

· 临床论著 ·

# 参附注射液防治奥沙利铂、紫杉醇化疗所致外周神经毒性回顾性研究

宋婷婷 熊绍权 陈盼 李亚玲 邹晓玲 蔡蕊 罗秋月 王莉娟

**摘要 目的** 观察参附注射液防治奥沙利铂、紫杉醇化疗外周神经毒性(CIPN)的作用并探讨其机制。  
**方法** 回顾性分析2016年6月—2017年6月79例癌症患者资料,按治疗方法分为两组,对照组42例,予含奥沙利铂或紫杉醇方案化疗,试验组37例,化疗同期加用参附注射液,共化疗4周期。化疗前及第2、4周期后评估CIPN,检测血清神经生长因子(NGF)含量。  
**结果** 化疗2、4周期后,试验组CIPN总发生率[2周期:24.32%(9/37),4周期:32.43%(12/37)]均低于对照组[2周期:54.76%(23/42),4周期:66.66%(28/42); $P < 0.01$ ];其中试验组紫杉醇CIPN发生率均低于对照组( $P < 0.05$ );两组奥沙利铂CIPN发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组NGF高于对照组( $P < 0.01$ )。  
**结论** 参附注射液可减轻紫杉醇和奥沙利铂所致CIPN,其作用机制可能与促进血清NGF生长有关。

**关键词** 参附注射液;化疗;奥沙利铂;紫杉醇;外周神经毒性;神经生长因子

Retrospective Study on Shenfu Injection in Preventing and Treating Peripheral Neurotoxicity Induced by Oxaliplatin or Paclitaxel SONG Ting-ting, XIONG Shao-quan, CHEN Pan, LI Ya-ling, ZOU Xiao-ling, CAI Rui, LUO Qiu-yue, and WANG Li-juan Department of Oncology, Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu(610072)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect and explore the mechanism of Shenfu Injection in preventing and treating peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin or paclitaxel. **Methods** We performed a retrospective study of 79 cancer patients from June 2016 to June 2017 which assigned to two groups according to the treating method, 42 in the control group, and 37 patients in the trial group. All the patients received chemotherapy with oxaliplatin or paclitaxel, the trial group received Shenfu Injection in the same period of chemotherapy. Both groups conduct 4 cycles chemotherapy. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity (CIPN) was assessed before and after the 2nd and 4th cycles of chemotherapy, and serum nerve growth factor (NGF) levels were measured at same period. **Results** The total incidence of CIPN [2nd cycle: 24.32%(9/37), 4th cycle: 32.43%(12/37)] in the trial group was lower than that in the control group [2nd cycle: 54.76%(23/42), 4th cycle: 66.66%(28/42);  $P < 0.01$ ] after 2 and 4 cycles of chemotherapy. The incidence of CIPN of paclitaxel chemotherapy was lower in the trial group than that in the control group ( $P < 0.05$ ) and no statistical difference between the two groups of oxaliplatin chemotherapy ( $P > 0.05$ ). NGF was higher in trial group than that in the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Shenfu Injection can reduce the peripheral nerve toxicity caused by paclitaxel and oxaliplatin. The mechanism may be related to the promotion of serum NGF growth.

**KEYWORDS** Shenfu Injection; chemotherapy; oxaliplatin; paclitaxel; chemotherapy induced peripheral neurotoxicity; nerve growth factor

基金项目:四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2017JY0327);四川省学术和技术带头人培养资助项目[No. 川人社办发(2016)183号]  
 作者单位:成都中医药大学附属医院肿瘤科(成都 610072)

通讯作者:熊绍权, Tel: 028-87765341, E-mail:xsquan106@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180716.192

化疗是当前恶性肿瘤的主要治疗手段之一,其不良反应除消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害以外,所引发的外周神经毒性(chemotherapy induced peripheral neurotoxicity, CIPN)越来越受到重视,尤其是奥沙利铂和紫杉醇所致 CIPN 发生率更高<sup>[1,2]</sup>。CIPN 降低了患者的化疗依从性,严重者甚至被迫中断治疗。目前,尚无针对 CIPN 的特效药物。中医中药对 CIPN 的临床症状改善有一定疗效<sup>[3]</sup>。本研究回顾性分析成都中医药大学附属医院及四川省人民医院肿瘤科使用参附注射液治疗 CIPN 效果,现报道如下。

## 资料与方法

**1 诊断标准及中医辨证分型标准** 恶性肿瘤诊断标准:经病理学或细胞学诊断<sup>[4]</sup>。虚寒证辨证标准参照《肿瘤中医诊疗指南》<sup>[4]</sup>,临床常表现为畏寒,冷痛,喜暖,口淡不渴,肢冷蜷卧,腹痛绵绵,喜温喜按,消瘦乏力,面色少华,畏寒肢冷,胃纳减少,小便清长,大便溏薄,舌淡,苔薄白,脉沉细。

**2 纳入及排除标准** 纳入标准:病理诊断为肺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌的患者,按美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南<sup>[5-9]</sup>需以含奥沙利铂或紫杉醇方案化疗;美国东部协作组体能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale, ECOG-PS)<sup>[10]</sup>0~2分;年龄18~80岁;患者签署知情同意书。

排除标准:因肿瘤脑转移或脊髓转移出现神经症状者;存在其他导致周围神经损伤的疾病,如电解质紊乱,内分泌系统疾病(如糖尿病)等;放疗等引起周围神经病变,或正接受其他治疗可导致神经毒性者;既往1年内有含紫杉醇或奥沙利铂药物化疗史;入组前2周或化疗过程中使用含有人参、附片的中药及中成药。

**3 一般资料** 选择2016年6月—2017年6月成都中医药大学附属医院(试验组,37例)及四川省人民医院(对照组,42例)肿瘤科患者79例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。该研究通过成都中医药大学附属医院医学伦理委员会审查, No. 2015BL-003。

**4 治疗方法** 对照组化疗方案含奥沙利铂的有 FOLFOX 及 XELOX。FOLFOX:奥沙利铂(50 mg/支,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:20151137) 85 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 亚叶酸钙(100 mg/支,江苏恒瑞医药

股份有限公司,批号:2015418) 400 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 5-氟尿嘧啶(250 mg/支,上海旭东海普药业有限公司,批号:20150080) 400 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 5-氟尿嘧啶 1 200 mg/m<sup>2</sup>, d1-2。XELOX:奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 卡培他滨(500 mg/片,上海罗氏制药有限公司,批号:20150504) 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 2次/天, d1~14。化疗方案含紫杉醇的有 TP 及 TC。TP:紫杉醇(50 mg/支,扬子江药业集团有限公司,批号:06032901) 175 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 顺铂(30 mg/支,江苏豪森药业股份有限公司,批号:151103) 75 mg/m<sup>2</sup>, d1。TC:紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup>, d1 + 卡铂(10 mL/支,齐鲁制药有限公司,批号:BB1J5015), d1。对照组共用药4周期。试验组在滴注化疗药物当天及以后1周,每天加用参附注射液(红参、黑附片提取物,主要含人参皂苷、水溶性生物碱。人参皂苷 0.8 mg/mL、乌头碱 0.1 mg/mL,每毫升注射液相当于生药红参 0.1 g,附片 0.2 g; 50 mL/瓶,雅安三九药业有限公司,批号:071115) 100 mL + 5% GS 250 mL 静脉滴注。试验组共用药4周期。

表1 两组患者一般资料比较 [例(%)]

| 项目     | 对照组(42例)  | 试验组(37例)  | P     |
|--------|-----------|-----------|-------|
| 性别     |           |           | 0.113 |
| 男      | 19(45.24) | 24(64.86) |       |
| 女      | 23(54.76) | 13(35.14) |       |
| 年龄(岁)  |           |           | 0.503 |
| <60    | 24(57.14) | 18(48.65) |       |
| ≥60    | 18(42.86) | 19(51.35) |       |
| 化疗方案   |           |           | 1.000 |
| 含紫杉醇   | 23(54.76) | 21(56.76) |       |
| 含奥沙利铂  | 19(45.24) | 16(43.24) |       |
| 肿瘤原发部位 |           |           | 0.315 |
| 肺癌     | 14(33.33) | 16(43.25) |       |
| 大肠癌    | 17(40.48) | 11(29.73) |       |
| 卵巢癌    | 9(21.43)  | 5(13.51)  |       |
| 胃癌     | 2(4.76)   | 5(13.51)  |       |
| 肿瘤分期   |           |           | 0.835 |
| II期    | 5(11.90)  | 3(8.11)   |       |
| III期   | 27(64.29) | 24(64.86) |       |
| IV期    | 10(23.81) | 10(27.03) |       |

## 5 观察指标及方法

### 5.1 CIPN 分析

**5.1.1 总体分析** 分别在化疗第2、4周期结束后评估 CIPN,统计发生率,参照 WHO 抗癌药物 CIPN 分度标准<sup>[11]</sup>进行严重程度分级。0度:正常。I度:短时间的感觉异常和(或)腱反射降低。II度:严重感觉异常和(或)轻度无力。III度:不能耐受的感觉异常和(或)显著运动障碍。IV度:瘫痪。

5.1.2 亚组分析 按不同化疗药分层分析,分别比较紫杉醇和奥沙利铂化疗时两组 CIPN 严重程度和发生率。

5.2 血清神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平检测 化疗前 1 天及化疗第 2、4 周期结束后第 2 天上午 9 时,于肘前静脉处采血 3 mL 保存,统一进行以 ELISA 法检测 NGF 含量。抽取静脉血 3 mL 室温放置 2 h,1 000 ×g 离心 20 min,取上清液,放置于 -80 °C 保存。检测时取出标本常温下解冻,稀释并加入辣根过氧化物酶标记,37 °C 下温育,依次加入底物显色,终止反应。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算样品浓度。以上试验步骤参照 NGF 试剂盒(深圳欣博盛生物公司)说明书进行。

6 统计学方法 应用 SPSS 21.1 软件进行分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用  $\chi^2$  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。

### 结 果

1 两组 CIPN 总发生率比较(表 2) 与对照组比较,试验组 CIPN 总发生率较低( $\chi^2_{2\text{周期}} = 7.56, P = 0.006, \chi^2_{4\text{周期}} = 9.22, P = 0.002$ )。

表 2 两组 CIPN 总发生率比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | CIPN  | 2 周期      | 4 周期       |
|----|----|-------|-----------|------------|
| 对照 | 42 | 1~2 级 | 23(54.76) | 25(59.52)  |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 3(7.14)    |
|    |    | 总计    | 23(54.76) | 28(66.66)  |
| 试验 | 37 | 1~2 级 | 9(24.32)  | 12(32.43)  |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 0(0.00)    |
|    |    | 总计    | 9(24.32)* | 12(32.43)* |

注:与对照组同期比较, \* $P < 0.01$

2 两组奥沙利铂 CIPN 发生率比较(表 3) 对照组中使用 FOLFOX 化疗方案 10 例,XELOX 化疗方案 9 例;试验组中使用 FOLFOX 化疗方案 9 例,XELOX 化疗方案 7 例。两组奥沙利铂 CIPN 总发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2_{2\text{周期}} = 2.49, P = 0.115, \chi^2_{4\text{周期}} = 3.35, P = 0.067$ )。

表 3 两组奥沙利铂 CIPN 发生率比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | CIPN  | 2 周期      | 4 周期      |
|----|----|-------|-----------|-----------|
| 对照 | 19 | 1~2 级 | 11(57.89) | 12(63.16) |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 1(5.26)   |
|    |    | 总计    | 11(57.89) | 13(68.42) |
| 试验 | 16 | 1~2 级 | 5(31.25)  | 6(37.50)  |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 0(0.00)   |
|    |    | 总计    | 5(31.25)  | 6(37.50)  |

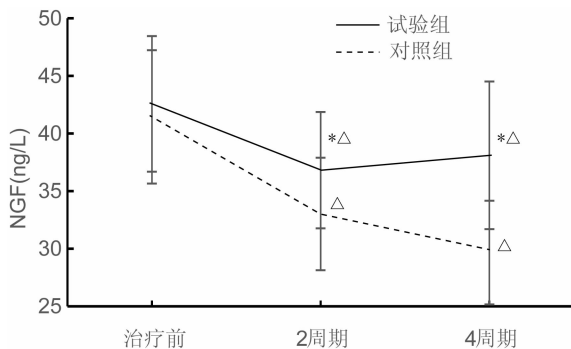
3 两组紫杉醇 CIPN 发生率比较(表 4) 对照组中使用 TP 方案 13 例,TC 方案 10 例;试验组中使用 TP 方案 13 例,TC 方案 8 例。与对照组比较,试验组紫杉醇 CIPN 总发生率较低( $\chi^2_{2\text{周期}} = 5.21, P = 0.023, \chi^2_{4\text{周期}} = 5.91, P = 0.015$ )。

表 4 两组紫杉醇 CIPN 发生率比较 [例(%)]

| 组别 | 例数 | CIPN  | 2 周期      | 4 周期      |
|----|----|-------|-----------|-----------|
| 对照 | 23 | 1~2 级 | 12(52.17) | 13(56.52) |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 2(8.70)   |
|    |    | 总计    | 12(52.17) | 15(65.22) |
| 试验 | 21 | 1~2 级 | 4(19.05)  | 6(28.57)  |
|    |    | 3~4 级 | 0(0.00)   | 0(0.00)   |
|    |    | 总计    | 4(19.05)* | 6(28.57)* |

注:与对照组同期比较, \* $P < 0.05$

4 两组各时间点血清 NGF 比较(图 1) 与化疗前比较,两组血清 NGF 值在化疗后均降低,对照组下降趋势更明显( $P = 0.003, P = 0.000$ )。化疗第 2 和第 4 周期,试验组 NGF 值均高于对照组( $P = 0.001, P = 0.000$ )。



注:与对照组同期比较, \* $P < 0.01$ ;与本组治疗前比较,  $\Delta P < 0.01$

图 1 两组各时间点血清 NGF 比较

### 讨 论

CIPN 主要表现为,遇冷加重的末梢神经感觉异常或障碍,比如四肢末端麻木、刺疼痛、知觉减退等,甚至是部分患者化疗过程中最主要的不良反应<sup>[12]</sup>。容易引起 CIPN 的化疗药物主要有铂类化合物、紫杉烷类、长春碱类等。铂类化合物中,奥沙利铂最易导致 CIPN,其发生率高达 80% 以上<sup>[1]</sup>。紫杉类药物中,紫杉醇最易引起 CIPN,发生率为 60%<sup>[2]</sup>。目前对 CIPN 的治疗尚无特效药物,虽然氨磷汀、甲钴胺、度洛西丁等对 CIPN 可能有缓解作用,但疗效不尽理想,而且存在一定不良反应,或价格昂贵<sup>[13-15]</sup>。

中医药防治 CIPN 有一定优势。中医学认为,

CIPN 归于痹症,为化疗大毒之药损伤人体阳气,四肢末端温煦不足,寒凝痹阻所致。故治疗应以温阳益气为主,辅以活血化痰、除痹止痛之品。有文献报道,采用具有益气活血作用的补阳还五汤,治疗奥沙利铂所致 CIPN 有一定疗效,采用黄芪桂枝五物汤,使 CIPN 发生率从 79.17% 降至 37.5%,采用当归四逆汤合阳和汤,使 CIPN 发生率由 45.8% 降至 22.9%<sup>[16-18]</sup>。参附注射液作为温阳益气、回阳救逆的代表性药物,不仅可以减轻化疗相关骨髓抑制<sup>[19]</sup>,在本研究中也显示具有防治 CIPN 的效果。

紫杉醇和奥沙利铂临床上常用于治疗肺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等癌种。在本研究中,对照组化疗 2 周期后,患者开始出现 1~2 级神经毒性,发生率为 54.76%,而试验组使用参附注射液后 CIPN 发生率降至 24.32%。继续化疗至 4 周期,参附注射液对 CIPN 的防治作用效果更明显,试验组未出现 3~4 级神经毒性,1~2 级发生率仅为 32.43%,而对照组 1~2 级发生率高达 59.52%,并有 3 例发生 3~4 级神经毒性。参附注射液组患者 CIPN 主要表现为轻微疼痛,其他如麻木不仁、冰冷感、知觉减退等症状,与对照组比较明显减少。虽然之前有国内文献报道,谷胱甘肽可使 CIPN 发生率降低 42.5%,但在国外报道中该结果未得到印证<sup>[20,21]</sup>。也有学者使用文拉法辛治疗 CIPN,有效率提高了 26%<sup>[22]</sup>,但有近半的患者出现恶心、乏力等不良反应,而在本试验中,参附注射液在减轻 CIPN 的同时,未发现有明显相关不良反应。

对于不同药物导致的 CIPN,参附注射液疗效可能存在差异。在奥沙利铂化疗时,有研究显示参附注射液对该 CIPN 有效<sup>[23]</sup>,但本试验的亚组分析表明,化疗 2 周期或 4 周期后,参附注射液虽然降低了奥沙利铂 CIPN 发生率,却未显示统计学差异。推测此结果可能与纳入奥沙利铂化疗患者的样本量较少,或与入组癌种差异有关。检阅相关文献,对紫杉醇 CIPN 的临床研究相对较少,有学者采用补阳还五汤可使该发生率降低 16.7%<sup>[24]</sup>,而本试验分析显示,无论是化疗 2 周期还是 4 周期后,参附注射液均能降低紫杉醇 CIPN 发生率,特别是化疗 4 周期后,试验组神经毒性发生率为 28.57%,而对照组高达 65.22%,差异有统计学意义,这与课题组前期采用大鼠模型所取得的研究结果类似<sup>[25]</sup>。

参附注射液对紫杉醇 CIPN 疗效优于奥沙利铂,可能由于不同化疗药对外周神经损伤机制有所不同,对减轻损伤和促进修复的机制也有所差异<sup>[26-28]</sup>。

在神经损伤、修复和生长中,NGF 的作用很重

要。NGF 主要由神经元、神经组织所支配的靶组织及胶质细胞分泌,具有营养神经元的作用,可促进再生轴突的延长和髓鞘化<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,奥沙利铂和紫杉醇化疗后,患者血清 NGF 水平均不同程度下降,使用参附注射液治疗,在减轻 CIPN 的同时,血清 NGF 也相应较高。这提示,参附注射液不仅减轻外周神经损伤,而且可能也促进受损神经的修复。此外还发现,对照组化疗第 2、4 周期时,NGF 值呈持续下降趋势,而试验组化疗至第 4 周期时 NGF 已较第 2 周期时有所升高。进一步表明参附注射液持续用药对防治 CIPN 方面起着重要作用。

参附注射液由红参、附片提取而成,制剂工艺稳定,曾获国家科学技术进步二等奖,临床用于危重急症的抢救。本研究中,将参附注射液用于防治 CIPN,可减轻 CIPN 多种症状,尤其对改善肢端疼痛、麻木、知觉减退、冷刺激反应更为明显,这不同于某些药物如加巴喷丁等,仅对减轻 CIPN 某一方面症状(如疼痛)有效。此外,参附注射液还可作为化疗的辅助用药,具有改善骨髓造血功能,提高免疫力等作用<sup>[19,30]</sup>。需要指出的是,化疗期间患者普遍伴有消化道反应,如采用注射剂型的药物,会比口服给药更具有应用价值。

综上,参附注射液可防治紫杉醇和奥沙利铂 CIPN,特别是对紫杉醇 CIPN 疗效更明显,其机制可能与促进 NGF 生长有关。

利益冲突:作者之间无利益冲突。本研究由课题组独立完成,不涉及企业资助。

## 参 考 文 献

- [1] Zanardelli M, Micheli L, Cinci L, et al. Oxaliplatin neurotoxicity involves peroxisome alterations. PPAR $\gamma$  agonism as preventive pharmacological approach[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102758.
- [2] Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(12): 3355-3364.
- [3] 张栋, 杨宇飞. 奥沙利铂周围神经毒性中西医研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 1022-1024.
- [4] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 9-13, 21-30, 62-66.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 1.2016) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_](http://www.nccn.org/professionals/physician_)

- gls/pdf/nscl.pdf, 2016-05-10/2017-08-21.
- [6] National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer (Version 1.2016) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf), 2016-05-10/2017-08-21.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (Version 1.2016) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf), 2016-05-10/2017-08-21.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 1.2016) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), 2016-05-10/2017-08-21.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer (Version 1.2016) [EB/OL]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf), 2016-05-10/2017-08-21.
- [10] 任广旭, 李明花, 余昌荣, 等. 造血干细胞移植术后患者营养状态与 ECOG 评分[J]. 中国医药导报, 2017, 14(35): 50-53.
- [11] Yoon J, Jeon JH, Lee YW, et al. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2012, 5(4): 156-165.
- [12] Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a university of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(7): 1807-1814.
- [13] Avan A, Postma TJ, Ceresa C, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future [J]. *Oncologist*, 2015, 20(4): 411-432.
- [14] 陈婵娟, 陈昌南, 潘岐作, 等. 甲钴胺预防紫杉醇神经毒性疗效观察[J]. 中国热带医学, 2014, 14(4): 508-509.
- [15] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. 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.
- [16] 魏晓晨, 王慧, 朱立勤, 等. 补阳还五汤预防奥沙利铂所致周围神经毒性疗效及安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 186-190.
- [17] 李道明, 王蓉, 谢菁. 黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性 24 例[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 186-188.
- [18] 彭仁通. 当归四逆汤合阳和汤防治奥沙利铂所致神经毒性疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(12): 88-90.
- [19] 王海燕, 权毅, 罗杰. 参附注射液对于乳腺癌化疗患者的骨髓抑制及消化道症状的临床效果观察与分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(2): 315-317.
- [20] 李岩磊. 谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的临床效果观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(19): 143-144.
- [21] Leal AD, Qin R, Atherton PJ, et al. NCCTG N08CA (Alliance): the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin induced peripheral neuropathy: a phase III randomized, double-blind placebo-controlled study [J]. *Cancer*, 2014, 120(12): 1890-1897.
- [22] Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 200-205.
- [23] 李智, 易良杰. 参附注射液对含奥沙利铂方案化疗引起的周围神经毒性的预防作用 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(7): 87-90.
- [24] 张振, 孙亚红, 安玉姬, 等. 补阳还五汤膏剂防治含紫杉醇方案化疗致外周神经毒性临床研究 [J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(5): 383-389.
- [25] 熊绍权, 邹晓玲, 郑巧, 等. 参附注射液对紫杉醇外周神经毒性的影响 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(1): 44-47, 64.
- [26] Kus T, Aktas G, Alpak G, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 24(5): 2085-2091.
- [27] Pachman DR, Qin R, Seisler D, et al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505) [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(12): 5059-5068.
- [28] 周敏. 如意珍宝丸联合甲钴胺治疗长春新碱所致神经毒性的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(20): 127-128.
- [29] 黄俊红, 谭翔勇, 谭占国. 神经生长因子在中枢神经功能修复中的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(19): 126-127.
- [30] 邱泽亮, 叶一萍, 张宁, 等. 参附注射液治疗严重脓毒症临床疗效及对血清 IL-6、IL-10 水平的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(3): 348-351.

(收稿: 2017-08-21 在线: 2018-08-31)

责任编辑: 赵芳芳