一步练习和揣摩;中药熏洗与放血疗法简便易行、安全有效。中医综合疗法有效率应为最高,但仍存在普及性低、难度大等困难。除此之外,上述疗法还应注意以下问题:(1)上述疗法未进行大规模临床研究及循证医学研究。(2)应制定 OIPN 专家指南及共识,

更好地指导中医药辨证论治,以提高对 OIPN 的有效率。

5 中西医结合治疗

中西医结合治疗能充分发挥各自的优势,或为 OIPN 的最佳治疗方式。孔晶等^[67]在给予 OIPN 患者口服当归四逆汤的基础上加用离子导入法,促进中药渗透于局部穴位循经治疗,结果显示,当归四逆汤联合离子导入比单用当归四逆汤更有效。丁秀芝等^[68]将针灸的子午流注开穴理论与低频电脉冲刺激相结合,研究表明,其可以更好地减轻 OIPN。Chien 等^[69]研究发现,应用脉冲治疗性超声刺激内关、大陵、昆仑、涌泉穴的超声针刺也可有效干预 OIPN。李丽圆等^[70]观察自拟通络活血汤熏洗配合低频脉冲治疗 OIPN 的临床疗效,对照组给予复合维生素 B 治疗,观察组加用中药通络活血方熏洗配合足三里穴低频脉冲治疗,结果显示,观察组有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。温经活血通络汤泡脚洗手足联合维生素 B₁₂足三里穴位注射治疗 OIPN,效果明显优于甲钴胺治疗^[71]。

6 结语

目前,奥沙利铂被广泛用于胃肠道肿瘤的化疗过程中,其诱导的 OIPN 严重影响了患者的生活质量。现代医学药物在临床上应用多、起效快,抗抑郁剂、抗氧化剂、AChE 抑制剂、神经保护剂等可直接作用于靶点治疗,但现阶段上述多种药物并不是直接针对 OIPN 的,没有作为一线推荐治疗药物,且临床研究样本量少,没有大规模循证医学数据支持,还需要进行作用机制、药理学、毒理学研究;中医对 OIPN 的治疗从辨证论治角度出发,但中药内治法普及较为困难,中医外治法则需制定专家共识与指南,推广简单有效的中医外治法以减轻患者痛苦、提高患者生存质量。中医综合疗法和中西医结合治疗或为最有效,但如何进行有效创新和理论结合仍是研究难点,需不断进行临床研究,充分发挥中西医结合治疗 OIPN 的优势。

参考文献:

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中国实用外科杂志,2020,40(6):601 - 625.

- [2] KANG L M, TIAN Y Y, XU S L, et al. Oxaliplatin - induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (9): 3269 - 3282.
- [3] TENG C, COHEN J, EGGER S, et al. Systematic review of long - term chemotherapy - induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 33 - 47.
- [4] SALAT K. Chemotherapy - induced peripheral neuropathy - part 2: focus on the prevention of oxaliplatin - induced neurotoxicity [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72 (3): 508 - 527.
- [5] OH P J, LEE J R, KIM S K, et al. Changes in chemotherapy - induced peripheral neuropathy, disturbance in activities of daily living, and depression following chemotherapy in patients with colorectal cancer: a prospective study [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2020, 44: 101676.
- [6] HAN C H, KILFOYLE D H, HILL A G, et al. Preventing oxaliplatin - induced neurotoxicity: rationale and design of phase Ib randomized, double - blind, placebo - controlled, cross - over trials for early clinical evaluation of investigational therapeutics [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(12): 1479 - 1490.
- [7] LEHKY T J, LEONARD G D, WILSON R H, et al. Oxaliplatin - induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29 (3): 387 - 392.
- [8] BURGESS J, FERDOUSI M, GOSAL D, et al. Chemotherapy - induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment [J]. *Oncol Ther*, 2021, 9(2): 385 - 450.
- [9] 祝保玺, 王锐, 吴文周, 等. 用以小剂量奥沙利铂为主的化疗方案治疗胃肠癌的效果探讨 [J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(7): 153 - 154.
- [10] YANG Y, ZHAO B, GAO X J, et al. Targeting strategies for oxaliplatin - induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 331.
- [11] ZAJACZKOWSKA R, KOCOT - KEPSKA M, LEPPERT W, et al. Mechanisms of chemotherapy - induced peripheral neuropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1451.
- [12] MOISSET X, BOUHASSIRA D, ATTAL N. French guidelines for neuropathic pain: an update and commentary [J]. *Revue Neurol*, 2021, 177(7): 834 - 837.
- [13] LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy - Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (28): 3325 - 3348.
- [14] ROKHSAREH S, HAGHIGHI S, TAVAKOLI - ARDAKANI M. Evaluating the effects of duloxetine on prophylaxis of oxaliplatin - induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: A randomized double - blind placebo controlled clinical trial [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(1): 60 - 65.
- [15] FARSHCHIAN N, ALAVI A, HEYDARHEYDARI S, et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy - induced peripheral neuropathy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82 (5): 787 - 793.
- [16] AIYER R, BARKIN R L, BHATIA A. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review [J]. *Pain Med*, 2017, 18(10): 1999 - 2012.
- [17] 郭昌, 赵文韬, 胡丰良. 奥沙利铂神经毒性的机制及防治研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29 (9): 1022 - 1026.
- [18] KOBAYASHI M, SATO R, KOMURA T, et al. Protective effect of the oral administration of cystine and theanine on oxaliplatin - induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25 (10): 1814 - 1821.
- [19] GUILLAUMOT M A, CERLES O, BERTRAND H C, et al. Oxaliplatin - induced neuropathy: the preventive effect of a new super - oxide dismutase modulator [J]. *Oncotarget*, 2019, 10(60): 6418 - 6431.
- [20] GLIMELIUS B, MANOJLOVIC N, PFEIFFER P, et al. Persistent prevention of oxaliplatin - induced peripheral neuropathy using calmagafodipir (PledOx[®]): a placebo - controlled randomised phase II study (PLIANT) [J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(3): 393 - 402.
- [21] STEHR J E, LUNDSTRÖM I, KARLSSON J O G. Comment on " calmagafodipir reduces sensory alterations and prevents intraepidermal nerve fibers loss in a mouse model of oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity" antioxidants 2020, 9, 594 [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 802.
- [22] KARLSSON J O G, JYNCE P, IGNARRO L J. The damaging outcome of the POLAR phase III trials was due to avoidable time - dependent redox interaction between oxaliplatin and PledOx [J]. *Antioxidants*, 2021, 10 (12): 1937.
- [23] KAWASHIRI T, SHIMIZU S, SHIGEMATSU N, et al. Donepezil ameliorates oxaliplatin - induced peripheral neuropathy via a neuroprotective effect [J]. *J Pharmacol*

- Sci,2019,140(3):291-294.
- [24] DA MOTTA K P,SANTOS B F,DOMINGUES N L C,et al. Target enzymes in oxaliplatin - induced peripheral neuropathy in Swiss mice;a new acetylcholinesterase inhibitor as therapeutic strategy[J]. Chem Biol Interact, 2022,352:109772.
- [25] WU S,BAI X,GUO C,et al. Ganglioside - monosialic acid (GM1) for prevention of chemotherapy - induced peripheral neuropathy: a meta - analysis with trial sequential analysis[J]. BMC Cancer. 2021,21(1):1173.
- [26] WANG D S,WANG Z Q,CHEN G,et al. Phase III randomized, placebo - controlled, double - blind study of monosialotetrahexosylganglioside for the prevention of oxaliplatin - induced peripheral neurotoxicity in stage II/ III colorectal cancer [J]. Cancer Med, 2020, 9 (1) : 151 - 159.
- [27] 方伟生,周曼玲,方洪明. 神经节苷脂对奥沙利铂神经毒性的防治效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(45):71-72.
- [28] ZHOU L K,LIU R,HUANG D Z,et al. Monosialotetrahexosylganglioside in the treatment of chronic oxaliplatin - induced peripheral neurotoxicity: TJMUCH - GI - 001, a randomised controlled trial [J]. EClinicalMedicine, 2021,41:101157.
- [29] CAMPOLO M,LANZA M,PATERNITI I,et al. PEA - OXA mitigates oxaliplatin - induced painful neuropathy through NF - κ B/nrf - 2 axis[J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):3927.
- [30] TENG C,REUTER S E,BLINMAN P L,et al. Ibudilast for prevention of oxaliplatin - induced acute neurotoxicity:a pilot study assessing preliminary efficacy,tolerability and pharmacokinetic interactions in patients with metastatic gastrointestinal cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol,2020,86(4):547-558.
- [31] ALBERTI P,CANTA A,CHIORAZZI A,et al. Topiramate prevents oxaliplatin - related axonal hyperexcitability and oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity [J]. Neuropharmacology, 2020,164:107905.
- [32] CHEN S J,CHEN L H,YEH Y M,et al. Targeting lysosomal cysteine protease cathepsin S reveals immunomodulatory therapeutic strategy for oxaliplatin - induced peripheral neuropathy [J]. Theranostics, 2021, 11 (10) : 4672 - 4687.
- [33] UCHIDA M,USHIO S,NIIMURA T,et al. Renin - angiotensin - aldosterone system inhibitors prevent the onset of oxaliplatin - induced peripheral neuropathy;a retrospective multicenter study and in vitro evaluation[J]. Biol Pharm Bull,2022,45(2):226-234.
- [34] FANG Y,YE J,ZHAO B,et al. Formononetin ameliorates oxaliplatin - induced peripheral neuropathy via the KEAP1 - NRF2 - GSTP1 axis [J]. Redox Biol, 2020, 36:101677.
- [35] KOTAKA M,SAITO Y,KATO T,et al. A placebo - controlled, double - blind, randomized study of recombinant thrombomodulin (ART - 123) to prevent oxaliplatin - induced peripheral neuropathy [J]. Cancer Chemother Pharmacol,2020,86(5):607-618.
- [36] 饶志璟,邓海滨,祝利民,等. 化疗药物所致周围神经毒性中西医研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2020,22(4):1307-1314.
- [37] 张海霞,陆明. 中医药治疗奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的研究进展[J]. 新疆中医药,2019,37(3):112-115.
- [38] 李明珠,金圣博,王文萍. 中医治疗奥沙利铂化疗诱导神经损伤的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(1):5-11.
- [39] 丁蓉,余佳霖,魏国利,等. 3 种温经通络方防治慢性奥沙利铂外周神经毒性疗效的网状荟萃分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2019,21(7):1474-1480.
- [40] 许炜茹,于明薇,富琦. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂所致周围神经病变的回顾性研究[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(1):24-30.
- [41] 王泳,杨建伟,黄争荣,等. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂所致急性神经毒性的临床观察[J]. 广西中医药,2018,41(5):20-24.
- [42] 魏国利,顾展丞,李灵常,等. 黄芪桂枝五物汤减少铅蓄积预防奥沙利铂慢性外周神经毒性机制研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2019,21(7):1467-1473.
- [43] 丁蓉,汪悦,卢悟广,等. 当归四逆汤对奥沙利铂神经毒性大鼠背根神经节 TRPs 通道的影响[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(2):189-193.
- [44] 张毅鹏. 加味阳和汤防治奥沙利铂周围神经毒性的临床观察[J]. 中国现代医生,2018,56(15):124-126.
- [45] 何秀云,李世杰. 阳和汤加减治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的临床观察[J]. 四川中医,2019,37(9):101-104.
- [46] 方锦舒,朱宝龙,翟萍萍. 益气祛瘀通络方辅助治疗气虚血瘀型奥沙利铂化疗所致神经毒性患者的效果及对外周神经损伤的影响[J]. 中国医药导报,2021,18(20):144-147.
- [47] 邱钰芹,王小岗,田叶红,等. 针灸治疗化疗所致周围

神经病变的 meta 分析及系统评价 [C]. 北京: 第四届全国肿瘤阳光论坛暨中西医肿瘤创新国际高峰论坛论文集, 2019: 3-13.

[48] 刘玲玲, 孙玺媛, 韩东, 等. 井荣合灸治疗奥沙利铂相关周围神经毒性的临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(5): 106-108.

[49] 施舍, 范神栋, 王凤娇, 等. 电针和 CO₂ 激光灸对奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠的外周保护机制 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(9): 1189-1194.

[50] 刘丽. 单纯雷火灸涌泉穴预防奥沙利铂神经毒性的疗效观察 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(29): 151.

[51] 张玮琨, 刘燕, 李晓鹏, 等. 温经通络法配合开“四关”治疗奥沙利铂神经毒性临床观察 [C]. 武汉: 新时代新思维 新跨越 新发展——2019 中国针灸学会年会暨 40 周年回顾论文集, 2019: 545-549.

[52] 贺菊芳, 张彩云, 陈瑞睿, 等. 穴位艾灸治疗配合艾盐包热熨治疗奥沙利铂化疗所致外周神经毒性疗效观察 [J]. 中西医结合护理 (中英文), 2018, 4(5): 74-76.

[53] 高德慧. 芪桂温阳通络酊外用联合 TDP 照射治疗奥沙利铂相关周围神经毒性的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.

[54] 王鳕, 唐建清, 赵晔. 李氏铜砭刮痧在奥沙利铂所致周围神经病变中的运用 [J]. 中医药导报, 2021, 27(12): 188-190.

[55] 靳永杰, 李珊珊, 成华, 等. 通络泡浴方防治奥沙利铂周围神经毒性的效果观察及对神经生长因子的影响 [J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6): 918-920.

[56] 郭昌, 吕智豪, 赵文韬, 等. 益气通络活血法手足药浴防治奥沙利铂所致神经毒性的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(8): 1426-1430.

[57] 姚丽秋, 刘辉, 王筱, 等. 龙藤通络方外用治疗奥沙利铂诱导的周围神经病变的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 38-44.

[58] 曲淑玉. 藤芪通痹方外洗防治奥沙利铂外周神经毒性的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.

[59] 姚衡. 中药外浴联合应用甲钴胺治疗奥沙利铂致周围神经病变的临床疗效观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.

[60] 黄颖, 王维, 朱丹. 放血疗法辅治奥沙利铂神经毒性临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(1): 58-59.

[61] 李明珠, 王文萍, 金圣博. 黄芪桂枝五物汤封包联合蜡疗防治奥沙利铂诱导神经病理性疼痛相关临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 91-94.

[62] 苏碧莹, 黄海福. 黄芪桂枝五物汤联合温针灸治疗奥沙利铂神经毒性的临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(18): 81-83.

[63] 潘传芳, 姚琼, 祝利民, 等. 自拟芪藤通络方内服加红艾汤外用对奥沙利铂导致周围神经毒性的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 140-142.

[64] 郭海丽. 黄芪桂枝五物汤熏洗联合艾灸治疗奥沙利铂所致恶性肿瘤患者周围神经毒性的临床疗效 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(5): 521-525.

[65] 刘丹丹. 通麻汤联合穴位注射治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的效果及对患者生活质量的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(18): 128-130.

[66] 焦蕉, 郑路丹, 黎月恒, 等. 温经和血通痹方对奥沙利铂化疗后周围神经毒性气血亏虚型患者的影响 [J]. 西部中医药, 2020, 33(5): 75-78.

[67] 孔晶, 贾春晖, 刘丽梅. 当归四逆汤加味联合离子导入治疗奥沙利铂所致神经毒性的临床观察 [J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(1): 31-32.

[68] 丁秀芝, 任金贤, 胡寿祥, 等. 子午流注低频治疗仪治疗恶性肿瘤化疗药物所致周围神经毒性的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(23): 24-26.

[69] CHIEN A, YANG C C, CHANG S C, et al. Ultrasound acupuncture for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer: a pilot study [J]. PM&R, 2021, 13(1): 55-65.

[70] 李丽圆, 杨青, 丁小娟, 等. 自拟通络活血汤熏洗配合低频脉冲防治奥沙利铂神经毒性临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(3): 494-498.

[71] 王华中, 吴玉华, 欧阳灿. 温经活血通络汤泡洗合用维生素 B12 穴位注射预防奥沙利铂周围神经毒性 32 例总结 [J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(10): 67-68.

收稿日期: 2023-02-15
作者简介: 张杰翔 (1996-), 男, 山东潍坊人, 硕士研究生。
通信作者: 齐元富, E-mail: qiyuanfu@163.com
(编辑: 张锦莹)