

- [21] NICOLORO-SANTABARBARA J M, LOBEL M, BOCCA S, et al. Psychological and emotional concomitants of infertility diagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility[J]. Fertil Steril, 2017, 108(1): 161-167.
- [22] CIZMELI C, LOBEL M, FRANASIAK J, et al. Levels and associations among self-esteem, fertility distress, coping, and reaction to potentially being a genetic carrier in women with diminished ovarian reserve[J]. Fertil Steril, 2013, 99(7): 2037-2044.
- [23] 刘艺璇, 郎婧雯, 程梦星, 等. 早发性卵巢功能不全患者绝经症状和焦虑与抑郁状态的评估分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(11): 880-885.
- [24] 翟凤霞, 王庆阁, 代文华. 卵巢储备功能减退患者体质类型及艾森克人格特征分布规律初探[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1574-1577.

【责任编辑：陈建宏】

奥沙利铂致周围神经毒性中医证候、证素特点及与神经毒性分级相关性研究

陈婷, 方灿途, 李陆振

(广州中医药大学附属中山中医院, 广东中山 528400)

摘要:【目的】探讨接受含奥沙利铂(L-OHP)方案化疗后出现周围神经毒性(OIPN)的结直肠癌患者的中医证候特点、证素组成情况、中医证型分布规律及其与神经毒性分级的相关性。【方法】收集100例接受L-OHP治疗后出现OIPN的结直肠癌患者的四诊信息,采用频数计量方式总结中医证候特点,运用“简化计量”方法进行证素判定,以聚类分析方法总结中医证型,并运用非参数检验探讨各中医证型在不同神经毒性分级的分布情况。【结果】(1)100例患者频数≥30%的证候有手指麻、寒冷加重、脚趾麻、面色少华、肌肤蚁走感、神疲、形体消瘦、身体素弱、手麻、经常便溏、懒言、身痛、面色晦黯、大便有脓血、恶心呕吐、大便细扁、健忘、气短、腹胀、腿麻、咳嗽、大便有黏液、自汗、痛拒按、大便时溏时结、刺痛、夜间痛甚、食少等。(2)总体病位证素以脾、经络、大肠多见,病性证素以气虚、血瘀、阳虚、痰、血虚多见。(3)经聚类分析,得出以下5种证型:瘀血阻络、气血两虚、阳虚寒凝、肝肾阴虚和脾虚痰湿。(4)不同神经毒性分级的中医证型分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,Ⅰ级神经毒性证型分布以瘀血阻络证为主,Ⅱ、Ⅲ级神经毒性以瘀血阻络、阳虚寒凝、气血两虚等证型兼见明显,Ⅳ级神经毒性证型分布以阳虚寒凝证为主。【结论】接受L-OHP治疗后出现OIPN的结直肠癌患者中医证候以手指麻、寒冷加重、脚趾麻、面色少华、肌肤蚁走感、神疲、形体消瘦、身体素弱、手麻、经常便溏、懒言、身痛、面色晦黯等为主;不同神经毒性分级的中医证型分布存在差异,Ⅰ级神经毒性证型分布以瘀血阻络证为主,Ⅱ、Ⅲ级神经毒性以瘀血阻络、阳虚寒凝、气血两虚等证型兼见明显,Ⅳ级神经毒性证型分布以阳虚寒凝证为主。

关键词: 奥沙利铂; 周围神经毒性; 结直肠癌; 中医证候; 瘀血阻络; 阳虚寒凝; 气血两虚

中图分类号: R273.353; R745

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)03-0498-10

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2022.03.007

收稿日期: 2021-06-26

作者简介: 陈婷(1995-),女,硕士,医师; E-mail: 2841848402@qq.com

通讯作者: 方灿途(1966-),男,主任中医师,硕士研究生导师; E-mail: 3568076269@qq.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20202231); 中山市社会公益科技研究项目(编号: 201913104)

Study on the Distribution of Traditional Chinese Medicine Syndromes and Syndrome Elements of Peripheral Neurotoxicity Induced by Oxaliplatin and Their Correlation with Neurotoxicity Grading

CHEN Ting, FANG Can-Tu, LI Lu-Zhen

(Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400 Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and the syndrome elements, and their correlation with the neurotoxicity grading of colorectal cancer patients who developed oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OIPN) after chemotherapy with oxaliplatin (L-OHP). **Methods** The information of 100 colorectal cancer patients who developed OIPN after receiving L-OHP treatment was collected by the four diagnostic methods, and the distribution of the TCM syndromes was investigated by using frequency analysis. The simplified measurement method was used to determine the syndrome elements, and the cluster analysis method was used to classify the TCM syndrome types. The distribution of each TCM syndrome type in the patients with various neurotoxicity grading was investigated by using non-parametric tests. **Results** (1) The TCM syndromes with the occurrence frequency $\geq 30\%$ in the 100 patients were finger numbness, cold aggravation, toe numbness, pale complexion, formication, fatigue, emaciation, congenital weakness, hand numbness, frequently loose stool, unwilling to talk, body pain, dark complexion, pus and blood in the stool, nausea and vomiting, thin and flat stool, amnesia, shortness of breath, abdominal distension, leg numbness, cough, mucus in the stool, spontaneous sweating, abdominal pain refusing to pressure, by turns loose stool and constipation, stabbing pain, severe pain at night, poor appetite, etc.. (2) The diseases-location syndrome elements were predominated by the spleen, meridians and large intestine, and the disease-nature syndrome elements were frequently shown as *qi* deficiency, blood stasis, yang deficiency, phlegm, and blood deficiency. (3) After cluster analysis, five types of syndrome patterns were derived, and they were blood stasis blocking collaterals, deficiency of both *qi* and blood, cold stagnation due to yang deficiency, yin deficiency of both liver and kidney, and spleen deficiency and phlegm-dampness. (4) There were statistically significant differences in the distribution of TCM syndrome pattern of patients with various neurotoxicity grading ($P < 0.05$). Patients with grade I neurotoxicity were characterized by the syndrome pattern of blood stasis blocking collaterals, grade II and III neurotoxicity were characterized by the concurrent syndrome patterns of blood stasis blocking collaterals, cold stagnation due to yang deficiency, and deficiency of both *qi* and blood, and grade IV neurotoxicity were characterized by the syndrome pattern of cold stagnation due to yang deficiency. **Conclusion** The TCM symptoms of colorectal cancer patients with OIPN after L-OHP treatment were characterized by finger numbness, cold aggravation, toe numbness, pale complexion, formication, fatigue, emaciation, congenital weakness, hand numbness, frequently loose stool, unwilling to talk, body pain, dark complexion, etc.. The distribution of TCM syndromes varies in the patients with different neurotoxicity grading. Patients with grade I neurotoxicity are characterized by the syndrome pattern of blood stasis blocking collaterals, grade II and III neurotoxicity are characterized by the concurrent syndrome patterns of blood stasis blocking collaterals, cold stagnation due to yang deficiency, and deficiency of both *qi* and blood, and grade IV neurotoxicity were characterized by the syndrome pattern of cold stagnation due to yang deficiency.

Keywords: oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; colorectal cancer; traditional Chinese medicine (TCM) syndrome; blood stasis blocking collaterals; cold stagnation due to yang deficiency; deficiency of both *qi* and blood

奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)作为第三代铂类抗肿瘤药物被广泛用于结直肠癌、胃癌等消化系统肿瘤的治疗。L-OHP所致周围神经毒性(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OIPN)是其主要不良反应。有研究^[1]发现,89%的患者使用L-OHP治疗后出现OIPN相关症状,如触碰冷物及吞咽冷食敏感、咽喉部不适或肌肉痉挛等表现。此类症状主要发生在周围神经系统,且呈现出剂量限制性,不仅影响患者生活质量,还可能影响L-OHP的继续使用,导致在疾病治疗过程中需要减量甚至停药。由于结直肠癌一旦停用L-OHP后可用的治疗方案较少,因此,此类不良反应甚至会影响患者的治疗效果和预后转归等。目前OIPN的发生机制尚不明确,主要研究进展包括受体通道、抗氧化酶等学说^[2-6]。在OIPN的治疗方面,现代医学主要通过抗氧化、保护神经细胞等方面进行^[2,7-9],但疗效不尽如人意。近年来,通过中医辨证治疗本病已成为研究热点,不少医家通过临床实践,探索中医病机和辨证论治规律,发挥中医药优势,在预防L-OHP神经毒性、减轻症状、延缓疾病进展等方面取得一定成果,对促进L-OHP所致OIPN的防治有着重要的意义。基于此,本研究旨在进一步探讨应用L-OHP化疗所致OIPN的结直肠癌患者的中医证候特点及证素、证型分布规律,为临床诊治该病提供一定参考。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年4月至2021年2月期间在广州中医药大学附属中山中医院肿瘤科住院部及门诊部就诊的应用L-OHP化疗所致OIPN的结直肠癌患者,共100例。

1.2 诊断标准 参照国家卫生健康委员会和中华医学会肿瘤学分会更新的《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[10],通过病理组织学检查确诊为结肠癌或直肠癌;TNM分期参考美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)的结直肠癌TNM分期系统(2017年第8版);周围神经毒性分级参考Levi's专用感觉神经毒性分级表。

1.3 纳入标准 ①病理组织学检查确诊为结直肠癌;②TNM分期为Ⅱ~Ⅳ期,采用含L-OHP的方案进行化疗,且出现Ⅰ度或以上的OIPN;③年龄

18~85岁;④Karnofsky功能状态(KPS)评分在70分以上且无合并其他导致周围神经病变的疾病,如糖尿病等;⑤目前未使用对外周神经产生影响的药物;⑥自愿参加本研究并签署了知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;②除了化疗外同时还接受放疗等其他手段治疗的患者;③心、肝、肾等系统的严重疾病未得到控制的患者;④化疗之前已患有周围神经病变的患者;⑤无法配合医者完成调查的患者。

1.5 研究方法 制定《奥沙利铂所致结直肠癌患者周围神经毒性临床信息调查表》以及《奥沙利铂所致结直肠癌患者周围神经毒性中医四诊信息记录表》《OIPN相关中医证候要素诊断表》,由专业人员收集患者的四诊信息并利用频数计量方式总结中医证候特点。参照《证素辨证学》^[11]中证素诊断标准,以各症状要素积分和阈值确定各证素的权重,运用“简化计量”方法进行证素判定;观察不同TNM分期、不同神经毒性分级的病位证素和病性证素的分布情况。采用系统聚类分析方法总结中医证型,并运用非参数检验探讨各中医证型在不同性别、年龄段、TNM分期和神经毒性分级的分布情况。

1.6 中医证素诊断 参照朱文锋主编的《证素辨证学》^[11]中涉及的“简化计量”方法判别各项证素,收集患者临床病情资料,对照该书籍查得患者的症状、体征对于相关证素诊断的计量权值的简化值。根据症状的轻重计算不同权值。通用阈值设定为[20]100,当某一证候对于各证素贡献度总和大于等于[20]100时则该证候入选。

1.7 统计方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计数资料用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;组间两两比较采用Mann-Whitney U 非参数检验;采用系统聚类分析方法探讨中医证型分布情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料情况 100例接受L-OHP治疗后出现OIPN的结直肠癌患者中,男52例(占52.0%),女48例(占48.0%),男女之比为1.08:1。年龄最小27岁,最大84岁,平均年龄62.11岁;年龄超过

60岁的患者61例(占61.0%),其中以61~70岁年龄段的患者比例最高,共46例(占46.0%)。神经毒性分级多集中在Ⅱ级,共42例(占42.0%);其次为Ⅰ级及Ⅲ级,分别为22例(占22.0%)和21例(占21.0%);Ⅳ级神经毒性最少,仅15例(占15.0%)。TNM分期为Ⅱ~Ⅳ期,其中Ⅱ期患者20例(占20.0%),Ⅲ期患者39例(占39.0%),Ⅳ期患者41例(占41.0%)。不同性别的神经毒性分级和TNM分期分布情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表1和表2。

2.2 四诊信息情况

2.2.1 中医证候分布情况 100例接受L-OHP治疗后出现OIPN的结直肠癌患者的中医证候中,出现频率(百分比)≥30%的证候有手指麻、寒冷加重、脚趾麻、面色少华、肌肤蚁走感、神疲、形体消瘦、身体素弱、手麻、经常便溏、懒言、身痛(无特指)、面色晦黯、大便有脓血、恶心呕吐、大便细扁、健忘、气短、腹胀、腿麻、咳嗽、大便有黏液、自汗、痛拒按、大便时溏时结、刺痛、夜间痛甚、食少。结果见表3。

表1 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同性别的神经毒性分级情况

Table 1 The neurotoxicity grading in various genders of patients with OIPN [例(%)]

神经毒性分级	例数/例	性别		χ^2 值	P值
		男性	女性		
Ⅰ级	22	12(12.0)	10(10.0)	0.136	0.987
Ⅱ级	42	21(21.0)	21(21.0)		
Ⅲ级	21	11(11.0)	10(10.0)		
Ⅳ级	15	8(8.0)	7(7.0)		
合计	100	52(52.0)	48(48.0)		

表2 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同性别的TNM分期情况

Table 2 TNM staging of OIPN patients with various genders [例(%)]

TNM分期	例数/例	性别		χ^2 值	P值
		男性	女性		
Ⅱ期	20	12(12.0)	8(8.0)	1.092	0.579
Ⅲ期	39	21(21.0)	18(18.0)		
Ⅳ期	41	19(19.0)	22(22.0)		
合计	100	52(52.0)	48(48.0)		

表3 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者中医证候分布情况

Table 3 The distribution of TCM syndromes in OIPN patients

证候	频数/例	百分比/%	证候	频数/例	百分比/%	证候	频数/例	百分比/%
手指麻	99	99.0	大便有黏液	34	34.0	心烦	18	18.0
寒冷加重	85	85.0	自汗	33	33.0	尿清长	18	18.0
脚趾麻	81	81.0	痛拒按	33	33.0	腰痛	17	17.0
面色少华	78	78.0	大便时溏时结	32	32.0	下肢冷甚	17	17.0
肌肤蚁走感	72	72.0	刺痛	32	32.0	阴雨天痛加重	16	16.0
神疲	68	68.0	夜间痛甚	30	30.0	易感冒	16	16.0
形体消瘦	51	51.0	食少	30	30.0	咽部异物感	16	16.0
身体素弱	49	49.0	形体蜷卧	29	29.0	痛喜按	16	16.0
手麻	48	48.0	多梦	29	29.0	四肢麻	16	16.0
经常便溏	46	46.0	喜温恶凉	28	28.0	纳呆恶食	15	15.0
懒言	46	46.0	痰色白	28	28.0	经常腹泻	15	15.0
身痛(无特指)	43	43.0	冷痛	28	28.0	夜尿多	15	15.0
面色晦黯	42	42.0	腹痛	27	27.0	气行则舒	14	14.0
大便有脓血	42	42.0	鼻唇干燥	27	27.0	唇紫	13	13.0
恶心呕吐	39	39.0	胀痛或窜痛	22	22.0	脘腹腰背冷	13	13.0
大便细扁	38	38.0	面色淡白	21	21.0	情志抑郁或忧虑	12	12.0
健忘	36	36.0	肢体痛	21	21.0	唇淡	12	12.0
气短	35	35.0	痰少质稠	20	20.0	腰膝酸软	10	10.0
腹胀	35	35.0	眼干涩	19	19.0	头晕	10	10.0
腿麻	34	34.0	经常畏冷	19	19.0	骨蒸发热	10	10.0
咳嗽	34	34.0	隐痛	18	18.0			

2.2.2 舌脉象分布情况 舌象包括舌质和舌苔，而舌质包括舌色、舌形和舌态，由于舌态的分布频数较低未纳入统计。(1)舌色方面，以舌淡红、舌紫黯为主，分别占66.0%、30.0%；红舌较少，占15.0%。少量红舌考虑为本病后期经过手术、化疗等治疗后耗气伤津，出现阴虚津亏表现；舌紫黯为寒证或瘀证表现，切中本病瘀血阻络或寒凝经脉所致肌肤麻木感的病机；舌淡红为气血调和或病情轻浅，此处不予讨论。(2)舌形方面，舌胖大、舌边齿印、舌瘦小分别占33.0%、26.0%、19.0%。舌边齿痕多与胖大互见，与脾虚、湿盛相关；舌瘦小，兼舌色淡白者可见于气血两虚证，兼舌色红者可见于阴虚津亏证。(3)舌苔方面，以舌苔薄、舌苔润滑、舌苔白为主，分别占58.0%、90.0%、85.0%；舌苔腻、舌苔干燥、舌苔黄占比较少，分别占32.0%、10.0%、10.0%。白苔见于寒证、表证，润滑苔为津液未损，而舌面过于润泽水滑则可见于寒湿、阳虚水饮内停者；腻苔为痰浊、湿邪表现，可见于脾胃虚弱、失于运化，痰饮停于内者；黄苔主里热，薄黄而干燥(见于里热灼津)少见，体现出本病津液未伤，以阳虚、里寒、痰湿等病机为主。

脉象方面，以脉细、脉沉、脉涩占比较高，分别占52.0%、39.0%、26.0%。其中，沉脉体现本病患者病位较深，多见气血阻滞，阳气内郁或阳虚阳气下陷等证；细脉主虚证，可见于血虚、阴虚证，也可见于湿证；涩脉为脉道不通，可见于血瘀、血虚、津亏、气滞等证，与本病病机契合。结果见表4。

2.3 病位证素和病性证素分布情况 100例接受L-OHP治疗后出现OIPN的结直肠癌患者总体病位证素以脾、经络、大肠多见；病性证素以气虚、血瘀、阳虚、痰、血虚多见，寒、湿、气滞、津亏、阴虚次之；而病位证素的肌肤、筋骨和病性证素的动风、阳亢较少出现。脾、大肠、气虚证素在疾病的不同TNM分期均占据优势比例；Ⅱ、Ⅲ期经络、寒、痰、血瘀等证素频数明显较晚期突出；相对于Ⅱ、Ⅲ期，疾病晚期病位证素的肝、肾增多，病性证素的津亏、阳虚、血虚、阴虚也呈上升趋势。体现出疾病Ⅱ、Ⅲ期虚实兼见，Ⅳ期逐步向虚证为主过渡。不同神经毒性分级的病位证素及病性证素分布情况比较差异无统

表4 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者舌脉象分布情况

Table 4 The distribution of tongue and pulse manifestation in OIPN patients

条目	频数/例	百分比/%	条目	频数/例	百分比/%
舌淡红	66	66.0	舌苔黄	10	10.0
舌红	15	15.0	舌苔白	85	85.0
舌紫黯	30	30.0	脉沉	39	39.0
舌瘦小	19	19.0	脉数	10	10.0
舌胖大	33	33.0	脉细	52	52.0
舌边齿印	26	26.0	脉虚	17	17.0
舌苔薄	58	58.0	脉弦	11	11.0
舌苔腻	32	32.0	脉滑	23	23.0
舌苔润滑	90	90.0	脉涩	26	26.0
舌苔干燥	10	10.0			

计学意义($P>0.05$)，即在不同神经毒性分级中，病位证素均以脾、经络、大肠为主，病性证素均以血瘀、气虚、阳虚、痰、血虚为主。结果见表5~表9。

2.4 聚类分析结果 对临床采集到的100例患者四诊信息(包括百分比 $>10\%$ 的62项症状、6种舌质、6种舌苔及7种脉象)进行系统聚类分析，利用中医诊断学技术并结合聚类分析数据(取参考线为22.467的位置处划分)，将患者的四诊信息聚为5类偏向合理，总结OIPN患者的5种证型为：瘀血阻络、气血两虚、阳虚寒凝、肝肾阴虚及脾虚痰湿。结果见图1。

表5 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者病位证素和病性证素分布情况

Table 5 Distribution of disease-location and disease-nature syndrome elements in OIPN patients

病位证素	频数/例	百分比/%	病性证素	频数/例	百分比/%
脾	46	46.0	气虚	38	38.0
经络	45	45.0	血瘀	31	31.0
大肠	32	32.0	阳虚	19	19.0
肝	16	16.0	痰	16	16.0
肾	15	15.0	血虚	16	16.0
肌肤	1	1.0	寒	13	13.0
筋骨	1	1.0	湿	10	10.0
			气滞	9	9.0
			津亏	7	7.0
			阴虚	6	6.0
			动风	1	1.0
			阳亢	0	0.0

表6 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同TNM分期病位证素分布

Table 6 Distribution of diseases-location syndrome elements in OIPN patients with different TNM stages [例(%)]

TNM分期	例数/例	脾	经络	大肠	肝	肾	肌肤	筋骨
Ⅱ期	20	11(11.0)	12(12.0)	8(8.0)	2(2.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.0)
Ⅲ期	39	17(17.0)	20(20.0)	12(12.0)	6(6.0)	4(4.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅳ期	41	18(18.0)	13(13.0)	12(12.0)	8(8.0)	10(10.0)	1(1.0)	0(0.0)

表7 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同TNM分期病性证素分布

Table 7 Distribution of disease-nature syndrome elements in OIPN patients with different TNM stages [例(%)]

TNM分期	例数/例	气虚	血瘀	阳虚	痰	血虚	寒	湿	气滞	津亏	阴虚	动风	阳亢
Ⅱ期	20	7(7.0)	6(6.0)	2(2.0)	5(5.0)	3(3.0)	4(4.0)	4(4.0)	1(1.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅲ期	39	17(17.0)	16(16.0)	5(5.0)	7(7.0)	4(4.0)	6(6.0)	4(4.0)	4(4.0)	2(2.0)	2(2.0)	0(0.0)	0(0.0)
Ⅳ期	41	14(14.0)	9(9.0)	12(12.0)	4(4.0)	9(9.0)	3(3.0)	2(2.0)	4(4.0)	4(4.0)	4(4.0)	1(1.0)	0(0.0)

表8 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同神经毒性分级病位证素分布

Table 8 The distribution of diseases-location syndrome elements in OIPN patients with different neurotoxicity grading [例(%)]

神经毒性分级	例数/例	脾	肝	肾	大肠	筋骨	经络	肌肤
Ⅰ级	22	9(9.0)	4(4.0)	5(5.0)	9(9.0)	0(0.0)	10(10.0)	0(0.0)
Ⅱ级	42	17(17.0)	8(8.0)	5(5.0)	13	1(1.0)	22(22.0)	0(0.0)
Ⅲ级	21	13(13.0)	3(3.0)	2(2.0)	4	0(0.0)	7(7.0)	1(1.0)
Ⅳ级	15	7(7.0)	1(1.0)	3(3.0)	6	0(0.0)	6(6.0)	0(0.0)

表9 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同神经毒性分级病性证素分布

Table 9 Distribution of disease-nature syndrome elements in OIPN patients with different neurotoxicity grading [例(%)]

神经毒性分级	例数/例	寒	湿	痰	血瘀	阳亢	气虚	血虚	阴虚	阳虚	津亏	气滞	动风
Ⅰ级	22	5(5.0)	1(1.0)	1(1.0)	8(8.0)	0(0.0)	9(9.0)	4(4.0)	2(2.0)	3(3.0)	2(2.0)	2(2.0)	0(0.0)
Ⅱ级	42	5(5.0)	5(5.0)	9(9.0)	14(14.0)	0(0.0)	14(14.0)	4(4.0)	3(3.0)	5(5.0)	3(3.0)	6(6.0)	1(1.0)
Ⅲ级	21	1(1.0)	3(3.0)	4(4.0)	7(7.0)	0(0.0)	9(9.0)	4(4.0)	1(1.0)	5(5.0)	1(1.0)	1(1.0)	0(0.0)
Ⅳ级	15	2(2.0)	1(1.0)	2(2.0)	2(2.0)	0(0.0)	6(6.0)	4(4.0)	0(0.0)	6(6.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.5 中医证型分布情况

2.5.1 不同中医证型分布情况 将5种证型按降序排列,依次为:瘀血阻络证[29例(29.0%)]>阳虚寒凝证[27例(27.0%)]>气血两虚证[17例(17.0%)]>肝肾阴虚证[14例(14.0%)]>脾虚痰湿证[13例(13.0%)]。结果见表10。

2.5.2 不同性别和不同TNM分期的中医证型分布情况 5种证型在不同性别和不同TNM分期的分布情况比较(χ^2 检验),差异均无统计学意义($P>0.05$),结果见表11和表12。

2.5.3 不同年龄段的中医证型分布情况 5种证型在不同年龄段的分布情况比较(χ^2 检验),差异有统计学意义($P<0.05$)。经Mann-Whitney U 检验,与<50岁年龄段相比,51~60岁、61~

70岁、>80岁年龄段的中医证型分布与其之间差异均有统计学意义($P<0.05$),而71~80岁年龄段的中医证型分布与其之间差异无统计学意义($P>0.05$);与51~60岁年龄段相比,61~70岁、71~80岁年龄段的中医证型分布与其之间差异均无统计学意义($P>0.05$),而>80岁年龄段的中医证型分布与其之间差异有统计学意义($P<0.01$);与61~70岁年龄段相比,71~80岁和>80岁年龄段的中医证型分布与其之间差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与71~80岁年龄段相比,>80岁年龄段的中医证型分布差异统计学意义($P<0.05$)。结果见表13。

2.5.4 不同神经毒性分级的中医证型分布情况 5种证型在不同神经毒性分级的分布情况比较(χ^2

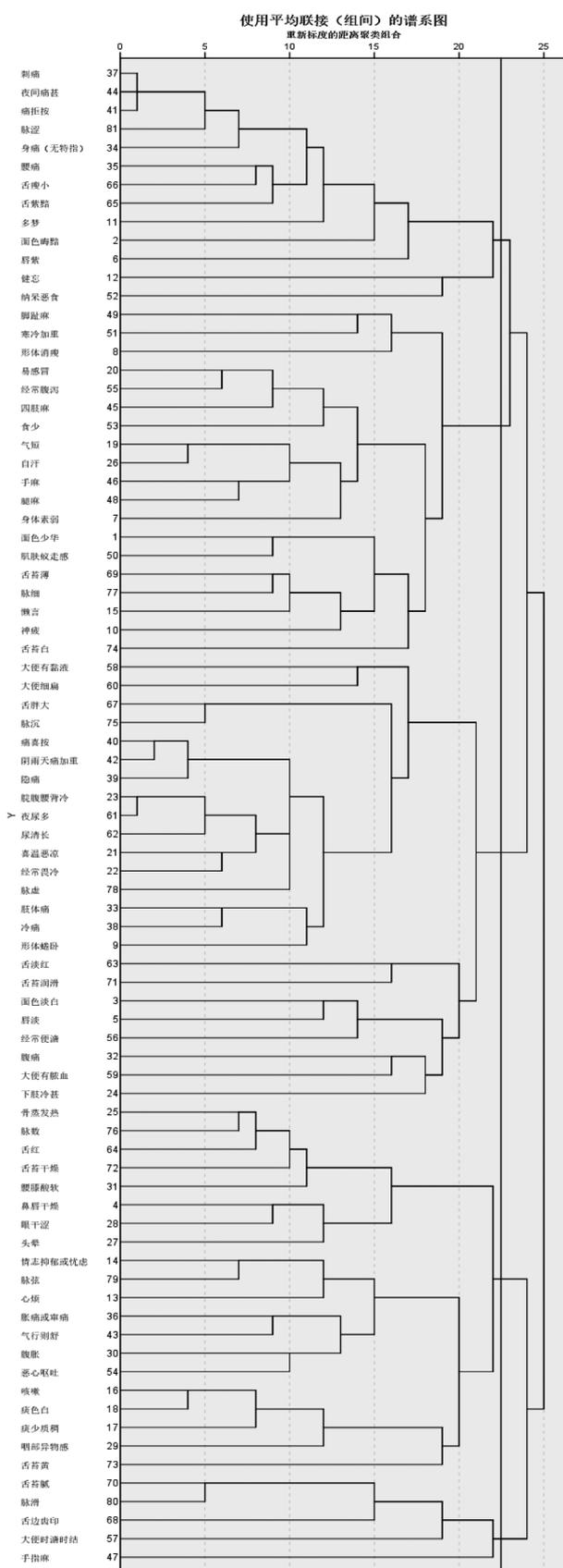


图1 奥沙利铂致周围神经毒性患者四诊信息聚类分析树状图
Figure 1 Dendrogram for cluster analysis of the four-examination information in OIPN patients

表10 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者
中医证型分布情况

Table 10 Distribution of TCM syndrome types in OIPN patients

中医证型	例数/例	百分比/%
瘀血阻络	29	29.0
气血两虚	17	17.0
阳虚寒凝	27	27.0
肝肾阴虚	14	14.0
脾虚痰湿	13	13.0

表11 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者
不同性别中医证型分布情况

Table 11 Distribution of TCM syndrome types in various genders of OIPN patients [例(%)]

中医证型	例数/例	性别		χ^2 值	P值
		男性	女性		
瘀血阻络	29	15(15.0)	14(14.0)	1.432	0.839
气血两虚	17	7(7.0)	10(10.0)		
阳虚寒凝	27	15(15.0)	12(12.0)		
肝肾阴虚	14	7(7.0)	7(7.0)		
脾虚痰湿	13	8(8.0)	5(5.0)		

表12 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者
不同TNM分期中医证型分布

Table 12 Distribution of TCM syndrome types in OIPN patients with different TNM stages [例(%)]

TNM分期	例数/例	瘀血阻络	气血两虚	阳虚寒凝	肝肾阴虚	脾虚痰湿
II期	20	8(8.0)	2(2.0)	4(4.0)	2(2.0)	4(4.0)
III期	39	15(15.0)	7(7.0)	7(7.0)	4(4.0)	6(6.0)
IV期	41	6(6.0)	8(8.0)	16(16.0)	8(8.0)	3(3.0)

表13 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者
不同年龄段中医证型分布情况

Table 13 Distribution of TCM syndrome types in OIPN patients at different ages [例(%)]

年龄段(岁) ^①	例数/例	瘀血阻络	气血两虚	阳虚寒凝	肝肾阴虚	脾虚痰湿
<50	8	3(3.0)	1(1.0)	1(1.0)	2(2.0)	1(1.0)
51~60 ^②	31	13(13.0)	5(5.0)	6(6.0)	2(2.0)	5(5.0)
61~70 ^③	46	12(12.0)	10(10.0)	11(11.0)	7(7.0)	6(6.0)
71~80 ^④	14	1(1.0)	1(1.0)	8(8.0)	3(3.0)	1(1.0)
>80 ^{⑤⑥}	1	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)

① $P < 0.05$, 不同年龄段中医证型分布情况比较;
② $P < 0.05$, 与<50岁年龄段比较; ③ $P < 0.01$, 与51~60岁年龄段比较; ④ $P < 0.05$, ⑤ $P < 0.01$, 与61~70岁年龄段比较; ⑥ $P < 0.05$, 与71~80岁年龄段比较

检验), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Mann-Whitney U 检验, 与 I 级神经毒性相比, II 级神经毒性在证候分布上差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 III、IV 级神经毒性与其之间差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与 II 级神经毒性相比, III、IV 级神经毒性在证候分布上与其之间差异均有统计学意义($P < 0.05$); III、IV 级神经毒性的证候分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果显示: I 级神经毒性证型分布以瘀血阻络证为主; II、III 级神经毒性以瘀血阻络、阳虚寒凝、气血两虚等证型兼见明显, 病位相对较深, 虚象较前明显; IV 级神经毒性分布则随着病程延长, 阳虚寒凝之势更为明显, 虚多于实。结果见表 14。

表 14 奥沙利铂(L-OHP)致周围神经毒性(OIPN)患者不同神经毒性分级中医证型分布

Table 14 Distribution of TCM syndrome types in OIPN patients with different neurotoxicity grading [例(%)]

神经毒性分级 ^①	例数/例	瘀血阻络	气血两虚	阳虚寒凝	肝肾阴虚	脾虚痰湿
I 级	22	8(8.0)	3(3.0)	5(5.0)	4(4.0)	2(2.0)
II 级 ^②	42	13(13.0)	8(8.0)	9(9.0)	7(7.0)	5(5.0)
III 级 ^③	21	6(6.0)	4(4.0)	5(5.0)	2(2.0)	4(4.0)
IV 级 ^③	15	2(2.0)	2(2.0)	8(8.0)	1(1.0)	2(2.0)

① $P < 0.05$, 不同神经毒性分级中医证型分布情况比较; ② $P < 0.05$, 与 I 级神经毒性比较; ③ $P < 0.05$, 与 II 级神经毒性比较

3 讨论

根据奥沙利铂(L-OHP)所致周围神经毒性(OIPN)的病机特点、临床症状表现, 四诊合参, 可将其归属为中医的“痹证”“血痹”等范畴。《素问·五脏生成》提到“血凝于肤者, 为痹”。关于本病的中医药研究取得了较大进展, 现代医家普遍认为, L-OHP 所致 OIPN 病机总体与“虚、寒、瘀”有关, 病位在脾, 主要由于“大毒攻伐之物”损伤脾阳, 水谷精气生成不足, 经络闭塞不通, 输布迟缓滞涩, 加上风寒湿等外邪乘虚侵袭所致。其治疗以“益气养血、活血通络、温经止痛”为治疗原则。结直肠癌以“便血、大便不成形、腹痛”等症状为主要特点, 可归结为“脏毒”“肠癖”“癥瘕”“肠积”等范畴, 分型多以“大肠湿热”“瘀毒内结”“气血两虚”“脾肾亏虚”为主^[12]。此类患者经过多程含 L-OHP 化疗后

出现 OIPN 时呈现相应的中医证候分型。关于此类患者的中医证候研究相对较少, 探索中医证候与周围神经毒性分级的相关性更是匮乏。因此, 收集 L-OHP 化疗后出现 OIPN 的结直肠癌患者的病位证素和病性证素, 分析 L-OHP 所致 OIPN 的中医证候规律, 探索其与周围神经毒性分级的相关性已成为研究的重点。

辨证论治为中医药数千年的实践及理论积淀, 其科学性在中医人长期临床应用中得到证实。辨证是临证治疗的基础, 其准确度决定了治疗效果, 因此应对复杂的疾病情况、提升辨证论治的能力是对中医人的基本要求。而辨证论治的要义在于“证素”^[11]。证候是疾病发展到某个时段病性、病位等病机特点的反映, 是辨证论治的依据。证候要素即证的基本要素, 包含病性、病位要素, 临床的辨证过程实际上为症状到证候要素(即证素)再到中医证名的递进, 即在临床过程中, 根据患者目前的症状、体征情况分析, 提取出对于疾病辨证有特异相关的病性要素及病位要素, 形成证候要素后确定规范证名, 为后续治法方药提供依据, 减少主观随意性大、辨证结果不统一等情况。朱文锋^[13-14]规范化收集的 700 个左右证候后, 选取约 50 项基本证素, 自由组合形成 500 余个证名, 制定证候量表, 以证素为核心, 以三阶双网结构得出规范证素辨证模式, 为辨证论治的人工智能化提供了可能性。本研究即采用此种“证候-证素-证型”的研究模式。

本研究以探讨 L-OHP 所致 OIPN 的结直肠癌患者的相关证候为研究目的, 对 100 例患者进行四诊信息采集及证素量表计量, 利用系统聚类分析方法探讨此类患者相关的中医证型并统计其在不同性别、年龄段、TNM 分期、神经毒性分级等方面的分布情况; 以证素作为切入点, 在病性、病位要素层面探寻 L-OHP 所致 OIPN 的结直肠癌患者的中医辨证规律, 并探索其与相应的神经毒性分级的相关性。

本研究的 OIPN 为结直肠癌术后辅助化疗或姑息化疗运用 L-OHP 后出现的较独特的不良反应, 患者除肌肤肢体麻木症状外, 还包含经常便溏、腹泻、大便细扁、大便脓血等结直肠癌的相关证候。以手指麻、寒冷加重、脚趾麻、面色少华、肌肤蚁走感、神疲、形体消瘦、身体素弱、手

麻、经常便溏、懒言、身痛(无特指)、面色晦黯、大便有脓血、恶心呕吐、大便细扁、健忘、气短、腹胀、腿麻、咳嗽、大便有黏液、自汗、痛拒按、大便时溏时结、刺痛、夜间痛甚、食少等为本病主要证候。舌象以舌淡红、舌紫黯、舌胖大为主,舌苔以舌苔薄、舌苔润滑、舌苔白多见,脉象以脉细、脉沉、脉涩多见。从患者四诊信息分析可知,以上证候均体现OIPN患者以脾、大肠、经络、气虚、血瘀、阳虚、血虚等证素多见,揭示OIPN总属本虚标实,病机以“虚”“寒”“瘀”为主,为素体虚弱或因攻伐癌毒的治疗后正气尚弱,寒邪侵入,导致血脉滞涩不通而形成本病。

OIPN结直肠癌患者病位证素以脾、经络、大肠为主;病性证素以气虚、血瘀、阳虚、痰、血虚多见,寒、湿、气滞等证素次之。Ⅱ、Ⅲ期患者病位证素集中在经络、脾,病性证素以血瘀、气虚为主;Ⅳ期患者则以阳虚、气虚、血虚多见。Ⅱ、Ⅲ期的经络、血瘀、寒、痰等证素频数较晚期突出,疾病晚期肝、肾等病位证素增多,津亏、阳虚、血虚、阴虚等病性证素呈现上升趋势。体现出疾病Ⅱ、Ⅲ期虚实兼见,Ⅳ期逐步向虚证为主过渡。既往有关L-OHP所致OIPN的结直肠癌患者的相关证素研究较少,部分研究从麻木入手或对结直肠癌化疗前后证素变化进行相应探究,这对本研究有一定参考意义。本研究得出的L-OHP所致OIPN的结直肠癌患者的证素结果以及不同TNM分期和神经毒性分级的相应证素表现,体现出证素在临床疾病剖析过程中的重要意义,对于探索辨证思维规律、规范该病的辨证分型有一定参考价值,在今后的研究中应考虑样本特殊性、样本量大小、个体化差异等方面因素,以进一步优化和深入研究。

L-OHP所致OIPN的结直肠癌患者的中医证型在不同年龄段分布存在特异性,在<50岁及51~60岁年龄段人群以瘀血阻络证为主,偏实象证候;61~70岁年龄段瘀血阻络、气血两虚、阳虚寒凝证型占比基本相当,71~80岁与>80岁年龄段均以阳虚寒凝证为主。《素问》有云:“四肢者,诸阳之本也。阳盛则四肢实……”现代医家将化疗药物视为“外邪”“攻伐之毒邪”,且根据临床上患者化疗后展现出的虚寒之证也将其归属

于“寒邪”。年老患者久病体虚,加之年事已高,肾髓亏竭,元阳不足,又经化疗药物的寒邪攻伐机体,损伤脾阳,导致阳虚不能温煦四末、肌肤、经络而出现畏冷、麻木等阳虚寒凝证表现。中青年患者阳气尚足,寒邪入侵留于肌表,阳气郁闭,气血运行滞涩,以气滞络瘀为主,多见实证;亦有部分气血不足、阳气虚弱的中青年患者,考虑手术攻伐,术后体虚,血少津亏,脉管空虚,失于濡养;或脾气虚弱,健运失司,水谷精微生成输布不佳,影响“脾主四肢”功能而导致肌肉萎软,加之外邪侵袭而成痹证。

不同神经毒性分级的证候分布情况不同,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相较于Ⅱ级神经毒性的证候分布,Ⅰ级神经毒性患者以瘀血阻络证为主,为疾病初期,病情轻,病位较表浅,考虑化疗毒邪侵袭脉络引起血道艰涩不通,肌肤失于濡养而致麻木感,多为急性神经毒性,以速发、短暂、可逆为特点;Ⅱ、Ⅲ级神经毒性以瘀血阻络、阳虚寒凝、气血两虚等证型兼见明显,病位相对较深,虚象较前明显,考虑化疗寒邪累积加重,机体不耐攻伐,寒邪内侵,伤及元阳而出现阳虚寒凝之证,血脉滞涩不通,机体失于濡养,加之既往手术等伤及气血,易呈现气血两虚之象。Ⅳ级神经毒性分布则随着病程延长,化疗寒邪累积量不断增加,阳虚寒凝之势更为明显,表现为虚证多于实证。

本研究对L-OHP所致OIPN的结直肠癌患者的中医证候、证素分布情况进行分析以及对中医证型分布与TNM分期、神经毒性分级的关联性进行探讨,研究结果对临床遣方用药有一定的指导意义。临证之时,应当谨守“虚、寒、瘀”之病机特点,重视“标本兼治”之基本治疗原则,参病位、病性证素之要况,以活血通经、温经通络、补益气血、滋补肝肾、健脾除湿5型论治。临床可运用温通之物针对“虚、寒、瘀”特点,如鸡血藤、桂枝等药物活血、补血、温通;同时兼顾不同年龄段病机特点,如年老患者久病体虚,肾髓亏竭,元阳不足,加之化疗药物的寒邪攻伐机体,损伤脾阳,故临证过程除辨证施治外,同时应注重益髓温阳、顾护中气等,并结合患者不同的疾病病程及神经毒性分级,对病位、病性、证型及后续治疗有所侧重与兼顾整体把握。

本研究可为L-OHP所致OIPN的结直肠癌患者的中医辨证论治规范化提供一定支持,为临床治疗该病提供一定参考。然而,本研究亦有需要改进的方面,如:①受纳入病例地域来源、时间限制,样本来源相对单一,样本量相对较少;②由于本病涉及到原发病结直肠癌及L-OHP所致OIPN不良反应,证候纷繁复杂,较为分散,选取高频证候分析,可能造成部分低频证候的相关病机被忽视;③量表设计基本符合《证候辨证学》要求,但对于后续统计的便利性未周全考虑,如方便加权计算的形式等。因此,确切的结论有待后续进一步深入研究,进而为OIPN的临床诊治提供更多科学的参考数据。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] YOON S, ROBINSON C R, ZHANG H, et al. Spinal astrocyte gap junctions contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity [J]. *J Pain*, 2013, 14(2): 205-214.
- [3] 韩重阳, 王晓良. 瞬时受体电位通道研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2008, 39(1): 27-32.
- [4] 陈晓博, 曹鹏, 于锋, 等. 温度敏感瞬时受体电位通道参与化疗引起的外周神经病变的研究进展 [J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(2): 144-148.
- [5] TAGUCHI K. Role of transient receptor potential channels in paclitaxel- and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2016, 136(2): 287-296.
- [6] 谢冰雪, 张桂森, 张亮仁. 以 $\alpha 7$ nAChR为靶点的药物研究进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 2015, 25(4): 313-323.
- [7] 郭昌, 赵文韬, 胡丰良. 奥沙利铂神经毒性的机制及防治研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(9): 1022-1026.
- [8] 庞丹梅, 邓燕明, 蓝晓珊, 等. 还原型谷胱甘肽用于预防和降低奥沙利铂周围神经毒性的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(24): 2057-2059.
- [9] CHEN X F, WANG R, YIN Y M, et al. The effect of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) in prevention of oxaliplatin induced neurotoxicity: a retrospective study [J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(4): 279-284.
- [10] 国家卫生健康委员会, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6): 601-625.
- [11] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 4-5.
- [10] 周岱翰. 中医肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 239-243.
- [13] 朱文锋, 张华敏. “证素”的基本特征 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005(1): 17-18.
- [14] 朱文锋. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.

【责任编辑: 陈建宏】