

# 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\*

丁 蓉<sup>1</sup>,余佳霖<sup>2</sup>,魏国利<sup>1</sup>,汪 悦<sup>2</sup>,胡灿红<sup>1</sup>,钱 峻<sup>2</sup>,霍介格<sup>1\*\*</sup>

(1. 南京中医药大学附属中西医结合医院 南京 210028;  
2. 南京中医药大学第一临床医学院 南京 210023)

**摘 要:**目的 采用网状荟萃分析的方法比较三种温经通络方(黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤)防治慢性奥沙利铂外周神经毒性(OIPN)的疗效,为临证治疗提供参考。方法 全面检索 CNKI、维普、万方、PubMed、Cochrane 图书馆、EM base 收录的3种温经通络方防治慢性奥沙利铂外周神经毒性的随机对照临床研究文献,检索时限均从2005年1月1日-2018年12月31日,提取资料并进行质量评价后采用 ADDIS 1.16.8 软件进行网状荟萃分析。结果 根据纳入和排除标准共纳入10项研究中的579例患者。网状荟萃分析显示三种中药汤剂与对照组相比,均能降低奥沙利铂不良反应之一神经毒性的发生率和严重神经毒性发生率,防治 OIPN 发生率的概率排序为黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤;防治严重 OIPN 发生率的概率排序依次为:当归四逆汤、黄芪桂枝五物汤、阳和汤。结论 口服黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤都可减少慢性奥沙利铂神经毒性的发生,前两者优于阳和汤。受纳入样本质量的局限,需进一步开展多中心、大样本、高质量的随机临床试验研究。

**关键词:**温经通络方 奥沙利铂 外周神经毒性 网状荟萃分析

doi:10.11842/wst.2019.07.028 中图分类号:R289.5 文献标识码:A

奥沙利铂(Oxaliplatin OXA)是一种铂衍生物化疗剂,自2004年在中国上市以来,已成为胃肠肿瘤化疗方案的基石,其最常见的不良反应为外周神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, OIPN),表现为两种不同的综合征。急性 OIPN 在输注期间或输注后不久发生,其特点是短暂的冷诱导性感觉异常和影响远端四肢、口周和咽周区域的感觉障碍。慢性 OIPN 则表现为持续性的手足远端麻木刺痛、深感觉的丧失及运动功能的减退。临床多采用奥沙利铂减量<sup>[1]</sup>及药物防治等,但目前为止都没有达到满意的效果<sup>[2]</sup>。慢性 OIPN 表现为手足麻木疼痛,具有遇寒加重,遇热

则缓的特点,属于中医“痹症”“血痹”的范畴<sup>[3]</sup>,故温经通络经典方剂(黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤)应用较为广泛,但迄今为止尚未有一项大样本多中心的随机对照研究(RCT)。本文旨在通过网状 Meta 分析对此进行系统全面的评价,为3种温经通络方剂防治慢性 OIPN 的临床应用提供循证医学证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 纳入标准

研究类型:随机或半随机平行对照研究。研究文献种限中、英文;研究对象:接受含奥沙利铂联合方案化疗的恶性肿瘤患者;干预措施:治疗组为接受化疗

收稿日期:2019-06-15

修回日期:2019-07-19

\* 国家自然科学基金委员会青年项目(81503568):基于TRP通道探讨当归四逆汤对奥沙利铂致周围神经毒性机制的研究,负责人:丁蓉;中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助课题(ZZ08080014):黄芪桂枝五物配方颗粒缓解奥沙利铂相关周围神经毒性的临床评价,负责人:霍介格;江苏省中医药局面上项目(YB2015035):基于TRPs通道探讨当归四逆汤对奥沙利铂神经毒性作用的研究,负责人:霍介格。

\*\* 通讯作者:霍介格,医学博士,主任中医师,博士研究生导师,主要研究方向:肿瘤的中西医结合临床与科研。

表1 纳入研究的基本状况

纳入研究	治疗组 病例数	对照组 病例数	化疗方案	治疗组 干预措施	对照组 干预措施	神经毒性 判定标准	结局指标	改良Jadad 评分
He YY, 2012 <sup>[5]</sup>	20	20	FOLFOX4方案	A	无	Levi专用标准	①②	3
Li DM, 2014 <sup>[6]</sup>	24	24	FOLFOX6方案	A	无	Levi专用标准	①②	3
Zou Ss, 2015 <sup>[7]</sup>	21	21	FOLFOX6方案	A	无	Levi专用标准	①②	4
Wu Gn, 2015 <sup>[8]</sup>	44	45	紫杉醇+奥沙利铂	A	无	NCI-CTC评分	①②	4
Xu Cx, 2017 <sup>[9]</sup>	34	34	改良FOLFOX方案	A	甲钴胺0.5 mg, tid	Levi专用标准	①②	3
Chen YP, 2009 <sup>[10]</sup>	35	35	含奥沙利铂的化疗方案	B	卡马西平0.1, bid	Levi专用标准	①②	3
Ding R, 2014 <sup>[11]</sup>	24	24	含奥沙利铂的化疗方案	B	无	Levi专用标准	①②	3
Wei Z, 2016 <sup>[12]</sup>	27	27	含奥沙利铂的化疗方案	B	卡马西平0.1, bid	Levi专用标准	①②	3
Zhou YB, 2014 <sup>[13]</sup>	30	30	含奥沙利铂化疗方案	C	无	Levi专用标准	①②	3
Zhang YP, 2018 <sup>[14]</sup>	30	30	FOLFOX4方案	C	无	Levi专用标准	①②	3

A 黄芪桂枝五物汤 B 当归四逆汤 C 阳和汤 ①OIPN发生率 ②严重OIPN发生率

和黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤或阳和汤口服联合治疗,对照组为无干预措施,或采用其他西药口服治疗;结局指标:主要指标为治疗结束后外周神经毒性的发生率,具体评价标准由各研究相应的纳入研究定义,次要指标为严重外周神经毒性的发生率。

## 1.2 排除标准

根据检索策略阅读文题和摘要进行初筛,删除不相关和重复的研究,查找全文,排除不符合干预措施、数据不完整或未表明终点结局而无法纳入的资料。

## 1.3 检索策略、文献筛选及资料提取

计算机分别检索中国期刊全文数据库、维普期刊资源整合服务平台、万方数据知识平台、PubMed、Cochrane 图书馆、EMbase。各个数据库检索时间范围均为从2005年1月1日-2018年12月31日。以“奥沙利铂”、“神经毒性”、“黄芪桂枝五物汤”、“当归四逆汤”、“阳和汤”、“oxaliplatin”、“neurotoxicity”、“neuropathy”行主题词或关键词检索。由2位研究人员背靠背独立进行文献检索、筛选和数据提取,而后交叉核对结果。资料提取内容:研究的基本信息、干预措施信息、研究方法学质量信息、结局指标及结果数据信息等。文献中未描述清楚的信息通过电话或电子邮件询问作者。

## 1.4 纳入研究的方法学质量评价

参考改良Jadad评分量表评价纳入研究的方法学质量<sup>[4]</sup>,其中1-3分为低质量研究,4-7分为高质量研究。

## 1.5 统计分析

采用ADDIS 1.16.8软件进行网状Meta分析。计数资料应用OR及其95%CI表示效应量。潜在的标尺

Parameter	PSRF	Parameter	PSRF
d.DGSNT.Carbamazepine	1	d.DGSNT.Carbamazepine	1
d.PLACEBO.DGSNT	1	d.WQGZWWT.Mecobalamin	1
d.PLACEBO.WQGZWWT	1.01	d.PLACEBO.DGSNT	1.11
d.PLACEBO.YHT	1	d.PLACEBO.HQGZWWT	1.01
d.WQGZWWT.Mecobalamin	1	d.PLACEBO.YHT	1
sd.d	1	sd.d	1.01

图1 RCT(左:OIPN发生率 右:严重OIPN发生率)收敛性

缩减参数(potential scale reduced factor, PSRF)反映收敛性,如接近1说明收敛性良好,以一致性模型分析得到的结论可信度高。

## 2 结果

### 2.1 数据库检索结果

计算机初检相关研究840篇,排除重复文献,并阅读文献,根据纳入和排除标准,最终共纳入文献10篇<sup>[5-14]</sup>,共计10个RCT研究。

### 2.2 纳入研究的基本特征

10个RCT研究共纳入患者579例,1个研究<sup>[8]</sup>采用NCI-CTC评分评估神经毒性分级,其余研究均采用Levi分级标准评定。纳入研究的基本状况见表1。

### 2.3 研究质量评估

纳入的10个研究中,有3个研究<sup>[7,8,13]</sup>使用随机数字表法,其余研究未描述具体的随机方法。所有研究均未提及分配隐藏方案。根据改良Jadad量表,2个研究<sup>[7,8]</sup>为高质量研究,评分为4分;其余研究为低质量研究,评分均为3分。

### 2.4 网状Meta分析结果

网状Meta分析显示PSRF接近1说明收敛性良好,

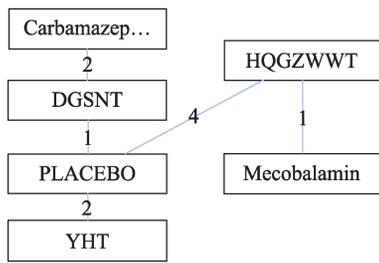


图2 网状Meta分析干预措施关系图

表2 三种温经通络方防治慢性OIPN发生率的排序概率表

Drug	Rank1	Rank2	Rank3	Rank4	Rank5	Rank6
Carbamazepine	0.42	0.25	0.18	0.08	0.05	0.01
DGSNT	0	0.07	0.21	0.29	0.22	0.2
Mecobalamin	0.11	0.19	0.26	0.21	0.15	0.07
PLACEBO	0.45	0.4	0.13	0.02	0	0
WQGZWWT	0	0.01	0.03	0.11	0.28	0.57
YHT	0.02	0.07	0.18	0.29	0.3	0.14

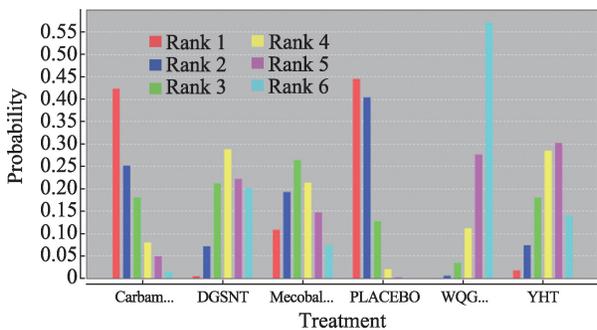


图3 三种温经通络方防治慢性OIPN发生率的排序概率图

表3 三种温经通络方防治严重慢性OIPN发生率的排序概率表

Drug	Rank1	Rank2	Rank3	Rank4	Rank5	Rank6
Carbamazepine	0.06	0.03	0.03	0.03	0.84	0.01
DGSNT	0	0.01	0.01	0.02	0.04	0.91
HQGZWWT	0	0.05	0.33	0.52	0.07	0.04
Mecobalamin	0.17	0.2	0.32	0.25	0.03	0.03
PLACEBO	0.54	0.37	0.28	0.01	0	0
YHT	0.24	0.33	0.22	0.17	0.02	0.01

以一致性模型分析,见图1。应用贝叶斯方法对三种干预措施预防奥沙利铂致神经毒性的疗效进行排序,等级1最差,等级6最好。干预措施关系见图2,防治慢性OIPN发生率的排序概率见表2和图3,防治严重慢性OIPN发生率的排序概率见表3和图4。结果显示,防治慢性OIPN发生率的概率排序由低到高依次为:黄芪桂枝五物汤(HQGZWWT)、当归四逆汤

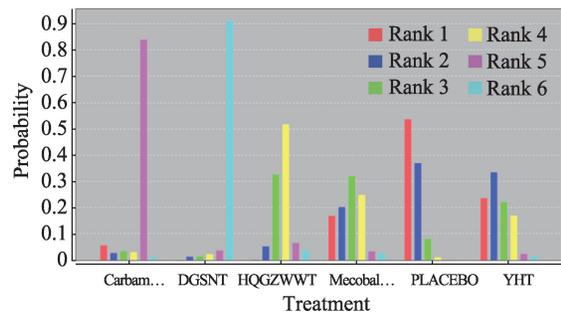


图4 三种温经通络方防治严重OIPN发生率的排序概率图

(DGSNT)、阳和汤(YHT);防治严重慢性OIPN发生率的概率排序由低到高依次为:当归四逆汤、黄芪桂枝五物汤、阳和汤。提示临床运用奥沙利铂时,加用黄芪桂枝五物汤防治慢性神经毒性效果最佳,而加用当归四逆汤防治严重慢性神经毒性效果最佳。

### 3 讨论

奥沙利铂是结直肠癌、胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤化疗的首要药物<sup>[15]</sup>,其导致的外周神经毒性为常见药品不良反应,且呈剂量限制性,可能需要将剂量减少25%至100%<sup>[16]</sup>。新近的一项前瞻性研究发现急性OIPN的发生率为94%,慢性OIPN的发生率为69%,且可能长期持续存在<sup>[17]</sup>。因此OIPN既限制了奥沙利铂运用的最佳剂量和持续时间,极大地影响了抗肿瘤效应,也降低了患者的生活质量<sup>[18]</sup>。

系统分析发现<sup>[19]</sup>,与OIPN的发病和严重程度相关的各种风险和预后因素包括:对急性期症状的确认能可靠地预测慢性神经病变的发生;高氯、低血红蛋白水平与发生风险增加相关;低蛋白血症、低镁血症与神经病变(2-3级)发生率和持续时间相关;奥沙利铂给药方案及时间也对发生OIPN产生差异。

奥沙利铂导致细胞结构和功能的许多变化,包括膜受体和离子通道、细胞器、细胞内信号和神经传递的改变,都会对神经元和胶质细胞表型产生负面影响<sup>[20]</sup>。OIPN的发生机制目前尚未完全明确,目前研究认为背根神经节(DRG)是奥沙利铂聚集的主要靶点。已知的主要机制<sup>[21]</sup>包括:铜转运蛋白-1(CTR1)和有机阳离子转运蛋白-2(OCT2)可促进奥沙利铂的细胞摄取;铂DNA加合物抑制复制和转录,导致半胱天冬酶激活和随后的细胞死亡;神经元线粒体损伤导致细胞ATP消耗和活性氧(ROS)生成增加;电压门控钠离子(Na<sup>+</sup>)、钾离子(K<sup>+</sup>)和钙离子(Ca<sup>2+</sup>)通道功能不全,瞬时受体电

位通道 (TRPA1、TRPM8、TRPV1) 的表达和反应性增强等。

早期诊断及预防 OIPN 对防止不可逆神经损伤至关重要<sup>[22]</sup>, 临床应用的药物很多, 如加巴喷丁、钙镁合剂、还原性谷胱甘肽、甲钴胺、卡马西平、文拉法辛等, 但各药物已建立的有效证据有限, 至今各指南没有明确推荐预防策略<sup>[23]</sup>。本研究显示的 RCT 方案多为温经通络方在化疗前或化疗第 1 天联合使用, 都起到了减少 OIPN 发生率及降低神经毒性程度的作用。

汪机《医学原理》<sup>[24]</sup>载:“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木者, 有因血虚无以荣养筋肉, 以致经隧涩而作麻木者”。恶性肿瘤根本源于机体正气不足, 加之化疗乃大毒之品, 易耗伤气血, 气血生化乏源, 气虚推动无力, 血行不畅, 故遇寒则营血凝滞, 遂出现手足麻木或疼痛。本病病机为正气不足, 寒凝络脉, 筋脉失养。治宜温经散寒, 活血通脉。

本网状 Meta 分析纳入的温经通络方临床应用较为广泛, 其中黄芪桂枝五物汤源自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》<sup>[25]</sup>:“血痹阴阳俱微, 寸口关上微, 尺中小紧, 外证身体不仁, 如风痹状, 黄芪桂枝五物汤主之”。黄芪入脾肺补中益气为君药; 桂枝温经通阳、助黄芪达表而运行气血为臣药; 芍药养血和营为佐药; 大剂量生姜疏散风邪、大枣调和营卫为使药。全方共奏益气温经、和血通痹的作用。现代药理学研究表明, 黄芪的主要化学成分为黄芪甲苷和毛蕊异黄酮苷等<sup>[26]</sup>, 可明显抑制脊髓损伤后的脂质过氧化损伤, 促进神经功能恢复<sup>[27]</sup>。桂枝含有桂皮醛和肉桂酸, 能扩张血管, 提升痛阈值, 调节血液循环<sup>[28]</sup>。芍药的有效成分为芍药总苷, 能有效抑制巨噬细胞核的转录因子活性和抑制白介素-2, 起到抗炎止痛等作用<sup>[29]</sup>。大枣多糖具有强大的活性氧清除效果, 能显著抑制促炎性细胞因子, 并提高补体活性, 促进淋巴细胞快速增殖, 提高机体免疫力<sup>[30]</sup>。生姜中的主要活性成分 6-姜烯酚可抗氧化、抗炎、抑制环氧化酶 COX-2 的表达<sup>[31]</sup>。实验研究显示, 透射电镜观察坐骨神经细胞, OIPN 模型大鼠表现为髓鞘变性, 且随时间延长而加重, 而黄芪桂枝五物汤预防和防治组 72 小时后这种改变基本恢复正常<sup>[32]</sup>。在奥沙利铂治疗前运用本方能提高 OIPN 模型大鼠坐骨神经传导速度, 缩短病变持续时间<sup>[33]</sup>。AC591 是黄芪桂枝五物汤的标准化提取物, AC591 预处理降低了奥沙利铂所致的冷性痛觉过敏、机械性痛觉异常以及背根神经节的形态学损伤。微阵列分析表明, AC591 的神

经保护作用依赖于参与炎症和免疫反应下调的多分子靶点和途径的调节<sup>[34]</sup>。

张仲景在《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》<sup>[35]</sup>有云:“手足厥寒, 脉细欲绝者, 当归四逆汤主之”。方中当归养血和血, 桂枝温经散寒通血脉共为君药; 细辛温经散寒, 助桂枝温通血脉, 白芍养血和营, 助当归补益营血, 共为臣药; 通草通经脉, 以畅血行; 大枣益气健脾养血, 共为佐药; 甘草调药性而为使药。全方共奏温经散寒, 养血通脉之效。现代药理学研究表明, 当归中提取的阿魏酸可抑制血小板聚集和血栓形成, 当归多糖具有抗炎镇痛作用<sup>[36]</sup>。细辛含有 3 种挥发油, 其所含化学成分虽不同, 但都可起到明显的外周镇痛作用, 且有良好的安全性<sup>[37]</sup>。通草的化学成分以三萜及其三萜皂苷类化合物为主, 具有明显的抗凝血酶和抗炎活性<sup>[38]</sup>。实验研究显示, 当归四逆汤组使 OIPN 大鼠 L2-4 脊髓 NR2BmRNA 水平减少, 且与行为学表现有明显的相关性<sup>[39]</sup>。大鼠行为学测定显示, 当归四逆汤高剂量组大鼠未出现明显的疼痛阈值下降, 且能降低大鼠背根神经节 TRPV1、TRPA1、TRPM8 蛋白表达<sup>[40]</sup>。阳和汤出于清代王洪绪《外科证治全生集》<sup>[41]</sup>:“主治鹤膝风, 贴骨疽, 及一切阴疽”。本方重用熟地温补营血, 鹿角胶增津补髓、强壮筋骨, 共为君药; 炮姜、肉桂温中有通, 散寒温阳, 共为臣药; 佐以少量麻黄发越阳气, 白芥子祛除经络和筋骨之间的寒痰之气; 甘草调和诸药为使药。全方温经补血, 散寒通滞。现代药理学研究表明, 熟地黄中的多糖、5-羟甲基糠醛等是其药理作用的主要物质基础, 具有抗氧化、抗衰老、增强免疫力、促进造血、抗突变、抑制肿瘤等作用<sup>[42]</sup>。鹿角胶的化学成分主要含有动物蛋白质、氨基酸、多肽等, 具有抗炎镇痛、胃黏膜保护、抗乳腺增生、防骨质疏松等作用<sup>[43]</sup>。炮姜含有挥发油、姜酚及多糖等多种化学成分, 具有抗炎、抗氧化、抗凝及抗肿瘤等作用<sup>[44]</sup>。肉桂油是肉桂的主要成分, 能起到抗菌、抗炎和免疫调节等作用<sup>[45]</sup>。麻黄主含生物碱, 具有平喘利尿、抗过敏、抗凝血、抗氧化、免疫抑制等多种药理作用<sup>[46]</sup>。白芥子含有丰富的脂肪酸和脂肪酸甲酯, 具有抗炎镇痛、透皮吸收促进作用<sup>[47]</sup>。

田同德等<sup>[48]</sup>发现阳和汤能调控 HIF-1 $\alpha$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 炎症因子和 MDSCs, Treg 免疫抑制细胞的水平, 并通过提高 IFN- $\gamma$  免疫杀伤因子的水平, 从而达到有效逆转肿瘤相关炎症微环境的免疫抑制状态。实验研究显示, 阳和汤可以显著抑制醋酸引起的小鼠扭体反应, 热板法亦呈现较好的镇痛作用<sup>[49]</sup>。

目前用于网状 Meta 分析的软件较多,如 BUGS、JAGS、Stan、GeMTC、ADDIS、Stata、R 软件等,ADDIS 软件为基于贝叶斯理论框架,运用 Markov chain Monte Carlo (MCMC)法对数据进行先验评估与处理的非编程软件,其结果的可靠性更高,排序功能更佳<sup>[50]</sup>。本研究通过网状 Meta 分析的方法,初步比较了 3 种温经通络方防治慢性 OIPN 疗效强弱,分析显示:3 种温经通络方在总 OIPN 方面,疗效排序为:黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、阳和汤;在严重 OIPN 方面,疗效排序为:当归四逆汤、黄芪桂枝五物汤、阳和汤。由于肿瘤患者自身正气亏虚,运用奥沙利铂化疗后,更易损伤气血阴阳,阴血亏虚不能充盈血脉,阳气不达四末,血脉不通,因此出现四肢麻木、冷痛等症状,若遇寒则营血凝滞,上述症状加重,出现严重 OIPN 症状。当归四逆汤和黄芪桂枝五物汤均由桂枝汤化裁而来,其中当归四逆汤为桂枝汤去生姜,倍大枣,加当归、通草、细辛组成,主治血虚寒厥证,以手足厥寒,舌淡苔白,脉细欲绝为辨证要点,因此防治严重 OIPN 上疗效较黄芪桂枝五物汤佳;而黄芪桂枝五物汤则为桂枝汤去甘草,加黄芪而成,主治邪滞血脉,凝涩不通而致肌肤麻木不仁之血痹,以肌肤麻木不仁,脉微涩而紧为辨证要点,因此在防治总 OIPN 方面疗效较好。阳和汤方中桂枝、姜炭、

白芥子、麻黄宣通,熟地黄、鹿角胶阴中求阳,为治疗因阳虚寒凝,血滞痰阻而成的阴疽,以四肢酸痛无热,舌淡苔白,脉沉细或迟细为辨证要点,其证型相较前两者更复杂,因此 Meta 分析显示防治总 OIPN 和严重 OIPN 方面不如当归四逆汤及黄芪桂枝五物汤,但临床如遇符合阳和汤证型的 OIPN 患者,也应辩证施治。黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤和阳和汤三方比较,在防治奥沙利铂诱导的神经毒性上各有其优势所在,临床运用时应根据实际情况作出最优选择。

在缺少直接比较的前提下,本研究通过间接比较可为 OIPN 临床合理用药提供参考。但本研究也存在一定的缺陷:从研究质量来看,本网状 Meta 分析纳入研究的质量偏低,主要表现在研究方法不正确,基本没有正规的随机化分组程序。分配隐藏,评价中的盲法也是欠缺的。研究大多采用 Levi 标准评价 OIPN 发生率,该方法主要来自于患者的感觉,主观性较大,而所有研究在受试和评价两方面均未采用盲法,导致研究结果的可信度下降。

综上所述,后续研究需扩大样本,进一步规范临床研究方法,采用严格的随机化和双盲,并设立安慰剂对照。在评价指标上,还需加入诸如肌电图检测神经电生理<sup>[51]</sup>等客观指标。

## 参考文献

- 1 Dawon P, Se-Jin B, Jung-Myun K, et al. Analysis of reduced-dose administration of oxaliplatin as adjuvant FOLFOX chemotherapy for colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 94(4): 196-202.
- 2 Hyeon K C, Woojin K, Sun K K. Phytochemicals of cinnamomi cortex: cinnamic acid, but not cinnamaldehyde, attenuates oxaliplatin-induced cold and mechanical hypersensitivity in rats. *Nutrients*, 2019, 11(2): 432.
- 3 曹鹏,李松林,霍介格.奥沙利铂相关性周围神经病变以血痹论治析. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(4): 430-431.
- 4 梁万年. *医学科研方法学*. 北京:人民卫生出版社, 2002: 451-486.
- 5 何映月. 黄芪桂枝五物汤加味防治奥沙利铂外周神经毒性临床观察. *山东中医药大学学报*, 2012, 36(1): 42-43.
- 6 李道明,王蓉,谢菁. 黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性 24 例. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(2): 186-188.
- 7 邹善思,高萍,张惠祥. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂注射液神经毒性 21 例. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13(2): 55-56.
- 8 吴冠楠,姚学权,吴晓宇,等. 黄芪桂枝五物汤加减防治术后化疗所致周围神经毒性疗效观察. *四川中医*, 2015, 33(12): 132-133.
- 9 徐成兴,胡新民,徐森华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂致周围神经毒性的临床观察. *上海中医药杂志*, 2017, 51(1): 53-54.
- 10 陈宇鹏. 加味当归四逆汤预防治疗奥沙利铂所致神经毒性 35 例临床观察. *临床医药实践*, 2009, 2(3): 107-108.
- 11 丁蓉,霍介格,汪悦. 当归四逆汤防治奥沙利铂周围神经毒性的临床观察. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(5): 432-433.
- 12 韦志. 当归四逆汤治疗奥沙利铂周围神经毒性临床观察. *人人健康*, 2016(2): 94.
- 13 周焱冰,周晓,朱方勇. 阳和汤加减防治奥沙利铂周围神经毒性 30 例. *福建中医药*, 2014, 45(6): 15-16.
- 14 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. *中国现代医生*, 2018, 56(15): 125-126.
- 15 Miyagi A, Kawashiri T, Sh SDimethy, et al. Fumarate attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting the anti-tumor activity of oxaliplatin in rodents. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(4): 638-644.
- 16 Oun R, Moussa Y E, Wheate N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans*, 2018, 47(19): 6645-6653.
- 17 Soveri L M, Lamminmäki A, Hänninen U A, et al. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol*, 2019, 58(4):

- 398-406.
- 18 Lu L C, Tsay S L, Chang S Y, *et al.* Daily activity, mood, and quality of life in colorectal cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A mediation effect analysis. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 963-971.
  - 19 Pulvers J N, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, 13(6): 345-355.
  - 20 Boyette-Davis J A, Hou S, Abdi S, *et al.* An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag*, 2018, 8(5): 363-375.
  - 21 Kanat O, Ertaş H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(4): 329-335.
  - 22 Banach M, Zygulska A L, Krzemieniecki K. Oxaliplatin treatment and peripheral nerve damage in cancer patients: A Polish cohort study. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(5): 1010-1013.
  - 23 Flatters S J L, Dougherty P M, Colvin L A. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review. *Br J Anaesth*, 2017, 119(4): 737-749.
  - 24 汪机. 医学原理. 北京: 中国中医药出版社, 1998, 288-289.
  - 25 于伯海. 袖珍中医四部经典. 天津: 天津科学技术出版社, 1986, 648.
  - 26 张颖, 关皎, 刘爽爽, 等. 黄芪桂枝五物汤的化学成分和药理作用研究进展. 吉林医学院学报, 2018, 39(4): 295-298.
  - 27 任宪盛, 冷向阳, 杨有庚, 等. 黄芪对大鼠实验性脊髓损伤的神经保护作用. 中国临床康复, 2006, 10(7): 31-33.
  - 28 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
  - 29 李乃谦. 探讨白芍的药理作用及现代研究进展. 中医临床研究, 2017, 9(20): 137-138.
  - 30 裘森, 熊中奎, 吕梦宇. 大枣多糖的药理作用研究进展. 中国现代医生, 2018, 56(22): 161-164.
  - 31 王宇锋, 杨春, 王勇, 等. 6-姜烯酚药理作用研究进展. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(6): 731-733.
  - 32 马伊磊, 叶伟成, 周荣耀, 等. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂周围神经毒性大鼠病理形态的影响. 中医杂志, 2011, 52(6): 173-174.
  - 33 马伊磊, 周荣耀, 叶伟成. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂周围神经毒性大鼠神经传导速度的影响. 上海中医药杂志, 2011, 45(1): 75-78.
  - 34 Cheng X L, Huo J G, Wang D W, *et al.* Herbal medicine AC591 prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in animal model and cancer patient. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 344.
  - 35 于伯海. 袖珍中医四部经典. 天津: 天津科学技术出版社, 1986, 610.
  - 36 董培良, 李慧, 韩华. 当归及其药对的研究进展. 中医药信息, 2019, 36(2): 127-130.
  - 37 Wang B B, Qi W, Wang L L, *et al.* Comparative study of chemical composition, antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oils of three Asarum drugs. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 7: 480-489.
  - 38 徐静兰, 胡慧军, 张虹, 等. 通草的化学成分及生物活性的研究进展. 临床合理用药, 2016, 9(4): 178-181.
  - 39 胡莹, 霍介格, 曹鹏, 等. 当归四逆汤防治奥沙利铂致慢性周围神经病变. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 255-258.
  - 40 丁蓉, 汪悦, 卢梧广, 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. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 189-193.
  - 41 于华芸, 徐日强. 阳和汤. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 3-5.
  - 42 李鹏飞, 苗明三. 熟地黄的现代研究及应用现状分析. 中医学报, 2014, 29(2): 252-254.
  - 43 鲍悦, 高久堂, 孙佳明, 等. 中药鹿角胶的研究进展. 吉林中医药, 2016, 36(2): 173-175.
  - 44 吴福林, 董庆海, 王涵, 等. 炮姜的药理药化及其临床研究进展. 特产研究, 2018, 20(4): 104-108.
  - 45 邓淑蓉, 潘宇政. 肉桂主要化学成分及药理作用研究概况. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(4): 448-451.
  - 46 张梦婷, 张嘉丽, 任阳阳, 等. 麻黄的研究进展. 世界中医药, 2016, 11(9): 1917-1921.
  - 47 孙银芳. 中药白芥子最新研究进展. 新中医, 2015, 47(10): 209-211.
  - 48 田同德, 杨峰, 岳立云, 等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子 Treg、MDSCs 水平的影响. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 160-164.
  - 49 黄立中, 徐琳本, 张晓明, 等. 阳和汤镇痛及抗炎作用的实验研究. 湖南中医杂志, 2002, 18(5): 49-50.
  - 50 曾宪涛, 张超, 邝心颖, 等. 基于使用的网状 Meta 分析软件的比较研究与选择. 中国循证医学杂志, 2014, 14(10): 1270-1275.
  - 51 Heuvel S A S V D, Doorduyn J, Steegers M A H, *et al.* Simple surface EMG recording as a noninvasive screening method for the detection of acute oxaliplatin-induced neurotoxicity: a feasibility pilot study. *Neurosci Lett*, 2019, 699: 184-188.

## Efficacy of 3 Kinds of Wenjing Tongluo Prescriptions in Preventing Chronic Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Network Meta-Analysis

Ding Rong<sup>1</sup>, Yu Jialin<sup>2</sup>, Wei Guoli<sup>1</sup>, Wang Yue<sup>2</sup>, Hu Canhong<sup>1</sup>, Huo Jiege<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** Objective To compare the efficacy of Wenjing Tongluo prescriptions (Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (HQGZWWT), Danggui Sini Decoction (DGSNT), Yanghe Decoction (YHT)) in preventing chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OIPN) by applying network Meta-analysis, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. Methods Studies were identified by searching CNKI, WanFang, VIP, PubMed, Cochrane libraries and EMBase database from date of January 2005 to November 2018. Randomized controlled trials (RCT) that evaluated efficacy of 3 kinds of Wenjing Tongluo Prescriptions in preventing chronic OIPN were included. Network Meta-analysis was performed by using ADDIS 1.16.8 after extracting data and evaluating quality. Results Totally, 10 RCTs involving 579 patients were included. The results of network Meta-analysis showed that there were statistically significant differences incidences of OIPN and severe OIPN between 3 kinds of Wenjing Tongluo prescriptions and control group. Probability ranking results showed efficacy in preventing incidence of OIPN was HQGZWWT, DGSNT, YHT and efficacy in preventing incidence of severe OIPN was DGSNT, HQGZWWT, YHT. Conclusion Results indicated that, 3 kinds of Wenjing Tongluo prescriptions are effective to prevent chronic OIPN. The first 2 are better than Yanghe Decoction. Due to the limitation of the quality of the included samples, further studies on multi-center, large-sample and high-quality RCTs are needed.

**Keywords:** Wenjing Tongluo prescriptions, Oxaliplatin, Peripheral neurotoxicity, Network Meta-analysis

(责任编辑:周阿剑,韩紫欣;责任译审:邹建华。)