

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.11.017

· 临床研究 ·

中药治疗化疗所致周围神经病变的效果

李元青, 孙红, 薛冬, 李占东, 许轶琛, 王薇, 李萍萍

[摘要] **目的** 观察中药减轻化疗所致周围神经病变及提高患者生活质量的疗效。**方法** 2013 年 4 月至 2014 年 12 月, 56 例患者盲法随机均分为对照组和干预组, 干预组采用黄芪桂枝五物汤合身痛逐瘀汤加减颗粒剂, 对照组采用安慰颗粒剂, 共治疗 1 个月。治疗前、治疗后 4 周、治疗后 8 周、治疗后 12 周, 采用数字分级量表(NRS)评定其主要症状严重程度, 采用美国国立癌症研究所常见不良反应事件术语评价标准(NCI-CTCAE) 4.0 版评估周围神经毒性分级, 采用欧洲癌症研究与治疗组织生活质量量表(EORTC QLQ-C30)评估生活质量。**结果** 治疗后 8 周和 12 周, 干预组 NRS 评分较对照组明显改善($F>9.518, P<0.01$), NCI-CTCAE 分级提高($Z>3.887, P<0.05$); 治疗后 12 周, EORTC QLQ-C30 疲乏评分明显下降($t=-2.971, P<0.01$)。**结论** 中药能改善化疗所致周围神经病变的症状, 降低神经毒性分级, 对生活质量的改善可能有些帮助。

[关键词] 周围神经病变; 化学疗法; 中药; 黄芪桂枝五物汤; 身痛逐瘀汤

Effects of Chinese Medicine on Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial

LI Yuan-qing, SUN Hong, XUE Dong, LI Zhan-dong, XU Yi-chen, WANG Wei, LI Ping-ping

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Integration of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine & Geriatric Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Correspondence to LI Ping-ping. E-mail: lppma123@sina.com

Abstract: Objective To investigate the efficacy of a Chinese Medicine formula on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Methods** From April, 2013 to December, 2014, 56 patients were randomized blindly to receive granules of Chinese Medicine of modified Huangqi-Guizhi Wuwu and Shentong-Zhuyu (treatment group, $n=28$) or placebo (control group, $n=28$), for a month. They were assessed with Number Rating Scale (NRS) of symptoms of CIPN, National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0, and European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-30 (EORTC QLQ-C30) before, and four weeks, eight weeks and twelve weeks after treatment. **Results** The score of NRS ($F>9.518, P<0.01$) and grade of NCI-CTCAE ($Z>3.887, P<0.05$) improved in the treatment group compared with those in the control group eight weeks and twelve weeks after treatment. The scores of EORTC QLQ-C30 also improved twelve weeks after treatment, but only significantly in the symptom of fatigue ($t=-2.971, P<0.01$). **Conclusion** The Chinese Medicine can release the symptoms of CIPN, decrease the grade of neurotoxicity, and may improve the quality of life somewhat.

Key words: peripheral neuropathy; chemotherapy; Chinese Medicine; Huangqi-Guizhi-Wuwu Decoction; Shentong-Zhuyu Decoction

[中图分类号] R730.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2017)11-1321-05

[本文著录格式] 李元青, 孙红, 薛冬, 等. 中药治疗化疗所致周围神经病变的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(11): 1321-1325.

CITED AS: Li YQ, Sun H, Xue D, et al. Effects of Chinese Medicine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2017, 23(11): 1321-1325.

基金项目: 北京市中医药科技项目(No.JJ2012-27)。

作者单位: 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京市 100142。作者简介: 李元青(1975-), 女, 汉族, 青海西宁市人, 博士, 主治医师, 主要研究方向: 老年肿瘤及肿瘤治疗相关不良反应的中西医结合治疗。通讯作者: 李萍萍(1951-), 女, 汉族, 硕士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向: 恶性肿瘤中西医结合治疗及肿瘤症状控制。E-mail: lppma123@sina.com。

化疗所致外周神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是化疗药物引起的最常见、具有潜在致残性的不良反应之一,常见于紫杉类、长春碱类、铂类及蛋白酶体抑制剂硼替佐米、沙利度胺等药物,发病率取决于化疗药物的类型、剂量及治疗时间^[1]。临床表现为肢体末端感觉减退、感觉异常或神经病理性疼痛,少数伴外周运动神经功能受损也可见肢体远端无力,症状可能发生在化疗过程中,也可在停止化疗后数月加重^[2]。

CIPN 的发生可能导致化疗减量、延迟甚至中止,而症状可能会持续很长时间^[3]。这些症状与肿瘤患者发生疲劳不适、心理困扰及日常生活能力和生活满意度密切相关,故会严重影响肿瘤患者的生活质量^[4-6]。目前对 CIPN 没有标准的预防和治疗方案,虽然一些作用于中枢神经系统的药物,如三环类抗抑郁药阿米替林、文拉法辛、度洛西汀、奥卡西平,及抗惊厥药加巴喷丁等,对改善疼痛等症状可能有一些治疗效果,但这些药物常有疲劳、困倦、口干、眩晕、恶心、便秘等不良反应,而且在大多样本随机对照临床研究中结果无法复制,没有足够证据证实这些药物对 CIPN 的疗效^[7-8]。钙镁合剂、谷胱甘肽、神经妥乐平等防治 CIPN 的疗效和安全性也有待进一步证实^[9-10]。已有研究显示,维生素类不能有效预防 CIPN 的发生,但可减轻感觉神经毒性症状^[11-12]。

中药治疗已证实能够改善糖尿病相关神经病变患者的症状,其多靶点切入的特点在理论上可弥补西医治疗上的困境,也有不少的研究显示在 CIPN 的防治中有一定疗效。本研究评价加味黄芪桂枝五物汤颗粒剂对 CIPN 的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究方案通过伦理审查后,收集 2013 年 4 月至 2014 年 12 月在北京肿瘤医院门诊和住院的恶性肿瘤患者,化疗后出现与之相关的周围神经病变临床症状,符合纳入标准的 CIPN 患者为研究对象。

目前 CIPN 尚无明确诊断标准,依据美国国立癌症研究所常见不良反应评价标准(National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Event, NCI-CTCAE) 4.0 版,出现与化疗相关的手足麻木、刺痛、烧灼感、感觉过敏,或四肢无力等感觉和运动功能异常,排除其他导致周围神经病变的疾病或干扰因素,即可确定 CIPN 诊断。

纳入标准:①病理学证据证实为恶性肿瘤并经化疗后出现周围神经病变;②年龄 18~75 岁,语言表达及认知能力正常;③周围神经病变相关症状数字分级量表(Numerical Rating Scale, NRS)评分 ≥ 4 分;④重要脏器功能正常,东部肿瘤协作组体能状况评分体力状况(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)评分 0~2 分;⑤预计生存期 ≥ 3 个月;⑥自愿签署知情同意书。

排除标准:①原有神经系统疾病;②正在接受其他可能引起神经系统症状的药物治疗;③有脑转移或脊髓压迫所致肢体症状;④有其他病因导致的周围神经病变,如代谢性疾病、长期酗酒等;⑤认知能力丧失或精神异常的精神病患者;⑥接受任何可疑有效的药物,如三环类抗抑郁药或抗惊厥药治疗。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算

根据两样本均数比较所需样本量的估计公式,参照文献及预实验结果,取抽样误差 $\delta=0.9$,标准差 $\sigma=0.7$,I 类错误显著性水平 $\alpha=0.05$,II 类错误显著性水平 $\beta=0.10$,并允许 10%的脱落率,代入公式

$$n = 2 \frac{(u_{\alpha} + u_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

计算所得最小样本量为 56~60 例。

1.2.2 试验分组

符合纳入标准的病例按化疗方案及疗程随机分为干预组和对照组,其中,引起 CIPN 的化疗药物包括长春碱类、紫杉类和铂类。入组编号表的保留、中药及安慰剂的发放由不参与临床试验的第三方完成,研究者和受试者均不知晓入组情况。

充分告知患者本研究的可能受益及不良反应,患者签署知情同意书。

1.2.3 试验方法

试验药物均制备颗粒剂型。干预组予加味黄芪桂枝五物汤颗粒剂,由黄芪桂枝五物汤合身痛逐瘀汤加减而成(黄芪、桂枝、白芍、生姜、红花等);对照组按中药颗粒的性味以苦味剂及糊精成分配制,制成颗粒剂。两组颗粒剂外包装相同,每个包装含药物 10 g。所有颗粒剂均委托北京康仁堂药业有限公司制备。每次 10 g,每天 2 次,共 1 个月,随访 2 个月。

分别在治疗前、治疗后 4 周、治疗后 8 周、治疗后 12 周,在就诊时或通过电话进行访视。每次访视时进行相关检查、采集病例资料、填写量表。记录每次随访情况,脱落病例剔除,失访及退出研究的病例进

行意向性分析。

1.3 观察指标

1.3.1 神经毒性分级

采用 NCI-CTCAE 4.0 版关于 CIPN 一般毒性评定标准量表, 将周围神经障碍分为 5 级。

1.3.2 NRS

采用数字 0~10 评估症状严重程度, 其中 0 代表没有症状, 10 代表可以想象最严重症状。

1.3.3 欧洲癌症研究与治疗组织生活质量量表 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-30, EORTC QLQ-C30)

该量表由患者自评。共 30 个项目, 包括 5 个功能量表领域, 3 个症状量表和 6 个症状单项领域, 以及 1 个总体健康状况领域, 分析时每个领域作为一个独立变量。为了使得各领域评分能互相比, 采用极差化方法将粗分转化为 0~100 的标准化得分。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件建立数据库及统计分析。计量资料采用独立样本 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 重复测量设计采用方差分析, 等级资料采用秩和检验。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例特征

共入组 56 例, 28 例入干预组, 28 例对照组。两组一般资料无显著性差异($P>0.05$)。见表 1。所有病例完成试验, 无脱落和失访。

2.2 NRS

入组患者 CIPN 相关症状以麻木最常见(56/56), 其次为疼痛(13/56)和/或针刺感(13/56), 部分患者伴远端肢体无力(12/56)和肢末冰凉感(9/56)。以肢体麻木症状为基础进行 NRS 评估。

Box 协方差矩阵齐性检验 $P=0.082$, 符合重复测量方差分析条件。分析显示, 时间效应显著($F=46.271, P<0.001$), 时间与干预之间存在交互效应($F=25.695, P<0.001$)。进一步行主效应单变量方差分析, 治疗前和治疗后 4 周, 两组 NRS 评分无显著性差异($P>0.05$); 治疗后 8 周和 12 周, 两组间有非常显著性差异($P<0.01$)。见表 2。

2.3 NCI-CTCAE

治疗前和治疗后 4 周, 两组间的 NCI-CTCAE 分级无显著性差异($P>0.05$); 治疗后 8 周和 12 周, 两组间有显著性差异($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般资料比较(n)

特征	对照组 (n=28)	干预组 (n=28)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)	57.71±9.31	58.89±8.75	0.469	0.669
性别			0.072	0.789
男	14	15		
女	14	13		
ECOG PS			0.132	0.716
0~1	24	23		
2	4	5		
肿瘤类型			1.054	0.902
恶性淋巴瘤	5	3		
肺癌	2	2		
消化道肿瘤	12	14		
乳腺癌	7	8		
宫颈/卵巢癌	2	1		
TNM 分期			0.132	0.716
1~3 期	24	23		
4 期	4	5		
化疗方案			0.587	0.746
紫衫类	14	15		
铂类	9	10		
长春碱类	5	3		
目前化疗			0.132	0.716
是	4	5		
否	24	23		
阿片类			0.352	0.553
是	1	2		
否	27	26		

表 2 两组治疗前后 NRS 评分比较

时间	对照组(n=28)	干预组(n=28)	<i>F</i>	<i>P</i>
治疗前	5.61±1.34	6.07±1.46	1.530	0.222
治疗后 4 周	5.25±1.21	5.00±1.28	0.568	0.454
治疗后 8 周	5.29±1.18	4.29±1.24	9.518	0.003
治疗后 12 周	5.25±1.04	3.75±1.08	28.116	<0.001

注: *P* 值为干预主效应比较结果

表 3 两组治疗前后 NCI-CTCAE 分级比较(n)

时间	对照组			干预组			<i>Z</i>	<i>P</i>
	I	II	III	I	II	III		
治疗前	3	20	5	1	16	11	3.628	0.057
治疗后 4 周	4	16	8	3	19	6	0.071	0.790
治疗后 8 周	4	18	6	12	13	3	5.141	0.023
治疗后 12 周	6	18	4	12	15	1	3.887	0.049

2.4 EORTC QLQ-C30

治疗 12 周后, 除角色功能外, 干预组各项功能评

分均有高于对照组的趋势，但无显著性差异($P>0.05$)。干预组各症状评分均有低于对照组的趋势，但只有疲乏有非常显著性差异($P<0.01$)。总健康状况评分两组间无显著性差异($P>0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后 12 周两组 EORTC QLQ-C30 评分比较

项目	对照组(n=28)	干预组(n=28)	t	P
功能状态				
躯体功能	72.4±18.7	79.3±17.8	1.372	0.181
角色功能	73.2±30.2	70.8±28.9	-0.335	0.740
情感功能	73.8±21.5	79.8±19.0	1.325	0.196
认知功能	79.8±18.9	82.7±16.7	0.623	0.538
社会功能	65.5±32.7	70.8±23.8	0.707	0.485
症状				
疲乏	44.8±29.4	24.2±18.2	-2.971	0.006
恶心/呕吐	11.3±22.2	3.6±9.4	-1.691	0.102
疼痛	19.1±27.8	17.3±18.4	-0.300	0.767
呼吸困难	21.4±22.6	15.5±19.2	-1.000	0.326
失眠	31.1±31.3	17.9±23.1	1.694	0.102
食欲不振	19.1±24.7	16.7±23.1	-0.441	0.663
便秘	26.2±27.8	13.1±18.9	-2.017	0.054
腹泻	11.9±16.2	10.7±15.9	0.270	0.789
经济困难	18.2±28.2	18.0±30.5	0.230	0.713
总健康状况	59.8±19.6	62.2±12.5	0.567	0.575

2.5 不良反应

本研究所有病例未出现任何不良反应。

3 讨论

由于多种机制参与 CIPN 的发生，防治 CIPN 的多项临床研究多未取得理想结果^[13]。中药治疗是临床常用治疗手段，对周围神经损伤有一定疗效，这可能与其神经保护和神经再生等多种途径发挥作用有关^[14]。

根据 CIPN 的临床特点，本病的基本病机为化疗药毒侵袭，经络气血不通，伤及人体阳气，痰凝血瘀，气血不能达于四末，宗筋失养。早期四肢麻木、感觉异常、感觉减退，甚则疼痛，可归于痹症、不仁；后期肢体运动障碍及肌肉萎缩，属于痿症。以通阳行痹、活血通络、补益气血、化痰祛湿为治则。目前治疗本病的主要中医治法包括益气、温阳、活血、通络中药和针刺治疗等，临床多选用当归四逆汤、黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤等加减。国内外对针灸治疗的系统研究显示^[15]，针灸治疗对 CIPN 的症状有改善作用。

目前中药治疗 CIPN 的研究包括单味中药、中药提取物以及中药复方。一些单味中药，如菖蒲根茎、

鼠尾草提取物，可以减轻 CIPN 的某些症状^[16-17]。许多中药复方治疗多采用外治法，但系统研究数据少，采用的评价方法不够科学^[18-19]。

补阳还五汤口服并联合弥可保加中药熏蒸，对防治奥沙利铂的外周神经毒性有一定疗效^[20-21]；该方联合针刺治疗也可以改善症状^[22]。动物实验和临床研究显示^[23-25]，牛车地黄丸能防治奥沙利铂或紫杉醇引起的周围神经病变，并且对化疗的反应率没有不良影响。非对照研究显示，桂枝加术附汤颗粒剂用于转移性结直肠癌患者 CIPN 有效率 45.5%^[26]。当归四逆汤、温经汤也显示了一定疗效^[27-28]。

本科以“中医肿瘤症状控制”学术思想为指导，总结临床经验，以黄芪桂枝五物汤和身痛逐瘀汤为基础加味治疗 CIPN。黄芪桂枝五物汤始载于张仲景《金匮要略》^[29]，主治“阴阳俱微，寸口关上微，尺中小紧，外症身体不仁”之血痹症。其主症“不仁”与 CIPN 主要症状麻木相合。目前已有一些临床研究以该方加减或联合针灸防治 CIPN，能在一定程度上降低化疗药的神经毒性反应^[30-31]。身痛逐瘀汤出自王清任《医林改错》^[32]，能活血祛瘀、理气行滞、通络止痛。研究表明，该方能改善神经病理性疼痛^[33]，可减轻 CIPN 所致疼痛及针刺感。

本研究显示，大多数 CIPN 患者的症状表现为麻木及感觉异常，其他症状包括疼痛、针刺感、四肢远端发冷及乏力等。加味黄芪桂枝五物汤治疗后 8 周以上，能改善患者的主要症状及神经毒性，并有可能提高患者生活质量。

本组患者干预后疲劳症状明显改善，其他症状虽也有所改善，但与对照组无显著性差异。这可能是由于样本量不足、纳入了不同类型癌症患者、不同化疗药物导致 CIPN 机理可能存在差异、EORTC QLQ-C30 对于评估 CIPN 患者的生活质量可能不够敏感，如改用其他辅助量表，如 EORTC QLQ-CIPN20 可能更有特异性。

总之，研究表明，中药加味黄芪桂枝五物汤可以改善 CIPN 患者的临床症状，尤其是感觉症状，在停药后仍能维持较长时间，且呈持续改善趋势。目前研究结果尚不能证实中药治疗能够改善 CIPN 患者的生活质量，但对某些症状有明显的改善作用。此外，中药治疗安全，没有发现任何不良反应。

进一步研究需要扩大样本量，严格选择单病种及化疗药物，并选择更有特异性的量表来验证。

[参考文献]

- [1] Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(1): 176-183.
- [2] Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, et al. Chemotherapy induced neuropathy [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(2): 180-190.
- [3] Dawn LH, Joseph MU, Katherine DC, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2627-2633.
- [4] Driessen CM, Vingerhoets AJ, Mols F, et al. Assessing the impact of chemotherapy induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients: the introduction of a new measure [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(4): 877-881.
- [5] Sarah K, Anja W, Kathrin F, et al. Balance impairments and neuromuscular changes in breast cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1481-1490.
- [6] Floortje M, Tonneke B, Gerard V, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(8): 2261-2269.
- [7] Smith EM, Pang H, Cirincione C, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. 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.
- [8] Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 866-871.
- [9] Chu SH, Lee YJ, Lee ES, et al. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(2): 513-524.
- [10] 高亚丽,陈志军,韩英民,等. 神经妥乐平治疗含紫杉醇方案化疗所致周围神经损伤的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(9): 156-157.
- [11] Schloss JM, Colosimo M, Airey C, et al. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(1): 195-204.
- [12] Pace A, Giannarelli D, Galie E, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Neurology*, 2010, 74(9): 762-766.
- [13] 解丽,王静莹,张清媛. 化疗药物所致周围神经病变防治研究的现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(14): 1123-1126.
- [14] 许炜茹,花宝金. 化疗药物所致周围神经病变的中西医治疗进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(11): 1049-1052.
- [15] Han XY, Wang LJ, Shi HF, et al. Acupuncture combined with methyl cobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 40-46.
- [16] Muthuraman A, Singh N. Attenuating effect of hydroalcoholic extract of *Acorus calamus* in vincristine-induced painful neuropathy in rats [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(3-4): 480-487.
- [17] Abad ANA, Nouri MHK, Tavakkoli F, et al. Effect of *Salvia officinalis* hydroalcoholic extract on vincristine-induced neuropathy in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(5): 354-358.
- [18] 张虹,徐悦涛,张瑛. 中药外洗治疗化疗所致周围神经毒性 250 例疗效观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(4): 531-533.
- [19] 姜靖雯,陈学武,蔡红兵,等. 四藤一仙汤熏洗预防奥沙利铂所致周围神经毒性的临床观察[J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(5): 420-423.
- [20] Sun YY, Jia YJ, Huang MN, et al. Buyang Huanwu decoction in prevention of peripheral neuropathy after chemotherapy: a clinical observation [J]. *Guangming J Chin Med*, 2008, 23(7): 958-959.
- [21] 李凤姣,王珊. 补阳还五汤和弥可保联合中药熏蒸防治化疗后周围神经病变的临床观察及护理[J]. *湖南中医药大学学报*, 2013, 33(2): 41-42.
- [22] 王刚,李彩霞,陈侠. 针刺结合补阳还五汤加味治疗化疗后周围神经损害 32 例[J]. *湖南中医杂志*, 2011, 27(2): 55-56.
- [23] Nishioka M, Shimada M, Kurita N, et al. The Kampo medicine, Goshajinkigan, prevents neuropathy in patients treated by FOLFOX regimen [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(4): 322-327.
- [24] Kono T, Mamiya N, Chisato N, et al. Efficacy of Goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 418481.
- [25] Kaku H, Kumagai S, Onoue H, et al. Objective evaluation of the alleviating effects of Goshajinkigan on peripheral neuropathy induced by paclitaxel/carboplatin therapy: a multicentre collaborative study [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(1): 60-65.
- [26] Yamada T, Kan H, Matsumoto S, et al. Reduction in oxaliplatin-related neurotoxicity by the administration of *Keishikajutsuto* (TJ-18) and powdered processed aconite root [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2012, 39(11): 1687-1691.
- [27] 周俭,陈鹰娜. 温经汤加减防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(6): 618-619.
- [28] 盛军章,李庆亮,任志兵. 当归四逆汤、补阳还五汤、黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂所致周围神经病变的临床对比研究[J]. *中医临床研究*, 2015, 7(3): 18-20.
- [29] 张仲景. *金匮要略*[M]. 北京:中医古籍出版社,1997: 15.
- [30] 吴婷婷,金燕,钟慧. 黄芪桂枝五物汤联合逆针灸对恶性肿瘤患者化疗后周围神经毒性和免疫功能的影响[J]. *山东医药*, 2015, 55(33): 1-4.
- [31] 穆大成. 黄芪桂枝五物汤加减预防化疗后周围神经毒性临床疗效分析[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(23): 142-143.
- [32] 王清任. *医林改错*[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2011: 1-50.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-08-14)