

· 数据挖掘 ·

## 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂的周围神经毒性的 系统评价及 Meta 分析

田君<sup>1</sup>, 姚学权<sup>2\*</sup>, 吴晓宇<sup>2</sup>, 陈彻<sup>2</sup>, 周亮<sup>1</sup>, 许哲<sup>2</sup>, 李为芬<sup>2</sup>, 刘福坤<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046; 2. 江苏省中医院肿瘤外科, 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**探讨中医学理论中的“血痹”学说理论与奥沙利铂引起的周围神经毒性的相关性, 及黄芪桂枝五物汤对该神经毒性的治疗作用的有效性、安全性。**方法:**计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据在线知识服务平台、中文科技期刊全文数据库(VIP)以及 Cochrane Library、Medicine、EMbase 英文数据库, 按照纳入和排除标准筛选文献和提取资料后, 采用 RevMan 5.0 软件进行统计分析。**结果:**①共纳入 6 个随机对照实验研究, 368 例患者。Meta 分析结果显示化疗时使用黄芪桂枝五物汤的试验组对比常规治疗组或甲钴胺片治疗组在神经毒性的发生率、严重神经毒性的发生率及感觉神经传导速度(SNCV)等方面具有统计学差异。②安全性分析纳入黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂引起的外周神经毒性的所有类型的临床研究, 结果未发现严重的不良事件(ADR/AE)。**结论:**辨证应用黄芪桂枝五物汤可以预防奥沙利铂引起的周围神经毒性, 降低严重周围神经毒性的发生率, 并可以缓解奥沙利铂导致的感觉神经传导速度的抑制作用, 且根据临床实验研究报道, 运用黄芪桂枝五物汤无明显不良反应事件的发生, 具有一定的使用安全性。

**[关键词]** 血痹; 周围神经毒性; 奥沙利铂; 黄芪桂枝五物汤; Meta 分析

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0325-06

**[doi]** 10.11653/syfyj2013220325

## Systematic Review and Meta Analysis on Efficacy of Huangqi Guizhi Wuwu Decoction for Oxaliplatin-induced Peripheral Neurotoxicity

TIAN Jun<sup>1</sup>, YAO Xue-quan<sup>2\*</sup>, WU Xiao-yu<sup>2</sup>, CHEN Che<sup>2</sup>, ZHOU Liang<sup>1</sup>, XU Zhe<sup>2</sup>, LI Wei-su<sup>2</sup>, LIU Fu-kun<sup>2</sup>

(1. First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Department of Surgical Oncology of Jiangsu Province Hospital of  
Chinese Traditional Medicine, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the links between the ‘blood arthralgia’ theory of Chinese medicine and Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, and the effectiveness and severity of Huangqi Guizhi Wuwu decoction on the effect for the treatment of Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity. **Method:** Completely searching the clinical researches of Huangqi Guizhi Wuwu decoction for Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity by computer from CBM, CNKI, Wanfang Data, VIP, Cochrane Library, Medicine, EMBase by the inclusive and exclusive criteria. RevMan 5.0 was used for Metaanalysis. **Result:** ①Based on the outcomes of 368 patients, 16 clinical trials were identified to meet the inclusion criteria. The meta-analyses showed statistically significant differences in favor of Huangqi Guizhi Wuwu decoction compared with mecobalamin for the effectiveness on the effect for the treatment of the peripheral neurotoxicity induced by Oxaliplatin, including the incidence and severity of peripheral neurotoxicity and SNCV, compared with the conventional therapy or mecobalamin. ②For all

**[收稿日期]** 20130114(036)

**[基金项目]** 国家中医药行业科研专项(200807022)

**[第一作者]** 田君, 硕士, 从事中西医结合消化肿瘤外科临床研究, Tel:025-86617141-90803, E-mail:409772554@qq.com

**[通讯作者]** \*姚学权, 博士, 主任医师, 从事中西医结合消化肿瘤外科临床研究, Tel:025-86617141-90803, E-mail:suf8885@gmail.com

researches the safety analysis found no serious adverse events or adverse reactions (ADR/AE). **Conclusion:** Huangqi Guizhi Wuwu decoction can prevent Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, reduce the incidence of severe peripheral neurotoxicity and alleviate the inhibition of SNCV of oxaliplatin. According to the clinical experimental research, there is no serious adverse events or adverse reactions (ADR/AE) of Huangqi Guizhi Wuwu decoction, so Huangqi Guizhi Wuwu decoction has a certain degree of security for clinical application.

[**Key words**] blood arthralgia; peripheral neurotoxicity; Oxaliplatin; Huangqi Guizhi Wuwu decoction; Metaanalysis

奥沙利铂是第三代铂类化疗药物,是胃肠道肿瘤化疗方案的基础用药之一,主要用于大肠癌晚期一、二线治疗和术后辅助治疗<sup>[1-2]</sup>,近年来的研究资料表明对卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、黑色素瘤、睾丸肿瘤和非霍奇金氏淋巴瘤等也均有效<sup>[3]</sup>。近年来临床有用其取代顺铂用于非小细胞肺癌的趋势,它没有顺铂的肾毒性,亦没有卡铂的血液毒性,胃肠道反应轻,但其发生率较高的神经毒性是增加剂量的主要限制因素<sup>[4]</sup>,约为 85% ~ 95%<sup>[5]</sup>,且是剂量限制性毒性<sup>[6]</sup>,临床常常因为奥沙利铂的周围神经毒性而限制其临床应用,因此对其神经毒性的防治具有重要的临床意义。

奥沙利铂的周围神经毒性分为急性和慢性蓄积性毒性两种<sup>[7]</sup>,常见症状包括感觉异常、麻木、味觉消失、腱反射消失、肌肉痉挛、步态不稳、手足笨拙、振动觉、精细触觉和本体感觉敏感度下降等,主要表现为四肢远端的神经末梢病变,临床上可见四肢末梢指(趾)或指端麻木疼痛,感觉异常如蚁爬状,遇凉加重,甚则功能受限。根据其临床表现,当归属祖国医学“血痹”范畴,根据《黄帝内经》记载,其病机为荣卫虚弱,风邪外袭,痹于肌肤血络所致,临床以身体肌肤麻痹不仁为表现,主症与奥沙利铂引起的神经毒性发生、发展规律有诸多交汇之处。《金匮要略》中完整论述了血痹的病因病机,提出“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。”有研究<sup>[8]</sup>认为黄芪桂枝五物汤具有明显改善血液循环及促进周围神经恢复的作用,本文旨在通过 Meta 分析对此进行系统全面的评价,以进一步研究黄芪桂枝五物汤的有效性和安全性,为其治疗奥沙利铂引起的周围神经毒性反应提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入排除标准

**1.1.1 研究类型及研究对象** 纳入随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs) 或半随机对照试验(quasi-RCTs),语言限定为中英文,研究对象均为

经组织病理学和(或)细胞学确诊为恶性肿瘤且化疗方案中使用奥沙利铂的患者,性别年龄不限。

**1.1.2 干预措施** 干预措施为试验组使用黄芪桂枝五物汤治疗,给药途径为口服或外用熏洗,对照组采用防寒保暖等常规治疗或口服甲钴胺片。

**1.1.3 结局指标** 主要测量指标为治疗结束后神经毒性的发生率( $\geq 1$ 级),严重神经毒性的发生率( $\geq 2$ 级),具体标准由相应的纳入研究定义,次要测量指标为 SNCV 及不良反应发生率。

**1.1.4 排除标准** 根据检索策略初筛后,查找全文,删除不相关的研究和重复的研究排除数据不完整或未表明终点结局而无法纳入利用的资料。

### 1.2 文献检索

**1.2.1 数据库** 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据在线知识服务平台中文科技期刊全文数据库(VIP)以及 Cochrane 图书馆、Medicine、Embase 英文数据库。

**1.2.2 检索方案** 以“Huangqi Guizhi Wuwu Decoction”, “Chinese herb medicine”, “Chinese traditional medicine herb”, “Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity”, “peripheral neurotoxicity induced by Oxaliplatin”“黄芪桂枝五物汤”,“奥沙利铂”,“周围神经毒性或外周神经毒性”为检索词在上述数据库中主题词或关键词字段进行文献检索。各个数据库检索时间范围均为从该数据库最早收录时间到 2012 年 12 月。

**1.3 研究质量评价和资料提取** 研究质量评价使用 Cochrane 协作组提供的研究偏倚风险评估工具(Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias)进行。评价内容包括研究的随机方法、盲法实施、分配隐藏情况等。提取研究信息包括研究的一般信息、纳入对象一般特征、疾病特征、干预方案以及关注的结局指标。研究筛选、质量评价和信息提取由 2 名评价员独立进行,意见不统一时请第 3 位专家经讨论后决定。

**1.4 观察指标** 根据美国国立癌症研究所制定的奥沙利铂神经毒性标准<sup>[9]</sup>,奥沙利铂神经毒性的主要表现为感觉缺失或感觉麻木、腱反射减弱或消失。神经毒性按 Levi's 专用感觉神经毒性分级标准<sup>[10]</sup>进行观察和分级。0级:无反应;1级:感觉异常或感觉迟钝(遇冷引起),7 d内可完全消退;2级:感觉异常或感觉迟钝,21 d内可完全消退;3级:感觉异常或感觉迟钝,21 d内不能完全消退;4级:感觉异常或感觉迟钝,伴有功能障碍。

**1.5 资料分析** 有效性研究采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 进行数据处理分析。异质性检测  $P > 0.1$  被定义为无异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析。连续变量和分类变量分别采用均数差(MD)和采用比值比(OR)表示,并给出95%可信区间(95% CI)。采用卡方检验、 $P$  检验以及  $I^2$  综合判断各研究间异质性。

**2 结果**

**2.1 数据库检索结果** 共检索出文献 40 篇,全部为中文文献,最终纳入符合标准的文献 6 篇,具体筛选流程见图 1。

**2.2 纳入研究的特征及质量** 纳入的 6 个研究中,5 个研究的化疗采用 FOLFOX 方案<sup>[11-17]</sup>,另外 1 个研究采用了奥沙利铂为主的其他方案<sup>[16]</sup>,全部以中文发表。有 2 个研究对照组使用甲钴胺片治疗奥沙利铂所致神经毒性<sup>[13,16]</sup>,其中 1 个研究常规治疗组

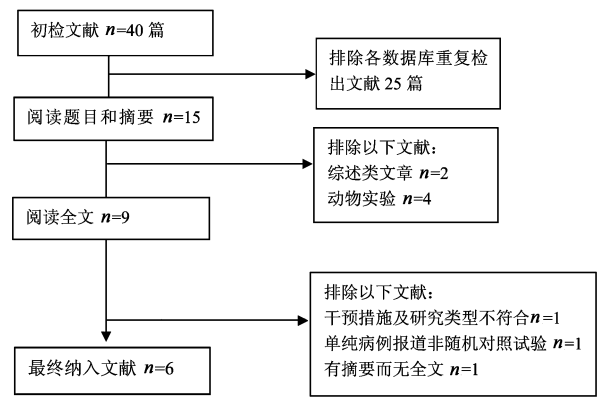


图 1 文献筛选流程及结果

及甲钴胺片治疗组均有设置<sup>[15]</sup>,其余对照组均使用防寒保暖等常规治疗措施,有 2 个研究设置了 SNCV 的对照<sup>[12,16]</sup>。纳入的 6 个研究均采用双盲设计,2 例交待随机分配方法<sup>[12,16]</sup>,所有研究未提及分配隐藏。

**3 Meta 分析结果**

**3.1 主要结局指标**

**3.1.1 黄芪桂枝五物汤对比常规治疗组防治奥沙利铂所致神经毒性的疗效** 5 个随机对照研究均对比了黄芪桂枝五物汤与常规治疗预防奥沙利铂所致神经毒性的疗效。各研究间无异质性。纳入 297 例患者 Meta 分析的结果提示:对比防寒保暖等常规治疗,黄芪桂枝五物汤可降低神经毒性的发生率(OR: 0.10;95% CI:0.06 ~ 0.19; $P < 0.000 01$ ,图 2)。

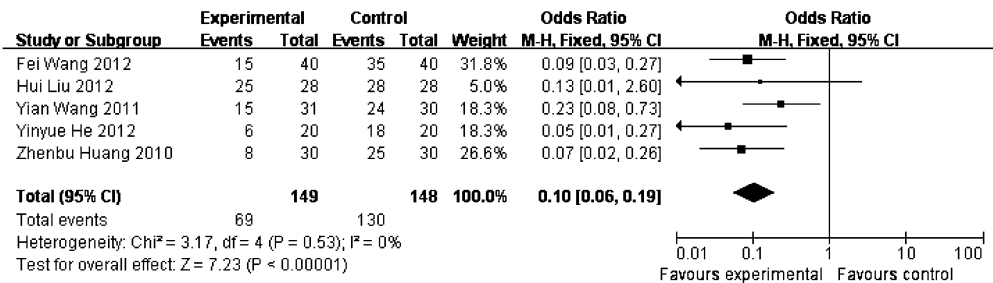


图 2 黄芪桂枝五物汤对比常规治疗预防奥沙利铂引起的神经毒性的疗效

另有 2 个随机对照研究均对比了黄芪桂枝五物汤与甲钴胺片防治奥沙利铂所致神经毒性,各研究间无异质性。纳入 99 例患者 Meta 分析的结果提示:对比西药甲钴胺片,黄芪桂枝五物汤可降低神经毒性的发生率(OR:0.17;95% CI:0.05 ~ 0.61; $P = 0.007$ ,图 3)。

**3.1.2 黄芪桂枝五物汤对比治疗对照组治疗严重神经毒性的疗效** 5 个研究对比了黄芪桂枝五物汤与常规治疗奥沙利铂所致的严重的神经毒性发生率,Meta 分析的结果提示,黄芪桂枝五物汤试验组的严

重神经毒性发生率明显低于常规治疗组,两组差异具有统计学意义(OR:0.07;95% CI:0.04 ~ 0.14; $P < 0.000 01$ ,图 4)。2 个甲钴胺片对照组的 meta 分析结果亦提示黄芪桂枝五物汤试验组有较好的疗效(OR: 0.14;95% CI:0.05 ~ 0.44; $P = 0.000 7$ ,图 5)。

**3.2 次要结局指标**,主要为黄芪桂枝五物汤对比常规治疗对于 SNCV 的影响及不良反应的发生率 2 个研究分别测定了黄芪桂枝五物汤治疗结束后及常规治疗结束后的运动神经运动速度(SNCV),Meta 结果分析显示黄芪桂枝五物汤可以降低奥沙利铂减

慢 SNCV 的影响。(MD:5.49;95% CI:3.70~7.29;  
 $P < 0.000 01$ ,图 6)。试验组干预措施为黄芪桂枝

五物汤口服或外用,副作用较轻,顺应性好,各研究  
组均无不良反应事件的报道。

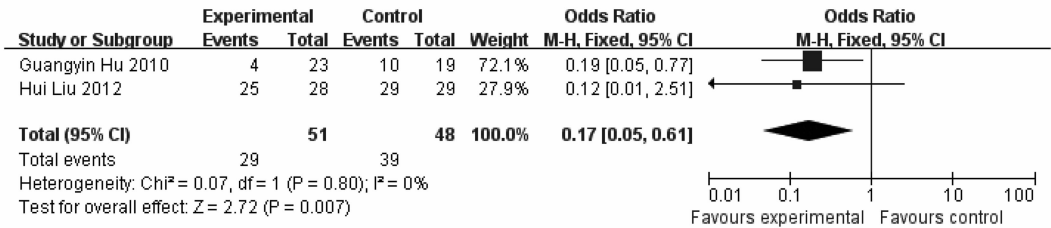


图 3 黄芪桂枝五物汤对比甲钴胺片治疗预防奥沙利铂引起的神经毒性的疗效

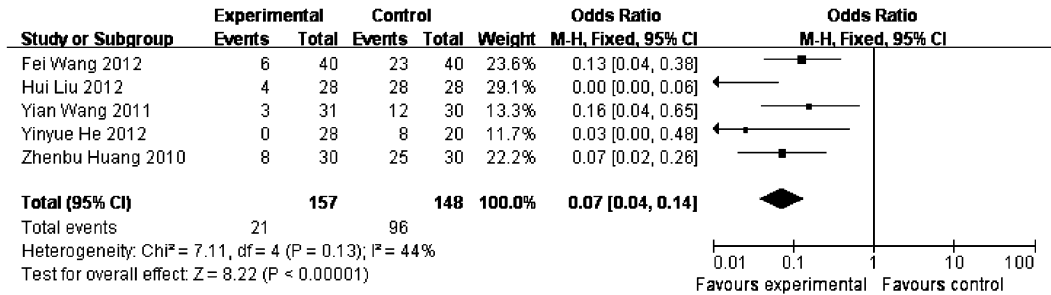


图 4 黄芪桂枝五物汤对比常规治疗对严重神经毒性的疗效

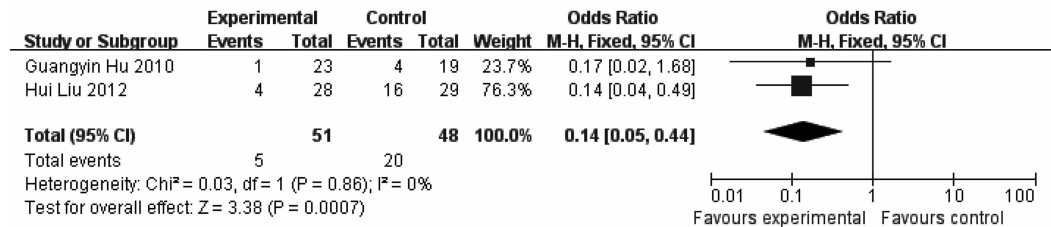


图 5 黄芪桂枝五物汤对比甲钴胺治疗严重神经毒性的疗效

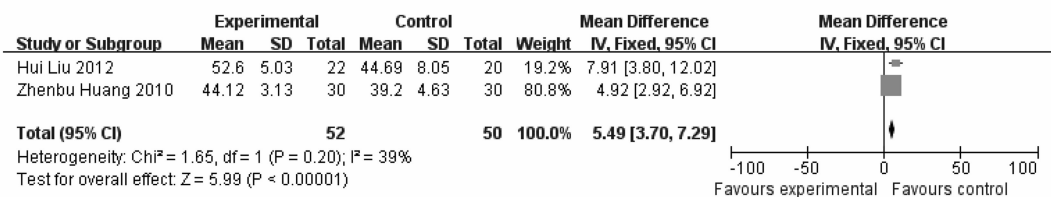


图 6 黄芪桂枝五物汤与常规治疗后对于 SNCV 的影响

#### 4 讨论

对于奥沙利铂引起的周围神经毒性的发病机制,有学者认为是由奥沙利铂在体内的代谢产物草酸盐对钠通道的影响导致的<sup>[17]</sup>,但多数学者认为是由于背根神经节是铂类制剂周围神经毒性的主要靶器官<sup>[18]</sup>,奥沙利铂在背神经根积聚,能使超氧化物歧化酶合成减少,使其清除自由基的能力下降,引起自由基的增加,从而诱发周围神经毒性发生,而该种神经毒性病变与药物累积剂量有关<sup>[19]</sup>。Basso M 等<sup>[20]</sup>发现小电导钙激活型钾通道 SK3 基因的多态性亦与急性神经毒性的发病密切相关。慢性神经毒

性为剂量限制性的,随着累积剂量增加症状加重。

谷胱甘肽是一种三肽氨基酸,Milla P 等<sup>[21]</sup>发现谷胱甘肽具有抗氧化及防治奥沙利铂在神经节中累积的作用,可以降低奥沙利铂的神经毒性。谷氨酰胺是另一种氨基酸,也可以降低神经毒性,这可能与血清神经生长因子水平有关<sup>[22]</sup>。硫辛酸也曾被用于治疗奥沙利铂引起的神经毒性,最近一项研究表明抗氧化剂硫辛酸与安慰剂无统计学差异<sup>[23]</sup>。Saif M W<sup>[24]</sup>等则认为普瑞巴林可以有效降低奥沙利铂所致的外周神经毒性的发生率及严重程度。文拉法辛是一种抗抑郁药,这是一个五羟色胺和去甲

肾上腺素再摄取抑制剂,一项随机临床试验表明,在接受 FOLFOX 方案化疗的结肠癌患者中应用文拉法辛可以有效降低急性神经毒性的发生率<sup>[25]</sup>。Durand J P<sup>[26]</sup>通过一个随机、双盲、对照的Ⅲ期临床研究也得到了同样的结论。另外,Melisi D<sup>[27]</sup>报道口服(ADP-核糖)聚合酶抑制剂 BSI-401 不但可以协助奥沙利铂,对胰腺癌还可以防止急性奥沙利铂的毒性。Kottschade L A 等<sup>[28]</sup>通过临床研究分析发现维生素 E 不能降低化疗药物所致的外周神经毒性。另一项回顾<sup>[29]</sup>分析发现单唾液酸四己糖神经节苷脂用于 FOLFOX 或 XELOX 含铂化疗方案中可显著降低严重周围神经毒性的发病率。虽然目前治疗和预防奥沙利铂神经毒性的药物有很多,但没有一种西药能得到大家的一致认可。周围神经毒性严重影响患者生活质量,目前仍缺乏有效的预防及治疗方法<sup>[30]</sup>。

奥沙利铂引起的周围神经毒性病变属中医“血痹”范畴。《黄帝内经》云:“邪之所凑,其气必虚”。恶性肿瘤患者多为正气不足,癌毒内生,本虚标实贯穿于疾病的全过程。且化疗药物乃大毒之品,损伤人体阳气,导致元阳亏虚,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,营血遇寒则凝滞,出现手足麻木或疼痛等症状。辨证属气血两虚、气滞血瘀、营卫失调而致筋脉失养、络脉瘀阻,治宜益气活血,温经通痹。近年来国内诸多中医药研究者亦运用中医药,以益气温阳,活血养血为治疗原则对于神经毒性进行了临床探索,显示出了一定的疗效<sup>[31]</sup>。

黄芪桂枝五物汤出自张仲景《金匮要略》,方中黄芪补气升阳,善走肌表,鼓舞卫气以畅血行;桂枝温经通阳,透达营卫,振奋气血,活血通经;黄芪合桂枝益气通阳,固表而不留邪,补中有通;芍药敛阴和营兼除血痹,使营阴充足,血脉通行,有治风先治血之意;生姜、大枣合用既可调营卫,又可健脾和中,且生姜辛温散寒,调和营卫,佐桂枝可通阳行痹,诸药合用,达温阳理气,养血活血,通络蠲痹之功。现代药理研究表明,黄芪桂枝五物汤中,黄芪、桂枝、白芍均有扩张血管、改善末梢血运、调整和促进肢体血液循环的作用<sup>[32]</sup>,动物实验表明黄芪桂枝五物汤能够改善微循环血液流变学指标<sup>[33]</sup>,增加正常和免疫功能低下模型小鼠碳廓清吞噬功能,提高机体对有害刺激的防御作用<sup>[34]</sup>。马伊磊<sup>[35]</sup>从动物模型实验角度验证了黄芪桂枝五物汤对这种髓鞘变性有确实的保护作用,说明黄芪桂枝五物汤可以预防奥沙利铂

外周神经毒性。故有很多医者应用黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂引起的周围神经毒性,但目前尚缺乏循证医学证据。因而,对黄芪桂枝五物汤治疗周围神经毒性的系统评价具有重要意义。

根据本研究所搜集的 RCTs 所做的 Meta 分析结果,黄芪桂枝五物汤在预防奥沙利铂引起的周围神经毒性上优于常规治疗或者西药治疗,这一作用可能与黄芪桂枝五物汤可以降低铂类药物对感觉神经传导速度的抑制作用有关,且使用黄芪桂枝五物汤治疗后可明显降低严重周围神经毒性的发生率,具有较好的疗效,差异具有统计学意义,虽有统计学异质性,但  $I^2 < 50%$ , 异质性可以接受,且通过分析,可发现神经毒性症状的发生可能是由于奥沙利铂在外周神经节的积聚,导致感觉神经元运动速度下降有关,鉴于奥沙利铂引起的周围神经毒性的高发生率及目前无有效的治疗方法,本研究所得出的系统评价结果可供临床医生参考和借鉴。

本组研究质量分析缺乏大量的样本显示,多数作者在文章中对于随机方法,过程描述不清楚,隐蔽分组不清楚,未提出盲法,随访时间不长等,且奥沙利铂引起的周围神经毒性缺乏量化的评判标准,可能会降低本次系统评价的证据力度。

基于以上提及的偏倚,尽管黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂引起的周围神经毒性上“有效”,但其临床有效性、安全性评价仍需进一步的高质量临床试验研究。今后有必要开展大样本、多中心、高质量、重视病例中远期随访的临床随机对照试验,为黄芪桂枝五物汤临床辨证加减治疗奥沙利铂引起的周围神经毒性提供更可靠的证据。

#### [参考文献]

- [1] Kelly H, Goldberg R M. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(20): 4553.
- [2] Aggarwal S, Chu E. Current therapies for advanced colorectal cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2005, 19(5): 589.
- [3] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 827.
- [4] 李风君. 奥沙利铂致外周神经毒性反应防治研究进展[J]. 护理研究, 2012, 26(2): 481.
- [5] 马飞,袁芑,徐宗,等. 奥沙利铂所致急性神经毒性的临床分析及其治疗(附1例报告)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 533.
- [6] Cassidy J, Misset J L. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management [J]. Semin Oncol, 2002, 29(5 Suppl 15): 11.

- [ 7 ] Pasetto L M, D' Andrea M R, Rossi E, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? [ J ]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59 ( 2 ) : 159.
- [ 8 ] 陈忠明, 王国强. 黄芪桂枝五物汤加味治疗消渴血痹 68 例 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 ( 5 ) : 234.
- [ 9 ] de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [ J ]. J Clin Oncol, 2000, 18 ( 6 ) : 2938.
- [ 10 ] Levi F, Misset J L, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, lfolinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer [ J ]. Cancer, 1992, 69 ( 4 ) : 893.
- [ 11 ] 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 [ J ]. 山东中医药大学学报, 2012, 36 ( 1 ) : 42.
- [ 12 ] 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 [ J ]. 上海中医药杂志, 2010, 44 ( 5 ) : 40.
- [ 13 ] 胡广银, 江瑾. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂神经毒性观察 [ J ]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19 ( 11 ) : 1350.
- [ 14 ] 王一安. 黄芪桂枝五物汤加味防治奥沙利铂所致周围神经毒性 31 例 [ J ]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21 ( 9 ) : 651.
- [ 15 ] 汪飞, 王跃华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂急性周围神经毒性观察 [ J ]. 中医药临床杂志, 2012, 24 ( 2 ) : 319.
- [ 16 ] 刘慧, 周之毅, 吴丽英, 等. 黄芪桂枝五物汤加味治疗奥沙利铂神经毒性的临床观察 [ J ]. 上海中医药杂志, 2012, 39 ( 23 ) : 44.
- [ 17 ] Adelsberger H, Quasthof S, Grosskreutz J, et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na<sup>+</sup> channel kinetics on rat sensory neurons [ J ]. Eur J Pharmacol, 2000, 406 ( 1 ) : 25.
- [ 18 ] Axel Grothey. Oxaliplatin-safety Profile: Neurotoxicity [ J ]. Semin Oncol, 2003, 30 ( 4 ) : 5.
- [ 19 ] 孔颖泽, 徐珍, 冷嘉兴. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂所致神经毒性的体会 [ J ]. 河北中医, 2005, 27 ( 12 ) : 923.
- [ 20 ] Basso M, Modoni A. Polymorphism of CAG motif of SK3 gene is associated with acute oxaliplatin neurotoxicity [ J ]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67 ( 5 ) : 1179.
- [ 21 ] Milla P, Airolidi M. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity [ J ]. Anticancer Drugs, 2009, 20 ( 5 ) : 396.
- [ 22 ] Wang W S, Lin J K, Lin T C, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients [ J ]. Oncologist, 2007, 12 ( 3 ) : 312.
- [ 23 ] Guo Y, Palmer J L, Forman A, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral alpha lipoic acid to prevent platinum-induced polyneuropathy [ J ]. J Clin Oncol, 2011, 29 ( 15 ) : 9010.
- [ 24 ] Saif M W. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy [ J ]. Anticancer Res, 2010, 30 ( 7 ) : 2927.
- [ 25 ] J P Durand, G Deplanque. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [ J ]. Ann Oncol, 2012, 11 : 9.
- [ 26 ] Durand J P. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [ J ]. Ann Oncol, 2012, 23 ( 1 ) : 200.
- [ 27 ] Melisi D. Oral poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor BSI-401 has antitumor activity and synergizes with oxaliplatin against pancreatic cancer, preventing acute neurotoxicity [ J ]. Clin Cancer Res, 2009, 15 ( 20 ) : 6367.
- [ 28 ] Kottschade L A, Sloan J A. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial [ J ]. Support Care Cancer, 2011, 19 ( 11 ) : 1769.
- [ 29 ] Chen X F. The effect of monosialotetrahexosylganglioside ( GM1 ) in prevention of oxaliplatin induced neurotoxicity: A retrospective study [ J ]. Biomed Pharmacother, 2012, 66 ( 4 ) : 279.
- [ 30 ] 慕竹青, 张桂芳, 周林静, 等. 灯盏花素预防化疗药物所致周围神经毒性疗效观察 [ J ]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 24 ( 5 ) : 495.
- [ 31 ] 黄景彬, 林清, 丘志超, 等. 益气温经养血活血方联合谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 ( 4 ) : 312.
- [ 32 ] 焦新彩, 刘晓红. 黄芪桂枝五物汤加味治疗肢体麻木 40 例 [ J ]. 新乡医学院学报, 2002 ( 3 ) : 227.
- [ 33 ] 王永辉, 李艳彦, 周然, 等. 黄芪桂枝五物汤对实验性冻疮大鼠血液流变性的影响 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 ( 6 ) : 231.
- [ 34 ] 赵桂华, 唐其凤. 黄芪桂枝五物汤对小鼠的免疫调节作用 [ J ]. 中国冶金工业医学杂志, 2006, 23 ( 6 ) : 708.
- [ 35 ] 马伊磊. 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 [ J ]. 中医杂志, 2011, 52 ( S1 ) : 173.

[ 责任编辑 邹晓翠 ]