

本文引用:张薇薇.中药熏洗治疗化疗致周围神经毒性病变的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(12):1517-1520.

# 中药熏洗治疗化疗致周围神经毒性病变的临床研究

张薇薇

(湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院中医科,湖南 长沙 410005)

**[摘要]** **目的** 探讨中药熏洗治疗对恶性肿瘤化疗后患者周围神经毒性和血清神经生长因子(nerve growth factor,NGF)水平的影响。**方法** 选取45例恶性肿瘤化疗致周围神经病变的患者,随机分为对照组和治疗组,对照组22例给予安慰剂熏洗,治疗组给予中药熏洗,每晚1次,1周为1个疗程,共治疗4个疗程。观察两组患者临床疗效、周围神经毒性分级及血清NGF水平变化。**结果** 对照组总有效率36.4%,治疗组总有效率82.6%,两组总有效率差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗后血清NGF水平较治疗前降低( $P<0.05$ ),其中治疗组血清NGF水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 中药熏洗治疗能改善化疗致周围神经病变临床症状并减缓血清NGF下降趋势,提高患者生活质量,是治疗化疗致周围神经毒性病变的一种可行方法。

**[关键词]** 周围神经病变;化疗;中药熏洗;神经生长因子

**[中图分类号]**R277.7

**[文献标志码]**B

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.12.021

## Clinical Study on the Treatment of Fumigation and Washing with Chinese Herbal Medicine for Peripheral Neurotoxicity Induced by Chemotherapy

ZHANG Weiwei\*

(Department of Traditional Chinese Medicine, Hunan Provincial People's Hospital, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the therapeutic effects of Chinese herbal medicine fumigation and washing on peripheral neurotoxicity and serum nerve growth factor (NGF) level in patients with malignant tumor after chemotherapy. **Methods** A total of 45 patients with malignant tumors were randomly divided into a control group and a treatment group. The control group with 22 patients were fumigated and washed with placebo, and the treatment group was fumigated and washed with Chinese herbal medicine bag, once every evening, and 1 week as a treatment course, for totally 4 courses. The clinical efficacy, peripheral neurotoxicity grade, and changes of serum nerve growth factor (NGF) index of the 2 groups were observed. **Results** The total effective rate of the control group was 36.4%, 82.6% in the treatment group. There was a statistically significant difference in the total effective rate between the 2 groups ( $P<0.05$ ). The serum NGF levels of the 2 groups were decreased than before treatment ( $P<0.05$ ), and the serum NGF level in the treatment group was significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Fumigation and washing with Chinese herbal medicine can relieve the clinical symptoms of peripheral neuropathy caused by chemotherapy and reduce serum NGF levels, improve the quality of life of patients. Chinese herbal medicine fumigation and washing is a feasible method for treating peripheral neurotoxicity after chemotherapy.

**[收稿日期]**2019-09-19

**[基金项目]**湖南省人民医院新技术、新项目(NT20184010)。

**[作者简介]**张薇薇,女,学士,副主任医师,研究方向:肿瘤学,E-mail:691079099@qq.com。

[**Keywords**] chemotherapy; peripheral neuropathy; fumigation and washing with Chinese herbal medicine; nerve growth factor

随着恶性肿瘤发病率的逐年升高,化学治疗已经成为了恶性肿瘤非手术治疗的主要治疗方式,而化疗药物的不良反应限制了许多化疗的应用,肿瘤患者化疗期间出现的临床常见的药物剂量限制性不良反应就是化疗所致周围神经病变,化疗致周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是化疗药物直接损伤周围神经系统而导致的一种神经毒性病变,严重的神经毒性可使患者减少化疗药物剂量甚至停药,直接影响治疗效果,增加患者心理负担,降低生存质量。目前没有确凿的研究证明任何药物能有效预防 CIPN,西医抗神经毒性药物主要有营养神经药物、维生素类药物,疗效不理想。国内有大量报道中医药在降低化疗不良反应方面已经取得了相当疗效。既往研究发现周围神经病变可能与血清神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平相关,但是具体作用机制尚不明确<sup>[1]</sup>。2018年4月~2019年4月,我们纳入45例恶性肿瘤化疗后患者,探讨中药熏洗治疗对恶性肿瘤化疗后患者周围神经毒性和 NGF 水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

研究对象为2018年4月至2019年4月湖南省人民医院收治的45例恶性肿瘤化疗致 CIPN 患者,按随机数字表法分为对照组与治疗组。其中对照组22例,男性9例,女性13例;年龄(56.69±7.92)岁;卡氏评分(75.47±6.58)分;神经毒性反应分级0级12例, I~IV级10例;接受多西他赛治疗5例,奥沙利铂治疗17例。治疗组23例,男性11例,女性12例;年龄(53.58±8.14)岁;卡氏评分(76.32±5.98)分;神经毒性反应分级0级10例, I~IV级13例;接受多西他赛治疗7例,奥沙利铂治疗16例。两组患者性别、年龄、卡氏评分、化疗方案及周围神经毒性分级比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究符合医院伦理委员会的标准,获得患者的知情同意。

### 1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)病理学及影像学确诊为恶性

肿瘤患者;(2)接受多西他赛或奥沙利铂化疗所致周围神经病变患者;(3)预计生存期在3个月以上患者;(4)无智力及精神障碍,语言表达能力正常,且能合作评价感觉及生活质量内容等;(5)具有完整的病史记录及随访资料。

1.2.2 排除标准 (1)有药物接触过敏史者;(2)有烧伤、烫伤、脓疱或皮肤病、糖尿病足者,皮肤感染或大面积破损者;(3)因脑转移或肢体转移出现神经压迫症状,或因电解质紊乱或其他系统性疾病(如严重糖尿病)致神经病变患者;(4)中毒、感染、放疗引起的周围神经病变以及正在接受可能引起神经毒性的其他药物治疗者;(5)合并有严重心、肝、肾、脑功能不全者;(6)温痛觉障碍者;(7)依从性差的患者。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 予以中药熏洗。基本方:桂枝15g,丹参30g,赤芍20g,川芎20g,徐长卿30g,威灵仙30g,冰片10g,细辛10g。加减:手足麻木者,加海风藤15g,路路通30g,黄芪30g;四肢不温者,加制附子15g,当归10g;疼痛明显者,加吴茱萸10g,艾叶30g。加水2000mL,煎煮30min后倒入盆中,静置20min,取汁温热(夏季38~41℃,冬季41~43℃),患者赤手或赤足泡入药液中,浸过手腕或踝部,水温下降后再加热水,时间大约30min,每晚浸泡1次,1周为1个疗程,治疗4个疗程。熏洗前应清洗熏洗部位,以利药物吸收,药液应浸泡至腕关节或踝关节以上,水温不宜过高,以免烫伤皮肤。尤其糖尿病人感觉较迟钝,更应严格控制水温;发现药物过敏(皮疹、水泡、红肿)者,立即终止。

1.3.2 对照组 予以安慰剂(生理盐水+人工色素)熏洗,熏洗方法及疗程同治疗组。

### 1.4 观察指标及疗效评定标准

1.4.1 观察两组患者治疗前后外周神经毒性分级情况 神经毒性分级标准<sup>[2]</sup>:0级,正常;1级,感觉异常,但不影响功能;2级,感觉异常,影响功能,但不影响日常生活;3级,感觉异常,伴有疼痛及功能性损害,同时影响日常活动;4级,持续性的感觉异常,功能丧失或影响生命。

1.4.2 临床疗效评定标准<sup>[3]</sup> 痊愈:麻木、疼痛、感觉异常、感觉减退等症状完全消失;有效:神经毒性分级下降 1 级以上,但未达到痊愈;无效:神经毒性分级无下降或上升。总有效率为痊愈率+有效率。

1.4.3 检测两组患者治疗前后血清 NGF 水平 ELISA 试验步骤按照试剂盒(人神经生长因子定量 ELISA 试剂盒:武汉华美生物医学技术有限公司)提供实验方法进行。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验;计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后周围神经毒性反应分级比较

45 例患者均完成治疗。治疗前两组神经毒性发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗组治疗后周围神经毒性发生率较治疗前下降( $P < 0.05$ ),且低于对照组( $P < 0.05$ )。对照组治疗前后周围神经毒性发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后周围神经毒性反应分级比较

组别	n	毒性反应分级/例					I~IV 发生率/%	
		0	I	II	III	IV		
对照组	治疗前	22	12	4	1	3	2	45.5
	治疗后	22	8	6	3	3	2	63.6
治疗组	治疗前	23	10	7	3	1	2	56.5
	治疗后	23	18	3	1	0	1	21.7*#

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,# $P < 0.05$

### 2.2 两组疗效比较

对照组总有效率 36.4%,其中痊愈率 22.7%;治疗组总有效率 82.6%,其中痊愈率 43.5%。两组总有效率比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗后疗效比较(例)

组别	n	痊愈	有效	无效	总有效率/%
对照组	22	5	3	14	36.4
治疗组	23	10	9	4	82.6*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

### 2.3 两组治疗前后血清 NGF 水平比较

治疗前两组患者血清 NGF 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性;治疗后两组血清 NGF 水

平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),治疗组患者血清 NGF 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 NGF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	22	8.20±0.92	6.82±1.14 <sup>△</sup>
治疗组	23	8.03±1.04	7.50±0.89 <sup>△*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

化疗是恶性肿瘤的重要治疗方法之一,在某些肿瘤的治疗中甚至成为可根治性手段,在所有现代治疗手段中具有不可替代的作用。目前对于 CIPN 的流行病学仍有争议,引起 CIPN 的主要药物为铂类药物,包括顺铂、奥沙利铂、沙利度胺、硼替佐米、文卡生物碱和紫杉烷。NGF 主要由星形胶质细胞和神经支配的外周组织分泌,作用于神经末梢的特异性受体,NGF 对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用<sup>[4]</sup>。研究认为 CIPN 的发病机制可能与线粒体损伤、Ca<sup>2+</sup>信号通路的相关损伤、活性氧损伤、长期的 Na<sup>+</sup>通道的兴奋性增高导致细胞的应激性过高、抑制 rRNA 和蛋白质合成相关<sup>[5-9]</sup>。有研究发现 NGF 水平下降和化疗所致的周围神经系统功能损伤紧密相关,化疗后患者血清 NGF 水平明显下降,提示血清 NGF 水平可能是反映 CIPN 的潜在标记物<sup>[9-10]</sup>。贾政等<sup>[11]</sup>报道中药外洗治疗 21 例化疗药物周围神经毒性患者,痊愈 8 例(38.1%),好转 11 例(52.4%),无效 2 例(9.5%),有效率 90.5%。侯爱画等<sup>[12]</sup>报道,柏川熏洗液外洗可降低末梢神经毒性发生率、减缓血清 NGF 下降。李崇慧等<sup>[13]</sup>报道通络蠲痹汤外洗可减缓血清 NGF 下降趋势,提高 KPS 评分,降低神经毒性的发生率。周围神经病变属于末疾,应重视外治方法如推拿、按摩、针刺、穴位注射、艾灸、敷贴、涂擦、熏洗、药熨、药浴等中医特色疗法<sup>[14]</sup>。本研究同样发挥中医“内病外治”的特色,将中药制成汤剂后通过熏蒸、浸泡的方式,使药物渗透肌表,到达穴位、经络,以调整人体的气血、阴阳,使经络疏通气血运行通畅,肢体得以濡养,发挥温经通络、活血化瘀之功以改善四肢微循环,修复神经损伤。本研究结果显示,与对照组相比,治疗组化疗所致周围神经毒性反应明显降低,临床症状

好转,总有效率为 82.6%,其差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组相比,治疗组患者血清 NGF 水平上调,其差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示中药熏洗治疗可减缓化疗后血清 NGF 的下降。

综上所述,我科配制的中药熏洗组方可改善恶性肿瘤患者放疗后周围神经毒性症状,有效减缓化疗患者血清 NGF 的下降趋势。本研究方案安全性好,患者依从性强,随访巩固疗效可,已初步显示了本方案在降低化疗所致周围神经毒性副反应方面的优势,对于临床应用具有可行性。但此次研究纳入样本过少,缺乏大宗临床观察、多中心随机对照研究以及实验研究以阐明其作用机制,而 NGF 作为 CIPN 预后的生物标志物指标仍需要进一步的研究证实,不足之处以及相关作用机制有待改进与深入研究。

#### 参考文献

- [1] YOUK J, KIM Y S, LIM J A, et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies[J]. *Public Library of Science One*, 2017, 12(8): e0183491.
- [2] LEVI F, MISSET J L, BRIENZA S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 1992, 69(4): 893-900.
- [3] 苏婉,徐振晔.活血温阳通痹法治疗化疗致周围神经毒性临床观察[J].*上海中医药大学学报*,2019,33(4):39-42.
- [4] GAMELIN E, GAMELIN L, BOSSI L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. *Seminars in Oncology*, 2002,29(Suppl 15):21-33.
- [5] HANNILA S S, KAWAJA M D. Nerve growth factor-mediated collateral sprouting of central sensory axons into deafferented regions of the dorsal horn is enhanced in the absence of the p75 neurotrophin receptor [J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2005, 486(4): 331-343.
- [6] WASEEM M, KAUSHIK P, TABASSUM H, et al. Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy[J]. *Current Drug Metabolism*, 2018, 19(1): 47-54.
- [7] MCKEAGE M J, HSU T, SCRENCI D, et al. Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs [J]. *British Journal of Cancer*, 2001, 85(8): 1219-1225.
- [8] GROLLEAU F, GAMELIN L, BOISDRON-CELLE M, et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2001, 85(5): 2293-2297.
- [9] DE SANTIS S, PACE A, BOVE L, et al. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor [J]. *Clinical Cancer Research*, 2000, 6(1): 90-95.
- [10] VELASCO R, NAVARRO X, GIL-GIL M, et al. Neuropathic Pain and Nerve Growth Factor in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prospective Clinical-Pathological Study [J]. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2017, 54(6): 815-825.
- [11] 贾玫,李潇,张宇,等.中药外用治疗化疗药物周围神经毒性 21 例疗效观察[J].*肿瘤基础与临床*,2011,24(2):161-162.
- [12] 侯爱画,谭松,刘伟,等.柏川熏洗液外洗防治奥沙利铂急性神经毒性临床研究[J].*中国现代药物应用*,2011,5(21):55-56.
- [13] 李崇慧,师悦,黄仁宝,等.通络蠲痹汤外洗防治化疗药物导致周围神经毒性临床观察[J].*辽宁中医杂志*,2018,45(4):735-737.
- [14] 周德生,蔡昱哲.基于卫气理论辨治周围神经病——中医脑病理论与临床实证研究(六)[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(6):677-683.

(本文编辑 马薇)