

参附注射液对紫杉醇外周神经毒性的影响*

熊绍权¹, 邹晓玲¹, 郑巧¹, 晋帅¹, 谢美¹, 王莉娟¹, 宋婷婷¹, 何成诗¹, 万里^{2△}

1. 成都中医药大学附属医院 肿瘤科 (成都 610072); 2. 四川大学华西第二医院 妇产科 (成都 610041)

【摘要】 目的 研究参附注射液减轻紫杉醇外周神经毒性的作用,探讨其可能的作用机制。**方法** 28只成年雄性 Wister 大鼠均分为4组($n=7$):空白对照组、紫杉醇组、紫杉醇+参附低剂量组、紫杉醇+参附高剂量组。除空白对照组外,各组大鼠腹腔注射紫杉醇 8 mg/kg,每4日一次,共注射4次。于实验第1天起,紫杉醇+参附低、高剂量组每日腹腔注射参附注射液(4 mL/kg、8 mL/kg),共21 d;空白对照组于实验第1天起,每日予等容量生理盐水腹腔注射,共21 d。分别于紫杉醇首次注射前(0 d),首次注射后6 d、14 d测定机械缩足反射阈值(MWT)和热缩足潜伏期(TWL);于第22天测定血清中神经生长因子(NGF)值后处死大鼠,用透射电镜观察坐骨神经超微结构。**结果** 紫杉醇组14 d时,大鼠 MWT 和 TWL 值较0 d时及同期空白对照组升高($P<0.05$);与同期紫杉醇组相比,参附低、高剂量组 MWT 和 TWL 值下降,且与参附高剂量组的差异有统计学意义($P<0.05$);与同期空白对照组相比,参附低、高剂量组 MWT 和 TWL 值均无明显升高($P>0.05$)。与空白对照组相比较,紫杉醇组 NGF 值下降明显($P<0.05$),参附低、高剂量组 NGF 值均较紫杉醇组升高,高剂量组升高明显($P<0.05$)。与空白对照组比较,紫杉醇组大鼠坐骨神经纤维结构普遍破坏,髓鞘肿胀、碎裂、空泡化,雪旺氏细胞中内质网肿胀,基质结构紊乱,参附低剂量组破坏程度较紫杉醇组轻,参附高剂量组神经纤维结构较完整。**结论** 参附注射液具有减轻紫杉醇外周神经毒性的作用,其机制可能与促进血清中 NGF 的表达有关。

【关键词】 参附注射液 紫杉醇 外周神经毒性 NGF

Effects of ShenFu Injection on Peripheral Neurotoxicity of Paclitaxel XIONG Shao-quan¹, ZOU Xiao-ling¹, ZHENG Qiao¹, JIN Shuai¹, XIE Mei¹, WANG Li-juan¹, SONG Ting-ting¹, HE Cheng-shi¹, WAN Li^{2△}. 1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: WLAnnie1202@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects and the underlying mechanisms of ShenFu Injection on paclitaxel-induced peripheral neuropathy. **Methods** Twenty-eight adult male Wister rats were randomized into 4 groups ($n=7$): control group, paclitaxel group, paclitaxel combined with low or high dose of ShenFu Injection groups. Rats were intraperitoneally injected with paclitaxel 8 mg/kg every 4 d for a total of 4 doses except control group. From Day 1 of the experiment (injection), low dose (4 mL/kg) and high dose (8 mL/kg) of Shenfu Injection were intraperitoneally injected daily in the combination groups for a total of 21 d respectively, while normal saline (NS) was injected in control group in the same way instead. Mechanical withdraw threshold (MWT) and thermal withdraw latency (TWL) of rats' hind paw were measured before (0 d) and after the first injection (6 d, 14 d). The level of nerve growth factor (NGF) in the serum was measured at 22 d before the euthanasia, and the ultrastructure of the sciatic nerve was observed with transmission electron microscope. **Results** The MWT and TWL of 14 d in paclitaxel group significantly increased compared with those of 0 d and control group ($P<0.05$). The combination of paclitaxel with ShenFu Injection, especially the high dose ($P<0.05$), significantly reduced the MWT and TWL when compared to paclitaxel group at 14 d. Compared with simultaneous control group, there was no remarkably increased MWT and TWL in the low and high dose of ShenFu Injection ($P>0.05$). Compared with control group, the serum NGF level significantly decreased ($P<0.05$) in paclitaxel group, while the serum NGF level in low and high dose of ShenFu Injection groups were higher than paclitaxel group, particularly in the high dose group ($P<0.05$). When compared to control group, the sciatic nerve fiber structure in the paclitaxel group was

* 四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2017JY0327)和四川省学术和技术带头人培养资助项目[川人社办发(2016)183号]资助

△ 通信作者, E-mail: WLAnnie1202@163.com

generally damaged, including myelin sheath swelling, fragmentation and vacuolization, endoplasmic reticulum swelling and matrix structure disorder in Schwann cells. The structural damages were mitigated in the low dose and high dose groups, especially the latter one, when compared to the paclitaxel group. **Conclusion** Shenfu Injection can reduce the peripheral neurotoxicity of paclitaxel by promoting the expression of NGF in serum.

【Key words】 ShenFu Injection Paclitaxel Peripheral neuropathy NGF

目前化疗仍是治疗肿瘤的主要方法,但化疗过程中外周神经毒性(CIPN)的发生率约为 30%~40%^[1]。CIPN 的发生常见于用铂类、紫杉类、长春碱类等化疗药物时,其症状主要以感觉神经功能受损为主,表现为肢端麻木、感觉异常、痛觉过敏或迟钝等^[2],严重影响患者对药物的耐受和生存质量,发生机制尚未完全明确,有研究报道认为可能与炎症因子、细胞因子的增加,离子通道、神经传递及细胞内信号和结构的改变相关^[3]。CIPN 作为剂量限制型毒性,目前对此尚无特效治疗方法和药物,常以对症处理为主,临床上多用维生素类、抗抑郁药、抗癫痫药、抗氧化剂、麻醉止痛等处理^[4],但以上处理或疗效欠佳,或副作用较大。有研究显示,临床使用参附注射液不仅可以减轻化疗骨髓抑制^[5],而且具有防治 CIPN 的较好疗效^[6]。为此,本研究建立大鼠紫杉醇致外周神经毒性模型,观察参附注射液对紫杉醇致 CIPN 作用的影响,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 28 只成年雄性 SPF 级 3 周龄 Wister 大鼠体质量 250~350 g,由成都中医药大学动物实验中心提供,动物合格证号 SYZX2016-0500。实验方案通过成都中医药大学附属医院实验动物伦理委员会审核。

1.1.2 主要仪器 手持式测痛仪(意大利 UGO BASILE 公司),PL-200 型热刺痛仪(成都泰盟软件有限公司),透射电镜(EM-10A,Carl-Zeiss,Mexico City,Mexico),全自动酶标仪(STATFXA2100A,USA)。

1.1.3 主要试剂 紫杉醇(30 mg/支,海口市制药厂有限公司),参附注射液(10 mL/支,雅安三九药业有限公司),丙泊酚(西安立邦制药),大鼠神经生长因子(NGF)ELISA 试剂盒(欣博盛生物公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组和处理 将 28 只大鼠均分为 4 组,每组 7 只:空白对照组、紫杉醇组、紫杉醇+参附低剂量组、紫杉醇+参附高剂量组。除空白对照组

外,其它 3 组在 2 周内分 4 次(第 1、5、9、13 天)腹腔注射紫杉醇 8 mg/kg^[7];从实验第 1 天起,参附低剂量组每日腹腔注射参附 4mL/kg,高剂量组每日腹腔注射 8 mL/kg,持续 21 d,与紫杉醇联用时,分别在注射紫杉醇前用药;空白对照组同时予等容量生理盐水每日腹腔注射。

1.2.2 大鼠行为学检测 分别于紫杉醇首次注射前(0 d),注射后 6 d、14 d,参考文献所述方法^[7-8]检测各组大鼠的机械缩足反射阈值(mechanical withdraw threshold, MWT)和热缩足潜伏期(thermal withdraw latency, TWL),每只大鼠左、右后足各测定 3 次,取平均值。

1.2.3 血清 NGF 水平检测 末次注射结束后次日(22 d)用丙泊酚麻醉大鼠,取各组大鼠腹主动脉血 2 mL,于室温静置 2 h,300×g,离心 10min 后取上层血清,用 ELISA 试剂盒检测 NGF 水平。

1.2.4 透射电镜观察大鼠坐骨神经超微结构 取血后,断颈处死各组大鼠,取坐骨神经组织样本。采集后的样本使用 2.5%戊二醛溶液固定,磷酸缓冲液漂洗 3 次,环氧树脂包埋,常规超薄制片,醋酸双氧铀和柠檬酸铅等染色后,透射电镜下观察超微结构。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠行为学检测

28 只大鼠实验期间均存活。如表 1 所示,各组大鼠用药前 MWT 值差异无统计学意义。用药 6 d 后紫杉醇组,参附低、高剂量组 MWT 的平均值均较各组 0 d 时有所升高,但差异无统计学意义,此时各组间差异也无统计学意义;14 d 后,仅紫杉醇组 MWT 值较 0 d、6 d 时升高($P < 0.05$),此时紫杉醇组 MWT 值高于其它 3 组($P < 0.05$),但其它 3 组间差异无统计学意义。

由表 2 可见,各组大鼠用药前 TWL 值差异无统计学意义。除空白对照组外,其余 3 组用药后

(6 d、14 d)均较用药前(0 d)TWL 延长,但仅紫杉醇组在用药 14 d 后较 0 d 时的差异有统计学意义($P<0.05$);紫杉醇组 14 d 时 TWL 较其他各组均延长($P<0.05$),各组间差异无统计学意义。

表 1 各组大鼠 MWT 值的比较/g, $\bar{x}\pm s$
Table 1 Comparison of MWT by group/g, $\bar{x}\pm s$

Group	n	0 d	6 d	14 d
Control	7	15.72±4.30	15.43±4.44	15.86±5.51
Paclitaxel	7	15.95±3.62	17.20±5.57	21.00±4.11*·△
Paclitaxel+low dose of ShenFu Injection	7	15.56±2.50	17.07±4.42	19.91±3.91
Paclitaxel+high dose of ShenFu Injection	7	15.50±3.08	16.81±3.52	17.61±3.90

* $P<0.05$, vs. 0 d and 6 d in the same group; △ $P<0.05$, vs. other groups at the same time point

表 2 各组大鼠 TWL 值的比较/g, $\bar{x}\pm s$
Table 2 Comparison of TWL by group/g, $\bar{x}\pm s$

Group	n	0 d	6 d	14 d
Control	7	13.16±1.17	13.5±0.91	13.95±1.62
Paclitaxel	7	13.10±1.88	14.1±1.67	16.95±1.68*·△
Paclitaxel+low dose of ShenFu Injection	7	13.56±0.86	14.34±1.5	15.07±0.60
Paclitaxel+high dose of ShenFu Injection	7	13.20±1.10	13.7±1.62	14.63±1.52

* $P<0.05$, vs. 0 d in the same group; △ $P<0.05$, vs. other groups at the same time point

2.2 大鼠血清 NGF 水平

见图 1。与空白对照组比较,紫杉醇组 NGF 值下降明显($P<0.05$),参附注射液高剂量组大鼠血清 NGF 值高于紫杉醇组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 大鼠坐骨神经超微结构观察

透射显微镜下观察空白对照组大鼠坐骨神经结构完整,可见有髓鞘纤维、无髓鞘纤维(图 2A)和雪旺氏细胞,紫杉醇组和参附低剂量组大鼠坐骨神经明显受损,结构破坏,髓鞘肿胀、呈空泡化改变,基质结构紊乱(图 2B、2C),参附高剂量组结构较完整,可见有髓鞘纤维、无髓鞘纤维、再生有髓鞘纤维(图 2D)。

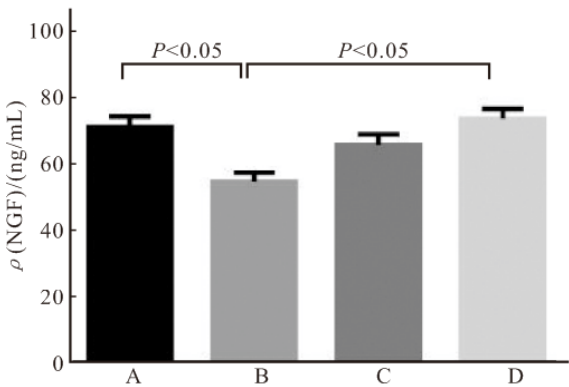


图 1 各组大鼠血清 NGF 值比较

Fig 1 Comparison of serum NGF levels in rats of each group

A: Control group; B: Paclitaxel group; C, D: Paclitaxel combined with low(C) or high(D) dose of ShenFu Injection groups

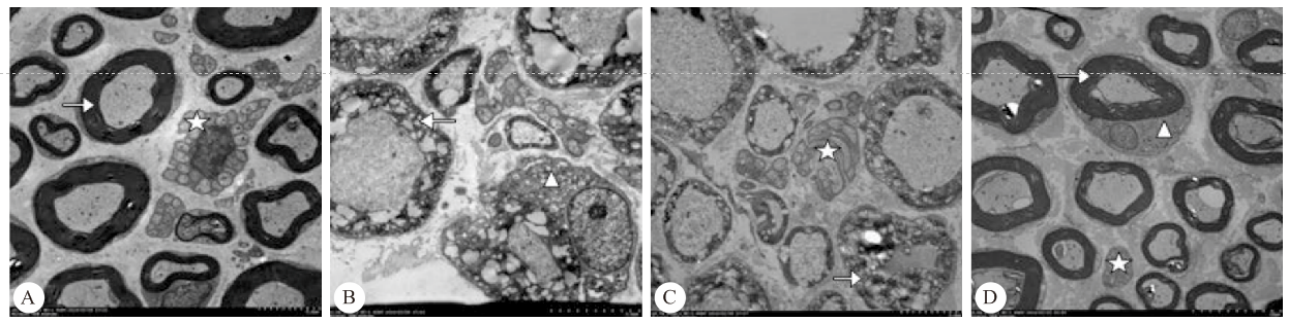


图 2 透射电镜观察各组大鼠坐骨神经超微结构

Fig 2 Representative ultrastructure images of the sciatic nerve of rats in each group

A: Control group, ×700; B: Paclitaxel group, ×1 000; C, D: Paclitaxel combined with low (C, ×700) or high (D, ×1 000) dose of ShenFu Injection groups. White arrows: Myelinated fibers; Pentacles: Unmyelinated fibers; Triangles: Swan cell

3 讨论

CIPN 的治疗目前无特效药,临床用药效果尚

存争议。NCCN^[8-9]指南仅推荐使用度洛西汀,但疗效也不甚理想^[10-12]。

以肢端麻木、疼痛、感觉异常、活动障碍为主要

表现的 CIPN, 归属于中医的“痹症”范畴。据中医学理论对 CIPN 的认识, 化疗药多苦寒, 易损伤人体阳气, 致脉络痹阻, 故治疗以益气温阳为主, 辅以活血、化瘀、通络等法。文献报道采用益气温阳类中药口服或外洗, 可使 CIPN 发生率明显降低^[13], 有学者^[14]观察“加味黄芪桂枝五物汤”防治奥沙利铂引起的急性外周神经毒性, 奥沙利铂组 CIPN 发生率为 87.5%, 而中药治疗组仅为 40%。另外, 川芎嗪^[15]、丹参酮^[16]、银杏注射液^[17]防治 CIPN 亦取得了不同程度的临床治疗效果。

参附注射液为红参、附片的提取物, 具有益气温阳、固脱救逆的功效, 该药与化疗联合治疗恶性肿瘤, 可减轻化疗骨髓抑制等副作用^[18], 与放疗联合时提高肿瘤控制率^[19]。有文献报道^[20-21]参附注射液也可防治奥沙利铂引起的 CIPN, 但仅为临床观察, 缺乏行为学相关检测等基础研究。本课题组通过建立紫杉醇致 CIPN 的大鼠模型, 进一步研究参附注射液减轻紫杉醇 CIPN 的作用及可能机制。实验结果显示, 单用紫杉醇 6 d 后大鼠 MWT、TWL 阈值较化疗前升高, 14 d 后阈值升高更显著 ($P < 0.05$), 提示随着紫杉醇在动物体内的蓄积, CIPN 更加严重, 与临床实际相符^[22]。本研究发现, 紫杉醇联合参附注射液治疗 14 d 后, 大鼠 MWT、TWL 阈值较紫杉醇注射前无明显升高, 提示参附注射液对紫杉醇导致的 CIPN 确有防治作用; 与同期紫杉醇组比较, 紫杉醇 + 参附注射液低、高剂量组 MWT、TWL 阈值均降低 ($P < 0.05$), 且在紫杉醇 + 参附注射液高剂量组中降低更明显 ($P < 0.05$)。至此, 行为学分析已证实了参附注射液对紫杉醇外周神经毒性的防治意义, 所以我们未在后期的 (d15 ~ d21) 再做类似检测。透射电镜下超微结构改变是评价外周神经损伤的客观指标。本实验对大鼠坐骨神经纤维超微结构观察结果提示, 参附注射液能减轻紫杉醇所致的 CIPN, 与行为学检测结果相互印证。

NGF 是一种神经生长调节因子, 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、促轴突生长的作用, 受损神经通过轴突逆行运输外源性 NGF 至胞体, 而促进再生轴突的延长和髓鞘化。有文献表明^[23-24], CIPN 患者及模型大鼠血清中的 NGF 水平显著降低, 且降低程度与 CIPN 严重程度相关。在本实验中, 单用紫杉醇可致大鼠血清 NGF 值下降 ($P < 0.05$), 联用参附注射液后, 外周血 NGF 水平较单用紫杉醇升高, 且高剂量参附注射液组中 NGF 值升高更明显 ($P <$

0.05)。这提示, 在外周神经严重受损时, 参附注射液通过提高血清中 NGF 的水平, 进而使外源性 NGF 逆转运至神经元的水平增高, 促进神经元的修复及轴突再生和髓鞘化。参附注射液如何调节 NGF、进而改善 CIPN 的机制, 需进一步深入分析。

综上所述, 本研究发现参附注射液具有减轻紫杉醇 CIPN 的作用, 且高剂量的疗效更为明显, 该作用机制可能与调节血清 NGF 水平有关。需要指出的是, 本研究只着重于化疗的神经毒性分析, 因此未设荷瘤鼠组^[7,16], 难以说明肿瘤存在时 (区别于本研究的正常生理状态), 在接受有效剂量 (可能较本研究的剂量更大) 的紫杉醇化疗时, 参附注射液的抗 CIPN 作用是否依然存在。

参 考 文 献

- [1] STAFF NP, GRISOLD A, GRISOLD W, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 772-781.
- [2] JAMIE R, GLADYS M, ELIEEN D, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: current status and progress. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(1): 176-183.
- [3] JESSICA A, EDGAR T, PATRICK M. Mechanism involved in the development of chemotherapy-induced neuropathay. *Pain Manag*, 2015, 5(4): 285-296.
- [4] BRAMI C, BAO T, DENG G. Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 2(98): 325-334.
- [5] LU Y, LIU LN, LOU HG, *et al.* Shenfu injection protects against myelosuppression from chemotherapy. *J Chinese Pharmac Sci*, 2012, 21(4): 345-349.
- [6] 魏晓晨, 朱立勤, 王春革, 等. 参附注射液预防化疗致周围神经毒性疗效及安全性的 Meta 分析. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(12): 209-214.
- [7] ARRIETA Ó, HERNÁNDEZ-PEDRO N, FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ-ARAGÓN MC, *et al.* Retinoic acid reduces chemotherapy-induced neuropathy in an animal model and patients with lung cancer. *Neurology*, 2011, 77(10): 987-995.
- [8] 迟晓丽, 邵 璇, 周文霞, 等. 紫杉醇所致 SD 大鼠外周神经病变模型的建立. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(10/11): 130-135.
- [9] SMITH EM, PANG H, CIRINCIONE 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. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
- [10] CRITORIU C, WEIMER LH. Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(6): 47-50.

- (12):1696-1709.
- [11] ZHANG K, ZHANG Y, ZHU H, *et al.* High expression of MACC1 predicts poor prognosis in patients with osteosarcoma. *Tumor Biol*, 2014, 35(2):1343-1350.
- [12] STEIN U, SMITH J, WALTHER W, *et al.* MACC1 controls Met; what a difference an Spl site makes. *Cell Cycle*, 2009, 8(15):2467-2469.
- [13] ARLT F, STEIN U. Colon cancer metastasis; MACC1 and Met as metastatic pacemakers. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12):2356-2359.
- [14] 周 蕾, 武世伍, 俞 岚, 等. 胃腺癌组织 KAI1 的表达及与血管、淋巴管生成的关系. *四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(1):43-48.
- [15] LUO W, LIN SC. Axin: a master scaffold for multiple signaling pathways. *Neurosignals*, 2004, 133(3):99-113.
- [16] 侯兴华, 徐洪涛, 李春杨, 等. 肺腺癌患者胸腔积液 Axin, β -catenin 和 p53 的表达及意义. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(4):401-403.
- [17] 丁彩霞, 陆建荣, 袁 勇, 等. Axin 在结肠癌中的表达及其临床病理学意义. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(21):3131-3133.
- [18] NAKAMOTO M, MATSUYAMA A, SHIBA E, *et al.* Prognostic significance of WNT signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Virchows Arch*, 2014, 465(4):401-408.
- [19] HE Y, LIAN G, LIN S, *et al.* Mdm2 inhibits Axin-induced p53 activation independently of its E3 ligase activity. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67529 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067529>.
- [20] MENG F, LI H, SHI H, *et al.* MACC1 down-regulation inhibits proliferation and tumorigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through Akt/ β -catenin signaling pathway. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60821 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060821>.
- [21] GAO J, DING F, LIU Q, *et al.* Knockdown of MACC1 expression suppressed hepatocellular carcinoma cell migration and invasion and inhibited expression of MMP2 and MMP9. *Mol Cell Biochem*, 2013, 376(1/2):21-32.
- [22] XUE H, SUN K, XIE W, *et al.* Etanercept attenuates short-term cigarette-smoke-exposure-induced pulmonary arterial remodelling in rats by suppressing the activation of TNF- α /NF- κ B signal and the activities of MMP-2 and MMP-9. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(3):208-215.
- [23] 胡兴胜, 付 曦, 文世明, 等. MACC1 和 c-met 在非小细胞肺癌中的表达及其预后价值. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(7):399-403.
- [24] XIE C, WU J, YUN J, *et al.* MACC1 as a Prognostic biomarker for early-stage and afp-normal hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64235 [2017-03-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064235>.
- [25] YAMAMOTO H, MIYOSHI N, MIMORI K, *et al.* MACC1 expression levels as a novel prognostic marker for colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2014, 8(5):2305-2309.

(2017-07-03 收稿, 2017-10-27 修回)

编辑 沈 进

(上接第 47 页)

- [11] TAILLIBERT S, LE RHUN E, CHAMBERLAIN MC. Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(9):1-14.
- [12] 李世东, 石建华, 李学记. 甲钴胺联合谷胱甘肽防治消化系统肿瘤 FOLFOX4 方案所致神经毒性反应. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(8):632-635.
- [13] 李 霞, 郜志宏. 中药口服联合外洗治疗化疗引起的外周神经病变研究. *中国民间疗法*, 2016, 24(1):57-58.
- [14] 汪 飞, 王跃华. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂急性周围神经毒性观察. *中医药临床杂志*, 2012, 24(4):319-320.
- [15] 钟毓敏, 罗秀丽. 川芎嗪对紫杉醇致神经病理性疼痛大鼠的疗效及其对坐骨神经中神经生长因子表达的影响. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(3):198-202.
- [16] 成薇婷, 许 凯, 胡作为, 等. 丹参酮 IIA 对奥沙利铂诱发的大鼠外周神经病变神经传导的影响. *实用医学杂志*, 2014, 30(21):3411-3414.
- [17] 邢 龙, 布仁巴图. 银杏注射液预防奥沙利铂所致外周神经毒性疗效观察. *海南医学*, 2016, 27(5):822-823.
- [18] 唐 凌, 孟春芹, 李 强, 等. 参附注射液治疗恶性肿瘤化疗相关性血小板减少. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(5):877-878.
- [19] 杨光伟, 高时荣, 覃 强. 参附注射液合并放疗治疗鼻咽癌的临床观察. *实用医学杂志*, 2002, 18(7):778-779.
- [20] 朱静娟, 丁爱萍, 邱文生. 参附注射液对含奥沙利铂方案化疗引起周围神经毒性的疗效观察. *新中医*, 2010, 42(11):76-77.
- [21] 王 静. 参附注射液对奥沙利铂神经毒性的预防作用. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(24):2659-2660.
- [22] HOPKINS HL, DUGGETT NA, FLATTERS SJL. Chemotherapy-induced painful neuropathy: pain-like behaviours in rodent models and their response to commonly-used analgesics. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2):119-128.
- [23] CAVALETTI G, PEZZONI G, PISANO C, *et al.* Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor. *Neurosci Lett*, 2002, 322(2):103-106.
- [24] GAVALETTI G, PETRUCCIOLI MG, MARMIROLI P, *et al.* Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat. *Anticancer Res*, 2002, 22(6c):4199-4204.

(2017-10-15 收稿, 2017-12-30 修回)

编辑 别明江