

奥沙利铂相关周围神经病变的 中医药外治进展^{*}

孙焱¹, 李丹¹, 曹雯¹, 霍介格^{2**}

(1. 南京中医药大学第三临床医学院 南京 210023;

2. 南京中医药大学附属中西医结合医院 南京 210028)

摘要:奥沙利铂是抗肿瘤的临床常用药,具有抗癌谱广、骨髓抑制轻的优点,明显的周围神经毒性是其主要的副反应,使其临床使用被局限,目前尚无有效的防治办法。在奥沙利铂神经毒性的防治上中医药有独特的优势,外治法因其安全、简便、有效的优点被广泛用于临床。中医药外治方法各异,其理论与方法各具特色,疗效显著,现将奥沙利铂相关周围神经病变的中医药外治研究进展综述如下,以期为临床防治奥沙利铂相关周围神经病变提供参考。

关键词: 中医药 奥沙利铂 外治法 周围神经病变

doi:10.11842/wst.2019.07.030

中图分类号:R2-031

文献标识码:A

奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)是第三代铂类抗肿瘤药物,具有抗癌谱广,消化道反应、骨髓抑制等副反应轻的优点,为临床治疗消化系统肿瘤的常用药物^[1]。OXA与氟尿嘧啶(5-FU)有较好的协同作用,二者联合使用的FOLFOX方案是结直肠癌标准化疗方案^[2]。奥沙利铂相关周围神经病变(Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是OXA的主要副作用,发生率可高达89%^[3]。目前OIPN的产生机制不明,NCCN指南暂无推荐治疗,调整化疗剂量是预防OIPN的有效方法。

1 现代医学对OIPN的认识

OIPN的临床表现有急性与慢性之区别。急性神经病变是在首次给药数小时至2天内出现冷触发性手足、口周、咽喉的感觉异常和肌肉痉挛;慢性神经病变则表现为持续性手足麻木、刺痛、或感觉异常,甚至精细动作困难,它是由于铂类化合物在背根神经节累积

导致神经元萎缩和凋亡,其症状发生与OXA的总累积剂量有关^[4]。有65-98%的患者在第1次治疗期间和之后立即出现冷诱导或冷加重的神经性疼痛症状,越早出现症状的患者在随后的治疗周期中更容易出现日益严重的神经病变^[5]。

OIPN的发生机制尚无定论,目前多认为急性神经病变的机制为OXA代谢产物草酸离子与钙和镁发生螯合反应,改变了钠离子通道,引起不应期延长,导致感觉-运动神经元传导亢进,使周围神经出现暂时性的敏感性和兴奋性升高^[6]。慢性神经病变与铂蓄积有关,蓄积于背根神经节的铂类达到一定剂量后,通过水合作用与神经元DNA形成复合物,导致神经元凋亡,从而出现持续性四肢感觉异常^[7]。

目前临床防治OIPN的主要方法有保护神经、影响离子通道、镇静止痛等。神经保护剂如还原型谷胱甘肽、氨磷汀、维生素B等均被报道对OIPN有预防作用^[8-10],但临床证据级别不高。影响离子通道的药物如钙镁合

收稿日期:2019-06-15

修回日期:2019-07-19

^{*} 江苏省中医药管理局面上项目(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;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;江苏省卫生厅(BRA2015493):益气温经复方中药对OXIN作用的临床研究,负责人:霍介格。

^{**} 通讯作者:霍介格,中医学博士,博士研究生导师,主任中医师,教授,主要研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤的基础与临床。

剂在现有Ⅲ期临床研究和系统评价结果中,均显示其对OIPN无预防作用^[11,12]。镇静类药物如文拉法辛对OIPN的防治作用尚存在争议^[13]。总体上目前临床尚无特异性干预方法。

2 中医学对OIPN的认识

OIPN以四肢感觉异常、麻木刺痛为主要临床表现,与中医的肌肤麻木不仁之症相一致,属中医学“痹证”、“血痹”、“不仁”之病,目前多数医家认为OIPN属“血痹”范畴^[14,15]。《灵枢·九针》:“邪入于阴,则为血痹”,这里的“阴”指阴血,这句话简要阐释了血痹的病机在于邪毒入侵血脉,损伤气血,致血行不畅,四末失养。OIPN有遇冷触发或加重的特点,故认为其病机还与阴寒凝滞相关,临床常以活血通络、益气养血、温经散寒为治疗原则。中医对于OIPN的防治方法较多,临床疗效显著,除内服中药外,还有中药外治、针灸等。

外治法是中医防治疾病的重要方法,《内经》载:“上之下之,摩之浴之,薄之劫之,开之发之,适事为故”^[16],指出按摩、药液洗浴是治疗疾病的方法之一。仲景在《金匮要略·脏腑经络先后病脉证第一》中云:“四肢才觉重滞,即导引、吐纳、针灸、膏摩,勿令九窍闭塞”^[17],认为在疾病早期用外治法能够治疗疾病,预防传变。清代医家吴尚先认为:“外治之理即内治之理,外治之药即内治之药,所异者法耳”^[18]。中药外治是将中药外用于局部,其优势在于提高了局部药物浓度,使药物直达病所。目前,中药外治被临床广泛用于防治OIPN,并有较好的疗效。

3 中医外治法

3.1 活血化癥法

徐敏等^[19]认为OIPN属中医学“痹证”范畴,其病机以正虚为本,气滞血瘀为标,以自拟活血化癥外洗方取得较好疗效。研究将40例接受OXA化疗的肿瘤患者,随机分为治疗组和对照组各20例,治疗组以活血化癥方外洗,对照组无干预措施;结果显示,治疗组OIPN发生率为25%,对照组为60%,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。袁野^[20]认为OIPN由营血亏虚,因虚生风而致四肢手足的麻木,运用“治风先治血,血行风自灭”的方法,自拟活血通经汤外用防治OIPN,将55例使用OXA化疗患者随机分为治疗组27例及对照组28例,治疗组以活血通经汤泡洗,对照组仅以温水浸泡四肢,治疗组OIPN的发病率为48.1%,对照组神经毒性的发

病率为82.1%,两组差异存在统计学意义($P < 0.05$)。汤秀红^[21]认为本病由于正气不足、邪毒内侵而致血瘀、血虚为患,并将40例OXA化疗患者随机分为治疗组和对照组各20例,治疗组给予自拟活血通络方外洗,对照组予甲钴胺肌注;结果显示,治疗组有效率为75%,对照组仅为35%,两组对比有显著差异($P < 0.05$),表明该活血通络外洗方疗效优于甲钴胺。中医外治常用的活血化癥药有红花、川芎、姜黄、延胡索等。研究表明,红花中的羟基红花黄色素(HSYA)能够抑制血小板活化,改善局部微循环,从而发挥保护神经细胞的作用^[22];姜黄中的姜黄素可减轻线粒体功能障碍所导致的氧化应激,从而缓解OIPN^[23];川芎嗪能够增强Nrf2调节谷胱甘肽,并抑制缺氧诱导的因子NOX2以增加活性氧产生,改善氧化应激,保护神经活性^[24];延胡索素可通过激动和拮抗多巴胺D受体减轻慢性神经痛^[25]。

3.2 温经散寒法

吴盛^[26]结合OIPN遇冷加重的特点,认为本病证属阳虚寒凝经脉,将60例接受OXA化疗的患者分为治疗组和对照组各30例,治疗组以自拟温经通络方外洗,对照组无干预措施,结果发现治疗组Ⅲ-Ⅳ级感觉神经毒性级发生率为3.4%,对照组Ⅲ-Ⅳ级感觉神经毒性发生率为11.7%,差异有统计学意义,而2组总神经毒性发生率差异无统计学意义。杨春娣^[27]应用具有温经散寒功效的外洗方防治OXA所致神经病变,并指出本病主要病机为寒凝经脉,当以“温经散寒”为治疗大法,根据此治法自拟桂枝细辛汤外洗用于OXA化疗患者,结果显示化疗后中药熏洗组出现神经毒性程度轻于单纯化疗组($P < 0.05$)。黄维娜等^[28]将温阳与活血并用,将79例OXA化疗患者分为中药组40例和对照组39例,中药组以桂枝、川芎、红花、桑枝、牛膝五味中药煎汤外洗,对照组以温水浸泡四肢,评价疗效发现中药组神经毒性发生率为55.0%,与对照组发生率(79.5%)相比有明显差异($P < 0.05$)。温经散寒常用桂枝、肉桂、附子等,桂枝和肉桂中的桂皮醛可抑制NO生成及iNOS和COX-2的蛋白表达,起保护神经的作用^[29];附子及其有效成分尼奥宁(neoline)能有效减轻OXA诱导的DRG神经元中神经突伸长的减少,缓解小鼠的冷痛和机械痛的症状^[30]。

3.3 益气养血法

孙一予等^[31]认为麻为血痹,木为气虚,OIPN麻木兼见,故为气血两虚。唐武军等^[32]认为OIPN病机为气血亏虚,痰瘀阻滞导致经络不通,自拟养血温经通络泡

洗方用于54例OXA化疗患者,对照组51例给予单纯化疗,化疗结束后两组比较,发生率和严重程度均明显降低($P < 0.05$)。黄振步等^[33]认为OIPN属于“血痹”范畴,其病机以气血两虚为本,并观察仲景治疗血痹之黄芪桂枝五物汤之疗效,将60例使用OXA化疗的患者分为治疗组和对照组各30例,治疗组以该方熏洗足部,对照组以单纯化疗,发现研究组神经毒性发生率为26.7%,对照组为83.3%,两者差异有统计学意义($P < 0.01$),同时,研究组与对照组相比,感觉神经传导速度下降幅度较小($P < 0.01$),而两组运动神经传导速度治疗前后无明显差异,提示黄芪桂枝五物汤外洗主要作用于感觉神经,而对运动神经无明显影响。Cheng等^[34]发现黄芪桂枝五物汤提取物AC591能够下调炎症和免疫反应,减轻背根神经节的损伤。益气养血常用中药有黄芪、桂枝、当归、人参等,黄芪水醇提取物对奥沙利铂诱导的脂质过氧化、蛋白质和DNA氧化有保护作用^[35];当归中的绿原酸、槲皮素和木犀草素可保护神经2A细胞,并清除羟自由基和细胞内活性氧,以达到抗氧化应激、保护神经细胞的作用;人参中的人参皂苷能够回升NGF水平,减少DRG细胞的凋亡,减缓铂蓄积导致的神经毒性^[36]。

3.4 祛湿通络法

姜靖雯等^[37]认为化疗药物属于外邪湿毒,湿毒内侵导致瘀阻血脉,故见四肢麻木疼痛,临床观察具有祛风湿通经络的四藤一仙汤外洗对OIPN的预防作用,将150例接受OXA化疗的患者随机分为预防组和对照组各75例,治疗组予四藤一仙汤外洗,对照组以单纯化疗,结果显示预防组的OIPN发生率、严重程度较对照组有显著降低,且预防组患者OXA累积剂量高于对照组($P < 0.05$),故得出结论:四藤一仙汤外洗能够降低OIPN发生率、减轻严重程度、增加患者对OXA的耐受剂量。侯爱画等^[38]用湿热浸淫,气滞血瘀解释OIPN的病机,治疗以清热化湿,活血通络为法,将66例患者随机分为治疗组32例及对照组34例,治疗组予化疗加柏川熏洗液外洗,对照组予单纯化疗,结果治疗组神经毒性发生率较对照组明显降低($P < 0.05$)。祛湿通络常用中药有黄柏、鸡血藤、忍冬藤、威灵仙等,鸡血藤提取物SCE通过减少JNK和p38MAPK神经胶质细胞活化,减轻氧化应激和细胞凋亡,并且能够提高脑源性神经营养因子(BDNF)的水平;黄柏中的小檗碱可逆转Ap25-35诱导的神经细胞凋亡^[39],具有神经细胞保护作用,其作用靶点及对OIPN的治疗效果尚需进一步研

究;目前忍冬藤、威灵仙对OIPN的作用机制尚不明确,可能与其抗炎作用有关^[40,41]。

4 中医外治方法

4.1 中药外洗

中药外洗是用中药水煎剂或中药颗粒溶解于热水中浸泡手足的方法,药物通过受热打开的毛孔,更易进入血液循环,是目前临床最常用的中药外治法。李丹青等^[42]观察温经活血方外洗防治OIPN的临床疗效,将65例结直肠癌患者随机分为试验组及对照组,对照组单纯化疗,试验组以温经活血方温浴四肢,结果发现温经活血方外洗可显著降低OIPN的发生率($P < 0.05$)。一项纳入了180例接受OXA化疗患者的随机对照研究亦得出相似结果,研究用自拟通痹汤熏洗患者四肢,减少了OIPN的发生率,减轻了其反应程度^[43]。方灿途等^[44]用双筋龙汤泡洗与化疗同用,结果显示中药组患者神经毒性发生率、分级均低于安慰剂组,差异具有统计学意义。此外,郭芸婷^[45]、张静^[46]、叶富英^[47]、倪红^[48]、杨中^[49]等均用自拟方预防OIPN,都在不同程度上降低了OIPN发生率,获得较好疗效。

中药外洗不仅在预防OIPN上有良好效果,有研究显示亦可用于OIPN的治疗。韩芸^[50]将60例OIPN患者随机治疗组和对照组,两组均使用弥可保注射液肌肉注射,治疗组同时用具有温经活血,解毒化瘀功效的“雪莲通络汤”熏洗OIPN四肢,结果显示治疗组、对照组有效率分别为86.67%和50.00%,治疗组对奥沙利铂神经毒性作用治疗效果明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明“雪莲通络汤”能够缓解OIPN的症状,其治疗作用有待进一步开发。刘新平^[51]等自拟温经活血方外洗治疗35例OIPN患者,2周后观察周围神经毒性分级变化,结果为治愈10例,有效19例,无效6例,总有效率为82.9%,表明该自拟方对OIPN具有较好缓解作用。

4.2 中药熏蒸

中药熏蒸疗法是将中药汤剂用煮沸,使产生的蒸汽熏蒸局部或全身,其原理与中药泡洗类似,将热和药物同时作用于体表,腠理舒张,促进经皮吸收,并可加速血液循环。经临床试验证实,中药熏蒸对OIPN具有防治作用。许丽妍^[52]将50例需用OXA化疗的肿瘤患者,随机分为对照组和治疗组各25例,在化疗的同时给予对照组热水袋暖手,治疗组在对照组基础上使用温阳活血中药熏蒸,发现治疗组OIPN发生率明显低于

对照组,且发生时间晚,持续时间短($P < 0.05$),此研究表明中药熏蒸对OIPN有一定预防作用。中药熏蒸缓解OIPN症状的作用被另一项研究证实。周惠^[53]将74例已出现OIPN的患者随机分成两组,两组均口服维生素B类,治疗组在此基础上加通络活血中药熏蒸治疗,发现治疗组总有效率为89.5%,对照组为58.3%,两组比较差异有统计学意义,得出结论:局部中药熏蒸治疗OIPN疗效显著,提高了患者化疗的完成度。

4.3 中药涂擦

中药涂擦是将中药制成水剂、膏剂、油剂、酊剂等,直接涂于患处的治疗方法,具有便捷、安全、有效的特点。王晓燕^[54]等用中药涂擦的方法防治OIPN取得满意效果,将64例正在接受OXA化疗的患者,随机分为治疗组和对照组各32例,分别予中药和安慰剂涂擦手足。研究者根据入组时OIPN的严重程度分组评估效果,发现仅起初无症状组及感觉异常伴功能障碍组的疗效有统计学差异,表明中药涂擦更适合用于预防OIPN、辅助治疗严重的OIPN。此研究根据患者入组前情况进行分类比较,得出结果更具有临床指导价值,然而样本量偏小,其结果有待更大样本研究验证。

4.4 中药贴敷

中药贴敷是将制成膏状的中药,外敷于穴位或患处的治疗方法,是中医外治经典方法之一,源自《五十二病方》^[55]中“以蓊印其中颠”之法。中药贴敷通过药物作用于皮部,刺激局部腧穴,通过经络传导,以调节相应的脏腑,临床不仅常用于外伤、局部皮肤关节神经及骨病,还可用于呼吸系统、消化系统等内科疾病。吴燕^[56]等将120例FOLFOX方案化疗病人随机分为治疗组和对照组各60例,在化疗的同时,治疗组以自拟温经活血方贴敷于上下肢穴位,对照组仅以热水袋暖手,结果显示治疗组OIPN的发生率、发生程度均低于对照组,且治疗组发生时间较对照组晚,持续时间较短,差异具有统计学意义。在预防OIPN方面,穴位贴敷具有一定效果。唐玉英^[57]为研究自制如意金黄膏外敷对OIPN的治疗作用,将85例患者随机分为治疗组45例和对照组40例,两组均常规应用B族维生素,治疗组加用自制如意金黄膏外敷于化疗穿刺点上方,观察组使用热水袋热敷,治疗组症状缓解率明显高于对照组($P < 0.01$),表明如意金黄膏外敷对OIPN症状具有良好疗效,可用于缓解患者症状。

4.5 中药竹罐

中药竹罐疗法是将竹罐与中药汤剂一同煮沸,后

取出竹罐,迅速甩净沸水滴后,立即紧扣于腧穴或患处,利用空气热胀冷缩的原理,使竹罐吸附于局部的治疗方法。为了获得较好的吸附力,常选用口径如拇指粗细的竹罐。用中药竹罐将热力、药力、竹罐吸附力同时作用于患肢,可达到活血化瘀、温通经络之效。华燕^[58]将用FOLFOX方案化疗的168例患者随机分为观察组和对照组各84例,观察组化疗期间每天用中药竹罐拔于四肢下端,留罐15 min,对照组用热水袋暖手,4周期后观察患者OIPN反应发生率,观察组为13.1%,对照组为53.6%,效果显著($P < 0.05$),指出中药竹罐疗法有活血通络、修复神经损伤的作用,对预防OIPN有效。

4.6 针灸疗法

针灸是中医外治的重要方法之一。现代研究表明,针灸具有调节神经递质和神经激素的释放、激活下行疼痛抑制通路、抑制炎症因子的释放的作用^[59-61]。一项前瞻性队列研究用激光针灸疗法治疗17名OIPN患者,结果显示,患者经治疗后周围神经病变的各项症状评分均减低,触摸检测阈值、冷触发性疼痛消退潜伏期均有明显改善($P < 0.05$),表明激光针灸能明显缓解OIPN症状的发生率和严重程度^[62]。然而,另一项针刺治疗OIPN的随机对照试验却得到阴性结果。王彬^[63]将60例使用含OXA化疗方案治疗的大肠癌患者随机分为治疗组和对照组各30例,治疗组针刺手足阳明经俞穴,对照组肌注腺苷钴胺。结果显示,两组感觉、运动神经障碍总有效率比较均无统计学意义($P > 0.05$),由此可得针刺治疗大肠癌患者OXA化疗引起的周围神经病变疗效与腺苷钴胺肌注无差别。许炜茹等^[64]通过观察针刺对32例紫杉醇或OXA引起周围神经病变患者的影响,发现紫杉醇引起感觉神经障碍的总有效率为88%,OXA的总有效率为39%,针刺治疗OXA引起的感觉神经障碍较紫杉醇的总有效率低。目前,关于针刺治疗OIPN的各研究之间结果差异大,这可能与针刺的方法及选取的穴位差异有关。针刺对于不同化疗药物引起的周围神经病变的疗效是否存在差异仍有待进一步研究。

5 结语

中医外治具有安全、简便、有效的特点,能够降低OIPN发生率,并缓解其临床症状,被临床广泛使用。然而目前关于中医外治OIPN的临床研究仍存在诸多不足。一是中医对OIPN证候的认识不统一,在上述的临床研究中对OIPN的中医证候缺乏系统性认识和处

理;二是所用的外治方亦多依据个人经验选方,疗效参差不一。三是所纳入的研究多为单中心、小样本的疗效观察,缺少随机、盲法的实施,所得出的结果证据质量不高,整体缺乏设计严谨、多中心、大样本的随机对照试验进一步检验。另外,中医外治方法各有特色,如中药外洗以温水洗浴四肢,促进局部血液循环,可有效预防化疗所致神经毒性^[65];中药贴敷以药物持续作用于局部,药力持久;针刺能够导致内啡肽和脑啡肽的释放^[66],起效迅速。但是这些不同外治法的适应症是否存在不同,或者不同的疗法之间是否有协同作用,目前尚缺乏相关的临床研究支持。

外治为中医的特色疗法,近年来对中医外治法防

治OIPN的临床研究也逐增多,但对于中药外治法作用机制的研究较少。然而,仅有少量的研究提示,中药外用温经通络散改善OIPN的机制可能与抑制脊髓背角星形胶质细胞活化,进而抑制其介导的伤害性信号传递有关^[67]。中药外用防治OIPN的研究主要是以中药复方为主,其起效中药及效应成份、作用靶点、不同给药途径的药代动力学差别等方面有待于进一步探究。今后需要在总结经验与科学研究的基础上,进一步提高临床研究的水平,以期临床提供更高级别的临床证据,另外相应的基础研究也有待加强,以深入探讨其可能的机制,为临床上更好运用中医外治法防治OIPN提供实验依据。

参考文献

- Weickhardt A, Wells K, Messersmith W. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer. *J Oncol*, 2011, 2011: 1-7.
- Webster R G, Brain K L, Wilson R H, et al. Oxaliplatin induces hyperexcitability at motor and autonomic neuromuscular junctions through effects on voltage-gated sodium channels. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(7): 1027-1039.
- Pachman D R, Qin R, Seisler D K, et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*, 2015, 33(30): 3416-3422.
- Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*, 2005, 5 Suppl 1: S38-46.
- Attal N, Bouhassira D, Gautron M, et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain*, 2009, 144(3): 245-252.
- Gamelin L, Capitain O, Morel A, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(21): 6359-6368.
- McDonald E S, Randon K R, Knight A, et al. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons *in vitro* and *in vivo*: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(2): 305-313.
- Milla P, Airolidi M, Weber G, et al. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(5): 396-402.
- 邓健浩, 史道华, 薛增贵, 等. 氨磷汀预防铂类神经毒性疗效与安全性的Meta分析. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(10): 1151-1156.
- 朱西平, 喻永龙, 胡舰, 等. 甲钴胺和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果分析. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(13): 116-118.
- Loprinzi C L, Qin R, Dakhil S R, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 997-1005.
- Jordan B, Jahn F, Beckmann J, et al. Calcium and magnesium infusions for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: a systematic review. *Oncology*, 2016, 90(6): 299-306.
- Kus T, Aktas G, Alpak G, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*, 2016, 24(5): 2085-2091.
- 蒋梅, 陈露, 柯晓斌. 血痹学说辨治奥沙利铂药物神经毒性的思路探讨. *中华中医药学刊*, 2012, 30(9): 2135-2137.
- 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辨. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(4): 430-431.
- 姚春鹏, 译注. 黄帝内经. 北京: 中华书局, 2010: 753.
- 张琦, 林昌松, 主编. 金匱要略讲义. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 13.
- 吴尚先. 理论辨文. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 45.
- 徐敏, 郭晓敏, 方乃青, 等. 外用活血化癥方防治奥沙利铂神经毒性的临床观察. *中医药导报*, 2011, 17(12): 32-33.
- 袁野. 活血通经汤中药泡洗防治奥沙利铂所致神经毒性的临床研究. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士研究生学位论文, 2015.
- 汤秀红. 活血通络法治疗奥沙利铂引起的神经毒性20例. *实用中医内科杂志*, 2008, 22(11): 65.
- 臧宝霞, 金鸣, 李金荣. 羟基红花黄色素A抗凝作用的研究. *中草药*, 2007, 38(5): 741-743.
- Waseem M, Parvez S. Neuroprotective activities of curcumin and quercetin with potential relevance to mitochondrial dysfunction induced by oxaliplatin. *Protoplasma*, 2016, 253(2): 417-430.
- Guan D, Su Y, Li Y, et al. Tetramethylpyrazine inhibits CoCl₂-induced neurotoxicity through enhancement of Nrf2/GCLC/GSH and suppression of HIF1α/NOX2/ROS pathways. *J Neurochem*, 2015, 134(3): 551-565.
- Liu Y, Wang T, Zhou J, et al. Dopamine D1 and D2 receptors mediate

- analgesic and hypnotic effects of 1-tetrahydropalmatine in a mouse neuropathic pain model. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019.
- 26 吴盛, 温通 1 号方预防奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的临床观察. 广州: 广州中医药大学硕士研究生学位论文, 2011.
- 27 杨春娣. 中药熏洗治疗奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察. 中国临床护理, 2015, 7(3): 234-235.
- 28 黄维娜, 黄挺, 杨雪飞. 中药外用对奥沙利铂致神经毒性的减毒作用. 深圳中西医结合杂志, 2011, 21(3): 170-171.
- 29 Pyo J H, Jeong Y K, Yeo S, *et al*. Neuroprotective effect of trans-cinnamaldehyde on the 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic injury. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(12): 1928-1935.
- 30 Suzuki T, Miyamoto K, Yokoyama N, *et al*. Processed aconite root and its active ingredient neoline may alleviate oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 44-52.
- 31 孙一予, 贾英杰, 黄敏娜, 等. 益气活血法治疗化疗后外周神经病变 20 例临床观察. 新中医, 2008, 40(7): 24-25.
- 32 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. 中医杂志, 2014, 55(23): 2007-2010.
- 33 黄振步, 黄兆明, 陈光群, 等. 黄芪桂枝五物汤熏洗防治奥沙利铂外周神经毒性的临床研究. 上海中医药杂志, 2010, 44(5): 40-42.
- 34 Cheng X, Huo J, Wang D, *et al*. Herbal medicine AC591 prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in animal model and cancer patients. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 344.
- 35 Di Cesare M L, Zanardelli M, Bartolucci G, *et al*. *In Vitro* evidence for the use of astragali radix extracts as adjuvant against oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Planta Med*, 2015, 81(12-13): 1045-1055.
- 36 陈群伟, 舒琦瑾, 刘清君, 等. 人参皂苷 Rg3 对大鼠奥沙利铂神经毒性的保护作用. 第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛, 2015: 10.
- 37 姜靖雯, 陈学武, 蔡红兵, 等. 四藤一仙汤熏洗预防奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 420-423.
- 38 侯爱画, 谭松, 刘伟. 柏川熏洗液外洗防治奥沙利铂急性神经毒性临床研究. 中国现代药物应用, 2011, 5(21): 55-56.
- 39 Liang Y, Huang M, Jiang X, *et al*. The neuroprotective effects of Berberine against amyloid beta-protein-induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons via mitochondria-related caspase pathway. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 46-53.
- 40 李鼎鹏, 谢兴文, 郑先丽, 等. 忍冬藤颗粒对大鼠急性痛风性关节炎模型抗炎作用研究. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 123-127.
- 41 付强, 王萍, 杜宇凤, 等. 威灵仙化学成分及其药理活性最新研究进展. 成都大学学报(自然科学版), 2018, 37(2): 113-119.
- 42 李丹青, 蔡泽冰. 温经活血方外洗治疗化疗所致周围神经毒性临床研究. 中医学报, 2017, 32(7): 1148-1150.
- 43 梁飞红, 黄沂. 通痹汤熏洗预防奥沙利铂神经毒性的效果观察. 护理学报, 2016, 23(3): 68-70.
- 44 方灿途, 孟金成, 张华堂, 等. 双筋龙汤外用对奥沙利铂导致神经毒性的预防作用. 中医临床研究, 2012, 4(3): 36-37.
- 45 郭芸婷. 中药熏洗 1 号方预防奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2015.
- 46 张静. 中药泡手足方预防奥沙利铂致周围神经毒性的效果. 护理研究, 2015, 29(21): 2670-2672.
- 47 叶富英, 舒琦瑾. 中药浸泡防治奥沙利铂所致周围神经毒性反应 30 例. 浙江中医杂志, 2014, 49(2): 112.
- 48 倪红. 通络方外洗防治奥沙利铂致外周神经病变临床观察. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(10): 79-82.
- 49 杨中, 唐武军, 杨国旺, 等. 中药泡洗防治奥沙利铂所致神经毒性的临床观察. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 107-108.
- 50 韩芸. 中药熏洗治疗含奥沙利铂方案致周围神经病变疗效观察. 乌鲁木齐: 新疆医科大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 51 刘新平, 左明焕. 中药泡洗治疗奥沙利铂所致周围神经毒性 35 例临床观察. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(5): 23-26.
- 52 许丽妍. 中药熏蒸联合心理疏导缓解奥沙利铂神经毒性反应的临床观察. 中医临床研究, 2018, 10(5): 74-75.
- 53 周惠. 局部中药熏蒸治疗奥沙利铂致周围神经毒性反应的疗效观察. 现代诊断与治疗, 2013, 24(20): 4765-4766.
- 54 王晓燕, 冯艳. 中药涂擦对奥沙利铂神经毒性的干预疗效观察. 国际数字医学会数字中医药分会成立大会暨首届数字中医药学术交流会, 2016: 386-387.
- 55 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方. 北京: 文物出版社, 1979: 51.
- 56 吴燕, 陈梅, 余悦. 穴位贴敷防治奥沙利铂周围神经毒性的护理研究. 护理研究, 2012, 26(22): 2054-2055.
- 57 唐玉英. 如意金黄膏治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性反应的效果观察. 当代护士(学术版), 2009(10): 59-60.
- 58 华燕. 药竹罐疗法在防治奥沙利铂神经毒性反应中的应用. 护理研究, 2012, 26(17): 1594-1595.
- 59 Li A, Lao L, Wang Y, *et al*. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8: 20.
- 60 Hui K K, Liu J, Marina O, *et al*. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage*, 2005, 27(3): 479-496.
- 61 Li A, Wang Y, Xin J, *et al*. Electroacupuncture suppresses hyperalgesia and spinal Fos expression by activating the descending inhibitory system. *Brain Res*, 2007, 1186: 171-179.
- 62 Hsieh Y L, Chou L W, Hong S F, *et al*. Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a pilot prospective cohort study. *Acupunct Med*, 2016, 34(5): 398-405.
- 63 王彬. 针刺治疗大肠癌患者奥沙利铂化疗后引起周围神经病变的临床研究. 北京: 北京中医药大学硕士研究生学位论文, 2011.
- 64 许炜茹, 花宝金, 侯炜, 等. 针刺治疗化疗药物所致周围神经病变: 随机对照研究. 中国针灸, 2010, 30(6): 457-460.
- 65 高向东, 孙昭, 孟长婷, 等. 热敷对降低奥沙利铂化疗致神经毒性反应的效果. 现代临床护理, 2013, 12(9): 37-39.
- 66 Han J S. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci*, 2003, 26(1): 17-22.
- 67 王媛媛, 贾立群, 邓博, 等. 温经通络散对奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠作用机制研究. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(4): 70-73.

Progress of Traditional Chinese Medicine External Treatment of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy

Sun Yan¹, Li Dan¹, Cao Wen¹, Huo Jiege²

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

Abstract: Oxaliplatin is an anticancer drug commonly used in clinic, which has the advantages of wide anticancer spectrum and little bone marrow inhibition. Peripheral neurotoxicity is the most common side effect of oxaliplatin, which limits its application in clinic. There is no effective prevention and treatment at present. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the prevention and treatment of oxaliplatin-induced neurotoxicity, and the external treatment method is widely used in clinic because of its safe, simple and effective advantages. There are some ways in external treatment of TCM, their theories and methods are unique and the curative effect is remarkable. The research progress of the external treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy was summarized as follows, in order to provide references for the clinical prevention and treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Oxaliplatin, External treatment method, Peripheral neuropathy

(责任编辑:周阿剑,韩紫欣;责任译审:邹建华。)