

加味黄芪桂枝五物汤抑制线粒体凋亡预防奥沙利铂周围神经毒性机制*

吴艾平¹ 吴林龙¹ 张红颖¹ 魏国利² 马骏¹

(1. 淮安市中医院, 江苏 淮安 223001; 2. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028)

【摘要】 目的 探讨加味黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂诱导的周围神经毒性(OIPN)的预防作用及作用机制。方法 选取40只健康WISTA雌鼠,随机分为空白组、模型组、谷胱甘肽(GSH)组、加味黄芪桂枝五物汤组,每组各10只。模型组、加味黄芪桂枝五物汤组和GSH组在第1、2、8、9、15、16、22、23d时重复腹腔注射奥沙利铂溶液(2.5mg/kg,5%葡萄糖溶液稀释)进行OIPN大鼠造模,空白组给予相同体积5%葡萄糖溶液腹腔注射,GSH组在化疗当天及前后2d给予谷胱甘肽1.5g/m²/d尾静脉注射。加味黄芪桂枝五物汤组予加味黄芪桂枝五物汤灌胃(10mL/kg,每日1次),空白组、模型组、GSH组予0.9%生理盐水灌胃(10mL/kg,每日1次)。第0、7、14、21、28d运用VonFrey试验检测大鼠机械缩足反射阈值,第28d处死大鼠分离大鼠脊髓及L4-5背根神经节,检测脊髓过氧化酶活性、背根神经节细胞的ROS荧光以及p53-Bax通路相关线粒体凋亡蛋白表达水平。**结果** 与空白组相比,模型组大鼠机械性缩足阈值持续降低($P < 0.01$),SOD、GSH-Px活性显著降低($P < 0.01$),MDA含量显著升高($P < 0.01$),背根神经节(DRG)细胞ROS荧光强度显著增强($P < 0.01$);与模型组相比,加味黄芪桂枝五物汤组及GSH组在机械性缩足阈值、过氧化酶活性及ROS荧光强度方面均优于模型组($P < 0.05$),且在机械性缩足阈值及过氧化酶活性方面加味黄芪桂枝五物汤组优于GSH组($P < 0.05$);加味黄芪桂枝五物汤组较模型组可以显著降低DRG细胞P53、Bax及Caspase-3蛋白的表达,提高Bcl-2蛋白的表达($P < 0.01$)。**结论** 加味黄芪桂枝五物汤可通过抗氧化应激及抑制P53-Bax通路诱导的DRG细胞线粒体损伤来预防OIPN。

【关键词】 黄芪桂枝五物汤;奥沙利铂;外周神经毒性;氧化应激;P53

【中图分类号】 R285.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 006

Prevention of modified Huangqi Guizhi Wuwu decoction on inhibiting mitochondrial apoptosis mechanism of oxaliplatin peripheral neurotoxicity

WU Aiping¹, WU Linlong¹, ZHANG Hongying¹, WEI Guoli², MA Jun²

(1. Huaian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaian 223001, Jiangsu, China;

2. The Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

【Abstract】 Objective To observe the preventive effect of modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity (oipn), and explore the possible mechanism of modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction in preventing OIPN. **Methods** Forty healthy WISTA female rats were randomly divided into blank group, model group, glutathione (GSH) group and traditional Chinese medicine group, with 10 rats in each group. The model group, traditional Chinese medicine group and GSH group were repeatedly injected with oxaliplatin solution (2.5mg/kg, diluted with 5% glucose solution) intraperitoneally on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 and 23 for modeling rats of OIPN. The blank group was injected with the same volume of 5% glucose solution intraperitoneally. The GSH group was injected with glutathione 1.5g/m²/d tail vein on the day of chemotherapy and two days before and after chemotherapy. The traditional Chinese medicine group was gavaged with modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction (10ml/kg, once a day). The blank group, the model group and GSH group were gavaged with 0.9% normal saline (10ml/kg, once a day). Von Frey test

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82004339);淮安市自然科学研究计划项目(HAB202036)

通讯作者:马骏,中医学博士,硕士研究生导师,E-mail:rainyjun@126.com

引用本文:吴艾平,吴林龙,张红颖,等.加味黄芪桂枝五物汤抑制线粒体凋亡预防奥沙利铂周围神经毒性机制[J].西部医学,2023,35(2):182-

was used to detect the threshold of mechanical foot retraction reflex on days 0, 7, 14, 21 and 28. The rats were killed on day 28. The spinal cord and L4-5 dorsal root ganglion were isolated. The activity of spinal cord peroxidase, ROS fluorescence of dorsal root ganglion cells and the expression level of p53 Bax pathway related mitochondrial apoptotic protein were detected. **Results** Compared with the blank group, the mechanical foot contraction threshold of the model group decreased continuously ($P < 0.01$), the activities of SOD and GSH-Px decreased significantly ($P < 0.01$), the content of MDA increased significantly ($P < 0.01$), and the fluorescence intensity of ROS in DRG cells increased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, the traditional Chinese medicine group and GSH group were better than the model group in mechanical foot contraction threshold, peroxidase activity and ROS fluorescence intensity ($P < 0.05$), and the traditional Chinese medicine group was better than GSH group in peroxidase activity ($P < 0.05$). Compared with the model group, the traditional Chinese medicine group could significantly reduce the expression of p53, Bax and caspase-3 protein and increase the expression of Bcl-2 protein in DRG cells ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified Huangqi Guizhi Wuwu decoction can prevent oipn through antioxidant stress and inhibiting mitochondrial damage of DRG cells induced by p53-Bax pathway.

【Key words】 Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; Oxaliplatin; Peripheral neuropathy; Oxidative stress; P53

奥沙利铂为临床最常用的化疗药物之一,尤其对消化系统肿瘤常作为基石使用,但奥沙利铂导致的周围神经毒性(Oxa-induced peripheral neuropathy, OIPN)是其最常见的毒副作用之一,发生率可高达 90%,然而目前国内外相关指南未推荐任何可行方法来预防 OIPN,严重影响患者的生活质量及疗效^[1-2]。OIPN 的主要症状为肢体末端的感觉异常、麻木、疼痛及遇冷加重等,归属中医学“血痹”的范畴^[3],有研究^[4]证实加味黄芪桂枝五物汤可减轻 OIPN。氧化应激及线粒体损伤在 OIPN 的发病机制中处于重要的地位^[2,5]。本研究通过 OIPN 大鼠模型,观察加味黄芪桂枝五物汤对氧化应激及线粒体损伤的影响,探讨加味黄芪桂枝五物汤预防 OIPN 的作用机制,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 选取健康 WISTA 雌鼠 40 只(购自南京君科生物工程有限公司),体重 180~220 g。饲养于 SPF 级动物中心,恒温恒湿,每天 8:00~20:00 开灯,保证大鼠休息规律。本研究经过医院伦理委员会审核通过。

1.1.2 实验药物 加味黄芪桂枝五物颗粒由黄芪 20 g、桂枝 10 g、白芍 10 g、当归 10 g、大枣 10 g、生姜 10 g 组成(购自江阴天江药业有限公司),加入 80℃ 水至 25 mL,混匀至残渣消失,备用。奥沙利铂注射液 50 mg(购自江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:191226AN);谷胱甘肽注射液 1.2 g(山东绿叶制药有限公司,批号:190901205)。

1.1.3 主要实验仪器及试剂 低温高速离心机及荧光酶标仪购自德国 Eppendorf;Mini-PROTEAN 电泳系统以及 MiniTrans-Blot 转印系统购自美国 Bio-Rad;紫外分光光度计购自美国 Beckman;二氧化碳培

养箱购自 YILIANG;水平脱色摇床购自华利达;ROS 试剂盒购自碧云天;特级胎牛血清及 PCR 试剂盒购自美国 ThermoPierce;疼痛触觉测试套件购自美国 Stoelting。

1.2 实验方法

1.2.1 分组及造模 将 40 只 WISTA 雌鼠随机分为空白组、模型组、谷胱甘肽(GSH)组、加味黄芪桂枝五物汤组,每组各 10 只。空白组给予相同体积溶剂(5%葡萄糖溶液)腹腔注射,模型组、加味黄芪桂枝五物汤组(中药组)和 GSH 组按照 Cheng 等^[6]方法进行 OIPN 大鼠造模[在第 1、2、8、9、15、16、22、23 d 时重复腹腔注射奥沙利铂溶液(2.5 mg/kg,5%葡萄糖溶液稀释)],GSH 组在化疗当天及前后 2 d 分别给予谷胱甘肽 1.5 g/m²/d 尾静脉注射。

1.2.2 给药 加味黄芪桂枝五物汤灌胃给药(10 mL/kg,1 次/日),空白组、模型组、GSH 组予 0.9%生理盐水灌胃(10 mL/kg,每日 1 次)。奥沙利铂用药当天,中药于奥沙利铂应用前 1 h 给药。

1.2.3 检测指标 ①机械疼痛触觉检测:在第 0、7、14、21、28 d 运用 VonFrey 试验检测大鼠机械缩足反射阈值。②脊髓过氧化酶活性及产物检测:奥沙利铂造模后第 28 d 称重,每组选择 5 只大鼠处死,大鼠背根神经节取出后再取出脊髓研碎,加入生理盐水混匀离心,取上清检测超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(Glutathione Peroxidase, GSH-Px)及丙二醛(Malonic dialdehyde, MDA)含量。③背根神经节细胞的 ROS 荧光测定 造模第 28 d 称重,麻醉后取大鼠 L4-5 背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG),制成细胞悬液并离心收集 DRG 细胞,进行 PBS 进行重悬→装载荧光探针→培育→混匀→洗涤细胞→冰冻切片,显微镜观察并计量荧光强度。④p53 和 p53 相关线粒体凋亡蛋白表

达水平测定:对 DRG 样品进行总蛋白的提取→总蛋白定量→SDS-PAGE 电泳分析→蛋白质转膜→转印膜封闭→一抗(p53、PUMA、Bax、Bcl-2、cytoc、cleavedcaspase-3、cleavedPARP1、GAPDH)杂交→T-TBS 漂洗→二抗 Goatanti-MouseIgG(H+L)Secondaryantibody、Goatanti-RabbitIgG(H+L)Secondaryantibody、Rabbitanti-GoatPolyclonal(HRP)Antibody)杂交→T-TBS 漂洗。采用 SuperSignal® WestDuraExtendedDurationSubstrate,按说明书制备约 1mlECL 工作液,室温孵育转印膜,去除多余 ECL 试剂,予以保鲜膜密封,然后在暗盒中放上 X-rayfilm 曝光 5~10 m 后进行显影和定影。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行处理,计量资料予以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料予以率(%)表示。计量资料组间比较予独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较予卡方检验,组内比较予以秩合检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间机械性缩足阈值变化 模型组第 7 d 即出现机械性缩足阈值下降($P < 0.05$),并随着时间延长逐渐加重,第 21、28 d 显著下降,与空白组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。加味黄芪桂枝五物汤组及 GSH 组优于模型组($P < 0.05$),且加味黄芪桂枝五物汤组优于 GSH 组($P < 0.05$),表明其可降低 OIPN 引起的大鼠机械性缩足阈值且优于 GSH。见图 1。

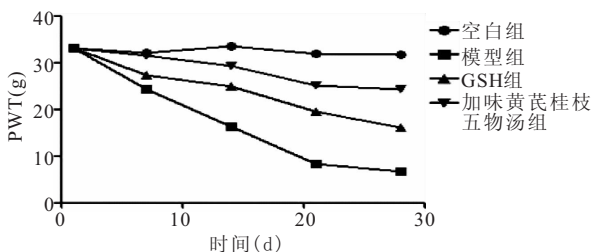


图 1 加味黄芪桂枝五物汤对大鼠机械性缩足反射阈值的影响

Figure 1 Effect of Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on the threshold of mechanical foot contraction reflex in rats

2.2 各组大鼠脊髓过氧化酶活性及产物含量 第 28 d 测各组 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量,结果显示模型组 SOD、GSH-Px 活性显著低于空白组,MDA 含量显著高于空白组(均 $P < 0.01$),表明 OIPN 存在显著的氧化应激状态导致 DRG 损伤;加味黄芪桂枝五物汤组及 GSH 组在 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量均优于模型组($P < 0.01$),加味黄芪桂枝五物汤组 SOD、GSH-Px 活性及 MDA 含量与 GSH 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),表明加味黄芪桂枝五物汤可减轻奥沙利铂引起的大鼠脊髓氧化应激反应,与

GSH 能力相当。见表 1。

表 1 各组大鼠脊髓过氧化相关酶活性及产物含量比较(U/mg)

Table 1 Comparison of activity and product content of peroxidation related enzymes in rat spinal cord

分组	编号	SOD	GSH-Px	MDA
空白组	鼠 1	16.371	169.297	1.836
	鼠 2	15.758	165.022	1.713
	鼠 3	15.684	161.897	1.639
	鼠 4	16.879	163.723	1.508
	鼠 5	15.432	168.681	2.002
模型组	鼠 1	8.425 ^①	64.283 ^①	8.447 ^①
	鼠 2	8.197 ^①	67.498 ^①	8.269 ^①
	鼠 3	7.631 ^①	62.347 ^①	8.092 ^①
	鼠 4	7.986 ^①	63.011 ^①	9.019 ^①
	鼠 5	9.144 ^①	68.996 ^①	7.552 ^①
GSH 组	鼠 1	12.902 ^②	85.306 ^②	5.251 ^②
	鼠 2	12.814 ^②	87.931 ^②	5.384 ^②
	鼠 3	16.357 ^②	82.641 ^②	5.397 ^②
	鼠 4	19.445 ^②	83.675 ^②	6.258 ^②
	鼠 5	11.025 ^②	89.247 ^②	6.186 ^②
加味黄芪桂枝五物汤组	鼠 1	10.145 ^②	101.069 ^②	3.792 ^②
	鼠 2	10.093 ^②	106.294 ^②	3.914 ^②
	鼠 3	9.268 ^②	105.687 ^②	3.694 ^②
	鼠 4	8.692 ^②	103.679 ^②	4.028 ^②
	鼠 5	12.068 ^②	108.278 ^②	3.842 ^②

注:与空白组相比,① $P < 0.01$;与模型组相比,② $P < 0.01$

2.3 各组大鼠 DRG 细胞的 ROS 生成影响 第 28 d 取出大鼠 L4-5 背根神经节,经处理后于显微镜观察并计量荧光强度来评定各组 ROS 生成的影响,结果显示 GSH 组及加味黄芪桂枝五物汤组荧光强度显著低于模型组($P < 0.01$),GSH 组与加味黄芪桂枝五物汤组相比二者荧光强度差异无统计学意义($P > 0.05$),表明加味黄芪桂枝五物汤可降低 OIPN 大鼠 DRG 细胞 ROS 生成,见图 2。

2.4 加味黄芪桂枝五物汤对 DRG 细胞 P53 蛋白表达的影响 加味黄芪桂枝五物汤对线粒体凋亡关键蛋白 P53 表达的影响,分离 L4-5 DRG,加味黄芪桂枝五物汤可以显著降低 P53 蛋白的表达($P < 0.01$),GSH 组与加味黄芪桂枝五物汤组曝光强度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果提示抑制 P53 的表达,可能是加味黄芪桂枝五物汤减少背根神经节损伤预防 OIPN 的重要机制。见图 3、图 4。

2.5 加味黄芪桂枝五物汤对 DRG 细胞 P53-Bax 信号通路关键蛋白表达的影响 为进一步了解 P53 通路相关的线粒体凋亡途径在加味黄芪桂枝五物汤防治 OIPN 的作用机制,对 P53 相关蛋白的表达进行进一步研究,发现加味黄芪桂枝五物汤可以显著降低 P53-Bax 通路 Bax 及 Caspase-3 蛋白的表达,提高 Bcl-2 蛋白的表达($P < 0.01$),GSH 组与加味黄芪桂枝五

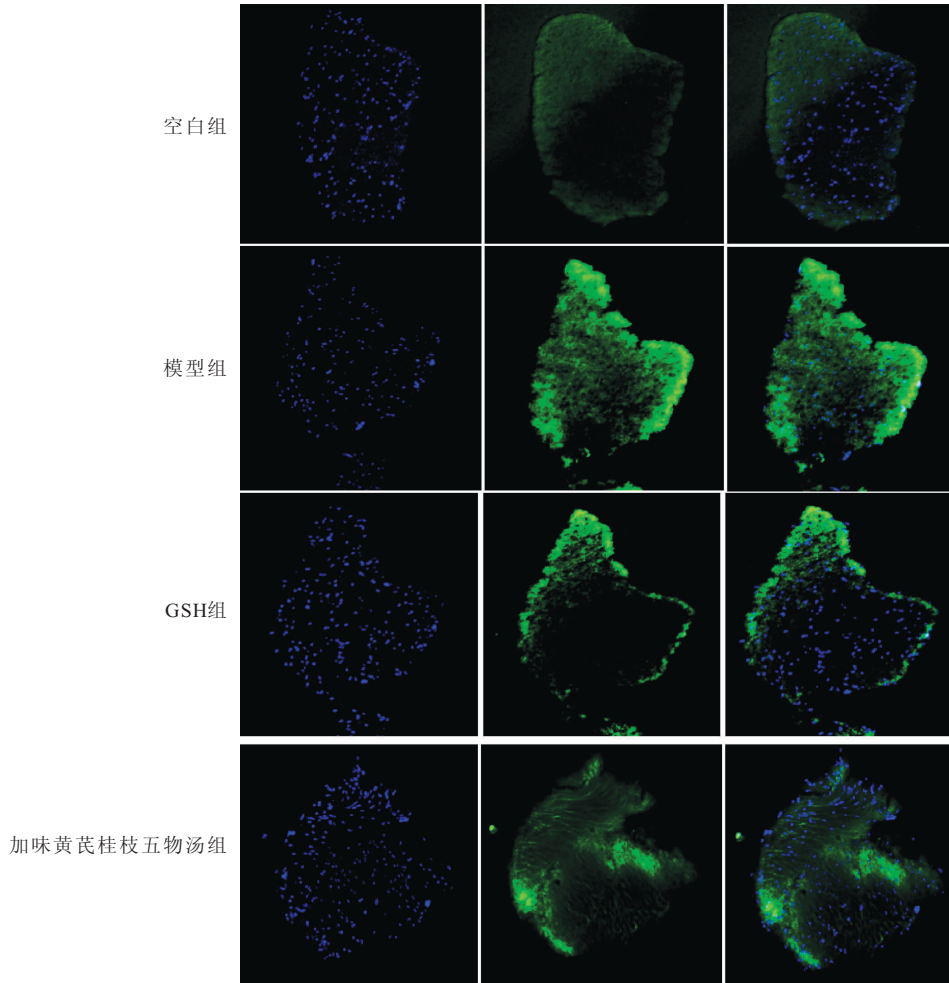


图 2 各组大鼠 DRG 细胞的 ROS 生成的影响

Figure 2 Effect of Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on ROS production of DRG cells

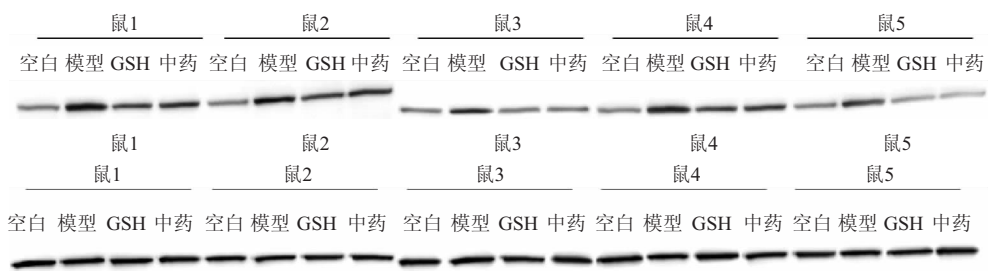


图 3 加味黄芪桂枝五物汤对 DRG 细胞 P53 蛋白表达的影响

Figure 3 Effect of Modified Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on P53 protein expression in DRG cells)

编号	鼠1				鼠2				鼠3				鼠4				鼠5				P			
加样孔	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	空白	模型	GSH	中药
组别	空白	模型	GSH	中药	空白	模型	GSH	中药	空白	模型	GSH	中药	空白	模型	GSH	中药	空白	模型	GSH	中药				
p53 曝光强度	0.191	0.675	0.327	0.417	0.183	0.648	0.331	0.452	0.124	0.698	0.367	0.412	0.097	0.725	0.325	0.462	0.125	0.712	0.312	0.487	$P<0.01$	$P<0.01$		
GAPDH 曝光强度	0.971	0.976	0.928	0.903	0.871	0.925	0.938	0.955	0.957	0.976	0.894	0.857	0.878	0.915	0.867	0.958	0.896	0.998	0.935	0.947	$P>0.05$	$P>0.05$		

图 4 各组 DRG 细胞 P53 蛋白表达曝光强度比较

Figure 4 Comparison of exposure intensity of P53 protein expression in DRG cells of each group

物汤曝光强度相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结果提示 P53-Bax 通路受抑制,可能是加味黄芪桂枝五

物汤抑制背根神经节线粒体凋亡的重要机制。见图 5、图 6。

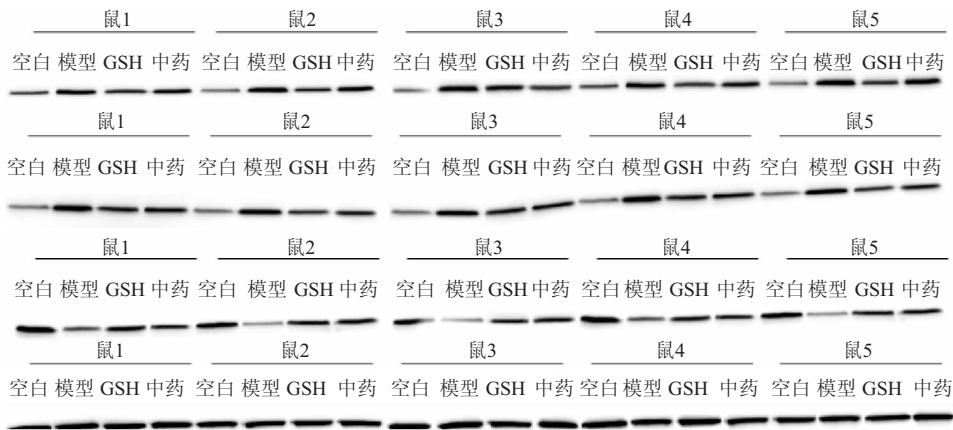


图 5 加味黄芪桂枝五物汤对 DRG 细胞 P53-Bax 信号通路关键蛋白表达的影响

Figure 5 Effect of Jiawei Huangqi Guizhi Wuwu Decoction on the expression of key proteins of P53 Bax signal pathway in DRG cells

编号	鼠1				鼠2				鼠3				鼠4				鼠5				P	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
Bax	0.191	0.675	0.327	0.417	0.183	0.648	0.331	0.452	0.124	0.698	0.367	0.412	0.097	0.725	0.325	0.462	0.125	0.712	0.312	0.487	P<0.01	P<0.01
caspase-3	0.157	0.668	0.284	0.416	0.132	0.627	0.252	0.385	0.157	0.711	0.312	0.387	0.178	0.728	0.285	0.458	0.169	0.698	0.247	0.412	P<0.01	P<0.01
Bcl-2	0.614	0.137	0.449	0.325	0.592	0.105	0.436	0.387	0.612	0.099	0.471	0.389	0.657	0.157	0.498	0.372	0.513	0.168	0.425	0.302	P<0.01	P<0.01
GAPDH	0.971	0.976	0.928	0.930	0.871	0.925	0.938	0.955	0.957	0.976	0.894	0.857	0.878	0.915	0.867	0.958	0.896	0.998	0.935	0.947	P>0.05	P>0.05

图 6 各组 DRG 细胞 P53-Bax 信号通路关键蛋白表达曝光强度比较

Figure 6 Comparison of exposure intensity of key protein expression of P53-Bax signal pathway in DRG cells of each group

3 讨论

2020 年,全球新发癌症约 1900 万,我国的新发癌症病例也达到了 450 万^[7-8],需要一线化疗的患者数量将增加 53%,从 2018 年的 980 万增加到 2040 年的 1500 万^[9]。化疗导致的 CIPN 是临床常见的药物剂量限制性不良反应,因此,CIPN 的发病将大大增加。CIPN 发生率较高,在所有患者中大于 60%,长期遭受 CIPN 折磨的患者约有 20%~30%^[10-11]。奥沙利铂在消化系统肿瘤中广泛使用,尤其是结直肠癌的化疗中尤为重要,但对于使用奥沙利铂化疗的患者,发生 OIPN 的几率远高于其他药物,可达到 76%~90%^[12-13]。OIPN 的发生导致了部分患者不得不减少奥沙利铂的用量甚至停药,严重影响了患者的生存及生活质量,增加了社会及家庭负担。

OIPN 的发生机制尚不明确,虽然目前国内外开展了多种药物防治 OIPN 的临床研究,如钙镁合剂、普瑞巴林、神经节苷脂、乙酰-L-左旋肉碱、甲钴胺、加巴喷丁、维生素 E、钙锰福地吡等,但仍无明确的防治效果,且部分药物可能出现不可预测的风险甚至导致肿瘤进展^[14-16]。因 OIPN 发生后尚无有效逆转方法,目前国内外指南无推荐使用的预防药物^[2]。

黄芪桂枝五物汤出自《金匱要略》,由黄芪、桂枝、白芍、生姜、大枣组成,是治疗的血痹的特效方,具有

益气温经、和营通痹的传统功效,多项研究表明其可降低急、慢性 OIPN 的发生率并减轻其引起的麻木、疼痛、冷刺激过敏等相关症状,可修复 OIPN 所致的大鼠背根神经节的损伤^[17-19]。因 OIPN 属血痹气虚血瘀型,手术及化疗可导致血虚,加味黄芪桂枝五物汤为黄芪桂枝五物汤加用当归组成,是治疗 OIPN 经验方。在临床观察有效的基础上,本人前期开展了加味黄芪桂枝五物汤预防 OIPN 的多中心 RCT 研究,共纳入 56 例大肠癌根治术后辅助化疗患者,结果显示加味黄芪桂枝五物汤可减轻 OIPN 症状,并可推迟慢性疼痛出现的时间,减轻奥沙利铂引起的外周神经损伤^[20]。

DRG 是四肢感觉传导的初级神经元,具有传输和调节机体感觉、接受和传导伤害性感受的功能。奥沙利铂主要是通过损伤 DRG 上感觉神经元,其发生率及病情程度与剂量强度、累积剂量、治疗进度、给药持续时间等密切关^[21-22]。铂类药物可通过破坏 DRG 线粒体结构和生物能量学、增加硝基氧化应激和改变线粒体运输、分裂、融合和有丝分裂吞噬而导致周围感觉神经线粒体损伤,从而出现相关的周围神经毒性症状^[23-24]。铂类是通过何途径损伤 DRG 的线粒体,研究^[25-27]显示多个途径可能参与了 DRG 线粒体损伤,其中 P53-Bax 通路是 DRG 线粒体损伤中重要的途径。

目前针对 DRG 细胞凋亡保护研究极少,尤其是基于 P53-Bax 通道暂无系统研究,本实验为预防 OIPN 这一肿瘤治疗领域难点提供新的思路,也为预防 OIPN 的药物研发奠定一定基础,但加味黄芪桂枝五物汤如何调控 P53-Bax 通道,抑制氧化应激与抑制 P53-Bax 通道是否相关,这些问题尚不清楚,需进一步研究明确。

本实验成功建立 OIPN 模型,并从氧化应激及 P53-Bax 通道介导的线粒体损伤途径共同探讨了加味黄芪桂枝五物汤对 OIPN 的防治作用,结果显示加味黄芪桂枝五物汤可降低 OIPN 引起的大鼠机械性缩足阈值且优于 GSH;降低 OIPN 大鼠 DRG 细胞 ROS 生成,减轻奥沙利铂引起的大鼠脊髓氧化应激反应;抑制 P53 的表达,降低 P53-Bax 通路 Bax 及 Caspase-3 蛋白的表达,提高 Bcl-2 蛋白的表达。结果表明加味黄芪桂枝五物汤可通过减轻奥沙利铂引起的大鼠脊髓氧化应激反应,并通过 P53-Bax 通路减轻线粒体损伤从而防治 OIPN。

4 结论

本研究结果提示,加味黄芪桂枝五物汤可通过抗氧化应激及抑制 P53-Bax 通路诱导的 DRG 细胞线粒体损伤来预防 OIPN。

【参考文献】

- ANDREAS A. Updates on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity (OXAIPN)[J]. *Toxics*, 2015,3(2):187-197.
- COLVIN L A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? [J]. *PAIN*, 2019,160(Suppl 1):S1-S10.
- Cheng X L, Liu H Q, Wang Q, *et al*. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and complementary and alternative medicines: progress and perspective[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015,23(6):234.
- 马骏,魏国利,朱梁军,等.加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂神经毒性多中心、随机、双盲、对照临床研究[J].*世界科学技术-中医药现代化*,2019,21(7):1501-1510.
- AGNES J P, SANTO S V, NEVES R, *et al*. Antioxidants Improve Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Tumor-Bearing Mice Model: Role of Spinal Cord Oxidative Stress and Inflammation[J]. *Journal of Pain*, 2021,22(8):996-1013.
- CHENG X, HUO J, WUGUANG L U, *et al*. Herbal Medicine AC591 Prevents Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Animal Model and Cancer Patients[J]. *Front Pharmacol*, 2017,8:344.
- CANCER I AFR O. IARC Biennial Report 2020-2021[M]. World Health Organization, 2022.
- ORGANIZATION WH. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention[M]. World Health Organization, 2019.
- WILSON B E, JACO B S, YAP M L, *et al*. Estimates of global chemotherapy demand and correspond in physician work for requirements for 2018 and 2040: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(6):769-780.
- STAFFNP, GRISOL D A, GRISOL D W, *et al*. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review[J]. *Ann Neurol*, 2017,81(6):772-781.
- MAJ, KAVELAARSA, DOUGHERTY M, *et al*. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source[J]. *Cancer*, 2018,124(11):2289-2298.
- ARGYRIOU A A. Updates on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity (OXAIPN)[J]. *Toxics*, 2015,3(2):187-197.
- PALUGULL A S, DKHAR S A, KAYAL S, *et al*. Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy in South Indian Cancer Patients: A Prospective Study in Digestive Tract Cancer Patients[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2017,38(4):502-507.
- BAKOGEOGOS M, GEORGOULIAS V. Risk-reduction and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017,17(11):1045-1060.
- HERSHMAN D L, LACCHETTI C, DWORKIN R H, *et al*. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(18):1941-1967.
- MAJITHIA N, TEMKIN S M, RUDDYK J, *et al*. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons[J]. *Support Care Cancer*, 2016,24(3):1439-1447.
- 徐成兴,胡新民,徐森华.加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂致周围神经毒性的临床观察[J].*上海中医药杂志*,2017,51(1):53-54.
- 霍介格,胡莹,杨杰,等.黄芪桂枝五物汤对化疗致大鼠周围神经损伤的作用[J].*中医杂志*,2012,23:2031-2034.
- CHENG X, HUO J, WANG D, *et al*. Herbal Medicine AC591 Prevents Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Animal Model and Cancer Patients[J]. *Front Pharmacol*, 2017,8:344.
- 马骏.加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂神经毒性多中心、随机、双盲、对照临床研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- FUJITA S, HIROTA T, SAKIYAMA R, *et al*. Identification of drug transporter contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *J Neurochem*, 2019,148(3):373-385.
- NISHIDA K, TAKEUCHIK, HOSODA A, *et al*. Ergothioneine ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats[J]. *Life Sci*, 2018,15(207):516-524.
- DOYLE T M, SALVEMINI D. Mini-Review: Mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2021,760:136087.
- HUS, HUANG K M, ADAMSE J, *et al*. Recent Developments of Novel Pharmacologic Therapeutics for Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019,25(21):6295-6301.
- WEI H, QUL, DAI S, *et al*. Structural insight into the molecular mechanism of p53-mediated mitochondrial apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2021,12(1):2280.
- MAJ, TRINH R T, MAHANTID, *et al*. Cell-specific role of histone deacetylase 6 in chemotherapy-induced mechanical allodynia and loss of intraepidermal nerve fibers[J]. *Pain*, 2019,160(12):2877-2890.
- MAJMA, MAJ, KRUKOWSKI K N, *et al*. Inhibition of Mitochondrial p53 Accumulation by PFT-μ Prevents Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017,10:108.