

· 论著 ·

温经活血通络方外用治疗紫杉类药物所致阳虚血瘀型周围神经病变的临床研究*

杨婉露 胡金海 肖朝霞 黄慧子 邓飞龙*

醴陵市中医院肿瘤科(湖南 醴陵 412200)

【摘要】目的 观察温经活血通络方外用治疗紫杉类药物所致阳虚血瘀型周围神经病变的临床疗效。方法 选取我院因使用紫杉类药物所致阳虚血瘀型周围神经病变患者60例为研究对象,随机将其分为对照组30例予以甲钴胺治疗,治疗组30例在对照组基础上予以温经活血通络方外用治疗,观察两组疗效。结果 治疗组化疗所致周围神经病变(CIPN)治疗总有效率较对照组高($P<0.05$);治疗后,治疗组CIPN分级程度较对照组低($P<0.05$);治疗后两组中医症候评分均有降低,卡氏功能状态评分(KPS)均有升高($P<0.05$),且治疗组中医症候评分降低更明显,KPS评分升高更明显($P<0.05$)。结论 温经活血通络方外用联合甲钴胺可有效改善紫杉类药物所致阳虚血瘀型周围神经病变患者相关症状,疗效更佳,且可提高患者生活质量。

【关键词】紫杉醇;温经活血通络方;化疗所致周围神经病变;阳虚血瘀型;生存质量

【中图分类号】R651.3

【文献标识码】A

【基金项目】湖南省2022年度中医药科研计划项目(D2022080)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.055

Clinical Study of External Use of Warming the Meridians and Activating Blood Circulation in the Treatment of Taxanes-induced Peripheral Neuropathy of Yang Deficiency and Blood Stasis Type*

YANG Wan-lu, HU Jin-hai, XIAO Zhao-xia, HUANG Hui-zi, DENG Fei-long*.

Oncology Department, Liling City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liling 412200, Hunan Province, China

Abstract: *Objective* Observation of the clinical efficacy of the external application of Wen Jing Huo Xue Tong Luo Fang in the treatment of peripheral neuropathy caused by paclitaxel drugs with yang deficiency and blood stasis. *Methods* Sixty patients with peripheral neuropathy of yang deficiency and blood stasis type caused by the use of paclitaxel drugs in our hospital were selected as the research subjects. They were randomly divided into a control group of 30 patients who received treatment with mecobalamin, and a treatment group of 30 patients who received external treatment with warming meridians, activating blood circulation, and unblocking collaterals on the basis of the control group. The efficacy of the two groups was observed. *Results* The total effective rate of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) treatment in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$); after treatment, the CIPN grading of the treatment group was lower than that of the control group ($P<0.05$); after treatment, both groups had a decrease in traditional Chinese medicine syndrome scores, and the Karnofsky (KPS) score increased ($P<0.05$). Moreover, the treatment group had a more significant decrease in traditional Chinese medicine syndrome scores and a more significant increase in KPS scores ($P<0.05$). *Conclusion* The combination of Wenjing Huoxue Tongluo Formula and Mecobalamin can effectively improve the related symptoms of peripheral neuropathy caused by paclitaxel drugs in patients with yang deficiency and blood stasis type, with good therapeutic effect, and can also improve the quality of life of patients.

Keywords: Paclitaxel; Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy; Warming the Meridians and Activating Blood Circulation; Yang Deficiency and Blood Stasis Type; Quality of life

化疗所致周围神经病变(CIPN)是肿瘤治疗中导致患者停药并严重影响患者生存质量的一种常见不良反应,患者临床表现主要为烧灼感、尖锐痛感,并伴有麻木和平衡感减弱,同时患者可能出现运动神经症状、交感神经受累等表现。紫杉醇类药物作为临床常见抗肿瘤药物,因其引发的周围神经病变不良反应十分常见。相关报道显示,接受紫杉醇类药物化疗的肿瘤患者,CIPN发生率可高达90%,其可使得患者肿瘤治疗有效率明显降低,进而缩短患者生存时间^[1]。因此,缓解紫杉类药物的神经毒性是肿瘤患者治疗过程中的必然需求。CIPN的发病机制尚未完全明确,尽管临床目前用于治疗CIPN的方案较多,但其存在疗效参差不齐等局限,目前CIPN仍被认为是临床一项难治性问题^[2]。鉴于目前西医对CIPN治疗状况下,我科长期致力于发挥中医药优势来防治化疗所致周围神经病变,使用我科的外用协定处方温经通络方外用联合甲钴胺治疗化疗所致阳虚血瘀型周围神经病变取得了一定的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 化疗导致CIPN诊断标准:化疗导致CIPN尚未制定

明确诊断标准,本研究依照《神经病学:神经系统中毒及代谢疾病》^[3]中关于“化疗药物引起周围神经病变”部分进行参考。肿瘤患者在使用紫杉醇类药物化疗后,排除其他病变因素,患者伴有四肢末端麻木、尖锐痛感、肌肉痉挛或无力等症状。

纳入标准:乳腺癌晚期,接受紫杉醇(白蛋白结合型)单药方案化疗者;年龄18~75岁,诊断为Ⅰ级以上周围神经毒性;卡氏功能状态评分(KPS)^[4]60分以上,预计生存期>3个月;意识清醒,无精神障碍疾病,依从性好;经中医辨证分型为阳虚血瘀型;自愿参与,签署知情同意书。排除标准:接受化疗前患有周围神经病变者;因脊髓压迫、脑转移等导致四肢神经症状者;沟通障碍,患有精神疾病者;化疗期间接受其他可能引起神经毒性的药物治疗者;四肢皮肤破溃者;对本研究所用治疗药物存在禁忌者。

1.2 一般资料 选取2022年6月至2023年8月醴陵市中医院肿瘤专科住院或门诊患者60例,符合化疗导致CIPN诊断标准,根据随机数字表,分为对照组和治疗组各30例;两组一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 在入组后第1天开始予甲钴胺胶囊(江苏德源药业股

【第一作者】杨婉露,女,主治医师,主要研究方向:中医临床。E-mail: 516551382@qq.com

【通讯作者】邓飞龙,男,主任医师,主要研究方向:肿瘤内科。E-mail: 648133058@qq.com

份有限公司；国药准字H20080478；规格：0.5mgx10粒x3板/盒)，用药方法：口服，每次0.5mg，每日3次，共用药14d。
1.3.2 治疗组 予以甲钴胺胶囊+温经活血通络方外用治疗。温经活血通络方为我院自拟，包含附子 10克、桂枝10克、地龙10克、苍耳子10克、防己10克、滑石粉10克、秦艽15克、丝瓜络30克、蚕沙10克、黄连5克、威灵仙10克、海风藤15克、苍术10克、薏苡仁20克、艾叶10克。用药方法：将中药加水煮成汤剂，约1000毫升，等待水温冷却至35-40℃时，先浸手再泡足，每日1次，约30分钟，共外用治疗14d。

1.4 观察指标

1.4.1 神经毒性分级评估于两组患者治疗前及治疗14d后，采用美国国立癌症研究所第3版常规毒性判定标准(NCI-CTC3.0，2006)^[5]从感觉和运动功能两方面，对患者进行CIPN分级。疗效判定标准：治疗后CIPN分级下降≥2级为显效；治疗后CIPN分级下降1级为有效；治疗后患者周围神经毒性无减轻或加重，症状无好转为无效。总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%。

1.4.2 生存质量积分评估 于两组患者治疗前及治疗14d后，采用KPS评分量表作为指标，评价其生活质量变化情况；该量表总分为100分，得分越高表示患者生活质量越好。

1.4.3 中医症候量表评分^[6]评估 于两组患者治疗前及治疗14d后，采用中医症候量表评估患者临床症状；该量表包含2个主症，4个次症，主症：肢端麻木，肢端疼痛；次症：腰膝酸软，气虚多汗，精神疲倦；总分24分，得分越低表示症状越轻。

1.5 统计学方法 本研究数据均符合正态分布规律，采用SPSS 25.0软件对其进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两个样本采用t检验，多个样本采用单因素方差分析；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验，等级资料采用wilcoxon秩和检验， $P<0.05$ 提示比较差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CIPN总有效率比较 如表1所示：两组CIPN总有效率比较，治疗组为80.0%，对照组为50.0%，治疗组CIPN总有效率较对照组高 $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后CIPN分级比较 如表2所示：治疗前，两组CIPN分级比较无明显差异($P>0.05$)；治疗后，治疗组CIPN分级程度较对照组低($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后中医症候评分及生活质量比较 如表3所示：治疗前，两组中医症候及KPS评分比较无明显差异($P>0.05$)；治疗后，治疗组中医症候评分低于对照组，KPS评分高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组CIPN有效率比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	11	13	6	80.0
对照组	30	6	9	15	50.0

表2 两组患者治疗前后CIPN分级比较[例(%)]

组别	例数	时间	CIPN分级(例)				
			0级	I级	II级	III级	IV级
治疗组	30	治疗前	0	10	12	5	3
		治疗后	3	19	5	2	1
对照组	30	治疗前	0	11	13	4	2
		治疗后	1	14	11	3	1

表3 两组患者治疗前后中医症候评分及生活质量比较

组别	例数	时间	中医症候评分(分)	KPS评分(分)
治疗组	30	治疗前	16.09±3.07	60.58±8.71
		治疗后	7.12±2.11 ^a	83.87±6.76 ^a
对照组	30	治疗前	15.95±3.21	61.57±8.75
		治疗后	9.51±2.78 ^{ab}	79.83±7.38 ^{ab}

注：与治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与对照组比较，^b $P<0.05$ 。

3 讨论

CIPN发病机制目前尚未明确，患者临床表现复杂多样，其主要症状有烧灼痛、刺痛、四肢麻木、感觉异减退等，其病情严

重程度与持续治疗时间、化疗药物累积量、基因多态性等因素有关^[7]。当化疗患者发生严重神经毒性反应时，往往需减少化疗药物剂量，甚至面临停药困境，这使得肿瘤患者治疗有效率明显降低，从而对患者生命安全及生存质量造成危害。紫杉醇类药物作为临床十分常见的有效抗肿瘤药物，可干扰细胞微管的分解，抑制肿瘤细胞分裂，促使癌细胞复制受阻而死亡。但该类药物可影响肿瘤患者外周神经，致使患者出现感觉异常、手脚麻木等神经毒性反应。研究显示，对相关肿瘤患者使用含紫杉醇的化疗方案，大部分患者可出现不同程度的周围神经病变症状^[8]。CIPN被认为是世界难治性问题，迄今为止临床尚未找到有效控制或预防CIPN的理想方法。目前西医治疗方案主要有离子通道调节剂、神经保护剂、神经递质受体抑制剂、抗氧化剂等，中医治疗方案包括针灸、中药汤剂内服或外敷等，虽均具有一定临床疗效，但尚未有治疗方案取得满意的防治效果。由于CIPN可直接影响肿瘤患者的存活率及生存质量，因此探寻有效的治疗方案减轻该类患者神经毒性副作用成为临床一项研究热点。

本研究结果表明，治疗组CIPN总有效率高于对照组；治疗后两组中医症候评分均有降低，KPS评分均有升高，且治疗组中医症候评分降低更明显，KPS评分升高更明显；表明治疗组在改善患者生活质量及临床症状方面相对于对照组有明显优势，且其疗效较佳。在“中医辨证论治”理论中，将CIPN归属于医“麻木”“痹症”“络病”的范畴，同时患者久病后多伴有肌肉萎缩，部分患者可出现肢体瘫痪等症状，可将其归属于“痿症”范畴^[9]。同时中医认为CIPN的主要病机为“阳气闭阻，营血虚滞”，且大部分肿瘤患者以本虚标实为主，化疗药物作为阴寒之邪，易损伤机体，耗伤气血，导致其局部阳气闭阻，血行不畅而致瘀^[10]。温经通络方根据CIPN的基本病机，兼顾肿瘤患者的体质特色，侧重以“温经、活血、通络”^[11-12]。本研究所用具体方药为附子 10克、桂枝10克、地龙 10克、苍耳子 10克、防己 10克、滑石粉 10克、秦艽 15克、丝瓜络 30克、蚕沙 10克、黄连 5克、威灵仙 10克、海风藤 15克、苍术 10克、薏苡仁20克、艾叶 10克。方剂以附子为君，桂枝为臣，其中附子具有温壮阳气、散寒止痛等功效，桂枝具有温经通脉、活血化瘀等功效，两者合用共同达到温通阳气、散风寒祛湿邪的目的。而其中地龙具有疏通经络，改善因经络不通所致的关节痹痛、肢体麻木等作用。佐以苍耳子、防己、蚕沙、秦艽、威灵仙、滑石粉等药疏风祛湿散寒，行气血、舒经络。“温经”则阳气可复，寒凝自消；“活血”则瘀血可散，经络始通；“通络”则药力外布，直达病所。治疗方法采用外用熏洗的中医特色治疗，使药效直接作用于病变肢体表面，操作简单、起效较快且安全性较高。

综上所述，温经活血通络方外用联合甲钴胺可有效改善紫杉类药物所致阳虚血瘀型周围神经病变患者相关症状，疗效较佳，其为延缓肿瘤患者病情进展，延长其生存期提供了希望。

参考文献

[1] 梅伟, 别敏娟. 肿瘤患者紫杉类药物所致周围神经毒性证据总结[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(18): 2149-2154.
[2] 苏子航, 柴妮, 朱惠蓉. 化疗所致周围神经病变的评估及中医防治研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 196-200.
[3] 王新德, 何凤生, 薛启MING. 神经病学: 神经系统中毒及代谢性疾病[M]. 人民军医出版社, 2002.
[4] 孙永侯, 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, 043(9): 122-125.
[5] 曹天宇, 孙春晓, 杨帆, 等. 小剂量阿帕替尼治疗晚期乳腺癌的效果和安全性分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(5): 451-455.
[6] 陈婷, 方灿途, 李陆振. 奥沙利铂致周围神经毒性中医证候、证素特点及与神经毒性分级相关性研究[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(3): 498-507.
[7] 曲珍, 徐圣秋. 白蛋白结合型紫杉醇致妇科恶性肿瘤患者周围神经病变的临床和相关因素分析[J]. 药学与临床研究, 2022, 030(1): 51-54.
[8] 李慧, 彭瑞楠, 王娅, 等. 药物非临床毒性试验周围神经系统组织病理学评估研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 045(8): 1500-1505.
[9] 刘欣琦, 何奎怡, 冯利, 等. 从玄府理论探讨中医针药结合治疗化疗所致周围神经病变[J]. 河北中医药学报, 2023, 38(2): 10-14.
[10] 路娜, 温晓燕, 黄敏娜, 等. “益气活血汤”药物透入治疗气虚血瘀型奥沙利铂所致外周神经毒性病变的临床研究[J]. 天津中医药, 2020, 37(5): 544-548.
[11] 史海霞, 饶志璟, 祝利民, 等. 益气温阳通脉方对化疗致周围神经病变患者的临床疗效[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(2): 13-19.
[12] 刘永华, 江锦红, 章俏雷, 等. “补肾活血”法预防硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致周围神经病变的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 374-376.

(收稿日期: 2023-08-25)

(校对编辑: 姚丽娜)