

补阳还五汤预防奥沙利铂所致周围神经毒性 疗效及安全性的系统评价

魏晓晨¹, 王慧², 朱立勤^{1*}, 王春革¹, 邓琦¹, 李新¹

(1. 天津市第一中心医院, 天津 300192; 2. 天津市第四医院, 天津 300222)

[摘要] 目的:系统评价补阳还五汤(BYHWT)预防奥沙利铂所致周围神经毒性(OIPN)的疗效及安全性。方法:全面检索 PubMed, Embase, Cochrane Libraries, CNKI, 维普和万方数据库中收录的 BYHWT 预防 OIPN 疗效的随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至 2015 年 9 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:①共纳入 8 个 RCT, 包括 489 例患者。Meta 分析显示 BYHWT 组与对照组在 OIPN 总发生率、严重 OIPN 发生率及外周神经传导速度方面具有统计学差异;BYHWT 组与甲钴胺组在 OIPN 总发生率及严重 OIPN 发生率方面具有统计学差异。②纳入所有研究均未发现与 BYHWT 相关的不良反应发生。结论:BYHWT 能有效预防 OIPN 的发生,降低 OIPN 的发生率,且安全性较好,受纳入研究数量和质量所限,上述结论尚需更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验来加以验证。

[关键词] 补阳还五汤; 奥沙利铂; 预防; 周围神经毒性; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0186-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016220186

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160829.1657.016.html>

[网络出版时间] 2016-08-29 16:57

Systematic Evaluation of Efficacy and Safety of Buyang Huanwu Tang in Preventing Oxaliplatin-induced Peripheral Neurotoxicity in Cancer Patients

WEI Xiao-chen¹, WANG Hui², ZHU Li-qin^{1*}, WANG Chun-ge¹, DENG Qi¹, LI Xin¹

(1. Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China; 2. Tianjin Fourth Hospital, Tianjin 300222, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy and safety of Buyang Huanwu Tang (BYHWT) in preventing oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity (OIPN) in cancer patients. **Method:** PubMed, Embase, Cochrane Libraries, CNKI, Wanfang and VIP databases were retrieved from the date of establishment until September 2015. Randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy of BYHWT in preventing OIPN in cancer patients were collected. Statistical analysis was performed with RevMan 5.3. **Result:** ① Eight RCTs involving 489 patients were included. The results of Meta-analyses showed statistically significant differences in total incidence of OIPN, incidence of severe OIPN and peripheral nerve conduction velocity between BYHWT group and control group; ② All of the studies included showed no adverse reaction induced by BYHWT. **Conclusion:** BYHWT is safe and effective in preventing OIPN and reducing the incidence of OIPN. However, due to the restrictions in the quantity and quality of the included studies, more multicenter high-quality RCTs with large sample size are needed to verify the above conclusion.

[Key words] Buyang Huanwu Tang; oxaliplatin; prevention; peripheral neurotoxicity; systematic evaluation

[收稿日期] 20151123(002)

[基金项目] 天津市卫生局科技项目(2014KY09)

[第一作者] 魏晓晨, 硕士, 主管药师, 从事临床药学研究, 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, 从事临床药学研究, Tel: 022-23626417, E-mail: zlq0713@aliyun.com

奥沙利铂为第 3 代铂类抗癌药,对消化道肿瘤疗效良好,如结直肠癌、肝癌,已成为结直肠癌一线化疗药物。奥沙利铂较顺铂和卡铂疗效好、毒副反应低,且与顺铂、卡铂无交叉耐药,抗癌谱更广^[1]。但其主要副反应神经毒性会降低患者的生活质量,是其剂量限制性毒性,有效治疗常因此被迫中断,这直接影响化疗效力,使患者生存期缩短,病死率增加^[1-3]。此外,奥沙利铂所致周围神经毒性(OIPN)一旦出现,目前缺乏有效的治疗手段,因此预防 OIPN 的发生显得尤为重要。目前报道的西药预防方案主要有氨磷汀、还原型谷胱甘肽、钙镁合剂等,但临床效果并不理想。

根据 OIPN 的临床表现,应归属中医学中“痹证”、“痿证”范畴。早期气虚失运,血虚不荣,气血瘀滞而致麻木疼痛,归属“痹证”;后期肢体感觉减退,运动障碍,肌肉萎缩,归属“痿证”^[4]。补阳还五汤(Buyang Huanwu Tang, BYHWT)出自清代名医世家王清任的《医林改错》,有补气、活血、通络的作用,对神经组织的作用显著^[5]。方中黄芪甘温补气升阳,行滞生血,大补脾肺元气,使气旺以促血行,祛瘀而不伤正,为君药;当归辛甘苦,补血活血止痛,有祛瘀而不伤血之妙,是为臣药;川芎、赤芍、桃仁、红花助当归活血祛瘀;地龙通经活络;诸药合用,使气旺血行,瘀祛络通,活血化瘀而不伤正气^[6]。现代药理学研究:黄芪、当归等活血化瘀药具有增加局部循环血液灌流,促进侧支循环的建立,还具有抑制血小板聚集,增加红细胞变形能力,提高外周组织的耐缺氧能力的作用,从而加快神经修复及传导^[7]。

目前有很多研究表明 BYHWT 对 OIPN 有明显的防治作用,能够降低 OIPN 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,本研究对国内外报道 BYHWT 预防 OIPN 的随机对照试验(RCT)进行系统评价,以为临床提供循证依据。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 研究类型为 RCT;研究对象为病理诊断明确的肿瘤患者;对照组为接受奥沙利铂化疗或在此基础上加用常规药物预防,试验组为接受奥沙利铂化疗同时给予 BYHWT 预防,或者对照组为接受奥沙利铂化疗同时给予常规药物预防,试验组在此基础上再加用 BYHWT 预防;结局指标分为主要指标和次要指标,主要指标包括 OIPN 总发生率和严重 OIPN 发生率(\geq II 级);次要指标包括外周神经传导速度及不良反应发生率。

1.2 排除标准 非 RCT;不是预防用药,或者用药

期间进行放疗及其他治疗(如针灸理疗、生物治疗);有基础神经系统疾病;正在接受其他可能引起神经系统症状的药物治疗;结局指标不涉及 OIPN 发生率或相关数据无法提取的文献。

1.3 检索原则 计算机检索 PubMed, EMBASE, Cochrane Libraries, CNKI, 维普及万方数据库。手工检索相关专业杂志,检索时间均从建库到 2015 年 9 月。中文检索词:补阳还五汤、化疗、草酸铂、奥沙利铂、周围神经毒性、外周神经毒性、预防等。英文检索词: Buyang Huanwu Tang (decoction), chemotherapy, oxaliplatin, peripheral neuropathy, peripheral neurotoxicity, prevent, prophylaxis, etc.

1.4 资料提取及质量评价 首先由两位研究人员根据纳入/排除标准分别阅读题目及摘要进行初筛,然后阅读全文进行复筛,如果存在不同意见,则由第三位研究人员解决。依据改良 Jadad 量表^[8]评价各研究的方法学质量,包括:随机方法、分配隐藏、盲法和失访/退出的情况。评分总分为 7 分,其中 1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。

1.5 统计学分析 应用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。利用 χ^2 检验判断研究间异质性,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,应选择固定效应模型;否则为随机效应模型。计数资料应用 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。

2 结果

2.1 检索策略 首先通过数据库和手工初检共查到相关文献 921 篇,然后根据纳入及排除标准,最终确定 8 篇 RCT^[4,6,7,9-13],均是中文文献。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入 8 个 RCT^[4,6,7,9-13],共包括患者 489 例,其中试验组 246 例,对照组 243 例。8 个研究^[4,6,7,9-13]比较了两组 OIPN 总发生率及严重 OIPN 发生率。1 个研究^[13]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^[14];7 个研究^[4,6,7,9-12]采用 Levi 专用周围神经毒性分级标准评定^[15]。见表 1。

2.3 研究的质量评价 纳入的 8 个研究中,有 2 个研究^[4,11]使用随机数字表法,其余研究未描述具体的随机方法。8 个研究^[4,6,7,9-13]均未提及分配隐藏方案。1 个研究^[9]使用单盲。1 个研究^[4]报道了失访及退出的例数,但没有说明原因。依据改良 Jadad 量表,2 个研究^[4,11]为高质量,均为 4 分;6 个研究^[6,7,9-10,12-13]为低质量,均为 3 分。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 OIPN 总发生率 共纳入 7 个研究^[4,6,7,9-12],

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 General information of included studies

纳入研究	例数(男/女)		瘤类型	化疗方案	干预措施		经毒性 评定标准	化疗 周期	奥沙利铂累积 剂量/ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$	结局 指标	改良 Jadad 评分
	试验组	对照组			试验组	对照组					
吴敏华 2012 ^[4]	20	20	胃肠道肿瘤	FOLFOX	BYHWT, <i>po</i>	无	Levi	8	680	①②③	4
弓晓霞 2005 ^[6]	22 (32/13)	23	胃肠道肿瘤	FOLFOX	BYHWT, <i>po</i> , 共 10 d + 神经妥乐平, 4 mg, <i>im</i> , <i>qd</i> , 共 14 d	神经妥乐平, 4 mg, <i>im</i> , <i>qd</i> , 共 14 d	Levi	3	390	①②	3
孙一子 2008 ^[7]	44 (46/38)	40	恶性肿瘤	FOLFOX	BYHWT, <i>po</i> , 共 28 d + 神经妥乐平, 4 mg, <i>im</i> , <i>qd</i> , 共 14 d	神经妥乐平, 4 mg, <i>im</i> , <i>qd</i> , 共 14 d	Levi	3	390	①②	3
文汉英 2010 ^[9]	30 (25/5)	30 (24/6)	恶性肿瘤	FOLFOX	BYHWT, <i>po</i> , 共 14 d	无	Levi	6	780	①②	3
杨兵 2007 ^[10]	19 (25/12)	18	胃肠道肿瘤	FOLFOX	BYHWT, <i>po</i> , 共 14 d	无	Levi	6	780	①②	3
冯娅清 2011 ^[11]	20 (27/13)	20	结肠癌	FOLFOX	BYHWT, 500 mL, 浸泡手足, 共 14 d	无	Levi	6	780	①②	4
包玉花 2011 ^[12]	35 (21/14)	35 (23/12)	恶性肿瘤	DCF	BYHWT, <i>po</i> , 至 化疗结束后 3 d	无	Levi	6	780	①②	3
胡文雷 2007 ^[13]	57 (39/18)	58 (37/21)	非小细胞肺癌、 胃癌、结肠癌	含奥沙 利铂方案	BYHWT, <i>po</i> , 共 10 d	甲钴胺, 500 μg , <i>im</i> , <i>qd</i> , 共 10 d	WHO	未提及	未提及	①②	3

注:①. OIPN 总发生率;②. 严重 OIPN 发生率;③. 外周神经传导速度;FOLFOX. 奥沙利铂 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙;DCF. 多西他赛 + 奥沙利铂 + 氟尿嘧啶。

包括 374 例患者。Meta 分析显示:两组间有统计学差异 [RR = 0.50, 95% CI (0.40, 0.63), $P < 0.000\ 01$]。研究间存在一定异质性 ($I^2 = 42\%$), 因此根据奥沙利铂累积剂量高低分亚组, 结果显示:①低累积剂量组 ($390\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$), 纳入 2 个研究^[6-7], 两组间有统计学差异 [RR = 0.30, 95% CI (0.17, 0.54), $P < 0.000\ 1$]。②高累积剂量组 ($680 \sim 780\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$), 纳入 5 个研究^[4,9-12], 两组间有统计学差异 [RR = 0.59, 95% CI (0.46, 0.75), $P < 0.000\ 1$]。见图 1。

2.4.2 严重 OIPN 发生率 共纳入 7 个研究^[4,6-7,9-12], 包括 374 例患者。Meta 分析显示:两组间有统计学差异 [RR = 0.43, 95% CI (0.28, 0.65), $P < 0.000\ 1$]。亚组分析显示:①低累积剂量组, 纳入 2 个研究^[6-7], 两组间无统计学差异 [RR = 0.32, 95% CI (0.09, 1.12), $P = 0.07$]。②高累积剂量组, 纳入 5 个研究^[4,9-12], 两组间有统计学差异 [RR = 0.45, 95% CI (0.29, 0.70), $P = 0.000\ 5$]。见图 2。

2.4.3 外周神经传导速度 以正中神经及腓总神经传导速度代表外周神经传导速度, 结果共纳入 1

个研究^[14], 包括 38 例患者。Meta 分析显示:两组在正中神经 [MD = 3.18, 95% CI (0.63, 5.73), $P = 0.01$] 及腓总神经 [MD = 3.32, 95% CI (0.67, 5.97), $P = 0.01$] 传导速度方面差异均有统计学意义。

2.4.4 BYHWT 组与甲钴胺组预防 OIPN 疗效比较 纳入 1 个研究^[15], 包括 115 例患者。Meta 分析显示:两组在 OIPN 总发生率 [RR = 0.25, 95% CI (0.12, 0.53), $P = 0.000\ 3$] 及严重 OIPN 发生率 [RR = 0.19, 95% CI (0.04, 0.80), $P = 0.02$] 方面均有统计学差异。

2.4.5 不良反应发生率 纳入研究的试验组中均未发现 BYHWT 所致的不良反应, 因此提示其安全性较好。

2.5 敏感性分析 在 BYHWT 与对照组比较的 Meta 分析中, 依次剔除 1 个研究后重新进行 Meta 分析, 结果显示:所得结果与未剔除前的结果相比, 均无明显改变, 说明 BYHWT 预防 OIPN 疗效的 Meta 分析结果较为可靠。

2.6 发表偏倚分析 对纳入研究的发表偏倚进行评估。以各研究的 OR 值为横坐标, OR 对数值的标

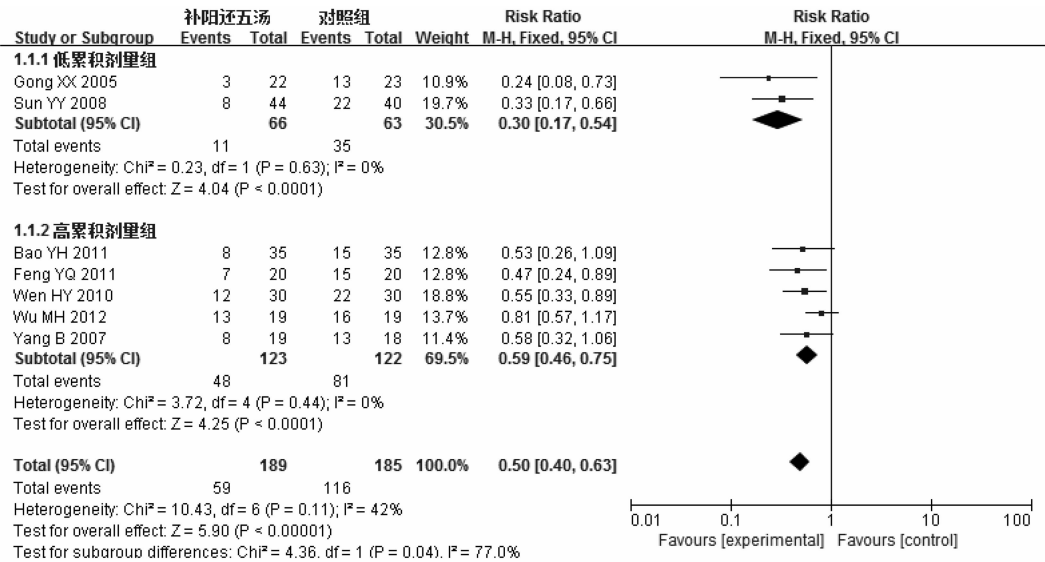


图 1 BYHWT 预防 OIPN 总发生率的 Meta 分析

Fig. 1 Meta-analysis on general information of included studies

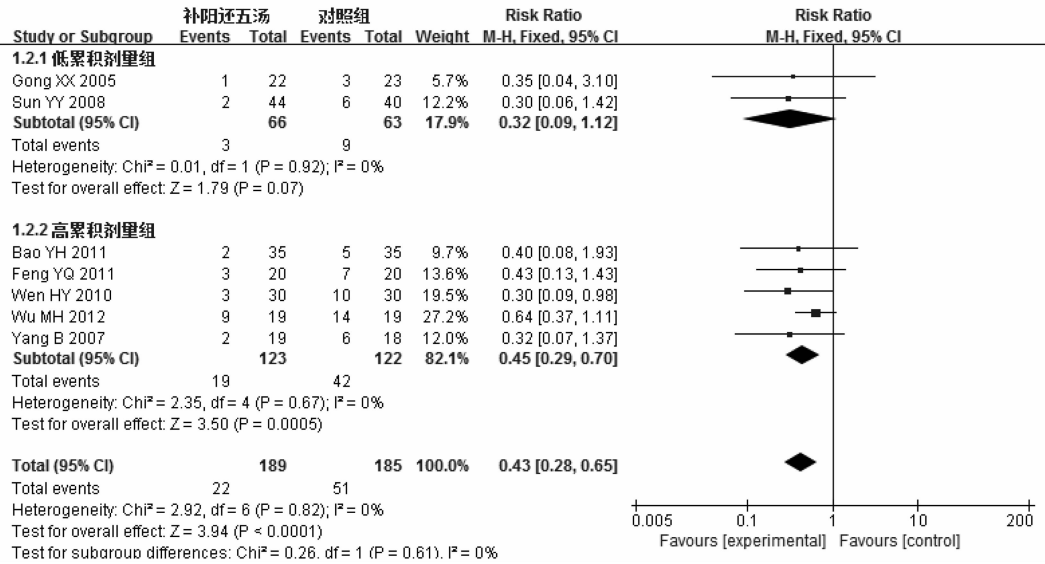


图 2 BYHWT 预防严重 OIPN 发生率的 Meta 分析

Fig. 2 Meta-analysis on effect of BYHWT in prevent incidence of severe OIPN

准误差 SE(logOR) 为纵坐标, 绘制“倒漏斗图”, 漏斗图左右对称性较差, 表明本研究可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

奥沙利铂是新一代铂类抗癌药, 主要作用于 DNA 形成链内和链间交联来更有效地抑制 DNA 合成, 具有抗癌谱广、疗效强、毒性低的特点^[16]。目前含有奥沙利铂的 FOLFOX, XELOX(奥沙利铂 + 卡培他滨) 及 EOX(表柔比星 + 奥沙利铂 + 卡培他滨) 方案已被广泛用于消化道肿瘤的术后辅助治疗和姑息治疗^[17]。但奥沙利铂所导致的周围神经系统毒性既影响了药物的疗效又降低了患者的生活质量, 甚

至危及生命, 给多数患者的持续治疗及生活质量带来了很大的困扰^[16]。奥沙利铂诱导的神经毒性有两种类型, 一种是快速的急性感觉神经病变, 另一种通常发生几个周期之后, 为延迟的累积性的感觉神经病变^[18]。奥沙利铂神经毒性发生机制目前尚不明确, 现有的可能机制归纳起来主要有两方面: 一是铂本身蓄积造成; 另一方面则认为主要由其代谢产物草酸(盐)引起^[19]。

本研究显示 ①BYHWT 能有效减少 OIPN 总发生率, 较对照组减少了 50%; ②BYHWT 能有效预防肿瘤患者外周神经传导速度的降低; ③目前临床上当患者出现 ≥ II 级 OIPN 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 BYHWT 对严重 OIPN 的预防作用,结果显示 BYHWT 能有效减少严重 OIPN 发生率,较对照组减少了 57%,这表明 BYHWT 能使 57% 患者避免化疗强度降低,从而保证化疗效力;④甲钴胺是临床用于防治周围神经毒性的常用西药, BYHWT 较甲钴胺能更有效预防 OIPN 总发生率及严重 OIPN 发生率,分别减少了 75% 及 81%。因此提示临床化疗同时给予 BYHWT 是预防 OIPN 的有效方法,考虑原因可能为 BYHWT 具有改善局部微循环,促进周围神经雪旺细胞增殖,保护神经元和促进神经再生及结构重建的作用^[20]。

由于 BYHWT 预防 OIPN 总发生率的结果存在一定异质性($I^2 = 42%$),因此本研究根据奥沙利铂累积剂量的不同分为低累积剂量亚组($390 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)和高累积剂量亚组($680 \sim 780 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$),结果显示组间异质性为 77%,表明各研究间异质性的主要来源为奥沙利铂累积剂量的差异。亚组分析表明,①BYHWT 能有效预防低累积剂量亚组及高累积剂量亚组 OIPN 总发生率;②BYHWT 能有效预防高累积剂量亚组严重 OIPN 发生率,而在低累积剂量亚组没有优势,这可能的解释是 OIPN 是累积剂量相关的,当化疗周期少、累积剂量较低时,两组大部分患者可能还没有出现严重神经毒性($\geq \text{II}$ 级),因此无法检验出两组间差异。

综上所述,基于现有证据, BYHWT 在预防 OIPN 方面具有明显优势,且安全性良好。但本研究仍存在局限性,例如纳入研究质量不高、部分 RCT 样本量较小、可能存在一定的发表偏倚等,所以有待多中心、大样本、高质量的 RCTs 进一步验证。

【参考文献】

[1] 刘杨正,石年. 奥沙利铂神经毒作用模式及防治研究进展[J]. 毒理学杂志,2015,29(2):144-147.
[2] Zedan A H, Hansen T F, Fex Svenningsen A, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers[J]. Clin Colorectal Cancer,2014,13(2):73-80.
[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] 吴敏华,陈旭烽,周月芬,等. 益气活血法与健脾补肾法预防奥沙利铂相关神经毒性[J]. 中华中医药学刊,2012,30(1):111-113.
[5] 刘斌,费洪新,朴成玉,等. 补阳还五汤与神经组织关

系的研究进展[J]. 中医药信息,2014,31(5):136-140.
[6] 弓晓霞. 补阳还五汤预防奥沙利铂外周神经毒性的临床观察[J]. 河南中医,2005,25(11):68.
[7] 孙一予,贾英杰,黄敏娜,等. 补阳还五汤加减防治化疗后外周神经病变的临床观察[J]. 光明中医,2008,23(7):958-959.
[8] 梁万年. 医学科研方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:451-486.
[9] 文汉英,朱创洲.“补阳还五汤加味”防治奥沙利铂所致外周神经毒性反应 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2010,42(3):42-43.
[10] 杨兵,梁翠微,杜均祥,等. 补阳还五汤加味防治奥沙利铂外周神经毒性 19 例疗效观察[J]. 新中医,2007,39(6):81-82.
[11] 冯娅清. 中药外洗防治奥沙利铂神经毒性的护理观察[J]. 海峡药学,2011,23(12):203-204.
[12] 包玉花,蔡明明. 中药防治改良 DCF 方案化疗所致神经毒性 35 例临床观察[J]. 江苏中医药,2011,43(10):46-47.
[13] 胡文雷. 加味补阳还五汤预防治疗奥沙利铂所致神经毒性 57 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2007,42(10):587.
[14] 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(Suppl 15): 21.
[15] 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.
[16] 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]. 中华临床医师杂志,2015,9(9):1685-1689.
[17] Sereno M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Gómez-Raposo C, et al. Oxaliplatin induced-neuropathy in digestive tumors[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(1):166-178.
[18] 陈小兵,吕慧芳,陈贝贝,等. 奥沙利铂神经毒性机制及防治研究进展[J]. 中国医药科学,2012,2(3):38-40.
[19] 李明颖,徐建明,宋三泰. 奥沙利铂的神经毒性机理与防治方法研究进展[J]. 中华医学杂志,2006,86(19):1365-1367.
[20] 孙宣,马勇. 补阳还五汤治疗周围神经损伤的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2011,19(6):64-66.

【责任编辑 邹晓翠】