

参附注射液预防化疗致周围神经毒性 疗效及安全性的 Meta 分析

魏晓晨, 朱立勤*, 王春革, 邓琦, 李新
(天津市第一中心医院, 天津 300192)

[摘要] 目的:系统评价参附注射液预防化疗致周围神经毒性(CIPN)的疗效及安全性。方法:全面检索 PubMed, Embase, Cochrane Libraries, CNKI, 万方和维普数据库中收录的参附注射液预防 CIPN 疗效的随机对照试验(RCTS), 检索时限均从建库至 2015 年 6 月。在资料提取和质量评价后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 9 个 RCTS, 包括 1 047 例患者。Meta 分析结果显示, ①参附注射液能有效减少肿瘤患者化疗后 CIPN 总发生率[RR = 0.53, 95% CI(0.36, 0.77), $P = 0.0008$]及严重 CIPN 发生率[RR = 0.48, 95% CI(0.31, 0.74), $P = 0.0008$]; ②参附注射液组与对照组在化疗疗效的客观缓解率方面无统计学差异。亚组分析显示, ①参附注射液能有效减少奥沙利铂致周围神经毒性(OIPN)总发生率[RR = 0.59, 95% CI(0.43, 0.82), $P = 0.001$]及严重 OIPN 发生率[RR = 0.45, 95% CI(0.26, 0.78), $P = 0.005$]; ②参附注射液对其他方案(不含奥沙利铂)致 CIPN 方面没有影响。结论:参附注射液在预防 OIPN 方面具有明显优势。

[关键词] 参附注射液; 化疗; 预防; Meta 分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0209-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120209

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Shenfu Injection in Preventing Chemotherapy Induced Peripheral Neurotoxicity in Cancer Patients

WEI Xiao-chen, ZHU Li-qin*, WANG Chun-ge, DENG Qi, LI Xin
(First Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy and safety of Shenfu injection in preventing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer patients. **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) for Shenfu injection in preventing CIPN efficacy were searched in PubMed, Embase, Cochrane Libraries, CNKI, WanFang Data, VIP database since the date of establishment to June 2015. Statistical analysis was performed with RevMan5.3. **Result:** Nine RCTs involving 1 047 patients were included. According to the results of Meta-analysis. ① The Shenfu group was more effective than the control group with a decreased overall incidence of CIPN [RR = 0.53, 95% CI (0.36, 0.77), $P = 0.0008$] and incidence of severe CIPN [RR = 0.48, 95% CI (0.31, 0.74), $P = 0.0008$]. ② There were no statistical significance in objective response rate between the two groups. The results of subgroup analysis showed that ① The Shenfu group was more effective than the control group with a decreased overall incidence of peripheral neurotoxicity [RR = 0.59, 95% CI (0.43, 0.82), $P = 0.001$] and incidence of severe peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin [RR = 0.45, 95% CI (0.26, 0.78), $P = 0.005$]. ② Shenfu injection had no effect on CIPN induced by other chemotherapy regimens (excluding oxaliplatin). **Conclusion:** Shenfu injection shows a significant advantage in preventing oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OIPN).

[Key words] Shenfu injection; chemotherapy; prevention; Meta-analysis

[收稿日期] 20150818(012)

[基金项目] 天津市卫生局科研课题项目(2014KY09)

[第一作者] 魏晓晨, 硕士, 主管药师, 从事临床药学的研究, Tel:022-23626417, 13752692470, E-mail: onlyxiao23@163.com

[通讯作者] * 朱立勤, 博士, 硕士生导师, 主任药师, 从事临床药学的研究, Tel:022-23626417, E-mail: zliq0713@aliyun.com

化疗所致周围神经毒性 (chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity, CIPN) 是目前化疗最常见且有可能造成永久性损害的不良反应,其发生率仅次于血液毒性^[1]。20% ~ 40% 肿瘤患者在使用具有神经毒性的化疗药物后会出现不同程度的 CIPN^[2]。CIPN 的出现会导致化疗药物剂量减低、化疗时间推迟、甚至终止化疗,这将直接影响化疗效力、降低肿瘤患者的生存质量及增加病死率^[3]。CIPN 常见于如铂类、长春新碱类、紫杉醇类等细胞毒类药物,因其神经毒性常累及周围神经,引起肢端麻木灼热、关节痛、感觉敏感度下降、共济失调等一系列神经系统问题^[4]。更重要的是 CIPN 目前缺乏有效的治疗手段,因此预防 CIPN 的发生显得尤为重要。目前,临床报道的预防措施有钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、神经营养药物、抗癫痫类药物等,但效果并不理想^[5]。

中国医学认为 CIPN 归属于中医“痹证”、“痿证”、“不仁”等范畴。《黄帝内经》最早提出痹之病名,《黄帝内经·五脏生成》曰:“血凝于肤者,为痹。”《黄帝内经·痹论》曰:“其不痛不仁者,病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不痛,皮肤不营,故为不仁。”其病机为风寒湿热之邪,乘虚袭入人体,引起气血运行不畅,经络阻滞;或痰浊瘀血,阻于经隧,深入关节静脉,皆可以发病。因气虚失运,血虚不荣,痰瘀阻滞所致的麻木是其引起的主要症状^[6]。参附注射液源于中药经典名方参附汤,是由红参、黑附片提取物加工而成,含人参皂苷和乌头类生物碱。参附注射液方中红参大补元气、益脾补肺,黑附片回阳救逆、振奋脾肾之阳,两药先天与后天并补,故适用于恶性肿瘤化疗后出现的肿瘤标实受挫而正气愈虚之状况。参附注射液还能改善循环再灌注,缩短骨髓抑制期,促进骨髓造血干细胞分化增殖和改善骨髓造血微循环;同时还有抗休克、保护心肌、增强免疫力作用,并能延长动物耐缺氧时间^[7-8]。

目前有很多研究表明参附注射液对 CIPN 有明显的防治作用,能够降低 CIPN 的发生率,提高患者的生活质量。但是相关研究大多是小样本试验,质量参差不齐,缺乏一定的说服力。因此,本研究利用循证医学方法首次对国内外报道参附注射液预防 CIPN 的疗效及安全性进行评价,以为临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (randomized

controlled trials, RCTs)。

1.1.2 研究对象 肿瘤患者,其中年龄、性别、种族不限。

1.1.3 干预措施 对照组为单纯化疗;试验组为化疗同时给予参附注射液。

1.1.4 结局指标 主要结局指标:CIPN 总发生率、严重 CIPN 发生率 (\geq II 级);次要结局指标:客观缓解率、不良反应发生率。

1.2 排除标准 不是 RCTs;试验组合用其他营养神经的药物;患者合并神经系统病或正在使用可能导致神经系统症状的药物;联合放化疗;文献中无主要结局指标或不能被提取。

1.3 检索策略 通过计算机与手工进行文献检索,检索数据库包括: Cochrane Libraries, Embase, PubMed, CNKI, 万方和维普数据库,检索截止日期为 2015 年 6 月。同时通过文献追溯方式查阅相关资料。中文检索词:化疗、周围神经毒性、预防、参附、奥沙利铂、顺铂、紫杉醇、多西他赛、长春瑞滨、长春新碱等。英文检索词: chemotherapy, peripheral neurotoxicity, peripheral neuropathy, prophylaxis, prevent, shenfu, oxaliplatin, cisplatin, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, vincristine, etc.

1.4 资料提取及质量评价 由两位研究者按照纳入和排除标准分别阅读题目和摘要进行初筛,进一步查找并阅读全文进行复筛,如有不同意见,由第三位研究者协助解决。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版^[9],对纳入文献进行严格的质量评价。

1.5 数据统计分析 利用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。研究间异质性检验采用 χ^2 检验,当 $P > 0.1, I^2 < 50\%$ 时,Meta 分析选择固定效应模型;否则为随机效应模型。计数资料应用 OR 或 RR 及其 95% CI 表示效应量,计量资料应用 MD 及其 95% CI 表示效应量。通过剔除质量较差的研究或选择不同统计模型进行敏感性分析。采用漏斗图来识别发表偏倚,并通过 Begg 检验和 Egger 检验定量衡量漏斗图对称性。

2 结果

2.1 文献检索结果 首先根据检索策略,初查到相关文献 925 篇,然后依据纳入与排除标准,最终确定 9 项 RCTs^[5,8,10-16],均是中文文献,见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入 9 个 RCTs^[5,8,10-16],共包括患者 1 047 例,其中试验组 529 例,对照组 518 例。9 个研究^[5,8,10-16]比较了两组 CIPN 总发生率;7 个研究^[5,10-13,15-16]比较了两组严重

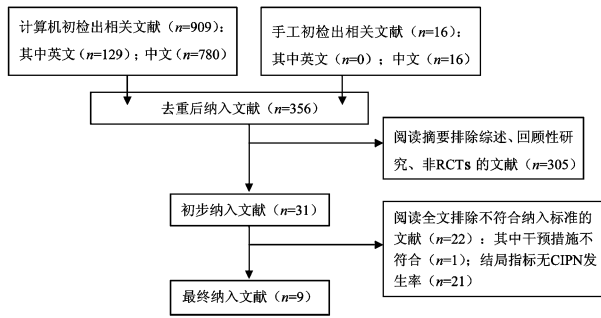


图 1 筛选流程及结果

Fig.1 Screening process and results

表 1 纳入研究的基本特征

Tab1 General feature of included studies

纳入研究	例数(男/女)		肿瘤类型	化疗方案	试验组干预措施	神经毒性 评定标准	化疗周 期/周	结局 指标
	试验组	对照组						
王静 2012 ^[5]	40	40 (52/28)	胃癌、结直肠癌	FOLFOX, XELOX	参附注射液, 50 mL, qd, 共 5 d	Levi	4	①②④
张汀荣等 2006 ^[8]	37 (27/10)	36 (25/11)	胃癌、结肠癌、 食管癌、肺癌、胆 囊癌、胰腺癌、卵 巢癌、恶性黑色素 瘤、软组织肿瘤	含奥沙利铂方案	参附注射液, 40 ~ 60 mL, qd, 7 ~ 10 d	WHO	未描述	①
张毓 2010 ^[10]	34 (19/15)	34 (21/13)	肺癌、胃癌、乳 腺癌、食管癌、恶 性淋巴瘤、肝癌	EP, CAV, CAP, ICE, FAM, EDF, TEL, CAF, FP, FPP, ACEP, CHOP, CAFI	参附注射液, 40 ~ 50 mL, qd, 至化疗结束	WHO	未描述	①②③
李炳 2014 ^[11]	15 (8/7)	15 (12/3)	胃癌、结肠癌	5-FU + CF	参附注射液, 40 ~ 50 mL, qd	WHO	未描述	①②③
刘宏明等 2009 ^[12]	208 (118/90)	200 (126/74)	肺癌、胃癌、食 管癌、恶性淋巴 瘤、鼻咽癌	CAP, EP, NP, CHOP, BCHOP, FP, FPP, FAM, FAP	参附注射液, 40 ~ 50 mL, qd, 7 ~ 14 d	未描述	3	①②
朱静娟等 2010 ^[13]	40 (27/13)	40 (25/15)	胃癌、结直肠癌	FOLFOX, XELOX	参附注射液, 50 mL, qd, 共 5 d	Levi	4	①②
张芸等 2014 ^[14]	32 (35/29)	32	结直肠癌	FOLFOX	参附注射液, 30 mL, qd, 共 15 d	未描述	4	①
姚丽鸽等 2009 ^[15]	21 (25/17)	21	结肠癌、直肠癌	FOLFOX	参附注射液, 50 mL, qd	WHO	未描述	①②
雷静等 2004 ^[16]	102 (67/35)	100 (61/39)	肺癌、胃癌、食 管癌、恶性淋巴 瘤、鼻咽癌	CAP, EP, NP, CHOP, BCHOP, FP, FPP, FAM, FAP	参附注射液, 40 ~ 50 mL, qd, 7 ~ 14 d	未描述	3	①

注: FOLFOX. 奥沙利铂 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙; XELOX. 卡培他滨 + 奥沙利铂; EP. 依托泊苷 + 顺铂; CAV. 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱; CAP. 环磷酰胺 + 阿霉素 + 顺铂; ICE. 异环磷酰胺 + 卡铂 + 足叶乙苷; FAM. 氟尿嘧啶 + 阿霉素 + 丝裂霉素; EDF. 表柔吡星 + 顺铂 + 氟尿嘧啶; TEL. 紫杉醇 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙; CAF. 环磷酰胺 + 阿霉素 + 氟尿嘧啶; FP. 氟尿嘧啶 + 顺铂; FPP. 氟尿嘧啶 + 顺铂 + 紫杉醇; ACEP. 阿霉素 + 环磷酰胺 + 鬼臼乙叉苷 + 泼尼松; CHOP. 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 强的松; CAFI. 顺铂 + 阿霉素 + 氟尿嘧啶 + 干扰素; 5-FU. 5-氟尿嘧啶; CF. 亚叶酸钙; NP. 长春新碱 + 顺铂; BCHOP. 平阳霉素 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 强的松; FAP. 氟尿嘧啶 + 阿霉素 + 顺铂; ①. CIPN 总发生率; ②. 严重 CIPN 发生率; ③. 客观缓解率; ④. 不良反应。

CIPN 发生率。纳入患者的肿瘤类型包括胃癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌等。4 个研究^[8, 10-11, 15]采用 WHO(世界卫生组织)抗癌药物周围神经毒性分级标准评定^[17]; 2 个研究^[5, 13]采用 Levi(奥沙利铂专用)周围神经毒性分级标准评定^[18]; 3 个研究^[12, 14, 16]未描述具体评定标准。见表 1。

2.3 研究的质量评价 纳入的 9 篇文献均为 RCTs。所有 RCTs^[5, 8, 10-16]均进行了基线分析, 基线相似, 两组具有可比性; 所有 RCTs 均报道随机分组, 其中 1 个 RCTs 描述了具体随机方法; 所有 RCTs

均未报道盲法、分配隐藏、样本量估算方法等,因此本研究纳入的 RCTs 文献质量均偏低。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 CIPN 总发生率 有 9 项研究报道了 CIPN 总发生率^[5,8,10-16],结果显示两组间有统计学差异 [RR = 0.53, 95% CI(0.36, 0.77), P = 0.000 8]。此外,根据具有明显神经毒性的化疗药物的不同分

亚组。亚组分析显示,①奥沙利铂:共纳入 5 个研究^[5,8,13-15],各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 40%$)。结果显示,两组间差异有统计学意义 [RR = 0.59, 95% CI(0.43, 0.82), P = 0.001]。②其他化疗药物:纳入 4 个研究^[10-12,16],各研究间有统计学异质性 ($I^2 = 79%$),结果显示,两组间差异无统计学意义 [RR = 0.41, 95% CI(0.15, 1.13), P = 0.09]。见图 2。

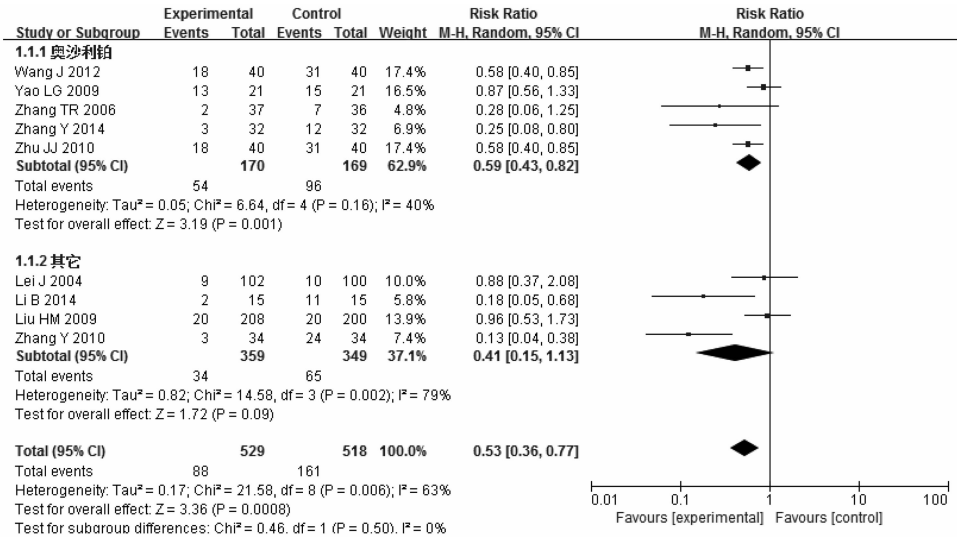


图 2 参附注射液与对照组在预防 CIPN 总发生率疗效比较的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis of Shenfu injection group versus control group in preventing overall CIPN incidence

2.4.2 严重 CIPN 发生率 有 7 项研究报道了严重 CIPN 发生率^[5,10-13,15-16],结果显示两组间有统计学差异 [RR = 0.48, 95% CI(0.31, 0.74), P = 0.000 8]。亚组分析显示,①奥沙利铂:共纳入 3 个研究^[5,13,15],各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0%$)。结果显示,两组间差异有统计学意义 [RR = 0.45, 95% CI(0.26, 0.78), P = 0.005]。②其他化疗药物:纳入 4 个研究^[10-12,16],各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 29%$),结果显示,两组间差异无统计学意义 [RR = 0.51, 95% CI(0.25, 1.05), P = 0.07]。见图 3。

2.4.3 客观缓解率 有 2 项研究报道了客观缓解率^[10-11],结果显示两组间无统计学差异 [RR = 1.29, 95% CI(0.91, 1.84), P = 0.15]。

2.4.4 不良反应 王静^[5]报道有 1 例患者在输注参附注射液时感觉心慌,经减慢滴速后好转。其余研究均未发现参附注射液相关不良反应,表明安全性较好。

2.5 敏感性分析 考虑到纳入研究质量偏低,所以采用改变统计模型的方式来验证结果的稳定性。分析结果表明,除了 CIPN 总发生率中“其他方案亚

组”敏感性高以外,其他研究结果敏感性均低,稳定性高。见表 2。

表 2 敏感性分析结果

Tab 2 Result of sensitivity analysis

结局指标		改变效应模型/RR (95% CI)	结果
CIPN	总发生率	固定/0.54 (0.44, 0.67)	低
	奥沙利铂亚组	固定/0.56 (0.45, 0.71)	低
	其他方案亚组	固定/0.51 (0.35, 0.75)	高
严重 CIPN	总发生率	随机/0.51 (0.32, 0.79)	低
	奥沙利铂亚组	随机/0.47 (0.27, 0.81)	低
	其他方案亚组	随机/0.54 (0.21, 1.39)	低
客观缓解率		随机/1.30 (0.92, 1.84)	低

2.6 发表偏倚分析 采用 stata11.0 软件对涉及 CIPN 总发生率的 9 项研究^[5,8,10-16]进行发表偏倚分析,结果表明,Begg 秩相关检验 (P = 0.211) 及 Egger 加权回归模型 (P = 0.083) 均显示本研究不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

CIPN 是肿瘤患者治疗过程中相对常见且严重的不良反应,主要涉及的化疗药物包括铂类、紫杉

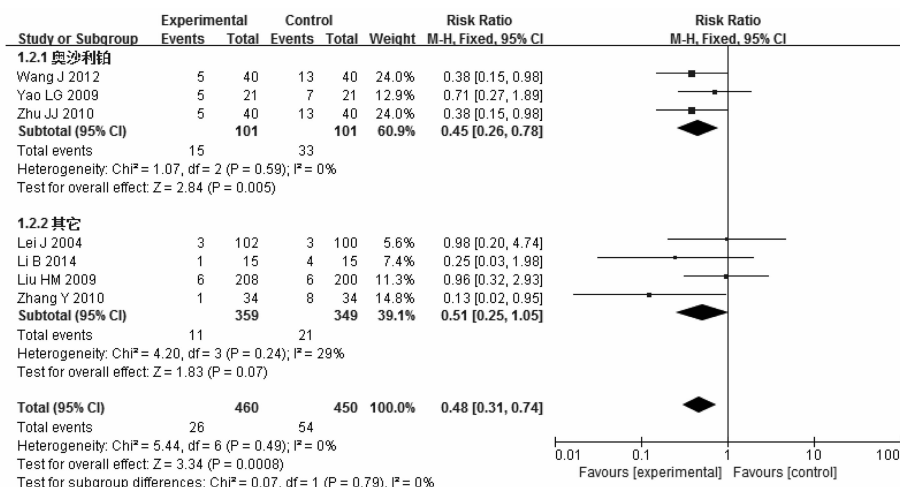


图 3 参附注射液与对照组在预防严重 CIPN 发生率疗效比较的 Meta 分析

Fig. 3 Meta-analysis of Shenfu injection group versus control group in preventing severe CIPN incidence

类、长春碱类等^[3]。CIPN 的发生率及严重程度与化疗药物的使用时间、累积剂量及化疗前的神经病变有关。CIPN 的症状通常表现为感觉异常、日常活动受限、甚至致残,这能严重影响肿瘤患者的生存质量^[3,19]。CIPN 的发生机制目前仍不是十分清楚,可能是由于神经递质缺乏和能量代谢衰竭导致的背根神经节损伤及轴突神经病变。由于缺少有效预防或缓解 CIPN 的方法,因此目前对于 CIPN 的防治仍然是十分棘手的问题^[20-21]。

本次系统评价表明,参附注射液能有效减少肿瘤患者 CIPN 的总发生率,较空白对照组减少了 47%,且对化疗后患者的客观缓解率没有影响。这表明参附注射液在有效预防 CIPN 发生的同时并不影响化疗药物的抗肿瘤效果,因此提示化疗同时给予参附注射液是一种预防 CIPN 的有效方法。考虑原因可能为参附注射液能活血通络,改善血液的瘀滞状态,使周围末梢神经的缺血缺氧状态得以缓解,可以修复神经损伤,提高神经传导速度,从而减轻周围神经毒性^[5]。

目前临床用于评定 CIPN 的分级标准主要包括 WHO, Levi 及 NCI-CTC (美国国立癌症研究所),但无论采用哪种分级标准,当患者出现 ≥ II 级 CIPN 时,临床上通常会根据患者病情及耐受情况选择降低化疗强度或停止化疗。因此本研究进一步评价了参附注射液对严重 CIPN (≥ II 级) 的预防作用,结果显示:参附注射液能有效减少严重 CIPN 发生率,较空白对照组减少了 52%。这表明参附注射液能使 52% 患者避免化疗强度降低,从而保证化疗效力。因此提示临床参附注射液在预防严重 CIPN 方面亦有明显优势。

在纳入 9 个研究中,有 5 个研究^[5,8,13-15] 化疗方案是以奥沙利铂为主,其余 4 个研究^[10-12,16] 由于化疗方案众多(其中化疗药物主要涉及紫杉醇、长春碱类、葱环类等),无法逐一分类评价,因此本研究根据化疗方案是否含奥沙利铂进行亚组分析,结果表明,参附注射液能有效预防 OIPN 的发生,但对其他方案无明显影响。由于其他方案 CIPN 总发生率结果异质性较高 ($I^2 = 79%$),且敏感性高,影响其结果的准确性及稳定性,这可能与纳入化疗方案各异有关,因此建议临床应设计针对某一种化疗药物或方案的 RCTs,以便考察参附注射液对不同化疗药物周围神经毒性的预防效果。

本研究的局限性,纳入研究质量偏低;部分 RCTs 样本量较小;CIPN 总发生率中“其他方案亚组”敏感性高,稳定性差;某些指标存在异质性,所以尚需更多大样本、多中心、高质量的 RCTs 加以验证。

[参考文献]

[1] Grisold W, Cavaletti G, Windebank A J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention[J]. Neuro Oncol, 2012, 14(Suppl 4): 45-54.

[2] Smith E M, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 309(13): 1359-1367.

[3] Beijers A J, Jongen J L, Vreugdenhil G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies[J]. Neth J Med, 2012, 70(1): 18-25.

- [4] 张龙,王凤玮. 中医药对恶性肿瘤化疗副反应的治疗研究进展[J]. 中医药导报, 2014, 20(3): 140-142.
- [5] 王静. 参附注射液对奥沙利铂神经毒性的预防作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(24): 2659-2660.
- [6] 吴勇,曾永蕾. 中医药防治奥沙利铂神经毒性的研究进展[J]. 中医临床杂志, 2013, 25(12): 1135-1137.
- [7] 徐军,楼洪刚,楼宜嘉,等. 参附注射液药理作用的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 87-89.
- [8] 张汀荣,许晨,沈伟生,等. 参附注射液联合肉桂防治奥沙利铂神经毒性疗效观察[J]. 中国药房, 2006, 17(20): 1570-1571.
- [9] Higgins J P, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0). Available at: <http://www.cochranehandbook.org>.
- [10] 张毓. 参附注射液防治恶性肿瘤化疗不良反应临床观察[J]. 中国社区医师, 2010, 12(227): 78-79.
- [11] 李炳. 参附注射液防治胃肠道恶性肿瘤化疗所致不良反应效果[J]. 齐鲁医学杂志, 2014, 29(5): 420-421.
- [12] 刘宏明,邱昆全,华彪. 参附注射液缓解肿瘤化疗毒性反应及提高药物化疗依从性观察[J]. 赣南医学院学报, 2009, 4(1): 588-589.
- [13] 朱静娟,丁爱萍,邱文生. 参附注射液对含奥沙利铂方案化疗引起周围神经毒性的疗效观察[J]. 新中医, 2010, 42(11): 76-77.
- [14] 张芸,李志明,杨薇. 参附注射液联合化疗对中晚期大肠癌患者生存质量影响的研究[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(6): 4-5.
- [15] 姚丽鸽,李鹏,马静,等. 参附注射液在大肠癌术后化疗中的应用[J]. 中国中医急症, 2009, 5(18): 739-740.
- [16] 雷静,李琼,田丽华,等. 参附注射液减轻肿瘤化疗毒性反应及改善生活质量的作用[J]. 中国中医急症, 2004, 13(12): 813-814.
- [17] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures [J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5 Suppl 15): 21-27.
- [18] Levi F, Perpoint B, Gaxufi C, et al. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5-day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate [J]. *Eur J Cancer*, 1993, 29A(9): 1280-1284.
- [19] Carozzi V A, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 2(596): 90-107.
- [20] Argyriou A A, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(1): 51-77.
- [21] Travis L B, Fossa S D, Sessa H D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(5): 1-11.

[责任编辑 邹晓翠]