黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂相关神经毒性临床观察研究

曹燕青[a]，陈英[b*]（广东药科大学附属第一医院，a.肿瘤科，b.超声科，广东 广州 510080）

摘要：目的 探讨在接受奥沙利铂辅助化疗的结直肠癌患者中，黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂相关外周神经毒性的治疗疗效。**方法** 纳入2022年3月～2024年12月在某院接受mFOLFOX6辅助化疗的结直肠癌患者共42例，对照组（21例）仅接受化疗，试验组（21例）在化疗的同时配合服用黄芪桂枝五物汤4个周期。采用CTCAE V4.0标准评估奥沙利铂相关外周神经毒性，主要研究终点为3级及以上外周神经毒性的发生率。**结果** 试验组和对照组3级及以上感觉异常发生率分别为23.8% *vs.* 57.1%（P=0.03）；3级及以上外周感觉神经障碍发生率分别为19.1% *vs.* 47.6%（P=0.04），差异具有统计学意义。**结论** 化疗期间同步服用黄芪桂枝五物汤能有效防治奥沙利铂的感觉异常和外周感觉神经障碍。

关键词：结直肠癌；奥沙利铂；外周神经毒性；黄芪桂枝五物汤

中图分类号：R979　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0462-05

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.010

Clinical Observational Study on *Huangqi Guizhi Wuwu* Decoction Treating the Neuropathy Caused by Oxaliplatin in Colorectal Cancer

CAO Yanqing[a], CHEN Ying[b*] (*a.Department of Oncology, b.Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong* 510080, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the therapeutic effect of *Huangqi Guizhi Wuwu* decoction on oxaliplatin-related peripheral neurotoxicity in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy. **METHODS** A total of 42 colorectal cancer patients who received mFOLFOX6 adjuvant chemotherapy in a hospital from March 2022 to December 2024 were enrolled in this study. They were randomly divided into two groups (n=21 each). The control group was treated with chemotherapy alone, while the experimental group received *Huangqi Guizhi Wuwu* decoction for 4 cycles concurrently with chemotherapy. The CTCAE V4.0 standard was used to evaluate oxaliplatin-related peripheral neurotoxicity, and the primary study endpoint was the incidence of grade 3 and above peripheral neurotoxicity. **RESULTS** The incidences of grade 3 or higher peripheral paresthesia in the experimental group and the control group were 23.8% *vs.* 57.1% (P=0.03). The incidences of grade 3 and above peripheral sensory neuropathy were 19.1% *vs.* 47.6% (P=0.04), with statistically significant differences observed between the two groups. **CONCLUSION** Taking *Huangqi Guizhi Wuwu* decoction simultaneously during chemotherapy can effectively prevent and treat oxaliplatin-induced peripheral paresthesia and peripheral sensory neuropathy.

KEYWORDS: colorectal cancer; oxaliplatin; peripheral neurotoxicity; *Huangqi Guizhi Wuwu* decoction

结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，在我国，结直肠癌的发病率已经跃居第2位，死亡率位于第4位[1]，严重威胁着人们的生命健康。随着医学的不断进步，化疗成为治疗结直肠癌的重要手段之一，奥沙利铂作为治疗结直肠癌的主要化疗药物，新辅助、辅助及晚期肠癌的治疗中被广泛应用[2]。然而，奥沙利铂相关外周神经毒性是其剂量限制性毒性[3]。随着累积剂量的增加及治疗强度的增强，外周神经毒性发生率显著升高[4]，结直肠癌患者在化疗期间约80%的患者会出现不同程度的外周神经毒性，3级外周神经毒性发生率达40%～50%[5,6]，影响患者日常生活质量，还可能限制化疗药物的使用剂量和疗程，进而影响治疗效果。因此，亟需寻找有效的治疗手段来缓解奥沙利铂相关的外周神经毒性，以改善患者的生活质量和治疗依从性。

基金项目：广东省中医药局科研项目（20221224）；广东省医学科学技术研究基金（B2022050）；广东省中医药局科研项目（20252022）

作者简介：曹燕青，主治医师，研究方向：肿瘤放化综合治疗　　***通信作者：**陈英，主治医师，研究方向：常见恶性肿瘤超声诊断、肌骨、浅表组织及心脏超声，E-mail：chenyingjx.2010@163.com

中医药作为我国传统医学手段，为解决这一问题提供了新的思路。黄芪桂枝五物汤是源于汉代张仲景《金匮要略》的经典名方，由黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣五味药材组成。现代药理学研究表明，黄芪桂枝五物汤具有多种药理作用，如抗炎、抗氧化、调节免疫等，这些作用与缓解神经毒性也潜在密切相关。近年来，越来越多的研究发现黄芪桂枝五物汤对化疗药物引起的神经毒性具有显著的缓解作用[7,8]。本研究前瞻性纳入某院初治需行奥沙利铂方案治疗的结直肠癌患者，探讨黄芪桂枝五物汤预防奥沙利铂神经毒性的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入根治性手术后的高危Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌患者，采用随机数表法进行随机分组，按1∶1随机分为两组，试验组接受常规mFOLFOX6方案辅助化疗6个月，同时配合口服黄芪桂枝五物汤中药治疗4个疗程；对照组仅常规接受mFOLFOX6方案辅助化疗6个月。主要研究终点为治疗结束后出现3度及以上神经毒性患者的比例，次要终点包括两组治疗相关不良反应发生率。本研究已通过该院伦理审查[医伦审【2021】第(76)号]。

1.2 入排标准

入组标准：①年龄18~70周岁；②病理确诊为结直肠癌；③已根治性手术，术后病理分期为高危Ⅱ期或Ⅲ期(根据美国AJCC/UICC结直肠癌TNM分期系统第八版)；④既往未接受过针对结直肠癌全身系统性治疗(包括全身化疗、分子靶向药物治疗)；⑤有双药有辅助化疗指征且愿意接受辅助化疗；⑥重要器官功能良好(包括血常规、肝肾功能、凝血功能可耐受化疗)，ECOG评分为0~1分。排除标准：①术后存在肠梗阻；②既往存在外周神经病变，手足麻木；③首次研究药物给药前6个月内发生过心肌梗塞、控制不良的心律失常；④已知对奥沙利铂、5Fu或黄芪桂枝五物汤成分存在超敏反应；⑤妊娠期或哺乳期女性；⑥既往接受过新辅助治疗；⑦患者其他可能引起外周神经病变药物或应用营养神经药物。

1.3 治疗方案

辅助化疗方案mFOLFOX6方案[化疗第1天：奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)85 mg·m^{-2}，亚叶酸钙(哈尔滨三联药业股份有限公司)400 mg·m^{-2}，5-氟尿嘧啶(上海旭东海普药业有限公司)400 mg·m^{-2}推注，随后5-氟尿嘧啶2 400 mg·m^{-2}持续泵注46~48 h]，每2周1个疗程，辅助化疗共6~12个疗程。黄芪桂枝五物汤主要成分：黄芪(9 g)、桂枝(9 g)、芍药(9 g)、生姜(18 g)、大枣(10枚)。用法及使用疗程：化疗第1天开始服用，水煎服，每天2次(早晚各1次)，连续服用2周后间隔2周为1个疗程，共服用4个疗程。

1.4 神经毒性分级评估标准

(1)每个周期化疗期间进行急性神经毒性的评价，表现为冷刺激诱发的肢端麻木感，或者出现急性喉痉挛，呼吸困难。采用奥沙利铂Levi专用感常见神经毒性分级标准，评估累积慢性外周神经毒性。0级：无；1级：感觉异常或感觉迟钝，1周内可完全消退；2级：感觉异常或感觉迟钝，21 d内可完全消退；3级：感觉异常或感觉迟钝，21 d内不能完全消退；4级：感觉异常或感觉迟钝，伴有功能障碍。

(2)外周神经毒性的评估采用CTCAE V4.0版本评估标准，分为5个维度，感觉迟钝、神经痛、感觉异常、外周运动神经障碍和外周感觉神经障碍。其中感觉迟钝、神经痛和感觉异常分为1~3级，1级为轻度症状，2级为中度感觉变化，影响工具性日常活动，3级为重度感觉变化，影响日常生活活动。外周运动神经障碍和外周感觉神经障碍分为1~5级，1级为无症状或轻度症状，2级为中度症状，3级为重度症状，影响日常生活，4级为危及生命需紧急治疗，5级为死亡。

1.5 其余相关不良反应评估标准

其他血液学毒性和非血液学毒性，采用CTCAE V4.0版本评估标准，主要包括骨髓抑制、消化道反应。

1.6 统计学处理方法

应用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析，基线一般资料的比较，对连续性变量资料比较采用独立样本t检验或方差分析(One-Way Anova)，计数资料的比较采用卡方检验；对不同级别不良反应发生率的比较采用卡方检验，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况分析

从2022年3月~2024年12月，纳入42例结直肠腺癌根治术后患者，化疗联合黄芪桂枝五物汤组21例，

单纯化疗组21例。其中男性30例(71.4%),女性12例(28.6%);中位年龄55岁(35~70岁),结肠癌34例(81.0%),直肠癌8例(19.0%),术后病理分期为高危Ⅱ期15例(35.7%),Ⅲ期患者27例(64.3%)。接受mFOLFOX6方案辅助化疗的中位周期数为8周期(6~12周期)。两组患者基本信息见表1,患者基线信息基本平衡,差异无统计学意义。

表1　患者基本临床信息[*n*(%)]

特征	全组(*n*=42)	试验组(*n*=21)	对照组(*n*=21)	*P*值
性别				0.49
女	12(28.6)	7(33.3)	5(23.8)	
男	30(71.4)	14(66.7)	16(76.2)	
年龄				
中位数(范围)	55(35~70)	54(35~68)	55(36~70)	0.65
肿瘤部位				
结肠癌	34(81.0)	16(76.2)	18(85.7)	0.44
直肠癌	8(19.0)	5(23.8)	3(14.3)	
术后病理分期				
Ⅱ期	15(35.7)	7(33.3)	8(38.1)	0.75
Ⅲ期	27(64.3)	14(66.7)	13(61.9)	
化疗疗程				
中位数(范围)	8(6~12)	8(6~12)	8(6~12)	0.68

2.2　外周神经毒性评估

两组出现急性神经毒性的患者共7例,其中试验组1例(4.8%),对照组6例(28.6),两组差异有统计学意义(P = 0.04),主要表现为接受寒冷刺激后诱发四肢末梢麻木感,未出现急性喉头痉挛,呼吸困难。

根据奥沙利铂Levi专用感常见神经毒性分级标准,累积的1~4慢性神经毒性,试验组中,累积性神经毒性共14例,发生率66.7%,其中1级5例,2级4例,3级3例,4级2例,主要表现为四肢麻木感,感觉迟钝及针刺感,影响肢体活动功能,部分症状持续超过21天。在对照组中,累积的各级神经毒共16例,发生率76.2%,其中1级2例,2级2例,3级8例,4级4例,两组各级神经毒性发生率差异无统计学意义,结果见表2。

表2　两组外周神经毒性发生率[*n*(%)]

外周神经毒性	全组(*n*=42)	试验组(*n*=21)	对照组(*n*=21)	*P*值
急性神经毒性	7(16.7)	1(4.8)	6(28.6)	0.04
慢性神经毒性	30(71.4)	14(66.7)	16(76.2)	0.49
1级	7(33.3)	5(23.8)	2(9.5)	0.21
2级	6(14.3)	4(19.1)	2(9.5)	0.38
3级	11(26.2)	3(14.3)	8(38.1)	0.08
4级	6(14.3)	2(9.5)	4(19.1)	0.38

通过CTCAE V4.0评估外周神经毒性,5个维度的评估中,试验组和对照组3级及以上感觉异常发生率分别为23.8% *vs*. 57.1%(P=0.03),差异有统计学意义;3级及以上外周感觉神经障碍发生率分别为19.1% *vs*.47.6%(P=0.04),差异有统计学意义。而3级及以上感觉迟钝、神经痛和外周运动神经障碍发生率两组差异无统计学意义,结果见表3。

表3　发生3级及以上外周神经毒性的比例[*n*(%)]

外周神经毒性评估	试验组(*n*=21)	对照组(*n*=21)	*P*值
感觉迟钝	3(14.3)	7(33.3)	0.15
神经痛	2(9.5)	4(19.1)	0.38
感觉异常	5(23.8)	12(57.1)	0.03
外周运动神经障碍	2(9.5)	3(14.3)	0.63
外周感觉神经障碍	4(19.1)	10(47.6)	0.04

2.3　其余化疗相关不良反应

根据CTCAE V4.0,其他化疗相关不良反应,骨髓抑制(如中性粒细胞下降或血小板下降),消化道反应(如恶心、呕吐、腹泻、黏膜炎等),两组发生率相近(表4),差异无统计学意义(P>0.5),提示黄芪桂枝五物汤不会增加化疗中相关不良反应,安全可控。

表4　其他化疗相关不良反应

不良反应	试验组(*n*=21)		对照组(*n*=21)		*P*值*
	任何级别	3~4级	任何级别	3~4级	
中性粒细胞减少	9(42.6)	3(14.3)	10(47.6)	4(19.1)	0.68
血小板下降	10(47.6)	2(9.5)	14(66.7)	3(14.3)	0.63
恶心	14(66.7)	4(19.1)	18(85.7)	7(33.3)	0.29
呕吐	10(47.6)	1(4.8)	12(57.1)	2(9.5)	0.55
腹泻	17(81.0)	4(19.1)	14(66.7)	2(9.5)	0.38
黏膜炎	12(57.1)	2(9.5)	18(85.7)	4(19.1)	0.38

注:*两组3~4级AE的比较。

3 讨论

本研究表明，结直肠癌患者，在术后奥沙利铂辅助化疗期间，联合黄芪桂枝五物汤，具有潜在改善患者外周神经毒性的作用。

奥沙利铂是第三代铂类制剂，在消化系统肿瘤中是疗效较好且较为重要的药物，其血液学毒性和消化道反应相对可控，但外周神经毒性是其主要的剂量限制性毒性[9]。外周神经毒性与累积剂量密切相关，在剂量达到800 mg·m^{-2}时发生率接近35%，主要表现为手足麻木、肢体末梢感觉减退或缺失，严重时可能影响肢体功能。大多数在初始治疗4~6个月后出现，累积剂量越高，感觉障碍持续时间越长。通常在停药物可逐渐恢复，但3级及以上神经毒性，恢复较慢。

本研究中，联合黄芪桂枝五物汤，急性神经毒性的发生率显著下降。目前奥沙利铂引起的周围神经毒性机制尚不完全明确，其可能原因是多方面的，包括线粒体功能障碍和活性氧产生，导致细胞凋亡和神经病变[10]；离子通道功能障碍[11]，奥沙利铂代谢产物草酸盐，经涉及钙离子的途径改变电压门控钠通道的功能，使钠通道失衡，导致轴突短暂过度兴奋，导致毒性钙离子积聚，造成轴突损伤；背根神经节和外周神经出现促炎反应，引发神经炎症等[12,13]。联合黄芪桂枝五物汤，潜在改善了急性的外周神经炎症反应，降低了急性神经性的发生率。

既往有多项研究尝试探索预防或治疗奥沙利铂相关外周神经毒性，包括采用维生素B_6，钙镁联合输注[14]或联合口服塞来昔布[15]，均未能减少或减轻外周神经毒性。另1项Ⅲ期前瞻性临床研究，纳入196例结直肠癌根治术后患者，拟在奥沙利铂辅助化疗期间联合神经节苷脂预防外周神经毒性的发生[16]，同样未达到预期疗效，两组神经毒性发生率及严重程度相当。

从中医学角度，奥沙利铂所致周围神经毒性属痹症范畴，主要病机为气滞血瘀、气血亏虚，进而导致肢体失于濡养，出现肢体麻木的症状。化疗药毒性损伤机体，化疗后患者多感乏力，是其气血损伤表现。遇冷时麻木感加重，主要病机是外感寒邪，寒主收引凝滞，可加重血瘀。

而研究中采用的黄芪桂枝五物汤是治疗血痹的经典处方，出自《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》："血痹阴阳俱微，寸口关上微，尺中小紧，外证身体不仁，如风痹状也，黄芪桂枝五物汤主之"。益气温经、和营通痹。方中黄芪益气固卫、振奋阳气为君药，桂枝温经通阳、协黄芪达表而运行气血为臣药，芍药养血和营为佐药，生姜祛散风邪、大枣调和营卫为使药。因而黄芪桂枝五物汤具有益气通经、活血通痹的功效，是治疗痹证的经典方剂，对于皮肤炎、周围神经炎及中风后遗症也有显著疗效。在本研究中，黄芪桂枝五物汤对外周神经毒性的改善，主要是降低感觉异常和外周感觉神经障碍。现代药理实验研究，通过体内试验发现，黄芪桂枝五物汤能显著降低化疗诱导的外周神经病理性疼痛大鼠血清中TNF-α、IL-1β和IL-6水平。抑制MAPK信号通路相关蛋白表达，进而降低下游蛋白c-Fos、CREB和NF-κB的表达，证明黄芪桂枝五物汤通过TNF-α/IL-1β/IL-6/MAPK/NF-κB信号通路，对抗神经细胞损伤，降低痛觉过敏，预防和修复奥沙利铂在神经细胞中的损伤[17]。另有1项研究通过粪菌移植和抗生素预处理实验，证明黄芪桂枝五物汤可恢复肠道菌群的组成，通过动态调节肠道菌群稳态，改善肠道屏障功能的完整性，减少血清中脂多糖的积累以及结肠、血清和背根神经节中相关炎症蛋白的水平，从而预防慢性神经病理性疼痛[7]，这与奥沙利铂神经毒性潜在通路存在直接相关。也有研究表明，黄芪桂枝五物汤可加快血流速度、降低血液黏稠度，使细胞解聚，减少周围渗出的作用，对血液流变学有明显改善作用[18]。

奥沙利铂的神经毒性出现与剂量累积相关，也与外界冷刺激的接触存在相关性。在本研究中，针对术后辅助化疗患者，总治疗疗程是在6个月内。奥沙利铂停药后神经毒性大多可逐渐缓解，但出现3级及以上的毒性需要较长时间缓解或可能无法缓解，所以需要在奥沙利铂暴露期间，加强预防。在化疗过程中，与同期仅接受化疗的对照组相比，配合黄芪桂枝汤口服的试验组患者3级及以上周围神经毒性发生率显著降低，结果表明黄芪桂枝汤对于预防和治疗奥沙利铂所引起的周围神经毒性具有一定的临床效果，值得在临床实践中推广应用。同样地，在对照组中也不是所有患者出现明显外周神经毒性，说明也存在个体差异。

然而，本研究最主要的局限性是纳入的样本数量相对有限，因此有必要在后续的研究中进一步扩大样本含量，以更全面、准确地评估黄芪桂枝五物汤在这一领域的应用价值。同时，针对不同的患者，评估鉴别不同中医症型，预测潜在能从黄芪桂

枝五物汤获益的患者，并根据症型，进行方剂的加减，才能使治疗更加精准有针对性。

参考文献

[1] 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.

[2] André T，Boni C，Mounedji-Boudiaf L，*et al*.Oxaliplatin，fluorouracil，and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer[J].N Engl J Med，2004，350(23)：2343-2351.

[3] Sioka C，Kyritsis A P. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents[J].Cancer Chemother Pharmacol，2009，63(5)：761-767.

[4] Grothey A. Oxaliplatin-safety profile：neurotoxicity[J].Semin Oncol，2003，30(4 Suppl 15)：5-13.

[5] 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.

[6] Grothey A，Sobrero A F，Shields A F，*et al*.Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J].N Engl J Med，2018，378(13)：1177-1188.

[7] Zhang Z W，Ye J，Liu X Y，*et al*.*Huangqi Guizhi Wuwu* decoction alleviates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy *via* the gut-peripheral nerve axis[J].Chin Med，2023，18(1)：114.

[8] 卢广英，王嘉昀，高祖，等.经典名方黄芪桂枝五物汤的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中国中药杂志，2023，48(20)：5438-5449.

[9] Misset J L. Oxaliplatin in practice[J].Br J Cancer，1998，77(S4)：4-7.

[10] Waseem M，Sahu U，Salman M，*et al*.Melatonin pre-treatment mitigates SHSY-5Y cells against oxaliplatin induced mitochondrial stress and apoptotic cell death[J]. PLoS One，2017，12(7)：e0180953.

[11] Di Cesare Mannelli L，Zanardelli M，Failli P，*et al*.Oxaliplatin-induced neuropathy：oxidative stress as pathological mechanism. Protective effect of silibinin[J].J Pain，2012，13(3)：276-284.

[12] Kobuchi S，Shimizu R，Ito Y. Semi-mechanism-based pharmacokinetic-toxicodynamic model of oxaliplatin-induced acute and chronic neuropathy[J].Pharmaceutics，2020，12(2)：125.

[13] Kang L M，Tian Y Y，Xu S L，*et al*.Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy：clinical features，mechanisms，prevention and treatment[J].J Neurol，2021，268(9)：3269-3282.

[14] Gamelin L，Boisdron-Celle M，Delva R，*et al*.Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions：a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer[J].Clin Cancer Res，2004，10(12 Pt 1)：4055-4061.

[15] Suwa Y，Watanabe J，Ota M，*et al*.Randomized phase II trial of the prophylactic use of celecoxib for the prevention of oxaliplatin-related peripheral vascular pain in Capeox（YCOG1205）[J]. Cancer Chemother Pharmacol，2019，83(3)：419-424.

[16] Wang D S，Wang Z Q，Chen G，*et al*.Phase III randomized，placebo-controlled，double-blind study of monosialotetrahexosylganglioside for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in stage II/III colorectal cancer[J].Cancer Med，2020，9(1)：151-159.

[17] Li M Z，Li Z，Ma X D，*et al*.*Huangqi Guizhi Wuwu* Decoction can prevent and treat oxaliplatin-induced neuropathic pain by TNFα/IL-1β/IL-6/MAPK/NF-kB pathway[J].Aging，2022，14(12)：5013-5022.

[18] Yu J L，Chen S S，Wei G L，*et al*.Efficacy and safety of *Huangqi Guizhi Wuwu* decoction for oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity：a systematic review and meta-analysis[J]. Altern Ther Health Med，2024，30(1)：446-453.

（收稿日期：2025-05-09；在线出版日期：2026-03-17）