

中药内服联合外浴治疗 42 例奥沙利铂致蓄积性周围神经毒性的临床分析

朱兆承,王生,胡彦辉

(郑州大学附属肿瘤医院中西医结合肿瘤内科,河南 郑州 450008)

摘要:**目的** 观察中药内服联合外浴治疗奥沙利铂所致蓄积性周围神经毒性的临床疗效。**方法** 将 84 例应用奥沙利铂化疗发生蓄积性周围神经毒性的患者应用随机数字表法分为治疗组及对照组,每组各 42 例,治疗组应用中药内服联合外浴治疗,对照组应用维生素 B₁ 及甲钴胺治疗,疗程均为 3 周。观察两组治疗前后周围神经毒性分级变化、临床疗效及不良反应。**结果** 治疗组治疗后周围神经毒性分级变化分布与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且两组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组能明显改善周围神经毒性程度。两组总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组。两组均未发生明显不良反应。**结论** 中药内服联合外浴治疗奥沙利铂所致蓄积性周围神经毒性具有较好的临床疗效。

关键词: 中药;奥沙利铂;周围神经毒性

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.038

Oral administration and external bath of TCM for cumulative peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin: a report of 42 cases

ZHU Zhaocheng, WANG Sheng, HU Yanhui

(Department of Combined Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, Tumor Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450008, China)

Abstract:**Objective** To observe clinical efficacy of oral administration and external bath of traditional Chinese medicine (TCM) for cumulative peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin (OXA). **Methods** Eighty-four patients with cumulative peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin were assigned into treatment group and control group according to random number table method (42 cases for each group). The treatment group was treated with oral administration and external bath of TCM, and the control group was treated with vitamin B₁ and mecobalamin. Both courses of treatment lasted for 21 days. Index changes of peripheral neurotoxicity before and after the treatment, clinical efficacy and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** There was statistically significant difference in index change distribution of peripheral neurotoxicity with treatment group after treatment compared with before treatment ($P < 0.05$). And after treatment, the difference was statistically significant between the treatment group and the control group ($P < 0.05$). The degree of peripheral neurotoxicity could be obviously improved in the treatment group. There was statistically significant difference in total effective rate between the treatment group and the control group ($P < 0.05$), and the curative effect of the treatment group was superior to the control group. There were no obvious adverse reactions in the two groups. **Conclusions** Oral administration and external bath of TCM has better clinical curative effect on cumulative peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin.

Key words: Traditional Chinese medicine (TCM); Oxaliplatin; Peripheral neurotoxicity

奥沙利铂(OXA)是第3代铂类抗肿瘤药物,因其疗效显著、骨髓抑制及肾毒性较低,广泛应用于胃肠道等恶性肿瘤的治疗。但其剂量蓄积所致的周围神经毒性,不仅影响患者对化疗的耐受性,而且严重地影响患者的生活质量。目前,针对OXA剂量蓄积性周围神经毒性治疗研究较少,尚无标准的有效治疗方案。本文现将42例中药内服联合外浴治疗奥沙利铂所致蓄积性周围神经毒性的临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择郑州大学附属肿瘤医院2012

年3月—2015年8月84例因应用奥沙利铂发生蓄积性周围神经毒性的门诊及住院患者,应用随机数字表法分为治疗组及对照组,每组42例。治疗组中男性28例,女性14例,年龄32~68岁,平均年龄(58.3 ± 9.8)岁,OXA累积剂量($1\,360.5 \pm 275.6$)mg,病程(6.7 ± 3.5)个月;对照组中男性26例,女性16例,年龄29~70岁,平均年龄(57.4 ± 11.2)岁,OXA累积剂量($1\,290.9 \pm 258.2$)mg,病程(6.5 ± 3.8)个月。两组患者的性别、年龄、OXA累积剂量、病程、周围神经毒性分级例数等基线资料比较

差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经郑州大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入标准 (1)结直肠癌患者应用 FOLFOX6 方案化疗至少 4 周期,并且出现 I 度及以上周围神经病变者;(2)血液学及心、肺、肝、肾功能基本正常,无化疗禁忌证;(3)年龄 25~70 岁;(4)预计生存期 ≥ 3 个月;(5)卡氏评分 ≥ 60 分;(6)一般认知能力正常,能合作评价。

1.3 排除标准 (1)奥沙利铂所致急性周围神经毒性及蓄积性周围神经毒性 IV 度者;(2)因糖尿病、神经系统疾病等其它原因所导致四肢感觉异常者;(3)四肢患有皮肤病、对中药液过敏或不耐受热刺激者;(4)未按规定完成治疗,无法判定疗效者。

1.4 蓄积性周围神经毒性分级标准 参照 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准^[1]制订:0 度:正常;I 度:感觉异常和(或)腱反射减退;II 度:严重感觉异常和(或)轻度无力;III 度:不能忍受的感觉异常和(或)显著运动障碍;IV 度:瘫痪。

1.5 治疗方法

1.5.1 治疗组 (1)黄芪当归四逆汤:黄芪 30 g、当归 12 g、桂枝 9 g、白芍 9 g、细辛 3 g、通草 3 g、红花 9 g、鸡血藤 30 g、川牛膝 12 g、炙甘草 6 g、大枣 8 枚。每天 1 剂,分 2 次水煎,早、晚饭后服;(2)手足洗浴药物及方法:红花 12 g、乳香 12 g、没药 12 g、苏木 12 g、独活 12 g、羌活 12 g、秦艽 12 g、木瓜 15 g、透骨草 15 g、制附子 9 g、花椒 12 g。每天 1 剂,分 2 次水煎,水煎混合药液约 1 000 mL。患者自备木桶,内置一次性塑料袋,将上述药液用约 40℃ 温开水稀释至约 1 500 mL 倒入塑料袋内,先浸泡双足,后浸泡双手,木桶内水温保持在 39~42℃,每次 40 min,每天 1 次。

1.5.2 对照组 维生素 B₁ 片(华中药业股份有限公司,批号 20120103,每片 10 mg),每次 10 mg,

3 次/天,口服;甲钴胺片[弥可保,卫材(中国)药业有限公司,批号 1202011,每片 0.5 mg],每次 0.5 mg,3 次/天,口服。两组疗程均为 3 周,治疗结束后 1 周评价疗效。同时嘱患者在治疗观察期间适当休息,注意保暖,避免冷饮及接触冷物体。期间观察记录患者周围神经毒性分级变化、全身及局部皮肤不良反应,并随访 1 个月。

1.6 疗效标准 参照文献[2]制订。显效:周围神经毒性评估降低二度级及以上,或周围神经毒性降为 0 度;有效:周围神经毒性降低一度级;无效:周围神经毒性未减轻或加重。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理。观测资料主要为计数资料,用(%)表示,比较采用 χ^2 检验(非等级资料)或秩和检验(等级资料)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后周围神经毒性分级比较 两组治疗前比较和对照组治疗前后比较,均差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后比较和治疗组治疗前后比较,均差异有统计学意义($P<0.05$)。研究表明治疗组在改善周围神经毒性程度方面明显优于对照组,具体数据见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 两组总有效率比较,治疗组疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间等级频数比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明治疗组在显效、有效、无效等总体比较方面也明显优于对照组,具体数据见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较/例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/例(%)
对照组	42	4	7	31	11(26.19)
治疗组	42	15	19	8	34(80.95)
$Hc(\chi^2)$ 值			23.065		(25.320)
P 值			0.000		0.000

表 1 两组周围神经毒性分级比较/例(%)

组别	例数	周围神经毒性分级				组内前后比较 χ^2 值, P 值
		0 度	I 度	II 度	III 度	
对照组	42					2.653,0.103
治疗前		0	17(40.5)	21(50.0)	4(9.5)	
治疗后		4(9.5)	20(47.6)	14(33.3)	4(9.5)	
治疗组	42					18.104,0.000
治疗前		0	14(33.3)	23(54.8)	5(11.9)	
治疗后		13(31.0)	18(42.9)	9(21.4)	2(4.8)	

注:两组治疗前比较, $\chi^2=0.480,P=0.488$;两组治疗后比较, $\chi^2=5.469,P=0.019$ 。

2.3 随访结果 随访1个月后,治疗组仅有2例Ⅱ度治疗有效患者病情反复,其余患者病情稳定;对照组原4例Ⅱ度治疗有效患者病情反复,原3例Ⅰ度治疗有效患者病情反复。治疗组疗效稳定性明显优于对照组。

2.4 安全性评价 治疗观察期间及随访期间,两组患者均无明显全身不良反应,无皮肤过敏和皮肤刺激症状,安全性良好。

3 讨论

OXA所致周围神经毒性主要表现为急性周围神经毒性和蓄积性周围神经毒性。急性周围神经毒性多在输液期间或输液完成后的数天内因受冷刺激诱发,该反应呈自限性,一般不超过7 d,避免冷刺激即可避免。而蓄积性周围神经毒性多在应用奥沙利铂数周期后发生,主要表现为四肢远端麻木、感觉减退或缺失,甚至疼痛,遇冷刺激加重,严重时可影响肢体功能^[3]。研究显示其累积剂量在135~440 mg·m⁻²时,神经毒性反应的发生率为28.6%,450~820 mg·m⁻²时,其发生率为61.5%,840~1 000 mg·m⁻²时,其发生率在100%^[4]。蓄积性迟发性感觉障碍一般在停药后会逐渐恢复,通常中位恢复期为15周^[5]。

目前OXA引起的蓄积性周围神经毒性的机制尚不明确,大多研究都倾向于草酸盐在脊髓背根神经节细胞的累积所致^[6]。临床常用于预防、治疗奥沙利铂外周神经毒性的药物多以维生素B₁、维生素B₁₂衍生物(甲钴胺)为主,但临床疗效不明显。

研究中医文献^[7-8]可知,OXA所致蓄积性周围神经毒性符合中医学“痹症”“痿证”“血痹”“麻木”等范畴。恶性肿瘤患者病情日久,本身正气亏虚,化疗药物乃大毒之品,易耗气伤阴,元阳亏损,温煦不足,推动无力,阳气不能达于四末,阴血内虚不能充盈血脉,遇寒则营血凝滞,故出现手足麻木、无力、活动障碍甚至疼痛、受冷刺激加重等症状。由此可见,气血亏虚、寒凝血瘀是其发生的主要病因。

黄芪当归四逆汤由当归四逆汤加黄芪、红花、牛膝、鸡血藤等药物组成,兼顾恶性肿瘤患者气虚血瘀的病症特点。方中当归苦辛甘温,补血和血,芍药养血敛阴,当归、白芍合用而补血虚,黄芪甘温补气,配当归以奏益气养血之效;桂枝辛甘而温,温

经散寒,与细辛合而除内外之寒;大枣、甘草之甘,益气健脾,既助当归、白芍补血,又助桂枝、细辛通阳,更加红花、牛膝、鸡血藤、通草化瘀通经,使阴血充,阳气振,客寒除,经脉通。诸药合用,共奏益气养血、温经散寒、化瘀通脉之效。因病在四末,恐内服药物药力不胜,同时应用具有祛风除湿、温经散寒、活血化瘀药物行手足洗浴,持续手足热水洗浴不仅能够使药力直达病所、持续热刺激,而且还避免了大量药物内服所引起的不良反应,较之单用内服药物或外用药物,能明显减轻患者症状,提高临床疗效。

本研究结果提示,与单用西药比较,中药内服联合手足浴对于奥沙利铂所致蓄积性周围神经毒性具有明显的临床疗效,且无明显全身及局部皮肤的不良反应。虽然该治疗方法繁琐且存在患者用药依从性等问题,但鉴于目前西医尚无明确发生机制,尚无明确规范的有效治疗手段时,这对于改善患者症状、减轻痛苦、提高生活质量,仍不失为一种好的选择,值得临床推广应用。我们相信,随着奥沙利铂所致蓄积性外周神经毒性发生机制的进一步明确,必将有更好的治疗措施防治该毒性。

参考文献

- [1] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:558.
- [2] 曾茹,陈莉林. 神经生长因子治疗化疗所致周围神经毒性35例临床观察[J]. 福建医药杂志,2013,35(3):87-89.
- [3] 李云松,杜瀛瀛,卜丽佳,等. 奥沙利铂联合表阿霉素与卡培他滨一线治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 安徽医药,2014,18(12):2370-2372.
- [4] 胡庆丰,张毅,吴一萍,等. 奥沙利铂治疗胃肠道肿瘤所致神经毒性与累积剂量的相关性分析[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(2):176-179.
- [5] ARMAND JP,孙燕,管忠震,等. 草酸铂(奥沙利铂)治疗大肠癌的研究进展[J]. 癌症,1999,18(6):624-630.
- [6] 刘素,张侠. 奥沙利铂神经毒性机制及基因多态性研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2015,9(9):1685-1689.
- [7] 陈群伟,石倩玮,冯正权,等. 从中医对麻木的认识浅析奥沙利铂神经毒性的病机[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(3):177-179.
- [8] 蒋梅. 奥沙利铂神经毒性的中西医防治研究策略[J]. 内蒙古中医药,2012,31(9):93-96.

(收稿日期:2017-01-21,修回日期:2017-02-20)