

从血痹论治奥沙利铂所致周围神经病变中西医理论基础及相关机制研究进展

翟真珠¹, 李明珠², 姚慧妮³, 姜雨欣¹, 李政²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042;
3. 中国医科大学, 辽宁 沈阳 110136)

摘要:奥沙利铂是第三代铂类化疗抗癌药物,奥沙利铂所致周围神经病变(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是比较常见的不良反应,临床表现为感觉异常、痛觉超敏、自发性疼痛以及对机械和冷刺激诱发的疼痛。这种毒性反应的发病机制尚未完全明了,但已有研究表明这可能与离子通道、OCT蛋白和胶质细胞的功能改变,核DNA损伤,氧化应激诱导的线粒体损伤,胶质细胞激活相关的神经炎症和肠道微生物诱导相关。中医则认为OIPN属于中医学“血痹”的范畴,根据这一中医理论基础,运用中药方剂治疗这一疾病的疗效显著。除此之外,天然植物提取的物质,如紫锥菊提取物、紫檀芪、番茄红素等物质也具有很大的治疗潜力。该文就OIPN的临床表现、中西医理论基础、中西医治法方药及相关机制等方面的最新进展作一综述。

关键词:奥沙利铂;血痹;周围神经毒性;中西医理论基础

中图分类号: R255.6 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.02.019

Research Progress on the Theoretical Basis and Relevant Mechanisms of Both Chinese and Western Medicine in Treating Peripheral Neuropathy Induced by Oxaliplatin from the Perspective of Blood-arthralgia Theory

ZHAI Zhenzhu¹, LI Mingzhu², YAO Huini³, JIANG Yuxin¹, LI Zheng²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Cancer Hospital of Dalian University of Technology, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China; 3. China Medical University, Shenyang 110136, Liaoning, China)

Abstract: Oxaliplatin, a third-generation platinum-based chemotherapy agent, commonly elicits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) as an adverse reaction. Clinical manifestations

基金项目:国家自然科学基金(82104838);中国健康促进基金会星火计划项目(XH-D001);辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500062)

作者简介:翟真珠(1997-),女,河南驻马店人,硕士在读,研究方向:中西医结合治疗肿瘤的基础与临床。

通讯作者:李政(1983-),男,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合治疗肿瘤的基础与临床。

- disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2010, 3(6): 570-581.
- [75] HAMPEL H, MESULAM MM, CUELLO AC, et al. Revisiting the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease: emerging evidence from translational and clinical research[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2019, 6(1): 2-15.
- [76] FERREIRA-VIEIRA TH, GUIMARAES IM, SILVA FR, et al. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system[J]. Curr Neuropharmacol, 2016, 14(1): 101-115.
- [77] GU Z R, LV X, GUO Y, et al. Total flavonoids of Cynomorium songaricum attenuates cognitive defects in an A β 1-42-induced Alzheimer's disease rat model by activating BDNF/TrkB signaling transduction[J]. Neuroreport, 2023, 34(17): 825-833.
- [78] 司银楚, 朱培纯. 去脑皮层血管对大鼠前脑大细胞基底核AChE、ChAT、BDNF、trkB及其mRNA表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2001, 17(2): 161-165.
- [79] JIANG ZH, TANAKA T, SAKAMOTO M, et al. Studies on a medicinal parasitic plant: lignans from the stems of Cynomorium songaricum[J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(8): 1036-1038.
- [80] 刘雨欣, 秦雪梅, 高丽. 脑细胞衰老在阿尔茨海默症发病机制中的潜在作用[J]. 药学报, 2022, 57(7): 1946-1953.
- [81] ISAEV NK, STELMASHOOK EV, GENRIKHS EE. Neurogenesis and brain aging[J]. Rev Neurosci, 2019, 30(6): 573-580.
- [82] 马丽杰, 陈贵林, 聂丽莎, 等. 锁阳多糖对D-半乳糖衰老小鼠血细胞和脑细胞染色体端粒长度的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 1257-1260.
- [83] 尚林, 李建菊, 尚军. 锁阳多糖的抗衰老作用[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1458-1460.
- [84] MISHRA P, DAVIES DA, ALBENSI BC. The interaction between NF- κ B and estrogen in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(3): 1515-1526.
- [85] MERLO S, SPAMPINATO SF, SORTINO MA. Estrogen and Alzheimer's disease: still an attractive topic despite disappointment from early clinical results[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 817: 51-58.
- [86] BAGIT A, HAYWARD GC, MACPHERSON REK. Exercise and estrogen: common pathways in Alzheimer's disease pathology[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 321(1): E164-E168.
- [87] ROCCA WA, FAUBION SS. Estrogen and dementia[J]. Maturitas, 2022, 165: 120-121.
- [88] SCHEYER O, RAHMAN A, HRISTOV H, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2018, 5(4): 225-230.
- [89] 郑俊超, 马素亚, 于雪, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物的雌激素样作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1687-1690.
- [90] 田方泽, 畅洪昇, 周静洋, 等. 锁阳乙酸乙酯提取物对去势所致老年痴呆大鼠p38、p-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的影响[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(10): 868-871.

include sensory abnormalities, hyperalgesia, spontaneous pain, as well as pain induced by mechanical and cold stimuli. The exact pathogenesis of this toxic reaction remains partially understood, but studies have suggested possible associations with ion channel, OCT protein, and glial cell functional changes, nuclear DNA damage, oxidative stress-induced mitochondrial injury, glial cell activation-related neuroinflammation, and gut microbiota induction. In traditional Chinese medicine, OIPN falls within the scope of "blood-arthralgia". Based on this theoretical foundation, the use of Chinese herbal formulas has shown significant efficacy in treating this condition. Moreover, basic research on natural plant extracts such as echinacea purpurea extract, pterostilbene, lycopene, and other substances also holds great therapeutic potential. This article provides a comprehensive review of the latest advances in the clinical manifestations, diagnostic principles rooted in both Chinese and Western medicine, treatment methods, medications, and relevant mechanisms of OIPN.

Keywords: Oxaliplatin; blood-arthralgia; peripheral nerve toxicity; theoretical basis of Chinese and Western medicine

化疗引起的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)^[1-2]是化疗药物^[3-6]最常见的不良反应之一。CIPN以感觉异常、痛觉超敏、自发性疼痛以及对机械和冷刺激诱发的疼痛为特征^[7]。奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)是第三代铂类抗癌药物,被公认为治疗实体肿瘤^[8-9]重要化疗药物之一。OXA所致周围神经病变(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)见于急性和慢性^[10]。

85%~95%的患者使用OXA化疗后感受寒冷刺激出现急性OIPN^[11]。急性OIPN的临床表现是冷敏感的外周感觉异常,可于口服OXA后数小时发生,数日后即消失^[2]。急性OIPN患者身体各处的外周感觉往往出现异常。这种感觉的紊乱通常集中在四肢上,偶尔也会延伸至口腔附近或者喉咙部位^[12],当这些症状发生时,病人可能会经历剧烈的喉痉挛,这是一种由于肌肉过度紧张和失控而导致的呼吸困难或声音嘶哑现象。铂类化合物与神经毒性相关,表现为短暂的急性综合征或剂量限制的累积性感神经病变^[13]。急性神经毒性综合征通常因寒冷暴露而加剧,其特征是短暂的麻痹^[14]或感觉障碍和肢体远端肌肉痉挛。急性OIPN可能与离子通道改变关系密切。

慢性OIPN是累积性的,通常发生在10%~15%接受OXA治疗的患者中^[15]。患者可出现治疗期间不能缓解的慢性神经病理性症状慢性神经毒性,主要表现为感觉功能障碍,远端感觉异常,导致感觉性共济失调和功能损害^[16]。除上述症状外,慢性OIPN还会产生自主神经功能障碍。这可能与铂的累积相关^[17]。本文就OIPN的临床特征、中西医治疗、潜在机制等方面的最新进展作一综述。

1 现代医学对OIPN的认识

1.1 急性OIPN

85%~95%的患者在接受OXA治疗后发生急性OIPN,可由寒冷刺激触发^[18-20]。在临床实践中,OIPN急性患者往往会以冷敏感为主的一系列症状。这种感觉主要体现为对寒冷刺激的过敏反应,伴随着麻木和压痛等不适感。此外,皮肤上可能会出现异常的感觉,如冷感或是热感,这些现象通常在服用OXA数小时后就能初步显现,而在随后几日内逐渐消退。具体而言,急性OIPN外周知觉异常的情况多发生在身体的四肢部位,偶尔也会在口周或咽喉区域出现类似的异常知觉。这种现象提

示,奥沙利铂可能导致了某种神经系统的并发症,需要引起足够的重视并进行及时的医学干预^[2,10]。此外,急性OIPN患者还可能出现舌、颌骨、眼睛和肌肉的异常感觉,并伴有肌肉束颤、强直性痉挛和长时间的收缩^[21,12]。草酸盐的代谢产物在急性OIPN中起到了至关重要的作用,它能够改变电压门控Na⁺通道的功能属性,从而导致通道处于开放状态,并进一步延长背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)感觉神经元的超激发时间。

1.2 慢性OIPN

慢性OIPN是累积性的,通常发生在10%~15%接受OXA治疗的患者中。OXA总剂量为540~850 mg/m²,相当于85 mg/m²的9~10个周期或130 mg/m²的6个周期给药后,患者可出现治疗期间不能缓解的慢性神经病理性症状^[22]。除了常见的感觉异常之外,OIPN患者可能还会经历本体感觉的显著变化。这些症状严重影响了他们日常生活中的各种活动,如书写、抓取细小物品等,这些活动都需要精细地运动和准确定位的能力。在停止接受化疗之后,慢性OIPN的相关症状和体征有可能在6~12个月的时间里逐渐减轻甚至消失,但也有可能导致病情反复或持续存在多年^[23-24]。在慢性OIPN过程中,细胞的核心功能障碍主要体现为核DNA的损害、线粒体的损坏、过量的氧化应激反应,以及胶质细胞的过度活化。这些因素相互作用,共同触发了神经炎症反应,从而导致了神经退行性疾病的发展和症状的出现。

值得注意的是,急性和慢性OIPN的发病机制并不完全相同。急性OIPN涉及的最重要的机制是电压门控Na⁺通道的改变。K⁺通道、Ca²⁺通道、瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道、OCT2蛋白、胶质细胞等也参与了急性OIPN。然而,与慢性OIPN相关的主要机制是核DNA损伤、线粒体损伤、超负荷氧化应激、胶质细胞激活和神经炎症。

2 西医诊断

OIPN的初步诊断可根据体征和临床症状、定量感觉测试(QST)和电生理测量(EPM)相结合^[25]。急性OIPN的症状可发生在OXA治疗后1~2 d内,表现为冷诱导的感觉改变和口周麻醉。急性OIPN的其他症状包括呼吸急促和吞咽困难。慢性OIPN的临床症状表现为远端感觉障碍、本体感觉改变和深层腱反射抑制。这些症状在治疗间歇期

可能无法缓解,并可影响需要精细运动协调的日常活动。根据神经电生理检查,急性OIPN的特征是重复的复合肌肉动作电位,而慢性OIPN的特征是感觉电位波幅较小。临床上常用的一些评估化疗相关周围神经病变的分级量表包括美国国立癌症研究所常见毒性标准(NCI-CTC)、总神经病变评分临床版(TNSc)、改良炎症性神经病变病因和治疗(INCAT)、群体感觉和评分(mISS)、CIPN生活质量量表。神经病理性疼痛是小纤维神经病变的典型特征。小纤维损伤的检测可能有助于神经病变的早期诊断,并作为未来再生神经病变测试的结果。标准化的皮肤活检和量化的表皮内神经纤维密度是诊断小纤维神经病变的方法之一。有研究发现,CIPN患者角膜神经纤维长度增加。角膜共聚焦显微镜可以作为一种快速无创的方法检测神经病变中小神经纤维的损伤和修复情况。激光多普勒成像仪(LDI)技术有助于远端感觉症状患者确认CIPN的诊断。此外,最近的一篇文章指出,表面肌电记录可以作为一种简单的客观筛选工具,用于直接检测OXA给药后的神经兴奋性。人工智能(AI)与传统量表的结合可能对OIPN流行病学的管理和理解具有重要意义。虽然临床检查是评估的一个重要部分,但在非专业环境中可能会带来一些挑战,特别是在使用更详细的感官分析来确定诊断^[26-27]的情况下。

3 OIPN的中医理论

3.1 中医理论基础

OIPN主要症状是四肢感觉异常,麻木,刺痛,作为一种常见的神经系统疾病,其典型表现为患者感到四肢出现异常的感觉,这种感觉往往是不受控制的,并且可能伴随有肌肉无力或僵硬等现象,这一症状与中医学中的“痹证”有诸多相似之处,是中医学中“痹证”“血痹”“不仁”之病的典型体现^[28]。因此,OIPN被大多数医家认为属于“血痹”范畴^[29]。《灵枢·九针》云:“邪入于阴,则为血痹”,“阴”即“阴血”,其发病机制为“邪毒侵络,损血,则血运不畅,四末不能滋养”。《内经》云:“邪之所凑,其气必虚”,化疗药物对人体的毒害是显而易见的,它不仅会严重削弱身体的自然防御机制,还会直接影响到血液和气的生成。这些药物的使用往往会引起气血两虚,进而阻碍了正常的血液循环。在这种情况下,患者可能会发现自己的手指末端变得麻木无力,感知能力也会有所下降,这是因为长期受到药物不良反应的影响所致^[30]。《内经》和《难经》中都有这样的说法,认为本病为“荣卫不足,风邪侵袭,阻滞皮肤血脉而成”,临床表现为全身皮肤麻木、不仁,这与OXA化疗药所致神经毒性的发生发展规律有许多重合之处^[31]。

3.2 病因病机

血痹是中医学中的一种疾病,主要病因病机包括气虚内伤、风邪侵袭、情志失调、饮食不节、寒湿侵袭、气血不畅等因素。气虚内伤:血痹的内伤病因是形盛气衰。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》原文第一条提出血痹病的好发人群:“夫尊荣人,骨弱肌肤盛……”^[32]。尊荣人者,生活安逸舒适,饮食方面偏爱高营养的食物如膏粱之类,这些食物难以消化,导致肠胃负担沉重。而脾脏因长期得不到

适当的锻炼和滋养,其运化功能日渐衰弱,无法有效地转化吸收食物中的精华。在这种情况下,人们往往追求轻松自在的生活,厌恶那些需要付出体力劳动的活动。然而,这样的生活方式却会导致气血循环受阻,进而引发各种疾病。风邪外侵:在中医理论中,风邪为一自然界中常见致病因素。这种邪气变化莫测,其对人体的影响也因而呈现多样性。风邪侵袭人体后,往往会与其他邪气相结合,形成更复杂、更难缠的疾病状态。这些邪气包括但不限于风湿之邪、风火之害、风寒之疾以及风燥之伤等。如《诸病源候论》所云:“此由忧乐之人,骨弱肌肤盛,因疲劳汗出,卧不时动摇,肤腠开,为风邪所侵也,诊其脉,自微涩在寸口,而关上小紧”,情志失调可导致气滞血瘀,饮食不节可导致湿浊内生,寒湿侵袭可导致经络阻滞,气血不畅可导致经络失调。这些因素最终导致气血运行不畅,经络阻滞,从而出现血痹病证。

血痹病的症状可分为轻和重两种类型。在这种情况下,患者往往气虚无力,无法有效地调节体内气血平衡,导致汗液分泌不止,阴液过度流失,而风邪趁机侵入,会阻塞血脉,造成肢体麻木的现象。当邪气深入人体后,阴阳二气均受到影响,正气逐渐减弱,邪气则乘虚而入。此时,治疗上需要采用温阳通络的药物来驱散病邪、恢复身体的正常功能。正如《素问·痹论篇》曰:“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通,皮肤不荣,故为不仁。”在探讨血痹病机时必须深刻理解其本质为邪气长期深入人体内部导致的结果。表现为气血两虚、血瘀经络不通等,从而影响机体正常的生理功能和健康状态。此外,血痹的发病机制与脾胃虚弱、肺卫失调有着密切的联系。脾胃是气血生化之源,而肺卫则是抵御外邪的第一道防线,二者相互依存,共同维持着人体内环境的平衡与稳定。因此,要治疗血痹病证,就需要从整体出发,调和脾胃、固护肺卫,以达到恢复气血、疏通经络的目的^[1,33-34]。脾胃虚弱,导致后天失养,起居不时,风气乃发,外邪内侵,血脉瘀滞,痹于肌肤而成本病。在治疗血痹时,中医常采用活血化瘀、祛风除湿、理气活血的方法,以疏通经络、调畅气血、消除病邪,达到治疗血痹的目的。当然,具体的治疗方法需要根据患者的具体情况进行辨证论治。

4 中医治法方药

4.1 补阳法

4.1.1 加味补阳还五汤

PAN LC等^[35]结论表明:加味补阳还五汤对肾气虚寒型和寒湿痹阻型OIPN患者均有确切的治疗作用。能有效降低周围神经毒性分级,提高神经传导速度,其疗效优于甲钴胺片。治疗组患者以补阳还五汤为基础方,寒湿痹阻证加桂枝,肾气虚寒加附子。将上述中药加水600 mL,煎至300 mL。然后取上层药液,每日1剂,分早晚2次服用,连续服用3周。

4.1.2 升阳益胃颗粒

程晶茹^[34]研究认为升阳益胃颗粒作为一种针对脾虚痰浊型周围神经损伤的预防和治疗药物,其疗效显著且安全性高。在临床试验中,该药物对缓解由OXA引起的周围神经损害具有积极作用,尤其

对那些表现为手足麻木症状的患者有显著改善效果。此外,该药物还能增强患者对原发病恶性肿瘤治疗的整体效果,从而提高他们的生活质量。该方以黄芪为主,甘温补脾,实卫气;人参、半夏、炙甘草、芍药、白术、泽泻、橘皮、茯苓等均是健脾益肺的中药,脾胃健运就能阻止痰浊的源头;防风、柴胡味辛,补脾升清,长于散外寒;半夏、橘皮化积于内的痰湿,通降阳明之气,助胃降浊,为臣药,以调脾胃之气;黄连味苦而泻火,为佐药;羌活、独活散外寒湿气,引导卫气走表,又能助脾升清,为使药。

4.2 通络法

4.2.1 温经通络方

黄健华等^[36]认为温经通络方内服加温水外泡方式能有效防治OXA所致周围神经毒性对患者造成的神经损伤,降低周围神经毒性发生率,改善患者周围神经传导功能,缓解其临床症状,提高生活质量。温经通络方由黄芪、当归、白芍、鸡血藤等中药组成。

4.2.2 芪藤通络方

潘传芳等^[37]发现芪藤通络方因其独特的治疗理念和显著疗效而备受关注。该方剂通过内服方式发挥作用,旨在益气活血,疏通血脉,同时有效地解毒祛邪。当这种药物外用时,配合使用红艾汤进行局部外洗,以增强温经通脉的作用。对于由OXA引起的周围神经损伤,此方展现出了超越传统药物甲钴胺的卓越效果。在临床上对OXA化疗所致的手足麻木等症状均有较好的治疗效果,配合中药汤剂外敷可增强其疗效。

4.2.3 黄芪桂枝五物汤

李明珠^[33]前期研究发现,黄芪桂枝五物汤能有效防治并修复OXA对慢性CIPN大鼠脊髓背根节的损害,黄芪桂枝五物汤内服加外敷能有效防治大鼠脊髓背根节神经元的损害,并实现对神经细胞的保护。且黄芪桂枝五物汤的灌胃疗效与度洛西汀相当,外洗疗效更好,具有明显优势,优于西医的度洛西汀。Meta分析^[38]提示黄芪桂枝五物汤能有效防治OXA周围神经毒性及严重周围神经毒性,无论是中药口服还是中药外洗,均有较好的效果。黄芪桂枝五物汤能有效缓解OXA化疗后对于神经传导速度方面的影响。黄芪桂枝五物汤在临床使用安全性较好。ZHANG Z W等^[39]研究发现黄芪桂枝五物汤通过动态调节肠道菌群稳态来预防慢性OIPN,从而改善肠道屏障损伤,降低结肠、血清和DRG中血清脂多糖(LPS)及相关炎症因子水平。

4.2.4 益气温经方颗粒

益气温经方颗粒是具有类似益气温经功效的一类配方颗粒,在我国被用于治疗痹证。GU Z C等^[40]设计了随机、安慰剂对照、双盲、多中心试验的方案,以扩大样本量,进一步评价益气温经方颗粒的预防疗效和安全性。结果表明,益气温经方颗粒在不影响OXA的抗肿瘤活性的情况下可以改善OIPN综合征。

4.3 补肾法

魏丹峰等^[41]观察因化疗药物治疗而出现周围神经毒性患者接受补肾化痰解毒方治疗疗效较好,值得应用。补肾化痰解毒方主要由肉桂、菝葜、大

黄、粉防己、补骨脂、当归、鸡血藤、全瓜蒌、三七等组成,每天1剂,分早晚2次,每次200 mL。补骨脂、肉桂、大黄、菝葜、粉防己、全瓜蒌等中药主要是温补肾阳、解毒化痰的药物。此外,当归、鸡血藤、三七等具有活血补血、解毒之功效,配伍后可解毒化痰,补阳补肾。

4.4 中成药

宋婷婷^[42]研究发现在化疗过程中联合应用参附注射液能显著减少CIPN的发生。与有神经损害不良反应的化疗相比,参附注射液联合化疗疗效更佳。长期应用参附注射液治疗CIPN的疗效较好。参附注射液与化疗联合应用,未见不良反应,且可以降低骨髓抑制发生率。

5 天然植物提取物的作用

5.1 紫锥菊提取物

紫锥菊(*Echinacea purpurea*)为菊科紫松果菊属的一种北美药用植物, MICHELI L等^[43]的研究首次证明了两种紫锥菊提取物(EP₄-R_E和EP₄-R_{BU})在体内治疗OXA诱导的神经病理性疼痛的有效性。EP₄-R_E以剂量依赖性方式逆转OXA诱导的超敏反应。紫锥菊中富含烷胺的提取物的功效可能与CB2受体的选择性结合有关,在治疗神经病理性疼痛方面具有治疗潜力。

5.2 紫檀芪

紫檀芪(*Pterostilbene*)主要存在于蓝莓和木本植物中,命名为花榈木。具有良好的抗炎、抗凋亡、抗氧化和神经保护作用。ABD-ELMAWLA M A等^[44]发现紫檀芪通过抗炎、抗氧化和抗凋亡作用对OXA诱导的周围神经病变有神经保护作用。紫檀芪在OIPN模型中的抗伤害作用是通过阻断OXA诱导的炎症、氧化和凋亡效应实现的。

5.3 番茄红素

番茄红素(*Lycopene*)是一种由红色果实尤其是番茄自然合成的植物化学物质,属于类胡萝卜素家族。CELIK H等^[45]发现番茄红素对OXA诱导的中枢和外周神经病变有效,并推断番茄红素可能在氧化应激、神经炎症和神经元凋亡相关的神经退行性疾病中有益。

5.4 连翘水提取物

连翘(*Forsythia viridissima*)为木犀科植物连翘和青翘的干燥果实,在传统医学中,连翘作为清热解毒的药物已广泛应用。YI J M等^[46]发现连翘水提取物是通过恢复线粒体膜功能障碍引起的凋亡,保护部分神经元免受OXA的神经毒性,连翘及其主要成分水提物在体外和体内神经病理模型中均具有抗OIPN的神经保护作用。

5.5 葡萄提取物

BEKIARI C等^[47]从果渣中获得富含多酚的葡萄提取物,提取物中的儿茶素、表儿茶素和没食子酸等化合物已被证明具有强大的神经保护、化学预防^[48]和抗氧化^[49]特性。探讨了葡萄提取物以其抗氧化特性缓解了OXA诱导DRG神经元组织病理学损伤,对OXA诱导的慢性神经病理性大鼠模型具有抗氧化作用。

黄芩素(*Baicalein*)是从中药黄芩的根中分离纯化得到的一种传统中药,因其在治疗细菌和病毒感染

染方面的应用而广为人知。JUGAIT S等^[50]研究表明氧化应激参与了Wnt/ β -catenin的过度激活和神经炎症在OXA诱导的周围神经病变发病机制中的作用。黄芩素治疗改善了与OIPN相关的功能、行为和生化改变,降低了 β -catenin及其下游炎症介质的表达。黄芩素是一种潜在的治疗OIPN的策略。

5.6 生姜制剂

姜(*Zingiber officinale roscoe*)为姜科姜属植物,俗称生姜,在抑制化疗引起的神经病理性疼痛方面显示出治疗潜力^[51-52]。LEE J H等^[53]的研究表明,口服不同剂量的生姜可以显著缓解OXA诱导的冷痛觉和机械痛觉超敏,并且脊髓5-HT1A和5-HT3受体都参与了生姜抗冷痛觉超敏的镇痛作用,而只有脊髓5-HT1A受体参与抗机械痛觉超敏,而5-HT3受体不参与抗机械痛觉超敏。此外,生姜给药可增加OXA处理后降低的脊髓5-HT1A受体mRNA表达水平。

5.7 芒柄花素

芒柄花素(7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)chromen-4-one)是一种主要分离自黄芪、红车轴草、光果甘草和野葛根的异黄酮类化合物。FANG Y等^[54]确定芒柄花素不仅提高了NRF2的活性,而且对OXA引起的细胞损伤具有修复作用,还证明了NRF2可能通过保护线粒体功能来抑制OIPN。

5.8 丁香脂素

丁香脂素是一种呔喃型木脂素,存在于人参、泰国木兰、肉桂等多种药用植物中。植物来源的丁香脂素具有抗菌、杀虫、抗炎、抗氧化等作用。LEE J H等^[55]报道了小胶质细胞活化在OIPN疼痛发展中的关键作用,并建议丁香脂素作为一种新的治疗剂。研究通过揭示小胶质细胞激活是OIPN症状的基础,有助于治疗策略的建立。

5.9 芍药苷

芍药苷(Paeoniflorin)是从芍药中分离得到的水溶性单萜双环糖苷。XU J Y等^[56]的研究结果首次展示了芍药苷对OXA诱导的周围神经病变的改善作用,并揭示了芍药苷通过调节肠道微生物群落结构来预防OIPN中神经炎症的潜在机制。

5.10 薯蓣皂苷元

薯蓣皂苷元(Diosgenin)是胡芦巴、山药等食品中的主要活性成分。MAN S L等^[57]研究发现薯蓣皂苷元能减轻OXA化疗引起的疼痛。薯蓣皂苷元分布于肠道,调节肠道菌群,减少LPS的释放,抑制TLR4的表达,从而抑制肠道中的炎症通路。薯蓣皂苷元通过抑制氧化应激和TLR4/MyD88/NF- κ B通路减轻OXA诱导的神经炎症。表明薯蓣皂苷元在OIPN患者中能表现出良好的镇痛活性。

5.11 异石竹烯

异石竹烯(β -caryophyllene)是一种天然倍半萜,存在于大麻和非大麻植物中,如牛至、肉桂、丁香、黑胡椒等。AGNES J P等^[58]的研究结果表明,在OIPN小鼠模型中异石竹烯在预防性和治疗性药物治疗方案中都能改善OXA诱导的机械性和冷痛觉超敏。异石竹烯对OXA诱导的机械敏感性的影响涉及大麻素-2型受体,而不依赖大麻素-2型受体的机制似乎介导了异石竹烯在冷痛觉超敏中的活

性。异石竹烯还通过降低诱导的促炎细胞因子水平、活性氧(ROS)产生和脊髓中的氧化损伤来促进抗氧化和抗炎反应。最后,异石竹烯不影响OXA的抗肿瘤活性和血液学毒性。

5.12 迷迭香酸

迷迭香酸(Rosmarinic acid)是一种广泛存在于紫草科植物中的天然酚类化合物,主要以迷迭香形式存在于各种食品、药材、香辛料中,具有有益和促进健康的作用。ARETI A等^[59]表明迷迭香酸对OXA诱导的线粒体功能障碍和神经炎症具有治疗活性,因此,迷迭香酸具有治疗OIPN的潜力。

6 西药治疗

6.1 度洛西汀

度洛西汀是目前唯一美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)^[60]推荐的治疗OIPN的药物^[61-63]。WAGNER M A等^[64]研究的结果表明,在OXA开始前1周使用度洛西汀预处理可以预防雄性和雌性大鼠机械痛觉过敏的发展,并预防雌性大鼠的机械痛觉超敏,但对雄性大鼠没有影响。ROKHSAREH S等^[65]根据双盲、安慰剂对照的随机临床试验研究结果,度洛西汀可以有效预防OIPN。度洛西汀对感觉神经病变症状更有效,且对手部神经病变严重程度改善优于足部。它可以缓解低温暴露诱导的神经病变症状,如下肢感觉异常。度洛西汀可以被认为是一种安全有效的预防胃肠道肿瘤患者OIPN的药物。

6.2 单唾液酸四己糖神经节苷脂

单唾液酸四己糖神经节苷脂是治疗糖尿病周围神经病变的活性药物。ZHOU L K等^[66]的随机对照试验结果表明外源性给予单唾液酸四己糖神经节苷脂降低了慢性OIPN的严重程度。

6.3 托吡酯

ALBERTI P等^[67]的数据表明托吡酯是一种很有前途的预防急性和慢性OIPN的药物。而托吡酯已经被批准用于临床,而不会与OXA的抗癌特性产生有害的相互作用。托吡酯可预防OXA相关的轴突过度兴奋和OXA诱导的外周神经毒性。

6.4 缓释羟考酮

NAGASHIMA M等^[68]证明,与未使用缓释羟考酮的患者相比,使用缓释羟考酮的患者接受了更多的FOLFOX治疗周期和更高的OXA累积剂量。结果提示缓释羟考酮可减轻结直肠癌患者的OIPN并延长FOLFOX治疗。

6.5 沃替西汀

MICOV A M等^[69]的研究表明,沃替西汀减少了OXA诱导的神经病变小鼠的机械性和冷痛觉异常以及抑郁样行为。该效应在急性治疗和重复预防剂量方案后得到证实,并且与度洛西汀的效应相当。沃替西汀对CIPN具有潜在的预防和治疗作用,可减轻患者的疼痛和伴随的抑郁症状。

6.6 卡维地洛

卡维地洛是第三代非选择性 β -肾上腺素能受体阻滞剂(β 1, β 2),与 α -肾上腺素受体阻滞剂(α 1)均是一种具有抗氧化特性的血管扩张剂。ARETI A等^[70]研究发现卡维地洛改善了线粒体功

能,防止了OXA诱导的坐骨神经线粒体膜电位的改变,从而防止了足垫内表皮神经纤维密度的丢失。这些结果提示在OXA化疗的同时使用卡维地洛可预防周围神经病变。

7 OIPN机制探讨

7.1 急性OIPN

对于急性OIPN,离子通道、OCT蛋白和胶质细胞的功能障碍均参与了急性疼痛。

7.1.1 离子通道功能紊乱

Na⁺通道在OXA诱导的冷痛觉过敏中起核心作用^[71]。OXA的代谢产物有可能导致严重的神经毒性。其作用机制可能是引起脊髓背根神经细胞上钠离子通道开放延长及兴奋性增加^[72]。草酸盐代谢物^[67,73]引起DRG感觉神经元Nav通道激活的短暂性损伤和神经兴奋性增高。

K⁺通道参与调节感觉神经元的疼痛和兴奋性^[74]。研究表明,OXA诱导的神经病变可通过增加促兴奋性K⁺通道的表达,如超极化激活通道(HCNs),导致功能异常^[75]。此外,还观察到OXA降低了啮齿类动物DRG中双孔K⁺通道相关的花生四烯酸激活的K⁺通道(TRAACK)的表达。

钙螯合剂-草酸盐有助于急性形式的OIPN的发展。钙电压门控钙离子通道alpha2/delta(Cav α 2 δ -1)亚基在啮齿类动物OXA诱导的急性和迟发性冷超敏反应中的重要作用也已被证实^[76-77]。在OXA暴露后,DRG神经元中T型和L型Cav通道蛋白水平也增加^[78]。

7.1.2 瞬时受体电位通道改变

体内实验发现OXA诱导的冷痛觉超敏可增强瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员8(TRPM8)和瞬时受体电位通道香草醛类受体1型(TRPA1)的敏感性和表达^[79-81]。OXA诱导的TRPA1对ROS的敏感性被认为是由酶抑制引起的,使ROS信号通过TRPA1转化为冷敏感性^[82]。

7.1.3 OCT蛋白功能障碍

有机阳离子转运体(OCTs)和铜离子转运体(CTR_s)可通过影响DRG神经元OXA的内流和外排,介导OXA的摄取^[83-84]。DRG神经元中铜转运蛋白1(CTR1)和OCT2的过表达导致OXA的积累,导致神经病变的加重或发展。

7.2 慢性OIPN

慢性OIPN相关的主要机制是核DNA损伤、氧化应激诱导的线粒体损伤、胶质细胞激活相关的神经炎症和肠道微生物诱导的炎症。

7.2.1 核DNA损伤

由于DRG内丰富的毛细血管网和血-神经屏障的缺乏,铂极易在背根神经节聚集,引起一系列神经元损伤^[85]。铂-DNA加合物的积累被认为是OIPN发生发展的关键因素^[85-86]。碱基切除修复途径是改善DNA损伤的主要方法^[87]。

7.2.2 氧化应激相关的线粒体损伤

神经元线粒体功能障碍导致的硝基氧化应激在OXA诱导的神经病变中起着至关重要的作用^[88-89]。此外,OXA引起神经元和非神经元线粒体的损伤,导致由氧化还原敏感的TRPA1通道介导的氧化应激负担,这与OXA诱导的冷和机械超敏反应有

关^[82,90]。此外,OXA可对轴突线粒体产生毒性作用,从而导致DRG神经元电子传递链功能障碍和细胞能量衰竭^[91-92]。

7.2.3 免疫系统的激活和神经的激活

随着OXA的使用,免疫系统的激活和促炎细胞因子、趋化因子的神经炎症mRNA水平增加,这种作用与机械性超敏反应的发展有很强的相关性。在OIPN模型中,IL-8信号通路参与神经炎症,导致进行性神经衰老^[93]。在OXA处理的大鼠中被观察到伴随着机械超敏反应,DRG神经元中C-C基序趋化因子2(CCL2)和C-C-基序受体2(CCR2)水平升高^[94]。OXA诱导的机械痛觉过敏和神经炎症是由肠道微生物相关的Toll样受体4(toll-like receptors 4,TLR4)激活介导的^[95]。在OXA处理的雄性小鼠中,显著的机械性痛觉超敏伴随着循环中CD4⁺和CD8⁺T细胞的增加^[96]。

7.2.4 中枢神经系统结构和神经递质

多种神经递质水平的改变与OIPN有关^[97-98]。在OXA处理的大鼠中,阻断促炎细胞因子受体导致 γ -氨基丁酸(GABA)功能恢复及冷和机械超敏反应的缓解。 β -内酰胺类抗生素头孢曲松上调谷氨酸转运体1(GLT-1)表达,增加中枢神经系统(CNS)谷氨酸再摄取^[99-100]。化疗神经毒性的中枢效应主要与OIPN的中枢神经系统认知功能障碍有关^[101]。

7.2.5 神经元凋亡通路

长期OXA暴露诱导磷酸化蛋白38(p38)和细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)早期活化,促进DRG神经元凋亡,并下调保护性蛋白激酶c-Jun氨基末端激酶/应激活化蛋白激酶(JNK/SapK),增加OXA的体外神经毒性作用^[102-103]。通过视黄酸或神经生长因子(NGF)处理DRG神经元,在体外对OXA诱导的神经病变具有神经保护作用^[104]。环氧合酶2(COX-2)抑制剂塞来昔布(celecoxib)可抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B β (PI3K/Akt2)通路,也可减轻OXA诱导的神经病理性疼痛^[105]。

7.2.6 肠道菌群

最近的研究表明,肠道菌群参与疼痛的调节。OXA诱导不同类型的外周神经病变表明肠道菌群对OIPN的诱导和发病机制至关重要。LPS可以直接介导TRPA1的门控,增加钙离子内流。肠道菌群作为微生物组-肠-脑和神经免疫-内分泌轴之间的连接,形成了一个复杂的网络,可以直接或间接地影响参与OIPN症状的主要成分^[106]。

8 结论

综上所述,OXA是消化系统肿瘤常用的有效化疗药物。神经毒性是最常见的不良反应,并表现出剂量限制和影响生活质量的特点。在当前的医疗实践中,奥沙利铂已成为治疗癌症的重要药物之一,它以其广泛性和有效性而受到医生和患者的青睐。然而,随着使用剂量的增加,奥沙利铂所引发的神经毒性问题也逐渐引起了医学界的关注。具体而言,这种毒性反应的发病机制尚未完全明了,这使得针对OIPN的预防和治疗策略显得缺乏系统性和标准化。

与此同时,中医药作为我国传统医学的瑰宝,具有独特的理论体系和丰富的防治经验。我们应当深入挖掘中医药的潜力,将其应用于现代医学研究之

中,尤其是在预防及缓解奥沙利铂引起的神经性毒性方面。实际上,已有研究表明,中医药对于改善OIPN的症状有着积极的效果,能够有效减轻患者的痛苦并提高生活质量。因此,充分利用中医药资源,开发出更加完善的治疗方案,不仅能够促进中医药现代化的进程,也有望为广大癌症患者带来新的希望。在进行“血痹”的治疗时,我们应当采取多角度、全方位的辨证论治方法。这不仅仅意味着要对现有的治疗方案进行细致的完善和优化,还包括深入探索与之相关的其他理论框架以及具体的治法和方药。中医学作为一门古老而深奥的医学体系,其独特的诊断与治疗方法对于治疗血痹具有不可替代的优势。因此,在运用中医药的过程中,我们应该充分利用这些优势,结合现代医学的发展成果,不断创新和发展新的治疗策略。

此外,为了提升疗效,除了单一的药物治疗之外,还可以尝试将多种治疗手段结合使用。例如,中西医结合治疗可能会取得更好的效果,因为它们各自在特定领域内有着独到的作用和优势。这种综合治疗的模式,不仅能够增强治疗的针对性,还能减轻患者的痛苦,并有助于提高患者的生活质量。通过这样的综合性治疗,可以更全面地照顾到患者的身体状况,从而达到治愈疾病的目的,并且从根本上改善患者的整体健康状态。因此OIPN问题需要强有力的转化方法来实现成功的临床应用。需要设计良好的临床前研究反映临床情况,仔细考虑临床试验设计。◆

参考文献

- [1] 娄彦妮,陈信义,田爱平,等. 中医外治化疗性手足痛的多中心、随机、对照临床研究[J]. 北京中医药,2013,32(4): 261-265.
- [2] 唐云跃. 基于循证实践指南的大肠癌化疗患者癌因性疲乏护理方案的构建[D]. 北京: 北京中医药大学,2021.
- [3] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KEPSKA M, LEPPERT W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Int J Mol Sci,2019,20(6): 1451.
- [4] HAN Y Q, SMITH M T. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN)[J]. Front Pharmacol,2013,4: 156.
- [5] HU L Y, MI W L, WU G C, et al. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms[J]. Curr Neuropharmacol,2019,17(2): 184-196.
- [6] COLVIN L A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? [J]. Pain,2019,160(Suppl 1): S1-S10.
- [7] WOLF S, BARTON D, KOTTSCHADE L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies[J]. Eur J Cancer,2008,44(11): 1507-1515.
- [8] ARGYRIOU A A, POLYCHRONOPOULOS P, ICONOMOU G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage[J]. Cancer Treat Rev,2008,34(4): 368-377.
- [9] TAVARES A, AGRELO A, MACHADO M. Treatment of chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review[J]. J Cancer Ther,2020,11(9): 519-534.
- [10] 余文丽. MAPK/ERK通路调控Nav1.6参与奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛[D]. 郑州: 郑州大学,2021.
- [11] KANG L M, TIAN Y Y, XU S L, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment[J]. J Neurol,2021,268(9): 3269-3282.
- [12] 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]. J Neurophysiol,2001,85(5): 2293-2297.
- [13] SAŁAT K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity[J]. Pharmacol Rep,2020,72(3): 508-527.
- [14] GROTHEY A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity[J]. Semin Oncol,2003,30(Suppl 15): 5-13.
- [15] TAÏB S, DURAND J, DEHAIS V, et al. Vascular dysfunction is at the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy symptoms in mice[J]. Life Sci Alliance,2025,8(2): e202402791.
- [16] YANG Y, ZHAO B, GAO X J, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development[J]. J Exp Clin Cancer Res,2021,40(1): 331.
- [17] 祝保玺,王锐,吴文周,等. 用小剂量奥沙利铂为主的化疗方案治疗胃肠癌的效果探讨[J]. 当代医药论丛,2019,17(7): 153-154.
- [18] EWERTZ M, QVORTRUP C, ECKHOFF L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives[J]. Acta Oncol,2015,54(5): 587-591.
- [19] BREWER J R, MORRISON G, DOLAN M E, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: current status and progress[J]. Gynecol Oncol,2016,140(1): 176-183.
- [20] HAN C H, KILFOYLE D H, HILL A G, et al. Preventing oxaliplatin-induced neurotoxicity: rationale and design of phase Ib randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trials for early clinical evaluation of investigational therapeutics[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2016,12(12): 1479-1490.
- [21] COHEN I J. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation[J]. Med Hypotheses,2007,68(5): 1147-1153.
- [22] MAUNG K, CHU E, ROTHENBERG M. Oxaliplatin combinations as first-line therapy in advanced colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer,2002,2(2): 78-80.
- [23] PACHMAN D R, QIN R, SEISLER D K, et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (alliance)[J]. J Clin Oncol,2015,33(30): 3416-3422.
- [24] BEIJERS A J M, MOLS F, VREUGDENHIL G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration[J]. Support Care Cancer,2014,22(7): 1999-2007.
- [25] SHARMA S, VENKITARAMAN R, VAS P R, et al. Assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the LDIFLARE technique: a novel technique to detect neural small fiber dysfunction[J]. Brain Behav,2015,5(7): e00354.
- [26] VAN HECKE O, KAMERMAN P R, ATTAL N, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations[J]. Pain,2015,156(11): 2337-2353.
- [27] HAANPÄÄ M, ATTAL N, BACKONJA M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment[J]. Pain,2011,152(1): 14-27.
- [28] 曹鹏,李松林,霍介格. 奥沙利铂相关性周围神经病变以血痹论治析[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(4): 430-431.
- [29] 李文宇,卞丽红,魏国利,等. 化疗相关性周围神经病变中医证机述要[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(10): 20-23.
- [30] 曹鹏,霍介格. 从血痹论治化疗相关性周围神经病变[J]. 光明中医,2013,28(1): 12-13,15.
- [31] 蒋梅,陈露,柯晓斌. 血痹学说辨治奥沙利铂药物神经毒性的思路探讨[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9): 2135-2137.
- [32] 袁世华.《金匱要略》讲座 第六篇 血痹虚劳病脉证并治[J]. 吉林中医药,1985,1(1): 45-48.
- [33] 李明珠. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂诱导的神经病理性

- 疼痛的相关机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- [34] 程晶茹. 升阳益胃颗粒防治奥沙利铂引发的周围神经损伤的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [35] PAN L C, QI C H, SHEN X B, et al. Traditional Chinese medicine syndrome analysis on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and clinical efficacy of Bushen Yiqi formula (补肾益气方): A prospective randomized controlled study[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023(6): 1234-1242.
- [36] 黄健华, 杨林松, 王玉婷, 等. 温经通络方内服加外泡对奥沙利铂化疗所致周围神经毒性的防治作用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(2): 32-36.
- [37] 潘传芳, 姚琼, 祝利民, 等. 自拟芪藤通络方内服加红艾汤外用对奥沙利铂导致周围神经毒性的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(6): 140-142.
- [38] 陈姗姗. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂周围神经毒性的系统评价及Meta分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [39] ZHANG Z W, YE J, LIU X Y, et al. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction alleviates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via the gut-peripheral nerve axis[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 114.
- [40] GU Z C, WEI G L, ZHU L J, et al. Preventive efficacy and safety of yiqi-wenjing-Fang granules on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5551568.
- [41] 魏丹峰, 杜锦芳. 补肾化痰解毒方预防及治疗化疗药物所致周围神经毒性的临床疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(15): 163-164.
- [42] 宋婷婷. 参附注射液防治化疗外周神经毒性的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [43] MICHELI L, MAGGINI V, CIAMPI C, et al. *Echinacea purpurea* against neuropathic pain: Alkamides versus polyphenols efficacy[J]. Phytother Res, 2023, 37(5): 1911-1923.
- [44] ABD-ELMAWLA M A, ABDELALIM E, AHMED K A, et al. The neuroprotective effect of pterostilbene on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via its anti-inflammatory, antioxidant and anti-apoptotic effects: comparative study with celecoxib[J]. Life Sci, 2023, 315: 121364.
- [45] CELIK H, KUCUKLER S, OZDEMIR S, et al. Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats[J]. Neurotoxicology, 2020, 80: 29-40.
- [46] YI J M, SHIN S, KIM N S, et al. Neuroprotective effects of an aqueous extract of *Forsythia viridissima* and its major constituents on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. Molecules, 2019, 24(6): 1177.
- [47] BEKIARI C, TEKOS F, SKAPERDA Z, et al. Antioxidant and neuroprotective effect of a grape pomace extract on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats: biochemical, behavioral and histopathological evaluation[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(6): 1062.
- [48] STAGOS D, AMOUTZIAS G D, MATAKOS A, et al. Chemoprevention of liver cancer by plant polyphenols[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(6): 2155-2170.
- [49] HE S, YAN X J. From resveratrol to its derivatives: new sources of natural antioxidant[J]. Curr Med Chem, 2013, 20(8): 1005-1017.
- [50] JUGAIT S, ARETI A, NELLAIAPPAN K, et al. Neuroprotective effect of baicalein against oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: impact on oxidative stress, neuro-inflammation and WNT/ β -catenin signaling[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(7): 4334-4350.
- [51] NURROCHMAD A, FAJRIN F, NUGROHO A, et al. The improvement of pain behavior and sciatic nerves morphology in mice model of painful diabetic neuropathy upon administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.) extract and its pungent compound, 6-shogaol[J]. J Nat Sc Biol Med, 2019, 10(2): 149.
- [52] BORGONETTI V, GOVERNA P, BIAGI M, et al. *Zingiber officinale* Roscoe rhizome extract alleviates neuropathic pain by inhibiting neuroinflammation in mice[J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153307.
- [53] LEE J H, MIN D, LEE D H, et al. *Zingiber officinale* roscoe rhizomes attenuate oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice[J]. Molecules, 2021, 26(3): 548.
- [54] FANG Y, YE J, ZHAO B, et al. Formononetin ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via the KEAP1-NRF2-GSTP1 axis[J]. Redox Biol, 2020, 36: 101677.
- [55] LEE J H, CHOI J H, KIM J, et al. Syringaresinol alleviates oxaliplatin-induced neuropathic pain symptoms by inhibiting the inflammatory responses of spinal microglia[J]. Molecules, 2022, 27(23): 8138.
- [56] XU J Y, LU L Q, JIANG S Q, et al. Paeoniflorin ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via inhibiting neuroinflammation through influence on gut microbiota[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 971: 176516.
- [57] MAN S L, XIE L, LIU X S, et al. Diosgenin relieves oxaliplatin-induced pain by affecting TLR4/NF- κ B inflammatory signaling and the gut microbiota[J]. Food Funct, 2023, 14(1): 516-524.
- [58] AGNES J P, DOS SANTOS B, DAS NEVES R N, et al. β -caryophyllene inhibits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice: role of cannabinoid type 2 receptors, oxidative stress and neuroinflammation[J]. Antioxidants, 2023, 12(10): 1893.
- [59] ARETI A, KOMIRISHETTY P, KALVALA A K, et al. Rosmarinic acid mitigates mitochondrial dysfunction and spinal glial activation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(9): 7463-7475.
- [60] 王雪儿, 王永胜. “精准医疗”时代从乳腺癌分子分型探讨抗体-药物偶联物的临床价值及最新研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1073-1082.
- [61] LU Y T, ZHANG P, ZHANG Q Y, et al. Duloxetine attenuates paclitaxel-induced peripheral nerve injury by inhibiting p53-related pathways[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020, 373(3): 453-462.
- [62] LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28): 3325-3348.
- [63] JORDAN B, MARGULIES A, CARDOSO F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2020, 31(10): 1306-1319.
- [64] WAGNER M A, SMITH E M L, AYYASH N, et al. Effectiveness of duloxetine on oxaliplatin-induced allodynia and hyperalgesia in rats[J]. Biol Res Nurs, 2024, 26(2): 248-256.
- [65] ROKHSAREH S, HAGHIGHI S, TAVAKOLI-ARDAKANI M. Evaluating the effects of duloxetine on prophylaxis of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial[J]. J Oncol Pharm Pract, 2023, 29(1): 60-65.
- [66] ZHOU L K, LIU R, HUANG D Z, et al. Monosialotetrahexosylganglioside in the treatment of chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: TJMUCH-GI-001, a randomised controlled trial[J]. EclinicalMedicine, 2021, 41: 101157.
- [67] ALBERTI P, CANTA A, CHIORAZZI A, et al. Topiramate prevents oxaliplatin-related axonal hyperexcitability and oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity[J]. Neuropharmacology, 2020, 164: 107905.
- [68] NAGASHIMA M, OOSHIRO M, MORIYAMA A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(6): 1579-1584.
- [69] MICOV A M, TOMIĆ M A, TODOROVIĆ M B, et al. Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated

- depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 103: 109975.
- [70] ARETI A, KOMIRISHETTY P, KUMAR A. Carvedilol prevents functional deficits in peripheral nerve mitochondria of rats with oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 322: 97-103.
- [71] SITTL R, LAMPERT A, HUTH T, et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype $Na(V)_{1.6}$ -resurgent and persistent current[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (17): 6704-6709.
- [72] AVAN A, POSTMA T J, CERESA C, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future[J]. *Oncologist*, 2015, 20(4): 411-432.
- [73] MOHAMMADI B, GROBKREUTZ J. Oxaliplatin neuropathy: is the hyperexcitability purely functional? [J]. *Klin Neurophysiol*, 2005, 36(3): 109.
- [74] LAINEZ S, TSANTOULAS C, BIEL M, et al. HCN3 ion channels: roles in sensory neuronal excitability and pain[J]. *J Physiol*, 2019, 597(17): 4661-4675.
- [75] KAGIAVA A, TSINGOTJIDOU A, EMMANOULIDES C, et al. The effects of oxaliplatin, an anticancer drug, on potassium channels of the peripheral myelinated nerve fibres of the adult rat[J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(6): 1100-1106.
- [76] YAMAMOTO K, TSUBOI M, KAMBE T, et al. Oxaliplatin administration increases expression of the voltage-dependent calcium channel $\alpha 2\delta -1$ subunit in the rat spinal cord[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 130(2): 117-122.
- [77] FURGAŁA A, FIJAŁKOWSKI Ł, NOWACZYK A, et al. Time-shifted co-administration of sub-analgesic doses of ambroxol and pregabalin attenuates oxaliplatin-induced cold allodynia in mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 930-940.
- [78] SCHMITT L I, LEO M, KLEINSCHNITZ C, et al. Oxaliplatin modulates the characteristics of voltage-gated calcium channels and action potentials in small dorsal root ganglion neurons of rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(12): 8842-8855.
- [79] ANAND U, OTTO W R, ANAND P. Sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons[J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 82.
- [80] YANG Y, LUO L, CAI X T, et al. Nrf2 inhibits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via protection of mitochondrial function[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 13-24.
- [81] GAUCHAN P, ANDOH T, KATO A, et al. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 458(2): 93-95.
- [82] NAKAGAWA T, KANEKO S. Roles of transient receptor potential ankyrin 1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(7): 947-953.
- [83] CAVALETTI G, CERESA C, NICOLINI G, et al. Neuronal drug transporters in platinum drugs-induced peripheral neurotoxicity[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1): 483-486.
- [84] SPROWL J A, CIARIMBOLI G, LANCASTER C S, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity is dependent on the organic cation transporter OCT2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(27): 11199-11204.
- [85] MCWHINNEY S R, GOLDBERG R M, MCLEOD H L. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1): 10-16.
- [86] STAFF N P, CAVALETTI G, ISLAM B, et al. Platinum-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(Suppl 2): S26-S39.
- [87] HU S Y, HUANG K M, ADAMS E J, et al. Recent developments of novel pharmacologic therapeutics for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21): 6295-6301.
- [88] PODRATZ J L, KNIGHT A M, TA L E, et al. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(3): 661-668.
- [89] STRECKMANN F, BALKE M, LEHMANN HC, et al. The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies-STOP [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 62.
- [90] CHUKYO A, CHIBA T, KAMBE T, et al. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity[J]. *Neuropeptides*, 2018, 67: 95-101.
- [91] ZHENG H E, XIAO W H, BENNETT G J. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy[J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2): 154-161.
- [92] 黄雪麟. 金属硫蛋白-2在奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛中的作用与机制[D]. 广州: 华南理工大学, 2021.
- [93] BRANDOLINI L, CASTELLI V, ARAMINI A, et al. DF2726A, a new IL-8 signalling inhibitor, is able to counteract chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11729.
- [94] ILLIAS A M, GIST A C, ZHANG H J, et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity[J]. *Pain*, 2018, 159(7): 1308-1316.
- [95] STOJANOVSKA V, MCQUADE R M, FRASER S, et al. Oxaliplatin-induced changes in microbiota, TLR4⁺ cells and enhanced HMGB1 expression in the murine colon[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198359.
- [96] MAKKER P G S, DUFFY S S, LEES J G, et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170814.
- [97] POTENZIERI A, RIVA B, GENAZZANI A A. Unexpected Ca^{2+} -mobilization of oxaliplatin via H1 histamine receptors[J]. *Cell Calcium*, 2020, 86: 102128.
- [98] SAŁAT K, KOŁACZKOWSKI M, FURGAŁA A, et al. Antinociceptive, antiallodynic and antihyperalgesic effects of the 5-HT_{1A} receptor selective agonist, NLX-112 in mouse models of pain[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 125: 181-188.
- [99] NIEDZIELSKA-ANDRES E, MIZERA J, SADAKIERSKA-CHUDY A, et al. Changes in the glutamate biomarker expression in rats vulnerable or resistant to the rewarding effects of cocaine and their reversal by ceftriaxone[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 370: 111945.
- [100] SAŁAT K, FURGAŁA A, SAŁAT R. Interventional and preventive effects of aripiprazole and ceftriaxone used alone or in combination on oxaliplatin-induced tactile and cold allodynia in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 882-890.
- [101] CERULLA TORRENTE N, NAVARRO PASTOR J B, DE LA OSA CHAPARRO N. Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy[J]. *J Cancer Surviv*, 2020, 14(4): 464-482.
- [102] RUTKOVE S B. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology[J]. *Muscle Nerve*, 2001, 24(7): 867-882.
- [103] TA L E, ESPESET L, PODRATZ J, et al. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding[J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27(6): 992-1002.
- [104] SCUTERI A, GALIMBERTI A, RAVASI M, et al. NGF protects dorsal root ganglion neurons from oxaliplatin by modulating JNK/Sapk and ERK1/2 [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 486(3): 141-145.
- [105] JIANG S P, ZHANG Z D, KANG L M, et al. Celecoxib reverts oxaliplatin-induced neuropathic pain through inhibiting PI3K/Akt pathway in the mouse dorsal root ganglion[J]. *Exp Neurol*, 2016, 275(Pt 1): 11-16.
- [106] ZHONG S S, ZHOU Z K, LIANG Y F, et al. Targeting strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: does gut microbiota play a role? [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2019, 45(4): 369-393.