

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220401.1911.007.html\(2022-04-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220401.1911.007.html(2022-04-02))

## 经络拍打联合中药熏洗对奥沙利铂致周围神经毒性的远期防治效果评价\*

温晓雪,李曼,项丽萍,许佳兰,沈霞,俞新燕<sup>△</sup>

[中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)/中国科学院基础医学与肿瘤研究所化疗科,杭州 310022]

**[摘要]** **目的** 探讨经络拍打联合中药熏洗对奥沙利铂诱导的周围神经毒性的远期防治效果。**方法** 采用前瞻性完全随机对照-单盲的实验设计,纳入 2018 年 1 月至 2020 年 6 月该院收治的行首程奥沙利铂化疗患者 208 例,随机分为对照组和试验组。对照组化疗期实施常规干预,试验组增加经络拍打和中药熏洗的传统疗法。比较两组患者治疗后 1~6 个月神经毒性严重程度和生活质量的差别。**结果** 在治疗后 1~6 个月,完成整个研究的患者有 200 例,有效率为 96.15%;试验组(100 例)与对照组(100 例)患者每个随访时间点的神经毒性严重程度和生活质量比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );试验组患者生活质量恢复时间(化疗结束第 3 个月)早于对照组(化疗结束第 3、5 个月)。**结论** 经络拍打联合中药熏洗对奥沙利铂诱导的周围神经毒性具有一定的防治效果,感知觉异常可于化疗结束的 3 个月内恢复,减轻了对患者生活质量的影响。

**[关键词]** 奥沙利铂;周围神经毒性;经络拍打;中药熏洗

**[中图分类号]** R248 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2812-05

## Evaluation of long-term prevention and treatment effect by meridian flapping combined with herbal fumigation in patients with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity\*

WEN Xiaoxue, LI Man, XIANG Liping, XU Jialan, SHEN Xia, YU Xinyan<sup>△</sup>

[Affiliated Tumor Hospital of University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Provincial Tumor Hospital)/Department of Chemotherapy, Institute of Basic Medicine and Tumor, Chinese Academy of Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310022, China]

**[Abstract]** **Objective** To explore the long-term prevention and treatment effects by meridian flapping combined with herbal fumigation in the patients with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity. **Methods** The prospective, complete randomized controlled, single-blind trial design was adopted. A total of 208 cases of first course of oxaliplatin chemotherapy in Zhejiang Provincial Tumor Hospital from January 2018 to June 2020 were included and randomly divided into the control group and experimental group. The control group implemented the conventional intervention during chemotherapeutic period, while the experimental group was added with the meridian flapping and herbal fumigation. The differences in the neurotoxicity severity degrees and quality-of-life after 6-month treatment were compared between the two groups. **Results** Two hundreds cases completed the whole study in 1—6 months after treatment, the effective rate was 96.15%. There were statistically significant differences in the neurotoxicity severity degree and quality-of-life at each follow-up time points between the experimental group (100 cases) and control group (100 cases,  $P<0.05$ ). The recovery time of quality-of-life in the experimental group was earlier than that in the control group (3 months, 5 months after chemotherapy end). **Conclusion** The meridian flapping combined with herbal fumigation has a certain effect of prevention and treatment for the patients with oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity. The abnormality of feeling and perception could be recovered in 3 months after chemotherapy end, which alleviates its influence on the living quality.

**[Key words]** oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; meridian tapping; herbal fumigation

\* 基金项目:浙江省医药卫生科技项目-科研基金项目(2017KY246)。 作者简介:温晓雪(1993—),护师,硕士,主要从事肿瘤护理的研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yuxinyansafe@163.com。

奥沙利铂作为第 3 代铂类在胃肠道肿瘤的化疗方案中使用广泛,治疗时间一般为 2~3 个月<sup>[1]</sup>;尽管疗效显著,但最令人困扰的不良反应为周围神经毒性,发生率最高达 90.5%,患者触觉、书写、行走等日常行为能力均会被限制,还会使其精神低迷,情绪不佳,睡眠和饮食不良,最终降低治疗依从性<sup>[2-4]</sup>。中医作为我国传统的、独特的、优势的卫生资源,其适宜技术具有“简、便、效、廉”等特点,在经济、社会发展中发挥着日益重要的作用<sup>[5]</sup>。现有研究多集中于患者化疗期奥沙利铂诱导的周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity, OIPN)的发生情况、影响因素、干预措施等<sup>[6-7]</sup>,鲜有观察整个周期治疗结束后 OIPN 对患者的长远影响。本研究采用前瞻性随机对照实验的设计,用经络拍打联合中药熏洗对奥沙利铂化疗期患者进行预防干预,延长观察期至治疗后 6 个月,探讨了 OIPN 长远的变化情况和对患者生活质量的影响,旨在为临床 OIPN 的管理提供借鉴和参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用方便抽样方法选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月本院收治的 208 例行奥沙利铂化疗患者作为研究对象。研究为前瞻性完全随机对照-单盲的试验设计,依完全随机数字表分为试验组和对照组。纳入标准:(1)经病理学确诊为肿瘤患者;(2)首次行化疗,且方案中含奥沙利铂者;(3)治疗前周围神经感知觉、温度觉等均正常;(4)对本研究知情并同意参与。排除标准:(1)研究未结束前接受其他引起神经毒性的抗肿瘤治疗;(2)合并糖尿病等影响研究观察疾病者;(3)患有精神疾病、认知功能障碍等无法有效自我评估者;(4)有药物过敏史,且已存在四肢皮肤破损者;(5)参与临床试验者。终止标准:(1)治疗周期结束未能完成整个随访者;(2)出现严重不良反应需停止中医干预者。本研究已获医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 干预策略

研究开展前首先成立研究小组,针对 OIPN 的现有干预策略进行整合、梳理,制订新的健康教育手册;并制订统一的宣教策略、规范的随访标准;并对研究开展场所的临床人员进行统一的培训,考核合格者方能参与研究。

对照组实施常规干预措施,即患者在院期间采用新制定的健康教育手册对其及家属进行 OIPN 预防宣教,内容包括 OIPN 的定义、机制、症状、功能锻炼、饮食调理、居家自我护理对策(以保暖、避免冷刺激为主)、症状自我评价方法等内容。

试验组在常规干预方法上增加经络拍打联合中药熏洗。由中医师开具普适的中药熏洗方剂和经络拍打方案。将人体经络图、定位、操作、注意事项等增加在患者的健康宣教手册中,由责任护士进行健康宣教。具体干预内容:(1)经络拍打,手法为手掌呈空心,亦可借用按摩锤或拍打棒进行拍打;部位在大腿内侧肾经、脾经、肝经,以及大腿外侧的胆经、膀胱经、胃经等;时间在整个化疗间歇期每天 1 次,每次 30 min;要求节奏急缓适中,速度均匀,轻重以适度为宜。(2)中药熏洗,采用开具的奥沙利铂熏洗方,含生黄芪、当归、川穹、赤芍、红花、丝瓜络、淡附片等,将煎好的中药每次 2 包放入盆中,加沸水 1.7~1.8 L,依次暴露双上肢和双下肢,先进行熏蒸,带温度降至 40℃ 时可将四肢浸泡清洗,每次 20~30 min,每天 1 次,化疗当天开始,每周干预 7 d。

#### 1.2.2 观察指标

研究时限:整个化疗周期结束至化疗后 6 个月。基于患者自我结局报告理论,采用信息化管理模式,运用微信小程序调查患者随访期 OIPN 程度和生活质量。

##### 1.2.2.1 神经毒性患者自诉问卷(patient neurotoxicity questionnaire, PNQ)

PNQ 由 Cavaletti 等研制,国外已广泛运用,国内学者汉化后量表内容效度为 0.81。其是依据患者自述症状评估周围神经毒性和严重程度,包括奥沙利铂专用版和紫杉醇、顺铂、卡铂专用版。该量表的奥沙利铂专用版分两部分:第一部分包含 2 个条目分别评估感觉神经损伤和运动神经损伤发生率及严重程度;第二部分由 D、E 级周围神经毒性患者选择受影响的日常活动项目<sup>[8-9]</sup>。

##### 1.2.2.2 化疗药物周围神经毒性患者生活受限程度(EORTC QLQ-CIPN 20)

EORTC QLQ-CIPN 20 由荷兰学者 Postma 经欧洲肿瘤治疗与研究组织授权在癌症患者生活质量测定量表(EORTC QLQ-C30)基础上研制而成,依据患者自述来测量由化疗致周围神经毒性症状的患者生活受限程度<sup>[10]</sup>。该量表主要包括感觉神经、运动神经和自主神经损伤后症状表现及对生活的影响,共 20 个条目,每个条目分为 4 个等级,依次表示无(1 分)、偶尔(2 分)、经常(3 分)、非常频繁(4 分)。得分越高表示生活质量越差。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 进行统计分析,正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检

验, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 一般资料

208 例患者中因奥沙利铂急性神经毒性反应(喉痉挛)停用 3 例, 在本院治疗未完成全周期化疗且奥沙利铂使用不足 1 个月者 2 例, 中途退出研究 1 例, 死亡 2 例, 最终纳入 200 例, 随访有效率为 96.15%。两组患者年龄、性别、诊断、病理分期等一般资料比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。

### 2.2 PNQ 发生情况

化疗结束后 6 个月两组患者 PNQ 分级情况均改善, 且两组患者每个随访时间点 PNQ 分级比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 试验组患者改善程度均优于对照组, 见表 2。

### 2.3 生活质量

两组患者治疗后生活质量得分均呈下降趋势, 随着化疗结束后时间地延续生活质量逐步改善, 且两组患者在各个随访点的生活质量比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 干预措施有助于患者生活质量提前改善(化疗结束第 3 个月), 恢复时间早于对照组(化疗结束第 5 个月), 见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	试验组 ( $n=100$ )	对照组 ( $n=100$ )	$t/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	57.90 $\pm$ 10.12	55.99 $\pm$ 9.85	1.352	0.178
性别[ $n(\%)$ ]			2.053	0.152
男	53(53.0)	63(63.0)		
女	47(47.0)	37(37.0)		
诊断[ $n(\%)$ ]			3.551	0.463
结肠癌	44(44.0)	34(34.0)		
直肠癌	33(33.0)	38(38.0)		
胃癌	21(21.0)	27(27.0)		
阑尾癌	1(1.0)	0		
十二指肠癌	1(1.0)	1(1.0)		
治疗方案[ $n(\%)$ ]			2.033	0.566
Flofox	9(9.0)	12(12.0)		
Xelox	68(68.0)	67(67.0)		
Sox	23(23.0)	20(20.0)		
CapOX	0(0.0)	1(1.0)		
肿瘤分期[ $n(\%)$ ]			3.069	0.216
Ⅱ期	13(13.0)	7(7.0)		
Ⅲ期	41(41.0)	51(51.0)		
Ⅳ期	46(46.0)	42(42.0)		

表 2 两组患者 PNQ 分级比较( $n=100$ )

时间	$n$	0 级	I 级	II 级	III 级	$Z$	$P$
治疗后 1 个月						-13.227	0.000
对照组	100	0	26(26.0)	74(74.0)	0		
试验组	100	96(96.0)	4(4.0)	0(0.0)	0		
治疗后 2 个月						-13.474	0.000
对照组	100	0(0.0)	26(26.0)	74(74.0)	0		
试验组	100	100(100.0)	0	0	0		
治疗后 3 个月						-13.474	0.000
对照组	100	0	26(26.0)	74(74.0)	0		
试验组	100	100(100.0)	0	0	0		
治疗后 4 个月						-9.090	0.000
对照组	100	40(40.0)	30(30.0)	30(30.0)	0		
试验组	100	100(100.0)	0	0	0		
治疗后 5 个月						-9.090	0.000
对照组	100	40(40.0)	30(30.0)	30(30.0)	0		
试验组	100	100(100.0)	0	0	0		
治疗后 6 个月						-6.910	0.000
对照组	100	61(61.0)	28(28.0)	11(11.0)	0		
试验组	100	100(100.0)	0	0	0		

表 3 两组患者治疗后生活质量比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	n	治疗后 1 个月	治疗后 2 个月	治疗后 3 个月	治疗后 4 个月	治疗后 5 个月	治疗后 6 个月
对照组	100	24.88±1.24	24.88±1.24	24.88±1.24	20.67±1.19	18.99±0.10	18.68±1.13
试验组	100	21.94±2.00	20.09±1.88	19.35±0.70	18.46±0.78	18.12±0.33	18.09±1.44
t		12.494	21.256	38.780	15.512	25.471	3.222
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002

### 3 讨 论

#### 3.1 经络拍打联合中药熏洗对 OIPN 的深远意义

WHO 国际癌症研究机构发布的全球最新癌症负担数据显示,2020 年我国新发癌症人数与死亡人数均位居全球第一,胃肠道肿瘤发病率和病死率分别为 34.4%、39.0%,在发病数前十的肿瘤中结肠癌、胃癌排名分别为第二、三<sup>[11]</sup>。而在胃肠道肿瘤的治疗方案中 CapeOx、Folfox 等均涉及奥沙利铂,其最易引发周围神经毒性反应,分为急性和慢性两类,尤其是后者,即使治疗结束后仍可迁延数月,长久影响患者感知觉<sup>[12]</sup>。

本研究对奥沙利铂治疗后的患者进行了 6 个月的长序观察发现,OIPN 仍然存在,其严重程度逐步缓解,随着时间推移,0 级患者逐步增加,I、II 级患者不断减少。经过化疗期间经络拍打联合中药熏洗的中医干预方案,依据 PNQ 评估结果,试验组患者治疗后 2 个月的分级均降至 0 级,而对照组直至治疗后 6 个月仍有部分患者表现为 I 级(28.0%)和 II 级(11.0%)。由此可见,奥沙利铂化疗期指导患者坚持经络拍打联合中药熏洗的治疗对于 OIPN 具有一定的预防效果,且可以减轻周围神经毒性的严重程度。

因为 OIPN 在我国传统医学称为“血痹”,可通过活血化瘀、温经通络之法缓解神经受损症状,中药熏洗可选用温阳散寒、行气活血、舒经通络的草药方剂,通过熏洗产生蒸汽,将热和药物同时作用于体表,疏通腠理、促皮吸收,可改善微循环、营养外周神经,从而减轻 OIPN;经络是“人之所以生,病之所以成,人之所以治,病之所以起”的根本,经络拍打是一种整体疗法,可疏通全身、调节气血平衡,促进循环,扶正祛邪,二者协同,均对缓解 OIPN 有益<sup>[13-14]</sup>。

#### 3.2 经络拍打联合中药熏洗对奥沙利铂化疗患者生活质量的长远影响

本研究进一步收集的两组患者生活质量数据显示,治疗结束后周围神经毒性对患者生活质量影响较小,多为感知觉异常,精细活动较少,两组患者均未发生痉挛、功能障碍等现象;随着时间的变化,这些现象会逐步改善,试验组患者治疗后 1 个月生活质量高于对照组,可能是因为化疗期间进行中医联合干预的疗效显著,使得在治疗结束初期奥沙利铂的累积剂量对

患者影响程度减弱;随着时限拉长,两组患者生活质量过度至正常,试验组(治疗后 3 个月)早于对照组(治疗后 5 个月)。证明了经络拍打联合中药熏洗可以有效改善 OIPN,并且缩短影响期。

综上所述,OIPN 与药物剂量的累积相关,化疗期即采取经络拍打结合中医熏洗的防治之法,疗效可延续至治疗结束,减轻严重程度,缩短影响进程,有效提高患者生活质量。且这一干预策略可提早 3 个月缓解患者感知觉异常,尽早回归生活。然而本研究仍存在一些不足,尽管基线一致,但未分析两组患者奥沙利铂的化疗剂量;同时也未探讨基础疾病引发的周围神经感知觉异常;而且使用左氧氟沙星、卡培他滨等也会引发手足综合征<sup>[15]</sup>。因此,后续研究在设计阶段尚需更全面、更严谨。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中国实用外科杂志,2020,58(6):601-625.
- [2] ZHOU J,ZHENG R,ZHANG S,et al. Colorectal cancer burden and trends: Comparison between China and major burden countries in the world[J]. Chin J Cancer Res,2021,33(1):1-10.
- [3] 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.
- [4] ELLEN M,CLARE K,GRACE A K,et al. Approaches to measure paediatric chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a systematic review[J]. Lancet Haematol,2020,7(5):e408-e417.
- [5] 国家中医药管理局. 中医药发展“十三五”规划 [EB/OL]. (2016-08-11) [2022-03-31]. [http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/11/content\\_5098925.htm](http://www.gov.cn/xinwen/2016-08/11/content_5098925.htm).

- [6] SALAT K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-part 2; focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3):508-527.
- [7] KANG L, TIAN Y, XU S, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; clinical features, mechanisms, prevention and treatment [J]. *J Neurol*, 2021, 268(9):3269-3282.
- [8] PARK S B, ALBERTI P, KOLB N A, et al. Overview and critical revision of clinical assessment tools in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24 Suppl 2:S13-25.
- [9] 郭昌, 吕智豪, 赵文韬, 等. 益气通络活血法手足药浴防治奥沙利铂所致神经毒性的临床观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(8):1426-1430.
- [10] HUI L C, ALEX M. Longitudinal validation and comparison of the Chinese version of the European organization for research and treatment of cancer quality of life-chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (EORTC QLQ-CIPN20) and the functional assessment of cancer-gynecologic oncology group-neurotoxicity subscale (FACT/GOG-Ntx)[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(1):56-62.
- [11] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data; Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [EB/OL]. (2021-04-27) [2022-03-31]. <https://www.iarc.fr/fr/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020>.
- [12] CAVALETTI G, MARMIROLI P. Management of Oxaliplatin-Induced peripheral sensory neuropathy [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1370.
- [13] 张亚丽, 谢建国. 浅谈奥沙利铂所致周围神经毒性的中医辨证论治[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(5):144-146.
- [14] 李志道. 基于中西医学对照研究方法再谈经络实质[J]. *中华针灸电子杂志*, 2020, 9(2):77-80.
- [15] 张颖, 陈欢, 吴斌, 等. 左氧氟沙星不良反应潜在危险因素分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(4):61-64.

(收稿日期:2021-11-28 修回日期:2022-03-12)

(上接第 2811 页)

- [9] WANG S F, JI Q H, QIAO X F, et al. Efficacy of artificial femoral head replacement for femoral head avascular necrosis [J]. *Medicine*, 2019, 98(17):e15411.
- [10] TANG H Y, ZHAO Y, LI Y Z, et al. Effectiveness of extracorporeal shock wave monotherapy for avascular necrosis of femoral head; a systematic review protocol of randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(14):e15119.
- [11] 刘军, 甄平, 李旭升. 股骨髓腔粗大患者行髋关节置换股骨假体柄选择 [J]. *中国骨伤*, 2019, 32(9):781-784.
- [12] SHI S, LUO P, SUN L, et al. Prediction of the progression of femoral head collapse in ARCO stage 2-3A osteonecrosis based on the initial bone resorption lesion [J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1117):20200981.
- [13] MOHSENFARD E, BASAKI M, ASASI K, et al. Pathogenicity of the avian *Escherichia coli* isolates from pericarditis and femoral head necrosis lesions of the colibacillosis in experimentally infected chicks [J]. *Indian J Anim Sci*, 2019, 89(3):12-16.
- [14] 宋彦芳, 张泽坤, 桑辉, 等. MRI 评估 ARCO 不同分期内单侧股骨头缺血坏死髋关节双侧坐骨股骨间隙的变化 [J]. *磁共振成像*, 2021, 12(4):65-68.
- [15] HUANG L, ZENG F, CUI B, et al. Ghrelin attenuates avascular necrosis of the femoral head induced by steroids in rabbits [J]. *Trop J Pharm Res*, 2020, 19(10):2097-2101.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-04-11)