

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

黄景彬^{1*}, 林清¹, 丘志超¹, 刘红杯¹, 黄贻学¹, 梁耀君¹, 涂福平²

(1. 广东省佛山市顺德区中医院肿瘤科, 广东 佛山 528333;

2. 江西省赣南医学院第一附属医院肿瘤科, 江西 赣州 341000)

[摘要] **目的:**观察益气温经养血活血方联合还原型谷胱甘肽对预防奥沙利铂慢性神经毒性的作用。**方法:**将70例准备行mFOLFOX6方案化疗的消化系统恶性肿瘤患者按照随机数字表分为治疗组和对照组,每组35例。对照组在每次奥沙利铂化疗前1h予还原型谷胱甘肽1500mg·m⁻²静脉滴注0.5h,治疗组在对照组疗法基础上在每次奥沙利铂化疗前2d开始服益气温经养血活血方,每日1剂,连服5d。在化疗4,8,12周期后分别进行奥沙利铂慢性神经毒性评定及分级,并进行组间比较。**结果:**与对照组同期比较,治疗组在第4,8,12周期后慢性神经毒性均较轻,差异均有统计学意义(第4周期后Z=-3.069,P=0.002;第8周期后Z=-2.856,P=0.012;第12周期后Z=-2.271,P=0.046)。**结论:**益气温经养血活血方联合还原型谷胱甘肽能有效减少和减轻奥沙利铂慢性神经毒性。

[关键词] 益气温经养血活血方;还原型谷胱甘肽;消化系统恶性肿瘤;奥沙利铂;慢性神经毒性

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0312-04

Clinical Study of Protective Effect of Yiqi Wenjing Yangxue Huoxue Recipe Combined with Reduced Glutathione on Oxaliplatin-induced Chronic Neurotoxicity

HUANG Jing-bin*, LIN Qing¹, QIU Zhi-chao¹, LIU Hong-bei¹,

HUANG Yi-xue¹, LIANG Yao-jun¹, TU Fu-ping²

(1. Shunde District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528333, China;

2. First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Yiqi Wenjing Yangxue Huoxue recipe (YWYHC) combined with reduced glutathione (GSH) for preventing the chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin.

[收稿日期] 20120816(010)

[基金项目] 广东省中医药局建设中医药强省科研项目(2009332)

[通讯作者] *黄景彬,硕士,副主任医师,从事中西医结合肿瘤内科临床,Tel:0757-22322743,E-mail:syhuangjb@163.com

[5] 苗桂珍,梁秀珍,王亚红. 补气活血法治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2003,23(11):826.

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233.

[7] 潘长玉. 神经节苷脂治疗糖尿病神经病变的基础与临床[J]. 中华内分泌代谢杂志,1995,11(1):40.

[8] 王衍全. 中医筋伤学[M]. 北京:人民军医出版社, 2006:210.

[9] 黄雪君,赵自明,曾晓会,等. 复方三芪丹胶囊对正常和四氧致糖尿病小鼠血糖的影响[J]. 中国实验方剂

学杂志,2010,16(3):86.

[10] 芮以融. 黄芪桂枝五物汤结合蝮蛇抗栓酶治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(1):49.

[11] 刘志强,李志全,秦贵军. 黄芪注射液对糖尿病肾病患者血小板和血浆内皮素的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(4):274.

[12] 刘健洪,何冬梅. 穴位药物注射疗法[M]. 南昌:江西科技出版社,1989:1.

[责任编辑 邹晓翠]

Method: Seventy patients with malignant tumor of digestive system treated with mFOLFOX6 regimen were randomized into the treatment group and the control group, 35 in each group. The patients in the control group received infusion of $1\ 500\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ of GSH intravenously with NS 100 mL before chemotherapy with oxaliplatin, while the patients in the treatment group additionally received YWYHC 2 days before chemotherapy with oxaliplatin, once daily for 5 days. The incidence and severity of oxaliplatin-induced chronic neurotoxicity were observed. **Result:** The chronic neurotoxicity degree was lessened in the treatment group by the end of the fourth cycle, the eighth cycle and the twelfth cycle, showing statistical difference when compared with the control group ($Z = -3.069, -2.856, -2.271$, respectively, and $P = 0.002, P = 0.012, P = 0.046$, respectively). **Conclusion:** YWYHC combined with GSH is effective in preventing the chronic neurotoxicity induced by oxaliplatin.

[**Key words**] Yiqi Wenjing Yangxue Huoxue recipe; reduced glutathione; malignant tumor of digestive system; oxaliplatin; chronic neurotoxicity

奥沙利铂(OXA)作为突破性的、独特的第三代铂类抗癌药,对于胃肠道肿瘤疗效突出,与其他化疗药相比毒副反应较轻微,血液毒性和胃肠道毒性发生率低,但外周神经毒性尤其慢性神经毒性的发生率可高达90%以上且持续时间长,是其主要剂量限制性毒性^[1-3]。高发生率、可逆但缺乏有效治疗方法等特点使预防OXA慢性神经毒性的重要性远胜于治疗,然而目前尚无预防OXA慢性神经毒性的理想药物。本研究通过对2009年5月-2012年6月我院住院治疗的35例行mFOLFOX6方案化疗的消化系统恶性肿瘤患者采用益气温经养血活血方结合还原型谷胱甘肽(GSH)预防OXA慢性神经毒性,并与35例仅用GSH进行预防的对照组作比较,取得了较为满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 70例均为2009年5月-2012年6月佛山市顺德区中医院肿瘤科住院的消化系统恶性肿瘤患者,主要为结直肠癌患者。按照就诊先后顺序,由SPSS 18.0产生随机数字表,随机分为治疗组(35例)和对照组(35例),剔除完成化疗周期数小于4的患者9例。完成4周期化疗(OXA累积剂量 $340\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)的患者61例,治疗组30例,对照组31例;完成8周期化疗(OXA累积剂量 $680\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)的患者39例,治疗组22例,对照组17例;完成12周期化疗(OXA累积剂量 $1\ 020\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)的患者20例,治疗组11例,对照组9例。两组同期患者性别、年龄、肿瘤类型比较,差异均无统计学意义,见表1。

1.2 诊断标准 消化系统恶性肿瘤诊断参照《临床诊疗指南·肿瘤分册》中的诊断标准^[4]。

1.3 纳入标准 ①经细胞病理学或组织病理学确诊为消化系统恶性肿瘤;②年龄18~75岁;③既往

表1 两组患者临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间点/周	例数	男/女	年龄/岁	肿瘤类型/例	
					结直肠癌	其他类型
治疗	4	30	17/13	62.30 ± 8.29	25	5
	8	22	12/10	62.86 ± 6.16	19	3
	12	11	6/5	62.91 ± 6.49	10	1
对照	4	31	21/10	60.00 ± 8.88	20	11
	8	17	12/5	59.12 ± 8.56	14	3
	12	9	6/3	57.56 ± 7.40	8	1

未接受过化疗;④PS ≤ 2 分;⑤综合检查分析无明显化疗禁忌证;⑥预计生存期 ≥ 3 月,并能随访;⑦适合应用mFOLFOX6方案化疗;⑧无与本方案相冲突的其他严重疾病。

1.4 排除标准 ①不符合入选标准;②原有神经系统疾病者;③糖尿病患者;④认知能力丧失或精神异常患者;⑤正在接受其他可能引起神经毒性药物治疗的患者;⑥肠梗阻或不完全性肠梗阻患者。

1.5 治疗方法 治疗组和对照组均采用mFOLFOX6 2周方案进行化疗:OXA $85\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注3 h,第1天;心力衰竭(CF) $400\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉滴注2 h,第1天;5-Fu $400\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$,静脉推注,第1天;5-Fu $2.4\ \text{g}\cdot\text{m}^{-2}$,持续静脉滴注46 h。每2周重复。两组患者均在每次使用OXA前1 h予还原型谷胱甘肽 $1\ 500\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 静脉滴注0.5 h。化疗期间嘱患者不可用冰水漱口、进冷食或接触冷物。治疗组在每个化疗周期使用OXA前2 d开始服益气温经养血活血方(由当归15 g,桂枝10 g,白芍15 g,黄芪30 g,通草5 g,大枣10 g,细辛3 g,川芎15 g,鸡血藤30 g,全蝎5 g,地龙15 g,甘草10 g组成,水

煎 400 mL,分早晚空腹温服),每日 1 剂,连服 5 d。两组均不使用钙镁制剂及 B 族维生素制剂,并以相同标准处理毒性。Ⅲ~Ⅳ度毒性剂量调整:恢复到Ⅱ度以下继续原方案,否则延迟用药;Ⅳ度非神经毒性,下周期所有化疗药物减量 25%;Ⅲ级神经毒性,奥沙利铂减量 25%;连续 2 次发生Ⅲ级神经毒性或Ⅳ度非神经毒性停止化疗。

1.6 观察指标及方法 分别于患者完成 4,8,12 周期化疗(OXA 累积剂量分别为 340,680,1 020 mg·m⁻²)后 1 周由专人负责进行调查,并按照奥沙利铂研发机构 Sanofi-synthelabo 公司肿瘤中心建立的奥沙利铂专用神经毒性分级标准进行慢性神经毒性评定及分级。0 级:感觉正常;Ⅰ级:短时间的感觉症状;Ⅱ级:感觉症状在化疗周期之间持续存在;Ⅲ级:感觉症状导致了功能障碍。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组设计的 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,非正态分布数据结果采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组各时间点慢性神经毒性比较(表 2) 与对照组同期比较,治疗组在第 4,8,12 周期后慢性神经毒性均较轻,差异均有统计学意义(第 4 周期后 *P* = 0.002;第 8 周期后 *P* = 0.012;第 12 周期后 *P* = 0.046)。

表 2 两组各时间点慢性神经毒性比较

组别	时间点 /周	OXA 累积剂量 /mg·m ⁻²	例数	0 级 /例	Ⅰ级 /例	Ⅱ级 /例	Ⅲ级 /例
治疗	4	340	30	15 ¹⁾	14 ¹⁾	1 ¹⁾	0
	8	680	22	7 ²⁾	13 ²⁾	2 ²⁾	0
	12	1 020	11	0	8 ²⁾	3 ²⁾	0
对照	4	340	31	4	24	3	0
	8	680	17	0	11	6	0
	12	1 020	9	0	2	6	1

注:与对照组同期比较¹⁾ *P* < 0.01, ²⁾ *P* < 0.05。

3 讨论

OXA 神经毒性包括急性神经毒性和慢性累积性神经毒性,前者多在 6~8 d 消失,后者呈剂量依赖性,主要表现为四肢远端深浅感觉的缺失、感觉性共济失调和功能减弱,发生率可高达 98%^[2]且持续时间较长,甚至贯穿整个治疗周期,常常影响病人的肢体功能和生活质量,严重时更可能使病人面临减量

甚至停药的困境,对病人的心理、生理都可能产生严重影响从而降低化疗耐受性和化疗效果。积极防治 OXA 慢性神经毒性,对于提高应用 OXA 病人的化疗耐受性和依从性、提高化疗效果、提高病人生活质量都有着非常积极的意义。目前慢性神经毒性发生后还缺乏有效治疗方法和药物,加上如此高的发生率都决定了对于 OXA 慢性神经毒性预防的重要性远胜于治疗,而这也符合祖国医学“治未病”、“未病先防”的核心理念。

OXA 慢性神经毒性发生机制目前尚不明确,可能的机制包括铂本身蓄积造成神经元膜蓄积性损伤或由其代谢产物草酸(盐)引起神经元细胞膜上钠离子通道变化^[5-6]。一般方法包括宣教(告知患者在用药期间减少接触冷刺激)、延长滴注时间(2~6 h)、“停止—继续战略(stop-go strategy)”^[7]、改变药物配伍、延长给药间隔、减低药物剂量等,其中部分措施势必会降低 OXA 剂量强度,影响化疗效果,况且上述措施的预防效果也有限。在应用药物方面,GSH 可阻止铂类化合物在脊髓背根中心神经元最初的蓄积^[8],可能是防治 OXA 慢性神经毒性的首选药物^[9]。一项随机双盲安慰剂对照临床试验结果表明,GSH 具有明显的预防 OXA 神经毒性的作用,且没有发现其有毒性或影响 OXA 的抗肿瘤活性,同时该研究结果也提示,即使预防性使用 GSH,仍有相当一部分病人在应用 OXA 期间出现或轻或重的慢性神经毒性^[10]。国内报道也显示了相似结果^[11]。

现代医学与传统医学互相融合、渗透是当今医学发展一大趋势,近年来国内中医药工作者对运用中医药防治神经毒性包括 OXA 所致慢性神经毒性进行了一些有益的探索,显示出一定的效果,并揭示出部分机制^[12-17]。本研究立足于防,贯彻中医“治未病”理念,从中西医结合方面着手,探索更大限度预防 OXA 慢性神经毒性方案。

OXA 慢性神经毒性以肢体肌肤麻木疼痛,遇冷加重,甚则肢体痿软失用为主要表现,属于祖国医学“血痹”、“痹证”、“痿证”、“不仁”等范畴,按中医辨证,其总病机为阳虚血亏、气虚血瘀。气虚失运,血虚不荣,瘀血阻滞,见肢体、指端、口周等处麻木,甚则肢体痿软失用,阳气不足,失于温煦,则以上证候遇冷加重。本研究根据上述总病机拟益气温经、养血活血之法,选用当归、桂枝、白芍、黄芪、通草、大枣、细辛、川芎、鸡血藤、全蝎、地龙、甘草等组成益气温经养血活血方,方中以当归、桂枝为君药,当归苦

辛甘温,补血和血止痛,桂枝辛甘温,温经散寒通阳。黄芪、细辛、白芍、川芎合为臣药,黄芪合桂枝以益气通阳取黄芪桂枝五物汤意;细辛与桂枝合而可除内外之寒;白芍、川芎合当归取四物汤意以补血虚。佐以通草通经脉,使阴血充,客寒除,阳气振,经脉通;鸡血藤补血行血,舒筋活络;全蝎、地龙通经活络。甘草、大枣之甘,益气健脾,既助归、芍补血,又助桂、辛通阳,共为使药。全方合用,共奏益气温经、养血活血之功。

本研究结果显示,益气温经养血活血方与 GSH 联合应用较单纯应用 GSH 能更有效减少和减轻 OXA 慢性神经毒性。该方案简便、经济、安全,患者易于接受,但还存在一定局限性,主要是样本量相对较小,下一步可开展更大样本量的随机对照研究,对该方进行进一步研究和推广,同时有必要进行相应动物实验研究以尽可能揭示其可能的机制。

[参考文献]

- [1] De Gramont A, Figer 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 (16) : 2938.
- [2] Kemeny N, Garay C A, Gurtler J, et al. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 : 4753.
- [3] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (23) : 2343.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南·肿瘤分册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2005 : 183.
- [5] Holmes J, Stanko J, Varchenko M, et al. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model [J]. *Toxicol Sci*, 1998, 46 : 342.
- [6] Maindault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously

treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (8) : 1210.

- [7] Gamelin E, Gemelin 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 (15) : 21.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Cascinu S, Catalano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (16) : 3478.
- [11] 庞丹梅,邓燕明,蓝晓珊,等. 还原型谷胱甘肽用于预防和降低奥沙利铂周围神经毒性的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17 (24) : 2057.
- [12] 张华军,万茜,徐天舒. 银杏叶提取物对 $A\beta$ 诱导神经毒性的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (2) : 209.
- [13] 贾英杰,李小江,孙一予,等. 中医药防治奥沙利铂神经毒性的临床研究进展 [J]. *中医药临床杂志*, 2010, 22 (7) : 645.
- [14] 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 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15 (10) : 107.
- [15] 王义周,寇爽,刘妍,等. 中医药促进中枢神经再生的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (12) : 197.
- [16] 张萌佳,张洁,冀小君. 糖尿病周围神经病的中医药临床研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15 (8) : 94.
- [17] 周岚,梅晓云. 中药复方促周围神经再生的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16 (16) : 209.

[责任编辑 邹晓翠]