

论著·临床研究

温经祛瘀蠲痹方联合甲钴胺对化学治疗药物导致的周围神经病变的疗效观察

祝利民, 毛竹君, 姚 琼, 郭玲建, 沈克平

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032

[摘要] **目的**·观察温经祛瘀蠲痹方联合甲钴胺片口服治疗恶性肿瘤化学治疗(简称化疗)导致的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)的临床效果。**方法**·采用随机数字表法将133例CIPN患者随机分为治疗组67例和对照组66例。对照组采用甲钴胺口服治疗,治疗组在甲钴胺口服治疗基础上,每日服用温经祛瘀蠲痹方水煎剂。治疗4周后分析2组患者中医临床症状积分及周围神经损伤分级的情况和治疗总有效率,比较2组的周围神经传导速度。**结果**·最终完成该研究患者123例,治疗组63例,对照组60例。2组治疗后手足麻木、时有疼痛、屈伸不利、神疲乏力、面色苍白或畏寒肢冷等症状积分均显著低于治疗前(均 $P<0.05$),且治疗后治疗组各项症状积分均显著低于对照组(均 $P<0.05$)。对周围神经损伤的治疗总有效率治疗组高于对照组($P<0.05$)。2组治疗后正中神经和腓总神经的感觉神经传导速度及运动神经传导速度均显著快于治疗前(均 $P<0.05$),且治疗后治疗组显著快于对照组(均 $P<0.05$)。**结论**·温经祛瘀蠲痹方联合甲钴胺治疗CIPN的疗效优于单纯使用甲钴胺。

[关键词] 温经祛瘀蠲痹方;甲钴胺;恶性肿瘤;化学治疗导致的周围神经病变

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.016 **[中图分类号]** R745; R273 **[文献标志码]** A

Clinical effect of Wenjing-Quyue-Juanbi Prescription combined with methylcobalamin in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

ZHU Li-min, MAO Zhu-jun, YAO Qiong, GUO Ling-jian, SHEN Ke-ping

Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective**·To observe the clinical effect of Wenjing-Quyue-Juanbi Prescription combined with methylcobalamin on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Methods**·A total of 133 CIPN patients were divided by random number table method into two groups, i.e. treatment group ($n=67$) and control group ($n=66$). Control group received oral methylcobalamin therapy, and treatment group received water decoction of Wenjing-Quyue-Juanbi Prescription on the basis of oral methylcobalamin therapy every day. After 4 weeks of treatment, the patients' symptom scores in traditional Chinese medicine and peripheral nerve injury grades in two groups were observed and total effective rates were calculated. The peripheral nerve conductive velocities between the two groups were compared. **Results**·The study was completed in 123 patients, 63 in the treatment group and 60 in the control group. After treatment, symptom scores of numbness of the extremities, pain, inconvenient flexion, mental fatigue, pale appearance and cold limbs were significantly lower than those before treatment (all $P<0.05$). And the symptom scores of treatment group after treatment were significantly lower than those of control group (all $P<0.05$). The total effective rate of treatment for peripheral nerve injury in treatment group was also higher than that in control group ($P<0.05$). Sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity of median nerves and common peroneal nerves after treatment were all significantly faster than those before treatment (all $P<0.05$). And between the two groups they were faster in treatment group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion**·The therapeutic effect of Wenjing-Quyue-Juanbi Prescription combined with methylcobalamin on CIPN is better than that of methylcobalamin only.

[Key words] Wenjing-Quyue-Juanbi Prescription; methylcobalamin; malignant tumor; chemotherapy-induced peripheral neuropathy

随着恶性肿瘤发病率逐年上升,临床抗肿瘤化学治疗(简称化疗)药物的应用也愈发广泛,在提高抗肿瘤疗效的同时也带来了许多不良反应。因使用奥沙利铂、紫杉醇、长春新碱等化疗药物导致的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)已经

成为主要不良反应之一,临床表现为肢体对称性的感觉异常、麻木如蚁爬、疼痛、发凉或伴有腱反射消失、运动失调等,严重者甚至直接影响到化疗的顺利完成^[1]。甲钴胺是西医防治CIPN的常用药物之一,作为维生素B12的衍生物,外源性用药可进入神经细胞,提高甲硫氨酸合成

[基金项目] 上海市自然科学基金(16ZR1437500);上海市卫生和计划生育委员会中医药科技创新项目(ZYKC201701009)(Shanghai Natural Science Foundation, 16ZR1437500; Science and Technology Innovation Project for Chinese Medicine of Shanghai Health and Family Planning Commission, ZYKC201701009)。

[作者简介] 祝利民(1977—),女,副主任医师,博士生;电子信箱:zhulimin2000@sina.com。

[通信作者] 同上。

酶的活性,促进髓鞘的形成,从而有效改善周围神经病变的症状,一定程度上提高了神经传导的速度^[2]。甲钴胺的使用不仅不干扰抗肿瘤药物疗效,且对化疗药物所致的神经不良反应有抑制作用^[3];但临床使用中不难发现甲钴胺在改善周围神经病变症状上作用仍有限^[4-5]。传统中医(Traditional Chinese Medicine, TCM)认为CIPN属于“痹症”中的“寒痹”“血痹”,与化疗后气血两虚,寒凝血滞不能荣养络脉有关,故中医处理CIPN多以益气温阳、活血通络立法。本研究采用温经祛瘀蠲痹方联合甲钴胺片治疗CIPN患者,取得较好的临床疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2014年3月—2017年7月上海中医药大学附属龙华医院就诊且已完成化疗的患者133例,采用随机数字表法分为联合治疗组(简称治疗组,67例)和对照组(66例)。研究中治疗组和对照组因疾病进展分别脱落4例和6例,因此最终完成该研究的患者分别是治疗组63例,对照组60例。研究对象均签署知情同意书。

1.2 病例诊断标准以及纳入、排除、脱落标准

1.2.1 诊断标准 参照美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)常见不良反应评价标准(NCI-CTCAE V3.0)关于周围神经损伤的分级^[6]:①0级,无症状。②I级,感觉麻木包括针刺感或出现腱反射消失,不影响功能。③II级,感觉缺失或感觉麻木包括针刺感,影响功能但不影响日常生活活动。④III级,感觉缺失或感觉麻木包括针刺感,影响日常生活活动。⑤IV级,长期感觉缺失,影响功能。

1.2.2 纳入标准 ①经病理或细胞学明确诊断为恶性肿瘤患者。②化疗疗程结束后NCI-CTCAE v3.0损伤评级I级及以上且持续超过14 d的周围神经感觉障碍。③肿瘤患者功能状态评分即卡氏评分(Karnofsky's performance scoring, KPS)≥60分,预计生存期3个月以上。④对自己身体出现的疼痛麻木等不适状况有判断能力,且能配合评价疼痛麻木等症状及生存质量内容。⑤化疗方案中有奥沙利铂、紫杉醇或长春新碱等常见的导致周围神经病变的药物。⑥符合中医血痹证的临床表现,且辨证属于阳虚血瘀证[参照《实用中医内科学》(第2版)^[7]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中的有关标准],主症为肢体麻木、时有疼痛,次症为屈伸不利、神疲乏力、面色㿠白、畏寒肢冷。符合2项主症,1~2项次症即可诊

断。⑦患者本人知情并签署知情同意书。

1.2.3 排除标准 ①手足部位存在其他类型疾患。②电解质紊乱血钾低导致的四肢麻木等。③有神经系统疾病。④有心、肝、肾、脑等严重疾患。⑤脑转移或肢体转移出现神经压迫症状。⑥糖尿病患者中可能或已经引起末梢神经感觉异常者。⑦妊娠或哺乳期妇女,或其他不适合试验用药的患者。⑧过敏体质者。⑨目前正在参与其他中西药物治疗者。

1.2.4 脱落标准 ①依从性差,研究者令其退出。②患者自行中途退出及失访。③观察期间出现严重病情变化。

1.3 治疗方法

对照组予口服甲钴胺片[卫材(中国)药业有限公司,0.5 mg/片,批号1406062],每日3次,每次0.5 mg,连续4周。

治疗组在服用甲钴胺的基础上再予以温经祛瘀蠲痹方药剂口服。温经祛瘀蠲痹方组成:黄芪30 g、桂枝15 g、川芎15 g、红花9 g、透骨草30 g、地鳖虫9 g、当归15 g、生姜15 g、大枣9 g。上述药物冷水浸泡1 h后,加水600 mL煎煮,武火煮沸后,文火煎40 min;煎药重复2次,每次各取160 mL,混合成320 mL水煎剂。每日服用水煎剂2包,每次1包,每包160 mL,分2次于早餐及午餐后30 min温服(均由上海中医药大学附属龙华医院药房提供),连续4周。

嘱2组患者注意保暖,避免接触寒冷物品或进食生冷的食物。

1.4 观察指标及疗效标准

1.4.1 中医临床症状疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8],分别观察2组治疗前后症状变化,包括手足麻木、时有疼痛、屈伸不利、神疲乏力、面色㿠白及畏寒肢冷;每项症状按无、轻度、中度、重度4个等级分别记为0、2、4、6分,分值越高表示症状越严重。临床治愈:症状体征基本消失,中医症状积分减分率≥90%。显效:症状体征明显减轻,70%≤中医症状积分减分率<90%。有效:症状体征有所减轻,30%≤中医症状积分减分率<70%。无效:症状体征无明显改善或加重,中医症状积分减分率<30%。以临床治愈+显效+有效计算总有效率^[8]。

1.4.2 周围神经损伤疗效评价 参照NCI-CTCAE v3.0对周围神经损伤分级。临床治愈:症状分级降至0级。显效:症状分级下降2级。有效:症状分级下降1级。无效:症状分级无下降。以临床治愈+显效+有效计算总有效率^[9-10]。

1.4.3 外周神经传导速度 采用神经肌电图仪(NDI-092,上海海神医疗电子仪器有限公司)测定神经传导速

度。测量时患者保持仰卧位，以皮肤表面电极记录神经传导动作电位。分别于治疗前及治疗后检测正中神经和腓总神经的感觉神经传导速度（sensory nerve conduction velocity, SNCV）及运动神经传导速度（motor nerve conduction velocity, MNCV），速度越快提示周围神经功能损伤程度越轻。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验；定性非等级资料用例数（百分比）表示，采用 χ^2 检验；等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料比较

2 组患者年龄、病程、性别、肿瘤类型、肿瘤分期、化疗药物种类等，以及治疗前周围神经毒性及中医症状积分差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）（表 1，表 2），具有可比性。

表 1 2 组 CIPN 患者基线资料比较
Tab 1 Comparison of baseline information between two groups of CIPN patients

项目	治疗组 (N=63)	对照组 (N=60)	P 值
年龄 / 岁	50.28 ± 10.59	48.34 ± 11.26	0.321
病程 / 月	6.34 ± 2.93	5.95 ± 3.16	0.373
性别 (男 / 女) / n	33/30	32/28	0.382
肿瘤类型 / n			0.054
胃癌	16	14	
结直肠癌	19	20	
食管癌	9	10	
卵巢癌	4	4	
乳腺癌	11	9	
淋巴瘤	4	3	
肿瘤 TNM 分期 / n			0.448
I ~ III 期	60	58	
IV 期	3	2	
使用化疗药 / n			0.208
奥沙利铂	45	44	
紫杉醇	14	13	
长春新碱	4	3	
周围神经毒性分级 / n			0.148
0 级	0	0	
I 级	21	19	
II 级	32	34	
III 级	8	6	
IV 级	2	1	

2.2 2 组治疗前后中医症状积分比较

2 组患者经 4 周治疗后手足麻木、时有疼痛、屈伸不利、神疲乏力、面色苍白和畏寒肢冷等症状积分均低于治疗前，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）；且治疗后治疗组各项症状积分均低于对照组，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）（表 2）。

表 2 2 组治疗前后中医症状积分比较
Tab 2 Comparison of symptom scores in TCM before and after treatment between two groups

中医症状	治疗组 (N=63)	对照组 (N=60)	组间 P 值
手足麻木			
治疗前	4.16 ± 0.71	4.13 ± 0.76	0.345
治疗后	0.86 ± 0.17	2.07 ± 0.13	0.011
组内 P 值	0.015	0.015	
时有疼痛			
治疗前	4.19 ± 0.46	4.27 ± 0.53	0.355
治疗后	0.91 ± 0.24	1.98 ± 0.29	0.013
组内 P 值	0.010	0.012	
屈伸不利			
治疗前	4.07 ± 0.29	4.02 ± 0.35	0.335
治疗后	1.12 ± 0.15	1.71 ± 0.22	0.011
组内 P 值	0.014	0.014	
神疲乏力			
治疗前	4.09 ± 0.69	4.12 ± 0.71	0.346
治疗后	0.89 ± 0.18	2.01 ± 0.25	0.013
组内 P 值	0.015	0.020	
面色苍白			
治疗前	3.89 ± 0.59	3.81 ± 0.76	0.316
治疗后	0.92 ± 0.11	1.66 ± 0.34	0.016
组内 P 值	0.022	0.026	
畏寒肢冷			
治疗前	3.57 ± 0.78	3.71 ± 0.82	0.341
治疗后	0.84 ± 0.19	1.36 ± 0.35	0.011
组内 P 值	0.019	0.024	

2.3 2 组治疗后中医疗效比较

治疗 4 周，对照组总有效率为 18.33%，治疗组总有效率为 46.03%，治疗组疗效优于对照组，差异具有统计学意义（ $P = 0.001$ ）（表 3）。

表 3 2 组治疗后中医疗效比较 [n (%)]
Tab 3 Comparison of therapeutic effect of TCM between two groups after treatment [n (%)]

疗效	治疗组 (N=63)	对照组 (N=60)	P 值
临床治愈	1 (1.59)	0 (0)	
显效	3 (4.76)	2 (3.33)	
有效	25 (39.68)	9 (15.00)	
无效	34 (53.97)	49 (81.67)	
总有效率	29 (46.03)	11 (18.33)	0.001

2.4 2组周围神经损伤疗效比较

治疗4周后,按NCI-CTCAE v3.0标准,对照组治疗对周围神经损伤的总有效率为35.00%,而治疗组为69.84%,治疗组疗效优于对照组,差异具有统计学意义($P=0.000$) (表4)。

表4 2组对周围神经损伤疗效的比较 [n (%)]
Tab 4 Comparison of therapeutic effect on peripheral nerve injury between two groups [n (%)]

疗效	治疗组 (N=63)	对照组 (N=60)	P 值
临床治愈	5 (7.94)	0 (0)	
显效	6 (9.52)	2 (3.33)	
有效	33 (52.38)	19 (31.67)	
无效	19 (30.16)	39 (65.00)	
总有效率	44 (69.84)	21 (35.00)	0.000

2.5 2组患者治疗前后周围神经传导速度比较

2组治疗4周后,正中神经和腓总神经的SNCV及MNCV与治疗前比较明显增快,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且治疗后治疗组的SNCV及MNCV均显著快于对照组,2组差异有统计学意义(均 $P<0.05$) (表5)。

表5 2组治疗前后周围神经传导速度比较 (m/s)
Tab 5 Comparison of peripheral nerve conduction velocities between two groups before and after treatment (m/s)

指标	治疗组 (N=63)	对照组 (N=60)	组间 P 值
正中神经 SNCV			
治疗前	33.71±2.27	30.72±2.81	0.106
治疗后	51.91±2.11	42.51±2.29	0.011
组内 P 值	0.010	0.012	
腓总神经 SNCV			
治疗前	30.03±2.65	31.67±2.43	0.112
治疗后	53.37±3.26	45.07±3.09	0.012
组内 P 值	0.011	0.014	
正中神经 MNCV			
治疗前	35.02±3.43	33.51±2.54	0.122
治疗后	58.73±3.12	47.84±2.76	0.013
组内 P 值	0.013	0.015	
腓总神经 MNCV			
治疗前	35.76±3.12	34.29±2.75	0.109
治疗后	59.12±3.02	46.66±4.23	0.011
组内 P 值	0.010	0.014	

3 讨论

CIPN是化疗药物引起的常见不良反应之一,具有潜在的致残可能性,给患者的长期生活质量带来严重困扰。临床上CIPN多在接受紫杉类、长春碱类、铂类及蛋白酶体抑制剂硼替佐米、沙利度胺等化疗方案后发生,随着患者化疗剂量的累积及疗程的增加,症状可逐渐加重^[11-12];其结果在导致患者生活质量下降的同时,可能影响到化疗的整体疗程规划及预后。据统计,化疗患者CIPN的发生率为30%~40%,其中使用奥沙利铂的患者可高达85%~95%^[13],主要表现为双侧手指或脚趾对称部位的麻木、疼痛、触觉减退或异常感,严重时甚至出现四肢腱反射消失或运动失调;症状既可在化疗进行中出现,也可在停止化疗数月后出现^[14]。

目前的西医治疗基本上是针对单一机制或靶点,迄今为止其针对CIPN处理的研究缺乏更大的样本量观察,在治疗时间、随访时间和疗效评估上需要高级别证据的推荐,西医对该病的防治尚在探索阶段^[15-17]。虽然一些正常细胞保护剂、抗氧化剂及神经递质再摄取抑制剂、钠离子通道阻滞剂,如谷胱甘肽、氨磷汀、度洛西汀、奥卡西平等药物具有一定的改善麻木或疼痛、四肢末梢寒冷症状的效果,但其又会引起头晕、乏力、消化道不适等不良反应^[18-20]。

中医根据化疗药物引起的手足麻木等临床表现将其归为“痹证”。恶性肿瘤患者多为先天禀赋虚弱或后天感受外邪、饮食情志失调,久则正气不足、癌毒内生,因其病情重、病程长,故本虚标实是疾病发生发展的主要病理概括。化疗药物属大毒大寒之品,久用耗伤人体阳气,峻伤气血,导致元阳亏损,加之正气鼓舞不利,常致“虚虚之弊”;且肿瘤患者多治疗周期长久,余毒滞留,五脏功能失调,阳气不达末梢,寒凝血脉,从而出现手足不仁或疼痛、肢体末梢寒冷等症状。本研究通过总结长期临床经验,方中以黄芪、桂枝为君药,结合虫类药为引经要药,采用温经祛瘀蠲痹法治疗CIPN独具效果。综观全方以温经散寒、活血祛瘀、蠲痹通络取效。

本研究显示,大多数CIPN患者均有不同程度手足麻木不仁,四肢冷感、疼痛等感觉障碍,在甲钴胺基础上加用温经祛瘀蠲痹方口服能明显改善这些CIPN常见的中医症状,同时能减轻周围神经损伤,提高总有效率。治疗后治疗组正中神经、腓总神经的SNCV和MNCV显著高于对照组,揭示甲钴胺与该方剂的联合使用可有效改善神经传导速度,保护周围神经的循环状态。但本研究所纳入的

病种及化疗方案较多,而样本量较少,且不能排除 CIPN 随时间推移出现自愈的可能。下一步研究将细化中医辨证分型,采取更严谨的研究方法展开多中心、大样本的观察

研究,精炼药物配伍、提炼有效单体、改善剂型,并将治疗贯穿化疗中及化疗后阶段,以期寻找改善 CIPN 有效的中西医结合治疗方案。

参·考·文·献

- [1] 师悦,李崇慧.化疗药所致周围神经毒性中西医治疗进展[J].中医临床杂志,2017,29(3):327-330.
- [2] 陈权.甲钴胺治疗糖尿病神经病变的临床效果观察[J].医药前沿,2017,7(29):17-18.
- [3] Kuriyama A, Endo K. Goshajinkigan for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(4): 1051-1059.
- [4] 蔺莉,崔杰,李婷.长春新碱神经毒性发病机制和中西医防治研究进展[J].新中医,2019,51(1):45-50.
- [5] 李海,左丽莉,范丽霞,等.化疗药物所致外周神经毒性的防治研究进展[J].河北北方学院学报(自然科学版),2018,34(10):48-51.
- [6] National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE)[S/OL]. (2006-08-09)[2018-03-03]. http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf.
- [7] 王永炎,严世芸.实用中医内科学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2009:1926-1933.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:81-85.
- [9] 易嘉雯,林丽珠,董家辉.外用和血通痹方治疗抗肿瘤化疗药所致周围神经毒性的临床疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(3):49-51.
- [10] 徐晶钰,张璇,王晓伟,等.消痰通络凝胶联合甲钴胺片治疗化疗诱导性周围神经病变临床研究[J].中国中医药信息杂志,2018,25(7):11-15.
- [11] 谷宁,王凤丽,徐羽,等.通络活血汤治疗化疗后周围神经损伤临床研究[J].中医学报,2018,33(26):22-26.
- [12] Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: current status and progress[J]. Gynecol Oncol, 2016, 140(1): 176-183.
- [13] Schloss JM, Colosimo M, Airey C, et al. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(1): 195-204.
- [14] Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, et al. Chemotherapy induced neuropathy[J]. Curr Treat Options Neurol, 2011, 13(2): 180-190.
- [15] Hou S, Huh B, Kim HK, et al. Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations[J]. Pain Physician, 2018, 21(6): 571-592.
- [16] Dinicola S, Fuso A, Cucina A, et al. Natural products— α -lipoic acid and acetyl-L-carnitine—in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(14): 4739-4754.
- [17] Greenwald MK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, et al. Risk of incident claims for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer in a Medicare population[J]. Cancer, 2019, 125(2): 269-277.
- [18] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Alliance for clinical trials in oncology. 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.
- [19] Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial[J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(5): 866-871.
- [20] Argyriou AA, Bruna J, Genazzani AA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: management informed by pharmacogenetics[J]. Nat Rev Neuro, 2017, 13(8): 492-504.

[收稿日期] 2019-02-21

[本文编辑] 瞿麟平