

· 综 述 ·

奥沙利铂周围神经毒性中西医研究进展

张 栋 杨宇飞

奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后的第 3 代铂类抗肿瘤药物,是内科治疗消化道肿瘤的重要药物之一,从 20 世纪 90 年代开始应用于临床,并依靠其卓越的疗效奠定了内科治疗结直肠癌的重要位置。N9741 试验使 FOXFOL4 方案成为晚期结直肠癌的一线可选方案^[1,2],继而一项名为 MOSAIC 的研究, FOLFOX4 方案对比 5-FU 加甲酰四氢叶酸,也如其研究者的设想一样为早期的 II、III 期结肠癌患者带来了明显获益^[3]。

对于除结直肠癌的其他恶性肿瘤,奥沙利铂亦显示了疗效,与单药吉西他滨对比,奥沙利铂联合伊立替康和 5-FU 在治疗晚期胰腺癌方面,显著提高了生存率^[4];一项名为 EACH 的国际临床研究显示, FOLFOX4 方案对比表柔比星显著延长了晚期肝癌患者总生存时间^[5]。时至今日,奥沙利铂在临床治疗消化道肿瘤上得到了广泛应用,但是其高发的神经毒性也一直困扰着临床工作者,成为限制药物剂量的主要因素^[6]。现就奥沙利铂的神经毒性综述如下。

1 奥沙利铂神经毒性的表现 奥沙利铂的神经毒性主要表现为两种形式:一种是急性神经毒性,表现为静脉用药后指趾末端或口周感觉异常,偶有咽喉部感觉障碍导致呼吸吞咽困难,比较轻微,持续时间较短,会在几小时或几天内恢复,这些症状的出现均与冷刺激相关。另一种是慢性神经毒性,主要表现为外周神经感觉功能的障碍,如麻木感,足底无法感知地面影响行走等,甚或出现功能性感觉异常,如无法系衣扣,无法顺利完成书写等,并呈现出剂量相关性,随着累计剂量的增大,其持续时间及程度均有所延长和加重。以 NCI 2.0 版分级作为标准,当累计剂量在 780 ~ 850 mg/m² 时,只有 15% 的患者出现了 III 度神经毒性^[7],当累计剂量增加至 1170 mg/m² 时,这一比例增加到了 50%^[8]。奥沙利铂引起的神经毒性一般是

可逆的,从 III 度神经毒性恢复至正常的平均时间为 13 周^[5]。

2 奥沙利铂所致神经毒性机制 目前关于奥沙利铂所致周围神经毒性的确切机制尚不明确,不同个体表现出的不同的易感性,提示可能与基因多态性相关^[9,10]。奥沙利铂引起的急性神经毒性表现出的症状更倾向于功能性改变而非结构性改变,一种钠离子通道已被证实与这种速发的神经毒性相关,认为代谢后的草酸盐螯合了游离的钙离子,从而影响钠离子通道导致周围神经过度兴奋^[11]。而慢性周围神经毒性的发生似乎指向这样一种假说,奥沙利铂作为一种细胞毒性药物,不仅损伤了神经元细胞的 DNA,还影响胞浆内各种蛋白的水平导致了神经元细胞的凋亡^[12],一项基础实验表明,在经奥沙利铂处理后的神经母细胞中,抑制细胞凋亡的蛋白(Bcl-2 蛋白)明显减少,而促进凋亡的蛋白(P53 蛋白)则明显增多^[13]。另有研究显示奥沙利铂在神经系统的蓄积存有部位上差异,脊髓背根中心神经元蓄积最多,神经根其次,外周神经最少^[14],其蓄积过程涉及谷胱甘肽解毒系统^[15]。

3 奥沙利铂所致神经毒性的防治措施 基于以上机制的阐释,对于急性神经毒性的发生,通过延长其输注时间,降低奥沙利铂的血浆峰浓度的处理方法已经普遍被临床所采用,而通过补充钙镁离子,来规避钙离子螯合造成缺失的办法是否能起到作用,多项临床试验似乎倾向于有效,但一项旨在为钙镁合剂正名的 CONCEPT 的研究在开展 2 年后被中途终止,独立数据监测委员会认为钙镁合剂会降低化疗方案的疗效,但随后的数据回顾未能证实此说法^[16]。之后一项随机研究证实,钙镁合剂能够降低 2 级或更高级[常见不良反应事件评价标准(Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE)]周围神经病变的发生率^[17,18],一项纳入 353 例患者的 III 期临床研究显示钙镁合剂不会减少奥沙利铂引起的感觉神经毒性^[19]。

对于慢性周围神经病变的可能办法是神经保护剂,在尝试过多种潜在可能有效的神经保护药物如:卡马西平、加巴喷丁、文拉法辛后^[20-22],除文拉法辛外其余药物均缺乏高水平证据。还原型谷胱甘肽在预防

基金项目:北京市科学技术委员会项目(No. D131100002213-006)

作者单位:中国中医科学院西苑医院肿瘤科(北京 100091)

通讯作者:杨宇飞, Tel:18310155696, E-mail: yyf93@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 08. 1022

周围神经毒性方面具有一定意义,其机理为阻止铂类药物在后根神经节的蓄积,Cascinu S 等^[23]在谷胱甘肽预防奥沙利铂神经毒性的临床研究中发现,应用奥沙利铂之前给予谷胱甘肽 1 500 mg/m²,当奥沙利铂的累积剂量达到 800 mg/m²以上时,治疗组与对照组的周围神经病变发生率存在显著差异。

4 中医学对于化疗所致周围神经毒性的认识及治疗 依据中医学司外揣内以症状把握疾病本质的认识模式,化疗所致周围神经毒性归属于“血痹”、“不仁”范畴,其主要观点可以概括为“寒邪客于经脉”和“血瘀”两种,邱泗安等^[24]认为该病是阳气不足、阴血亦弱、复有外寒伤于经络、血脉不利所致,立法益气温经、和营通痹,以黄芪桂枝五物汤加减应用对比口服甲钴胺片,降低了周围神经毒性的发生率(21.4% vs 50.0%, $P < 0.05$)。丁蓉等^[25]认为此病的病机为气血两虚,寒凝络脉,筋脉失养所致,立法益气养血、散寒通脉,以当归四逆汤加减应用防治周围神经毒性的发生,亦获得了疗效优于空白对照的结果(33.3% vs 62.5%; $P < 0.05$)。以血瘀立论者,认为该病发生为瘀血阻络,不能荣养所致,治疗当以活血化瘀为主,或静脉滴注川芎嗪^[26],或口服补阳还五汤加减^[27]亦取得了明显疗效。

5 小结 目前,奥沙利铂仍是结直肠癌全身治疗方案的基石,随着奥沙利铂的应用,周围神经毒性的高发已经成为一个突出问题,然而其发生的确切机制尚不清楚,主要存在两种学说,一种是离子通道学说,基于此学说的认识,通过输注钙镁合剂的治疗方法被证明了无效,另一种是神经细胞凋亡学说,采用神经保护剂来预防神经毒性的发生,文拉法辛及谷胱甘肽存在有效的可能性,在治疗上尚无高级别的循证医学证据。目前通过延长奥沙利铂输注时间降低药物峰值,嘱咐患者保温是目前应对急性神经毒性的主要措施。中医对于该病的认识主要有两种观点:“寒邪客于经脉”和“血瘀”,以此两种观点设计的试验结果虽然令人欣喜,但同样的阳性结果是偏差所致,还是中药的多功效,抑或是两种学说均为正确的观点,尚需要证据级别较高的临床试验进行验证。相信随着相关研究的深入,临床经验的不断总结及高级别临床试验的开展,奥沙利铂的神经毒性可以得到更新的认识和更高水平的控制。

参 考 文 献

- [1] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(1): 23–30.
- [2] de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2938–2947.
- [3] André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3109–3116.
- [4] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): preplanned interim analysis results of the PRODIGE4/ACCORD 11 trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15S): abstr 4010.
- [5] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501–3508.
- [6] Bécouarn Y, Agostini C, Truffandier N, et al. Oxaliplatin: available data in non-colorectal gastrointestinal malignancies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2001, 40(3): 265–272.
- [7] Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24 h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC) (abstract 512)[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002, 21(10): 129a.
- [8] Brienza S, Vignoud J, Itzhaki M, et al. Oxaliplatin (L-OHP): global safety in 682 patients[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1995, 31 (Suppl 6): S194.
- [9] Gamelin L, Capitain O, Morel A, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(21): 6359–6368.
- [10] Lecomte T, Landi B, Beaune P, et al. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(10): 3050–3056.

- [11] 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.
- [12] Petez RP. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance [J]. Eur J Cancer, 1998, 34(10): 1535–1542.
- [13] Donselli E, Carfi M, Miloso M, et al. Neurotoxicity of platinum compounds; comparison of the effects of cisplatin and oxaliplatin on the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y [J]. J Neurooncol, 2004, 67(1–2): 65–73.
- [14] Holmes J, Stanko J, Varchenko M, et al. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin and ormaplatin in a Wistar rat model [J]. Toxicol Sci, 1998, 46(2): 342–351.
- [15] Pendyala L, Creaven PJ, Perez R, et al. Intracellular glutathione and cytotoxicity of platinum complexes [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1995, 36(4): 271–278.
- [16] Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 4028–4029.
- [17] Grothey A, Nikcevich DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7 [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(4): 421–427.
- [18] Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, et al. Chronomodulated *versus* fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial [J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(21): 1608–1617.
- [19] Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(10): 997–1005.
- [20] Lersch C, Schmelz R, Eckel F, et al. Prevention of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy by carbamazepine in patients with advanced colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2002, 2(1): 54–58.
- [21] Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, et al. Addition of gabapentin to a modified FOLFOX regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity [J]. Clin Colorectal Cancer, 2006, 6(2): 146–151.
- [22] Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine [J]. Anticancer Drugs, 2003, 14(6): 423–425.
- [23] Caxciru S, Cata lano V, Cordella L, et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(16): 478–483.
- [24] 邱泗安, 姜秀清. 黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂所致神经及血液毒性的治疗效果观察 [J]. 山东医药, 2014, 54(6): 88–89.
- [25] 丁蓉, 霍介格, 汪悦. 当归四逆汤防治奥沙利铂周围神经毒性的临床观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(5): 432–433.
- [26] 刘展华, 吴玉生, 谭开基. 川芎嗪预防奥沙利铂致神经毒性反应 14 例 [J]. 实用中医药杂志, 2003, 11(19): 575.
- [27] 弓晓霞. 补阳还五汤预防奥沙利铂外周神经毒性的临床观察 [J]. 河南中医, 2005, 25(11): 68.

(收稿: 2014–12–10 修回: 2015–04–20)