

加味阳和汤治疗奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的临床观察^{*}

丁宇豪¹ 李冬梅^{2▲} 林振阳¹

摘要 **目的:**探讨加味阳和汤对奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的临床疗效。**方法:**选取使用奥沙利铂方案化疗后出现周围神经毒性的患者 90 例为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组(甲钴胺片治疗)和观察组(甲钴胺片联合加味阳和汤治疗)各 45 例,疗程 21 d。观察两组患者的中医证候积分、神经传导速度、周围神经毒性分级、周围神经毒性改善情况、生活质量评分(KPS)和安全性评价。**结果:**治疗后,观察组的周围神经毒性分级好转情况优于对照组($P<0.05$);观察组的神经传导速度提高,且改善幅度优于对照组($P<0.05$);观察组的周围神经毒性改善幅度优于对照组($P<0.05$);观察组的中医证候积分明显比对照组低($P<0.05$);观察组的生存质量评分(KPS)较治疗前有明显提高,且改善情况优于对照组($P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**加味阳和汤治疗奥沙利铂化疗所致周围神经毒性有效且安全,能够改善患者临床症状。

关键词 加味阳和汤;奥沙利铂;化疗;周围神经毒性

化疗药物引起的周围神经毒性(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)在临床上较为常见,其主要症状为手足麻木、四肢疼痛、感觉异常等^[1]。奥沙利铂是消化道恶性肿瘤患者常用的化疗药物,相关研究表明,其引起 CIPN 的发生率为 80%~93%,患者往往因无法耐受 CIPN 症状而被迫中断化疗,从而影响了整体治疗效果^[2]。目前,西医对 CIPN 仍缺乏有效疗法,主要采用甲钴胺等营养神经药物进行单药治疗,但疗效有限^[3]。

CIPN 可归属于中医学“痹证”的范畴。阳和汤出自《外科证治全生集》,具有温阳散寒、通滞解凝的功效,在临床上被广泛用于治疗因阳虚寒凝所致的手足麻木^[4]。导师李冬梅教授(以下简称“李师”)长期致力于肿瘤临床工作,熟读中医经典,擅长各类实体瘤的诊治及化疗不良反应的防治。对于 CIPN,李师在临床上常用自拟的经验方加味阳和汤进行治疗,效果颇

著。本研究旨在探讨加味阳和汤对奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 9 月—2024 年 12 月太和中医院肿瘤科收治的接受奥沙利铂化疗后出现周围神经毒性的患者 90 例,按照随机数字法分为对照组和观察组各 45 例。对照组中,男性 30 例,女性 15 例;年龄(58.21 ± 10.32)岁;肿瘤类型中,结肠癌患者 28 例,直肠癌患者 17 例;CIPN 等级中,1 级、2 级、3 级分别有 17、22、6 例患者。观察组中,男性 29 例,女性 16 例;年龄(59.63 ± 9.81)岁;肿瘤类型中,结肠癌患者 27 例,直肠癌患者 18 例;CIPN 等级中,1 级、2 级、3 级分别有 18、20、7 例患者。两组患者的一般资料(性别、年龄、肿瘤类型、治疗前 CIPN 等级)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经安徽中医药大学附属太和医院医学伦理委员会批准同意,伦理批号:太中医伦理[2023]062 号。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国国立癌症研究所评定标准(NCI-CTCAE V5.0)^[5]关于 CIPN 的相关诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标

^{*}基金项目 阜阳市卫生健康委科研项目(No.FY2021-100);2023 年度安徽中医药大学临床科研项目(No.2023LCTH28)

[▲]通信作者 李冬梅,女,副主任医师,硕士研究生导师。主要从事中医药防治肿瘤研究,擅长中西医结合治疗各种实体瘤。E-mail: Lidm1009@163.com

• 作者单位 1.安徽中医药大学(安徽合肥 230012);2.安徽中医药大学附属太和医院肿瘤科(安徽阜阳 236600)

准》^[6]中痹证相关诊断标准,症状包括手足麻木、肢体疼痛、畏寒怕冷、感觉异常。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②参考《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[7],明确诊断为结、直肠癌,并通过影像学、病理学等方法确诊;③年龄18~80岁;④使用奥沙利铂化疗出现周围神经毒性的患者;⑤卡氏功能评分>60分,预计生存期>6个月者;⑥签署知情同意书,自愿参加本研究的患者。

1.4 排除标准 ①既往使用过其他化疗药物者;②因其他化疗药物或其他原因导致的周围神经毒性者;③伴有严重肝、肾等器质性病变者;④具有严重精神疾病、交流障碍者;⑤妊娠、哺乳期女性。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 予甲钴胺片(江西青峰有限公司,规格0.5 mg,国药准字:H20051440,生产批号:230620)0.5 mg/次,口服,每天3次,疗程为21 d。

1.5.2 观察组 在对照组的基础上联合加味阳和汤治疗,药物组成:生麻黄5 g,生黄芪30 g,肉桂3 g,熟地黄30 g,制附子5 g,黄精30 g,鹿角胶15 g(烊化),当归15 g,白芥子10 g,炮姜10 g,淫羊藿30 g,枸杞子15 g,红花15 g,桃仁15 g,鸡血藤15 g,牛膝15 g,炙甘草6 g。该处方药物由太和县中医院中药房统一煎煮,每日1剂,浓煎200 mL,分2次温服,疗程为21 d。

1.6 观察指标

1.6.1 CIPN分级 采用美国国立癌症研究所评定标准^[5](NCI-CTCAE V5.0),于治疗前后对两组患者进行CIPN分级。0级:患者正常无症状;1级:轻度感觉异常,肌腱反射感觉迟钝;2级:中度感觉异常,有无力感;3级:四肢感觉丧失,严重的运动功能障碍;4级:患者已瘫痪。

1.6.2 CIPN改善情况 参照《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)》^[8],将两组患者治疗后CIPN改善情况进行比较。显效:CIPN分级降至0级或降低2级以上;有效:CIPN分级降低1级;无效:CIPN分级无变化。

1.6.3 中医证候积分 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6],症状包括手足麻木、肢体疼痛、畏寒怕冷、感觉异常,分为正常、轻度、中度及重度四个等级,每个等级分别以0、1、2、3计分。总分值越高说明临床症状越严重。

1.6.4 神经传导速度 治疗前后采用肌电图测量两组患者正中神经、腓总神经的运动神经传导速度(Motor Nerve Conduction Velocity, MNCV)和感觉神经传导速度(Sensory Nerve Conduction Velocity, SNCV),并记录相关数值。

1.6.5 生活质量评分 参照卡氏功能评分^[9](Karnofsky Performance Status, KPS)进行评估,评分范围从0到100分。得分越高,生存质量越高。

1.6.6 安全性评价 治疗过程中及治疗后2 w后电话随访,记录两组患者是否有恶心呕吐、腹泻、肝肾损伤等不良反应发生。

1.7 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;等级资料采用秩和检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示结果有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CIPN分级比较 治疗后,两组CIPN分级均好转,且观察组好转情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组CIPN改善情况比较 观察组的神经毒性改善有效率与对照组比较,处于较高水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组中医证候积分比较 治疗前,两组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,两组患者的手足麻木、肢体疼痛、畏寒怕冷、感觉异常症状积分均降低,且观察组中医证候积分与对照组比较,降低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组神经传导速度比较 治疗前,两组患者的正中神经SNCV、MNCV和腓总神经SNCV、MNCV比

表1 两组CIPN分级比较[例(%)]

| 组别 | 时间 | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 |
|-----|-----|-----------|-----------|-----------|----------|---------|
| 观察组 | 治疗前 | 0(0.00) | 18(40.00) | 20(44.44) | 7(9.33) | 0(0.00) |
| | 治疗后 | 22(48.89) | 14(31.11) | 7(9.33) | 2(4.44) | 0(0.00) |
| 对照组 | 治疗前 | 0(0.00) | 17(37.78) | 22(48.89) | 6(13.33) | 0(0.00) |
| | 治疗后 | 11(24.44) | 19(42.22) | 11(24.44) | 4(8.89) | 0(0.00) |

表2 两组CIPN改善情况[例(%)]

| 组别 | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|-----|----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 观察组 | 45 | 13(28.89) | 22(48.89) | 10(22.22) | 35(77.78)* |
| 对照组 | 45 | 8(17.78) | 16(35.56) | 21(46.67) | 24(53.33) |

注:与对照组相比,*P<0.05

较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组患者的正中神经SNCV、MNCV和腓总神经SNCV、MNCV均加快,且观察组的改善幅度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组生活质量评分(KPS)比较 治疗后,两组的生活质量评分(KPS)均提高,且观察组提高幅度优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.6 两组安全性评价 治疗过程中及治疗后2 w电话随访,观察组恶心呕吐发生1例,对照组恶心呕吐发生1例,两组均无腹泻、肝肾损伤不良反应发生,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

研究^[9]表明,CIPN发生的机制与背根神经节损伤导致的神经细胞凋亡、线粒体功能障碍和氧化应激反应等联系密切。奥沙利铂常用于消化道恶性肿瘤的临床治疗,其引起周围神经毒性的发生率较高,严重影响患者的依从性和整体疗效,已引起临床广泛重视^[10]。目前,西医对于CIPN常采取抗氧化剂、神经营养剂等单药治疗,但整体临床疗效欠佳^[11]。中医药在整体观念的理论指导下,对于CIPN的治疗已显示出良好效果。

中医对于CIPN并无明确记载,但根据其临床表现,可将其归属于“痹证”范畴。《素问·痹论》云:“其不痛不仁者,病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通,

皮肤不营,故为不仁。”李师认为,肿瘤患者本就气血阴阳俱虚,加之化疗药物多属寒凉大毒之品,作用于人体后直接损伤阳气,阳虚无力温煦腠理,导致寒邪入体。寒性收引凝滞,寒凝则易造成瘀血阻滞经络,气血运行不畅,不能濡养四肢经脉,“不通则痛,不荣则痛”,故见肢体麻木、疼痛等症状。因此,本病的主要病理因素可概括为虚、寒、瘀;其核心病机为阳虚寒凝、瘀阻经络。李师在辨证论治原则指导下,发挥中医药的特色和优势,以加味阳和汤为治疗本病的基础方。加味阳和汤方中附子散寒止痛,大补十二经阳气;肉桂补火助阳,助附子温煦之力;鹿角胶温补精血,强筋健骨,三者共为君药。黄芪、当归气血双补,且当归有活血之功,从而使气足则能推动血行,血足则脉道充盈畅利,血活则瘀血自除;熟地黄填补真阴;麻黄、白芥子宣通腠理,透达寒邪;炮姜、淫羊藿温中散寒,补肾壮阳,共为臣药。桃仁、红花活血祛瘀;鸡血藤活血通经;牛膝引血下行;枸杞子、黄精滋阴润燥,共为佐药。使药甘草解毒,缓急止痛,调和诸药,续接药力。诸药合用共奏温阳散寒、祛瘀通络之功。

现代药理研究^[12]发现,阳和汤可改善血液循环,改善神经传导速度,促进排毒。本研究中,观察组治疗后的神经传导速度加快,改善幅度优于对照组($P<0.05$),亦证实了加味阳和汤具有改善神经传导速度的作用。现代药理研究表明,麻黄提取物麻黄碱可增加心肌收缩力,促进血液循环,改善末梢循环,从而发挥活血散寒止痛的作用^[13];熟地黄中的寡糖成分具有神经保护作用,可减轻神经细胞损伤^[14];肉桂所含的桂皮醛可清除自由基,扩张血管,改善微循环,缓解疼痛^[15];鹿角胶可加速血液流动,降低血液黏稠度;黄芪可增强机体抗氧化能力,修复已受损的神经元,促进

表3 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 手足麻木 | | 肢体疼痛 | | 畏寒怕冷 | | 感觉异常 | |
|-----|----|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|-----------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 45 | 2.12±0.36 | 0.73±0.45 ^{△*} | 2.11±0.51 | 0.82±0.21 ^{△*} | 2.04±0.43 | 1.15±0.22 ^{△*} | 2.08±0.48 | 0.74±0.12 ^{△*} |
| 对照组 | 45 | 2.17±0.49 | 1.12±0.15 [△] | 2.04±0.67 | 1.21±0.31 [△] | 2.14±0.32 | 1.57±0.45 [△] | 2.18±0.73 | 1.09±0.33 [△] |

注:与治疗前相比,[△] $P<0.05$;与对照组相比,* $P<0.05$

表4 两组治疗前后神经传导速度比较(m/s, $\bar{x} \pm s$)

| 组数 | 例数 | 正中神经SNCV | | 正中神经MNCV | | 腓总神经SNCV | | 腓总神经MNCV | |
|-----|----|------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|------------|--------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 45 | 41.07±4.19 | 46.41±5.72 ^{△*} | 42.82±4.59 | 47.75±4.21 ^{△*} | 36.89±4.11 | 44.38±4.97 ^{△*} | 35.95±3.75 | 40.49±4.26 ^{△*} |
| 对照组 | 45 | 40.92±4.21 | 43.37±4.45 [△] | 43.25±4.43 | 44.78±4.13 [△] | 37.12±4.03 | 40.62±4.38 [△] | 36.12±3.79 | 37.17±4.13 [△] |

注:与治疗前相比,[△] $P<0.05$;与对照组相比,* $P<0.05$

表5 两组治疗前后生活质量评分(KPS)比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|----|------------|--------------------------|
| 观察组 | 45 | 77.76±7.23 | 80.71±7.23 ^{△*} |
| 对照组 | 45 | 76.24±7.31 | 77.24±7.43 [△] |

注:与治疗前相比,[△] $P<0.05$;与对照组相比,^{*} $P<0.05$

外周神经的再生和传导功能恢复^[16];当归具有改善末梢循环,促进神经传导的作用^[17];鸡血藤具有镇痛、改善神经传导速度的作用^[18];牛膝提取物牛膝多糖可调节神经功能,具有抗炎,增强神经元活力作用^[19]。

本研究结果显示,经加味阳和汤治疗后,观察组的CIPN分级改善情况优于对照组($P<0.05$),中医证候积分低于对照组($P<0.05$),神经传导速度改善幅度优于对照组($P<0.05$),生活质量评分提高情况与对照组相比处于较高水平($P<0.05$),表明加味阳和汤对奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的疗效确切,能够改善患者症状,加快神经传导速度。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义,说明加味阳和汤、甲钴胺治疗CIPN均具有一定安全性。然而,本研究仍存在样本量较小,观察周期较短等不足,未来可从多角度、多层次进一步完善研究,扩大样本规模,延长随访时间,以提供更加科学、客观的依据。

综上所述,加味阳和汤可显著缓解奥沙利铂化疗所致周围神经毒性患者的临床症状,改善神经传导速度,且较为安全。这可为中医药在CIPN的治疗中具有确切疗效提供了新的证据,值得进一步推广运用。

参考文献

- [1]王宇立,沈彬雯,唐禹,等.血痹康泡洗治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性的临床疗效观察[J].中医肿瘤学杂志,2024,6(1):15-22.
- [2]范宝霞,孔燕,刘宁,等.奥沙利铂相关神经系统不良事件数据挖掘与分析[J].中国药房,2024,35(3):348-352.
- [3]孙永侠,钱和生.甲钴胺联合红外线照射对奥沙利铂相关周围神经毒性的治疗效果[J].安徽医学,2022,43(9):1054-1057.
- [4]宋颖军,郑鹏炜,黄丽君,等.加味阳和汤中药泥灸治疗风寒湿痹型膝关节炎疗效观察[J].江西中医药,2023,54(5):44-46.

[5]BASCH E, REEVE B B, MITCHELL S A, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(9): dju244.

[6]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,2017:195-196.

[7]中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中华外科杂志,2020,58(8):561-585

[8]张俊丽,杨金蕊,赵婵.中药外用熏洗方治疗直肠癌化疗致周围神经病变的临床效果观察[J].实用中西医结合临床,2024,24(16):22-25.

[9]FRIENDLANDER A H, ETTINGER R L. Karnofsky performance status scale[J].Spec Care Dentist,2009,29(4):147-148.

[10]夏宁俊,顾根网,陈艳,等.芪桂双乌汤防治奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察[J].中医肿瘤学杂志,2023,5(1):37-43.

[11]KANG L, TIAN Y, XU S, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment [J]. J Neurol, 2021, 268(9):3269-3682.

[12]热娜古丽·艾则孜,付艳丽,何娜娜,等.阳和汤加减治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的效果分析[J].实用中医内科杂志,2023,37(3):4-6.

[13]谢利,谢刚,常文明,等.基于厥阴病理论应用麻黄升麻汤治疗晚期肺癌经验[J].国医论坛,2023,38(3):54-56.

[14]卞泽人,邹玺.当归六黄汤在恶性肿瘤并发症治疗中的应用[J].光明中医,2024,39(5):1007-1009.

[15]周佳明,浦延鹏.肉桂醛对脑缺血再灌注损伤后大鼠脑组织自噬的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(17):1473-1478.

[16]黄文静,孙晓春,周瑞,等.响应面法优化黄芪茎叶总黄酮提取工艺及其抗炎活性研究[J].中国现代中药,2018,20(7):871-877.

[17]范津生.黄芪桂枝五物汤与温经通络汤熏洗联合治疗对肿瘤患者化疗后周围神经毒性的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(S1):164-165.

[18]张庆熙,金晨,陈康,等.我国鸡血藤属和崖豆藤属药用植物的研究现状及比较[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(16):198-208.

[19]马宝君,叶涵斌,孟高强,等.牛膝提取物含药血清对 AB_{1-42} 诱导的神经元氧化应激和凋亡的调控机制研究[J].湖南中医药大学学报,2024,44(8):1366-1372.

(收稿日期:2025-03-15)

(本文编辑:金冠羽)