

中药泡洗防治奥沙利铂所致神经毒性的临床观察

杨 中, 唐武军, 杨国旺, 徐咏梅, 王笑民*
(首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

[摘要] 目的: 探讨中药泡洗防治奥沙利铂化疗所致神经毒性的疗效。方法: 120 例住院化疗患者, 随机分为治疗组(化疗加中药泡洗) 60 例、对照组(单纯化疗) 60 例, 观察两组神经毒性评分、血瘀证积分、气虚证积分、生活质量。结果: 神经毒性发生率治疗组 54.2%, 对照组 85%, $P < 0.05$ 。结论: 中药泡洗可有效预防奥沙利铂化疗所致神经毒性。

[关键词] 中药泡洗; 奥沙利铂; 周围神经毒性

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)10-0107-02

奥沙利铂(Oxaliplatin)是第3代铂族金属抗肿瘤药物, 目前临床上广泛应用于结肠癌、直肠癌、胃癌等治疗。周围神经毒性为其剂量限制性毒性, 主要表现为肢端麻木、感觉异常, 严重时可能影响肢体功能, 严重影响了患者的生活质量, 并可能造成停药或减量而影响疗效。因此, 预防、减少其毒性发生及减轻其程度具有重要的临床意义, 但目前还缺乏明确有效的防治手段。本研究主要探讨中药泡洗对奥沙利铂所致周围神经毒性的影响。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 120 例病例均来源于首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科 2006 年 1 月至 2008 年 2 月期间住院患者, 随机分组, 见表 1。两组年龄、性别分布、病程、奥沙利铂用量及原发肿瘤情况无差异 $P > 0.05$, 具有可比性。治疗组有 1 例因出现皮肤过敏性皮疹, 未能完成本次观察。

表 1 临床资料

组别	男(n)	女(n)	年龄(岁)	胃癌(n)	大肠癌(n)
治疗组	36	23	58.3±8.2	25	34
对照组	32	28	56.5±10.2	28	32

1.2 诊断标准 神经毒性按照草酸铂 Levi 专用感觉神经毒性分级标准评定^[1]; 气虚证、血瘀证证候诊断标准参照《中药新药治疗血瘀证的临床研究指导原则》^[2](试行)症状分级量化积分。

1.3 纳入标准 年龄 ≥ 20 岁或年龄 ≤ 70 岁; 卡氏

评分 ≥ 60 分; 肝肾功能基本正常, 心电图正常或大致正常; 使用奥沙利铂化疗的患者; 既往无神经系统疾病; 对本研究签署知情同意书。

1.4 方法

1.4.1 中药泡洗 黄芪 60 g, 地龙 15 g, 土鳖虫 10 g, 全蝎 10 g, 川乌 15 g, 水蛭 10 g, 红花 30 g, 附子 40 g 等中药煎取 2 000 mL, 水温 45℃, 放于腿浴治疗器, 四肢浸泡, 每日 1 次, 每次治疗 40 min, 每周连用 5 d。

1.4.2 化疗方案 FOLFOX4 方案 奥沙利铂 85 mg/m², 连用 4 周期评价疗效。

1.5 观察指标 感觉神经毒性分级; 气虚证候、血瘀证候症状分级量化积分; 生活质量; 每周测血、尿常规、便常规、心电图。

1.6 评价标准

1.6.1 西医疗效标准 神经毒性采用 Levi 标准^[3] 0 级: 正常, I 级: 感觉障碍和(或)麻木 < 7 d, II 级: 感觉障碍和(或)麻木 1~3 周, III 级: 感觉障碍和(或)麻木 > 3 周, IV 级: 感觉障碍和(或)麻木 > 3 周伴有功能障碍。

1.6.2 中医疗效标准^[2] 血瘀证候症状分级量化积分; 气虚证候症状分级量化积分。

1.6.3 生活质量 采用 Karnofsky(KPS)评分^[3]。

1.7 统计方法 用 SPSS11.5 统计软件统计数据, 计量资料采用方差分析, 计数资料采用卡方检验, 治疗前、后比较采用配对 t 检验方法。

2 结果

2.1 两组神经毒性比较 见表 2。I 级~IV 级神经毒性发生率治疗组与对照组比较, $P < 0.05$; II 级~IV 级神经毒性发生率治疗组与对照组比较, $P < 0.01$ 。

[收稿日期] 2009-05-08

[通讯作者] * 王笑民, Tel: (010) 52176568; E-mail: ntxm100@sina.com

表 2 两组神经毒性比较(%)

组别	n	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
治疗组	59	27(45.8)	22(37.3)	8(13.5)	2(3.4)	0(0)
对照组	60	9(15.0)	12(20.0)	12(20.0)	22(36.7)	5(8.3)

2.2 两组血瘀证证候积分情况比较 见表 3。

表 3 两组治疗前后血瘀证证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	59	12.67 ± 5.69	10.29 ± 5.71 ¹⁾
对照组	60	12.98 ± 4.47	13.03 ± 4.67

注:与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ (下同)

2.3 两组气虚证候积分情况比较 两组气虚证证候积分治疗前后比较¹⁾ $P < 0.05$, 见表 4。

表 4 两组治疗前后气虚证证候积分比较

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	59	11.51 ± 3.69	10.81 ± 4.09 ¹⁾
对照组	60	12.06 ± 4.69	11.60 ± 5.69 ¹⁾

2.4 两组治疗前后生活质量的比较 两组生活质量治疗前后比较* $P > 0.05$, 见表 5。

表 5 两组治疗前后生活质量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	59	75.3 ± 5.4	73.9 ± 5.6
对照组	60	74.4 ± 6.2	71.5 ± 6.3

3 讨论

奥沙利铂神经毒性的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: 一方面认为是铂本身蓄积造成的; 另一方面则认为主要是由其代谢产物草酸(盐)引起的。

中医认为麻木的主要病机在于气血不和, 营卫阻滞, 病因多由于气虚, 亦有兼寒湿或瘀血凝滞, 致气不运行而生麻木。奥沙利铂使用过程中出现的肢体麻木表现为遇寒加重, 且常伴随有食欲下降、肌肤甲错、疲乏无力、舌质淡紫或舌体胖大、舌苔白腻、脉象沉细或弦细等阳气不足、寒瘀阻络之症。治疗宜益气活血、温经通络。

中药泡洗属中医内病外治法。内治外治, 理旨一类, 殊途同归。本方中黄芪大补元气, 气足而血行, 现代药理研究表明黄芪有改善微循环的作用^[4]; 红花可活血化瘀、畅通经气并加速药物渗透转运, 现代药理研究表明红花具有抑制血小板聚集和增加纤溶酶活性作用^[5]; 川乌药性峻猛, 具有温阳、镇痛效果, 外用可激励经气; 附子辛热燥烈, 通行十二经脉, 善入气分, 有斩将夺关之气, 具有回阳益火, 温中散寒的功效; 全蝎、地龙、土鳖虫、水蛭等虫类之品多偏辛咸, 辛能入络, 咸能软坚, 走窜最速, 深入脉络, 剔剔络邪。凡气血凝聚之处皆能开之, 凡草木难攻之瘀滞皆能除之。现代药理研究表明水蛭能活血祛瘀, 活化纤溶系统, 扩张动脉血管、加速血液循环^[6]。诸药合用, 气旺血行, 瘀去络通。在加热、水化条件下, 皮肤组织渗透性显著增强。药物有效成分直达局部病灶发生药效, 部分经血液循环对全身发生作用。

本研究发现: 中药泡洗、足底反射刺激, 虽然对气虚症无明显改善, 但可减轻肿瘤患者血瘀症, 可减少奥沙利铂所致的周围神经毒性发生。其机制可能为中药泡洗、足底反射刺激改善微循环, 增加血流量有关。中药泡洗避免了虫类药物对胃肠道的影响, 方法简便、有效、廉价。

[参考文献]

[1] 郑宇, 潘宏铭. 硫酸镁预防奥沙利铂神经毒性的临床观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 19(2): 155.

[2] 中国医政司药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. (试行) 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-384.

[3] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 258-259.

[4] 陈莉芳, 李荣厚, 曹文富, 等. 大剂量黄芪对慢性肾炎患者血、尿 TNF- α 的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(11): 671.

[5] 刘玉明, 杨峻山, 刘庆华, 等. 红花的化学成分研究[J]. 中药材, 2005, 28(4): 289.

[6] 于爱平, 石炳兴, 董春娜, 等. 人组织型纤溶原激活剂——水蛭素融合基因的构建及其在毕赤酵母中的表达[J]. 生物工程学报, 2005, 21: 553-557.