引用:夏宁俊,顾根网,陈艳,潘茹茹,蒋蕾,章永红,王国方. 双乌散寒通络方外用防治奥沙利铂所致周围神经不良反应 20 例[J]. 湖南中医杂志,2022,38(6):4-8.

双乌散寒通络方外用防治奥沙利铂所致周围神经不良反应 20 例

夏宁俊[1],顾根网[1],陈　艳[1],潘茹茹[1],蒋　蕾[1],章永红[2],王国方[1]
(1. 丹阳市中医院,江苏　丹阳,212300;
2. 南京中医药大学附属医院,江苏　南京,210029)

[**摘要**]　目的:观察双乌散寒通络方外用对奥沙利铂所致周围神经不良反应的防治效果。方法:将 40 例使用奥沙利铂化疗的胃癌、结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组,每组各 20 例。治疗组在化疗时采用双乌散寒通络方浸泡手足,对照组则采用温水浸泡手足。治疗 14 d 后观察 2 组患者的中医证候疗效,周围神经不良反应分级情况,周围神经不良反应程度[化疗药物周围神经毒性生活质量问卷 20(EORTC QLQ-CIPN 20)量表评分]以及其他不良反应(骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤等)。结果:第 1 个疗程后,2 组中医证候疗效总有效率分别为 90.00%(18/20)、60.00%(12/20);第 2 个疗程后,2 组总有效率分别为 85.00%(17/20)、50.00%(10/20),组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。第 2 个疗程治疗后,2 组 2 级、3 级周围感觉性和运动性神经病变发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。第 1、2 个疗程后,2 组 EORTC QLQ-CIPN 20 量表评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。2 组其他不良反应有骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血),恶心,食欲减退,乏力,发热等,均为 1~2 级。结论:双乌散寒通络方能有效防治奥沙利铂引起的周围感觉性及运动性神经病变,且无明显不良反应。

[**关键词**]　周围神经不良反应;奥沙利铂;中医外治法;双乌散寒通络方
[**中图分类号**]R273.053　[**文献标识码**]A　DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.06.002

Clinical effect of external application of Shuangwu Sanhan Tongluo prescription in prevention and treatment of adverse peripheral nerve reaction caused by oxaliplatin: An analysis of 20 cases

XIA Ningjun[1], GU Genwang[1], CHEN Yan[1], PAN Ruru[1], JIANG Lei[1], ZHANG Yonghong[2], WANG Guofang[1]
(1. Danyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Danyang 212300, Jiangsu, China;
2. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

[**Abstract**]　Objective: To investigate the clinical effect of external application of Shuangwu Sanhan Tongluo prescription in the prevention and treatment of adverse peripheral nerve reaction caused by oxaliplatin. Methods: A total of 40 patients with gastric cancer or colorectal cancer who received chemotherapy with oxaliplatin were randomly divided into treatment group and control group, with 20 patients in each group. For the patients in the treatment group, hands and feet were soaked in Shuangwu Sanhan Tongluo prescription during chemotherapy, and for those in the control group, hands and feet were soaked in warm water. After 14 days of treatment, the two groups were ob-

基金项目:江苏省镇江市第二批老中医药专家学术经验继承项目(镇卫中医[2018]10 号);江苏省丹阳市科技创新专项资金竞争类项目(SSF202111)

第一作者:夏宁俊,男,医学硕士,主治中医师,研究方向:肿瘤的临床研究
通信作者:王国方,男,主任中医师,研究方向:中西医结合诊治肿瘤,E-mail:593166088@qq.com

served in terms of the treatment outcome of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, the grade of adverse peripheral nerve reaction, the degree of adverse peripheral nerve reaction based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale (EORTC QLQ-CIPN 20), and other adverse reactions (bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, and liver and renal impairment). Results: After the first course of treatment, the overall response rate of TCM syndrome in the two groups was 90.00% (18/20) and 60.00% (12/20), respectively, and after the second course of treatment, the overall response rate of TCM syndrome in the two groups was 85.00% (17/20) and 50.00% (10/20), respectively, with a significant difference between the two groups ($P<0.05$ or $P<0.01$). After the second course of treatment, there were significant differences between the two groups in the incidence rates of grade 2/3 peripheral sensory neuropathy and motor neuropathy ($P<0.05$ or $P<0.01$). After 1 or 2 courses of treatment, both groups had a significant change in EORTC QLQ-CIPN20 score, and there was a significant difference between the two groups ($P<0.01$). Other adverse reactions included bone marrow suppression (leucopenia, thrombocytopenia, and anemia), nausea, anorexia, weakness, and pyrexia, with a severity of grade 1-2. Conclusion: Shuangwu Sanhan Tongluo prescription can effectively prevent and treat adverse peripheral nerve reaction caused by oxaliplatin, with little adverse effect.

[**Keywords**] adverse peripheral nerve reaction; oxaliplatin; traditional Chinese medicine external treatment; Shuangwu Sanhan Tongluo prescription

胃癌和结直肠癌是发病率较高的恶性肿瘤,其中江苏省的发病率高于全国[1-2]。奥沙利铂是第三代铂类化疗药物,已广泛应用于胃癌和结直肠癌,具有良好的临床疗效,但其所致周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, OIPN)是该药的常见不良反应,给临床医师和患者带来极大困扰。OIPN 的主要临床表现为四肢麻木、感觉异常、肢端疼痛等,严重时出现肢体功能障碍,可导致化疗周期延长甚至使化疗终止,影响综合治疗效果,甚至影响患者生活质量[3]。目前西医治疗 OIPN 多采取对症治疗,但疗效不确切,而中医药防治 OIPN 的临床研究日益增多,具有一定临床疗效和优势。笔者自拟双乌散寒通络方防治 OIPN 取得了较好的临床疗效,现报告如下。

1　临床资料

1.1　一般资料　选取 2019 年 10 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日丹阳市中医院肿瘤科住院且使用卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂化疗的胃癌与结直肠癌患者 40 例,按照随机数字表法将其随机分为治疗组与对照组,每组各 20 例。治疗组中,男 12 例,女 8 例;平均年龄(64.1±8.0)岁;胃癌 8 例,结直肠癌 12 例;采用卡培他滨联合奥沙利铂化疗 11 例,采用替吉奥联合奥沙利铂化疗 9 例;辅助化疗 13 例,姑息化疗 7 例。对照组中,男 13 例,女 7 例;平均年龄(63.3±9.7)岁;胃癌 8 例,结直肠癌 12 例;采用卡培他滨联合奥沙利铂化疗 11 例,采用替吉奥联合奥沙利铂化疗 9 例;辅助化疗 12 例,姑息化疗 8 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过丹阳市中医院医学伦理委员会批准。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　符合《胃癌诊疗指南 2019》[4]和《结直肠癌诊疗指南 2019》[5]中关于胃癌和结直肠癌的诊断标准,且必须具备病理学或者细胞学诊断。

1.2.2　中医辨证标准　参照《中药新药临床研究指导原则》[6]中有关标准拟定气虚血瘀证辨证标准。主症:气短,乏力,神疲,疼痛,呈刺痛、痛有定处、拒按等。次症:自汗,懒言,皮下瘀斑,肌肤甲错,癥积等。舌象:舌淡,或紫暗,或有瘀斑、瘀点,或舌络粗张。脉象:脉虚,或涩,或沉弦、弦迟。具备主症 2 项或主症 1 项、次症 2 项,即可明确辨证。

1.3　纳入标准　1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)已完成 2 个周期卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂化疗(辅助化疗或姑息化疗),无 OIPN 发生,拟继续行原方案化疗至少 2 个周期;3)Karnofsky 功能状态评分≥60 分,预计生存时间>6 个月;4)年龄 18~80 岁;5)患者知情同意并签署知情同意书;

6)心、肝、肾或造血系统有轻微损害,经过治疗后达到入组要求(血红蛋白≥90 g/L或输注血红蛋白后≥90 g/L,中性粒细胞绝对值≥1.5×10^9/L,血小板≥75×10^9 g/L,丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶<2.5倍正常上限值,血清总胆红素<1.5倍正常上限值,血清白蛋白≥30 g/L,血清肌酐<1.5倍正常上限值;7)对自身状况有良好评估能力。

1.4 排除标准 1)已出现周围神经病变相关症状;2)存在皮肤过敏、手足溃疡或感染,不能耐受手足外用中药治疗;3)正在接受卡马西平、丙戊酸钠、加巴喷丁、普瑞巴林、文拉法辛、度洛西汀等药物治疗;4)伴有严重心、肝、肾或造血系统损害;5)存在智力或精神障碍,思维及语言表达异常,不能配合治疗或依从性差;6)正参加其他临床研究或外用其他中药治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用化疗联合温水浸泡治疗。化疗方案:卡培他滨片(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20133361,规格:500 mg/片)口服,1000 mg/m^2,每天2次,第1~14天;或替吉奥胶囊(山东新时代药业有限公司,批准文号:国药准字H20080802,规格:20 mg/s)口服,40 mg/m^2,每天2次,第1~14天。联合奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药有限公司,批准文号:国药准字H20000336,规格:50 mg/支)静脉滴注,130 mg/m^2,第1天,每3周重复1次。同时在化疗第1天开始温水浸泡手足,将3000 ml热水冷却至水温38~42℃,先后浸泡手足各15~20 min,如水温逐渐降低,可适量加入热水,保持水温在38~42℃。

2.2 治疗组 采用化疗联合双乌散寒通络方浸泡治疗。化疗方案同对照组。同时在化疗第1天开始采用双乌散寒通络方浸泡手足。药物组成:草乌10 g,川乌10 g,桂枝30 g,透骨草30 g,艾叶30 g,红花30 g,生黄芪40 g,老鹳草40 g,川牛膝40 g,怀牛膝40 g。所有中药均由丹阳市中医院中药房提供。将中药煎煮后外用,方法同对照组。

2组均以7 d为1个疗程,共治疗2个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》[6]中的有关标准进行评分。采用计分法对患者治疗前后的中医证候进行评分,主要包括气短、神疲、乏力、懒言、肢体麻木、疼痛等,每项分无、轻、中、重4个等级,分别计为1、2、3、4分。本量表由研究者评估填写。每个化疗周期后的第7天评价,连续评价2个疗程。2)周围神经不良反应分级情况。采用美国国立癌症研究所-药物常见毒性分级标准(NCI-CTCAE)神经毒性分级量表评估患者的周围感觉性神经病变和运动性神经病变的程度。分为5个等级,等级越高,表示程度越严重。本量表由研究者询问患者后评估填写[7]。每个化疗周期后第7天评价,连续评价2个疗程。3)周围神经不良反应程度。采用欧洲癌症研究治疗组织的化疗引起周围神经毒性生活质量问卷20(EORTC QLQ-CIPN 20)量表评估患者周围神经不良反应程度[8]。本量表由20个项目组成,分为感觉、运动和自主分量表,每项分无、偶尔、经常、频繁4个等级,分别计为1、2、3、4分,分数越高,表示症状越严重[8]。本量表由研究者对患者进行解释后由患者自行填写,或者研究者问患者答,然后研究者记录。每个化疗周期后第7天评价,连续评价2个疗程。4)其他不良反应。采用NCI-CTCAE分级量表评估患者的常见化疗不良反应,主要包括骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤等。本项由研究者评估填写。每个化疗周期结束后评价,连续评价2个疗程。

3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[6],根据中医证候积分减少率评定中医证候疗效。中医证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痊愈:中医证候积分减少率≥95%;显效:中医证候积分减少率≥70%、但<95%;有效:中医证候积分减少率≥30%、但<70%;无效:中医证候积分减少率<30%。

3.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组中医证候疗效比较 第1个疗程后,总有效率治疗组、对照组分别为90.00%、60.00%;第2个疗程后,总有效率治疗组、对照组分别为85.00%、50.00%,组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表 1　2 组中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	第 1 个疗程					第 2 个疗程				
		痊愈	显效	有效	无效	总有效	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	20	0	2(10.00)	16(80.00)	2(10.00)	18(90.00)	0	2(10.00)	15(75.00)	3(15.00)	17(85.00)
对照组	20	0	0	12(60.00)	8(40.00)	12(60.00)	0	0	10(50.00)	10(50.00)	10(50.00)
χ^2 值						6.000					6.595
P 值						0.014					0.010

3.4.2　2 组周围神经不良反应分级情况比较　第 1 个疗程后,2 组 1 级、2 级周围感觉性和运动性神经病变发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。第 2 个疗程后,2 组 2 级、3 级周围感觉性和运动性神经病变发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表 2、3)

表 2　2 组第 1 个疗程周围神经不良反应分级情况比较[例(%)]

组别	例数	周围感觉性神经病变		周围运动性神经病变	
		1 级	2 级	1 级	2 级
治疗组	20	18(90.00)	2(10.00)	18(90.00)	2(10.00)
对照组	20	13(65.00)	7(35.00)	15(75.00)	5(25.00)
χ^2 值		2.094		0.693	
P 值		0.130		0.405	

表 3　2 组第 2 个疗程周围神经不良反应分级情况比较[例(%)]

组别	例数	周围感觉性神经病变			周围运动性神经病变		
		1 级	2 级	3 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	20	13(65.00)	7(35.00)	0	7(35.00)	13(65.00)	0
对照组	20	3(15.00)	16(80.00)	1(5.00)	3(15.00)	14(70.00)	3(15.00)
χ^2 值				10.371			4.057
P 值				0.001			0.044

3.4.3　2 组 EORTC QLQ-CIPN 20 量表评分比较　第 1、2 个疗程后,2 组 EORTC QLQ-CIPN 20 量表评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表 4)

表 4　2 组 EORTC QLQ-CIPN 20 量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	第 1 个疗程	第 2 个疗程	t 值	P 值
治疗组	20	21.55±1.05	23.30±1.42	-2.697	0.010
对照组	20	23.90±2.65	26.55±3.50	-4.436	<0.01
t 值		3.683	3.847		
P 值		0.001	0.001		

3.4.4　2 组其他不良反应发生情况　2 组其他不良反应有骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、贫血),恶心,食欲减退,乏力,发热等,均为 1~2 级,无 3 级及以上不良反应,无因不可耐受的不良反应而导致药物减量或停药事件发生。

4　讨　　论

化疗所致的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy,CIPN)是化疗药物直接损伤周围神经引起的一种神经毒性病变,可导致化疗药物剂量下调和/或周期减少,影响患者的长期生存。研究显示,奥沙利铂累计剂量超过 540 mg/m^2,神经毒性的发生率达 20%,随着累计剂量的增加,发生率亦随之升高[9]。目前 OIPN 具体的发病机制尚未明确。研究表明,奥沙利铂可导致 CIPN 模型大鼠背根神经节内神经元发生核仁固缩,并可导致背根神经节中参与痛觉传递的重要神经递质-P 物质明显减少,抑制神经调节素 1 mRNA 的合成及转运,蛋白质合成障碍,进而使神经元细胞发生形态变化和功能损伤,最终导致神经毒性[9]。西医治疗除可采用避免冷刺激,延长静脉滴注时间,通过中心静脉输注等措施预防 OIPN,药物有钙镁合剂、神经节苷脂、甲钴胺、普瑞巴林、谷胱甘肽、度洛西汀等,疗效不一,尚未得到一致认可和广泛应用。

OIPN 是现代医学病名,根据其症状,可归属于中医学"血痹""痹证"等范畴。如《素问·五脏生成》记载:"血凝于肤者为痹。"《灵枢·九针论》载:"邪入于阴,则为血痹。"痹者,闭也,气血不通是也,或因虚致闭,或因实致闭。化疗药物多为性峻之品,易伤人之气血,导致气血亏损之虚证,故化疗后患者常见乏力、纳差等虚劳之症。因此化疗后出现的痹证多为因虚致闭。《医林改错》载:"元气既虚,必不能达于血管,血虚无力,必停留而瘀。"化疗后气血亏虚,气虚力缓,运血无力,血脉空虚,脉道涩滞,均可导致瘀血阻于经脉,不能运达经络濡养四末,致肢体麻木不仁或疼痛,形成痹证。如化疗过程中不慎感外寒之邪,寒凝血脉,血

瘀更甚,加重手足麻木或肢端疼痛等症状。因此,OIPN的中医病机为气血亏虚,血瘀脉络,寒凝筋脉,气血不达四肢,主要病理因素为虚、瘀、寒,主要治疗原则为益气养血、化瘀通络、疏畅气血、散寒止痛[10]。

双乌散寒通络方是丹阳市中医院协定方。方中生黄芪健脾益气为君药,因气无形,血则有形,有形不能速生,必得无形之气以生之,使气足血旺,则血自行寒自散。艾叶温经活血化瘀。红花擅活血通经、散瘀止痛,《本草汇言》言:"红花,破血、行血、和血、调血之药也。"草乌、川乌均为性热大毒之品,辛温峻猛,温经散寒止痛,外用可激发经气,用于各种寒痹,可起到良好的止痛作用。桂枝温经通脉,助阳化气,散寒止痛,脉通寒祛,痹证自愈。怀牛膝、川牛膝共用,功能补益肝肾、活血通经,前者更擅补益肝肾,后者活血通经更优,两者相伍,使肝肾得补,血脉得通,筋脉得养,痹证自除。以上中药均是针对瘀、寒而治,多为辛散之品,可活血化瘀、畅通经气,并加速药物渗透转运,共为臣药。老鹳草、透骨草皆为风湿痹证常用药物,擅舒筋活血止痛,为佐药。纵观全方,具有益气养血、化瘀通络、疏畅气血、散寒止痛之功,切合OIPN的中医病机。局部外用使其药效直达病所,既体现了局部用药特色,又兼顾其整体病机,具有避免口服与体内化疗药物代谢相互影响的优势。本方药物剂量较一般口服煎剂大,有利于增加药物浓度,亦不会增加不良反应。

本研究结果显示,第1个疗程后,治疗组周围感觉性及运动性神经病变发生情况与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗组的EORTC QLQ-CIPN 20量表评分明显低于对照组($P<0.05$或$P<0.01$),且治疗组的中医症状改善明显。在第2个疗程后,治疗组周围感觉性、运动性神经病变发生率及EORTC QLQ-CIPN 20量表评分均低于对照组($P<0.05$或$P<0.01$),中医症状改善更为明显,且未观察到累积的中医外治相关不良反应,安全性良好。值得注意的是,在中医症状的改善上,不论是对照组或是治疗组,第2个疗程的改善程度均较第1个疗程低,这可能与使用化疗药物破坏机体气血阴阳平衡,导致患者出现气虚血瘀相关症状有关。因此随着化疗周期的增加,是否需要增加中药外用的频次及剂量值得进一步探讨。

参考文献

[1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[2] 韩仁强,武鸣,罗鹏飞,等.2013年江苏恶性肿瘤发病和死亡情况分析[J].中华预防医学杂志,2017,51(8):703-710.

[3] 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.

[4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.胃癌诊疗指南2019[M].北京:人民卫生出版社,2019:19-24.

[5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.结直肠癌诊疗指南2019[M].北京:人民卫生出版社,2019:34-35.

[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,2002:378-383.

[7] 马飞,刘明生,王佳妮,等.紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识[J].中国医学前沿杂志:电子版,2020,12(3):41-51.

[8] SMITH E,BARTON DL,RUI Q,et al. Assessing patient-reported peripheral neuropathy:The reliability and validity of the European Organization for Research and treatment of cancer QLQ-CIPN20 questionnaire[J]. Quality of Life Research,2013,22(10):2787-2799.

[9] 汤雨.温经通络法治疗化疗致周围神经毒性的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2016.

[10] 刘猛,贾立群.贾立群教授中医外治新抗癌剂所致外周神经毒性反应的临证经验[J].中华中医药杂志,2015,30(6):1988-1989.

(收稿日期:2022-01-09)

阿胶瘦肉粥

材料:阿胶9 g,瘦肉60 g,粳米150 g,香葱、生姜各6 g,料酒、食盐各适量。

做法:粳米洗净,阿胶捣碎备用。瘦肉洗净,切丝,用适量的食盐、料酒腌制15 min。生姜切末,小葱切段备用。锅中加水放入粳米、阿胶,水开后,放入腌制好的瘦肉,加入食盐,搅拌均匀,继续小火熬制20 min。粥成后,加入姜末、香葱即可。

功用:本药粥具有益气养阴生津的功效,适合气虚乏力者或阴虚内燥引起咳嗽、咽干、皮肤干燥的人群食用。(马凤岐,陈永灿,http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=199646)